

Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan vi-rút C mạn kiểu gen 1,6 điều trị với ledipasvir phối hợp với sofosbuvir

Trần Văn Huy, Trần Nguyễn Ái Thanh

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ở nước ta các nghiên cứu về đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị kháng vi-rút viêm gan C (VGC) còn rất ít. Nghiên cứu này nhằm khảo sát đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân VGC mạn kiểu gen 1, 6 điều trị với ledipasvir phối hợp với sofosbuvir (LDV/SOF). **Mục tiêu:** Khảo sát đáp ứng xơ hóa gan ở các bệnh nhân viêm gan vi-rút C mạn kiểu gen 1, 6 điều trị với ledipasvir phối hợp với sofosbuvir (LDV/SOF). **Phương pháp:** nghiên cứu mô tả tiến cứu thực hiện trên 46 bệnh nhân có chẩn đoán VGC mạn và/hoặc xơ gan còn bù kiểu gen 1 hoặc 6 được điều trị 12 tuần với sofosbuvir 400mg phối hợp ledipasvir 90mg tại phòng khám Nội Nhiễm, bệnh viện Quận Thủ Đức. **Kết quả:** Sau 6 tháng điều trị, có 25 người bệnh có cải thiện xơ hóa (54,4%), trong đó 22 người (47,9%) giảm 1 cấp độ và 3 người giảm 2 cấp độ xơ hóa trở lên. Sau 12 tháng, tỷ lệ có đáp ứng tăng lên 71,7%, trong đó 27 người giảm 1 cấp độ xơ hóa và 6 người (13,0%) giảm 2 cấp độ trở lên. Tỷ lệ đáp ứng xơ hóa gan sau 12 tháng điều trị ở người bệnh có ALT trước điều trị lớn hơn 2 lần giá trị trên bình thường (GTTBT) cao hơn nhóm người bệnh có ALT trước điều trị ≤ 2 lần GTTBT ($p < 0,05$). Kết quả tương đồng các báo cáo gần đây, đều cho thấy hiệu quả cải thiện mức độ xơ hóa gan sau điều trị với phác đồ LDV/SOF, tuy nhiên đòi hỏi phải theo dõi điều trị trong thời gian dài. **Kết luận:** LDV/SOF là phương pháp điều trị không có interferon hiệu quả, cải thiện về xơ hóa gan tốt.

Từ khóa: Viêm gan C, đáp ứng xơ hóa, ledipasvir, sofosbuvir.

Abstract

Liver fibrosis response in patients with chronic hepatitis C genotype 1, 6 treated with the combination of sofosbuvir and ledipasvir (LDV/SOF)

Tran Van Huy, Tran Nguyen Ai Thanh

Department of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: In our country, there are very few studies on liver fibrosis response after treatment for hepatitis C (VGC). This study investigated the response to liver fibrosis in patients with genotype 1 and 6 patients treated with the combination of sofosbuvir and ledipasvir (LDV/SOF). **Objectives:** We investigate the liver fibrosis response in patients with chronic hepatitis C genotype 1, 6 treated with the combination of sofosbuvir and ledipasvir (LDV/SOF). **Methods:** A prospective descriptive study was performed on 48 diagnosed patients who had chronic hepatitis C and/or compensated cirrhosis genotypes 1 or 6 and they were treated for 12 weeks with the combination of sofosbuvir and ledipasvir (LDV/SOF) at Nội Nhiễm clinic, Thu Duc District Hospital. **Results:** After 6 months of treatment, 25 patients improved fibrosis (54.4%), of which 22 people (47.9%) reduced 1 level and 3 people decreased 2 levels of fibrosis or more. After 12 months, the response rate increased to 71.7%, of which 27 people decreased by 1 level of fibrosis and 6 (13.0%) decreased by 2 levels or more. The rate of liver fibrosis response after 12 months of treatment in patients with pre-treatment ALT is greater than 2 times the normal value than the group of patients with pre-treatment ALT less than 2 times normal value ($p < 0.05$). Similar results of recent reports have shown that the effect of improving liver fibrosis after treatment with LDV/SOF regimen, however, requires long-term monitoring of treatment. **Conclusion:** LDV/SOF is an effective, interferon-free treatment that improves liver fibrosis.

Keywords: liver fibrosis, chronic hepatitis C, ledipasvir, sofosbuvir.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị VGC mạn đã có nhiều tiến bộ nâng tỷ lệ đáp ứng vi-rút bền vững [4]. Tại Việt Nam, kiểu gen 1 và 6 chiếm đa số [10], đây là 2 kiểu gen khó điều trị với phác đồ trước đây [2],[11]. Điều trị VGC

mạn trong giai đoạn này gặp rất nhiều bất lợi như tỷ lệ chữa khỏi thấp, thời gian điều trị kéo dài, chi phí cao và quan trọng là nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng [3]. Sự ra đời nhóm thuốc DAAs thế hệ mới này là một cuộc cách mạng trong điều trị VGC, mở ra

Địa chỉ liên hệ: Trần Nguyễn Ái Thanh, email: bsaitanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 5/11/2019; Ngày đồng ý đăng: 23/11/2019; Ngày xuất bản: 28/12/2019

DOI: 10.34071/jmp.2019.6_7.18

triển vọng loại bỏ HCV trong tương lai. Tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị, khả năng dung nạp cũng như đáp ứng xơ hóa sau điều trị kháng vi rút. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu khảo sát đáp ứng xơ hóa ở các bệnh nhân VGC mạn kiểu gen 1, 6 điều trị với LDV/SOF.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 46 người bệnh ngoại trú có chẩn đoán VGC mạn và/hoặc xơ gan còn bù kiểu gen 1 hoặc 6 được điều trị 12 tuần với sofosbuvir 400mg phối hợp ledipasvir 90mg tại phòng khám Nội Nhiễm, bệnh viện Quận Thủ Đức.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Trên 18 tuổi, bệnh nhân VGC mạn hoặc xơ gan còn bù kiểu gen 1 hoặc 6, hoàn thành toàn bộ liệu trình điều trị, không dị ứng với các thành phần thuốc.

Tiêu chuẩn loại trừ: Tái điều trị với chế độ có NS5B, men gan trên 5 lần giá trị bình thường, suy thận giai đoạn 5 (Clcr < 30 ml/phút), đang sử dụng amiodarone, không hoàn thành liệu trình điều trị.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu

2.3. Các biến số nghiên cứu

Lập hồ sơ ngoại trú theo dõi bệnh nhân viêm gan vi-rút C mạn thỏa tiêu chí chọn mẫu tại bệnh viện ghi nhận: tên, tuổi, giới, bệnh sử, tiền sử, xét nghiệm chức năng gan, siêu âm bụng, Fibroscan gan, xét nghiệm HCV-RNA, HCV genotype, chỉ định phác đồ điều trị 12 tuần sofosbuvir 400mg + ledipasvir 90mg.

Thực hiện định lượng HCV RNA bằng phương pháp định lượng HCV RNA real-time PCR sử dụng Taqman probe tại thời điểm 4 tuần từ lúc bắt đầu

điều trị. Nếu HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện, định lượng HCV RNA lại vào 12 tuần sau khi kết thúc điều trị. Nếu HCV RNA có giảm nhưng trên ngưỡng phát hiện, định lượng lại HCV RNA vào tuần thứ 8 sau khởi đầu điều trị.

Bệnh nhân được đo và đánh giá độ đàn hồi tại bệnh viện Quận Thủ Đức bằng máy Fibroscan 502. Kết quả thu được là điểm trung vị của các lần đo. Kết quả đo được tính theo đơn vị kilopascal (kPa). Phân mức độ xơ hóa dựa vào thang điểm: F0: 1-5kPa, F1: 5-7kPa, F2: 7,1-8,6kPa, F3: 8,7-14,5kPa, F4: >14,6kPa [1].

Đánh giá chỉ số FIB-4 (Fibrosis -4) [1]:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Tuổi (năm)} \times \text{ALT (U/L)}}{\text{Tiểu cầu (G/L)} \times 10^9}$$

Đánh giá các thông số lâm sàng và cận lâm sàng gồm ALT, AST, tiểu cầu, albumin, bilirubin...

Theo dõi đánh giá đáp ứng lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị, sau điều trị 4 tuần, 12 tuần và 24 tuần.

Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm Stata phiên bản 13.0, sử dụng thống kê độ lệch chuẩn (SD), trung bình cộng (X), tần số và tỷ lệ %. Sử dụng các phép kiểm định t-test, chi bình phương hoặc Fisher để xác định sự khác biệt với ngưỡng ý nghĩa thống kê $\alpha=0,05$

Đạo đức trong nghiên cứu

Phác đồ LDV/SOF nằm trong hướng dẫn chẩn đoán và điều trị VGC mạn tính của Bộ Y tế, tác dụng phụ rất ít và nhẹ, không gây nguy hại cho bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân được giải thích rõ ràng ý nghĩa của điều trị, đồng ý tham gia nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ

Một số đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi	< 40	16
	40-59	17
	≥ 60	12
Giới tính	Nam	35
	Nữ	11
ALT (U/L)	> 2 GHTBT	15
	≤ 2 GHTBT	31
AST (U/L)	> 2 GHTBT	13
	≤ 2 GHTBT	33
Tiểu cầu	< 150 000/mm ³	27
	≥ 150 000/mm ³	19

HCV-RNA	$\leq 10^6$ IU/mL	30	65,2
	$> 10^6$ IU/mL	16	34,8

Nhận xét: tuổi trung bình của 46 bệnh nhân là $48,8 \pm 15,4$ tuổi. Giới tính nam 76,1%. Tỷ lệ ALT tăng hơn 2 lần giới hạn trên bình thường là 32,6%; AST tăng hơn 2 lần giới hạn trên bình thường là 28,4%. Tỷ lệ tiểu cầu giảm là 58,7%. Về tải lượng vi-rút, tỷ lệ HCV-RNA trước điều trị cao hơn 10^6 IU/mL là 34,8%.

Bảng 2. Chỉ số xơ hóa gan Fibroscan và FIB-4 trước điều trị

Chỉ số		Số lượng	Tỷ lệ %	X $\pm$ SD
FibroScan	F0	3	6,5	11,9 $\pm$ 4,0
	F1	2	4,4	
	F2	10	21,7	
	F3	13	28,3	
	F4	18	39,1	
FIB-4	<1,45 (F0-1)	3	6,5	3,10 $\pm$ 1,61
	1,45-3,25	25	54,4	
	> 3,25 (F2-4)	18	39,1	

Chỉ số xơ hóa FibroScan của bệnh nhân trước điều trị cao $11,9 \pm 4,0$, chủ yếu ở mức F2-4, tỷ lệ mức F2 là 20,0%, F3 là 28,9% và F4 là 40,0%. Chỉ số xơ hóa FIB-4 của bệnh nhân trung bình là $3,10 \pm 1,61$, tập trung ở mức xơ gan không xác định (1,45-3,25) với tỷ lệ là 54,4% và mức F2-4 (nhiều khả năng xơ gan) là 39,1%.

Bảng 3. Đáp ứng điều trị về hóa sinh và vi-rút sau điều trị

Thông số	0 tháng (1)		6 tháng (2)		12 tháng (3)		p
	SL	%	SL	%	SL	%	
ALT về bình thường	10	21,7	36	78,3	43	93,5	$p_{(2\&1)} < 0,05$ $p_{(3\&1)} < 0,05$
AST về bình thường	8	17,4	35	76,1	40	87,0	$p_{(2\&1)} < 0,05$ $p_{(3\&1)} < 0,05$
HCV-RNA dưới ngưỡng	0	0,0	44	95,6	44	95,6	-

ALT và AST giảm nhanh, ALT bình thường tăng từ 21,7% lên 78,3% sau 6 tháng và 93,5% sau 12 tháng ($p < 0,05$). Tương tự, AST bình thường từ 17,4% lên 76,1% sau 6 tháng và 87,0% sau 12 tháng ($p < 0,05$). Tỷ lệ HCV-RNA trở về dưới ngưỡng phát hiện (SVR12) là 95,6%.

Bảng 4. Các mức độ chỉ số xơ hóa gan Fibroscan và FIB-4

Chỉ số		0 tháng (0)		6 tháng (2)		12 tháng (3)		p
		SL	%	SL	%	SL	%	
Fibroscan	F0	3	6,5	6	13,0	6	13,0	*
	F1	2	4,4	4	8,7	9	19,6	
	F2	10	21,7	15	32,6	12	26,1	
	F3	13	28,3	13	28,3	15	32,6	
	F4	18	39,1	8	17,4	4	8,7	
FIB-4	<1,45 (F0-1)	3	6,5	18	39,1	25	54,2	*
	1,45-3,25	25	54,4	20	41,3	19	41,3	
	> 3,25 (F2-4)	18	39,1	8	17,4	2	4,5	

Chú thích: * $p_{(1,2,3\&0)} < 0,05$. Nhận xét: Có thay đổi đáng kể về phân bố giai đoạn xơ hóa Fibroscan và FIB-4. Fibroscan giai đoạn F4 trước điều trị là 18 người (39,1%) giảm xuống còn 4 người (8,7%) sau điều trị 12 tháng, ngược lại số người giai đoạn F0 tăng từ 3 người (6,5%) lên 6 người (13,0%) ($p < 0,05$). Cũng vậy, sau 12 tháng, FIB-4 giai đoạn F0-1 trước điều trị chỉ 3 người (6,5%) tăng lên 25 người (54,2%), ngược lại giai đoạn F2-4 giảm từ 18 người (39,1%) xuống còn 2 người (4,5%).

Bảng 5. Đáp ứng điều trị về chỉ số xơ hóa gan FibroScan

Đáp ứng Fibroscan		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng		p
		SL	%	SL	%	
Không		21	45,6	13	28,2	<0,05
Có		25	54,4	33	71,7	
Trong đó:	Giảm 1 cấp	22	47,9	27	58,7	
	Giảm ≥ 2 cấp	3	6,5	6	13,0	

Sau 6 tháng điều trị, có 25 người bệnh có đáp ứng Fibroscan (54,4%), trong đó 22 người (47,9%) giảm 1 cấp độ và 3 người giảm 2 cấp độ xơ hóa trở lên. Sau 12 tháng, tỷ lệ có đáp ứng tăng lên 71,7%, trong đó 27 người giảm 1 cấp độ xơ hóa và 6 người (13,0%) giảm 2 cấp độ trở lên.

Bảng 6. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan (Fibroscan) sau 12 tháng điều trị

Yếu tố		Đáp ứng xơ hóa		Không đáp ứng		p*
		SL	%	SL	%	
Nhóm tuổi	< 40 tuổi	13	81,3	3	18,3	0.493
	≥ 40 tuổi	20	66,7	10	33,3	
Giới tính	Nữ	8	72,7	3	27,3	0,999
	Nam	25	71,4	10	28,3	
ALT trước điều trị	≤ 2 GHTBT	19	61,3	12	38,7	0,035
	> 2 GHTBT	14	93,3	1	6,7	
ALT sau 12 tháng	Bình thường	30	69,7	13	28,3	0,548
	Cao	3	100	0	0,0	
AST trước điều trị	≤ 2 GHTBT	20	60,6	13	39,4	0,009
	> 2 GHTBT	13	100	0	0,0	
AST sau 12 tháng	Bình thường	28	83,3	12	16,7	0,659
	Cao	5	70,0	1	30,0	

Chú thích: * Kiểm định Fisher, GTTBT: giá trị trên bình thường. Nhận xét: tỷ lệ đáp ứng xơ hóa gan sau 12 tháng điều trị ở người bệnh có ALT trước điều trị lớn hơn 2 lần GTTBT cao hơn nhóm người bệnh có ALT trước điều trị ≤ 2 lần GTTBT ($p < 0,05$). Điều này tương tự với chỉ số AST trước điều trị ($p < 0,05$). Không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm giới tính, tuổi, các chỉ số AST, ALT sau điều trị với việc đáp ứng xơ hóa gan ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Xơ hóa gan là một tiến trình giải phẫu bệnh trong tiến triển của viêm gan mạn do bất cứ nguyên nhân gì. Đây là một thông số rất có ý nghĩa lâm sàng, giúp đánh giá mức độ và giai đoạn bệnh, đặc biệt là giúp chỉ định, theo dõi đáp ứng điều trị, dự phòng tiến triển đến xơ gan [5]. Sinh thiết gan, tuy vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng, nhưng bộc lộ nhiều nhược điểm, nhất là có biến chứng nên không được áp dụng rộng rãi trong đánh giá xơ hóa gan. Trong các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm lấn hiện nay, đo đàn hồi gan được xem là một kỹ thuật có độ chính xác khá cao, khả thi, dễ thực hiện.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau thời gian điều trị 6 và 12 tháng, các thông số về hóa sinh và virus đã có tỷ lệ đáp ứng đáng kể, thậm chí rất tốt. ALT và AST giảm nhanh, ALT bình thường tăng từ

21,7% lên 78,3% sau 6 tháng và 93,5% sau 12 tháng ($p < 0,05$). Tương tự, AST bình thường từ 17,4% lên 76,1% sau 6 tháng và 87,0% sau 12 tháng ($p < 0,05$). Tỷ lệ HCV-RNA trở về dưới ngưỡng phát hiện (SVR12) là 95,6%.

Về chỉ số xơ hóa gan có chuyển biến nhưng chậm hơn. Trước điều trị, chỉ số xơ hóa FibroScan của bệnh nhân trước điều trị tương đối cao, trung bình là $11,9 \pm 4,0$, chủ yếu ở mức F2-4, tỷ lệ mức F2 là 20,0%, F3 là 28,9% và F4 là 40,0%. Chỉ số xơ hóa FIB-4 của bệnh nhân trung bình là $3,10 \pm 1,61$, tập trung ở mức xơ gan không xác định (1,45-3,25) với tỷ lệ là 54,4% và mức F2-4 (nhiều khả năng xơ gan) là 39,1%. Chỉ số xơ hóa gan Fibroscan đã giảm sau 6 và 12 tháng điều trị. Có thay đổi đáng kể về phân bố giai đoạn xơ hóa Fibroscan và FIB-4. Fibroscan giai đoạn F4 trước điều trị là 18 người (39,1%) giảm xuống

còn 4 người (8,7%) sau điều trị 12 tháng, ngược lại số người giai đoạn F0 tăng từ 3 người (6,5%) lên 6 người (13,0%) ($p < 0,05$). Cũng vậy, sau 12 tháng, FIB-4 giai đoạn F0-1 trước điều trị chỉ 3 người (6,5%) tăng lên 25 người (54,2%), ngược lại giai đoạn F2-4 giảm từ 18 người (39,1%) xuống còn 2 người (4,5%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng xơ hóa gan tương đối cao sau 6 tháng điều trị, có 25 người bệnh có đáp ứng Fibroscan (54,4%), trong đó 22 người (47,9%) giảm 1 cấp độ và 3 người giảm 2 cấp độ xơ hóa trở lên. Sau 12 tháng, tỷ lệ có đáp ứng tăng lên 71,7%, trong đó 27 người giảm 1 cấp độ xơ hóa và 6 người (13,0%) giảm 2 cấp độ trở lên.

Tác giả Elsharkawy A. và các cs năm 2017 theo dõi đáp ứng chỉ số xơ hóa đo bằng TE, FIB-4 và APRI ở 337 bệnh nhân viêm gan vi-rút C được điều trị với chế độ điều trị có sofosbuvir. Có sự cải thiện đáng kể độ xơ sau điều trị tại thời điểm sau 3 tháng là $11,8 \pm 8,8$ so với trước điều trị là $14,8 \pm 10,7$. Có 77% bệnh nhân đạt đáp ứng xơ hóa và 81,1% bệnh nhân xơ gan giảm độ xơ sau 3 tháng điều trị. Các chỉ số FIB-4 và APRI cũng cải thiện ở thời điểm sau 3 tháng điều trị [8]. Dolmazashvili E năm 2017 theo dõi TE ở 304 bệnh nhân viêm gan C mạn điều trị với DAAs trong đó có 56,6% xơ gan với độ cứng trung bình ban đầu là 16,9 kPa (11,8-27,7 kPa). Có 65,1% bệnh nhân cải thiện xơ hóa với độ cứng trung bình tại thời điểm sau 6 tháng là 11,9 kPa ($p < 0,0001$). Tương tự, ở kiểu gen 1, Crissien cũng ghi nhận có 69% bệnh nhân xơ nặng và 55% xơ gan cải thiện độ xơ trong khoảng 2,5 năm theo dõi [7].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng những nghiên cứu trước, đều cho thấy hiệu quả cải thiện mức độ xơ hóa gan sau điều trị với phác đồ LDV/SOF, tuy nhiên đòi hỏi phải theo dõi điều trị trong thời gian dài.

Theo cơ chế bệnh sinh, theo nhiều nghiên cứu cơ bản, sự thoái triển xơ hóa gan được xem là có

liên quan đến quá trình tái hấp thụ và phân hủy các matrix gian bào [13]. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm cho thấy các tế bào hình sao đã hoạt hóa có thể chết theo chương trình trong quá trình thoái triển của xơ hóa gan [12]. Mặt khác, trên mô hình nuôi cấy thực nghiệm, các tế bào hình sao hoạt hóa có thể chuyển sang trạng thái ngưng hoạt động khi hệ thống thụ thể PPAR γ được biểu lộ quá mức hoặc khi điều trị với các chất gắn thụ thể PPAR γ [12]. Các nghiên cứu độc lập gần đây còn cho thấy có đến 40-50% các tế bào hình sao hoạt hóa có thể được chuyển sang trạng thái không hoạt động [12].

Đáp ứng cải thiện xơ hóa gan thường xuất hiện sau một thời gian điều trị khá dài và chỉ đạt được ở một số bệnh nhân nhất định [6],[9]. Câu hỏi đặt ra là có thể dựa vào các yếu tố nào để dự báo đáp ứng xơ hóa gan hay không, để bệnh nhân yên tâm điều trị. Trong nghiên cứu này, sau 12 tháng điều trị, chúng tôi thấy chỉ số ALT và AST trước điều trị có liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan, tỷ lệ đáp ứng xơ hóa gan ở nhóm người bệnh có ALT trước điều trị lớn hơn 2 lần GTTBT cao hơn nhóm người bệnh có ALT trước điều trị ≤ 2 lần GTTBT ($p < 0,05$), điều này cũng tương tự với chỉ số AST trước điều trị ($p < 0,05$).

5. KẾT LUẬN

Sau 6 tháng điều trị, có 25 người bệnh có đáp ứng Fibroscan (54,4%), trong đó 22 người (47,9%) giảm 1 cấp độ và 3 người giảm 2 cấp độ xơ hóa trở lên. Sau 12 tháng, tỷ lệ có đáp ứng tăng lên 71,7%, trong đó 27 người giảm 1 cấp độ xơ hóa và 6 người (13,0%) giảm 2 cấp độ trở lên. Tỷ lệ đáp ứng xơ hóa gan sau 12 tháng điều trị ở người bệnh có ALT trước điều trị lớn hơn 2 lần GTTBT cao hơn nhóm người bệnh có ALT trước điều trị ≤ 2 lần GTTBT ($p < 0,05$). Kết quả tương đồng các báo cáo gần đây, đều cho thấy hiệu quả cải thiện mức độ xơ hóa gan sau điều trị với phác đồ LDV/SOF, tuy nhiên đòi hỏi phải theo dõi điều trị trong thời gian dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2016) *Quyết định số 5012/QĐ-BYT về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút C, ngày 20 tháng 9 năm 2016 của Bộ Y tế*.
2. Võ Ngọc Quốc Minh, Trương Bá Trung, Phạm Hoàng Phiệt (2004) "Đáp ứng điều trị viêm gan C mạn tính với công thức kết hợp interferon alpha và ribavirin". *Tạp chí Thông tin Y Dược, Chuyên đề gan mật*, 22-24.
3. Afdhal N., Reddy K.R., Nelson D.R., et al. (2014) "Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection". *N Engl J Med*, 370 (16), 1483-93.
4. Afdhal N.H. (2004) "The natural history of hepatitis C". *Semin Liver Dis*, 24 Suppl 2, 3-8.
5. Bedossa P., Poynard T. (1996) "An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C". *Hepatology*, 24

(2), 289-293.

6. Dienstag J.L., Goldin R.D., Heathcote E.J., et al. (2003) "Histological outcome during long-term lamivudine therapy". *Gastroenterology*, 124 (1), 105-117.

7. Dolmazashvili E., Abutidze A., Chkhartishvili N., et al. (2017) "Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: results of hepatology clinic HEPA experience". *European journal of gastroenterology & hepatology*, 29 (11), 1223-1230.

8. Elsharkawy A., Fouad R., El Akel W., et al. (2017) "Sofosbuvir-based treatment regimens: real life results of 14 409 chronic HCV genotype 4 patients in Egypt". *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 45 (5), 681-687.

9. Liaw Y.-F., Sung J.J., Chow W.C., et al. (2004) "Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and

advanced liver disease". *New England Journal of Medicine*, 351 (15), 1521-1531.

10. Pham V.H., Nguyen H.D., Ho P.T., et al. (2011) "Very high prevalence of hepatitis C virus genotype 6 variants in southern Vietnam: large-scale survey based on sequence determination". *Jpn J Infect Dis*, 64 (6), 537-9.

11. Thu Thuy P.T., Bunchorntavakul C., Tan Dat H., et al. (2012) "A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C". *J Hepatol*, 56 (5), 1012-8.

12. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., et al. (2015) "Hepatic fibrosis: concept to treatment". *Journal of hepatology*, 62 (1), S15-S24.

13. Wanless I.R., Nakashima E., Sherman M. (2000) "Regression of human cirrhosis: morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis". *Archives of pathology & laboratory medicine*, 124 (11), 1599-1607.