

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

-----

**LÝ CHUNG HUY**

**HIỆU QUẢ CỦA VIÊN NANG CỨNG  
CHỨA DIỆP HẠ CHÂU KẾT HỢP  
TENOFVIR TRONG ĐIỀU TRỊ  
VIÊM GAN SIÊU VI B MẠN**

**Ngành: Y HỌC CỔ TRUYỀN**

**Mã số: 62720201**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Thành Phố Hồ Chí Minh, năm 2022**

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS TS NGUYỄN THỊ BAY

2. PGS TS CAO NGỌC NGA

Phản biện 1: .....

Phản biện 2 .....

Phản biện 3: .....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh vào hồi      giờ      ngày      tháng      năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

## **DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Lý Chung Huy, Cao Ngọc Nga, Nguyễn Thị Bay. Hiệu quả đáp ứng men gan trong điều trị viêm gan siêu vi B mạn bằng chế phẩm Diệp hạ châu kết hợp Tenofovir. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2020; 4(24):275-284.
2. Lý Chung Huy, Cao Ngọc Nga, Nguyễn Thị Bay. Hiệu quả đáp ứng tải lượng vi rút và chuyển đổi HBeAg của chế phẩm Diệp hạ châu trong điều trị viêm gan siêu vi B mạn sau 12 tháng. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2020; 4(24):224-231.

## 1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) vẫn là vấn đề sức khỏe quan trọng ở quy mô toàn cầu. Tuy nhiên tỉ lệ đạt được chuyển đổi HBeAg vẫn chưa cao với 8 loại thuốc được Cơ quan kiểm soát thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) công nhận và cho phép lưu hành để điều trị viêm gan siêu vi B (VGSV B). Điều này cho thấy nhu cầu phát triển các loại thuốc kháng virus mới và các phương thức điều trị hiệu quả hơn là nhu cầu cần thiết. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh kết hợp viên nang cứng chứa Diệp hạ châu (DHC) (gồm Diệp hạ châu, Xuyên tâm liên, Cỏ mực, Bồ công anh) và Lamivudine hoặc Tenofovir làm tăng tỉ lệ mất HBeAg trên bệnh nhân VGSV B mạn.

### b. Mục tiêu nghiên cứu

Đề tài được thực hiện theo các mục tiêu cụ thể:

i. Xác định tỉ lệ các đáp ứng về sinh hóa (cải thiện men ALT, AST, GGT) của viên nang cứng chứa Diệp hạ châu kết hợp với Tenofovir và so sánh với Tenofovir đơn thuần sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 15 tháng và 18 tháng.

ii. Xác định tỉ lệ đáp ứng về tải lượng vi rút (giảm hoặc mất HBV DNA) của viên nang cứng chứa Diệp hạ châu kết hợp với Tenofovir và so sánh với Tenofovir đơn thuần sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 15 tháng và 18 tháng.

iii. Xác định tỉ lệ mất HBeAg và có xuất hiện kháng thể AntiHBe của viên nang cứng chứa Diệp hạ châu kết hợp với

Tenofovir và so sánh với Tenofovir đơn thuần sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 15 tháng và 18 tháng.

iv. Xác định mức cải thiện xơ hoá gan (cải thiện chỉ số APRI) của viên nang cứng chứa Diệp hạ châu kết hợp với Tenofovir và so sánh với Tenofovir đơn thuần sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 15 tháng và 18 tháng.

v. Khảo sát các tác dụng phụ trên lâm sàng và cận lâm sàng của viên nang cứng chứa Diệp hạ châu kết hợp với Tenofovir so với Tenofovir đơn thuần.

### **c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân cả 2 phái nam và nữ được chẩn đoán VGSV B mạn HBeAg (+) đến khám tại khoa khám gan bệnh viện Quận 2 (nay là Bệnh viện Lê Văn Thịnh). Nghiên cứu sử dụng thiết kế thử nghiệm lâm sàng mở ngẫu nhiên có đối chứng.

### **d. Những đóng góp mới của luận án**

Nghiên cứu này nằm trong chuỗi hệ thống các nghiên cứu về viên nang cứng chứa Diệp hạ châu được tiến hành từ năm 2012 cho đến nay. Nghiên cứu đã giúp hoàn thiện chứng cứ về hiệu quả và an toàn của chế phẩm có nguồn gốc từ các loại thực vật bản địa của Việt Nam, gồm Diệp hạ châu, Xuyên tâm liên, Cỏ mực, Bò công anh. Với các ưu điểm bao gồm: (1) thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, (2) thời gian nghiên cứu kéo dài (18 tháng), (3) kiểm soát tốt các yếu tố thiên lệch, (4) sử dụng kết cuộc được chấp thuận rộng rãi trong nghiên cứu điều trị VGSV B mạn, giúp đưa ra bằng chứng ủng

dụng vào thực hành lâm sàng của viên nang cứng chứa DHC kết hợp Tenofovir (TDF) làm bình thường hóa ALT sớm hơn và tốt hơn so với nhóm TDF đơn thuần (tỉ lệ đạt  $ALT \leq 40$  UI/L sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 15 tháng, 18 tháng tương ứng là 59%, 81%, 88%, 95%, 99% và 99% so với 33%, 52%, 67%, 76%, 86%, 91%;  $p < 0,05$ ). Kết hợp viên nang cứng chứa DHC với Tenofovir làm giảm nồng độ HBV DNA sớm hơn và tốt hơn so với Tenofovir đơn thuần (tỉ lệ đạt đáp ứng giảm HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 15 tháng, 18 tháng tương ứng là 3%, 23%, 54%, 79%, 94%, 97% so với 0%, 10%, 31%, 62%, 77%, 88%). Khi kết hợp viên nang cứng chứa DHC với Tenofovir làm tăng tỉ lệ đáp ứng mất HBeAg cao hơn so với chỉ dùng Tenofovir đơn thuần (tỉ lệ mất HBeAg sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 15 tháng, 18 tháng tương ứng là 0%, 5%, 12%, 19%, 28%, 35% so với 0%, 0%, 1%, 8%, 14%, 21%).

#### **e. Bộ cục luận án**

Luận án được viết 113 trang, bao gồm: phần đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu 3 trang, tổng quan tài liệu 29 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 15 trang, kết quả nghiên cứu 31 trang, bàn luận 31 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang. Luận án có 62 bảng, 10 biểu đồ, 6 hình, 180 tài liệu (24 tiếng Việt và 156 tiếng Anh).

## **2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **2.1. Những hạn chế trong điều trị VGSV B mạn**

Mục đích hàng đầu của điều trị VGSV B mạn là ngăn ngừa những ảnh hưởng cũng như tử vong của xơ gan và các biến chứng của xơ gan có liên quan đến HBV và/hoặc ngăn ngừa sự xuất hiện của ung thư biểu mô gan nguyên phát (HCC). Đối với bệnh nhân VGSV B mạn HBeAg (+) nếu bệnh nhân đã điều trị liên tục khoảng 3 năm nhưng không đạt được chuyển đổi huyết thanh HBeAg thì cho dù chúng ta tiếp tục kéo dài thời gian dùng các thuốc kháng virus dạng đồng phân nucleos(t)ide thì hiệu quả chuyển đổi huyết thanh HBeAg không tăng lên thêm đáng kể. Do vậy, chúng ta cần nghiên cứu các phương thức phối hợp thuốc và kể cả nghiên cứu phát triển các thuốc kháng virus mới để gia tăng tỉ lệ bệnh nhân đạt được mục tiêu chuyển đổi huyết thanh HBeAg.

### **2.2. Viên nang cứng chứa Diệp hạ châu**

Viên nang cứng chứa DHC với thành phần là Diệp hạ châu 800mg, Xuyên tâm liên 200mg, Cỏ mực 200mg, Bồ công anh 200mg. Tổng hợp viên nang cứng chứa DHC phân tích theo YHCT có tính hàn, vị ngọt. Tác dụng theo YHCT chủ đạo là thanh thấp nhiệt, thanh Can hoá, bổ Can âm, kiện Tỳ.

Nghiên cứu năm 2012 báo cáo sử dụng đồng thời viên nang cứng chứa DHC và Lamivudine có tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg là 19% cao hơn so với chỉ dùng Lamivudine đơn độc. Nghiên cứu năm 2014 báo cáo sau 6 tháng điều trị, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg của nhóm Tenofovir kết hợp với viên

nang cứng chứa DHC là 15,63% (5/32) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng chỉ dùng Tenofovir là 3,25% (1/31).

### **3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **3.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở ngẫu nhiên có đối chứng, gồm 2 nhóm trị liệu (1 nhóm nghiên cứu và 1 nhóm chứng).

#### **3.2. Đối tượng nghiên cứu:**

**Viên nang cứng chứa Diệp hạ châu:** được cấp miễn phí bởi công ty cổ phần Dược phẩm Khang Minh.

Thành phần: Diệp hạ châu 800mg - Xuyên tâm liên 200mg - Cỏ mực 200mg - Bồ công anh 200mg

Nhà sản xuất: Công ty cổ phần Dược phẩm Khang Minh

#### **Tenofovir**

Thành phần: Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg, tá dược vừa đủ.

Tên thuốc: Savi Tenofovir 300

Nhà sản xuất: Công ty cổ phần Dược phẩm Savi

#### **3.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện từ 10/2017 – 9/2020, tại Khoa khám gan, Bệnh viện Quận 2 thành phố Hồ Chí Minh (Nay là Bệnh viện Lê Văn Thịnh)

#### **3.4. Cơ mẫu nghiên cứu**

**3.4.1. Dân số mẫu:** Các bệnh nhân cả 2 phái nam và nữ, được chẩn đoán VGSV B mạn HBeAg (+).

**3.4.2. Cỡ mẫu:** Áp dụng công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu so sánh hai tỉ lệ:

$$n_2 = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\varepsilon^2} \left[ \frac{p_1(1 - p_2)}{k} + p_2(1 - p_2) \right]$$

$$n_1 = kn_2$$

$\alpha$ : xác suất sai lầm loại 1, là 0,05;  $\beta$ : xác suất sai lầm loại 2, là 0,2;  $p_1$ : tỉ lệ mất mát HBeAg sau khi dùng Tenofovir sau 18 tháng là 15%;  $p_2$ : tỉ lệ mất mát HBeAg sau khi dùng Tenofovir kết hợp viên nang cứng chứa DHC sau 18 tháng là 32%;  $\varepsilon = p_2 - p_1$ , là 17%;  $k$ : tỉ lệ giữa cỡ mẫu nghiên cứu cho nhóm chứng và tỉ lệ cỡ mẫu cho nhóm can thiệp, là 1. Kết quả  $n$  cho mỗi nhóm tối thiểu là 94. Dự kiến mất mẫu trong quá trình theo dõi là 10%. Như vậy, cỡ mẫu chọn vào dự kiến cho mỗi nhóm là 104 bệnh nhân.

### 3.4.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

#### Tiêu chuẩn chọn mẫu

❖ **Tiêu chuẩn đưa vào:** Bệnh nhân tỉnh táo, chịu hợp tác; Tuổi > 18, không phân biệt giới tính; Bệnh nhân đã được chẩn đoán VGSV B mạn theo hướng dẫn của Bộ Y tế 2019 với HBsAg (+) > 6 tháng; HBeAg (+) và HBV DNA định lượng > 105 copies/ml, ALT > 80 UI/L và  $\leq 5$  lần giá trị bình thường trong ít nhất 2 lần khám liên tiếp trong vòng 6 tháng; Đồng ý tham gia nghiên cứu và ký bản đồng thuận tham gia nghiên cứu

❖ **Tiêu chuẩn loại ra:** Bệnh nhân đồng nhiễm HCV dựa vào xét nghiệm Anti HCV âm hay các bệnh viêm gan do các nguyên nhân khác; Các bệnh lý gây suy giảm miễn dịch hay dùng ức chế miễn dịch; Bệnh nhân có uống rượu; Bệnh nhân đái tháo đường,

rối loạn dung nạp đường huyết; Các bệnh lý nội khoa cấp tính và mạn tính khác như suy tim, suy thận, bệnh ác tính hay bệnh gan tiến triển nặng hay bệnh gan mất bù (TQ % > 70%, albumin > 35 g/l) hay ung thư hóa (kiểm tra bằng siêu âm bụng và AFP); Phụ nữ có thai; Phụ nữ đang cho con bú.

❖ **Tiêu chuẩn ngừng nghiên cứu:** Bệnh nhân điều trị không liên tục hay không hợp tác trong quá trình nghiên cứu; Trong quá trình nghiên cứu có các triệu chứng của bệnh gan tiến triển nặng hay cơn bùng phát viêm gan nặng (như vàng da tăng nhanh, ALT đột ngột tăng hơn 10 lần trị số bình thường, xét nghiệm có TQ% < 70%, albumin giảm < 35 g/l) hay biến chứng ung thư hóa qua chỉ số AFP và siêu âm bụng cần thay đổi điều trị.

### 3.5. Các biến số:

**Biến số độc lập:** Gồm tuổi, giới tính, chỉ số APRI và 2 nhóm điều trị.

**Biến số phụ thuộc:** Gồm AST, ALT, GGT và các triệu chứng lâm sàng sau mỗi 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 tháng, HBeAg, Anti HBe, HBV DNA, creatinine, đường huyết lúc đói, hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu sau mỗi 3, 6, 9, 12, 15, 18 tháng.

### 3.6. Phương pháp thực hiện và quy trình nghiên cứu

#### 3.6.1. Kỹ thuật chọn mẫu

Lấy mẫu theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện.

#### 3.6.2. Quy trình thực hiện

Nhóm 1 (nhóm can thiệp): Các bệnh nhân được điều trị bằng viên nang cứng chứa DHC (Diệp hạ châu - Xuyên tâm liên - Bồ công anh - Cỏ mực) ngày uống 3 lần, mỗi lần 2 viên, uống vào

buổi sáng, trưa, chiều sau ăn, kết hợp với Tenofovir 300mg, ngày uống 1 lần, mỗi lần 1 viên, uống sau ăn sáng. (Nhóm DHC-TDF).  
Nhóm 2 (nhóm chứng): Được điều trị thuốc Tenofovir 300 mg, ngày uống 1 lần, mỗi lần 1 viên, sau ăn sáng. (Nhóm TDF)

Sau 1 tháng và 2 tháng sau khi bắt đầu điều trị: Tất cả các bệnh nhân của hai nhóm được thăm khám lâm sàng và xét nghiệm AST, ALT, GGT để đánh giá tác dụng phụ của thuốc điều trị. Sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 15 tháng, 18 tháng: Tất cả các bệnh nhân của hai nhóm được thăm khám lâm sàng và xét nghiệm AST, ALT, GGT, creatinine máu, công thức máu, đường huyết, HBeAg, HBV DNA, Anti HBe (sẽ được làm khi HBeAg âm tính) để đánh giá hiệu quả điều trị trên sinh hoá, đáp ứng virus và đáp ứng cải thiện triệu chứng trên lâm sàng, đồng thời theo dõi tác dụng phụ của điều trị nếu có. Siêu âm bụng tổng quát và AFP, albumin, TQ% cũng được làm sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 15 tháng, 18 tháng ở 2 nhóm để khảo sát theo dõi biến chứng nguy suy gan, u gan nếu có, không đưa vào phân tích nghiên cứu. (Nếu có bất thường loại ra khỏi nghiên cứu).

### **3.7. Xử lý và phân tích số liệu nghiên cứu**

Sử dụng phần mềm Microsoft Excel phiên bản 365 để nhập liệu.  
Sử dụng phần mềm Stata phiên bản 13.0 để xử lý sinh thống kê.

### **3.8. Đạo đức trong nghiên cứu**

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng. Viên nang cứng chứa Diệp hạ châu đã được nghiên cứu, sản xuất và được Bộ y tế cấp giấy phép lưu hành sản phẩm trên toàn quốc, số đăng ký: VD-22167-15, số quyết định 76/QĐ-QLD, cấp ngày: 09/02/2015.

TDF là thuốc điều trị đặc hiệu FDA công nhận năm 2008, cho bệnh nhân VGSV B. Đã thông qua hội đồng y đức theo quyết định số 343/ĐHYD-HĐ về việc chấp thuận vấn đạo đức NCYSH ngày 06/10/2017.

#### 4. KẾT QUẢ

Tất cả 209 đối tượng thỏa tiêu chí chọn mẫu được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm với cỡ mẫu nhóm DHC-TDF và TDF đơn thuần lần lượt là 105 và 104 người bệnh. Trong quá trình điều trị và theo dõi, ở nhóm DHC-TDF có 3 trường hợp mất theo dõi và 2 trường hợp không sử dụng DHC được loại ra khỏi nghiên cứu. Ở nhóm TDF đơn thuần, có 4 trường hợp mất theo dõi được loại ra khỏi nghiên cứu. Phân tích được thực hiện trên 100 bệnh nhân nhóm DHC-TDF và 100 người bệnh nhóm TDF đơn thuần.

##### 4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

*Bảng 3.1. Đặc điểm giới và tuổi*

Biến số	Giá trị	DHC-TDF (n=100)	TDF (n=100)	p
		Tần số (%)	Tần số (%)	
<b>Giới</b>	Nam	56 (56,0)	45 (45,0)	0,157*
	Nữ	44 (44,0)	55 (55,0)	
<b>Tuổi (năm)</b>	TV (TPV)	39 (30,5 – 46)	40,5 (32 – 47,5)	0,646@
<b>Nhóm tuổi</b>	18 - 29	24 (24,0)	18 (18,0)	0,571*
	30-39	27 (27,0)	31 (31,0)	
	≥40	49 (49,0)	51 (51,0)	

\* Kiểm định Fisher's exact

@ Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm

*Bảng 3.2. Đặc điểm men gan và HBV DNA trước điều trị*

Biến số	Giá trị	DHC-TDF (n=100) TDF (n=100)		p
		TV (TPV)	TV (TPV)	
Men gan (U/L)	ALT	110 (90 – 147)	116 (90 – 147)	0,767 <sup>@</sup>
	AST	79 (64 – 91)	83 (73 – 98)	0,072 <sup>@</sup>
	GGT	51 (34 – 76)	45 (36 – 68)	0,508 <sup>@</sup>
HBV DNA (copies/ml)		Tần số (%)	Tần số (%)	
	>10 <sup>5</sup> – 10 <sup>6</sup>	20 (20,0)	16 (16,0)	
	>10 <sup>6</sup> – 10 <sup>7</sup>	32 (32,0)	22 (22,0)	0,167*
	>10 <sup>7</sup> – 10 <sup>8</sup>	17 (17,0)	28 (28,0)	
	>10 <sup>8</sup> – 10 <sup>9</sup>	31 (31,0)	34 (34,0)	

\* Kiểm định Fisher's exact

@ Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm

*Bảng 3.3. Công thức máu và các chỉ số sinh hóa trước điều trị*

Biến số	Giá trị	DHC-TDF (n=100) TDF (n=100)		p
		TV (TPV)	TV (TPV)	
Công thức máu	Bạch cầu (K/UL)	6,5 (5,7 – 7,5)	6,8 (5,8 – 7,9)	0,230 <sup>@</sup>
	Hồng cầu (M/UL)	4,7 (4,4 – 5,0)	4,6 (4,3 – 4,9)	0,321 <sup>@</sup>
	Tiểu cầu (K/UL)	235 (204 – 282)	230 (199 – 270)	0,446 <sup>@</sup>
Đường huyết (mg/dl)		89 (82 – 97)	87 (79 – 91)	0,005 <sup>@</sup>
Creatinin (mg/dl)		0,9 (0,84 – 0,99)	0,93 (0,88 – 1,06)	0,024 <sup>@</sup>

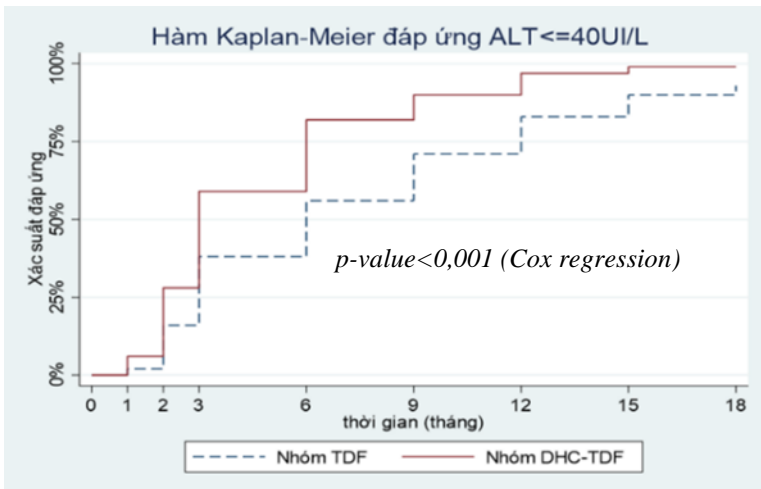
@ Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm

Bảng 3.4. Phân độ APRI của hai nhóm trước điều trị

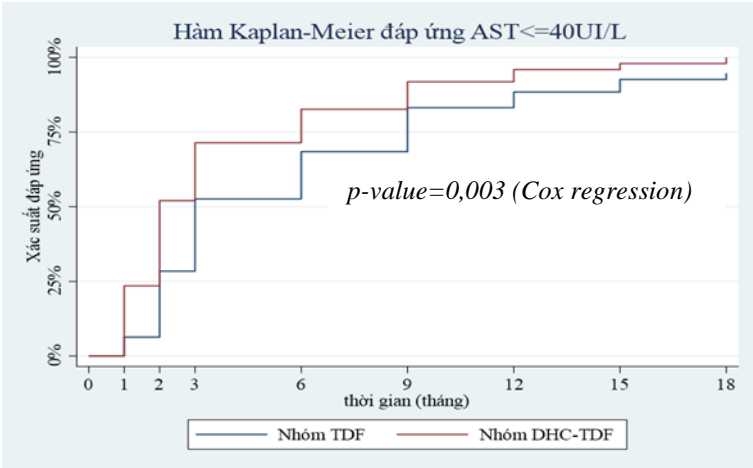
Biến số	Giá trị	DHC-TDF (n=100)	TDF (n=100)	p
		Tần số (%)	Tần số (%)	
<b>APRI</b>				
	$\leq 0,5$	8 (8)	6 (6)	0,344
	$>0,5 - 1$	65 (65)	55 (55)	
	$>1 - 1,5$	18 (18)	30 (30)	
	$>1,5 - 2$	8 (8)	8 (8)	
	$>2$	1 (1)	1 (1)	

p: Kiểm định Fisher's exact.

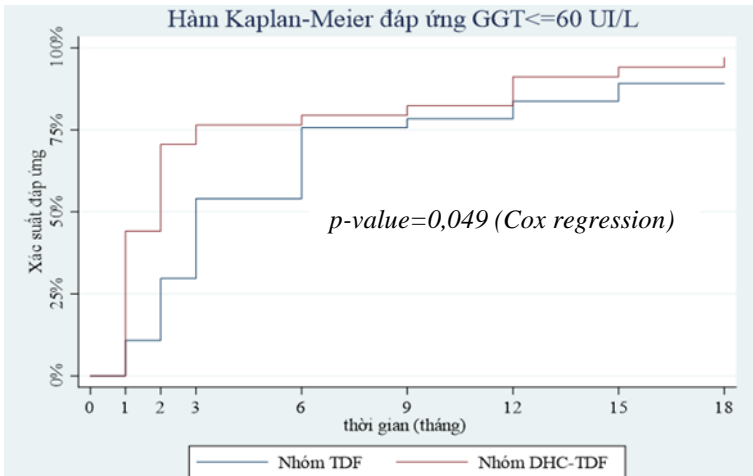
## 4.2. Đáp ứng về sinh hóa



Biểu đồ 3.2. Hàm Kaplan-Meier đáp ứng ALT  $\leq 40$  UI/L



Biểu đồ 3.3. Hàm Kaplan-Meier đáp ứng AST  $\leq 40$  UI/L



Biểu đồ 3.4. Hàm Kaplan-Meier đáp ứng GGT  $\leq 60$  UI/L

### 4.3. Đáp ứng về tải lượng vi rút

Bảng 3.14. Đáp ứng sớm HBV DNA sau 3 tháng sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần

HBV DNA (copies/ml)	Đáp ứng HBV DNA						p <sup>§</sup>
	Nhóm DHC-TDF (n=100)			Nhóm TDF (n=100)			
	Tần số	%	p <sup>&amp;</sup>	Tần số	%	p <sup>&amp;</sup>	
Giảm >1 log	82	82	<0,001	71	71	<0,001	0,095
Giảm >2 log	66	66	<0,001	51	51	<0,001	0,031

<sup>§</sup> Kiểm định Fisher's exact so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại mỗi thời điểm

<sup>&</sup> Kiểm định Chi bình phương Mc Nemar so sánh mỗi thời điểm với T0

Bảng 3.15. Đáp ứng giảm nồng độ HBV DNA trên 3 log copies/ml khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF và TDF đơn thuần

	Đáp ứng HBV DNA giảm >3 log copies/ml			Đáp ứng HBV DNA giảm >3 log copies/ml			
	Nhóm DHC-TDF (n=100)			Nhóm TDF (n=100)			
	Tần số	%	p <sup>&amp;</sup>	Tần số	%	p <sup>&amp;</sup>	
<b>T0</b>	0	0	#	<b>T0</b>	0	0	#
<b>T3</b>	31	31	<0,001	<b>T3</b>	14	14	<0,001
<b>T6</b>	81	81	<0,001	<b>T6</b>	60	60	<0,001
<b>T9</b>	97	97	<0,001	<b>T9</b>	88	88	<0,001
<b>T12</b>	100	100	<0,001	<b>T12</b>	98	98	<0,001
<b>T15</b>	100	100	<0,001	<b>T15</b>	99	99	<0,001
<b>T18</b>	100	100	<0,001	<b>T18</b>	100	100	<0,001

<sup>&</sup> Kiểm định Chi bình phương Mc Nemar so sánh ở mỗi thời điểm so với T0

*Bảng 3.16. So sánh đáp ứng giảm nồng độ HBV DNA trên 3 log copies/ml khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần*

Nhóm	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18
<b>p<sup>s</sup></b>	#	0,006	0,002	0,029	0,497	1,000	1,000

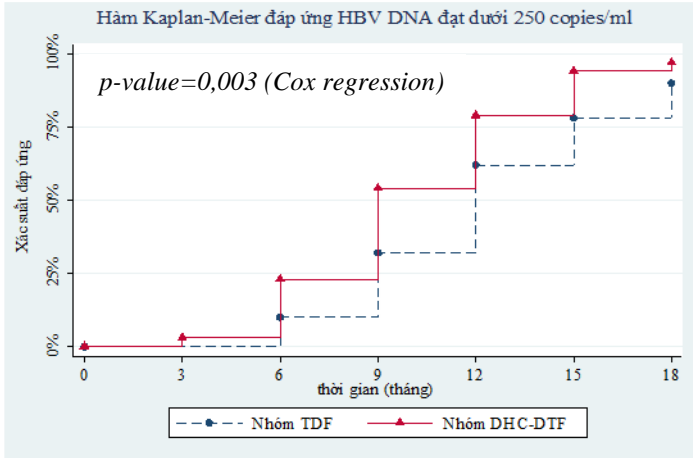
<sup>s</sup> Kiểm định Fisher's exact so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại mỗi thời điểm  
*Bảng 3.17. Đáp ứng giảm nồng độ HBV DNA trên 5 log copies/ml khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF và TDF đơn thuần*

Đáp ứng HBV DNA giảm >5 log copies/ml				Đáp ứng HBV DNA giảm >5 log copies/ml			
Nhóm DHC-TDF (n=100)				Nhóm TDF (n=100)			
	Tần số	%	p <sup>&amp;</sup>		Tần số	%	P <sup>&amp;</sup>
<b>T0</b>	0	0	#	<b>T0</b>	0	0	#
<b>T3</b>	4	4	0,045	<b>T3</b>	0	0	#
<b>T6</b>	35	35	<0,001	<b>T6</b>	12	12	<0,001
<b>T9</b>	69	69	<0,001	<b>T9</b>	45	45	<0,001
<b>T12</b>	91	91	<0,001	<b>T12</b>	80	80	<0,001
<b>T15</b>	98	98	<0,001	<b>T15</b>	89	89	<0,001
<b>T18</b>	99	99	<0,001	<b>T18</b>	96	96	<0,001

<sup>&</sup> Kiểm định Chi bình phương Mc Nemar so sánh ở mỗi thời điểm so với T0  
*Bảng 3.18. So sánh đáp ứng giảm nồng độ HBV DNA trên 5 log copies/ml khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần*

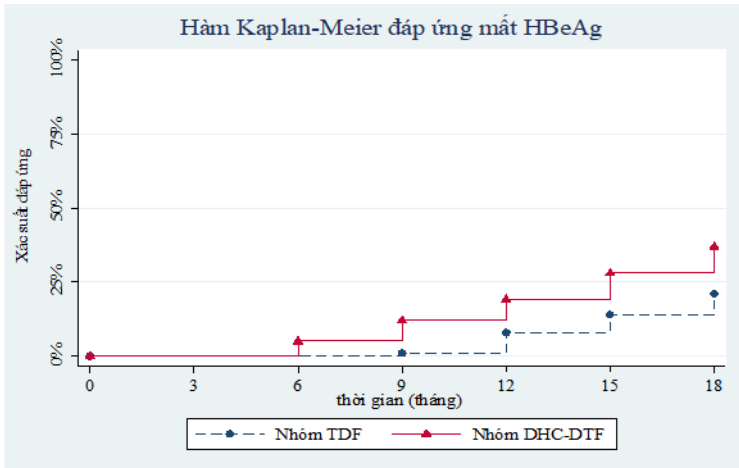
Nhóm	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18
<b>p<sup>s</sup></b>	#	0,121	<0,001	0,001	0,043	0,018	0,369

<sup>s</sup> Kiểm định Fisher's exact so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại mỗi thời điểm

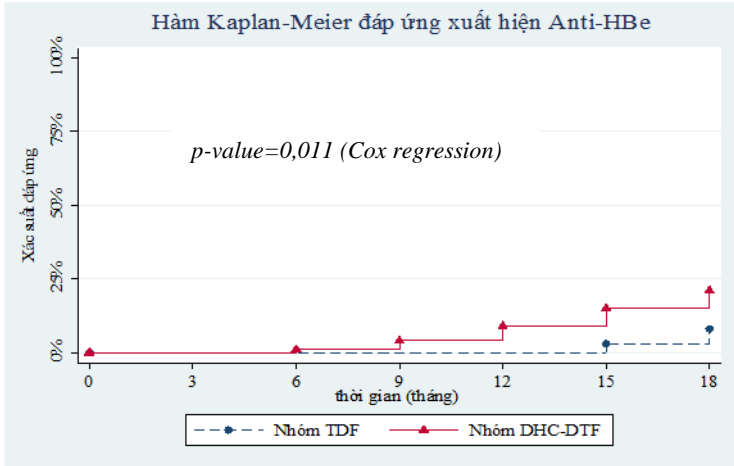


Biểu đồ 3.5. Hàm Kaplan-Meier đáp ứng HBV DNA đạt dưới 250 copies/ml

#### 4.4. Đáp ứng mất HBeAg và xuất hiện Anti-HBe



Biểu đồ 3.6. Hàm Kaplan-Meier đáp ứng mất HBeAg



Biểu đồ 3.7. Hàm Kaplan-Meier đáp ứng xuất hiện Anti-HBe

#### 4.5. Đáp ứng cải thiện xơ hóa gan

Bảng 3.33. Đáp ứng thay đổi phân độ chỉ số APRI khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF và TDF đơn thuần

	Đáp ứng thay đổi phân loại APRI (%)											
	Nhóm DHC-TDF					P <sup>&amp;</sup>	Nhóm TDF					P <sup>&amp;</sup>
	≤0,5	>0,5	>1-	>1,5-	>2		≤0,5	>0,5-	>1-	>1,5-	>2	
	-1	1,5	2		1	1,5	2					
<b>T0</b>	8	65	18	8	1		6	55	30	8	1	
<b>T3</b>	75	21	0	1	0	<0,001	57	32	8	1	1	0,527
<b>T6</b>	85	9	2	0	0	<0,001	74	20	4	0	0	<0,001
<b>T9</b>	84	10	0	0	0	<0,001	86	9	3	0	1	<0,001
<b>T12</b>	90	4	2	0	0	<0,001	87	8	0	0	0	<0,001
<b>T15</b>	90	4	0	0	0	<0,001	89	6	1	0	0	<0,001
<b>T18</b>	94	0	0	0	0	<0,001	89	5	0	0	0	<0,001

& Kiểm định Chi bình phương Mc Nemar so sánh ở mỗi nhóm theo thời điểm so với T0

*Bảng 3.34. So sánh đáp ứng thay đổi phân độ chỉ số APRI khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần*

Nhóm	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18
<b>p<sup>§</sup></b>	0,334	0,001	0,062	0,333	0,221	0,747	0,059

<sup>§</sup> Kiểm định Fisher's exact so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại mỗi thời điểm

### 3.6. Tác dụng không mong muốn

#### Trên cận lâm sàng

*Bảng 3.35. Tác dụng của điều trị đến lượng hồng cầu*

	Tác dụng đến lượng hồng cầu (M/UL)					
	Nhóm DHC-TDF			Nhóm TDF		
	TV (TPV)	$\Delta$	P <sub>1</sub>	TV (TPV)	$\Delta$	P <sub>1</sub>
<b>T0</b>	4,7 (4,4 – 5,0)			4,6 (4,3 – 4,9)		
<b>T3</b>	4,7 (4,4 – 5,1)	0 (-0,2 – 0,1)	0,110	4,6 (4,3 – 4,9)	0,1 (-0,1 – 0,2)	0,002
<b>T6</b>	4,7 (4,2 – 5,1)	0 (-0,1 – 0,2)	0,969	4,6 (4,1 – 4,9)	0,1 (-0,1 – 0,3)	<0,001
<b>T9</b>	4,7 (4,3 – 5,2)	0 (-0,3 – 0,2)	0,636	4,6 (4,2 – 5)	0,2 (-0,1 – 0,3)	<0,001
<b>T12</b>	4,7 (4,3 – 5,2)	0 (-0,2 – 0,3)	0,985	4,6 (4,2 – 5)	0,1 (-0,1 – 0,3)	0,004
<b>T15</b>	4,6 (4,2 – 5,1)	0,1 (-0,2 – 0,4)	0,290	4,5 (4,1 – 5,0)	0,2 (-0,1 – 0,4)	0,003
<b>T18</b>	4,4 (4,1 – 5,1)	0,1 (-0,2 – 0,6)	0,047	4,5 (4 – 5,0)	0,2 (-0,1 – 0,5)	0,004

*p1: Kiểm định Wilcoxon matched-pairs signed-rank so sánh thay đổi trong mỗi nhóm theo thời điểm với T0*

*Bảng 3.36. So sánh lượng hồng cầu khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần*

Nhóm	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18
<b>p2</b>	0,321	0,024	0,010	0,029	0,108	0,325	0,600
<b>p3</b>	#	0,001	0,003	0,005	0,082	0,268	0,901

*p2: Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

*p3: Kiểm định Mann-Whitney so sánh mức độ thay đổi ( $\Delta$ ) giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

Bảng 3.37. Tác dụng của điều trị đến lượng bạch cầu

	Tác dụng đến lượng bạch cầu (K/UL)					
	Nhóm DHC-TDF			Nhóm TDF		
	TV (TPV)	$\Delta$	P <sub>1</sub>	TV (TPV)	$\Delta$	P <sub>1</sub>
<b>T0</b>	6,5 (5,7 – 7,5)			6,8 (5,8 – 7,9)		
<b>T3</b>	6,4 (5,6 – 7,4)	0,1 (0 – 0,3)	<0,001	6,7 (5,9 – 7,5)	0,1 (0 – 0,3)	<0,001
<b>T6</b>	6,3 (5,4 – 7,2)	0,3 (0,1 – 0,5)	<0,001	6,5 (5,6 – 7,2)	0,2 (0 – 0,5)	<0,001
<b>T9</b>	6,4 (5,5 – 7,1)	0,2 (-0,1 – 0,6)	<0,001	6,4 (5,6 – 7,3)	0,2 (0 – 0,7)	<0,001
<b>T12</b>	6,3 (5,4 – 7)	0,3 (-0,1 – 0,6)	<0,001	6,3 (5,5 – 7,1)	0,2 (0 – 1)	<0,001
<b>T15</b>	6,3 (5,3 – 6,9)	0,3 (0 – 0,8)	<0,001	6,1 (5,5 – 7,1)	0,3 (0 – 1,1)	<0,001
<b>T18</b>	6,1 (5,2 – 6,7)	0,4 (0,1 – 0,1)	<0,001	6 (5,3 – 7)	0,3 (0 – 1,3)	<0,001

p1: Kiểm định Wilcoxon matched-pairs signed-ranks so sánh thay đổi trong mỗi nhóm theo thời điểm với T0

Bảng 3.38. So sánh lượng bạch cầu khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần

Nhóm	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18
<b>p2</b>	0,230	0,304	0,637	0,587	0,657	0,443	0,421
<b>p3</b>	#	0,976	0,757	0,415	0,417	0,906	0,581

p2: Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại từng thời điểm

p3: Kiểm định Mann-Whitney so sánh mức độ thay đổi ( $\Delta$ ) giữa 2 nhóm tại từng thời điểm

Bảng 3.39.. Tác dụng của điều trị đến lượng tiểu cầu

	Tác dụng đến lượng tiểu cầu (K/UL)					
	Nhóm DHC-TDF			Nhóm TDF		
	TV (TPV)	P <sub>1</sub>		TV (TPV)		P <sub>1</sub>
<b>T0</b>	235 (204 – 282)			230 (199 – 270)		
<b>T3</b>	238 (204 – 270)	5 (-6 – 11)	0,023	220 (191 – 256)	5 (-3 – 19)	<0,001
<b>T6</b>	234 (200 – 265)	9 (-3 – 19)	<0,001	214 (190 – 250)	11 (-1 – 30)	<0,001
<b>T9</b>	233 (200 – 258)	10 (-9 – 26)	0,002	212 (190 – 250)	10 (-5 – 36)	<0,001
<b>T12</b>	227 (200 – 253)	12 (-9 – 37)	0,001	214 (191 – 244)	12 (-3 – 41)	<0,001
<b>T15</b>	222 (201 – 245)	18 (-9 – 44)	<0,001	214 (198 – 242)	10 (-7 – 40)	<0,001

Tác dụng đến lượng tiểu cầu (K/UL)						
Nhóm DHC-TDF			Nhóm TDF			
	TV (TPV)	P <sub>1</sub>		TV (TPV)		P <sub>1</sub>
<b>T18</b>	213 (195 – 239)	22 (-3 – 49)	<0,001	211 (195 – 240)	10 (-3 – 39)	<0,001

*p1: Kiểm định Wilcoxon matched-pairs signed-ranks so sánh thay đổi trong mỗi nhóm theo thời điểm với T0*

**Bảng 3.40. So sánh lượng tiểu cầu khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần**

Nhóm	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18
<b>p2</b>	0,446	0,164	0,101	0,044	0,051	0,282	0,738
<b>p3</b>	#	0,317	0,195	0,391	0,529	0,515	0,270

*p2: Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

*p3: Kiểm định Mann-Whitney so sánh mức độ thay đổi ( $\Delta$ ) giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

**Bảng 3.41. Tác dụng của điều trị đến đường huyết**

Tác dụng đến đường huyết (mg/dl)						
Nhóm DHC-TDF			Nhóm TDF			
	TV (TPV)	$\Delta$	P <sub>1</sub>	TV (TPV)	$\Delta$	P <sub>1</sub>
T0	89 (82 – 97)			87 (79 – 91)		
T1	87 (82 – 94)	1 (-2 – 3)	0,015	85 (80 – 90)	1 (-2 – 2)	0,024
T2	89 (82 – 94)	0 (-3 – 4)	0,407	85 (78 – 89)	1 (-1 – 4)	<0,001
T3	88 (82 – 94)	1 (-4 – 5)	0,123	85 (80 – 89)	1 (-2 – 4)	0,025
T6	87 (81 – 96)	0 (-3 – 4)	0,587	84 (77 – 89)	1 (-1 – 5)	0,007
T9	88 (80 – 95)	0 (-5 – 6)	0,667	83 (76 – 88)	1 (-1 – 6)	<0,001
T12	87 (80 – 94)	0 (-3 – 4)	0,411	83 (76 – 91)	1 (-2 – 5)	0,082
T15	88 (80 – 94)	0 (-3 – 6)	0,301	81 (76 – 89)	1 (-1 – 6)	0,004
T18	87 (81 – 95)	0 (-4 – 4)	0,743	81 (75 – 89)	1 (-2 – 7)	0,013

*p1: Kiểm định Wilcoxon so sánh thay đổi trong mỗi nhóm theo thời điểm với*

*T0*

*Bảng 3.42. So sánh lượng đường huyết khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần*

Nhóm	T0	T1	T2	T3	T6	T9	T12	T15	T18
<b>p2</b>	0,005	0,012	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001
<b>p3</b>	#	0,540	0,167	0,636	0,110	0,015	0,354	0,161	0,071

*p2: Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

*p3: Kiểm định Mann-Whitney so sánh mức độ thay đổi ( $\Delta$ ) giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

*Bảng 3.43. Tác dụng của điều trị đến creatinin*

	Tác dụng thay đổi creatinin (mg/dl)						<b>P<sub>2</sub></b>
	Nhóm DHC-TDF			Nhóm TDF			
	TV (TPV)	$\Delta$	P <sub>1</sub>	TV (TPV)	$\Delta$	P <sub>1</sub>	
T0	0,9 (0,84-0,99)			0,93 (0,88-1,06)			0,024
T1	0,89 (0,83-0,98)	0,01 (-0,02 – 0,03)	0,037	0,93 (0,85-1,03)	0,02 (-0,02 – 0,05)	0,015	0,028
T2	0,89 (0,82-0,98)	0 (-0,03 – 0,04)	0,302	0,95 (0,85-1,01)	0,02 (-0,06 – 0,07)	0,216	0,007
T3	0,89 (0,83-0,98)	0,01 (-0,04 – 0,04)	0,659	0,94 (0,86-1,01)	0,01 (-0,07 – 0,08)	0,482	0,015
T6	0,89 (0,81-0,96)	0,02 (-0,02 – 0,04)	0,006	0,93 (0,88-0,99)	0,01 (-0,05 – 0,09)	0,253	0,006
T9	0,89 (0,81-0,98)	0,01 (-0,04 – 0,07)	0,101	0,92 (0,85-1)	0,05 (-0,07 – 0,1)	0,045	0,056
T12	0,87 (0,8-0,98)	-0,01 (-0,04 – 0,04)	0,910	0,92 (0,85-1)	0,02 (-0,05 – 0,11)	0,033	0,082
T15	0,89 (0,81-0,95)	0,02 (-0,03 – 0,05)	0,062	0,92 (0,83-1,01)	0,03 (-0,05 – 0,12)	0,018	0,027
T18	0,89 (0,82-0,98)	0 (-0,04 – 0,05)	0,412	0,92 (0,84 – 1)	0,02 (-0,08 – 0,13)	0,075	0,074

*p1: Kiểm định Wilcoxon so sánh sự thay đổi trong mỗi nhóm theo thời điểm so với T0*

*p2: Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

*Bảng 3.44. So sánh creatinin khi sử dụng viên nang cứng chứa DHC kết hợp TDF so với TDF đơn thuần*

Nhóm	T0	T1	T2	T3	T6	T9	T12	T15	T18
p2	0,024	0,028	0,007	0,015	0,006	0,056	0,082	0,027	0,074
p3	#	0,342	0,773	0,579	0,671	0,261	0,151	0,355	0,515

*p2: Kiểm định Mann-Whitney so sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

*p3: Kiểm định Mann-Whitney so sánh mức độ thay đổi ( $\Delta$ ) giữa 2 nhóm tại từng thời điểm*

### **Trên lâm sàng**

*Bảng 3.45. Đau thượng vị ghi nhận trong quá trình điều trị*

	Nhóm DHC-TDF		Nhóm TDF		p
	n=100		n=100		
	Tần số	Tỉ lệ %	Tần số	Tỉ lệ %	
<b>Đau thượng vị sau 1 tháng đầu điều trị</b>					
<b>Có</b>	7	7	2	2	0,170
<b>Không</b>	93	93	98	98	

## **5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ**

### **5.1. Kết luận**

Nghiên cứu lâm sàng phân bố ngẫu nhiên có đối chứng trên 200 bệnh nhân VGSVB mạn có HBeAg dương tính với mục tiêu so sánh hiệu quả giữa nhóm DHC-TDF với nhóm TDF đơn thuần, chúng tôi kết luận như sau:

Tỉ lệ đạt ALT  $\leq$  40 UI/L ở nhóm DHC-TDF sau 3, 6, 9, 12, 15 và 18 tháng tương ứng là 59%, 81%, 88%, 95%, 99% và 99% so với nhóm TDF đơn thuần tương ứng là 33%, 52%, 67%, 76%, 86%, 91% ( $p < 0,05$ ). Tỉ lệ đạt AST  $\leq$  40 UI/L ở nhóm DHC-TDF

sau 3, 6, 9, 12, 15, 18 tương ứng là 70%, 80%, 91%, 95%, 97%, 100% cao hơn so với nhóm TDF đơn thuần tương ứng là 48%, 67%, 83%, 86%, 92%, 91% ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ đạt  $GGT \leq 60$  UI/L ở nhóm DHC-TDF sau 3, 6, 9, 12, 15 và 18 tháng tương ứng là 90%, 92%, 94%, 97%, 97%, 98% tương đồng so với nhóm TDF đơn thuần với tỷ lệ tương ứng là 81%, 89%, 90%, 91%, 95%, 93% ( $p > 0,05$ ).

Đáp ứng sớm HBV DNA sau 3 tháng với tỷ lệ đạt giảm HBV DNA  $> 1$  log copies/mL và  $> 2$  log copies/mL ở nhóm DHC-TDF tương ứng là 82%, 66% cao hơn so với nhóm TDF đơn thuần với tỷ lệ tương ứng là 71% và 51% ( $p < 0,05$  đối với đáp ứng giảm  $> 2$  log copies/ml). Tỷ lệ đạt đáp ứng giảm HBV DNA dưới ngưỡng phát hiện ( $< 250$  copies/ml) ở nhóm DHC-TDF sau 3, 6, 9, 12, 15 và 18 tháng tương ứng là 3%, 23%, 54%, 79%, 94%, 97% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm TDF đơn thuần với tỷ lệ tương ứng là 0%, 10%, 31%, 62%, 77%, 88% ( $p < 0,05$  kể từ tháng thứ 6).

Tỷ lệ đáp ứng mất HBeAg ở nhóm DHC-TDF sau 3, 6, 9, 12, 15 và 18 tháng tương ứng là 0%, 5%, 12%, 19%, 28%, 35% cao hơn so với nhóm TDF đơn thuần với tỷ lệ tương ứng là 0%, 0%, 1%, 8%, 14%, 21% ( $p < 0,05$  từ tháng thứ 9). Tỷ lệ đáp ứng mất HBeAg và xuất hiện đồng thời AntiHBe ở nhóm DHC-TDF sau 3, 6, 9, 12, 15 và 18 tháng tương ứng là 0%, 1%, 4%, 8%, 13%, 18% cao hơn so với nhóm TDF đơn thuần với tỷ lệ tương ứng là 0%, 0%, 0%, 0%, 3%, 8% ( $p < 0,05$  từ tháng thứ 12).

Đáp ứng giảm trung bình chỉ số APRI của nhóm DHC-TDF sau 3, 6, 9, 12, 15 và 18 tháng tương ứng là 0,44, 0,47, 0,50, 0,51, 0,53, 0,54 và so với nhóm TDF đơn thuần tương ứng là 0,39, 0,48, 0,52, 0,55, 0,56, 0,56 ( $p > 0,05$  từ sau 9 tháng). Đáp ứng thay đổi tỉ lệ theo phân nhóm APRI ở nhóm DHC-TDF tốt hơn có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị so với nhóm TDF đơn thuần ( $p = 0,001$ ), tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê từ tháng thứ 6 đến tháng thứ 18 ( $p > 0,05$ ).

Không ghi nhận tác dụng phụ lên số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, đường huyết đói, creatinine huyết thanh ở cả hai nhóm nghiên cứu. Các tác dụng phụ đau thượng vị của nhóm DHC-TDF là 7% so với 2% ở nhóm TDF đơn thuần, và không khác biệt có ý nghĩa.

## **5.2. Kiến nghị**

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số vấn đề cần được làm rõ hơn nữa để đưa ra các hướng dẫn chi tiết hơn trong thực hành lâm sàng. Vì vậy, đối với các nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi kiến nghị:

Bởi vì tác dụng bình thường hoá men gan của nhóm DHC-TDF tốt hơn nhóm TDF đơn thuần. Cần tiến hành nghiên cứu phối hợp DHC-TDF trên các đối tượng có men gan thời điểm khởi đầu điều trị có mức độ tăng men gan trung bình đến cao. Để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của viên nang cứng chứa DHC trong điều trị bệnh nhân VGSV B mạn có tăng men gan trung bình, cao.

Sử dụng các công cụ đánh giá xơ hoá gan không xâm lấn có độ chính xác cao hơn để đánh giá liệu rằng phối hợp DHC-TDF có làm cải thiện mức độ xơ hoá gan tốt hơn so với chỉ sử dụng TDF đơn thuần?

Về mặt YHCT, cần chẩn đoán bệnh cảnh YHCT khi có các triệu chứng YHCT đầy đủ, đánh giá cải thiện triệu chứng lâm sàng theo YHCT (tứ chẩn) để làm rõ viên nang cứng chứa DHC thích hợp trên các thể bệnh YHCT nào?

Cần tiến hành các thử nghiệm của viên nang cứng chứa Diệp hạ châu trên các mô hình thực nghiệm in vitro để hướng tới giải thích cơ chế tác dụng dược lý trong hỗ trợ điều trị VGSV B mạn.

Cần nghiên cứu thêm trên các nhóm người bệnh VGSV B mạn có HBeAg âm tính để có thể đánh giá một cách toàn diện hiệu quả của việc điều trị kết hợp DHC- TDF.