

thương đốt sống vùng lưng và thắt lưng. 2006.
7. **Stoffel, M., et al.**, Treatment of painful osteoporotic compression and burst fractures using

kyphoplasty: a prospective observational design. Journal of Neurosurgery: Spine, 2007. **6**(4): p. 313-319.

HIỆU QUẢ CẢI THIÊN SỐ LƯỢNG TIỂU CẦU CỦA THUỐC KHÁNG VIRUS TRỰC TIẾP Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VIRUS C MẠN TÍNH

Võ Duy Thông*, Bùi Thị Thu Vân*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát hiệu quả cải thiện số lượng tiểu cầu của thuốc kháng virus trực tiếp ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn tính. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả cắt ngang hồi cứu trên 109 hồ sơ bệnh án của bệnh nhân viêm gan virus C mạn đến khám và điều trị ngoại trú tại Phòng khám viêm gan - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, thời gian từ tháng 01/2016 đến 6/2020. Bệnh nhân được chỉ định điều trị bằng các phác đồ thuốc kháng virus trực tiếp (DAA) (không có IFN và ribavirin) và có xét nghiệm số lượng tiểu cầu trước, trong và sau khi kết thúc điều trị 12 tuần. **Kết quả:** Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $58,3 \pm 12,6$, với tỷ lệ nữ nhiều hơn nam và bệnh nhân không xơ gan chiếm tỷ lệ cao. Số lượng tiểu cầu được cải thiện sớm sau 4 tuần điều trị và mức tăng này vẫn tiếp tục sau 12 tuần điều trị. Phác đồ grazoprevir/elbasvir, sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir vẫn giữ được mức tăng số lượng tiểu cầu sau khi đạt SVR. **Kết luận:** Các phác đồ DAA có hiệu quả cải thiện số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn.

Từ khóa: DAA, viêm gan C mạn, số lượng tiểu cầu

SUMMARY

EFFICACY OF DIRECT-ACTING ANTIVIRUS AGENTS FOR THE PLATELET COUNT IMPROVEMENT IN CHRONIC HEPATITIS C VIRUS PATIENTS

Objective: To investigate the efficacy of direct-acting antiviral drugs (DAAs) for the platelet count improvement in chronic hepatitis C patients. **Methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted on 109 medical records of outpatients with chronic hepatitis C virus, treated at the Liver Clinic, University Medical Center HCMC from 01/2016 to 6/2020. Patients were indicated DAAs (without IFN or ribavirin) and platelet counts were tested before, during and 12 weeks after the end of treatment. **Results:** The mean age of patients was 58.3 ± 12.6 , with a higher rate of women than men and patients without cirrhosis account for high rate. The platelet counts increased as early as 4 weeks after treatment and this increasement persisted at 12 weeks after

treatment Grazoprevir/elbasvir, sofosbuvir/daclatasvir, and sofosbuvir/ledipasvir kept the platelet counts increasing after SVR attainment. **Conclusion:** DAAs are effective for the the platelet count improvement in chronic hepatitis C patients.

Key words: DAA, chronic hepatitis C virus, platelet count

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm gan virus C mạn là bệnh truyền nhiễm do virus viêm gan C (Hepatitis C Virus – HCV) gây ra. HCV có thể gây viêm gan cấp, viêm gan mạn, tiến triển thành xơ gan, ung thư tế bào gan [1]. Ngoài những biến chứng nguy hiểm tại gan, còn có những biến chứng khác ngoài gan như viêm khớp, viêm giác mạc, bệnh về da mạn tính, viêm cầu thận, thiếu máu tan máu tự miễn [2]. Nhiễm HCV là một trong những nguyên nhân gây ra giảm tiểu cầu. Giảm tiểu cầu ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính tương đối phổ biến, đặc biệt là ở bệnh nhân bị nhiễm HCV mạn. Tỷ lệ mắc khoảng 6% ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính, 24% ở bệnh nhân nhiễm HCV mạn và lên đến 78% ở bệnh nhân xơ gan [3]. Bệnh nhân nhiễm HCV mạn tiến triển thành xơ gan làm suy giảm sản xuất thrombopoietin, một cytokine tạo huyết khối, tham gia vào quá trình trưởng thành của megakaryocyte và sản xuất tiểu cầu. Việc đạt được đáp ứng virus bền vững (SVR) sau khi điều trị bằng thuốc kháng virus trực tiếp (DAA) giúp cải thiện tình trạng xơ hóa gan và một số biểu hiện ngoài gan, điều này có thể giúp cải thiện số lượng tiểu cầu. Tác dụng của DAA đối với việc cải thiện số lượng tiểu cầu vẫn chưa được biết rõ. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát hiệu quả cải thiện số lượng tiểu cầu trong và sau khi điều trị bằng DAA ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hồi cứu trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân viêm gan virus C mạn.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu: Hồ sơ bệnh án bệnh nhân bị viêm gan virus C

*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Võ Duy Thông

Email: duythong@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 26.2.2021

Ngày duyệt bài: 5.3.2021

mạn, >18 tuổi trở lên, được chỉ định điều trị bằng các phác đồ DAA (không có IFN và ribavirin), có xét nghiệm số lượng tiểu cầu trước, trong và sau khi kết thúc điều trị 12 tuần tại Phòng khám viêm gan, Khoa khám bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, thời gian từ tháng 01/2016 đến 06/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ: Phụ nữ có thai, bệnh nhân không sử dụng phác đồ DAA đủ thời gian quy định, bệnh nhân không được xét nghiệm số lượng tiểu cầu đầy đủ.

Cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện. Tất cả bệnh nhân thoả tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ.

Các bước tiến hành và phân tích số liệu. Số liệu nghiên cứu được thu thập tại phòng khám Viêm gan – bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Các thông tin được thu thập bao gồm: Thông tin hành chính, bệnh sử, tiền căn và khám lâm sàng từng bệnh nhân. Ghi nhận kết quả lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị (T0), sau khi sử dụng phác đồ DAA được 4 tuần (T4), 12 tuần (T12) và sau khi kết thúc điều trị 12 tuần (T24).

Kiểm soát sai lệch thông tin: Định nghĩa rõ và cụ thể các biến số trong nghiên cứu. Nghiên cứu viên hiểu rõ bản chất dữ liệu và nắm vững phương pháp thu nhập dữ liệu. Đối với mỗi loại thông số, chỉ sử dụng thống nhất 1 thiết bị cân đo. Nhập số liệu, phân tích và xử lý thống kê bằng phần mềm Minitab 18.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu tiến hành đảm bảo tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu Y học và được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh thông qua.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01/2016 đến tháng 06/2020 chúng tôi thu nhận được 109 bệnh nhân viêm gan virus C mạn được chỉ định dùng các thuốc DAA và được đưa vào nghiên cứu.

Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Đặc điểm dịch tễ học và cận lâm sàng được thể hiện trong Bảng 1. Tuổi trong dân số nghiên cứu của chúng tôi là $58,3 \pm 12,6$. Trong 109 bệnh nhân, có 39 (35,8%) là nam và nữ có tỷ lệ cao hơn nhiều với 70 (64,2%) bệnh nhân. Ba bệnh đồng mắc thường gặp là gan nhiễm mỡ, viêm gan virus B mạn và viêm gan do rượu (11,0%; 5,5% và 1,8%). Kiểu gen HCV gặp trong nghiên cứu nhiều nhất là týp 6 (47,7%), tiếp đến là týp 1 (35,8%), týp 2 và không xác định kiểu gen chiếm tỷ lệ thấp (10,1% và 6,4%).

Trong các mức độ xơ hoá gan, phần lớn của nhóm nghiên cứu là không xơ hoá (F0 - F1) có tỷ lệ 74,3%. Phác đồ Sofosbuvir/Ledipasvir được sử dụng nhiều nhất (52,3%). Đáp ứng virus nhanh (RVR) đạt được ở 85,3% bệnh nhân, tuy nhiên tất cả bệnh nhân đều đạt được đáp ứng virus bền vững (100%).

Bảng 1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

| Giá trị | Tổng (n = 109) |
|---|--------------------|
| Tuổi (năm) (TB \pm ĐLC*) | 58,3 \pm 12,6 |
| Giới tính [n (%)] | |
| Nam | 39 (35,8%) |
| Nữ | 70 (64,2%) |
| Bệnh đồng mắc [n (%)] | |
| Gan nhiễm mỡ | 12 (11,0%) |
| Viêm gan virus B mạn | 6 (5,5%) |
| Viêm gan do rượu | 2 (1,8%) |
| Kiểu gen [n (%)] | |
| Týp 1 | 39 (35,8%) |
| Týp 2 | 11 (10,1%) |
| Týp 6 | 52 (47,7%) |
| Không xác định | 7 (6,4%) |
| Mức độ xơ gan [n (%)] | |
| Không xơ gan | 81 (74,3%) |
| Xơ hóa | 2 (1,8%) |
| Xơ gan còn bù | 21 (19,3%) |
| Xơ gan mất bù | 5 (4,6%) |
| HCV RNA (log ₁₀ IU/ml) (Trung vị - KTPV) | 5,95 (4,97 - 6,79) |
| ALT (U/L) (Trung vị - KTPV**) | 45 (26,5 - 67) |
| AST (U/L) (Trung vị - KTPV) | 45,3 (30,5 - 70) |
| GGT (U/L) (Trung vị - KTPV) | 51 (28 - 96,5) |
| Phác đồ điều trị [n (%)] | |
| Sofosbuvir/Ledipasvir | 57 (52,3%) |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 32 (29,4%) |
| Sofosbuvir/Daclatasvir | 18 (16,5%) |
| Elbasvir/Grazoprevir | 2 (1,8%) |
| Hiệu quả điều trị [n (%)] | |
| Đáp ứng virus nhanh (RVR) | 93 (85,3%) |
| Đáp ứng virus bền vững (SVR) | 109 (100%) |

*TB \pm ĐLC: Trung bình \pm Độ lệch chuẩn;

**KTPV: Khoảng tứ phân vị

Hiệu quả cải thiện số lượng tiểu cầu của thuốc kháng virus trực tiếp ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn

Số lượng tiểu cầu trước khi điều trị (T0): số lượng tiểu cầu (Trung vị - KTPV) được xét nghiệm trước khi bắt đầu điều trị theo từng phác đồ DAA: sofosbuvir/ledipasvir 202 (158,5 - 258,5); sofosbuvir/velpatasvir 193,5 (135,8 - 230,5); sofosbuvir/daclatasvir 188 (145-246,5); grazoprevir/elbasvir 102 (89 - 115).

Số lượng tiểu cầu sau khi dùng thuốc 4

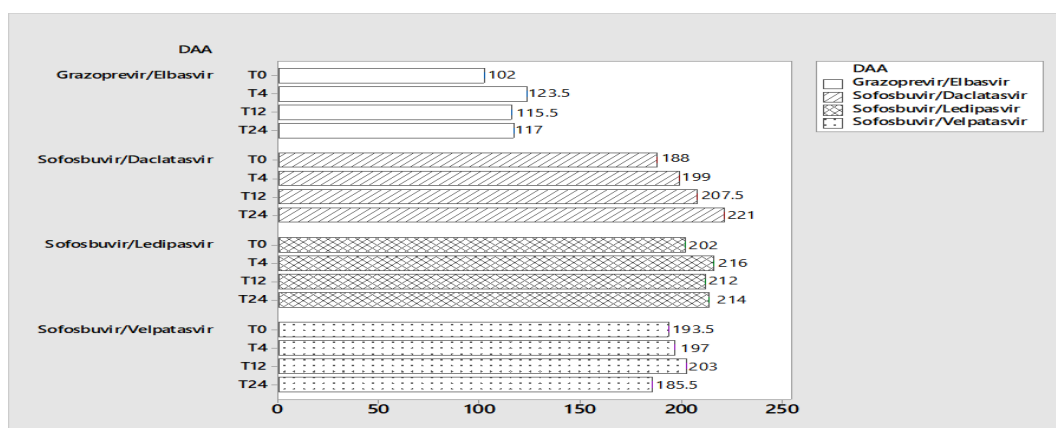
tuần (T4): số lượng tiểu cầu (Trung vị - KTPV) được xét nghiệm sau khi dùng thuốc 4 tuần theo từng phác đồ DAA: sofosbuvir/ledipasvir 216 (167 - 273,5); sofosbuvir/velpatasvir 197 (144,5-230,8); sofosbuvir/daclatasvir 199 (158 - 261); grazoprevir/elbasvir 123,5 (113 - 134).

Số lượng tiểu cầu khi kết thúc điều trị (T12): số lượng tiểu cầu (Trung vị - KTPV) được xét nghiệm khi kết thúc điều trị theo từng phác đồ DAA: sofosbuvir/ledipasvir 212 (169 - 266); sofosbuvir/velpatasvir 203 (141,8-252,8);

sofosbuvir/daclatasvir 207,5 (150-274,3); grazoprevir/elbasvir 115,5 (87 - 144).

Số lượng tiểu cầu sau khi kết thúc điều trị 12 tuần (T24): số lượng tiểu cầu (Trung vị - KTPV) được xét nghiệm khi kết thúc điều trị theo từng phác đồ DAA: sofosbuvir/ledipasvir 214 (161,5 - 260); sofosbuvir/velpatasvir 185,5 (149,5 - 240,3); sofosbuvir/daclatasvir 221 (144 - 305,3); grazoprevir/elbasvir 117 (108 - 126).

So sánh về số lượng tiểu cầu trước, trong và sau khi điều trị của các phác đồ DAA được thể hiện trong Biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Số lượng tiểu cầu trước, trong và sau khi điều trị của các phác đồ

IV. BÀN LUẬN

Có khoảng 64% đến 76% bệnh nhân xơ hóa và xơ gan liên quan đến nhiễm HCV mạn có biểu hiện giảm tiểu cầu. Giảm tiểu cầu có liên quan chặt chẽ với mức độ xơ hóa gan do mức thrombopoietin thấp. Giảm tiểu cầu cũng có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh và tử vong do xơ gan cao hơn. Do đó, điều trị sớm nhiễm HCV trước khi xuất hiện giảm tiểu cầu là cần thiết [4]. Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn dao động từ 0,16% đến 45,4%, hầu hết các nghiên cứu báo cáo tỷ lệ này > 20% [5]. Một số nghiên cứu cho thấy số lượng tiểu cầu đã tăng lên đáng kể ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn sau khi điều trị DAA thành công. Sự cải thiện đáng kể về tiểu cầu được xác định khi số lượng tiểu cầu tăng hơn 10% so với số lượng ban đầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã thu nhận được 109 hồ sơ bệnh án bệnh nhân viêm gan virus C mạn, được chỉ định dùng 1 trong 4 phác đồ DAA và có đầy đủ giá trị cận lâm sàng cần thiết.

Đa số bệnh nhân là nữ giới (64,2%), độ tuổi trung bình trong mẫu nghiên cứu là 58,3 ± 12,6. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lý Thị Kim Dung (2016) trên 282 bệnh án của bệnh

nhân viêm gan virus C mạn [6]. Tỷ lệ bệnh nhân bị xơ gan trước khi điều trị là 23,9%, trong đó xơ gan mất bù chiếm 4,6%.

Phác đồ grazoprevir/elbasvir làm tăng số lượng tiểu cầu sau 4 tuần điều trị 21,5 G/L (17,4%), 12 tuần 13,5 G/L (11,7%), 24 tuần 15 G/L (12,8%). Điều trị DAA làm tăng đáng kể số lượng tiểu cầu sớm nhất là 4 tuần sau khi điều trị, mức tăng này vẫn tiếp tục duy trì sau khi kết thúc điều trị 12 tuần, nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Chen Y. C. và cộng sự (2020) (> 10% so với ban đầu) [5].

Phác đồ sofosbuvir/daclatasvir làm tăng số lượng tiểu cầu sau 4 tuần điều trị 11 G/L (5,5%), 12 tuần 19,5 G/L (9,4%), 24 tuần 33 G/L (14,9%).

Phác đồ sofosbuvir/ledipasvir làm tăng số lượng tiểu cầu sau 4 tuần điều trị 14 G/L (6,5%), 12 tuần 10 G/L (4,7%), 24 tuần 12 G/L (5,6%), nghiên cứu của chúng tôi tuy có tỷ lệ tăng số lượng tiểu cầu thấp hơn báo cáo của Alcazer V. và cộng sự (2018), nhưng Alcazer V. chỉ báo cáo trên 1 bệnh nhân nhiễm HCV bị giảm tiểu cầu nghiêm trọng [7].

Phác đồ sofosbuvir/velpatasvir làm tăng số lượng tiểu cầu sau 4 tuần điều trị 3,5 G/L (1,8%), 12 tuần 9,5 G/L (4,7%), tuy nhiên sau

24 tuần số lượng tiểu cầu giảm 8 G/L (4,3%), trong nghiên cứu của Gayam V. và cộng sự số lượng tiểu cầu giảm 8%.

Sự cải thiện số lượng tiểu cầu sau khi điều trị DAA còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như mức thrombopoietin ban đầu theo nghiên cứu của Chen Y. C.[3]; gan nhiễm mỡ trung bình hoặc nặng có liên quan đáng kể đến việc cải thiện số lượng tiểu cầu theo nghiên cứu của Chen Y. C. [5]; sự thay đổi số lượng tiểu cầu sau khi đạt SVR có liên quan đến sự thay đổi thể tích gan trong nghiên cứu của Seko Y. [8].

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, số lượng tiểu cầu tổng thể đã tăng lên đáng kể ở bệnh nhân nhiễm HCV được điều trị bằng DAA. Cả 4 phác đồ DAA đều giúp số lượng tiểu cầu được cải thiện sớm sau 4 tuần điều trị và mức tăng này vẫn tiếp tục sau 12 tuần điều trị. Phác đồ grazoprevir/elbasvir, sofosbuvir/daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir vẫn giữ được mức tăng số lượng tiểu cầu sau khi đạt SVR. Phác đồ sofosbuvir/velpatasvir có số lượng tiểu cầu giảm sau khi đạt SVR, nguyên nhân giảm cần được nghiên cứu thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan virus C (Ban hành kèm theo Quyết định số 5012/QĐ-BYT ngày 20/09/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế). 2016
2. **Hoofnagle J. H. (1997)**. Hepatitis C: the clinical

spectrum of disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 26(3 Suppl 1), pp. 15S–20S.

3. **Chen Y. C., Ko P. H., Lee C. C., Tseng C. W., & Tseng K. C. (2021)**. Baseline thrombopoietin level is associated with platelet count improvement in thrombocytopenic chronic hepatitis C patients after successful direct-acting antiviral agent therapy. *BMC gastroenterology*, 21(1), 30.
4. **Gayam V., Mandal A. K., Khalid M., Mukhtar O., Gill A., Garlapati P., Khalid M., & Mansour M. (2018)**. Sofosbuvir Based Regimens in the Treatment of Chronic Hepatitis C with Compensated Liver Cirrhosis in Community Care Setting. *International journal of hepatology*. 2018. 4136253.
5. **Chen Y. C., Tseng C. W., & Tseng K. C. (2020)**. Rapid platelet count improvement in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia receiving direct-acting antiviral agents. *Medicine*, 99(19), e20156.
6. **Lý Thị Kim Dung**. Khảo sát tình hình sử dụng và hiệu quả điều trị viêm gan siêu vi C mạn của thuốc kháng virus trực tiếp tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM. Luận văn thạc sĩ dược học, Trường Đại Học Y Dược TP. HCM. 2017.
7. **Alcazer V., Mialhes P., Ramière C., Charre C. & Cotte L. (2018)**. Early sofosbuvir-ledipasvir treatment for acute HCV infection induced severe immune thrombocytopenia - a case report. *BMC infectious diseases*. 18(1), 682.
8. **Seko Y., Moriuchi M., Takahashi A., Okishio S., Kataoka S., Okuda K., Mizuno N., Takemura M., Taketani H., Umemura A., Nishikawa T., Yamauchi K., & Itoh Y. (2020)**. The Association between the Platelet Count and Liver Volume in Compensated Cirrhosis Patients after the Eradication of Hepatitis C virus by Direct-acting Antivirals. *Internal medicine* (Tokyo, Japan), 59(15), 1811–1817.

THIẾT LẬP MẪU MÁU GIẢ ĐỊNH CHỨA VI KHUẨN STAPHYLOCOCCUS AUREUS DÙNG TRONG NGOẠI KIỂM

Hà Mạnh Tuấn*, Nguyễn Thị Thu Diễm**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Thiết lập mẫu máu giả định chứa *S. aureus* sử dụng cho chương trình ngoại kiểm chất lượng vi sinh đạt độ đồng nhất và ổn định theo ISO 17043:2011. **Phương pháp:** Nghiên cứu thực nghiệm. Đánh giá tốc độ tăng trưởng của và *S. aureus* trong môi trường máu giả định có và không có acid boric và natrifomat. Xác định nồng độ acid boric và

natrifomat phù hợp. Thử nghiệm sản xuất bộ mẫu máu giả định chứa cơ chất nutrient broth, máu cừu, acid boric và natrifomat theo nồng độ đã xác định. Sử dụng phép kiểm T-Student và One-way ANOVA đánh giá tính đồng nhất, tính ổn định bộ mẫu máu giả định đã sản xuất. **Kết quả:** Sử dụng acid boric và natrifomat duy trì nồng độ *S. aureus* trong mẫu (máu cừu, nutrient broth) hiệu quả hơn so với không sử dụng. Nồng độ acid boric 8% và natrifomat 4% là phù hợp với sản xuất mẫu máu giả định vi khuẩn đích là *S.aureus*. Bộ mẫu sản xuất chứa vi khuẩn đích *S. aureus* đạt tính đồng nhất với $F_{thực nghiệm} = 0,911 < F_{lý thuyết} = 3,02$, ổn định trong 17 ngày. **Kết luận:** Qua nghiên cứu, sử dụng acid boric- natrifomat làm chất bảo quản trong môi trường máu giả định là phù hợp. Thiết lập thành công bộ mẫu máu giả định *S. aureus* sử dụng cho chương trình ngoại kiểm vi sinh theo tiêu

*Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học Tp. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Hà Mạnh Tuấn

Email: hamanhtuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.2.2021

Ngày duyệt bài: 5.3.2021