

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของเพกตินเตอร่าเฟอรอน อัลฟาหรืออินเตอร่าเฟอรอน อัลฟาร่วมกับไรบาไอริน  
ในผู้ป่วยไทยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ณ โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ



นางสาวศิริณา อัญญาสิมาพันธ์

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1407-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY AND SAFETY OF PEGINTERFERON ALFA OR INTERFERON ALFA PLUS RIBAVIRIN  
IN THAI PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AT TERTIARY CARE HOSPITALS



Miss Sirina Anyasimaphan

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-53-1407-2



ศิริณา ฉัญญะสิมาพันธ์ : ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเพกอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา หรืออินเตอร์เฟอรอน อัลฟา ร่วมกับไรบาไวรินในผู้ป่วยไทยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ณ โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ. (EFFICACY AND SAFETY OF PEGINTERFERON ALFA OR INTERFERON ALFA PLUS RIBAVIRIN IN THAI PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AT TERTIARY CARE HOSPITALS) อ.ที่ปรึกษา: รศ.ประภาพัทตร์ ศิลปโชติ อ. ที่ปรึกษาร่วม : พ.อ.นพ.อนุชิต จุฑาพุทธิ, ผศ.นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี, 121 หน้า. ISBN 974-53-1407-2

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผล และความปลอดภัยของเพกอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา (PEG-IFN $\alpha$ ) และอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา (IFN $\alpha$ ) เมื่อใช้ร่วมกับไรบาไวริน (RBV) ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ซึ่งผู้ป่วยไทยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จีโนไทป์ที่แตกต่างกับประเทศทางยุโรปและสหรัฐอเมริกา ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลรามารินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม 2543 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2548

จากการเก็บข้อมูลและคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 261 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV 131 ราย และกลุ่มที่ได้รับ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV 130 ราย เมื่อทำการศึกษา ประสิทธิภาพ พบว่า ผลการรักษาโดยรวมในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันโดยกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มี sustained virological response (SVR) ร้อยละ 61.1 และกลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มี SVR ร้อยละ 60.8 ( $p = 0.60$ ) เมื่อพิจารณาตามจีโนไทป์ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 1 พบว่า PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ให้ผลการรักษาดีกว่า IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี SVR ร้อยละ 58.2 และ 38.9 ตามลำดับ ( $p = 0.04$ ) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ จีโนไทป์ 1 พบว่า อัตราการมี SVR ไม่แตกต่างกัน

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ส่วนอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV สูงกว่ากลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV โดยอัตราการเกิดภาวะเลือดจางเท่ากับร้อยละ 84.7 และ 69.2, อัตราการเกิด neutropenia เท่ากับร้อยละ 61.1 และ 21.5 และอัตราการเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยเท่ากับร้อยละ 43.5 และ 19.1 ตามลำดับ ระดับ Hb และเกล็ดเลือดในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.03$  และ  $p < 0.001$ ) โดย PEG-IFN $\alpha$  ทำให้ Hb ลดลง  $3.61 \pm 1.32$  ก./ดล. และเกล็ดเลือดลดลง  $62,206 \pm 35,755$  เซลล์/มคค. ส่วน IFN $\alpha$  ทำให้ Hb ลดลง  $3.24 \pm 1.36$  ก./ดล., และเกล็ดเลือดลดลง  $40,903 \pm 38,102$  เซลล์/มคค. สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี SVR วิเคราะห์โดยใช้ multiple logistic regression วิธี stepwise ได้แก่ จีโนไทป์, พยาธิวิทยาของตับ และการได้รับยาครบตามขนาดและระยะเวลา อย่างน้อยร้อยละ 80 ซึ่งได้สมการที่ใช้ทำนายโอกาสการตอบสนองต่อการรักษาได้ถูกต้องกับเหตุการณ์จริงร้อยละ 67.7 อย่างไรก็ตามต้องมีการตรวจสอบความเที่ยงตรงของสมการต่อไป

การศึกษาคั้งนี้ เป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ข้อมูลที่ได้จึงยังไม่ครบถ้วนโดยเฉพาะในส่วนของอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี SVR บางปัจจัย เช่น ระดับ GGT (gamma glutaryl transferase) ก่อนการรักษาเป็นต้น ดังนั้น ควรมีการติดตามแบบไปข้างหน้าต่อไปเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนมากขึ้น

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....	ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2547.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....
	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4676596033 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD : CHRONIC HEPATITIS C / PEGINTERFERON / INTERFERON / RIBAVIRIN

SIRINA ANYASIMAPHAN : EFFICACY AND SAFETY OF PEGINTERFERON ALFA OR INTERFERON ALFA PLUS RIBAVIRIN IN THAI PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AT TERTIARY CARE HOSPITALS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. PRAPAPUCK SILAPACHOTE, THESIS COADVISOR : COL. ANUCHIT CHUTAPUTTI, M.D., ASSIST. PROF. TAWESAK TANWANDEE,M.D., 121 pp. ISBN 974-53-1407-2

The objectives of this study were to compare efficacy and safety of peginterferon alfa (PEG-IFN $\alpha$ ) plus ribavirin and interferon alfa (IFN $\alpha$ ) plus ribavirin (RBV) for treatment of Thai patients with chronic hepatitis C, which genotype and ethic are different from European and American patients. The data were collected from medical records of chronic hepatitis C patients who undercare at Phramongkutklao hospital, Siriraj hospital and Ramathibodi hospital from January, 2000 to February, 2005

Patients who included in this study were 261 patients, 131 patients received PEG-IFN $\alpha$ + RBV and 130 patients received IFN $\alpha$ +RBV. Sustained virological response (SVR) rates for each group was not significantly different ( 61.1% and 60.8%, respectively) (p= 0.60). According to HCV genotype, patients infected with genotype 1, SVR rates were significantly different for PEG-IFN $\alpha$ +RBV group and IFN $\alpha$ +RBV group. (58.2% and 38.9%, respectively)(p= 0.04) There is no statistic significant in other genotype.

Adverse effects from PEG-IFN $\alpha$ +RBV and IFN $\alpha$ +RBV were the same except hematologic effects. In PEG-IFN $\alpha$ +RBV group, anemia, neutropenia and thrombocytopenia were found in 84.7%, 61.1% and 43.5% respectively. Comparing to IFN $\alpha$  + RBV group, anemia, neutropenia and thrombocytopenia were found in 69.2%, 21.5% and 19.1% respectively. Mean maximal hemoglobin levels decreased were  $3.61 \pm 1.32$  g/dl and  $3.24 \pm 1.36$  g/dl , mean maximal platelet levels decreased were  $62,206 \pm 35,755$  cell/mm<sup>3</sup> and  $40,903 \pm 38,102$  cell/mm<sup>3</sup> in PEG-IFN $\alpha$  + RBV group and IFN $\alpha$  + RBV group,respectively. (p= 0.03 and p < 0.001). Independent factors associated with SVR from multiple logistic regression analysis, stepwise method, include genotype 1, advance fibrosis and adherence to the treatment (receiving at least 80% of medications and at least 80% of treatment duration). SVR rates can be predicted by formular from this research. However, it need to be validated.

Limitation of this study is a retrospective and observative study, some data were incompletely especially in adverse effects and other factors associated with SVR ex. baseline GGT(gamma glutaryl transferase) level.

Department.....Pharmacy.....	Student's signature.....
Field of study.....Clinical pharmacy.....	Advisor's signature.....
Academic year.....2004.....	Co-advisor's signature.....
	Co-advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า คณะบดีคณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล คณะบดีคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลศิริราช และ โรงพยาบาลรามาริบัติ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ประภาพักตร์ ศิลปโชติ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ พันเอกนายแพทย์อนุชิต จุฑะพุทธิ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ทวิศักดิ์ แทนวันดี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม และ คณาจารย์ทุกท่าน ที่กรุณาให้คำแนะนำ และ ข้อคิดเห็นเกี่ยวกับการวิจัยนี้ด้วยดีมาตลอด ทำให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลงได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. ลีตินันท์ เอื้ออำนวย ที่ให้คำปรึกษาแนะนำในด้านความรู้ทางสถิติและหลักการวิจัยแก่ผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยโรคทางเดินอาหาร และเจ้าหน้าที่แผนกเวชระเบียน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลรามาริบัติ ทุกท่านที่ให้การสนับสนุน และให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้ให้ทุนอุดหนุนสำหรับการวิจัย

ท้ายสุดนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา ครอบครัวและเพื่อนนิสิตทุกท่าน ที่มีส่วนสนับสนุนเป็นกำลังใจแก่ผู้วิจัยในครั้งนี้

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
รายการคำย่อ.....	ฌ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 สมมติฐานการวิจัย.....	3
1.4 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	3
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 ไวรัสตับอักเสบบี.....	5
2.2 การรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง.....	14
2.3 ประสิทธิภาพของสูตรยาที่ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง.....	17
2.4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....	19
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	32
3.1 การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย.....	33
3.2 การดำเนินการวิจัย.....	39
3.3 การวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย.....	39
4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	42
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	42
4.2 ประสิทธิภาพของการใช้ยา PEG-IFN $\alpha$ หรือ IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV.....	50
4.3 ความปลอดภัยของการใช้ยา PEG-IFN $\alpha$ หรือ IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV.....	63
4.4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี SVR.....	81
5 สรุปผลและข้อเสนอแนะ.....	84

รายการอ้างอิง.....	89
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง.....	99
ภาคผนวก ข แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์.....	101
ภาคผนวก ค แบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	103
ภาคผนวก ง ข้อมูลของผู้ป่วยแยกตามโรงพยาบาลที่มารับการรักษา.....	104
ภาคผนวก จ ข้อมูลยาที่ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง.....	114
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	121



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## รายการคำย่อ

คำย่อ	คำเต็ม
ก.	กรัม
กก.	กิโลกรัม
ดล.	เดซิลิตร
มก.	มิลลิกรัม
มคก.	ไมโครกรัม
มคล.	ไมโครลิตร
ล.	ลิตร
ALT	alanine aminotransferase
ANC	absolute neutrophil counts
CBC	complete blood count
CHC	chronic hepatitis C
EVR	early virological response
ETR	end of treatment response
GGT	gamma glutaryl transferase
Hb	hemoglobin
HCV	hepatitis C virus
HCV RNA	hepatitis C virus ribonucleic acid
IFN $\alpha$	interferon alfa
IFN $\alpha$ -2a	interferon alfa-2a
IFN $\alpha$ -2b	interferon alfa-2b
IU/ml	international unit per milliliter
PEG-IFN $\alpha$	peginterferon alfa
PEG-IFN $\alpha$ -2a	peginterferon alfa-2a
PEG-IFN $\alpha$ -2b	peginterferon alfa-2b
RBV	ribavirin
SVR	sustained virological response

## สารบัญตาราง

ญ

ตาราง	หน้า
1	การแปลผล HCV antibody และ RNA tests..... 13
2	เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษา..... 15
3	ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี sustained virological response..... 16
4	เปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา PEG-IFN $\alpha$ และ IFN $\alpha$ ..... 19
5	เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของ PEG-IFN $\alpha$ -2a และ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV.... 19
6	เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของ PEG-IFN $\alpha$ -2b และ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV.... 20
7	ร้อยละของการปรับขนาดยาหรือหยุดยา PEG-IFN $\alpha$ หรือ IFN $\alpha$ -2b..... 21
8	แนวทางการลดขนาดยาหรือหยุดยา RBV..... 23
9	แนวทางการลดขนาดยาหรือหยุดยา PEG-IFN $\alpha$ หรือ IFN..... 24
10	อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ จาก PEG-IFN $\alpha$ , IFN $\alpha$ และ RBV..... 29
11	ตัวชี้วัดที่ต้องติดตามในผู้ป่วยที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$ หรือ IFN $\alpha$ และ RBV..... 31
12	เกณฑ์การปรับลดขนาดยา PEG-IFN $\alpha$ , IFN $\alpha$ และ RBV..... 38
13	แสดงตัวชี้วัดผลการดำเนินงาน..... 39
14	จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามสูตรยาที่ได้รับ..... 43
15	จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามโรงพยาบาลและสูตรยาที่ได้รับ..... 44
16	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ..... 45
17	ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ติดเชื้อ HCV..... 48
18	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาครบตามกำหนด..... 50
19	ระยะเวลาการรักษาในแต่ละ genotype แบ่งตามสูตรยา..... 51
20	สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามโรงพยาบาล..... 52
21	สัดส่วนผู้ป่วยแต่ละ genotype แบ่งตามโรงพยาบาล..... 52
22	ประสิทธิผลของยาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา..... 53
23	สัดส่วนการมี SVR แบ่งตาม genotype..... 54
24	ประสิทธิผลของยาแบ่งตาม genotype..... 56
25	สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามระดับ HCV RNA..... 57
26	สัดส่วนการมี SVR แบ่งตาม genotype และ HCV RNA..... 57
27	สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามระดับ fibrosis score..... 58
28	สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามภาวะ cirrhosis..... 59

## สารบัญตาราง

๘

ตาราง	หน้า
29	สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามระยะเวลาที่ได้รับยา..... 60
30	ขนาดยา RBV ในแต่ละกลุ่มแบ่งตาม genotype.....61
31	กลุ่มผู้ป่วยตามการตอบสนองต่อการรักษา..... 62
32	สัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดในแต่ละโรงพยาบาล..... 63
33	อาการไม่พึงประสงค์จากยา IFN $\alpha$ และ PEG-IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV..... 65
34	ขนาดยา RBV ที่ได้รับในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา.....67
35	ระดับของภาวะเลือดจางที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....67
36	ระดับ Hb ก่อนการรักษาและ Hb ที่ลดลงระหว่างการรักษา.....69
37	ระดับ ANC ก่อนการรักษาและ ANC ที่ลดลงระหว่างการรักษา..... 70
38	ระดับ neutropenia ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....72
39	ระดับเกล็ดเลือดก่อนการรักษาและระดับเกล็ดเลือดที่ลดลงระหว่างการรักษา.....73
40	ระดับภาวะเกล็ดเลือดน้อยที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม..... 75
41	สัดส่วนผู้ป่วยที่มีการปรับขนาดยา.....76
42	สัดส่วนผู้ป่วยที่มีการหยุดยา..... 77
43	สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin และ GCSF.....79
44	ขนาดยา RBV กับการได้รับยา erythropoietin.....79
45	ระดับการเกิดภาวะเลือดจางในผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin.....80
46	ระดับการเกิด neutropenia ในผู้ป่วยที่ได้รับ GCSF.....80
47	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ GCSF แบ่งตาม fibrosis score.....81
48	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า.....105
49	การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า.....106
50	อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า.....107
51	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลศิริราช.....108
52	การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลศิริราช.....109
53	อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลศิริราช.....110
54	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลรามธิบดี.....111
55	การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลรามธิบดี.....112
56	อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลรามธิบดี.....113

## สารบัญภาพ

ฎ

ภาพประกอบ	หน้า
1 แสดงจีโนมและ polyprotein ของ HCV.....	7
2 การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบซี.....	11
3 ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบซี.....	11
4 เกณฑ์การหยุดยั้งการรักษา.....	17
5 การเปลี่ยนแปลงระดับ Hb ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา CHC.....	23
6 การเปลี่ยนแปลงระดับ ANC ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา CHC.....	25
7 การเปลี่ยนแปลงระดับเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา CHC.....	26
8 แสดงระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาในผู้ป่วยตามแนวทางการรักษา.....	36
9 แสดงสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับ .....	43
10 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแต่ละโรงพยาบาล.....	44
11 แสดงร้อยละของเพศชายและเพศหญิงในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา.....	47
12 แสดงร้อยละของ genotype ที่เป็นในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา.....	47
13 แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับเลือด.....	49
14 แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ.....	49
15 แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีรอยสัก.....	49
16 แสดงร้อยละของ genotype ที่ผู้ป่วยเป็นในแต่ละโรงพยาบาล.....	53
17 แสดงร้อยละของการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม.....	54
18 แสดงร้อยละของการมี SVR แบ่งตาม genotype.....	55
19 สัดส่วนของ genotype ในผู้ป่วยที่มี SVR .....	56
20 เปรียบเทียบร้อยละของการมี SVR แบ่งตาม fibrosis score .....	59
21 เปรียบเทียบร้อยละของกลุ่มผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองต่อการรักษา.....	62
22 ร้อยละของการเกิดภาวะเลือดจางแบ่งตามระดับ Hb.....	68
23 เปรียบเทียบระดับ Hb ในช่วงที่ได้รับยาระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา.....	69
24 เปรียบเทียบระดับ ANC ในช่วงที่ได้รับยาระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา.....	71
25 ร้อยละของการเกิด neutropenia แบ่งตามระดับ ANC.....	72
26 เปรียบเทียบระดับเกล็ดเลือดในช่วงที่ได้รับยาระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม.....	74
27 ร้อยละของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยแบ่งตามระดับเกล็ดเลือด.....	75
28 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการปรับยา.....	77

## สารบัญภาพ

๗

ภาพประกอบ	หน้า
29 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการหยุดใช้ยา.....	77
30 สาเหตุที่ผู้ป่วยต้องหยุดยา IFN $\alpha$ หรือ PEG-IFN $\alpha$ .....	78
31 สาเหตุที่ผู้ป่วยต้องหยุดยา RBV.....	78
32 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin หรือ GCSF.....	81



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง(chronic hepatitis C: CHC) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ และเป็นสาเหตุหลักของการเปลี่ยนตับ โดยพบได้มากกว่าร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ทำการเปลี่ยนตับ ในประเทศทางยุโรปและสหรัฐอเมริกา(1,2) ความชุกของการติดเชื้อ พบว่ามีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus : HCV) ร้อยละ 3 ของประชากร หรือประมาณ 175 ล้านคนทั่วโลก (3,4) ความชุกของการติดเชื้อ HCV ในประเทศไทยประมาณร้อยละ 0.8 – 2 และพบความชุกของการติดเชื้อในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงกว่าภาคอื่นๆ คือ ประมาณร้อยละ 6.5 (5,6)

HCV แบ่งเป็น 6 จีโนไทป์ (genotype) ซึ่งจะกระจายแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค เช่น genotype 1 พบมากในประเทศสหรัฐอเมริกา, genotype 2 พบมากในประเทศแถบทวีปเอเชีย genotype 3 พบมากทางอินเดีย, genotype 4 พบมากในประเทศอียิปต์, genotype 5 พบมากที่แอฟริกาใต้ และ genotype 6 พบในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้(7) ในประเทศไทย พบผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 3 ร้อยละ 40-50, genotype 1 ร้อยละ 20 และ genotype 6 ร้อยละ 18-20 (8,9) genotype มีความสำคัญต่อการทำนายผลการรักษา และบอกถึงแนวทาง รวมทั้งระยะเวลาในการรักษา CHC genotype 2 และ 3 นั้น จะตอบสนองต่อการรักษาดี โดยให้ยาเป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ ส่วน genotype 1 และ genotype อื่นๆ ให้ยาเป็นเวลานาน 48 สัปดาห์ (10-12)

การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบซีนั้น พบว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV ร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วยจะยังคงมีเชื้ออยู่ในเลือด และมีการดำเนินโรคไปเป็นตับแข็งได้ร้อยละ 20 ในเวลา 20 ปี และมีโอกาสเกิดมะเร็งตับประมาณร้อยละ 1-4 ต่อปีหลังจากมีตับแข็งแล้ว(13-15) ในปัจจุบันยังไม่มียาที่ช่วยในการป้องกันโรคนี้

อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา (Interferon alfa : IFN $\alpha$ ) เป็นยาที่ใช้ในการรักษา CHC ให้ในขนาด 3 ล้านยูนิต ฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้งร่วมกับไรบาวิริน (Ribavirin : RBV) ในขนาด 800 – 1,200 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 24 – 48 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา คือ มี sustained virological response (SVR) ประมาณร้อยละ 36 – 40 สำหรับค่าครึ่งชีวิตของ

IFN $\alpha$  ประมาณ 5 – 8 ชั่วโมง ดังนั้นการให้ IFN $\alpha$  ในขนาดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง จะไม่สามารถตรวจพบระดับยาในเลือดได้ในอีก 4 วันที่เหลือ(16,17) และมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในด้านการบริหารยา(18,19) จึงมีการพัฒนายาใหม่ที่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้น โดยการนำ polyethylene glycol (PEG) มาจับกับ IFN $\alpha$  เป็นเพกอินเตอร์เฟอร์อน อัลฟา (peginterferon alfa : PEG-IFN $\alpha$ ) มีค่าครึ่งชีวิต 40 – 65 ชั่วโมง(20) ปัจจุบันมี PEG-IFN $\alpha$  2 ชนิด คือ เพกอินเตอร์เฟอร์อน อัลฟา-2เอ (peginterferon alfa-2a : PEG-IFN $\alpha$ -2a) และ เพกอินเตอร์เฟอร์อน อัลฟา-2บี (peginterferon alfa-2b : PEG-IFN $\alpha$ -2b) ซึ่งผลการรักษาในทั้ง 2 ชนิดไม่แตกต่างกัน(21) โดยพบว่า ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา คือ มี SVR ประมาณร้อยละ 54-63 เมื่อใช้ร่วมกับ RBV(22-25)

ค่าใช้จ่ายในด้านการดูแลรักษาผู้ป่วย CHC ค่อนข้างสูง โดยเฉพาะ PEG-IFN $\alpha$  จะมีราคาสูงกว่า IFN $\alpha$  ประมาณ 2-3 เท่า แต่คุ้มค่าที่จะให้การรักษา เนื่องจากมีการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการรักษาด้วย PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ในการป้องกันโรคตับที่ร้ายแรง เช่น ตับแข็ง ตับวาย และมะเร็งตับ รวมทั้งคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และชีวิตที่ยืนยาวขึ้น เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับการรักษา(26-28)

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยนั้น มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง SVR กับปัจจัยต่างๆ เช่น genotype, ระดับ baseline HCV RNA, อายุ, น้ำหนักตัว ระดับเอนไซม์ gamma-glutamyl transferase (GGT) และภาวะไขมันในตับ(22-23, 29-33)

สำหรับการศึกษาถึงประสิทธิผลของ PEG-IFN $\alpha$  ในประเทศไทยนั้น ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง PEG-IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV และ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$ -2b ดีกว่ากลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$ -2b แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.67)(34) และยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของ PEG-IFN $\alpha$ -2a ร่วมกับ RBV ในผู้ป่วยไทย

ในการศึกษาถึงการรักษาผู้ป่วย CHC ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า(35) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา IFN $\alpha$  หรือ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มี SVR ร้อยละ 45.6 และมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวนมาก (ร้อยละ 85.6) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  ส่วนใหญ่ยังอยู่ระหว่างการรักษาและรอผลตรวจ จึงยังไม่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิผล และอาการไม่พึง

ประสงค์ระหว่างยาทั้ง 2 สูตรได้ และผู้ป่วยที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าแห่งเดียว มีจำนวนไม่เพียงพอที่จะศึกษาเพื่อตอบคำถามงานวิจัย

จากเหตุผลดังกล่าว ผู้วิจัยจึงดำเนินการวิจัยเพื่อศึกษาถึงประสิทธิผล และอาการไม่พึงประสงค์ของ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV และ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ในการรักษาผู้ป่วย CHC ที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการพิจารณาเลือกใช้ยาและทราบถึงอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยต่อไป

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาประสิทธิผลของ PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ในการรักษาผู้ป่วยไทยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง
2. เปรียบเทียบอุบัติการณ์ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

### สมมติฐานการวิจัย

การรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วย PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ให้ผลการรักษาดีกว่า IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

**ประสิทธิผลของการใช้ยา** หมายถึง ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  และ RBV โดยวิเคราะห์จากการที่ผู้ป่วยมี sustained virological response

sustained virological response (SVR) หมายถึง การตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด ด้วยวิธี PCR qualitative assay หลังจากสิ้นสุดการรักษา 6 เดือน

**อาการไม่พึงประสงค์จากยา** ประเมินโดยดูจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และอาการไม่พึงประสงค์ที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน



**ภาวะเลือดจาง (anemia)** หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน (Hemoglobin : Hb) น้อยกว่า 12 ก./ดล. และ Hb ลดลงจากระดับก่อนการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ก./ดล.

**ภาวะนิวโทรฟิลน้อยเกิน (neutropenia)** หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีค่า absolute neutrophil counts (ANC) ต่ำกว่า 1,000 เซลล์/มคล.

**ภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia)** หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/มคล. และน้อยกว่าระดับก่อนการรักษาอย่างน้อย 10,000 เซลล์/มคล.

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผล และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง
2. เป็นฐานข้อมูลทางเภสัชกรรมในด้านประสิทธิผล และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องแบ่งออกเป็น 4 หัวข้อใหญ่ๆ ดังนี้

- a. ไวรัสตับอักเสบซี
- b. การรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง
- c. ประสิทธิภาพของสูตรยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง
- d. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

#### 2.1 ไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus)

HCV จัดอยู่ใน Family *Flaviviridae* ใน Genus *Hepacivirus* โดย HCV เป็นไวรัสตัวเดียวใน genus นี้ ไวรัสที่อยู่ใน family นี้ทั้งหมดเป็น positive sense single-stranded RNA virus โดยมีการเรียงตัวของจีโนม (genome) คล้ายกัน HCV มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับไวรัสที่ค้นพบใหม่ คือ ไวรัสตับอักเสบ จี (hepatitis G) หรือ GB virus (GBV-A, GBV-B, GBV-C/ HGV) ซึ่งพบการติดเชื้อทั้งในมนุษย์ ชิมแปนซี และลิงหลายชนิด นอกจากนี้ HCV ยังอยู่ในกลุ่มเดียวกับไวรัสอีกหลายชนิด เช่น bovine viral diarrhea virus และไวรัสที่มีแมลงเป็นพาหะ เช่น yellow fever virus, dengue viruses และ Japanese encephalitis virus (36)

HCV มีน้ำหนักโมเลกุล  $4 \times 10^6$  กิโลดาลตัน เส้นผ่านศูนย์กลาง 40-60 นาโนเมตร(14) ไม่มีเอนไซม์ transcriptase ในอนุภาค ส่วนแคปซิดเป็นแบบหลายเหลี่ยม (icosahedral nucleocapsid) จีโนมของ HCV ประกอบด้วย นิวคลีโอไทด์ (nucleotides) ประมาณ 9,600 นิวคลีโอไทด์ และมีเพียง 1 open reading frame (ORF) ควบคุมการสร้าง polyprotein ความยาวประมาณ 3,000 กรดอะมิโน ส่วนต้นและส่วนท้ายของ ORF จะมีนิวคลีโอไทด์ที่เรียกว่า untranslated region (UTR) ปิดอยู่ สำหรับ polyprotein ที่สร้างนี้จะมีบางส่วนที่คล้ายคลึงกับโปรตีนของ *Pestivirus* และ *Flavivirus* โดยโปรตีนนี้จะมีการตัดแยกด้วย cellular และ viral protease เพื่อทำหน้าที่เป็นทั้ง structural และ non-structural proteins อย่างน้อย 10 ชนิด ดังแสดงในรูปที่ 1(37,38) โดยมีหน้าที่ที่สำคัญดังต่อไปนี้

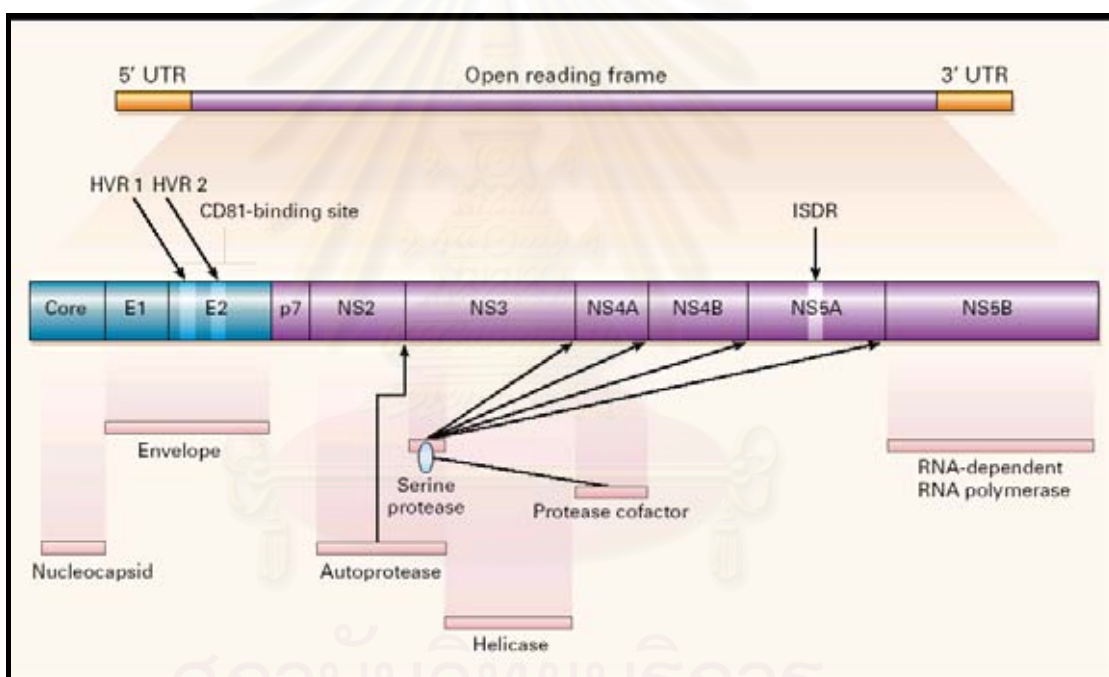
1. **Core** ส่วน core protein จะอยู่ด้าน amino acid terminus ของ polypeptide เชื่อว่าเป็นส่วนสำคัญของแคปซิด พบใน HCV ทุก ๆ genotype ประกอบด้วยกรดอะมิโน 191 ตัวมีขนาดประมาณ 21 กิโลดาลตัน นอกจากทำหน้าที่เป็นแคปซิดแล้ว ยังอาจมีหน้าที่อื่นๆ ด้วย เช่น การยับยั้งและการกระตุ้น apoptosis ซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ การควบคุม cellular และ viral promoters การกระตุ้น transcriptional factors ต่าง ๆ และยังคงมีส่วนสำคัญในการติดเชื้อเรื้อรังของ HCV (37-39)

2. **Envelope proteins** ประกอบด้วยส่วน envelope 1 (E1) และ envelope 2 (E2) ซึ่งเป็น N-glycosylated proteins ขนาด 31 และ 70 กิโลดาลตัน ตามลำดับ และมีส่วนเล็ก ๆ เรียก protein P7 ขนาด 7 กิโลดาลตัน ซึ่งยังไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด protein E1 และ E2 จะทำหน้าที่เป็น anchor proteins สัมพันธ์กับ endoplasmic reticulum (ER) ส่วน E1, E2 นี้ อาจเป็นส่วนสำคัญในการเข้าเซลล์ของไวรัสโดยอาจจับกับ CD81 ซึ่งเป็น cell surface protein(40) หรืออีกทฤษฎีหนึ่งเชื่อว่าอาจมีการ form เป็น complex กับ very low density lipoprotein (VLDL) และ low density lipoprotein (LDL) และเข้าเซลล์โดยวิธีการ endocytosis ผ่าน LDL receptor (41) ส่วน N-terminus ของ E2 protein กรดอะมิโนลำดับที่ 384-410 จะเป็นส่วนที่มีอัตราการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) สูงมาก เรียก hypervariable region 1 (HVR 1) นอกจากนั้นใน HCV genotype 1b ยังพบส่วนที่มีการกลายพันธุ์สูง ในส่วน E2 อีกตำแหน่งหนึ่ง เรียก hypervariable region 2 (HVR 2) ในส่วน hypervariable region นี้ อาจเป็นส่วนสำคัญของ neutralization epitopes สำหรับ humeral antibody ดังนั้นการมีอัตราการกลายพันธุ์สูง อาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV ไม่สามารถกำจัดไวรัสออกจากร่างกายได้ และกลายเป็นตับอักเสบเรื้อรังในที่สุด(42)

3. **Non structural proteins** ส่วน NS2 protein จะทำงานร่วมกับ NS3 เป็น NS2-NS3 protease ซึ่งเป็น zinc protease สำหรับ NS3 protein จะทำหน้าที่เป็นเอนไซม์หลายตัว โดยโปรตีนลำดับประมาณกรดอะมิโนที่ 180 ทางด้าน N-terminal จะทำหน้าที่เป็น serine protease โดยใช้ NS4A เป็น cofactor สำหรับด้าน C-terminal จะทำหน้าที่เป็น RNA helicase และ nucleotide triphosphatase ในส่วน NS4 protein แบ่งเป็น NS4A และ NS4B ซึ่งมีขนาด 6 และ 27 กิโลดาลตัน ตามลำดับ ส่วน NS4A จะเป็น cofactor ของ NS3 serine protease และยังคงมีส่วนช่วยส่งเสริม phosphorylation ของ NS5A สำหรับ NS4B ยังไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด

NS5A protein จะเป็น phosphoprotein ด้าน C-terminal อาจมีส่วนเป็น transcriptional activator ซึ่งอาจส่งเสริม hepatocarcinogenesis (43) NS5A protein นี้ยังอาจมีส่วนสัมพันธ์

กับการตอบสนองต่อ IFN โดยเฉพาะบริเวณกรดอะมิโนที่ 2209-2248 เรียกว่า interferon sensitivity determining region (ISDR) โดยเฉพาะใน HCV genotype 1b ซึ่งหากมีบริเวณที่ดื้อต่อ IFN ทำให้ตอบสนองต่อ IFN น้อยลง (44) อย่างไรก็ตาม การศึกษาในระยะหลังไม่สนับสนุนความเชื่อนี้(45) นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่า NS5A อาจทำงานสัมพันธ์กับ interferon induced protein kinase ที่เรียกว่า PKR(46) ส่วน NS5B protein เป็นโปรตีนที่เรียกว่า RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) ที่มีขนาด 68 กิโลดาลตัน ซึ่งมีการค้นพบ crystal structure ของส่วนนี้ คาดว่าจะเป็นส่วนสำคัญสำหรับการศึกษา เกี่ยวกับยาเพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส ส่วน NS5B นี้มี 4 motifs ซึ่งค่อนข้างคงที่และมีส่วนสำคัญในการสร้าง จีโนมใหม่ของ HCV



ภาพที่ 1 แสดงจีโนมและ polyprotein ของ HCV(38)

Genotype

HCV แบ่งได้เป็น 6 genotype ได้แก่ genotype 1, 2, 3, 4, 5 และ 6 แต่ละ genotype จะมีความแตกต่างของนิวคลีโอไทด์อย่างน้อยร้อยละ 31-34 ในแต่ละ genotype ยังมีความแตกต่างกันของนิวคลีโอไทด์ประมาณร้อยละ 20-23 เรียก subtypes โดย subtype นี้จะเรียกโดยใช้ตัวอักษรภาษาอังกฤษตัวเล็ก เช่น genotype 3a คือ genotype 3 subtype a เป็นต้น

genotype และ subtype อาจมีส่วนสัมพันธ์กับลักษณะของไวรัสในแต่ละภูมิภาค การดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการรักษา

### อุบัติการณ์ของไวรัสตับอักเสบซี

ในปี ค.ศ. 1999 องค์การอนามัยโลก พบว่าประชากรที่ติดเชื้อ HCV ทั่วโลกมีประมาณ 175 ล้านคน หรือประมาณร้อยละ 3 อุบัติการณ์เฉลี่ยประมาณร้อยละ 2-3 โดยมีความแตกต่างกันในแต่ละทวีป พบว่า ทวีปอเมริกาและยุโรปจะมีอุบัติการณ์น้อยที่สุด คือ ประมาณร้อยละ 1-1.7 ในขณะที่ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีอุบัติการณ์สูงกว่าเล็กน้อย สำหรับทวีปแอฟริกา และประเทศทางฝั่งตะวันออกของทะเลเมดิเตอร์เรเนียนจะมีอุบัติการณ์สูงกว่า สำหรับอุบัติการณ์ในแต่ละประเทศโดยเฉลี่ยใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ยขององค์การอนามัยโลก อย่างไรก็ตาม บางประเทศ เช่น สวีเดน มีอุบัติการณ์ต่ำมาก เพียงร้อยละ 0.003 ขณะที่หลายประเทศมีอุบัติการณ์มากกว่าร้อยละ 10 เช่น ประเทศโบลิเวีย คาเมรูน ราวันดาและอียิปต์ โดยเฉพาะประเทศอียิปต์มีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 15-20(47-49) ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นผลจากการรณรงค์รักษาพยาธิใบไม้ในเลือด (Schistosomiasis) ด้วยยาฉีด antimony compounds ในช่วง 20-30 ปีที่ผ่านมา ซึ่งอาจมีการใช้กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาร่วมกันในครอบครัวหรือกลุ่มชุมชน ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์โดยเฉลี่ยร้อยละ 0.8-2 อย่างไรก็ตาม พบว่ามีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค คือ ภาคกลาง กรุงเทพมหานคร และ ภาคใต้พบค่อนข้างน้อย คือ เพียงร้อยละ 0.9-1 ในขณะที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบสูงถึงร้อยละ 6.5 (5,6) สำหรับการกระจายของ genotype พบว่า HCV genotype 1-3 พบกระจายทั่วโลก โดย genotype 1 พบได้มากที่สุด genotype 4 ส่วนใหญ่พบในประเทศแถบแอฟริกา และ genotype 6 พบในประเทศแถบเอเชีย สำหรับ genotype 5 พบได้ค่อนข้างน้อยมาก ส่วนใหญ่มีรายงานจากประเทศแถบแอฟริกา(50) การกระจายของ genotype ในประเทศไทย พบว่าร้อยละ 39-60 เป็น genotype 3 ซึ่งเกือบทั้งหมดเป็น 3a และประมาณร้อยละ 20-30 เป็น genotype 1 ซึ่งส่วนใหญ่เป็น 1b พบ genotype 6 และ genotype 2 ได้ประมาณร้อยละ 20 และ 10 ตามลำดับ (8)

### การติดต่อของไวรัสตับอักเสบ ซี

1. **จากการรับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด** โดยเฉพาะการได้รับในช่วงก่อนปี ค.ศ. 1990 ซึ่งยังไม่มีมาตรการตรวจสอบ นับเป็นทางติดต่อที่สำคัญ การศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่า ความเสี่ยงในการติดเชื้อ HCV จากการได้รับเลือดประมาณร้อยละ 2-6 (51,52) โดยเฉพาะใน

ประชากรที่มีโอกาสได้รับเลือดในปริมาณมากหรือบ่อยครั้ง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ชีดเรื้อรังหรือมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เช่น Thalassemia, hemophilia จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูง ในปัจจุบันมีการตรวจกรองเลือด ด้วยวิธีการตรวจหาแอนติบอดี ต่อ HCV ที่มีความไวและความจำเพาะสูง ทำให้ลดอุบัติการณ์ลงไปได้มาก พบว่ามีโอกาสติดต่อดังวิธีนี้เพียงประมาณ 1 ฝูงในเลือด 103,000 ฝูง(53) ยิ่งมีการนำวิธีการทางอณูวิทยาศาสตร์ตรวจหา HCV ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ยิ่งทำให้ลดความเสี่ยงได้มากขึ้น การศึกษาในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วย CHC ร้อยละ 60.5 มีประวัติได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดมาในอดีต(54)

**2. การใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ** จะเป็นสาเหตุที่สำคัญมากในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่นในสหรัฐอเมริกาและออสเตรเลีย พบว่าเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 60-80 เป็นต้น ผู้ที่มีประวัติติดยาเสพติดชนิดฉีดมากกว่า 5 ปีมีโอกาสติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 50-90 (52,55) ในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วย CHC ที่มาพบแพทย์มีประวัติใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นร้อยละ 5.3 (54)

**3. การทำหัตถการหรือทันตกรรม** ในหลายประเทศอาจมีการติดต่อโดยเชือบนเป็อนมากับเข็ม หรืออุปกรณ์ชนิดยาที่ทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีที่ไม่เหมาะสม การบริการทางสาธารณสุขต่างๆ เช่น การฉีดวัคซีน การฉีดยาเพื่อการรักษาโรคโดยแพทย์หรือบุคลากรที่ไม่ใช่แพทย์ การฝังเข็มที่ไม่สะอาด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุการติดต่อที่สำคัญได้ เช่น การพบอุบัติการณ์ของไวรัสตับอักเสบบีสูงถึงเกือบร้อยละ 20 ในประเทศอียิปต์ และเป็นสาเหตุในหลายประเทศที่มีการใช้เข็มฉีดยาที่ไม่ปลอดภ้ยในอดีต เช่น รายงานจากประเทศอิตาลี และญี่ปุ่น (56,57) และอาจอธิบายอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นในประเทศด้อยพัฒนาด้วย

**4. การติดต่อจากการเสริมสวยและความเชื่อต่างๆ** เช่น การสักตามร่างกายโดยอุปกรณ์ที่ไม่สะอาด รวมถึงการเจาะหูหรือเจาะตามร่างกาย การใช้ของแหลมทิ่มแทงตามร่างกาย และการขลิบหนังหุ้มปลายอวัยวะเพศชายด้วยอุปกรณ์ที่ไม่สะอาด ในความเชื่อของบางสังคมก็อาจเป็นทางติดต่อได้ (58,59)

**5. การติดต่อทางเพศสัมพันธ์** การติดต่อทางนี้พบได้น้อยและยังไม่แน่ชัด การศึกษาทั้ง case control และ cross-sectional พบว่า คู่สามีภรรยาที่มีคนหนึ่งติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะมีโอกาสติดเชื้อร้อยละ 5-6 เมื่อเทียบกับร้อยละ 1-2 ในประชากรทั่วไป (60) โดยฝ่ายหญิงมีโอกาสติดเชื้อจากฝ่ายชายมากกว่าฝ่ายชายติดเชื้อจากฝ่ายหญิง เป็นที่น่าสังเกตว่ากลุ่มรักร่วมเพศไม่เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อมากนัก แตกต่างจากไวรัสตัวอื่นๆที่ติดต่อทางเลือด ซึ่งมักมีการ

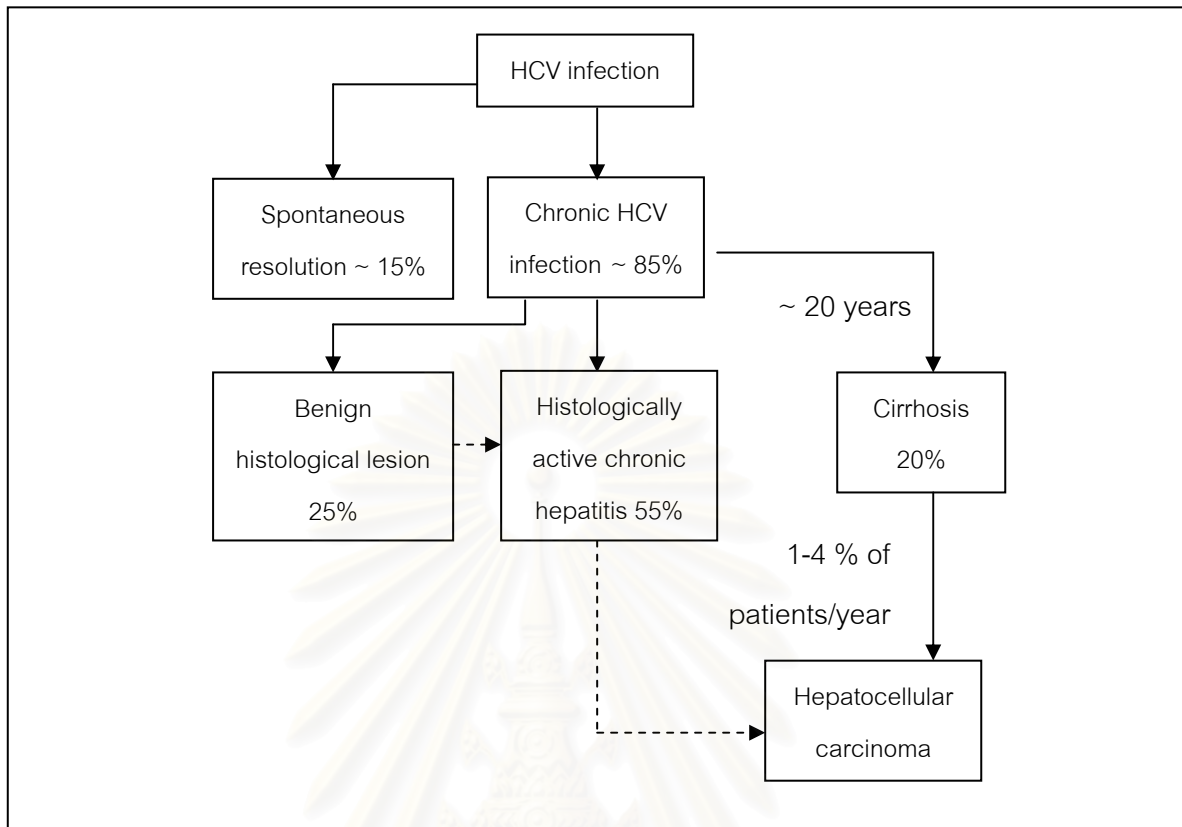
ติดต่อในกลุ่มรักร่วมเพศมากกว่า ดังนั้น ในการแนะนำคู่มือเรื่องการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ควร แนะนำว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย ดังนั้น การใช้ถุงยางอนามัยหรือวิธีการป้องกันอื่น ๆ อาจไม่จำเป็น ยกเว้นในกรณีที่มีคู่นอนหลายคน

**6. การติดต่อจากมารดาไปทารก** จากการศึกษาพบว่า มารดาที่ติดเชื้อ HCV และไม่ติดเชื้อเอชไอวี พบการติดต่อได้เฉลี่ยร้อยละ 5-6 เท่านั้น (57,58) ในขณะที่ในมารดาซึ่งติดเชื้อเอชไอวี จะพบการติดเชื้อ HCV ในทารกมากกว่าร้อยละ 14 (59) โดยปัจจัยที่สำคัญในกลุ่มนี้ คือ ปริมาณของ HCV ในเลือดที่ยังสูงในขณะคลอด โดยไม่มีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ สำหรับวิธีการคลอดไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการคลอดปกติกับการผ่าท้องคลอด นอกจากนี้ เชื่อว่าการให้นมบุตรไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ แม้จะตรวจพบไวรัสในน้ำนมก็ตาม (61)

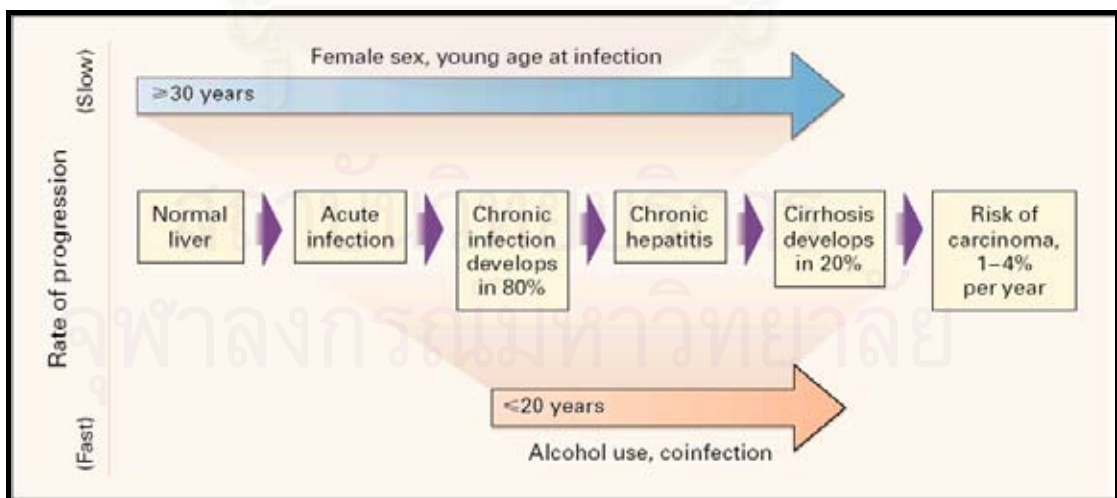
### การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบซี (Natural history)

ผู้ติดเชื้อ HCV จะตรวจพบ HCV RNA ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังติดเชื้อ และเกิดโรคตับอักเสบซึ่งเกิดขึ้นประมาณ 15-150 วัน โดยระดับเอนไซม์ Alanine aminotransferase (ALT) จะสูงขึ้น ผู้ป่วยส่วนมากจะไม่มีอาการ แอนติบอดี ต่อ HCV ตรวจพบได้ประมาณร้อยละ 90 หลังจากติดเชื้อประมาณ 3 เดือน โดยร้อยละ 85 ของผู้ป่วยจะยังคงมีเชื้ออยู่ในเลือด 1 ใน 3 ของผู้ป่วยเหล่านี้จะมีค่า ALT ปกติ ที่เหลือค่าจะขึ้นลงเป็นช่วง ผู้ป่วยที่เป็นตับอักเสบเรื้อรังมักจะมีอาการน้อยมาก เพียงร้อยละ 20 จะมีอาการเพลีย อาการมักเกิดเมื่อโรคเป็นมากแล้ว เช่น ตับแข็งหรือมะเร็งตับ สำหรับการดำเนินของโรคอาจสรุปได้ว่า ถ้ามีการอักเสบของตับเรื้อรังแล้วการเปลี่ยนแปลงของโรคจะเกิดเร็วมาก โดยจะมีการดำเนินโรคไปเป็นตับแข็ง ได้ประมาณร้อยละ 20 ในเวลา 20 ปี และมีโอกาสเกิดมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ได้ประมาณร้อยละ 1-4 ต่อปีหลังจากมีตับแข็งแล้ว (ภาพที่ 2)

ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง เช่น เพศ อายุของผู้ป่วยขณะติดเชื้อ การดื่มสุรา การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ เอชไอวี ร่วมด้วย เช่น ผู้ชายที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 50 ก./วัน จะมีการดำเนินของโรคจนเกิดตับแข็ง ได้เร็วกว่าในผู้หญิงที่ดื่มแอลกอฮอล์น้อยกว่า 50 ก./วัน สาเหตุอาจเกิดจาก แอลกอฮอล์กระตุ้นกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอของไวรัส (viral replication) ทำให้จำนวนไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มขึ้น และมีปัจจัยที่เสริมการทำลายเซลล์ของตับโดยทำให้เกิดพังผืด (fibrosis) มากขึ้น การติดเชื้อ HCV ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 40 ปีจะมีโอกาสการดำเนินโรคเกิดตับแข็งได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อในอายุน้อย



ภาพที่ 2 การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบี (11)



ภาพที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบี (37)



## การวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### 1. Hepatitis C antibody testing

การตรวจหา hepatitis C antibody มี 2 วิธีหลัก คือ enzyme immunoassays (EIAs) และ recombinant immunoblot assay (RIBAs) ซึ่งใช้ในการคัดกรองผู้ที่ติดเชื้อ HCV แต่มีข้อจำกัด คือ ทั้ง 2 วิธีนี้ให้ผลบวกทั้งในผู้ที่เป็นโรคและผู้ป่วยที่รักษาหายแล้ว และอาจยังไม่ให้ผลบวกหากตรวจภายในช่วง 2 เดือนแรกของการติดเชื้อ ดังนั้นไม่สามารถใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบซีเฉียบพลันได้ และในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ผู้ป่วยภาวะไตวาย ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี หรือผู้รับการปลูกถ่ายอวัยวะอาจไม่แสดง hepatitis C antibody และพบผลบวกลงในผู้บริจาคเลือดที่มีความเสี่ยงต่ำด้วย

### 2. Molecular assays

เป็นการตรวจหาอนุภาคของไวรัสในเลือดเพื่อยืนยันการวินิจฉัย การตรวจพบ HCV RNA ในเลือด เป็นสิ่งที่บ่งชี้ว่ามีกระบวนการถ่ายแบบของ HCV อยู่ (active HCV replication) HCV RNA สามารถตรวจพบในซีรัมได้ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังติดเชื้อ ดังนั้นมีประโยชน์ในการประเมินผู้ป่วยที่คาดว่าจะเป็โรคไวรัสตับอักเสบซีเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม ปริมาณของ HCV RNA ในซีรัมอาจต่ำลงหรือตรวจไม่พบได้ในผู้ป่วยโรคตับวายระยะสุดท้ายแล้ว

#### การตรวจ HCV RNA แบ่งเป็น

1. **Qualitative assays** เพื่อตรวจดูว่ามี HCV ในเลือดของผู้ป่วยหรือไม่ ซึ่งสามารถตรวจพบ HCV RNA ได้ไวมากถึงระดับที่ 50 international unit/ml (IU/ml) ในกรณีที่เป็น PCR-based assay (polymerase chain reaction) และ ในกรณีที่เป็น TMA-based assay (transcription-mediated amplification) สามารถตรวจ HCV RNA ได้ต่ำถึง 10 IU/ml ซึ่งการตรวจทั้งสองวิธีนี้มีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 98-99 ดังนั้นใช้ในการยืนยันการวินิจฉัยในผู้ที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อ HCV และใช้ในการติดตามผลการรักษา

2. **Quantitative assays** เป็นการนับจำนวนไวรัสในเลือดซึ่งเรียกว่า viral load มีความสำคัญในการคาดหวังผลของการรักษา และติดตามผลของการรักษา การแปลผลจะรายงานเป็นหน่วย IU/ml

## ตารางที่ 1 การแปลผล HCV antibody และ RNA tests(15)

ผลการตรวจ	การแปลผล
HCV EIA negative	ไม่เคยติดเชื้อ HCV
HCV EIA positive	
HCV EIA(+), RNA(+)	ผู้ป่วยเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง
HCV EIA(+), RNA(-), RIBA(+)	ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและหายจากโรคแล้ว
HCV EIA(+), RNA(-), RIBA(-)	ผลบวกปลอม (false positive) จากการตรวจ HCV EIA

### 3. HCV genotype

HCV genotype แบ่งได้จากลักษณะเฉพาะของ HCV strain ที่แตกต่างกัน(29) การทราบถึง genotype ที่เป็นจะช่วยในการคาดการณ์โอกาสในการตอบสนองต่อการรักษา และช่วยบอกถึงแนวทางการรักษาและระยะเวลาที่ใช้ยาได้

### 4. Liver biopsy

การทราบถึงพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วย CHC นั้นมีความสำคัญ และเป็นประโยชน์ในการพิจารณาแนวทางการรักษา ซึ่งพบว่าทั้งปริมาณ HCV ในเลือด (viral load) ระดับเอนไซม์ ALT, และ genotype ไม่ได้เป็นตัวทำนายถึงการอักเสบของตับได้(62) ดังนั้นการตรวจชิ้นเนื้อตับจึงจำเป็นในผู้ป่วยทุกรายเพื่อประเมินภาวะการอักเสบของตับ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามบางอย่าง เช่น มีภาวะเลือดออกง่าย นอกจากนี้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจากการการตรวจชิ้นเนื้อตับ ยังช่วยบอกถึงอัตราการดำเนินโรค โรคอื่นๆ ที่ทำให้เกิดตับอักเสบและช่วยในการตัดสินใจ ลดขนาดยาหรือหยุดยาในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอีกด้วย

### 5. Alanine aminotransferase (ALT)

ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรค CHC จะมีระดับของเอนไซม์ ALT ปกติ และร้อยละ 40 มีระดับ ALT น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ (upper limit) โดยทั่วไประดับ ALT จะมีความสัมพันธ์เพียงเล็กน้อยกับ histologic inflammatory activity หรือการเกิดพังผืด มีการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ ALT ปกติ เกิดการอักเสบของตับและภาวะเกิดพังผืดได้อย่างมีนัยสำคัญ NIH consensus แนะนำให้พิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ เช่น ระดับของ hepatic fibrosis , genotype และ

การตัดสินใจรับการรักษาของผู้ป่วยในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับ ALT ปกติ อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าระดับ ALT ก่อนการรักษา จะไม่ได้บอกถึงระดับของการอักเสบหรือภาวะเกิดพังผืด แต่การลดลงของ ALT ระหว่างให้การรักษาจะบอกถึงการลดลงของการอักเสบของตับ (inflammatory activity) ได้

## 2.2 การรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

### วัตถุประสงค์การรักษา

1. เพื่อกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
2. ยับยั้งหรือลดการอักเสบของตับเพื่อยับยั้งหรือลดโอกาสการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับ
3. ภาวะพังผืดลดน้อยลง
4. ลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ และเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ในอดีตได้มีการนำ IFN $\alpha$  มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย CHC พบว่า การใช้ IFN $\alpha$  ขนาด 3 ล้านยูนิต ฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 6-12 เดือน มี SVR ประมาณร้อยละ 10-20 และการใช้ PEG-IFN $\alpha$ -2a 180 มก./สัปดาห์หรือ PEG-IFN $\alpha$ -2b 1.5 มก./กก./สัปดาห์ มี SVR ประมาณร้อยละ 20-40(63-66) ต่อมาเมื่อมีการศึกษาพบว่า การให้ยา RBV ร่วมด้วยให้ผลการรักษาที่ดีกว่า ซึ่งยาสูตรผสมที่จัดเป็นมาตรฐานที่ใช้สำหรับรักษาโรค CHC นั้นประกอบด้วย(10-12)

สูตรที่ 1 : PEG-IFN $\alpha$  (PEG-IFN $\alpha$ -2a ขนาด 180 มก.หรือ PEG-IFN $\alpha$ -2b ขนาด 1.5 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อสัปดาห์) ฉีดใต้ผิวหนัง และ RBV 800 – 1200 มก.ต่อวัน (ปรับขนาดตามน้ำหนักตัว) นาน 24 – 48 สัปดาห์

สูตรที่ 2 : IFN $\alpha$ -2a หรือ IFN $\alpha$ -2b 3 ล้านยูนิต สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ฉีดใต้ผิวหนังและ RBV 800 – 1200 มก.ต่อวันนาน 24-48 สัปดาห์

โดยยา RBV จะให้ตาม genotype ที่เป็นและน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ซึ่งถ้าเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 น้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 75 กก. ให้ขนาด 1,000 มก.ต่อวัน ถ้า น้ำหนักตัวมากกว่า 75 กก. ให้ขนาด 1,200 มก.ต่อวัน ถ้าเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 3 ให้ขนาด 800 มก.ต่อวัน

## ตารางที่ 2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรับการรักษา(12)

เกณฑ์ที่ควรเข้ารับการรักษา	เกณฑ์ที่ไม่ควรเข้ารับการรักษา
ตรวจพบว่ามี การติดเชื้อ HCV จาก HCV RNA positive	โรคทางจิตเวชที่มีอาการรุนแรง
ภาวะตับจัดอยู่ในกลุ่ม Compensated liver disease	ภาวะติดเชื้อราเรื้อรัง
ผลการตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันว่า มีการอักเสบจริง	โรคหัวใจหรือความดันโลหิตสูงที่มีอาการรุนแรง
	มีโรคทางเดินหายใจที่มีอาการรุนแรง
	โรคเลือด เช่น ภาวะเลือดจางมาก
	โรคลมชัก
	โรคไตระยะดีผิดปกติ
	โรคทางจอประสาทตา (retinopathy)
	ประวัติรับการปลูกถ่ายอวัยวะ

### การตอบสนองต่อการรักษา

End of treatment response (ETR) หมายถึง อัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่วัดที่เวลาสิ้นสุดการรักษา ซึ่งแบ่งออกเป็น

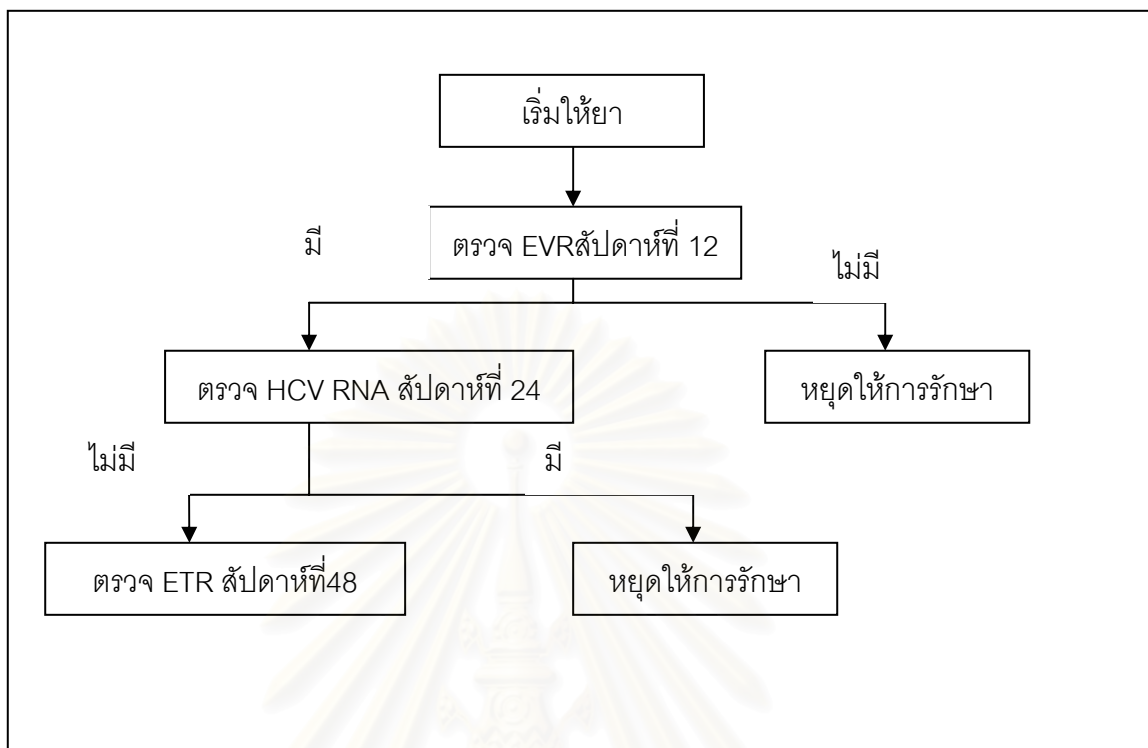
- biochemical response คือมีการลดลงของเอนไซม์ ALT จนเข้าสู่ค่าปกติหรือเกือบปกติ
- virological response คือตรวจไม่พบ HCV RNA ด้วยวิธีที่ไวที่สุด คือ PCR qualitative

Sustained response (SR) หมายถึง อัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่วัดที่เวลา 24 สัปดาห์ภายหลังหยุดการรักษา และที่สำคัญคือ sustained virological response (SVR) ซึ่งหมายถึงการตรวจไม่พบ HCV RNA โดยวิธีที่ไวที่สุด(67) จากการศึกษาระยะยาวที่มีการติดตามผู้ป่วยอย่างน้อย 5-10 ปี พบว่ามากกว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วยที่มี SVR ยังตรวจไม่พบ HCV RNA ด้วยวิธี qualitative PCR ได้ ดังนั้นจึงถือว่า SVR ใกล้เคียงกับคำว่าหายจากโรคมาก(68,69)

### ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี sustained virological response(67)

<b>Baseline</b>
Viral
Non-1 genotype
Lower HCV level
Disease-related
No bridging fibrosis or cirrhosis
Higher ALT quotient
Host factors
Lower body weight
Lower surface area
Younger age
<b>On-treatment</b>
Viral
Early virological response
Adherence
More than 80% of intended treatment for more than 80% of intended duration

**Early Virological Response (EVR)** หมายถึง การตรวจไม่พบ HCV ในเลือด หรือตรวจพบแต่ลดลงมากกว่า 2 log เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ที่เวลา 12 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา ซึ่งใช้ทำนายผลการรักษาและหาผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responders) ซึ่งสมควรที่จะหยุดการรักษาเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้น โดยการประเมิน EVR ที่ สัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มการรักษา ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 นั้น ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจโดยวิธี qualitative HCV RNA ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบนั้นให้การรักษาต่อจนครบ 48 สัปดาห์ ซึ่งโอกาสมี SVR สูง ในผู้ที่พบควรตรวจซ้ำด้วย quantitative HCV RNA และให้การรักษาต่อหากพบมีการลดลงของ HCV RNA มากกว่า 2 log เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาและตรวจซ้ำด้วย qualitative PCR ที่ สัปดาห์ที่ 24 และให้การรักษาต่อจนครบ 48 สัปดาห์ถ้าไม่พบ HCV RNA ในกลุ่มผู้ป่วยที่พบว่าไม่มีการลดลงของ HCV RNA ที่ สัปดาห์ที่ 12 ควรหยุดให้การรักษาเนื่องจากโอกาสมี SVR หลังการรักษาครบน้อยมากคือไม่ถึงร้อยละ 5 (22)



ภาพที่ 4 เกณฑ์การหยุดให้การรักษา

### 2.3 ประสิทธิภาพของสูตรยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง

จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา PEG-IFN $\alpha$  ทั้ง 2 ชนิด และ IFN $\alpha$  นั้น สามารถสรุปได้ถึงประสิทธิภาพดังนี้

จากการศึกษาของ Fried และคณะ(22) ซึ่งเป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ PEG-IFN $\alpha$ -2a ร่วมกับ RBV เทียบกับ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,121 ราย และได้รับยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ PEG-IFN $\alpha$ -2a ร่วมกับ RBV นั้น มี SVR ร้อยละ 56 และกลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV มี SVR ร้อยละ 44 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) และพบว่า กลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 2 หรือ 3 นั้น อัตราการมี SVR สูงกว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 โดยในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$ -2a ร่วมกับ RBV และติดเชื้อ HCV genotype 2 หรือ 3 มี SVR ร้อยละ 76 และกลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 มี SVR ร้อยละ 46

ส่วนการศึกษาของ Manns และคณะ(23) ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง PEG-IFN $\alpha$ -2b หรือ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV ในผู้ป่วย 1,530 ราย และได้รับยาเป็น

เวลา 48 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PEG-IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV มี SVR ร้อยละ 54 เทียบกับกลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV มี SVR ร้อยละ 47 ( $p = 0.01$ ) และพบว่า กลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 2 หรือ 3 นั้น อัตราการมี SVR สูงกว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 โดยในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN  $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV และติดเชื้อ HCV genotype 2 หรือ 3 มี SVR ร้อยละ 82 และกลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 มี SVR ร้อยละ 42

การศึกษาของ Hadziyannis และคณะ(25) ซึ่งเป็นการศึกษาถึงประสิทธิผลของ PEG-IFN  $\alpha$ -2a ขนาด 180 มก./สัปดาห์ ร่วมกับ RBV ในขนาดต่างๆ คือ 800 มก. 1,000 มก. และ 1,200 มก. ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,311 ราย และให้ยาเป็นเวลา 24 และ 48 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 กลุ่มที่ได้รับยานาน 48 สัปดาห์ และได้ RBV ขนาดสูง (1,000 มก.หรือ 1,200 มก.ต่อวัน ขึ้นกับน้ำหนักตัว) มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มอื่นๆ โดยมี SVR ร้อยละ 52 ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 2 หรือ 3 นั้น มี SVR ร้อยละ 79 – 84 โดยพบว่าไม่ขึ้นกับขนาดยา RBV และระยะเวลาที่ได้ยา เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับยา RBV ขนาด 800 มก./วัน และได้ยาเป็นเวลา 24 สัปดาห์ มี SVR สูงสุด คือ ร้อยละ 84

การศึกษาของนายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์และคณะ (34) ซึ่งศึกษาถึงประสิทธิผลของ PEG-IFN $\alpha$ -2b เทียบกับ IFN $\alpha$ -2b โดยทำการศึกษา ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 95 ราย และให้ยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV นั้น มี SVR ร้อยละ 64.3 ส่วนกลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV มี SVR ร้อยละ 58.8 ( $p = 0.67$ ) และพบว่า กลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 2 หรือ 3 นั้น มีอัตราการมี SVR สูงกว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 โดยในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV และติดเชื้อ HCV genotype 2 หรือ 3 มี SVR ร้อยละ 83.3 และกลุ่มที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 มี SVR ร้อยละ 55 ( $p = 0.089$ )

สาเหตุที่ PEG-IFN $\alpha$  ให้ผลการรักษาดีกว่า IFN $\alpha$  นั้น เชื่อว่ามาจากการที่ PEG-IFN $\alpha$  ซึ่งเกิดจากการนำโมเลกุลของ polyethylene glycol ในขนาดความยาวที่ต่างกัน มาจับกับ IFN $\alpha$  ทำให้มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีขึ้น โดยมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้น และมีการขจัดออกลดลง ลดปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) จึงทำให้สามารถบริหารยาได้ในขนาด สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และระดับยาในเลือดค่อนข้างคงที่ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา PEG-IFN $\alpha$  และ IFN $\alpha$  (20)

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์	IFN $\alpha$	PEG-IFN $\alpha$ -2a	PEG-IFN $\alpha$ -2b
การดูดซึมยา	เร็ว	ค่อยๆดูดซึม	เร็ว
การกระจายตัว	ทั่วร่างกาย	เลือด, อวัยวะต่างๆ	ทั่วร่างกาย
การขจัดออก	-	100-fold decrease (hepatic)	10-fold decrease (renal and hepatic)
ค่าครึ่งชีวิต(ชั่วโมง)	3-5	50-80	30-50
ปรับขนาดยาตามน้ำหนัก	ปรับ	ไม่ปรับ	ปรับ
การสะสมของยา	no	yes	yes
Protected from degradation	no	yes	likely

#### 2.4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

จากการศึกษาของ Fried (22) และ Hadziyannis (25) พบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก PEG-IFN $\alpha$ -2a น้อยกว่า IFN $\alpha$ -2b (ตารางที่ 5) ส่วนการศึกษาของ Manns(23) พบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ PEG-IFN $\alpha$ -2b มากกว่า IFN $\alpha$ -2b (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของ PEG-IFN $\alpha$ -2a ร่วมกับ RBV และ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV(22)

อาการไม่พึงประสงค์	PEG-IFN $\alpha$ -2a และ RBV (ร้อยละ)	IFN $\alpha$ -2b และ RBV (ร้อยละ)
อ่อนเพลีย	54	55
ปวดศีรษะ	47	52
ปวดกล้ามเนื้อ	42	50
Rigors	24	35
นอนไม่หลับ	37	39
คลื่นไส้	29	33
ผมร่วง	28	34



ตารางที่ 5 เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของ PEG-IFN $\alpha$ -2a ร่วมกับ RBV และ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV (ต่อ)

อาการไม่พึงประสงค์	PEG-IFN $\alpha$ -2a และ RBV (ร้อยละ)	IFN $\alpha$ -2b และ RBV (ร้อยละ)
กระสับกระส่าย	24	28
ปวดข้อ	27	25
เบื่ออาหาร	21	22
ผิวหนังอักเสบ	21	18
ภาวะเครียด	22	30

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของ PEG-IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV และ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV (23)

อาการไม่พึงประสงค์	PEG-IFN $\alpha$ -2b และ RBV (ร้อยละ)	IFN $\alpha$ -2b และ RBV (ร้อยละ)
อ่อนเพลีย	64	60
ปวดศีรษะ	62	58
มีไข้	46	33
ปวดกล้ามเนื้อ	56	50
Rigors	48	41
นอนไม่หลับ	40	41
คลื่นไส้	43	33
ผมม่วง	36	32
กระสับกระส่าย	35	34
ปวดข้อ	34	28
เบื่ออาหาร/น้ำหนักลด	32	27
น้ำหนักลด	29	20
ภาวะเครียด	31	34
Injection site reaction	58	36
Injection site inflammation	25	18

การปรับขนาดยาหรือหยุดให้ยานั้น พบว่า ในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  มีการปรับขนาดยา เนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประมาณร้อยละ 32 – 42 และกลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$ -2b ร้อยละ 27-34 ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ร้อยละของการปรับขนาดยาหรือหยุดยา PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$ -2b (70)

	PEG $\alpha$ -2a + RBV	IFN $\alpha$ -2b + RBV	PEG $\alpha$ -2b + RBV	IFN $\alpha$ -2b + RBV
อัตราการหยุดให้ยา	10	11	14	13
เกิดอาการไม่พึงประสงค์	7	10	12	12
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ	3	1	2	1
อัตราการปรับขนาดยา	32	19	42	34

สาเหตุหลักของการปรับขนาดยา คือ ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น neutropenia, anemia และ thrombocytopenia โดยความถี่ของการลดขนาดยาเนื่องจาก neutropenia นั้น พบในกลุ่มที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  ทั้ง 2 ชนิด มากกว่ากลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มาก คือ มีไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ อ่อนเพลีย หรือที่เรียกว่า Influenza-like symptoms ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดอาการเหล่านี้ อย่างน้อย 1 อาการในช่วงเดือนแรกที่ได้ยา และจะดีขึ้นหรือหายไปในช่วงหลัง วิธีบรรเทาอาการเหล่านี้ คือ การให้ผู้ป่วยรับประทานยาพาราเซตามอล หรือ ไอบูโพรเฟน ในช่วงที่ฉีดยา จะช่วยลดอาการปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ปวดศีรษะ และ ลดไข้ได้ นอกจากนี้ การแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากๆ ออกกำลังกายเบาๆ หรือการปรับเปลี่ยนเวลาการฉีดยามาฉีดในวันหยุด ก็จะช่วยลดความรุนแรงของการเกิดอาการเหล่านี้ได้

#### อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด

##### ภาวะเลือดจาง

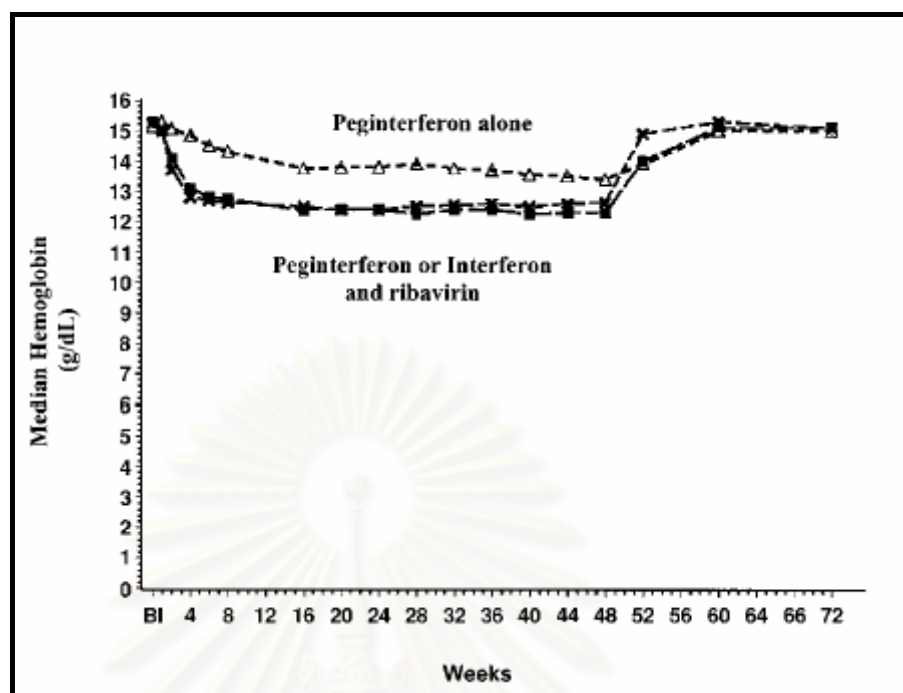
การได้ยา PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  มีความสัมพันธ์กันกับการกดระบบการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) โดยพบว่า การได้ยา IFN $\alpha$ -2b ในขนาดสูงครั้งแรก ตามด้วย IFN $\alpha$ -2b ทุกวัน หรือ PEG-IFN $\alpha$  ทุกสัปดาห์ในผู้ป่วย CHC 46 ราย จะมีระดับ Hb ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และมี

ระดับ erythropoietin เพิ่มสูงขึ้น โดย PEG-IFN $\alpha$ -2b จะทำให้ระดับ Hb ลดลงมากกว่า IFN $\alpha$ -2b แต่พบว่า ระดับ reticulocyte count จะเพิ่มขึ้นเร็วกว่าในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$ -2b (71)

สำหรับภาวะเลือดจางเหตุเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) นั้นสัมพันธ์กับการได้รับยา RBV โดยสาเหตุเกิดจากการที่ RBV เข้าไปในเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythrocyte) และถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็น RBV triphosphate แต่เซลล์เม็ดเลือดแดงไม่สามารถ hydrolyze RBV triphosphate ได้ จึงมีการสะสมของ RBV อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงจนถึงระดับความเข้มข้นที่สูงกว่าในพลาสมาถึง 60 เท่า การลดลงของ adenosine triphosphate ของเม็ดเลือดแดง ทำให้เกิด impaired antioxidant defense และเหนี่ยวนำให้ผนังเม็ดเลือดแดงถูกทำลายจากภาวะ oxidative damage กระตุ้นให้เกิด extravascular hemolysis ผ่านทาง reticuloendothelial system(72)

ในระหว่างที่ได้ยา IFN $\alpha$  และ RBV นั้น ระดับ Hb จะลดลงภายในช่วง 2-4 สัปดาห์แรกที่  
ได้รับยา โดยระดับ Hb ที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ย 3 ก./ดล. เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง PEG-IFN $\alpha$ -2a  
และ IFN $\alpha$ -2b พบว่าระดับ Hb ที่ลดลงมากที่สุดคือ 3.7 ก./ดล. และ 3.6 ก./ดล. ตามลำดับ

มีการศึกษาถึงการใช้ erythropoietin ในผู้ป่วยที่เกิด hemolytic anemia โดยพบว่า erythropoietin สามารถเพิ่มระดับ Hb และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตาม มีการแนะนำให้ใช้ erythropoietin ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะเลือดจางชัดเจนและมีการปรับขนาด RBV หรือในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดภาวะเลือดจางรุนแรง (Hb 8.5 – 10 ก./ดล.) โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดจางรุนแรงนี้ แนะนำให้ลดขนาดยา RBV และติดตามอย่างใกล้ชิด จนกว่าระดับ Hb จะกลับเป็นปกติ คือประมาณ 1-2 สัปดาห์ หลังจากได้รับ erythropoietin



ภาพที่ 5 การเปลี่ยนแปลงระดับ Hb ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา CHC (73)

ตารางที่ 8 แนวทางการลดขนาดยาหรือหยุดยา RBV (11)

ตัวชี้วัด	ข้อแนะนำ
Hb	
< 10.0 ก./ดล.	ลดขนาดยาลงเป็น 600 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง
< 8.5 ก./ดล.	หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็นปกติและทำการประเมินซ้ำ
ผู้ป่วยโรคหัวใจที่อยู่ในภาวะที่ควบคุมได้ แนะนำให้ลดขนาดยา RBV เป็น 600 มก./วัน เมื่อมีการลดลงของ Hb $\geq$ 2 ก./ดล. เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หากระดับ Hb ยังน้อยกว่า 12 ก./ดล. หลังจาก 4 สัปดาห์ ให้หยุดยา RBV จนกว่าระดับ Hb จะกลับเป็นปกติและประเมินซ้ำก่อนให้ยา	

### Neutropenia

อุบัติการณ์การเกิด neutropenia นี้ จะพบในกลุ่มที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  มากกว่ากลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$  โดย absolute neutrophil count (ANC) จะลดลงอย่างรวดเร็ว ใน 2 สัปดาห์แรกที่ได้รับยาและเริ่มคงที่หลัง 4-6 สัปดาห์ต่อมา ซึ่งเป็นช่วงที่ระดับ PEG-IFN $\alpha$  คงที่แล้ว และ ANC จะกลับสู่ระดับก่อนการรักษาหลังจากหยุดยา(70)

มีการศึกษาในผู้ป่วย CHC 25 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย IFN $\alpha$  หรือ PEG-IFN $\alpha$  พบว่าระดับ ANC และ lymphocyte ลดลงร้อยละ 21 และ 31 ตามลำดับ(71) หลังจากได้ IFN $\alpha$  ครั้งแรกและเมื่อให้ยาต่อไป พบว่า ANC จะลดลงมากกว่า lymphocyte count โดย PEG-IFN $\alpha$  จะมีผลลดระดับ ANC มากกว่า IFN $\alpha$

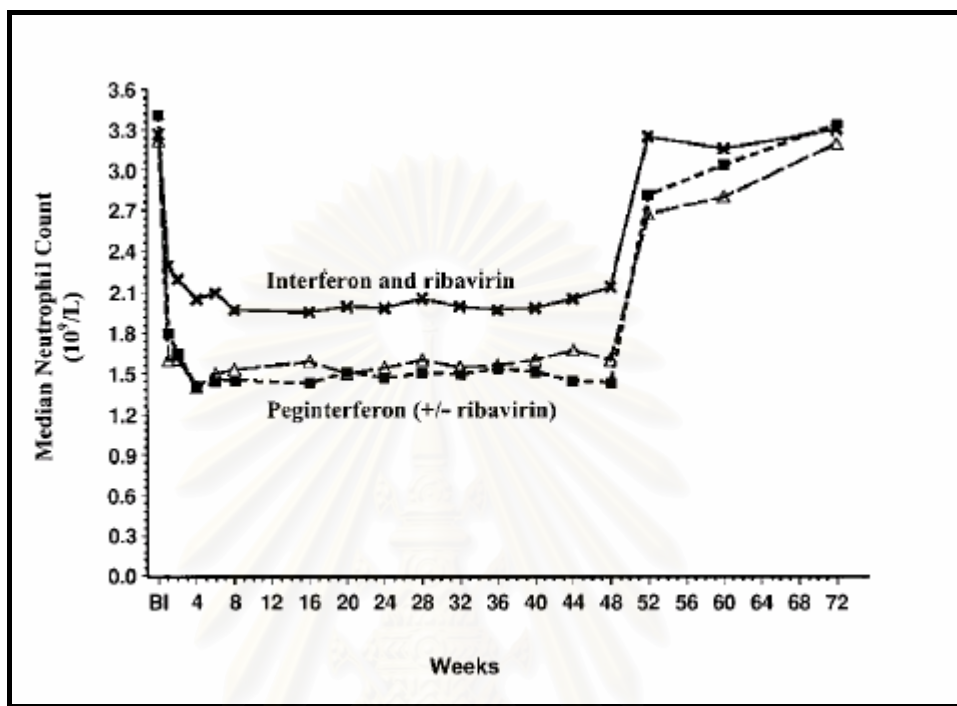
สิ่งสำคัญที่ต้องระวัง คือ การเกิดการติดเชื้อ โดยมีการศึกษาในผู้ป่วย CHC 119 รายที่ได้รับ IFN $\alpha$  และ RBV พบว่ามีระดับ ANC ลดลงร้อยละ 34 โดยลดลงต่ำสุดในช่วง 4 สัปดาห์แรกที่ได้รับยา(74) และมีการติดเชื้อเกิดขึ้น ที่พบบ่อยคือ sinusitis, pharyngitis และการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ แต่ยังไม่มียางานถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด neutropenia และภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนอย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใด

#### ตารางที่ 9 แนวทางการลดขนาดยาหรือหยุดยา PEG-IFN $\alpha$ และ IFN $\alpha$ (11)

ตัวชี้วัด	ข้อแนะนำ
เม็ดเลือดขาว	
< 1,500 เซลล์/มคค.	ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 และทำการประเมินซ้ำ
< 1,000 เซลล์/มคค.	หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็นปกติและทำการประเมินซ้ำ
ANC	
< 750 เซลล์/มคค.	PEG-IFN $\alpha$ -2a : ลดขนาดยาลงร้อยละ 25 PEG-IFN $\alpha$ -2b: ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 IFN $\alpha$ : ลดขนาดยาลงร้อยละ 50
< 500 เซลล์/มคค.	หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็นปกติ
เกล็ดเลือด	
< 50,000 เซลล์/มคค.	PEG-IFN $\alpha$ - 2a และ PEG-IFN $\alpha$ -2b: ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 IFN $\alpha$ : ลดขนาดยาลงร้อยละ 50
< 25,000 เซลล์/มคค.	PEG-IFN $\alpha$ -2a และ PEG-IFN $\alpha$ -2b: หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็นปกติ IFN $\alpha$ : หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็นปกติ

การติดตามผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิด neutropenia นั้น ควรตรวจ CBC ก่อนการรักษา และหลังได้รับยา และลดขนาดยาเมื่อระดับ ANC ลดลง โดยการปรับลดขนาดยา IFN $\alpha$  ดังแสดง

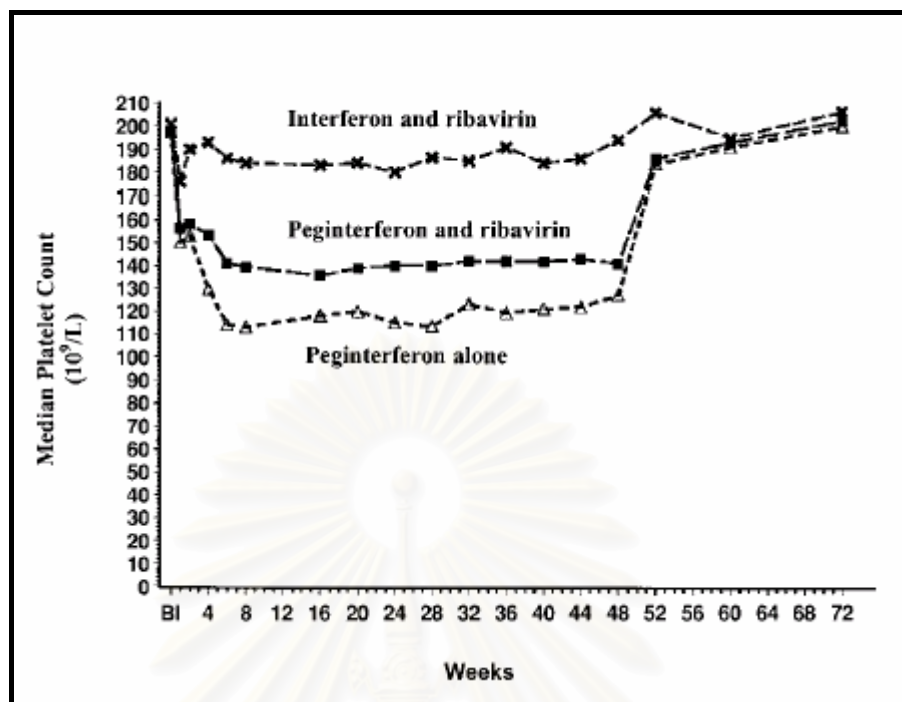
ในตารางที่ 9 นอกจากนี้ มีการศึกษาถึงการใช้ granulocyte colony stimulating factor (GCSF) พบว่าช่วยเพิ่มระดับ ANC ได้ อย่างไรก็ตาม GCSF มีราคาแพงและมีผลไม่พึงประสงค์ด้วยเช่นกัน



ภาพที่ 6 การเปลี่ยนแปลงระดับ ANC ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา CHC (73)

#### ภาวะเกล็ดเลือดน้อย

IFN $\alpha$  จะทำให้ระดับเกล็ดเลือดลดลงประมาณร้อยละ 10 –50 จากระดับก่อนการรักษา ซึ่งเกิดจาก posttranscriptional block ของ thrombopoietin production หรือ capillary sequestration ของเกล็ดเลือด (75-77) โดยระดับเกล็ดเลือดจะลดลงใน 24 ชั่วโมงแรกหลังได้ยา ร่วมกับมีระดับ thrombopoietin เพิ่มขึ้น และระดับเกล็ดเลือดที่ลดลงนี้จะคงอยู่ตลอดที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  สำหรับการเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยนี้ มักจะไม่มีปัญหาทางคลินิก ยกเว้นในผู้ป่วยตับแข็ง หรือ portal hypertension ที่มีภาวะเกล็ดเลือดน้อยอยู่ก่อนแล้ว ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการให้ IFN $\alpha$  โดยต้องหยุดยาเมื่อมีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 25,000 –50,000 เซลล์/มคล. ดังตารางที่ 9



ภาพที่ 7 การเปลี่ยนแปลงระดับเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา CHC (73)

#### Neuropsychiatric symptoms

Neuropsychiatric symptoms จะสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HCV เรื้อรัง โดยจะรวมไปถึงการเปลี่ยนแปลงในด้านความจำ อารมณ์ และ บุคลิกภาพ แต่ยังมีการศึกษาถึงผลของโรคไวรัสตับอักเสบบีต่อ neuropsychiatric function น้อย(78) สาเหตุที่มีการเกิดภาวะเครียดสูงขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้น ยังไม่รู้อย่างแน่นอน แต่อาจเกี่ยวข้องกับความเหนื่อยล้า หรือความกังวลของผู้ป่วยเกี่ยวกับโรค(79) สำหรับกลไกการเกิดภาวะเครียดเนื่องจาก IFN (interferon-induced depression) รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของ central adrenergic, serotonic, opioid และ neuroendocrine systems นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด โดยมีการศึกษาพบว่า IFN มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ serum kynurenine อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่ง kynurenine นี้เป็น metabolite ของ tryptophan และพบมีการลดลงของระดับ serotonin และระดับ tryptophan ในพลาสมา อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน การเพิ่มขึ้นของ serotonin turnover นี้ส่งผลให้ depression score เพิ่มขึ้น เมื่อวัดโดย Montgomery-Asberg depression rating scale และ Hamilton rating scale นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบระดับ serotonin metabolite 5-hydroxyindolacetic acid ที่ลดลงในน้ำไขสันหลัง ของผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$

ในผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$  หรือ PEG-IFN $\alpha$  พบว่า ประมาณร้อยละ 20-30 เกิดภาวะเครียด ซึ่งเป็นสาเหตุให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง ทำให้ต้องลดขนาดยาหรือหยุดยา ทางเลือกในการรักษาภาวะเครียดที่เกิดขึ้นนี้ อาจให้ยาในกลุ่ม Serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) โดยการเลือกใช้ตัวใดขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วย เช่น ในผู้ป่วยที่อ่อนล้าหรือ cognitive slowing การใช้ fluoxetine หรือ sertraline จะให้ผลดีกว่า paroxetine หรือ fluvoxamine สำหรับ tricyclic antidepressant จะมีฤทธิ์ anticholinergic effects อาจมีฤทธิ์กดประสาท ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้

สำหรับการให้ยาในกลุ่ม SSRIs นั้น ควรเริ่มในขนาดต่ำๆ และค่อยๆ เพิ่มจนถึงระดับรักษา หากยังไม่มีการตอบสนอง ควรส่งพบจิตแพทย์ต่อไป ในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านอาการซึมเศร้าควรค่อยๆ ปรับลดขนาดยาด้านอาการซึมเศร้าลงภายใน 6-12 เดือนหลังหยุดการรักษา CHC แล้ว นอกจากนี้มีรายงานการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$  ดังนั้นหากพบผู้ป่วยมีภาวะเครียดเกิดขึ้น รวมทั้งมีความคิดอยากฆ่าตัวตาย หรือพยายามฆ่าตัวตาย ควรหยุดการรักษาทันที และส่งพบจิตแพทย์โดยเร่งด่วน

### โรคของต่อมไทรอยด์

การรักษา CHC ด้วย IFN $\alpha$  นั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กันกับการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ทั้ง hypothyroidism และ hyperthyroidism ประมาณร้อยละ 1-6 ของผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$  มีความผิดปกติของระดับฮอร์โมนไทรอยด์เกิดขึ้น(80-83) ซึ่งมีหลายการศึกษาพบว่า มีอุบัติการณ์ของการมี autoantibodies ของต่อมไทรอยด์สูงในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังก่อนการรักษา ทำให้ประเมินได้ยากขึ้นว่าเป็นผลจาก IFN $\alpha$  หรือไม่ อย่างไรก็ตาม การตรวจหา autoantibodies ของต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยทุกรายก่อนการรักษานั้นยังไม่แนะนำ สำหรับการติดตามผู้ป่วยทุกราย แนะนำให้ตรวจ thyroid stimulating hormone (TSH) ที่ก่อนการรักษา ทุก 12 สัปดาห์ระหว่างการรักษาและที่เวลาสิ้นสุดการรักษา หากผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนต่ำกว่าปกติ (hypothyroidism) ขณะได้รับการรักษา ควรให้ฮอร์โมนทดแทน และอาจให้ยาต้านไวรัสต่อไป หากผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์สูงกว่าปกติ (hyperthyroidism) ควรให้แพทย์อายุรศาสตร์สาขาต่อมไร้ท่อประเมิน และพิจารณาต่อไปเป็นรายบุคคลว่าจะหยุดให้ยาต้านไวรัสหรือไม่



## อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินหายใจ

การเกิด interstitial lung disease, alveolar disease และ sarcoidosis นั้นมีรายงานว่าพบได้ในผู้ป่วย CHC ที่ได้รับ IFN $\alpha$  (84-87) ดังนั้นหากผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย และไอเรื้อรัง ควรทำการตรวจหาสาเหตุและหยุดให้ยาหากจำเป็น interstitial pneumonitis ที่สัมพันธ์กับ IFN $\alpha$  อาจเป็นระดับรุนแรง และเป็นอันตรายต่อชีวิต (life-threatening) ถึงแม้ว่าจะหายได้เมื่อหยุดยาก็ตาม(88) ดังนั้นการมี pulmonary หรือ systemic sarcoidosis จะถือเป็นข้อห้ามของการให้ยา IFN $\alpha$

## Neurologic side effects

อาการของ peripheral neuropathy นั้นพบได้ในผู้ป่วย CHC เนื่องจากมีความสัมพันธ์กันระหว่าง cryoglobulinemia, ตับอักเสบบี และ neuropathy ในผู้ป่วยที่มีอาการของ neuropathy ควรมีการตรวจระดับ cryoglobulin ในซีรัมก่อน โดยพบว่า IFN $\alpha$  นั้น ให้ผลดีในการรักษา neuropathy ที่สัมพันธ์กับ CHC และ mixed cryoglobulinemia แต่ก็มีรายงานพบ sensory neuropathy, vasculitic neuropathy, autonomic neuropathy และ Bell's palsy ได้ ซึ่งเกิดจากการเหนี่ยวนำของ autoantibodies หรือ IFN $\alpha$  ไปกระตุ้น immune mediated injury ต่อเส้นประสาท neuropathy นี้จะตอบสนองต่อการหยุดยา IFN $\alpha$  แต่ก็มีกรณีนำสเตียรอยด์ และ cyclophosphamide มาใช้บ้าง

## อาการไม่พึงประสงค์ต่อจอประสาทตา

มีรายงานการเกิด subconjunctival hemorrhage, retinal hemorrhage และ cotton wool spots ได้ ในผู้ป่วยที่ได้ IFN $\alpha$  ทั้งที่เป็นเบาหวานหรือไม่เป็นเบาหวานก็ตาม(89-91) ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด retinopathy เช่น ความดันโลหิตสูงและเบาหวาน ควรมีการตรวจ ophthalmoscopic ก่อนเริ่มการรักษา และในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง หรือมีประวัติของ nonproliferative retinopathy ควรพบจักษุแพทย์เพื่อตรวจตาตลอดที่ได้รับการรักษา หากมีความผิดปกติเกิดขึ้น และควรหยุดยา IFN $\alpha$  หากอาการของ retinopathy แย่ลง ในผู้ป่วยที่มี proliferative retinopathy ควรติดตามอย่างใกล้ชิด โดยจักษุแพทย์

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่พบได้ไม่มากนัก ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ จาก PEG-IFN $\alpha$ , IFN $\alpha$  และ RBV

Neuropsychiatric
Major depression
Acute psychosis
Suicidal ideation or attempt
Personality change
Confusion and coma
Memory loss
Substance abuse relapse
Tinnitus
Hearing loss
Motor and sensory neuropathy
Seizure
Autoimmune
Hypo- or hyperthyroidism
Type 1 diabetes mellitus
Addison's disease
Celiac disease
Idiopathic thrombocytopenia
Myasthenia gravis
Autoimmune hepatitis
Pulmonary
Interstitial pneumonitis
Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
Sarcoidosis

ตารางที่ 10 อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ จาก PEG-IFN $\alpha$ , IFN $\alpha$  และ RBV (ต่อ)

Ocular
Retinal hemorrhage
Visual loss
Cotton wool spots
Retinal vein thrombosis
Dermatitis
Photosensitivity
Severe skin rash
Psoriasis flare
Cardiovascular
Arrhythmias
Congestive heart failure
Myocardial infarction
Angina
Transient ischemic attack
Stroke
Miscellaneous
Acute renal failure
Exacerbation of hepatitis
Local abscess formation

การติดตามการรักษา

สำหรับการติดตามผู้ป่วย CHC ที่ได้รับการรักษาด้วย PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV นั้น ควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิด โดยติดตามตัวชี้วัดต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ตัวชี้วัดที่ต้องติดตามในผู้ป่วยที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  และ RBV (11)

ตัวชี้วัด	ระยะเวลา	หมายเหตุ
Hb, Hct, WBC with differential, platelet count	สัปดาห์ที่ 1 หรือ 2, สัปดาห์ที่ 4 และทุก 1-2 เดือน โดยตรวจทุกเดือนในรายที่มีผลการตรวจต่ำกว่าค่าปกติ	การปรับขนาดยาดูตารางที่ 8 และ 9
Serum ALT	เดือนแรกและทุก 2-3 เดือน	ส่งตรวจเมื่อมีการตรวจอื่นๆ ร่วมด้วย
Pregnancy test	ทุกเดือนระหว่างรักษาและ 6 เดือนหลังจากหยุดยา	ควรมีการคุมกำเนิดทั้งในผู้ป่วยและคู่สมรส ตลอดการรักษาและ 6 เดือนหลังจากนั้น หากตรวจพบว่ามี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น ควรหยุดการรักษาและติดตามอย่างใกล้ชิด
TSH	ตรวจก่อนการรักษา, ที่ 6 เดือน และ 12 เดือนหลังได้ยา	หากระดับ TSH เพิ่มขึ้น ควรมีการตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันผลและพิจารณาให้การรักษา
HCV RNA by quantitative assay	สัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยา	พิจารณาหยุดยา หากยังตรวจพบไวรัส ตับอักเสบบีในเลือด หรือมีการลดลงของไวรัส น้อยกว่า 2 log เทียบกับก่อนการ รักษา
HCV RNA by qualitative assay (minimum lower limit of detection < 50 IU/ml)	เมื่อได้รับยาครบกำหนด และ 6 เดือนหลังหยุดยา	มีความสำคัญในการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา
ประเมินอาการไม่พึงประสงค์ จากยาและความร่วมมือในการรักษา	ทุกครั้งที่มาตรวจ	การไม่ร่วมมือในการรักษา มีผลกระทบต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาได้
ภาวะเครียด (depression)	ทุกครั้งที่มาตรวจ	หากผู้ป่วยมีภาวะเครียด พิจารณา ยา antidepressant หรือส่งต่อจิตแพทย์
ประเมินการใช้สารเสพติด	ทุกเดือน	หากพบมีการใช้สารเสพติด ส่งต่อแพทย์ หรือผู้เชี่ยวชาญ (addiction specialists)
Liver biopsy	ก่อนการรักษา (baseline)	การตรวจซ้ำยังไม่มีความจำเป็น

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีการดำเนินการวิจัย สามารถแบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 ขั้นตอนการวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1.2 กำหนดรูปแบบและแนวทางการดำเนินงาน

1.2.1 รูปแบบการวิจัย

1.2.2 การคัดเลือกโรงพยาบาลที่จะทำการวิจัยและกลุ่มตัวอย่าง

1.2.3 จัดเตรียมแนวทางในการดำเนินงาน

1.2.4 กำหนดตัวชี้วัดผลของการดำเนินงาน

1.2.5 สร้างเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินงาน

ขั้นตอนที่ 2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 ขั้นตอนการวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการดำเนินงานวิจัย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ขั้นตอนที่ 1 ขั้นตอนการวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

### 1.1 ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ทบทวนเอกสาร รวบรวมข้อมูล และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ CHC ยาที่ใช้ในการรักษาโรค CHC ปัญหาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เพื่อให้เกิดความรู้และความเข้าใจ และเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอน และวิธีการวิจัยที่เหมาะสม

### 1.2 กำหนดรูปแบบและแนวทางการดำเนินงาน

#### 1.2.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังและไปข้างหน้าร่วมกัน (retro-prospective study)

#### 1.2.2 การคัดเลือกโรงพยาบาลที่จะทำการวิจัยและกลุ่มตัวอย่าง

คัดเลือกจากโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ เนื่องจากมีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วย CHC จำนวนผู้ป่วยเพียงพอ และให้ความร่วมมือในการขอเก็บข้อมูลของผู้วิจัย ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ได้คัดเลือกโรงพยาบาล 3 แห่ง คือ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลรามาธิบดี จากนั้นทำการขออนุญาตเก็บข้อมูล โดยผ่านผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า คณบดีคณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล คณบดีคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี และนำเสนอโครงการผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ของโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยนอกโรค CHC ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่ 1 มกราคม 2543 – 28 กุมภาพันธ์ 2548

การคำนวณขนาดตัวอย่าง(92)

จากการศึกษาของ นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ และคณะ (2004)(34) พบว่า ในผู้ป่วย CHC กลุ่มที่ได้รับ IFN $\alpha$  และ RBV มี SVR ร้อยละ 58.8

$$\text{ใช้สูตร } n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot 2 \cdot \overline{P(1-P)}}{D^2}$$

$n$  = ขนาดตัวอย่างต่อกลุ่ม

กำหนด effect size (D) ที่ 15 %

(ประสิทธิผลของ PEG-IFN $\alpha$  ดีกว่า IFN $\alpha$  เมื่อผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มี SVR มากกว่ากลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างน้อยร้อยละ 15)

กำหนดให้  $\alpha = 0.05$  (one-tailed) :  $Z_{\alpha} = 1.64$

$\beta = 0.20$  (one-tailed) :  $Z_{\beta} = 0.84$

$D = P_1 - P_2 = 0.15$

$P_1$  = สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่มีผลการรักษาตามเกณฑ์ = 0.738

$P_2$  = สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีผลการรักษาตามเกณฑ์ = 0.588

$$\bar{P} = \frac{P_1 + P_2}{2} = 0.663$$

$$n = \frac{(1.64 + 0.84)^2 2 (0.663)(0.337)}{(0.15)^2}$$

= 123 คน

ดังนั้นจะต้องติดตามผู้ป่วยอย่างน้อยกลุ่มละ 123 คน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้ จะได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CHC และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน
2. ได้รับการรักษาด้วย PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนหลังได้รับยา
4. มีผลการตรวจ genotype

### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการวิจัย (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ต่อไปนี้ข้อใดข้อหนึ่ง จะถูกคัดออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่แพทย์เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัย หรือหยุดให้ยาเนื่องจากเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัย
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติไม่ชัดเจนหรือไม่สามารถสืบค้นเวชระเบียนได้
3. ผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วมด้วย ดังนี้
  - มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
  - มีการติดเชื้อเอชไอวี

#### 1.2.3 จัดเตรียมแนวทางในการดำเนินงาน

##### 1.2.3.1 สืบค้นรายชื่อผู้ป่วย

ทำการสืบค้นรายชื่อผู้ป่วยและเลขที่ทั่วไปของผู้ป่วย (HN) ที่มารับการรักษาจากหน่วยโรคทางเดินอาหาร กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และสืบค้นเลขที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$ -2a, PEG-IFN $\alpha$ -2b, IFN $\alpha$ -2a, IFN $\alpha$ -2b และ RBV จากฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี หลังจากนั้น นำเลขที่ทั่วไปของผู้ป่วยไปค้นเวชระเบียนผู้ป่วย ที่แผนกเวชระเบียนของแต่ละโรงพยาบาล และที่คลินิกโรคตับอักเสบบี (hepatitis clinic) ที่โรงพยาบาลศิริราช เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนด

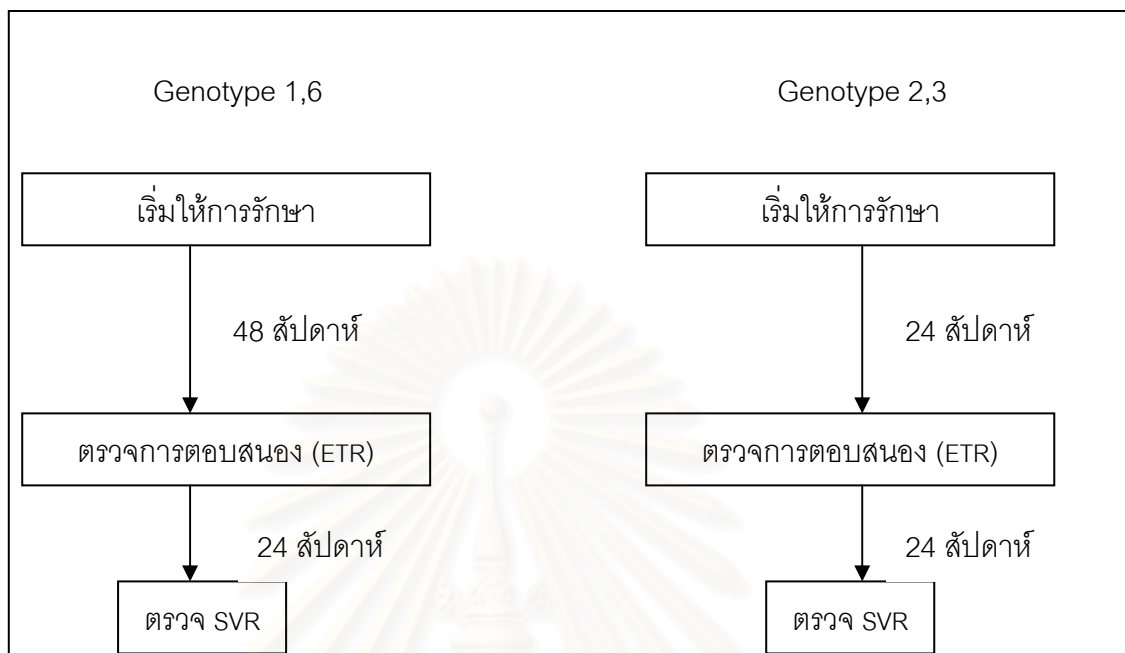
##### 1.2.3.2 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย

เมื่อได้ตัวอย่างตามเกณฑ์ที่กำหนด แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ

- กลุ่มควบคุมเป็นกลุ่มที่ได้รับ IFN $\alpha$  ในขนาด 3 ล้านยูนิต ฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ร่วมกับ RBV ขนาด 800 –1200 มก.ต่อวัน ปรับตามน้ำหนักตัวและ genotype ที่เป็น
- กลุ่มศึกษาเป็นกลุ่มที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  โดยได้รับ PEG-IFN $\alpha$ -2a ขนาด 180 มคก. ฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ ได้ PEG-IFN $\alpha$ -2b ขนาด 1.5 มคก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ RBV ขนาด 800 –1200 มก.ต่อวัน ปรับตามน้ำหนักตัวและ genotype ที่เป็น โดยที่
  - ผู้ป่วย genotype 1 จะได้ยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์ และติดตามผลการรักษาต่อ 24 สัปดาห์หลังหยุดยา
  - ผู้ป่วย genotype 3 จะได้รับยาเป็นเวลา 24 สัปดาห์ และติดตามผลการรักษาต่อ



## 24 สัปดาห์หลังหยุดยา



ภาพที่ 8 แสดงระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาในผู้ป่วยตามแนวทางการรักษา

จากนั้น ทำการบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต สาเหตุการติดเชื้อ HCV และประวัติการเป็นโรค CHC รวมทั้งผลการตรวจพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจพยาธิวิทยาของตับ การรักษา CHC ประสิทธิภาพของยา อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่เกิดขึ้น และบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบบันทึกประวัติผู้ป่วย และข้อมูลการใช้ยา และจดบันทึกวันนัดครั้งต่อไป ในกรณีที่ผู้ป่วยยังอยู่ในระหว่างการติดตามผลการรักษา หลังหยุดยา 24 สัปดาห์

สำหรับผลตรวจทางพยาธิวิทยาของตับแบ่งตาม METAVIR scoring system(93)

คือ

- F0 : no fibrosis
- F1 : portal fibrosis
- F2 : portal fibrosis with rare septa
- F3 : numerous septa without cirrhosis
- F4 : cirrhosis

### 1.2.3.3 การติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ยังอยู่ในระหว่างการรอผลการรักษา (24 สัปดาห์หลังหยุดยา) ผู้วิจัยจะทำการติดตามผลการตรวจ โดยนำเลขที่ทั่วไปของผู้ป่วยรายนั้นๆ ไปค้นเวชระเบียนผู้ป่วยที่แผนกเวชระเบียนของโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยมาทำการรักษาหลังจากวันนัด เพื่อทำการบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และติดตามว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่

### 1.2.4 กำหนดตัวชี้วัดผลการดำเนินงาน

ตัวชี้วัดผลการวิจัย ได้แก่ การศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัย

ประสิทธิผล (efficacy) เป็นการศึกษาถึงผลของยา PEG-IFN $\alpha$  เทียบกับ IFN $\alpha$  เมื่อใช้ร่วมกับ RBV โดยแบ่งได้เป็น

1. End of treatment response (ETR) หมายถึง อัตราการตอบสนองต่อการรักษา วัดที่เวลาสิ้นสุดการรักษา ซึ่งแบ่งออกเป็น

- biochemical response คือมีการลดลงของเอนไซม์ ALT จนเข้าสู่ค่าปกติหรือเกือบปกติ
- virological response คือตรวจไม่พบ HCV RNA ด้วยวิธี PCR qualitative

2. Sustained response (SR) หมายถึง อัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่วัดที่เวลา 24 สัปดาห์ภายหลังจากหยุดการรักษา แบ่งเป็น

- biochemical response คือมีการลดลงของเอนไซม์ ALT จนเข้าสู่ค่าปกติหรือเกือบปกติ
- sustained virological response (SVR) คือตรวจไม่พบ HCV RNA ด้วยวิธี PCR qualitative

จากการประเมินประสิทธิผล สามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

- responder คือ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา โดยมี SVR
- nonresponder คือ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ไม่มี ETR (รวมทั้งผู้ป่วยที่ไม่มี EVR คือ ระดับ HCV RNA ลดลงไม่ถึง 2 log เมื่อเทียบกับระดับก่อนการรักษาโดยตรวจที่ 12 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา) หรือผู้ป่วยจีโนไทป์ 1 หรือ 6 ที่ทำการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 24 แล้ว ยังคงตรวจพบเชื้อ HCV ในเลือด
- relapser คือ ผู้ป่วยที่มี ETR แต่ ไม่มี SVR คือ มีการตอบสนองดี จะตรวจพบไวรัสในเลือดได้ หลังหยุดยาแล้ว

ความปลอดภัย (safety) เป็นการศึกษาถึง อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

และที่สำคัญ คือ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ต้องปรับขนาดยาหรือหยุดยา

- ภาวะเลือดจาง หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับ Hb น้อยกว่า 12 ก./ดล. และ Hb ลดลงจากระดับก่อนการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ก./ดล. และแบ่งระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นตามระดับ Hb ที่ลดลงต่ำที่สุด คือ Hb < 12 ก./ดล., Hb < 10 ก./ดล. และ Hb < 8.5 ก./ดล.

- ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ต่ำ (neutropenia) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับ ANC ต่ำกว่า 1,000 เซลล์/มคล. และแบ่งระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นตามระดับ ANC ที่ลดลงต่ำที่สุด คือ ANC < 1000 เซลล์/มคล. , ANC < 750 เซลล์/มคล. และ ANC < 500 เซลล์/มคล.

- ภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/มคล. และน้อยกว่าระดับก่อนการรักษาอย่างน้อย 10,000 เซลล์/มคล. และแบ่งระดับความรุนแรงตามระดับเกล็ดเลือดที่ลดลงต่ำที่สุด คือ เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/มคล. 85,000 เซลล์/มคล. 50,000 เซลล์/มคล. และ 25,000 เซลล์/มคล.

ซึ่งเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด ดังที่กล่าวมาแล้ว แพทย์ผู้ทำการรักษาจะปรับขนาดยาตามเกณฑ์ ดังนี้

#### ตารางที่ 12 เกณฑ์การปรับขนาดยา PEG-IFN $\alpha$ , IFN $\alpha$ และ RBV

ตัวชี้วัด	การปรับขนาดยา
Hb < 10.0 ก./ดล.	ลด RBV เป็น 600 มก./วัน
Hb < 8.5 ก./ดล.	หยุด RBV จนกว่าจะกลับเป็นปกติ
ANC < 750 เซลล์/มคล.	PEG-IFN $\alpha$ -2a : ลดขนาดยาลงร้อยละ 25 PEG-IFN $\alpha$ -2b: ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 IFN $\alpha$ : ลดขนาดยาลงร้อยละ 50
ANC < 500 เซลล์/มคล.	หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็นปกติ
เกล็ดเลือด < 50,000 เซลล์/มคล.	PEG-IFN $\alpha$ -2a , PEG-IFN $\alpha$ -2b: ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 IFN $\alpha$ ลดขนาดยาลงร้อยละ 50
เกล็ดเลือด < 25,000 เซลล์/มคล.	PEG-IFN $\alpha$ -2a, PEG-IFN $\alpha$ -2b: หยุดยาจนกว่าจะเป็นปกติ IFN $\alpha$ : หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็นปกติ

### ตารางที่ 13 แสดงตัวชี้วัดผลการดำเนินงาน

	ตัวชี้วัด	การวัดผล
ประสิทธิผล	ETR	- เปรียบเทียบสัดส่วนการมี ETR และ SVR ระหว่างผู้ป่วย
	SVR	2 กลุ่ม
ความปลอดภัย	Hb	- เปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะเลือดจาง ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม
	ANC	- เปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะ neutropenia ระหว่าง ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม
	เกล็ดเลือด	- เปรียบเทียบสัดส่วนการเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย ระหว่าง ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

#### 1.2.5 สร้างเครื่องมือสำหรับใช้ในการดำเนินงาน ประกอบด้วย

- 1.2.5.1.1 แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยและข้อมูลการใช้ยา (ภาคผนวก ก)
- 1.2.5.1.2 แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ภาคผนวก ข)
- 1.2.5.1.3 แบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ภาคผนวก ค)

### ขั้นตอนที่ 2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ดำเนินงานตามรูปแบบและแนวทางที่ได้กำหนดไว้ และบันทึกข้อมูล ลงในแบบบันทึกที่จัดเตรียมขึ้น โดยมีระยะเวลาการดำเนินงานเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน 2547 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2548

### ขั้นตอนที่ 3 ขั้นตอนการวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

#### 3.1 การรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย

3.1.1 รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน บันทึกลงในแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยแต่ละราย

3.1.2 รวบรวมข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และบันทึกลงในแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

3.1.3 รวบรวมข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ บันทึกลงในแบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### 3.2 การวิเคราะห์และประเมินผล

3.2.1 ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล บันทึกข้อมูลที่ได้ ในรูปตัวแปรที่ต้องการวิเคราะห์ โดยใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป SPSS version 12.0

3.2.2 อธิบายข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา แยกเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา นำเสนอในรูปของตารางแสดงร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ฐานนิยม และเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$

- ในกรณีที่ เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ, genotype, ระดับ HCV RNA และ ระดับ fibrosis score ใช้ chi-square หรือใช้ Fisher's Exact test หากข้อมูลมีข้อจำกัดต่อการใช้ chi-square
- ในกรณีที่ เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ALT ระดับ Hb ANC เกล็ดเลือด ทำการทดสอบการแจกแจงของข้อมูลว่ามีการแจกแจงแบบปกติหรือไม่ (normal distribution) โดยใช้ Kolmogorov Smirnov test
  - ใช้ independent t-test หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ
  - ใช้ Mann Whitney U test หากข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ

#### 3.2.3 ประสิทธิภาพของยา

- เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มี ETR ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ chi-square หรือใช้ Fisher's Exact test หากข้อมูลมีข้อจำกัดต่อการใช้ chi-square กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$
- เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มี SVR ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ chi-square หรือใช้ Fisher's Exact test หากข้อมูลมีข้อจำกัดต่อการใช้ chi-square กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$
- เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มี ETR และ สัดส่วนผู้ป่วยที่มี SVR โดยใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test เพื่อควบคุมปัจจัยกวน(confounding factor) คือ โรงพยาบาลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา ในกรณีที่พบว่า ผลการรักษาในแต่ละโรงพยาบาลแตกต่างกัน หรือใช้ chi-square หรือ Fisher's Exact test หากข้อมูลมีข้อจำกัดต่อการใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$

### 3.2.4 ความปลอดภัยของยา

- เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ chi-square หรือใช้ Fisher's Exact test หากข้อมูลมีข้อจำกัดต่อการใช้ chi-square กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$
- เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test เพื่อควบคุมปัจจัยกวน (confounding factor) คือ โรงพยาบาลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา ในกรณีที่พบว่า อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละโรงพยาบาลแตกต่างกัน หรือใช้ chi-square หรือ Fisher's Exact test หากข้อมูลมีข้อจำกัดต่อการใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$
- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ Hb, ANC และเกล็ดเลือดที่ลดลงระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ independent t-test ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือใช้ Mann Whitney U test ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$

### 3.2.5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา

- หาความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษา (SVR) กับปัจจัยต่างๆ ของผู้ป่วย คือ เพศ อายุ น้ำหนัก ระดับ ALT ก่อนการรักษา genotype ที่เป็น ระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา การได้รับยาครบตามขนาดและระยะเวลาอย่างน้อยร้อยละ 80 สูตรยาที่ได้รับและการมี cirrhosis โดยใช้ logistic regression วิธี stepwise กำหนดระดับนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$

## ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการดำเนินงานวิจัย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ผลการวิจัยแบ่งเป็น 4 หัวข้อ ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
2. ประสิทธิภาพของการใช้ยา PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV
3. ความปลอดภัยของการใช้ยา PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV
4. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี SVR

#### 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

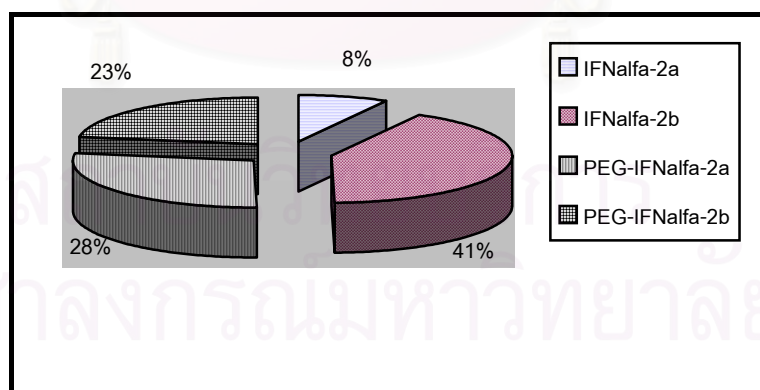
จากการสืบค้นรายชื่อผู้ป่วย CHC ที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV จากหน่วยโรคทางเดินอาหาร กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และสาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช และสืบค้นรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$ -2a, PEG-IFN $\alpha$ -2b, IFN $\alpha$ -2a, IFN $\alpha$ -2b และ RBV จากฐานข้อมูลทางคอมพิวเตอร์ โรงพยาบาลรามธิบดี สามารถสืบค้นเวชระเบียนและคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ พบว่ามีผู้ป่วยมารับการรักษาและเข้าเกณฑ์จำนวนทั้งสิ้น 261 ราย โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มควบคุม เป็นกลุ่มที่ได้รับยา IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV
  - ได้รับ IFN $\alpha$ -2a ร่วมกับ RBV 21 ราย
  - ได้รับ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV 109 ราย
2. กลุ่มศึกษา เป็นกลุ่มที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV
  - ได้รับ PEG-IFN-2a ร่วมกับ RBV 72 ราย
  - ได้รับ PEG-IFN-2b ร่วมกับ RBV 59 ราย

ตารางที่ 14 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามสูตรยาที่ได้รับ

กลุ่มตัวอย่าง	จำนวนคน (ร้อยละ)
IFN $\alpha$ + RBV	130 (49.8)
IFN $\alpha$ -2 a	21 (8)
IFN $\alpha$ -2 b	109 (41.8)
PEG-IFN $\alpha$ + RBV	131 (50.2)
PEG-IFN $\alpha$ -2 a	72 (27.6)
PEG-IFN $\alpha$ -2 b	59 (22.6)

เนื่องจากในการวิจัยครั้งนี้ เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง PEG-IFN $\alpha$  และ IFN $\alpha$  รวมทั้งมีการรวบรวมข้อมูล พบว่า PEG-IFN $\alpha$  ทั้ง 2 ชนิด คือ PEG-IFN $\alpha$ -2a และ PEG-IFN $\alpha$ -2b ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในด้านประสิทธิผลของการรักษา(21) และจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไปหากทำการเปรียบเทียบประสิทธิผล โดยแยกชนิดของ PEG-IFN $\alpha$  ดังนั้นผู้วิจัยจึงรวบรวมข้อมูล และวิเคราะห์ผลที่ได้เป็นภาพรวมระหว่าง PEG-IFN $\alpha$  ทั้ง 2 ชนิด และ IFN $\alpha$  ทั้ง 2 ชนิด



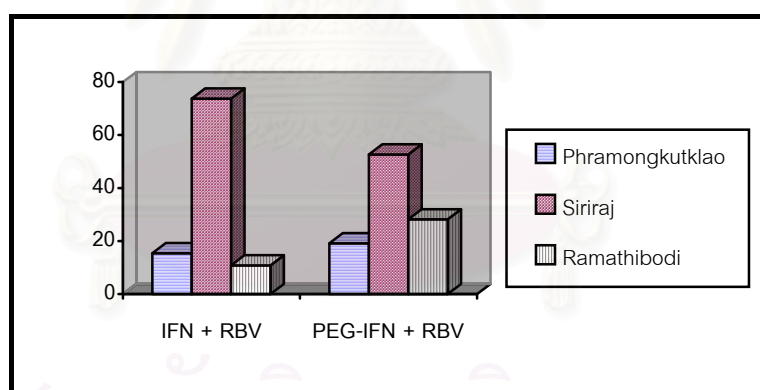
ภาพที่ 9 แสดงสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับ



### ตารางที่ 15 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามโรงพยาบาลและสูตรยาที่ได้รับ

โรงพยาบาล	IFN $\alpha$ (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ (ร้อยละ)	รวม
พระมงกุฎเกล้า	20 (7.7)	25 (9.6)	45 (17.3)
ศิริราช	96 (36.8)	69 (26.4)	165 (63.2)
รามธิบดี	14 (5.3)	37 (14.2)	51 (19.5)
รวม	130 (49.8)	131 (50.2)	261 (100.0)

สำหรับจำนวนผู้ป่วยส่วนใหญ่ เป็นผู้ป่วยที่รับการรักษา ณ โรงพยาบาลศิริราช รวมทั้งสิ้น 165 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด ทั้งนี้ เนื่องจากโรงพยาบาลศิริราช เป็นโรงพยาบาลที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในจำนวนทั้งหมด 3 โรงพยาบาลที่ทำการศึกษา จึงได้กลุ่มตัวอย่างมากที่สุด รองลงมา คือ ผู้ป่วยจากโรงพยาบาลรามธิบดี 51 ราย และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 45 ราย (ร้อยละ 19.5 และ 17.3 ตามลำดับ)



ภาพที่ 10 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแต่ละโรงพยาบาล

## 1.1 ลักษณะทางประชากร

ตารางที่ 16 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
เพศชาย : หญิง (ร้อยละ)	73 : 57(56.2 : 43.8)	66 : 65 (50.4 : 49.6)	0.35
อายุ (ปี)	46.58 $\pm$ 9.99	48.78 $\pm$ 11.01	0.09
น้ำหนัก (กก.)	64.70 $\pm$ 12.13	64.51 $\pm$ 11.0	0.90
ALT (U/L)	157.57 $\pm$ 108.98	134.98 $\pm$ 73.13	0.06
Hb (ก./ดล.)	14.06 $\pm$ 1.46	13.79 $\pm$ 1.62	0.17
ANC (เซลล์/มคค.)	3,271 $\pm$ 1,409	2,819 $\pm$ 1,191	0.007
เกล็ดเลือด (เซลล์/มคค.)	184,733 $\pm$ 70,520	174,198 $\pm$ 57,631	0.20
HCV RNA (ร้อยละ)			
$\leq$ 800,000 IU/ml	80 (61.5)	73 (55.7)	0.34
$>$ 800,000 IU/ml	36 (27.7)	49 (37.4)	0.094
ไม่มีข้อมูล	14 (10.8)	9 (6.9)	0.267
HCV genotype (ร้อยละ)			
1	36 (27.7)	55 (42.0)	0.015
3	77 (59.2)	71 (54.2)	0.41
6	8 (6.2)	4 (3.1)	0.23
unclassified	9 (6.9)	1 (0.8)	0.01
ระดับ fibrosis score (ร้อยละ)			
F0 – F1	57 (43.8)	54 (41.2)	0.67
F2 – F3	26 (20.0)	29 (22.1)	0.67
F4	27(20.8)	22 (16.8)	0.41
ไม่มีข้อมูล	20 (15.4)	26 (19.9)	0.34

จากผลการศึกษาในตารางที่ 16 พบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา นั้น ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 56.2 และ 50.4) ระดับ HCV RNA ต่ำกว่า 800,000 IU/ml (ร้อยละ 61.5 และ 55.7) สำหรับชนิดของ genotype ส่วนใหญ่ผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 3 (ร้อยละ 59.2 และ 54.2) รองลงมาคือ genotype 1 (ร้อยละ 27.7 และ 42.0) ซึ่งสอดคล้อง

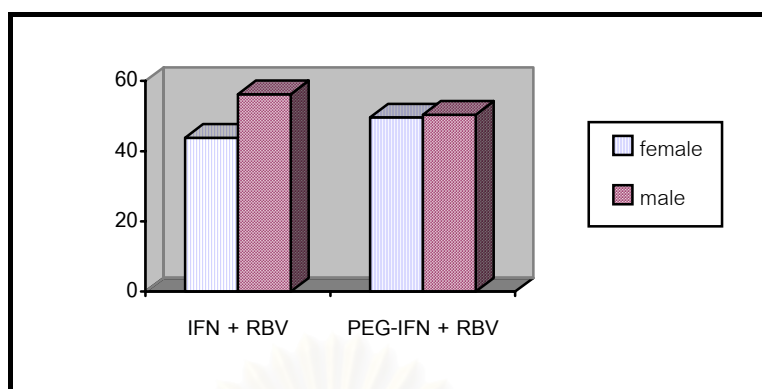
กับการศึกษาถึงการกระจายของ genotype ในประเทศไทย ที่พบว่า ร้อยละ 40-50 เป็นผู้ป่วยติดเชื้อ genotype 3 รองลงมาคือ genotype 1 ร้อยละ 20-30 (8,9)

เมื่อพิจารณาในส่วน Fibrosis score ของผู้ป่วยกลุ่มควบคุม และกลุ่มศึกษา พบว่า ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง F0 - F1 (ร้อยละ 43.8 และ 41.2) รองลงมา คือ F2 - F3 (ร้อยละ 20.0 และ 22.1) และมีผู้ป่วยที่เกิดเป็นตับแข็ง คือ มีค่า fibrosis score เท่ากับ F4 ร้อยละ 20.8 และ 16.8 ตามลำดับ ทั้งนี้ มีผู้ป่วยบางรายที่ไม่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของตับอยู่ด้วย ร้อยละ 15.4 และ 19.9 ตามลำดับ

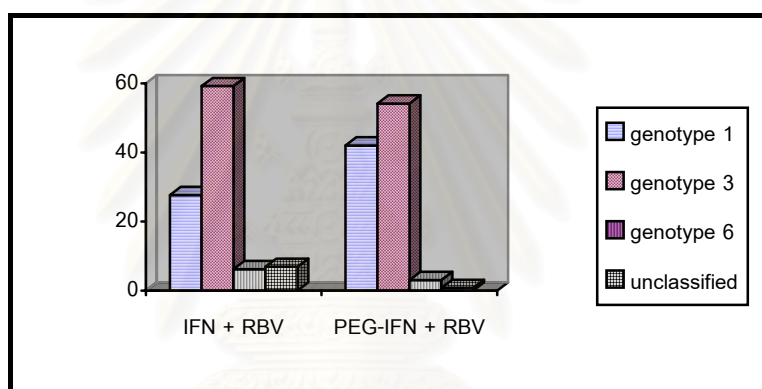
เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ chi-square พบว่า สัดส่วนเพศชาย ระดับ HCV RNA และระดับ fibrosis score ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.35, 0.18$  และ  $0.68$  ตามลำดับ) สำหรับ genotype ที่ผู้ป่วยติดเชื้อนั้น พบว่า ในกลุ่มควบคุมนั้นมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 น้อยกว่ากลุ่มศึกษา คือ ร้อยละ 27.7 และ 42.0 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.015$ )

สำหรับอายุขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน โดยมีอายุเฉลี่ยที่  $46.58 \pm 9.99$  ปี และ  $48.78 \pm 11.01$  ปี ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาตามลำดับ น้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา คือ  $64.70 \pm 12.13$  กก. และ  $64.51 \pm 11.0$  กก. สำหรับระดับ ALT พบว่า ในกลุ่มควบคุมสูงกว่ากลุ่มศึกษา คือ  $157.57 \pm 108.98$  U/L และ  $134.98 \pm 73.13$  U/L ตามลำดับ สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่เกี่ยวกับระบบเลือดนั้น พบว่า กลุ่มควบคุมจะมีทุกค่า คือ ระดับ Hb, ANC และ ระดับเกล็ดเลือด สูงกว่ากลุ่มศึกษา โดยระดับ Hb ก่อนการรักษาคือ  $14.06 \pm 1.46$  ก./ดล. และ  $13.79 \pm 1.62$  ก./ดล. ระดับ ANC ก่อนการรักษา คือ  $3,271 \pm 1,409$  เซลล์/มคล. และ  $2,819 \pm 1,191$  เซลล์/มคล. ระดับเกล็ดเลือดก่อนการรักษา คือ  $184,733 \pm 70,520$  เซลล์/มคล. และ  $174,198 \pm 57,631$  เซลล์/มคล. สำหรับกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาตามลำดับ

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ independent t-test พบว่า อายุขณะที่ได้รับการรักษา น้ำหนัก ระดับ ALT ระดับ Hb และระดับเกล็ดเลือดที่ก่อนการรักษาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.09, 0.90, 0.06, 0.17$  และ  $0.20$  ตามลำดับ) แต่พบว่าระดับ ANC ที่ก่อนการรักษาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.007$ )



ภาพที่ 11 แสดงร้อยละของเพศชายและเพศหญิงในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา



ภาพที่ 12 แสดงร้อยละของ genotype ที่เป็นในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา

## 1.2 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ติดเชื้อ HCV

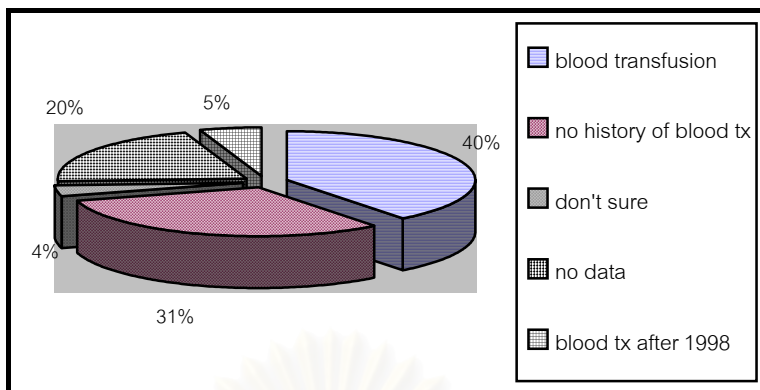
สำหรับประวัติเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ติดเชื้อ HCV ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม และกลุ่มศึกษานั้น พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติได้รับเลือด (ร้อยละ 41.5 และ 38.2 ตามลำดับ) และมีผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับเลือดหลังปี พ.ศ. 2535 (ค.ศ. 1992) ซึ่งอาจไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด CHC เนื่องจากมีคำแนะนำให้คัดกรองเลือดว่ามีแอนติบอดีต่อ HCV หรือไม่ หลังจากที่ได้รับบริจาคเลือด(10) เมื่อดูข้อมูลโดยรวม พบว่าผู้ป่วย CHC ทั้ง 2 กลุ่มมีประวัติการได้รับเลือดก่อนปี พ.ศ. 2535 ทั้งสิ้น 94 ราย (ร้อยละ 39.4) และมีประวัติใช้ยาเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 13 ราย (ร้อยละ 5.0) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในประเทศไทย(55) ที่พบผู้ป่วยที่มารับการรักษา CHC มีประวัติได้รับเลือดร้อยละ 60.5 และมีประวัติใช้ยาเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ร้อยละ 5.3 พบว่าใกล้เคียงกัน แต่ประวัติการได้รับเลือดแตกต่างกัน ทั้งนี้ เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้ เป็นการเก็บ

ข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลัง และไม่ได้มีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรง ข้อมูลที่ได้จึงน่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง

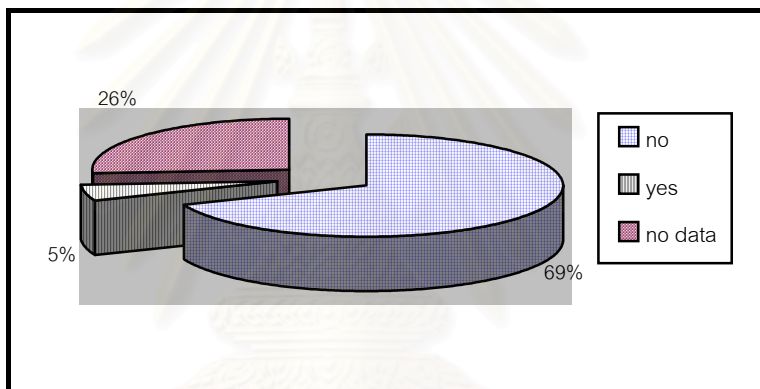
### ตารางที่ 17 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ติดเชื้อ HCV

ปัจจัยเสี่ยง	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	รวม
ประวัติการรับเลือด			
- ไม่ได้รับ	39 (30.0)	43 (32.8)	82 (31.4)
- ได้รับ	54 (41.5)	50 (38.2)	104 (39.8)
- ได้รับ(หลังปีพ.ศ. 2535)	7 (5.4)	4 (3.1)	11 (4.2)
- ไม่แน่ใจ	4 (3.1)	6 (4.6)	10 (3.8)
- ไม่มีข้อมูล	26 (20.0)	28 (21.4)	54 (20.7)
ใช้สารเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ			
- ไม่ใช้	90	90	180 (69.0)
- ใช้	8	5	13 (5.0)
- ไม่มีข้อมูล	32	36	68 (26.0)
รอยสัก			
- ไม่มี	43	36	79 (30.3)
- มี	14	13	27 (10.3)
- ไม่มีข้อมูล	73	82	155 (59.4)

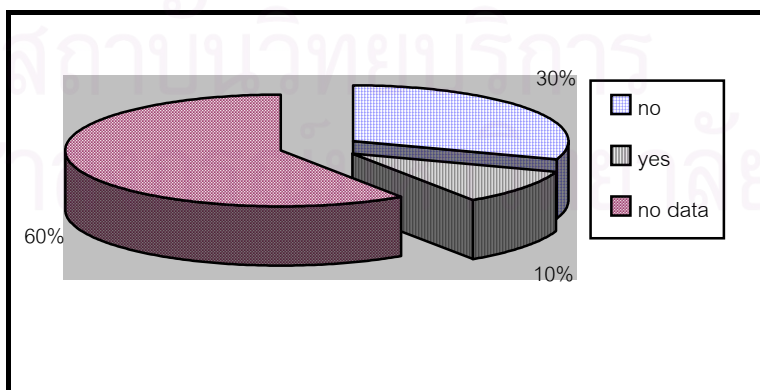
สำหรับประวัติการมีรอยสัก ซึ่งเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HCV พบว่า ผู้ป่วยมีรอยสักรวม 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.3 แต่ยังไม่มีการทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลในเรื่องของการมีรอยสักในผู้ป่วย CHC เท่าใดนัก อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในด้านประวัติการมีปัจจัยเสี่ยง จากการวิจัยครั้งนี้ อาจต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง และไม่ได้มีการสัมภาษณ์ผู้ป่วยดังได้กล่าวมาแล้ว



ภาพที่ 13 แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับเลือด



ภาพที่ 14 แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ



ภาพที่ 15 แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีรอยสัก

## 2. ประสิทธิภาพของการใช้ยา PEG-IFN $\alpha$ หรือ IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV

### ตารางที่ 18 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาครบตามกำหนด

	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)
ได้รับยาครบตามกำหนด	112 (86.2)	113 (86.3)
ได้รับยาไม่ครบ		
เกิด ADRs	5 (3.8)	11 (8.4)
ไม่มาตามนัด	1 (0.8)	2 (1.5)
Nonresponder	12 (9.2)	5 (3.8)

หลังจากที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาได้รับยาแล้ว พบว่า มีผู้ป่วยบางรายที่ต้องหยุดยาก่อนครบกำหนด เนื่องจากหลายสาเหตุ เช่น ไม่มาตามแพทย์นัด เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา หรือไม่ตอบสนองต่อยา เช่น ไม่มี EVR (ระดับ HCV RNA ลดลงจากระดับพื้นฐานไม่ถึง 2 log ที่เวลา 12 สัปดาห์หลังจากเริ่มรักษา) หรือ ยังคงตรวจพบเชื้อ HCV ในเลือดที่ 24 สัปดาห์นับจากเริ่มการรักษา ซึ่งจัดเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (nonresponder) ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่ทนต่อยา ไม่จำเป็นต้องหยุดยานั้นสอดคล้องกับการศึกษาของต่างประเทศ(22,23) ที่พบว่า อัตราการหยุดยาก่อนครบกำหนดประมาณร้อยละ 10-14 ในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV และร้อยละ 11-13 ในกลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาครบตามกำหนด โดยเปรียบเทียบระยะเวลาที่ได้รับยาในผู้ป่วยแยกตาม genotype ดังตารางที่ 19 พบว่า ในช่วงปี พ.ศ. 2543 – 2545 มีผู้ป่วย genotype 1, 6 และ unclassified genotype ที่ได้รับยาเพียง 24 สัปดาห์ 1 ราย, 3 ราย และ 4 รายตามลำดับ และผู้ป่วย genotype 3 ที่ได้รับยา 48 สัปดาห์ 45 ราย และในช่วงปีพ.ศ. 2546 – 2547 มีผู้ป่วย genotype 1 ที่ได้รับยา 24 สัปดาห์ 1 ราย และผู้ป่วย genotype 3 ที่ได้รับยา 48 สัปดาห์ 5 ราย ทั้งนี้ เนื่องจากการศึกษาของ Hadziyannis และคณะ(25) ที่พบว่า ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 2 และ 3 นั้น มีผลตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกัน เมื่อให้ยาเป็นเวลา 24 สัปดาห์หรือ 48 สัปดาห์ ดังนั้น จึงมีการรักษาตามแนวทางการรักษา คือ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 จะให้ยาเพียง 24 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 และ genotype อื่นๆ จะให้ยา 48 สัปดาห์

ตารางที่ 19 ระยะเวลาการรักษาในแต่ละ genotype แบ่งตามสูตรยา

	24 สัปดาห์ (คน)		48 สัปดาห์ (คน)	
	IFN + RBV	PEG-IFN + RBV	IFN + RBV	PEG-IFN + RBV
Genotype 1				
ปี 2543-2545	2	2	23	18
ปี 2546-2547	0	1	0	23
Genotype 3				
ปี 2543-2545	38	3	25	20
ปี 2546-2547	10	37	0	5
Genotype 6				
ปี 2543-2545	3	0	3	3
ปี 2546-2547	0	0	0	0
Unclassified				
ปี 2543-2545	4	0	4	1
ปี 2546-2547	0	0	0	0

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้ เป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตั้งแต่ปี พ.ศ.2543 ถึงปี พ.ศ. 2547 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบแนวทางการรักษาในช่วงแรก ที่ตีพิมพ์ในปีพ.ศ. 2541 (ค.ศ.1998)(94) และแนวทางการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน(10) พบว่า คำแนะนำในการรักษาไม่แตกต่างกันมากนัก โดยแนวทางการรักษาในปีพ.ศ. 2541 แนะนำให้ใช้ยาสูตร IFN + RBV และให้ยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์ ส่วนแนวทางการรักษาในปัจจุบัน แนะนำให้ใช้เป็นยาสูตร PEG-IFN + RBV และให้ยาเป็นเวลา 24 –48 สัปดาห์ตาม genotype ที่เป็น ส่วนการมาตรวจตามนัดและการติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งแนวทางการปรับลดขนาดยาไม่แตกต่างกัน ดังนั้น จึงไม่มีผลต่อการแปลผลในการวิจัยครั้งนี้



### ตารางที่ 20 สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามโรงพยาบาล

โรงพยาบาล	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	รวม
พระมงกุฎเกล้า	7/20 (35.0)	12/25 (48.0)	19/45 (42.2)
ศิริราช	63/96 (65.6)	48/69 (69.6)	111/165 (67.3)
รามธิบดี	9/14 (64.3)	20/37(54.0)	29/51 (56.9)

จากตารางที่ 20 เมื่อพิจารณาด้านประสิทธิผลของการรักษา โดยแยกตามโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี SVR แตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square test พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.008$ ) ทั้งนี้ อาจเนื่องจากชนิดของ genotype ที่ผู้ป่วยเป็นในแต่ละโรงพยาบาลแตกต่างกัน ทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกันได้

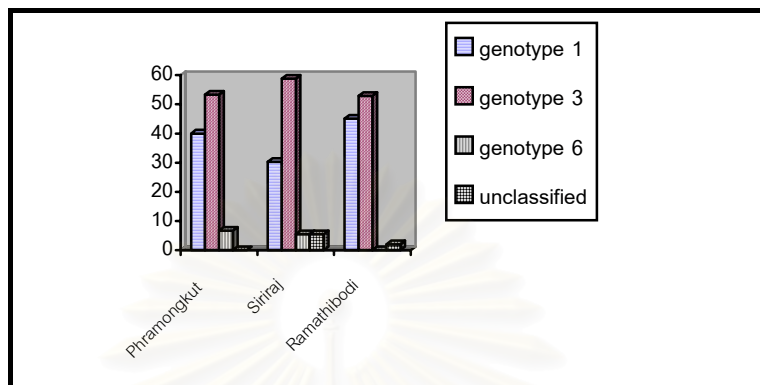
### ตารางที่ 21 สัดส่วนผู้ป่วยแต่ละ genotype แบ่งตามโรงพยาบาล

genotype	พระมงกุฎเกล้า	ศิริราช	รามธิบดี	P value
1	18 (40.0)	50 (30.3)	23 (45.1)	0.112
3	24 (53.3)	97 (58.7)	27 (52.9)	0.672
6	3 (6.7)	9 (5.5)	0	0.066
unclassified	0	9 (5.5)	1 (2.0)	0.076
รวม	45 (100.0)	165 (100.0)	51 (100.0)	

จากตารางที่ 21 จะเห็นได้ว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 ในโรงพยาบาลศิริราชต่ำกว่าโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลรามธิบดี และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 ในโรงพยาบาลศิริราช จะสูงกว่าอีก 2 โรงพยาบาล ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชดีกว่า แต่เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$

เนื่องจากพบว่า สัดส่วนผู้ป่วยในแต่ละโรงพยาบาล และสัดส่วนผู้ป่วย ที่ตอบสนองต่อการรักษาจากแต่ละโรงพยาบาลไม่เท่ากัน เพื่อลดปัจจัยกวน (confounding factor) ดังนั้นในการ

วิเคราะห์ทางสถิติในเรื่องของผลการตอบสนองต่อการรักษา จะใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test โดยควบคุมปัจจัยกวน คือ โรงพยาบาลที่ผู้ป่วยรับการรักษา



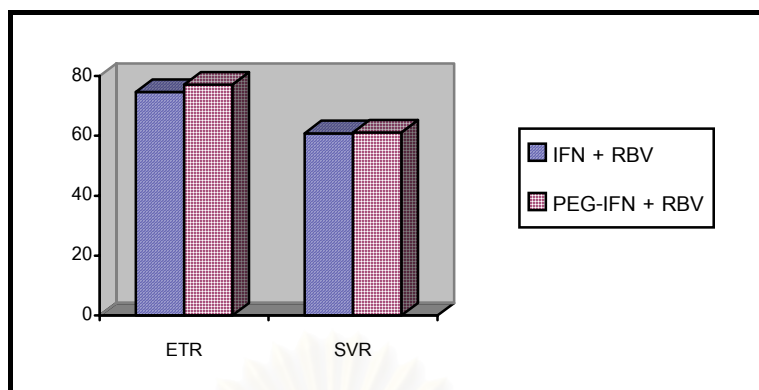
ภาพที่ 16 แสดงร้อยละของ genotype ที่เป็นในผู้ป่วยแต่ละโรงพยาบาล

จากตารางที่ 22 พิจารณาในด้านของประสิทธิผลของยา ดูจากการตอบสนองต่อการรักษาที่เวลาสิ้นสุดการรักษา (ETR) และที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดยา (SVR) พบว่า สัดส่วนการมี ETR และ SVR ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาสูงกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 77.1 และ 74.6 สำหรับสัดส่วนการมี ETR และร้อยละ 61.1 และ 60.8 สำหรับสัดส่วนการมี SVR)

ตารางที่ 22 ประสิทธิภาพของยาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา

	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	p-value
ETR	97/130 (74.6)	101/131 (77.1)	0.53
SVR	79/130 (60.8)	80/131 (61.1)	0.60

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square พบว่า สัดส่วนการมี ETR และ SVR ในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.53$  และ  $0.60$  ตามลำดับ)



ภาพที่ 17 แสดงร้อยละของการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม

เมื่อพิจารณาผลการตอบสนองต่อการรักษาที่เวลา 24 สัปดาห์หลังหยุดยา โดยแบ่งตาม genotype และยาที่ผู้ป่วยได้รับ สัดส่วนการมี SVR ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ genotype 3 genotype 6 และ unclassified ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา คือ ร้อยละ 70.1 และ 64.9 , ร้อยละ 37.5 และ 25.0, ร้อยละ 88.9 และ 25.0 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 23

ตารางที่ 23 สัดส่วนการมี SVR แบ่งตาม genotype

genotype	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	P value
genotype 1	14/36 (38.9)	32/55 (58.2)	0.04
genotype 3	54/77 (70.1)	46/71 (64.9)	0.72
genotype 6	3/8 (37.5)	1/4 (25.0)	0.31
unclassified	8/9 (88.9)	1/4 (25.0)	0.90
รวม	79/130 (60.8)	80/131 (61.1)	0.60

เมื่อพิจารณาแยกตาม genotype และทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test พบว่า ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3, 6 และ unclassified สัดส่วนการมี SVR ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p = 0.05$  ( $p = 0.72, 0.31$  และ  $0.90$  ตามลำดับ) ยกเว้นใน genotype 1 ซึ่งสัดส่วนการมี SVR ในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV สูงกว่ากลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.04$ )

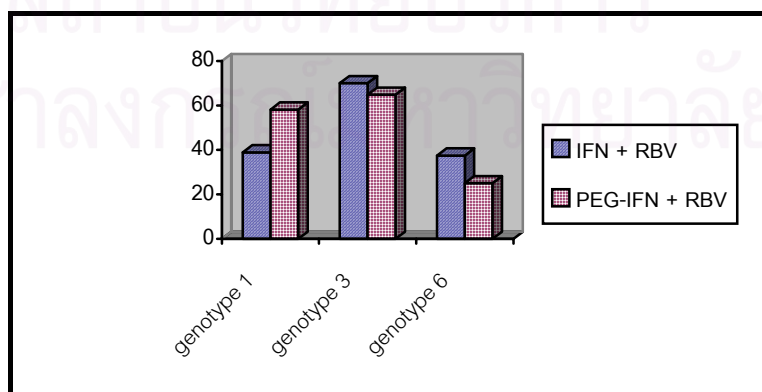
เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Fried และคณะ (22) พบว่า สัดส่วนการมี SVR ของผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$ -2b + RBV และ PEG-IFN $\alpha$ -2a + RBV เท่ากับร้อยละ 61 และ 76 ใน

ผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 3 และ ร้อยละ 36 และ 46 ในผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 1 ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยในครั้งนี้ ซึ่งสัดส่วนการมี SVR ใกล้เคียงกันทั้ง 2 genotype

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Manns และคณะ(23) พบว่า สัดส่วนการมี SVR ของผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$ -2b + RBV และ PEG-IFN $\alpha$ -2a + RBV เท่ากับร้อยละ 79 และ 82 ในผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 3 และ ร้อยละ 33 และ 42 ในผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 1 ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยในครั้งนี้เช่นเดียวกัน โดยพบว่า หากเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 3 จะมีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า ผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 1 และสัดส่วนการมี SVR ของผู้ป่วยทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาในการวิจัยครั้งนี้ ไม่แตกต่างกันกับที่เคยมีการศึกษามาก่อนดังได้กล่าวมาแล้ว

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของนายแพทย์ธีระ พิรัชวิสุทธิ์และคณะ(34) ซึ่งทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของ PEG-IFN $\alpha$ -2b ในผู้ป่วยไทยเช่นเดียวกัน พบว่า สัดส่วนการมี SVR ของผู้ป่วยที่ได้ IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV และ PEG-IFN $\alpha$ -2b ร่วมกับ RBV เท่ากับร้อยละ 85.0 ทั้ง 2 กลุ่ม ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 และเท่ากับร้อยละ 55 และ 83 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 หรือ 6

ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้ สรุปได้ว่า การใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ให้ผลการรักษาดีกว่า การใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ genotype 1 ( $p = 0.04$ ) แต่ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 และ genotype อื่นๆ นั้นให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน



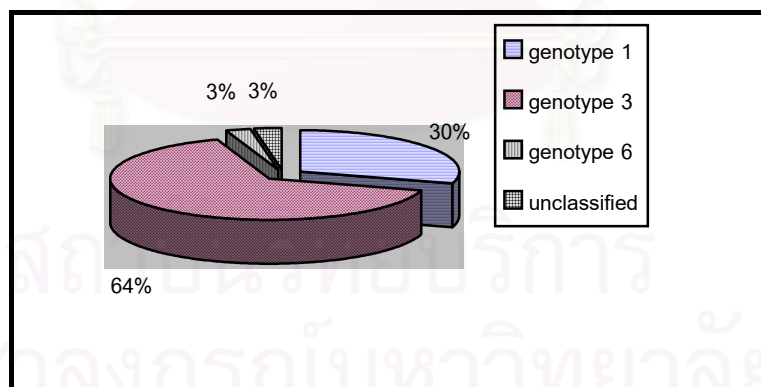
ภาพที่ 18 แสดงร้อยละของการมี SVR แบ่งตาม genotype

## ตารางที่ 24 ประสิทธิภาพของยาแบ่งตาม genotype

	Genotype (ร้อยละ)				รวม	p-value
	1	3	6	unclassified		
ETR	57 (28.8)	123 (62.2)	9 (4.5)	9 (4.5)	198	0.005
SVR	46 (28.9)	100 (62.9)	4 (2.5)	9 (5.7)	159	0.026

เมื่อพิจารณาถึงการตอบสนองต่อการรักษา แบ่งตาม genotype ที่ผู้ป่วยเป็น พบว่า หากเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HCV genotype 3 จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า genotype อื่นๆ โดยพบมี SVR ทั้งสิ้น 100 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.9 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1, 6 และ unclassified มี SVR 46, 4 และ 9 ราย (ร้อยละ 28.9, 2.5 และ 5.7 ตามลำดับ) เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ chi-square test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.026$ )

จากผลการวิจัยในครั้งนี้ สรุปได้ว่า genotype ที่เป็นมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า genotype อื่นๆ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ได้กล่าวมาแล้วทั้งหมด (22,23,25,34)



ภาพที่ 19 สัดส่วนของ genotype ในผู้ป่วยที่มี SVR

เมื่อพิจารณาสัดส่วนการมี SVR ตามระดับ HCV RNA โดยแบ่งเป็นระดับ HCV RNA ในเลือดต่ำ (low viral load) คือ HCV RNA  $\leq 800,000$  IU/ml และระดับ HCV RNA ในเลือดสูง (high viral load) คือ HCV RNA  $> 800,000$  IU/ml พบว่า สัดส่วนการมี SVR ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน โดยพบสัดส่วนการมี SVR ของกลุ่มควบคุมสูงกว่ากลุ่มศึกษาทั้งใน

กลุ่ม low viral load และ high viral load คือ ร้อยละ 67.5 และ 64.4 สำหรับกลุ่ม low viral load และ ร้อยละ 55.6 และ 53.1 ในกลุ่ม high viral load ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 25

ตารางที่ 25 สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามระดับ HCV RNA

ระดับ HCV RNA	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	P value
$\leq$ 800,000 IU/ml	54/80 (67.5)	47/73 (64.4)	0.89
$>$ 800,000 IU/ml	20/36 (55.6)	26/49 (53.1)	0.67
ไม่มีข้อมูล	5/14 (35.7)	7/9 (77.8)	0.054

เมื่อเปรียบเทียบในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน พบว่า ที่ระดับ HCV RNA ต่างกัน สัดส่วนการมี SVR ต่างกัน โดยพบว่าที่ระดับ low viral load จะมีสัดส่วนการมี SVR มากกว่าที่ระดับ high viral load ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ พบว่า สัดส่วนการมี SVR ที่ระดับ low viral load และ high viral load ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.06$  และ  $0.25$  ตามลำดับ)

ตารางที่ 26 สัดส่วนการมี SVR แบ่งตาม genotype และ HCV RNA

	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	P value
genotype 1			
Low viral load	9/19 (47.4)	14/25 (56.0)	0.54
High viral load	4/11 (36.7)	13/24 (54.2)	0.40
genotype 3			
Low viral load	36/49 (73.5)	32/46 (69.6)	0.81
High viral load	15/22 (68.1)	12/22 (54.5)	0.44

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของสัดส่วนการมี SVR ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แบ่งตามระดับ HCV RNA ( $p = 0.89$  และ  $0.67$  สำหรับกลุ่ม low viral load และ high viral load ตามลำดับ)

เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนการมี SVR ตาม genotype ระดับ HCV RNA และยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 ทั้งกลุ่ม low และ high viral load สัดส่วนการมี

SVR ของกลุ่มศึกษาจะสูงกว่ากลุ่มควบคุม ส่วนในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 ทั้งกลุ่ม low และ high viral load สัดส่วนการมี SVR ของกลุ่มควบคุมจะสูงกว่ากลุ่มศึกษา และเมื่อเปรียบเทียบที่ระดับ HCV RNA เดียวกัน พบว่า genotype 1 จะมีสัดส่วนการมี SVR ต่ำกว่า genotype 3 เสมอ ดังนั้น อาจสรุปได้ว่า genotype มีความสัมพันธ์กับการมี SVR มากกว่าระดับ HCV RNA

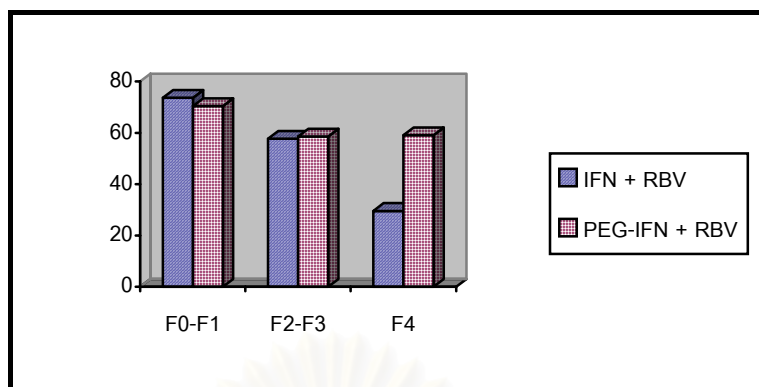
เมื่อทดสอบทางสถิติโดยใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test พบว่า สัดส่วนการมี SVR ระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม แบ่งตาม genotype และระดับ HCV RNA ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$

#### ตารางที่ 27 สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามระดับ fibrosis score

Fibrosis score	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	P value
F0 – F1	42/57 (73.7)	38/54 (70.4)	0.85
F2 – F3	15/26 (57.7)	17/29 (58.6)	0.70
F4	8/27 (29.6)	13/22 (59.1)	0.053
ไม่มีข้อมูล	14/20 (70.0)	12/26 (46.2)	0.11

จากตารางที่ 27 เมื่อพิจารณาตาม fibrosis score พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี fibrosis score เท่ากับ F0 – F3 นั้น สัดส่วนการมี SVR ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน ส่วนในกลุ่มที่มี fibrosis score เท่ากับ F4 (มีภาวะ cirrhosis) พบว่า สัดส่วนการมี SVR ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 59.1 และ 29.6 ตามลำดับ แต่เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.053$ )

จากผลการวิจัย สรุปได้ว่า การใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ในผู้ป่วยที่ไม่มี cirrhosis แต่อาจให้ผลการรักษาดีกว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะ cirrhosis แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 20 เปรียบเทียบร้อยละของการมี SVR แบ่งตาม fibrosis score

ตารางที่ 28 สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามภาวะ cirrhosis

	มี SVR	ไม่มี SVR
มี cirrhosis	21/49 (42.9)	28/49 (57.1)
ไม่มี cirrhosis	138/212 (65.1)	74/212 (34.9)

จากตารางที่ 28 พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ cirrhosis จะมีสัดส่วนการมี SVR น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ cirrhosis คือ ร้อยละ 42.9 และ 65.1 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Cochran's Mantel-Haenszel test โดยควบคุมปัจจัยกวน คือ สูตรยาที่ได้รับ พบว่า สัดส่วนการมี SVR ในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะ cirrhosis แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.005$ )

ดังนั้น จากการวิจัยครั้งนี้ สรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ cirrhosis จะมีการตอบสนองต่อการรักษา คือ มี SVR ดีกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ cirrhosis ไม่ว่าจะใช้ยาสูตรใดในการรักษาก็ตาม แต่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ cirrhosis แล้ว การใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีแนวโน้มในการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV



ตารางที่ 29 สัดส่วนการมี SVR แบ่งตามระยะเวลาที่ได้รับยา

	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)
genotype 1		
ได้รับยา 24 สัปดาห์	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)
ได้รับยา 48 สัปดาห์	13/23 (56.5)	30/41 (73.2)
genotype 3		
ได้รับยา 24 สัปดาห์	33/48 (68.8)	25/40 (62.5)
ได้รับยา 48 สัปดาห์	21/25 (84.0)	21/25 (84.0)
genotype 6		
ได้รับยา 24 สัปดาห์	1/3 (33.3)	0/0 (0)
ได้รับยา 48 สัปดาห์	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)
unclassified		
ได้รับยา 24 สัปดาห์	4/4 (100.0)	0/0 (0)
ได้รับยา 48 สัปดาห์	4/4 (100.0)	1/1 (100.0)

จากตารางที่ 29 เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนการมี SVR ในแต่ละ genotype แบ่งตามเวลาที่ได้รับยา พบว่า ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 และได้รับยา IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV เป็นเวลา 24 สัปดาห์และ 48 สัปดาห์ มี SVR ร้อยละ 50.0 และ 56.5 ตามลำดับ และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 ที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มี SVR ร้อยละ 66.7 และ 73.2 เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ chi-square พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p = 0.05$  ( $p = 0.70$  และ  $0.625$  ตามลำดับ)

ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 และได้รับยา IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV เป็นเวลา 24 สัปดาห์และ 48 สัปดาห์ มี SVR ร้อยละ 68.8 และ 84.0 ตามลำดับ และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 ที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มี SVR ร้อยละ 62.5 และ 84.0 เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ chi-square พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p = 0.05$  ( $p = 0.16$  และ  $0.064$  ตามลำดับ)

จากผลการวิจัยครั้งนี้ จะเห็นได้ว่าสัดส่วนการมี SVR ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 48 สัปดาห์สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา 24 สัปดาห์ทุก genotype แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากมี

จำนวนตัวอย่างน้อยเกินไปเมื่อแบ่งตาม genotype อย่างไรก็ตาม สัดส่วนการมี SVR ที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Hadziyannis (25) คือ ในผู้ป่วยที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV และเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ genotype 1 เมื่อได้รับยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์ จะมีอัตราการหายสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา 24 สัปดาห์ คือมี SVR ร้อยละ 52 และ 42 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่เป็น genotype 3 เมื่อได้รับ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV เป็นเวลา 24 และ 48 สัปดาห์ จะมี SVR ร้อยละ 80 และ 81 ตามลำดับ

### ตารางที่ 30 ขนาดยา RBV ในแต่ละกลุ่มแบ่งตาม genotype

	IFN $\alpha$ + RBV (คน)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (คน)
Genotype 1		
≤ 800 มก./วัน	22	30
1,000 มก./วัน	12	17
1,200 มก./วัน	2	8
Genotype 3*		
≤ 800 มก./วัน	47	64
1,000 มก./วัน	30	7
Genotype 6*		
≤ 800 มก./วัน	3	4
1,000 มก./วัน	5	0
Unclassified genotype*		
≤ 800 มก./วัน	4	0
1,000 มก./วัน	5	1

\* genotype 3, 6 และ unclassified genotype ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยา RBV ขนาด 1,200 มก./วัน

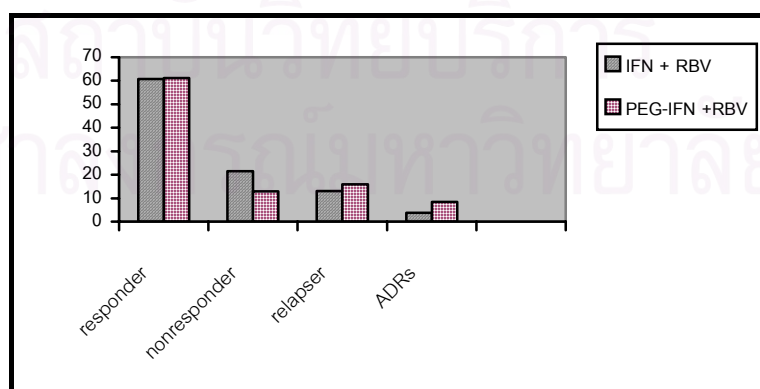
เมื่อพิจารณาขนาดยา RBV ที่ได้รับในแต่ละกลุ่ม แบ่งตาม genotype ตามตารางที่ 30 พบว่า ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1, 6 และ unclassified genotype ได้ขนาดยา RBV ไม่ต่างกัน ( $p = 0.41, 0.08$  และ  $1.0$  ตามลำดับ) ส่วนในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3 กลุ่มควบคุมได้รับยา RBV ในขนาด 1,000 มก./วัน มากกว่ากลุ่มศึกษา ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลพบว่า ประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 สูตรไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 (ตารางที่ 23) ดังนั้น ขนาดยา RBV ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาในแต่ละสูตรยา

### ตารางที่ 31 กลุ่มผู้ป่วยตามการตอบสนองต่อการรักษา

	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	รวม
Responder	79 (60.8)	80 (61.1)	159 (60.9)
Nonresponder	28 (21.5)	17 (13.0)	45 (17.2)
Relapser	17 (13.1)	21 (16.0)	38 (14.6)
ADRs	5 (3.8)	11 (8.4)	16 (6.1)
ไม่มาตามนัด	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)

จากผลการตอบสนองต่อการรักษา สามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 3 กลุ่ม คือ responder, nonresponder และ relapser ซึ่งจากการวิจัยในครั้งนี้ พบว่า มีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษา ทั้งสิ้น 159 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.9 ของผู้ป่วยทั้งหมด และไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยแบ่งเป็นกลุ่ม nonresponder 45 ราย (ร้อยละ 17.2) และ relapser 38 ราย (ร้อยละ 14.6) และเป็นผู้ป่วยที่ไม่มาตรวจตามนัด 3 ราย (ร้อยละ 1.1) รวมทั้งมีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสิ้น 16 ราย (ร้อยละ 6.1)

สำหรับสัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มระหว่างกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน แต่พบผู้ป่วยกลุ่ม nonresponder ในกลุ่มควบคุมสูงกว่ากลุ่มศึกษา และพบผู้ป่วยกลุ่ม relapser และผู้ป่วยที่หยุดยา เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มศึกษาสูงกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งจะกล่าวต่อไป ในหัวข้ออาการไม่พึงประสงค์จากยา



ภาพที่ 21 เปรียบเทียบร้อยละของกลุ่มผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองต่อการรักษา

### 3. ความปลอดภัยของการใช้ยา PEG-IFN $\alpha$ หรือ IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV

สำหรับการประเมินความปลอดภัยของ PEG-IFN $\alpha$  หรือ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV จะประเมินจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยมีการบันทึกไว้ในเวชระเบียนหรือ ประเมินจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยจะขอกกล่าวแยกเป็น 2 ส่วน คือ

- 3.1 อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไป
- 3.2 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด
- 3.3 วิธีแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์

#### ตารางที่ 32 สัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดในแต่ละโรงพยาบาล

อาการไม่พึงประสงค์	พระมงกุฎเกล้า	ศิริราช	รามธิบดี	p value
anemia	29/45 (64.4)	133/165 (80.6)	39/51 (76.5)	0.34
neutropenia	19/45 (42.2)	63/165 (38.1)	26/51 (50.9)	0.39
thrombocytopenia	16/45 (35.6)	51/165 (30.9)	17/51 (33.3)	0.14

เพื่อควบคุมปัจจัยกวน คือ โรงพยาบาลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา ดังนั้น ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ chi-square เปรียบเทียบอัตราอาการไม่พึงประสงค์ที่จำเป็นต้องหยุดให้ยา หากเกิดขึ้น ของแต่ละโรงพยาบาล โดยเน้นถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด เนื่องจากมีตัวชี้วัด คือ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถสืบค้นได้จากเวชระเบียน และวัดสัดส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ตรงกับความเป็นจริงมากที่สุด จากตารางที่ 32 จะเห็นได้ว่า สัดส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด ในแต่ละโรงพยาบาลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$

จากผลวิเคราะห์ดังกล่าว สรุปได้ว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ไม่ขึ้นกับโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา ดังนั้นการทดสอบสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา ที่จะกล่าวต่อไป ผู้วิจัยจะใช้ chi-square หรือ Fisher's Exact test ในการทดสอบ

### 3.1 อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไป

เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน โดยแพทย์ผู้รักษา รวมทั้งมีประวัติการใช้ยา เช่น การให้ยากลุ่ม antihistamine เพื่อลดอาการแพ้ ผื่นคัน ยา paracetamol เพื่อลดไข้ แก้ปวด หรือ ได้รับยากลุ่ม antidepressant และ พิจารณาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในบางอาการ เช่น ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (hyperthyroidism), ภาวะขาดไทรอยด์ (hypothyroidism)

จากข้อมูลในตารางที่ 33 พบว่า ในกลุ่มควบคุม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มาก 5 อันดับแรก คือ อ่อนเพลีย นอนไม่หลับ มีไข้ ผื่นคัน และ ปวดกล้ามเนื้อ (ร้อยละ 43.8, 39.2, 23.8, 23.8 และ 21.5 ตามลำดับ) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มาก 5 อันดับแรกในกลุ่มศึกษา คือ อ่อนเพลีย มีไข้ นอนไม่หลับ ผื่นคัน และ เบื่ออาหาร (ร้อยละ 60.3, 36.6, 34.4, 29.8 และ 25.2 ตามลำดับ) จะเห็นได้ว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากที่สุด คือ อ่อนเพลีย มีไข้ ปวดเมื่อย ซึ่งเป็นอาการในกลุ่ม influenza-like symptoms สอดคล้องกับข้อมูลของการศึกษาที่เคยมีมาในอดีตที่พบอาการเหล่านี้ได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับ IFN $\alpha$  หรือ PEG-IFN $\alpha$

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในทั้ง 2 กลุ่มนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเรื่องของอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทุกอาการ ยกเว้นอาการอ่อนเพลีย มีไข้ ผื่นคัน ท้องอืด และอาการไม่พึงประสงค์ต่อตา โดยในกลุ่มศึกษานั้น จะมีอาการอ่อนเพลีย มีไข้ และผื่นคัน มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.008, 0.024$  และ  $0.029$  ตามลำดับ) ส่วนกลุ่มควบคุมนั้น จะพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อตา และท้องอืด ได้มากกว่ากลุ่มศึกษา ( $p = 0.029$  และ  $0.049$  ตามลำดับ)

สำหรับการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไทรอยด์นั้น พบว่า มีอัตราการเกิด hyperthyroidism ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา ร้อยละ 4.6 และ 2.3 และอัตราการเกิด hypothyroidism ร้อยละ 6.2 และ 6.9 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้(81-84) ที่มีรายงานว่า พบการเกิดการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ทั้ง hyperthyroidism และ hypothyroidism ได้ร้อยละ 1-6

ตารางที่ 33 อาการไม่พึงประสงค์จากยา IFN $\alpha$  และ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV

อาการไม่พึงประสงค์	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	P value
อ่อนเพลีย	57 (43.8)	79 (60.3)	0.008
มีไข้	31 (23.8)	48 (36.6)	0.024
ปวดกล้ามเนื้อ	28 (21.5)	32 (24.4)	0.58
ปวดศีรษะ	7 (5.4)	10 (7.6)	0.46
ปวดข้อ	7 (5.4)	8 (6.1)	0.80
เบื่ออาหาร	22 (16.9)	33 (25.2)	0.10
คลื่นไส้/ อาเจียน	18 (13.8)	20 (15.3)	0.74
ท้องอืด	13 (10.0)	5 (3.8)	0.049
แผลในปาก	4 (3.1)	5 (3.8)	0.50
ปากแห้ง	2 (1.5)	3 (2.3)	0.50
ท้องผูก	2 (1.5)	2 (1.5)	0.69
ท้องเสีย	1 (0.8)	3 (2.3)	0.31
ผมร่วง	14 (10.8)	27 (20.6)	0.029
ผื่น/คัน	31 (23.8)	39 (29.8)	0.28
เจ็บบริเวณที่ฉีด	4 (3.1)	5 (3.8)	0.50
นอนไม่หลับ	51 (39.2)	45 (34.4)	0.41
เวียนศีรษะ/มึนงง	9 (6.9)	12 (9.2)	0.51
เครียด	7 (5.4)	6 (4.6)	0.77
หงุดหงิด	6 (4.6)	5 (3.8)	0.75
ไอ	12 (9.2)	14 (10.7)	0.69
หอบเหนื่อย	5 (3.8)	6 (4.6)	0.77
Hyperthyroid	6 (4.6)	3 (2.3)	0.25
Hypothyroid	8 (6.2)	9 (6.9)	0.82
ตาพร่า/มัว	1 (0.8)	0	0.029
หูอื้อ	1 (0.8)	1 (0.8)	0.75

อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้จากการวิจัยนี้ อาจต่ำกว่าความเป็นจริง ทั้งนี้ เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน จึงทำให้มีข้อมูลที่ขาดหายไปบ้าง แต่ก็สามารถสรุปได้ว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่ ในทั้ง 2 กลุ่ม เป็นอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่ม influenza-like symptoms นอกจากนี้ พบว่า มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตาเฉพาะในกลุ่มควบคุมเพียง 1 ราย ซึ่งสงสัยว่าอาจเกิด IFN induced retinal vein thrombosis ดังนั้น แพทย์จึงพิจารณาให้หยุดยา

### 3.2 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด

พิจารณาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งแบ่งเป็น

- ภาวะเลือดจาง (anemia) คือ มีระดับ Hb ต่ำกว่า 12 ก./ดล. และต่ำกว่าระดับก่อนการรักษา 2 ก./ดล.
- Neutropenia คือ มีระดับ ANC ต่ำกว่า 1,000 เซลล์/มคล.
- ภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia) คือ มีระดับเกล็ดเลือด ต่ำกว่า 100,000 เซลล์/มคล. และต่ำกว่าระดับก่อนการรักษา 10,000 เซลล์/มคล.

#### 3.2.1 ภาวะเลือดจาง

เนื่องจากยา RBV ทำให้เกิดภาวะ hemolytic anemia ได้ ดังนั้น การได้รับยา RBV ในขนาดที่แตกต่างกัน เป็นตัวแปรสำคัญต่อการเกิดภาวะเลือดจาง เมื่อวิเคราะห์หาความแตกต่างของขนาดยา RBV ที่ได้รับในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อทำการทดสอบโดยใช้ chi-square พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมได้รับยา RBV ในขนาดสูง คือ 1,000 และ 1,200 มก./วัน มากกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.001$ )

จากข้อมูลในตารางที่ 34 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะเลือดจางได้มากกว่ากลุ่มศึกษา เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ได้รับยา RBV ในขนาดสูงมากกว่าในกลุ่มศึกษา แต่การเกิดภาวะเลือดจางนั้น เกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะโรคของผู้ป่วย ภาวะโภชนาการ จากยา IFN $\alpha$  หรือ PEG-IFN $\alpha$  ได้เช่นกัน

### ตารางที่ 34 ขนาดยา RBV ที่ได้รับในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา

ขนาดยา RBV	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)
≤ 800 มก./วัน	76 (58.5)	98 (74.8)
1,000 มก./วัน	52 (40.0)	25 (19.1)
1,200 มก./วัน	2 (1.5)	8 (6.1)

เมื่อทำการติดตามระดับการเกิดภาวะเลือดจางในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม พบว่า ในกลุ่มศึกษามีอัตราการเกิดภาวะเลือดจางโดยรวม สูงกว่ากลุ่มควบคุม โดยที่ระดับ Hb < 12 ก./ดล. นั้น อัตราการเกิดภาวะเลือดจางพบในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มศึกษา แต่ที่ระดับ Hb < 10 ก./ดล. และ Hb < 8.5 ก./ดล. พบสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดจางในกลุ่มศึกษามากกว่า กลุ่มควบคุม ทั้ง 2 ระดับ เมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มควบคุม เห็นได้ว่า ระดับภาวะเลือดจางที่เกิดขึ้นมากที่สุดคือ ที่ระดับ Hb < 12 ก./ดล. คือร้อยละ 36.9 ของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมทั้งหมด ส่วนกลุ่มศึกษาจะพบภาวะเลือดจางในระดับที่ Hb < 10 ก./ดล. มากที่สุด คือ ร้อยละ 38.9 ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทั้งหมด

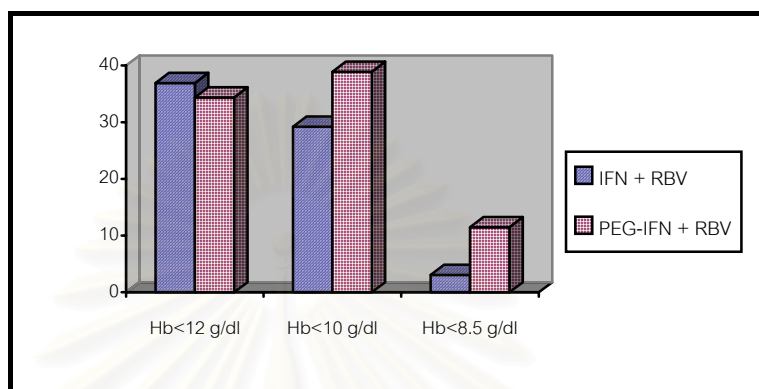
### ตารางที่ 35 ระดับของภาวะเลือดจางที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ระดับ Hb	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)
ไม่เกิด anemia	40 (30.8)	20 (15.3)
เกิด anemia	90 (69.2)	111 (84.7)
< 12 ก./ดล.	48 (36.9)	45 (34.4)
< 10 ก./ดล.	38 (29.2)	51 (38.9)
< 8.5 ก./ดล.	4 (3.1)	15 (11.5)

เมื่อทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square พบว่า มีความสัมพันธ์กันระหว่างการเกิดภาวะเลือดจางกับสูตรยาที่ได้รับ ( $p = 0.003$ ) ค่า odds ratio เท่ากับ 2.47 (95% CI = 1.35 – 4.52) ซึ่งหมายความว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีโอกาสเกิดภาวะเลือดจางได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV 2.47 เท่า



จากการเปรียบเทียบระดับ Hb ก่อนการรักษาระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา ทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ independent t-test พบว่า Hb ก่อนการรักษาของกลุ่มศึกษาต่ำกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.17$ )



ภาพที่ 22 ร้อยละของการเกิดภาวะเลือดจางแบ่งตามระดับ Hb

สำหรับระดับ Hb ที่ลดลงเฉลี่ยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม พบว่า กลุ่มควบคุมมีระดับ Hb ลดลงมากที่สุดจากระดับก่อนการรักษาเฉลี่ย 3.24 ก./ดล. ส่วนกลุ่มศึกษามีระดับ Hb ลดลงมากที่สุดเฉลี่ยเท่ากับ 3.61 ก./ดล. เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ independent t-test พบระดับ Hb ที่ลดลงในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.03$ )

เมื่อติดตามระดับ Hb ทุก 4 สัปดาห์ที่ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด และหลังจากหยุดยาอย่างน้อย 2 เดือน พบว่า ระดับ Hb เฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาไม่แตกต่างกันที่สัปดาห์ที่ 4 และหลังจากหยุดยา แต่ระดับ Hb เฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 8 ถึงสัปดาห์ที่ 24 นั้น มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  และพบว่าระดับ Hb ที่ต่ำที่สุดในกลุ่มศึกษาต่ำกว่ากลุ่มควบคุม คือ  $10.17 \pm 1.48$  ก./ดล. และ  $10.80 \pm 1.66$  ก./ดล. ตามลำดับ ซึ่งเมื่อทำการทดสอบโดยใช้ independent t-test พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.001$ ) ทั้งนี้ แสดงว่าการใช้ PEG-IFN  $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีผลลดระดับ Hb ได้มากกว่าการใช้ IFN  $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

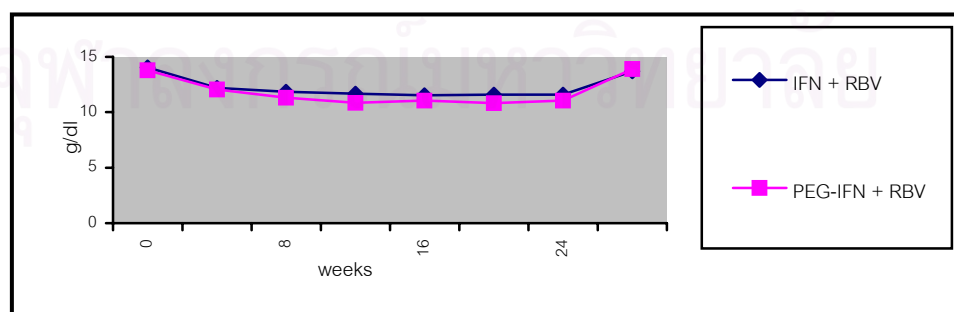
เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับ Hb ที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม นำระดับ Hb เฉลี่ยทุก 1 เดือนของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมาสร้างกราฟ ดังภาพที่ 23 พบว่า กลุ่มควบคุมมีระดับ Hb เฉลี่ยทุกเดือนสูงกว่ากลุ่มศึกษา และกราฟที่ได้จากการเปรียบเทียบระดับ Hb นี้มีความ

สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยนำเสนอไว้ (73) และพบระดับ Hb ลดลงมากที่สุดในช่วง 4 สัปดาห์แรกที่ได้รับยา และระดับ Hb ที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ยในกลุ่มศึกษาจะสูงกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้เช่นกัน

ดังนั้น จากผลการวิจัยครั้งนี้ สรุปได้ว่า การใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ทำให้เกิดภาวะเลือดจางและมีผลลดระดับ Hb มากกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่  $\alpha = 0.05$

ตารางที่ 36 ระดับ Hb ก่อนการรักษาและ Hb ที่ลดลงระหว่างการรักษา

ระดับ Hb (ก./ดล.) (mean $\pm$ SD)	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
Baseline Hb	14.06 $\pm$ 1.46 (9.0-17.2)	13.79 $\pm$ 1.62 (8.5-17.8)	0.17
Hb สัปดาห์ที่ 4	12.20 $\pm$ 1.71 (8.0-16.6)	12.05 $\pm$ 1.75 (7.3-16.4)	0.48
Hb สัปดาห์ที่ 8	11.87 $\pm$ 1.59 (7.7-16.4)	11.32 $\pm$ 1.64 (5.7-15.4)	0.007
Hb สัปดาห์ที่ 12	11.66 $\pm$ 1.46 (8.6-16.5)	10.84 $\pm$ 1.41 (5.4-14.3)	< 0.001
Hb สัปดาห์ที่ 16	11.55 $\pm$ 1.53 (8.6-16.1)	11.04 $\pm$ 1.33 (7.8-14.7)	0.006
Hb สัปดาห์ที่ 20	11.59 $\pm$ 1.60 (8.5-15.5)	10.83 $\pm$ 1.19 (7.3-15.0)	< 0.001
Hb สัปดาห์ที่ 24	11.61 $\pm$ 1.52 (8.9-16.0)	11.04 $\pm$ 1.36 (7.2-14.7)	0.003
Hb หลังจากหยุดยา	13.69 $\pm$ 1.34 (10.8-16.3)	13.91 $\pm$ 1.57 (9.3-16.7)	0.328
Hb ต่ำสุดเฉลี่ย	10.80 $\pm$ 1.66 (6.7-15.5)	10.17 $\pm$ 1.48 (5.4-14.5)	0.001
Hb ที่ลดลง เฉลี่ย	3.24 $\pm$ 1.36 (-0.60-6.30)	3.61 $\pm$ 1.32 (0.10-7.20)	0.03



ภาพที่ 23 เปรียบเทียบระดับ Hb ในช่วงที่ได้รับยาระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา

### 3.1.2 Neutropenia

สำหรับการเกิด neutropenia นั้น จะแบ่งตามระดับ ANC ของผู้ป่วย โดยแบ่งตามระดับ ANC ต่ำที่สุดที่ตรวจพบระหว่างมาติดตามการรักษา เมื่อพิจารณาถึงระดับ ANC ก่อนการรักษา พบว่า ในกลุ่มควบคุมมีระดับ ANC ก่อนการรักษาเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.007$ ) แต่เมื่อคำนวณระดับ ANC ที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.40$ ) โดยใช้ independent t-test ในการทดสอบทางสถิติทั้ง 2 ค่า

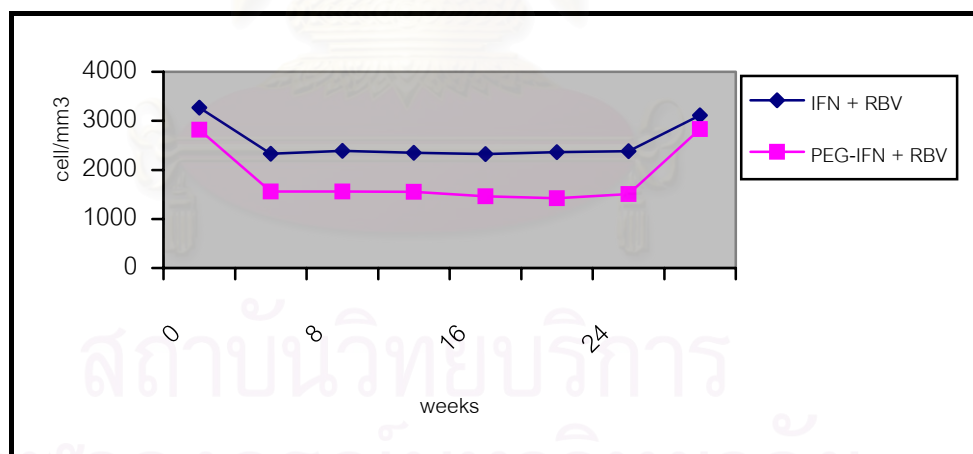
เมื่อติดตามระดับ ANC ทุก 4 สัปดาห์ที่ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด และหลังจากหยุดยาอย่างน้อย 2 เดือน พบว่า ระดับ ANC เฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ที่ทุกสัปดาห์ตั้งแต่ก่อนการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 24 และพบว่าระดับ ANC ที่ต่ำที่สุดในกลุ่มศึกษาน้อยกว่ากลุ่มควบคุม คือ  $979 \pm 440$  เซลล์/มคค. และ  $1541 \pm 754$  เซลล์/มคค. ตามลำดับ ซึ่งเมื่อทำการทดสอบโดยใช้ independent t-test พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.001$ )

ตารางที่ 37 ระดับ ANC ก่อนการรักษาและ ANC ที่ลดลงระหว่างการรักษา

ระดับ ANC(เซลล์/มคค.) (mean $\pm$ SD)	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
Baseline ANC	3,271 $\pm$ 1,409 (474-8,648)	2,819 $\pm$ 1,191 (396-8,000)	0.007
ANC สัปดาห์ที่ 4	2,331 $\pm$ 1,222 (553-8,940)	1,568 $\pm$ 1,066 (409-7,597)	< 0.001
ANC สัปดาห์ที่ 8	2,390 $\pm$ 1,149 (666-8,035)	1,560 $\pm$ 847 (286-5,636)	< 0.001
ANC สัปดาห์ที่ 12	2,350 $\pm$ 1,147 (567-7,012)	1,553 $\pm$ 957 (387- 7,500)	< 0.001
ANC สัปดาห์ที่ 16	2,321 $\pm$ 1,180 (588-8,212)	1,463 $\pm$ 696 (304-4,170)	< 0.001
ANC สัปดาห์ที่ 20	2,362 $\pm$ 1,364 (508-9,065)	1,424 $\pm$ 631 (268-3,268)	< 0.001
ANC สัปดาห์ที่ 24	2,379 $\pm$ 1,311 (338-9,137)	1,505 $\pm$ 679 (422-3,881)	< 0.001
ANC หลังจากหยุดยา	3,114 $\pm$ 1,235(1,248-6,849)	2,833 $\pm$ 1,262 (945-8,568)	0.15
ANC ต่ำสุดเฉลี่ย	1,541 $\pm$ 754 (338-4,024)	979 $\pm$ 440 (268-2,666)	< 0.001
ANC ที่ลดลงเฉลี่ย	1,729 $\pm$ 1,200 (-1,017-6,919)	1,849 $\pm$ 1,037 (-198 – 6,403)	0.40

สำหรับระดับ ANC หลังหยุดยา และ ระดับ ANC ที่ลดลงเฉลี่ยพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.15$  และ  $0.40$  ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าระดับ ANC ที่ต่ำที่สุดในกลุ่มศึกษาจะต่ำกว่ากลุ่มควบคุม แต่เนื่องจากระดับ ANC ก่อนการรักษาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกัน และเมื่อนำมาคำนวณหาระดับ ANC ที่ลดลงเฉลี่ยพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันดังที่กล่าวมาแล้ว จึงยังไม่สามารถจะสรุปได้ว่าการใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีผลลดระดับ ANC ได้มากกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV

เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับ ANC ที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม นำระดับ ANC เฉลี่ยทุก 1 เดือนของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมาสร้างกราฟ ดังภาพที่ 24 พบว่า กลุ่มควบคุมมีระดับ ANC เฉลี่ยทุกเดือนสูงกว่ากลุ่มศึกษา และกราฟที่ได้จากการเปรียบเทียบระดับ ANC นี้มีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยนำเสนอไว้ (73) และสอดคล้องกับที่เคยมีรายงานว่าพบการเกิด neutropenia ในกลุ่มที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ IFN $\alpha$  และ ระดับ ANC จะลดลงอย่างรวดเร็วในช่วง 2 สัปดาห์แรกและคงที่ในสัปดาห์ที่ 4-6 จากนั้นจะกลับสู่ระดับก่อนการรักษาหลังจากหยุดยา(70)



ภาพที่ 24 เปรียบเทียบระดับ ANC ในช่วงที่ได้รับยาระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา

สำหรับระดับความรุนแรงในการเกิด neutropenia จะแบ่งเป็นระดับ ดังตารางที่ 38 จะเห็นได้ว่า กลุ่มศึกษามีอัตราการเกิด neutropenia สูงกว่ากลุ่มควบคุมในทุกระดับ เมื่อพิจารณาการเกิด neutropenia ภายในกลุ่มควบคุม พบว่า ส่วนใหญ่จะเกิดภาวะ neutropenia ที่ระดับ ANC < 750 เซลล์/มคค. (ร้อยละ 10.8) สำหรับในกลุ่มศึกษานั้น ส่วนใหญ่จะเกิด neutropenia ที่

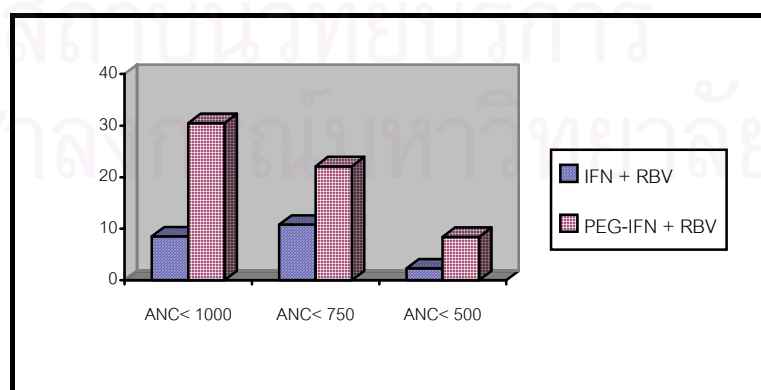
ระดับ ANC < 1,000 เซลล์/มคล. และ ANC < 750 เซลล์/มคล. คือ ร้อยละ 30.5 และ 22.1 ตามลำดับ

### ตารางที่ 38 ระดับ neutropenia ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ระดับ ANC	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)
ไม่เกิด neutropenia	102 (78.5)	51 (38.9)
เกิด neutropenia	28 (21.5)	80 (61.1)
ANC < 1,000 เซลล์/มคล.	11 (8.5)	40 (30.5)
ANC < 750 เซลล์/มคล.	14 (10.8)	29 (22.1)
ANC < 500 เซลล์/มคล.	3 (2.3)	11 (8.4)

เมื่อทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square พบว่า มีความสัมพันธ์กันระหว่างการเกิด neutropenia กับสูตรยาที่ได้รับ ( $p < 0.001$ ) ค่า odds ratio เท่ากับ 5.71 (95% CI = 3.31 – 9.87) ซึ่งหมายความว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีโอกาสเกิด neutropenia ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV 3.31 เท่า

จากการวิจัยในครั้งนี้ สรุปได้ว่า การใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ทำให้เกิด neutropenia ได้มากกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่  $p = 0.05$



ภาพที่ 25 ร้อยละของการเกิด neutropenia แบ่งตามระดับ ANC

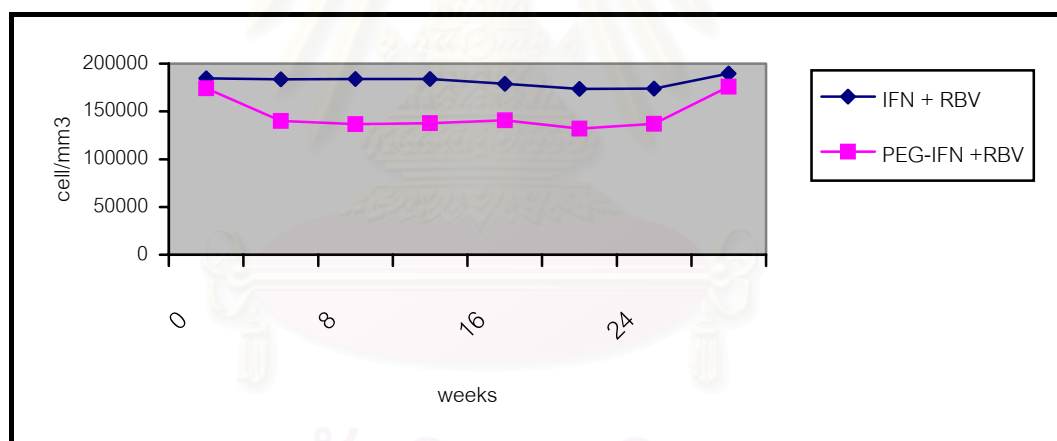
### 3.2.3 ภาวะเกล็ดเลือดน้อย

ภาวะเกล็ดเลือดน้อยจะแบ่งตามระดับความรุนแรง โดยพิจารณาตามระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำที่สุดของผู้ป่วย ที่ตรวจพบระหว่างมาติดตามการรักษา เมื่อพิจารณาถึงระดับเกล็ดเลือดก่อนการรักษา พบว่า ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษามีระดับเกล็ดเลือดก่อนการรักษาเฉลี่ยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.20$ )

ตารางที่ 39 ระดับเกล็ดเลือดก่อนการรักษาและระดับเกล็ดเลือดที่ลดลงระหว่างการรักษา

ระดับเกล็ดเลือด (เซลล์/มคล.) (mean $\pm$ SD)	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
ระดับเกล็ดเลือดก่อนการรักษา	184,733 $\pm$ 70,520 (46,000-398,000)	174,198 $\pm$ 57,631 (47,000-296,000)	0.20
ระดับเกล็ดเลือดสัปดาห์ที่ 4	183,437 $\pm$ 79,568 (20,000-600,000)	139,993 $\pm$ 61,028 (18,000-299,000)	< 0.001
ระดับเกล็ดเลือดสัปดาห์ที่ 8	183,944 $\pm$ 70,148 (39,000-418,000)	136,676 $\pm$ 61,271 (15,000-329,000)	< 0.001
ระดับเกล็ดเลือดสัปดาห์ที่ 12	183,814 $\pm$ 74,153 (47,000-403,000)	137,855 $\pm$ 58,820 (41,000-282,000)	< 0.001
ระดับเกล็ดเลือดสัปดาห์ที่ 16	179,056 $\pm$ 76,299 (39,000-451,000)	140,808 $\pm$ 65,681 (37,000-508,000)	< 0.001
ระดับเกล็ดเลือดสัปดาห์ที่ 20	173,634 $\pm$ 71,698 (42,000-448,000)	131,931 $\pm$ 51,688 (45,000-260,000)	< 0.001
ระดับเกล็ดเลือดสัปดาห์ที่ 24	173,762 $\pm$ 74,274 (39,000-422,000)	137,113 $\pm$ 55,182 (45,000-328,000)	< 0.001
ระดับเกล็ดเลือดหลังหยุดยา	189,602 $\pm$ 71,434 (56,000-417,000)	175,730 $\pm$ 63,392 (23,000-333,000)	0.19
ระดับเกล็ดเลือดต่ำสุดเฉลี่ย	145,284 $\pm$ 61,480 (20,000-354,000)	110,977 $\pm$ 50,063 (15,000-254,000)	< 0.001
ระดับเกล็ดเลือดลดลงเฉลี่ย	40,903 $\pm$ 38,102 (-38,000-157,000)	62,206 $\pm$ 35,755 (-29,000-174,000)	< 0.001

เมื่อติดตามระดับเกล็ดเลือดทุก 4 สัปดาห์ที่ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด และหลังจากหยุดยา อย่างน้อย 2 เดือน พบว่า ระดับเกล็ดเลือดเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ที่ทุก 4 สัปดาห์ตั้งแต่ก่อนการรักษา จนถึง สัปดาห์ที่ 24 และพบว่าระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำที่สุดในกลุ่มศึกษาต่ำกว่ากลุ่มควบคุม คือ  $110,977 \pm 50,063$  เซลล์/มคค. และ  $145,284 \pm 61,480$  เซลล์/มคค. ตามลำดับ ซึ่งเมื่อทำการทดสอบโดยใช้ independent t-test พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.001$ ) สำหรับระดับเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาและหลังหยุดยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.20$  และ  $0.19$  ตามลำดับ) แต่เนื่องจากระดับเกล็ดเลือดต่ำสุดและระดับเกล็ดเลือดที่ลดลงจากระดับก่อนการรักษา ใน 2 กลุ่ม ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังกล่าวมาแล้ว ดังนั้นสามารถจะสรุปได้ว่าแสดงว่าการใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีผลลดระดับเกล็ดเลือดได้มากกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  และการลดลงของเกล็ดเลือดนั้นจะกลับมาเป็นปกติหลังจากหยุดยา



ภาพที่ 26 เปรียบเทียบระดับเกล็ดเลือดในช่วงที่ได้รับยาระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

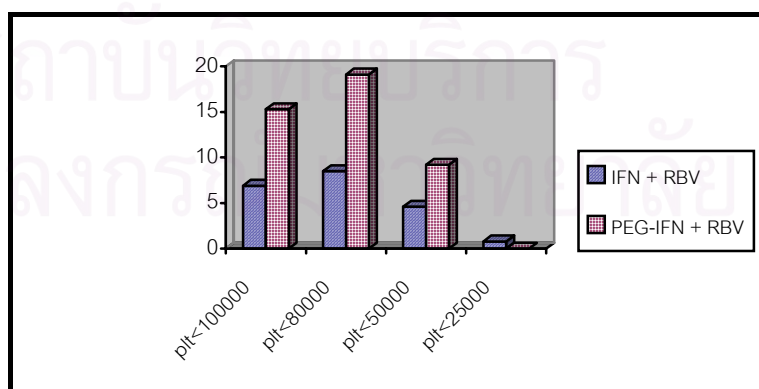
เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม นำระดับเกล็ดเลือดเฉลี่ยทุก 1 เดือนของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมาสร้างกราฟ ดังภาพที่ 26 พบว่า กลุ่มควบคุมมีระดับเกล็ดเลือดเฉลี่ยทุกเดือนสูงกว่ากลุ่มศึกษา และกราฟที่ได้จากการเปรียบเทียบระดับเกล็ดเลือดนี้ มีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยนำเสนอไว้ (73) และที่เคยมีรายงานว่าพบการเกิดภาวะเกล็ดเลือดจางในกลุ่มที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ IFN $\alpha$  และ ระดับเกล็ดเลือดจะลดลง ประมาณร้อยละ 10 –50 ซึ่งจากการวิจัยครั้งนี้ เมื่อเปรียบเทียบระดับเกล็ดเลือดที่ลดลงมากที่สุดกับระดับก่อนการรักษา พบว่า ในกลุ่มควบคุมมีระดับเกล็ดเลือด

ลดลงจากก่อนได้รับยา ร้อยละ 22.14 และ ร้อยละ 35.71 ในกลุ่มศึกษา ซึ่งสอดคล้องกับที่เคยมีการรายงานมาก่อนดังได้กล่าวมาแล้ว(75-77)

#### ตารางที่ 40 ระดับภาวะเกล็ดเลือดน้อยที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ระดับเกล็ดเลือด	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)
ไม่เกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย	103 (79.2)	74 (56.5)
เกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย	27 (20.8)	57 (43.5)
< 100,000 เซลล์/มคค.	9 (6.9)	20 (15.3)
< 80,000 เซลล์/มคค.	11 (8.5)	25 (19.1)
< 50,000 เซลล์/มคค.	6 (4.6)	12 (9.2)
< 25,000 เซลล์/มคค.	1 (0.8)	0

สำหรับระดับความรุนแรงในการเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย จะแบ่งเป็นระดับ ดังตารางที่ 40 จะเห็นได้ว่า กลุ่มศึกษามีอัตราการเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยสูงกว่ากลุ่มควบคุมในทุกระดับ ยกเว้นระดับเกล็ดเลือด < 25,000 เซลล์/มคค. ซึ่งพบเกิดในกลุ่มควบคุม 1 ราย แต่ไม่เกิดในกลุ่มศึกษาและเมื่อทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square พบว่า มีความสัมพันธ์กันระหว่างการเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยกับสูตรยาที่ได้รับ ( $p < 0.001$ ) ค่า odds ratio เท่ากับ 2.94 (95% CI = 1.70 – 5.08) ซึ่งหมายความว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีโอกาสเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV 2.94 เท่า



ภาพที่ 27 ร้อยละของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยแบ่งตามระดับเกล็ดเลือด



จากข้อมูลที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว จะเห็นได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบ จะมีสัดส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งนี้ เนื่องจากยา PEG-IFN $\alpha$  ซึ่งประกอบด้วยตัวยา IFN $\alpha$  เช่นเดียวกัน แต่ผ่านกรรมวิธีทางการผลิต ที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ไป โดยมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่า การขจัดออกน้อยกว่า ระดับยาคงที่และสะสมในร่างกายยาวนานกว่า IFN $\alpha$  ดังนั้นจึงมีการออกฤทธิ์ได้ยาวนานกว่า ส่งผลถึงประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ โดยทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด และอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ได้มากกว่า IFN $\alpha$  อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างจาก IFN $\alpha$  และที่แตกต่างจากที่เคยมีการรายงานมาก่อน

### 3.3 วิธีแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์

จากอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่พบจากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์หลายวิธี เช่น การให้ยารักษาตามอาการ เช่น paracetamol ลดไข้ เป็นต้น นอกจากนี้ อาการไม่พึงประสงค์บางอาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง อาการต่อระบบเลือด ทำให้ต้องมีการปรับลดขนาดยา หรือหยุดยา ซึ่งจากการวิจัยครั้งนี้ พบมีผู้ป่วยที่ต้องปรับลดขนาดยา IFN $\alpha$  9 ราย (ร้อยละ 6.9) ปรับยา PEG-IFN $\alpha$  50 ราย (ร้อยละ 38.2) และมีการปรับยา RBV ในกลุ่มควบคุม 51 ราย (ร้อยละ 39.2) และในกลุ่มศึกษา 68 ราย (ร้อยละ 51.9)

#### ตารางที่ 41 สัดส่วนผู้ป่วยที่มีการปรับขนาดยา

	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	P value
ปรับยา IFN	9 (6.9)	50 (38.2)	< 0.001
ปรับยา RBV	51 (39.2)	68 (51.9)	0.04

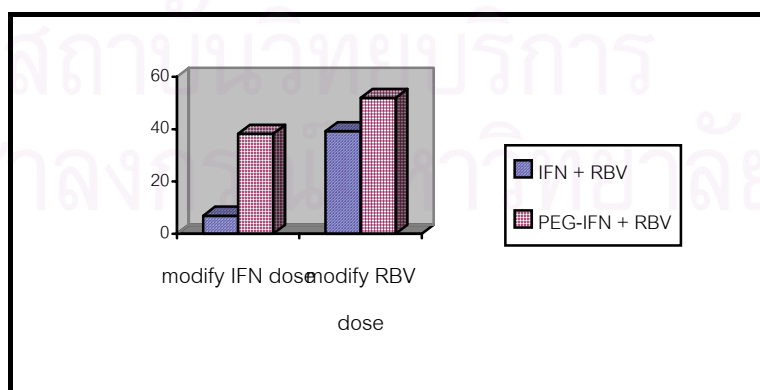
เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square พบว่า อัตราการปรับขนาดยาทั้ง IFN $\alpha$  และ RBV ในกลุ่มศึกษาสูงกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญที่  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.001$  และ  $p = 0.04$  ตามลำดับ)

สำหรับสาเหตุที่ผู้ป่วยต้องหยุดยาก่อนครบกำหนด ทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษานั้น พบว่า ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ เกิดภาวะเลือดจาง, neutropenia หรือ ภาวะเกล็ดเลือดน้อย จึงต้องปรับลดขนาดยาหรือหยุดยาตามเกณฑ์ สาเหตุ

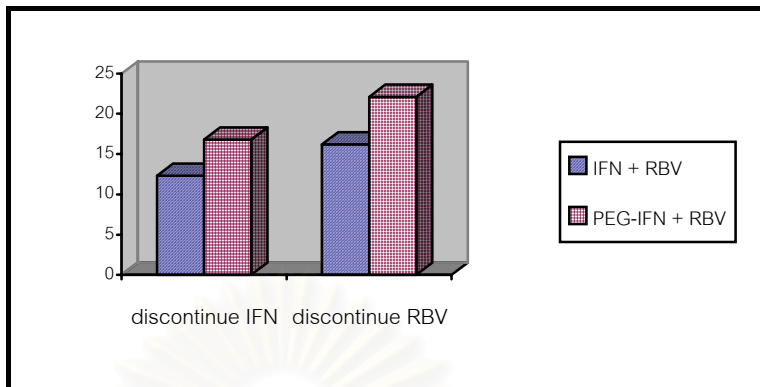
รองลงมา คือ การไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งประเมินจากการที่ผู้ป่วยไม่มี EVR หรือในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 หรือ 6 ที่ได้รับการรักษาถึงสัปดาห์ที่ 24 แล้ว ยังคงตรวจพบเชื้อ HCV ในเลือด จึงพิจารณาให้หยุดการรักษา และสาเหตุอีกสาเหตุหนึ่ง คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น ท้องเสีย อ่อนเพลีย เหนื่อย คลื่นไส้ อาเจียนอย่างรุนแรง เป็นต้น ซึ่งเป็นอาการที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้ แพทย์ผู้ทำการรักษา จึงจำเป็นต้องหยุดให้ยาแก่ผู้ป่วย (ตารางที่ 42)

#### ตารางที่ 42 สัดส่วนผู้ป่วยที่มีการหยุดยา

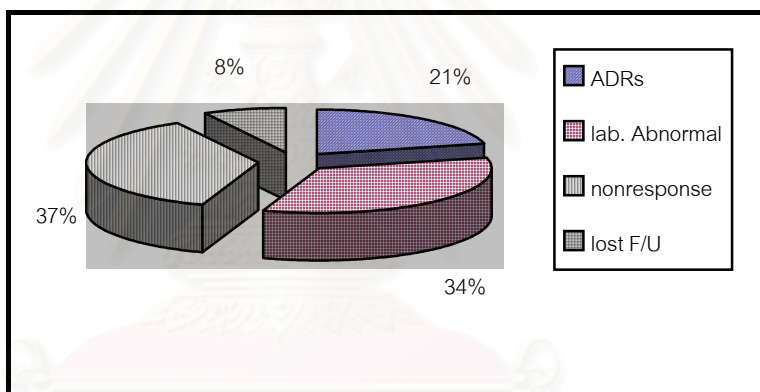
	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)
หยุดยา IFN $\alpha$ , PEG-IFN $\alpha$		
ADRS	4 (3.1)	4 (3.1)
Laboratory abnormality	1 (0.8)	12 (9.2)
Nonresponse	10 (7.7)	4 (3.1)
ไม่มาตรวจตามนัด	1 (0.8)	2 (1.5)
หยุดยา RBV		
ADRS	6 (4.6)	7 (5.3)
Laboratory abnormality	4 (3.1)	16 (12.2)
Nonresponse	10 (7.7)	4 (3.1)
ไม่มาตรวจตามนัด	1 (0.8)	2 (1.5)



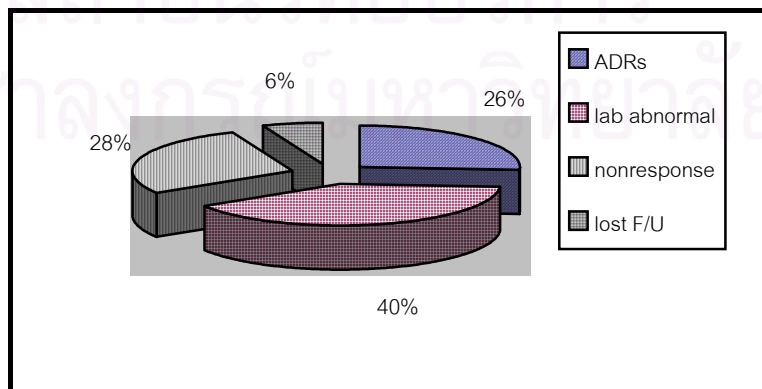
ภาพที่ 28 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการปรับขนาดยา



ภาพที่ 29 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการหยุดใช้ยา



ภาพที่ 30 สาเหตุที่ผู้ป่วยต้องหยุดยา IFNα หรือ PEG-IFNα



ภาพที่ 31 สาเหตุที่ผู้ป่วยต้องหยุดยา RBV

เนื่องจากความผิดปกติต่อระบบเลือด เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย และเป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องหยุดยา จึงมีการนำ erythropoietin มาใช้ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะเลือดจางรุนแรง เพื่อเพิ่มระดับ Hb ของผู้ป่วย รวมทั้งมีการนำ G-CSF มาใช้เพื่อช่วยเพิ่มระดับ ANC ด้วยเช่นกัน เพื่อให้สามารถบริหารยาต่อ และได้รับยาครบทั้งขนาดและระยะเวลาตามกำหนด และเพิ่มโอกาสการมี SVR จากการวิจัยในครั้งนี้นี้ พบมีผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin และ G-CSF 44 ราย และ 5 ราย ตามลำดับ

#### ตารางที่ 43 สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin และ G-CSF

	IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (ร้อยละ)
ได้รับ erythropoietin	15 (11.5)	29 (22.1)
ได้รับ G-CSF	2 (1.5)	3 (2.3)

จากข้อมูลในตารางที่ 43 พบว่า สัดส่วนผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่ได้รับ erythropoietin มากกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะในกลุ่มศึกษามีอัตราการเกิดภาวะเลือดจางมากกว่า และหากพิจารณาตามขนาดยา RBV ที่ผู้ป่วยได้รับ (ตารางที่ 34) ที่ได้กล่าวมาแล้ว พบว่า สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ RBV ในขนาดสูง คือ 1,000 – 1,200 มก./วัน พบในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มศึกษา จึงไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ต้องใช้ยา erythropoietin มากกว่ากลุ่มควบคุม และเมื่อทดสอบทางสถิติโดยใช้ chi-square เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการได้ erythropoietin กับขนาดยา RBV พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.76$ )

#### ตารางที่ 44 ขนาดยา RBV กับการได้รับยา erythropoietin

ขนาดยา RBV (มก./วัน)	ได้รับ erythropoietin (ร้อยละ)	ไม่ได้รับ erythropoietin (ร้อยละ)
$\leq 800$	31 (17.8)	143 (82.2)
1,000	11 (14.3)	66 (85.7)
1,200	2 (20.0)	8 (80.0)

จากข้อมูลในตารางที่ 44 จะเห็นได้ว่า เมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่สูงขึ้น สัดส่วนการได้รับ erythropoietin ไม่ได้เปลี่ยนแปลงตามระดับยา ทั้งนี้ แสดงว่า การได้รับยา erythropoietin ของ

ผู้ป่วยไม่ได้มีสาเหตุจากขนาดยา RBV ที่สูงขึ้น แต่อาจเป็นผลจากเรื่องอื่นๆ เช่น สภาวะโรคของผู้ป่วย หรือ สูตรยาที่ได้รับ เป็นต้น เมื่อทำการทดสอบทางสถิติ โดยใช้ chi-square พบว่า อัตราการได้รับยา erythropoietin ของผู้ป่วยในระดับยา RBV ที่แตกต่างกันนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.76$ )

#### ตารางที่ 45 ระดับการเกิดภาวะเลือดจางในผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin

ระดับ Hb	IFN $\alpha$ + RBV (คน)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (คน)
Hb < 12 ก./ดล.	5	3
Hb < 10 ก./ดล.	7	19
Hb < 8.5 ก./ดล.	3	7

จากข้อมูลในตารางที่ 45 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin ส่วนใหญ่มีระดับ Hb ต่ำกว่า 10 ก./ดล. ซึ่งเป็นระดับที่ต้องปรับลดขนาดยา RBV ลง สำหรับในผู้ป่วยที่มีระดับ Hb < 12 ก./ดล. แต่  $\geq 10$  ก./ดล. นั้น เมื่อติดตามเป็นรายๆ ไป พบว่าส่วนใหญ่มีระดับ Hb อยู่ที่ 10.0 – 10.7 ก./ดล. ทั้งสิ้น 7 ราย มี 1 รายที่มีระดับ Hb เท่ากับ 11.7 ก./ดล. สาเหตุที่แพทย์ให้ erythropoietin ในรายนี้ เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการเพลียมาก และทนอาการข้างเคียงไม่ดีพอ จึงจำเป็นต้องให้ยา

#### ตารางที่ 46 ระดับการเกิด neutropenia ในผู้ป่วยที่ได้รับ GCSF

ระดับ ANC (เซลล์/มคค.)	IFN $\alpha$ + RBV (คน)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (คน)
ANC < 750	1	2
ANC < 500	1	1

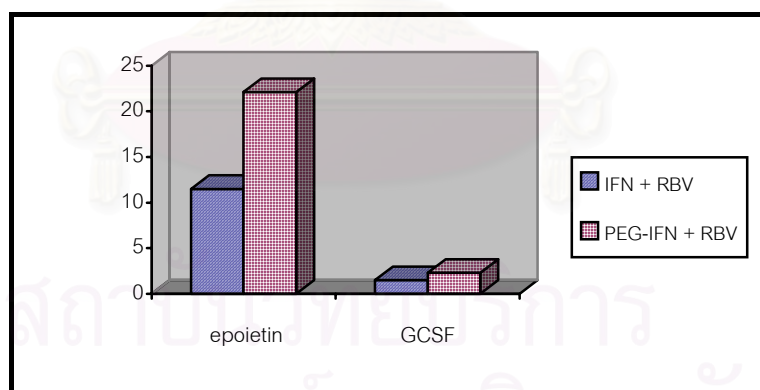
จากข้อมูลในตารางที่ 46 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ GCSF ส่วนใหญ่มีระดับ ANC ต่ำกว่า 750 เซลล์/มคค. ซึ่งเป็นระดับที่ต้องปรับลดขนาดยา IFN $\alpha$  หรือ PEG-IFN $\alpha$  เมื่อติดตามถึงระดับ ANC ต่ำสุดของผู้ป่วยที่ได้รับ GCSF ทุกราย พบว่า มีระดับ ANC อยู่ที่ 338 – 712 เซลล์/มคค. (338, 382, 603, 654 และ 712 เซลล์/มคค.)

#### ตารางที่ 47 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ GCSF แบ่งตาม fibrosis score

	IFN $\alpha$ + RBV (คน)	PEG-IFN $\alpha$ + RBV (คน)
F4	2	2
ไม่มีข้อมูล	0	1

ความจำเป็นที่ผู้ป่วยต้องได้รับ GCSF เกิดจากการมี neutropenia จึงต้องให้ยาเพื่อกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils เพื่อป้องกันการติดเชื้อ ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cirrhosis จะมีการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวและระบบภูมิคุ้มกันต่าง ๆ ได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ cirrhosis ดังนั้น ทำการวิเคราะห์โดยแบ่งตาม fibrosis score พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ GCSF ทั้งหมด 5 ราย มี fibrosis score = F4 จำนวน 4 ราย และไม่มีข้อมูลของ fibrosis score 1 ราย

เมื่อทำการทดสอบหาความสัมพันธ์ของการได้รับ GCSF กับภาวะ cirrhosis พบว่า มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  ( $p = 0.005$ ) ค่า odds ratio = 18.76 (95% CI = 2.05 – 171.80) ดังนั้นจากผลการวิจัยนี้ อาจสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ cirrhosis มีโอกาสที่จะต้องใช้ GCSF มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ cirrhosis 18.76 เท่า



ภาพที่ 32 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin หรือ GCSF

#### 4. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี SVR

เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี SVR ตามที่เคยมีการศึกษาหลายการศึกษาได้วิเคราะห์และรายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ของผู้ป่วย ที่อาจมีผลต่อการตอบสนองต่อการ

รักษานั้น การวิจัยครั้งนี้จึงหาความสัมพันธ์และปัจจัยที่ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษา โดยตัวแปรที่นำไปวิเคราะห์ได้แก่

- เพศ
- อายุ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี และ มากกว่า 40 ปี)
- น้ำหนัก (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 75 กก. และ มากกว่า 75 กก.)
- genotype ที่เป็น (แบ่งเป็น genotype 1 และ genotype อื่นๆ)
- baseline ALT (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 x ULN (120 U/L) และ มากกว่า 3 x ULN)
- baseline viral load (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 800,000 IU/ml และ มากกว่า 800,000 IU/ml)
- ยาที่ได้รับ (PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV และ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV)
- ภาวะ cirrhosis (ไม่มี cirrhosis และ มี cirrhosis)
- การได้รับยาครบอย่างน้อยร้อยละ 80 ของขนาดยาและระยะเวลาที่กำหนด (ครบและไม่ครบ)

เมื่อนำไปวิเคราะห์โดยใช้สถิติ logistic regression วิธี stepwise พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา (มี SVR) ได้แก่

- Genotype ที่เป็น (p = 0.004)
- การได้รับยาครบตามขนาดและเวลาอย่างน้อยร้อยละ 80 (p = 0.001)
- ภาวะ cirrhosis (p = 0.016)

โดยสามารถเขียนสมการหาโอกาสที่จะมีการตอบสนองต่อการรักษาได้ คือ

$$Z = 3.797 - 0.822A - 0.926B - 0.821 C$$

โดยแทนค่า A = 1 เมื่อมี cirrhosis , 2 เมื่อไม่มี cirrhosis

B = 1 เมื่อได้รับยาไม่ถึงร้อยละ 80, 2 เมื่อได้รับยาอย่างน้อยร้อยละ 80

C = 1 เมื่อเป็น genotype 1, 2 เมื่อเป็น genotype อื่นๆ

$$\text{โอกาสที่จะมี SVR (P)} = 1 / (1 + e^Z)$$

สมการที่ได้นี้ มีความน่าเชื่อถือ คือ สามารถทำนายเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นได้ตรงกับที่เกิดจริง (hit rate) ร้อยละ 67.7

พบว่า ในผู้ป่วยที่เป็น genotype 1 มีภาวะ cirrhosis และได้รับยาไม่ถึงร้อยละ 80 ของขนาดและระยะเวลาที่ควรได้รับ จะมีโอกาสมี SVR เพียงร้อยละ 22.7 ส่วนผู้ป่วยที่เป็น genotype อื่นๆ, ไม่มีภาวะ cirrhosis และได้รับยาครบอย่างน้อยร้อยละ 80 ของขนาดและระยะเวลาที่ควรได้รับ จะมีโอกาสมี SVR ร้อยละ 79.3

จากการวิเคราะห์ดังกล่าว เมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ genotype 3 พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษามีเพียงปัจจัยเดียว คือ การมีหรือไม่มีภาวะ cirrhosis ( $p = 0.002$ )

จากการวิจัยครั้งนี้ สรุปได้ว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาได้แก่ ชนิดของ genotype, การได้รับยาครบตามขนาดและระยะเวลาที่ควรได้รับอย่างน้อยร้อยละ 80 และภาวะ cirrhosis โดยผู้ป่วยที่เป็น genotype อื่นที่ไม่ใช่ genotype 1 ได้รับยาครบตามขนาดและระยะเวลา และไม่มีภาวะ cirrhosis จะมีโอกาสตอบสนองต่อการรักษาได้ดี



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากลักษณะการดำเนินโรค เมื่อผู้ป่วยได้รับเชื้อ HCV แล้วจะมีการติดเชื้อเรื้อรังเกิดเป็น CHC ได้ประมาณร้อยละ 80 และเกิดเป็นตับแข็ง และมะเร็งตับได้ในที่สุด การรักษา CHC ในปัจจุบัน แนะนำให้ใช้เป็นยาสูตรผสม โดยเลือกใช้ระหว่าง IFN $\alpha$  หรือ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV จากการศึกษาเรื่องการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พบว่า มีการใช้ยาสูตรผสม PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มากที่สุด จากรายงานการศึกษาในต่างประเทศ พบว่า มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV อย่างไรก็ตาม ยาทั้ง 2 สูตรนี้มีอาการไม่พึงประสงค์มาก รวมทั้ง PEG-IFN $\alpha$  มีราคาแพงกว่า IFN $\alpha$  2-3 เท่า และผู้ป่วยในประเทศไทย เป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ genotype 3 มากกว่า genotype 1 ซึ่งแตกต่างกับในประเทศทางยุโรป และสหรัฐอเมริกา และ genotype 3 เป็น genotype ที่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่า genotype 1 ดังนั้น ในการศึกษาวิจัยนี้ จึงเป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ PEG-IFN $\alpha$  และ IFN $\alpha$  ในผู้ป่วยคนไทยโรค CHC โดยประชากรเป็นผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลรามธิบดี

#### ประสิทธิผลของยา PEG-IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV และ IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV

จากการวิจัยในครั้งนี้ พบว่า ประสิทธิภาพของการใช้ยาโดยวิเคราะห์จาก SVR ของการรักษาทั้ง 2 สูตรไม่แตกต่างกัน เมื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3, 6 และ unclassified genotype (p= 0.72, 0.31 และ 0.90 ตามลำดับ) แต่การใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีประสิทธิผลดีกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 (p=0.04) สำหรับผลการรักษา เปรียบเทียบระหว่างยาทั้ง 2 สูตร เมื่อแบ่งตามระดับ HCV RNA, fibrosis score พบว่าไม่แตกต่างกัน

เมื่อแบ่งตามลักษณะ genotype พิจารณารวมผู้ป่วยทุก genotype สูตร PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีอัตราการมี SVR ร้อยละ 61.1 และ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีอัตราการมี SVR ร้อยละ 60.8 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3, 6 และ unclassified genotype พบว่า

ประสิทธิผลของยาทั้ง 2 สูตรไม่แตกต่างกัน โดยอัตราการมี SVR จากการใช้ยา IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV เท่ากับร้อยละ 70.1, 37.5 และ 88.9 ตามลำดับ และอัตราการมี SVR จากการใช้ยา PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV เท่ากับร้อยละ 64.9, 25.0 และ 25.0 ตามลำดับ

สำหรับผู้ป่วย genotype 1 พบว่า PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีประสิทธิผลดีกว่า IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV โดยอัตราการมี SVR เท่ากับร้อยละ 58.2 และ 38.9 ตามลำดับ

อย่างไรก็ตาม เมื่อดูผลการตอบสนองต่อการรักษา พบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 3, 6 และ unclassified genotype ตอบสนองดีกว่าผู้ป่วยที่เป็น genotype 1 และผู้ป่วยที่ไม่มี cirrhosis จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ามี cirrhosis ดังข้อมูลที่มีการรายงานมาก่อน

### ความปลอดภัยของยา PEG-IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV และ IFN $\alpha$ ร่วมกับ RBV

จากการวิจัยในครั้งนี้ พบว่า การใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมมากกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV โดยเฉพาะการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด โดยทำให้เกิดภาวะเลือดจาง neutropenia และภาวะเกล็ดเลือดน้อยได้มากกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV

1. **ภาวะเลือดจาง** พบว่า PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ทำให้เกิดภาวะเลือดจางได้ร้อยละ 84.7 โดยระดับ Hb ที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ยเท่ากับ  $3.61 \pm 1.32$  ก./ดล. และเกิดภาวะเลือดจางที่ระดับ Hb น้อยกว่า 10 ก./ดล. แต่มากกว่า 8.5 ก./ดล. มากที่สุด คือ ร้อยละ 38.9 ส่วน IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ทำให้เกิดภาวะเลือดจางได้ร้อยละ 69.2 โดยระดับ Hb ที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ยเท่ากับ  $3.24 \pm 1.36$  ก./ดล. และเกิดภาวะเลือดจางที่ระดับ Hb น้อยกว่า 12 ก./ดล. แต่มากกว่า 10 ก./ดล. มากที่สุด คือ ร้อยละ 36.9

2. **neutropenia** พบว่า PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ทำให้เกิด neutropenia ได้ร้อยละ 61.1 และระดับ ANC ที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ยเท่ากับ  $1,849 \pm 1,037$  เซลล์/มคล. และเกิดภาวะ neutropenia ที่ระดับ ANC น้อยกว่า 1,000 เซลล์/มคล. แต่มากกว่า 750 เซลล์/มคล. มากที่สุด คือ ร้อยละ 30.5 ส่วน IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ทำให้เกิด neutropenia ได้ร้อยละ 21.5 และระดับ

ANC ที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ยเท่ากับ  $1,729 \pm 1,200$  เซลล์/มคล. และเกิดภาวะ neutropenia ที่ระดับ ANC น้อยกว่า 750 เซลล์/มคล. แต่มากกว่า 500 เซลล์/มคล. มากที่สุด คือ ร้อยละ 10.8

**3. ภาวะเกล็ดเลือดน้อย** พบว่า PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยได้ร้อยละ 43.5 และระดับเกล็ดเลือดที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ย เท่ากับ  $62,206 \pm 35,755$  เซลล์/มคล. และเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย ที่ระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 80,000 เซลล์/มคล. แต่มากกว่า 50,000 เซลล์/มคล. มากที่สุด คือ ร้อยละ 19.1 ส่วน IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยได้ร้อยละ 20.8 และระดับเกล็ดเลือดที่ลดลงมากที่สุดเฉลี่ยเท่ากับ  $40,903 \pm 38,102$  เซลล์/มคล. และเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย ที่ระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 80,000 เซลล์/มคล. แต่มากกว่า 50,000 เซลล์/มคล. มากที่สุด คือ ร้อยละ 8.5

สำหรับการปรับลดขนาดยาหรือหยุดยา พบว่าการใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีความจำเป็นที่ต้องปรับลดขนาดยา และหยุดยามากกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV เนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว โดยอัตราการปรับยา PEG-IFN $\alpha$  ร้อยละ 38.2 และปรับยา RBV ร้อยละ 51.9 ในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ส่วนในกลุ่มที่ได้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV นั้น มีอัตราการปรับยา IFN ร้อยละ 6.9 และปรับยา RBV ร้อยละ 39.2

อัตราการหยุดยา PEG-IFN $\alpha$  และ IFN $\alpha$  เท่ากับร้อยละ 16.8 และ 12.3 ตามลำดับ ส่วนอัตราการหยุดยา RBV เท่ากับร้อยละ 22.1 และ 16.2 ในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV และ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ตามลำดับ โดยสาเหตุการหยุดยา PEG-IFN $\alpha$  และ RBV ในกลุ่มที่ได้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ร้อยละ 9.2 และ 12.2 ตามลำดับ) และสาเหตุการหยุดยา IFN $\alpha$  และ RBV ในอีกกลุ่มหนึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการไม่ตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 7.7 และ 7.7 ตามลำดับ)

สำหรับการใช้ erythropoietin หรือ G-CSF เมื่อเกิดภาวะเลือดจางหรือ neutropenia นั้น ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ไม่มากนัก โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี cirrhosis จะมีอัตราการใช้ G-CSF มากกว่าผู้ป่วยไม่มี cirrhosis ทั้งนี้ เนื่องจากสภาวะโรคของผู้ป่วยเอง อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้ทั้ง 2 ชนิดนี้ต่อไป เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนมากขึ้น

## ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี SVR

จากการวิจัยในครั้งนี้ พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ genotype ที่เป็น การมีหรือไม่มีภาวะ cirrhosis และการได้รับยาครบตามขนาดและระยะเวลาที่ควรได้รับยาอย่างน้อยร้อยละ 80 โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ไม่ใช่ genotype 1, ไม่มี cirrhosis และได้รับยาครบตามกำหนด จะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า และน่าจะมีโอกาสหายได้ร้อยละ 79.3 อย่างไรก็ตาม โอกาสในการตอบสนองต่อการรักษานี้เป็นการทำนายจากสมการที่ได้จากการวิเคราะห์ทางสถิติ และมีโอกาสตอบได้ถูกร้อยละ 67.7 จากเหตุการณ์จริงเท่านั้น

ดังนั้น จากผลการวิจัยในครั้งนี้ สรุปได้ว่า การใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันกับการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ยกเว้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV genotype 1 และพบว่าการใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV มีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าการใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ดังนั้น ในการพิจารณาให้การรักษา ควรพิจารณาจาก genotype ที่ผู้ป่วยเป็น และสภาวะร่างกายของผู้ป่วย เนื่องจาก หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อยา แล้วจำเป็นต้องหยุดยาและทำให้ลดโอกาสการตอบสนองต่อการรักษา การเลือกใช้ยาสูตรใดสูตรหนึ่ง จึงต้องพิจารณาตามความเหมาะสม และใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดและมีผลเสียต่อผู้ป่วยน้อยที่สุด

## ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการวิจัยในครั้งนี้ เป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ดังนั้น อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์บางชนิด จึงยังต่ำกว่าความเป็นจริง หากต้องการข้อมูลในด้านอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาทั้ง 2 สูตร ควรมีการศึกษาติดตามแบบไปข้างหน้าต่อไป
2. เนื่องจากผลการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ genotype 3 นั้น พบว่า การใช้ IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการใช้ PEG-IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ดังนั้น เพื่อเป็นการลดค่าใช้จ่ายและผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วย การเลือกใช้ยาสูตร IFN $\alpha$  ร่วมกับ RBV ถือเป็นการเลือกใช้ยาที่เหมาะสม และสมเหตุสมผล

3. การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง เป็นการรักษาที่ใช้เวลานาน และต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากยาทั้ง 2 สูตรนี้ มีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มาก ซึ่งหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์แล้ว อาจต้องปรับลดขนาดยาหรือหยุดยา ดังนั้น การให้คำแนะนำผู้ป่วย จึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่ม influenza-like symptoms ซึ่งพบได้มาก และสามารถบรรเทาอาการต่างๆ ให้ดีขึ้นได้ โดยแนะนำในด้านของการฉีดยาในวันหยุด ช่วงเย็นหรือก่อนนอน เพื่อช่วยลดหรือบรรเทาอาการที่จะเกิดขึ้น และส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย หรือการแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากๆ หรือรับประทานยา paracetamol, ibuprofen เพื่อช่วยลดอาการไข้หรืออาการปวดเมื่อยที่เกิดขึ้น เป็นต้น

4. จากผลการตรวจ HCV RNA ในเลือดที่สัปดาห์ที่ 12 หลังจากเริ่มยา ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการพิจารณาว่า ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่นั้น จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ พบว่า ยังขาดข้อมูลในส่วนนี้ ดังนั้น หากมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป จะทำให้ได้ข้อมูลที่มีประโยชน์และมีข้อสรุปมากขึ้น

5. สำหรับผู้ป่วยไทยที่ต้องการทำนายผลการรักษา อาจใช้สมการหาโอกาสที่จะมีการตอบสนองต่อการรักษาได้ คือ โอกาสที่จะมี SVR (P) =  $1 / (1 + e^Z)$  และ  $Z = 3.797 - 0.822A - 0.926B - 0.821 C$  โดยแทนค่า A = 1 เมื่อมี cirrhosis , 2 เมื่อไม่มี cirrhosis

B = 1 เมื่อได้รับยาไม่ถึงร้อยละ 80, 2 เมื่อได้รับยาอย่างน้อยร้อยละ 80

C = 1 เมื่อเป็น genotype 1, 2 เมื่อเป็น genotype อื่นๆ ดังกล่าวมาแล้ว

อย่างไรก็ตาม สมการนี้สามารถทำนายได้ถูกต้องกับเหตุการณ์จริง ร้อยละ 67.7 และยังไม่มีการทดสอบความตรงของสมการ (validation) รวมทั้งหาความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของสมการ ในการทำนายโอกาสการตอบสนองต่อการรักษา จึงควรมีการตรวจสอบต่อไปก่อนที่จะนำไปใช้

## รายการอ้างอิง

1. Davis GL. Chronic hepatitis C and liver transplantation. Rev Gastroentero Disord 4 (2004): 7-17.
2. Crosbie OM, Alexander GJM. Liver transplantation for hepatitis C virus related cirrhosis. Baillière's Clinical Gastroenterology 14(2000): 307-25.
3. Sarbah SA, Younossi ZM. Hepatitis C : an update on the silent epidemic. J Clin Gastroenterol 30 (2000): 125-43.
4. Pradat P, Trépo C. HCV: epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. Baillière's Clinical Gastroenterology 14(2000): 201-10.
5. Songsivilai S, Jinathongthai S, Wongsena W, Tiangpitayakorn C, Dharakul T. High prevalence of hepatitis C infection among blood donors in northeastern Thailand. Am J Trop Med Hyg 57 (1997): 66-9.
6. Leungrojanakul P, Vareesangthip K, Chainuvati T, Murata K, Tsuda F, Tokita H, et al. Hepatitis C virus infection in patients with chronic liver disease or chronic renal failure and blood donors in Thailand. J Med Virol 44 (1994): 287-92.
7. Bernstein D. Hepatitis C: advances in treatment [online]. 2003. Available from: [http://www.medscape.com/viewprogram/712\\_pnt](http://www.medscape.com/viewprogram/712_pnt) [2004, May 3]
8. Kanistanon D, Neelamek M, Dharakul T, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus in different region of Thailand. J Clin Microbiol 35 (1997): 1772-6.
9. Apichartpiyakul C, Chittivudikarn C, Miyajima, et al. Analysis of hepatitis C virus isolates among healthy blood donors and drug addicts in Chiang Mai, Thailand. J Clin Microbiol 32 (1994): 2276-9.
10. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD practice guideline: Diagnosis management and treatment of hepatitis C [online]. 2004. Available from: <http://www.aasld.org/eweb/docs/hepatitisc.pdf> [2004, May 5]
11. VA national hepatitis C program of the public health strategic health care group. VA treatment recommendation (version 5.0) patients with chronic hepatitis C. Federal practitioner supplement 20 (September 2003): 1-33.
12. สมบัติ ตริีประเสริฐสุข, วโรชา มหาชัย. แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังตามข้อมูลเชิงหลักฐาน. ใน วิทยา ศรีดามาและธานินทร์ อินทรกำธรชัย (บรรณาธิการ), Evidence-based clinical practice guideline ทางอายุรกรรม, หน้า 168-178. กรุงเทพมหานคร :

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2546.

13. Poynard T, Ratzu V, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. Bailliere's Clinical Gastroenterology 14 (2000): 211-28.
14. Webster G, Whalley S, Barnes E, Dusheiko G. Hepatitis C and G. In O'Grady JG; Lake JR; and Howdle PD(eds), Comprehensive clinical hepatology, pp. 13.1-13.19. London: Harcourt publisher, 2000.
15. Brau N. Pegylated Interferons and Advances in Therapy for Chronic Hepatitis C [online]. 2002. Available from: [http://www.medscape.com/viewarticle/442365\\_11](http://www.medscape.com/viewarticle/442365_11) [2003, June 6]
16. Foster GR. Pegylated interferon with ribavirin therapy for chronic infection with the hepatitis C virus. Expert Opin Pharmacother [online]. 2003. Available from: <http://ramiro.ashleypub.com/vl=4029309/cl=25/nw=1/rpsv/cw/apl/14656566/html> [2003, June 26]
17. Kozlowski A, Harris JM. Improvements in protein pegylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C. Journal of Controlled Release [online]. 2003. Available from: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=articleURL&\\_udi=b6t3d-435cr3p.html](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=articleURL&_udi=b6t3d-435cr3p.html) [2003, June 26]
18. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Yang-Lai M, et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. J Hepatol 40 (2004): 675-81.
19. Perrillo R, Rothstein KD, Rubin R, Alam I, Imperial J, Harb G, et al. Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2a vs. the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin initial treatment in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 11 (2004): 157-65.
20. Alberti A, Bervegnu L. Management of hepatitis C. J Hepatol 38 (2003): S104-18.
21. Baker DE. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. Rev Gastroenterol Disord 3(2003) : 93-109.
22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl

- J Med 347 (2002) : 975-82.
23. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 358 (2001) : 958-65.
24. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. Hepatology 32 (2000) : 647-53.
25. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 140 (2004) : 346-55.
26. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 133(2000) : 665-75.
27. Buti M, Casado MA. Which is the most cost-effective combination therapy strategy using interferon alpha-2b plus ribavirin for naïve patients with chronic hepatitis C?. Clin Drug Invest 22 (2002) : 31-9.
28. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirin versus interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. Gut 52(2003) : 425-32.
29. Webster G, Barnes E, Brown D and Dusheiko G. HCV genotypes-role in pathogenesis of disease and response to therapy. Baillière's Clinical Gastroenterology 14 (2000) : 229-40.
30. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Wiedenmann B, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. Hepatology 37 (2003) : 600-9.
31. Weich V, Herrmann E, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, et al. gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) is the most reliable predictive single



- parameter for treatment outcome in HCV type 1-infected patients. October 30,2004
32. Yu ML, Dai CY, Chen SC, Lee LP, Huang JF, Lin ZY, et al. A prospective study on treatment of chronic hepatitis C with tailored and extended interferon-alpha regimen according to pretreatment virological factors. Antiviral research 2004.
  33. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallee M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. J Hepatol 40 (2004) : 484-90.
  34. Piratvisuth T, Tanwandee T, Mahachai V, Chutaputti A, Thongsawat S, Khaw-Ean U, et al. The efficacy of peginterferon alfa-2b plus ribavirin combination in Thai patients with chronic hepatitis C. Thai J Gastroenterol 5 (2004) : 2-7.
  35. ศิริธนา อัญญาเสติมาพันธ์. การรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. กรุงเทพมหานคร: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2547. (เอกสารไม่ตีพิมพ์)
  36. Mcgarvey MJ, Houghton M, Weiner AJ. Structure and molecular virology of hepatitis C virus. In Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. Virus hepatitis, 253-70. London: Churchill Livingstone, 1998.
  37. Thomson M, Liang TJ. Molecular biology of hepatitis C virus. In Liang TJ, Hoofnagle JH, eds. Hepatitis C, 1-24. San Diego: Academic Press, 2000.
  38. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 345 (2001): 41-52.
  39. Hsieh TY, Matsumoto M, Chou HC, et al. Hepatitis C virus core protein interacts with heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K. J Biol Chem 273 (1998): 1765-9.
  40. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 282 (1998): 938-41.
  41. Seipp S, Mueller HM, Pfaff E, Stremmel W, Theilmann L, Goeser T. Establishment of persistent hepatitis C virus infection and replication in vitro. J Gen Virol 78 (1997): 2467-76.
  42. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, et al. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp 70) of hepatitis C virus. J Virol 67(1993): 3923-30.

43. Kato N, Lan KH, Ono-Nitra SK, et al. Hepatitis C virus nonstructural region 5A protein is a potent transcriptional activator. J Virol 71 (1997): 8856-9.
44. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. N Engl J Med 334 (1996): 77-81.
45. Herion D, Hoofnagle JH. The interferon sensitivity determining region: all hepatitis C virus isolates are not the same. Hepatology 25 (1997): 769-71.
46. Gale MJr, Kwieciszewski B, Dossett M, et al. Antiapoptotic and oncogenic potentials of hepatitis C virus are linked to interferon resistance by viral repression of the PKR protein kinase. J Virol 73 (1997): 6506-16.
47. Lavanchy D, McMahon B. Worldwide prevalence and prevention of hepatitis C. In Liang TJ, Hoofnagle JH, eds. Hepatitis C, 185-201. San Diego: Academic Press, 2000.
48. Arthur RR, Hassan NF, Abdallah MY, et al. Hepatitis C antibody prevalence in blood donors in different governorates in Egypt. Trans R Soc Trop Med Hyg 91 (1997): 271-4.
49. El-Sayed NM, Gomatos PJ, Rodier GR, et al. Seroprevalence survey of Egyptian tourism workers for hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, and *Treponema pallidum* infections: association of hepatitis C virus infections with specific regions of Egypt. Am J Trop Med Hyg 55 (1996): 179-84.
50. Simmonds P. Hepatitis C virus genotype. In Liang TJ, Hoofnagle JH, eds. Hepatitis C, 53-70. San Diego: Academic Press, 2000.
51. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. JAMA 264(1990): 2231-5.
52. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Hepatology 26(1997): 62S-5S.
53. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion – transmitted viral infections. N Engl J Med 334 (1996): 1685-1690.
54. Tanwandee T, Leungrojanakul P, Chainuvati T, et al. The Natural history of chronic hepatitis C infection in Thai patients. J Gastroenterol Hepatol 14 (1999):

S97(abstract).

55. Moaven LD, Crofts N, Locarnini SA. Hepatitis C virus infection in Victorian injecting drug users in 1971. Med J Aust 158 (1993): 574.
56. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. Hepatology 26 (1997): 1006-11.
57. Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. J Hepatol 24 (1996):129-34.
58. Sun DX, Zhang FG, Geng YQ, et al. Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. Lancet 347 (1996): 541.
59. Tumminelli F, Marcellin P, Rizzo S, et al. Shaving as a potential source of hepatitis C virus infection. Lancet 345 (1995): 658.
60. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. Hepatology 26 (1997): 66S-70S.
61. Semprini A E and Zanetti A R. Hepatitis C and pregnancy. In Liang TJ, Hoofnagle JH, eds. Hepatitis C, 405-414. San Diego: Academic Press 2000.
62. Tanwandee T, Leelarodjalek V, Charatcharoenwitthaya P, Boonyapisit S, Leaungrojanakul P, Manutsathit S, et al. Clinical, biochemical and virological factors for predicting liver histology in patients with chronic hepatitis C. Intern Med J Thai 20 (2004) : 14-20.
63. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 343 (2000): 1666-72.
64. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 343 (2000): 1673-80.
65. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A

- randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 34 (2001): 395-403.
66. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman ML, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. Hepatology 33 (2001): 433-38.
67. Lindsay KL. Introduction to Therapy of Hepatitis C. Hepatology 36(2002) : s114- 20.
68. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. Ann Intern Med 127 (1997): 875-81.
69. Lau DTY, Kleiner DE, Ghany MG, et al. 10-year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. Hepatology 28 (1998): 1121-7.
70. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 124 (2003): 1711-9.
71. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Krami M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon alpha. Gastroenterology 123 (2002): 141-51.
72. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. Hepatology 31 (2001): 997-1004.
73. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. Hepatology 36 (2002): S237-S244.
74. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology 36 (2002): 1273-9.
75. Hoofnagle J. Thrombocytopenia during interferon alpha therapy (abstr). JAMA 266 (1991): 849.

76. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 97 (2002): 2040-5.
77. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, et al. Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. Hepatology 28 (1998) : 1424-9.
78. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha : A review. Am J Psychiatry 157 (2000) : 867-76.
79. Zidar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. Hepatology 31 (2000) : 1207-11.
80. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: A prospective controlled study. Clin Endocrinol 50 (1999) : 503-9.
81. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Manganella G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. Long-term outcome of interferon alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. J Clin Endocrinol Metab 86 (2001) : 1925-9.
82. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, Garcia-Monzon C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. Clin Endocrinol 44 (1996) : 635-42.
83. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, Obata H, Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 89 (1999) : 399-403.
84. Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC, Brown M, Esposito SP, Lobritto SJ, et al. Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. Am J Gastroenterol 97 (2002) : 2432-40.
85. Ogata K, Koga T, Yagawa K. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Chest 106 (1994) : 612-3.

86. Perez-Alvarez R, Perez-Lopez R, Lombrana JL, Rodriguez M, Rodrigo L. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. J Viral Hepat 9 (2002) : 75-9.
87. Hoffmann RM, Jung MC, Motz R, Gossi C, Emslander HP, Zachoval R, et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. J Hepatol 28 (1998) : 1058-63.
88. Karim A, Ahmed S, Khan A, Steinberg H, Mattana J. Interstitial pneumonitis in a patient treated with alpha-interferon and ribavirin for hepatitis C infection. Am J Med Sci 322 (2001): 233-5.
89. Hayasaka S, Fujii M, Yamamoto Y, Noda S, Kurome H, Sasaki M. Retinopathy and subconjunctival haemorrhage in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon alfa. Br J Ophthalmol 79 (1995): 150-2.
90. Jain K, Lam WC, Waheen S, Thai Q, Heathcote J. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. Br J Ophthalmol 85 (2001): 1171-3.
91. Kawano T, Shigehira M, Uto H, Nakama T, Kato J, Hayashi K, et al. Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 91 (1996): 309-13.
92. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2<sup>nd</sup> edition. New Jersey : Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
93. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. Hepatology 24 (1996): 289-93.
94. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for disease control and prevention. MMWR Recomm Rep 47 (1998): 1-39.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

## แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

HN ..... หมายเลขเอกสาร .....

เพศ  ชาย  หญิง สถานภาพ  โสด  สมรส  ม่าย

วันเกิด ...../...../..... อายุ ..... ปี อาชีพ.....

สิทธิในการรักษาพยาบาล

 เบิกราชการ  ประกันสังคม  ประกันสุขภาพ  ชำระเอง  อื่น ๆ

.....

ส่วนสูง ..... ซม. น้ำหนัก ..... กก. BMI = ..... kg/m<sup>2</sup>

ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic hepatitis C .....

โรคประจำตัว  ไม่มี มี  ความดันโลหิตสูง  หัวใจและหลอดเลือด  ไขมันในเลือดสูง โรคต่อมไทรอยด์  เบาหวาน  ประวัติไม่ชัดเจน  อื่นๆ .....

ยาที่ใช้ประจำ.....

.....

.....

.....

ประวัติทางสังคม  ข้อมูลไม่ครบถ้วน ไม่สูบบุหรี่  สูบบุหรี่ วันละ.....มวน ..... ปี ไม่ดื่มสุรา  ดื่มสุรา .....ต่อวัน.....ปี เล็กมา .....เดือนปี ชนิดที่ดื่ม..... ไม่มีประวัติใช้สารเสพติด  ใช้สารเสพติด คือ .....ทาง.....ประวัติการเจ็บป่วยในอดีตเคยได้รับเลือดหรือไม่  ไม่ได้รับ  ได้รับ ปี..... เนื่องจาก .....ประวัติญาติในครอบครัวเป็นโรคตับ  ไม่มี  มี โรค .....ประวัติการทำฟัน  ไม่มีข้อมูล  อื่นๆ .....ประวัติการผ่าตัด  มีการผ่าตัด  ไม่มีประวัติสาเหตุการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากการรับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด  ใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน  รอยสัก อื่นๆ .....  ไม่ทราบสาเหตุ



ประวัติการเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบซี

อายุที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี .....

ผลการตรวจ ultrasound วันที่...../...../.....

ผลการตรวจ liver biopsy วันที่ ...../...../.....

ไม่ทำ

ไม่ทำ แต่มีการวินิจฉัยว่าเป็น cirrhosis วันที่...../...../..... โดย.....

ทำ ..... score .....

ผลการตรวจพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ วันที่ ...../...../.....

AST .....ALT

.....genotype.....

baseline HCV RNA .....

อื่นๆ.....

การรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบซี

เริ่มใช้ยารักษา CHC วันที่ .....

PEG-IFN $\alpha$ -2a  180 มคก./สัปดาห์  ขนาด.....

PEG-IFN $\alpha$ -2b  ขนาด .....(..... มคก./สัปดาห์)

IFN $\alpha$   3 ล้านยูนิต 3 ครั้ง/สัปดาห์  ขนาด.....

Ribavirin  800 มก./วัน  1,000 มก./วัน  1,200 มก./วัน  อื่นๆ.....

ยาอื่นๆ  vitamin C  vitamin E  Zbec  Sylimarin

อื่นๆ .....

ประสิทธิผลในการใช้ยา

HCV RNA ที่เวลาสิ้นสุดการรักษา .....

มี ETR  ไม่มี ETR

HCV RNA ที่เวลา 6 เดือนหลังหยุดการรักษา .....

มี SVR  ไม่มี SVR





ภาวะโลหิตจาง (anemia)

 ไม่เกิด  เกิด

	baseline						
Hb							
Hct							
Dose RBV							
Dose epoietin							

ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophils ต่ำ (neutropenia)

 ไม่เกิด  เกิด

	baseline						
WBC							
PMN							
ANC							
Dose IFN							
Dose G-CSF							

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

 ไม่เกิด  เกิด

	baseline						
Platelet							
Dose IFN							
Dose G-CSF							



## ภาคผนวก ง

ข้อมูลของผู้ป่วยแยกตามโรงพยาบาลที่มารับการรักษา ประกอบด้วย

- ตารางที่ 48 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
 ตารางที่ 49 การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
 ตารางที่ 50 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
 ตารางที่ 51 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลศิริราช  
 ตารางที่ 52 การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลศิริราช  
 ตารางที่ 53 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลศิริราช  
 ตารางที่ 54 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลรามธิบดี  
 ตารางที่ 55 การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลรามธิบดี  
 ตารางที่ 56 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลรามธิบดี

สถาบันวิทยบริการ  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 48 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
เพศชาย : หญิง (ร้อยละ)	12 : 8 (60.0 : 40.0)	9 : 16(36.0 : 64.0)	0.11
อายุ (ปี)	49.05 $\pm$ 9.01	52.28 $\pm$ 10.27	0.28
น้ำหนัก (กก.)	64.32 $\pm$ 11.08	63.69 $\pm$ 11.10	0.85
ALT (U/L)	157.25 $\pm$ 113.48	126.65 $\pm$ 76.36	0.30
Hb (ก./ดล.)	14.33 $\pm$ 1.70	13.83 $\pm$ 1.13	0.31
ANC (เซลล์/มคด.)	3,012 $\pm$ 941	2,526 $\pm$ 1487	0.33
เกล็ดเลือด (เซลล์/มคด.)	141,764 $\pm$ 59,991	178,450 $\pm$ 59,152	0.70
HCV RNA (ร้อยละ)			
$\leq$ 800,000 IU/ml	6 (30.0)	11 (44.0)	0.34
$>$ 800,000 IU/ml	10 (50.0)	8 (32.0)	0.22
ไม่มีข้อมูล	4 (20.0)	6 (24.0)	0.52
HCV genotype (ร้อยละ)			
1	5 (25.0)	13 (52.0)	0.07
3	12 (60.0)	12 (48.0)	0.42
6	3 (15.0)	0 (0)	0.08
ระดับ fibrosis score (ร้อยละ)			
F0 – F1	4 (20.0)	6 (24.0)	0.52
F2 – F3	4 (20.0)	8 (32.0)	0.37
F4	6 (30.0)	3 (12.0)	0.13
ไม่มีข้อมูล	6 (30.0)	8 (32.0)	0.89

ตารางที่ 49 การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
HCV genotype			
All genotype	7/20 (35.0)	12/25 (48.0)	0.44
Genotype 1	1/5 (20.0)	6/13 (46.2)	0.32
Genotype 3	6/12 (50.0)	6/12 (50.0)	1.0
Genotype 6	0/3 (0)	0/0 (0)	-
Baseline HCV RNA			
$\leq$ 800,000 IU/ml	4/6 (66.7)	4/11 (36.4)	0.25
> 800,000 IU/ml	2/10 (20.0)	4/8 (50.0)	0.20
Genotype and baseline HCV RNA			
Genotype 1			
$\leq$ 800,000 IU/ml	1/1 (100.0)	1/4 (25.0)	0.40
> 800,000 IU/ml	0/3 (0)	2/5 (20.0)	0.36
Genotype 3			
$\leq$ 800,000 IU/ml	3/4 (75.0)	3/7 (42.9)	0.39
> 800,000 IU/ml	2/6 (33.3)	2/3 (66.7)	0.41
Histological diagnosis			
F0 – F1	2/2 (100.0)	3/4 (75.0)	0.67
F2 – F3	1/1 (100.0)	0/3 (0)	0.25
F4	1/4 (25.0)	1/2 (50.0)	0.60

ตารางที่ 50 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

	IFN $\alpha$ + RBV <sup>a</sup>	PEG-IFN $\alpha$ + RBV <sup>b</sup>	P value
Anemia			
Hb < 12 ก./ดล.	2 (10.0)	5 (20.0)	
Hb < 10 ก./ดล.	3 (15.0)	4 (16.0)	
Hb < 8.5 ก./ดล.	0 (0)	1 (4.0)	
Hb ที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	2.40 $\pm$ 1.78	3.14 $\pm$ 0.62	0.26
Neutropenia			
ANC < 1,000 เซลล์/มคค.	3 (15.0)	3 (12.0)	
ANC < 750 เซลล์/มคค.	1 (5.0)	1 (4.0)	
ANC < 500 เซลล์/มคค.	0 (0)	2 (8.0)	
ANC ที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	1,482 $\pm$ 817	1,751 $\pm$ 1,624	0.63
Thrombocytopenia			
เกล็ดเลือด < 100,000 เซลล์/มคค.	1 (5.0)	3 (12.0)	
เกล็ดเลือด < 80,000 เซลล์/มคค.	0 (0)	1 (4.0)	
เกล็ดเลือด < 50,000 เซลล์/มคค.	2 (10.0)	1 (4.0)	
เกล็ดเลือดที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	16,600 $\pm$ 12,703	51,083 $\pm$ 22,178	< 0.001

a : คัดจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา IFN $\alpha$  + RBV ทั้งสิ้น 20 ราย

b : คัดจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  + RBV ทั้งสิ้น 25 ราย



ตารางที่ 51 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลศิริราช

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
เพศชาย : หญิง (ร้อยละ)	55: 41 (57.3: 42.7)	41: 28 (59.4 : 40.6)	0.78
อายุ (ปี)	46.29 $\pm$ 10.08	47.32 $\pm$ 11.67	0.55
น้ำหนัก (กก.)	65.52 $\pm$ 12.52	64.46 $\pm$ 11.34	0.58
ALT (U/L)	151.68 $\pm$ 84.06	129.73 $\pm$ 72.78	0.09
Hb (ก./ดล.)	14.09 $\pm$ 1.43	13.82 $\pm$ 1.57	0.26
ANC (เซลล์/มคด.)	3,364 $\pm$ 1,535	2,880 $\pm$ 1,121	0.028
เกล็ดเลือด (เซลล์/มคด.)	192,617 $\pm$ 72,870	171,434 $\pm$ 54,215	0.043
HCV RNA (ร้อยละ)			
$\leq$ 800,000 IU/ml	67 (69.8)	43 (62.3)	0.32
$>$ 800,000 IU/ml	20 (20.8)	25 (36.2)	0.028
ไม่มีข้อมูล	9 (9.4)	1 (1.5)	0.032
HCV genotype (ร้อยละ)			
1	23 (24.0)	27 (39.1)	0.036
3	60 (62.5)	37 (53.6)	0.25
6	5 (5.2)	4 (5.8)	0.57
unclassified	8 (8.3)	1 (1.5)	0.052
ระดับ fibrosis score (ร้อยละ)			
F0 – F1	46 (47.9)	32 (46.4)	0.84
F2 – F3	20 (20.8)	11 (15.9)	0.43
F4	16 (16.7)	12 (17.4)	0.90
ไม่มีข้อมูล	14 (14.6)	14 (20.3)	0.34

ตารางที่ 52 การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลศิริราช

	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
HCV genotype			
All genotype	63/96 (65.6)	48/69 (69.6)	0.60
Genotype 1	10/23 (43.5)	18/27 (66.7)	0.10
Genotype 3	43/60 (71.7)	28/37 (75.7)	0.67
Genotype 6	3/5 (60.0)	1/4 (25.0)	0.36
Unclassified	7/8 (87.5)	1/1 (100.0)	0.89
Baseline HCV RNA			
≤ 800,000 IU/ml	46/67 (68.60)	32/43 (74.4)	0.52
> 800,000 IU/ml	13/20 (65.0)	15/25 (60.0)	0.73
Genotype and baseline HCV RNA			
Genotype 1			
≤ 800,000 IU/ml	7/14 (50.0)	12/17 (70.6)	0.24
> 800,000 IU/ml	2/5 (40.0)	5/9 (55.6)	0.50
Genotype 3			
≤ 800,000 IU/ml	30/42 (71.4)	19/24 (79.2)	0.49
> 800,000 IU/ml	11/14 (78.6)	9/13 (69.2)	0.45
Histological diagnosis			
F0 – F1	28/30 (93.3)	14/14 (100.0)	0.46
F2 – F3	7/11 (63.6)	6/7 (85.7)	0.32
F4	3/12 (25.0)	6/10 (60.0)	0.11

ตารางที่ 53 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลศิริราช

	IFN $\alpha$ + RBV <sup>a</sup>	PEG-IFN $\alpha$ + RBV <sup>b</sup>	P value
Anemia			
Hb < 12 ก./ดล.	38 (39.6)	26 (37.7)	
Hb < 10 ก./ดล.	31 (32.3)	26 (37.7)	
Hb < 8.5 ก./ดล.	3 (3.1)	9 (13.0)	
Hb ที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	3.38 $\pm$ 1.29	3.68 $\pm$ 1.41	0.15
Neutropenia			
ANC < 1,000 เซลล์/มคล.	6 (6.2)	24 (34.8)	
ANC < 750 เซลล์/มคล.	11 (11.4)	16 (23.2)	
ANC < 500 เซลล์/มคล.	3 (3.1)	3 (4.3)	
ANC ที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	1,812 $\pm$ 1,286	1,883 $\pm$ 1,010	0.70
Thrombocytopenia			
เกล็ดเลือด < 100,000 เซลล์/มคล.	6 (6.2)	7 (10.1)	
เกล็ดเลือด < 80,000 เซลล์/มคล.	9 (9.4)	19 (27.5)	
เกล็ดเลือด < 50,000 เซลล์/มคล.	3 (3.1)	6 (8.7)	
เกล็ดเลือด < 25,000 เซลล์/มคล.	1 (1.0)	0 (0)	
เกล็ดเลือดที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	45,053 $\pm$ 40,075	62,594 $\pm$ 35,278	0.004

a : คิดจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา IFN $\alpha$  + RBV ทั้งสิ้น 96 ราย

b : คิดจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  + RBV ทั้งสิ้น 69 ราย

ตารางที่ 54 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามยาที่ได้รับ ณ โรงพยาบาลรามมาธิบัติ

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
เพศชาย : หญิง (ร้อยละ)	6:8 (42.9 : 57.1)	16 : 21 (43.2: 56.8)	0.98
อายุ (ปี)	45.07 $\pm$ 10.76	49.14 $\pm$ 9.87	0.21
น้ำหนัก (กก.)	59.56 $\pm$ 10.04	65.17 $\pm$ 10.53	0.09
ALT (U/L)	197.93 $\pm$ 212.14	149.61 $\pm$ 71.62	0.23
Hb (ก./ดล.)	13.52 $\pm$ 1.39	13.71 $\pm$ 1.94	0.74
ANC (เซลล์/มคล.)	2,877 $\pm$ 551	2,845 $\pm$ 1,158	0.92
เกล็ดเลือด (เซลล์/มคล.)	183,923 $\pm$ 43,809	177,054 $\pm$ 64,038	0.72
HCV RNA (ร้อยละ)			
$\leq$ 800,000 IU/ml	7	19	0.93
$>$ 800,000 IU/ml	6	16	0.98
ไม่มีข้อมูล	1	2	0.63
HCV genotype (ร้อยละ)			
1	8	15	0.29
3	5	22	0.13
unclassified	1	0	0.28
ระดับ fibrosis score (ร้อยละ)			
F0 – F1	7	16	0.67
F2 – F3	2	10	0.29
F4	5	7	0.18
ไม่มีข้อมูล	0	4	0.26

ตารางที่ 55 การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลรามมาธิบัติ

	IFN $\alpha$ + RBV	PEG-IFN $\alpha$ + RBV	P value
HCV genotype			
All genotype	9/14 (64.3)	20/37 (54.0)	0.51
Genotype 1	3/8 (37.5)	8/15 (53.3)	0.39
Genotype 3	5/5 (100.0)	12/22 (54.5)	0.08
Unclassified	1/1 (100.0)	0	-
Baseline HCV RNA			
$\leq$ 800,000 IU/ml	4/7 (57.1)	11/19 (57.9)	0.67
$>$ 800,000 IU/ml	5/6 (83.3)	7/16 (43.8)	0.12
Genotype and baseline HCV RNA			
Genotype 1			
$\leq$ 800,000 IU/ml	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	0.79
$>$ 800,000 IU/ml	2/3 (66.7)	6/10 (60.0)	0.68
Genotype 3			
$\leq$ 800,000 IU/ml	3/3 (100.0)	10/15 (66.7)	0.35
$>$ 800,000 IU/ml	2/2 (100.0)	1/6 (16.7)	0.11
Histological diagnosis			
F0 – F1	5/7 (71.4)	7/16 (43.8)	0.22
F2 – F3	2/2 (100.0)	8/10 (80.0)	0.68
F4	2/5 (40.0)	4/7 (57.1)	0.50

ตารางที่ 56 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลรามมาธิบดี

	IFN $\alpha$ + RBV <sup>a</sup>	PEG-IFN $\alpha$ + RBV <sup>b</sup>	P value
Anemia			
Hb < 12 ก./ดล.	5 (35.7)	10 (27.0)	
Hb < 10 ก./ดล.	4 (28.6)	15 (40.5)	
Hb < 8.5 ก./ดล.	0 (0)	5 (13.5)	
Hb ที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	2.95 $\pm$ 1.28	3.55 $\pm$ 1.36	0.17
Neutropenia			
ANC < 1,000 เซลล์/มคล.	1 (7.1)	9 (24.3)	
ANC < 750 เซลล์/มคล.	1 (7.1)	10 (27.0)	
ANC < 500 เซลล์/มคล.	0 (0)	5 (13.5)	
ANC ที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	1,368 $\pm$ 882	1,945 $\pm$ 869	0.046
Thrombocytopenia			
เกล็ดเลือด < 100,000 เซลล์/มคล.	1 (7.1)	6 (16.2)	
เกล็ดเลือด < 80,000 เซลล์/มคล.	2 (14.3)	4 (10.8)	
เกล็ดเลือด < 50,000 เซลล์/มคล.	0 (0)	4 (10.8)	
เกล็ดเลือดที่ลดลงเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	27,384 $\pm$ 27,590	65,027 $\pm$ 41,074	0.004

a : คิดจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา IFN $\alpha$  + RBV ทั้งหมด 14 ราย

b : คิดจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา PEG-IFN $\alpha$  + RBV ทั้งหมด 37 ราย

## ภาคผนวก จ

## ข้อมูลยาที่ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

ประกอบด้วย

1. อินเตอร์เฟอรอน อัลฟาและเพกอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา
2. ไรบาไวริน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## อินเตอร์เฟอรอน อัลฟาและเพกอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา

อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา (IFN $\alpha$ ) แบ่งได้เป็นหลายชนิด เช่น อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา-2เอ (IFN $\alpha$ -2a), อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา-2บี (IFN $\alpha$ -2b), อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา-2ซี (IFN $\alpha$ -2c) เป็นต้น ในที่นี้จะขกกล่าวถึงเฉพาะ IFN $\alpha$ -2a และ IFN $\alpha$ -2b เท่านั้น โดยที่ IFN $\alpha$  ทั้ง 2 ชนิดนี้ มีความแตกต่างกันในด้านของโครงสร้าง คือ ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 23 โดยเป็น lysine และ arginine สำหรับ IFN $\alpha$ -2a และ IFN $\alpha$ -2b ตามลำดับ

Pegylation เป็นกระบวนการนำ PEG (polyethylene glycol) ซึ่งเป็น inert molecule และไม่มี intrinsic toxicity มาจับกับ IFN $\alpha$  จะทำให้ได้สารที่มีขนาดใหญ่ขึ้น การละลายมากขึ้น ลด antigenicity ของยา ลด proteolysis ลดการขับยาออกทางไต ทำให้ IFN $\alpha$  อยู่ในร่างกายได้นานขึ้น โดยที่

PEG-IFN $\alpha$ -2a เป็นการนำ PEG ชนิด branch-chain ขนาด 40 กิโลดาลตันมาจับกับ IFN $\alpha$  โดยใช้ amide bond ส่วนใหญ่จะกระจายอยู่ในพลาสมาและมี Vd ประมาณ 8 ลิตร ดังนั้นการให้ยาจะไม่ขึ้นกับน้ำหนักผู้ป่วย โดยจะให้ในขนาด 180 มคก./สัปดาห์ PEG-IFN $\alpha$ -2a จะอยู่ในรูปสารละลายและเก็บในตู้เย็น (ที่อุณหภูมิ 4 °c) การขจัดยาส่วนใหญ่จะผ่านทาง hepatic metabolism

PEG-IFN $\alpha$ -2b เป็นการนำ PEG ที่เป็นเส้นตรงขนาด 12 กิโลดาลตันมาจับกับ IFN $\alpha$  โดยใช้ ester bond มี volume of distribution (Vd) ประมาณ 20 ลิตร และระดับยาในพลาสมาขึ้นกับน้ำหนักตัว จึงต้องให้ยาโดยปรับตามน้ำหนักตัวผู้ป่วย โดยจะใช้ในขนาด 1.0 – 1.5 มคก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. สัปดาห์ละครั้ง PEG-IFN $\alpha$ -2b จะอยู่ในรูป lyophilized powder, reconstitute solution (ผสมกับ sterile water เวลาบริหารยา) และเก็บในตู้เย็น

### กลไกการออกฤทธิ์

IFN $\alpha$  มีฤทธิ์ยับยั้งไวรัส (antiviral effects) ซึ่งสามารถยับยั้งกระบวนการจำลองแบบไวรัส (viral replication) และมีฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory effects) ซึ่งเป็นผลจากการจับกับตัวรับบนเซลล์



### Antiviral effects

IFN $\alpha$  ออกฤทธิ์โดยเหนี่ยวนำ transcription ของยีนต่างๆ รวมทั้ง double-stranded RNA-activated protein kinase (PKR), 2',5'-oligoadenylate synthetase (2',5'-OAS) และ เอนไซม์อื่นๆ ซึ่งมีผลยับยั้งการสร้างไวรัสใหม่ในเซลล์ที่ติดเชื้อ

### Immunomodulatory effects

IFN $\alpha$  กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย รวมถึงกระตุ้น macrophages, natural killer cells และ cytotoxic T lymphocytes และกระตุ้นการสร้าง antibody ต่อไวรัส เป็นผลให้เพิ่มการตอบสนองของทางระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์ที่ติดเชื้อ ทำให้มีการกำจัด HCV RNA ฤทธิ์อื่นๆ

IFN $\alpha$  มี antiproliferative activity ต่อ human tumor cells ทั้งใน in vitro และ in vivo IFN มีฤทธิ์ลด transforming growth factor-  $\beta$ 1(TGF-  $\beta$ 1) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ extracellular matrix มากขึ้น ทำให้เกิดเป็น fibrosis และพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับ IFN $\alpha$  นั้น จะมีระดับของ procollagen type III aminoterminal propeptide (PIIINP) และ laminin P1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline ซึ่ง PIIINP และ laminin P1 ถือเป็น markers ของ liver fibroplasia

### เภสัชจลนศาสตร์

Parameter	IFN $\alpha$	PEG-IFN $\alpha$ -2a	PEG-IFN $\alpha$ -2b
Absorption half-life (ชั่วโมง)	2.3	50	4.6
Vd (ลิตร)	70-98	6-14	70*
Tmax (ชั่วโมง)	3-8	72-96	15-44
Elimination half-life (ชั่วโมง)	3-5	77	40
Clearance (มล./ชั่วโมง)	11,800-16,170	80**	1540

หมายเหตุ : \* Vd เท่ากับ 0.99 ลิตร/กก. คิดจากผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กก.

\*\* clearance เท่ากับ 22 มล./ชั่วโมง/กก. คิดจากผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กก.

### อาการไม่พึงประสงค์

ส่วนใหญ่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอาการปวดศีรษะ และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมาก ( $\geq$  ร้อยละ 10 ของผู้ป่วย) ได้แก่ อ่อนเพลีย เกร็ง (rigors) ไข้ ซึมเศร้า ปวดข้อ คลื่นไส้ ผม่วง ปวดกระดูก และกล้ามเนื้อ หงุดหงิด อาการคล้ายไข้หวัด นอนไม่หลับ ท้องเดิน ปวดท้อง เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ภาวะวุ่นวาย มึนงง และเป็นไตแข็งบริเวณที่ฉีด

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ( $\geq$  ร้อยละ 2 ของผู้ป่วย) ได้แก่ อาการคัน ผิวแห้ง อ่อนเปลี้ย เหงื่อออกมาก นิ่วไต ปวดศีรษะ อาเจียน ปากแห้ง อารมณ์แปรปรวน ภาวะสับสน หายใจติดขัด ต่อมไทรอยด์ผิดปกติ เจ็บหน้าอก ไอ ตาพร่า กล้ามเนื้อเกร็งกระดูก สับสน เปลือกตาอักเสบ คัดจมูก ท้องผูก วิงเวียน เลือดประจำเดือนมามากกว่าปกติ และความผิดปกติในรอบประจำเดือน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย ได้แก่ ความคิดฆ่าตัวตาย และความพยายามฆ่าตัวตาย

### ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีประวัติแพ้ IFN $\alpha$  หรือส่วนประกอบใดๆ ในตำรับยา, ผู้ที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disorders), ผู้ที่มีภาวะทางจิตผิดปกติรุนแรงหรือเป็นโรคจิตรุนแรง, ผู้ที่ต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการใช้ยา, ผู้ที่เป็นโรคตับที่ไม่สามารถฟื้นตัวได้ (decompensated liver disease)

### ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ก่อนใช้ยา ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจเลือด ตรวจค่าทางชีวเคมีและภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์ และทำการตรวจซ้ำเป็นระยะ ในระหว่างการให้ ยา ค่าเริ่มต้นควรเป็นดังนี้

- เกล็ดเลือด  $\geq$  100,000 เซลล์/มคล.
- เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (ANC)  $\geq$  1,500 เซลล์/มคล.
- ระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) อยู่ในช่วงปกติ

### การใช้ในหญิงตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร

เนื่องจากไม่มีรายงานการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ จึงไม่ควรใช้ IFN $\alpha$  ในระหว่างตั้งครรภ์ และการใช้ IFN $\alpha$  ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ควรทำการคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัด

## ไรบาไวรีน

ไรบาไวรีน (Ribavirin : 1- $\beta$ -D-ribofuranoxyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide) เป็น purine nucleoside analog โดย RBV ยับยั้งกระบวนการถ่ายแบบไวรัส ได้ทั้ง RNA และ DNA virus

### กลไกการออกฤทธิ์

ฤทธิ์ต้านไวรัสของ RBV นั้น ยังไม่ชัดเจน แต่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณนิวคลีโอไทด์ในเซลล์ (cellular nucleotide pools) และการยับยั้งการสังเคราะห์ viral messenger RNA โดย RBV จะเปลี่ยนเป็น RBV mono-, di-, และ triphosphate โดยเอนไซม์ของ host cell

RBV monophosphate จะยับยั้ง cellular inosine-5'-phosphate dehydrogenase และรบกวนการสังเคราะห์ guanosine triphosphate (GTP) และ nucleic acid ส่วน RBV triphosphate จะยับยั้ง GTP-dependent 5'-capping ของ viral messenger RNA ดังนั้นส่งผลยับยั้งการสร้างไวรัสใหม่

### เภสัชจลนศาสตร์

RBV ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว และมีค่าชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ประมาณร้อยละ 50 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ความเข้มข้นของ RBV ในพลาสมาขึ้นถึงระดับสูงสุดใน 1-2 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ

RBV กระจายไปทั่วร่างกาย รวมทั้งในเซลล์เม็ดเลือดแดงและในน้ำไขสันหลังและสมอง (cerebrospinal fluid) เซลล์เม็ดเลือดแดงจะรับเอายาเข้าสู่เซลล์อย่างรวดเร็ว และความเข้มข้นของ RBV จะเพิ่มขึ้นอยู่นาน ภายหลังจากที่ระดับยาในพลาสมาลดลงใกล้ศูนย์

การขจัดยาส่วนใหญ่จะผ่านทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง และรูป metabolite หลัก คือ 1,2,4 triazole-3-carboxamide ในผู้ที่มีการทำงานของไตและตับปกติ ยาในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงจะมีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาระหว่าง 18-164 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของ RBV ในผู้ที่ไตและตับทำงานผิดปกติเท่ากับ 173 และ 143 ชั่วโมง ตามลำดับ การขจัดยาในพลาสมารวมของ RBV ลดลงประมาณ 3 เท่าในผู้ที่ไตทำงานผิดปกติ (creatinine clearance 20-30 มล./นาที) ในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะถึงระดับคงที่ได้ภายใน 4 สัปดาห์ เมื่อให้ยาซ้ำโดยการรับประทาน

## อาการไม่พึงประสงค์

ส่วนใหญ่เป็นแบบไม่รุนแรงและปานกลาง ชนิด และความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์สอดคล้องกับการใช้ร่วมกับอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา และพบการแตกของเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นพิษที่เกิดจากการใช้ RBV โดยพบว่า RBV ทำให้ Hb ลดลงมากกว่า 2 g/dl, 3 g/dl และ 4 g/dl ได้ร้อยละ 31, 27 และ 16 ตามลำดับ ซึ่งมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ที่มีระดับ Hb ต่ำกว่า 10 g/dl สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวโดยปรับลดขนาดยาหรือหยุดยาตามเกณฑ์การรักษา

## ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา RBV ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจชนิดที่รุนแรงมาก่อน รวมถึง unstable และ uncontrolled ในช่วง 6 เดือนก่อนใช้ยา ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีโรคหรือความผิดปกติของ Hb ในเลือด เช่น thalassemia, sickle cell anemia

## ข้อควรระวัง

การใช้ RBV ใดๆ ในการรักษา CHC จะไม่มีประสิทธิผล ดังนั้นไม่ควรให้ยา RBV เพียงอย่างเดียวในการรักษา CHC

## ความเสี่ยงของการเกิดทารกวิรูป

### ผู้ป่วยหญิง

ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ และการรักษาจะเริ่มต้นได้เมื่อมีการตรวจแล้วว่าไม่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น หญิงที่สามารถตั้งครรภ์ต้องใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาและในระหว่าง 6 เดือนภายหลังการรักษาสิ้นสุดลง (15 เท่าของค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา RBV) การตรวจการตั้งครรภ์ทุกเดือนเป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องทำในระหว่างการรักษา หากมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำถึงความเสี่ยงของการเกิดทารกวิรูปที่จะเกิดขึ้นอันเป็นผลมาจาก RBV

### ผู้ป่วยชาย

RBV สะสมอยู่ในเซลล์และถูกกำจัดออกจากร่างกายช้ามาก ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า RBV ที่สะสมอยู่ใน sperm จะมีผลทำให้เกิดทารกวิรูปกับไข่ที่ได้รับการผสมหรือไม่ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า RBV ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกับ sperm ในขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาที่ใช้ในทางคลินิก ผู้ป่วยชายควรได้รับคำแนะนำถึงวิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการให้ยา และในระหว่าง 6 เดือนที่การรักษาสิ้นสุดลง

### ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรมีการทำการทดสอบทางโลหิตวิทยา โดยตรวจนับเม็ดเลือด ระดับฮีโมโกลบิน ซีรั่มครีเอตินีน และการทำงานของตับ กับผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มการรักษา โดยค่าเริ่มต้นควรเป็นดังนี้

- Hb  $\geq$  12 ก./ดล. ในผู้ป่วยหญิง และ  $\geq$  13 ก./ดล. ในผู้ป่วยชาย
- เกล็ดเลือด  $\geq$  100,000 เซลล์/มคล.
- ANC  $\geq$  1,500 เซลล์/มคล.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวศิริณา อัญญาสิมาพันธ์ เกิดเมื่อวันที่ 8 กรกฎาคม พ.ศ. 2520 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษตรศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2541 รับราชการสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ตำแหน่งหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรมชุมชน โรงพยาบาลศรีสมเด็จ จังหวัดร้อยเอ็ด พ.ศ. 2542 ตำแหน่งเภสัชกร 4 โรงพยาบาลเกษตรวิสัย จังหวัดร้อยเอ็ด พ.ศ.2543 และตำแหน่งเภสัชกร 4 โรงพยาบาลศูนย์สระบุรี จังหวัดสระบุรี พ.ศ. 2545 จนถึงปัจจุบัน เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2546



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย