1. **ĐẠI CƯƠNG**

Bệnh viêm gan vi rút C là bệnh truyền nhiễm do vi rút viêm gan C (HCV) gây ra. HCV có cấu trúc di truyền là sợi đơn RNA, thuộc họ Flaviviridae. HCV có 6 kiểu gen: 1, 2, 3, 4, 5, 6. Mỗi kiểu gen lại chia thành nhiều dưới nhóm như a, b,... Ở Việt Nam, các kiểu gen thường gặp là 1, 6, 2 và 3.

Tỷ lệ nhiễm HCV trên thế giới khoảng 1-3% dân số. HCV có thể gây viêm gan cấp, viêm gan mạn, tiến triển thành xơ gan, ung thư tế bào gan (HCC). HCV là một trong những căn nguyên hàng đầu gây bệnh gan mạn tính. Bệnh lây nhiễm qua đường máu, tình dục, mẹ truyền sang con.

1. **NGUYÊN NHÂN**
2. **CHẨN ĐOÁN**

**Triệu chứng**

***1.1. Lâm sàng***

- Phần lớn không có triệu chứng lâm sàng cho đến khi có biểu hiện xơ gan, đôi khi có mệt mỏi, chán ăn, đầy bụng, đau nhẹ hạ sườn phải, rối loạn tiêu hóa, đau cơ;

- Có thể gặp vàng da nhẹ, kín đáo;

- Có thể có các biểu hiện ngoài gan như: đau khớp, viêm khớp, tóc dễ gãy rụng, Cryoglobulinemia (globulin lạnh trong máu), đau cơ, bệnh cơ tim, viêm cầu thận tăng sinh màng, ...

***1.2. Cận lâm sàng***

- Anti-HCV: là xét nghiệm dùng để sàng lọc nhiễm HCV, nhất là ở những người có nguy cơ cao (tiêm chích ma túy, tiền sử truyền máu, quan hệ tình dục không an toàn, quan hệ đồng tính nam, lọc máu chu kỳ, xăm trổ, ghép tạng, trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HCV)...

- HCV RNA: là xét nghiệm để xác định người bệnh đang nhiễm HCV. Tất cả người có anti-HCV dương tính cần được làm xét nghiệm HCV RNA.

- Xác định kiểu gen (genotype) của HCV: giúp lựa chọn phác đồ phù hợp và tiên lượng đáp ứng điều trị.

- Đánh giá xơ hóa gan đối với viêm gan vi rút C mạn giúp xác định giai đoạn xơ hóa gan. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan bao gồm: sinh thiết gan và các phương pháp đánh giá không xâm nhập như: chỉ số APRI, FIB-4, Fibroscan, ARFI, Fibro test,...*(Phụ lục 1).*

- Đánh giá xơ gan còn bù, mất bù dựa vào lâm sàng và xét nghiệm (Phân loại xơ gan theo Child-Pugh)

- Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa và chức năng gan, sàng lọc ung thư gan bao gồm: công thức máu/số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin, INR, AST, ALT, albumin, bilirubin, AFP, siêu âm gan,...

**2. Chẩn đoán xác định**

***2.1. Viêm gan vi rút C cấp***

- Thời gian nhiễm HCV dưới 6 tháng.

- Có tiền sử phơi nhiễm với nguồn bệnh

- Biểu hiện lâm sàng kín đáo hoặc có thể có biểu hiện của viêm gan cấp: mệt, vàng mắt, vàng da,...

- AST, ALT thường tăng.

- HCV RNA: dương tính sau 2 tuần phơi nhiễm.

- Anti-HCV có thể âm tính trong vài tuần đầu hoặc dương tính sau 8 - 12 tuần phơi nhiễm.

\* Chẩn đoán nhiễm HCV cấp khi (1) có chuyển đảo anti-HCV từ âm tính sang dương tính hay (2) anti-HCV âm tính nhưng HCV RNA dương tính.

***2.2. Viêm gan vi rút C mạn***

- Thời gian nhiễm HCV > 6 tháng.

- Có hoặc không có biểu hiện lâm sàng.

- Anti-HCV dương tính và HCV RNA dương tính hoặc HCV core-Ag dương tính.

- Không có/hoặc có xơ hóa gan, xơ gan *(Phụ lục 1)*.

***2.3. Viêm gan vi rút C ở trẻ em***

- Trẻ em < 18 tháng tuổi: xét nghiệm HCV RNA lúc trẻ 6 tháng và 12 tháng. Trẻ được chẩn đoán là nhiễm HCV khi có ít nhất hai lần HCV RNA dương tính

- Trẻ em trên 18 tháng tuổi được chẩn đoán nhiễm HCV khi anti-HCV dương tính và HCV RNA dương tính.

**3. Xác định các bệnh lý đi kèm**

Người bệnh viêm gan vi rút C cần được xét nghiệm kiểm tra tình trạng đồng nhiễm vi rút viêm gan B, D, E, A, viêm gan tự miễn, viêm gan do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, nhiễm HIV, đái tháo đường, bệnh lý tuyến giáp...

1. **ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C**

**1. Điều trị viêm gan vi rút C cấp:**Khoảng 15-45% người bệnh nhiễm HCV cấp có thể tự khỏi

- Điều trị hỗ trợ: nghỉ ngơi và điều trị triệu chứng.

- Điều trị đặc hiệu:

+ Không khuyến cáo điều trị người bệnh nhiễm HCV cấp.

+ Xem xét điều trị khi người bệnh có những biểu hiện bệnh nặng hơn, đe dọa tính mạng. Nên theo dõi HCV RNA ít nhất 12 tuần sau chẩn đoán, trước khi bắt đầu điều trị để xác định khả năng thải trừ vi rút tự nhiên: nếu HCV RNA dương tính sau 12 tuần theo dõi, điều trị bằng các thuốc kháng vi rút trực tiếp (DAAs) như viêm gan vi rút C mạn.

**2. Điều trị viêm gan vi rút C mạn tính**

***2.1. Mục tiêu điều trị***

- Loại trừ HCV ra khỏi cơ thể người bệnh (đạt được đáp ứng vi rút bền vững: tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện (< 15 IU/ml) ở tuần thứ 12 sau khi kết thúc điều trị, gọi là ***SVR 12***. Tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện ở tuần thứ 24 sau khi kết thúc điều trị: ***SVR 24***được dùng khi người bệnh sử dụng phác đồ điều trị có Peg-interferon).

- Phòng ngừa các biến chứng về gan và các bệnh ngoài gan liên quan đến HCV bao gồm viêm gan tiến triển, xơ hóa gan, xơ gan, ung thư gan nguyên phát, biểu hiện ngoài gan nặng và tử vong.

- Dự phòng lây nhiễm HCV trong cộng đồng.

***2.2. Các thuốc điều trị***

**Bảng 1. Các thuốc điều trị viêm gan vi rút C**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tên thuốc** | **Dạng bào chế** | **Liều dùng** |
| **Peginterferon(PegIFN)  a 2a** | Bơm dung dịch 0,5ml chứa 180 mg, 135 mg, 90 mg | 180mg/lần/tuần, tiêm dưới da bụng, 12-24 tuần (giảm liều nếu có tác dụng bất lợi) |
| **Peginterferon (PegIFN) a 2b** | Lọ bột hoặc bơm tiêm chứa 100 mg, 80 mg, 50mg | 1,5 mg/kg/lần/tuần, tiêm dưới da bụng, 12-24 tuần (giảm liều nếu có tác dụng bất lợi) |
| **Ribavirin (RBV)** | Viên nang 200, viên nén 400 và 500mg | 1000 mg cho người dưới 75kg; 1200mg cho người trên 75kg; uống hàng ngày trong 12, 24 tuần tùy phác đồ (giảm liều nếu có tác dụng bất lợi) |
| **Sofosbuvir (SOF)** | Viên nén 400mg | 1 viên/ngày, uống, buổi sáng (không sử dụng cho người bệnh có mức lọc cầu thận <30ml/phút/1,73m2). |
| **Daclatasvir (DCV)** | Viên nén 30mg, 60mg | 1 viên/ngày, uống, buổi sáng |
| **Sofosbuvir/ Ledipasvir (LDV)** | Viên nén chứa 400mg SOF /90mg LDV | 1 viên/ngày, uống, buổi sáng,tránh các thuốc kháng a xít |
| **Sofosbuvir/ Velpatasvir (VEL)** | Viên nén chứa 400mg SOF /100mg VEL | 1 viên/ngày, uống, buổi sáng |
| **Paritaprevir (PTV)/ Ombitasvir (OBV)/ Ritonavir** | Viên nén chứa: 75mg PTV/12,5mgOBV/ 50mg ritonavir | 2 viên/ngày, uống, buổi sáng, uống trong bữa ăn |
| **Dasabuvir (DSV)** | Viên nén 250mg | 2 viên/ngày, uống, 1 viên buổi sáng, 1 viên buổi chiều, uống trong bữa ăn. |
| **Simeprevir (SMV)** | Viên nang 150 mg | 1 viên/ngày, uống trong bữa ăn |
| **Grazoprevir**  **(GZR)/elbasvir**  **(EBR)** | Viên nén chứa Grazoprevir 100mg /elbasvir 50mg | 1 viên/ngày |

***2.3. Chuẩn bị điều trị***

- Người bệnh cần được khám lâm sàng toàn diện và làm các xét nghiệm *(phụ lục 2)*. Đối với phụ nữ trong tuổi sinh sản hoặc nghi ngờ có thai cần xét nghiệm thử thai định tính.

- Tư vấn cho người bệnh:

+ Về đường lây nhiễm HCV để phòng lây nhiễm cho cộng đồng và dự phòng tái nhiễm.

+ Về các biến chứng của bệnh viêm gan vi rút C và khả năng tái nhiễm mới.

+ Về tác hại và nên tránh các thức uống có cồn (rượu bia)

+ Về các phác đồ điều trị: hiệu quả, các tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị

+ Về khả năng sinh quái thai của các thuốc điều trị và hướng dẫn sử dụng các biện pháp tránh thai trong quá trình điều trị và 6 tháng sau điều trị đối với cả người bệnh và bạn tình.

+ Về lợi ích của tuân thủ điều trị.

***2.4. Chỉ định điều trị:***

***- Khi người bệnh có đủ các điều kiện: HCV RNA dương tính và anti-HCV dương tính***

- Dựa vào xét nghiệm kiểu gen, các chống chỉ định, tương tác thuốc và bệnh đi kèm để lựa chọn các phác đồ theo bảng 2 (cho người bệnh không xơ gan) và bảng 3 (cho người bệnh xơ gan còn bù) và bảng 4 (cho người bệnh xơ gan mất bù).

- Lựa chọn ban đầu là các phác đồ sử dụng các thuốc kháng vi rút trực tiếp (DAAs). Các phác đồ có Peg-IFN nên là lựa chọn thay thế.

- Trường hợp không xác định được kiểu gen thì sử dụng phác đồ điều trị được cho kiểu gen 6.

- Các phác đồ sử dụng DAAs thế hệ mới, chưa đề cập trong hướng dẫn này, có thể được xem xét, bổ sung dựa theo các hướng dẫn chuyên môn của tổ chức y tế thế giới và các hiệp hội Gan mật Châu Á Thái Bình Dương, Châu Âu, Châu Mỹ và theo các quy định liên quan đến sử dụng thuốc tại Việt Nam.

**Bảng 2. Phác đồ điều trị viêm gan vi rút C mạn trên người bệnh không xơ gan**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kiểugen** | **SOF/LDV** | **SOF + DCV** | **SOF+RBV** | **GZR/EBR** | **SOF/VEL** | **SMV + SOF** | **PTV/OBV /r + DSV** | **PTV/OBV/r** | **PegIFN + RBV+SOF** |  |
| **1a** | 12 tuần | 12 tuần | Không | 12 tuần | 12 tuần | 12 tuần | 12 tuần (+RBV) | Không | 12 tuần |  |
| **1b** | 12 tuần | 12 tuần | Không | 12 tuần | 12 tuần | 12 tuần | 12 tuần | Không | 12 tuần |  |
| **2** | Không | 12 tuần | 12 tuần | Không | 12 tuần | Không | Không | Không | 12 tuần |  |
| **3** | Không | 12 tuần | 24 tuần | Không | 12 tuần | Không | Không | Không | 12 tuần |  |
| **4** | 12 tuần | 12 tuần | Không | 12 tuần | 12 tuần | 12 tuần | Không | 12 tuần (+RBV) | 12 tuần |  |
| **5,6** | 12 tuần | 12 tuần | Không | Không | 12 tuần | Không | Không | Không | 12 tuần |  |

**Bảng 3. Phác đồ điều trị viêm gan vi rút C mạn trên người bệnh xơ gan còn bù (Child Pugh A)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kiểugen** | **SOF/LDV** | **SOF + DCV** | **SOF+RBV** | **GZR/EBR** | **SOF/VEL** | **SMV + SOF** | **PTV/OBV /r + DSV** | **PTV/OBV/r** | **PegIFN + RBV+SOF** |
| **1a** | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | Không | 12 tuần | 12 tuần | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | 24 tuần (+RBV) | Không | 12 tuần |
| **1b** | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | Không | 12 tuần | 12 tuần | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | 12 tuần(+RBV) | Không | 12 tuần |
| **2** | Không | 12 tuần | 16 - 20 tuần | Không | 12 tuần | Không | Không | Không | 12 tuần |
| **3** | Không | 24 tuần± RBV | Không | Không | 12 tuần | Không | Không | Không | 12 tuần |
| **4** | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | Không | 12 tuần | 12 tuần | 24 tuần  hoặc 12 tuần (+RBV) | Không | 24 tuần (+RBV) | 12 tuần |
| **5,6** | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | Không | Không | 12 tuần | Không | Không | Không | 12 tuần |

**Bảng 4. Phác đồ điều trị viêm gan virus C mạn cho người bệnh có xơ gan mất bù *(bao gồm suy gan vừa và nặng, Child Pugh B hoặc C)***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **SOF+RBV** | **SOF/LDV** | **SOF/DCV** | **SOF/VEL** |
| Kiểu gen 1,4,5,6 |  | 24 tuần  Hoặc 12 tuần (+RBV) | 24 tuần  hoặc 12 tuần (+RBV) | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) |
| Kiểu gen 2 | 16-20 tuần | Không | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) |
| Kiểu gen 3 |  | Không | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) |

***Lưu ý:***

*- Đối với phác đồ có sử dụng RBV thì khởi đầu với liều 600mg, tăng liều dần theo cân nặng nếu người bệnh dung nạp tốt.*

*- Điều trị DAAs trên người bệnh xơ gan mất bù cần được theo dõi tại cơ sở điều trị chuyên khoa/đa khoa tuyến tỉnh hoặc tuyến trung ương.*

***2.5. Chống chỉ định***

***a) Đối với phác đồ có các thuốc kháng vi rút trực tiếp (Direct acting antivirals-DAAs)***

- Chưa có khuyến cáo điều trị các thuốc DAAs cho người bệnh dưới 18 tuổi.

- Phụ nữ có thai.

***b) Đối với phác đồ có Peginterferon***

**- Chống chỉ định tuyệt đối:**

+ Dưới 2 tuổi.

+ Có thai hoặc không muốn sử dụng phương tiện tránh thai. Đang cho con bú.

+ Xơ gan mất bù.

+ Trầm cảm hoặc rối loạn tâm thần nặng không kiểm soát được.

+ Động kinh không kiểm soát được.

+ Người bệnh có bệnh gan tự miễn hoặc các bệnh tự miễn khác không kiểm soát được.

+ Bệnh lý tuyến giáp không được kiểm soát.

+ Đang mắc các bệnh nặng khác bao gồm cả các bệnh nhiễm trùng nặng.

+ Tăng huyết áp, suy tim đái tháo đường không kiểm soát được.

+ Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

+ Ghép tạng đặc (trừ gan).

**- Chống chỉ định tương đối:**

+ Có các chỉ số huyết học bất thường: Hemoglobin <13g/dL hoặc <12g/dL đối với phụ nữ; Bạch cầu đa nhân trung tính <1,5 G/L; Tiểu cầu < 90 G/L;

+ Creatinin huyết thanh >1,5 mg/dL (> 132 mg/L).

+ Bệnh về huyết sắc tố (hồng cầu hình liềm hoặc thalassaemia).

+ Bệnh mạch vành nặng.

+ Bệnh tuyến giáp không điều trị.

+ Viêm màng bồ đào, viêm võng mạc mắt, bệnh Glaucoma (Glôcôm).

***c) Đối với phác đồ có ribavirin***

**- Chống chỉ định tuyệt đối:**

+ Thiếu máu nặng (hemoglobin < 8,0 g/dL).

+ Phụ nữ có thai hoặc không muốn dùng các biện pháp tránh thai. Đang cho con bú.

+ Đang mắc các bệnh nặng khác bao gồm cả các bệnh nhiễm trùng nặng.

+ Suy tim không kiểm soát được.

+ Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

**- Chống chỉ định tương đối:**

+ Có xét nghiệm bất thường về huyết học: Hemoglobin <10g/dL; bạch cầu trung tính < 1,5 G/L; tiểu cầu < 90 G/L.

+ Creatinine huyết thanh > 1,5mg/dL (> 132 mg/L).

+ Bệnh về huyết sắc tố (bệnh hồng cầu hình liềm hoặc thalassemia).

+ Bệnh mạch vành nặng.

***2.6. Điều trị viêm gan vi rút C ở một số trường hợp đặc biệt***

***a) Trẻ em***

- Trẻ trên 3 tuổi có thể xem xét điều trị:

+ PegIFN a-2b 60 mg/m2 diện tích da/tuần + RBV 15mg/kg/ngày hoặc

+ PegINF a-2a 180 mg /1,73 m2 da/tuần + RBV 15mg/kg/ngày.

- Thời gian điều trị:

+ 48 tuần với kiểu gen 1 và 6

+ 24 tuần với kiểu gen 2 và 3

***b) Người bệnh viêm gan vi rút C đồng nhiễm HIV***

- Điều trị tương tự như người bệnh viêm gan vi rút C không nhiễm HIV, ưu tiên dùng phác đồ có DAAs *(Bảng 2, 3, 4).*

- Điều trị ARV trước cho đến khi CD4 > 200 tế bào/mm3 hoặc tải lượng HIV RNA dưới ngưỡng ức chế (<1000 bản sao/ml) thì bắt đầu chỉ định điều trị viêm gan vi rút C mạn tính.

- Không dùng phác đồ có ritonavir cho người bệnh chưa được điều trị ARV.

- Khi điều trị HIV và điều trị viêm gan vi rút C lưu ý tương tác thuốc giữa các thuốc DAAs và thuốc ARV *(Phụ lục 3).*

***c) Người bệnh đồng nhiễm HBV/HCV***

- Điều trị giống người bệnh viêm gan vi rút C.

- Nếu HBV DNA ≥ 2000UI/ml đối với người bệnh viêm gan vi rút B có HBeAg âm tính hoặc ≥ 20.000UI/ml đối với người bệnh viêm gan vi rút B có HBeAg dương tính thì phối hợp thêm thuốc kháng vi rút viêm gan B.

- Chú ý tương tác thuốc giữa LDV và TDF có thể tăng độc tính thận. Người bệnh cầnđược theo dõi chức năng thận thường xuyên nếu có sử dụng đồng thời 2 thuốc này. *(Phụ lục 3)*

***d) Người bệnh có bệnh thận mạn tính***

- Đánh giá mức độ suy thận dựa vào độ thanh thải Creatinin (CrCl):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| CrCl (ml/phút) | = | (140 - tuổi) x cân nặng (kg) |
| [creatinin/máu (mg%) x 72], nếu là nữ x 0,85 |

- Đổi đơn vị: mmol/L x 0,0113 = mg/dL = mg%

- Điều trị cho người bệnh có bệnh thận mạn tính theo bảng sau:

**Bảng 5. Điều trị viêm gan vi rút C ở người bệnh có bệnh thận mạn tính**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tình trạng** | **Xử trí** |
| CrCl 50-80 mL/phút | - Điều trị như với mức lọc cầu thận bình thường |
| CrCl 30-50 mL/phút | - Điều chỉnh liều PegIFN a-2a 180 mg/tuần, hoặc PegIFN a-2b 1 mg/kg/tuần và RBV 200-400mg/ngày với kiểu gen 2, 3, 6  - Sử dụng DAAs để điều trị như với mức lọc cầu thận bình thường: |
| CrCl  < 30 mL/phút và lọc máu chu kỳ | - Điều chỉnh liều PegIFN a-2a 135 mg/tuần, hoặc PegIFN a-2b 1 mg/kg/tuần và RBV 200 mg/ngày cho kiểu gen 2, 3, 6  - Chỉ sử dụng các DAAs:  + Elbasvir 50mg/Grazoprevir 100mg x 12 tuần cho kiểu gen 1, 4  + OBV/PTV/r+DSV x 12 tuần cho kiểu gen 1b  + OBV/PTV/r+DSV + RBV (200mg/ngày) cho kiểu gen 1a |
| Ghép thận | - Người bệnh đã ghép thận: không có chỉ định điều trị với interferon.  - Người bệnh chuẩn bị ghép thận: điều trị viêm gan C trước ghépthận. |

***e) Người bệnh đồng nhiễm lao/HCV***

- Điều trị lao tiến triển trước, khi ổn định thì điều trị viêm gan vi rút C.

- Điều trị giống người bệnh viêm gan vi rút C.

- Khi điều trị lao và điều trị viêm gan vi rút C lưu ý tương tác thuốc giữa các thuốc DAAs và rifampicin*(Phụ lục 3).*

**3. Theo dõi điều trị**

***3.1. Theo dõi tác dụng không mong muốn***

- Theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị viêm gan C, đặc biệt đối với người bệnh sử dụng phác đồ có PegIFN, ribavirin, điều trị các bệnh kèm theo. Các thuốc DAAs có một số tác dụng phụ nhẹ, thường tự khỏi.

- Đối với người bệnh đang sử dụng các thuốc khác cần lưu ý tương tác thuốc giữa thuốc đang sử dụng với thuốc điều trị viêm gan vi rút C*(Phụ lục 3).*

***3.2. Xử trí một số tác dụng phụ do PegIFN và ribavirin***

***a) Giảm bạch cầu***

- Số lượng bạch cầu <1,5G/L: giảm liều PegIFN a-2a còn 135 mg /tuần, giảm liều PegIFN a-2b còn 1 mg/kg/tuần, sau đó có thể giảm tiếp xuống 0,5 mg/kg/tuần. Có thể dùng G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor); số lượng bạch cầu < 1G/L: ngừng điều trị;

- Bạch cầu đa nhân trung tính < 0,75 G/L: giảm liều PegIFN a-2a còn 135 mg/tuần, PegIFN a-2b 1 mg/kg/tuần sau đó có thể giảm tiếp xuống 0,5 mg/kg/tuần. Có thể dùng G-CSF; Bạch cầu đa nhân trung tính < 0,5 G/L: ngừng điều trị.

***b) Thiếu máu***

*- Đối với người bệnh không có bệnh tim mạch:*

+ Hb < 10g/dL: giảm liều ribavirin từ 800- 1200 mg/ngày xuống 600 mg/ngày và có thể dùng thêm erythropoietin, darbepoietin.

+ Hb 8,5-10g/dL: giảm liều PegIFN và ribavirin 50% cho đến liều 200mg/ngày.

+ Hb <8,5g/dL: ngừng điều trị.

*- Đối với người bệnh có tiền sử bệnh tim mạch ổn định:* Giảm liều RBV nếu Hb giảm trên 2g/dL trong thời gian điều trị 4 tuần. Nếu sau 4 tuần giảm liều mà Hb < 2g/dL: ngừng điều trị RBV.

***c) Giảm tiểu cầu***

- Số lượng tiểu cầu < 50G/L: giảm liều PegIFN a-2a còn 90 mg /tuần, PeglFN a-2b: giảm liều còn 1 mg/kg/tuần, sau đó có thể giảm tiếp xuống 0,5 mg/kg/tuần.

- Số lượng tiểu cầu < 25G/L: ngừng điều trị.

***d) Trầm cảm:*** Cần ngừng ngay PegIFN nếu người bệnh bị trầm cảm nặng hoặc có ý định tự sát. Sử dụng thuốc chống trầm cảm sớm và hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa tâm thần.

***e) Người bệnh có rối loạn chức năng tuyến giáp:*** Theo dõi FT4, TSH và hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa nội tiết.

**3.3. Theo dõi đáp ứng điều trị viêm gan C mạn tính**

Trong quá trình điều trị cần theo dõi đáp ứng điều trị thông qua các xét nghiệm *(Phụ lục 3).*

***a) Điều trị khỏi:***

- Điều trị khỏi bệnh viêm gan vi rút C là khi người bệnh đạt đáp ứng vi rút bền vững sau 12 tuần kết thúc điều trị (đạt SVR 12). Cần theo dõi sau khi ngưng điều trị 24 tuần bằng xét nghiệm định lượng HCV RNA để bảo đảm người bệnh không bị tái phát.

- Theo dõi người bệnh sau khi điều trị khỏi:

+ Theo dõi biến chứng HCC (kể cả người bệnh chưa điều trị), đặc biệt ở người bệnh có độ xơ hóa gan từ F3 trở lên: bằng siêu âm bụng và AFP mỗi 3-6 tháng. Có thể xem xét sử dụng các xét nghiệm: AFP-L3, PIVKA-II để phát hiện sớm HCC.

+ Người bệnh có nguy cơ tái nhiễm HCV (tiêm chích ma túy) hoặc có tăng men gan trở lại: cần kiểm tra lại xét nghiệm định lượng HCV RNA để phát hiện bệnh tái phát hoặc nhiễm HCV mới.

***b) Điều trị lại đối với người bệnh thất bại điều trị***

Trường hợp thất bại điều trị là khi không đạt được đáp ứng vi rút bền vững ở tuần thứ 12 sau kết thúc điều trị (*Bảng 4*). Đối với các trường hợp thất bại điều trị, nên hội chẩn xin ý kiến chuyên gia để chọn lựa phác đồ thích hợp cho từng cá thể.

***c) Ngừng điều trị***

- Ngừng điều trị khi người bệnh có các tác dụng không mong muốn nặng, đe dọa tính mạng (đặc biệt đối với phác đồ có Peg IFN).

- Trường hợp kết quả định lượng HCV RNA trên ngưỡng tại tuần thứ 4 của quá trình điều trị thì cần xét nghiệm định lượng HCV RNA tại tuần thứ 8. Nếu HCV RNA tăng >10 lần (> 1 log10 IU/ml) ngừng điều trị với phác đồ đang sử dụng. Cần hội chẩn với các chuyên gia để xem xét chuyển đổi phác đồ điều trị khác hiệu quả hơn.

**Bảng 6. Phác đồ điều trị lại cho người bệnh thất bại điều trị**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Phác đồ điều trị thất bại** | **Phác đồ điều trị lại và thời gian điều trị** | | | |
| **Tên phác đồ thay thế** | **Không xơ gan** | **Xơ gan còn bù** | **Xơ gan mất bù** |
| **Kiểu gen 1** | | | | |
| PegIFN + RBV | SOF/LDV | 12 tuần | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | |
| SOF/VEL | 12 tuần | 12 tuần | 12 tuần (+RBV) |
| SOF+DCV | 12 tuần | 24 tuần (± RBV) | |
| GZR/EBR | 12 tuần | 12 tuần | Không sử dụng |
| SMV+SOF | 12 tuần | 24 tuần | Không sử dụng |
| OBV/PTV/r+DSV | 12 tuần- kiểugen 1b | Không sử dụng | |
| OBV/PTV/r+DSV+RBV | 12 tuần- kiểu gen 1a | 12 tuần- kiểu gen 1b  24 tuần- kiểu gen 1a | Không sử dụng |
| SOF + RBV ±PeglFN | SOF/LDV | 12 tuần (+RBV) | 24 tuần (+RBV) | |
| SOF/VEL | 12 tuần | 12 tuần (+RBV) | |
| PeglFN + RBV với telaprevir hoặc boceprevirhoặc SMV | SOF+DCV | 12 tuần | 24 tuần (±RBV) | |
| SOF/LDV | 12 tuần | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | |
| SOF/VEL | 12 tuần | 12 tuần (+RBV) | |
| GZR/EBR | 12 tuần (+RBV) | 12 tuần (+RBV) | Không sử dụng |
| SMV + SOF | SOF+DCV | 12 tuần +RBV; 24 tuần +RBV nếu xơ hóa F3 hoặc xơ gan | | |
| SOF/LDV | 12 tuần +RBV; 24 tuần +RBV nếu xơ hóa F3 hoặc xơ gan | | |
| SOF/VEL | 12 tuần | 12 tuần (+RBV) | |
| **Kiểu gen 2** | | | | |
| PegIFN + RBV | SOF+DCV | 12 tuần | 24 tuần | |
| SOF/VEL | 12 tuần | 12 tuần (+RBV) | |
| SOF + RBV | SOF+DCV ± RBV | 24 tuần | | |
| Peg-IFN+ RBV +SOF | 12 tuần | 12 tuần | Không sử dụng |
| SOF/VEL | 12 tuần | 12 tuần (+RBV) | |
| **Kiểu gen 3** | | | | |
| PegIFN + RBV | SOF+DCV | 12 tuần | 24 tuần (±RBV) | |
| Peg-IFN+ RBV +SOF | 12 tuần | 24 tuần | Không sử dụng |
| SOF/VEL | 12 tuần | 12 tuần (+ RBV) | |
| SOF + RBV | SOF+DCV + RBV | 24 tuần | 24 tuần | |
| Peg-IFN+ RBV +SOF | 12 tuần | 12 tuần | Không sử dụng |
| SOF/VEL +RBV | 12 tuần | | |
| **Kiểu gen 4** | | | | |
| PegIFN + RBV | SOF/LDV | 12 tuần | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | |
| OBV/PTV/r++RBV | 12 tuần | 12 tuần | |
| Peg-IFN+ RBV +SOF | 12 tuần | 12 tuần | Không sử dụng |
| GZR/EBR | 12 tuần | 12 tuần | Không sử dụng |
| SOF +DCV | 12 tuần | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | |
| SOF/VEL | 12 tuần | 12 tuần | |
| **Kiểu gen 5 và 6** | | | | |
| PeglFN + RBV | SOF/LDV | 12 tuần +RBV | | |
| SOF+DCV | 12 tuần | 24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV) | |
| Peg-IFN+ RBV +SOF | 12 tuần | 12 tuần | Không sử dụng |
| SOF/VEL | 12 tuần | | |

*Lưu ý: Các trường hợp thất bại điều trị với các phác đồ chưa đề cập trong Bảng 6, việc lựa chọn phác đồ điều trị lại phải có ý kiến hội chẩn với chuyên gia trong từng trường hợp cụ thể.*

1. **TIÊU CHUẨN NHẬP VIỆN**
2. **TIÊN LƯỢNG BIẾN CHỨNG**
3. **PHÒNG BỆNH**
4. **TÀI LIỆU THAM KHẢO**
5. **PHỤ LỤC**

**PHỤ LỤC 1**ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN BẰNG SINH THIẾT GAN VÀ CÁC BIỆN PHÁP KHÔNG XÂM NHẬP

|  |  |
| --- | --- |
| **1. Bảng điểm Metavir** | **2. FibroScan** |
| F0-Không xơ hóa. | F0: 1-5 kPa |
| F1-Xơ hóa khoảng cửa không có vách ngăn | F1: 5-7 kPa |
| F2-Xơ hóa khoảng cửa với vài vách ngăn | F2: 7,1-9,5 kPa |
| F3-Nhiều vách ngăn nhưng chưa có xơ gan | F3: 9,6-12,5 kPa |
| F4- xơ gan. | F4: >12,5 kPa |

**3. APRI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| APRI | = | AST của bệnh nhân x 100  /AST giới hạn trên mức bình thường theo phòng XN |
| Tiểu cầu (G/L) |

APRI < 0,5        : F0-F1

APRI 0,5 - 1,0    : F2

APRI 1,0 - 2      : F3

APRI >2            : F4

(AST giới hạn trên mức bình thường theo phòng XN: thường bằng 40 UI/L)

**4. FIB-4 (Fibrosis -4)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| FlB-4 | = | Tuổi (năm) x ALT (U/L) |
| Tiểu cầu(G/L) x https://thuvienphapluat.vn/doc2htm/00322718_files/image001.gif |

FIB-4: < 1,45                 : F0-F1

FlB-4: 1,45 - 3,25           : đánh giá thêm bằng Fibroscan

FIB > 3,25                     : F2-F4

**5. Phân loại xơ gan theo Child-Pugh**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nội dung** | **Điểm số** | | |
| 1 | 2 | 3 |
| Bilirubin toàn phần mg/dL (mmol/L) | < 2 (< 34) | 2-3 (34-50) | > 3 (> 50) |
| Albumin huyết thanh g/L (mmol/L) | > 35 (> 507) | 28-35 (406-507) | < 28 (< 406) |
| INR hoặc Thời gian Prothrombine (giây: s) | < 1,7 | 1,71-2,30 | > 2,30 |
| < 4 | 4-6 | > 6 |
| Cổ trướng | Không | Nhẹ/trung bình (đáp ứng với lợi tiểu) | Nặng (Không đáp ứng với thuốc lợi tiểu) |
| Hội chứng não gan | Không | Mức độ I-II (hoặc có thể kiểm soát với thuốc) | Mức độ III-IV (hoặckhông phục hồi) |

Phân loại: Mức độ A: 5-6 điểm, mức độ B: 7-9 điểm; Mức độ C: 10-15 điểm

Xơ gan mất bù: Child Pugh B hoặc C.

**PHỤ LỤC 2**CÁC XÉT NGHIỆM CẦN THEO DÕI TRƯỚC, TRONG VÀ SAU ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C MẠN

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **PegIFN + RBV + SOF** | | | | | | **DAA+RBV** | | | | | **DAA** | | | | |
|  | CTM, chức năng gan, thận | Chức  Năng  tuyếngiáp | Siêu âm bụng, Xquang phổi,   điện tâm đồ, AFP | Đánh giá xơ hóa gan (phương pháp không xâm nhập) | HCVRNA | HBsAg, HIV, kiểu gen HCV | CTM,chức năng gan, thận | Siêu âm bụng,AFP | Đánh giá xơ hóa gan  (phương pháp không xâm nhập) | HCVRNA\* | HIV, HBsAg, kiểu gen HCV | CTM,chức năng gan, thận | Siêu âm bụng,AFP | Đánh giá xơ hóa gan  (phương pháp không xâm nhập) | HCVRNA\* | HIV, HBsAg, kiểu gen HCV |
| Trước điều trị | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Tuần 4 | X | X |  |  | X |  | X |  |  | X |  | X |  |  | X |  |
| Tuần 8 | X |  |  |  | X\* |  | X |  |  | X\* |  |  |  |  | x\* |  |
| Tuần 12 | X | X | X |  |  |  | X | X |  |  |  | X | X |  |  |  |
| 12 tuần sau khi kết thúc điều  trị | X | X | X |  | X |  | X | X | X | X |  | X | X | X | X |  |
| 24tuần sau khi kết thúc điều trị |  | X |  | X | X |  |  | X |  |  |  |  | X |  |  |  |

*\* Trường hợp HCV RNA trên ngưỡng phát hiện tại tuần thứ 4 của điều trị, cần làm HCV RNA tại tuần thứ 8. Nến HCV RNA tăng trên 1log10IU/ml: phải ngừng điều trị*

*- Đối với các trường hợp cần kéo dài thời gian điều trị đến 24 tuần, cần xét nghiệm công thức máu, các chức năng gan, thận mỗi 4 tuần và xét nghiệm HCV RNA định lượng khi kết thúc điều trị ở tuần thứ 24.*

*- Chuyển gửi mẫu máu hoặc bệnh nhân lên tuyến trên để xác định kiểu gen trước khi điều trị đối với cơ sở y tế chưa làm được xét nghiệm này*

**PHỤ LỤC 3**TƯƠNG TÁC GIỮA THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C VÀ CÁC THUỐC KHÁC

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Thuốc** | **Thuốc kết hợp** | **Ảnh hưởng khi kết hợp** | **Khuyến cáo xử trí** |
| PegIFN/RBV | AZT | Tăng nguy cơ thiếu máu | Thay thế AZT bằng ARV khác |
| Sofosbuvir(SOF) | Amiodarone | Làm chậm nhịp tim | Chỉ sử dụng amiodarone khikhông sẵn có thuốc thay thế và theo dõi chặt chẽ |
| Các thuốc kích thích CYP3A: thuốc chống co giật (phenobacbital, phenotoin, carbamazepine, oxcarbazepin); rifampicin, tipranavir | Giảm nồng độ SOF,ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV | Không sử dụng SOF cùng với thuốc chống co giật, rifampicin  Không sử dụng SOF cùng với tipranavir |
| Ledipasvir(LDV) | TDF  TDF + PI/r | Tăng độc tính đối với thận | Theo dõi mức lọc cầu thận, không sử dụng LDV cùng TDF nếu mức lọc cầu thận <60ml/phút. Sử dụng LDV cùng TDF+PI/r phải theo dõiđộc tính của TDF lên thận |
| Các thuốc giảm acid | Giảm hấp thu LDV do đó giảm nồng độ của LDV | Uống SOF/LDV cách thuốckháng acid 4 giờ, cách giờhoặc cùng giờ thuốc đối kháng thụ thể H2; cùng giờ với thuốc ức chế proton |
| Daclatasvir (DCV) | Các thuốc kích thíchCYP3A như thuốc chống co giật (phenobacbital, phenotoin, carbamazepine, oxcarbazepin); rifampicin, ARV (EFV, NVP) | Giảm nồng độ DCV do đó giảm hiệu quả điều trị HCV | Không sử dụng DCV cùng các thuốc chống co giật, rifampicin.  Tăng liều DCV lên 90 mg/ngày khi điều trị người bệnh nhiễm HIV đang điều trị phác đồ có các thuốc kích thích CYP3A như EFV. |
| Sử dụng SOF/LDV với các thuốc ức chế CYP3A (clarythomycin, itraconazole, ketoconazole, ATV/r) | Tăng nồng độ DCV. | Giảm liều DCV xuống 30 mg/ngày khi điều trị ngườibệnh nhiễm HIV đang điều trị phác đồ ARV có ATV/r và các thuốc ức chế CYP3A khác |
| Velpatasvir (VEL) | Các thuốc giảm acid | Giảm nồng độ VEL | Uống SOF/VEL cách thuốc kháng acid 4 giờ, cách 12 giờ hoặc cùng giờ thuốc đối kháng thụ thể H2; uống cùng với ăn và trước 4 giờ khi uống omeprazole |
| Amiodarone | Làm chậm nhịp tim | Không dùng đồng thời. Trường hợp bắt buộc thì cần theo dõi chặt chẽ |
| Digoxin | Tăng nồng độ digoxin | Giảm liều digoxin 50%, theodõi sát điện tâm đồ và nhịptim |
| **Chống ung thư**  topotecan  **Chống co giật:**  carbamazepine  phenytoin  phenobarbital  oxcarbazepine  **Kháng mycobacterials:**  rifabutin  rifampicin  rifapentine | Tăng nồng độtopotecan, giảm nồng độ SOF/VEL | Không dùng đồng thời |
| Efavirenz, nepirapine,etravirine | Giảm nồng độ VEL | Không dùng đồng thời |
| Tenofovir (TDF) | Tăng nồng độ TDF | Theo dõi sát chức năng thận |
| tipranavir/ritonavir | giảm nồng độ SOF/VEL | Không dùng đồng thời |
| Rosuvastatinatorvastatin | Tăng nồng độ rosuvastatin và atorvastatin | Tăng nguy cơ bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, không dùng rosuvastatin quá 10mg. Theo dõi chặt chẽ tình trạng tiêu cơ |
| Paritaprevir (PTV)/  Ombitasvir (OBV)/ Ritonavir (r) | Các thuốc kích thích CYP3A: thuốc chống co giật (phenobacbital, phenotoin,carbamazepine); rifampicin,... | Giảm nồng độ OBV + PTV/r +DSV do đó giảm hiệu quả điều trị HCV | Không sử dụng OBV + PTV/r +DSV với các thuốc kích thích CYP3A; |
| Triazolam và midazolam | Tăng tác dụng phụ của Triazolam và midazolam | Không sử dụng OBV + PTV/r +DSV với triazolam và midazolam uống. |
| Thuốc tránh thai đường uống có ethinyl estradiol | Có thể làm tăng ALT | Không sử dụng OBV + PTV/r +DSV với thuốc tránh thai có ethinyl estradiol |
| Darunavir, EFV, NVP, LPV/r, rilpivirin, tipranavir, etravirine, cobicistat, | Giảm nồng độ OBV/ PTV/r +DSV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV | Không sử dụng OBV + PTV/r +DSV với darunavir, EFV, NVP, LPV/r, rilpivirin, tipranavir, etravirine, cobicistat,  OBV + PTV/r có hoặc khôngcó DSV không nên sử dụngcho người bệnh không điều trị ARV do nguy cơ kháng ritronavir |
| Dasabuvir (DSV) | Thuốc kích thích CYP3A (thuốc chống co giật, rifampicin, thuốc ARV nhóm NNRTI,) | Giảm nồng độ DSV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV | Không sử dụng DSV cùng các thuốc kích thích CYP3A (thuốc chống co giật, rifampicin, thuốc ARV nhóm NNRTI,) |
| Gemfibrozil. | Tăng nồng độ DSV | Không sử dụng DSV cùng gemfibrozil. |
| Simprevir (SMV) | các thuốc kích thích CYP3A (rimfampicin, hầu hết thuốc chống co giật) | Giảm nồng độ SMV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV, | Không sử dụng đồng thời SMV với các thuốc kích thích CYP3A |
| Các thuốc ức chế CYP3A (clarythomycin, ketoconazole, ritronavir) | Tăng nồng độ SMV | Không sử dụng đồng thời SMV với các thuốc ức chế CYP3A |
| SMV tương tác với nhiều thuốc ARV | Giảm nồng độ SMV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV | Không nên sử dụng SMV với NVP, EFV, PI/r, delavirdine, etravirine, cobicistat. |
| Elbasvir (EBR)/ Grazoprevir (GZR) | Elbasvir/gazoprevir tương tác với các thuốc kích thích CYP3A ở gan (rifampicin, hầu hết các thuốc chống co giật,…) | Giảm nồng độ elbasvir/gazoprevir ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV. | Không sử dụng đồng thời elbasvir/gazoprevir với các thuốc kích thích CYP3A |
| Tương tác với các thuốc ức chế CYP3A (clarythomycin, ketoconazole, ritronavir) | Tăng nồng độ elbasvir/gazoprevir | Không sử dụng đồng thời elbasvir/gazoprevir với các thuốc ức chế CYP3A |
| EFV, etravirine, nevirapine. | Giảm nồng độ Elbasvir/Gazoprevir | Không sử dụng đồng thời elbasvir/gazoprevir với EFV, ATV, LPV, darunavir, tipranavir |
| ATV, darunavir, LPV, tipranavir | Có thể gây tăng ALT do tăng nồng độ grazoprevir |

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |