NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG LÂM SÀNG, SINH HÓA VÀ VIRUS SAU 12 THÁNG ĐIỀU TRỊ TENOFOVIR TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN TÍNH

Trần Văn Huy, Nguyễn Hoài Phong
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả bước đầu của tenofovir trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính về biến đổi lâm sàng, biến đổi men ALT, chuyển đổi huyết thanh HBeAg và biến đổi HBV DNA sau 12 tháng. Khảo sát tỷ lệ bùng phát virus và tác dụng phụ của tenofovir. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu tiến cứu, mở, không đối chứng. Đối tượng: Các bệnh nhân viêm gan B mạn điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 11/2010- 8/2012. Số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: 75. Tiêu chuẩn chọn bệnh: HBsAg(+) 2 lần cách nhau tối thiểu 6 tháng; Hoạt tính ALT trên 2 lần giới hạn trên bình thường; Chưa dùng thuốc kháng HBV. **Kết quả:** Tỷ lệ bình thường hóa ALT là 77,3% sau 6 tháng, 89,3% sau 12 tháng. Tỷ lệ mất HBeAg là 22% sau 6 tháng và 68,3% sau 12 tháng. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg thành Anti HBe là 12,2% sau 6 tháng và 29,3% sau 12 tháng. Tỷ lệ HBV DNA âm tính sau 12 tháng là 84%. Tỷ lệ tác dụng phụ thấp và chưa phát hiện bùng phát virus. **Kết luận:** Tenofovir là một thuốc điều trị viêm gan virus B mạn tính với hiệu quả cao và dung nạp tốt.

Từ khóa: *viêm gan B mạn, tenofovir*

Abstract

CLINICAL, BIOCHEMICAL AND VIRAL RESPONSES AFTER 12 MONTH-TENOFOVIR TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Tran Van Huy, Nguyen Hoai Phong
Hue University of Medicine and Pharmacy

Objectives: To evaluate the initial results of tenofovir in chronic hepatitis B patients with clinical change, rate of ALT change, HBeAg seroconversion and HBV DNA change after 12 months and determine virus break throught rate and side effects of tenofovir. **Subjects and Methods**: prospective study, open label, uncontrolled. Subjects: 75 Patients with chronic hepatitis B were enrolled in this study, treated with tenofovir in 12 months at Hue Medical University Hospital from 11/2010 to 8/2012. **Results**: The rate of ALT normalization is 77.3% after 6 months, 89.3% after 12 months. HBeAg loss rate is 22% after 6 months and 68.3% after 12 months. HBeAg seroconversion rate is 12.2% after 6 months and 29.3% after 12 months. HBV DNA-negative rate after 12 months is 84%. Low rate of side effects and not detected viral break-out. **Conclusion:** Tenofovir may be an effective and safe agent in patients with chronic hepatitis B.

Key words: *chronic B hepatitis, tenofovir*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay trên toàn thế giới có trên 400 triệu người nhiễm virus viêm gan B (VRVGB) mạn. Đa số người mang VRVGB mạn tính thuộc các nước châu Á, châu Phi và Địa Trung Hải [13].

Việt Nam có tỉ lệ lưu hành nhiễm VRVGB mạn tính cao từ 15-20% [6]. Tại Thừa Thiên Huế, tần suất HBsAg (+) trong dân số là 19,3% [1]. Bệnh có nguy cơ dẫn đến xơ gan và ung thư tế bào gan, với khoảng 50% nam giới, 14% nữ giới mang VRVGB, cuối cùng tử vong do xơ gan và ung thư tế bào gan [8],[10]. Đến nay, có 8 loại thuốc đã được chấp nhận và nhiều thuốc khác đang được thử nghiệm để điều trị viêm gan B mạn. Việc chọn lựa một loại thuốc có hiệu lực kháng virus cao và ít đề kháng là vấn đề quan trọng đối với cộng đồng. Interferon khá hiệu quả nhưng có nhiều tác dụng phụ và chi phí điều trị cao. Lamivudine, adefovir có tỷ lệ kháng thuốc nhất định khi dùng kéo dài [17],[19]. Tenofovir là chất tương tự nucleotide có tác dụng kháng virus mới, có khả năng ức chế sự nhân đôi VRVGB, hiệu quả cả dòng VRVGB hoang dại và dòng đột biến [12], [16], [20]. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm các mục tiêu sau:

1. Đánh giá đáp ứng lâm sàng, sinh hóa sau 12 tháng điều trị viêm gan virus B mạn bằng tenofovir.

2. Xác định sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg, biến đổi HBV DNA sau 12 tháng điều trị và các yếu tố liên quan.

3. Khảo sát tỷ lệ bùng phát virus và một số tác dụng phụ của tenofovir.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg (+) hoặc HBeAg (-), điều trị tại BV Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 11/2010- 8/2012.

Số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu: 75

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- HBsAg (+) 2 lần cách nhau tối thiểu 6 tháng.
- Hoạt tính ALT trên 2 lần giới hạn trên bình thường
- HBV DNA > 10^5 copies/mL đối với bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg dương tính, HBV DNA > 10^4 copies/mL đối với bệnh nhân viêm gan B mạn HBeAg âm tính
- Chưa dùng thuốc kháng VRVGB
- Creatinin máu bình thường

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Anti HCV (+) hoặc IgM anti HAV (+)
- Nghiện rượu mạn không cai được
- Xơ gan
- Có dùng thuốc hại cho gan trong vòng 6 tháng trước đó

2.1.3. Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mở, không đối chứng

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Khám lâm sàng

Xác định các triệu chứng lâm sàng của bệnh và phát hiện tác dụng phụ trong quá trình điều trị, gồm: chán ăn, đau hạ sườn phải, vàng da niêm mạc...

2.2.2. Xét nghiệm

- Men transaminase: đo hoạt độ men AST, ALT huyết thanh bằng kỹ thuật đo động học men, máy Hitachi 717, thực hiện tại Bộ môn Sinh hóa, Trường Đại học Y Dược Huế.
- HBsAg và HBeAg: kỹ thuật ELISA, kit Hepanostika của Organon, thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh.
- 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). Ngưỡng phát hiện là 300 copies/ml.
- Các xét nghiệm men gan, creatinin, HBeAg, Anti HBe, HBV DNA được làm khi bắt đầu điều trị (M0), sau 3 tháng (M3), 6 tháng (M6) và 12 tháng (M12).
- Siêu âm được làm lúc bắt đầu điều trị và mỗi 6 tháng.
- Chuyển đổi huyết thanh được xác định khi HBeAg (-) và Anti HBe (+) trong 2 lần xét nghiệm cách nhau 1 tháng đối với bệnh nhân VGB mạn HBeAg (+).
- Bùng phát virus: Khi HBV DNA tăng > 1 log UI/mL trên điểm thấp nhất sau khi đã có đáp ứng virus, trong suốt quá trình điều trị.

*2.2.3. **Thuốc:*** Tenofovir viên 300 mg, dùng 1 viên/ ngày trong 12 tháng.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: dùng phần mềm SPSS 16.0. 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 NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung:

3.1.1. Phân bố theo tuổi và giới

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, có 46 nam (61,3%), 29 nữ (38,7%). Có 30 bệnh nhân trong nhóm 15-40 tuổi (40%), 26 trong nhóm 40-55 tuổi (34,7%), 19 trong nhóm > 55 tuổi (25,3%). Tuổi trung bình là 42 ± 17 (năm) đối với nam và 44 ± 13 (năm) đối với nữ.

3.1.2.Một số đặc điểm xét nghiệm

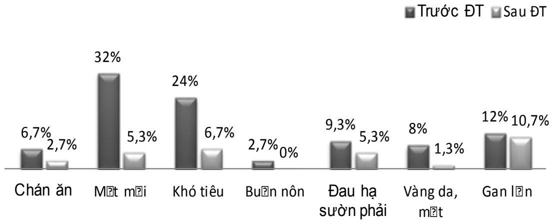
Bảng 3.1. Một số đặc điểm xét nghiệm

Chỉ số	n	Tỷ lệ (%)	p
ALT (x GHTBT)			<0,01
2-3	39	52	
3-5	26	34,7	
>5	10	13,3	
HBV DNA (copies/mL)			0,052
<10⁶	32	42,7	
10⁶-10⁸	25	33,3	
>10⁸	18	24	
HBeAg			0,32
Âm tính	41	54,7	
Dương tính	34	45,3	

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có ALT từ 2-3 lần giới hạn trên bình thường (GHTBT) chiếm 52%. HBV DNA trước điều trị giữa các mức không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Số bệnh nhân có HBeAg âm chiếm 54,7%.

3.2. Các đáp ứng về lâm sàng và sinh hóa

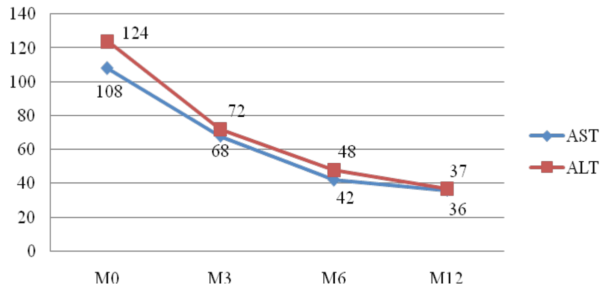
3.2.1. Đáp ứng về lâm sàng



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng sau điều trị

Nhận xét: Nhìn chung các triệu chứng lâm sàng cải thiện sau 12 tháng điều trị. Riêng triệu chứng gan lớn ít cải thiện.

3.2.2. Biến đổi men transaminase sau điều trị



Biểu đồ 3.2. Biến đổi AST, ALT trung bình theo thời gian

Nhận xét: AST, ALT trung bình giảm nhanh sau 3 tháng và đạt trị số bình thường sau 12 tháng

Bảng 3.2. Bình thường hóa ALT theo thời gian

Thời gian		M3	M6	M12
Nhóm HBeAg(+) (N = 41)	Số lượng (n)	23	32	39
	Tỷ lệ (%)	56,1	78,2	95,1
	p	< 0,01		
Nhóm HBeAg (-) (N = 34)	Số lượng (n)	19	26	28
	Tỷ lệ (%)	55,9	76,5	82,4
	p	0,04		
Chung (N = 75)	Số lượng (n)	42	58	67
	Tỷ lệ (%)	56	77,3	89,3
	p	< 0,01		

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có ALT về bình thường sau 3, 6, 12 tháng chung cho cả 2 nhóm tăng dần theo thời gian là 56%; 77,3%; 89,3%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

3.2.2. Đáp ứng virus học

Bảng 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân mất HBeAg và chuyển đổi huyết thanh HBeAg

Thời gian		M3	M6	M12
Mất HBeAg (N = 41)	Số lượng (n)	4	9	28
	Tỷ lệ (%)	9,8	22	68,3
	p	< 0,01		
Chuyển đổi huyết thanh HBeAg (N = 41)	Số lượng (n)	2	5	12
	Tỷ lệ (%)	4,9	12,2	29,3
	p	< 0,01		

Nhận xét: Tỷ lệ mất HBeAg và chuyển đổi huyết thanh HBeAg tăng dần theo thời gian điều trị. Ở thời điểm 12 tháng tỷ lệ mất HBeAg là 68,3%; tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh là 29,3%.

Bảng 3.4. Tỷ lệ HBV DNA giảm dưới ngưỡng phát hiện theo thời gian

Thời gian		HBV DNA dưới ngưỡng		
		M3	M6	M12
Nhóm HBeAg(+) (N = 41)	Số lượng (n)	12	23	35
	Tỷ lệ (%)	29,3	56,0	85,4
	p	< 0,01		
Nhóm HBeAg(-) (N = 34)	Số lượng (n)	6	16	28
	Tỷ lệ (%)	17,7	47,1	82,4
	p	< 0,01		
Chung (N = 75)	Số lượng (n)	18	39	63
	Tỷ lệ (%)	24,0	52,0	84,0
	p	< 0,01		

Nhận xét: Tỷ lệ HBV DNA giảm dưới ngưỡng phát hiện tăng theo thời gian, chung cả 2 nhóm thì tỷ lệ này là 52% sau 6 tháng và 84% sau 12 tháng điều trị.

Bảng 3.5. Biến đổi HBV DNA trung bình theo thời gian

Thời gian	M0	M3	M6	M12
HBV DNA (copies/ml)	$2,3x10^7 \pm 3,1x10^2$	$1,8x10^5 \pm 3,8x10^2$	$2,4x10^3 \pm 6,7x10^2$	$2,5 x10^2 \pm 0,9x10^2$
P	< 0,01			

Nhận xét: HBV DNA dần theo thời gian điều trị và về dưới ngưỡng phát hiện sau 12 tháng.

Bảng 3.6. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg theo các nhóm ALT sau 12 tháng

ALT trước điều trị		Mất HBeAg	Chuyển đổi huyết thanh HBeAg
2-< 3 x GHTBT (N = 39)	Số lượng (n)	6	2
	Tỷ lệ (%)	15,4	5,1
3-5 x GHTBT (N = 26)	Số lượng (n)	14	5
	Tỷ lệ (%)	53,9	19,2
> 5 x GHTBT (N = 10)	Số lượng (n)	8	5
	Tỷ lệ (%)	80,0	50,0
p		< 0,01	< 0,01

Nhận xét: Tỷ lệ mất HBeAg và chuyển đổi huyết thanh cao trong nhóm bệnh nhân có ALT cao trước điều trị.

3.3. Tỷ lệ bùng phát virus và tác dụng phụ thường gặp của tenofovir

Chưa phát hiện bùng phát virus sau 12 tháng điều trị

Bảng 3.7. Tỷ lệ một số tác dụng phụ trong quá trình điều trị

Tác dụng phụ	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nôn	2	2,7
Đau thượng vị	10	13,3
Tiêu chảy	4	5,3
Đau đầu	5	6,7
Chóng mặt	5	6,7
Nổi ban	0	0
Tăng creatinin máu	0	0
P	< 0,01	

Nhận xét: nhìn chung tác dụng phụ ít. Tác dụng phụ chiếm tỷ lệ cao nhất là đau thượng vị chiếm 13,3%. Không có trường hợp nào tăng creatinin máu.

4. BÀN LUẬN

Viêm gan virus B là gánh nặng cho y tế và cộng đồng. Bệnh có thể tiến triển thành xơ gan, ung thư tế bào gan. Mục tiêu của việc điều trị kháng virus là ức chế sự nhân lên của virus, cải thiện tình trạng viêm hoại tử tế bào gan và xơ hóa gan. Việc đánh giá hiệu quả điều trị kháng virus của một thuốc cần dựa vào các tiêu chí về đáp ứng lâm sàng, sinh hóa và virus. Bên cạnh đó còn phải xem xét tác dụng phụ và vấn đề kháng thuốc đặc biệt với các thuốc là chất tương tự nucleoside/nucleotide [15].

Tenofovir là một chất tương tự nucleotide có tác dụng ức chế men sao chép ngược của VRVGB. Tenofovir đã được FDA chấp nhận trong điều trị viêm gan B mạn tính từ năm 2008 [15].

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 75 trường hợp viêm gan B mạn đến khám và điều trị bằng tenofovir tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 11/2010 đến tháng 8/2012. Với tỷ lệ nam là 61,3% và nữ là 38,7%. Hoạt độ men ALT thấp trước điều trị chiếm tỷ lệ cao nhất. Mức HBV DNA trước điều trị không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhóm bệnh nhân HBeAg chiếm 54,7%.

Các triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ. Riêng triệu chứng vàng da và gan lớn ít cải thiện. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Trần Thị Phương Thúy và cộng sự, nghiên cứu trên 52 bệnh nhân viêm gan B mạn [7].

Tỷ lệ bình thường hóa ALT sau 6, 12 tháng điều trị lần lượt là 77,3%, 89,3%. Tỷ lệ bình thường hóa ALT trong nhóm HBeAg dương và âm sau 12 tháng lần lượt là 95,1% và 82,4%. Cao hơn so với nghiên cứu của **Marcellin P** và **Heathcote EJ** là 68% trong nhóm HBeAg dương. Nhưng không cao hơn so với nhóm HBeAg âm là 76% [12], [16]. Tương tự với kết quả nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc và Nguyễn Văn Dũng trên 92 bệnh nhân, tỷ lệ đáp ứng về sinh hóa sau 12 tháng điều trị là 95,6% [4]. Theo Trần Thị Phương Thúy và cộng sự tỷ lệ này là 75% [7]. Như vậy, nhìn chung tenofovir có hiệu quả khá cao trong việc làm bình thường hóa men gan.

Về đáp ứng virus chúng tôi đánh giá dựa theo 2 thông số: sự mất HBeAg, sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg và giảm tải lượng HBV DNA huyết thanh. Phản ứng chuyển huyết thanh từ HBeAg sang anti-HBe tương ứng có liên quan tới giảm nguy cơ tiến triển của bệnh gan. Đây mục tiêu ban đầu của điều trị kháng virus ở những bệnh nhân nhiễm VRVGB HBeAg dương.

Mất HBeAg trong quá trình điều trị kháng virus là một đáp ứng thuận lợi và không bền vững. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mất HBeAg không liên quan mật thiết với tiến triển lâu dài của bệnh. Vì vậy đây không phải là một tiêu chuẩn của điều trị [14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ mất HBeAg sau 6, 12 tháng là 22%, 68,3%. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của **van Bommel** và cộng sự trên bệnh nhân đề kháng với các chất tương tự nucleot(s)ide là 24% [20]. **Hann HW** và cộng sự tỷ lệ mất HBeAg sau 12 tháng điều trị tenofovir trên bệnh nhân đề kháng lamivudine là 9% [11].

Chuyển đổi huyết thanh HBeAg là một tiêu chí quan trọng trong quá trình điều trị. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh có sự liên quan chặt chẽ trong đáp ứng chuyển đổi huyết thanh HBeAg với các đáp ứng về sinh hóa, mô bệnh học và nhất là tiến triển lâu dài của bệnh [15].

Heathcote EJ, Marcellin P và cộng sự thấy rằng tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh sau 48 tuần điều trị tenofovir là 21%, [12]. Kết quả nghiên cứu của Trần Thị Phương Thúy và cộng sự trên 52 bệnh nhân, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh sau 6 và 12 tháng là 11,1% và 23,3% [7]. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg đạt 12,2% sau 6 tháng và 29,3% sau 12 tháng điều trị.

Biến đổi HBV DNA cũng là một mục tiêu quan trọng trong điều trị viêm gan virus B cả trường hợp HBeAg (+) cũng như HBeAg (-) vì nó có liên quan với giảm tần suất xơ gan, ung thư tế bào gan ở bệnh nhân viêm gan vius B mạn tính [14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 6 tháng là 52% sau 12 tháng điều trị là 84%. Đây là yếu tố khá thuận lợi của tenofovir vì thông thường khi HBV DNA được ức chế sớm ở tuần 24 (< 40 IU/ml hay 200 copies/ml) có liên quan với tỷ lệ phát triển đề kháng thuốc thấp [21].

Đối với mối liên quan giữa tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh với mức ALT và nồng độ HBV DNA huyết thanh trước điều trị, nhiều tác giả đã nhận thấy tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh có thể phụ thuộc vào hoạt tính ALT tăng cao và nồng độ HBV DNA thấp trước khi điều trị [3],[9],[18]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg cao trong nhóm bệnh nhân có ALT cao và HBV DNA thấp trước điều trị. Tương tự kết quả của Trần Thị Phương Thúy và cộng sự [7]

Bùng phát virus là sự tăng nồng độ huyết thanh HBV DNA > 1 $\log_{10}$ UI/ml trên điểm thấp nhất sau khi đã có đáp ứng virus, trong suốt quá trình điều trị. Thường có kèm theo bùng phát về sinh hóa. Nguyên nhân chính của bùng phát virus là tuân thủ điều trị kém và đề kháng thuốc.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa phát hiện bùng phát virus sau 12 tháng điều trị tenofovir. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả ngoài nước. Theo Hann HW và cộng sự trên bệnh nhân đề kháng lamivudine [11], Heathcote EJ, Marcellin P và cộng sự, trên bệnh nhân viêm gan B mạn [12,16]. Các nghiên cứu trong nước cũng cho thấy khi điều trị tenofovir sau 12 tháng vẫn chưa phát hiện đề kháng thuốc. Như các nghiên cứu của Nguyễn Thị Nhã Đoan, Bùi Hữu Hoàng trên những bệnh nhân đang điều trị với các thuốc tương tự nucleot(s) ide [2] và Lê Hữu Song, Nguyễn Trọng Chính, sau 18 tháng điều trị tenofovir [5].

Tính an toàn của tenofovir, Bảng 3.7 cho thấy các tác dụng phụ rất ít gặp và thường là không nặng nề. Không có trường hợp nào bị suy thận hoặc tăng Creatinin máu. Không có tác dụng phụ nào nặng nề buộc phải ngưng điều trị.

Như vậy, có thể nói tenofovir là một thuốc dung nạp rất tốt. Nhiều tác giả cũng đều ghi nhận rất ít tác dụng phụ khi dùng tenofovir [7], [12].

5. KẾT LUẬN

Tenofovir là thuốc rất hiệu quả và an toàn trong điều trị viêm gan virus B mạn, có hiệu quả trong ức chế HBV DNA, ít tác dụng phụ và chưa phát hiện đề kháng.

- Triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ sau 12 tháng điều trị. Tỷ lệ bình thường hóa ALT sau 6, 12 tháng là 77,3%, 89,3%. Tỷ lệ mất HBeAg trong nhóm bệnh nhân HBeAg (+) sau 6, 12 tháng điều trị là 22%, 68,3%. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg trong nhóm bệnh nhân HBeAg (+) sau 6, 12 tháng điều trị lần lượt là 12,2% và 29,3%. Tỷ lệ giảm HBV DNA giảm xuống dưới ngưỡng phát hiện sau 6, 12 tháng lần lượt là 52%, 84%. ALT cao và HBV DNA thấp trước điều trị là các yếu tố thuận lợi cho đáp ứng virus.
- Tác dụng phụ ít, chưa phát hiện bùng phát virus sau 12 tháng điều trị tenofovir.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Xuân Chương, Trần Thị Minh Diễm, 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: 88-93.
2. Nguyễn Thị Nhã Đoan, Bùi Hữu Hoàng (2011). Đột biến kháng thuốc trên bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn đang điều trị với các thuốc tương tự nucleot(s)ide. *Tạp Chí Khoa Học Tiêu Hóa Việt Nam*; VI(25):1707-16.
3. Đinh Dạ Lý Hương (2003). Hiệu quả của Lamivudin trong điều trị viêm gan siêu vi B mạn tính. *Thời sự y dược học*; 8(2): 72-75.
4. Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Văn Dũng (2011), "Nhận xét bước đầu hiệu quả của Tenofovir trong điều trị bệnh nhân viêm gan virut B mạn tính", *Tạp Chí Gan Mật Việt Nam*, 18-2011, tr. 12-18.
5. Lê Hữu Song, Nguyễn Trọng Chính (2012). Hiệu quả bước đầu của Tenofovir trong điều trị viêm gan B mạn tính. *Tạp Chí Gan Mật Việt Nam*; 21: 75.
6. Phạm Song (2009). Dịch tễ học HBV và chiến lược phòng chống toàn diện. *Viêm gan virus.* Nhà Xuất Bản Y Học; tr: 141-197.
7. Trần Thị Phương Thúy, Cao Thị Thanh Thủy, Đình Văn Huy (2011). Nhận xét hiệu quả điều trị Tenofovir ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính hoạt động tại khoa khám bệnh-Bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương. *Y học Thực hành*; 781:31-33.
8. Beasley PR (1982). Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma - epidemiologic considerations. *Hepatology 1982*;2:Suppl:21S-26S.
9. Chien RN, Liaw YF, Atkins M (1999). Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology*; 30(3):770-4.
10. Don Ganem, and Alfred M. Prince (2004). Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med 2004*;350:1118-29.
11. Hann H.W., Chae H.B., Dunn S.R. (2008). Tenofovir (TDF) has stronger antiviral effect than adefovir (ADV) against lamivudine (LAM)-resistant hepatitis B virus (HBV). *Hepatol Int*; 2: 244-249.
12. Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, et al. A randomized, doubleblind, comparision of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0103 [abstract]. *Hepatology 2007*;46:861A.
13. Jules L. Dienstag (2008). Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med*;359:1486-500.
14. Lai C. L., Yuen M. F. (2007). The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med*; 147(1): 58-61.
15. Lok A.S., McMahon B.J. (2009). Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 50(3): 661-698.
16. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al (2007). A randomized, doubleblind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102 [abstract]. *Hepatology 2007*;46:80A.
17. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al (2008). Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology;*48:750-8.
18. Perrillo RP, Lai C-L, Liaw YF, et al (2002). Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology 2002*;36:186-94.
19. Tillmann HL (2007). Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*; 13(1): 125-140.
20. Van Bommel F., de Man R. A., Wedemeyer H., et al (2010). Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*, 51(1), pp. 73-80.
21. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL (2001). Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology 2001*; 34:785-91.