

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM GAN C MẠN TÍNH PHÁC ĐỒ SOFOSBUVIR/DACLATASVIR Ở BỆNH NHÂN ĐỒNG NHIỄM HCV/HIV

Phạm Bá Hiền¹, Nguyễn Thái Minh¹,
Đương Quốc Bảo¹, Nguyễn Thị Hương Lan¹.

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả điều trị phác đồ Sofosbuvir/Dalatasvir ở đối tượng nhiễm HCV mạn tính đồng nhiễm HIV tại Bệnh viện đa khoa Đống Đa, Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả, tiến cứu 60 đối tượng đồng nhiễm HCV/HIV được điều trị phác đồ Sofosbuvir/Daclatasvir từ tháng 6 năm 2018 đến tháng 5 năm 2020. Kết quả: tại thời điểm kết thúc theo dõi, 100% bệnh nhân giai đoạn lâm sàng 1, các triệu chứng lâm sàng và nhiễm trùng cơ hội thay đổi rõ rệt ngay sau 4 tuần điều trị, 100% bệnh nhân theo dõi không có biểu hiện lâm sàng và nhiễm trùng cơ hội ngay tại T4 và ổn định các thời điểm sau đó. Số lượng tế bào CD4 trung bình tại thời điểm kết thúc theo dõi tăng rõ rệt với thời điểm bắt đầu điều trị ($p < 0,01$). Tải lượng HIV - RNA tại thời điểm kết thúc theo dõi nhóm xơ gan và viêm gan 100% đạt mức dưới ngưỡng phát hiện. Đáp ứng vi rút bền vững sau khi kết thúc điều trị 12 tuần (SVR 12) của cả 2 nhóm là 100%. Giá trị trung bình các enzym gan các thời điểm sau điều trị giảm so với thời điểm T0 ($p < 0,01$). 100% bệnh nhân có enzyme gan bình thường tại thời điểm SVR12. Chỉ số APRI giảm rõ rệt so với thời điểm T0 ($p < 0,01$); căn cứ vào kết quả Fibroscan, tỷ lệ viêm gan và xơ gan không đổi.

Từ khóa: Hiệu quả điều trị, phác đồ Sofosbuvir/Dalatasvir, viêm gan C mạn tính, đồng nhiễm HCV/HIV.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của tổ chức y tế thế giới năm 2013, ước tính có khoảng 150 triệu người nhiễm HCV mạn tính (khoảng 2,3%) trên toàn cầu, cao hơn 35,3 triệu người mắc HIV (khoảng 0,54%). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do liên quan tới các bệnh lý gan do nhiễm HCV chỉ khoảng 350,000 người/năm, trong khi đó tỷ lệ do nhiễm HIV chiếm 1,6 triệu người/năm^[1]. Do chung con đường lây truyền (qua đường tình dục, đường máu, từ mẹ sang con), tình trạng đồng nhiễm HCV và HIV ngày càng gia tăng trong các đối tượng có nguy cơ cao. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy, khoảng từ 7 - 30% người nhiễm HIV đồng nhiễm HCV, 6 -10% người nhiễm HCV có đồng

nhiễm HIV^[1]. Những năm gần đây, điều trị VGC mạn tính đã có những bước tiến nhảy vọt với sự ra đời của các thuốc kháng vi rút trực tiếp (DAAs). Một trong số các thuốc thuộc nhóm DAAs hiện đang được khuyến cáo nhiều trong hướng dẫn điều trị VGC mạn tính là daclatasvir (DAC) phối hợp với sofosbuvir (SOF).

Bệnh viện đa khoa Đống Đa quản lý và điều trị hàng trăm bệnh nhân nhiễm HIV. Trong đó, có những bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với **mục tiêu:** "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh viêm gan C mạn tính của phác đồ Sofosbuvir/Daclatasvir ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV, tại Bệnh viện đa khoa Đống Đa, Hà Nội".

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: 60 bệnh nhân HIV được chẩn đoán xác định đồng nhiễm viêm gan vi rút C mạn tính được điều trị phác đồ Sofosbuvir/Daclatasvir tại Bệnh viện đa khoa Đống Đa, Hà Nội.

¹Bệnh viện Đa khoa Đống Đa, Hà Nội.

Ngày nhận bài: 25/12/2020.

Ngày phân biệt xong: 31/12/2020.

Ngày duyệt đăng: 03/02/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Phạm Bá Hiền, Bệnh viện Đa khoa Đống Đa, Hà Nội.

Điện thoại: 0912072459.

E-mail: phambahien@yahoo.com

Thời gian nghiên cứu: tháng 6/2018 đến tháng 5/2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Tuổi \geq 18 tuổi

- Bằng chứng nhiễm vi rút viêm gan C mạn tính: thời gian nhiễm HCV > 6 tháng; có hoặc không có biểu hiện lâm sàng kèm theo anti - HCV dương tính và HCV - RNA dương tính^[2].

- Bệnh nhân có chẩn đoán xác định nhiễm HIV đã sử dụng thuốc ARV, hiện tại không có tác dụng không mong muốn của thuốc ARV và tải lượng HIV - RNA dưới ngưỡng ức chế (< 1000 bản sao/ml).

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân suy thận có mức lọc cầu thận < 30ml/phút.

- Phụ nữ có thai và cho con bú. Những đối tượng được chẩn đoán có hội chứng quên.

Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiến cứu mô tả.

- Tất cả những bệnh nhân nghiên cứu đều được khai thác tiền sử dịch tễ, thăm khám lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng chặt chẽ tại thời điểm trước điều trị và tái khám theo hẹn theo Hướng dẫn "Chăm sóc và điều trị bệnh nhân đồng nhiễm HCV và HIV" của Bộ Y tế Việt Nam năm^[2].

Một số xét nghiệm cần thực hiện trong quá trình nghiên cứu

Thời gian	CTM, chức năng gan, thận	Siêu âm bụng, AFP	Đánh giá xơ hóa gan (PP không xâm lấn)	HCV - RNA	HIV - RNA	Anti HCV, genotype HCV	CD4
Trước điều trị	X	X	X	X	X	X	X
Tuần 4	X			X			
Tuần 8	X						
Tuần 12	X	X					
Tuần 24 (với phác đồ 24 tuần)	X	X			X		
12 tuần sau khi kết thúc điều trị	X	X	X	X			X

- Đánh giá độ xơ hóa gan bằng thông qua chỉ số APRI (Aspartate aminotransferase - Platelet Ratio Index) và FibroScan.

- Xử lý số liệu theo phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

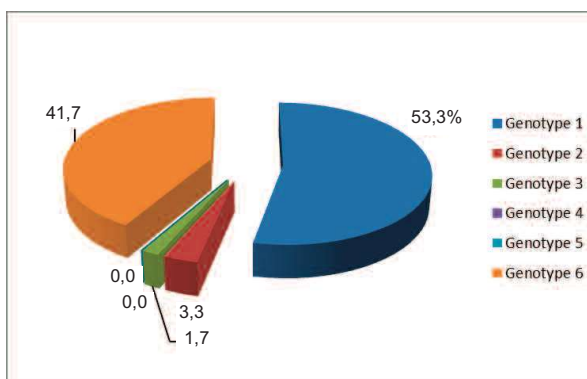
Độ xơ hóa gan trước điều trị

Bảng 1. Độ xơ hóa gan theo APRI và FibroScan

Chỉ số	Số BN (n = 60)	Tỷ lệ (%)	
APRI	< 0,5	30	50,0
	0,5 - <1	16	26,7
	1 - 2	10	16,7
	> 2	4	6,7
	$\bar{X} \pm SD$	0,74 \pm 0,67	
Fibro-Scan	F0 - F1	33	55,0
	F1 - F2	3	5,0
	F2 - F3	14	23,4
	F3 - F4	2	3,4
	F4	8	13,2

Điểm APRI trung bình trước điều trị 0,74 \pm 0,67. Trong nghiên cứu này, chúng tôi dựa trên kết quả Fibroscan để phân nhóm điều trị, nhóm có độ xơ hóa gan từ F0 - F2 chiếm 83,4% sẽ được theo dõi điều trị trong 24 tuần, nhóm có độ xơ hóa gan từ F3 - F4 (chiếm 16,6%) sẽ được theo dõi điều trị trong 36 tuần.

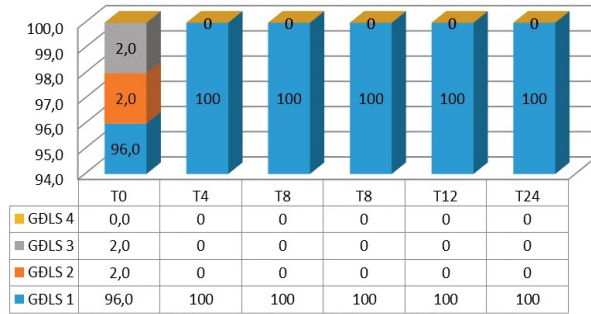
Kiểu gen của bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 1. Kiểu gen HCV của bệnh nhân nghiên cứu

Kiểu gen chủ yếu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là genotype 1 (53,3%) và 6 (41,7%).

Thay đổi về một số đặc điểm lâm sàng trước và sau điều trị



Biểu đồ 2. Thay đổi giai đoạn lâm sàng nhóm viêm gan qua các thời điểm theo dõi

Nhóm bệnh nhân viêm gan, tại thời điểm bắt đầu điều trị, GĐLS 1 chiếm 96%, GĐLS 2 và 3 đều chiếm 2%; tại các thời điểm theo dõi sau đó, 100% bệnh nhân GĐLS 1. Nhóm bệnh nhân xơ gan, tại thời điểm bắt đầu điều trị, GĐLS 1 là 90%, 1 trường hợp GĐLS 2%; tại các thời điểm theo dõi sau đó, 100% bệnh nhân GĐLS 1. Như vậy, điều trị phác đồ DCV và SOF trên các bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV không ảnh hưởng đến quá trình điều trị ARV của bệnh nhân, mà còn có tác dụng hỗ trợ, giúp bệnh nhân ổn định về giai đoạn lâm sàng, nhiễm trùng cơ hội và thể trạng.

Bảng 2. Thay đổi về triệu chứng lâm sàng và các nhiễm trùng cơ hội

		Thời điểm		T0	T4	T8	T12	T24	T36
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nhóm viêm gan (n = 50)	Triệu chứng lâm sàng	Có		32 (64,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Không		18 (36,0)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)
	Nhiễm trùng cơ hội	Có		3 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Không		47 (94,0)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)
Nhóm xơ gan (n = 10)	Triệu chứng lâm sàng	Có		9 (90,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Không		1 (10,0)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
	Nhiễm trùng cơ hội	Có		1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		Không		9 (90,0)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)

Tại thời điểm bắt đầu điều trị, nhóm viêm gan có 32 trường hợp (64%) có triệu chứng lâm sàng liên quan tới rối loạn chức năng gan và 3 trường hợp có biểu hiện nhiễm trùng cơ hội (NTCH) (6%). Tại các thời điểm sau, 100% bệnh nhân không có biểu hiện NTCH và các triệu chứng lâm sàng khác. Tương tự như nhóm viêm gan,

nhóm xơ gan tại thời điểm T0, 9 trường hợp có triệu chứng lâm sàng, chiếm 90% và 1 trường hợp có biểu hiện NTCH (10%), tuy nhiên tại thời điểm sau, các bệnh nhân đều ổn định.

Về mức độ cải thiện các triệu chứng khi so sánh với một số phác đồ điều trị trước đây, nghiên cứu của tác giả Ngô Anh Thế năm 2017, trên phác đồ peginterferon alfa - 2b kết hợp với ribavirin, các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân cải thiện sớm và rõ rệt: vàng da giảm từ 27,78% xuống còn 4,44% từ tuần 4 của điều trị, từ tuần 12 không còn bệnh nhân nào có dấu hiệu vàng da. Trong quá trình điều trị, tình trạng mệt mỏi và chán ăn của bệnh nhân có cải thiện (từ hơn 70% giảm xuống còn gần 60% tại tuần 4, xuống còn gần 50% sau tuần 12). Tuy nhiên, các dấu hiệu này vẫn tồn tại kéo dài trong suốt quá trình điều trị ở gần 20% số bệnh nhân. Nghiên cứu của Sarka được thực hiện trên 401 bệnh nhân VGRCMT được điều trị bằng pegIFN + RBV, tác giả nhận thấy trước điều trị 52% bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi, trong quá trình điều trị triệu chứng mệt mỏi không suy giảm mà có xu hướng gia tăng ở 78% số bệnh nhân^[3]. Các tác giả đều nhận thấy, với phác đồ pegIFN + RBV, các triệu chứng có thể thuyên giảm. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân mệt mỏi trong quá trình điều trị là khá thường xuyên trong suốt quá trình điều trị và cũng khó đánh giá do đây là một tác dụng phụ thường gặp của phác đồ này. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự cải thiện rõ rệt về các triệu chứng lâm sàng, tỷ lệ mệt mỏi trước điều trị

36,7%, tuy nhiên đến thời điểm 4 tuần sau điều trị và các thời điểm sau đó, không bệnh nhân nào có biểu hiện mệt mỏi khi tham gia duy trì điều trị. Điều này phù hợp với sự lựa chọn phác đồ điều trị viêm gan C hiện nay, các thuốc DAA ngoài những ưu điểm vượt trội như tỷ lệ đáp ứng bền vững về mặt virus học > 90%, thời gian điều trị ngắn, đồng thời ít tác dụng phụ và dễ

sử dụng hơn; dần dần các thuốc DAA thế hệ 2 sẽ là điều trị chủ lực cho viêm gan virus C trong tương lai^[4].

Đáp ứng về cận lâm sàng sau điều trị

Bảng 3. Thay đổi về số lượng tế bào TCD4 tại các thời điểm điều trị

Thời điểm CD4 (tế bào/mm ³)	T0	T24	T36	p
Nhóm viêm gan (n = 50) $\bar{X} \pm SD$	426,08 ± 213,34	462,10 ± 216,31		P ₂₄₋₀ < 0,01
Nhóm xơ gan (n = 10) $\bar{X} \pm SD$	352,00 ± 118,90		372,00 ± 118,93	P ₃₆₋₀ < 0,01

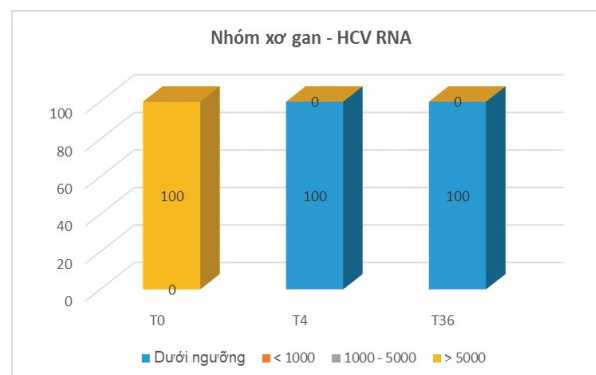
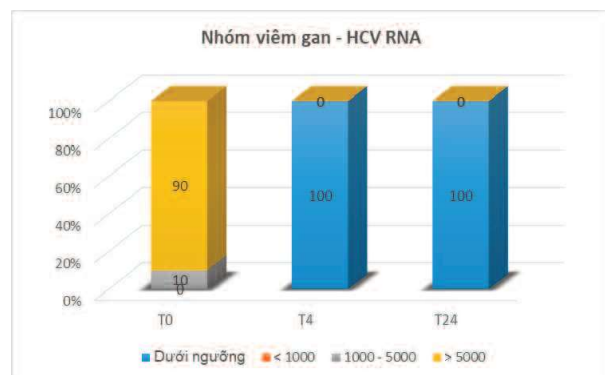
Tại thời điểm T24 và T36, số lượng trung bình tế bào CD4 cả nhóm viêm gan và xơ gan lần lượt đều cao hơn rõ rệt so với thời điểm T0, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

Việc phục hồi miễn dịch trên các bệnh nhân HIV điều trị đang đáp ứng điều trị ARV trên các bệnh nhân đồng nhiễm HCV còn nhiều số tranh cãi. Trong khi đáp ứng vi rút đối với thuốc ARV dường như không bị ảnh hưởng bởi tình trạng nhiễm HCV, một số nghiên cứu đã tìm thấy sự phục hồi CD4 ban đầu bị suy giảm ở những người nhiễm HCV so với những người không bị nhiễm HCV, nhưng nghiên cứu của tác giả Michael Carter năm 2009 hay Chung RT năm 2014 lại không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên 2 nhóm này^[5]. Lý giải sự khác biệt giữa các nghiên cứu, bên cạnh sự khác nhau trên các phác đồ điều trị, một yếu tố đã được xem xét là mức độ suy giảm miễn dịch trên các nhóm đối tượng nghiên cứu; các đối tượng khi bắt đầu điều trị ARV có đồng nhiễm HCV, khi ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng, khả năng hồi phục các tế bào miễn dịch và số lượng tế bào CD4 sẽ gặp nhiều khó khăn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân ở mức độ suy giảm miễn dịch nhẹ và bình thường, nên có thể khả năng phục hồi tế bào miễn dịch của các bệnh nhân sẽ tốt hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Tải lượng HIV - RNA, trên nhóm viêm gan và xơ gan, tại thời điểm kết thúc theo dõi, 100% đạt mức dưới ngưỡng phát hiện. Đáp ứng về tải lượng vi rút viêm gan C, trên nhóm viêm gan và xơ gan, tại tuần thứ 4, tỷ lệ vi rút dưới ngưỡng 100%; kết quả SVR 12 tuần (sau 12 tuần kết thúc điều trị) trên cả 2 nhóm xơ gan và viêm gan đều đạt 100%.

Kết quả của chúng tôi tương tự như tác giả Võ Minh Quang, đánh giá hiệu quả điều trị đồng nhiễm HCV/HIV bằng phác đồ Sofosbuvir/Ledipasvir kết hợp Ribavirin, tỷ lệ đạt SVR 12 là 97,1%. Các nghiên cứu của tác giả Sidharthan và cộng sự năm 2015^[6], Steinebrunner N (2015)^[7], đánh giá hiệu quả điều trị viêm gan vi rút C bằng phác đồ kết hợp có chứa SOF cũng cho kết quả tương tự và tỷ lệ đạt SVR12 là như nhau giữa 2 nhóm xơ gan và không xơ gan.

Hiệu quả điều trị viêm gan vi rút C mạn bằng phác đồ DCV kết hợp SOF trên bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Một trong những nghiên cứu khá quy mô đã được thực hiện là nghiên cứu của Wyles và cộng sự vào năm 2015 (phase III ALLY - 2) trên 203 bệnh nhân đồng nhiễm HIV có kiểu gen từ 1 đến 4, được chia thành các nhóm nhỏ theo tiền sử điều trị HCV để được dùng phác đồ DCV và SOF trong 8 tuần và 12

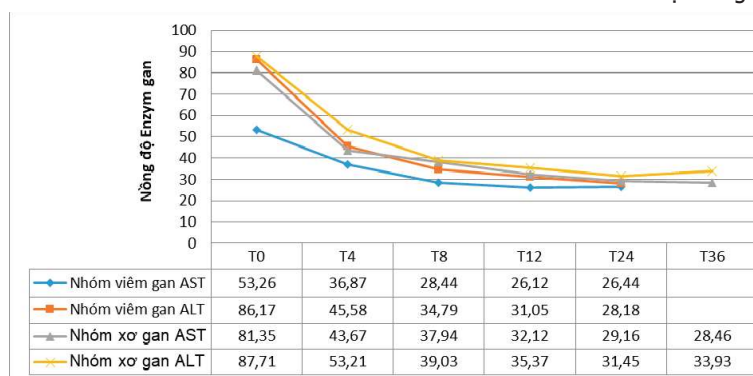


Biểu đồ 3. Đáp ứng tải lượng HCV - RNA sau điều trị nhóm bệnh nhân viêm gan và xơ gan

tuần, kết quả là những nhóm bệnh nhân được điều trị phác đồ trong 12 tuần có tỷ lệ đạt SVR12 lên tới 97 - 98%. Những bệnh nhân không đạt được SVR12 trong nghiên cứu mang nhiều genotype khác nhau và có một vài đặc điểm chung như: phần lớn là những bệnh nhân xơ gan, có tải lượng HCV RNA trước điều trị cao trên 107IU/mL, một số bệnh nhân xuất hiện các biến thể trong các protein không cấu trúc (NS) liên quan đến kháng thuốc DCV và SOF.

giảm nhanh ngay từ thời điểm tuần thứ 4 sau điều trị, sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tại thời điểm SVR 12, 100% bệnh nhân đều có chỉ số enzyme gan (AST và ALT) dưới 40U/l.

Một số cùng phác đồ điều trị HCV đề cập đến vấn đề biến đổi về enzyme gan trong quá trình điều trị, nghiên cứu của Võ Minh Quang, tại thời điểm sau 4 tuần điều trị với phác đồ Sofosbuvir/Ledipasvir kết hợp Ribavirin, hoạt độ trung bình AST giảm từ 90U/l xuống 40U/l, ALT từ



165U/l xuống 42U/l. Nghiên cứu của Mandorfer M và CS năm 2016 và nghiên cứu của Welzel TM trên đối tượng đồng nhiễm HCV và HIV được điều trị bằng phác đồ sofosbuvir/daclatasvir năm 2016^[8], mặc dù không đi sâu phân tích đáp ứng về enzyme gan trong khi điều trị cũng như các yếu tố có liên quan đến đáp ứng về enzyme gan, nhưng đều thu được kết quả là nồng độ AST và ALT giảm đáng kể và có ý nghĩa về mặt thống kê sau

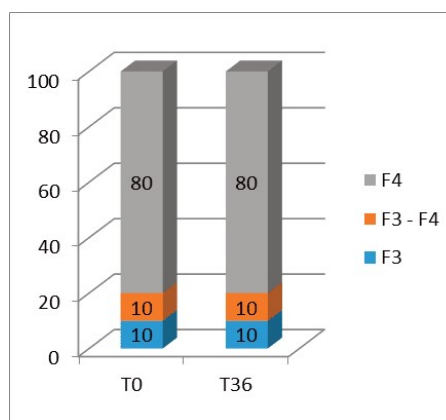
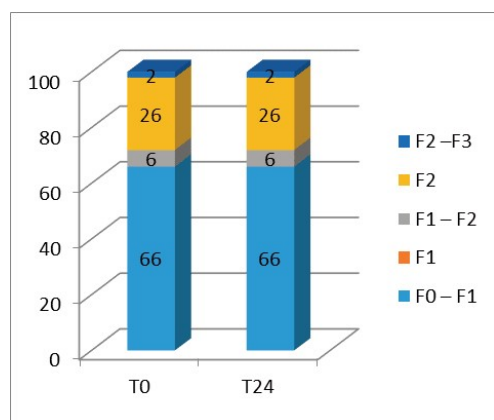
Biểu đồ 4. Thay đổi nồng độ trung bình enzyme gan của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trên cả 2 nhóm viêm gan và xơ gan, hoạt độ trung bình các enzyme gan các thời điểm sau điều trị giảm rõ rệt so với thời điểm T0,

khi điều trị bằng DCV kết hợp SOF. Điều này thể hiện hiệu lực ngăn chặn hủy hoại tế bào gan hiệu quả các thuốc DAAs nói chung và phác đồ SOF kết hợp DCV nói riêng.

Bảng 4. Đánh giá cải thiện xơ hóa gan thông qua chỉ số APRI

Thời điểm Chỉ số APRI	T0 n (%)	T4 n (%)	T8 n (%)	T12 n (%)	T24 n (%)	T36 n (%)	P
Nhóm viêm gan (n = 50) $\bar{X} \pm SD$	0,59 ± 0,43	0,39 ± 0,35	0,30 ± 0,18	0,28 ± 0,10	0,27 ± 0,10		$P_{4,8,12,24-0} < 0,01$
Nhóm xơ gan (n = 10) $\bar{X} \pm SD$	1,46 ± 1,13	0,69 ± 0,75	0,55 ± 0,41	0,42 ± 0,15	0,33 ± 0,17	0,30 ± 0,09	$P_{4,8,12,24,36-0} < 0,01$



Biểu đồ 5. Đánh giá thay đổi mức độ xơ hóa gan thông qua xét nghiệm Fibroscan

Mục tiêu điều trị hiện tại cho bệnh nhân HCV tập trung vào diệt trừ vi rút; tuy nhiên, cải thiện tình trạng xơ hóa cũng rất quan trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng DAA. Nghiên cứu của tác giả Hye Won Lee và cộng sự năm 2018, đánh giá hiệu quả thay đổi độ xơ hóa gan trên phác đồ Daclatasvir kết hợp Asunaprevir trong 24 tuần trên 363 bệnh nhân bị nhiễm HCV genotype 1b mạn tính, tác giả nhận thấy tại thời điểm bắt đầu điều trị, chỉ số APRI trung bình $1,40 \pm 1,36$; tại thời điểm SVR 12, điểm APRI giảm đáng kể so với thời điểm trước điều trị trên tất cả các nhóm viêm gan, xơ gan, mới điều trị và đã từng điều trị, giá trị trung bình $0,06 \pm 0,54$; sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ^[9]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Veronika Pietsch cùng năm 2018, trên 143 bệnh nhân viêm gan C điều trị bằng nhiều phác đồ DAA, đạt được SVR 12, chỉ số APRI đều giảm đáng kể so với trước điều trị ($p < 0,01$) tại các thời điểm theo dõi sau 24 và 96 tuần khi ngừng điều trị^[10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm bắt đầu điều trị, giá trị chỉ số APRI nhóm viêm gan và nhóm xơ gan lần lượt là $0,59 \pm 0,43$, và $1,46 \pm 1,13$; ngay tại thời điểm sau 4 tuần điều trị, chỉ số APRI đã thuyên giảm và tại thời điểm SVR 12, chỉ số APRI trung bình của 2 nhóm lần lượt là $0,27 \pm 0,10$ và $0,30 \pm 0,09$, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Như vậy, các bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV điều trị phác đồ Daclatasvir kết hợp Sofosbuvir, có cải thiện rõ rệt về tổn thương mô bệnh học gan nếu căn cứ vào chỉ số APRI.

Tuy nhiên, khi đánh giá qua xét nghiệm Fibroscan, chúng tôi không ghi nhận có sự thay đổi về tỷ lệ các mức độ xơ hóa gan tại các thời điểm theo dõi. Nghiên cứu của tác giả Ngô Văn Tùng, tại thời điểm bắt đầu điều trị, giá trị trung bình Fibroscan trung bình là $9,5 \pm 11,1$ (kPa), tại thời điểm sau khi ngừng điều trị 12 tuần giảm còn $7,3 \pm 8,3$ (kPa), sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), tuy nhiên tác giả cũng không ghi nhận sự thay đổi đáng kể trong tỷ lệ các mức độ xơ hóa gan từ F1 - F4^[11]. Tình trạng bất tương xứng về sự thay đổi mức độ xơ hóa gan sau điều trị giữa kết quả sinh thiết gan và Fibroscan cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của D'Ambrosio R, theo đó ở một phần ba số bệnh nhân trên kết quả sinh thiết gan vẫn tồn tại xơ gan (F4) nhưng kết quả Fibroscan lại thể hiện sự cải thiện đáng kể. Tác giả cũng nhận thấy:

sau điều trị kết quả Fibroscan không tương quan với mức độ viêm hoại tử, tình trạng viêm khoảng cửa và tình trạng gan nhiễm mỡ. D'Ambrosio R đưa ra giả thuyết sự thay đổi tốc độ lan truyền sóng âm trong nhu mô gan không còn vi rút so với trước điều trị đã làm thay đổi hiệu quả chẩn đoán của Fibroscan. Từ đó, tác giả đề xuất tiến hành thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, sử dụng các điểm cắt cho các giai đoạn xơ hóa gan thấp hơn từ đó xác định chính xác tiến triển xơ hóa gan sau điều trị bằng Fibroscan^[12].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 60 đối tượng đồng nhiễm HCV/HIV tại Bệnh viện đa khoa Đống Đa, Hà Nội, tại thời điểm bắt đầu điều trị phác đồ Sofosbuvir/Daclatasvir, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Thay đổi giai đoạn lâm sàng: tại thời điểm kết thúc theo dõi, 100% bệnh nhân GĐLS 1.

- Thay đổi về triệu chứng lâm sàng và nhiễm trùng cơ hội: các triệu chứng lâm sàng và nhiễm trùng cơ hội thay đổi rõ rệt ngay sau 4 tuần điều trị, 100% bệnh nhân theo dõi không có biểu hiện lâm sàng và nhiễm trùng cơ hội ngay tại T4 và ổn định các thời điểm sau đó.

- Số lượng tế bào CD4: tại thời điểm kết thúc theo dõi, CD4 trung bình nhóm viêm $462,10 \pm 216,31$ tế bào/mm³, nhóm xơ gan $372,00 \pm 118,93$ tế bào/mm³, tăng rõ rệt với thời điểm bắt đầu điều trị ($p < 0,01$).

- Tải lượng HIV - RNA, trên nhóm xơ gan và viêm gan, tại thời điểm kết thúc theo dõi, 100% đạt mức dưới ngưỡng phát hiện.

- Tải lượng HCV - RNA, tại thời điểm T4, tỷ lệ đạt được đáp ứng vi rút nhanh trên nhóm viêm gan là 100%, nhóm xơ gan 100%. Đáp ứng vi rút bền vững sau khi kết thúc điều trị 12 tuần (SVR 12) của cả 2 nhóm là 100%.

- Xét nghiệm enzyme gan: Giá trị trung bình các enzym gan các thời điểm sau điều trị giảm rõ rệt so với thời điểm T0 ($p < 0,01$); thời điểm kết thúc theo dõi, 100% chỉ số enzym gan $< 40U/l$.

- Cải thiện độ xơ hóa gan: chỉ số APRI giảm rõ rệt so với thời điểm T0 ($p < 0,01$); căn cứ vào kết quả Fibroscan, tỷ lệ viêm gan và xơ gan không đổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2013), "Hepatitis C Fact Sheets. July 2013 (This HCV fact sheets provided updated HCV epidemics world widely)", Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
2. Bộ Y Tế (2016), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút C", Số: 5012/QĐ-BYT.
3. Sarkar, Souvik, et al. (2012), "Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study". 57(5), pp. 946-952.
4. Asselah, Tarik, et al. (2016), "Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives". 36, pp. 47-57.
5. De Luca, Andrea, et al. (2002), "Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects". 162(18), pp. 2125-2132.
6. Sidharthan, S., et al. (2015), "Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy", *Clin Infect Dis*. 60(12), pp. 1743-51.
7. Steinebrunner, N., et al. (2015), "Early virological response may predict treatment response in sofosbuvir-based combination therapy of chronic hepatitis c in a multi-center "real-life" cohort", *BMC Gastroenterol*. 15, p. 97.
8. Welzel, T. M., et al. (2016), "Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort", *Gut*. 65(11), pp. 1861-1870.
9. Lee, Hye Won, et al. (2018), "Daclatasvir Plus Asunaprevir for the Treatment of Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection: Real-World Efficacy, Changes in Liver Stiffness and Fibrosis Markers, and Safety", *Gut and liver*. 12(3), pp. 324-330.
10. Pietsch, Veronika, et al. (2018), "Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals", *United European gastroenterology journal*. 6(8), pp. 1188-1198.
11. Ngô Văn Tùng (2019), *Nghiên cứu kết quả điều trị của phác đồ Daclatasvir + Sofosbuvir trên các genotype HCV thường gặp ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV*, Đại học Y Hà nội.
12. D'Ambrosio, R., et al. (2013), "The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response", *J Hepatol*. 59(2), pp. 251-6.

EVALUATION OF THE EFFICACY FOR SOFOSBUVIR/DACLATASVIR REGIMEN IN TREATING HCV/HIV CO - INFECTED PATIENTS

Summary

Objective: To evaluate the treatment effects of Sofosbuvir/Dalatasvir regimen in HIV patients with chronic HCV infection at Dongda General Hospital, Hanoi. **Objects and methods:** Descriptive and prospective studies on 60 HCV/HIV co - infected subjects receiving Sofosbuvir/Daclatasvir regimen from June 2018 to May 2020. **Result:** 100% of patients with clinical stage 1, clinical symptoms and opportunistic infections changed significantly after 4 weeks of treatment, 100% of follow-up patients had no clinical manifestations and opportunistic infections at T4 and stabilization later. Mean CD4 cell count at the end of

follow-up increased significantly with the start of treatment ($p < 0.01$). HIV - RNA load at the end of follow-up of cirrhosis and hepatitis 100% group reached levels below detection threshold. The sustained viral response after 12 weeks of treatment (SVR 12) of both groups was 100%. The mean value of liver enzymes after treatment decreased compared to the time of T0 ($p < 0.01$); and 100% of patients had normal liver enzymes at time of SVR12. APRI index decreased significantly compared to the time of T0 ($p < 0.01$); based on Fibroscan results, the rate of hepatitis and cirrhosis is unchanged.

Key words: Evaluate the efficacy, Sofosbuvir/Dalatasvir regiment, chronic hepatitis C, HCV/HIV co - infection.