

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA LAMIVUDINE TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN DO VIRUS VIÊM GAN B

Trần Văn Huy¹, Nguyễn Hoài Phong²

(1) Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Lớp Cao học Nội 2010-2012

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Quan niệm về điều trị nguyên nhân ở bệnh nhân xơ gan gần đây có nhiều thay đổi, nhiều nghiên cứu bước đầu cho thấy điều trị bằng các thuốc kháng virus cho thấy sự cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng, sinh hóa và virus. Đề tài “*Nghiên cứu hiệu quả của lamivudine trên bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B*” nhằm mục tiêu đánh giá kết quả điều trị Lamivudine ở bệnh nhân xơ gan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Các bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ 2010-2011; số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 41. Phương tiện điều trị: Lamivudine 100mg/ngày. **Kết quả:** Tỷ lệ HBV DNA âm tính sau 3, 6, 12 tháng điều trị lần lượt là 58,53%, 68,29% và 87,80%. Trong nhóm 28 bệnh nhân có HBeAg (+) được điều trị lamivudine tỷ lệ HBeAg âm tính tăng theo thời gian điều trị, sau 12 tháng có tới 57,14% HBeAg âm tính. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh cũng tăng theo thời gian điều trị. Sau 12 tháng có 35,71% bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBe. Chỉ số CP giảm có ý nghĩa từ $9,62 \pm 3,1$ xuống còn $7,28 \pm 3,42$ sau 6 tháng và $7,05 \pm 3,5$ sau 12 tháng. Tỷ lệ các biến chứng xơ gan trong nhóm điều trị thấp. **Kết luận:** Lamivudine tỏ ra có hiệu quả và an toàn ở các bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B.

Abstract:

EFFICACY OF LAMIVUDINE IN PATIENTS WITH HBV- RELATED HEPATIC CIRRHOSIS

Tran Van Huy¹, Nguyen Hoai Phong²

(1) Department of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Postgraduated Class-Course 2012-2012, Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: The recent studies concerning antiviral therapy in HBV-related cirrhosis showed the promising results. This study is aimed at assessing efficacy of lamivudine in patients with HBV-related cirrhosis. **Patients and methods:** 41 patients with HBsAg positive-cirrhosis and evidence of viral replication were enrolled in the study. Lamivudine is given 100 mg per day and the follow-up is 12 months. **Results:** The rates of HBV DNA undetectable were 58.53%, 68.29% and 87.80% after 36.6 and 12 months, respectively. The rate of HBeAg loss and HBeAg seroconversion were 57.14% and 35.71%. Child-Pugh scores decreased significantly after 6 and 12 months. The complications of cirrhosis were infrequent. **Conclusion:** Lamivudine appeared effective and safe in HBV-related hepatic cirrhosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là biến chứng rất phổ biến do nhiều bệnh gan khác nhau gây nên, phổ biến nhất là xơ gan do viêm gan virus B. Riêng tại Việt Nam theo nhiều nghiên cứu cho thấy nguyên nhân chiếm hàng đầu là virus viêm gan B với tỷ lệ khoảng 50% [5]. Trước kia người ta cho rằng ở giai đoạn xơ gan thì virus viêm gan B không nhân lên nữa. Do đó, việc điều trị nguyên nhân là không thể thực hiện được ở giai đoạn xơ gan. Hiện nay, với những tiến bộ về sinh học phân tử cho thấy rằng ngay cả ở giai đoạn xơ gan vẫn thấy có sự nhân lên của virus và có mối liên quan với các biến chứng của xơ gan [35].

Các nghiên cứu ban đầu đã cho thấy điều trị bằng các thuốc kháng virus cho thấy sự cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng, sinh hóa và virus, mở ra hướng nghiên cứu mới trong điều trị xơ gan do viêm gan B [12]. Tuy nhiên, ở Việt Nam vẫn chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Đề tài “Nghiên cứu hiệu quả của lamivudine trên bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B nhằm mục tiêu *Đánh giá kết quả điều trị Lamivudine ở bệnh nhân xơ gan*”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ 1/2010-12/2011; số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 41.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Hội chứng tăng áp cửa và suy tế bào gan trên lâm sàng, sinh hóa và siêu âm
- HBsAg (+) ; HBV DNA > 10^4 copy/ml; Chưa dùng thuốc kháng virus

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Nghiện rượu mạn; Anti HCV (+); Kháng

thể kháng nhân (+); Không có dùng thuốc có hại cho gan trong 6 tháng trước đó

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

- **Khám lâm sàng:** Hỏi bệnh sử, khám thực thể phát hiện các triệu chứng về xơ gan cũng như các tác dụng ngoại ý của thuốc nếu có. Khám và ghi nhận về mặt lâm sàng được thực hiện khi bệnh nhân đến khám lần đầu và mỗi 3 tháng 1 lần.

- **Cận lâm sàng:**

▪ **Men Transaminase:** Đo hoạt độ enzyme SGOT, SGPT huyết thanh bằng kỹ thuật đo động học enzyme, máy Hitachi 717, thực hiện tại Bộ môn Sinh hóa, Đại học Y Dược Huế.

▪ **HBsAg và HBeAg:** Bằng kỹ thuật ELISA, kit Hepanostika của Organon, thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch-SLB.

▪ **HBV DNA:** Định lượng, kỹ thuật PCR. Bộ kit chiết tách theo phương pháp Boom, bộ sinh phẩm PCR của Công ty Nam Khoa (TP HCM)

▪ **Các xét nghiệm khác:** Billirubin toàn phần, trực tiếp, gián tiếp; tỉ Prothrombin, Urea, Creatinin...

▪ **Siêu âm gan**

- **Đánh giá kết quả điều trị:** về mặt sinh hóa, virus, chức năng gan, biến chứng

2.2.3. Phương tiện điều trị: Lamivudine 100mg/ngày

Các phương tiện điều trị chung: tiết thực hạn chế muối, lợi tiểu, kháng sinh...

2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu: Dùng phần mềm EpiTable thuộc chương trình EPI INFO 6,04 của WHO. Sự khác biệt giữa các tỷ lệ được đánh giá bởi phép kiểm chi bình phương. $p < 0,05$ được đánh giá là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ

3.1. Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

Số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: n = 41

Bảng 3.1. Phân bố theo phân độ Child-Pugh (CP)

Nhóm CP	n	%
CP A	8	19,52
CP B	15	36,58
CP C	18	43,90
TỔNG	41	100

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có CP C là cao nhất chiếm 43,9%.

- Tỷ lệ HBeAg (+) trong nhóm xơ gan: 28/41 = 68,29%

3.2. Hiệu quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng virus học

Bảng 3.2. Đáp ứng HBV DNA trong quá trình điều trị

HBV DNA (-)	3 tháng	6 tháng	12 tháng
n	24	28	36
Tỷ lệ (%)	58,53	68,29	87,80
P	< 0,001		

Nhận xét: LAM làm giảm nhanh HBV DNA sau 3 tháng (58,53), sau 12 tháng điều trị là 87,80%.

Bảng 3.3. Đáp ứng HBeAg trong quá trình điều trị (trong nhóm 28 bệnh nhân HBeAg (+))

HBeAg (-)	3 tháng	6 tháng	12 tháng
n	5	12	16
Tỷ lệ (%)	17,85	42,85	57,14
P	0,0096		

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có HBeAg âm tính trong quá trình điều trị gia tăng theo thời gian, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$)

Bảng 3.4. Chuyển đổi huyết thanh HBeAg (trong nhóm HBeAg (+))

HBeAg (-) và Anti-HBe (+)	3 tháng	6 tháng	12 tháng
MT1	2	5	10
Tỷ lệ (%)	7,14	17,85	35,71
P	0,026		

Nhận xét: Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBe là 35,71% sau 1 năm.

3.2.2. Theo dõi men gan và chức năng gan trong quá trình điều trị

Bảng 3.5. Biến đổi nồng độ SGPT sau điều trị

Thời gian	LAM		P
	X	SD	
Trước điều trị	109,62	43,10	< 0,001
Sau 3 tháng	69,15	42,12	
Sau 6 tháng	42,28	34,42	<0,001
Sau 12 tháng	40,05	33,50	<0,001

Nhận xét: ($p < 0,001$)

Bảng 3.6. Chỉ số Child-Pugh trong quá trình điều trị

Thời gian	LAM		P
	X	SD	
Trước điều trị	9,62	3,10	0,178
Sau 3 tháng	9,15	4,12	
Sau 6 tháng	7,28	3,42	< 0,001
Sau 12 tháng	7,05	3,50	< 0,001
P	< 0,001		

Nhận xét: Sau 6, 12 tháng, chỉ số CP giảm có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.7. Tỷ lệ một số biến chứng thường gặp trong quá trình điều trị

Biến chứng	LAM	
	n	%
Viêm phúc mạc tiên phát	2	4,87
Xuất huyết tiêu hóa	5	12,19
Hôn mê gan	3	7,31
Giảm Natri máu	6	14,53
Hội chứng gan thận	1	2,43
Ung thư gan	2	4,87

Nhận xét: Tỷ lệ các biến chứng trong quá trình điều trị thấp

4. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị Lamivudine ở bệnh nhân xơ gan

Điều trị xơ gan sau viêm gan B hiện nay vẫn còn gặp nhiều khó khăn, nhất là xơ gan ở giai đoạn mất bù. Tiên lượng bệnh còn rất nặng, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống sót trên 5 năm ở các bệnh nhân xơ gan mất bù có HBeAg (+) và HBeAg (-) lần lượt là 0% và 28% [12].

Các tiến bộ gần đây về bệnh học, điều trị kháng virus đã làm thay đổi nhiều trong quan niệm điều trị xơ gan. Quan niệm cho rằng điều trị nguyên nhân ở giai đoạn xơ gan đã hình thành là không cần thiết đã không còn chính xác. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh một sự cải thiện đáng kể về lâm sàng, chức năng gan và đặc biệt là mô bệnh học ở

các bệnh nhân xơ gan do virus B khi điều trị kháng virus [8], [12].

Một trong các yếu tố nguy cơ chính cho sự tiến triển của xơ gan là mức độ nhân lên của virus thông qua nồng độ HBV DNA trong huyết thanh cao hoặc HBeAg (+).

Lamivudine là chất tương tự pyrimidine có tác dụng ức chế men sao chép ngược HBV-DNA. Nó làm giảm sự nhân đôi của HBV, bình thường hóa men gan và giảm viêm và xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả của lamivudine trên bệnh nhân xơ gan còn bù và mất bù. Hiệu quả được xác định thông qua tiêu chí giảm/mất HBV DNA, chuyển đổi huyết thanh HBeAg, giảm mức độ nặng của bệnh gan cũng như tính an toàn của nó [28], [33].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ HBV DNA âm tính sau 3 tháng điều trị là 58,53%, sau 6 tháng điều trị là 68,29%, sau 12 tháng là 87,80%. Theo nghiên cứu của Fontana và cộng sự hơn 80% bệnh nhân giảm HBV DNA đến mức không phát hiện được trong thời gian 8 tuần [11]. Nghiên cứu của Di Marco và cộng sự trên 50 bệnh nhân xơ gan sử dụng lamivudine cũng cho thấy 84,7% đạt được mức HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 6 tháng điều trị, 13,3% giảm $>3 \log_{10}$.

Trong nhóm 28 bệnh nhân có HBeAg (+) được điều trị lamivudine tỷ lệ HBeAg âm tính tăng theo thời gian điều trị ($p<0,001$). Ở thời điểm 12 tháng có tới 16/28 (57,14%) HBeAg âm tính. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh cũng tăng theo thời gian điều trị. Sau 12 tháng có 35,71% bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBe.

Theo nghiên cứu của Fontana RJ và cộng sự cho thấy có 35% bệnh nhân mất HBeAg và 20% bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBe [9].

Về đáp ứng của men gan, chúng tôi nhận thấy nồng độ trung bình SGPT giảm nhanh sau 3 tháng, sau 12 tháng giảm còn $40,05 \pm 33,05$ so với $109,62 \pm 43,10$ trước khi điều trị.

Tuy nhiên, mục tiêu cần thiết nhất cần đạt được là đem lại sự cải thiện về thời gian sống và chất lượng sống của các bệnh nhân xơ gan mất bù thể hiện qua chỉ số Child-Pugh và các biến chứng lâm sàng. Trong quá trình theo dõi chỉ số CP của nhóm điều trị lamivudine, chúng tôi nhận thấy chỉ số CP không giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị, nhưng sau 6 tháng chỉ số này giảm đáng kể từ $9,62 \pm 3,1$ xuống còn $7,28 \pm 3,42$ sau 6 tháng và $7,05 \pm 3,5$ sau 12 tháng ($p<0,01$).

Theo nghiên cứu của Kapoor D và cộng sự cho thấy thang điểm CP giảm từ 8,3 xuống 6,7 sau thời gian điều trị lamivudine trung bình là 18 tháng [16]. Còn trong nghiên cứu của Villeneuve JP và cộng sự trên 35 bệnh nhân chỉ số CP giảm từ $10,3 \pm 0,4$ xuống còn $7,5 \pm 0,5$ ($p<0,05$) sau 9 tháng điều trị [40]. Manolakopoulos và cộng sự đã đánh giá hiệu quả lâu dài khi điều trị lamivudine trên bệnh nhân xơ gan mất bù HBeAg âm tính/HBV DNA dương tính. Sự cải thiện rõ về mật lâm sàng được xác định qua việc giảm ít nhất 2 điểm trong thang điểm Child-Pugh ở 23 trong 30 bệnh nhân (76,6%) so với 0 trong 30 bệnh nhân ở nhóm chứng sau thời gian điều trị trung bình là $20,6 \pm 2,1$ tháng [25].

Ngoài ra, qua khảo sát những bệnh nhân được điều trị lamivudin trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ các biến chứng xơ gan trong nhóm điều trị thấp ($<10\%$).

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ HBV DNA âm tính sau 3, 6, 12 tháng điều trị lần lượt là 58,53%, 68,29% và 87,80%.

Trong nhóm 28 bệnh nhân có HBeAg (+) được điều trị lamivudine tỷ lệ HBeAg âm tính tăng theo thời gian điều trị, sau 12 tháng có tới 57,14% HBeAg âm tính.

Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh cũng tăng theo thời gian điều trị. Sau 12 tháng có 35,71% bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBe.

Chỉ số CP không giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị, nhưng sau 6 tháng chỉ số này giảm đáng kể từ $9,62 \pm 3,1$ xuống còn $7,28 \pm 3,42$ sau 6 tháng và $7,05 \pm 3,5$ sau 12 tháng.

Tỉ lệ các biến chứng xơ gan trong nhóm điều trị thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chu C Hussain M, Lok A (2003), "Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier spontaneous seroconversion than hepatitis B virus genotype C", *Gastroenterology*, 122, pp. 1756–1762.
2. Chương Trần Xuân, Diễm Trần Thị Minh,

- Nguyễn Ngọc Minh (2006), “Nghiên cứu tình hình nhiễm và một số đặc điểm về kiểu gen của virus viêm gan B tại tỉnh Thừa Thiên Huế”, *Y học Thực hành*, 545, pp. 88-93.
3. De Jongh FE Janssen HL, de Man RA, Hop WCJ, Schalm SW, Van Blankenstein M (1992), “Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver”, *gastroenterology*, 103, pp. 1630–1635.
 4. Di Marco V, Di Stefano R, Ferraro D, et al (2005), “HBV-DNA suppression and disease course in HBV cirrhosis patients on long-term lamivudine therapy”, *Antivir Ther*, 10(3), pp. 431-9.
 5. Dung Lê Thị Kim (2001), “Khảo sát tỷ lệ HBsAg trên bệnh nhân xơ gan”, *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học*, 14-15 tháng 6-2001, pp. 70-75.
 6. EASL (2009), “EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B”, *J. Hepatol*, 50(2), pp. 227–242
 7. Fattovich G (2003), “Natural history and prognosis of hepatitis B”, *Semin Liver Dis* 23(1), pp. 47-58.
 8. Fontana RJ (2003), “Management of patients with decompensated HBV cirrhosis”, *Semin Liver Dis*.
 9. Fontana RJ, Hann HL, Perrillo RP, et al (2002), “Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy”, *gastroenterology*, 123, pp. 719–727.
 10. Fontana RJ Hann HL, Perrillo RP, et al (2002), “Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy”, *gastroenterology*, 123, pp. 719–727.
 11. Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, et al (2002), “Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B”, *liver transplant*, 8, pp. 433–439.
 12. Fung SK, Lok ASF (2005), “Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis”, *Journal of hepatology*, 42, pp. s54-s64.
 13. Haché C, Villeneuve JP (2006), “Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis”, *EXpert Opin Pharmacother*, 7(13), pp. 1835-43.
 14. Haché C Villeneuve JP (2006), “Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis”, *EXpert Opin Pharmacother*, 7(13), pp. 1835-43.
 15. Ikeda K (2004), “Current status of treatment for HBV-related cirrhosis”, *Nihon Rinsho*, 62 Suppl 8, pp. 358-62.
 16. Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, et al (2000), “Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis”, *J Hepatol*, 33(308-312).
 17. Kapoor D Guptan RC, Wakil SM, et al (2000), “Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis”, *J Hepatol*, 33(308-312).
 18. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al (2009), “Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function”, *Hepatology*, 50(6), pp. 2001–2006.
 19. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al (2001), “Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy”, *Hepatology*, 33, pp. 1527–1532.
 20. Liaw JF (2008), “APASL guideline for HBV management”, *Hepatol Int*, 2, pp. 263-283.
 21. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al (2008), “2-Year GLOBE Trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B”, *Gastroenterology*.
 22. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al (2010), “Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease”, *Hepatology*.
 23. Lin X, Robinson NJ, Thursz M, et al (2005), “Chronic hepatitis B virus infection in the

- Asia-Pacific region and Africa: review of disease progression", *J Gastroenterol Hepatol*, 20(6), pp. 833-43.
24. Lok AS, McMahon BJ (2009), "Chronic hepatitis B", *Hepatology*, 50(3), pp. 661-698.
 25. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, et al (2004), "Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection", *Am J Gastroenterol*, 99, pp. 57-63.
 26. Nikolaidis N, Vassiliadis T, Giouleme O, et al (2005), "Effect of lamivudine treatment in patients with decompensated cirrhosis due to anti-HBe positive/HBeAg-negative chronic hepatitis B", *Clin Transplant*, 19(3), pp. 321-6.
 27. Perrillo R, C Tamburro, Regenstein F, et al (1995), "Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus", *GASTROENTEROLOGY*, 109(3), pp. 908-916.
 28. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al (2001), "A multi-center United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B", *Hepatology*, 33, pp. 424-432.
 29. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al (2001), "A multi-center United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B", *Hepatology*, 33, pp. 424-432.
 30. Phiệt Phạm Hoàng, Khuon Viseth, Trung Truong Bá (2002), "Điều trị lamivudin ở bệnh nhân xơ gan mất bù do siêu vi gan B", *Tạp chí thông tin y dược*, số đặc san chuyên đề bệnh gan mật-2002, pp. 103-108.
 31. Schiff E, et al (2007), "Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine resistant hepatitis B: final long-term results", *liver transplant*, 13, pp. 349-360.
 32. Seo YS, Jung FS, Kim JH, et al (2010), "Lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus related decompensated liver cirrhosis", *journal of hepatology*, 50, pp. abstract 550A.
 33. Yao FY, Bass NM (2000), "Lamivudine treatment in patients with se-verely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection", *J Hepatol*, 33, pp. 301.
 34. Yao FY, Bass NM (2000), "Lamivudine treatment in patients with se-verely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection", *J Hepatol*, 33, pp. 301.
 35. Yuan HJ, Yuen MF, D Ka-Ho Wong, et al (2005), "The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B", *J Viral Hepat*, 12(4), pp. 373-9.
 36. Chu C. M., Liaw Y. F. (2006), "Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment", *Semin Liver Dis*, 26(2), pp. 142-52.
 37. Hoofnagle J. H., Di Bisceglie A. M., Waggoner J. G., et al (1993), "Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B", *Gastroenterology*, 104(4), pp. 1116-21.
 38. Hui A. Y., Chan H. L., Leung N. W., et al (2002), "Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation", *J Clin Gastroenterol*, 34(5), pp. 569-72.
 39. Jules L. Dienstag (2008), "Hepatitis B Virus Infection", *N Engl J Med*, 359, pp. 1486-500.
 40. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al (2000), "Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B", *Hepatology*, 31(1), pp. 207-10.