

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

Trần Văn Huy¹, Trần Nguyễn Ái Thanh²

(1) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Sự ra đời nhóm thuốc DAAs thế hệ mới là một cuộc cách mạng trong điều trị viêm gan vi-rút C (VGC), mở ra triển vọng loại bỏ HCV trong tương lai. Tại Việt Nam, các nhóm thuốc kết hợp NS5A/NS5B được lưu hành chính thức, có rất ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp của các thuốc này ở đối tượng viêm gan vi-rút C. Mặt khác, trên thế giới cũng có rất ít dữ liệu về nhóm bệnh nhân mang kiểu gen 1, 6. **Mục tiêu:** Khảo sát đáp ứng sinh hóa và vi-rút 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 48 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 Khoa Nội tổng hợp, bệnh viện Quận Thủ Đức. **Kết quả:** ALT giảm từ $72,3 \pm 31,9$ U/L xuống $29,4 \pm 9,3$ U/L, AST giảm từ $72,9 \pm 40,3$ U/L giảm xuống $35,2 \pm 23,5$ U/L sau 48 tuần điều trị. Albumin và Bilirubin duy trì $3,64 \pm 0,61$ g/dL và $0,69 \pm 0,26$ g/dL. Tiểu cầu tăng từ $145,0 \pm 36,3$ lên $173,9 \pm 36,7$ sau 48 tuần điều trị. Tỷ lệ HCV RNA dưới ngưỡng tại thời điểm 4 tuần sau điều trị đạt 93,3 % và đạt 95,5 % đạt SVR12. Tỷ lệ xảy ra tác dụng phụ do thuốc là 18,7 %, đa số là các triệu chứng nhẹ, thoáng qua như mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy hoặc chán ăn... **Kết luận:** LDV/SOF là phương pháp điều trị không có interferon hiệu quả, cải thiện về mặt sinh hóa và vi sinh tốt. Liệu pháp LDV/SOF có tính an toàn, ít tác dụng phụ nghiêm trọng do thuốc.

Từ khóa: Viêm gan C mạn, ledipasvir, sofosbuvir, đáp ứng vi rút.

Abstract

Biochemical and viral response in patients with chronic hepatitis C genotype 1

Tran Van Huy¹, Tran Nguyen Ai Thanh²

(1) Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) PhD Student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: The introduction of a new generation of direct acting antiviral agents (DAAs) is a revolution in the treatment of hepatitis C, opening the prospect of eliminating HCV in the future. In Vietnam, the combination of NS5A/NS5B drugs is officially circulated, which has very few studies assessing the therapeutic efficacy and drug tolerance of these drugs in hepatitis C. On the other hand, there are also fewer data on treatment efficiency of patients with genotype 1.6 in the world. **Objective:** We survey clinical, biochemical and viral response in patients with 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 Internal Medicine Department, Thu Duc District Hospital. **Results:** ALT decreased from 72.3 ± 31.9 U/L to 29.4 ± 9.3 U/L, AST decreased from 72.9 ± 40.3 U/L down to 35.2 ± 23.5 U/L after 12 months of treatment. Albumin and bilirubin maintained 3.64 ± 0.61 g/dL and 0.69 ± 0.26 g/dL. Platelets increase from 145.0 ± 36.3 to 173.9 ± 36.7 after treatment. Percentage of HCV RNA below threshold at the 4-week period later treatment achieved 93.3% and reached 95.5% achieved by SVR12. The incidence of drug side effects is 18.7%. Most are mild, transient symptoms such as fatigue, nausea, diarrhea or loss of appetite ... **Conclusion:** LDV/SOF is an effective, improved interferon-free treatment, good biochemical and microbiological aspects. LDV/SOF therapy is safe and has little effect serious side effects due to medication.

Keywords: chronic hepatitis C, ledipasvir, sofosbuvir, viral response.

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

Ngày nhận bài: 30/3/2020; Ngày đồng ý đăng: 13/1/2021; Ngày xuất bản: 9/3/2021

DOI: 10.34071/jmp.2021.1.9

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị viêm gan siêu vi C mạn đã có nhiều tiến bộ nâng tỷ lệ đáp ứng vi-rút bền vững (SVR - Sustained Virologic Response) từ 10% ở kiểu gen 1 với interferon (IFN) đơn thuần đến 56% với Peg-Interferon (Peg-IFN) + ribavirin (RBV) [2].

Tại Việt Nam, kiểu gen 1 và 6 chiếm đa số [10]. Đây là 2 kiểu gen khó điều trị với phác đồ Peg-IFN/RBV với tỷ lệ SVR khoảng 58,7% - 71% [1],[12]. 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 viêm gan vi-rút C, mở ra triển vọng loại bỏ HCV trong tương lai. Tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp của các thuốc này cũng như có ít dữ liệu về hiệu quả điều trị của nhóm bệnh nhân mang kiểu gan 6. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu khảo sát đáp ứng hóa sinh và vi-rút ở các bệnh nhân viêm gan vi-rút C mạn (VGC) kiểu gen 1, 6 điều trị với ledipasvir phối hợp với sofosbuvir.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 48 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 tổng hợp, bệnh viện Quận Thủ Đức.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh: Trên 18 tuổi, 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 tiến cứu

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- 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, xét nghiệm chức năng gan, xét nghiệm HCV RNA, HCV genotype, chỉ định phác đồ điều trị 12 tuần SOF 400mg + LDV 90mg.

- 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.

- Đáp ứng sinh hóa được đánh giá vào các thời điểm sau điều trị 12 tuần, 24 tuần và 48 tuần.

- Đáp ứng vi-rút được đánh giá vào các thời điểm sau điều trị 4 tuần, 12 tuần.

2.4. 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 $\alpha=0,05$.

2.5. 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

Tuổi trung bình của 48 bệnh nhân là $48,9 \pm 15,1$ tuổi. Nhóm tuổi 40-59 cao nhất với 20 người (41,7%), tiếp đến là nhóm dưới 40 tuổi với 16 người (33,3%) và cuối cùng 12 người ≥ 60 tuổi (25,0%). Về giới tính, có 36 bệnh nhân nam (75,0%) và 12 bệnh nhân nữ (25,0%).

Bảng 1. Một số đặc điểm sinh hóa và vi rút trước điều trị

Đặc điểm	Trung bình	Độ lệch chuẩn
ALT (U/L)	70,6	31,7
AST (U/L)	70,8	39,9
Tiểu cầu ($10^9/l$)	143,6	36,0
Albumin (g/dL)	3,74	0,66
Bilirubin (g/dL)	0,75	0,33
Fibroscan (kPa)	11,8	3,9
HCV RNA (IU/mL)	6,2	2,9

Chỉ số ALT trước điều trị $70,6 \pm 31,7$ UI/L; AST $70,8 \pm 39,9$ UI/L; tiểu cầu $143,6 \pm 36,0$ ($10^9/l$); albumin $3,74 \pm 0,66$ g/dL; bilirubin $0,75 \pm 0,33$ g/dL. HCV RNA $6,2 \pm 2,9$ IU/mL, đa số bệnh nhân có mức xơ hóa nặng (F3), 39,1% xơ gan còn bù.

Bảng 2. Một số chỉ số sinh hóa trung bình trước và sau điều trị (n=48 người)

Chỉ số	Trước điều trị (0)	Sau 12 tuần (1)	Sau 24 tuần (2)	Sau 48 tuần (3)	p
ALT (UI/L)	$70,6 \pm 31,7$	$41,1 \pm 22,5$	$33,4 \pm 16,1$	$29,2 \pm 9,1$	*
AST (UI/L)	$70,8 \pm 39,9$	$44,3 \pm 35,2$	$40,1 \pm 29,8$	$34,4 \pm 22,9$	*
Albumin (g/dL)	$3,74 \pm 0,66$	$3,56 \pm 0,61$	$3,64 \pm 0,63$	$3,62 \pm 0,61$	**
Tổng bilirubin (g/dL)	$0,75 \pm 0,33$	$0,70 \pm 0,28$	$0,70 \pm 0,25$	$0,69 \pm 0,25$	**
Tiểu cầu (1000 tế bào/ μ L)	$143,6 \pm 36,0$	$151,0 \pm 39,4$	$159,9 \pm 37,7$	$183,6 \pm 34,8$	***

Chú thích: * $p_{(1\&0)} < 0,05$, $p_{(2\&0)} < 0,05$, $p_{(3\&0)} < 0,05$. ** $p_{(0\&1\&2\&3)} > 0,05$. *** $p_{(1\&0)} > 0,05$, $p_{(2\&0)} < 0,05$, $p_{(3\&0)} < 0,05$.

Nhận xét: ALT giảm nhanh từ $70,6 \pm 31,7$ U/L xuống $33,4 \pm 16,1$ U/L sau 24 tuần điều trị và sau 48 tuần là $29,2 \pm 9,1$ U/L. Tương tự, AST cũng giảm nhanh sau 12 tuần điều trị, từ $70,8 \pm 39,9$ xuống $44,3 \pm 35,2$ và giảm chậm dần trong các tuần tiếp theo, đạt $34,4 \pm 22,9$ sau 48 tuần. Tiểu cầu tăng dần từ $143,6 \pm 36,0$ lên $183,6 \pm 34,8$ sau 48 tuần. Các chỉ số bilirubin và albumin dường như không thay đổi sau điều trị.

Bảng 3. Đáp ứng điều trị về sinh hóa

Chỉ số SL		Trước điều trị (0)		Sau 12 tuần (1)		Sau 24 tuần (2)		Sau 48 tuần (3)		p
		%	SL	%	SL	%	SL	%		
ALT	Bình thường	10	20,8	31	64,6	38	79,2	45	93,7	*
	Cao	38	79,2	17	35,4	10	20,8	3	6,3	
AST	Bình thường	9	18,7	34	70,8	37	77,1	42	87,5	*
	Cao	39	81,3	14	29,2	11	22,9	6	12,5	
Albumin	Bình thường	33	68,7	29	60,4	33	68,7	31	64,6	**
	Thấp	15	31,3	19	39,6	15	31,3	17	34,4	
Bilirubin	Bình thường	41	85,4	43	89,6	43	89,6	44	91,7	**
	Cao	7	14,6	5	10,4	5	10,4	4	8,3	
Tiểu cầu	Bình thường	27	56,2	31	64,6	34	70,8	47	97,9	***
	Thấp	21	43,8	17	35,4	14	29,2	1	2,1	

Chú thích: * $p_{(1\&0)} < 0,05$, $p_{(2\&0)} < 0,05$, $p_{(3\&0)} < 0,05$. ** $p_{(0\&1\&2\&3)} > 0,05$. *** $p_{(1\&0)} > 0,05$, $p_{(2\&0)} > 0,05$, $p_{(3\&0)} < 0,05$.

Nhận xét: Tỷ lệ ALT bình thường trước điều trị 20,8% đã tăng lên 64,6% sau 12 tuần điều trị và 93,7% sau 48 tuần điều trị ($p < 0,05$). Tương tự, AST bình thường trước điều trị chỉ 18,7% đã tăng lên 70,8% sau 12 tuần và 87,5% sau 48 tuần. Tiểu cầu bình thường trước điều trị là 56,2% tăng dần lên 97,9% sau 48 tuần ($p < 0,05$). Albumin và bilirubin dường như không thay đổi ($p > 0,05$).

Bảng 4. Đáp ứng điều trị về vi-rút

Thông số	Sau 4 tuần	Sau 12 tuần
HCV RNA dưới ngưỡng (n,%)	46 (95,8%)	47 (97,9%)

Tỷ lệ HCV RNA dưới ngưỡng tại thời điểm 4 tuần sau điều trị đạt 95,8% và đạt 97,9% đạt SVR12. Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính, nhóm tuổi, tải lượng vi-rút ban đầu với SVR12 ($p > 0,05$).

Bảng 5. Một số tác dụng phụ của thuốc sofosbuvir/ledipasvir

Tác dụng phụ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	3	6,2
Các triệu chứng giống cúm	1	2,1

Mất ngủ	2	4,2
Chóng mặt	1	2,1
Buồn nôn	2	4,2
Tiêu chảy	1	2,1
Chán ăn	1	2,1
Tổng cộng	9	18,7

Nhận xét: xảy ra tác dụng phụ do thuốc ở 9 người bệnh (18,7%), các triệu chứng gặp là triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy hoặc chán ăn...

4. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng sinh hóa sau điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đáp ứng sinh hóa rất tốt với liệu pháp LDV/SOF, các chỉ số sinh hóa chức năng gan cải thiện nhanh sau điều trị 12 tuần, tương tự như các báo cáo trước đó. ALT giảm nhanh từ $70,6 \pm 31,7$ U/L xuống $33,4 \pm 16,1$ U/L sau 24 tuần điều trị và sau 48 tuần là $29,2 \pm 9,1$ U/L. Tương tự, AST cũng giảm nhanh sau 12 tuần điều trị, từ $70,8 \pm 39,9$ xuống $44,3 \pm 35,2$ và giảm chậm dần trong các tuần tiếp theo, đạt $34,4 \pm 22,9$ sau 48 tuần. Tiểu cầu tăng dần từ $143,6 \pm 36,0$ lên $183,6 \pm 34,8$ sau 48 tuần điều trị. Qua phân tích tỷ lệ trở về bình thường của các chỉ số sinh hóa, kết quả cho thấy tỷ lệ ALT bình thường trước điều trị 20,8% đã tăng lên 64,6% sau 12 tuần điều trị và 93,7% sau 48 tuần điều trị. Tương tự, AST bình thường trước điều trị chỉ 18,7% đã tăng lên 70,8% sau 12 tuần và 87,5% sau 48 tuần. Tiểu cầu bình thường trước điều trị là 56,2% tăng dần lên 97,9% sau 48 tuần. Albumin và bilirubin dường như không thay đổi ($p > 0,05$). Riêng đối với các chỉ số bilirubin và albumin dường như không thay đổi sau điều trị. Các kết quả này phù hợp như các báo cáo gần đây của các tác giả Grebely J., Wong R.J. và Younossi Z.M. [8],[13],[14].

4.2. Đáp ứng vi-rút sau điều trị

Sự chấp thuận đối với liệu pháp LDV/SOF điều trị viêm gan C mạn tính báo hiệu một tiến bộ khác trong điều trị nhiễm HCV, với độ an toàn và đơn giản nhưng đạt tỷ lệ SVR cao ở những người bị nhiễm genotype 1, 6. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy liệu pháp này đáp ứng tốt, 95,8% đạt đáp ứng vi-rút nhanh, 97,9% đạt SVR12. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới gần đây, tỷ lệ đáp ứng vi rút của liệu pháp LDV/SOF cao. Thử nghiệm ION-1 trên 865 bệnh nhân điều trị mới với LDV/SOF có hoặc không kèm ribavirin, cho thấy SVR12 là 97% - 99%, không có khác biệt giữa thời gian điều trị 12 hay 24 tuần, có kết hợp ribavirin, subtype hay có kèm xơ gan hay không [9]. Nghiên cứu ION-3 tiến hành trên 647 bệnh nhân mới điều

trị, không xơ gan nhằm so sánh SVR ở nhóm điều trị 8 tuần và 12 tuần. SVR12 đạt được 93%-95%, không khác biệt giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị 8 tuần cao hơn nhóm điều trị 12 tuần [8]. Tương tự, nghiên cứu SIRIUS trên 172 bệnh nhân kiểu gen 1, xơ gan, tái điều trị. Tỷ lệ SVR đạt từ 96% đến 98% [5]. Hiện tại, tại Mỹ khuyến cáo điều trị LDV/SOF 12 tuần cho các đối tượng kiểu gen 1, xơ gan còn bù. Tuy nhiên với các đối tượng xơ gan, tái điều trị cần thận trọng. Tác giả Reddy KP ghi nhận trên 512 bệnh nhân kiểu gen 1 trong đó 47% thất bại điều trị với thuốc ức chế protease điều trị LDV/SOF có hay không kèm RBV. Không có khác biệt về SVR giữa các nhóm dùng 12 và 24 tuần, có hay không kèm RBV. Riêng nhóm tái điều trị nhận 12 tuần LDV/SOF không kèm RBV có tỷ lệ SVR thấp hơn nhóm khác, 90% so với 96-98% [11]. Do sự phân bố kiểu gen, kiểu gen 6 tập trung nhiều ở vùng Đông Á, hiện còn ít nghiên cứu. Năm 2015, Gane nghiên cứu trên 25 bệnh nhân kiểu gen 6, dùng phác đồ ledipasvir 90mg và sofosbuvir 400mg trong 12 tuần đạt SVR cao 96% [7]. Tại Mỹ, R.J Wong nghiên cứu phác đồ LDV/SOF ở 65 bệnh nhân gốc Á kiểu gen 6, trong đó có 41,5% xơ gan cho thấy 95,3% đạt SVR. HCV RNA dưới ngưỡng tại tuần 4 là 97,3%, tại thời điểm kết thúc điều trị là 96,9% và SVR12 là 95,3%. 100% bệnh nhân nữ đạt SVR so với 91,2% ở nam, 92,3% ở bệnh nhân xơ gan so với 97,4% bệnh nhân không xơ gan ($p > 0,05$) [13].

Về các yếu tố liên quan đến đạt SVR12, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính, nhóm tuổi, tải lượng vi-rút ban đầu với SVR12 ($p > 0,05$).

4.3. Tác dụng phụ liên quan đến thuốc

Kết quả cho thấy tỷ lệ xảy ra tác dụng phụ do thuốc là 18,7%, các triệu chứng gặp là triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy hoặc chán ăn. Tất cả các bệnh nhân đều điều trị đủ 12 tuần, không có bệnh nhân nào dừng điều trị thuốc do tác dụng không mong muốn của thuốc gây ra và cũng không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ nghiêm trọng

trong quá trình điều trị. Afdhal (2014) ghi nhận 10/865 bệnh nhân kiểu gen 1 chiếm 1% phải dừng nghiên cứu trước thời hạn dù tất cả bệnh nhân đều đạt SVR12. Tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng chiếm dưới 4% (33/385). Các tác dụng phụ hay gặp của tác giả là mệt mỏi (28,5%), đau đầu (23,7%), mất ngủ (14,4%) [4]. Charatcharoenwitthaya (2020) ghi nhận các biến cố điều trị thường gặp nhất trên 1021 bệnh nhân là mệt mỏi (11%), mất ngủ (2,7%), nhức đầu (2,5%), biến cố đường tiêu hóa (1,8%), phát ban (1%) và đau khớp (0,7%). Các bất thường liên quan đến xét nghiệm gan là không phổ biến với chỉ 3 bệnh nhân tăng ALT (0,1%) và tăng bilirubin toàn phần ở 41 bệnh nhân (4%) [6]. Tỷ lệ biến cố và gặp tác dụng không mong muốn của chúng tôi thấp và khác tác giả có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi nhỏ, nên chưa đánh giá được đầy đủ tác dụng không mong muốn của thuốc. Nghiên cứu của

chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong trong thời gian điều trị và theo dõi, chủ yếu là do nhóm bệnh nhân của chúng tôi là nhóm xơ gan còn bù.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ HCV RNA dưới ngưỡng sau 4 tuần đạt 95,8% và tỷ lệ SVR12 là 97,9%. Các chỉ số sinh hóa cải thiện có ý nghĩa sau điều trị. Tỷ lệ xảy ra tác dụng phụ do thuốc là 18,7%, các triệu chứng gặp là triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy hoặc chán ăn...Ở nghiên cứu này chúng tôi không ghi nhận tái phát do thời gian nghiên cứu ngắn.

LDV/SOF là phương pháp điều trị không có interferon hiệu quả và dung nạp tốt đối với nhiễm HCV. Liệu pháp LDV/SOF có tính an toàn, ít tác dụng phụ nghiêm trọng do thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. Afdhal, N. H. (2004) “The natural history of hepatitis C”. *Semin Liver Dis*, 24 Suppl 2, 3-8.
3. Afdhal, N., Reddy, K. R., Kwo, P. (2014) “Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection”. *N Engl J Med*, 370, (16), 1483-93.
4. Afdhal, N., Zeuzem, S., Kwo, P., Chojkier, M., Gitlin, N., Puoti, M., Romero-Gomez, M., Zarski, J. P., Agarwal, K., Buggisch, P., Foster, G. R., Bräu, N., Buti, M., Jacobson, I. M., Subramanian, G. M., Ding, X., Mo, H., Yang, J. C., Pang, P. S., Symonds, W. T., McHutchison, J. G., Muir, A. J., Mangia, A., Marcellin, P. (2014) “Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection”. *N Engl J Med*, 370, (20), 1889-98.
5. Bourliere, M., Bronowicki, J. P., de Ledinghen, V., Hezode, C., Zoulim, F., Mathurin, P., Abergel, A., Pol, S. (2015) “Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS)”. *Lancet Infect Dis*, 15, (4), 397-404.
6. Charatcharoenwitthaya, P., Wongpaitoon, V., Komolmit, P., Sukeepaisarnjaroen, W., Tangkijvanich, P., Piratvisuth, T., Sanpajit, T., Sutthivana, C., Tanwandee, T. (2020) “Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic

hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study”. *BMC gastroenterology*, 20, (1), 47-47.

7. Gane, E. J., Hyland, R. H., An, D., Svarovskaia, E., Pang, P. S., Brainard, D., Stedman, C. A. (2015) “Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection”. *Gastroenterology*, 149, (6), 1454-1461 e1.

8. Grebely, J., Mauss, S., Brown, A., Bronowicki, J. P., Puoti, M., Wyles, D., Natha, M., Zhu, Y., Yang, J., Kreter, B., Brainard, D. M., Yun, C., Carr, V., Dore, G. J. (2016) “Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ION Trials”. *Clin Infect Dis*, 63, (11), 1405-1411.

9. Nezam, A., Stefan, Z. (2014) “Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection”. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1889-98.

10. Pham, V. H., Nguyen, H. D., Ho, P. T., Banh, D. V., Pham, H. L., Pham, P. H., Lu, L., Abe, K. (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. Reddy, K. R., Bourliere, M., Sulkowski, M., Omata, M., Zeuzem, S., Feld, J. J., Lawitz, E., Marcellin, P., Afdhal, N. (2015) “Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis”. *Hepatology*, 62, (1), 79-86.

12. Thu Thuy, P. T., 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*, 56, (5), 1012-8.

13. Wong, R. J., Nguyen, M. T., Trinh, H. N., Huynh, A., Ly, M. T., Nguyen, H. A., Nguyen, K. K., Yang, J., Garcia, R. T., Levitt, B., da Silveira, E., Gish, R. G. (2017) "Community-

based real-world treatment outcomes of sofosbuvir/ledipasvir in Asians with chronic hepatitis C virus genotype 6 in the United States". *J Viral Hepat*, 24, (1), 17-21.

14. Younossi, Z. M., Stepanova, M., Henry, L. (2016) "Patient-reported outcomes in Asian patients with chronic hepatitis C treated with ledipasvir and sofosbuvir". *Medicine*, 95, (9).