

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SAU 6 THÁNG ĐIỀU TRỊ TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF) Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI RÚT B MẠN

Lê Thị Hằng¹, Tạ Thị Diệu Ngân².

Tenofovir alafenamide (TAF) tiền chất của Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), có hiệu quả ức chế sự sao chép vi rút viêm gan B cao tương tự TDF, đồng thời ít gây ra tác dụng không mong muốn trên thận và xương. *Mục tiêu:* đánh giá hiệu quả của TAF trên bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính sau 6 tháng điều trị. *Đối tượng và phương pháp:* bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán xác định viêm gan vi rút B mạn theo tiêu chuẩn của AASLD 2009, được điều trị 1 viên TAF hàng ngày, xét nghiệm định kỳ tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau điều trị. *Kết quả:* trong số 49 bệnh nhân, có 29 bệnh nhân (59,2%) được phát hiện bệnh lần đầu; 87,8% có enzyme ALT (ALT) trên 80U/L; 83,7% có HBV - DNA trên 6 log copies/ml. Tỷ lệ bình thường hoá enzyme gan sau 6 tháng điều trị là 69,4%; tỷ lệ này khác nhau tùy thuộc mức ALT khi bắt đầu điều trị, lần lượt là 100%; 66,7% và 33,3% tương ứng với ALT ban đầu là > 200U/L, từ 80 - 200U/L và ≤ 80U/L. Không có sự khác biệt về tỷ lệ bình thường hoá enzyme gan sau 6 tháng điều trị giữa nhóm HBeAg(-) và HBeAg(+), có 11,1% bệnh nhân trong nhóm HBeAg(+) đạt được chuyển đảo huyết thanh. Sau 6 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có HBV - DNA huyết tương dưới ngưỡng phát hiện là 55,3%. Ở nhóm HBeAg(-) có 77,3% và ở nhóm HBeAg(+) có 37% có HBV - DNA về dưới ngưỡng phát hiện, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. *Kết luận:* TAF là một thuốc kháng vi rút viêm gan B có hiệu quả. Sau 6 tháng điều trị bằng TAF, đáp ứng vi rút ở nhóm bệnh nhân HBeAg(-) tốt hơn rõ rệt so với nhóm HBeAg(+).

Từ khoá: Viêm gan vi rút B mạn, Tenofovir alafenamide, TAF.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan vi rút B, là nguyên nhân chính dẫn đến xơ gan và ung thư gan nguyên phát. Ở Việt Nam, tỷ lệ người mang HBsAg mạn tính từ 9,3 - 21% tùy theo từng nghiên cứu và tùy thuộc các nhóm đối tượng, cộng đồng khác nhau^[1]. Mặc dù tỷ lệ nhiễm HBV cao nhưng số người tiếp cận điều trị chưa được nhiều và thường điều trị ở giai đoạn muộn. Vì vậy, tỷ lệ biến chứng xơ gan và ung thư gan ở Việt Nam vẫn còn khá cao. Ngày nay, việc điều trị viêm gan vi rút B đã đạt được những tiến bộ nhất định. Với việc sử dụng các thuốc kháng vi rút nucleoside/nucleotide, các biến chứng của viêm gan vi rút B và tỷ lệ tử

vong liên quan đến bệnh đã giảm đáng kể. Trong các thuốc nucleoside/nucleotide hiện nay đang được sử dụng, Tenofovir alafenamide (TAF), một tiền chất của Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), có khả năng xâm nhập vào tế bào gan tốt hơn so với TDF, có độ ổn định huyết tương lớn hơn TDF với sự phân bố hiệu quả hơn trong tế bào. Do vậy, chỉ cần sử dụng một lượng thuốc TAF thấp hơn khoảng mười lần so với TDF vẫn tạo ra hiệu quả ức chế sự sao chép vi rút viêm gan B cao tương tự TDF, đồng thời ít gây ra tác dụng không mong muốn trên thận và xương hơn. Các hướng dẫn điều trị viêm gan vi rút B mạn tính trên thế giới như EASL 2017, AASLD 2018 đã khuyến cáo TAF như một lựa chọn đầu tay trong việc điều trị viêm gan vi rút B mạn^[2]. TAF mới được đưa vào Việt Nam từ tháng 9/2017 nên hiện tại có rất ít nghiên cứu. Để có thêm các dữ liệu về hiệu quả điều trị của TAF trên người Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính với Tenofovir Alafenamide sau 6 tháng điều trị.

⁽¹⁾Bệnh viện Bộ Nông nghiệp và Phát triển nông thôn. ⁽²⁾Trường Đại học Y Hà Nội.

Ngày nhận bài: 29/5/2020.

Ngày phản biện xong: 08/6/2020.

Ngày duyệt đăng: 16/6/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Tạ Thị Diệu Ngân, Trường Đại học Y Hà Nội.

Điện thoại: 0936436088. E-mail: ngantadien@gmail.com

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: các bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán xác định viêm gan vi rút B mạn, có chỉ định điều trị thuốc kháng vi rút viêm gan B tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong thời gian từ tháng 3/2018 đến tháng 8/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: theo tiêu chuẩn của AASLD 2009 gồm^[3]:

+ HBsAg(+) kéo dài ≥ 6 tháng hoặc HBsAg(+) và anti - HBe IgG(+).

+ Tải lượng HBV - DNA huyết tương: $> 2 \times 10^4$ IU/ml (10^5 copies/ml) với bệnh nhân có HBeAg(+) hoặc $> 2 \times 10^3$ IU/ml (10^4 copies/ml) nếu có HBeAg(-).

+ Tăng ALT liên tục hoặc từng đợt ≥ 2 lần giới hạn bình thường hoặc ALT nằm trong khoảng 1 - 2 lần giá trị bình thường có kèm theo Fibroscan $\geq F2$.

+ Bệnh nhân đã được tư vấn và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: đồng nhiễm với viêm gan vi rút C, đồng nhiễm HIV; phụ nữ có thai hoặc cho con bú; bệnh nhân (BN) có xơ gan mất bù; BN đã điều trị bằng các thuốc kháng vi rút viêm gan B khác; BN có tổn thương gan nghi do các nguyên nhân khác (thuốc, hóa chất, rượu, viêm gan tự miễn...); BN có mức lọc cầu thận (MLCT) < 50 ml/phút; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp: nghiên cứu quan sát mô tả, theo dõi dọc.

Quy trình nghiên cứu và theo dõi bệnh nhân

Các bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính nếu đủ tiêu chuẩn, được tư vấn và chọn vào nghiên cứu. Bệnh nhân được điều trị Tenofovir alafenamide 1 viên/ngày sau ăn, uống liên tục hàng ngày, vào một giờ nhất định trong ngày.

Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá trong vòng 6 tháng sau khi điều trị. Định kỳ cứ mỗi 3 tháng sẽ khám và đánh giá lại bao gồm các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Các xét nghiệm cận lâm sàng được đánh giá gồm: công thức máu, AST, ALT, ure, creatinin, bilirubin, HBV - DNA, siêu âm gan cứ mỗi 3 tháng/lần; HBeAg, anti - HBe sau điều trị 6 tháng.

Đánh giá tác dụng điều trị của TAF theo tiêu chuẩn hướng dẫn hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD

guidelines 2009) về đáp ứng sinh hoá (bình thường hoá men gan), đáp ứng huyết thanh học (chuyển đạo huyết thanh ở nhóm HBeAg(+)) và đáp ứng vi rút học^[3].

Xử lý số liệu: dữ liệu sau khi thu thập sẽ được kiểm tra, nhập liệu và phân tích bằng phần tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Từ tháng 3/2018 đến tháng 8/2019 chúng tôi đã thu tuyển được 55 bệnh nhân. Trong đó, có 49 bệnh nhân được theo dõi đầy đủ cho đến thời điểm 6 tháng sau điều trị. Có 6 bệnh nhân (10,9%) bỏ trị giữa chừng do không đủ chi phí xét nghiệm, do dùng thuốc thời gian dài hoặc do nhà xa ngại đi khám bệnh.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân trước điều trị

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n = 49)
Nam giới (n, %)		32 (65,3)
Tuổi trung bình (năm)		39,1 \pm 13,4
Phát hiện bệnh lần đầu		29 (59,2)
HBeAg (+) (n, %)		27 (55,1)
Tiểu cầu	< 150 G/L (n, %)	7 (14,3)
	Mean \pm SD	207,8 \pm 55,6
Bilirubin	> 17 μ mol/l (n, %)	10 (20,4)
	Mean \pm SD	13,8 \pm 8,2
AST	> 80 U/L (n, %)	15 (30,6)
	Mean \pm SD	84,5 \pm 69,5
ALT	> 80 U/L (n, %)	43 (87,8)
	Mean \pm SD	140,9 \pm 110,2
Tải lượng HBV - DNA (log, copies/ml)	HBV - DNA > 6 log (n, %)	41 (83,7)
	Mean \pm SD	7,5 \pm 1,4

Nhận xét: trong số 49 bệnh nhân nghiên cứu có 29 bệnh nhân (59,2%) được phát hiện lần đầu, 87,8% bệnh nhân có ALT tăng trên 80U/L; 83,7% có HBV - DNA tăng trên 6 log copies/ml. Trong nghiên cứu, có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có giảm tiểu cầu dưới 150G/L (14,3%) và tăng Bilirubin máu trên 17 μ mol/l (20,4%).

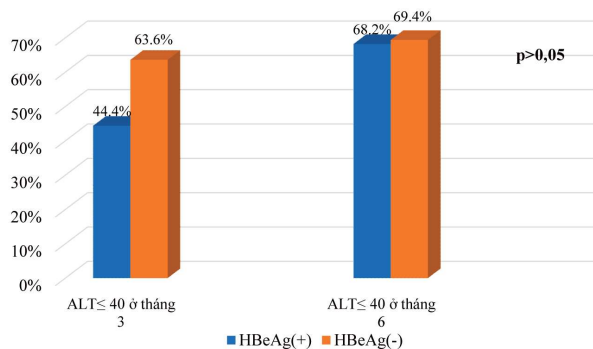
Bảng 2. Đáp ứng sinh hóa của ALT sau điều trị

Giá trị ALT	Bắt đầu điều trị (T0)	Sau 3 tháng điều trị (T3)		Sau 6 tháng điều trị (T6)	
		≤ 40	> 40	≤ 40	> 40
≤ 80	6	3 (50%)	3 (50%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)
> 80-200	33	15 (45,5%)	18 (54,5%)	22 (66,7%)	11 (33,3%)
> 200	10	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)	0 (0%)
Tổng	49	26 (53,1%)	23 (46,9%)	34 (69,4%)	15 (30,6%)
Mean ± SD	140,96 ± 10,26	53,25 ± 68,29		32,02 ± 14,15	
p		p (T3 - T0) = 0,000		p (T6 - T0) = 0,000	

Nhận xét: tỉ lệ bệnh nhân bình thường hoá men gan sau 3 tháng và 6 tháng điều trị là 53,1% và 69,4%. Nồng độ ALT ở tháng thứ 3 và tháng thứ 6 giảm có ý nghĩa thống kê so với nồng độ ALT lúc bắt đầu điều trị với $p < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon theo cặp). Đánh giá cụ thể ở từng nhóm bệnh nhân chúng tôi nhận thấy:

- Ở nhóm có ALT > 200U/L, tỷ lệ bình thường hoá men ALT sau 3 tháng là 80% và đạt 100% ở tháng thứ 6 sau điều trị.

- Ở nhóm có ALT > 80 - 200U/L sau 3 tháng và 6 tháng tỷ lệ đạt được bình thường hóa ALT lần lượt là 54,5% và 66,7%. Trong khi ở nhóm ALT ≤ 80U/L sau 6 tháng có 4/6 bệnh nhân (66,7%) chưa đạt được bình thường hóa ALT.



Biểu đồ 1. So sánh đáp ứng sinh hóa giữa 2 nhóm HBeAg(+) và HBeAg(-)

Nhận xét: tỉ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng sinh hóa ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng lần lượt là 44,4% và 68,2% trong nhóm có HBeAg(+); 63,6% và 69,4% trong nhóm có HBeAg(-). Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng sinh hoá giữa 2 nhóm HBeAg(-) và HBeAg(+) với $p > 0,05$.

Bảng 3. Đáp ứng huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có HBeAg(+) ban đầu

Thời gian	Sau 6 tháng (T6)	
	n	%
Chuyển đảo huyết thanh ở bệnh nhân có HBeAg(+)	3/27	11,1

Nhận xét: trong 27 bệnh nhân khi bắt đầu điều trị có HBeAg(+), có 3 bệnh nhân đạt được chuyển đảo huyết thanh chiếm tỉ lệ 11,1% sau 6 tháng điều trị.

Bảng 4. Đáp ứng vi rút sau 3 tháng và 6 tháng điều trị

Tải lượng HBV - DNA	Sau điều trị 3 tháng (T3) (n = 49)	Sau điều trị 6 tháng (T6) (n = 49)
Dưới ngưỡng	11 (22,4%)	27 (55,1%)
Giảm ≥ 2log	38 (77,6%)	22 (44,9%)
Giảm < 2log	0 (0%)	0 (0%)
Mean ± SD	2,58 ± 1,61	1,35 ± 1,62

Nhận xét:

- Sau 3 tháng 11/49 bệnh nhân (22,4%) có HBV - DNA dưới ngưỡng phát hiện, 38/49 bệnh nhân (77,6%) giảm ≥ 2log (copies/ml) và không có bệnh nhân nào giảm < 2log (copies/ml).

- Sau 6 tháng 27/49 bệnh nhân (55,3%) có HBV - DNA dưới ngưỡng phát hiện, có 22/49 BN (44,7%) giảm ≥ 2log (copies/ml) và không có bệnh nhân nào giảm < 2log (copies/ml).

Bảng 5. So sánh đáp ứng vi rút giữa nhóm HBeAg(+) và HBeAg(-) sau 6 tháng điều trị.

Tải lượng HBV - DNA	HBeAg(+) (n = 27)	HBeAg(-) (n = 22)	P
Dưới ngưỡng	10 (37%)	17 (77,3%)	< 0,05
Giảm ≥ 2log	17 (63%)	5 (22,7%)	

Nhận xét: tại thời điểm 6 tháng sau điều trị có 77,3% bệnh nhân ở nhóm HBeAg(-) đạt được HBV - DNA dưới ngưỡng phát hiện và 37% ở nhóm HBeAg(+) có HBV - DNA dưới ngưỡng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Việc đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính thường dựa trên đáp ứng sinh hóa, đáp ứng vi rút, sự chuyển đảo huyết thanh HBeAg và sự cải thiện mô bệnh học.

Đáp ứng sinh hóa sau điều trị

Trong đáp ứng về sinh hóa thì sự bình thường hóa của ALT là quan trọng nhất. Giảm nồng độ enzym transaminase của gan phản ánh sự cải thiện tình trạng viêm và hoại tử của tế bào gan. Do đó, có thể là một yếu tố giúp tiên lượng cải thiện mức độ xơ hóa gan sau điều trị bên cạnh đáp ứng về tải lượng vi rút. Kết quả ở bảng 2 cho thấy, tỉ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng sinh hóa sau 3 tháng và 6 tháng điều trị là 53,1% và 69,4%. Nhóm bệnh nhân có nồng độ ALT trước điều trị tăng cao thì tỉ lệ đáp ứng sinh hóa cũng tăng cao ở tháng thứ 6. Ở nhóm HBeAg(+), nồng độ ALT trở về bình thường lần lượt là 44,4% và 68,2% ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau điều trị, trong khi ở nhóm HBeAg(-) tỉ lệ này lần lượt là 63,6% và 69,4%. Không có sự khác biệt về đáp ứng sinh hóa giữa 2 nhóm bệnh nhân HBeAg(+) và HBeAg(-) ở thời điểm 3 và 6 tháng với $p > 0,05$. Nghiên cứu của Sung song Ahn và cộng sự trên 411 bệnh nhân viêm gan B mạn tính cho thấy tỉ lệ đáp ứng sinh hóa sau 3 tháng và 6 tháng lần lượt là 68,7% và 78,6%. Ở nhóm HBeAg(+) tỉ lệ bệnh nhân đạt được mức bình thường hóa ALT tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng là 64,7% và 77,9%^[4]. Nghiên cứu của tác giả Jeong Eun Song và cộng sự cũng nhận thấy không có sự khác nhau về đáp ứng sinh hóa giữa 2 nhóm HBeAg(+) và HBeAg(-)^[5]. Kết quả của Nguyễn Thị Thanh Hòa cho thấy tỉ lệ bình thường hóa ALT ở thời điểm 3 và 6 tháng lần lượt là 46,7% và 93,3%^[6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ AST trung bình trước điều trị là $84,5 \pm 69,51$ U/L, sau 3 tháng và 6 tháng cũng giảm xuống còn $32,13 \pm 11,56$ U/L và $27,86 \pm 9,05$ U/L. Tuy nhiên, nồng độ AST không đánh giá chính xác được tình trạng tổn thương tế bào gan vì còn có thể tăng trong các trường hợp tổn thương thận, não, cơ vân, cơ tim.

Đáp ứng huyết thanh

Chuyển đảo huyết thanh HBeAg là một yếu tố dự báo tiên lượng tốt trong quá trình điều trị cũng như là một điểm mốc để cân nhắc vấn đề ngừng điều trị trong các hướng dẫn điều trị viêm gan vi rút B. Nhiều nghiên cứu cho thấy, chuyển đổi huyết thanh với HBeAg cùng với giảm sự nhân lên của vi rút, sẽ làm giảm phản ứng viêm và tổn thương mô bệnh học. Do vậy, sẽ làm chậm lại tiến trình xơ hóa. Thời gian chuyển đổi huyết thanh có liên quan đến một số yếu tố như tuổi nhiễm HBV, kiểu gen, tải lượng HBV - DNA nền trước điều trị... Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 27 bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn

tính HBeAg(+), có 3 bệnh nhân sau 6 tháng điều trị đạt được chuyển đảo huyết thanh chiếm tỉ lệ 11,1%. Tỉ lệ bệnh nhân đạt chuyển đảo huyết thanh sau 6 tháng điều trị khác nhau tùy theo từng nghiên cứu, của Hie - Won Haan là 9% khi điều trị bằng TDF^[7], của Sung Soo Ahn là 7,8%^[4], của Đình Văn Huy là 17,9%^[8]. Nghiên cứu của Henry Chan và cộng sự trên 581 bệnh nhân dùng TAF tỉ lệ chuyển đảo huyết thanh sau 48 tuần là 10%, sau 96 tuần đạt 18%^[9].

Đáp ứng vi rút học

Đáp ứng vi rút học là một trong những tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc kháng vi rút viêm gan B. Các nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ vi rút giảm nhanh và sớm sau 12 tuần được xem như là yếu tố đáp ứng dự báo điều trị tốt.

Trong nghiên cứu của chúng tôi sau 3 tháng và 6 tháng tỉ lệ bệnh nhân đạt được tải lượng vi rút dưới ngưỡng phát hiện tương ứng lần lượt là 22,4% và 55,1%. Tải lượng trung bình HBV - DNA ban đầu của bệnh nhân rất cao $7,54 \pm 1,38$ log (copies/ml), sau 3 tháng và 6 tháng giảm xuống còn $2,58 \pm 1,61$ log (copies/ml) và $1,35 \pm 1,62$ log (copies/ml). Kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Hòa, tỉ lệ bệnh nhân đạt được HBV - DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 3 tháng và 6 tháng lần lượt là 26,7% và 43,3%^[6], của Đình Văn Huy, tỉ lệ này lần lượt là 26,9% và 61,2%. Nghiên cứu của Sung song Ahn và cộng sự trên 411 bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn, tỉ lệ đáp ứng vi rút sau 3 và 6 tháng lần lượt là 22,8% và 62,6%. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Đỗ Tuấn Anh lại cho thấy sau 6 tháng điều trị tỉ lệ đáp ứng vi rút là 78%, cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi^[10]. Có sự khác biệt này là do trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có HBeAg(+) chiếm tỷ lệ cao, những bệnh nhân này đã được chứng minh là có chỉ số enzym gan tăng cao hơn và HBV - DNA huyết thanh cũng tăng cao hơn so với nhóm bệnh nhân HBeAg(-). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tải lượng HBV - DNA trung bình cũng cao hơn nghiên cứu của Đỗ Tuấn Anh ($6,8 \pm 1,5$ log), vì vậy số bệnh nhân đạt được HBV - DNA huyết thanh dưới ngưỡng phát hiện sau 6 tháng cũng ít hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có bệnh nhân nào có tải lượng HBV - DNA giảm ít hơn 2log (copies/ml) so với tải lượng HBV - DNA ban đầu, đồng

nghĩa với việc không có bệnh nhân nào thất bại điều trị tiên phát. Việc đáp ứng vi rút sớm có nhiều ý nghĩa. Nhiều tác giả cho rằng đáp ứng vi rút sớm và nhanh sẽ dẫn đến đáp ứng lâu dài tốt hơn, giúp cho việc tiên đoán đề kháng vi rút. Nghiên cứu của Shin JW và cộng sự trên 122 bệnh nhân đã chỉ ra rằng tải lượng HBV - DNA ở tuần thứ 24 có vai trò tiên đoán tỉ lệ đáp ứng vi rút ở tuần 96 tốt hơn tải lượng HBV - DNA trước điều trị^[11].

Chúng tôi cũng nhận thấy đáp ứng vi rút ở nhóm bệnh nhân HBeAg(-) cao hơn so với nhóm bệnh nhân HBeAg(+), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nhóm bệnh nhân HBeAg(+), tải lượng HBV - DNA trung bình trước điều trị là $8,33 \pm 0,86 \log$ (copies/ml) cao hơn so với nhóm bệnh nhân HBeAg(-) là $6,57 \pm 1,28 \log$ (copies/ml). Tỉ lệ bệnh nhân có HBV - DNA về dưới ngưỡng phát hiện ở nhóm HBeAg(+), sau 3 tháng và 6 tháng tương ứng là 7,7% và 37% thấp hơn so với nhóm HBeAg(-) là 40,9%

và 77,3%. Nghiên cứu của Joon Chang Song và cộng sự trên 52 bệnh nhân cho thấy, tải lượng trung bình HBV - DNA ở nhóm bệnh nhân HBeAg(+) là 7,25log (copies/ml) cao hơn nhóm HBeAg(-) là 5,95log (copies/ml), tương ứng với đó, tỉ lệ đáp ứng vi rút của nhóm HBeAg(-) sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 55%, 85%, 95% cao hơn so với tỉ lệ đáp ứng vi rút của nhóm HBeAg(+), lần lượt là 34,4%; 62,5% và 76,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ^[12]. Nghiên cứu của Sung Soo Ahn và cộng sự tỉ lệ đáp ứng vi rút của nhóm HBeAg(+) sau 3 tháng và 6 tháng lần lượt là 7,3% và 39% thấp hơn so với nhóm HBeAg(-) là 38,1% và 82,3%^[4].

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng TAF là một thuốc kháng vi rút viêm gan B có hiệu quả. Đáp ứng vi rút ở nhóm bệnh nhân HBeAg(-) tốt hơn rõ rệt so với nhóm HBeAg(+).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Đại và cộng sự (2008). *Viêm gan virus B và D*. Nhà xuất bản y học.
2. Norah A. Terrault, Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon (2018) "Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance". *Hepatology*, 67(4).
3. Anna S. F. Lok, Brian J. McMahon (2009) "Chronic Hepatitis B: Update 2009". *Hepatology*, 50(3).
4. Ahn SS1, Chon YE1, Kim BK2, et al (2014). Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in Korea: data from the clinical practice setting in a single-center cohort. *Clin Mol Hepatol*, 20(3), 261-6.
5. Jeong Eun Song, Chang Hyeong Lee, Byung Seok Kim (2019). Efficacy of long-term tenofovir disoproxil fumarate therapy in chronic hepatitis B patients with partial virologic response in real practice. *Korean J Intern Med*, 34(4), 802-810.
6. Nguyễn Thị Thanh Hòa (2016), *Đánh giá tác dụng điều trị viêm gan B mạn tính bằng viên Vigab B kết hợp Tenofovir*. Luận văn thạc sỹ y học, Đại Học Y Hà Nội.
7. Hie Won Hann, Hee Bok Chae (2008). Tenofovir has stronger antiviral effect than adefovir against lamivudine resistant hepatitis B virus. *Hepatol Int*, 2, 244-249.
8. Đình Văn Huy (2012). *Đánh giá kết quả điều trị của tenofovir trên bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính tại bệnh viện nhiệt đới trung ương*. Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
9. Agarwal K, Brunetto M, Chan HLY (2018). 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 68(4), 672-681.
10. Đỗ Tuấn Anh và Đỗ Thị Lệ Quyên và CS (2014). Đánh giá hiệu quả điều trị của Tenofovir ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính điều trị tại Bệnh viện Quân Y 103. *Tạp chí y dược học quân sự*, 1, 99-104.
11. Shin JW, Jung SW, Park BR, et al (2012). HBV - DNA level at 24 weeks is the best predictor of virological response to adefovir add-on therapy in patients with lamivudine resistance. *Antivir Ther*, 17(2), 387-94.
12. Joon Chang Song, Bo Young Min, Jin-Wook Kim1, et al (2011), Pretreatment serum HBsAg-to- HBV - DNA ratio predicts a virologic response to entecavir in chronic hepatitis B. *The Korean Journal of Hepatology* 17(4), 268-273.

**EVALUATE THE EFFECTIVENESS
OF TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF) IN PATIENTS WITH CHRONIC
HEPATITIS B AFTER 6 MONTHS OF TREATMENT**

Summary

Tenofovir alafenamide (TAF) - a prodrug of Tenofovir - is a hepatitis B virus inhibitor which has the same efficacy for hepatitis B virus as TDF but lower incidence of adverse side effects on kidney and bone. *Objective:* Evaluate the effectiveness of TAF in chronic hepatitis B patients after 6 months of treatment. *Methods:* Patients over 18 years old who were diagnosed with chronic hepatitis B according AASLD 2009 criteria were treated with a tablet of TAF daily. These patients were tested after 3 months and 6 months of treatment. *Results:* Among 49 patients, there were 29 (59.2%) patients that were first time confirmed with chronic hepatitis B. 87.8% of them had ALT above 80 U/L while 83.7% had HBV - DNA above 6 log copies/ml. After 6 months of treatment, 69.4% of patients had a normal level of ALT. However, the proportion of ALT normalization varied as it was based on the initial level of

ALT of the individual patient: 100%; 66.7% and 33.3%, with the initial level of ALT > 200U/L, 80 - 200U/L and ≤ 80U/L, respectively. In addition, there was no difference in ALT normalization between the HBeAg(-) and the HBeAg(+) group but 11.1% of patients in the HBeAg(+) group achieved seroconversion. In terms of HBV - DNA level, it was undetectable in 55.3% of the patients after 6 months of treatment. It was also notable that the number of patients who had undetectable HBV - DNA levels in the HBeAg(-) group was significantly higher than those in the HBeAg(+) group, 77.3% versus 37%, respectively ($p < 0.05$). *Conclusion:* TAF was demonstrated as an effective antiviral drug for hepatitis B. After 6 months of treatment with TAF, the viral response in HBeAg(-) is better than in HBeAg(+) group.

Key words: Chronic hepatitis B, Tenofovir alafenamide, TAF.