

Хепатитийн В вирусийн халдварын тенофовир алафенамид эмийн эмчилгээний богино хугацааны үр дүн

Түвшинбаяр Н.^{1,2}, Амараа Р.¹, Бурмаажав Б.², Гэгээбадрах Б.¹

¹Улсын хоёрдугаар төв эмнэлэг

²“Ач” Анагаах ухааны их сургууль

Abstract

The results of Short-term of Tenofovir alafenamide treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection

Tuvshinbayar N.¹, Amaraa R.¹, Burmaajav B.², Gegeebadrakh B.¹

¹State Second General Hospital

²“Ach” Medical University, Mongolia

e-mail address: n.tuvshinbayar@yahoo.com; n.tuvshinbayar0403@gmail.com

Introduction

Worldwide, an estimated two billion people have evidence of HBV infection, and approximately 240 million have CHB. In this study, a representative group of Mongolian adults was tested for hepatitis B virus (HBV) in 2017. The latest data shows that 11,1% of Mongolian adult population are infected with HBV.

Goal

Evaluate the efficacy and safety of tenofovir alafenamide treatment in patients with chronic hepatitis B.

Materials and Methods

The clinical trials have evaluated TAF in HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic HBV patients. The trials have similar design and randomized, single blind, non-inferiority studies. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with HBV-DNA<29IU/ml at weeks 24 and 48. Other prespecified efficacy endpoints were the proportion of patients with HBsAg seroconversion to antiHBs at weeks 24 and 48. Study protocol approved at Ethical review Committee of “Ach” Medical University in January 2019 (#19/01/06).

Results

The primary efficacy endpoint, an HBV-DNA<29IU/ml at weeks 48 and was achieved by 251 (79.9%) of 314 patients receiving TAF, which was non-inferior to the 113(74.8%) of 151 patients receiving TDF who had an HBV-DNA<29IU/ml. After 48 weeks of treatment, patients receiving TAF had significantly smaller reductions in bone mineral density(BMD) compared with patients receiving TDF. At weeks 48, median changes in eGFR were significantly smaller in the TAF recipients compared with the TDF recipients.

Conclusion:

TAF treatment has the same efficacy as TDF treatment. However, TAF treatment demonstrates more safety profile compared with TDF treatment. Patients receiving TAF had a significantly smaller median decrease in eGFR, by Cockcroft-Gault equation, than patients receiving TDF.

Keywords: HBV-DNA, HBsAg, HBeAg, tenofovir alafenamide fumarate, tenofovir disoproxil fumarate
Pp. 32-39, Tables 2, Figures 3, References 21

Үндэслэл

Дэлхийд 2 тэрбум хүн Хепатитийн В Вирусийн халдвар(ХВВ) авсан, 240 сая хүн ХВВ-ийн архаг халдвартай амьдарч байна гэж ДЭМБ-аас мэдээлжээ [1]. Манай улсад 2017 онд хийсэн судалгаагаар Хепатитийн В Вирусийн халдвар нийт хүн амын дунд 11.1%-ийн тархалттай, элэгний эст өмөнгийн шалтгааны 35% нь В Вирусийн, 14% нь В, С Вирусийн хавсарсан халдвартай байгааг судлаачид тогтоосон [2, 3]. ХВВ-ийн эсрэг 7 төрлийн эмийг (ламибудин, адефовир, энтекавир, телбевудин, тенофовир, пегинтерферон) хэрэглэж байгаа бөгөөд элэгний хатуурлын даамжралыг зогсоох, элэгний эст өмөн үүсэлтийг бууруулж амьдрах хугацааг уртасгаж буйг нотолжээ [2]. Тенофовир алафенамид эмийг Ази, номхон далайн элэг судлалын холбоо, АНУ-ын Элэг судлалын холбоо, Европын Элэг судлалын холбооны ХВВ-ийн халдварын илрүүлэг, оношлогоо, эмчилгээний 2017 оны удирдамжид оруулж, ХВВ-ийн халдвартай өвчтөнүүдэд хэрэглэхийг зөвлөсөн байдаг. Монгол улсын Эрүүл мэндийн сайдын 2018 оны 7 дугаар сарын 17-ны өдрийн А/288 дугаар тушаалаар ХВВ-ийн халдвартай насанд хүрэгчдэд эмчилгээний нэг сонголт болгон тенофовир алафенамид фумарат(ТAF)-ыг хэрэглэхийг зөвлөсний дагуу уг эмийг хэрэглэсээр байна. Иймд тенофовир алафенамид эмийг ХВВ-ийн халдвар бүхий монгол хүнд хэрэглэсэн эмчилгээний үр дүнг судлаж тогтоох нь зайлшгүй чухал юм.

Зорилго

Хепатитийн В Вирусийн халдвартай өвчтөнүүдийг Вирусийн эсрэг үйлчилгээтэй тенофовир алафенамид эмээр эмчилсэн эмчилгээний үр дүнг судлах

Материал, арга зүй

“Ач” АУИС-ийн ёс зүйн хорооны хурлаар 2019 оны 01 дүгээр сард судалгааны ёс зүйн асуудлыг хэлэлцүүлж зөвшөөрөл (Д-19/01/06) авсны дагуу судалгааг “Эмнэлэгт суурилсан, дан нууцлалтай, эмнэлзүйн эмчилгээний туршилт судалгааны арга” загварыг ашиглан 48 долоо хоног даган судлав. Судалгаанд ХВВ-ийн халдвар бүхий HBeAg эерэг 375 өвчтөн, HBeAg сөрөг 228 өвчтөн, нийт 603 өвчтөнг хамруулсан бөгөөд судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдийн 314 нь TAF(25мг) эмийг, 151 нь TDF(300мг) эмийг, 138 нь TDF-ээс TAF шилжин(TDF-TAF) ууж байгаа өвчтөнүүд байлаа. Судалгааны үр дүнг өвчтөнүүдэд 48 долоо хоногийн турш Вирусийн эсрэг эм болох TAF(25мг), TDF (300мг) өдөр тутам уулгаж, 48 долоо хоногийн дараах эмчилгээний үр дүнгээр Вирусийн эсрэг идэвхи болон эмийн эмчилгээний аюулгүй байдлыг үнэллээ. Судалгаанд элэгний архаг үрэвсэлтэй 226 өвчтөн, элэгний хатууралтай 377 өвчтөнг хамруулж судалгаанд оролцохыг зөвшөөрсөн, өвчтөнүүдийг судалгаанд хамруулах болон, хасагдах шалгуураар сонголоо.

Үр дүн

Судалгаанд хамрагдагсдын хүн амзүйн ерөнхий үзүүлэлтийг хүснэгт 1-ээр харуулав.

Table 1. General characteristics of study population

Variables		Total	TAF(25mg)	TDF(300mg)	TDF-TAF
Age groups		N=603(%)	n=314	n=151	N=138
	<30	37(6.1)	17(5.4)	11(7.3)	9(6.5)
	30-39	112(18.6)	52(16.6)	37(24.5)	23(16.6)
	40-49	219(36.3)	124(39.5)	51(33.8)	44(31.9)
	50-59	141(23.4)	68(21.6)	33(21.8)	40(29)
	>59	94(15.6%)	53(16.9)	19(12.6)	22(16)
	(M+I-m)	43.9±11.4			
HBeAg negative		230(38.1)	125(39.8)	57(37.7)	48(34.7)
HBeAg positive		373(61.9)	189(60.2)	94(62.3)	90(65.3)

Sex	Male(%)	241(39.9)	116(36.9)	68(45)	57(41.3)
	Female(%)	362(60.1)	198(63.1)	83(55)	81(58.7)
Regions	Ulaanbaatar	379(62.8)	183(58.2)	59(39)	91(65.9)
	Other	224(37.2)	131(41.8)	92(61)	47(34.1)

Хүснэгт 1-ээс харахад судалгаанд хамрагдсан иргэдийн 39.9 хувь нь эрэгтэй, 60.1 хувь нь эмэгтэй бөгөөд дундаж нас 43.9±11.4 байна. Судалгаанд

оролцогсдын 62.8 хувь нь Улаанбаатар хотын оршин суугчид бол, 37.2 хувь нь хөдөө орон нутгийн оршин суугчид байна.

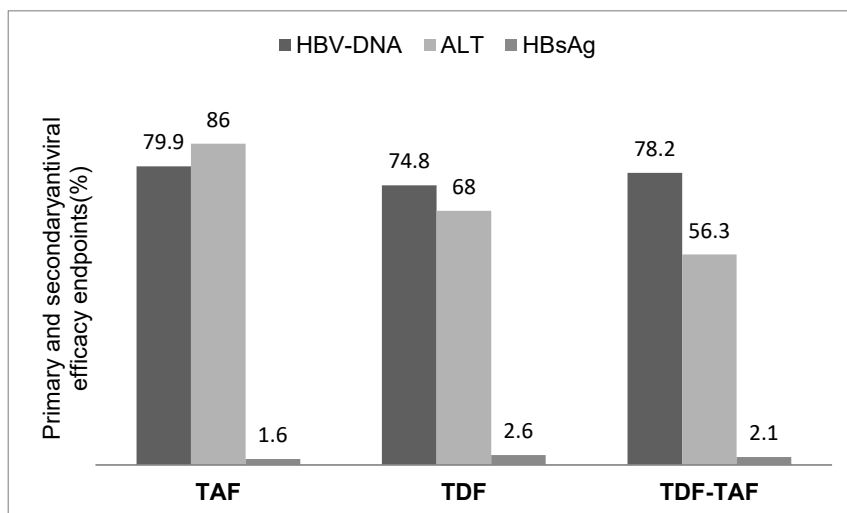


Figure 1. Primary and secondary antiviral efficacy endpoints in patients at weeks 48.

Судалгааны 48 долоо хоногийн дараах байдлаар TAF эмийн бүлэгт 251(314) буюу 79.9%, TDF эмийн бүлэгт 113(151) буюу 74.8%, TDF-TAF бүлэгт 108(138) буюу 78.2% нь цусны сийвэн дэх HBV DNA<29IU/ml болсон (P=0.48). TAF эмийн бүлэгт 214(68%), TDF эмийн бүлэгт 85(56.3%),

TDF-ээс TAF шилжин ууж буй бүлэгт 94(60.4%) алатын суурь хэмжээ буурсан. TAF бүлэгт 1.6%, TDF бүлэгт 2.6%, TDF-TAF 2.1% нь qHBsAg түвшин буурсан (Зураг 1).

Table 2. Antiviral efficacy of groups

Variables	TAF (25mg) n=314	TDF(300mg) n=151	Proportional difference (CI)	p-value
HBV-DNA<29 IU/ml	251/79.9%	113/74.8%	1.8% (-3.6 to 7.2)	0.47
ALT-normalization* (AASLD criteria)	214/68%	85/56.3%	17.9% (8.0 to 27.7)	0.0005

AASLD criteria: ALT males-30 U/l, females 19 U/l. (AASLD-American Association for the Study of Liver Diseases; ALT- alanine aminotransferase)

Хүснэгт 2-т харуулснаар судалгааны 48 долоо хоногийн байдлаар TAF болон TDF эмийн бүлгүүдэд вирусийн эсрэг идэвхийг үнэлэхэд

статистикийн ач холбогдол бүхий илэрхий ялгаа ажиглагдаагүй.

TAF болон TDF, болон TDF-TAF эмийн бүлгүүдийн HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд 48 долоо хоногийн вирусийн эсрэг эмийн эмчилгээний үр дүнг Хүснэгт 3-аар харуулав.

Table 3. Primary and secondary efficacy endpoints at 48 weeks (HBeAg-negative)

Variables	TAF (25mg) (n=125)	TDF(300mg) (n=57)	TDF-TAF(300mg-25mg) (n=46)	p-values
HBV-DNA<29 IU/mL	117(93.6%)	52(91.2%)	43(93.4%)	0.48
ALT-normalization* (AASLD criteria)	85/125 (68%)	32/57 (56.3%)	29/46 (63)	0.0005
HBsAg loss	1/125(1.2%)	2/57(1.1%)	0/46	0.52

AASLD criteria: ALT males-30 U/l, females 19 U/l. (AASLD- American Association for the Study of Liver Diseases; ALT- alanine aminotransferase)

HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд 48 долоо хоногийн дараах байдлаар вирүсийн эсрэг идэвхийг харахад TAF эмийн бүлэгт 93.6%, TDF эмийн бүлэгт 91.2%, TDF-TAF эмийн бүлэгт 89.6% -д

нь цусны сийвэн дэх HBV DNA<29IU/ml болсон (P=0.48), qHBsAg-ы түвшин TAF эмийн бүлэгт 1.2%, TDF эмийн бүлэгт 1.1%-д нь буурсан байв.

Хүснэгт 4-аар TAF болон TDF, болон TDF-TAF эмийн бүлгүүдийн HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд 48 долоо хоногийн вирүсийн эсрэг эмийн эмчилгээний үр дүнг харуулав.

Table 4. Primary and secondary efficacy endpoints at 48 weeks (HBeAg-positive)

Variables	TAF (25mg) (n=189)	TDF(300mg) (n=96)	TDF-TAF (300mg-25mg) (n=90)	p-values
HBV-DNA<29 IU/mL	134(70.9%)	61(63.5%)	65(72.2%)	0.26
ALT-normalization* (AASLD criteria)	86(45.5%)	37(38.5%)	46(51.1%)	0.017
HBsAg loss	1/189(0.5%)	2/94 (>1%)	3/90(3.3%)	0.51
HBsAg seroconversion	1/189(0.52%)	0	0	-
HBeAg loss	15(7.9%)	9(9.3%)	11(12.2%)	0.45
HBeAg seroconversion	10(5.2%)	7(7.2%)	8(8.8)	0.32

AASLD criteria: ALT males-30 U/l, females 19 U/l. (AASLD- American Association for the Study of Liver Diseases; ALT- alanine aminotransferase)

Судалгаанд хамрагдсан HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд вирүсийн эсрэг эмийн эмчилгээний 48 дахь долоо хоногт TAF болон TDF, мөн TDF-TAF эмийн бүлгүүдэд HBeAg түвшин буурч байсан. TAF эмийн бүлгийн 7.8%-д, TDF эмийн бүлгийн 9.4%-

д, TDF-TAF эмийн бүлгийн 12.2% хувьд HBeAg буурч байсан (p=0.45), TAF эмийн бүлэгт 0.5%, TDF эмийн бүлэгт 1%, TDF-TAF бүлэгт 3.3%-д нь qHBsAg-ы түвшин буурсан байв. Мөн TAF-эмийн бүлэгт 70.9%, TDF- эмийн бүлэгт 64.9, TDF-TAF эмийн бүлэгт 72.2%-д нь сийвэн дэхь HBV DNA<29 IU/L буурсан байсан. Зураг 2-т вирүсийн эсрэг эмийн эмчилгээний үед бөөрөнд үзүүлэх нөлөөллийг харуулав.

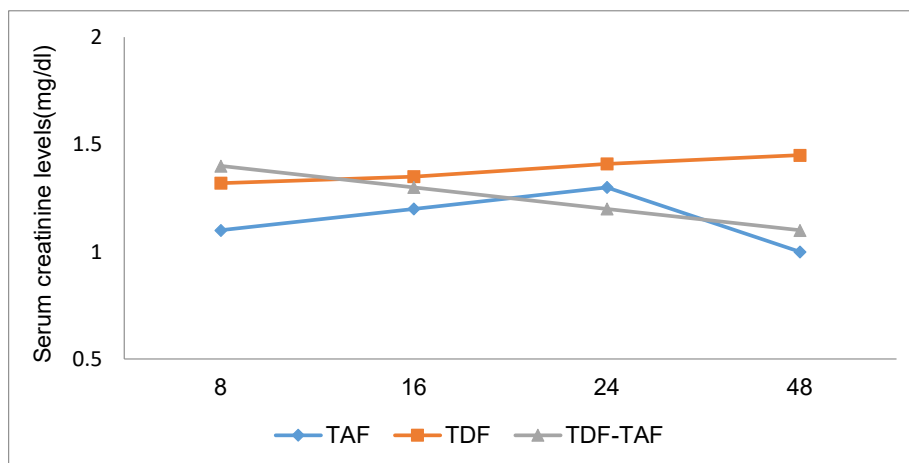


Figure 2. Serum Creatinine Levels at week 48.

Зураг 2-т харуулснаар TDF-г бодвол TAF бага байна. 48 долоо хоногийн эмчилгээний дараа TDF-тай харьцуулахад TAF эмчилгээний дараа сийвэнгийн креатинин түвшин бага өөрчлөгдсөн TAF-н үед креатинин дундаж өөрчлөлт 0.03мг/дл ба TDF-н үед 0.19 мг/дл ($p=0.001$), TAF болон

TDF эмчилгээний 48 долоо хоногийн дараа өвчтөнүүдийг харьцуулахад TAF-эмчилгээтэй хүмүүсийн 2.1%, TDF-эмчилгээтэй хүмүүсийн 9.5%-д бөөрний үйл ажиллагаа алдагдсан байна.

Хүснэгт 5-д Вирусийн эсрэг эмийн бөөр болон ясанд үзүүлэх нөлөөг харуулав.

Table 5. Renal and bone safety at 48 weeks of treatment with TAF or TDF for HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B patients.

Variables	HBeAg-negative			p-value	HBeAg-positive			P-value
	TAF 25mg	TDF 300mg	TDF-TAF		TAF 25mg	TDF 300mg	TDF-TAF	
(T-score)	-0.28%	-2.11%	-1.51%	0.0001	-0.11%	-1.61%	-1.1%	0.0001
(Z-score)	-0.89%	-2.25%	-1.9%	0.0001	-0.43%	-2.20%	-1.6%	0.0001
eGFR	-1.6 ml/min	-4.6 ml/min	-2.0 ml/min	0.004	-0.6 ml/min	-5.3 ml/min	-2.4 ml/min	0.0001
Serum creatinine change	0.8 mmol/l	1.7 mmol/l	1.2 mmol/l	0.32	+0.8 mmol/l	+2.6 mmol/l	+1.5 mmol/l	0.02

Z-score; T-score- Bone mineral density of the ankle and proximal femur ; eGFR, estimated glomerular filtration rate; creatinine (Cr) clearance >50 mL/min by Cockcroft-Gault method)

GFR өөрчлөлт TAF эмчилгээний үед HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд -1.6мл/мин, HBeAg эерэг -0.6 мл/мин өвчтөнүүдэд (дундаж нь-1.4мл/мин) буурсан ба TDF эмчилгээний үед дундаж нь HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд GFR -4.6мл/мин буурсан бол HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд -5.3мл/мин-аар буурсан ($p=0.001$). HBeAg эерэг TAF болон TDF эмчилгээтэй өвчтөнүүдэд GFR-н бууралтыг харьцуулахад TAF эмчилгээтэй хүмүүсийн GFR-0.06 мл/мин буурсан, харин TDF-г хэрэглэхэд GFR-5.3мл/мин буурсан. TDF эмийн эмчилгээтэй өвчтөнүүдийн ясны эрдэсжилт 2%-с илүү буурсан, мөн TAF болон TDF эмийн эмчилгээтэй хүмүүсийн

ясны эрдэсжилтийн нөлөөллийг харьцуулахад TAF эмчилгээг хийхэд ясны эрдэсжилтийн бууралтад бага нөлөөлсөн байна. HBeAg эерэг болон HBeAg сөрөг өвчтөнүүдийн 2 бүлэгт хоёуланд нь Вирусийн эсрэг эмээр эмчилсэн 48 долоо хоногийн дараа TDF-тэй харьцуулахад TAF-аар эмчлүүлэгсэд нь илүү ясны эрдэсжилтийн бууралт бага байсан. TAF-г TDF-тэй харьцуулахад бөөр болон ясанд бага хэмжээний сөрөг нөлөө үзүүлж байна.

Судалгаанаас харахад хамгийн нийтлэг илэрсэн гаж нөлөө нь ходоод өвдөх, толгой өвдөх, холестерин түвшин ихсэх, назофарингит, ядарч сульдах, ханиах зэрэг байна (Зураг 3).

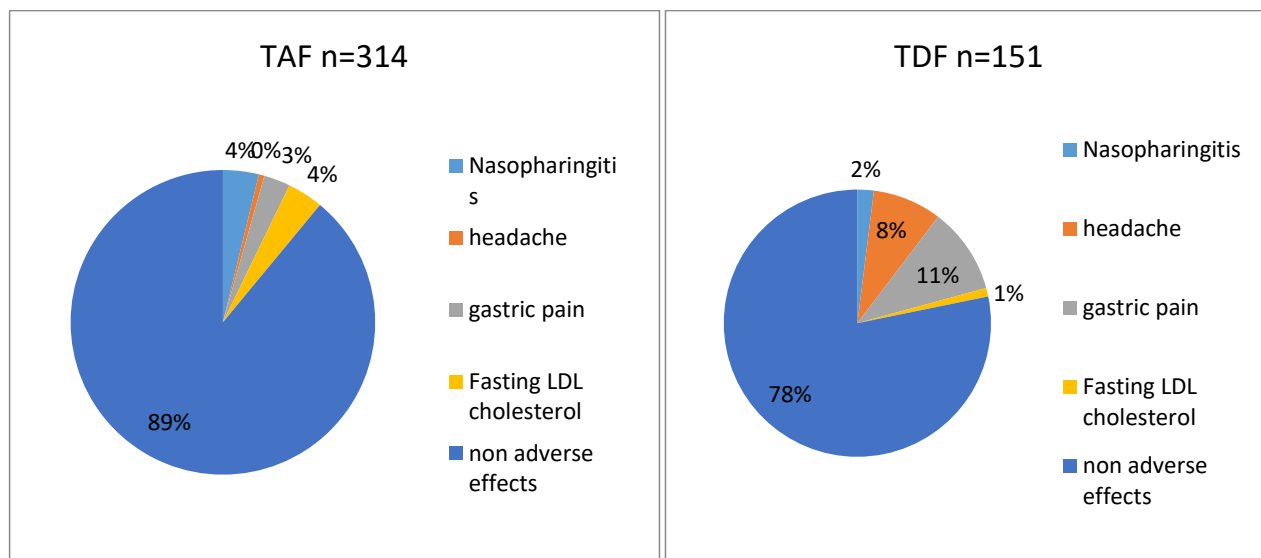


Figure 3. Most common adverse events.

Тенофовир алафенамид эмийг хэрэглэх явцад хамгийн нийтлэг тохиолдож буй гаж нөлөө нь ходоод өвдөх TAF бүлэгт 3%, TDF бүлэгт 11%, TDF-TAF бүлэгт 8.6%, мөн назофарингит TAF бүлэгт 3.8%, TDF бүлэгт 1.9%, TDF-TAF бүлэгт 4.3%, толгойн өвдөлт TAF бүлэгт 0.6%, TDF бүлэгт 8.7%, TDF-TAF бүлэгт 2.8%, ажиглагдлаа. Холестрин ихсэх нь TAF хэрэглэж буй өвчтөнүүдэд 3.8%, TDF болон TDF-TAF бүлэгт 1% бага хувьд тохиолдож байв.

Хэлцэмж

2017 онд Япон улсын Кюүшюү их сургуулийн эмнэлэг, АНУ-ын Стэнфордын их сургуулийн эмнэлгийн хамтарсан судалгаанд тенофовир алафенамид фумарат (TAF), тенофовир дизоксипроксил фумарат (TDF) эмтэй харьцуулахад бага тунгаар хэрэглэхэд ХВВ-ийн үржилтийг зогсоох, элэгний эсийн доторх өндөр концентрацитай хуримтлагдах, бие эрхтэний тогтолцоонд хамгийн бага нөлөө үзүүлэх чадвартай байна. Эмчилгээний 48 долоо хоногт HBeAg эерэг ба HBeAg сөрөг өвчтөнүүдийн цусанд HBV-DNA<29iu/ml болж буусан, мөн HBeAg сероконверси HBsAg сөрөг болох хувь нь TAF болон TDF эмүүд ижил байсан байна. Бөөрөнд үзүүлэх сөрөг нөлөө нь TAF эмчилгээний явцад бөөрний түүдгэнцэрийн шүүлтүүрийн түвшин TDF эмтэй харьцуулахад удаан багассан үр дүнтэй байна. Мөн ясны сийрэгжилт TAF эмчилгээний үед бага байсан, HBeAgсероконверси HBsAg сөрөг болох хувь нь TAF болон TDF эм нь ижил байв [5, 9, 10,11].

АНУ-ын Невадагийн их сургуулийн анагаах ухааны тэнхим, Гастроэнтерологийн тэнхим, Невада хотын Хоол боловсруулах төв (CDIN), АНУ-ын Сан Диего, ФАСИ-ийн Номхон далайн

эрүүл мэндийн сангийн эрдэмтэд 2017 онд 3 үе шаттай 2 том клиник судалгаа хийжээ. Судалгааны үр дүнд ХВВ-ийн HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд 72 долоо хоногийн хугацаанд TDF болон TAF эмээр эмчилгээ хийхэд ХВВ-ДНХ-гийн түвшин хоёр бүлэгт адил хэмжээтэй байсан. ХВВ-ийн HBeAg эерэг өвчтөнүүдэд бага зэргийн сайжрал өгсөн байна [6].

TAF эмээр эмчилсэн 48 долоо хоногийн TAF эмийн бүлгийн нийт 285 оролцогчдоос 268 нь буюу 94% нь анхдагч хяналтын үр дүн болох ХВВ-ДНХ<29IU/ml-ээс бага болсон бол TDF эмийн бүлгийн 93% нь уг үр дүнд хүрсэн байна [7, 12, 13].

HBeAg тодорхойлогдохгүй болох, HBsAg сөрөг болох хувь нь TAF. TDF эмтэй ижил байв. TDF эмтэй харьцуулахад, TAF эмчилгээний үр дүнд ALT түвшин мэдэгдэхүйц буурсан байв [14, 15, 16, 17, 18].

Тенофовир алафенамид эмийг хэрэглэх явцад хамгийн элбэг тохиолдож буй гаж нөлөө нь амьсгалын дээд замын халдвар (TAF бүлэгт 9% TDF бүлэгт 8%), үүний дотор назофарингит TAF бүлэгт 10% TDF бүлэгт 5%, толгойн өвдөлт TAF бүлэгт 7%, TDF бүлэгт 8%. Лабораторийн хэвийн биш үзүүлэлт гарсан нь 2 бүлэгт ялгаагүй

байна (TAF бүлэгт 32% TDF бүлэгт 33%). Судалгаануудын үр дүнгээс харахад TAF нь TDF-с илүү вирусын эсрэг үйлдэлтэй ба HBeAg эерэг болон сөрөг өвчтөнүүдэд аль алинд нь хэрэглэнэ. Гаж нөлөөний хувьд TDF-аас бага байна. Мөн TAF-г TDF-тэй харьцуулахад бөөр болон ясанд маш бага хэмжээний гаж нөлөө үзүүлж байсан [5, 18, 19, 20, 21].

Бидний судалгааны вирусийн эсрэг идэвхийн үр дүн нь бусад орны судлаачдын үр дүнтэй ойролцоо байлаа. Харин эмийн гаж нөлөөний илрэлийг бусад орны судлаачдын үр дүнтэй харьцуулахад монгол хүнд TAF эмийн гаж нөлөө болох назофарингит болон амьсгалын дээд замын халдварын илэрч буй тохиолдол харьцангуй бага байлаа. Эмийн аюулгүй байдлыг үр дүн болох бөөрний үйл ажиллагаа, ясны эрдэсжилтийн өөрчлөлт зэрэг нь бусад судлаачдын үр дүнтэй ойролцоо байна. Энэхүү өгүүлэл нь TAF эмийн эмчилгээний богино хугацааны үр дүнгээр хийгдсэн судалгаа бөгөөд судалгаа үргэлжлэн хийгдэж байгаа болно.

Дүгнэлт:

1. ХВВ-ийн халдвартай, HBeAg эерэг болон HBeAg сөрөг өвчтөнүүдэд аль алинд нь TAF эмийн Вирусийн эсрэг идэвхи нь үр дүн сайтай байна.
2. TAF-г TDF-тэй харьцуулахад бөөр болон ясанд бага хэмжээний гаж нөлөө үзүүлж байсан. TDF-г TAF-р сольж эмчилгээ хийсэний дараах 48 дахь долоо хоногт креатинин клиренс болон ясны эрдэсжилтийн сайжралт ажиглагдлаа. Гэсэн хэдий ч TAF эмийн эмчилгээний үед гарах бөөр болон ясанд үзүүлэх нөлөөллийг удаан хугацаанд цуглуулсан мэдээллээр дүгнэх нь чухал гэж үзлээ.
3. Тенофовир алафенамид эмийг хэрэглэх явцад хамгийн нийтлэг тохиолдож буй гаж нөлөө нь ходоод өвдөх, толгойн өвдөлт, холестерин ихсэлт зэрэг ажиглагдлаа. Гаж нөлөөний хувьд TAF нь TDF-аас бага байлаа. TAF бүлэгт эмийн гаж нөлөө нь эмчилгээний хугацаатай хамааралтай аажим багасаж байгаа зүй тогтол ажиглагдлаа.

Талархал

Судалгааны ажлын санхүүжилт олгосон Рамона Медиа ХХК болон Анагаахын Мэргэжилтнүүдийн Академи ТББ-ын хамт олонд талархал илэрхийлье.

Ном зүй

1. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, WHO, March 2016. p.166
2. Хепатитийн В(HBV), D вирус (HDV)-ийн халдварын илрүүлэг, оношилгоо, эмчилгээний заавар. Монгол Улсын Эрүүл мэндийн сайдын 2018 оны А/288 тоот тушаал.
3. Dashtseren B, Bungert A, Bat-Ulzii P, Enkhbat M, Lhagva-Ochir O, Jargalsaikhan G, Enkhbat A, Oidovsambuu O, Klemen J, Dashdorj N, Dashdorj N, Genden Z, Yagaanbuyant D. Endemic prevalence of hepatitis, B and C in Mongolia: A nationwide survive amongst Mongolian adults. J Viral Hep. 2017.Vol 24, Feb 17. p.759-767
4. Andrew Hill, Sophie L Hughes, Dzintars Gotham, Anton L, Pozniak. Tenofovirafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate is there a true difference in efficacy and safety?. Journal of Virus Eradication 2018; 4:73-80.
5. Eiichi Ogawa, Norihiro Furusyo, Mindie H Nguyen, Tenofovirafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development and place in therapy., 2017:11 3197–3204
6. Syed Abdul Basit, Altaf Dawood, John Ryan & Robert Gish. Tenofovirafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Expert review of clinical pharmacology. 2017. VOL. 10, NO.7, 707–716
7. Ruth Byrne, Ivana Carey and Kosh Agarwal. Tenofovirafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence. journals.sagepub.com/home/tag. TherAdv Gastroenterol 2018, Vol. 11: 1–12
8. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Tenofovir Alafenamide Fumarate: A New Tenofovir Prodrug for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection. Journal. Infect Dis. 2017 Nov 16; 216
9. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, Ahn SH, Izumi N, Chuang WL, Bae H, Sharma M, Janssen HLA, Pan CQ, Zelen MK, Furusyo N, Shalimar D, Yoon KT, Trinh H, Flaherty JF, Gaggar A, Lau AH, Cathcart AL, Lin L, Bhardwaj N, Suri V, Mani Subramanian G, Gane EJ, Buti M, Chan HLY. 96 weeks treatment of tenofovirafenamide vs. tenofovir disoproxil

- fumarate for hepatitis B virus infection. *Journal Hepatol.* 2018 Apr; 68 (4):672-681.
10. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, Flaherty JF, Lawson E, Zhao S, Subramanian GM, McHutchison JG, Gane EJ, Foster GR. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovirafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *Journal Hepatol.* 2015 Mar; 62(3):533-40
 11. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovirafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad.* 2018 Apr 1; 4(2):72-79.
 12. Nikolaos Papachrysos, Prodromos Hytiroglou, Lavrentios Papalavrentios, Emmanouil Sinakos, Ioannis Kouvelis, Evangelos Akriviadis, Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Annals of Gastroenterology* (2015) 28, 374-378
 13. Syed Abdul Basit, Altaf Dawood, John Ryan & Robert Gish (2017) Tenofovirafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10:7, 707-716
 14. Maria Buti, Edward Gane, Wai Kay Seto, Henry LY Chan, Wan-Long Chuang, Tatjana Stepanova, Aric-Josun Hui, Young-Suk Lim, Rajiv Mehta, Harry LA Janssen, Subrat K Acharya, John F Flaherty, Benedetta Masetto, Andrea L Cathcart, Kyungpil Kim, Anuj Gaggar, G Mani Subramanian, John G McHutchison, Calvin Q Pan, Maurizia Brunetto, Namiki Izumi, Patrick Marcellin, Tenofovirafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 196–206
 15. Henry Lik-Yuen Chan, Maria Buti, Robert Flisiak, Stephen Ryder, Adrian Streinu-Cercel, John F Flaherty, Anuj Gaggar, Shuyuan Mo, G Mani Subramanian, Fabrian Zoulim, Pietro Andreone, Patrick Marcellin. Efficacy and safety of tenofovirafenamide at 96 weeks in chronic HBV patients with risk factors for use of tenofovir disoproxil fumarate. *Gut* 2018; 67(Suppl 2):A1–A118
 16. Andrew Hill, Sophie L Hughes, Dzintars Gotham, Anton L Pozniak. Tenofovirafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *Journal of Virus Eradication* 2018; 4: 73–80
 17. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, Itakura J, Hayashi T, Kirino S, Osawa L, Watakabe K, Okada M, Wang W, Shimizu T, Higuchi M, Takaura K, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Watanabe M, Izumi N. Tenofovirafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr 24
 18. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R, et al. Tenofovirafenamide fumarate: a new tenofovir prodrug for the treatment of chronic hepatitis B infection. *J Infect Dis* 2017; 216(Suppl. 8):S792–S796.
 19. Gilead Sciences. Prescribing information: VEMLIDY® (tenofovirafenamide). Foster City, California, 2016. Available at: <https://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/liverdisease/vemlidy>
 20. Chan HLY, Fung S, Seto WK. et al. Tenofovirafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(3):185–195
 21. Chan HLY, Fung S, Cathcart AL, et al. No resistance to tenofovir alafenamide detected through 48 weeks of treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016; 64(1Suppl):909A

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор, профессор Н.Бира*