

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đề tài luận án: Nghiên cứu đáp ứng xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus C mạn kiểu gen 1, 6 điều trị bằng sofosbuvir phối hợp ledipasvir.

Chuyên ngành: Nội khoa Mã số: 9720107 Khóa: 2017

Họ và tên Nghiên cứu sinh: **TRẦN NGUYỄN ÁI THANH**

Người hướng dẫn khoa học: **GS.TS TRẦN VĂN HUY**

Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

### **Những đóng góp mới của đề tài:**

Kết quả nghiên cứu đóng góp thêm bằng chứng về hiệu quả, độ an toàn của phác đồ sofosbuvir phối hợp ledipasvir về lâm sàng, sinh hóa, virus:

- Các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn rất thường gặp trước điều trị với tỷ lệ là 60,2% và 45,4%, các triệu chứng này giảm nhiều tại thời điểm kết thúc điều trị và duy trì sau đó.

- Nồng độ AST và ALT giảm về giá trị bình thường tại thời điểm kết thúc điều trị và không thay đổi có ý nghĩa tại tuần 12 và tuần 24 sau kết thúc điều trị.

- Tỷ lệ đáp ứng virus bền vững là 99,1%.

- Các tác dụng phụ của thuốc không đáng kể, bao gồm: chóng mặt, buồn nôn, chán ăn và đau đầu.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy vai trò của Fibroscan và FIB-4 trong theo dõi cải thiện xơ hóa gan trong điều trị viêm gan virus C mạn. Ngoài ra, chúng tôi cũng xác định các yếu tố có ảnh hưởng đến cải thiện xơ hóa gan sau điều trị kháng virus ở đối tượng viêm gan virus C mạn để có kế hoạch can thiệp cần thiết:

- Xơ hóa gan đánh giá bằng Fibroscan giảm có ý nghĩa thống kê so với ban đầu và giữa các thời điểm theo dõi, từ 11,7 kPa trước điều trị còn 10,2 kPa khi kết thúc điều trị và tuần 12 sau kết thúc điều trị là 9,6 kPa. Tại thời điểm tuần 24 sau kết thúc điều trị thì chỉ số xơ hóa gan còn 8,9 kPa.

- Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện xơ hóa gan đo bằng Fibroscan tăng dần qua các thời điểm, tỷ lệ giảm cấp phân độ xơ hóa gan tại thời điểm kết thúc điều trị là 27,8%, tăng lên 37% tại tuần 24 sau kết thúc điều trị ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ không thay đổi cấp và có tiến triển xơ hóa lần lượt là 51,9% và 11,1%.

- Ở nhóm xơ gan, trước điều trị là 24,1%, tại thời điểm kết thúc điều trị là 18,5% và tại thời điểm tuần 24 sau kết thúc điều trị giảm xuống còn 16,7%.

- FIB-4 trước điều trị có giá trị trung bình là 2,39 và giảm xuống tại thời điểm kết thúc điều trị còn 1,70 và duy trì ở 1,72 tại tuần 12 và 24 sau kết thúc điều trị. Tỷ lệ nhóm F0-F1 ( $< 1,45$ ) tại thời điểm trước điều trị là 38,0%, và tăng lên 71,3% tại thời điểm tuần 24 sau kết thúc điều trị.

- Các yếu tố có liên quan đến đáp ứng xơ hóa gan bao gồm: béo phì, nồng độ AST, độ xơ hóa ban đầu ( $p < 0,05$ ).

Nghiên cứu cũng cung cấp thêm thông tin về trên nhóm bệnh nhân có kiểu gan 6 là kiểu gen ít gặp trên thế giới; cung cấp thông tin về đáp ứng xơ hóa gan sau điều trị và nhất là các thông tin về các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng đáp ứng xơ hóa gan.

### **Ý nghĩa thực tiễn của đề tài:**

Kết quả nghiên cứu góp phần khuyến cáo có thể chọn lựa phác đồ kháng virus trực tiếp cụ thể là sofosbuvir phối hợp ledipasvir vì tính hiệu quả và an toàn của nó. Các thông số đáp ứng cụ thể giúp các nhà lâm sàng có thêm bằng chứng để bệnh nhân an tâm và tuân thủ điều trị.

Khuyến cáo đánh giá độ xơ hóa gan trước và sau điều trị phác đồ sofosbuvir phối hợp ledipasvir bằng đo độ đàn hồi gan và FIB-4, giúp có kế hoạch điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân có các yếu tố liên quan dự báo cải thiện xơ hóa chậm để tối ưu hiệu quả điều trị.

Thừa Thiên Huế, ngày 25 tháng 6 năm 2022

**Xác nhận của hướng dẫn khoa học**

**Nghiên cứu sinh**

**GS.TS Trần Văn Huy**

**Trần Nguyễn Ái Thanh**

## NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Thesis Title: Changes in liver fibrosis among patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 6 treated with the combination therapy of sofosbuvir and ledipasvir.

Specialty: Internal Medicine Code: 9720107 Class: 2017

PhD candidate full name: **Tran Nguyen Ai Thanh**

Scientific Supervisor: **Professor Tran Van Huy**

Academic Department: University of Medicine and Pharmacy, Hue University

### **New contributions of the study:**

Research results contribute more evidence on the effectiveness and safety of SOF/LDV regimen in clinical, biochemical, virological and liver fibrosis improvements:

- Symptoms of fatigue (60.2%), anorexia (45.4%) were common before treatment and reduced at end of treatment timepoints.

- The median values of AST and ALT at points of end of treatment reached the normal range and stable at 12 and 24 weeks after end of treatment.

- The rate of sustained virological response was 99.1%.

- The most common side effects were dizziness, headache.

The result also shows the role of Fibroscan and FIB-4 in assessing liver fibrosis improvement during chronic hepatitis C treatment. Besides that, we identify factors impact to liver fibrosis improvement after virus resistance among CHC patients for further treatment protocol:

- The degree of fibrosis measured by Fibroscan decreased over time, from 11.7 kPa before treatment to 10.2 kPa at EOT, 9.6 kPa at week 12 after EOT and 8.9 kPa at week 24 after EOT.

- The degree of improvement of fibrosis measured by Fibroscan gradually increased over time, the rate of regression of fibrosis stage at EOT was 27.8%, then increased to 37% at week 24 after EOT ( $p < 0.05$ ). The rates of unchanged and progressed stage of fibrosis were 51.9% and 11.1%, respectively.

- The percentage of cirrhosis group was 24.1% before treatment, then decreased to 18.5% at EOT and 16.7% at week 24 after EOT.

- The average value of FIB-4 before treatment was 2.39 and this decreased to 1.70 at EOT, maintained at 1.72 at weeks 12 and 24 after EOT. The percentage of F0-F1 group ( $< 1.45$ ) at the time of pre-treatment was 38.0%, then increased to 55.6% at EOT and 71.3% at week 24 after EOT.

- Factors related to the change in liver fibrosis were: obesity, AST level and the initial degree of liver fibrosis ( $p < 0.05$ ).

Study has provided evidences on CHC patients genotype 6 which is rare; as well as providing information in liver fibrosis after treatment and factors impact the procedure.

### **Practical significance of the study:**

- The study results suggest DAA regimens, specifically SOF/LDV should be prioritized because of its effectiveness and safety. The evidences of treatment response through markers would be framework to increased satisfied and adherence rate of patients.

- It is recommended that the assessment of liver fibrosis should be performed before and after SOF/LDV regimen by measuring liver elastography and FIB-4, helping to plan supportive treatment for patients with factors predicting slow fibrosis improvement to optimize the treatment effectiveness.

**Confirmation of Scientific Supervisor**

**Professor Tran Van Huy**

*Thua Thien Hue, Date: June, 25th 2022*

**PhD Candidate**



**Tran Nguyen Ai Thanh**