

# HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG CHẨN ĐOÁN, KIỂM SOÁT, VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS C

(Theo hướng dẫn của Hiệp Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ)

Viêm gan virus C (HCV) là một vấn đề sức khỏe quan trọng của cộng đồng và là một nguyên nhân hàng đầu của bệnh gan mạn tính. Ở Mỹ, trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh ước đoán rằng có hơn 2,7 triệu người đang bị nhiễm HCV.<sup>5</sup> HCV đang là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do bệnh gan ở Mỹ.<sup>6</sup> Vì vậy Hiệp Hội Tiêu Hóa Hoa Kỳ, Hiệp Hội Nghiên Cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ đã đưa ra hướng dẫn lâm sàng nhằm cung cấp cho các nhà lâm sàng các phương pháp để chẩn đoán, điều trị và ngăn ngừa việc nhiễm HCV.

## I. KIỂM TRA VÀ TƯ VẤN

### 1. Kiểm tra

Những phương pháp tối ưu để phát hiện nhiễm HCV là sàng lọc những quần thể dân số với tiền sử có nguy cơ và kiểm tra những cá nhân được lựa chọn với một yếu tố nguy cơ được xác định. Với việc đặt câu hỏi cẩn thận, một yếu tố nguy cơ của HCV có thể được xác định ở hơn 90% các trường hợp. Nguồn lây đầu tiên của HCV là máu hay các sản phẩm của máu bị nhiễm HCV. Ở Mỹ, việc sử dụng thuốc chích là hình thức quan trọng nhất của sự lây nhiễm, bất kỳ ai đã từng tiêm xì ke thì nên được kiểm tra. Những người cũng nên được kiểm tra nếu họ nhận truyền máu hay những thành phần của máu hoặc ghép cơ quan trước năm 1992, thời điểm mà những xét nghiệm nhạy được dùng lần đầu tiên để sàng lọc những người cho đối với kháng thể HCV. Kể từ thời điểm đó, việc nhiễm HCV do truyền máu thì hiếm. Những nguồn khác có khả năng lây nhiễm HCV bao gồm quan hệ tình dục với người bị nhiễm, hay người có quan hệ tình dục với nhiều người, khả năng thường xuyên tiếp xúc với máu bị nhiễm trong những nhân viên chăm sóc sức khỏe, và quá trình xung quanh lúc sanh.

Mặc dù, tỉ lệ nhiễm HCV thì cao hơn rõ ràng ở những người có quan hệ tình dục với nhiều người, thì việc lây truyền qua đường tình dục ở những người một vợ một chồng là hiếm. Do đó, trong khi bình thường tư vấn đối với những người bị nhiễm HCV phải thông báo cho những người bạn tình của họ hiện nay về tình trạng nhiễm HCV của họ, việc kiểm tra những người bạn tình được thực hiện đầu tiên cho sự đảm bảo an toàn. Không cần phải hạn chế những hoạt động bình thường của những thành viên trong gia đình ngoại trừ những điều có thể gây ra chảy máu, như dùng chung dao cạo râu hay bàn chải. HCV không lây truyền qua việc ôm nhau và dùng chung dụng cụ trong nhà. Tuy, sự quan hệ tình dục một vợ một chồng có một nguy cơ thấp bị lây nhiễm HCV, như đã được thông báo ở trên, như có nguy cơ cao hơn ở những người có quan hệ tình dục với nhiều người. Những người bị hemophilia (bệnh máu không đông) nên được kiểm tra việc nhiễm HCV nếu đã nhận những sản phẩm về máu trước năm 1987, thời điểm mà quá trình bất hoạt virus được thực hiện. Cũng đề nghị kiểm tra việc nhiễm HCV đối với những người có bằng chứng trong việc tăng aminotransferase (alanine và/ hay aspartate aminotransferase; ALT/ AST) không giải thích được là vấn đề khác, những người đã dùng được thăm phân máu, hay những người bị nhiễm HIV.

Những tình huống khác bị nghi ngờ có nguy cơ lây truyền HCV là những thao tác y tế thông dụng nào đó (châm cứu, rạch vết thương...), tiêm chích, xăm mình, và thậm chí việc cắt tóc. Một vài nghiên cứu về việc nhiễm HCV đã báo cáo có liên quan đến việc xăm mình. Hầu hết các nghiên cứu về tiêm chích thì thấy không khác nhau giữa tiêm chích ở tai và tiêm chích ở những nơi khác của cơ thể. Nhưng kết quả không nhất quán trong hình thức nghiên cứu, những kết quả cuối cùng về việc quan sát các nguy cơ liên quan đến việc này thì việc tiêm dưới da là có vấn đề, mặc dù nguy cơ này nếu trình bày thì dường như là thấp. Do đó, không cần kiểm tra thường quy cho những người có xăm mình hay được tiêm chích, đặc biệt nếu những quá trình đó được thực hiện ở những nơi được cấp phép. Bảng 1, được cập nhật từ những khuyến cáo đã được công bố bởi Trung tâm kiểm soát bệnh, Atlanta, Georgia, thì phác thảo ra danh sách những người nên được kiểm tra thường quy việc nhiễm HCV. Trong một vài tình huống (ví dụ: những người dùng thuốc chích, những người bị máu khó cầm), thì tỉ lệ nhiễm HCV là cao (khoảng 90%); trong những trường hợp khác (ví dụ: những người được truyền máu trước 1992), tỉ lệ bị nhiễm trung bình (khoảng 10%). Đối với những người còn lại (ví dụ: những người

dùng kim chích, những người quan hệ tình dục với người bị nhiễm HCV) thì tỉ lệ khá thấp (2- 5%).

## **2.Tư vấn**

Những người được phát hiện bị nhiễm HCV nên được tư vấn để biết cách ngăn ngừa sự lây nhiễm virus cho người khác. Việc thực hiện lâm sàng nên khuyên rằng tất cả những người đã được xác định bị nhiễm HCV được giáo dục rằng việc lây nhiễm đến những người khác thông qua tiếp xúc với máu của họ và vì vậy họ nên cẩn thận để tránh những biểu hiện có thể của khả năng này. Nhưng lời khuyên này áp dụng đối với tất cả những người bị nhiễm HCV: đây là điều quan trọng đặc biệt cho những người dùng thuốc tiêm chích- họ là nguồn lây chính cho việc nhiễm HCV. Những tình huống được yêu cầu tư vấn được thể hiện ở bảng 2.

### **Bảng 1. Những người được đề nghị kiểm tra HCV**

---

- Những người đã tiêm chích thuốc gần đây và cả trong quá khứ từ lâu, bao gồm những người được tiêm dù chỉ một lần
  - Những người liên quan đến tỉ lệ nhiễm HCV cao là:
    - Những người nhiễm HIV
    - Những người bị Hemophilia mà nhận những yếu tố đông máu trước 1987
    - Những người đã từng thẩm phân máu
    - Những người có tăng aminotransferase không giải thích được.
  - Những người trước đây đã truyền máu hay ghép cơ quan, bao gồm:
    - Những người được xác định đã nhận máu từ một người cho máu mà gần đây đã được kiểm tra có nhiễm HCV
    - Những người đã nhận truyền máu hay các sản phẩm về máu trước tháng 7/1992
  - Những trẻ em được sanh bởi những người mẹ nhiễm HCV
-

- 
- Những nhân viên làm về chăm sóc sức khỏe, cấp cứu và an toàn công cộng sau khi bị kim đâm hay da bị trầy xước tiếp xúc với máu có HCV dương tính
  - Người quan hệ tình dục hiện nay bị nhiễm HCV.\*

---

*(\*) Mặc dù tỉ lệ nhiễm là thấp, nhưng một xét nghiệm âm tính ở người bạn tình cung cấp sự bảo đảm, nên kiểm tra tình hình của người quan hệ tình dục trong thực tế lâm sàng.*

*Khuyến cáo:*

*Những người nhiễm HCV nên được tư vấn để làm thế nào tránh truyền cho người khác, như được hướng dẫn trong bảng 2*

**Bảng 2. Tư vấn để tránh lây truyền HCV**

---

- Những người nhiễm HCV nên được đề nghị tránh dùng chung bàn chải đánh răng và dụng cụ cạo râu và nha khoa và phải được cảnh báo để băng bất kỳ vết thương chảy máu để tránh máu của họ dính vào người khác.
-

- 
- Những người này nên được đề nghị không dùng những thuốc chích không không đúng qui cách. Đối với những người tiếp tục dùng thuốc tiêm nên được tư vấn để tránh sử dụng lại hay dùng chung ống chích, kim tiêm, nước, bông gòn, hay đồ dùng cá nhân khác; phải lau sạch chỗ tiêm bằng gạc cồn mới; và phải bỏ những ống tiêm và kim tiêm sau khi dùng một lần
  - Những người bị nhiễm HCV nên được tư vấn là nguy cơ lây nhiễm qua đường tình dục là thấp và việc bị nhiễm này bản thân nó không phải là một lý do để thay đổi những quan hệ tình dục (ví dụ: đối với những người quan hệ trong thời gian dài thì không cần phải bắt đầu dùng biện pháp ngừa bằng bao cao su và những người khác nên luôn luôn thực hiện quan hệ giới tính an toàn)
  - Những người nhiễm HCV nên được khuyến không hiến máu, các cơ quan cơ thể, các mô khác hay tinh dịch
- 

## **II.XÉT NGHIỆM KIỂM TRA**

### **1.Các loại xét nghiệm**

Việc sử dụng các xét nghiệm được mô tả ở bảng 3, có nhiều loại có thể phục vụ để phát hiện việc nhiễm HCV. Trong thực hành lâm sàng, phương tiện thông thường để kiểm tra ban đầu là kháng thể HCV (anti-HCV), sau đến dùng HCV ribonucleic acid (RNA) để chứng minh có virus trong máu. Bởi vì hầu hết những người đang bị nhiễm HCV có mức HCV RNA trong giới hạn của những xét nghiệm định lượng và bởi vì việc định lượng HCV RNA thì cần thiết để biết cho việc trước điều trị và việc theo dõi điều trị, nhiều chuyên gia vẫn sử dụng thường quy việc định lượng hơn là định tính HCV RNA để xác định sự tồn tại virus trong máu. Tuy nhiên, những xét nghiệm định lượng HCV RNA nói chung không thì không có vẻ nhạy; do đó, một vài chuyên gia thích sử dụng một xét nghiệm định tính hơn hoặc như một kiểm tra đầu tiên hay để khẳng định kết quả kháng thể HCV dương tính ở những bệnh nhân có kết quả âm tính đối với xét nghiệm định lượng. Một xét nghiệm RNA nhạy âm tính ở một bệnh nhân có kháng thể HCV thì biểu thị điều khả thi nhất là việc nhiễm HCV đã hết. Những giải thích khác là xét nghiệm miễn

dịch anti-HCV dương tính là sai, xét nghiệm HCV RNA âm tính là sai, hay hiếm hơn là một người có virus trong máu không liên tục hay với lượng thấp.

Xét nghiệm miễn dịch tái tổ hợp có giá trị giới hạn trong thực hành lâm sàng nhưng có thể chứng minh nguyên nhân của một xét nghiệm miễn dịch anti-HCV dương tính ở một người với HCV RNA không phát hiện được. Một kết quả vết miễn dịch âm tính chỉ ra rằng kết quả xét nghiệm miễn dịch anti-HCV dương tính đã có là một kết quả dương tính sai và việc kiểm tra thêm nữa là không cần thiết. Một kết quả vết miễn dịch dương tính với lớn hơn hay bằng hai lần trong đó HCV RNA không thể phát hiện khi dùng một xét nghiệm định tính được cấp phép cho thấy rằng việc nhiễm HCV đã được giải quyết và việc kiểm tra tiếp theo không cần nữa.

Có những trường hợp trong đó anti-HCV âm tính mà không loại trừ được nhiễm HCV ở những bệnh nhân có nghi ngờ bệnh gan. Những trường hợp này bao gồm nhiễm HCV cấp tính hay những tình trạng bị ức chế miễn dịch. Kiểm tra HCV RNA có thể được dùng để khẳng định việc nhiễm HCV cấp tính sau đợt cấp bởi vì HCV RNA có thể được phát hiện trong 1 đến 2 tuần, trong khi kháng thể HCV có thể được phát hiện trung bình là 8 tuần sau đó. Xét nghiệm HCV RNA có thể cũng hữu ích để kiểm tra việc nhiễm HCV ở những người có kháng thể HCV âm tính mà những người này được biết có những tình trạng liên quan đến việc giảm sản xuất kháng thể, như nhiễm HIV và thâm phân máu mạn.

## **2.Những xét nghiệm HCV RNA**

### ***2.1.Những xét nghiệm định tính***

HCV RNA có thể được phát hiện trong máu khi dùng những kỹ thuật khuếch đại như phản ứng chuỗi polymerase (PCR: polymerase chain reaction) hay khuếch đại sự sao chép trung gian (TMA: transcription-mediated amplification). Trung tâm quản lý thuốc và thực phẩm (FDA: the Food and Drug Administration) đã công nhận 2 xét nghiệm PCR –cơ bản cho việc phát hiện định tính HCV RNA: (1) Xét nghiệm virus viêm gan C Amplicor, version 2.0, và (2) Xét nghiệm virus viêm gan C Cobas Amplicor, version 2.0 (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ), chúng có giới hạn thấp của ngưỡng phát hiện là xấp xỉ 50 IU/ml. Những xét

nghiệm không được công nhận có khả năng thương mại khác được dùng ở một vài các phòng xét nghiệm chẩn đoán.

## ***2.2. Các xét nghiệm định lượng***

Các xét nghiệm định lượng (Bảng 3) xác định số lượng của HCV RNA trong máu được dùng bằng những kỹ thuật khuếch đại bia (PCR, TMA) hay kỹ thuật khuếch đại tín hiệu (xét nghiệm chuỗi DNA). Giá trị HCV RNA trong máu giúp cho việc tiên đoán khả năng đáp ứng điều trị, và sự thay đổi giá trị HCV RNA trong quá trình điều trị được dùng để theo dõi đáp ứng. Các kết quả nên được báo cáo đến những tổ chức quốc tế để tiêu chuẩn hóa các dữ liệu. Dù vậy, các khoảng dao động thì khác nhau và những kết quả có thể khó để so sánh giữa những xét nghiệm, cũng như chú thích ở bảng 4. Bởi sự thay đổi trong các giá trị HCV RNA được dùng để theo dõi đáp ứng điều trị, nên điều quan trọng lúc bắt đầu điều trị là có được giá trị thực sự thì hay hơn là một chỉ định được yêu cầu đơn thuần là giá trị vượt quá giới hạn trên của ngưỡng phát hiện, vì lý do đó thỉnh thoảng những giá trị HCV RNA ở trên ngưỡng của xét nghiệm có khả năng hiện nay. Thêm vào đó, xét nghiệm định lượng tương tự nên được dùng trong điều trị để tránh nhầm lẫn. Chỉ xét nghiệm định lượng mà được chấp nhận hiện nay bởi FDA là HCV RNA Versant version 3.0 (Bayer Diagnostics Tarrytown, NY) (Bảng 3)

## **2.3. Genotype HCV.**

Có 6 genotype HCV chính. Mặc dù vậy, genotype không tiên đoán được hậu quả của bệnh mà nó tiên đoán được khả năng đáp ứng của điều trị, và trong nhiều trường hợp, xác định được thời gian điều trị. Xác định genotype có thể được thực hiện bằng phân tích chuỗi trực tiếp, bằng sự lai giống đảo ngược để thăm dò số nucleotide đặc hiệu của genotype, hay bằng cách dùng nhiều dạng đoạn ngắn giới hạn. Hai xét nghiệm chưa được FDA công nhận mà có khả năng hiện nay dùng trong lâm sàng: (1) Kít genotype Trugene HCV 5'NC (Visible Genetics, Toronto, Canada), kít này dựa vào sự sắp xếp chuỗi trực tiếp sau đó được so sánh với dữ liệu một chuỗi tham khảo, và (2) xét nghiệm line-probe (Inno LiPA HCV II, Innogenetics, Ghent, Bỉ), xét nghiệm này dựa vào sự lai giống ngược của PCR amplicons trên một mảnh nitrocellulose được phủ bởi những thanh gồm nhiều nucleotide đặc hiệu genotype. Một khi genotype được xác định thì việc kiểm tra không cần lập lại nữa. Những xét nghiệm thương mại hiện nay thất bại trong việc

xác định genotype trong một tỉ lệ nhỏ (< 3%) những bệnh nhân HCV dương tính, và một tỉ lệ nhỏ tương tự (1- 4%) có thể biểu hiện các genotype pha trộn.

**Bảng 3. Những xét nghiệm định lượng HCV RNA huyết thanh**

Xét nghiệm	1IU/ L chuyển đổi	Kỹ thuật	Khoảng dao động (IU/L)
HCV Amplicor, version # 2.0	0,9 copies/ml	Manual competitive rtPCR	600- 500.000
HCV Cobas Amplicor Version # 2.0	2,7 copies/ml	Semi-automated competitive rtPCR	600- 500.000
HCV RNA Versant Version # 3.0	5,2 copies/ml	Semi-automated ‘braned DNA’ assay	615- 700.000
LCx HCVRNA định lượng	3,8 copies/ml	Semi-automated competitive rtPCR	25- 2.630.000
SuperQuant	3,4 copies/ml	Semi-automated competitive rtPCR	30- 1.470.000

**\*Những khuyến cáo**

1. Những bệnh nhân bị nghi ngờ nhiễm HCV mạn tính nên được kiểm tra kháng thể HCV
2. Việc kiểm tra HCV RNA nên được thực hiện ở
  - a. Những bệnh nhân có một lần anti-HCV dương tính



- b. Những bệnh nhân điều trị thuốc chống virus dùng xét nghiệm định lượng
  - c. Những bệnh nhân mà có bệnh gan chưa giải thích được với xét nghiệm anti-HCV âm tính và họ là những người bị suy giảm miễn dịch hay bị nghi ngờ nhiễm HCV cấp tính
3. Genotype HCV nên được xác định ở tất cả những người bị nhiễm HCV trước khi được điều trị để xác định quá trình điều trị và khả năng đáp ứng

### **3.Lợi ích của sinh thiết gan**

Vai trò của sinh thiết gan trong điều trị những bệnh nhân viêm gan virus C mạn thì hiện nay còn đang tranh cãi. Trong những thử nghiệm lâm sàng về điều trị ban đầu của viêm gan virus C, một sinh thiết gan được xem như một thông số quan trọng để giúp đỡ việc hướng dẫn quản lý và điều trị, đặc biệt tại thời điểm khi đáp ứng đối với điều trị là thấp. Gần đây hơn, với những tiến bộ trong hiệu quả điều trị, giá trị của sinh thiết gan đã được đặt câu hỏi bởi vì những nguy cơ tiềm tàng của thủ thuật và sự lo lắng về những sai sót của việc lấy mẫu. Điều này đã thúc đẩy một vài điều để nghi ngờ sự cần thiết của sinh thiết và đưa ra đề xuất là thủ thuật này có thể không cần thiết như một khởi đầu để điều trị. Tuy nhiên, bởi vì điều trị hiện nay thì hiệu quả của việc sạch virus chỉ khoảng ½ số người được điều trị, và bởi vì điều trị thì liên quan đến kinh tế và những tác dụng phụ nên có những người thì thích hợp, những người mà việc điều trị có thể được trì hoãn cho an toàn.

Việc sinh thiết gan cung cấp những thông tin về giai đoạn của xơ hóa mô sợi và mức độ của viêm gan, những đặc điểm mô bệnh lý mà điều này thì hữu ích cho cả bệnh nhân và người thực hiện trong việc tiên đoán diễn tiến tự nhiên của bệnh và vì thế cực kỳ liên quan đến điều trị. Có ba hệ thống điểm cho việc xác định mức độ của viêm (grading) và phạm vi của xơ hóa (giai đoạn) đã được đặt ra, 2 trong số đó – hệ thống điểm Metavir và hệ giai đoạn Ishak được nhận sự quan tâm nhất. Những chi tiết của các hệ thống này được trình bày ở bảng 4. Việc sử dụng mức độ xơ hóa như là một yếu tố cơ bản cho điều trị, nên việc điều trị nói chung được đề nghị nên việc sinh thiết gan cho thấy điểm Metavir  $\geq 2$  hay điểm Ishak  $\geq 3$ . Một vài chuyên gia, trong việc cân nhắc sự cần thiết điều trị, cũng đánh giá mức độ của

viêm gan. Tuy nhiên, không có những hướng dẫn được đề ra như thế nào để phối hợp mức độ xơ hóa gan và tình trạng viêm. Hơn nữa, việc đo lường sự xơ hóa gan và đặc biệt là tình trạng viêm gan, có thể bị sắp đặt do sai sót của việc lấy mẫu và bởi sự khó khăn trong việc giải thích mô bệnh học. Trong hầu hết các nghiên cứu, phạm vi của xơ hóa gan là một tiên đoán phụ thuộc vào đáp ứng của điều trị. Các bệnh nhân với mức độ xơ hóa nhẹ nhàng hơn đáp ứng điều trị nói chung tốt hơn so với những bệnh nhân có xơ hóa tiến triển nhiều hơn (xơ hóa bắc cầu hay xơ gan). Tuy nhiên, việc cần thiết điều trị ở những bệnh nhân này thì thấp hơn ở những bệnh nhân bị xơ hóa nhiều hơn. Hiệu quả kinh tế của việc điều trị những bệnh nhân mà không có xơ hóa gan (trên sinh thiết) thì được nghi ngờ bởi vì thậm chí tiên lượng của không điều trị cũng tuyệt vời, điều nhấn mạnh ở đây là sự quan trọng của chính xác giai đoạn mức độ nặng của bệnh gan. Sự phát hiện của lâm sàng, xét nghiệm và X quang có thể xác định nhiều bệnh nhân xơ gan, nhưng không có bệnh nhân có mức độ ít hơn sự xơ hóa. Do đó, ở những người không có bằng chứng lâm sàng chắc chắn xơ gan thì việc sinh thiết gan là hữu ích cho việc cung cấp những thông tin về mức độ tổn thương gan liên quan đến nhiễm trùng mạn tính, cho nên thủ thuật này vẫn là cách tiên đoán tốt nhất về tiên lượng. Mặc dù, các marker xơ hóa gan có khả năng thương mại hóa nhưng hiện nay chúng không đủ độ chính xác để tiến hành thực hiện chúng thường quy. Cho đến khi các marker nhạy cảm có thể phát triển có thể được phát triển mà sẽ xác định tất cả các giai đoạn xơ hóa và phản ánh thông tin đã được xác định từ sinh thiết gan, thủ thuật này vẫn là thông số duy nhất để xác định sự trầm trọng của tổn thương từ nhiễm HCV trong nhiều bệnh nhân.

Sau khi cân đong những yếu tố nguy cơ, những thuận lợi và giá thành của việc điều trị HCV hiện nay và của sinh thiết gan, hầu hết các nhà lâm sàng chuyên khoa đề nghị thực hiện thường quy sinh thiết gan ở những bệnh nhân có nhiễm HCV genotype-1 để được hướng dẫn điều trị. Tuy nhiên, những bệnh nhân bị nhiễm HCV genotype-2 và 3 có một khả năng cao về đáp ứng và do đó một vài người ủng hộ việc điều trị tất cả các bệnh nhân mà không cần chú ý đến sự trầm trọng của bệnh gan mà không cần việc sinh thiết gan. Đối với những bệnh nhân không bị hay bị ít xơ hóa (ví dụ: Metavir < 2 điểm, hay Ishak < 3 điểm), việc điều trị ở những bệnh nhân này nên được trì hoãn, sinh thiết gan có thể hữu quả để theo dõi tiến triển của bệnh gan. Một giai đoạn khoảng 4 đến 5 năm giữa những lần sinh thiết có thể cần để đo sự thay đổi đối với những bệnh nhân này.

Cho dù sự phân bố xơ hóa gan có khuynh hướng xấu đi ở những người có mức các aminotransferase máu tăng hơn là ở những người có mức các aminotransferase bình thường, 14% đến 24% các bệnh nhân với giá trị bình thường tồn tại kéo dài có nhiều hơn xơ hóa khoảng cửa trên sinh thiết gan. Những người này có thể có bệnh gan tiến triển theo thời gian cho dù sự tồn tại kéo dài của giá trị aminotransferase bình thường. Ở những cá thể có giá trị aminotransferase bình thường và xơ hóa gan rộng (cầu xơ hóa hay xơ gan), việc điều trị nên được cân nhắc, và sinh thiết gan là phương pháp khả thi duy nhất để cung cấp thông tin cần thiết để hướng dẫn quyết định này. Ở những bệnh nhân nhiễm mạn tính và có các dấu hiệu lâm sàng của xơ gan tiến triển, việc sinh thiết gan có thể hỗ trợ ít hơn cho sự nhấn mạnh về lâm sàng và có thể có nguy cơ hơn so với những bệnh nhân khỏe mạnh hơn.

**Bảng 4. Những hệ thống điểm mô học**

<b>Giai đoạn</b>	<b>Hệ Metavir<sup>*</sup></b>	<b>Hệ ISkak<sup>+</sup></b>
<b>0</b>	Không xơ hóa	Không xơ hóa
<b>1</b>	Sự phát triển xơ hóa quanh khoảng cửa	Sự phát triển mô sợi ở một vài vùng tại khoảng cửa, có hay không có những xơ hóa nhỏ
<b>2</b>	Nhiều xơ hóa P-P (> 1 xơ hóa)	Sự phát triển mô sợi ở hầu hết các khoảng cửa với có hay không có những xơ hóa nhỏ
<b>3</b>	Nhiều xơ hóa P-C (> 1 xơ hóa)	Sự phát triển mô sợi ở hầu hết các khoảng cửa với cầu nối cửa- cửa xuất hiện thường xuyên
<b>4</b>	Xơ gan	Sự phát triển mô sợi ở khoảng cửa với dấu hiệu cầu nối (P-P hay P-C)
<b>5</b>	—	Dấu hiệu cầu nối (P-P hay P-C) với những nốt (xơ gan không hoàn

---

toàn)

6

Xơ gan

---

*P-P (portal- portal): cửa- cửa; P-C (portal- central): cửa- trung tâm*

### **\*Những khuyến cáo**

1. Không quan tâm đến mức ALT, một sinh thiết gan nên làm khi việc đó ảnh hưởng đến việc điều trị có được khuyến cáo hay không, nhưng sinh thiết thì không bắt buộc đối với điều trị lần đầu tiên.
2. Một sinh thiết gan có thể cung cấp thông tin cho việc tiên lượng .

## **III. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN SIÊU VI C**

### **1. Sự cần thiết phải điều trị**

Các nghiên cứu về diễn tiến tự nhiên đã chỉ ra rằng 55 đến 85% những người bị viêm gan virus C cấp vẫn còn nhiễm HCV. Trong những người này, 5 đến 20% đã được báo cáo là dẫn đến xơ gan trong thời gian khoảng 20 đến 25 năm. Những người nhiễm HCV liên quan đến xơ gan thì có nguy cơ cao tiến tới bệnh gan giai đoạn cuối (một nguy cơ xấp xỉ 30% trong vòng trên 10 năm) cũng như carcinoma tế bào gan (HCC) (một nguy cơ xấp xỉ 1 đến 2% mỗi năm). 15% đến 45% số bệnh nhân có viêm gan C cấp tính, những người đã khỏi (HCV RNA không bị phát hiện trong máu của họ) thì không là đối tượng đối với những biến chứng lâu dài và không cần điều trị. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng nói chung viêm gan C cấp thì không thường được phát hiện; chủ yếu các bệnh nhân đã sẵn có viêm gan virus C mạn. Ở những trường hợp tồn tại sự nhiễm bệnh kéo dài, sự tiến triển đến xơ gan là điều được quan tâm đầu tiên, được lưu tâm thường xuyên kéo dài hơn thập niên, và xảy ra thường xuyên hơn ở những người bị nhiễm lúc tuổi già hơn (đặc biệt là đàn ông), đó là những người uống hơn 50 gram alcohol mỗi ngày, là những người béo phì hay nhiễm mỡ gan trầm trọng, và những người đồng nhiễm HIV. Xơ hóa khoảng cửa nhiều hơn trên sinh thiết (Metavir  $\geq$  2 điểm hay Ishak  $\geq$  3 điểm) là một

tiên đoán quan trọng về việc tiến triển trong tương lai của bệnh gan và sự cần thiết của điều trị HCV.

Việc nhiễm HCV cũng có thể liên quan đến sự thay đổi của những biểu hiện viêm gan thêm vào, điều chủ yếu của biểu hiện này là việc dung nạp những protein máu bất thường được gọi là cryoglobulin. Những kết quả bệnh học, cryoglobulin hỗn hợp trong máu đã được đề cập, thì phát triển tình trạng viêm mạch máu, mà tình hình này liên quan đến những biểu hiện da và sự tổn thương cơ quan đường ruột mà ảnh hưởng phần lớn đến thận. Việc biểu hiện cryoglobulin máu có triệu chứng thì là một chỉ định cho việc điều trị chống virus HCV, không cần xem giai đoạn của bệnh gan.

## **2.Mục tiêu và kết quả điều trị**

Mục đích điều trị để ngăn ngừa biến chứng của nhiễm HCV; đó là đạt được chủ yếu việc diệt sạch sự nhiễm khuẩn. Theo đó, những đáp ứng điều trị thì mô tả một cách thường quy là kết quả của việc kiểm tra HCV RNA. Việc nhiễm HCV được coi là đã bị diệt khi có đáp ứng virus kéo dài (SVR), được xác định khi không có HCV RNA trong huyết thanh bởi một xét nghiệm nhạy tại thời điểm kết thúc điều trị và 6 tháng sau đó. Những người mà đạt được SVR thì luôn luôn có một tình trạng giảm đáng kể sớm mức HCV RNA trong một vài nghiên cứu là giảm 2- log hay mất HCV RNA ở tuần 12 trong khi điều trị, đã được coi như một đáp ứng virus sớm (EVR: early virologic response). Việc tiếp tục không có phát hiện được virus tại thời điểm kết thúc điều trị được coi như việc đáp ứng lúc kết thúc điều trị (ETR: End of treatment response). Một bệnh nhân được coi như tái phát khi HCV RNA đã không phát hiện trong khi điều trị nhưng lại được phát hiện lại sau khi không tiếp tục điều trị. Những người mà mức HCV RNA vẫn ổn định trong điều trị được coi là những người không đáp ứng, trong khi những người mà mức HCV RNA giảm (ví dụ > 2 log), nhưng không bao giờ âm tính, được coi như là người đáp ứng một phần. Sự cải thiện trong mô học gan, bao gồm sự cải thiện xơ hóa, đã được quan sát ở những bệnh nhân nhận interferon hay pegylated interferon (peginterferon) trong sự phối hợp với ribavirin, đặc biệt ở những bệnh nhân này có SVR đối với điều trị.

## **Bảng 5. Các thuốc được sử dụng trong điều trị viêm gan virus C mạn**

Generic (Tên thương mại)	Liều đề nghị
<b>Sự phối hợp peginterferon với ribavirin</b>	
Peginterferon alfa-2a (40 kd) (Pegasys, Hoffman- La Roche, Nutley, NJ)	180 µg SQ một lần/ tuần, không phụ thuộc cân nặng
Peginterferon alfa-2b (12 kd) (Peg-Intron, Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ)	1,5 µg/kg SQ một lần/ tuần
Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ; Copegus, Hoffmann-La Roche)	800- 1200 mg PO hàng ngày (chia hai lần/ngày), liều phụ thuộc vào tình trạng nhiễm độc, genotype, và cân nặng bệnh nhân
<b>Các phác đồ dùng trong những hoàn cảnh lâm sàng cụ thể</b>	
Peginterferon alfa-2a (40 kd) (Pegasys) đơn trị liệu	180 µg SQ một lần/ tuần, không phụ thuộc cân nặng
Peginterferon alfa-2b (12kd) (Peg-Intron) đơn trị liệu	1,0 µg/kg SQ một lần/ tuần
Interferon alfa-2b + ribavirin (Rebetron, Schering-Plough Corporation)	Interferon alfa-2b SQ 3 mU ba lần mỗi tuần.
	Ribavirin 1.000mg PO mỗi ngày ≤ 75 kg hay 1.200 mg mỗi ngày nếu > 75 kg (chia làm 2 lần)
<b>Interferon</b>	
Alfa-2a (Roferon-A, Hoffmann-La Roche)	3 mU SQ ba lần mỗi tuần
Alfa-2b (Intron-A, Schering-Plough Corporation)	3 mU SQ ba lần mỗi tuần

Consensus (Infergen, InterMun, Brisbane, CA)

9 µg SQ ba lần mỗi tuần; 15 µg ba lần mỗi tuần đối với những người không đáp ứng

---

*Chữ viết tắt: kd (kilodaltons); SQ (subcutaneously) dưới da; mU (million units); PO (per mouth).*

### **3.Điều trị HCV tối ưu: Peginterferone Alfa và Ribavirin**

Có những cải thiện thật sự trong những thành công của điều trị HCV (Hình 1), và có nhiều điều trị hiện nay đã được công nhận bởi FDA (Bảng 5). Trong những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, tỉ lệ SVR tổng cộng tất cả cao nhất đã đạt được với sự phối hợp tiêm dưới da hàng tuần peginterferon alfa tác động dài và ribavirin uống, phác đồ này hiện nay là điều trị chuẩn.

Peginterferon được sản xuất bằng cách nối một phần phân tử polyethylene glycol trợ với phân tử interferon, do đó giảm độ thanh thải thận, thay đổi chuyển hóa, và gia tăng thời gian bán hủy của phân tử peginterferon. Có hai sản phẩm được cấp phép ở Mỹ, peginterferon alfa-2b 12-kd (Peg-Intron, Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ) và peginterferon alfa-2a 40-kd (Pegasys, Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ). Do thời gian bán hủy kéo dài của chúng nên các sản phẩm này có thể dùng được bằng đường tiêm dưới da một lần mỗi tuần. Trong những thử nghiệm có kiểm chứng, ngẫu nhiên lớn, tỉ lệ SVR cao hơn đã có được với sự phối hợp tiêm hàng tuần peginterferon alfa và uống ribavirin hai lần mỗi ngày so với interferon alfa dùng bằng đường tiêm 3 lần mỗi tuần cùng phối hợp với ribavirin hay peginterferon alfa dùng đơn độc. Trong những thử nghiệm này, peginterferon alfa-2b với liều theo cân nặng (1,5 µg/kg đã được công nhận của FDA) và phối hợp cùng ribavirin 800 mg; peginterferon alfa-2a được dùng một liều thích hợp là 180 µg dựa theo đã điều chỉnh cân nặng, liều cao hơn ribavirin (1.000 mg nếu ≤ 75 kg và 1.200 mg nếu > 75kg). Trong thử nghiệm có kiểm soát, ngẫu nhiên thứ ba, 180 µg peginterferon alfa-2a được dùng với ribavirin liều 800 mg hay cao hơn, điều chỉnh theo cân nặng. Bởi vì hai hợp chất peginterferon alfa không được so sánh trong thử nghiệm có kiểm chứng, ngẫu nhiên với việc sử dụng cùng liều ribavirin, nên những hiệu quả liên quan của chúng không thể đánh giá được. Tuy

nhiên, có những chỉ định tương tự về đáp ứng điều trị và những tác dụng phụ. Những thông tin này cho thấy sự tin tưởng về tính hữu ích đối với những khuyến cáo điều trị được thiết lập mà không phải luôn lặp lại đối với cả hai cấu trúc peginterferon. Ví dụ, thiết kế của nghiên cứu peginterferon alfa-2a thì chỉ có khả năng xác định rằng quá trình điều trị 6 tháng là thích hợp đối với những người nhiễm HCV genotype 2 hay 3. Tuy nhiên, những khuyến cáo đã mở rộng để bao gồm tất cả những chất peginterferon.

#### **4.Hiệu quả và những tiên lượng của đáp ứng**

Tỉ lệ đáp ứng nói chung đối với peginterferon phối hợp ribavirin, và việc đáp ứng tùy theo genotype và mức HCV RNA trước điều trị, được trình bày ở hình 2, 3 và 4. Khả năng đạt được SVR có thể được tiên đoán bằng những biểu hiện của bệnh nhân trước điều trị, cũng như bởi EVR. Trong tất cả những nghiên cứu tiên cứu, genotype là yếu tố tiên lượng mạnh nhất của việc đáp ứng. Trong những nghiên cứu có kiểm chứng, ngẫu nhiên của peginterferon alfa-2b và ribavirin, tỉ lệ SVR thì cao hơn ở những bệnh nhân có nhiễm HCV với genotype-2 hay genotype-3, giá trị HCV RNA trước điều trị thấp hơn (Hình 2), người trẻ tuổi hơn, cân nặng ít hơn, và không có xơ hóa cầu và xơ gan. Ở những người đã được điều trị với peginterferon alfa-2a cùng với ribavirin, những khác biệt phụ thuộc liên quan đến SVR bao gồm genotype không phải là 1 (Hình 3), tuổi dưới 40, và cân nặng cơ thể dưới 75 kg. Phần lớn các bệnh nhân trong những thử nghiệm đầu tiên phối hợp của hai peginterferon là những bệnh nhân nhiễm những genotype không phải là một thì là những bệnh nhân bị nhiễm genotype 2 hay 3, nhưng một số lượng nhỏ bị nhiễm genotype 4, 5 và 6. Trong hai thử nghiệm được nghiên cứu, những bệnh nhân bị nhiễm genotype-1 có SVR là 42% đến 46%, trong khi tỉ lệ đáp ứng ở những bệnh nhân có genotype 2 hay 3 thì cao hơn – 76% đến 82%. Trong nghiên cứu mà peginterferon alfa-2a được tăng lên thì các thông tin đã được phân tích sau đó bởi sự phối hợp genotype và số lượng virus. Những người có genotype 1 và số lượng virus cao ( $> 2 \times 10^6$  copies/ml, tương đương khoảng 800.000 IU/mL) là những người được nhận sự phối hợp của peginterferon alfa-2a và ribavirin có SVR là 41%, trong khi tỉ lệ ở những bệnh nhân nhiễm genotype-1 và số lượng virus thấp ( $\leq 2 \times 10^6$  copies/mL) được điều trị cùng phác đồ thì tỉ lệ SVR là 56%. Ngược lại, ở những người nhiễm genotype 2 và 3 có số lượng virus cao mà được điều trị bằng



peginterferon alfa-2a và ribavirin thì tỉ lệ SVR là 74%, trong khi với những người nhiễm genotype 2 và 3 có số lượng virus thấp được điều trị cùng phác đồ có tỉ lệ SVR là 81%.

Ở những bệnh nhân Mỹ gốc Phi có nhiễm genotype-1, tỉ lệ SVR thấp hơn một cách rõ ràng so với những người Caucasians, Mặc dù những ước đoán thì hiện nay không có khả năng cho việc phối hợp peginterferon alfa và ribavirin.

### **5.Đáp ứng virus sớm (EVR)**

Trong những nghiên cứu về peginterferon alfa-2a phối hợp với ribavirin, khả năng ước đoán SVR dựa vào EVR đã đánh giá. Được xác định ở tuần thứ 12 với việc giảm ít nhất 2- log so với giá trị ban đầu của mức HCV RNA, 65% bệnh nhân có EVR đạt được một SVR chắc chắn. Có sự dao động giữa những người không có EVR là 97% thất bại đến đạt được SVR. Những thông tin tương tự đã được ghi nhận ở trong nghiên cứu dùng peginterferon alfa-2b cùng với ribavirin. Giữa những người được điều trị có EVR, 72% cuối cùng đạt được SVR; với những người không đạt được EVR thì không một ai có thể đạt được SVR.

### **6.Những hiệu quả của thời gian điều trị và Liều Ribavirin**

Thời gian điều trị tối ưu và liều ribavirin đã được nghiên cứu ở một thử nghiệm có kiểm chứng ngẫu nhiên, đa trung tâm, trong nghiên cứu này tất cả những người được nhận peginterferon alfa-2a ở một liều 180 µg trong khi những bệnh nhân trong 4 nhóm được nhận hoặc 24 hay 48 tuần ribavirin với liều 800 mg hay cao hơn, liều phụ thuộc cân nặng là 1000 mg hay 1200 mg mỗi ngày (Hình 4). Các dữ liệu được phân tích đưa vào tính toán không chỉ là genotype HCV mà còn số lượng virus trước điều trị ( $>$  hay  $\leq 2 \times 10^6$  copies/mL) của những người có genotype-1. Ở những bệnh nhân có genotype-1 với mức virus trong máu thấp, SVR thì cao nhất ở những người được nhận liều ribavirin cao hơn và những người được điều trị trong 48 tuần (61%). Phác đồ này cũng tối ưu cho những bệnh nhân có genotype-1 và số lượng virus cao: 46% đạt được SVR. Ngược lại, ở những bệnh nhân có genotype-2 hay 3 thì không cần quan tâm đến số lượng virus trước điều trị, và không có sự khác biệt được phát hiện với 4 phác đồ điều trị, nên đề nghị rằng peginterferon alfa-2a phối hợp ribavirin ở liều 800 mg được dùng trong 24 tuần là thích hợp.

## **7.Những tác dụng phụ**

Một cách tổng quát, tỉ lệ và các loại tác dụng phụ của peginterferon alfa phối hợp với ribavirin thì tương tự như những tác dụng phụ đã được xác định của interferon phối hợp với ribavirin. Khoảng 75% những ảnh hưởng này được điều trị khi xảy ra 1 hay nhiều hơn những ảnh hưởng phụ sau đây:

1. Những tác dụng phụ điển hình liên quan đến interferon alfa như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, trầm cảm, suy giáp và cường giáp, kích thích, rối loạn trí nhớ và tập trung, rối loạn thị giác, mệt, đau cơ, đau đầu, buồn nôn, nôn, đỏ da, sốt nhẹ, sụt cân, mất ngủ, mất thính lực, ù tai, xơ hóa mô kẽ, và thưa tóc. Những triệu chứng “giống cúm” và trầm cảm xuất hiện một cách thường xuyên thì ít hơn có ý nghĩa ở peginterferon alfa-2a phối hợp với ribavirin so với interferon alfa-2b phối hợp với ribavirin.

2. Những tác dụng phụ điển hình liên quan đến ribavirin như thiếu máu, mệt, ngứa, nổi sẩn, viêm xoang, quai thai, gout. Bởi vì có tình trạng bất thường lúc sanh do việc dùng ribavirin cho nên bắt buộc những người dùng thuốc phải dùng những biện pháp tránh thai một cách nghiêm chỉnh trong suốt quá trình điều trị và trong thời gian 6 tháng sau điều trị.

Tử vong được báo cáo trong việc có liên quan đến dùng interferon alfa và ribavirin bao gồm tử tử, nhồi máu cơ tim, đột quỵ và nhiễm trùng huyết.

Những yếu tố tăng trưởng như epoetin và yếu tố kích thích nhóm tế bào hạt (G-CSF: granulocyte colony- stimulating factor) được dùng để trung hòa những tác dụng phụ của ribavirin và interferon, theo thứ tự. Tuy nhiên, hiện nay không đủ thông tin để khuyến cáo việc dùng thường quy những chất này như là một phương tiện để hạn chế hay việc giảm liều peginterferon và ribavirin thì tốt hơn trong thực hành lâm sàng.

Những tác dụng phụ có khuynh hướng nặng nề hơn ở những tuần đầu tiên của điều trị và thường có thể giải quyết bằng thuốc giảm đau như acetaminophen (< 2,0 gram mỗi ngày) hay những thuốc kháng viêm nonsteroid; thuốc chống trầm cảm như serotonin không được dùng; và thỉnh thoảng là những yếu tố tăng trưởng.

## **8.Sự lựa chọn bệnh nhân để điều trị**

Những khuyến cáo hiện nay về điều trị những người viêm gan virus C mạn tính thì được thu thập từ những thông tin đã được tập hợp ở những thử nghiệm có kiểm chứng, ngẫu nhiên được đăng ký đã đề cập trước đây. Tuy nhiên, những người tham gia vào những nghiên cứu này đã được chọn lọc một cách cẩn thận để loại những người với những điều kiện mà có thể có khả năng thất bại trong đáp ứng điều trị. Quá ít thông tin có khả thi cho những người bị nhiễm HCV, những người có tình trạng đồng thời hai bệnh như trầm cảm - những tình trạng của những người viêm gan virus C tiến triển nhanh – chưa được đưa vào những thử nghiệm có kiểm chứng cũng như trẻ em. ....

### **Bảng 6. Đặc điểm của những bệnh nhân được chấp nhận điều trị**

---

... 18 tuổi

... giá trị ALT

... Sinh thiết cho thấy viêm gan mạn với xơ hóa không đáng kể (khoảng cửa: hệ Metavir  $\geq 2$  điểm; hệ Ishak  $\geq 3$  điểm)

... bệnh gan (bilirubin toàn phần huyết thanh  $< 1,5$ g/dl; INR  $< 1,5$ ; ...  $> 3,4$  g/dl; tiểu cầu  $> 75.000$  k/mm<sup>3</sup>; và không có bằng chứng của bệnh não gan hay ascites)

... chỉ số sinh hóa và huyết học (Hb  $>13$  g/dl đối với nam và  $> 12$  g/dl đối với nữ; bạch cầu đa nhân trung tính  $>1,5$  k/mm<sup>3</sup>; creatinine ... 5 mg/dl)

... đối với nhiễm HCV

... nhưng tình trạng kiểm soát tốt

... được điều trị và dễ thuận lợi điều trị

---

*...tất cả bệnh nhân có xét nghiệm HCV RNA dương tính*

### **\*Những khuyến cáo**

1. Sự chọn lựa điều trị là peginterferon phối hợp với ribavirin .
2. Đối với những bệnh nhân đã có sẵn mô học gan, việc điều trị được chỉ định ở những người có xơ hóa khoảng cửa nhiều hơn .
3. Quyết định điều trị nên dựa vào đặc thù từng cá thể: mức độ nặng của bệnh gan, khả năng những tác dụng phụ trầm trọng, khả năng của đáp ứng điều trị, và

### **Bảng 7. Đặc điểm của những người mà việc điều trị nên được dựa vào đặc thù của từng người**

---

... giá trị ALT bình thường

... trước điều trị (những người không đáp ứng và tái phát) bao gồm hoặc ...interferon dùng độc lập hoặc phối hợp với ribavirin, hay bao gồm chỉ dùng ...interferon

... những người sử dụng thuốc không có chỉ định (ma túy: illicit) hay rượu nhưng sẵn sàng tham gia một chương trình ... (như chương trình methadone) hay chương trình giúp đỡ người uống rượu

... bằng chứng sinh thiết không có hoặc xơ hóa chỉ ít (xơ hóa khoảng cửa: Metavir < 2 điểm; Ishak < 3 điểm)

...viêm gan virus C

... với HIV

...18 tuổi

... bệnh thận (có hay không thăm phân máu)

...xơ gan

...người nhận ghép

---

*Chú ý. Tất cả bệnh nhân có HCV RNA dương tính*

## **Bảng 8. Đặc điểm của những người mà việc điều trị là chống chỉ định hiện nay**

Bệnh trầm cảm là chủ yếu, và không kiểm soát được

Người nhận ghép thận, tim, hay phổi

Viêm gan tự miễn hay những tình trạng khác mà được biết có thể bị nặng hơn bởi interferon và ribavirin

Cường giáp không điều trị

Có thai hay không sẵn sàng/ chưa có khả năng chấp nhận biện pháp tránh thai đầy đủ

Bệnh đồng thời hiện tại nặng như tăng huyết áp nặng, suy tim, bệnh mạch vành đáng kể, đái tháo đường kiểm soát kém, bệnh phổi tắc nghẽn

Dưới 3 tuổi

Được biết là nhạy cảm cao đối với các thuốc điều trị HCV

*Chú ý. Tất cả bệnh nhân có HCV RNA dương tính.*

### **\*Khuyến cáo:**

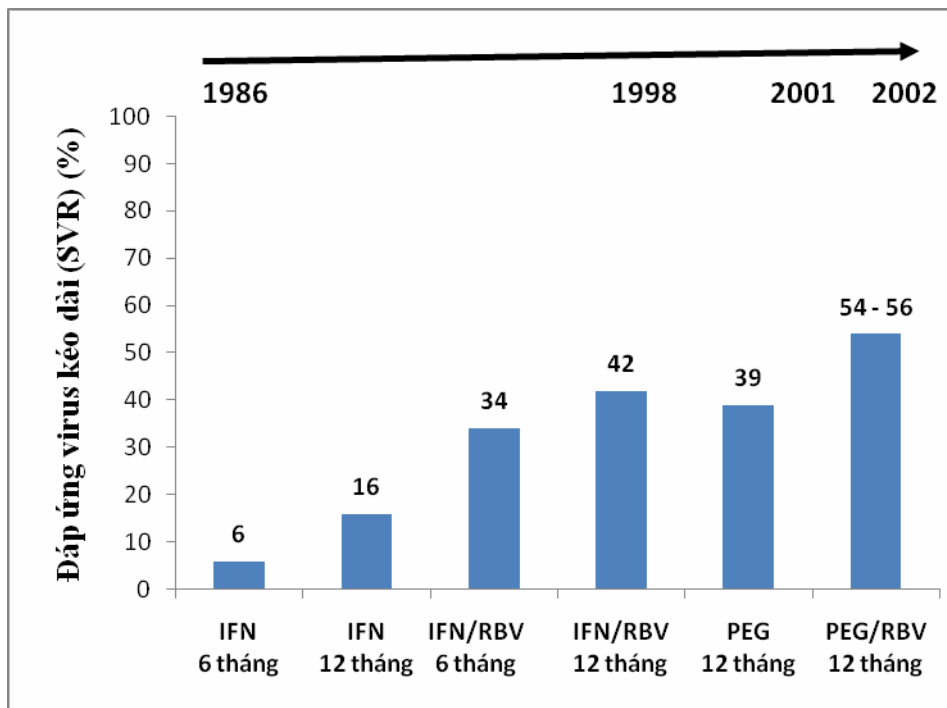
#### *Nhiễm HCV genotype-1*

1. Việc điều trị với peginterferon phối hợp với ribavirin nên kéo dài trong 48 tuần, liều ribavirin dùng là 1.000 mg đối với những người  $\leq 75$  kg và 1.200 mg đối với những người trên 75 kg .
2. Định lượng HCV RNA huyết thanh nên được thực hiện lúc bắt đầu điều trị, hay ngay trước điều trị, và tại tuần thứ 12 của điều trị .
- 3 Việc điều trị có thể không tiếp tục ở những bệnh nhân không đạt đáp ứng virus sớm (EVR ) ở tuần 12, mặc dù vậy việc quyết định nên tùy cá nhân dựa vào sự dung nạp điều trị, sự trầm trọng của bệnh gan có sẵn, và sự thể hiện của vài mức độ đáp ứng sinh hóa và/ hay đáp ứng virus học.

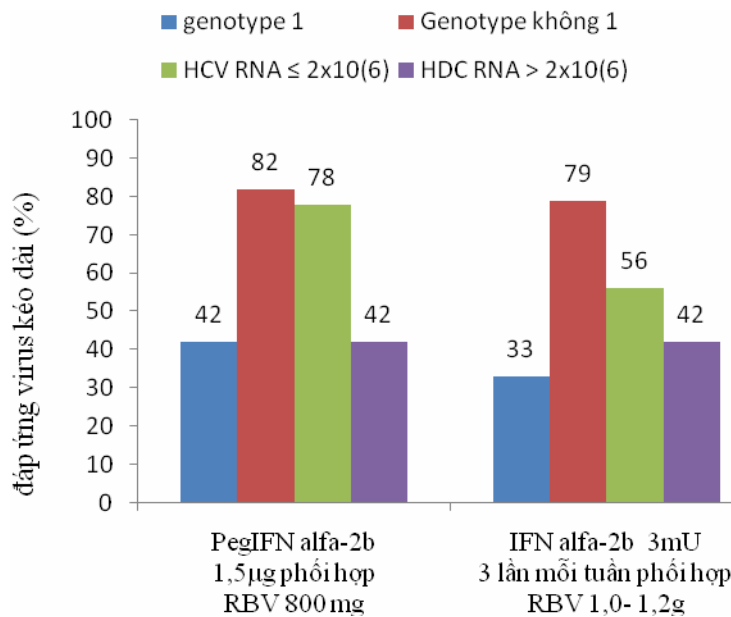
4. Những người mà việc điều trị được tiếp tục suốt 48 tuần, và giá trị định lượng HCV RNA của họ ở thời điểm đó là âm tính, thì nên được kiểm tra lại HCV RNA 24 tuần sau đó để chứng minh bằng là có đáp ứng virus bền vững (SVR).

### *Nhiễm HCV Genotype-2 hay genotype-3*

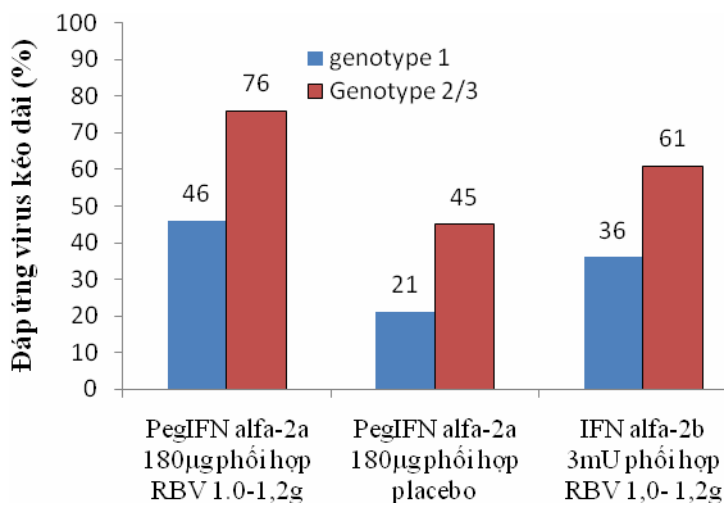
1. Việc điều trị với peginterferon phối hợp với ribavirin nên thực hiện trong 24 tuần, liều ribavirin dùng là 800 mg .
2. Những người được điều trị liên tục đầy đủ 24 tuần, và định lượng HCV RNA của những người này tại thời điểm đó là âm tính, thì nên được kiểm tra lại HCV RNA sau 24 tuần để chứng minh có SVR .



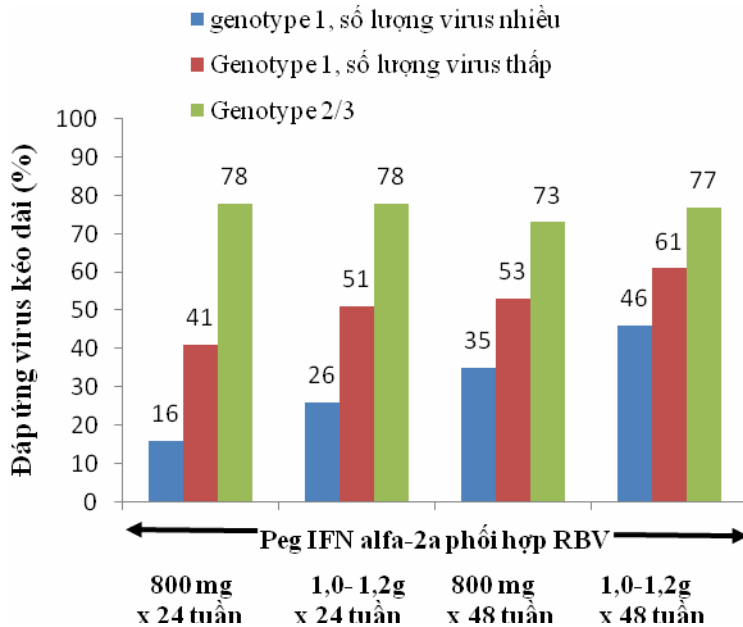
Hình 1- Điều trị viêm gan C



**Hình 2. Tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài với điều trị peginterferon alfa-2b (PegIFN) và ribavirin (RBV) trong 48 tuần dựa theo genotype và nồng độ virus.**



**Hình 3. Tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài với điều trị peginterferon alfa-2a (PegIFN) hay interferon alfa-2b (IFN) và ribavirin (RBV) theo genotype.**



Hình 4. Tỷ lệ đáp ứng virus học kéo dài ở những người nhận điều trị với peginterferon alfa-2a (PegIFN) và hai liều khác nhau ribavirin (RBV) trong 24 hay 48 tuần.

#### IV. ĐIỀU TRỊ NHỮNG BỆNH NHÂN THẤT BẠI Ở LẦN ĐIỀU TRỊ TRƯỚC

Tiếp cận với những người đã thất bại điều trị đầu tiên dựa vào bản chất của đáp ứng ban đầu, dựa vào tiềm năng của điều trị đầu tiên, và dựa vào những yếu tố của ký chủ - virus. Hai loại bệnh nhân được xác định: những người không đáp ứng và những người tái phát.

##### 1. Những người không đáp ứng và những người đáp ứng một phần

Một cách tổng quát, SVR có thể đạt được bằng điều trị với peginterferon alfa và ribavirin ở 25% đến 40% những người đã thất bại với điều trị interferon alfa đơn trị liệu và vào khoảng 10% ở những người thất bại với interferon alfa và ribavirin. Trong một nghiên cứu mà việc đáp ứng trong điều trị được đánh giá cẩn thận, SVR chỉ đạt được ở những người đáp ứng một phần. Không có SVR ở những



người không đáp ứng. Theo như ghi chép ở những thử nghiệm ở những người trước đây điều trị không kiểm soát thì những yếu tố liên quan đến một khả năng cao của đáp ứng đối với điều trị bao gồm genotype không phải là 1, mức HCV RNA ban đầu thấp hơn, mức độ xơ hóa thấp hơn, và chủng tộc người da trắng

## **2.Những người tái phát.**

Những người mà tái phát sau một đáp ứng ban đầu thì nói chung sẽ đạt được một đáp ứng trong một điều trị khác. Trong một nghiên cứu những bệnh nhân bị tái phát sau một phác đồ điều trị với interferon không có ribavirin, thì gần một nửa đạt được SVR sau khi điều trị lại với interferon alfa và ribavirin trong 24 tuần. Cũng những yếu tố đó đã được xác định ở những nghiên cứu trước đây, genotype 2 và 3 và số lượng HCV RNA thấp, được tiên đoán là có một kết quả khả quan. Mặc dù những nghiên cứu dùng peginterferon alfa và ribavirin để điều trị những trường hợp tái phát thì chưa được hoàn tất, như nó dựa vào đáp ứng điều trị tối ưu sẽ đạt được với phác đồ hiệu lực nhất có thể này.

## **3.Điều trị duy trì**

Trong khi việc tiêu diệt HCV RNA là tiêu chuẩn đầu tiên cho việc điều trị những người bị viêm gan virus C mạn, thì có bằng chứng tích gộp rằng việc điều trị có thể có một yếu tố tốt nữa là việc làm chậm lại sự tiến triển của xơ hóa – do đó làm chậm lại sự tiến triển đến xơ gan – hay có khả năng đảo ngược những xơ gan giai đoạn sớm. Một vài nghiên cứu đã chứng minh rằng, mặc dù không có sự đáp ứng virus trong điều trị, sự cải thiện mô học có thể vẫn xảy ra. Thêm vào đó, những nghiên cứu cho thấy rằng những bệnh nhân được điều trị có thất bại đối với diệt sạch virus thì tỉ lệ tiến đến xơ gan cũng được giảm hay được đảo ngược, và cũng có một tỉ lệ nhỏ hơn phát triển bệnh ung thư gan nguyên phát. Mặc dù có những thông tin thú vị và gợi ý như vậy, giả thuyết là việc điều trị sẽ làm chậm lại diễn tiến của bệnh thậm chí nếu không diệt được virus viêm gan C thật sự vẫn chưa được kiểm chứng trong những nghiên cứu có kiểm soát tốt. Như những nghiên cứu đang được tiến hành, nhưng cho đến khi chúng được hoàn thành và phác đồ điều trị được thành lập thì không có một khuyến cáo nào có thể được đề nghị có sự theo dõi đối với giá trị của việc duy trì điều trị.

#### **4.Các khuyến cáo**

1. Việc điều trị lại với peginterferon phối hợp ribavirin nên được cân nhắc đối với những người không đáp ứng hay những người tái phát, là những người có xơ hóa đáng kể hay xơ gan và những người đã điều trị trước đó không phải dùng pegylated interferon .
- 2.Việc điều trị lại với peginterferon phối hợp ribavirin với mục tiêu diệt HCV không được chỉ định ở những bệnh nhân đã đáp ứng thất bại đối với một đợt điều trị trước đây bằng peginterferon và ribavirin, thậm chí với cả một loại khác của peginterferon được sử dụng .

#### **V.ĐIỀU TRỊ NHỮNG NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT**

Hầu hết những thử nghiệm điều trị HCV được hướng dẫn việc áp dụng đối với những cộng đồng bệnh nhân được lựa chọn kỹ; điều này gây nên khó khăn cho việc tiên đoán sự an toàn và hiệu quả của việc điều trị hiện nay trong nhiều thiết kế. Trong khi chờ đợi những phát hiện trong tương lai tập trung vào những bệnh nhân chưa đúng chỉ định sẽ cung cấp những thông tin hỗ trợ, theo dõi diễn tiến tự nhiên và việc điều trị tối ưu cho những bệnh nhân này, một vài khuyến cáo nói chung được dựa vào ý kiến các chuyên gia có thể được đưa ra.

##### **1.Điều trị những người với giá trị Aminotransferase huyết thanh bình thường**

Việc quản lý những người có giá trị aminotransferase huyết thanh bình thường thì quan trọng bởi vì trên 60% những người cho máu lần đầu tiên và những người dùng thuốc tiêm chích bị nhiễm HCV được báo cáo là có giá trị bình thường.Một vấn đề trong việc hình thành nên những khuyến cáo cho việc quản lý những người có giá trị aminotransferase bình thường là việc xác định giới hạn trên tối đa của giá trị bình thường, một giá trị mà phải được thiết lập ở mỗi một phòng thí nghiệm. Cũng như vậy, giá trị ALT thì khác nhau theo tuổi, chủng tộc, giới tính, và khối cơ thể, đó là một điểm nhấn mạnh cho tương lai về cách thức xác lập nên thế nào được coi là “bình thường”. Dù vậy, vì mục đích cho việc thảo luận này, một người được coi là có giá trị ALT bình thường khi có trên hai lần được xác nhận nằm trong giới hạn bình thường của một phòng xét nghiệm đã được chứng nhận nhiều hơn 6 tháng.

Hiện nay, chưa có một sự thống nhất về việc những người bị nhiễm HCV có giá trị ALT được xác định bình thường có nên điều trị hay không. Một mặt khác, những người vẫn tồn tại ALT bình thường nói chung có bệnh gan trầm trọng ít hơn đã được quan sát so với những người có giá trị aminotransferase bất thường. Dù vậy, một vài người tin rằng sự diễn tiến của bệnh gan thì không bất thường ở hầu hết những bệnh nhân này, và những tác dụng ngoài ý muốn liên quan đến việc điều trị hiện nay ảnh hưởng rất nhiều đến việc có thể xảy ra thì việc điều trị hiện tại sẽ thành công. Ở một khía cạnh khác, việc sinh thiết ở những người có giá trị aminotransferase bình thường có phát hiện xơ hóa bắc cầu hay xơ gan là từ 1 đến 10% các trường hợp, và xơ hóa ít nhất là khoảng của ở một tỉ lệ cao hơn. Mặc dù, hầu hết những người nhiễm HCV với xơ hóa tối thiểu thì hiếm khi dẫn đến bệnh tiến triển, nhưng những bệnh gan tiến triển về mặt lâm sàng và mô học có bằng chứng cụ thể cho dù vẫn tồn tại giá trị aminotransferase bình thường. Thêm vào đó, tỉ lệ đáp ứng của nhóm này đối với interferon alfa và ribavirin thì tương tự như những cá thể có giá trị bất thường, và một báo cáo gần đây về ALT được tách ra khỏi những kết quả khác từ việc điều trị đơn trị liệu interferon thì không được củng cố.

### **\*Khuyến cáo**

Việc quyết định đối với điều trị ban đầu với interferon và ribavirin thì không xem xét đến mức aminotransferase huyết thanh mà dựa vào từng cá thể như độ nặng của bệnh gan dựa vào sinh thiết gan, tiềm năng của những tác dụng phụ trầm trọng, khả năng đáp ứng, và sự hiện diện của những tình trạng đồng thời hai bệnh (Mức độ, III).

## **2.Chẩn đoán và điều trị đối với những trẻ em bị nhiễm HCV**

Một ước đoán khoảng 240.000 trẻ em ở Mỹ có kháng thể đối với viêm gan virus C. Tỉ lệ nhiễm huyết thanh là 0,2% ở những trẻ em dưới 12 tuổi và 0,4% đối với trẻ từ 12 đến 19 tuổi. Những nghiên cứu cắt ngang chỉ ra rằng virus trong máu thì hiện diện ở 50% đến 75% trẻ em. Trẻ em có nguy cơ nhiễm HCV gồm những trẻ được sanh ra bởi những bà mẹ bị nhiễm HCV và những trẻ được nhận máu hay những sản phẩm máu trước năm 1992. Tỉ lệ hết virus tự nhiên thay đổi theo tuổi đã ghi nhận được và xảy ra nó chung trong năm đầu tiên sau khi xảy ra việc bị nhiễm.

Hiện tại, những trường hợp nhiễm HCV mới ở trẻ em thì đầu tiên là kết quả của việc lây nhiễm xung quanh quá trình sanh đẻ.

Có một số khác biệt trong việc nhiễm HCV ở những người lớn và trẻ em. Trẻ em ít có khả năng hơn có biểu hiện triệu chứng, nhiều khả năng hơn để sạch virus một cách tự nhiên, và nhiều khả năng hơn để có giá trị aminotransferase bình thường hay gần với bình thường; chúng cũng có tỉ lệ thấp hơn diễn tiến đến bệnh gan giai đoạn cuối. Các dữ liệu cho thấy rằng những tổn thương mô học đặc trưng của HCV xảy ra với tần số tương tự ở trẻ em cũng như ở người lớn. Tuy nhiên, xơ hóa xung quanh khoảng cửa thì chiếm đa số, xảy ra khoảng 70% các trẻ trong hai nghiên cứu, và xuất hiện sự tiến triển theo tuổi và thời gian bị nhiễm. Đó là một thú vị đặc biệt trong diễn tiến tự nhiên của HCV ở những trẻ em bị nhiễm thông qua quá trình xung quanh việc sanh đẻ. Mặc dù các thông tin chỉ đề cập đến những bệnh gan nhẹ ở hầu hết các trẻ em trong suốt hai thập niên đầu tiên của việc bị nhiễm, nhưng một số ít thì được biết về khả năng về bệnh tật và tử vong có liên quan đến bệnh gan trong cả thời gian sanh đẻ của đứa bé bị nhiễm. Khi trưởng thành, thách thức lớn nhất là xác định những người thích hợp để điều trị. Trong khi điều này có thể gợi ý rằng bệnh nhẹ có liên quan xảy ra ở hầu hết trẻ em giai đoạn đầu bị nhiễm và khả năng có những điều trị trong tương lai tốt hơn so với những điều trị thường quy, thì nó cũng có lý do tương đương để chấp nhận rằng một đứa trẻ thông thường có khả năng bị nhiễm hơn 50 năm và vì vậy việc điều trị thường quy là sự đảm bảo.

FDA đã công nhận việc dùng Rebetron cho việc điều trị viêm gan virus C ở trẻ từ 3 đến 17 tuổi. Việc công nhận này dựa vào các thông tin từ những thử nghiệm điều trị đã chứng minh có so sánh sự dung nạp và hiệu quả của interferon dùng đơn độc và interferon dùng cùng với ribavirin - ở những trẻ em bị nhiễm HCV so với những người trưởng thành. Những nghiên cứu ban đầu đã đánh giá interferon nhưng điều trị đơn độc. SVR đạt được trong khoảng từ 33% đến 45%, thì tốt bằng hoặc hơn so với việc điều trị ở người trưởng thành được quan sát với đơn trị liệu. Một phân tích của 11 nghiên cứu đã được báo cáo thì SVR gộp tất cả là 35%, sắp xếp từ 25% đối với những người có genotype 1 đến 70% đối với những người không phải bị nhiễm genotype 1. Những tác dụng phụ ít gặp một cách đáng ngạc nhiên. Thật vậy những trẻ em thể hiện sự dung nạp interferon tốt mà không có những ảnh hưởng phụ nghiêm trọng. Có thể là một tác dụng phụ của interferon đối với cân nặng; việc tăng cân sẽ biểu hiện gia tăng ngay khi việc điều trị ở thời gian kết thúc.

Có một vài nghiên cứu đã dùng phối hợp điều trị trong điều trị trẻ em. Trong một nghiên cứu, những trẻ em tuổi từ 5 đến 11 đã được điều trị với 3M U/m<sup>2</sup> interferon tiêu chuẩn 3 lần một tuần và ribavirin hàng ngày với liều 8, 12 hay 15 mg/kg cân nặng. Những kết quả ban đầu chỉ ra rằng tỉ lệ đáp ứng virus học kéo dài là 31% đối với những trẻ có genotype 1, và 38% cho tất cả. Việc thiếu máu huyết tán phụ thuộc liều trong nghiên cứu Cohort thì thấp hơn so với những nghiên cứu được báo cáo ở người trưởng thành. Liều 15 mg/kg cân nặng ribavirin được đánh giá trong một thử nghiệm lớn hơn bởi vì nó liên quan đến SVR cao nhất và những tác dụng phụ so sánh được khi so sánh với ribavirin liều thấp hơn. Nghiên cứu thì đang khích lệ và gợi ý một SVR tăng và những tác dụng ngoài ý muốn ít hơn khi điều trị phối hợp chuẩn được dùng điều trị đối với trẻ em so với người trưởng thành. Một dạng dung dịch ribavirin gần đây đã được công nhận dùng cho trẻ em, thì hữu ích đặc biệt cho những trẻ em quá nhỏ để nuốt những viên thuốc dạng nang. Capsules không bao giờ nên mở để xem thành phần bên trong của chúng.

Việc cho rằng nguy cơ lây nhiễm HCV tại thời điểm sanh nở là 1% đến 5%, và tỉ lệ bị nhiễm HCV từ mẹ là 1,2%, điều này thì quan trọng để cân nhắc những phương pháp để giảm sự lây nhiễm đối với trẻ mới sanh. Theo đó, một vài các nhà nhi khoa yêu cầu không dùng việc theo dõi sự lọt đầu trẻ và đề nghị việc đẻ nên diễn ra trong 6 giờ khi màng ối vỡ để tránh lây nhiễm khi người mẹ được biết bị nhiễm HCV. Bởi vì có một vài dữ liệu cho thấy rằng việc sanh hỗ trợ đối với những bà mẹ bị nhiễm HCV bằng phẫu thuật cesarean như là một biện pháp để giảm việc lây nhiễm HCV xung quanh thời gian sanh đẻ, nhưng hầu hết các chuyên gia không đề nghị phương pháp này. Cũng vậy, có ít các bằng chứng cho thấy rằng HCV lây truyền qua việc bú sữa mẹ; vì vậy những bà mẹ bị nhiễm HCV không cần tránh nuôi bằng sữa mẹ. Cuối cùng, việc lây nhiễm ngang HCV từ trẻ em sang trẻ em thì hiếm. Học viện nhi khoa của Mỹ không khuyến cáo việc hạn chế việc đi học hay tham dự những hoạt động thông thường bao gồm cả những môn thể thao có va chạm.

### **\*Những khuyến cáo**

1. Việc chẩn đoán và kiểm tra ( bao gồm sinh thiết gan) của những trẻ bị nghi ngờ là HCV mạn nên tiến hành như đối với người lớn (Mức độ, II-2).

2. Bởi vì tỉ lệ cao về việc sạch virus HCV trong năm đầu đời và mức độ lo lắng có thể gây ra bởi xét nghiệm dương tính sớm ở những trẻ em được sinh bởi những bà mẹ bị nhiễm HCV nên việc kiểm soát thường quy đối với những bé sơ sinh này không được đề nghị. Việc kiểm tra anti- HCV có thể thực hiện ở 18 tháng hay sau đó. Nếu việc chẩn đoán sớm hơn được yêu cầu thực hiện thì PCR đối với HCV RNA có thể thực hiện tại thời điểm thăm khám trẻ đầu tiên lúc 1 đến 2 tháng tuổi hay sau đó (Mức độ, I).

3. Trẻ từ 3 đến 17 tuổi bị viêm gan virus C và được cân nhắc là những ứng cử viên thích hợp cho việc điều trị, có thể nhận điều trị với interferon alfa- 2b và ribavirin, việc dùng những thuốc này đối với các trẻ này là kinh nghiệm cho việc điều trị trẻ em (Mức độ, I, III).

4. Chống chỉ định điều trị đối với những trẻ em dưới 3 tuổi (Mức độ, III).

### **3. Chẩn đoán, diễn tiến tự nhiên, và điều trị của những người đồng nhiễm HIV**

Xấp xỉ 25% những người nhiễm HIV ở thế giới phương Tây có nhiễm viêm gan virus C mạn. Ở Mỹ, trên 10% những người có viêm gan virus C mạn có thể đồng nhiễm HIV, một ước đoán dựa vào những giả định rằng có 2,7 triệu người bị nhiễm HCV và có xấp xỉ 250.000 người bị nhiễm HIV cũng bị nhiễm HCV. Từ khi việc điều trị chống virus trước một cách hiệu quả vào năm 1996, bệnh gan đã trở nên là một nguyên nhân quan trọng hơn về lý do bệnh tật và tử vong ở những người bị nhiễm HIV.

Bởi vì tỉ lệ bị đồng nhiễm HIV/ HCV cao và bởi vì việc quản lý của mỗi tình trạng nhiễm này có thể khác nhau ở những người bị cũng nhiễm hai virus này nên tất cả những người bị nhiễm HIV nên được kiểm tra HCV, và tất cả những người bị nhiễm HCV có nguy cơ nhiễm HIV nên được kiểm tra HIV. Khi ở những người không bị nhiễm HIV, phương pháp thông thường là kiểm tra lần đầu tiên với kháng thể HCV và xác định kết quả dương tính với kiểm tra RNA. Tuy nhiên, khoảng 6% những người HIV dương tính không có biểu hiện kháng thể kháng HCV; vì vậy, HCV RNA nên được kiểm tra ở những người HIV dương tính với bệnh gan không giải thích được những người có anti-HCV âm tính.

Việc khẩn cấp điều trị những người bị đồng nhiễm thì nhiều hơn ở những người nhiễm HCV đơn độc. Quá trình diễn tiến của bệnh gan thì nhanh hơn ở những

người đồng nhiễm HIV/ HCV, là những người có xấp xỉ gấp 2 lần nguy cơ của bệnh xơ gan. Việc điều trị HCV có thể cải thiện khả năng chịu đựng việc điều trị HAART vì việc nhiễm HCV gia tăng nguy cơ độc gan khi HAART.

Mặc dù, có không ít các thông tin về những hiệu quả điều trị đối với những người đồng nhiễm HIV/ HCV so với những người chỉ nhiễm HCV, thì khả năng đạt được SVR vẫn thấp hơn ở những người đồng nhiễm HIV/ HCV. Bởi những yếu tố liên quan đến việc đáp ứng điều trị kém (ví dụ: số lượng virus cao, xơ gan và chủng tộc người Mỹ gốc Phi) được tìm thấy không cân đối ở những nhóm dân số bị nhiễm HIV, nên bản thân việc nhiễm HIV thì không rõ ràng ảnh hưởng đến việc giảm tới một mức độ nào đó tỉ lệ SVR, và gia tăng một mức độ nào đó ức chế miễn dịch (ví dụ, số lượng tế bào lympho CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) làm giảm đáp ứng hơn nữa.

Không có một thuốc nào được công nhận bởi FDA cho việc điều trị viêm gan virus C ở những người nhiễm HIV, và cho đến tháng 2/ 2004 không một nghiên cứu nào công bố việc sử dụng phác đồ chống virus hiệu quả nhất (peginterferon alfa phối hợp ribavirin) ở những người đồng nhiễm HIV/ HCV. Tuy vậy, những thông tin ban đầu từ ba nghiên cứu lớn cho thấy hết sức thuyết phục rằng tỉ lệ SVR cao hơn ở những người nhiễm HIV được nhận điều trị peginterferon alfa và ribavirin so với những người được nhận điều trị interferon alfa chuẩn và ribavirin. Trong một nhóm những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng AIDS, 133 người trưởng thành ngẫu nhiên được nhận hoặc interferon 3 mU/ 3 lần một tuần hay peginterferon alfa-2a 180 µg mỗi tuần phối hợp với ribavirin (600 mg mỗi ngày lúc ban đầu, sau đó gia tăng nếu dung nạp được thuốc).<sup>110</sup> Tỉ lệ SVR trong nghiên cứu này là như sau (peginterferon so với interferon chuẩn): genotype 1- 14% so với 6%; genotype không phải 1- 73% so với 33%. Mô học của gan đã được quan sát ở 35% là những người đã thất bại để đạt được đáp ứng virus học ở tuần 24. Không một tác dụng phụ không mong muốn nào trên việc kiểm soát sự sao chép HIV đã được quan sát thấy và việc điều trị đã phải ngừng chỉ ở 12%. Trong một nghiên cứu tương tự ở Châu Âu, 416 bệnh nhân đồng nhiễm HCV/ HIV đã ngẫu nhiên được nhận hoặc peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg mỗi tuần) phối hợp với ribavirin (800 mg mỗi ngày) hay interferon alfa-2b (3mU ba lần mỗi tuần) trong phối hợp cùng ribavirin với liều như trên.<sup>111</sup> SVR đã đạt được 27% ở những người dùng peinterferon alfa và 19% ở những người nhận interferon alfa chuẩn. Những đáp ứng chuyên biệt genotype 1 đã không được ghi nhận trong phân tích từ mục tiêu đến điều trị. Trong

ngiên cứu này có xấp xỉ 40% người có xơ gan hay xơ hóa bắc cầu, và những tác dụng phụ trầm trọng được ghi nhận ở 31% đối tượng và 16% có suy gan tiến triển.

Trong một nghiên cứu thứ ba, 868 người đã ngẫu nhiên được nhận hoặc interferon alfa-2a chuẩn (3M U, ba lần mỗi tuần) phối hợp RBV (800 mg mỗi ngày), peginterferon alfa-2a 180µg mỗi tuần phối hợp với placebo hay peginterferon alfa-2a 180µg mỗi tuần phối hợp với RBV 800 mg mỗi ngày; tỉ lệ SVR riêng từ nhóm là 12%, 20% và 40%. Đối với những người bị nhiễm genotype 1, tỉ lệ SVR là 29% với điều trị peginterferon alfa và ribavirin, trong khi tỉ lệ SVR được quan sát là 62% ở những người bị nhiễm genotype 2 hay 3. Thuốc đã ngừng sử dụng trong 25%; 15% là do tác dụng ngoài ý muốn. Phần trăm tế bào lympho CD4+ trung bình thì không giảm. Sự khác biệt về những người được đưa vào những nghiên cứu này có thể góp phần đưa đến những khác biệt về tính hiệu quả và sự an toàn đã được ghi nhận, và những kết quả này sẽ cần phải xem xét lại khi được công bố cụ thể. Tuy nhiên, những thông tin ban đầu xuất phát từ những nghiên cứu về cả peginterferon alfa-2a và alfa-2b điều cho thấy rằng peginterferon alfa phối hợp với ribavirin hiện nay là phương pháp điều trị tối ưu cho hầu hết những người đồng nhiễm HIV/ HCV.

Ở những người nhiễm HIV, liệu tối ưu của ribavirin và peginterferon alfa và thời gian tốt nhất cho điều trị HCV có thể không giống đối với những khuyến cáo cho những người không nhiễm HIV, nhưng các thông tin cho điều này dựa vào những khuyến cáo cụ thể thì chưa có. Cho đến lúc có những thông tin để hướng dẫn khác, thì những liệu ribavirin và peginterferon bắt nguồn từ những thử nghiệm ở những bệnh nhân chỉ đơn nhiễm HCV được khuyến cáo cho những bệnh nhân đồng nhiễm khi họ dung nạp được trên lâm sàng. Hầu hết các nghiên cứu hiện tại đã điều trị những bệnh nhân nhiễm HIV trong 48 tuần, và một vài nghiên cứu đang được tiếp tục thì đang đánh giá những quá trình điều trị lâu hơn (ví dụ, 18 tháng). Đợt điều trị được làm ngắn lại với 24 tuần peginterferon alfa và ribavirin đối với những người có genotype 2 hay 3 đã được nghiên cứu là không thỏa đáng ở những người đồng nhiễm với HIV.

Một vấn đề chưa chắc chắn là mức số lượng tế bào lympho CD4+ nên được yêu cầu để điều trị việc nhiễm HCV được hay không. Mặc dù trong một vài nghiên cứu, khả năng của những người đồng nhiễm HIV/ HCV đạt được một SVR thì cao hơn ở những người có số lượng tế bào lympho CD4+ cao hơn (ví dụ, > 350 -



500/mm<sup>3</sup>) so với những người có số lượng tế bào thấp hơn, và mặc dù những người có số lượng thấp hơn 100 đến 200/mm<sup>3</sup> đã bị loại ra khỏi trong nhiều nghiên cứu, không có ngưỡng dưới tuyệt đối của số lượng tế bào lympho CD4+ mà là chống chỉ định điều trị.

Có những liên quan về độ an toàn thêm vào trong điều trị ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/ HCV. Thiếu máu liên quan đến ribavirin có thể là một vấn đề lớn hơn đối với những bệnh nhân đồng nhiễm có HIV so với những người chỉ đơn nhiễm HCV bởi vì tỉ lệ bị thiếu máu trước đó cao và những dự trữ tủy bị giới hạn. Ribavirin ức chế inosine- 5- monophosphate dehydrogenase, là một hiệu quả có khả năng hoạt hóa (ddI) anti-HIV và gia tăng độc tố. Bởi vì nồng độ lactate máu tăng cao có triệu chứng và thậm chí là nguy hiểm đã được ghi nhận ở một vài người đồng nhiễm được sử dụng ribavirin và ddI, nên các nhà sản xuất đã không đề nghị việc dùng ribavirin ở những người đang dùng ddI nếu có yêu cầu điều trị đồng thời. Mặc dù, in vitro ribavirin có thể đối kháng với 2',3' -dideoxynucleotides như zidovudine, zalcitabine, và stavudine, nhưng sự tương tác quan trọng về mặt lâm sàng thì không được ghi nhận. Nếu những chất đó được dùng với ribavirin, thì những bệnh nhân được điều trị nên được theo dõi cẩn thận vì những vấn đề có khả năng xảy ra.

Điều trị interferon alfa gây nên đến việc giảm số lượng tế bào bạch cầu trong máu và số lượng tế bào lympho CD4+ tuyệt đối có liên quan đến liều dùng, nhưng phần trăm tế bào CD4 nói chung vẫn không đổi, và việc sử dụng điều trị thì liên quan đến việc giảm khoảng 0,4- log giá trị HIV RNA, được coi là một yếu tố tốt trực tiếp có khả thi đối với việc sao chép HIV.

Vẫn còn tranh cãi về việc những người đồng nhiễm HIV/ HCV nào nên chấp nhận điều trị chống HCV bởi nguy cơ cao hơn dẫn đến xơ gan, và những người này phải được cân nhắc với tỉ lệ SVR thấp hơn và những mối liên quan về độ an toàn bổ sung. Cũng như trường hợp những người chỉ nhiễm HIV, những quyết định điều trị bị ảnh hưởng bởi kết quả của sinh thiết gan, điều mà được giải thích ở quan niệm của những yếu tố khác mà có thể làm giải những điều thuận lợi của điều trị (ví dụ, giai đoạn của nhiễm HIV hay việc sử dụng rượu) và những tình trạng bệnh kèm theo (ví dụ, trầm cảm) mà có thể làm gia tăng độc tính của điều trị. Nếu được chỉ định, điều trị HIV nên được ưu tiên trước khi đưa ra điều trị HCV. Những bệnh nhân với bệnh gan mất bù (Child's B hay C) không là những ứng cử viên của điều

trị, và nên cân nhắc trong việc ghép gan. Những thuận lợi đối với ghép gan cho những bệnh nhân là những người bị nhiễm HIV được đánh giá dưới đây.

### **\*Các khuyến cáo**

1. Kiểm tra anti-HCV nên được thực hiện ở tất cả những người bị nhiễm HIV (Mức độ, III).
2. Kiểm tra HCV RNA nên được thực hiện để xác định việc nhiễm HCV ở những người bị nhiễm HIV mà anti- HCV dương tính, cũng như ở những người âm tính và có bằng chứng bị những bệnh gan không giải thích được (Mức độ, III).
3. Viêm gan virus C nên được điều trị ở người bị đồng nhiễm HIV + HCV, những người mà khả năng bệnh gan nặng nề và việc đáp ứng điều trị thì cho thấy ảnh hưởng nhiều đến nguy cơ bệnh tật do những tác dụng bất lợi của điều trị (Mức độ, III).
4. Điều trị ban đầu viêm gan virus C ở hầu hết các bệnh nhân nhiễm HIV là peginterferon alfa và ribavirin trong 48 tuần (Mức độ, III).
5. Cho thấy khả năng cao có những tác dụng bất lợi, những bệnh nhân đồng nhiễm HIV + HCV điều trị HCV nên được theo dõi sát (Mức độ, III).
6. Ribavirin nên được sử dụng thận trọng đối với những bệnh nhân có dự trữ tủy giới hạn, và ở những người dùng zidovudine và stavudine. Khi có thể thì những bệnh nhân dùng ddI nên được chuyển sang một thuốc chống virus tương đương trước khi điều trị đầu tiên với ribavirin (Mức độ, III).
7. Những bệnh nhân nhiễm HIV với bệnh gan mất bù có thể là những ứng cử viên cho việc ghép gan (Mức độ, III).

### **4. Điều trị những người bị bệnh thận**

Có một quan hệ được công nhận giữa nhiễm HCV và thận. Việc nhiễm HCV có liên quan đến cryoglobulinemia mà điều này dẫn đến viêm tiểu cầu thận tăng sinh màng (membranoproliferative glomerulonephritis). Vì vậy, những người bị bệnh thận trong quá khứ thì có một nguy cơ gia tăng bị HCV thông qua truyền máu, việc tiếp xúc với những dụng cụ lây nhiễm HCV trong quá trình lọc máu, và hiếm là ở thời điểm ghép thận. Vì vậy, viêm gan virus C là một bệnh gan thông thường nhất

ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo, nhưng tỉ lệ mắc bệnh chính xác của việc nhiễm HCV ở trong cộng đồng này thì chưa được biết. Thông tin từ Cục theo dõi quốc gia về bệnh liên quan đến thẩm phân (the National Surveillance of Dialysis – Associated Disease) ở Mỹ năm 2001 phát hiện một tỉ lệ có kháng thể HCV trung bình là 8,6% với một vài trung tâm tỉ lệ được ghi nhận cao như là 40% (Những trung tâm quản lý bệnh, thông tin không công bố). Tương tự, những nghiên cứu từ những trung tâm thẩm phân tư nhân ở những vùng khác nhau trên thế giới đã báo cáo tỉ lệ là khoảng từ 5% đến 50%. Ở những bệnh nhân làm thẩm phân, việc nhiễm HCV có liên quan đến một gia tăng mức độ vừa phải đối với nguy cơ tử vong. Có một sự liên quan tương hỗ là viêm gan virus C có tác dụng ngoài ý muốn đối với bệnh nhân trong thời gian dài và việc tồn tại của mô ghép sau khi ghép thận. Như là một kết luận, những cố gắng điều trị hiện nay tập trung vào việc loại trừ virus ở những bệnh nhân là những người có thể là ứng cử viên cho việc ghép thận.

Có nhiều tình huống điều trị nhiễm HCV ở những bệnh nhân có bệnh thận cần phải cân nhắc. Những điều đó bao gồm (1) Những người bị viêm vi cầu thận gây nên HCV không thẩm phân (hầu hết là những người có liên quan đến cryoglobulinemia); (2) Những người lọc máu bị nhiễm HCV; (3) Những người có bệnh thận nhẹ hơn tiến độ phát triển của nhiễm HCV thêm vào; và (4) Những người bị nhiễm xung quanh hay sau khi ghép thận. Vấn đề sau cùng sẽ được thảo luận trong một chương sau.

Mặc dù, việc điều trị những người bị cryoglobulinemia liên quan đến viêm vi cầu thận dẫn đến việc cải thiện bệnh thận như được xác định bởi giảm mức cryoglobulin, yếu tố thấp, và creatinine, sự tái phát là phổ biến, thậm chí với việc sử dụng điều trị phối hợp. Thậm chí có những báo cáo về việc xấu đi của cryoglobulinemia bởi điều trị interferon. Việc điều trị phối hợp peginterferon và ribavirin chưa được ghi nhận. Những phương pháp điều trị khác bao gồm dùng corticosteroids, cyclophosphamide, plasmapheresis, và việc dùng kháng thể đơn clone đối với những tế bào B (rituximab).

Ngoài ra, còn những quyết định điều trị những bệnh nhân mắc bệnh thận, những người đang phải lọc máu còn khó giải quyết. Những quyết định này thì phức tạp bởi sự liên quan đến nguy cơ gia tăng của việc thực hiện sinh thiết gan để xác định lý do cần thiết phải điều trị, và độc tính gia tăng từ điều trị bởi vì những điều trị HCV làm độ thanh lọc thận bị suy giảm. Tiêu chuẩn cho điều trị những bệnh nhân

đang thẩm phân cũng như những người có tổn thương thận mức độ ít trầm trọng là phải giảm tiến triển của bệnh gan và/ hay diệt sạch HCV ở những người có thể sau đó cần phải ghép thận. Tuy nhiên, có một vài nghiên cứu giúp phân biệt những bệnh nhân nào là rất có khả năng cần thiết điều trị. Bệnh gan có khả năng trầm trọng không thể loại trừ bởi sự hiện diện những giá trị ALT bình thường. Những người lọc máu với sơ hóa một cách có ý nghĩa trên sinh thiết gan thì ít khả năng cho giá trị ALT bất thường so với những người bị nhiễm HCV với hình ảnh mô học tương tự mà không có bệnh thận.<sup>142,143</sup> Nguy cơ gia tăng theo lý thuyết về vấn đề chảy máu ở những bệnh nhân lọc máu mà làm sinh thiết gan, nhưng những nghiên cứu về sinh thiết gan ở những bệnh nhân này đã được báo cáo là hiếm những tác dụng phụ nghiêm trọng từ thủ thuật này.<sup>142, 143</sup> Theo đó, sinh thiết gan có thể thực hiện ở những người bị tổn thương về thận khi việc điều trị cho những bệnh nhân này được tin tưởng là ưu tiên cao hơn.

Ribavirin thì chống chỉ định ở nhóm bệnh nhân này bởi vì thuốc này thì không được đào thải trong quá trình thẩm phân quy ước và tình trạng này gây nên việc thiếu máu phụ thuộc vào liều. Trong một nghiên cứu, liều ribavirin nhỏ được sử dụng và tình trạng huyết tán nghiêm trọng đã xảy ra. Khả năng huyết tán trong quá trình điều trị với ribavirin thấy có sự tương quan với độ thanh thải creatinine ban đầu. Cho nên, ribavirin chống chỉ định ở những bệnh nhân suy thận, và, việc điều trị có hứa hẹn hay không khi điều trị interferon alfa đơn trị liệu. Nhiều nghiên cứu nhỏ đã được công bố bao gồm từ 6 đến 37 bệnh nhân được dùng những thuốc interferon khác nhau. Tỷ lệ SVR trong những nghiên cứu này dao động từ thấp là 14% đến cao là 71%. Hơn nữa, việc điều trị liên quan đến tỷ lệ cao những biến chứng phụ nặng nề (chiếm 26% các bệnh nhân), nên được yêu cầu giảm liều và giảm tổng liều thuốc. Pegylated interferon thì hiệu quả hơn interferon ở những người có chức năng thận bình thường, và có thể cũng có vai trò trong điều trị những người nhiễm HCV đang thẩm phân, nhưng liều nên được giảm xuống. Các nghiên cứu dùng sản phẩm này vẫn còn đang thực hiện.

Việc điều trị những bệnh nhân có tổn thương chức năng thận từ nhẹ đến trung bình (ví dụ, không phải thẩm phân) phải dựa vào từng cá thể. Chức năng thận càng gần mức bình thường thì sẽ an toàn hơn để dùng ribavirin. Ribavirin hiện nay không được khuyến cáo đối với những người có độ thanh thải creatinine dưới 50 mL/phút, và việc điều trị những người tổn thương thận ở mức độ nhẹ đến trung

bình vẫn còn là nghiên cứu. Với việc theo dõi việc dùng peginterferon, liều khuyến cáo cho những người thâm phân (135 µg SQ/ mỗi tuần) chỉ có giá trị đối với peginterferon alfa-2a.

### **\*Các khuyến cáo**

1. Quyết định thực hiện sinh thiết gan ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nên dựa trên từng cá thể: đánh giá lâm sàng về sự cần thiết điều trị và sự cần thiết giải quyết sự trầm trọng của bệnh gan (Mức độ, III).
2. Những bệnh nhân được chọn lọc với tổn thương thận hay bệnh thận giai đoạn cuối và HCV có thể được điều trị với interferon (Mức độ, II-2).
3. Điều trị bằng peginterferon alfa- 2a đơn điều trị với liều 135 µg SQ/tuần cho những bệnh nhân thâm phân máu được cân nhắc, với sự theo dõi sát độ độc tính của interferon. Tuy nhiên, một khuyến cáo chắc chắn để đánh giá việc sử dụng đơn trị liệu peginterferon thì phải chờ những kết quả của những thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đang thực hiện (Mức độ, III).
4. Những bệnh nhân có suy thận thì không nên điều trị với ribavirin (Mức độ, II-2).

### **5. Điều trị cho những người bị xơ gan mất bù**

Việc ghép gan là chọn lựa điều trị cho những bệnh nhân xơ gan mất bù, được xác định khi hơn một biến chứng lâm sàng của bệnh gan mạn như ascites, bệnh cảnh não, chảy máu do giãn tĩnh mạch xuất phát từ tăng áp khoảng cửa, và/ hay tổn thương chức năng tổng hợp của gan. Việc tái nhiễm của gan ghép với virus viêm gan C là quy luật và bệnh tiến triển sau ghép của mô ghép là thông lệ. Việc tiêu diệt virus trước khi ghép liên quan đến một khả năng nhỏ của việc nhiễm sau ghép, cung cấp một động cơ mạnh để điều trị nhiễm HCV trước khi ghép, cũng như khi những nguy cơ điều trị trước ghép cho phép. Có một mong muốn là làm chậm lại quá trình tiến triển đến xơ gan và thậm chí là cải thiện mức độ mất bù của bệnh nhân, do đã được chứng minh việc ức chế virus trước ghép một cách hiệu quả ở những bệnh nhân bị xơ gan do viêm gan virus B. Mặt khác, đối với những bệnh nhân bị xơ gan mất bù, điều trị chống virus viêm gan C được chỉ định rõ ràng ở những bệnh nhân có xơ gan liên quan đến HCV còn bù với chức năng tổng hợp của gan còn được đảm bảo, là những người còn có số lượng tế bào tiểu cầu và tế bào

bạch cầu thích hợp để chấp nhận được điều trị (Bảng 6). Những bệnh nhân như vậy đã được tính đến một cách đặc thù trong những thử nghiệm được đăng ký cho điều trị HCV, mặc dù có một vài nghiên cứu tập trung đặc biệt vào nhóm dân số này.

Có một vài thông tin đã được công bố về những nguy cơ và thuận lợi cho điều trị chống virus ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù- những người có những biến chứng lâm sàng của bệnh gan và/ hay là những người có giảm tế bào đông máu và/ hay giảm tế bào bạch cầu nhiều hơn so với những người được xác định ở bảng 7. Trong những nhóm này, việc điều trị là có khả năng nguy hiểm bởi vì việc gia tăng khả năng của việc nhiễm đe dọa đến cuộc sống. Cũng có liên quan đến điều trị có thể thúc đẩy tình trạng mất bù của viêm gan, bởi đã được ghi nhận do interferon alfa ở những bệnh nhân bị xơ gan liên quan đến viêm gan virus B mất bù.<sup>157</sup> Hai nhóm được điều tra có trọng tâm đặc biệt trên những yếu tố nguy cơ và thuận lợi của điều trị chống virus trong nhóm dân số này. Trong nhóm đầu tiên, việc điều trị đã được bắt đầu với interferon alfa và ribavirin, với khởi đầu bằng một nửa liều của mỗi thứ và sau đó tăng liều thuốc lên tùy theo sự dung nạp mỗi 2 tuần một. Mặc dù có một tỉ lệ cao những tác dụng phụ (27%), 39% có một đáp ứng với điều trị một cách tuyệt vời, và 21% đạt SVR (11% ở genotype 1 và 50% ở genotype 2 và 3), tất cả những người này vẫn còn virus tự do sau khi ghép. Xấp xỉ một nửa của 102 bệnh nhân được nghiên cứu có Child's A, cụ thể là xơ gan còn bù trên lâm sàng, mặc dù một nửa còn lại trong nghiên cứu này có mức độ nặng hơn của tình trạng mất bù của bệnh gan. Điểm trung bình Child's – Pugh – Turcotte của những bệnh nhân nghiên cứu là 7. Nghiên cứu thứ hai thì sự khuyến khích ít hơn nhiều. Nhiều ứng cử viên có khả năng đã bị loại khỏi nghiên cứu bởi vì những bất thường về huyết học nghiêm trọng, và nhiều người trong số họ thật sự đã nhận được việc điều trị với kết quả xấu, bao gồm những tác dụng phụ liên quan đến điều trị đe dọa cuộc sống nghiêm trọng. Những bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu thứ hai này chủ yếu có bệnh gan mất bù nặng nề hơn (phần lớn là xơ gan Child's B và C) so với những người ở trong nghiên cứu đầu tiên, đó là tính toán có khả thi cho những điều khác biệt ở kết quả. Không có nghiên cứu có được một nhóm so sánh mà cho phép đánh giá một cách cẩn thận về sự an toàn và hiệu quả của việc điều trị ở nhóm dân số này.

Những tác dụng phụ về huyết học bao gồm như thiếu máu, giảm tế bào neutrophile và giảm những tế bào đông máu là những điều thường xuyên hơn ở những người bị

xơ gan so với những người không bị xơ gan, và xảy ra đặc biệt ở những người có bệnh gan mất bù trên lâm sàng. Việc điều trị yêu cầu thận trọng và theo dõi sát, và giảm bớt liều sẽ thông thường hơn; điều này có thể lần lượt ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Điều này dẫn đến việc gia tăng sử dụng những yếu tố tăng trưởng như epoetin, G-CSF, và yếu tố kích thích nhóm Bạch cầu hạt – đại thực bào (GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) để giúp chống lại những tác dụng ngoài ý muốn này, mặc dù những thông tin hỗ trợ cho vấn đề này còn hạn chế. Dù vậy, việc dùng epoetin dường như là thích hợp để duy trì một hemoglobin hợp lý trong vấn đề thiếu máu do ribavirin, nhưng không có một nghiên cứu nào đánh giá tác động trên tỉ lệ SVR.<sup>161</sup> Như là một kết luận, hiệu quả của việc can thiệp này không được xác định rõ. Tương tự, những nghiên cứu đã không thiết kế để đánh giá ảnh hưởng của G-CSF hay GM-CSF trong việc làm giảm nhiễm bệnh ở những bệnh nhân bị nhiễm HCV, những người đang nhận sự điều trị.

### **\*Các khuyến cáo**

1. Những bệnh nhân bị xơ gan mất bù thì nên được cân nhắc việc ghép gan (Mức độ, I, III).
2. Việc điều trị chống virus có thể được bắt đầu với một liều thấp ở những bệnh nhân có tổn thương gan mức độ nhẹ, miễn là việc điều trị được thực hiện bởi các bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm, với sự theo dõi thận trọng những tác dụng bất lợi, tốt nhất là với những bệnh nhân đã sẵn sàng chấp nhận ghép gan (Mức độ, II-3).
3. Những yếu tố tăng trưởng có thể được dùng để điều trị vấn đề liên quan đến thiếu máu (epoetin) và giảm bạch cầu (G-CSF, GM-CSF) và có thể giới hạn việc cần thiết phải giảm liều kháng virus ở những bệnh nhân xơ gan mất bù (Mức độ, III).

### **6.Điều trị đối với những bệnh nhân sau khi ghép cơ quan đặc**

Tỉ lệ nhiễm HCV ở những người nhận ghép cơ quan đặc dựa vào cơ quan nội tạng được nhận. Hiện nay, 40% đến 50% những người nhận gan có nhiễm HCV, trong khi đó tỉ lệ này ở những người nhận ghép tim, phổi vài thận thì thấp hơn. Trong những người nhận mô ghép cùng loài, chủ yếu việc nhiễm xảy ra trước khi ghép và

sự tồn tại virus sau khi ghép, và việc tồn tại này thường liên quan đến bệnh gan tiến triển. Tương tự như vậy, virus HCV trong máu tồn tại ở những người nhận ghép cơ quan khác với việc nhiễm trước khi ghép và có thể gây nên sự diễn tiến nhanh của bệnh gan ở những người có xơ hóa tiến triển. Thêm vào đó, những người nhận ghép tim, phổi hay tủy xương với việc nhiễm HCV sau ghép có thể nhận được việc nhiễm của họ như là một kết quả của những mô ghép, máu hay sản phẩm về máu bị nhiễm, đặc biệt là trước năm 1992, thời điểm việc sàng lọc thường quy đối với HCV được áp dụng.<sup>10</sup> Bởi vì sau đó, nguy cơ bị nhiễm HCV trong quá trình ghép mô là rất thấp.

Ức chế miễn dịch được sử dụng để ngăn ngừa việc thải ghép có khả năng đóng vai trò trong việc bệnh gan nặng lên đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị nhiễm HCV sau khi ghép. Sự tồn tại của mô ghép bị giảm ở những người bị nhiễm HCV so với những người nhận ghép gan không bị nhiễm và cũng giảm ở những người nhận ghép thận sau 10 năm. Hiệu quả lâu dài của những người nhận ghép tim hay phổi có nhiễm HCV thì chưa được biết, nhưng có những báo cáo trường hợp bị bệnh gan nặng hay thậm chí tử vong, điều này cho thấy rằng ở những người nhận ghép các tạng đặc khác thì ức chế miễn dịch là có hại. Interferon có thể thúc đẩy việc thải ghép mô thận. Vì vậy, ở những trường hợp không có thuận lợi rõ ràng từ điều trị, và với sự lo lắng thúc đẩy thải ghép, việc nhiễm HCV không nên điều trị ở những bệnh nhân nhận ghép tim, phổi hay thận.

Nguy cơ thúc đẩy thải ghép của interferon ở những bệnh nhân nhận ghép gan xuất hiện thấp. Trong khi đó bệnh gan liên quan đến HCV ở nhóm bệnh nhân này thì tiến triển nhanh hơn một cách rõ ràng so với những người có hệ miễn dịch hoàn thiện, nên nhiều chuyên gia chủ trương điều trị chống virus. Việc điều trị có thể được bắt đầu ưu tiên trước khi có sự tiến triển của viêm gan tái phát lại trên sinh hóa và mô học, hay được bắt đầu ngay khi viêm gan tái phát được xác định. Những thông tin ban đầu về điều trị ưu tiên trong vài ngày hay vài tuần của ghép cho thấy rằng độc tố là không thể chấp nhận được.<sup>172</sup> Hầu hết các thử nghiệm được báo cáo về điều trị chống virus sau ghép đều từ những nghiên cứu quan sát không có kiểm soát hơn là những thử nghiệm tiền cứu ngẫu nhiên, có kiểm chứng. Đó là một khó khăn để xác định cụ thể những yếu tố nguy cơ và những yếu tố có lợi của điều trị.

Mặc dù sự cần thiết phải điều trị HCV hiệu quả ở những trường hợp sau ghép gan là rõ ràng, những kết quả của việc điều trị dựa vào interferon thì nói chung là không



nhu mong đợi. Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng đã công bố việc sử dụng interferon đơn điều trị hay phối hợp với ribavirin, và những thử nghiệm được công bố dùng pegylated interferon thì hoàn toàn hạn chế. Cũng như những dân số bị tổn thương hệ miễn dịch như những người đồng nhiễm HIV/ HCV, interferon và ribavirin được dung nạp kém hơn và hiệu quả thì thấp hơn ở những bệnh nhân có hệ thống miễn dịch hoàn thiện. Mặc dù mức HCV RNA không bị phát hiện đạt được trong suốt quá trình điều trị thì tỉ lệ SVR cũng giảm. Một nghiên cứu ban đầu, không ngẫu nhiên đã báo cáo một tỉ lệ 25% SVR sau 6 tháng của quá trình điều trị bằng ribavirin đơn độc. Sự an toàn và khả năng dung nạp được chấp nhận. Việc cải thiện mô học xuất hiện ít hơn liên quan với những đáp ứng virus học ở những người có hệ miễn dịch tốt. Việc đáp ứng thấp một phần bởi vì sự đại diện nhiều những bệnh nhân sau ghép gan là những người được tiên đoán không đáp ứng, như genotype 1 và lượng virus cao. Khi ở trường hợp những người miễn dịch tốt, việc đáp ứng điều trị thì hiệu quả hơn ở những bệnh nhân có genotype 2 hay genotype 3 hơn là những bệnh nhân bị nhiễm genotype 1.

Những vấn đề không mong muốn của riêng ribavirin thông thường thì liên quan đến thiếu máu, thích hợp nhất như là kết quả của tình trạng ức chế tạo calci niệu – gây bởi sự khiếm khuyết của thận. Khi bệnh nhân đã tiến triển đến xơ gan, thì sự mất bù trừ của gan là thông thường. Những kết quả của việc ghép lại ở bệnh nhân HCV thì nói chung là kém. Các nghiên cứu dùng pegylated interferon và ribavirin thì đang tiến hành để cải thiện cho tương lai những điều trị thích hợp sau khi ghép.

### **\*Các khuyến cáo**

1. Việc điều trị bệnh liên quan HCV sau khi ghép gan nên được thận trọng, bởi vì nguy cơ gia tăng những tác dụng phụ và nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ nội khoa có kinh nghiệm trong vấn đề ghép mô (Mức độ, II-2).
2. Điều trị chống virus nói chung chống chỉ định ở những người nhận ghép tim, phổi, và thận (Mức độ, III).

### **7. Điều trị những người viêm gan virus C cấp tính**

Bởi vì diễn tiến thông thường của viêm gan C là diễn tiến đến viêm gan mạn tính, và bởi vì chỉ nhiều nhất 50% những người bị viêm gan mạn đáp ứng điều trị, có điều thú vị trong việc xác định và điều trị những người bị viêm gan C cấp. Tuy

nhiên, những tác động đưa đến những nghiên cứu đối với điều trị những bệnh nhân viêm gan C cấp đã bị cản trở bởi tác động chủ yếu về những người bị nhiễm cấp tính không biểu hiện triệu chứng và vì vậy không tìm thấy những chú ý, do vậy số lượng trong các loại trường hợp nhỏ. Hơn nữa, những người có triệu chứng có nhiều khả năng hơn để khỏi nhiễm bệnh một cách tự nhiên. Thêm vào đó, không có xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu cho viêm gan virus C cấp. Những vấn đề này dẫn đến những giới hạn cho văn bản khuyến cáo hiện nay đối với việc điều trị những người bị viêm gan C cấp, một tài liệu bao gồm những nghiên cứu những trường hợp không được kiểm chứng được, mà những trường hợp này được nhận sự thay đổi về chế độ điều trị vào những thời điểm khác nhau sau việc nhiễm cấp tính.

Những thông tin từ 17 nghiên cứu, sử dụng những chất interferon alfa khác nhau đơn trị liệu đã quan sát thấy rằng 62% những người được điều trị đạt được SVR, trong khi đó 12% những bệnh nhân không được điều trị đã khỏi bệnh một cách tự nhiên sau một thời gian.<sup>183</sup> Những thông tin tương tự từ một phân tích – phát hiện tỉ lệ 32% SVR trong những bệnh nhân được điều trị, so sánh với 4% tỉ lệ khỏi bệnh tự nhiên trong những người không được điều trị.<sup>184</sup> Những nghiên cứu sử dụng liều interferon cao hơn (5- 10 triệu đơn vị mỗi ngày) trong ít nhất 12 tuần, hay cho đến khi các enzyme huyết thanh trở về bình thường, báo cáo tỉ lệ đáp ứng virus kéo dài là 83% đến 100%. Những điều này là những kết quả một cách rõ ràng, nhưng có những nhiều vấn đề chất lượng quan trọng. Hầu hết các nghiên cứu không được kiểm chứng, và chủ yếu là những người bị vàng da là những người có tỉ lệ hồi phục tự nhiên cao hơn nhóm khác; trong một vài trường hợp việc điều trị đã được bắt đầu sớm sau khi được chẩn đoán, việc điều trị trì hoãn là không có cơ hội khỏi bệnh tự nhiên, và điều trị những chế độ khác nhau từ tiêu chuẩn điều trị hiện nay.

Do đó, những vấn đề dưới đây nhằm để giải quyết việc theo dõi điều trị đối với viêm gan C cấp: (1) Cái gì là thời điểm tối ưu để điều trị lần đầu đem lại tác động hồi phục bệnh tự nhiên của việc nhiễm HCV cấp là được? (2) Cái nào là chế độ điều trị tối ưu được đưa ra trong những chế độ điều trị khác nhau đã được dùng trong những nghiên cứu đã được báo cáo? (3) Cái nào là thời gian điều trị thích hợp ?

Mặc dù có một vài hữu ích nhưng những thông tin không hoàn toàn được đem đến từ một nghiên cứu được công bố gần đây của Đức. Những cấu trúc khác nhau của điều trị (chế độ hiệu quả nhất tại lúc đó) – đơn trị liệu interferon, interferon phối hợp với ribavirin, peginterferon dùng đơn độc, peginterferon phối hợp với

ribavirin – đã được áp dụng đối với 60 bệnh nhân được chẩn đoán là viêm gan virus C cấp. Phần lớn (85%) có biểu hiện triệu chứng. Việc điều trị interferon đơn độc hay phối hợp với ribavirin ngay từ đầu dựa vào chẩn đoán ở 6 bệnh nhân. Những người trong 54 người không được điều trị ngay lập tức thì có 37 (68%) sạch HCV RNA tự nhiên trong trung bình 8,4 tuần sau chẩn đoán. Mười ba người trong số họ sau đó tái phát, còn lại 24 (44%) tồn tại HCV RNA âm tính. Không một ai mà không có triệu chứng viêm gan virus C cấp sẽ sạch virus một cách tự nhiên, trong khi 52% những người có một đợt có triệu chứng sẽ mất virus một cách tự nhiên, thông thường trong 12 tuần. Việc điều trị đối với những người không mất virus một cách tự nhiên được bắt đầu từ 3 đến 6 tháng sau đợt cấp của bệnh, đã đem lại việc đáp ứng virus học kéo dài trong 81%. Tổng tất cả, 91% sạch virus một cách tự nhiên hay thông qua điều trị. Các chuyên gia kết luận rằng đối với những người có triệu chứng viêm gan cấp, việc điều trị nên trì hoãn trong 12 tuần đầu tiên để chờ sự khỏi bệnh một cách tự nhiên và tránh việc điều trị không cần thiết, nhưng đối với những người không triệu chứng viêm gan thì việc điều trị nên được bắt đầu sớm khi có thể. Trong khi chờ việc công nhận của nghiên cứu không kiểm soát này thì dùng những phối hợp điều trị khác nhau, được chứng minh rõ ràng là tỉ lệ đáp ứng điều trị của viêm gan cấp thì rất cao – thậm chí với đơn trị liệu interferon – là một chứng minh tính xác thực để cân nhắc điều trị nghiêm túc trong khoảng 2 đến 4 tháng trong hầu hết các trường hợp để chờ đợi sự khỏi bệnh một cách tự nhiên. Điều gì được đưa ra là thời gian tạm thời cho khuyến cáo thì sẽ cần phải được bổ sung bởi nhiều thông tin sau này.

### **\*Các khuyến cáo**

1. Việc chẩn đoán viêm gan C cấp ở những bệnh nhân có một đợt cấp mới, bệnh gan chưa giải thích được nên được xác định bởi việc đo HCV RNA huyết thanh (Mức độ, II-2).
2. Mặc dù có những kết quả tuyệt vời đã đạt được trong những nghiên cứu không kiểm chứng đã được báo cáo trong việc sử dụng đơn điều trị interferon chuẩn, thì vẫn thích đáng để cân nhắc việc dùng peginterferon bởi vì việc kiểm soát dễ dàng của nó đã được chứng minh (Mức độ, III).
3. Không khuyến cáo cho việc bổ sung ribavirin, và vì thế việc quyết định sẽ cần cân nhắc trên từng trường hợp (Mức độ, III).

4. Thiếu những thông tin về nghiên cứu có kiểm chứng, không có những khuyến cáo khẳng định về thời gian điều trị ban đầu; tuy nhiên, một cách hợp lý nên trì hoãn việc điều trị trong 2 đến 4 tháng sau đợt cấp để cho phép sự thuyên giảm bệnh một cách tự nhiên (Mức độ, II-3).

5. Không có một khuyến cáo khẳng định về khoảng thời gian điều trị cần thiết đối với viêm gan C cấp; tuy nhiên, một cách hợp lý là điều trị tiếp tục trong ít nhất 6 tháng (Mức độ, II-3).

## **8.Điều trị đối với những người dùng đang dùng thuốc tiêm gây nghiện**

Việc sử dụng thuốc tiêm chích không có chỉ định là hình thức chiếm ưu thế của lây nhiễm HCV, được tính toán vào khoảng hơn 60% những trường hợp mới ở những nước Phương Tây. Nhiều cá nhân, những người đã bị nhiễm HCV từ việc dùng thuốc tiêm chích mà những người này đã không còn tiếp tục từ những năm thực hành trước khi việc quản lý y tế của những bệnh nhiễm trùng này được bắt đầu, và những hướng dẫn tiêu chuẩn ở bên trên được phác thảo và áp dụng. Tuy nhiên, có một sự phân bố rộng khắp về việc dùng thuốc không có chỉ định mà nó bao gồm ở tất cả những người ở mọi tầng lớp kinh tế xã hội và nó thay đổi nhiều khía cạnh: việc sử dụng có đang còn tiếp tục hay không hay ở thời điểm quá khứ xa; có không việc dùng thuốc không có chỉ định là thỉnh thoảng hay một sự cần thiết không thể kiểm soát mỗi ngày; heroin, có hay không cocain hay một chất khác đã được sử dụng; và việc có hay không việc sử dụng bằng tiêm chích hay một hình thức khác. Thêm vào đó, nhiều người dùng những thuốc không có chỉ định là trung gian giữa các vấn đề này. Do đó, điều quan trọng là phải cân nhắc những vấn đề của từng cá nhân mà có thể ảnh hưởng đến những nguy cơ và thuận lợi của điều trị nhiễm HCV ở các cá thể có dùng thuốc không có chỉ định hơn là tạo ra những khuyến cáo cứng nhắc.

Việc dùng methadone hay buprenorphine là một phương pháp hiệu quả để giảm việc dùng thuốc không có chỉ định và giảm những biến chứng của nó. Mặc dù một vài nghiên cứu in vitro cho thấy rằng opiates làm giảm việc sản xuất interferon alfa nội sinh, nhưng có rất nhiều nghiên cứu ở người dùng methadone thì thấy rằng thuốc giảm không có ý nghĩa thống kê khả năng SVR, hay không làm thay đổi liều interferon alfa hoặc ribavirin. Vì vậy, dùng methadone không có ảnh hưởng trực tiếp đến điều trị nhiễm HCV.

Những thuận lợi của điều trị bị giảm một cách rõ ràng nếu một người bị tái nhiễm; việc tái nhiễm được ghi nhận sau khi khỏi bệnh một cách tự nhiên (không cần điều trị) ở những nghiên cứu trên người và cả ở những nghiên cứu trên vượn. Có bằng chứng rằng việc tái nhiễm có ít khả năng trở thành mạn tính ở người và vượn, những đối tượng đã sạch việc nhiễm bệnh một cách tự nhiên trước đây. Tuy nhiên, không hiểu có hay không sự có lợi được mong muốn sau khi điều trị làm sạch virus.

Ở nhiều cá thể những người có tiêm chích nhiều những thuốc không được chỉ định thì có một số lượng ít người tự nguyện chịu điều trị HCV và điều này thì giảm đi nữa khi việc điều trị và phòng ngừa yêu cầu phòng tránh thai, và phải duy trì sự thăm khám sau đó định kỳ. Ví dụ, trong một nghiên cứu đa trung tâm, gần ½ những người trẻ tuổi bị nhiễm HCV có dùng thuốc tiêm chích có tình trạng trầm cảm trung bình và nặng. Số lượng đó tăng lên với việc dùng kim tiêm interferon alfa (cũng như sự gia tăng trầm cảm) sẽ gây nên việc tái sử dụng lại thuốc tiêm chích. Nói chung lại, những yếu tố này có thể giảm những điều có lợi và gia tăng những yếu tố nguy cơ đối với điều trị. Tuy nhiên, một vài người dùng thuốc tiêm chích không được chỉ định cũng sẵn sàng và có khả năng chấp nhận điều trị việc nhiễm HCV.

Có một số yếu tố được xác định là những yếu tố thuận lợi và nguy cơ đối với điều trị HCV ở những người dùng thuốc không có chỉ định. Các yếu tố như giai đoạn của bệnh gan và genotype HCV thì tương tự như ở những người không dùng thuốc không có chỉ định. Tương tự như những bệnh nhân không dùng thuốc không có chỉ định, việc điều trị HCV chỉ được cân nhắc cho những người sẵn sàng điều trị, có khả năng duy trì việc theo dõi sát, và thực hiện việc áp dụng những phương pháp phòng chống thai. Đối với những người tiếp tục tiêm chích những thuốc không được chỉ định, đặc biệt nếu họ dùng chung kim tiêm và dụng cụ pha thuốc khác, điều đó có khả năng rằng nguy cơ điều trị thì gia tăng hơn thuận lợi thậm chí nếu họ “sẵn sàng và tự nguyện” điều trị. Đây là sự thật cho dù sự có lợi đối với sức khỏe cộng đồng về việc giảm lây nhiễm đối với những người khác. Ở những cá nhân này, những tác động nên tập trung vào là cung cấp việc điều trị hỗ trợ. Tuy nhiên, có thể có những trường hợp ngoại lệ, và điều quan trọng là phải tiếp tục theo dõi những người này bởi vì hầu hết các yếu tố để quyết định sự sẵn sàng điều trị như là cường độ và bản chất của việc dùng thuốc và mức độ trầm trọng của trầm

cảm, sự thay đổi theo thời gian. Ở mặt khác, không có một tài liệu nào chỉ ra rằng việc dùng thuốc gây nghiện có kiểm soát và lâu dài ảnh hưởng trực tiếp đến nguy cơ xấu hay yếu tố có lợi của việc điều trị HCV; vì vậy, việc điều trị nên được cân nhắc dựa vào genotype HCV, giai đoạn của bệnh, và những yếu tố khác như những người không dùng thuốc gây nghiện.

Khả năng mà một người vẫn duy trì dùng thuốc hay vẫn sẵn sàng dùng thuốc điều trị liên quan đến quá trình hồi phục và sự cải thiện về bản chất với thời gian. Chính vì diễn tiến tự nhiên của việc nhiễm HCV là từ từ nên đó là lý do cụ thể để trì hoãn việc điều trị cho đến khi việc duy trì dùng thuốc dường như khả thi và để kiểm soát kết quả trước điều trị cho thấy khả năng điều trị HCV có nhiều điểm có lợi. Việc phức tạp của điều trị HCV và những quyết định điều trị ở những người đang dùng thuốc gây nghiện được nhấn mạnh đến giá trị của những trung tâm tư vấn tâm thần và việc lạm dụng thuốc có kinh nghiệm và việc sẵn sàng theo dõi cẩn thận và đều đặn vì những ảnh hưởng xấu có thể xảy ra đối với việc điều trị HCV.

### **\*Các khuyến cáo**

1. Việc điều trị nhiễm HCV không nên chần chừ ở những người hiện đang dùng những thuốc không có chỉ định hay những người đang có chương trình duy trì methadone (thuốc ngủ gây tê thay cho morphin, heroin), cho phép họ được điều trị HCV và họ có khả năng và sẵn lòng để duy trì việc theo dõi sát và thực hiện biện pháp tránh thai (Mức độ, III).
2. Quyết định điều trị hay không nên được cân nhắc giữa những thuận lợi và nguy cơ bất lợi thấy trước được đối với mỗi cá nhân (Mức độ, III).
3. Việc tiếp tục được hỗ trợ với những trung tâm tư vấn tâm thần và cai nghiện là một sự bổ sung quan trọng đối với việc điều trị nhiễm HCV ở những người dùng những thuốc không có chỉ định (Mức độ, III).

## **VI. QUẢN LÝ VÀ THEO DÕI TỔNG QUÁT**

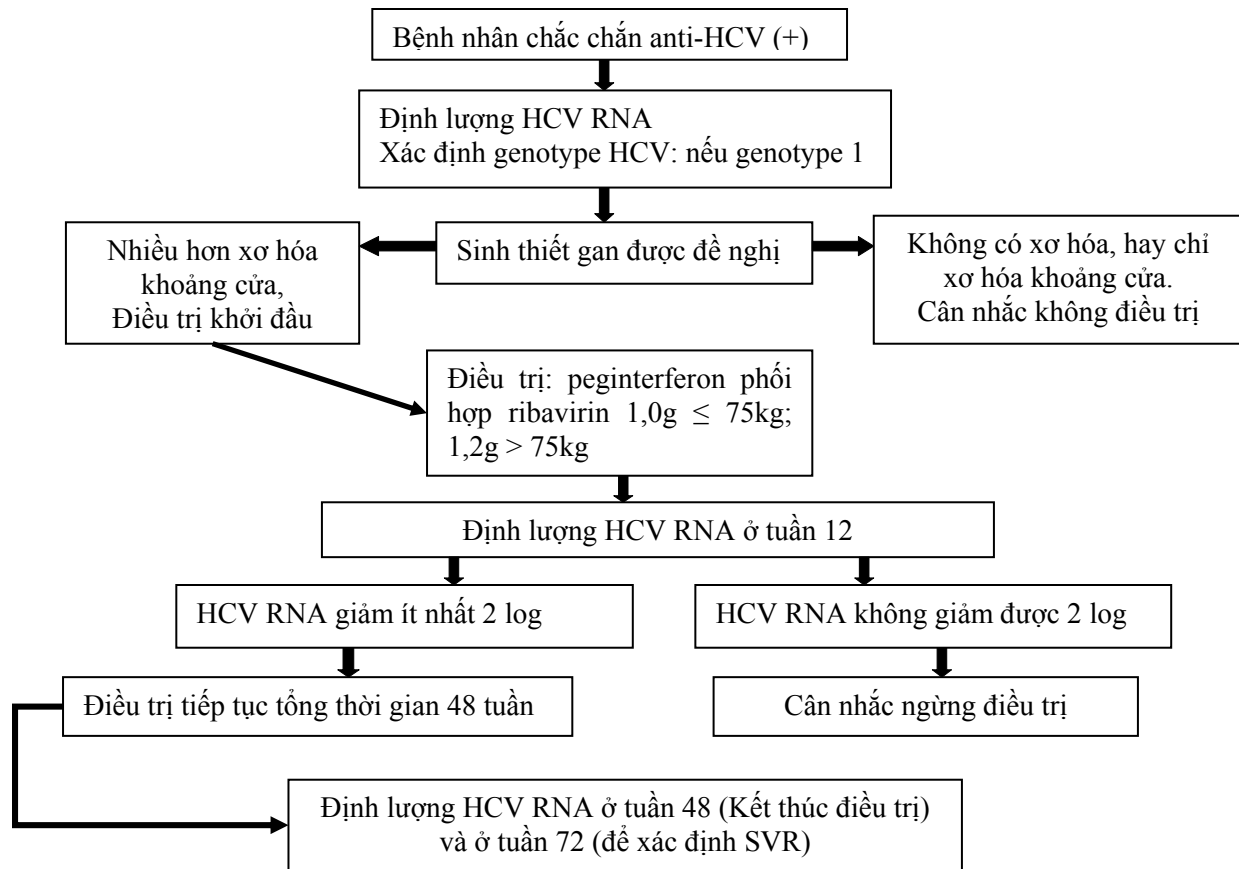
Một hỗ trợ quan trọng đối với điều trị HCV là sự hướng dẫn phương pháp cho những bệnh nhân bị bệnh mạn tính để có thể giúp giảm hay thậm chí ngăn ngừa sự tiến triển quá trình xơ hóa về sau, không phụ thuộc điều trị. Quan trọng nhất là vấn đề về những ảnh hưởng xấu của rượu. Có một số nghiên cứu đã được báo cáo về sự liên quan lớn giữa việc sử dụng nhiều rượu và sự phát triển hay quá trình tiến triển

của xơ hóa gan và thậm chí là sự phát triển của HCC. Hơn nữa, việc dùng quá nhiều rượu có thể gia tăng sự sao chép HCV RNA và ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, việc tranh luận vẫn còn về mức uống rượu mà nó có hại một cách rõ ràng đối với những người bị nhiễm HCV. Có một sự tin tưởng lớn rằng việc sử dụng hàng ngày hơn 50 gram rượu là có một khả năng cao gây xấu đi sự xơ hóa, nhưng có nhiều báo cáo về những mức uống rượu thấp hơn số lượng này mà đã có tác động có hại đối với bệnh gan. Rõ ràng đối với những người dùng nghiện rượu, cần một sự cố gắng cam kết điều trị việc lạm dụng và phụ thuộc rượu trước khi bắt đầu điều trị, nhưng những điều trị thì không chống chỉ định cho những người có uống rượu thỉnh thoảng hay những người có tiền căn nghiện rượu. Mặc dù quan điểm không thống nhất vẫn còn, nhưng dường như có lý do để khuyến cáo hoặc là ngưng hoàn toàn việc uống rượu trong khi điều trị hoặc hạn chế việc dùng rượu đối với những người thỉnh thoảng uống trong suốt quá trình đợt điều trị.

Béo phì và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu thêm vào được tin rằng đóng một vai trò trong sự tiến triển xơ hóa ở những cá nhân bị nhiễm HCV. Do đó, đúng đắn là phải tư vấn cho những người thừa cân quá (được xác định bằng việc gia tăng chỉ số khối cơ thể quá  $45 \text{ kg/m}^2$ ) để cố gắng giảm cân. Đó là một lời khuyên đúng đắn cho vì những ảnh hưởng xấu của nó không chỉ đối với bệnh gan mà còn đối với những bệnh khác liên quan đến tình trạng quá thừa cân.

Có những báo cáo rằng sự thêm vào việc nhiễm viêm gan virus A ở những người bị bệnh gan mạn tính, đặc biệt là những người bị viêm gan virus C, có liên quan đến tình trạng viêm gan tối cấp. Theo đó, có khuyến cáo đối với những người viêm gan C mạn mà không có bằng chứng về sự tồn tại từ trước kháng thể viêm gan virus A thì nên được sử dụng vắc xin viêm gan A. Mặc dù không có khuyến cáo đặc biệt về sự có lợi đối với chủng ngừa chống lại viêm gan virus B, nhưng điều này đã được chứng minh là những người đồng nhiễm viêm gan C và B có tiên lượng xấu hơn so với những người chỉ nhiễm HCV, cho nên việc chủng ngừa vắc xin viêm gan B nên được thực hiện ở những người có nguy cơ bị lây đối với viêm gan B nếu như họ chưa có tồn tại trước đó kháng thể đối với viêm gan B.

**Hình 5.** Những bước kế tiếp nhau để kiểm soát và điều trị những bệnh nhân bị nhiễm HCV mạn, genotype 1.

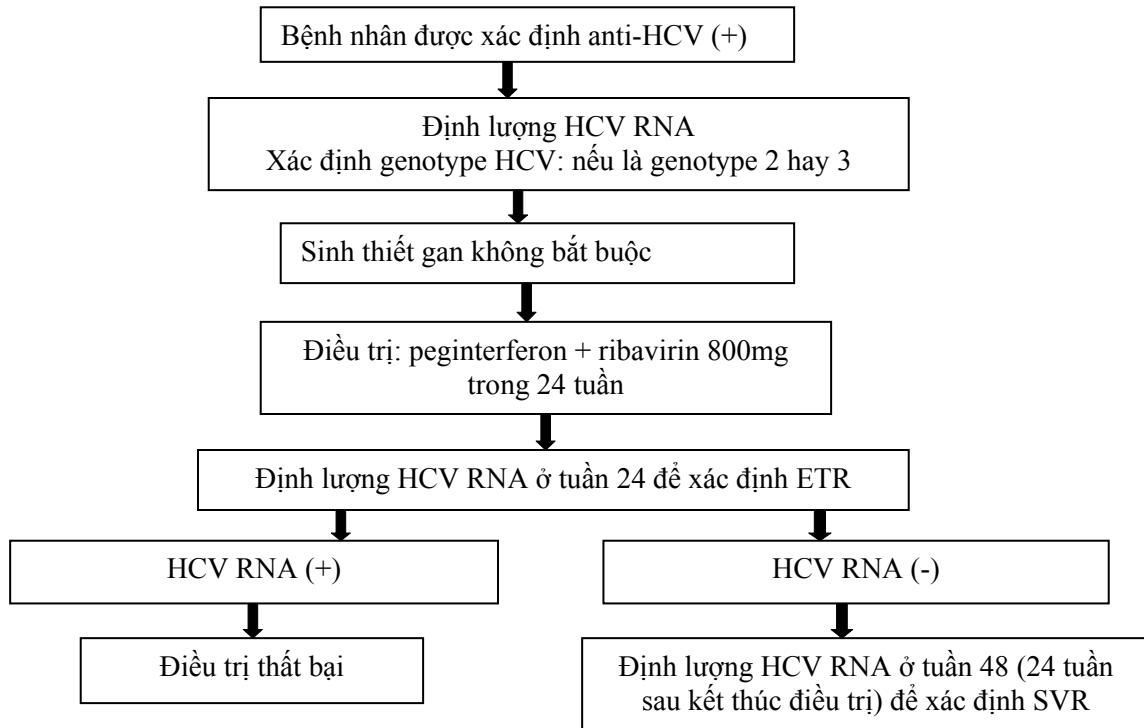


**Hình 6.** Những bước kế tiếp nhau để kiểm soát và điều trị bệnh nhân bị nhiễm HCV mạn, genotype 2 hay 3.

ETR (end of treatment response): Đáp ứng lúc kết thúc điều trị

SVR (sustained virologic response): Đáp ứng virus học kéo dài





## VII.KẾT LUẬN

Những mô tả ở trên là những thông tin hiện nay đang kiểm tra, chẩn đoán, quyết định để theo dõi điều trị, và những điều trị khuyến cáo ở những bệnh nhân bị nhiễm viêm gan C mạn tính. Hình 5 và 6 tóm tắt những bước kế tiếp nhau được khuyến cáo để kiểm soát và điều trị những người bị nhiễm mạn tính viêm gan C, ở những bệnh nhân mà việc điều trị được xem là phù hợp rõ ràng. Như những lưu ý mới đây, những điều này là kết quả của những hướng dẫn đã được chấp nhận hiện nay; điều này cho thấy rằng các bác sĩ nội khoa nói chung có thể sai lệch trong kế hoạch điều trị và vẫn giữ nguyên trong phạm vi những tiêu chuẩn điều trị được chấp nhận.

Vấn đề điều trị viêm gan C mạn là quá trình lâu dài và phức tạp. Có nghiên cứu lâm sàng cho hiệu quả cao trong lĩnh vực này, và những thông tin mới xuất hiện với tần suất ngày càng nhiều. Những thể hiện ở đây là tình trạng hiện nay của sự khéo léo trong kiểm soát và điều trị những người bị viêm gan virus C mạn tính. Tuy nhiên, những khuyến cáo này sẽ cần kiểm tra lại và cập nhật trong tương lai

khi có thể những thông tin quan trọng và chắc chắn để những thông tin này trở nên có hiệu lực.