

โรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง: ความรู้พื้นฐาน ยา และแนวทางการรักษา

สมหวัง จรรยาขันติกุล

Received: 19 October 2015

Accepted: 11 November 2015

บทคัดย่อ

โรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังเป็นปัญหาสำคัญโรคหนึ่งทางสาธารณสุข ทั้งนี้เนื่องจากยังไม่มีวัคซีนสำหรับใช้ในการป้องกันโรค และในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแล้วหากไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยอาจเกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับได้ ยาที่ใช้เป็นมาตรฐานในการรักษา (peginterferon- α ร่วมกับ ribavirin) มีการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลและผู้ป่วยจำนวนมากจำเป็นต้องยุติการใช้ยาเนื่องจากอาการพิษจากยา ปัจจุบันยากลุ่มใหม่ที่ใช้ในการต้านไวรัสตับอักเสบซี (direct-acting antivirals; DAAs) ได้รับการพัฒนาเป็นจำนวนมากและได้รับการรับรองขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยาในสหรัฐอเมริกาและยุโรปหลายชนิด ยากลุ่มใหม่นี้มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังจึงมีการเปลี่ยนแปลง บทความวิชาการนี้นำเสนอเกี่ยวกับระบาดวิทยาของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี การวินิจฉัยและเป้าหมายในการรักษา แนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานในอดีต ปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษา รวมถึงเภสัชพันธุศาสตร์ในโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง โครงสร้างของไวรัสตับอักเสบซี ยากลุ่ม direct-acting antivirals และแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

คำสำคัญ: โรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง, เภสัชพันธุศาสตร์, Peginterferon, Ribavirin, Direct-Acting Antivirals (DAAs)

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2558; 11(4): 1-21

Ph.D. อาจารย์ กลุ่มวิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี

ติดต่อผู้พิมพ์: อ.ดร.ภก.สมหวัง จรรยาขันติกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ่าเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190 โทรศัพท์ 0-4535-3632 โทรสาร 0-4535-3626 E-mail: somwang.j@ubu.ac.th

Chronic Hepatitis C Infection: Basic Knowledges, Drugs and Therapeutic Guidelines

Somwang Janyakhantikul

Abstract

Chronic hepatitis C virus infection presents a major problem for the public health because there is no available vaccine, and patients who do not receive therapy may develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Drugs used in standard therapy (peginterferon- α and ribavirin) have different effects on individuals, and many patients discontinue the drugs due to their toxicities. Currently, a number of drugs in the new class of anti-hepatitis C virus (direct-acting antivirals; DAAs) have been developed and some have already been approved by the U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency. This new class of drug has high efficacy, as a result, therapeutic guidelines for chronic hepatitis C virus infection have changed. This article reviews the epidemiology of hepatitis C virus infection, diagnosis and the goals of therapy, standard treatment guidelines in the past, factors that affect the therapeutic response, including pharmacogenetics in chronic hepatitis C virus infection, the structure of hepatitis C virus, direct-acting antivirals and the update of therapeutic guidelines.

Keywords: Chronic Hepatitis C Virus Infection, Pharmacogenetics, Peginterferon, Ribavirin, Direct-Acting Antivirals (DAAs)

IJPS 2015; 11(4): 1-21

Ph.D., Lecturer, Division of Biopharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani Province.

Corresponding author: Somwang Janyakhantikul, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Warinchamrab, Ubon Ratchathani Province 34190 Thailand, Tel: 0-4535-3632 Fax: 0-4535-3626 E-mail: somwang.j@ubu.ac.th

บทนำ

ไวรัสตับอักเสบซีก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยการติดเชื้อในระยะแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการและผู้ป่วยประมาณร้อยละ 15-45 สามารถกำจัดเชื้อออกจากร่างกายได้เองภายในระยะเวลา 6 เดือนแม้ไม่ได้รับการรักษา ขณะที่ผู้ป่วยที่เหลือประมาณร้อยละ 55-85 จะมีการดำเนินของโรคเป็นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยประมาณร้อยละ 15-30

จะเป็นโรคตับแข็ง (cirrhosis) ภายในระยะเวลา 20 ปี และเกิดมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 2-4 ต่อปี (WHO, 2014) อย่างไรก็ตามสำหรับประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับและเข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในระหว่างปี พ.ศ. 2550-2552 ในผู้ป่วยจำนวน 48 ราย ที่ได้รับการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบซี มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีจำนวน 13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 27.1) (Prongvitaya et al., 2012)

ระบาดวิทยาของไวรัสตับอักเสบซี

สาเหตุหลักของการถ่ายทอดเชื้อ (route of transmission) ไวรัสตับอักเสบซีคือ การติดต่อผ่านทางกระแสเลือด โดยพบได้บ่อยในผู้ที่มีการใช้ยาเสพติดชนิดฉีดและใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน (ร้อยละ 67) ผู้ที่ได้รับเลือดและผลิตภัณฑ์จากเลือดที่มีการปนเปื้อนเชื้อ บุคคลที่สักหรือเจาะ (โดยมีความเสี่ยงมากกว่าบุคคลปกติทั่วไปที่ไม่สักหรือเจาะ 2.24 เท่า) สำหรับการติดต่อจากมารดาสู่ทารกในแม่ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีพบร้อยละ 4-8 และพบสูงขึ้นเป็นร้อยละ 17-25 หากแม่มีภาวะติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย สำหรับการติดเชื้อจากการมีเพศสัมพันธ์กับผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบซีพบได้น้อยหรือแทบไม่เป็นปัจจัยเสี่ยง ยกเว้นกรณีที่ได้รับเชื้อ HIV ร่วมด้วย นอกจากนี้พบว่าการใช้อุปกรณ์สอดฟันหมุกร่วมกันเช่นในผู้ที่เสพโคเคนสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการได้รับเชื้อได้ (WHO, 2014)

ในปัจจุบันพบประชากรติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีทั่วโลกประมาณ 185 ล้านคน และเสียชีวิตปีละ 350,000 คน โดยพื้นที่ที่พบประชากรติดเชื้อมากคือ เอเชียกลาง (Central Asia) เอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 2 หรือคาดการณ์ว่ามีผู้ติดเชื้อประมาณมากกว่า 11 ล้านคน (WHO, 2014) สำหรับประเทศไทยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 2.2 โดยพบผู้ป่วยมากในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือคือร้อยละ 3.54 และ 3.24 ตามลำดับ สำหรับภาคกลางและภาคใต้พบเท่ากันคือร้อยละ 2.06 และภาคตะวันออกพบร้อยละ 0.72 (Jatapai et al., 2010)

ไวรัสตับอักเสบซีสามารถแบ่งได้เป็น 7 สายพันธุ์ (genotype) หลัก และในแต่ละสายพันธุ์สามารถแบ่งเป็นสายพันธุ์ย่อยได้อีก (subtype) โดยอุบัติการณ์ในการติดเชื้อของแต่ละสายพันธุ์คือ สายพันธุ์ที่ 1 เป็นสายพันธุ์ที่พบได้มากที่สุดในโลก โดยพบว่ามีผู้ติดเชื้อ

สายพันธุ์นี้ 83.4 ล้านคน (ร้อยละ 46.2 ของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี) ทั้งนี้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ที่ติดเชื้อสายพันธุ์นี้พบในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สายพันธุ์ที่ 3 เป็นสายพันธุ์ที่พบได้มากรองลงมา (พบ 54.3 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 30.1) สำหรับสายพันธุ์ที่ 2, 4 และ 6 พบรวมกันคิดเป็นร้อยละ 22.8 ของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี และสายพันธุ์ที่ 5 พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี สำหรับสายพันธุ์ที่ 7 เป็นสายพันธุ์ที่เพิ่งถูกค้นพบและรายงานเมื่อไม่นาน โดยพบในชาวคองโกที่อพยพมายังประเทศแคนาดา (Messina et al., 2015)

ไวรัสตับอักเสบซีในแต่ละสายพันธุ์พบว่าการกระจายตามภูมิศาสตร์โลก (world geography) ดังนี้ สายพันธุ์ที่ 1, 2 และ 3 พบการกระจายได้ทั่วไป สายพันธุ์ที่ 4 พบได้มากในแถบแอฟริกาและตะวันออกเฉียงใต้ สายพันธุ์ที่ 5 พบได้มากในแถบแอฟริกาใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และสายพันธุ์ที่ 6 พบได้มากในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (WHO, 2014) ทั้งนี้พบว่าสายพันธุ์ที่ 1 และ 3 ที่พบในหลายประเทศไม่ขึ้นกับสภาพเศรษฐกิจ แต่สายพันธุ์ที่ 4 และ 5 พบเป็นส่วนใหญ่ในประเทศที่มีรายได้ต่ำ (Messina et al., 2015)

สำหรับประเทศไทยสายพันธุ์ที่พบได้มากที่สุดคือสายพันธุ์ 3a (ร้อยละ 36.4) ตามด้วยสายพันธุ์ 1a (ร้อยละ 19.9), 1b (ร้อยละ 12.6), 3b (ร้อยละ 9.7) และ 2a (ร้อยละ 0.5) ตามลำดับ และสายพันธุ์ที่ 6 (รวมทุกสายพันธุ์ย่อยที่พบในไทย) พบได้ร้อยละ 20.9 โดยสายพันธุ์ที่ 1 พบได้ใกล้เคียงทั่วภูมิภาคของประเทศไทย (ร้อยละ 27-36) ในขณะที่สายพันธุ์ที่ 3 พบชุกชุมมากในภาคใต้ (ร้อยละ 53) ซึ่งใกล้เคียงกับประเทศมาเลเซียที่พบสายพันธุ์ที่ 3 มากที่สุดเช่นกัน (ร้อยละ 61) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับประเทศเพื่อนบ้านในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้อื่น ๆ พบว่ารูปแบบสายพันธุ์ที่พบในประเทศไทยมีความแตกต่างจากประเทศเพื่อนบ้านคือ ลาว พม่าและเวียดนามจะพบ

สายพันธุ์ที่ 6 แพร่ระบาดมากที่สุด (ร้อยละ 45-95) ในขณะที่สิงคโปร์และอินโดนีเซียพบสายพันธุ์ที่ 1b แพร่ระบาดมากที่สุด (ร้อยละ 47-91) และฟิลิปปินส์พบเป็นสายพันธุ์ 1a มากที่สุด (ร้อยละ 71) (Wasitthankasem et al., 2015)

เชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความไวต่อยาที่ใช้ในการรักษาแตกต่างกันไปตามลักษณะของสายพันธุ์ในการรักษาจึงมีความจำเป็นที่ต้องทราบสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคในผู้ป่วยก่อนการรักษา

การวินิจฉัยและเป้าหมายของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558 ซึ่งจัดทำโดย

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ได้แนะนำให้ผู้ที่พบผลบวกต่อการตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งทำการตรวจหาปริมาณ RNA ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดเพิ่มเติมเพื่อเป็นการยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากนั้นหากพบมีการติดเชื้อจริงให้ทำการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเอและบี และเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วย รวมถึงประเมินสภาวะการทำงานของตับ และโรคอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยอาจมี จากนั้นให้ทำการตรวจสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบี (HCV genotype) เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยต่อไป ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุของภาวะตับอักเสบบีเรื้อรังแม้ว่าการทดสอบภูมิคุ้มกันเบื้องต้นจะให้ผลลบ ให้ทำการตรวจหาปริมาณ RNA ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (แผนภูมิแสดงดังรูปที่ 1)



รูปที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

โดยทั่วไปเป้าหมายของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีคือ การลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับตับ อาทิเช่น ภาวะตับอักเสบผังพืดที่ตับ ตับแข็งและมะเร็งตับ เป็นต้น โดยการให้การรักษาแก่ผู้ป่วยจนกระทั่งตรวจไม่พบ RNA ของเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (ด้วยเครื่องมือที่มีความไวไม่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 IU/mL สำหรับกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป และไม่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 IU/mL สำหรับประเทศสหรัฐอเมริการวมทั้งประเทศไทย) ในเลือดที่ 12 สัปดาห์ (SVR 12) หรือที่ 24 สัปดาห์ (SVR 24) ภายหลังการหยุดการรักษาหรือที่เรียกว่า sustained virological response (SVR) (สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย, 2558; European Association for the Study of the Liver, 2015; AASLD/IDSA/IAS-USA, 2015) โดยพบว่าในผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึง SVR ได้ นั้น มากกว่าร้อยละ 99 จะยังคงไม่พบเชื้อแม้ว่าเวลาผ่านไปเกือบ 4 ปี ซึ่งในที่นี้อาจพิจารณาได้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้หายจากการติดเชื้อแล้ว (Swain et al., 2010) นอกจากนี้จากข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ พบว่าหากผู้ป่วยสามารถเข้าถึง SVR ได้จะช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งตับได้ร้อยละ 70 และลดอัตราการเสียชีวิตที่มีเหตุผิดปกติจากตับหรือต้องได้รับการปลูกถ่ายตับได้ร้อยละ 90 (AASLD/IDSA/IAS-USA, 2015)

แนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานในอดีต : ปัญหาและอุปสรรคที่พบ

แนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในอดีตคือการใช้ interferon- α เป็นตัวรักษาเพียงอย่างเดียว (monotherapy) ซึ่งได้ SVR ประมาณร้อยละ 5-20 ต่อมาจึงมีการใช้ interferon- α ร่วมกับ ribavirin ทำให้ได้ SVR เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 40-50 จนกระทั่งมีการปรับปรุง interferon โดยมีการเติม polyethylene glycol (PEG) ซึ่งเป็นโพลีเมอร์ชนิดหนึ่งที่ละลายน้ำได้ ทำให้คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาดีขึ้นและทำให้ได้ SVR เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 54-63 (Manns

et al., 2006) ซึ่งการใช้ peginterferon- α ร่วมกับ ribavirin นี้เป็นแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 (National Institutes of Health, 2002) จนกระทั่งองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้มีการอนุมัติยาในกลุ่ม direct-acting antivirals ในปี ค.ศ. 2011 (boceprevir และ telaprevir) และการพัฒนาในกลุ่มนี้อีกอย่างต่อเนื่องส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึง SVR ได้สูงขึ้น โดยเมื่อใช้ยาด้วยกันภายในกลุ่ม direct-acting antivirals พบว่าผู้ป่วยสามารถเข้าถึง SVR ร้อยละ 94-95 (Kowdley et al., 2014; Lawitz et al., 2014) แนวทางการรักษาใหม่ในปัจจุบันจึงมีการเปลี่ยนแปลงจากเดิมซึ่งหลายสูตรการรักษายังไม่ได้ใช้ peginterferon- α ร่วมในการรักษา (Interferon-free based regimen) (AASLD/IDSA/IAS-USA, 2015; European Association for the Study of the Liver, 2015)

โดยทั่วไปการให้ peginterferon- α ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 จะได้ SVR ประมาณร้อยละ 42-52 และในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 2 หรือ 3 จะได้ SVR ที่สูงกว่าคือประมาณร้อยละ 76-84 (Pawlotsky, 2006) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 10-20 ที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวมีความจำเป็นต้องยุติการรักษาเนื่องจากเกิดอาการพิษจากการใช้ยา และผู้ป่วยร้อยละ 20-30 จำเป็นต้องได้รับการปรับขนาดยาให้เหมาะสม (Manns et al., 2006) โดยผลข้างเคียงที่มักพบจาก peginterferon- α คือ

- การกดการทำงานของไขกระดูก โดยเฉพาะการก่อให้เกิดภาวะ neutropenia ซึ่งแนวทางการแก้ไขคือการใช้ granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) แก่ผู้ป่วยระหว่างการรักษาด้วย peginterferon- α
- กลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptoms) เช่นอาการไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ

ปวดข้อ ปวดเมื่อยตามตัว ซึ่งมักพบในสัปดาห์แรกของการรักษาและอาการจะค่อยๆเลาลงในสัปดาห์ต่อมา อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าวสามารถป้องกันหรือลดผลข้างเคียงได้โดยการให้ยาลดไข้เช่น พาราเซตามอล

- ความผิดปกติทางจิตและประสาท (neuropsychiatric disorders) โดยเฉพาะการเกิดภาวะซึมเศร้า (depression) ซึ่งพบได้ร้อยละ 20-30 ทั้งนี้พบว่าการให้ยาด้านซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) อาจสามารถช่วยลดอาการดังกล่าวได้

- ภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune syndromes) โดยเฉพาะการเกิด autoimmune thyroiditis ซึ่งพบได้ร้อยละ 20

สำหรับผลข้างเคียงที่พบจาก ribavirin ที่เป็นปัญหาหลักคือการก่อให้เกิดภาวะซีดเนื่องจากเซลล์เม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) ซึ่งแนวทางการแก้ไขคือการให้ erythropoietin แก่ผู้ป่วย

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วย peginterferon- α ร่วมกับ ribavirin

ปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอาจสามารถแบ่งกว้างๆ ได้เป็น 2 ปัจจัย (Gao et al., 2004; Asselah et al., 2010; Gatselis et al., 2014) คือปัจจัยด้านเชื้อไวรัส (viral factors) และปัจจัยด้านผู้ป่วย (host factors) โดยปัจจัยด้านเชื้อไวรัสเช่น

1. สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งพบว่าสายพันธุ์ที่ 1 และ 4 เป็นสายพันธุ์ที่รักษายาก (SVR ร้อยละ 50 และ 65 ตามลำดับ) ในขณะที่สายพันธุ์ที่ 2 และ 3 รักษาได้ง่ายกว่า (SVR ร้อยละ 80)

2. ความหลากหลายทางพันธุกรรมของไวรัส ซึ่งไวรัสสามารถแบ่งตัวและเกิดการกลายพันธุ์ได้เร็วทำให้เกิดกลุ่มของไวรัสที่มีลักษณะพันธุกรรมได้หลายแบบที่เรียกว่า quasispecies ซึ่งความแตกต่าง

ทางพันธุกรรมของไวรัสนี้อาจทำให้เชื้อไวต่อยาที่ใช้ในการรักษาได้แตกต่างกัน

3. ปริมาณของไวรัสเริ่มต้นก่อนการรักษา (baseline viral load) โดยปริมาณไวรัสที่พบในผู้ป่วยก่อนเริ่มต้นการรักษาหากพบมากกว่า 800,000 IU/mL จะตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่พบไวรัสเริ่มต้นน้อยกว่า 800,000 IU/mL

4. จลนศาสตร์ของไวรัส พบว่าหากไวรัสสามารถถูกกำจัดให้มีปริมาณที่ลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้ภายใน 4 สัปดาห์แรกของการรักษา (เรียกว่า rapid virologic response; RVR) จะมีโอกาสสูงที่ผู้ป่วยจะเข้าถึง SVR (มากกว่าร้อยละ 85)

สำหรับปัจจัยด้านผู้ป่วย (host factors) นั้นพบว่าหากผู้ป่วยเป็นเพศหญิง อายุ น้อย น้ำหนักตัว และค่าดัชนีมวลกายที่ต่ำ มีระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ที่สูง ไม่ได้มีเชื้อชาติแอฟริกัน-อเมริกัน ไม่พบการตี้อินซูลิน ไม่พบการเกิดผังผืดที่ตับ (liver fibrosis) ไม่มีโรคที่เป็นร่วมด้วย เช่น การติดเชื้อ HIV และ/หรือ HBV และไม่ดื่มแอลกอฮอล์ จะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า ผู้ที่มีปัจจัยต่างๆ ตรงข้ามกับที่กล่าวมาข้างต้น

ทั้งนี้นอกจากปัจจัยด้านผู้ป่วยที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นแล้ว พบว่าความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับความไวต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและประสิทธิภาพในการรักษาโดยการใช้ peginterferon- α ร่วมกับ ribavirin เช่นกัน

เภสัชพันธุศาสตร์และโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

การศึกษาทางพันธุกรรมแบบ genome wide association studies (GWAS) จากสี่คณะวิจัยพบการศึกษาที่สอดคล้องกันว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมบริเวณยีน *IL28B* มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา peginterferon- α ร่วม

กับ ribavirin (Ge et al., 2009; Suppiah et al., 2009; Tanaka et al., 2009; Rauch et al., 2010) และต่อมาในภายหลังได้มีงานวิจัยสนับสนุนเพิ่มเติมอีกเป็นจำนวนมาก Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) จึงได้รวบรวมข้อมูลและเสนอแนะว่าการตรวจความแตกต่างทางพันธุกรรมบริเวณยีน *IL28B* สามารถนำมาใช้ทำนาย (strong predictor) ถึงการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย peginterferon- α เป็นหลัก โดยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 ที่มีผลการตรวจทางพันธุกรรมเป็นไปในทางที่ตอบสนองต่อการรักษา (favorable response genotype) พบว่ามีโอกาสที่จะเข้าถึง SVR ร้อยละ 70 เมื่อรักษาด้วย peginterferon- α ร่วมกับ ribavirin และเพิ่มเป็นร้อยละ 90 เมื่อมีการเพิ่มยาในกลุ่ม protease inhibitor ร่วมด้วย สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 ที่มีผลการตรวจทางพันธุกรรมเป็นไปในทางไม่ตอบสนองต่อการรักษา (unfavorable response genotype) พบว่าโอกาสที่จะเข้าถึง SVR มีเพียงร้อยละ 30 เมื่อรักษาด้วย peginterferon- α ร่วมกับ ribavirin และเพิ่มเป็นร้อยละ 60 เมื่อมีการเพิ่มยาในกลุ่ม protease inhibitor ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม CPIC ได้ให้ข้อแนะนำเพิ่มเติมว่า การตรวจทางพันธุกรรมแต่เพียงอย่างเดียวไม่ได้เป็นข้อมูลสำหรับการใช้ในการตัดสินใจว่าจะรักษาผู้ป่วยหรือไม่ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *IL28B* ทุกรูปแบบสามารถตอบสนองต่อการรักษาได้ และความแตกต่างของผลลัพธ์ในการตอบสนองต่อการรักษาในแต่ละรูปแบบพันธุกรรมนั้นพบว่าจะลดลงเมื่อมีการใช้ยาในกลุ่ม protease inhibitor ร่วมด้วย ดังนั้นการพิจารณาถึงการตอบสนองต่อการรักษาอาจต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วย (Muir et al., 2014)

การตรวจความแตกต่างทางพันธุกรรมบริเวณยีน *IL28B* คือการตรวจเพื่อหาลำดับเบสที่มี

ความแตกต่างกัน (single nucleotide polymorphism; SNP) บริเวณยีน *IL28B* ซึ่งมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนชัดเจนและได้รับความนิยมมี 2 ตำแหน่งคือ rs12979860 และ rs8099917 (โดยหากพบลำดับเบสเป็น CC และ TT ตามลำดับจะแสดงลักษณะทางพันธุกรรมในเชิงตอบสนองต่อการรักษาที่ดี) (Muir et al., 2014) โดยยีน *IL28B* (หรือชื่ออย่างเป็นทางการคือ Interferon, Lamda-3; *IFNL3*) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 ทำหน้าที่สร้างโปรตีน interferon- λ 3 (IFN - λ 3) ซึ่งถูกกระตุ้นให้สร้างโดยไวรัสและมีคุณสมบัติในการต่อต้านไวรัสเช่นเดียวกับ interferon- α แต่แตกต่างที่การแสดงออกของยีนนี้ไม่ได้พบในเซลล์ต่าง ๆ ทั่วไป แต่จะพบสูงที่เซลล์ตับและเซลล์เนื้อเยื่อผิว (epithelial cell) (Witte et al., 2010)

แม้ว่ากลไกระหว่างความแตกต่างทางพันธุกรรมที่พบบริเวณยีน *IL28B* กับการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย peginterferon- α ยังไม่ทราบแน่ชัดและต้องมีการศึกษาต่อไป แต่นักวิจัยพบว่าความแตกต่างระหว่างพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ interferon stimulated genes (ISG) โดยพบว่าลำดับเบสที่ตำแหน่ง rs12979860 หากพบเป็น CC และที่ตำแหน่ง rs8099917 หากพบเป็น TT จะมีการแสดงออกของ interferon stimulated genes (ISG) ที่ต่ำและตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon- α ดี (SVR สูง) ในทางตรงกันข้ามหากพบที่ตำแหน่ง rs12979860 มีลำดับเบสเป็น TT หรือ TC และที่ตำแหน่ง rs8099917 เป็น GG หรือ GT จะมีการแสดงออกของ interferon stimulated genes (ISG) ที่สูงและตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon- α ไม่ดี (SVR ต่ำ) (Urban et al., 2010; Honda et al., 2010)

อย่างไรก็ตามจากการวิจัยแบบการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่าความแตกต่าง

ทางพันธุกรรมที่พบบริเวณยีน *IL28B* นี้มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีออกจากร่างกายโดยธรรมชาติ (the natural clearance of HCV) และประสิทธิภาพในการรักษาด้วย interferon- α แต่ความสามารถในการทำนายขึ้นกับสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี (Jiménez-Sousa et al., 2013; Cariani et al., 2015) และเชื้อชาติของผู้ป่วย (Jiménez-Sousa et al., 2013) โดยพบว่าความแตกต่างของลำดับเบสที่ตำแหน่ง rs12979860 และตำแหน่ง rs8099917 สามารถทำนายได้ดีหากผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์ที่ 1 และ 4 แต่ความสามารถดังกล่าวจะลดลงเกือบ 3 เท่าหากผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์ที่ 2 และ 3 และความแตกต่างของลำดับเบสที่ตำแหน่ง rs12979860 จะใช้ทำนายในชาวคอเคเซียนได้ดี ในขณะที่ความแตกต่างของลำดับเบสที่ตำแหน่ง rs8099917 จะใช้ทำนายในชาวเอเชียตะวันออกได้ดีกว่า ดังนั้นการตรวจความแตกต่างทางพันธุกรรมที่พบบริเวณยีน *IL28B* เพื่อทำนายประสิทธิภาพในการรักษาด้วย peginterferon- α ในผู้ป่วยชาวไทยอาจต้องอาศัยข้อมูลจากการวิจัยในประชากรชาวไทย ดังตัวอย่างการเกิดอาการแพ้ยาแบบ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) จาก carbamazepine ซึ่งมีความสัมพันธ์กับยีน *HLA-B*1502* และพบมากในชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แต่ไม่สามารถทำนายได้ในชาวญี่ปุ่นหรือชาวตะวันตก เป็นต้น (Tangamornsuksan et al., 2013) และนอกจากนี้สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบีที่พบได้มากในประเทศไทยคือสายพันธุ์ 3a (พบร้อยละ 36.4)

นอกจากความแตกต่างทางพันธุกรรมที่พบบริเวณยีน *IL28B* มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีออกจากร่างกายโดยธรรมชาติและประสิทธิภาพในการรักษาด้วย interferon- α แล้ว ผลการวิจัยแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดย Pineda-Tenor และคณะ (2015) ซึ่งรวบรวมข้อมูลจาก 29 งานวิจัยพบว่าความแตกต่างทาง

พันธุกรรมบริเวณยีน *ITPA* ที่ตำแหน่ง rs1127354 และตำแหน่ง rs7270101 มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกจากการใช้ ribavirin โดยเฉพาะในผู้ที่มีลำดับพันธุกรรมบริเวณดังกล่าวเป็น CC และ AA ตามลำดับ ดังนั้นการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับ ribavirin ที่บริเวณยีน *ITPA* จะเป็นประโยชน์ในการหลีกเลี่ยงภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ ribavirin มากขึ้น (Pineda-Tenor et al., 2015)

จากข้อจำกัดในเรื่องประสิทธิภาพของ peginterferon- α และผลข้างเคียงจากการใช้ยาซึ่งพบได้บ่อยดังที่ได้กล่าวในข้างต้น รวมถึงการบริหารยาที่จำเป็นต้องฉีดเท่านั้น ปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนา ยาใหม่ในกลุ่ม direct-acting antivirals และก่อให้เกิดแนวทางการรักษาใหม่ในปัจจุบันซึ่งส่วนใหญ่จะแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม direct-acting antivirals เป็นยาหลัก ดังนั้นการตรวจความแตกต่างทางพันธุกรรมที่พบบริเวณยีน *IL28B* จะไม่เกิดประโยชน์หากผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีไม่ได้ถูกรักษาด้วย peginterferon- α (Interferon-free regimen) ทั้งนี้เนื่องจากไม่สามารถใช้ในการทำนายถึงประสิทธิภาพในการรักษาได้ (Jensen and Pol, 2012; European Association for the Study of the Liver, 2015)

โครงสร้างของไวรัสตับอักเสบบีและยากกลุ่ม Direct-Acting Antivirals (DAAs)

ไวรัสตับอักเสบบีจัดเป็น single positive-stranded enveloped RNA virus โดยอยู่ใน Family *Flaviviridae* และ genus *Hepacivirus* ไวรัสจะมีขนาดอนุภาคประมาณ 50 นาโนเมตร ซึ่งภายในอนุภาคจะประกอบด้วย RNA genome ความยาวประมาณ 9.6 กิโลเบสอยู่ภายใน nucleocapsid และห่อหุ้มด้วยชั้นไขมัน (lipid bilayer membrane หรือ envelope) และภายในชั้นไขมันนี้จะมี transmembrane glycoprotein

ที่เรียกว่า E1 และ E2 แทรกอยู่ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเข้าสู่เซลล์ (viral entry) และกระบวนการหลอมรวมไวรัสกับเซลล์โฮสต์ (viral fusion) ซึ่งเซลล์ส่วนใหญ่ที่ไวรัสเข้าไปบุกรุกและเพิ่มจำนวนคือเซลล์ตับของมนุษย์ อย่างไรก็ตามมีการพบว่าไวรัสสามารถบุกรุก peripheral blood mononuclear cell และเซลล์ในระบบประสาทส่วนกลางได้ โดยวงจรชีวิตของไวรัสตับอักเสบซี ตั้งแต่ขั้นตอนการบุกรุกเข้าสู่เซลล์โฮสต์ และการถูกปลดปล่อยออกจากเซลล์โฮสต์อาจแบ่งเป็นขั้นตอนได้ดังนี้ (Chevaliez and Pawlotsky, 2006; Kalinina and Dmitriev, 2015)

1. เกิดการจับกันระหว่างไวรัสและ receptors ที่บริเวณผิวของเซลล์โฮสต์โดยเชื่อว่า low-density lipoprotein receptors (LDLRs) และ glucosaminoglycans (GAGs) เป็นปัจจัยสำคัญเริ่มต้นที่ไวรัสเข้ามาจับที่บริเวณผิวของเซลล์ตับ จากนั้นไวรัสจะจับกับ scavenger receptor B1 (SCARB1), CD81, claudin 1 (CLDN1) และ occludin (OCLN) เพื่อเริ่มขั้นตอนการแทรกเข้าสู่เซลล์ (penetration)

2. ไวรัสเข้าสู่เซลล์ของโฮสต์โดยผ่านกระบวนการ endocytosis โดยอาศัยโปรตีน clathrin

3. เกิดกระบวนการหลอมรวม viral envelope กับเซลล์โฮสต์และสาย RNA ของไวรัสถูกปลดปล่อยสู่ cytoplasm

4. มีการสร้างโปรตีนสายยาวจากรหัส RNA ของไวรัส (translation) จากนั้นจะมีกระบวนการตัดแต่งโปรตีน (post-translational processing) ได้เป็นโปรตีนของไวรัส 10 ชนิด ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแบ่งตัวของไวรัส (replication) และส่วนประกอบต่าง ๆ ของไวรัสรวมถึงการสร้างโครงสร้างผนังเมมเบรนคล้ายกับ endoplasmic reticulum (ER) ซึ่งเรียกว่า membranous web

5. มีการสร้างสาย negative-stranded RNA ของไวรัส จากนั้นจึงสร้างสาย positive-stranded RNA สำหรับไวรัสอนุภาคใหม่ (progeny)

6. สาย RNA ที่ถูกสร้างขึ้นใหม่จะถูกห่อหุ้มใน nucleocapsids และ envelope glycoproteins

7. อนุภาคของไวรัสที่เกิดขึ้นใหม่นี้จะถูกขนส่งออกนอกเซลล์โฮสต์โดย cellular secretory pathway ซึ่งระหว่างกระบวนการขนส่งนี้ไวรัสจะมีการพัฒนาโครงสร้างต่าง ๆ จนสมบูรณ์ (เรียกกระบวนการนี้ว่า virion maturation)

8. ไวรัสถูกปลดปล่อยออกจากเซลล์โฮสต์ และพร้อมที่จะบุกรุกเซลล์อื่น ๆ ต่อไป

จากรหัสพันธุกรรมของเชื้อไวรัส (RNA genome) เมื่อไวรัสอยู่ในเซลล์โฮสต์จะมีการสร้างโปรตีนเป็นสายยาว (polyprotein) โดยอาศัยกลไกการสร้างโปรตีนของเซลล์โฮสต์ร่วมด้วย ซึ่งเมื่อถูกตัดโดยเอนไซม์ของไวรัสและของโฮสต์แล้วจะได้โปรตีนของไวรัส 10 ชนิดซึ่งแบ่งได้เป็น structural protein คือ core protein, envelope glycoproteins (E1 และ E2) และ nonstructural protein คือ p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A และ NS5B โดยโปรตีนแต่ละชนิดมีหน้าที่และบทบาทโดยย่อ ดังนี้ (Kalinina and Dmitriev, 2015)

- **core protein** เกี่ยวข้องกับการสร้าง nucleocapsid, ขั้นตอนการเริ่มต้นบรรจุสารพันธุกรรม (RNA genome) และการประกอบอนุภาคใหม่ของไวรัส (virion assembly)

- **envelope glycoproteins (E1 และ E2)** เกี่ยวข้องกับกระบวนการเข้าสู่เซลล์ (viral entry) และกระบวนการหลอมรวมไวรัสกับเซลล์โฮสต์ (viral fusion) โดยสามารถจับกับ receptors ที่บริเวณผิวเซลล์ของโฮสต์เช่น scavenger receptor B1 (SCARB1), CD81, claudin 1 (CLDN1), occludin (OCLN) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตีน E2 ของไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ 1b เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างโปรตีน (translation process) ด้วย

- **p7 protein** ทำหน้าที่สร้าง ion channel ต่าง ๆ ในผนังชั้นไขมัน ซึ่งเป็นขั้นตอนจำเป็นสำหรับการประกอบอนุภาคใหม่ของไวรัส (virion assembly)
- **NS2 protein** ทำหน้าที่เป็น zinc-dependent cysteine autoprotease และเกี่ยวข้องกับการควบคุมการประกอบอนุภาคใหม่ของไวรัส (virion assembly)
- **NS3 protein** เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่หลายชนิดเช่น เป็น serine protease ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับกระบวนการสร้างสายโปรตีน (poly-protein) ของไวรัสตับอักเสบบีรวมถึงกระบวนการตัดแต่งโปรตีน (post-translational processing) และโปรตีนนี้ยังทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ RNA helicase ซึ่งทำหน้าที่แยกสายได้ทั้ง RNA และ DNA และจำเป็นสำหรับกระบวนการแบ่งตัวของไวรัส (replication)
- **NS4A protein** ทำหน้าที่เป็น cofactor ของ NS3 protein
- **NS4B protein** เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ชักนำให้เกิดการสร้าง membranous web ซึ่งเป็นโครงสร้างจำเป็นสำหรับกระบวนการแบ่งตัวของไวรัส (replication)

- **NS5A protein** เป็นโปรตีนที่ใช้สำหรับกระบวนการ viral RNA replication และการเจริญเติบโตของไวรัสรวมถึงเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการดื้อต่อ interferon

- **NS5B protein** เป็น RNA-dependent RNA polymerase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการสร้างสาย RNA ทั้งนี้พบว่าโปรตีน NS3 และ NS5A ของไวรัส รวมถึงโปรตีนของเซลล์โฮสต์เช่น cyclophilin A และ cyclophilin B มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์นี้

ยาในกลุ่ม direct-acting antivirals คือสารโมเลกุลที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อไวรัสและก่อให้เกิดการขัดขวางกระบวนการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวนของไวรัส ซึ่งยาที่ใช้ในปัจจุบันออกฤทธิ์ที่ nonstructural protein โดยอาจสามารถแบ่งเป็น 4 กลุ่มย่อยตามกลไกและเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาคือ NS3/4A protease inhibitors (PIs), NS5B nucleos(t)ide polymerase inhibitors (NIs), NS5B non-nucleoside polymerase inhibitors (NNIs) และ NS5A inhibitors ทั้งนี้คุณสมบัติของยาในกลุ่มต่าง ๆ ต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแสดงดังตารางที่ 1 และรายละเอียดตัวอย่างยาภายในแต่ละกลุ่มรวมถึงยาสูตรผสมที่ใช้ในแนวทางการรักษาปัจจุบันแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยาในกลุ่ม direct acting antiviral agents ต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Liang and Ghany, 2013; Kiser and Flexner, 2013; Pockros, 2015)

	ยาในกลุ่ม Protease inhibitors	ยาในกลุ่ม Nucleos(t)ide polymerase inhibitors	ยาในกลุ่ม Non-nucleoside polymerase inhibitors	ยาในกลุ่ม NS5A inhibitors
ประสิทธิภาพ (efficacy)	สูง (ขึ้นกับสายพันธุ์)	ปานกลางถึงมาก (ใกล้เคียงกันทุกสายพันธุ์)	ต่ำถึงปานกลาง (ขึ้นกับสายพันธุ์)	สูง (ต่อต้านได้หลายสายพันธุ์)
ความครอบคลุมสายพันธุ์ (genetic coverage)	แคบ	กว้าง	แคบ	กว้าง
การดื้อยาของเชื้อ (drug resistance of virus)	สูง	ต่ำ	สูง	ต่ำ (ขึ้นกับสายพันธุ์)

โดยยาในกลุ่ม direct-acting antivirals ที่ได้รับการรับรองและขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาเป็นลำดับแรก ๆ คือ boceprevir และ telaprevir (เมื่อ 13/05/2011 และ 23/05/2011 ตามลำดับ) ยาทั้ง 2 ชนิดนี้จัดเป็นยารุ่นแรกในกลุ่ม NS3/4A protease inhibitors (first-generation protease inhibitors) อย่างไรก็ตามปัจจุบันยาทั้ง 2 ชนิด AASLD/IDSA/IAS–USA (2015) ไม่แนะนำให้ใช้แล้วในการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทุกสายพันธุ์ (สายพันธุ์ที่ 1-6) โดย telaprevir ได้ยกเลิกการจำหน่ายแล้วในประเทศสหรัฐอเมริกา (Vertex Pharmaceuticals, 2014) และ boceprevir กำลังจะยุติการจำหน่ายในสหรัฐอเมริกาในปลายเดือนธันวาคม 2558 นี้ (Merck, 2015) ยาที่ได้รับการพัฒนาและจัดเป็นรุ่นที่ 2 ของ NS3/4A protease inhibitors (second-generation protease inhibitors) คือ simeprevir ข้อดีของ

ยาในกลุ่มนี้เมื่อเปรียบเทียบกับยาในรุ่นแรกคือ พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยกว่า ขนาดยา และจำนวนครั้งในการรับประทานยาน้อยกว่า (simeprevir รับประทาน 1 เม็ด 150 mg ต่อวันพร้อมอาหาร, boceprevir รับประทาน 4 เม็ด (เม็ดละ 200 mg) วันละ 3 เวลา และ telaprevir รับประทาน 3 เม็ด (เม็ดละ 375 mg) วันละ 2 เวลา) พบผลข้างเคียงและอาการรุนแรงจากการใช้ยาน้อยกว่า และมีความสามารถในการต้านไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 ได้ดีกว่า (Pockros, 2015)

นอกจากยาในกลุ่ม direct-acting antivirals แล้ว ยาด้านไวรัสตับอักเสบซีอีกจำนวนมากกำลังอยู่ในช่วงของการทดลองทางคลินิกระยะต่าง ๆ รวมถึงยาในกลุ่มใหม่ที่เรียกว่า host-targeting antivirals อาทิเช่น Cyclophilin A inhibitors, MiR122 inhibitors และ HCV entry inhibitors เป็นต้น

ตารางที่ 2 รายละเอียดตัวอย่างยากลุ่ม direct acting antivirals รวมถึงยาสูตรผสมที่ใช้ในแนวทางการรักษาปัจจุบัน (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา)

ชื่อสามัญ ทางยา	Simeprevir	Daclatasvir*	Sofosbuvir*	Dasabuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir
ชื่อการค้า	Olysio®	Daklinza®	Sovaldi®	Exviera®	Harvoni®	Viekirax®
กลุ่มยา	NS3/4A protease inhibitors	NS5A inhibitors	Nucleotide analog NS5B polymerase inhibitors	Non-nucleoside NS5B polymerase inhibitors	NS5A inhibitor (ledipasvir) และ nucleotide NS5B polymerase inhibitor (so- aprevir) สำหรับ ritonavir ยับยั้งไวรัสตับอักเสบซีโดยตรง แต่ทำหน้าที่ช่วยเพิ่มระดับยา paritaprevir โดยผ่านกลไกการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A	NS5A inhibitor (ombitasvir) และ NS3/4A protease inhibitors (paritaprevir)
ข้อบ่งใช้ของยา	ใช้ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 และ 4 อีกเสบที่ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัสร่วมกับ sofosbuvir หรือ 4 โดยให้ร่วมกับยาต้านไวรัสตับอักเสบบนชนิดอื่น	ใช้ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1, 2, 3 โดยให้ร่วมกับยาต้านไวรัสตับอักเสบบนชนิดอื่น	ใช้ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1, 2, 3 โดยให้ร่วมกับยาต้านไวรัสตับอักเสบบนชนิดอื่น	ใช้ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 โดยให้ร่วมกับยาต้านไวรัสตับอักเสบบนชนิดอื่น	ใช้ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 และ 4 โดยให้ร่วมกับยาต้านไวรัสตับอักเสบบนชนิดอื่น	ใช้ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 และ 4 โดยให้ร่วมกับยาต้านไวรัสตับอักเสบบนชนิดอื่น
ขนาดและวิธีการบริหารยา	รับประทาน 1 เม็ด 150 mg วันละครั้งพร้อมอาหาร ไม่กินได้โดยรับประทานร่วมกับ sofosbuvir	รับประทาน 1 เม็ด 60 mg วันละครั้งพร้อมอาหารหรือรับประทานร่วมกับ sofosbuvir	รับประทาน 1 เม็ด 400 mg วันละครั้งพร้อมอาหารหรือรับประทานร่วมกับ sofosbuvir	รับประทาน 1 เม็ด 250 mg วันละครั้งพร้อมอาหารหรือรับประทานร่วมกับ sofosbuvir	รับประทาน 1 เม็ด 90 mg วันละครั้งพร้อมอาหารหรือรับประทานร่วมกับ sofosbuvir	รับประทาน 2 เม็ด (12.5 mg ombitasvir/ 50 mg paritaprevir) วันละครั้งพร้อมอาหาร ไม่ต้องให้ร่วมกับ ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
ค่าครึ่งชีวิตยา	10-13 ชั่วโมงในอาสาสมัครที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ 41 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งรับประทานยาขนาด 200 มิลลิกรัม	12-15 ชั่วโมง	0.4 ชั่วโมงสำหรับ sofosbuvir และ 27 ชั่วโมงสำหรับ GS-331007 ซึ่งเป็น active metabolite	6 ชั่วโมง	47 ชั่วโมง (แสดงข้อมูลเฉพาะยา ledipasvir)	21-25 ชั่วโมง

ตารางที่ 2 รายละเอียดตัวอย่างยาในกลุ่ม direct acting antivirals รวมถึงยาสูตรผสมที่ใช้ในแนวทางการรักษาโรคตับแข็ง (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา) (ต่อ)

ชื่อสามัญ ทางยา	Simeprevir	Daclatasvir*	Sofosbuvir*	Dasabuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir
ชื่อการค้า	Olysio®	Daklinza®	Sovaldi®	Exviera®	Harvoni®	Viekirax®
การกำจัดการ	ร้อยละ 91 ทางอุจจาระ และ ร้อยละ 88 ทางปัสสาวะ และร้อยละ 1 ทางปัสสาวะ น้อยกว่าร้อยละ 1 ทางปัสสาวะ	ร้อยละ 88 ทางอุจจาระ และ ร้อยละ 6.6 ทางปัสสาวะ	ร้อยละ 80 ทางปัสสาวะ และ ร้อยละ 14 ทางอุจจาระ และร้อยละ 2 ทางปัสสาวะ (แสดงข้อมูลเฉพาะยา ledipasvir)	ร้อยละ 94 ทางอุจจาระ และร้อยละ 2 ทางปัสสาวะ	ร้อยละ 86 ทางอุจจาระ และร้อยละ 2 ทางปัสสาวะ และร้อยละ 1 ทางปัสสาวะ (แสดงข้อมูลเฉพาะยา ledipasvir)	ร้อยละ 90 ทางอุจจาระ และร้อยละ 2 ทางปัสสาวะ และร้อยละ 88 ทางอุจจาระ และร้อยละ 8.8 ทางปัสสาวะ ritonavir ร้อยละ 86.4 ทางอุจจาระ และร้อยละ 11.3 ทางปัสสาวะ
อาการข้างเคียง ที่พบบ่อย	ภาวะไวต่อแสงแดด (photosensitivity) และผื่นคัน	ปวดศีรษะ, เหนื่อยล้า (fatigue)	เหนื่อยล้า (fatigue), ปวดศีรษะ, คลื่นไส้, นอนไม่หลับ และภาวะซีด	เหนื่อยล้า (fatigue), คลื่นไส้	เหนื่อยล้า (fatigue), คลื่นไส้	เหนื่อยล้า (fatigue), คลื่นไส้
อันตราย กับยาอื่น	<ul style="list-style-type: none"> simeprevir เมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 อาจทำให้ระดับยา simeprevir สูงหรือต่ำลงได้ simeprevir มีฤทธิ์ยับยั้ง OATP1B1/3 และ P-gp ดังนั้นยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ดังกล่าวเช่น rosuvastatin และ atorvastatin อาจมีระดับยาเพิ่มสูงขึ้น 	<ul style="list-style-type: none"> ห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A อย่างรุนแรง ซึ่งประกอบด้วย phenytoin, carbamazepine, rifampin, และ St. John's wort daclatasvir เป็น substrate ของ CYP3A ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A อาจทำให้ระดับยา daclatasvir สูงหรือต่ำลงได้ daclatasvir มีฤทธิ์ยับยั้ง OATP1B1/3 และ P-gp ดังนั้นยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ดังกล่าวอาจมีระดับยาเพิ่มสูงขึ้น 	<ul style="list-style-type: none"> ยาที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ P-gp ในลำไส้เช่น rifampin และ St. John's wort อาจทำให้ระดับยาในเลือดของ sofosbuvir ต่ำลง อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจึงแนะนำให้ทานร่วมกับยาดังกล่าว 	<ul style="list-style-type: none"> ห้ามใช้ร่วมกับ carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, efavirenz, nevirapine, etravirine, entalutamide, rifampin และ St. John's wort อาจทำให้ระดับยาในเลือดของ ledipasvir และ sofosbuvir ต่ำลง ดังนั้นจึงแนะนำให้ทานร่วมกับยาดังกล่าว 	<ul style="list-style-type: none"> ห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ทำลายผ่าน CYP3A เป็นหลักเท่านั้น ห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ P-gp เช่น phenytoin, phenobarbital, efavirenz, etravirine, entalutamide, rifampin และ St. John's wort อาจทำให้ระดับยาในเลือดของ ledipasvir และ sofosbuvir ต่ำลง ดังนั้นจึงแนะนำให้ทานร่วมกับยาดังกล่าว 	<ul style="list-style-type: none"> ห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ทำลายผ่าน CYP3A เป็นหลักเท่านั้น ห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ P-gp เช่น phenytoin, phenobarbital, efavirenz, etravirine, entalutamide, rifampin และ St. John's wort เพราะจะทำให้ระดับยาของ ombitasvir, paritaprevir และ ritonavir ต่ำลง ห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 อย่างรุนแรงเนื่องจากจะทำให้ระดับยา paritaprevir สูงขึ้นได้

ตารางที่ 2 รายละเอียดตัวอย่างยาในกลุ่ม direct acting antivirals รวมถึงยาสูตรผสมที่ใช้ในแนวทางการรักษาปัจจุบัน (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา) (ต่อ)

ชื่อสามัญ ทางยา	Simeprevir	Daclatasvir*	Sofosbuvir*	Dasabuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir
ชื่อการค้า บริษัทผู้ผลิต	Olysio® Janssen and Medivir AB	Daklinza® Bristol-Myers Squibb	Sovaldi® Gilead Sciences	Exviera® AbbVie	Harvoni® Gilead Sciences	Viekirax® AbbVie
ข้อมูลอื่น ๆ เพิ่มเติม	<ul style="list-style-type: none"> อาจเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (bradycardia) ในผู้ที่ได้รับยา sofosbuvir ร่วมกับยา amiodarone ควรระมัดระวังในผู้ที่แพ้ยาในกลุ่มซัลฟา เนื่องจากยามีโครงสร้างซัลโฟนาไมด์ร่วมด้วย ยังไม่มีข้อมูลขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวเอเชียตะวันออก โดยจากข้อมูลการทดสอบทางคลินิก ในขั้นตอนการพัฒนาในระบะที่ 3 (phase III) พบว่าผู้ป่วยชาวเอเชียมีระดับยาในเลือดสูงกว่าประชากรอื่นทั้งหมด 3-4 เท่า 	<ul style="list-style-type: none"> อาจเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (bradycardia) ในผู้ที่ได้รับยา sofosbuvir ร่วมกับยา amiodarone 	<ul style="list-style-type: none"> อาจเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (bradycardia) ในผู้ที่ได้รับยา sofosbuvir ร่วมกับยา amiodarone 	<ul style="list-style-type: none"> อาจเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (bradycardia) ในผู้ที่ได้รับยา sofosbuvir ร่วมกับยา amiodarone 	<ul style="list-style-type: none"> ผลิตภัณฑ์จดทะเบียนและจำหน่ายในสหรัฐอเมริกาภายใต้ชื่อการค้า Viekira PAK™ โดยจะบรรจุตัวยาผสมแบบ 1 เม็ดประกอบด้วยตัวยา ombitasvir, paritaprevir, และ ritonavir และแบบ 1 เม็ดที่ประกอบด้วยตัวยา dasabuvir 	
วันที่ผ่าน การรับรอง	22/1/2013 (FDA)	24/07/2015 (FDA)	6/12/2013 (FDA)	15/01/2015 (EMA)	10/10/2014 (FDA)	19/12/2014 (FDA) 15/01/2015 (EMA)

* ขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยแล้วโดยจัดอยู่ในประเภทยาใหม่; FDA คือ Food and Drug Administration; EMA คือ European Medicines Agency

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในปัจจุบัน

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (2558) ได้แนะนำแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังดังนี้คือ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1, 4 หรือ 6 ให้รักษาด้วย peginterferon ร่วมกับ ribavirin นาน 48 สัปดาห์โดยให้ peginterferon alfa-2a ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 180 µg สัปดาห์ละ 1 ครั้งร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาด 1,000 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 kg และ 1,200 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 kg ขึ้นไป หรือให้ peginterferon alfa-2b ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1.0-1.5 µg ต่อน้ำหนักตัว 1 kg สัปดาห์ละ 1 ครั้งร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาด

800 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 65 kg

1,000 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 65 kg ถึง 85 kg

1,200 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 kg ถึง 105 kg

1,400 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 105 kg

สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1 หรือ 6 ที่ตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วย peginterferon-α ร่วมกับ ribavirin หรือผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งร่วมด้วย ให้เพิ่ม boceprevir (200 mg) 4 เม็ด รับประทานพร้อมอาหารทุก 8 ชั่วโมง

สำหรับสายพันธุ์ที่ 2 หรือ 3 ให้รักษาเช่นเดียวกับสายพันธุ์ที่ 1, 4 หรือ 6 แต่ลดระยะเวลาเหลือ 24 สัปดาห์และให้ ribavirin รับประทานขนาด 800-1,400 mg ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย

อย่างไรก็ตามแนวทางที่กล่าวมาข้างต้นนั้นปัจจุบัน AASLD/IDSA/IAS-USA (2015) ไม่แนะนำให้เป็นแนวทางการรักษาแล้วแต่ European Association for the Study of the Liver (2015) ยังคง

ยอมรับให้ใช้ได้หากในพื้นที่นั้นไม่มียาสำหรับการรักษาตามข้อเสนอแนะ

ในกรณีที่มี sofosbuvir สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (2558) แนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง สายพันธุ์ 1, 2, 3, 4 หรือ 6 ด้วย sofosbuvir 400 mg วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาด 800-1,000 mg ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และฉีด peginterferon สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ทั้งหมดเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งแนวทางการรักษานี้ European Association for the Study of the Liver (2015) มีข้อเสนอแนะสอดคล้องเช่นกัน แต่แตกต่างกันในเรื่องปริมาณยาของ ribavirin คือ ให้ผู้ป่วยรับประทานขนาด 1,000 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 kg และ 1,200 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 kg ขึ้นไป แต่ AASLD/IDSA/IAS-USA (2015) แนะนำให้ใช้รักษาสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 3 เท่านั้น และเสนอเป็นแนวทางการรักษาเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 4, 5 และ 6 ในกรณีไม่มียาอื่นหรือผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาได้ตามข้อเสนอแนะ แต่ทั้งนี้ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง สายพันธุ์ 1

สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งซึ่งแนะนำโดย AASLD/IDSA/IAS-USA (2015) และ European Association for the Study of the Liver (2015) แสดงดังตารางที่ 3

บทสรุป

โรคไวรัสตับอักเสบซีเป็นโรคหนึ่งที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ทั้งนี้เนื่องจากยังไม่มีวัคซีนสำหรับใช้ในการป้องกันโรค ผู้ป่วยที่ติดเชื้อส่วนใหญ่ไม่สามารถกำจัดเชื้อออกจากร่างกายเองได้ และหากไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะตับแข็ง มะเร็งตับและเสียชีวิตในที่สุด ปัจจุบันได้มีการพัฒนา

ยากลุ่มใหม่คือ direct-acting antivirals ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่เป็นมาตรฐานในการรักษาเดิมคือ peginterferon- α ร่วมกับ ribavirin พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาสูงขึ้น (SVR ร้อยละ 94-95) ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายจากการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยาในกลุ่ม direct-acting antivirals ยังลดปัญหาการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน เนื่องจากลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยอีกด้วย ยาในกลุ่ม direct-acting antivirals นี้มีอีกจำนวนมากรวมถึงยากลุ่มอื่น ๆ เช่น host-targeting antivirals กำลัง

อยู่ในช่วงการทดลองทางคลินิกในระยะต่าง ๆ ดังนั้นในอนาคตจะมียาต้านไวรัสตัวอีกเสบซีอีกจำนวนมากที่อาจได้รับการขึ้นทะเบียนยา ในการนี้เพื่อประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วย บุคลากรทางสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยไวรัสตัวอีกเสบซีเร็วจึงจำเป็นต้องติดตามข้อมูลยาและแนวทางการรักษาอยู่เสมอ อย่างไรก็ตามการลดอุปสรรคการติดเชื้อโดยการป้องกันโรครังยังเป็นสิ่งจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งวัคซีนที่ใช้ในการป้องกัน

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตัวอีกเสบซีเร็วซึ่งที่ไม่มีภาวะตับแข็ง

สายพันธุ์ของไวรัส	แนวทางการรักษา*	The AASLD/IDSA/IAS–USA hepatitis C Guidance USA**	European Association for the Study of the Liver***
สายพันธุ์ 1	รับประทานยาเม็ดสูตรผสม ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	Class I, Level A	A1
	รับประทานยาเม็ดสูตรผสม paritaprevir (75 mg)/ritonavir (50 mg)/ombitasvir (12.5 mg) 2 เม็ด วันละครั้ง ร่วมกับ dasabuvir (250 mg) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง (และ ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยนาน 12 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์ 1a และไม่จำเป็นต้องทานยา ribavirin หากผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์ 1b)	Class I, Level A	A1
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) และ simeprevir (150 mg) อย่างละ 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	Class I, Level A	A1
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) และ daclatasvir (60 mg) อย่างละ 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	Class I, Level B	A1
	ฉีด PegIFN- α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและยา sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	ไม่แนะนำ	A1
สายพันธุ์ 2	ฉีด PegIFN- α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและยา simeprevir (150 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์และฉีด PegIFN- α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยต่ออีก 12 สัปดาห์	ไม่แนะนำ	B1
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยนาน 12 สัปดาห์	Class I, Level A	A1
	ฉีด PegIFN- α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและยา sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	ไม่ปรากฏข้อมูล	B1
สายพันธุ์ 3	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) และ daclatasvir (60 mg) อย่างละ 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	Class I, Level B	B1
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) และ daclatasvir (60 mg) อย่างละ 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	Class I, Level A	A1

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็ง (ต่อ)

สายพันธุ์ของไวรัส	แนวทางการรักษา*	The AASLD/IDSA/ IAS–USA hepatitis C Guidance USA**	European Association for the Study of the Liver***
	ฉีด PegIFN-α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและยา sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	Class I, Level A	B1
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยนาน 24 สัปดาห์ (The AASLD/IDSA/IAS–USA hepatitis C Guidance USA แนะนำเป็นแนวทางการรักษาเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ PegIFN-α ไม่ได้)	Class I, Level A	A1
สายพันธุ์ 4	รับประทานยาเม็ดสูตรผสม ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	Class IIb, Level B	A1
	รับประทานยาเม็ดสูตรผสม paritaprevir (75 mg)/ritonavir (50 mg)/ombitasvir (12.5 mg) 2 เม็ด วันละครั้ง ร่วมกับ ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยนาน 12 สัปดาห์	Class I, Level B	A1
	ฉีด PegIFN-α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและยา sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์ (The AASLD/IDSA/IAS–USA hepatitis C Guidance USA แนะนำเป็นแนวทางการรักษาเลือก)	Class II, Level B	B1
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยนาน 24 สัปดาห์	Class IIa, Level B	ไม่ปรากฏข้อมูล
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) และ daclatasvir (60 mg) อย่างละ 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	ไม่ปรากฏข้อมูล	B2
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) และ simeprevir (150 mg) อย่างละ 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	ไม่ปรากฏข้อมูล	B2
	ฉีด PegIFN-α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและยา simeprevir (150 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์และฉีด PegIFN-α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยต่ออีก 12 สัปดาห์	ไม่แนะนำ	B1
สายพันธุ์ 5 หรือ 6	รับประทานยาเม็ดสูตรผสม ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	Class IIa, Level B	B1
	ฉีด PegIFN-α สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับรับประทานยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและยา sofosbuvir (400 mg) 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์ (The AASLD/IDSA/IAS–USA hepatitis C Guidance USA แนะนำเป็นแนวทางการรักษาเลือก)	Class IIa, Level B	B1
	รับประทานยา sofosbuvir (400 mg) และ daclatasvir (60 mg) อย่างละ 1 เม็ด วันละครั้ง นาน 12 สัปดาห์	ไม่ปรากฏข้อมูล	B1

*ปริมาณยา ribavirin ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยคือให้ผู้ป่วยรับประทานขนาด 1,000 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 kg และ 1,200 mg สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 kg ขึ้นไป

**Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (Revised Date: August 7, 2015) โดยข้อเสนอแนะจะอยู่บนพื้นฐานของหลักฐานทางวิทยาศาสตร์และความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งแต่ละข้อเสนอแนะจะประกอบด้วยตัวเลขโรมัน (I, II, หรือ III) ซึ่งเป็นระดับของหลักฐานที่ใช้สนับสนุนข้อเสนอแนะ โดยแบ่งเป็น 3 ระดับใหญ่และอีก 2 ระดับย่อยดังนี้

Class I มีหลักฐาน และ/หรือ ข้อคิดเห็นร่วมกันที่แสดงว่า การประเมินการวิเคราะห์โรค ขั้นตอนหรือการรักษาเกิดประโยชน์และมีประสิทธิภาพ

Class II มีหลักฐานที่ขัดแย้งกัน และ/หรือ ข้อคิดเห็นที่หลากหลายเกี่ยวกับประโยชน์และประสิทธิภาพของการประเมินการวิเคราะห์โรค ขั้นตอนหรือการรักษา

Class IIa น้ำหนักของหลักฐาน และ/หรือ ความคิดเห็นเป็นไปในทางเกิดประโยชน์และมีประสิทธิภาพ

Class IIb ประโยชน์และประสิทธิภาพยังมีหลักฐาน และ/หรือ มีความคิดเห็นไม่ชัดเจน

Class III มีหลักฐาน และ/หรือ ข้อคิดเห็นร่วมกันที่แสดงว่า การประเมินการวิเคราะห์โรค ขั้นตอนหรือการรักษาไม่เกิดประโยชน์และไม่มีความเสี่ยง หรือบางกรณีอาจก่อให้เกิดอันตราย

และอักษรภาษาอังกฤษ (A, B, หรือ C) แสดงถึงระดับของข้อเสนอนี้ ดังนี้

Level A คือ ข้อมูลมาจากการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมาจากการทดลอง, การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analyses), หรือเทียบเท่า

Level B คือ ข้อมูลมาจากการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มแต่มาจากการทดลองเดียว, มาจากการทดลองแต่การทดลองเหล่านั้นไม่มีการศึกษาแบบสุ่ม, หรือเทียบเท่า

Level C คือ ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญที่เห็นพ้องต้องกัน, กรณีศึกษาหลาย ๆ กรณีศึกษา หรือ มาตรฐานการดูแลรักษา

***EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 มีการแบ่งระดับคุณภาพของหลักฐานที่ใช้ในการสนับสนุนข้อมูลเป็น 3 ระดับคือ

A คือ คุณภาพของหลักฐานสูง (งานวิจัยอื่นเพิ่มเติมไม่น่าจะเปลี่ยนแปลงความเชื่อมั่นในผลที่เกิดขึ้น)

B คือ ปานกลาง (งานวิจัยอื่นเพิ่มเติมอาจจะมีผลกระทบต่อความเชื่อมั่นในผลที่เกิดขึ้นและอาจมีการเปลี่ยนแปลง)

C คือ น้อย (งานวิจัยอื่นเพิ่มเติมอาจจะมีผลกระทบต่อความเชื่อมั่นในผลที่เกิดขึ้นและอาจมีการเปลี่ยนแปลง)

และทั้งนี้ EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 ได้แบ่งระดับข้อเสนอนี้เป็น 2 ระดับคือ

ระดับ 1 หมายถึง แนะนำเป็นอย่างยิ่ง (ปัจจัยต่าง ๆ สนับสนุนข้อแนะนำ ซึ่งประกอบด้วย คุณภาพของหลักฐาน ผลที่คาดว่าจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วย และราคา)

ระดับ 2 หมายถึง ข้อแนะนำที่ยังอ่อน (มีความหลากหลายในการประเมินคุณค่าหรือความไม่แน่นอนของข้อมูล ข้อเสนอนี้ถูกจัดทำขึ้นด้วยข้อมูลที่ยังไม่แน่นอน ราคาสูงหรือต้องใช้ทรัพยากร)

References

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี และ ซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558 Thailand Practice Guideline for Management of Chronic B and C 2015. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: ห้างหุ้นส่วนจำกัดภาพพิมพ์; 2558.

AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. [cited 2015 Sep 1] Available from: <http://www.hcvguidelines.org>.

Asselah T, Estrabaud E, Bieche I, et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int* 2010; 30(9):1259-1269.

Cariani E, Roli L, Missale G, et al. Interleukin 28B polymorphisms as predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2015.

Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL editor. *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006. 5-47.

Daklinza (daclatasvir). US FDA approved product information. [cited 2015 Sep 1]. Available from: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_daklinza.pdf

European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63(1): 199-236.

Exviera (Dasabuvir). European Medicines Agency approved product information. [cited 2015 Sep 1]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2015/20150115130446_anx_130446_en.pdf

Gao B, Hong F, Radaeva S. Host factors and failure of interferon-alpha treatment in hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39(4):880-890.

Gatselis NK, Zachou K, Saitis A, et al. Individualization of chronic hepatitis C treatment according to the host characteristics. *World J Gastroenterol* 2014; 20(11): 2839-2853.

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C

- treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461(7262): 399-401.
- Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir). US FDA approved product information. [cited 2015 Sep 1]. Available from: https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liverdisease/harvoni/harvoni_pi.pdf
- Honda M, Sakai A, Yamashita T, et al. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 139(2): 499-509.
- Jatapai A, Nelson KE, Chuenchitra T, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus on infection among Thai Men. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(2): 433-439.
- Jensen DM, Pol S. IL28B genetic polymorphism testing in the era of direct acting antivirals therapy for chronic hepatitis C: ten years too late? *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 74-78.
- Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, et al. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med* 2013; 11:6.
- Kalinina OV, Dmitriev AV. Structural and functional genome organization and life cycle of hepatitis C virus. *Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol* 2015; 30(2): 64-70.
- Kiser JJ, Flexner C. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53: 427-449.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370(20): 1879-1888.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384 (9956): 1756-1765.
- Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1907-1917.
- Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55(9): 1350-1359.
- Merck. Merck Voluntarily Discontinuing VICTRELIS (boceprevir) 200 mg Capsules. Dear Health Care Professional letter. January 2015.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61(1): 77-87.
- Muir AJ, Gong L, Johnson SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon- α -based regimens. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95(2): 141-146.
- National Institutes of Health. NIH consensus statement on management of hepatitis C: 2002. NIH

- consensus and state-of-the-science statements. 2002; 19(3): 1-46.
- Olysio (simeprevir). US FDA approved product information. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <https://www.olytio.com/shared/product/olytio/prescribing-information.pdf>
- Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1): S207-S220.
- Pineda-Tenor D, García-Álvarez M, Jiménez-Sousa MA, et al. Relationship between ITPA polymorphisms and hemolytic anemia in HCV-infected patients after ribavirin-based therapy: a meta-analysis. *J Transl Med* 2015; 13(1): 320.
- Pockros PJ. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. UpToDate 2015 Aug [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection>
- Proungvitaya T, Jantorn S, Suwannathada S, et al. Incidence of hepatitis B and C virus in new cases of hepatocellular carcinoma patients attending at National cancer institute. *JMTPT* 2012; 24(3): 264-271.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in *IL28B* is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138(4): 1338-1345.
- Sovaldi (sofosbuvir). US FDA approved product information. [cited 2015 Sep 1]. Available from: http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41(10):1100-1104.
- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139(5): 1593-1601.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41(10):1105-1109.
- Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, et al. Relationship between the *HLA-B*1502* allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013; 149(9): 1025-1032.
- Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, et al. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52(6): 1888-1896.
- Vertex Pharmaceuticals. Discontinuation of INCIVEK (telaprevir) tablets in the United States. Dear HealthCare Provider letter. August 11, 2014.

- Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir).
European Medicines Agency approved
product information. [cited 2015 Sep 1].
Available from: [http://ec.europa.eu/
health/documents/community-register/
2015/20150115130406/anx_13
0406_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130406/anx_130406_en.pdf)
- Wasitthanasem R, Vongpunsawad S, Siripon
N, et al. Genotypic distribution of hepatitis C
virus in Thailand and Southeast Asia.
PLoS One 2015; 10(5): e0126764.
- Witte K, Witte E, Sabat R, Wolk K. IL-28A,
IL-28B, and IL-29: promising cytokines
with type I interferon-like properties.
Cytokine Growth Factor Rev 2010; 21(4):
237-251.
- World Health Organization (WHO). Guidelines for
the screening, care and treatment of
persons with hepatitis C infection. 2014.