

ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN VIÊM GAN C MẠN GENOTYPE 6 BẰNG PHÁC ĐỒ 3 THUỐC PEG-IFN, RIBAVIRIN VÀ SOFOSBUVIR: CA LÂM SÀNG VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Trần Xuân Chương
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Tác giả giới thiệu một trường hợp bệnh viêm gan C mạn, kiểu gen 6, được điều trị theo phác đồ 3 thuốc Peg-IFN phối hợp với ribavirin và sofosbuvir. Sau 3 tháng điều trị và 3 tháng theo dõi, bệnh nhân có đáp ứng tốt về lâm sàng và virus (SVR 12). Tác giả cũng tham khảo những kết quả nghiên cứu về điều trị viêm gan C mạn kiểu gen 6 ở trong và ngoài nước, đặc biệt là kết quả áp dụng các phác đồ điều trị mới có các thuốc DAA và so sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả.

Từ khóa: Viêm gan C, điều trị, Peg-IFN, Ribavirin, Sofosbuvir

Abstract

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 6 PATIENT WITH TRIPLE THERAPY PEG-IFN, RIBAVIRIN AND SOFOSBUVIR: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Tran Xuan Chuong
Hue University of Medicine and Pharmacy

The author presents a case with chronic hepatitis C, genotype 6, treated with triple regime: Peg-IFN combined to ribavirin and sofosbuvir. After 3 months of therapy and 3 months follow up, patient has good clinical and virological response (SVR 12). Some results of similar studies in Vietnam and abroad, especially the studies concerning the new agents DAAs were also presented, analysed and compared with author's results.

Key words: Hepatitis , treatment, Peg-IFN, Ribavirin, Sofosbuvir

1. GIỚI THIỆU TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân Phạm S., 62 tuổi, nghề nghiệp: cán bộ hưu trí. Nơi cư trú: Thành phố Đồng Hới, Quảng Bình. Khởi bệnh đầu tháng 12.2015 với mệt mỏi, ăn kém, khó ngủ, lo lắng. Sau vài ngày tiểu vàng, vàng da nhẹ...

Khám lâm sàng (21.12.2015), tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế: bệnh nhân mệt mỏi, ăn kém, khó ngủ. Vàng da, vàng mắt nhẹ. Gan không lớn. Tiền sử liên quan viêm gan: Bệnh nhân chưa phát hiện viêm gan và chưa điều trị viêm gan trước đó.

Kết quả xét nghiệm (23.12.2015):CTM: HC3,93.10¹²/L, Hb 119 g/L, BC 5,9.10⁹/L, TC 130.10⁹/L, INR 1.16. Sinh hóa: AST 245 U/L, ALT 105 U/L, GGT 415 U/L, Bilirubin 37 µmol/L.HCV RNA 4,68 . 10⁶ copies/mL, Genotype 6.

Thăm dò xơ hóa gan bằng Kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm (Acoustic Radiation Force Impulse, ARFI, Phòng khám Medic Huế): F2

Chẩn đoán: Viêm gan virus C mạn genotype 6, xơ hóa gan đáng kể (F2).

Sau khi được tư vấn, bệnh nhân có nguyện vọng muốn được điều trị ngay theo phác đồ 3 tháng bằng tiêm Peg-IFN phối hợp với ribavirin và sofosbuvir.

Bắt đầu điều trị từ 30.12.2015 bằng phác đồ phối hợp 3 thuốc Peg-IFN 180 mcg/tuần, Ribavirin 1000 mg và Sofosbuvir 400 mg/ngày.

Kết quả diễn tiến về lâm sàng trong 3 tháng điều trị:

Hai tháng thứ 1 và thứ 2: Tình trạng mệt mỏi, ăn kém, khó ngủ, lo lắng... kéo dài hơn một tháng rồi giảm dần. Bệnh nhân giảm gần 2 kg so với trước điều trị. Có cảm giác đau thượng vị nhẹ và không thường xuyên.

Tháng thứ 3: Giảm mệt mỏi, ăn ngon miệng hơn, thỉnh thoảng chóng mặt. HA trung bình 130/80 mmHg.

Kết quả diễn tiến về cận lâm sàng trong 3 tháng điều trị và sau điều trị:

- Địa chỉ liên hệ: Trần Xuân Chương, email: bstranvanhuy@gmail.com

- Ngày nhận bài: 15/11/2016; Ngày đồng ý đăng: 15/2/2017; Ngày xuất bản: 25/2/2017

DOI: 10.34071/jmp.2017.1.18

Xét nghiệm	Sau 2 tuần (12.01.2016)	Sau 4 tuần (26.01)	Sau 8 tuần (23.02)	Sau 12 tuần (22.03). Kết thúc điều trị	Tuần 12 sau ngưng điều trị (20.06.16)
HCV RNA		Dương tính dưới ngưỡng phát hiện		Âm tính	Âm tính
AST (U/L)	82	79	73	104	42
ALT (U/L)	19	14	11	58	26
GGT (U/L)	311		404	358	127
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	26		19,6		
Hb (g/L)	119	96	85	83	112
BC ($10^9/\text{L}$)	3,62	4,2	3,31	3,2	4,32
TC ($10^9/\text{L}$)	51,7	78	87	71	128
INR	1.45	1.01		0.9	1.25

Nhận xét: Biến đổi về huyết học: Hemoglobin giảm dần trong quá trình điều trị, từ 119 g/L xuống còn 96, 85 và 83 g/L sau 4, 8 và 12 tuần. Sau khi ngưng thuốc 12 tuần, Hb lên mức 112g/L. Tiểu cầu giảm khá thấp trong quá trình điều trị, từ 130.000/microlit xuống chỉ còn 51.700 sau 4 tuần; sau đó tăng nhẹ lên 78.000 và 87.000 vào tuần 4 và 8 rồi lại giảm xuống còn 71.000 sau 12 tuần điều trị.

Các tác dụng phụ của thuốc được ghi nhận là sốt nhẹ, nhức đầu, mệt mỏi, có cảm giác ớn lạnh sau khi tiêm những mũi Peg IFN đầu tiên. Ngoài ra thỉnh thoảng bệnh nhân có mất ngủ, chóng mặt, buồn nôn...

2. TỔNG QUAN Y VĂN VÀ BÀN LUẬN

Kiểu gen 6 (Genotype 6) của HCV khá hiếm gặp trên thế giới nhưng phổ biến ở khu vực Đông Á và Đông Nam Á. Ở Thái Lan, kiểu gen 6 gặp ở khoảng 8 - 18% trong số người nhiễm HCV. Ở Việt Nam và Myanmar, kiểu gen 6 chiếm khoảng 30 - 40% tổng số người nhiễm và đứng hàng thứ hai sau kiểu gen 1. Cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu được công bố về kết quả điều trị VG C kiểu gen 6. Ở trong nước có một số báo cáo của Trương Bá Trung, Phạm Thị Thu Thủy và cs về kết quả điều trị bệnh nhân VG C kiểu gen 6. Sau khi phác đồ điều trị VG C bằng 3 thuốc, trong đó có 1 thuốc thuộc nhóm kháng virus trực tiếp (DAA) là sofosbuvir được cho phép sử dụng, cũng chưa có nhiều kết quả được công bố về hiệu quả của phác đồ này ở bệnh nhân VG C có genotype 6.

Theo khuyến cáo của Hội Gan Mật Hoa Kỳ (AASLD) năm 2015, bệnh nhân VGC có kiểu gen 5 hoặc 6 nên được điều trị bằng ledipasvir 90 mg/ngày kết hợp sofosbuvir 400 mg/ngày trong 12 tuần. Phác đồ thay thế là Peg-IFN kết hợp ribavirin và sofosbuvir cũng trong 12 tuần [2].

Bệnh nhân của chúng tôi được điều trị theo phác đồ Peg-IFN phối hợp với ribavirin và sofosbuvir trong 3 tháng. Kết quả điều trị cho thấy sau 4 tuần bệnh nhân đã có đáp ứng tốt về virus, HCV RNA chỉ còn ở mức dương tính dưới ngưỡng phát hiện. Đáp ứng về sinh hóa cũng khá tốt: AST và ALT từ 245 U/L và 105 U/L giảm xuống chỉ còn 82 và 19 U/L. Sau 12 tuần điều trị bệnh nhân có HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện, AST 104 U/L, ALT 58 U/L. Riêng GGT còn khá cao (358 U/L).

Theo dõi 12 tuần sau khi ngưng điều trị bệnh nhân có cảm giác chủ quan khỏe, ăn ngon miệng. Gan không lớn. Kết quả XN: HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện, AST 42 U/L, ALT 26 U/L, GGT 127 U/L. Bệnh nhân được đánh giá có đáp ứng bền vững 12 tuần (SVR 12).

Một nghiên cứu phân tích của Nguyen NH và cs (Hoa Kỳ) năm 2014 cho thấy tỷ lệ đạt SVR khi điều trị bệnh nhân VGC kiểu gen 6 bằng Peg-IFN và ribavirin trong 24 và 48 tuần lần lượt là 59% và 79% [7]. Trong nghiên cứu của Cai Q. và cs, tỷ lệ đáp ứng virus bền vững (SVR) ở bệnh nhân VGC kiểu gen 6 khi điều trị bằng Peg-IFN và ribavirin trong 24 và 48 tuần lần lượt là 90,8% và 88,2% [3].

Trong nghiên cứu của Trương Bá Trung, tỷ lệ đáp ứng virus bền vững (SVR) ở bệnh nhân VGC kiểu gen 6 khi điều trị bằng Peg-IFN và ribavirin trong 6 tháng là 90,4% và tỷ lệ tái phát là 9,6% [1]. Trong khi đó, nghiên cứu của Phạm Thị Thu Thủy và cs cho thấy tỷ lệ đáp ứng virus bền vững (SVR) ở bệnh nhân VGC kiểu gen 6 khi điều trị bằng Peg-IFN và ribavirin trong 48 tuần và 24 tuần chỉ là 71% và 60% [9]. Như vậy các kết quả điều trị chênh lệch nhau khá lớn!

Nghiên cứu gần đây (2015) của Gane EJ và cs điều trị bệnh nhân VGC kiểu gen 6 bằng các thuốc DAA

mới sofosbuvir kết hợp ledipasvir cho thấy có 24/25 bệnh nhân đạt SVR ở tuần thứ 12 sau điều trị (chiếm 96%). [4].

Nghiên cứu của Lai CL và cs điều trị bệnh nhân VGC kiểu gen 1 và 6 bằng các thuốc DAA mới sofosbuvir kết hợp ribavirin cho thấy 100% bệnh nhân đạt SVR ở tuần thứ 12 sau điều trị. Các tác dụng phụ được ghi nhận là mệt mỏi (13%), nhiễm khuẩn hô hấp trên (13%) và thiếu máu (10%)[5].

Nghiên cứu của Zeuzem S và cs điều trị bệnh nhân VGC kiểu gen 6 bằng các thuốc DAA mới grazoprevir (NS3/4A protease inhibitor) kết hợp elbasvir (NS5A inhibitor) cho thấy có 8/10 bệnh nhân đạt SVR

(chiếm 80%) [10]. Tuy nhiên mẫu nghiên cứu trong các nghiên cứu trên còn quá nhỏ để có thể có những kết luận ban đầu về hiệu quả của sofosbuvir kết hợp ledipasvir hoặc grazoprevir và elbasvir trong điều trị nhóm bệnh nhân này.

3. KẾT LUẬN

Trường hợp này góp phần chứng minh phác đồ Peg-IFN kết hợp ribavirin và sofosbuvir có kết quả tốt so với phác đồ không có sofosbuvir trước đây. Phác đồ này có thể dùng trong những trường hợp cần điều trị ngay nhưng chưa có điều kiện dùng phác đồ DAA đơn thuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trương Bá Trung (2014), Kết quả điều trị Peg-interferon alpha 2a với Ribavirin 24 tuần ở bệnh nhân viêm gan siêu vi C kiểu gen 6 có đáp ứng siêu vi nhanh trong thực hành lâm sàng, Tạp chí Gan mật Việt Nam, 29, tr. 114.

2. AASLD, HCV Guidance 2015: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C; <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>

3. Cai Q¹, Zhang X¹, Lin C¹ et al (2015), 24 versus 48 Weeks of Peginterferon Plus Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype 6 Chronically Infected Patients with a Rapid Virological Response: A Non-Inferiority Randomized Controlled Trial, PLoS One. 2015 Oct 28;10(10)

4. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al (2015), Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection, Gastroenterology. 2015 Nov;149(6):1454-1461.

5. Lai CL, Wong VW, Yuen MF, et al (2016), Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of patients with chronic genotype 1 or 6 hepatitis C virus infection in Hong Kong, Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jan; 43(1):96-101.

6. Lawitz e., A Mangia, D Wyles et al (2013), Sofosbuvir

for previously untreated chronic hepatitis C infection, New Eng. J. of Med., vol 368, pp. 1878 – 1887.

7. Nguyen NH, McCormack SA, Yee BE, et al (2014), Meta-analysis of patients with hepatitis C virus genotype 6: 48 weeks with pegylated interferon and ribavirin is superior to 24 weeks, Hepatol Int. 2014 Oct;8(4):540-9. .

8. Nguyen NH, Nguyen MH. et al (2015), Current Treatment Options in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 6, Gastroenterol Clin North Am. 2015 Dec; 44(4):871-81.

9. Thu Thuy PT¹, Bunchorntavakul C, Tan Dat H, Rajender Reddy K. (2012), A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C, J Hepatol. 2012 May; 56(5):1012-8.

10. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ et al (2015), Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial, Ann Intern Med. 2015 Jul 7; 163(1):1-13.