

## Topic review

# การศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

\*จิตรา ดันติวัฒน์เสถียร

\*\*ปิยะวัฒน์ โกมลัมภ์

### บทคัดย่อ

จากการสำรวจทางระบาดวิทยาของสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2551 พบว่ามีจำนวนผู้ติดเชื้อตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทย คิดเป็นอัตราป่วย 90 รายต่อประชากรหนึ่งแสนคน<sup>1</sup>

การศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับผลการรักษาจากต่างประเทศ เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการวางแผน และนำมาปรับปรุงแนวทางการรักษาผู้ป่วยให้ได้ผลการรักษาดียิ่งขึ้น

การศึกษาแบบ descriptive retrospective ระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง พ.ศ. 2551

ผลการศึกษาโดยสรุป

ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ การรักษาระยะเวลาในการรักษา และปัจจัยที่จะช่วยบอกแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษา คือ ระดับ alanine aminotransferase (ALT) หลังการรักษา ซึ่งอาจจะนำมาประยุกต์ใช้ว่าจะหยุดการรักษาเมื่อครบระยะเวลารักษา แต่ก็ไม่มีข้อมูลเชิงเปรียบเทียบว่าการเพิ่มระยะเวลารักษาในกลุ่มที่มีระดับ ALT ยังสูงกว่าปกติจะช่วยเพิ่มอัตรา sustained virological response (SVR) และระดับ ALT ก็สามารเพิ่มได้จากการรักษา ปัจจัยภายนอกอื่น เช่น ยาอื่นหรือสมุนไพรซึ่งไม่มีการบันทึกไว้ หรืออาจเป็นการรักษา เช่น interferon นอกเหนือจากตัวไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสซีก็เป็นได้

\* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาอายุรศาสตร์

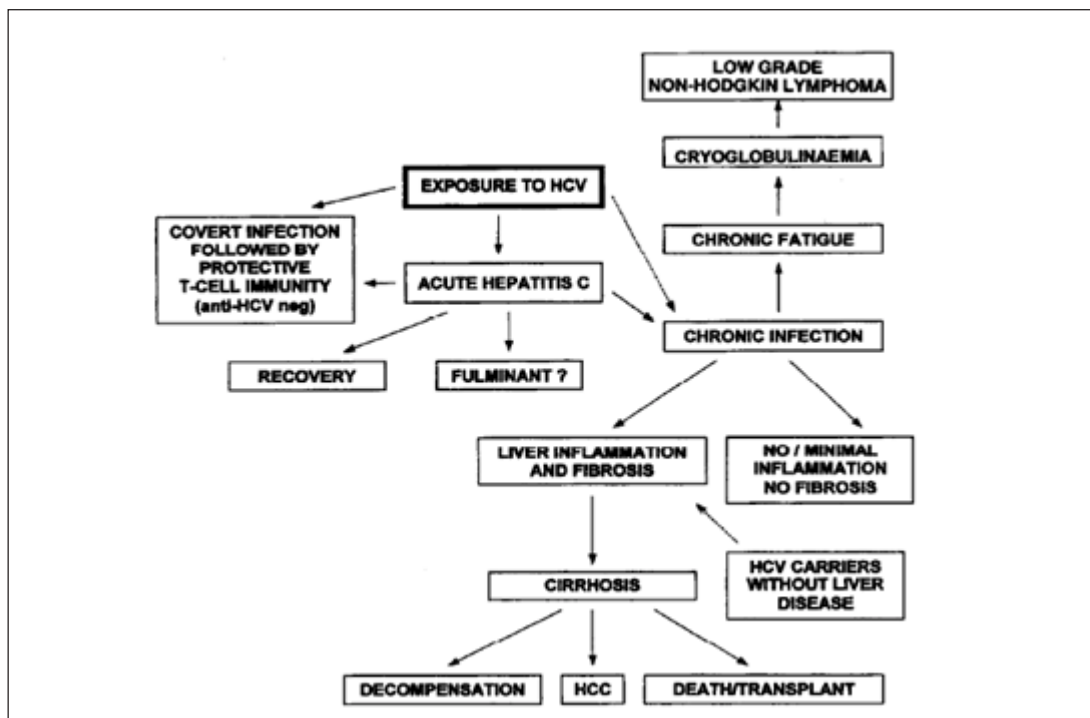
คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไวรัสตับอักเสบจากไวรัสซีได้รับการแยกจากไวรัสตับอักเสบ non-A, non-B ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1989 โดยไวรัสตับอักเสบซีเป็น single-stranded RNA ใน Flaviviridae family ซึ่งมี 6 genotypes และเป็นสาเหตุของโรคตับอักเสบเรื้อรังได้ถึงร้อยละ 80 และนำไปสู่การเป็นตับแข็งร้อยละ 20 และมะเร็งตับร้อยละ 2-5 ต่อปี โดยใช้เวลาประมาณ 20-30 ปี<sup>2</sup> (รูปที่ 1) จึงได้มีการศึกษาแนวทางการรักษาเพื่อลดปริมาณไวรัสตับอักเสบซี sustained virological response (SVR) (หมายถึง ตรวจหาค่า HCV viral load ในระดับไม่พบในเลือดหลังหยุดการรักษานาน 24 สัปดาห์) ซึ่งจะลดการกลายเป็นตับแข็งและมะเร็งตับมากกว่ากลุ่มซึ่งไม่ตอบสนองหรือกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งการศึกษาที่พบว่าได้ผลดีที่สุด ได้แก่ การให้ pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin โดยที่ขนาดของยาและระยะเวลาในการรักษา ขึ้นกับ genotype

ของไวรัสตับอักเสบซีโดยปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค ได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย คือ อายุตอนติดเชื้อ เพศ (controversy) เชื้อชาติ ระดับเอนไซม์ของตับ การอักเสบของเนื้อตับ การติดเชื้อร่วมเช่นไวรัสตับอักเสบบี ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ปัจจัยด้านไวรัส เช่น HCV genotype (controversy) หรือจำนวนไวรัส และปัจจัยภายนอก เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ (30 กรัมในเพศชาย และ 20 กรัมในเพศหญิง)<sup>2-4</sup>

การเลือกทำการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบซี ควรพิจารณารักษาในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของเอนไซม์ตับผิดปกติ ผลการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับพบ portal or bridging fibrosis หรืออย่างน้อย moderate inflammation and necrosis จึงเป็นที่มาของการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับผลการรักษาจาก



รูปที่ 1. แสดงอาการและการดำเนินโรคจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี  
HCC: hepatocellular carcinoma

ต่างประเทศ เพื่อจะใช้เป็นข้อมูลในการวางแผน และนำมาปรับปรุงแนวทางการรักษาผู้ป่วย ให้ได้ผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น

#### วัสดุและวิธีการ

ใช้รูปแบบการศึกษาแบบ descriptive, retrospective โดยการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งมารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล ในระหว่างปี พ.ศ. 2547 ถึง กรกฎาคม พ.ศ. 2551

โดยลงข้อมูลเบื้องต้น ได้แก่ เพศ อายุ alanine aminotransferase (ALT), HCV genotype, HCV viral load (เนื่องจากผลการตรวจ HCV viral load มีข้อจำกัดจำนวนตรวจได้สูงสุดที่ 500,000 IU/มล. จึงใช้เกณฑ์นี้ในการแบ่ง) การมี cirrhosis การทำ liver biopsy ก่อนการรักษา และข้อมูลการรักษา ได้แก่ การได้รับ interferon หรือ pegylated interferon, ribavirin ขนาดและระยะเวลาที่ได้รับ และข้อมูลหลังการรักษา HCV ได้แก่ ระดับ HCV viral load ที่ต่ำสุดที่ 12, 24, 48 และ 72 ALT และ complete blood count (CBC) หลังการรักษา เพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อน

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

ใช้โปรแกรม WINDOW SPSS version 16.0 โดยใช้ descriptive statistics ในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้ Chi-square ในการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อการรักษา โดยใช้ระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p=0.05$

#### ผลการศึกษา

การศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซีในโรงพยาบาล ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 ถึงกรกฎาคม พ.ศ. 2551 เป็นจำนวนผู้ป่วย 174 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 91 ราย ไม่ได้รับการรักษา 72 ราย กำลังทำการรักษา 11 ราย และตามประวัติ

การรักษาไม่ได้ 24 ราย

โดยในรายที่ไม่ได้รับการรักษา 71 ราย แบ่งเป็น ปัญหาขาดการติดตาม 22 ราย ปัญหาค่าใช้จ่าย 17 ราย มะเร็งตับ 8 ราย มีโรคประจำตัว เช่น โรคไตวายเรื้อรัง โรคเม็ดเลือดแดงแตก จำนวน 7 ราย ส่งกลับรักษาต่อใกล้บ้าน 7 ราย รอโครงการรักษาไวรัสตับซี 6 ราย ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา 2 ราย เนื่องจากกลัวผลข้างเคียง รอเปลี่ยนตับ 2 ราย และ decompensated cirrhosis 1 ราย

คิดเป็นผู้ป่วยชาย 54 ราย (ร้อยละ 59.3) และผู้ป่วยหญิง 37 ราย (ร้อยละ 40.7) อายุเฉลี่ย 49 ปี ค่าเฉลี่ยเบเนมาฐาน 10.36 ปี (อายุระหว่าง 26 ถึง 78 ปี) (ตารางที่ 1)

ในจำนวนนี้มีผู้ที่เคยได้รับการรักษาแล้วมี relapse หรือ failure จำนวน 13 ราย ซึ่งได้รับการรักษาอีกครั้ง

เป็นผู้ป่วย genotype 1 จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 35.2) genotype 2 จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2.2) genotype 3 จำนวน 55 ราย (ร้อยละ 60.4) และ genotype 6 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.1)

เป็นผู้ป่วย cirrhosis 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 22

ก่อนการรักษามีการเจาะตับตรวจดู activity of hepatitis จำนวน 53 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.2

ในการรักษาจะได้รับ Interferon หรือ pegylated interferon 2A หรือ pegylated interferon 2B คิดเป็นสัดส่วน 10, 30 และ 51 ราย ตามลำดับ และได้รับร่วมกับ ribavirin ทุกราย

ในแต่ละ genotype ไม่มีความแตกต่างในด้านอายุ น้ำหนัก HCV viral load, ALT, hematocrit (Hct), absolute neutrophil count (ANC), platelet และ cirrhosis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยได้รับการรักษาครบขนาด interferon

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซี 91 ราย

ข้อมูลเบื้องต้น		จำนวน (เปอร์เซ็นต์)
1. เพศ	ชาย	54 (59.3)
	หญิง	37 (40.4)
2. Genotype	1	32 (35.2)
	2	2 (2.2)
	3	55 (60.4)
	6	1 (1.1)
	No data	1 (1.1)
3. HCV RNA	<500,000	35 (38.5)
	≥500,000	49 (53.8)
	No data	7 (7.7)
4. Cirrhosis	Yes	20 (22.0)
	No	71 (78.0)
5. Liver biopsy	Performed	53 (58.2)
6. Interferon	Interferon A	10 (11.0)
	Peg IFN2A	30 (33.0)
	Peg IFN2B	51 (56.0)
7. Dose of interferon	Full dose	26 (28.6)
	Reduced dose	65 (71.4)
8. Ribavirin	Full dose	40 (44.0)
	Reduced dose	51 (56)
9. Duration of treatment	Reduced	18 (19.8)
	Full duration	64 (70.3)
	Extended duration	9 (9.9)
10. Treatment	Full dose, full duration	44 (48.4)
	Reduced dose, full duration	19 (20.9)
	Full dose, reduced duration	14 (15.4)
	Reduced dose, reduced duration	5 (5.5)
	Extended duration	9 (9.9)

Peg IFN: pegylated interferon

และครบระยะเวลาร้อยละ 48.4 ลดขนาดยาร้อยละ 20.9 ลดระยะเวลาการรักษาร้อยละ 15.4 ลดทั้งขนาดยาและระยะเวลาการรักษาร้อยละ 5.5 และยังไม่ครบระยะเวลาการรักษาร้อยละ 9.9

โดยรวมมีจำนวนผู้ป่วยที่มี SVR จำนวน 62 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.1 failure ร้อยละ 28.6 และไม่มีข้อมูลร้อยละ 3.3 (ตารางที่ 2)

เมื่อพิจารณาค่า ALT หลังการรักษาพบว่า ALT กลับเป็นปกติ (โดยค่าปกติไม่เกิน 40 U/ล.) จำนวนร้อยละ 62.4 และยังคงสูงเกินค่าปกติร้อยละ 29.7

เมื่อนำมาพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อ SVR (ตารางที่ 4)

ในผู้ป่วย genotype 1 พบ SVR ร้อยละ 64.5 genotype 2 พบ SVR ร้อยละ 50 genotype 3

ตารางที่ 2. แสดงปัจจัยที่คาดว่าจะอาจมีผลต่อการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซี

ปัจจัยที่คาดว่าจะอาจมีผลต่อการรักษา		SVR (เปอร์เซ็นต์)	Failure (เปอร์เซ็นต์)	P-value
1. Genotype	1	20 (64.5)	11 (35.5)	0.529 (compare genotype 1 เทียบกับ 3)
	2	1 (50.0)	1 (50.0)	
	3	39 (73.6)	14 (26.4)	
	6	1 (100.0)	0 (0.0)	
2. HCV RNA	<500,000	23 (69.7)	10 (30.3)	1.000
	≥500,000	34 (70.8)	14 (29.2)	
3. History of treatment failure	Yes	7 (58.3)	5 (41.7)	0.327
	No	55 (72.4)	21 (27.6)	
4. Cirrhosis	No	51 (75.0)	14 (25.0)	0.149
	Yes	11 (55.0)	9 (45.0)	
5. Treatment	Full dose, full duration	37 (88.1)	5 (11.9)	0.000
	Reduced dose, full duration	16 (84.2)	3 (15.8)	
	Full dose, reduced duration	4 (30.8)	9 (64.3)	
	Reduced dose, reduced duration	1 (20.0)	4 (80.0)	
	Extended duration	4 (44.4)	5 (55.6)	
6. Dose IFN	Reduced	19 (73.1)	7 (26.9)	0.926
	Full	43 (69.4)	19 (30.6)	
7. Dose ribavirin	Reduced	28 (70.0)	12 (30.0)	1.000
	Full	34 (70.8)	14 (29.2)	
8. Duration	Reduced	5 (27.8)	13 (72.2)	0.000
	Full duration	53 (86.9)	8 (13.1)	
	Extended duration	4 (44.4)	5 (55.6)	
9. ALT หลังการรักษาเทียบกับปกติ (40 U/ล.)	Normal	46 (83.6)	9 (16.4)	0.032
	Abnormal	16 (59.3)	11 (40.7)	

SVR: sustained virological response, IFN: interferon

ตารางที่ 3. แสดงผลการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซี

ผลการรักษา		จำนวน (เปอร์เซ็นต์)
1. Result	SVR	62 (68.1)
	Failure	26 (28.6)
	No data	3 (3.3)
2. ALT หลังการรักษา (เทียบกับค่าปกติ 40 U/ล.)	Normal	58 (63.7)
	Abnormal	27 (29.7)
	No data	6 (6.6)

SVR: sustained virological response, ALT: alanine aminotransferase

ตารางที่ 4. แสดงการเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสจี genotypes 1 และ 3

เปรียบเทียบ genotypes 1 และ 3		SVR (เปอร์เซ็นต์)	Failure (เปอร์เซ็นต์)	P-value
1. HCV RNA				
-Genotype 1	<500,000	8 (66.7)	4 (33.3)	0.717
	≥500,000	10 (58.8)	7 (41.2)	
-Genotype 3	<500,000	15 (71.4)	6 (28.0)	0.811
	≥500,000	22 (78.6)	6 (21.4)	
2. Cirrhosis				
-Genotype 1	Yes	4 (57.1)	3 (42.9)	0.676
	No	16 (66.7)	8 (33.3)	
-Genotype 3	Yes	7 (58.3)	5 (41.7)	0.263
	No	32 (78.0)	9 (22.0)	
3. Treatment				
-Genotype 1	Full dose, full duration	15 (93.8)	1 (6.2)	0.005
	Reduced dose, full duration	2 (40.0)	3 (60.0)	
	Full dose, reduced duration	2 (25.0)	6 (75)	
	Extended duration	1 (50.0)	1 (50.0)	
-Genotype 3	Full dose, full duration	21 (84.0)	4 (16.0)	0.001
	Reduced dose, full duration	13 (100.0)	0 (0.0)	
	Reduced dose, reduced duration	1 (20.0)	4 (80.0)	
	Extended duration	3 (42.9)	4 (57.1)	
4. Dose of IFN				
-Genotype 1	Full dose	18 (69.2)	8 (30.8)	0.317
	Reduced dose	2 (40.0)	3 (60.0)	
-Genotype 3	Full dose	23 (69.7)	10 (30.3)	0.527
	Reduced dose	16 (80.0)	4 (20.0)	
5. Dose of ribavirin				
-Genotype 1	Full dose	4 (50.0)	4 (50.0)	0.405
	Reduced dose	16 (69.6)	7 (30.4)	
-Genotype 3	Full dose	29 (74.4)	10 (25.6)	1.000
	Reduced dose	10 (71.4)	4 (28.6)	
7. Duration				
-Genotype 1	Full duration	17 (81.0)	4 (19.0)	0.009
	Reduced duration	2 (25.0)	6 (75.0)	
-Genotype 3	Full duration	34 (89.5)	4 (10.5)	0.001
	Reduced duration	2 (25.0)	6 (75.0)	
6. ALT หลังการรักษา เทียบค่าปกติ 40 U/ล.				
-Genotype 1	Normal	16 (76.2)	5 (23.8)	0.209
	Abnormal	4 (50.0)	4 (50.0)	
-Genotype 3	Normal	28 (87.5)	4 (12.5)	0.041
	Abnormal	11 (61.1)	7 (38.9)	

SVR: sustained virological response, IFN: interferon, ALT: alanine aminotransferase

พบ SVR ร้อยละ 73.6 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ HCV RNA มากหรือน้อยกว่า 500,000 หรือการเป็น cirrhosis child A หรือไม่ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อผลการรักษา

ในด้านการรักษานาตาที่ครบถ้วน หรือการลดขนาดยาไม่มีผลต่อผลการรักษาไวรัสตับอักเสบซี แต่การรักษาครบระยะเวลามีผลให้การรักษาได้ SVR มากกว่ากลุ่มที่รักษาไม่ครบระยะเวลา

หลังการรักษาด้วยระดับ ALT ลดลงมาเป็นปกติจะมี SVR ที่มากกว่ากลุ่มที่ยังมี ALT ผิดปกติอยู่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.032$

จากการศึกษาพบว่า ระยะเวลาในการรักษามีความสำคัญต่อผลการรักษาทั้งผู้ป่วย genotype 1 และ 3 ( $p=0.209$  และ  $p=0.001$  ตามลำดับ) และเมื่อนำ ALT หลังการรักษามาศึกษาต่อพบว่า มีผลต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม genotype 3 ( $p=0.041$ )

ในการศึกษาผลข้างเคียงพบว่า anemia ร้อยละ 83.5 neutropenia ร้อยละ 52.7 (คิดเป็นกลุ่ม severe ANC <500 มม.<sup>3</sup> ร้อยละ 2.2) และ thrombocytopenia ร้อยละ 29.7 (คิดเป็น mild ร้อยละ 12.1 moderate ร้อยละ 13.2 และ severe ร้อยละ 4.4) (ตารางที่ 5)

ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ ไข้ 11 ราย ไทรอยด์เป็นพิษ ผื่นผื่น อ่อนเพลีย มีปัญหาทางด้านอารมณ์ และปวดเมื่อยตามตัว

#### วิจารณ์

จากการศึกษาพบจำนวนผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบซี genotype 3 มากกว่า genotype 1 อาจเป็นผลจากการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ทำกรักษาเท่านั้น ไม่รวมถึงผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา และอาจเป็นจากการเลือกผู้ป่วยเข้าทำการรักษาเฉพาะบาง genotypes รวมถึงการที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นที่รับการส่งต่อผู้ป่วยโรคตับจากโรงพยาบาลต่างๆ รวมถึงต่างจังหวัด ทำให้สัดส่วน genotype ไม่บอกอุบัติการณ์ของแต่ละ genotype

อัตราส่วน SVR ของผู้ป่วย genotype 1 และ genotype 3 ได้แก่ ร้อยละ 64.5 และร้อยละ 73.6 ซึ่งเปรียบเทียบจากการศึกษาของต่างประเทศซึ่งพบว่า SVR ของผู้ป่วย genotype 1 ประมาณร้อยละ 42-46 ในขณะที่ genotypes 2 และ 3 ประมาณร้อยละ 76-82<sup>5</sup> (เนื่องจากข้อมูล genotypes 2 และ 6 ในการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย คือ 2 และ 1 ราย จึงแยกการเปรียบเทียบเป็น genotypes 1 และ 3 เท่านั้น) โดยในทางทฤษฎีปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ genotype ที่ไม่ใช่ genotype 1,

ตารางที่ 5. แสดงผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย interferon และ/หรือ ribavirin

ผลข้างเคียงจากการรักษา		จำนวน (เปอร์เซ็นต์)
1. Anemia		76 (83.5)
2. Neutropenia (เซลล์/มม. <sup>3</sup> )		48 (52.7)
	ANC 750-1500	39 (42.9)
	ANC 500-750	7 (7.7)
	ANC <500	2 (2.2)
3. Thrombocytopenia (เซลล์/มม. <sup>3</sup> )		27 (29.7)
	75,000-100,000	11 (12.1)
	50,000-75,000	12 (13.2)
	<50,000	4 (4.4)

ANC: absolute neutrophil count

baseline HCV viral load ที่มีระดับต่ำกว่า การอักเสบของตับหรือตับแข็ง และน้ำหนักตัวหรือพื้นที่ผิวที่น้อยกว่า โดยระดับ ALT ก่อนการรักษาไม่มีผลต่อผลการรักษา<sup>6</sup> แต่ในการศึกษานี้พบว่า non-genotype 1 และ low HCV RNA <500,000 copies/มล. ไม่มีผลต่ออัตราการตอบสนองการรักษา รวมทั้งขนาดยา pegylated interferon และ ribavirin แต่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา คือ ระยะเวลาที่รักษาครบ และระดับ ALT หลังทำการรักษาว่ากลับมาสู่ระดับปกติ

ในด้านขนาดยาที่ใช้รักษาพบว่า ขนาดยาที่รักษาครบขนาดหรือการลดขนาด พบว่าไม่มีผลต่อผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นผลจากว่าในการศึกษาไม่ได้แยกชัดเจนว่า เป็นลดขนาดยาในช่วงแล้วเพิ่มขนาดในช่วงหลังหรือไม่ และจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาไม่มากพอ

ระยะเวลาในการรักษาขึ้นกับ HCV genotype ได้แก่ genotype 2 หรือ 3 ใช้ระยะเวลาในการรักษามาตรฐาน คือ 24 สัปดาห์ ต่อมาได้มีผู้ศึกษาว่าการลดระยะเวลาในการรักษา ได้แก่ 12–16 สัปดาห์ ก็สามารถมี SVR ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้ยารักษา 24 สัปดาห์ โดยโดยที่ rapid virological response (RVR) คือ มีการลดลงของ HCV RNA อย่างน้อย 2 log หรือวัด HCV RNA ไม่ได้หลังเริ่มทำการรักษา 4 สัปดาห์) มี SVR มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ RVR<sup>7-9</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่ถือเป็น standard treatment เนื่องจากมีการกลับเป็นซ้ำสูงในกลุ่มที่ได้รับยาในระยะสั้น ในขณะที่ HCV genotype 1 หรือ 4 ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา 48 สัปดาห์ SVR ในกลุ่มที่รักษา 48 สัปดาห์ มากกว่า 24 สัปดาห์ คือ ร้อยละ 79 เทียบกับร้อยละ 59 (p=0.002) การรักษา HCV genotype 1 ที่ยังตรวจพบ HCV RNA ในเลือดที่ 4 สัปดาห์ (ไม่มี RVR) ถ้าเพิ่มระยะเวลาการรักษาเป็น 18 เดือน พบว่าเพิ่มโอกาสการหายของโรคมามากขึ้น<sup>10,11</sup> จากในการ

ศึกษานี้พบว่าระยะเวลาที่รักษาครบ (24 สัปดาห์ใน genotypes 2 และ 3 และ 48 สัปดาห์ใน genotypes 1 และ 6) มีผลต่อผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งใน genotypes 1 และ 3

นอกจากนั้นในการศึกษานี้พบว่า การที่ระดับ ALT หลังการรักษากลับลงมาเป็นปกติจะช่วยบอกว่า การรักษาได้ผลตอบสนองดี เฉพาะกลุ่ม genotype 3 ซึ่งยังไม่พบการศึกษาในต่างประเทศว่าระดับ ALT หลังการรักษามีผลต่อการรักษา

มีการศึกษาในญี่ปุ่นพบว่า การรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซีโดยใช้ pegylated interferon สามารถลดอุบัติการณ์เกิดมะเร็งตับได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา คิดเป็น adjusted risk ratio=0.516<sup>12</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ retrospective cohort ศึกษาผู้ป่วย 594 ราย เปรียบเทียบการดำเนินโรคระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาพบว่า การรักษาด้วย interferon ลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ โดยที่ปัจจัยที่มีผลในการดำเนินโรค ได้แก่ อายุมาก เพศชาย เกร็ดเลือดต่ำ และมีการอักเสบของชั้นเนื้อตับ และมี hazard rate ratio ในการเกิดมะเร็งตับในกลุ่ม sustained responders, transient responder และ non-responders เป็น 0.16 [95% confidence interval (CI) 0.04–0.62], 0.27 (95% CI 0.09–0.79) และ 0.74 (95% CI 0.37–1.48)<sup>13</sup> ซึ่งต้องการการศึกษาติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาต่อเนื่องต่อไป

ผลข้างเคียงจากการรักษาโดยใช้ pegylated interferon และ ribavirin ทำให้มีผู้ที่ต้องหยุดการรักษาร้อยละ 10–14 ซึ่งมีผลข้างเคียงหลัก ได้แก่ influenza-like, hematologic abnormalities และ neuropsychiatric symptoms<sup>3</sup> ในผลข้างเคียงด้านนี้ อาจเป็นผลจาก ribavirin หรือ interferon โดยเนื่องจากกลไกแตกต่างกัน ได้แก่ ribavirin ทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกจากการสะสมของ ribavirin triph-



osphate และมีการลดลงของ intracellular adenosine triphosphate (ATP) ในเม็ดเลือดแดง ในขณะที่ interferon ก่อการทำงานของไขกระดูก ซึ่งมักจะพบในช่วง 12 สัปดาห์แรกของการรักษา โดยปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุมาก เพศหญิง เกร็ดเลือดต่ำ น้ำหนักตัวน้อย<sup>14,16</sup> โดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 7.7) พบผลข้างเคียง anemia ร้อยละ 83.5 neutropenia ร้อยละ 52.7 (คิดเป็นกลุ่ม severe ANC <500/มม.<sup>3</sup> ร้อยละ 2.2) และ thrombocytopenia ร้อยละ 29.7 (คิดเป็น mild ร้อยละ 12.1 moderate ร้อยละ 13.2 และ severe ร้อยละ 4.4)

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาเรื่องยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบซีใหม่ๆ ที่กำลังอยู่ในขั้นวิจัย เช่น ribavirin analogues, protease inhibitors, nucleoside polymerase inhibitors, non-nucleotide polymerase inhibitors, cyclophilin B inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, oligonucleotides, RNA interference และ immune modulators<sup>16</sup> ซึ่งต้องรอผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยต่อไป

### สรุปผล

ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ได้แก่ การรักษาครบระยะเวลาในการรักษา และปัจจัยที่จะช่วยบอกแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษา คือ ระดับ ALT หลังการรักษา ซึ่งอาจจะนำมาประยุกต์ใช้ว่าจะหยุดการรักษาเมื่อครบระยะเวลาการรักษา แต่ก็ไม่มีข้อมูลเชิงเปรียบเทียบว่าการเพิ่มระยะเวลาการรักษาในกลุ่มที่มีระดับ ALT ยังสูงกว่าปกติจะช่วยเพิ่มอัตรา SVR และระดับ ALT ก็สามารถเพิ่มได้จากการรักษา ปัจจัยภายนอกอื่น เช่น ยาอื่นหรือสมุนไพรซึ่งไม่มีการบันทึกไว้ หรืออาจเป็นการรักษา เช่น interferon นอกเหนือจากตัวไวรัสตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซีก็เป็นได้

### เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข สก. รายงานระบาดวิทยาโรคไวรัสตับอักเสบซี 2009 [cited 2009 11 กุมภาพันธ์]. Available from: www.epid.moph.go.th.
2. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. J Hepatol1999;31 Suppl 1:17-24.
3. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consensus State Sci Statements2002;19:1-46.
4. Bruno S, Facciotto C. The natural course of HCV infection and the need for treatment. Ann Hepatol2008;7:114-9.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med2002;347:975-82.
6. Snoeck E, Hadziyannis SJ, Puoti C, Swain MG, Berg T, Marcellin P, et al. Predicting efficacy and safety outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 and persistently 'normal' alanine aminotransferase levels treated with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin. Liver Int2008;28:61-71.
7. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. Hepatology2008;47:35-42.
8. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med2005;352:2609-17.
9. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. Gut2007;56:553-9.
10. Fontana RJ. Optimizing outcomes in hepatitis C: is treatment beyond 48 weeks ever justified? Gastroenterology2006;130:1357-62.
11. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48

- versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*2006;131:451-60.
12. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*1999;131:174-81.
13. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer*2000;87:741-9.
14. Morello J, Rodriguez-Novoa S, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Usefulness of monitoring ribavirin plasma concentrations to improve treatment response in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother*2008;62:1174-80.
15. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Chen CH, Hu TH, et al. Anemia associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C: incidence, risk factors, and impact on treatment response. *Liver Int*2006;26:1079-86.
16. Webster DP, Kleneman P, Collier J, Jeffery KJ. Development of novel treatments for hepatitis C. *Lancet Infect Dis*2009;9:108-17.