

# Hướng dẫn điều trị viêm gan C mạn tính

## Lược dịch theo Khuyến cáo của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) về điều trị viêm gan C năm 2015

---

### Mở đầu

Nhiễm virus viêm gan C (HCV) là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh gan mạn tính trên khắp thế giới. Số người bị nhiễm virus mạn tính khắp thế giới ước tính khoảng 160 triệu người, nhưng hầu hết bệnh nhân không biết về sự nhiễm virus của mình. Điều trị lâm sàng đối với bệnh nhân bị bệnh gan liên quan đến HCV đã có những tiến bộ đáng kể trong hai thập kỷ qua, nhờ vào hiểu biết được nâng cao về sinh lý bệnh của bệnh này và do sự phát triển trong các thủ thuật chẩn đoán và sự cải thiện trong điều trị và phòng ngừa.

### 1. Điều trị chuẩn cho đến năm 2014

Mục tiêu chính của việc điều trị HCV là chữa khỏi nhiễm virus. Đáp ứng virus kéo dài (SVR) được định nghĩa là nồng độ HCV RNA không phát hiện được lúc 12 tuần (SVR12) hoặc 24 tuần (SVR24) sau khi hoàn tất điều trị. Nhiễm virus được chữa khỏi ở hơn 99% bệnh nhân đạt được đáp ứng virus kéo dài. Đáp ứng virus kéo dài thường liên quan với sự thuyên giảm bệnh gan ở bệnh nhân không bị xơ gan. Những bệnh nhân bị xơ gan vẫn có nguy cơ bị các biến chứng đe dọa tính mạng; tuy nhiên sự xơ hóa có thể thoái triển và nguy cơ các biến chứng như suy gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa được giảm bớt. Dữ liệu gần đây cho thấy nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân đã giảm đi có ý nghĩa, nhưng không bị loại bỏ, ở những bệnh nhân xơ gan đã sạch HCV so với những bệnh nhân không được điều trị và những người không có đáp ứng virus kéo dài. HCV cũng có thể ảnh hưởng đến nhận thức thần kinh và việc ức chế virus hiệu quả đi kèm với sự đảo ngược những bất thường ở não trong chụp cộng hưởng từ.

Cho đến năm 2011, sự kết hợp pegylated interferon (PegIFN)- $\alpha$  và ribavirin trong 24 tuần hoặc 48 tuần là điều trị đã được phê duyệt đối với viêm gan C mạn tính. Với phác đồ điều trị này, những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã có tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài khoảng 40% ở Bắc Mỹ và 50% ở Tây Âu. Tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài cao hơn đã đạt được ở những bệnh nhân bị nhiễm HCV genotype 2, 3, 5 và 6 (lên đến khoảng 80% và cao hơn đối với genotype 2 so với các genotype 3, 5 và 6) và các tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài trung bình đã đạt được ở những bệnh nhân bị nhiễm HCV genotype 4.

Vào năm 2011, telaprevir và boceprevir đã được cấp phép sử dụng trong nhiễm HCV genotype 1. Hai thuốc này là thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) đột đầu tiên, thế hệ đầu tiên. Cả hai nhắm đến NS3-4A serine protease của HCV và do đó được gọi là thuốc ức chế protease. Cả telaprevir và boceprevir phải được sử dụng kết hợp với PegIFN- $\alpha$  và ribavirin. Trong các thử nghiệm pha III về telaprevir và boceprevir ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 chưa từng được điều trị, phác đồ điều trị 3 thuốc đã đạt được tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài cao hơn so với điều trị kép bằng PegIFN- $\alpha$  và ribavirin theo thứ tự 65% - 75%. Tuy nhiên, hồ sơ tác dụng bất lợi của liệu pháp kết hợp 3 thuốc này và các chi phí cho đáp ứng virus

kéo dài ở những bệnh nhân bị xơ hóa tiến triển đến mức lý tưởng là chúng không nên sử dụng ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, ngay khi có sẵn những lựa chọn khác hiệu quả hơn và được dung nạp tốt hơn.

Ba thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) mới chống HCV đã được cấp phép ở liên minh châu Âu (EU) năm 2014, để sử dụng như là một phần của các liệu pháp kết hợp trong điều trị nhiễm HCV. Sofosbuvir, một thuốc ức chế tương tự nucleotide loại pan-genotype của RNA polymerase phụ thuộc RNA của HCV, đã được phê duyệt vào tháng 1 năm 2014. Simeprevir, thuốc ức chế NS3- 4A protease đợt thứ hai, thế hệ đầu tiên có hoạt tính chống lại genotype 1 và 4 đã được phê duyệt vào tháng 5 năm 2014. Daclatasvir, một thuốc ức chế NS3-4A loại pan-genotype, đã được phê duyệt vào tháng 8 năm 2014.

Mỗi một trong 3 thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp này có thể được sử dụng như là một phần của phác đồ điều trị kết hợp 3 thuốc với PegIFN- $\alpha$  và ribavirin, tạo ra các tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài từ 60-100% tùy theo thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp được sử dụng, genotype của HCV, sự hiện diện của các đột biến thay thế acid amin có từ trước có thể phát hiện đem đến sự kháng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp được sử dụng và mức độ nặng của bệnh gan. Mặc dù những sự kết hợp này được dung nạp tốt hơn so với sự kết hợp 3 thuốc bao gồm telaprevir hoặc boceprevir, các hồ sơ tác dụng bất lợi và việc xử trí vẫn là sự thách thức do việc sử dụng PegIFN- $\alpha$  và ribavirin.

## **2. Khuyến cáo**

### ***Chẩn đoán viêm gan C cấp và mạn tính***

Chẩn đoán nhiễm HCV cấp và mạn tính dựa trên sự phát hiện HCV RNA bằng phương pháp phân tử nhạy (giới hạn phát hiện dưới < 15 đơn vị quốc tế [IU]/ml). Kháng thể kháng HCV có thể phát hiện được bằng thử nghiệm miễn dịch enzyme (EIA) ở đại đa số bệnh nhân nhiễm HCV, nhưng kết quả EIA có thể âm tính ở bệnh nhân viêm gan C cấp tính giai đoạn sớm và bị ức chế miễn dịch hoàn toàn. Sau sự làm sạch virus tự phát hoặc do điều trị, các kháng thể kháng HCV tồn tại mà không có HCV RNA nhưng có thể giảm và cuối cùng biến mất ở một số bệnh nhân.

Việc chẩn đoán viêm gan C cấp tính có thể được thực hiện một cách tin cậy chỉ khi sự chuyển đổi huyết thanh đối với kháng thể kháng HCV có thể được ghi nhận, vì không có chỉ điểm huyết thanh nào chứng minh rằng việc nhiễm HCV đang ở pha cấp mới mắc phải. Không phải tất cả các bệnh nhân bị viêm gan C cấp tính sẽ dương tính với kháng thể kháng HCV tại thời điểm chẩn đoán. Trong những trường hợp này, có thể nghi ngờ viêm gan C cấp tính nếu các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng phù hợp với viêm gan C cấp tính (alanine aminotransferase [ALT] > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường, vàng da) mà không có tiền sử bệnh gan mạn tính hoặc các nguyên nhân gây viêm gan cấp tính khác, và/hoặc nếu một nguồn lây nhiễm có khả năng gần đây có thể xác định. Trong mọi trường hợp, HCV RNA có thể phát hiện trong suốt pha cấp mặc dù những khoảng thời gian ngắn ở giữa không phát hiện được HCV RNA có thể xảy ra.

Việc chẩn đoán viêm gan C mạn tính dựa trên sự phát hiện cả kháng thể kháng HCV và HCV RNA khi có sự hiện diện của các dấu hiệu sinh học và mô học của viêm gan mạn tính. Do trong trường hợp nhiễm HCV mới mắc phải, sự làm sạch virus tự phát rất hiếm khi quá 4-6 tháng nhiễm virus, việc chẩn đoán viêm gan C mạn tính có thể được thực hiện sau

khoảng thời gian đó.

### *Khuyến cáo*

- Kháng thể kháng HCV là xét nghiệm chẩn đoán đầu tay đối với nhiễm HCV **(A1)**
- Trong trường hợp nghi ngờ viêm gan C cấp tính hoặc ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, việc xét nghiệm HCV RNA nên là một phần của đánh giá ban đầu **(A1)**
- Nếu kháng thể kháng HCV được phát hiện, HCV RNA nên được xác định bằng một phương pháp phân tử nhạy **(A1)**
- Những người có kháng thể kháng HCV dương tính, HCV RNA âm tính nên được xét nghiệm lại về HCV RNA 3 tháng sau đó để xác định thời gian phục hồi thực sự **(A1)**

### **3.Sàng lọc viêm gan C mạn tính**

**Bảng 1. Phân độ chứng cứ được sử dụng (phỏng theo hệ thống GRADE)**

<b>Chất lượng chứng cứ</b>	<b>Chú thích</b>	<b>Cấp độ</b>
Cao	Nghiên cứu thêm rất khó để thay đổi sự tin cậy của chúng tôi trong việc ước tính hiệu quả	A
Trung bình	Nghiên cứu thêm có thể có tác động quan trọng đến sự tin cậy của chúng tôi trong việc ước tính hiệu quả và có thể làm thay đổi sự ước tính	B
Thấp	Nghiên cứu thêm rất có khả năng tác động quan trọng đến sự tin cậy của chúng tôi trong việc ước tính hiệu quả và có thể làm thay đổi sự ước tính. Bất kỳ thay đổi nào về sự ước tính đều không chắc chắn	C
<b>Khuyến cáo</b>	<b>Chú thích</b>	<b>Cấp độ</b>
Mạnh	Các yếu tố ảnh hưởng đến độ tin cậy của khuyến cáo bao gồm chất lượng của chứng cứ, các kết quả quan trọng đối với bệnh nhân được giả định và chi phí	1
Yếu	Tính biến thiên về sự ưa thích và giá trị, hoặc tính không chắc chắn nhiều hơn. Khuyến cáo được đưa ra với độ chắc chắn ít hơn, chi phí hoặc tiêu thụ nguồn lực cao hơn	2

### *Khuyến cáo*

- Sàng lọc để phát hiện nhiễm HCV phải được khuyến cáo ở những nhóm dân số mục tiêu được xác định theo dịch tễ học địa phương về nhiễm HCV, lý tưởng là trong khuôn khổ kế hoạch quốc gia **(A1)**
- Sàng lọc để phát hiện nhiễm HCV phải dựa trên sự phát hiện kháng thể kháng HCV **(A1)**
- Xét nghiệm chẩn đoán nhanh có thể được sử dụng thay cho thử nghiệm miễn dịch enzyme kinh điển để tạo điều kiện cho việc sàng lọc kháng thể kháng HCV và cải

thiện sự tiếp cận chăm sóc **(B1)**

- Nếu phát hiện kháng thể kháng HCV, nên xác định HCV RNA bằng một phương pháp phân tử nhạy để xác định những bệnh nhân đang bị nhiễm virus **(A1)**

#### **4.Mục tiêu và tiêu chí của điều trị HCV**

Mục tiêu của việc điều trị là chữa khỏi nhiễm HCV để phòng ngừa các biến chứng của bệnh gan và các bệnh ngoài gan liên quan đến HCV, bao gồm viêm hoại tử gan, xơ hóa, xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), các biểu hiện ngoài gan và tử vong.

Tiêu chí của việc điều trị là đáp ứng virus kéo dài (SVR), được định nghĩa là nồng độ HCV RNA không phát hiện được lúc 12 tuần (SVR12) hoặc 24 tuần (SVR24) sau khi kết thúc điều trị, khi được đánh giá bằng một phương pháp phân tử nhạy với giới hạn phát hiện dưới  $\leq 15$  IU/ml. Cả SVR12 và SVR24 đã được chấp nhận là các tiêu chí của việc điều trị bởi các cơ quan quản lý ở Mỹ và châu Âu, do sự phù hợp của chúng là 99% . Các nghiên cứu theo dõi dài hạn đã cho thấy đáp ứng virus kéo dài tương ứng với sự chữa khỏi nhiễm HCV chắc chắn ở hơn 99% trường hợp..

*Khuyến cáo*

- Mục đích của việc điều trị là chữa khỏi nhiễm HCV để phòng ngừa xơ gan, xơ gan mất bù, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), các biểu hiện ngoài gan nặng và tử vong **(A1)**
- Tiêu chí của việc điều trị là nồng độ HCV RNA không phát hiện được trong một thử nghiệm nhạy ( $\leq 15$  IU/ml) lúc 12 tuần (SVR12) và 24 tuần (SVR24) sau khi kết thúc điều trị **(A1)**
- Ở những bệnh nhân bị xơ hóa tiến triển và xơ gan, việc tiệt trừ HCV làm giảm tỷ lệ mất bù và sẽ làm giảm, mặc dù không hủy bỏ, nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). Ở những bệnh nhân này cần tiếp tục giám sát ung thư biểu mô tế bào gan **(A1)**
- Ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù, việc tiệt trừ HCC làm giảm sự cần thiết phải ghép gan. Chưa rõ liệu việc tiệt trừ HCV có ảnh hưởng đến sự sống còn trung hạn đến dài hạn ở những bệnh nhân này hay không **(B1)**

#### **5.Đánh giá trước điều trị**

Mối quan hệ nhân quả giữa nhiễm HCV và bệnh gan phải được thiết lập, độ nặng của bệnh gan phải được đánh giá và các thông số ban đầu về virus học hữu ích để điều chỉnh điều trị cần được xác định.

*Tìm kiếm các nguyên nhân khác gây bệnh gan*

Các nguyên nhân khác gây bệnh gan mạn tính, hoặc những yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến lịch sử hoặc tiến triển tự nhiên của bệnh gan nên được khảo sát một cách hệ thống và tất cả các bệnh nhân nên được xét nghiệm về các virus hướng gan khác, đặc biệt là virus viêm gan B

(HBV) và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Việc uống rượu nên được đánh giá và định lượng và tư vấn đặc biệt để ngừng bất kỳ việc uống rượu nào. Các bệnh đồng thời, bao gồm nghiện rượu, bệnh tự miễn, bệnh gan do di truyền hoặc chuyển hóa (ví dụ bệnh nhiễm sắc tố sắt mô do di truyền, đái tháo đường hoặc béo phì) và khả năng gây độc gan do thuốc cần được đánh giá.

#### *Đánh giá độ nặng của bệnh gan*

Sinh thiết gan, các chỉ số sinh học của máu, đo độ đàn hồi gan

#### *Phát hiện/định lượng HCV RNA và xác định genotype*

#### *Xác định yếu tố di truyền của vật chủ*

Việc xác định genotype của IL28B đã làm mất giá trị dự đoán với các phác đồ điều trị mới không có IFN có hiệu quả cao. Do đó, việc xác định genotype của IL28B hữu ích chỉ trong những bối cảnh tại đó chỉ PegIFN- $\alpha$  và ribavirin có sẵn hoặc để chọn các lựa chọn điều trị hiệu quả về mặt chi phí trong những bối cảnh hạn chế về mặt kinh tế.

#### *Khuyến cáo*

- Cần thiết lập mối quan hệ nhân quả giữa nhiễm HCV và bệnh gan **(A1)**
- Phải đánh giá sự góp phần của các tình trạng bệnh đi kèm và sự tiến triển của bệnh gan và thực hiện các biện pháp điều chỉnh thích hợp **(A1)**
- Cần đánh giá độ nặng của bệnh gan trước khi điều trị. Việc xác định các bệnh nhân bị xơ gan có tầm quan trọng đặc biệt, do tiên lượng của họ bị thay đổi và phác đồ điều trị có thể được điều chỉnh **(A1)**
- Có thể đánh giá giai đoạn xơ hóa ban đầu bằng các biện pháp không xâm lấn, với sinh thiết gan dành cho các trường hợp bệnh nguyên không chắc chắn hoặc bệnh nguyên tiềm năng bổ sung **(A1)**
- Việc phát hiện và định lượng HCV RNA nên được thực hiện bằng một thử nghiệm nhạy với giới hạn phát hiện dưới  $\leq 15$  IU/ml **(A1)**
- Phải đánh giá genotype của HCV và subtype của genotype 1 (1a/1b) trước khi bắt đầu điều trị và sẽ xác định lựa chọn điều trị **(A1)**
- Việc xác định genotype của *IL28B* không có vai trò nào trong chỉ định điều trị viêm gan C với thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp mới **(A1)**
- Không nên thực hiện thử nghiệm về sự kháng thuốc của HCV trước khi điều trị, do tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài rất cao ở cả bệnh nhân không có và có số lượng các biến thể liên quan với sự kháng thuốc có thể phát hiện bằng việc xác định trình tự nhóm bệnh nhân lúc ban đầu (ngoại trừ những bệnh nhân nhiễm virus subtype 1a được điều trị bằng sự kết hợp PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và simeprevir) **(A1)**

### ***Chống chỉ định đối với điều trị***

#### *IFN- $\alpha$ và ribavirin*

Việc điều trị viêm gan C mạn tính với các chế độ chứa PegIFN- $\alpha$  và ribavirin bị chống chỉ định tuyệt đối ở những nhóm bệnh nhân sau: trầm cảm không được kiểm soát, rối loạn tâm thần hoặc động kinh; phụ nữ mang thai hoặc các cặp vợ chồng không muốn tuân thủ việc tránh thai phù hợp, các bệnh nội khoa nặng xảy ra đồng thời và những bệnh đi kèm bao gồm bệnh về võng mạc, bệnh tuyến giáp tự miễn; bệnh gan mất bù.

Không khuyến cáo sử dụng PegIFN- $\alpha$  ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối  $< 1500/\text{mm}^3$  và/hoặc số lượng tiểu cầu  $\leq 90.000/\text{mm}^3$ . Việc điều trị những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển mà các thông số của họ nằm ngoài những khuyến cáo trên nhân có thể khả thi ở những trung tâm có kinh nghiệm dưới sự theo dõi cẩn thận và có sự chấp thuận bằng văn bản.

#### *Thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) đã được phê duyệt*

Dựa trên kiến thức hiện có, không có chống chỉ định tuyệt đối đối với thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp đã được phê duyệt ở khu vực Liên minh châu Âu năm 2015. Cần thận trọng khi sử dụng sofosbuvir ở những bệnh nhân bị suy thận nặng, do ảnh hưởng của suy thận đến sự thanh thải các chất chuyển hóa từ sofosbuvir vẫn đang được làm sáng tỏ. Sự kết hợp

paritaprevir được tăng cường ritonavir, ombitavir và dasabuvir đang được đánh giá ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù có Child-Pugh loại B và chống chỉ định ở những bệnh nhân xơ gan mất bù có Child-Pugh loại C. Các nghiên cứu đang được thực hiện để đánh giá dược động học và độ an toàn của simeprevir trong xơ gan mất bù.

## **6. Chỉ định điều trị: ai nên được điều trị?**

- Tất cả các bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do HCV còn bù hoặc mất bù, chưa từng điều trị và đã từng được điều trị nên được xem xét điều trị **(A1)**
- Việc điều trị nên được ưu tiên đối với những bệnh nhân bị xơ hóa hoặc xơ gan đáng kể (điểm số METAVIR F3 đến F4) **(A1)**
- Những bệnh nhân bị xơ gan mất bù (Child-Pugh loại B và C) nên được điều trị khẩn cấp với phác đồ điều trị không có IFN **(A1)**
- Việc điều trị nên được ưu tiên bất kể giai đoạn xơ hóa ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV hoặc HBV, những bệnh nhân ở bối cảnh trước hoặc sau ghép gan, những bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng ngoài gan đáng kể (ví dụ: viêm mạch có triệu chứng đi kèm với cryoglobulin máu hỗn hợp liên quan đến HCV, bệnh thận liên quan đến phức hợp miễn dịch trong nhiễm HCV và u lympho không Hodgkin tế bào B) và những bệnh nhân mệt mỏi do suy nhược **(A1)**
- Việc điều trị nên được ưu tiên bất kể giai đoạn xơ hóa ở những người có nguy cơ lan truyền HCV cao, bao gồm những người đang sử dụng ma túy dạng tiêm, nam giới quan hệ tình dục với nam giới có hoạt động tình dục có nguy cơ cao, phụ nữ ở tuổi sinh đẻ mong muốn có thai, bệnh nhân thẩm phân máu và những người bị giam giữ **(B1)**
- Việc điều trị đã được khẳng định ở những bệnh nhân bị xơ hóa trung bình (điểm số METAVIR F2)
- Ở những bệnh nhân không bị bệnh gan hoặc bệnh gan nhẹ (điểm số METAVIR F0-F1) và không có các biểu hiện ngoài gan nào được đề cập ở trên, chỉ định và thời gian điều trị có thể theo từng bệnh nhân **(B1)**
- Không khuyến cáo điều trị ở những bệnh nhân có tuổi thọ giới hạn do các bệnh đi kèm không liên quan đến gan **(B1)**

### ***Các thuốc hiện có ở Liên minh châu Âu năm 2015***

Các thuốc điều trị HCV hiện có ở Liên minh châu Âu được liệt kê trong đoạn này và trong [Bảng 3](#). Các tương tác thuốc-thuốc của chúng cũng được liệt kê. Đối với liệt kê toàn diện về các tương tác thuốc-thuốc, xem [Bảng 4](#).

**PegIFN- $\alpha$ .** PegIFN- $\alpha$ 2a nên được sử dụng ở liều 180  $\mu$ g/tuần, trong khi PegIFN- $\alpha$ 2b nên được sử dụng với liều theo cân nặng là 1,5  $\mu$ g/kg/tuần.

**Bảng 2. Chỉ định điều trị viêm gan C mạn tính năm 2015: Ai nên được điều trị và khi nào?**

Ưu tiên điều trị	Nhóm bệnh nhân
Điều trị được chỉ định	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tất cả những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù và mất bù chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị</li> </ul>
Điều trị nên được ưu tiên	<ul style="list-style-type: none"> <li>Những bệnh nhân bị xơ hóa đáng kể (F3) hoặc xơ gan (F4), bao gồm xơ gan mất bù</li> <li>Những bệnh nhân đồng nhiễm HIV</li> <li>Những bệnh nhân đồng nhiễm HBV</li> <li>Những bệnh nhân có chỉ định ghép gan</li> <li>Những bệnh nhân tái phát HCV sau khi ghép gan</li> <li>Những bệnh nhân mệt mỏi do suy nhược</li> <li>Những người có nguy cơ lan truyền HCV (những người đang sử dụng ma túy dạng tiêm, nam giới quan hệ tình dục với nam giới có hoạt động tình dục có nguy cơ cao, phụ nữ ở tuổi sinh đẻ mong muốn có thai, bệnh nhân thăm phân máu và những người bị giam giữ)</li> </ul>
Điều trị đã được khẳng định	<ul style="list-style-type: none"> <li>Những bệnh nhân bị xơ hóa gan trung bình (F2)</li> </ul>
Điều trị có thể được trì hoãn	<ul style="list-style-type: none"> <li>Những bệnh nhân không bị bệnh gan hoặc bệnh gan nhẹ (điểm METAVIR F0-F1) và không có các biểu hiện ngoài gan nào được đề cập ở trên</li> </ul>
Điều trị không được khuyến cáo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Những bệnh nhân có tuổi thọ giới hạn do các bệnh đi kèm không liên quan đến gan</li> </ul>

**Bảng 3. Những thuốc điều trị HCV đã được phê duyệt ở Liên minh châu Âu năm 2015.**

Sản phẩm	Dạng trình bày	Liều lượng
PegIFN- $\alpha$ 2a	Dung dịch tiêm chứa 180, 135 hoặc 90 $\mu$ g PegIFN- $\alpha$ 2a	Tiêm dưới da 180 $\mu$ g (hoặc thấp hơn nếu cần giảm liều), 1 lần/tuần
PegIFN- $\alpha$ 2b	Dung dịch tiêm chứa 50 $\mu$ g/0,5 ml PegIFN- $\alpha$ 2b	Tiêm dưới da 1,5 $\mu$ g/kg (hoặc thấp hơn nếu cần giảm liều), 1 lần/tuần
Ribavirin	Viên nang chứa 200 mg ribavirin	2 viên nang vào buổi sáng và 3 viên nang vào buổi tối nếu thể trọng < 75 kg hoặc 3 viên nang vào buổi sáng và 3 viên nang vào buổi tối nếu thể trọng $\geq$ 75 kg
Sofosbuvir	Viên nén chứa 400 mg sofosbuvir	1 viên nén, 1 lần/ngày (buổi sáng)
Simeprevir	Viên nang chứa 150 mg simeprevir	1 viên nang, 1 lần/ngày (buổi sáng)
Daclatasvir	Viên nén chứa 30 hoặc 60 mg daclatasvir	1 viên nén, 1 lần/ngày (buổi sáng)
Sofosbuvir/ledipasvir	Viên nén chứa 400 ng sofosbuvir và 90 mg ledipasvir	1 viên nén, 1 lần/ngày (buổi sáng)
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Viên nén chứa 75 mg paritaprevir; 12,5 mg ombitasvir và 50 mg ritonavir	2 viên nén, 1 lần/ngày (buổi sáng)
Dasabuvir	Viên nén chứa 250 mg dasabuvir	1 viên nén, 2 lần/ngày (buổi sáng và buổi tối)



**Ribavirin.** Liều ribavirin nên là 1.000 hoặc 1.200 mg/ngày dựa trên thể trọng (theo thứ tự < 75 kg hoặc ≥ 75 kg).

**Sofosbuvir** nên được sử dụng ở liều 400 mg (1 viên nén), 1 lần/ngày. Khoảng 80% sofosbuvir được thải qua thận, trong khi 15% được thải qua phân. Đa số liều sofosbuvir được thu hồi trong nước tiểu là chất chuyển hóa nucleoside GS-331007 từ sự khử phosphoryl (78%), trong khi 3,5% được thu hồi dưới dạng sofosbuvir. Điều này cho thấy sự thanh thải qua thận là con đường thải trừ chính đối với GS-331007 với phần lớn được đào thải dưới dạng có hoạt tính. Hiện nay, không có khuyến cáo nào về liều dùng sofosbuvir có thể được đưa ra đối với những bệnh nhân bị suy thận nặng (tốc độ lọc của cầu thận ước tính [eGFR] < 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối do nồng độ của GS-331007 cao hơn (gấp lên đến 20 lần). Nồng độ sofosbuvir không bị thay đổi có ý nghĩa ở những bệnh nhân suy gan nhẹ, nhưng tăng lên gấp 2,3 lần ở những bệnh nhân suy gan trung bình.

Sofosbuvir được dung nạp tốt sau khi sử dụng 12 đến 24 tuần. Các tác dụng bất lợi thường gặp nhất (≥ 20%) quan sát thấy khi kết hợp với ribavirin là mệt mỏi và nhức đầu. Các tác dụng bất lợi thường gặp nhất (≥ 20%) quan sát thấy khi kết hợp với PegIFN-α và ribavirin là mệt mỏi, nhức đầu, buồn nôn, mất ngủ và thiếu máu. Tăng nhẹ về creatine kinase, amylase và lipase không có ảnh hưởng lâm sàng cũng đã được quan sát thấy.

Sofosbuvir không được chuyển hóa bởi cytochrome P450, nhưng được vận chuyển bởi P-glycoprotein (P-gp). Những thuốc là chất gây cảm ứng mạnh P-gp làm giảm đáng kể nồng độ sofosbuvir trong huyết thanh và có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị. Vì vậy không nên dùng sofosbuvir với các thuốc gây cảm ứng P-gp đã biết như rifampin, carbamazepine, phenytoin hoặc St. John's wort. Các tương tác thuốc tiềm năng khác có thể xảy ra với rifabutin, rifpentine và modafinil. Không có tương tác thuốc-thuốc đáng kể nào khác đã được báo cáo, đặc biệt với tất cả các thuốc kháng retrovirus được thử nghiệm, bao gồm emtricitabine, tenofovir, rilpivirine, efavirenz, darunavir/ritonavir và raltegravir và không có các tương tác thuốc-thuốc tiềm năng nào với các thuốc kháng retrovirus còn lại. Chống chỉ định dùng đồng thời amiodarone (và có thể là dronedarone) với sofosbuvir kết hợp với daclatasvir, simeprevir hoặc ledipasvir do nguy cơ nghiêm trọng về nhịp tim chậm triệu chứng (một trường hợp tử vong đã được báo cáo). Cơ chế tương tác cũng như vai trò của các thuốc dùng đồng thời khác chưa được biết và cần phải nghiên cứu. Nhịp tim chậm đã được quan sát thấy trong vài giờ đến vài ngày sau khi bắt đầu các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp, nhưng nhiều trường hợp đã được quan sát thấy lên đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị HCV.

#### **Bảng 4A. Tương tác thuốc-thuốc giữa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp chống HCV và thuốc kháng retrovirus chống HIV**

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleoside (NRTI)	Abacavir	.	.	.	.	.
	Didanosine	.	.	.	.	.
	Emtricitabine	.	.	.	.	.
	Lamivudine	.	.	.	.	.
	Stavudine	.	.	.	.	.
	Tenofovir	.	.	.	.	.
	Zidovudine	.	.	.	.	.
Thuốc ức chế enzym sao chép ngược không nucleoside (NNRTI)	Efavirenz	.	.	.	*	.
	Etravirine	.	.	.	.	.
	Nevirapine	.	.	.	.	.
	Rilpivirine	.	.	.	*	.
Thuốc ức chế protease	Atazanavir; atazanavir/ritonavir	.	.	.	*	.
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	.	.	.	*	.
	Fosamprenavir	.	.	.	*	.
	Lopinavir	.	.	.	*	.
	Saquinavir	.	.	.	*	.
Thuốc ức chế quá trình xâm nhập / thuốc ức chế integrase	Dolutegravir	.	.	.	.	.
	Elvitegravir/cobicistat	.	.	.	*	.
	Maraviroc	.	.	.	.	.
	Raltegravir	.	.	.	.	.

SIM: simeprevir; DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SOF/LDV: sofosbuvir cộng với ledipasvir; 3D: paritaprevir được tăng cường ritonavir, cộng với ombitasvir và dasabuvir.

\* Sự tăng nồng độ tenofovir với các phác đồ tăng cường và với efavirenz và rilpivirine khi dùng sofosbuvir cộng với ledipasvir đã biết hoặc dự đoán: cần thận trọng và theo dõi thận thường xuyên.

*Chú thích về màu sắc:* Màu xanh lá cây: Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào được dự kiến. Màu hồng phách: Tương tác có khả năng xảy ra có thể cần phải điều chỉnh liều, thay đổi thời gian sử dụng hoặc theo dõi bổ sung. Màu đỏ: Những thuốc này không nên sử dụng đồng thời.

- Một số thuốc có thể cần phải điều chỉnh liều phụ thuộc vào chức năng gan. Xin tham khảo nhãn thuốc đối với những loại thuốc riêng lẻ về khuyến cáo liều dùng.

- Biểu tượng (màu xanh lá cây, màu hồng phách, màu đỏ) được sử dụng để xếp hạng ý nghĩa lâm sàng về tương tác thuốc dựa trên [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Đại học Liverpool). Về các tương tác thuốc-thuốc bổ sung và về các dòng sản phẩm mở rộng hơn, dữ liệu tương tác dược động học chi tiết và những điều chỉnh liều dùng, xin tham khảo trang web đề cập ở trên.

**Sofosbuvir và ledipasvir** hiện có ở dạng kết hợp 2 thuốc liều cố định chứa 400 mg sofosbuvir và 90 mg ledipasvir trong một viên nén riêng lẻ. Liều khuyến cáo của dạng kết hợp này là 1 viên nén dùng đường uống 1 lần/ngày cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Sự đào thải qua mật của ledipasvir dạng không đổi là đường thải trừ chính với sự đào thải

qua thận là đường thải trừ thứ yếu (khoảng 1%), trong khi sofosbuvir chủ yếu được bài tiết qua thận, như được lưu ý ở trên. Thời gian bán hủy trung bình của sofosbuvir và GS-331007 là sản phẩm chuyển hóa chiếm ưu thế của nó sau khi dùng sofosbuvir là 0,5 giờ và sau khi dùng ledipasvir là 27 giờ. Không phải sofosbuvir mà cũng không phải ledipasvir là những cơ chất đối với các chất vận chuyển hấp thu ở gan; GS-331007 không phải là một cơ chất đối với các chất vận chuyển ở thận.

**Bảng 4B. Tương tác thuốc-thuốc giữa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp chống HCV và thuốc giải trí bất hợp pháp**

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Amphetamine	•	•	•	•	•
Cannabis	•	•	•	•	•
Cocaine	•	•	•	•	•
Diamorphine	•	•	•	•	•
Diazepam	•	•	•	•	•
Gamma-hydroxybutyrate	•	•	•	•	•
Ketamine	•	•	•	•	•
MDMA (ecstasy)	•	•	•	•	•
Methamphetamine	•	•	•	•	•
Phencyclidine (PCP)	•	•	•	•	•
Temazepam	•	•	•	•	•

SIM: simeprevir; DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SOF/LDV: sofosbuvir cộng với ledipasvir; 3D: paritaprevir được tăng cường ritonavir, cộng với ombitasvir và dasabuvir.

*Chú thích về màu sắc:* Màu xanh lá cây: Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào được dự kiến. Màu hồ phách: Tương tác có khả năng xảy ra có thể cần phải điều chỉnh liều, thay đổi thời gian sử dụng hoặc theo dõi bổ sung. Màu đỏ: Những thuốc này không nên sử dụng đồng thời.

- Một số thuốc có thể cần phải điều chỉnh liều phụ thuộc vào chức năng gan. Xin tham khảo nhãn thuốc đối với những loại thuốc riêng lẻ về khuyến cáo liều dùng.

- Biểu tượng (màu xanh lá cây, màu hồ phách) được sử dụng để xếp hạng ý nghĩa lâm sàng về tương tác thuốc dựa trên [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Đại học Liverpool). Về các tương tác thuốc-thuốc bổ sung và về các dòng sản phẩm mở rộng hơn, dữ liệu tương tác được động học chi tiết và những điều chỉnh liều dùng, xin tham khảo trang web đề cập ở trên.

**Bảng 4C. Tương tác thuốc-thuốc giữa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp chống HCV và thuốc làm giảm lipid**

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Atorvastatin	•	•	•	•	•
Bezafibrate	•	•	•	•	•
Ezetimibe	•	•	•	•	•
Fenofibrate	•	•	•	•	•
Fluvastatin	•	•	•	•	•
Gemfibrozil	•	•	•	•	•
Lovastatin	•	•	•	•	•
Pitavastatin	•	•	•	•	•
Pravastatin	•	•	•	•	•
Rosuvastatin	•	•	•	•	•
Simvastatin	•	•	•	•	•

SIM: simeprevir; DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SOF/LDV: sofosbuvir cộng với ledipasvir; 3D: paritaprevir được tăng cường ritonavir, cộng với ombitasvir và dasabuvir.

*Chú thích về màu sắc:* Màu xanh lá cây: Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào được dự kiến. Màu hồ phách: Tương tác có khả năng xảy ra có thể cần phải điều chỉnh liều, thay đổi thời gian sử dụng hoặc theo dõi bổ sung. Màu đỏ: Những thuốc này không nên sử dụng đồng thời.

- Một số thuốc có thể cần phải điều chỉnh liều phụ thuộc vào chức năng gan. Xin tham khảo nhãn thuốc đối với những loại thuốc riêng lẻ về khuyến cáo liều dùng.
- Biểu tượng (màu xanh lá cây, màu hồ phách, màu đỏ) được sử dụng để xếp hạng ý nghĩa lâm sàng về tương tác thuốc dựa trên [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Đại học Liverpool). Về các tương tác thuốc-thuốc bổ sung và về các dòng sản phẩm mở rộng hơn, dữ liệu tương tác dược động học chi tiết và những điều chỉnh liều dùng, xin tham khảo trang web đề cập ở trên.

Nồng độ (AUC - diện tích dưới đường cong) ledipasvir trong huyết tương là tương tự ở bệnh nhân suy gan nặng và bệnh nhân ở nhóm đối chứng có chức năng gan bình thường. Phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân nhiễm HCV chỉ ra rằng xơ gan (bao gồm xơ gan mất bù) đã không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với nồng độ ledipasvir.

**Bảng 4D. Tương tác thuốc-thuốc giữa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp chống HCV và thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương**

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Thuốc chống trầm cảm	Amitriptyline	•	•	•	•
	Citalopram	•	•	•	•
	Duloxetine	•	•	•	•
	Escitalopram	•	•	•	•
	Fluoxetine	•	•	•	•
	Paroxetine	•	•	•	•
	Sertraline	•	•	•	•
	Trazodone	•	•	•	•
	Trimipramine	•	•	•	•
	Venlafaxine	•	•	•	•
Thuốc chống loạn thần	Amisulpiride	•	•	•	•
	Aripiprazole	•	•	•	•
	Chlorpromazine	•	•	•	•
	Clozapine	•	•	•	•
	Flupentixol	•	•	•	•
	Haloperidol	•	•	•	•
	Olanzapine	•	•	•	•
	Risperidone	•	•	•	•

SIM: simeprevir; DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SOF/LDV: sofosbuvir cộng với ledipasvir; 3D: paritaprevir được tăng cường ritonavir, cộng với ombitasvir và dasabuvir.

*Chú thích về màu sắc:* Màu xanh lá cây: Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào được dự kiến. Màu hồng phách: Tương tác có khả năng xảy ra có thể cần phải điều chỉnh liều, thay đổi thời gian sử dụng hoặc theo dõi bổ sung. Màu đỏ: Những thuốc này không nên sử dụng đồng thời.

- Một số thuốc có thể cần phải điều chỉnh liều phụ thuộc vào chức năng gan. Xin tham khảo nhãn thuốc đối với những loại thuốc riêng lẻ về khuyến cáo liều dùng.
- Biểu tượng (màu xanh lá cây, màu hồng phách, màu đỏ) được sử dụng để xếp hạng ý nghĩa lâm sàng về tương tác thuốc dựa trên [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Đại học Liverpool). Về các tương tác thuốc-thuốc bổ sung và về các dòng sản phẩm mở rộng hơn, dữ liệu tương tác được động học chi tiết và những điều chỉnh liều dùng, xin tham khảo trang web đề cập ở trên.

Trong khi không cần điều chỉnh liều sofosbuvir và ledipasvir đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, độ an toàn của sự kết hợp sofosbuvir-ledipasvir đã không được đánh giá ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR (tốc độ lọc của cầu thận ước tính) < 30 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối cần phải thẩm phân máu. So với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (eGFR > 80 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>), AUC của sofosbuvir cao hơn là 61% ở bệnh nhân suy thận nhẹ, 107% ở bệnh nhân suy thận trung bình và 171% ở bệnh nhân suy thận nặng, trong khi AUC của GS-331007 cao hơn là 55% ở bệnh nhân suy thận nhẹ, 88% ở bệnh nhân suy thận trung bình và 451% ở bệnh nhân suy thận nặng. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều nào đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, nhưng hiện nay không có khuyến cáo nào về liều dùng có thể được đưa ra đối với bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) hoặc bị bệnh thận giai đoạn cuối.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất đã được báo cáo với sự kết hợp này là mệt mỏi và nhức đầu.

Do dạng kết hợp gồm ledipasvir và sofosbuvir, bất kỳ các tương tác nào được xác định với những thuốc riêng lẻ sẽ được áp dụng đối với dạng kết hợp. Các tương tác (giới hạn) có khả năng xảy ra với sofosbuvir đã được nêu trước đây. Do cả ledipasvir và sofosbuvir được vận chuyển bởi P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP), bất kỳ những thuốc được sử dụng đồng thời là chất gây cảm ứng P-gp không những sẽ làm giảm nồng độ sofosbuvir trong huyết tương mà còn làm giảm nồng độ ledipasvir trong huyết tương, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị. Mặc dù việc sử dụng đồng thời với những thuốc ức chế P-gp và/hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ sofosbuvir và ledipasvir, không chắc có các hậu quả lâm sàng. Một lĩnh vực tập trung về tương tác của ledipasvir là sự ức chế của P-gp và/hoặc BCRP, qua đó ledipasvir có thể làm tăng sự hấp thu ở ruột của các thuốc được sử dụng đồng thời. Vì vậy, cần thận trọng với các cơ chất của P-gp đã được nghiên cứu rõ như digoxin và dabigatran, nhưng cũng có khả năng với những thuốc khác được vận chuyển một phần bởi những protein này (ví dụ: aliskiren, amlodipine, buprenorphine, carvedilol, cyclosporine). Việc sử dụng đồng thời amiodarone (và có khả năng là dronedarone) với sofosbuvir/ledipasvir bị chống chỉ định do nguy cơ nghiêm trọng về nhịp tim chậm triệu chứng (xem ở trên về cơ chế tương tác chưa được biết). Việc sử dụng rosuvastatin cũng không được khuyến cáo (được cho là do ức chế OATP bởi ledipasvir) và các tương tác với những statin khác không thể được loại trừ. Điều quan trọng là theo dõi cẩn thận về các phản ứng bất lợi của statin. Do độ hòa tan của ledipasvir giảm khi pH tăng, những thuốc làm tăng pH dạ dày (khuốc kháng acid, thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub>, thuốc ức chế bơm proton) có khả năng làm giảm nồng độ ledipasvir. Những thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> có thể được dùng đồng thời hoặc cách 12 giờ ở liều không vượt quá 40 mg famotidine và các thuốc ức chế bơm proton đồng thời ở liều tương đương với 20 mg omeprazole.

**Bảng 4E. Tương tác thuốc-thuốc giữa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp chống HCV và thuốc tim mạch**

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Thuốc chống loạn nhịp	Amiodarone	•	•	•	•	•
	Digoxin	•	•	•	•	•
	Flecainide	•	•	•	•	•
	Vernakalant	•	•	•	•	•
Thuốc chống kết tập tiểu cầu và thuốc chống đông	Clopidogrel	•	•	•	•	•
	Dabigatran	•	•	•	•	•
	Warfarin	•	•	•	•	•
Thuốc chẹn beta	Atenolol	•	•	•	•	•
	Bisoprolol	•	•	•	•	•
	Propranolol	•	•	•	•	•
Thuốc chẹn kênh calci	Amlodipine	•	•	•	•	•
	Diltiazem	•	•	•	•	•
	Nifedipine	•	•	•	•	•
Thuốc trị tăng huyết áp và suy tim	Aliskiren	•	•	•	•	•
	Candesartan	•	•	•	•	•
	Doxazosin	•	•	•	•	•
	Enalapril	•	•	•	•	•

SIM: simeprevir; DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SOF/LDV: sofosbuvir cộng với ledipasvir; 3D: paritaprevir được tăng cường ritonavir, cộng với ombitasvir và dasabuvir.

*Chú thích về màu sắc:* Màu xanh lá cây: Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào được dự kiến. Màu hồng phách: Tương tác có khả năng xảy ra có thể cần phải điều chỉnh liều, thay đổi thời gian sử dụng hoặc theo dõi bổ sung. Màu đỏ: Những thuốc này không nên sử dụng đồng thời.

- Một số thuốc có thể cần phải điều chỉnh liều phụ thuộc vào chức năng gan. Xin tham khảo nhãn thuốc đối với những loại thuốc riêng lẻ về khuyến cáo liều dùng.
- Biểu tượng (màu xanh lá cây, màu hồng phách, màu đỏ) được sử dụng để xếp hạng ý nghĩa lâm sàng về tương tác thuốc dựa trên [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (Đại học Liverpool). Về các tương tác thuốc-thuốc bổ sung và về các dòng sản phẩm mở rộng hơn, dữ liệu tương tác được động học chi tiết và những điều chỉnh liều dùng, xin tham khảo trang web đề cập ở trên.

Ledipasvir/sofosbuvir có thể được dùng với tất cả các thuốc kháng retrovirus. Tuy nhiên, do sự tăng nồng độ tenofovir khi có sự hiện diện của thuốc làm tăng dược động học (ritonavir hoặc cobicistat) trong phác đồ điều trị kháng retrovirus, những sự kết hợp này (tức là atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, elvitegravir/cobicistat, darunavir/cobicistat, tất cả kết hợp với tenofovir/emtricitabine) nên được sử dụng thận trọng, với việc theo dõi thận thường xuyên nếu những lựa chọn khác không có sẵn. Hiện nay chưa có dữ liệu nào về độ an toàn và hiệu quả của sự kết hợp sofosbuvir và ledipasvir được sử dụng với

các phác đồ điều trị tăng cường chứa protease của HIV và tương tác không được giảm nhẹ bởi việc sử dụng đáng kinh ngạc (staggering) 12 giờ. Tenofovir cũng được tăng lên ở các phác đồ điều trị chứa efavirenz và cần phải thận trọng.

**Simeprevir** nên được sử dụng ở liều 150 mg (viên nang), 1 lần/ngày. Simeprevir gắn kết mạnh với protein huyết tương ( $\geq 99,9\%$ ), chủ yếu với albumin. Simeprevir chủ yếu trải qua sự chuyển hóa oxy hóa bởi hệ thống CYP3A của gan. Sự thải trừ xảy ra thông qua sự bài tiết qua mật, trong khi sự thải trừ qua thận không đáng kể.

AUC trung bình ở trạng thái ổn định của simeprevir cao hơn gấp 2,4 lần ở các đối tượng không nhiễm HCV bị suy gan trung bình (Child-Pugh loại B). Trị số này cao hơn gấp 5,2 lần ở các đối tượng không nhiễm HCV bị suy gan nặng (Child-Pugh loại C). Simeprevir không được nghiên cứu rộng rãi ở những bệnh nhân như vậy, nhưng đã được sử dụng trong những bối cảnh thực tế. Tuy nhiên, nồng độ simeprevir cao hơn đáng kể xảy ra ở nhóm này và simeprevir không được khuyến cáo cho những bệnh nhân này.

Không cần điều chỉnh liều simeprevir ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng. Độ an toàn và hiệu quả của simeprevir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút hoặc bị bệnh thận giai đoạn cuối, bao gồm cả bệnh nhân thẩm phân máu. Tuy nhiên, do simeprevir gắn kết cao với protein, thẩm phân máu không chắc loại bỏ simeprevir đáng kể.

Các phản ứng bất lợi với tần suất cao hơn ít nhất 3% ở bệnh nhân điều trị bằng simeprevir kết hợp với PegIFN- $\alpha$  và ribavirin là phát ban (kể cả nhạy cảm với ánh sáng), ngứa và buồn nôn. Do simeprevir là một thuốc ức chế chất vận chuyển ở gan là OATP1B1 và MRP2 [23], tăng bilirubin huyết nhẹ, thoáng qua không kèm theo các thay đổi về những thông số khác của gan đã được quan sát thấy ở khoảng 10% trường hợp.

Do enzyme chính tham gia vào sự chuyển hóa của simeprevir là CYP3A4, không khuyến cáo dùng đồng thời simeprevir với các cơ chất là chất gây cảm ứng hoặc chất ức chế trung bình hoặc mạnh CYP3A4 vì điều này có thể dẫn đến nồng độ simeprevir thấp hơn hoặc cao hơn đáng kể, theo thứ tự tương ứng. Một số hợp chất bị chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng simeprevir bao gồm thuốc chống co giật (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbita, phenytoin), kháng sinh (erythromycin, clarithromycin, telithromycin), thuốc kháng mycobacterium (rifampin, rifabutin, rifapentine), thuốc chống nấm dùng toàn thân (itraconazole, ketoconazole, posaconazole, fluconazole, voriconazole), dexamethasone dùng toàn thân, cisapride, thảo dược (milk thistle, St John's Wort) và một số thuốc kháng retrovirus, bao gồm các phác đồ điều trị dựa trên cobicistat, efavirenz, etravirine, nevirapine, ritonavir và bất kỳ thuốc ức chế protease của HIV, được tăng cường bởi ritonavir hoặc không. Raltegravir, maraviroc, rilpivirine, tenofovir, emtricitabine, lamivudine và abacavil không có tương tác nào với simeprevir và vì vậy có thể được sử dụng an toàn ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc này. Cần điều chỉnh liều với một số thuốc chống loạn nhịp, warfarin, thuốc chẹn kênh calci, thuốc ức chế HMG Co-A và thuốc an thần/chống lo âu.

Không cần thay đổi liều khi được sử dụng kết hợp với tacrolimus và sirolimus là các thuốc ức chế miễn dịch, mặc dù việc theo dõi thường xuyên nồng độ của các thuốc ức chế miễn dịch trong máu được khuyến cáo. Ngược lại, việc sử dụng simeprevir với cyclosporine đã dẫn đến nồng độ simeprevir trong huyết tương tăng đáng kể (do sự ức chế chất vận chuyển hấp thu ở gan) cho nên không được khuyến cáo sử dụng đồng thời những thuốc này.

**Daclatasvir** nên được sử dụng ở liều 60 mg (1 viên nén), hoặc 30 mg (1 viên nén) khi cần giảm liều, 1 lần/ngày. Khoảng 90% daclatasvir được thải trừ trong phân (1/2 dưới dạng không đổi) và dưới 10% được bài tiết trong nước tiểu (chủ yếu dưới dạng thuốc không đổi).

Dược động học của daclatasvir ở những đối tượng không nhiễm HCV bị suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A), trung bình (Child-Pugh loại B) và nặng (Child-Pugh loại C) chỉ ra rằng nồng độ daclatasvir toàn phần (thuốc tự do và thuốc gắn kết với protein) thấp hơn ở các đối tượng bị suy gan. Tuy nhiên, suy gan không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến nồng độ thuốc tự do của daclatasvir. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều daclatasvir đối với bệnh nhân bị suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A), trung bình (Child-Pugh loại B) hoặc nặng (Child-Pugh loại C).

Dược động học của daclatasvir sau khi dùng một liều đơn 60 mg đường uống đã được nghiên cứu ở những đối tượng không nhiễm HCV bị suy thận. AUC của daclatasvir dạng không gắn kết được ước tính cao hơn là 18%, 39%, và 51% đối với những đối tượng có trị số thanh thải creatinine theo thứ tự là 60 ml/phút, 30 ml/phút và 15 ml/phút so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Những đối tượng cần thẩm phân máu đã có sự tăng 27% AUC của daclatasvir và tăng 20% AUC của dạng daclatasvir không gắn kết so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều daclatasvir đối với những đối tượng bị suy thận ở bất kỳ mức độ nào.

Các tác dụng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất của daclatasvir là mệt mỏi, nhức đầu và buồn nôn.

Daclatasvir là cơ chất của CYP3A4, và là cơ chất và thuốc ức chế P-gp. Ngoài ra, nó là thuốc ức chế OATP1B1 và BCRP. Dùng đồng thời daclatasvir với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp và vì vậy làm giảm nồng độ của daclatasvir bị chống chỉ định. Điều này bao gồm thuốc chống co giật (carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine, phenobarbital), thuốc kháng mycobacterium (rifampin, rifabutin, rifapentine), dexamethasone dùng toàn thân và St John's Wort. Thuốc ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nồng độ daclatasvir trong huyết tương; do đó khuyến cáo điều chỉnh liều daclatasvir. Nên giảm liều daclatasvir xuống còn 30 mg, 1 lần/ngày với các phác đồ điều trị thuốc kháng retrovirus chứa atazanavir/ritonavir và cobicistat. Ngược lại, dữ liệu gần đây cho thấy không cần thiết điều chỉnh liều với darunavir/ritonavir hoặc lopinavir/ritonavir. Trong nghiên cứu ALLY-2 ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV được điều trị bằng sofosbuvir và daclatasvir, những bệnh nhân được điều trị theo phác đồ dựa trên darunavir đã có liều daclatasvir giảm xuống 30 mg (dựa theo dữ liệu nghiên cứu atazanavir/ritonavir ban đầu) đã có tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài lúc 12 tuần (SVR12) giảm, đặc biệt là ở nhóm điều trị 8 tuần, chỉ ra nhu cầu về liều chuẩn của daclatasvir ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế protease được tăng cường này. Với enfavirenz (thuốc gây cảm ứng enzyme), liều daclatasvir được khuyến cáo cần được tăng đến 90 mg. Do thiếu dữ liệu, điều tương tự không được khuyến cáo với etravirine và nevirapine, cả hai thuốc gây cảm ứng enzyme. Không có tương tác thuốc nào với tenofovir, emtricitabine, abacavir, lamivudine, zidovudine, stavudine, rilpivirine, raltegravir, dolutegravir hoặc maraviroc.

Liều daclatasvir cũng nên được giảm xuống còn 30 mg với thuốc kháng khuẩn clarithromycin, telithromycin, erythromycin và thuốc chống nấm ketoconazole, itraconazole, posaconazole và voriconazole. Các nghiên cứu đã được thực hiện với thuốc làm giảm acid (famotidine, omeprazole), escitalopram và một thuốc tránh thai dùng đường uống mà không điều chỉnh liều daclatasvir hoặc thuốc dùng đồng thời. Tuy nhiên, do daclatasvir ức chế một số protein vận chuyển, cần theo dõi dabigatran và digoxin và các cơ chất khác của P-gp.



### **Paritaprevir được tăng cường ritonavir, ombitasvir và dasabuvir:**

Paritaprevir là thuốc ức chế protease của NS3-4A được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và được dùng với liều thấp của ritonavir là thuốc ức chế CYP3A dưới dạng thuốc tăng cường được đồng học. Điều này cho phép sử dụng 1 lần/ngày và một liều thấp hơn so với liều cần dùng mà không có ritonavir. Ombitasvir là thuốc ức chế NS5A được dùng ở dạng kết hợp liều cố định với paritaprevir/ritonavir. Liều khuyến cáo của dạng kết hợp này là 2 viên nén ritonavir/paritaprevir/ombitasvir (50 mg/75 mg/12,5 mg mỗi viên nén) dùng đường uống 1 lần/ngày với thức ăn. Dasabuvir là thuốc ức chế không nucleoside của RNA polymerase phụ thuộc RNA của HCV ở dạng viên nén 250 mg được dùng 2 lần/ngày kết hợp với ritonavir/paritaprevir/ombitasvir ở những bệnh nhân nhiễm genotype 1.

Paritaprevir được đào thải chủ yếu trong phân. Ombitasvir cho thấy động học tuyến tính và được thải trừ trong phân. Dasabuvir được chuyển hóa ở gan và chất chuyển hóa chiếm ưu thế của nó chủ yếu được bài tiết qua mật và thải trừ qua phân với độ thanh thải thận tối thiểu.

Các kết quả được đồng học từ những nghiên cứu về suy chức năng gan đã cho thấy ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C), AUC của paritaprevir tăng lên gấp 9,5 lần, trong khi ombitasvir giảm 54% và dasabuvir tăng lên gấp 3,3 lần. Kết quả, không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) và không có sự điều chỉnh liều nào được dự kiến là sẽ cần đến đối với bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B). Ngược lại, chống chỉ định dùng dạng kết hợp này đối với bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

AUC của paritaprevir tăng 45% ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 15 – 29 ml/phút), AUC của ritonavir tăng 114% và AUC của dasabuvir tăng 50%. Hiện nay không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng. Liều paritaprevir, ombitasvir và/hoặc dasabuvir có được loại bỏ một phần bởi thẩm phân máu hay không vẫn chưa được biết.

Các tác dụng bất lợi thường gặp nhất được báo cáo với sự kết hợp paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir là mệt mỏi và buồn nôn.

Paritaprevir được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4, trong khi dasabuvir được chuyển hóa chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 và ombitasvir trải qua sự thủy phân. Tuy nhiên, cả ombitasvir và dasabuvir có thể được chuyển hóa bởi CYP3A4. Các chất vận chuyển đường như đóng một vai trò quan trọng trong việc phân bố những thuốc này, với paritaprevir ức chế OATP1B1/B3, P-gp và BCRP. Dasabuvir và ritonavir cũng có thể ức chế P-gp và BCRP. Do hồ sơ chuyển hóa của các thuốc này và sự hiện diện của ritonavir, có khả năng có nhiều tương tác thuốc-thuốc. Một chương trình tương tác thuốc-thuốc toàn diện đã được thực hiện dựa trên hướng dẫn của cơ quan quản lý từ cả Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu và Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Mỹ. Điều quan trọng là xem xét hồ sơ tương tác thuốc của các hợp chất dưới dạng kết hợp (có hoặc không có dasabuvir), bởi vì các thuốc có tác dụng tương hỗ lẫn nhau.

Ritonavir là thuốc ức chế mạnh CYP3A4; vì vậy, việc sử dụng đồng thời với những thuốc được chuyển hóa bởi enzyme này có thể dẫn đến nồng độ trong huyết tương tăng rõ rệt. Một số thuốc bị chống chỉ định do nồng độ trong huyết tương tăng sẽ dẫn đến các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm: alfuzosin, amiodarone, astemizole, terfenadine, cisapride, dẫn xuất nấm cựa gà, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, midazolam dùng đường uống, triazolam, quetiapine, quinidine, salmeterol, sildenafil khi được sử dụng cho trường hợp tăng huyết áp động mạch phổi. Ngoài ra chống chỉ định dùng các thuốc gây cảm ứng enzyme vì có thể gây

ảnh hưởng đến hiệu quả về virus học, ví dụ: carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, St John's Wort, enzalutamide, và những thuốc ức chế enzyme mà chúng có thể làm tăng nồng độ của paritaprevir, ví dụ thuốc chống nấm nhóm azole, một số kháng sinh nhóm macrolide.

Ngoài chống chỉ định, có những thuốc khác cần phải thận trọng và có thể cần phải điều chỉnh liều, thay đổi thời gian sử dụng hoặc theo dõi thêm. Cần xem xét cẩn thận các tương tác thuốc trong bối cảnh đồng nhiễm HIV. Nên dùng atazanavir và darunavir không kèm ritonavir và chống chỉ định dùng các thuốc ức chế protease khác. Chống chỉ định dùng efavirenz, etravirine và nevirapine, và cần thận trọng khi dùng rilpivirine với việc theo dõi điện tâm đồ (ECG) lặp lại. Nồng độ của raltegravir và dolutegravir có thể bị tăng lên nhưng nó không liên quan với các vấn đề về độ an toàn. Không nên dùng elitegravir/cobicistat do tác dụng tăng cường bổ sung.

### *Khuyến cáo*

- Các tương tác thuốc-thuốc nhiều và phức tạp có thể xảy ra với các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) chống HCV, đặc biệt khi chúng được sử dụng ở dạng kết hợp không có IFN. Vì vậy những quy định chặt chẽ nên được áp dụng. Do việc tích lũy dữ liệu, hướng dẫn về chống chỉ định và điều chỉnh liều có thể được tìm thấy ở các Bảng 4A đến 4F của những khuyến cáo này và tại trang web [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) trong đó chúng thường xuyên được cập nhật **(B1)**
- Việc sử dụng các phác đồ điều trị dựa trên cobicistat, efavirenz, etravirine, nevirapine, ritonavir và bất kỳ thuốc ức chế protease của HIV, được tăng cường hoặc không được tăng cường bởi ritonavir, không được khuyến cáo đối với bệnh nhân nhiễm HIV đang điều trị bằng simeprevir **(A1)**
- Nên điều chỉnh liều dùng daclatasvir hàng ngày đến 30 mg/ngày ở bệnh nhân nhiễm HIV đang điều trị bằng atazanavir/ritonavir và đến 90 mg/ngày ở bệnh nhân nhiễm HIV đang điều trị bằng efavirenz **(B2)**
- Không có tương tác thuốc-thuốc nào đã được báo cáo giữa sofosbuvir và thuốc kháng retrovirus **(A2)**
- Dạng kết hợp liều cố định sofosbuvir và ledipasvir có thể được dùng với tất cả các thuốc kháng retrovirus. Tuy nhiên, không nên sử dụng phác đồ điều trị này với dạng kết hợp tenofovir/emtricitabine với atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir hoặc elvitegravir/cobicistat khi có thể, hoặc thận trọng khi sử dụng với việc theo dõi thận thường xuyên **(B1)**
- Không nên dùng kết hợp paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir với efavirenz, etravirine hoặc nevirapine và cần thận trọng khi dùng rilpivirine với việc theo dõi điện tâm đồ lặp lại. Nên dùng atazanavir và darunavir không kèm ritonavir và chống chỉ định dùng các thuốc ức chế protease khác với dạng kết hợp này. Không nên dùng elvitegravir/cobicistat với phác đồ điều trị này do tác dụng tăng cường bổ sung **(B1)**

***Điều trị viêm gan C mạn tính, bao gồm bệnh nhân không xơ gan và bệnh nhân xơ gan còn bù (Child-Pugh loại A)***

Từ năm 2015 trở đi, những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù và mất bù chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị sẽ có lợi từ việc lựa chọn rộng rãi các kết hợp thuốc. Chỉ định sẽ phụ thuộc vào genotype/subtype của HCV, mức độ nặng của bệnh gan và/hoặc kết quả của điều trị trước đó. Mặc dù chi phí tương ứng của những lựa chọn này, các phác đồ điều trị không có IFN là lựa chọn tốt nhất khi có sẵn, do hiệu quả về mặt virus học, dễ sử dụng và khả năng dung nạp. Các chỉ định tương tự nhau đối với bệnh nhân nhiễm HCV đơn độc và đồng nhiễm HIV. Tuy nhiên, có thể cần thay đổi điều trị hoặc điều chỉnh liều sau đó do các tương tác thuốc-thuốc (xem ở trên về các tương tác thuốc-thuốc).

### Khuyến cáo

- Chỉ định điều trị HCV ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV/HIV giống với bệnh nhân nhiễm HCV đơn độc (**A1**)
- Mặc dù chi phí tương ứng của những lựa chọn này, các phác đồ điều trị không có IFN là lựa chọn tốt nhất khi có sẵn đối với bệnh nhân nhiễm HCV đơn độc và đồng nhiễm HIV không bị xơ gan hoặc xơ gan còn bù (Child-Pugh loại A) hoặc mất bù (Child-Pugh loại B hoặc C), do hiệu quả về mặt virus học, dễ sử dụng và khả năng dung nạp (**A1**)
- Có thể sử dụng các phác đồ điều trị không có IFN tương tự đối với bệnh nhân đồng nhiễm HIV cũng như bệnh nhân không nhiễm HIV, do kết quả điều trị về mặt virus học giống nhau (**A1**)

Đối với mỗi genotype, các lựa chọn hiện có được mô tả dưới đây, tiếp theo là một tóm tắt các dữ liệu hiện có đối với mỗi lựa chọn được nêu và được tóm tắt ở các [Bảng 5 và 6](#).

**Bảng 5. Khuyến cáo điều trị đối với bệnh nhân viêm gan C mạn tính không xơ gan bị nhiễm HCV đơn độc hoặc đồng nhiễm HCV/HIV, bao gồm những bệnh nhân chưa từng được điều trị và những bệnh nhân đã thất bại khi điều trị dựa trên PegIFN- $\alpha$  và ribavirin (RBV).**

Bệnh nhân	PegIFN- $\alpha$ , RBV và sofosbuvir	PegIFN- $\alpha$ , RBV và simeprevir	Sofosbuvir và RBV	Sofosbuvir và ledipasvir	Paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir	Paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir và ombitasvir	Sofosbuvir và simeprevir	Sofosbuvir và daclatasvir
Genotype 1a		12 tuần (người chưa từng được điều trị hoặc người tái phát) hoặc 24 tuần (người đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng)	Không	8-12 tuần không có RBV	12 tuần với RBV	Không	12 tuần không có RBV	12 tuần không có RBV
Genotype 1b	12 tuần				12 tuần không có RBV			
Genotype 2	12 tuần	Không	12 tuần	Không	Không	Không	Không	12 tuần không có RBV
Genotype 3	12 tuần	Không	24 tuần	Không	Không	Không	Không	12 tuần không có RBV
Genotype 4	12 tuần	12 tuần (người chưa từng được điều trị hoặc người tái phát) hoặc 24 tuần (người đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng)	Không	12 tuần không có RBV	Không	12 tuần với RBV	12 tuần không có RBV	12 tuần không có RBV
Genotype 5 hoặc 6	12 tuần	Không	Không	12 tuần không có RBV	Không	Không	Không	12 tuần không có RBV

**Bảng 6. Khuyến cáo điều trị đối với bệnh nhân viêm gan C mạn tính xơ gan còn bù bị nhiễm HCV đơn độc hoặc đồng nhiễm HCV/HIV (Child-Pugh loại A) bao gồm những bệnh nhân chưa từng được điều trị và những bệnh nhân đã thất bại khi điều trị dựa trên PegIFN- $\alpha$  và ribavirin (RBV).**

Bệnh nhân	PegIFN- $\alpha$ , RBV và sofosbuvir	PegIFN- $\alpha$ , RBV và simeprevir	Sofosbuvir và RBV	Sofosbuvir và ledipasvir	Paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir	Paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir và ombitasvir	Sofosbuvir và simeprevir	Sofosbuvir và daclatasvir
Genotype 1a	12 tuần	12 tuần (chưa từng được điều trị hoặc tái phát) hoặc 24 tuần (người đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng)	Không	12 tuần với RBV, hoặc 24 tuần không có RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu các yếu tố dự đoán đáp ứng âm tính	24 tuần với RBV	Không	12 tuần với RBV, hoặc 24 tuần không có RBV	12 tuần với RBV, hoặc 24 tuần không có RBV
Genotype 1b					12 tuần với RBV			
Genotype 2	12 tuần	Không	16-20 tuần	Không	Không	Không	Không	12 tuần không có RBV
Genotype 3	12 tuần	Không	Không	Không	Không	Không	Không	24 tuần với RBV
Genotype 4	12 tuần	12 tuần (chưa từng được điều trị hoặc người tái phát) hoặc 24 tuần (người đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng)	Không	12 tuần với RBV, hoặc 24 tuần không có RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu các yếu tố dự đoán đáp ứng âm tính	Không	24 tuần với RBV	12 tuần với RBV, hoặc 24 tuần không có RBV	12 tuần với RBV, hoặc 24 tuần không có RBV
Genotype 5 hoặc 6	12 tuần	Không	Không	12 tuần với RBV, hoặc 24 tuần không có RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu các yếu tố dự đoán đáp ứng âm tính	Không	Không	Không	12 tuần với RBV, hoặc 24 tuần không có RBV

### **Điều trị nhiễm HCV genotype 1**

#### *Các lựa chọn có IFN*

#### *Lựa chọn 1 có IFN, genotype 1*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 có thể được điều trị với sự kết hợp gồm PegIFN- $\alpha$  hàng tuần, ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân  $\geq$  75 kg) và sofosbuvir (400 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(A1)**

#### *Lựa chọn 2 có IFN, genotype 1*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 có thể được điều trị với sự kết hợp gồm PegIFN- $\alpha$  hàng tuần, ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân  $\geq$  75 kg) và simeprevir (150 mg) hàng ngày **(A1)**

. Sự kết hợp này không dùng cho subtype 1a có đột biến Q 80K (A1)

- Simeprevir nên được dùng 12 tuần kết hợp với PegIFN- $\alpha$  và ribavirin. Sau đó PegIFN- $\alpha$  và ribavirin nên được dùng đơn độc thêm 12 tuần (tổng thời gian điều trị 24 tuần) ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị và những bệnh nhân tái phát trước đó, bao gồm bệnh nhân bị xơ gan, dùng thêm 36 tuần (tổng thời gian điều trị 48 tuần) ở người đáp ứng một phần trước đó và người không đáp ứng, bao gồm bệnh nhân bị xơ gan **(B1)**
- Cần theo dõi nồng độ HCV RNA trong trong khi điều trị. Nên ngừng điều trị nếu nồng độ HCV RNA  $\geq 25$  IU/ml ở tuần thứ 4, tuần thứ 12 và tuần thứ 24 của điều trị **(A2)**

*Các lựa chọn không có IFN*

*Lựa chọn 1 không có IFN, genotype 1*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 có thể được điều trị với dạng kết hợp liều cố định không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) và ledipasvir (90 mg) trong một viên duy nhất uống 1 lần/ngày **(A1)**
- Những bệnh nhân không bị xơ gan, bao gồm bệnh nhân chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị, nên được dùng dạng kết hợp liều cố định này trong 12 tuần không có ribavirin **(A1)**

Điều trị có thể rút ngắn 8 tuần nếu bệnh nhân chưa từng điều trị, không xơ gan và nồng độ virus ban đầu  $< 6.000.000$  IU/mL. Nên theo dõi sát nồng độ virus đối với bệnh nhân F3 khi thực hiện điều này. **(B1)**

- Dựa trên dữ liệu ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, những bệnh nhân bị xơ gan còn bù, bao gồm bệnh nhân chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị, nên được dùng dạng kết hợp liều cố định này trong 12 tuần cùng với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân  $< 75$  kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân  $\geq 75$  kg) **(A1)**
- Những bệnh nhân bị xơ gan còn bù có chống chỉ định sử dụng ribavirin hoặc dung nạp kém với ribavirin trong trong khi điều trị nên nhận được dạng kết hợp liều cố định sofosbuvir và ledipasvir trong 24 tuần không có ribavirin **(B1)**
- Dựa trên dữ liệu ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, điều trị với dạng kết hợp liều cố định sofosbuvir và ledipasvir cùng với ribavirin có thể được kéo dài 24 tuần ở bệnh nhân bị xơ gan còn bù đã từng được điều trị và các yếu tố dự đoán đáp ứng âm tính, như số lượng tiểu cầu  $< 75 \times 10^3/\mu\text{l}$  **(B1)**

*Lựa chọn 2 không có IFN, genotype 1*

- Những bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C (HCV) genotype 1 có thể được điều trị với

một phác đồ không có interferon (IFN) bao gồm dạng kết hợp liều cố định của ombitasvir (75 mg), paritaprevir (12,5 mg) và ritonavir (50 mg) trong một viên nén duy nhất (2 viên nén, 1 lần/ngày cùng với thức ăn), và dasabuvir (250 mg) (1 viên nén, 2 lần/ngày) **(A1)**

- Những bệnh nhân nhiễm HCV subtype 1b không xơ gan nên nhận được sự kết hợp này trong 12 tuần không có ribavirin **(A1)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV subtype 1b có xơ gan nên nhận được sự kết hợp này trong 12 tuần cùng với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) **(A1)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV subtype 1a không xơ gan nên nhận được sự kết hợp này trong 12 tuần cùng với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) **(A1)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV subtype 1a có xơ gan nên nhận được sự kết hợp này trong 24 tuần cùng với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) **(A1)**

#### *Lựa chọn 3 không có IFN, genotype 1*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 có thể được điều trị với sự kết hợp không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) hàng ngày và simeprevir (150 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(A1)**
- Dựa trên dữ liệu điều trị với sự kết hợp không có IFN khác, khuyến cáo bổ sung ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) ở những bệnh nhân bị xơ gan **(B1)**
- Ở những bệnh nhân bị xơ gan có chống chỉ định sử dụng ribavirin, phải xem xét kéo dài thời gian điều trị đến 24 tuần **(B1)**

#### *Lựa chọn 4 không có IFN, genotype 1*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 có thể được điều trị với sự kết hợp không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) hàng ngày và daclatasvir (60 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(A1)**
- Dựa trên dữ liệu điều trị với sự kết hợp không có IFN khác, khuyến cáo bổ sung ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) ở những bệnh nhân bị xơ gan **(B1)**
- Ở những bệnh nhân bị xơ gan có chống chỉ định sử dụng ribavirin, phải xem xét kéo dài thời gian điều trị đến 24 tuần **(B1)**

## **Điều trị nhiễm HCV genotype 2**

### *Lựa chọn 1, genotype 2*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 2 phải được điều trị bằng ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg), và sofosbuvir (400 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(A1)**
- Việc điều trị nên kéo dài đến 16 hoặc 20 tuần ở những bệnh nhân bị xơ gan, đặc biệt nếu họ đã từng được điều trị **(B1)**

### *Lựa chọn 2, genotype 2*

- Những bệnh nhân bị xơ gan và/hoặc đã từng được điều trị có thể được điều trị với PegIFN-α hàng tuần, ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg), và sofosbuvir (400 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(A1)**

### *Lựa chọn 3, genotype 2*

- Những bệnh nhân bị xơ gan và/hoặc đã từng được điều trị có thể được điều trị với sự kết hợp không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) hàng ngày và daclatasvir (60 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(A1)**

## **Điều trị nhiễm HCV genotype 3**

### *Lựa chọn 1, genotype 3*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 3 có thể được điều trị với sự kết hợp gồm PegIFN-α hàng tuần, ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) và sofosbuvir (400 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(B1)**
- Sự kết hợp này là một lựa chọn có giá trị ở những bệnh nhân không đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR) sau khi điều trị bằng sofosbuvir cộng với ribavirin **(B1)**

### *Lựa chọn 2, genotype 3*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 3 có thể được điều trị với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) và sofosbuvir (400 mg) hàng ngày trong 24 tuần **(A1)**
- Liệu pháp này dưới mức tối ưu ở những bệnh nhân bị xơ gan đã từng được điều trị và ở những bệnh nhân không đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR) sau khi điều trị bằng sofosbuvir cộng với ribavirin, những bệnh nhân này nên được cho một lựa chọn điều trị thay thế **(B1)**

#### *Lựa chọn 3, genotype 3*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 3 không xơ gan có thể được điều trị với sự kết hợp không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) hàng ngày và daclatasvir (60 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(A1)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 3 có xơ gan chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị nên nhận được sự kết hợp này cùng với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) trong 24 tuần, trong khi chờ thêm dữ liệu so sánh 12 tuần với ribavirin và 24 tuần có và không có ribavirin ở nhóm bệnh nhân này **(B1)**

#### **Điều trị nhiễm HCV genotype 4**

##### *Các lựa chọn có IFN*

##### *Lựa chọn 1 có IFN, genotype 4*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4 có thể được điều trị với sự kết hợp gồm PegIFN-α hàng tuần, ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) và sofosbuvir (400 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(B1)**

##### *Lựa chọn 2 có IFN, genotype 4*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4 có thể được điều trị với sự kết hợp gồm PegIFN-α hàng tuần, ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) và simeprevir (150 mg) hàng ngày **(B1)**
- Simeprevir nên được dùng 12 tuần kết hợp với PegIFN-α và ribavirin. Sau đó PegIFN-α và ribavirin nên được dùng đơn độc thêm 12 tuần (tổng thời gian điều trị 24 tuần) ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị và những bệnh nhân tái phát trước đó, bao gồm bệnh nhân bị xơ gan, dùng thêm 36 tuần (tổng thời gian điều trị 48 tuần) ở người đáp ứng một phần trước đó và người không đáp ứng, bao gồm bệnh nhân bị xơ gan



**(B1)**

- Cần theo dõi nồng độ HCV RNA trong trong khi điều trị. Nên ngừng điều trị nếu nồng độ HCV RNA  $\geq 25$  IU/ml ở tuần thứ 4, tuần thứ 12 và tuần thứ 24 của điều trị **(A2)**

*Các lựa chọn không có IFN*

*Lựa chọn 1 không có IFN, genotype 4*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4 có thể được điều trị với dạng kết hợp liều cố định không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) và ledipasvir (90 mg) trong một viên duy nhất uống 1 lần/ngày **(A1)**
- Những bệnh nhân không bị xơ gan, bao gồm bệnh nhân chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị, nên được dùng dạng kết hợp liều cố định này trong 12 tuần không có ribavirin **(A1)**
- Dựa trên dữ liệu ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, những bệnh nhân bị xơ gan còn bù, bao gồm bệnh nhân chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị, nên được dùng dạng kết hợp liều cố định này trong 12 tuần cùng với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân  $\geq 75$  kg) **(B1)**
- Những bệnh nhân bị xơ gan còn bù có chống chỉ định sử dụng ribavirin hoặc dung nạp kém với ribavirin trong trong khi điều trị nên nhận được dạng kết hợp liều cố định sofosbuvir và ledipasvir trong 24 tuần không có ribavirin **(B1)**
- Dựa trên dữ liệu ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, điều trị với dạng kết hợp liều cố định sofosbuvir và ledipasvir cùng với ribavirin có thể được kéo dài 24 tuần ở bệnh nhân bị xơ gan còn bù đã từng được điều trị và các yếu tố dự đoán đáp ứng âm tính, như số lượng tiểu cầu <  $75 \times 10^3/\mu\text{l}$  **(B1)**

*Lựa chọn 2 không có IFN, genotype 4*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4 không xơ gan có thể được điều trị với phác đồ không có IFN bao gồm dạng kết hợp liều cố định của ombitasvir (75 mg), paritaprevir (12,5 mg) và ritonavir (50 mg) trong một viên nén duy nhất (2 viên nén, 1 lần/ngày cùng với thức ăn), trong 12 tuần với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân  $\geq 75$  kg), không có dasabuvir **(A1)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4 bị xơ gan có thể được điều trị với dạng kết hợp liều cố định của ombitasvir (75 mg), paritaprevir (12,5 mg) và ritonavir (50 mg) trong một viên nén duy nhất (2 viên nén, 1 lần/ngày cùng với thức ăn), trong 24 tuần với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân  $\geq 75$  kg), không có dasabuvir, trong khi chờ thêm dữ liệu **(A1)**

*Lựa chọn 3 không có IFN, genotype 4*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4 có thể được điều trị với sự kết hợp không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) hàng ngày và simeprevir (150 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(B2)**
- Dựa trên dữ liệu với sự kết hợp khác, bổ sung ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị xơ gan **(B2)**
- Ở những bệnh nhân bị xơ gan có chống chỉ định sử dụng ribavirin, phải xem xét kéo dài thời gian điều trị đến 24 tuần **(B2)**

*Lựa chọn 4 không có IFN, genotype 4*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 4 có thể được điều trị với sự kết hợp không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) hàng ngày và daclatasvir (60 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(B2)**
- Dựa trên dữ liệu với sự kết hợp khác, khuyến cáo bổ sung ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) ở những bệnh nhân bị xơ gan **(B2)**
- Ở những bệnh nhân bị xơ gan có chống chỉ định sử dụng ribavirin, phải xem xét kéo dài thời gian điều trị đến 24 tuần **(B2)**

**Điều trị nhiễm HCV genotype 5 hoặc 6**

*Lựa chọn 1, genotype 5 hoặc 6*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 5 hoặc 6 có thể được điều trị với sự kết hợp PegIFN- $\alpha$  hàng tuần, ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) và sofosbuvir (400 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(B1)**

*Lựa chọn 2, genotype 5 hoặc 6*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 5 hoặc 6 có thể được điều trị với dạng kết hợp liều cố định không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) và ledipavir (90 mg) trong một viên nén uống 1 lần/ngày **(A1)**

- Những bệnh nhân không bị xơ gan, bao gồm những bệnh nhân chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị, nên được điều trị với dạng kết hợp liều cố định trong 12 tuần không có ribavirin **(B1)**
- Dựa trên dữ liệu ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, bệnh nhân xơ gan còn bù, bao gồm những bệnh nhân chưa từng được điều trị và đã từng được điều trị, nên được điều trị với dạng kết hợp liều cố định trong 12 tuần cùng với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) **(B1)**
- Những bệnh nhân bị xơ gan còn bù có chống chỉ định sử dụng ribavirin hoặc dung nạp kém với ribavirin trong khi điều trị nên nhận được dạng kết hợp liều cố định sofosbuvir và ledipasvir trong 24 tuần, không có ribavirin **(B1)**
- Dựa trên dữ liệu ở những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1, điều trị với dạng kết hợp liều cố định sofosbuvir và ledipasvir với ribavirin có thể được kéo dài 24 tuần ở bệnh nhân đã từng được điều trị bị xơ gan còn bù và các yếu tố dự đoán đáp ứng âm tính, như số lượng tiểu cầu <  $75 \times 10^3/\mu\text{l}$  **(B1)**

*Lựa chọn 3, genotype 5 hoặc 6*

- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 5 hoặc 6 có thể được điều trị với sự kết hợp không có IFN gồm sofosbuvir (400 mg) hàng ngày và daclatasvir (60 mg) hàng ngày trong 12 tuần **(B1)**
- Dựa trên dữ liệu với sự kết hợp khác, khuyến cáo bổ sung ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân < 75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân ≥ 75 kg) ở những bệnh nhân bị xơ gan **(B1)**
- Ở những bệnh nhân bị xơ gan có chống chỉ định sử dụng ribavirin, phải xem xét kéo dài thời gian điều trị đến 24 tuần **(B1)**

### ***Theo dõi điều trị***

*Theo dõi hiệu quả điều trị*

*Khuyến cáo*

- Định lượng dựa trên phản ứng chuỗi polymerase (PCR) theo thời gian thực với giới hạn phát hiện dưới  $\leq 15$  IU/ml nên được sử dụng để theo dõi nồng độ HCV RNA trong và sau khi điều trị **(A1)**
- Ở những bệnh nhân được điều trị với sự kết hợp 3 thuốc PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và sofosbuvir trong 12 tuần, HCV RNA nên được đo lúc ban đầu và ở tuần thứ 4, tuần thứ 12 (lúc kết thúc điều trị), và lúc 12 tuần hoặc 24 tuần sau khi kết thúc điều trị **(A2)**

- Ở những bệnh nhân được điều trị với sự kết hợp 3 thuốc PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và simeprevir (12 tuần cộng với 12 tuần hoặc 36 tuần dùng PegIFN- $\alpha$  hoặc ribavirin đơn độc), HCV RNA nên được đo lúc ban đầu, tuần thứ 4, tuần thứ 12, tuần thứ 24 (lúc kết thúc điều trị ở bệnh nhân chưa từng được điều trị và tái phát trước đó), tuần thứ 48 (lúc kết thúc điều trị ở những người đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng trước đó), và lúc 12 tuần hoặc 24 tuần sau khi kết thúc điều trị (**A2**)
- Ở những bệnh nhân được điều trị với phác đồ không có IFN, HCV RNA nên được đo lúc ban đầu, tuần thứ 2 (đánh giá sự tuân thủ), tuần thứ 4, tuần thứ 12 hoặc tuần thứ 24 (lúc kết thúc điều trị ở những bệnh nhân được điều trị 12 hoặc 24 tuần, theo thứ tự tương ứng), và lúc 12 hoặc 24 tuần sau khi kết thúc điều trị (**A2**)

### *Quy tắc ngừng thuốc (không hiệu quả)*

#### *Khuyến cáo*

- Với sự kết hợp 3 thuốc PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và simeprevir, nên ngừng điều trị nếu nồng độ HCV RNA  $\geq$  25 IU/ml ở tuần thứ 4, tuần thứ 12 hoặc tuần thứ 24 của điều trị (**A2**)
- Nên xem xét chuyển ngay sang phác đồ thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) có IFN hoặc không có IFN không có thuốc ức chế protease (**B1**)
- Không có quy tắc về không hiệu quả được xác định đối với những phác đồ điều trị khác (**A1**)

### *Theo dõi độ an toàn trong điều trị*

#### *Phác đồ chứa PegIFN- $\alpha$*

#### *Phác đồ chứa Ribavirin*

#### *Khuyến cáo*

- Những phụ nữ có khả năng mang thai và/hoặc bạn tình nam giới của họ phải sử dụng một dạng tránh thai có hiệu quả trong khi dùng phác đồ điều trị có ribavirin và trong khoảng thời gian 6 tháng sau khi kết thúc điều trị (**A1**)

### *Phác đồ chứa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA)*

#### *Khuyến cáo*

- Những bệnh nhân sử dụng PegIFN- $\alpha$  và ribavirin nên được đánh giá về các tác dụng phụ trên lâm sàng ở mỗi lần thăm khám, trong khi tác dụng phụ về huyết học nên được đánh giá ở tuần thứ 2 và tuần thứ 4 của điều trị và ở các khoảng cách 4-8 tuần sau đó

**(A1)**

- Nên kiểm tra thường xuyên chức năng thận ở những bệnh nhân sử dụng sofosbuvir **(B1)**
- Phát ban và tăng bilirubin gián tiếp mà không có tăng ALT có thể được quan sát thấy với simeprevir **(A1)**
- Tăng bilirubin gián tiếp hiếm khi được quan sát thấy với sự kết hợp của paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir **(A1)**
- Không cần thiết điều chỉnh liều simeprevir, sofosbuvir và ledipasvir hay daclatasvir ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng. Liều sofosbuvir thích hợp đối với bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> chưa được xác định **(B2)**
- Không cần thiết điều chỉnh liều sofosbuvir cùng ledipasvir hoặc daclatasvir đối với bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng (Child-Pugh loại C) **(B2)**
- Nồng độ cao hơn đã được quan sát thấy với sự kết hợp của paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir ở những bệnh nhân suy gan nặng và cần có nghiên cứu thêm về độ an toàn ở nhóm bệnh nhân này **(B2)**

*Theo dõi tương tác thuốc-thuốc*

*Khuyến cáo*

- Nên theo dõi về hiệu quả và độc tính của các bệnh đi kèm và khả năng tương tác thuốc-thuốc trong thời gian điều trị **(A1)**
- Khi có thể, nên ngừng thuốc dùng đồng thời gây tương tác trong thời gian điều trị HCV hoặc nên chuyển từ thuốc dùng kèm gây tương tác sang một thuốc thay thế với khả năng tương tác thấp hơn **(B1)**

*Giảm liều điều trị*

*Các biện pháp để cải thiện sự tuân thủ điều trị*

*Khuyến cáo*

- Việc điều trị HCV nên được đưa vào trong một thiết lập nhóm đa ngành, có kinh nghiệm trong việc đánh giá và trị liệu HCV **(A1)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV nên được tư vấn về tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị để đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR) **(A1)**

- Ở những bệnh nhân có bất lợi về kinh tế xã hội và ở những người di cư, các dịch vụ hỗ trợ xã hội nên là một phần của xử trí lâm sàng HCV (**B2**)
- Ở những bệnh nhân đang dùng ma túy dạng tiêm, việc tiếp cận các chương trình làm giảm tác hại là bắt buộc (**A1**)
- Việc hỗ trợ dựa vào người đồng đẳng nên được đánh giá như một biện pháp để cải thiện xử trí lâm sàng HCV (**B2**)
- Nên tư vấn cho bệnh nhân để ngừng dùng thức uống có cồn trong khi điều trị bằng thuốc kháng virus. Những bệnh nhân đang dùng thức uống có cồn trong khi điều trị nên được hỗ trợ thêm trong thời gian điều trị kháng virus (**A1**)
- Điều trị HCV cũng có thể được xem xét cho những bệnh nhân đang sử dụng ma túy, với điều kiện là họ muốn được điều trị, có thể và sẵn sàng duy trì tái khám thường xuyên. Ngoài ra, cũng cần xem xét khả năng tương tác thuốc-thuốc liên quan với các thuốc được kê đơn và không kê đơn (**A1**)

## **7.Theo dõi bệnh nhân đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR) sau điều trị**

### *Khuyến cáo*

- Những bệnh nhân không bị xơ gan có đáp ứng virus kéo dài (SVR) nên được kiểm tra lại ALT và HCV RNA lúc 48 tuần sau điều trị, sau đó cho xuất viện nếu ALT bình thường và HCV RNA âm tính (**B1**)
- Những bệnh nhân bị xơ gan, và cũng có thể bệnh nhân bị xơ hóa tiến triển (F3), có đáp ứng virus kéo dài (SVR) nên được theo dõi về ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) mỗi 6 tháng bằng siêu âm (**B1**)
- Nên có hướng dẫn để xử trí tăng áp lực tĩnh mạch cửa và giãn tĩnh mạch cửa, mặc dù chỉ số chảy máu do giãn tĩnh mạch ít khi được quan sát thấy ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp sau khi đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR) (trừ khi các nguyên nhân bổ sung gây tổn thương gan tiến triển hiện diện và kéo dài) (**A2**)
- Những bệnh nhân đang sử dụng ma túy không nên bị loại trừ khỏi điều trị HCV trên cơ sở nhận thức nguy cơ tái nhiễm (**B1**)
- Nguy cơ tái nhiễm nên được giải thích cho từng cá nhân đang có hành vi gây nguy cơ, để thay đổi một cách tích cực hành vi gây nguy cơ (**B1**)
- Sau khi có đáp ứng virus kéo dài (SVR), nên tiến hành theo dõi tái nhiễm HCV qua việc đánh giá HCV RNA hàng năm ở những người tiêm chích ma túy hoặc những người có quan hệ tình dục với nam giới đang có hành vi gây nguy cơ (**B2**)

## **8.Tái điều trị người không có đáp ứng virus kéo dài**

*Tái điều trị bệnh nhân đã thất bại sau khi dùng kết hợp 2 thuốc PegIFN- $\alpha$  và ribavirin*

Tài điều trị những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 đã thất bại sau khi dùng kết hợp 3 thuốc PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và telaprevir hoặc boceprevir (Bảng 7)

Tài điều trị bệnh nhân đã thất bại sau khi dùng phác đồ có một hoặc nhiều thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) thế hệ thứ hai (Bảng 7)

**Bảng 7. Khuyến cáo điều trị đối với việc tái điều trị bệnh nhân bị viêm gan C mạn tính nhiễm HCV đơn độc hoặc đồng nhiễm HCV/HIV đã không đạt được đáp ứng virus kéo dài trong khi điều trị kháng virus trước đây chứa một hoặc vài thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp. RBV: ribavirin.**

Điều trị thất bại	Genotype	Sofosbuvir và ledipasvir	Paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir	Paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir và ombitasvir	Sofosbuvir và simeprevir	Sofosbuvir và daclatasvir
PegIFN- $\alpha$ , RBV và telaprevir hoặc boceprevir	Genotype 1	12 tuần với RBV	Không	Không	Không	12 tuần với RBV
Sofosbuvir đơn độc, kết hợp với RBV hoặc kết hợp với PegIFN- $\alpha$ và RBV	Genotype 1	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan
	Genotype 2 hoặc 3	Không	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan
	Genotype 4	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không	12 tuần với RBV 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan
	Genotype 5 hoặc 6	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan
	PegIFN- $\alpha$ , RBV và simeprevir	Genotype 1 hoặc 4	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không	Không	Không
PegIFN- $\alpha$ , RBV và daclatasvir	Genotype 1	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không
	Genotype 2 hoặc 3	Không	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan
	Genotype 4	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không
	Genotype 5 hoặc 6	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan
	Sofosbuvir và simeprevir	Genotype 1 hoặc 4	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không	Không	Không

Điều trị thất bại	Genotype	Sofosbuvir và ledipasvir	Paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir	Paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir và ombitasvir	Sofosbuvir và simeprevir	Sofosbuvir và daclatasvir
Sofosbuvir và daclatasvir hoặc	Genotype 1	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan	Không
	Genotype 2 hoặc 3	Không	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc 24 tuần với RBV nếu F3 hoặc xơ gan
Sofosbuvir và	Genotype 4	Không	Không	Không	12 tuần với RBV hoặc	Không

### *Khuyến cáo*

- Những bệnh nhân thất bại sau khi điều trị kết hợp PegIFN- $\alpha$  và ribavirin phải được tái điều trị như những bệnh nhân chưa từng được điều trị, theo các khuyến cáo ở trên theo genotype HCV **(A1)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 thất bại sau khi dùng phác đồ kết hợp 3 thuốc PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và telaprevir hoặc boceprevir nên được tái điều trị với sự kết hợp không có IFN gồm sofosbuvir và ledipasvir, hoặc sofosbuvir và daclatasvir, với ribavirin trong 12 tuần **(A1)**
- Khuyến cáo nên tái điều trị sau khi thất bại với phác đồ kháng HCV với thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) thế hệ thứ hai được dựa trên bằng chứng gián tiếp và chịu sự thay đổi khi nhiều dữ liệu thêm trở nên có sẵn **(A1)**
- Những bệnh nhân đã thất bại với phác đồ chứa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) thế hệ thứ hai, có hoặc không có PegIFN- $\alpha$ , có hoặc không có ribavirin, nên được tái điều trị với một phác đồ không có IFN trong 12 tuần với ribavirin dựa trên cân nặng. Có thể xem xét điều trị kéo dài đến 24 tuần với ribavirin, đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển, bao gồm xơ hóa lan rộng (F3) và xơ gan (F4) **(B2)**
- Những bệnh nhân đã thất bại khi dùng sofosbuvir đơn độc hoặc sofosbuvir cộng với ribavirin hoặc sofosbuvir cộng với PegIFN- $\alpha$  và ribavirin có thể được tái điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir cộng với simeprevir (genotype 1 hoặc 4), sofosbuvir cộng với daclatasvir (tất cả các genotype) hoặc sofosbuvir cộng với ledipasvir (genotype 1, 4, 5 hoặc 6), hoặc với paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir (genotype 1), hoặc với paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir và ombitasvir (genotype 4) **(B2)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 hoặc 4 đã thất bại với phác đồ kết hợp PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và simeprevir nên được tái điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir với daclatasvir hoặc ledipasvir **(B2)**



- Những bệnh nhân đã thất bại với phác đồ kết hợp PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và daclatasvir nên được tái điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir và simeprevir (nếu họ nhiễm genotype 1 hoặc 4). Những bệnh nhân nhiễm genotype khác nên được tái điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir và daclatasvir (genotype 2, 3, 5, và 6) hoặc sự kết hợp gồm sofosbuvir và ledipasvir (genotype 5 và 6) **(B2)**
- Những bệnh nhân nhiễm HCV genotype 1 hoặc 4 đã thất bại với phác đồ chứa sofosbuvir và semiprevir nên được điều trị lại với sự kết hợp gồm sofosbuvir với daclatasvir hoặc ledipasvir **(B2)**
- Những bệnh nhân đã thất bại với phác đồ chứa sofosbuvir và daclatasvir hoặc sofosbuvir và ledipasvir nên được tái điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir và simeprevir (genotype 1 và 4). Những bệnh nhân nhiễm các genotype khác nên được tái điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir và daclatasvir (genotype 2, 3, 5 và 6) hoặc với sự kết hợp gồm sofosbuvir và ledipasvir (genotype 5 và 6) trong 24 tuần **(B2)**
- Những bệnh nhân nhiễm genotype 1 đã thất bại với sự kết hợp 3 thuốc gồm paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir nên được tái điều trị với một phác đồ dựa trên sofosbuvir, ví dụ sofosbuvir và simeprevir, sofosbuvir và daclatasvir hoặc sofosbuvir và ledipasvir **(B2)**
- Những bệnh nhân nhiễm genotype 4 đã thất bại với sự kết hợp 2 thuốc gồm paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir và ombitasvir nên được tái điều trị với một phác đồ dựa trên sofosbuvir, ví dụ sofosbuvir và simeprevir, sofosbuvir và daclatasvir hoặc sofosbuvir và ledipasvir **(B2)**
- Một cách khác, những bệnh nhân không có nhu cầu cấp bách về điều trị có thể chờ cho đến khi có thêm dữ liệu hoặc các lựa chọn trị liệu khác trở nên có sẵn **(A1)**
- Chưa rõ hiệu quả và độ an toàn của phác đồ kết hợp 3 thuốc bao gồm sofosbuvir, thuốc ức chế protease NS3 và thuốc ức chế protease NS5A ở những bệnh nhân đã thất bại với phác đồ chứa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) **(B2)**
- Chưa rõ ích lợi của việc xét nghiệm sự đề kháng của HCV (tức là xác định trình tự của vùng đích của thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp) trước khi tái điều trị ở những bệnh nhân đã thất bại với bất kỳ phác đồ điều trị chứa thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp nào **(B2)**

## **9.Điều trị bệnh nhân bị bệnh gan nặng**

*Bệnh nhân bị xơ gan mất bù không có chỉ định ghép gan*

*Khuyến cáo*

- Những bệnh nhân bị xơ gan mất bù (Child-Pugh loại B và Child-Pugh loại C, lên đến 12 điểm) không ở trong danh sách chờ ghép gan và không có các bệnh đi kèm mà có thể ảnh hưởng sự sống còn của họ có thể được điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir và ribavirin trong 16-20 tuần (genotype 2), dạng kết hợp liều cố định gồm sofosbuvir và ledipasvir (genotype 1, 4, 5 và 6), hoặc sự kết hợp gồm sofosbuvir và daclatasvir (tất

cả genotype), với ribavirin dựa trên cân nặng, trong 12 tuần **(B1)**

- Những bệnh nhân bị xơ gan mất bù có chống chỉ định sử dụng ribavirin hoặc dung nạp kém với ribavirin trong khi điều trị nên được dùng dạng kết hợp liệu cố định gồm sofosbuvir và ledipasvir genotype 1, 4, 5 hoặc 6), hoặc sự kết hợp gồm sofosbuvir và daclatasvir (tất cả genotype) trong 24 tuần không có ribavirin **(B1)**

*Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) không có chỉ định ghép gan*

*Khuyến cáo*

- Mặc dù chưa rõ lợi ích lâu dài của liệu pháp kháng virus nhằm làm giảm nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) ở những bệnh nhân đã được cắt bỏ hoặc cắt đốt ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) liên quan đến HCV, những bệnh nhân này thường có xơ hóa tiến triển và nên được điều trị kháng virus thích hợp đối với bệnh gan của họ, theo những hướng dẫn trên **(B2)**

*Bệnh nhân có chỉ định ghép gan*

*Khuyến cáo*

- Ở những bệnh nhân đang chờ ghép gan, liệu pháp kháng virus được chỉ định vì nó ngăn ngừa nhiễm trùng mảnh ghép **(A1)**
- Việc điều trị nên được tiến hành càng sớm càng tốt để hoàn thành một đợt điều trị đầy đủ trước khi ghép và đánh giá hiệu quả của sự làm sạch virus trên chức năng gan, vì sự cải thiện đáng kể chức năng gan có thể dẫn đến đưa ra khỏi danh sách những trường hợp đã được lựa chọn **(B1)**
- Những bệnh nhân đang chờ ghép gan nên được điều trị với một phác đồ không có IFN, theo nguyên tắc 12 hoặc 24 tuần, hầu như cho đến khi ghép, với ribavirin **(A1)**
- Những bệnh nhân có chức năng gan còn bảo toàn (Child-Pugh loại A) mà chỉ định ghép là ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) có thể được điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir và ribavirin trong 16-20 tuần (genotype 2), với dạng kết hợp liệu cố định gồm sofosbuvir và ledipasvir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 1, 4, 5 hoặc 6), với sự kết hợp của paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 1b) hoặc 24 tuần (genotype 1a), với sự kết hợp của paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir và ombitasvir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 4), với sự kết hợp gồm sofosbuvir và simeprevir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 1 và 4), hoặc với sự kết hợp gồm sofosbuvir và daclatasvir với ribavirin trong 12 tuần (tất cả genotype) **(B1)**
- Điều trị với PegIFN- $\alpha$ , ribavirin và sofosbuvir trong 12 tuần có thể chấp nhận được ở những bệnh nhân bị xơ gan còn bù (Child-Pugh loại A) đang chờ ghép gan nếu sự kết hợp không có IFN không có sẵn **(B2)**

- Những bệnh nhân bị xơ gan mất bù (Child-Pugh loại B hoặc C) đang chờ ghép gan có thể được điều trị với sự kết hợp gồm sofosbuvir và ribavirin trong 16-20 tuần (genotype 2), với dạng kết hợp liều cố định gồm sofosbuvir và ledipasvir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 1, 4, 5, hoặc 6), hoặc với sự kết hợp gồm sofosbuvir và daclatasvir với ribavirin trong 12 tuần (tất cả genotype); tuy nhiên, dữ liệu còn hạn chế ở những bệnh nhân bị xơ gan với Child-Pugh loại C > 12 điểm hoặc với điểm số bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) > 20 điểm **(A1)**
- Thời gian điều trị tối ưu (tức là trước khi ghép hoặc sau khi ghép) để tối đa hóa sự sống còn vẫn còn tranh luận và đòi hỏi đánh giá trên từng bệnh nhân **(B2)**
- Do số lượng dữ liệu về độ an toàn còn hạn chế được báo cáo ở những bệnh nhân xơ gan bị mất bù đang chờ ghép gan, cần đánh giá lâm sàng và xét nghiệm thường xuyên **(B2)**

### *Tái phát sau ghép gan*

#### *Khuyến cáo*

- Tất cả những bệnh nhân tái nhiễm HCV sau ghép gan nên được xem xét để điều trị **(A1)**
- Viêm gan ứ mật cấp tính hoặc sự hiện diện của xơ hóa trung bình đến nặng hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa sau khi ghép 1 năm dự đoán diễn biến nhanh của bệnh và thải mảnh ghép và chỉ định điều trị thuốc kháng virus khẩn cấp hơn **(A1)**
- Những bệnh nhân tái nhiễm HCV sau ghép gan nên được điều trị với phác đồ không có IFN, trong 12 hoặc 24 tuần với ribavirin **(A1)**
- Những bệnh nhân không bị xơ gan hoặc xơ gan còn bù (Child-Pugh loại A) sau ghép gan có thể được điều trị với sự kết hợp sofosbuvir và ribavirin trong 12 tuần (genotype 2), gồm với dạng kết hợp liều cố định gồm sofosbuvir và ledipasvir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 1, 4, 5 hoặc 6), hoặc với sự kết hợp gồm sofosbuvir và daclatasvir với ribavirin trong 12 tuần (tất cả genotype), không cần điều chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch **(A1)**
- Những bệnh nhân không bị xơ gan hoặc xơ gan còn bù (Child-Pugh loại A) sau ghép gan có thể được điều trị với sự kết hợp paritapvir được tăng cường bởi ritonavir, ombitavir và dasabuvir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 1b) hoặc 24 tuần (genotype 1a có xơ gan), với sự kết hợp paritavir được tăng cường bởi ritonavir và ombitavir trong 12 tuần hoặc 24 tuần với ribavirin (genotype 4 không xơ gan hoặc có xơ gan, theo thứ tự tương ứng), hoặc với sự kết hợp gồm sofosbuvir và simeprevir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 1 và 4), với sự cần thiết phải điều chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch hoặc, trong trường hợp kết hợp sofosbuvir-simeprevir, cần thiết để tránh cyclosporine A **(B1)**
- Những bệnh nhân bị xơ gan mất bù (Child-Pugh loại B hoặc C) có thể được điều trị với sự kết hợp sofosbuvir và ribavirin trong 12 tuần (genotype 2), với dạng kết hợp liều cố định sofosbuvir và ledipasvir với ribavirin trong 12 tuần (genotype 1, 4, 5 hoặc 6), hoặc với sự kết hợp gồm sofosbuvir và daclatasvir với ribavirin trong 12 tuần (tất cả

genotype). Ở những bệnh nhân này, ribavirin có thể bắt đầu ở liều 600 mg hàng ngày và liều sau đó được điều chỉnh phụ thuộc vào sự dung nạp **(B1)**

- Không cần thiết điều chỉnh liều đối với tacrolimus hoặc cyclosporine với sofosbuvir-ribavirin, sofosbuvir-ledipasvir hoặc sofosbuvir-daclatasvir **(A2)**
- Do nồng độ simeprevir trong huyết tương tăng đáng kể, không khuyến cáo sử dụng đồng thời simeprevir và cyclosporine A ở những người được ghép gan. Không cần thay đổi liều simeprevir với tacrolimus và sirolimus, nhưng cần tiến hành theo dõi thường xuyên nồng độ của chúng trong máu **(A2)**
- Khi sử dụng sự kết hợp paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitavir và dasabuvir, liều tacrolimus phải được điều chỉnh xuống 0,5 mg, 1 lần/ngày hoặc 0,2 mg mỗi 3 ngày, trong khi liều cyclosporine A phải được điều chỉnh xuống 1/5 liều hàng ngày được dùng 1 lần/ngày trước khi điều trị HCV; việc sử dụng prednisolone ở liều ≤ 5 mg/ngày được cho phép, nhưng việc sử dụng thuốc ức chế đích của rapamycin ở động vật có vú (mTOR) không được khuyến cáo **(A2)**

## **10. Điều trị các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

*Đông nhiễm virus viêm gan B (HBV)*

*Khuyến cáo*

- Các bệnh nhân nên được điều trị với cùng phác đồ, tuân theo nguyên tắc như những bệnh nhân nhiễm HCV đơn độc **(B1)**
- Nếu HBV sao chép ở nồng độ đáng kể trước, trong và sau khi sạch HCV, điều trị đồng thời với chất tương tự nucleotide/nucleoside của HBV được chỉ định **(B1)**

*Các biểu hiện viêm gan C mạn tính qua trung gian phức hợp miễn dịch*

*Khuyến cáo*

- Điều trị u lympho liên quan với HCV nên sử dụng các phác đồ mới không có IFN khi thích hợp, nhưng hiệu quả về đáp ứng virus kéo dài (SVR) trên tiên lượng chung vẫn chưa được biết. Cần có thêm nghiên cứu về hiệu quả của thuốc kháng virus mới cùng với sự thiếu hụt tế bào B. Cần có một cách tiếp cận liên ngành cùng với theo dõi chặt chẽ chức năng gan **(B1)**
- Nên xem xét liệu pháp kháng virus thích hợp trong điều trị cryoglobulin máu hỗn hợp và bệnh thận liên quan với nhiễm HCV mạn tính. Cần đánh giá vai trò của rituximab trong bệnh thận liên quan với HCV. Sự ức chế nhanh hơn về sự sao chép của HCV và tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài (SVR) cao sẽ cần tương quan với đáp ứng của tổn thương thận và cryoglobulin huyết. Theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi là bắt buộc **(B1)**

### *Bệnh nhân có bệnh đi kèm*

### *Bệnh nhân đang thẩm phân máu*

### *Khuyến cáo*

- Những bệnh nhân đang thẩm phân máu, đặc biệt là những người là đối tượng thích hợp cho ghép thận, nên được xem xét để điều trị kháng virus **(B1)**
- Những bệnh nhân đang thẩm phân máu nên được dùng phác đồ không có IFN, nếu có thể phác đồ không có ribavirin, trong 12 tuần ở những bệnh nhân không bị xơ gan, trong 24 tuần ở những bệnh nhân bị xơ gan **(B1)**
- Simeprevir, daclatasvir và sự kết hợp của paritaprevir được tăng cường bởi ritonavir, ombitasvir và dasabuvir được thanh thải bởi sự chuyển hóa qua gan và có thể được sử dụng ở những bệnh nhân bị bệnh thận nặng **(A1)**
- Không nên dùng sofosbuvir ở bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> hoặc bệnh thận giai đoạn cuối cho đến khi có thêm dữ liệu **(B2)**
- Chưa rõ sự cần thiết điều chỉnh liều thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp đối với HCV đã được phê duyệt ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu. Hiện chưa có dữ liệu về liều dùng an toàn và hiệu quả ở nhóm bệnh nhân này. Vì vậy cần hết sức thận trọng khi dùng những thuốc này ở bệnh nhân bị bệnh thận nặng và chỉ dùng trong những tình huống cực kỳ đe dọa tính mạng đối với những bệnh nhân đang thẩm phân máu **(B1)**

### *Người được ghép tạng đặc không phải gan*

### *Khuyến cáo*

- Điều trị HCV trước khi ghép tạng có thể tránh tử vong liên quan đến gan ở bệnh nhân sau ghép và có thể ngăn ngừa các nguyên nhân đặc hiệu gây rối loạn chức năng mảnh ghép thận do HCV. Khi có thể, nên dùng liệu pháp kháng virus cho những người được ghép tiềm năng trước khi lên danh sách ghép tạng. Những bệnh nhân này nên được dùng phác đồ không có IFN, nếu có thể phác đồ không có ribavirin, trong 12 tuần với những bệnh nhân không bị xơ gan, trong 24 tuần ở những bệnh nhân bị xơ gan còn bù (Child-Pugh loại A), tuân theo các khuyến cáo ở trên. Tuy nhiên, hiện chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả ở nhóm bệnh nhân này và chưa rõ sự cần thiết phải điều chỉnh liều thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp (DAA) mới. Vì vậy cần hết sức thận trọng khi dùng những thuốc này và không nên dùng sofosbuvir cho những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> hoặc bệnh thận giai đoạn cuối cho đến khi có thêm dữ liệu **(B1)**
- Ở những người được ghép tạng đặc không phải gan, những bệnh nhân có chỉ định điều trị thuốc kháng HCV nên được dùng phác đồ không có IFN, tuân theo các khuyến cáo về phác đồ điều trị ở trên và xử trí tương tác thuốc-thuốc với cyclosporine và

## tacrolimus khi thích hợp **(B2)**

*Người hiện đang nghiện ma túy và bệnh nhân đang điều trị duy trì ổn định với thuốc thay thế*

### *Khuyến cáo*

- Những người tiêm chích ma túy (People Who Inject Drugs - PWID) nên được xét nghiệm thường xuyên và tự nguyện xét nghiệm tìm kháng thể kháng HCV và nếu âm tính thì xét nghiệm mỗi 6-12 tháng **(B1)**
- Những người tiêm chích ma túy nên được cung cấp dụng cụ tiêm chích sạch và tiếp cận liệu pháp thay thế opioid (thuốc dạng thuốc phiện) như một phần của chương trình giảm tác hại toàn diện, kể cả ở trong tù **(B1)**
- Giáo dục trước điều trị nên bao gồm thảo luận về sự lây truyền HCV, các yếu tố nguy cơ về sự tiến triển xơ hóa, điều trị, nguy cơ tái nhiễm và chiến lược giảm tác hại **(B1)**
- Cần tư vấn cho những người tiêm chích ma túy để uống rượu vừa phải hoặc tránh sử dụng nếu có bằng chứng về bệnh gan tiến triển **(A1)**
- Cần tư vấn cho những người tiêm chích ma túy để sử dụng ma túy (cannabis) vừa phải hoặc tránh sử dụng nếu có bằng chứng về bệnh gan tiến triển **(B2)**
- Việc điều trị HCV cho những người tiêm chích ma túy nên được xem xét trên cơ sở từng cá nhân và được cung cấp trong một thiết lập nhóm đa ngành **(A1)**
- Đánh giá trước điều trị nên bao gồm đánh giá về các vấn đề nhà ở, học vấn, văn hóa, hoạt động và hỗ trợ xã hội, tài chính, dinh dưỡng, sử dụng ma túy và rượu. Những người tiêm chích ma túy nên được liên kết với các dịch vụ hỗ trợ xã hội và hỗ trợ người đồng đẳng, nếu có **(A1)**
- Tiền sử dùng ma túy đường tĩnh mạch và các thuốc gần đây lúc khởi đầu điều trị không liên quan với giảm đáp ứng virus kéo dài (SVR) và quyết định điều trị phải được thực hiện trên cơ sở từng trường hợp **(B1)**
- Những người sử dụng ma túy và rượu hoặc bất kỳ bệnh nhân nào khác hiện có các vấn đề xã hội và/hoặc tiền sử bệnh tâm thần, và những người sử dụng ma túy thường xuyên hơn trong thời gian điều trị có nguy cơ tuân thủ kém hơn và giảm khả năng đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR). Những người này cần được theo dõi chặt chẽ hơn trong khi điều trị và cần sự hỗ trợ đa ngành mạnh mẽ hơn **(B1)**
- Cần có đánh giá về độ an toàn và hiệu quả về các phác đồ có IFN và không có IFN ở những người tiêm chích ma túy **(C1)**
- Những người tiêm chích ma túy đang điều trị thay thế bằng opioid nên được dùng phác đồ không có IFN **(B1)**
- Phác đồ kháng HCV có thể được sử dụng ở những người tiêm chích ma túy cũng giống như ở những người không tiêm chích ma túy. Họ không cần điều chỉnh liều methadone và buprenorphine đặc hiệu, nhưng cần tiến hành theo dõi triệu chứng ngộ độc opioid hoặc ngừng thuốc. Cần có thêm dữ liệu với daclatasvir **(B1)**

- Cần nâng cao nhận thức rằng ghép gan là một lựa chọn điều trị ở những người có tiền sử dùng ma túy đường tĩnh mạch **(B1)**
- Liệu pháp thay thế opioid không phải là một chống chỉ định đối với ghép gan và những người đang dùng liệu pháp thay thế opioid không nên được khuyến khích giảm hoặc ngừng điều trị **(B1)**

### *Bệnh hemoglobin*

#### *Khuyến cáo*

- Chỉ định điều trị HCV giống nhau ở bệnh nhân bị hoặc không bị bệnh hemoglobin **(A1)**
- Những bệnh nhân bị bệnh hemoglobin nên được điều trị với phác đồ không có IFN, không có ribavirin **(B1)**
- Phác đồ kháng HCV có thể được sử dụng ở những bệnh nhân bị bệnh hemoglobin tương tự như ở những bệnh nhân không bị bệnh hemoglobin **(B1)**
- Khi việc sử dụng ribavirin là cần thiết, khuyến cáo nên theo dõi cẩn thận và có thể cần phải truyền máu **(B2)**

### *Rối loạn chảy máu*

#### *Khuyến cáo*

- Chỉ định điều trị HCV giống nhau ở bệnh nhân bị hoặc không bị rối loạn chảy máu **(A1)**
- Các tương tác thuốc-thuốc tiềm ẩn ở những bệnh nhân đồng nhiễm HCV-HIV sử dụng thuốc kháng retrovirus đòi hỏi phải lựa chọn thuốc cẩn thận. **(A1)**

## **10.Theo dõi bệnh nhân không được điều trị và bệnh nhân thất bại điều trị**

#### *Khuyến cáo*

- Cần theo dõi thường xuyên những bệnh nhân bị viêm gan C mạn tính không được điều trị và những người đã thất bại với điều trị trước đây **(A1)**
- Các phương pháp không xâm lấn để định giai đoạn xơ hóa là phù hợp nhất để đánh giá theo dõi cách quãng **(A1)**

- Việc theo dõi ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) phải được tiếp tục vô thời hạn ở những bệnh nhân bị xơ gan **(A1)**

## **11.Điều trị viêm gan C cấp tính**

### *Khuyến cáo*

- Dựa trên dữ liệu hiện có, đơn trị liệu PegIFN- $\alpha$  (PegIFN- $\alpha$ 2a, 180  $\mu$ g/tuần hoặc PegIFN- $\alpha$ 2b, 1,5  $\mu$ g/kg/tuần) trong 12 tuần có thể được sử dụng ở bệnh nhân bị viêm gan C cấp tính là những người sẽ đạt được đáp ứng virus kéo dài (SVR) nhiều đến 90% trường hợp **(A1)**
- PegIFN- $\alpha$  (PegIFN- $\alpha$ 2a, 180  $\mu$ g/tuần hoặc PegIFN- $\alpha$ 2b, 1,5  $\mu$ g/kg/tuần) nên được kết hợp với ribavirin hàng ngày dựa trên cân nặng (1000 mg ở bệnh nhân <75 kg hoặc 1200 mg ở bệnh nhân  $\geq$  75 kg) trong 24 tuần ở bệnh nhân bị viêm gan C cấp tính đồng nhiễm HIV **(B1)**
- Mặc dù hiện chưa có dữ liệu, phác đồ không có IFN có thể được sử dụng ở những bệnh nhân này vì họ được dự kiến sẽ đạt được tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài (SVR) cao. Liệu dùng và thời gian điều trị tương tự như đối với bệnh nhân bị viêm gan C mạn tính có thể được sử dụng, không có ribavirin, cho đến khi dữ liệu mới cho thấy điều trị tích cực với thời gian ngắn hơn và/hoặc ít hơn là đủ để đạt được tỷ lệ cao về chữa khỏi nhiễm virus **(B1)**
- Không có chỉ định về liệu pháp kháng virus như điều trị dự phòng sau phơi nhiễm khi không có sự lây truyền HCV được ghi nhận **(B1)**

## **12.Triển vọng của các phương pháp điều trị mới**

Nhiều phương pháp điều trị mới đang nghiên cứu và sẽ ra đời trong tương lai gần, gồm các thuốc có hàng rào di truyền cao, chống kháng thuốc, phối hợp nhiều thuốc...hứa hẹn nhiều tương lai tốt đẹp.