

บทความพิเศษ

โรคตับอักเสบจากไวรัส ซี

ธีระ พิรัชวิสุทธิ์

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและโรคตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

วัตถุประสงค์

1. ทราบถึงระบาดวิทยา และการดำเนินโรคของตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส ซี
2. ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค และทราบถึงพยากรณ์ของโรค
3. ทราบแนวทางการวินิจฉัยโรค และการประคับประคองผู้ป่วย
4. เข้าใจถึงหลักการรักษาผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจากไวรัส ซี

แรกเริ่มของการค้นพบไวรัสตับอักเสบ ซี

ในอดีต พบว่า มีผู้ป่วยโรคตับอักเสบกลุ่มหนึ่งซึ่งคิดว่าน่าจะเกิดจากเชื้อไวรัสตับอักเสบ แต่ตรวจไม่พบเชื้อไวรัส เอ หรือ บี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดแล้วเกิดอาการตับอักเสบขึ้น ซึ่งสมัยก่อนเรียกไวรัสกลุ่มนี้ว่า non A non B hepatitis จนกระทั่งได้มีการค้นพบเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ขึ้นในปี ค.ศ. 1989 จึงพบว่า มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่เคยได้รับเลือดและเกิดตับอักเสบขึ้นมาที่ไม่ใช่ ไวรัสเอและ ไม่ใช่ ไวรัสบี จะเกิดจากการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบซี จากการศึกษาค้นคว้าของไวรัส ซี ในประเทศไทยพบว่า ประมาณร้อยละ 1-2 ของผู้บริจาคเลือด หรือเท่ากับประมาณ 6 แสนคน ถึงหนึ่งล้านคน ของประชากรทั่วประเทศ มีการติดเชื้อไวรัส

ตับอักเสบซี ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับแต่ละภูมิภาค โดยภาคกลางพบอัตราการติดเชื้อประมาณร้อยละ 1 ภาคใต้ประมาณร้อยละ 0.73 ภาคอีสานและภาคเหนือ ประมาณร้อยละ 4-6 ซึ่งการติดเชื้อไวรัสซีพบได้ในทุกประเทศทั่วโลก ในบางประเทศเช่น ประเทศอียิปต์พบอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 20

โดยคาดประมาณว่า ปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อไวรัสซี อยู่ประมาณ 170 ล้านคนทั่วโลก และเป็นสาเหตุสำคัญมากที่สุด ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับในประเทศสหรัฐอเมริกา

ปัจจุบันโรคไวรัสตับอักเสบซี พบได้มากขึ้นเรื่อยๆ เป็นสาเหตุของโรคตับอักเสบที่พบบ่อยอันดับหนึ่งในประเทศไทยและเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข

ส่วนไวรัสตับอักเสบชนิด บี อุตการณ์ลดลงอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากโครงการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในเด็กแรกคลอดทั่วประเทศ ทำให้พบอุบัติการณ์ไวรัสตับอักเสบบี ลดลงจากอดีตที่พบประมาณร้อยละ 6-12

ได้รับต้นฉบับ 1 พฤษภาคม 2546 ให้ลงตีพิมพ์ 23 พฤษภาคม 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับ กรุณาติดต่อ รศ.นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ หน่วย
โรคระบบทางเดินอาหารและโรคตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ
แพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา
90110

เหลือพบเพียงร้อยละ 3-5 ในปัจจุบัน โดยเฉพาะอุบัติการณ์ในเด็กหนึ่งขวบปีแรก พบเพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 เท่านั้น ซึ่งต่างจากอุบัติการณ์ของไวรัสตับอักเสบบี ที่ยังคงเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ และกลายเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในทุกประเทศทั่วโลก

การติดต่อของโรคไวรัสตับอักเสบบี

เชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นเชื้อที่สามารถติดต่อได้คล้ายกับไวรัสตับอักเสบบี โดยเฉพาะการได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือดที่ปนเปื้อนเชื้อ และยังติดต่อได้ทางการใช้เข็มฉีดยา มีดโกน อุปกรณ์ที่ใช้สักหรือใช้ฝังเข็ม หรือของมีคมที่ปนเปื้อนเลือดผู้ป่วย

ส่วนการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ยังไม่มีความชัดเจน มีรายงานว่าผู้หญิงที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อยู่จะมีโอกาสติดเชื้อประมาณร้อยละ 5-10

การติดต่อจากมารดาสู่บุตร พบการติดเชื้อร้อยละ 6 ของเด็กแรกเกิดที่เกิดจากแม่ที่ติดเชื้อไวรัสซี

การติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ และจากมารดาสู่ทารกจะมากขึ้น ในผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสซี อยู่ในเลือดจำนวนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วย

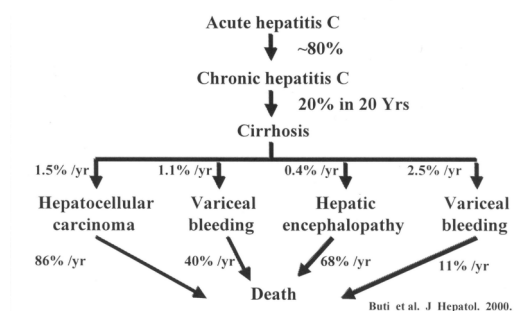
อย่างไรก็ตามประมาณร้อยละ 40-60 ของผู้ป่วยไม่สามารถจะสืบค้นได้ว่า ติดเชื้อมาด้วยวิธีใด

การดำเนินของโรคไวรัสตับอักเสบบี

เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้ว จะเริ่มด้วยภาวะ ตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย ในช่วงตับอักเสบเฉียบพลัน มีเพียง 1 ใน 4 ของผู้ป่วยที่มีอาการดีซ่าน (jaundice) ถึงแม้โรคนี้อาจดูว่าไม่รุนแรง แต่ร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อจะมีการดำเนินโรคเป็นตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis) โดยร้อยละ 20 ของ ผู้ป่วย chronic hepatitis C จะเกิดภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ภายในเวลา 20 ปี และเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ (hepa-

tocellular carcinoma) ได้ในที่สุด แต่จะมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีการดำเนินของโรคเร็ว เช่น การติดเชื้อในคนอายุมากกว่า 50 ปี ใช้เวลาเพียง 9 ปี ก็กลายเป็นตับแข็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสซีและดื่มแอลกอฮอล์ โดยผลการศึกษาจากประเทศอิตาลี ในการติดตามกลุ่มตัวอย่างกว่าหนึ่งแสนราย พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสซีและดื่มแอลกอฮอล์ จะมีโอกาสเกิดตับแข็งและมะเร็งตับสูงกว่า ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์อย่างเดียว 10 เท่า และ 6 เท่า ตามลำดับ ดังนั้นการที่ผู้ป่วยแต่ละรายมีปัจจัยเสี่ยงต่างกันทำให้อัตราการลุกลามของโรคไปเป็น cirrhosis ไม่เท่ากัน จึงแบ่งผู้ป่วยออกเป็น rapid, intermediate และ slow progressor

Natural course of chronic hepatitis C



นอกจากนี้โรคตับอักเสบบีจากไวรัสซี จะมีผลต่อการลดลงของช่วงอายุในผู้ป่วย (life expectancy) พบว่าผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีจากไวรัสซี ที่ติดเชื้อขณะอายุ 30 ปี และเป็น mild disease จะมีช่วงอายุลดลง 7 ปี และถ้าติดเชื้อที่อายุ 30 ปี และเป็น moderate to severe disease จะมีช่วงอายุลดลง 17 ปี นั่นคือผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีจากไวรัสซีจะตายก่อนวัยอันควร และอัตราการเกิดมะเร็งตับมากขึ้นในผู้ป่วยเพศชาย อายุเกิน 60 ปี มีภาวะตับแข็งหรือพังผืดในตับ และดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 60 กรัมต่อวัน

HCV-Genotype คือสายพันธุ์ ของ ไวรัสตับอักเสบบี ที่พบแตกต่างกันขึ้นกับ genetic และ geographic ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป มักพบ HCV-genotype Ia

ประเทศญี่ปุ่น มักพบ HCV-genotype 1b ส่วนประเทศไทยและประเทศในแถบเอเชีย มักพบ HCV-genotype 3, 4 และ 6 ซึ่งชนิดของ genotype ที่แตกต่างกัน จะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา แต่การดำเนินของโรคไม่แตกต่างกัน

อาการ

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ฉับพลัน (acute hepatitis C) ส่วนใหญ่มักไม่ค่อยมีอาการ มีเพียงประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยที่จะมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง เช่นเดียวกับผู้ป่วย ไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง (chronic hepatitis C) ช่วงแรกมักไม่มีอาการ เมื่อโรคได้ดำเนินไปมากแล้ว ผู้ป่วยมักมีอาการอ่อนเพลียง่าย ไม่มีแรงทำงาน ในบางรายอาจมีอาการคลื่นไส้ เบื่ออาหาร ปวดท้องบริเวณใต้ชายโครงขวา และคัน ในรายที่มีตับแข็งแล้ว อาจมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง ท้องมาน ตรวจพบลักษณะของโรคตับเรื้อรังได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการนอกตับ (extrahepatic manifestations) ร่วมด้วย เช่น essential mixed cryoglobulinemia, vasculitis, arthritis, glomerulonephritis เป็นต้น

การวินิจฉัย

1. การตรวจการทำงานของตับ

ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส ซี ตรวจพบว่ามีความผิดปกติของ ค่าการทำงานของตับ (ค่า SGOT, (AST) และค่า SGPT, (ALT)) โดยมีค่าสูง อยู่ในช่วง 1.5 ถึง 8 เท่าของค่าปกติ (ค่าปกติจะน้อยกว่า 40 IU/mL)

2. การตรวจเลือดหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ ซี (Anti-HCV) โดยวิธี second generation ELISAs.

ถ้าให้ผลบวก จะบอกถึงว่าท่านมีภูมิต่อเชื้อไวรัส ซี (anti-HCV) ซึ่งการตรวจนี้ อาจเป็นผลบวก ปลอม (false positive) ดังนั้นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสซี เช่น เคยได้รับเลือด และมีการอักเสบของตับเรื้อรัง การตรวจค่า anti HCV ให้ผลบวก ก็สามารถ

บอกได้ว่า เป็นโรคได้ถึงประมาณร้อยละ 90 ขึ้นไป แต่ต้องระวัง สำหรับผู้มีปัจจัยเสี่ยงต่ำ เช่น ไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อ และไม่มีการทำงานของตับที่ผิดปกติ ถ้าหาก anti HCV เป็นบวก โอกาสเป็นโรคจริงเพียงร้อยละ 50-60 เท่านั้น ดังนั้นจึงเป็นปัญหาสำคัญว่าผู้ป่วยที่บริจาคเลือด เวลาเจอ anti HCV เป็นบวก อย่าเพิ่งสรุปว่า เป็นโรคไวรัสตับอักเสบ ซี ต้องมีการพิสูจน์เพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลเลือดดังกล่าวอีกครั้ง

3. ตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสซี (HCV-RNA) โดยวิธี PCR และการตรวจชนิดสายพันธุ์ของไวรัส ซี (HCV-genotype)

4. อัลตราซาวด์ตับ เพื่อประเมินดูระยะโรคของตับ เช่นผู้ป่วยมีตับแข็ง หรือมะเร็งตับ หรือยัง

5. การเจาะเนื้อตับ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค นอกจากนี้ยังใช้ประเมินดูภาวะการอักเสบ และระยะของโรคตับ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้มีประโยชน์ในการพยากรณ์โรค การตัดสินใจพิจารณาให้การรักษา และยังใช้คาดคะเนประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา

วัตถุประสงค์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากไวรัส ซี

เพื่อกำจัดเชื้อไวรัส ลดการอักเสบของตับ ลดความเสี่ยงที่จะเป็นโรคตับแข็งและโรคมะเร็งตับ และลดการแพร่เชื้อไปยังผู้อื่น

การตอบสนองต่อการรักษา

นิยามของคำที่ใช้ในการวัดผลการตอบสนองต่อการรักษา

1. End of treatment response (ETR) ซึ่งหมายถึงอัตราการตอบสนองต่อการรักษา ที่วัดที่เวลาที่หยุดการรักษา ซึ่งแบ่งออกเป็น biochemical response (มีการลดลงของ liver enzyme, ALT) และ virological response (ตรวจไม่พบเชื้อ ไวรัสตับอักเสบซี HCV-RNA ด้วยวิธีที่ไวที่สุด คือ PCR)

2. Sustained response (SR) ซึ่งหมายถึงอัตรา

การตอบสนองต่อการรักษา ที่วัดที่เวลา 24 สัปดาห์ ภายหลังหยุดการรักษา และที่สำคัญคือ sustained virological response (SVR) ที่หมายถึงการตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบซี หลังหยุดการรักษาไปแล้ว 24 สัปดาห์

ส่วนใหญ่การอักเสบของตับมักจะปรับลงมาสู่ปกติ หรือมีค่าลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่งภายใน 1-2 เดือนหลังจากเริ่มการรักษา โดยประเมินจากผลการตรวจเลือด ที่ใช้ค่า SGOT (AST) และ SGPT (ALT) แต่ปัจจัยที่สำคัญในการประเมินผลสำเร็จของการรักษา คือ การตรวจไม่พบเชื้อไวรัสซี (HCV-RNA) โดยวิธีการที่ไวที่สุด (PCR ซึ่งให้ผล เป็นลบ) หากตรวจดู HCV-RNA ด้วยวิธีที่ไวมาก เช่น PCR หลังจากได้รับยาครบ 24 สัปดาห์ แล้วยังตรวจพบ HCV-RNA แพทย์จะหยุดการรักษาทันที เพราะต่อให้มีการรักษาด้วยสูตรนี้ต่อไปอีก 6 เดือน โอกาสที่จะมีการตอบสนองก็เพิ่มขึ้นเพียงแค้อยู่ 2-5 ซึ่งไม่คุ้มกับผลข้างเคียงและจำนวนเงินที่ใช้รักษาเพิ่มอีก 6 เดือน โดยแพทย์อาจแนะนำผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งจัดว่าเป็นกลุ่ม non-responder ด้วยการรักษาสูตรใหม่ต่อไป

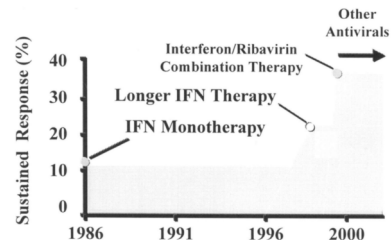
หลังจากรักษาเสร็จแล้วจะรอดูการตอบสนองระยะยาว (หลังหยุดยาแล้วเป็นเวลา 6 เดือน) และจะดูผล PCR อีกครั้งหนึ่ง หาก PCR เป็นลบซึ่งหมายถึงมีการตอบสนองระยะยาว อันมีความหมายซึ่งใกล้เคียงกับการหายจากโรค เพราะพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยยังตรวจไวรัสซีไม่พบ (HCV-RNA negative) หลังจากติดตามไปเป็นเวลา 7 ปี จึงถือว่าโรคตับอักเสบจากไวรัสซีสามารถรักษาให้หายขาดได้ ซึ่งจะแตกต่างจากการรักษา โรคตับอักเสบจากไวรัสบี ที่ยังไม่อาจกล่าวได้ว่ารักษาให้หายขาดได้ โดยการรักษาเพียงเพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส บี หยุดการอักเสบของตับ แต่โอกาสที่จะกำจัดเชื้อไวรัสบี ออกจากร่างกายได้พบเพียงน้อยกว่าร้อยละ 10 เท่านั้น นอกจากนี้ยังพบอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (HBV reactivation) ได้ถึงร้อยละ 30 ในช่วงชีวิตของผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากไวรัสบี

การพัฒนาการรักษาโรคตับอักเสบจากไวรัส ซี

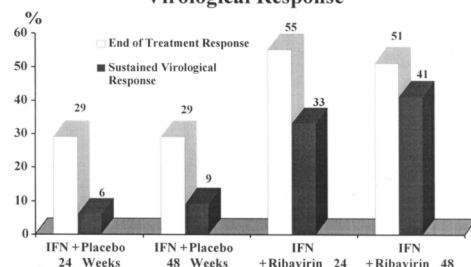
ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาและพัฒนาการรักษาโรค ไวรัสตับอักเสบซี อย่างมากและต่อเนื่องเพื่อจะหาวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลสูงสุด

ตั้งแต่การรักษาด้วยยา interferon monotherapy ที่ระยะเวลา 6-12 เดือน โดยให้ผลการรักษา เพียงร้อยละ 10-25 เท่านั้น ต่อมามีการพัฒนาการรักษาเป็นการรักษาด้วยยาสูตรรวม interferon ร่วมกับยา ribavirin ที่เวลา 6-12 เดือน ซึ่งให้ผลการรักษาดีขึ้นเป็นร้อยละ 40 แต่ก็ยังมีข้อจำกัดของยา interferon ได้แก่ การติดเชื้อจากบริเวณที่ฉีด กระจายไปทั่วร่างกายและถูกขับออกทางไตอย่างรวดเร็ว ทำให้ยามี half-life สั้นเพียง 6 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังมี immunogenicity และมี efficacy จำกัด จนกระทั่งปัจจุบัน มีการพัฒนา เป็นการรักษาด้วยยา PEG-Interferon ร่วมกับยาต้านปรอท ribavirin

Advances in Treatment for Chronic Hepatitis C



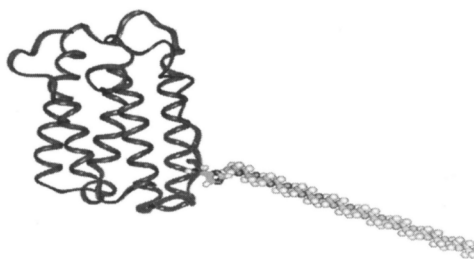
End of Treatment and Sustained Virological Response



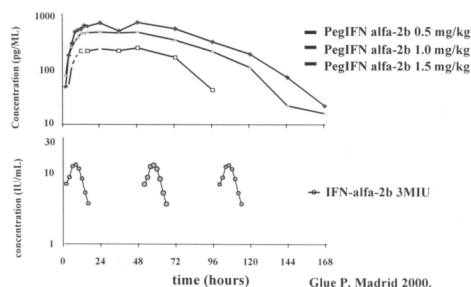
McHutchison JG, et al NEJM 1998.
Poynard T, et al. Lancet 1998.

ยา PEG-interferon เป็นการนำเอาสารสังเคราะห์ polyethylene glycol, PEG มาจับกับ interferon ทำให้ยา interferon ถูกทำลายและกำจัดออกจากร่างกายช้าลง มีผลทำให้ยา interferon มีฤทธิ์อยู่ในร่างกายนานขึ้น โดยขนาดโมเลกุล PEG ที่มาจับกับ interferon มีความสำคัญ ต่อการออกฤทธิ์ของ interferon โดยขนาดจะต้องไม่ใหญ่เกินไปที่จะไปบดบัง active receptor ของ interferon และจะต้องมีขนาดที่เหมาะสม ที่จะอยู่ในร่างกายได้ นานพอที่จะสามารถให้ยาโดยการฉีดเพียงสัปดาห์ละครั้ง โดยให้ผลการตอบสนองมากขึ้น กว่า การได้รับยาฉีด interferon กับยา ribavirin

The Peg IFN alfa-2b Molecule



Comparison of Pharmacokinetic Profiles: PegIFN alfa-2b vs. IFN-alfa-2b 3MIU



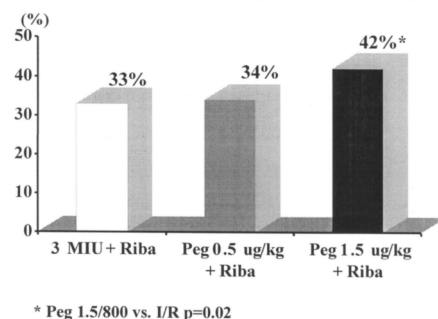
สำหรับยาที่ใช้รักษาที่เป็นมาตรฐานสากลในปัจจุบัน คือ การใช้ยาฉีด PEG-interferon alfa สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ รับประทานยา Ribavirin ทุกวัน สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา 2-3 เท่า หรือทำให้อัตราการตอบสนองระยะยาว เพิ่มขึ้นร้อยละ 60-80 เมื่อให้การรักษาเป็นเวลา 24-48 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับการรักษาใน

อดีตที่ใช้ยาฉีด interferon ร่วมกับรับประทานยา ribavirin

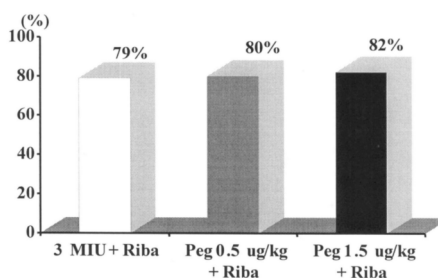
ผลการใช้ PEG-interferon alfa-2b + Ribavirin ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ปรากฏในงานวิจัยขนาดใหญ่ของ Prof. Manns โดยผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่อ้วนซึ่งเป็นตัวพยากรณ์ที่ไม่ดี 2 ใน 3 เป็น genotype 1 virus load > 2 ล้าน copies/mL มี cirrhosis ประมาณร้อยละ 10 จึงเป็นผู้ป่วยที่รักษายาก แต่ปรากฏว่า sustained virological response โดยรวมในกลุ่มที่ได้รับยา PEG-Interferon alfa-2b 1.5 mcg/kg + Ribavirin ดีกว่า การฉีด Interferon ธรรมดา (54% vs 47% ด้วย p value ที่มีนัยสำคัญเพราะผู้ป่วยจำนวนมาก)

พอแบ่งตาม genotype ก็ยิ่งเด่นชัดขึ้น ใน genotype 1 คือ PEG-Interferon alfa-2b + Ribavirin ดีกว่า (42% vs 33%) และใน genotype non 1 ได้ ผลการตอบสนอง SVR สูงถึงร้อยละ 82 ในกลุ่มที่ได้รับยา PEG-Interferon alfa-2b + Ribavirin

Peg IFN alfa-2b / Ribavirin Sustained Virologic Response - Genotypes 1

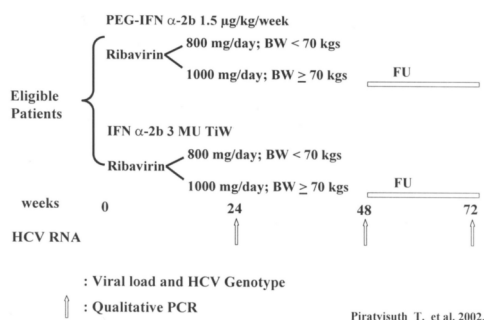


Peg IFN alfa-2b / Ribavirin Sustained Virologic Response - Genotypes 2/3



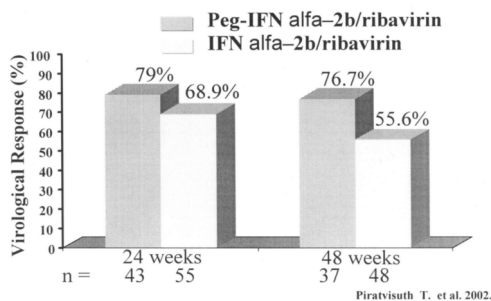
ปัจจุบันแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหารและโรคตับในประเทศไทยก็ใช้สูตร PEG-Interferon alfa + Ribavirin ในการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากไวรัสซี ข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษาโดย ชมรมโรคตับแห่งประเทศไทย เพื่อดูผลของยา PEG-Interferon alfa-2b + Ribavirin ในผู้ป่วยไทย ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยสุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มให้ได้รับยา PEG-Interferon alfa-2b 1.5 mcg/kg (maximum dose=100 mcg) ฉีดสัปดาห์ละครั้ง + Ribavirin 800-1,000 mg/day (ในผู้ป่วยที่หนักน้อยกว่า 70 kg และ ≥ 70 kg) เป็นเวลา 48 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา Interferon alfa-2b 3 MIU ฉีดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ร่วมกับยา ribavirin ขนาดเท่ากัน พบว่าได้ผล biochemical response ที่ 48 สัปดาห์ ดูเหมือนว่าทั้ง 2 กลุ่มยังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ virological response จะต่างกัน คือ ในกลุ่มที่ได้รับ PEG-Interferon alfa-2b + Ribavirin จะทำให้ตรวจไม่พบ HCV-RNA ที่ 24 สัปดาห์ ร้อยละ 80 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Interferon alfa-2b + Ribavirin โดยผลการรักษาดีใกล้เคียงกับผลการวิจัยในต่างประเทศ (อัตราการตอบสนองต่อการรักษา สำหรับ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี genotype non 1) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากคนไทยส่วนใหญ่ติดเชื้อไวรัสซี ชนิดสายพันธุ์ genotype 3 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยสูตรยาควบดังกล่าว

Study Design



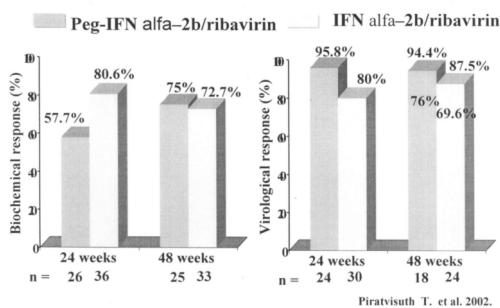
Piratvisuth T. et al. 2002.

Virological response



ผู้ป่วยต้องการการปรับขนาดยา PEG-Interferon alfa-2b มากกว่ากลุ่ม Interferon alfa-2b โดยเฉพาะในเรื่อง neutropenia งานวิจัยล่าสุดจากสหรัฐอเมริกาพบว่า ถ้าผู้ป่วยสามารถได้ร้อยละ 80 ของขนาดยารวมของ PEG-Interferon alfa-2b และยา Ribavirin ที่คำนวณไว้ และได้รับการรักษานานกว่าร้อยละ 80 ของระยะเวลาที่ต้องรักษาทั้งหมด ผู้ป่วยจะมีอัตราการตอบสนองดีมาก ดังนั้น แพทย์ผู้รักษาจะต้องให้คำแนะนำและการดูแลอย่างใกล้ชิด รวมทั้งผู้ป่วยจะต้องให้ความร่วมมือ อดทนต่อการรักษาเพื่อให้ได้รับการรักษา อย่างน้อย 80:80:80 ของสูตรการรักษาดังกล่าวข้างต้น

Response in patients receiving $\geq 80\%$, $\geq 80\%$, $\geq 80\%$ of Peg-IFN or IFN, Ribavirin and duration of treatment



ผลข้างเคียงของยา

เนื่องจากการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังต้องรักษาในระยะเวลาอย่างน้อย 24-48 สัปดาห์ ซึ่งต้องใช้ยาฉีดร่วมกับยารับประทาน โดยผู้ป่วยจะต้องทราบถึงผลข้างเคียงของยาที่อาจจะเกิดขึ้นจึงจำเป็นต้องเฝ้าติดตามดูผลข้างเคียงและปรับขนาดยา โดยผลข้างเคียงของยาฉีด PEG-

Interferon หรือ Interferon ที่พบได้บ่อย หลังจากฉีดยาในเข็มแรกประมาณร้อยละ 90 จะเกิดไข้สูงหนาวสั่น ปวดเมื่อยตามตัว เจ็บกระดูกเหมือนคนเป็นไข้หวัดใหญ่ มักจะเกิด 2-6 ชั่วโมงหลังฉีดยา แต่สามารถป้องกันได้โดยการฉีดยาในช่วงฉีด 2-3 เข็มแรก แนะนำให้กินยาพาราเซตามอลเพื่อลดอาการไข้ และอาการปวดตามร่างกาย ซึ่งอาการต่างๆ เหล่านี้จะค่อยๆ ลดน้อยลง หลังจากฉีดยาไปแล้ว 2-3 เข็ม นอกจากนี้อาจพบอาการเบื่ออาหาร อ่อนเพลีย น้ำหนักลด นอนไม่หลับ ผลกดไขกระดูกจะทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำลงได้ แต่อาการที่พบได้ไม่บ่อยได้แก่ มีผลข้างเคียงต่อไตและไทรอยด์ รวมทั้งอาจทำให้ผมร่วงได้ แต่อาการต่างๆ มักจะดีขึ้นหลังหยุดยา จนกลับสู่ภาวะปกติได้

สำหรับยาต้านปรอท Ribavirin อาจจะทำให้เม็ดเลือดแดงแตกทำให้ผู้ป่วยซีดได้ซึ่งเม็ดเลือดแดงแตกขึ้นอยู่กับขนาดของยา หากเกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงแล้วปรับขนาดยาอาการก็จะดีขึ้น หรือถ้าแตกรุนแรงหยุดยาประมาณ 2-4 สัปดาห์ ภาวะความเข้มข้นของเลือดจะกลับมามาปกติ เพราะฉะนั้นจึงต้องเฝ้าระวังความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงเวลากินยา ribavirin ส่วนอาการอื่นๆ ที่พบได้ คือ เกิดผื่นคัน เพราะยา ribavirin มีฤทธิ์ไปกระตุ้น histamine ในร่างกายทำให้เกิดผื่นคันได้ แต่ผื่นคันในผู้ป่วยมักจะเกิดเป็นช่วงระยะเวลาหนึ่งเมื่อเวลาผ่านไปอาการจะลดลง หรือหายไปได้ ยกเว้นในคนบางคนที่มีโรคผิวหนังอยู่แล้วซึ่งเกี่ยวข้องกับ histamine อาจเกิดผื่นคันขึ้นมาก สำหรับผู้ป่วยโรคลมพิษก็อาจจะยิ่งเกิดผื่นโรคลมพิษขึ้น อีกในกรณีหนึ่งอาจจะทำให้เกิดอาการไอได้และอาการที่ไม่ค่อยจะรุนแรงแต่อาจจะพบได้ เช่น เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ เป็นต้น ถึงแม้ว่ากล่าวมาข้างต้นยาจะมีผลข้างเคียงมาก แต่ถ้าอยู่ในความดูแลของแพทย์เฉพาะทางโรคระบบทางเดินอาหารและโรคตับที่รู้จักเฝ้าระวังและปรับขนาดของยา ก็พบว่าประมาณร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วยสามารถทนการรักษาได้ไม่ต้องหยุดการรักษา

การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี ด้วยสูตรยาควบนี้

ผู้ป่วยต้องคุมกำเนิดในระหว่างการรักษา และหลังหยุดยาแล้ว 6 เดือน เนื่องจากยา ribavirin มีผลทำให้เกิดความผิดปกติของทารกได้ (teratogenic)

ประโยชน์ของการรักษาโรคตับอักเสบจากไวรัส ซี

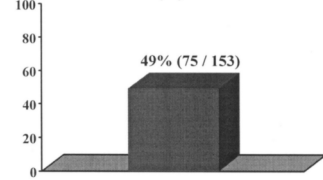
เท่าที่มีการศึกษาติดตามในระยะยาวหลังการรักษา ข้อมูลบ่งชี้ไปในทางที่ว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้าได้การตอบสนองระยะยาว ที่ตรวจไวรัสไม่พบ ในกลุ่มนี้จะลดโอกาสการเกิดตับแข็ง ตับวาย และการเกิดมะเร็งตับได้ ซึ่งจะมีชีวิตยืนยาวขึ้น แต่ที่น่าสนใจกว่านั้น พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแล้วไม่ตอบสนอง หากสังเกตการดำเนินของโรค โดยเฉพาะในแง่การเกิดของผังผืดในตับที่จะเป็นตับแข็งจะมีการดำเนินโรคช้ากว่าคนที่ไม่ได้รับการรักษาเลย คนที่มีการตอบสนองจะทำให้โรคดีขึ้นได้ และที่สำคัญในคนที่ตอบสนองภาวะผังผืดในตับจะดีขึ้นได้ เรียกว่า regression ของ fibrosis ซึ่งน่าจะลดการเกิดตับแข็งหรือคนไข้ที่เป็นตับแข็งในระยะต้นๆ ก็ทำให้ไม่เป็นตับแข็งมากขึ้น ส่วนในคนไข้ที่รักษาแต่ไม่ตอบสนอง ก็สามารถช่วยให้การดำเนินของผังผืดช้าลง

จากการศึกษา ของ Prof. Poynard ที่รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยกว่า 3 พันรายจาก 4 โครงการศึกษา (มีการรักษาต่างๆ ทั้งสิ้น 10 สูตรการรักษา) ที่มีผล pair liver biopsy (มีผล liver biopsy ก่อนและหลังการรักษา) พบว่าผู้ป่วย ร้อยละ 39-73 มีพยาธิสภาพของตับดีขึ้น ในจำนวนดังกล่าวมีผู้ป่วย 153 รายที่พบว่าเ็นตับแข็งก่อนการรักษา ภายหลังการรักษาพบว่าร้อยละ 49 ของผู้ป่วยที่เคยอ่านว่าเป็นตับแข็งก่อนการรักษา เมื่อตรวจอีกครั้งหลังการรักษาแล้ว พบว่าไม่เป็นตับแข็ง ซึ่งจากความรู้ในอดีตที่เคยกล่าวกันว่า ผังผืดในตับจะไม่มีโอกาส reverse ได้ แต่ปัจจุบันพบว่าการรักษาโรคตับอักเสบจากไวรัสซีสามารถทำให้เกิด reversion ของ fibrosis ได้ แม้ผู้ป่วยนั้นจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (โดยผู้ป่วย 2 ใน 3 ของกลุ่มนี้ จัดเป็น non-responder)

Treatment of CH-C patients with cirrhosis

Treatment : IFN α -2b 3 MU TIW 24-48 wk,
IFN α -2b + Ribavirin, Peg IFN α -2b + Ribavirin
: median interval between biopsies = 20 months

Reversal of cirrhosis (%)

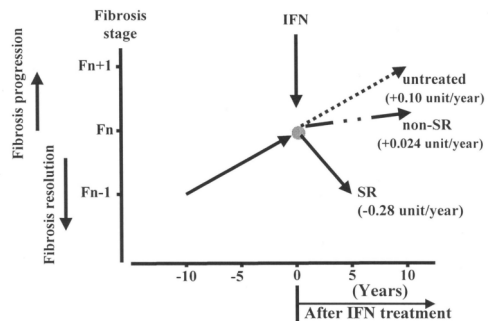


F3 : 30.7%
F2 : 34.6%
F1 : 30.7%
F0 : 4%

1/3 of patients with reversal cirrhosis were sustained responder

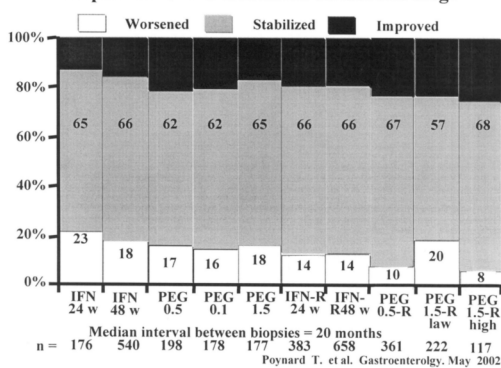
Poynard T. et al. Gastroenterology, May 2002.

Fibrosis regression or retardation in CH-C patients treated with interferon (IFN)

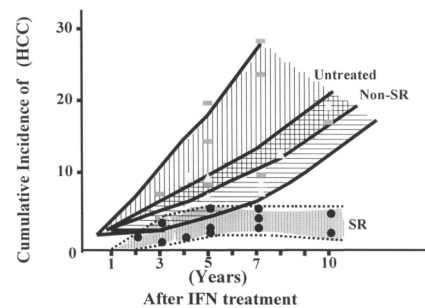


Omata M. et al. J Gastroenterol Hepatol. 2000.

Impact of CH-C treatment on fibrosis stage



Effect of interferon (IFN) therapy on development of hepatocellular carcinoma (HCC) in CH-C



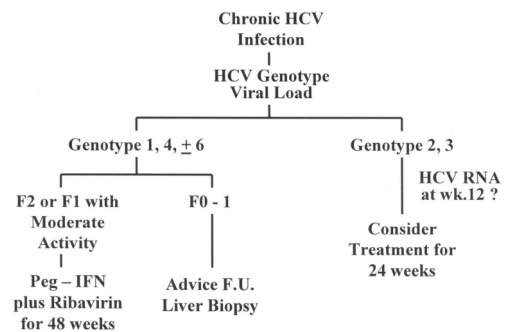
Omata M. et al. J Gastroenterol Hepatol. 2000.

ในการลดอัตราการเกิดมะเร็งตับ เป็นข้อมูลจากประเทศญี่ปุ่นที่น่าสนใจ พบว่าในคนไข้ที่ได้รับการรักษาแล้วตอบสนอง อัตราการเกิดมะเร็งตับจะลดลงอย่างชัดเจน สำหรับคนไข้ที่ไม่ตอบสนอง คือ ยังตรวจพบไวรัสซี ในเลือด แต่ถ้าไม่มีการอักเสบของตับ พบว่า โอกาสการเกิดมะเร็งตับก็ลดลงเหมือนกัน ผลที่ได้ใกล้เคียงกับคนที่ตอบสนองต่อการรักษา ดังนั้นจะเห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาได้รับประโยชน์ทุกกรณี เพียงแต่จะมากหรือน้อย ขึ้นอยู่กับการว่าตอบสนองต่อการรักษาขนาดไหน เมื่อเปรียบเทียบกับรายที่ไม่ได้รับการรักษาเลย

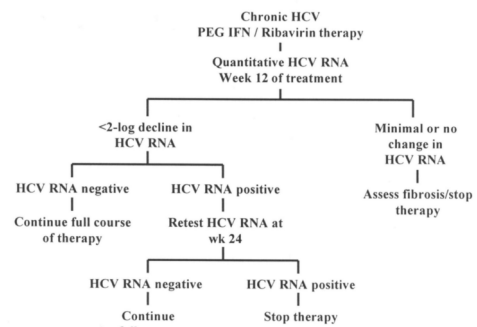
Cost-Effectiveness ของการรักษาโรคตับอักเสบจากไวรัส ซี

ในต่างประเทศได้ทำการศึกษาเรื่องความคุ้มค่า (cost effectiveness analysis) พบว่า การรักษาไวรัสตับอักเสบซี โดยเฉพาะในคนที่อายุต่ำกว่า 60 ปี ถือว่าได้ประโยชน์และคุ้มค่าในการรักษาอย่างมาก

Management of chronic hepatitis C



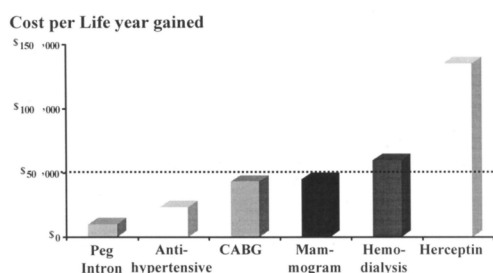
Proposed Clinical Algorithm



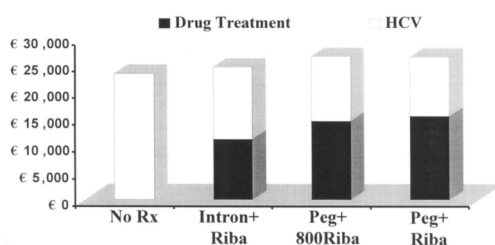
จากการประมวลองค์ความรู้ของการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากไวรัสซี แนวทางการรักษาในปัจจุบัน ดังแสดงตามแผนภาพ decision tree (management of chronic hepatitis C)

จากการศึกษาความคุ้มค่าของการรักษา ยกตัวอย่าง การผ่าตัดขยายเส้นเลือดหัวใจตีบในต่างประเทศ (coronary by pass) ถือว่าคุ้มค่าในการรักษาและสามารถเบิกค่ารักษาได้จากรัฐบาลซึ่งการรักษาจะต้องใช้เงิน ประมาณ 5 หมื่นเหรียญสหรัฐ เพื่อซื้อชีวิต 1 ปี ในขณะที่การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง จะใช้เงินประมาณ 2,000-4,000 เหรียญเพื่อซื้อชีวิต 1 ปี

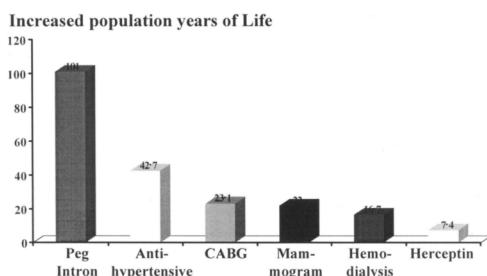
Marginal Cost-effectiveness



Lifetime Costs



Buying Health for \$1 Million



หรือการคำนวณโดยการนำเงิน 1 ล้านเหรียญสหรัฐ มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยในโรคต่างๆ เพื่อประมาณว่าจะสามารถทำให้อายุยืนยาวขึ้นได้กี่ปี (คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยที่รับการรักษา อัตราการตอบสนองต่อการรักษา นั้นๆ เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รักษา การรักษาทำให้อายุยืนยาวขึ้นเท่าใด)

พบว่าจากการใช้เงินจำนวนดังกล่าว การรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากไวรัสซีสามารถ gain อายุขึ้นมาได้ถึง 101 ปี ในขณะที่การรักษาโรค coronary by pass graft สามารถ gain อายุขึ้นมาเพียง 23 ปี หรือการรักษา hypertension ที่ gain อายุขึ้นมาได้เพียง 42.7 ปี เท่านั้น

ดังนั้น การรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี จะมีความคุ้มค่าในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเทียบกับการไม่รักษาซึ่งจะมีผลแทรกซ้อนของโรคตับอื่นๆ ตามมา

เอกสารอ้างอิง:

1. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-7.
2. Linsay K, Trepo C, Heintges T, et al. A randomised, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. PEG-interferon alfa-2b in combination with ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Lancet* 2001;358:958-65.
4. Poynard T, McHutchison J, Manns MP, et al. Impact of Pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
5. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon alfa-2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin*

- Pharmacol Ther.* 2000;68:556-67.
6. 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* 2000;133:665-75.
 7. Shiratori Y, Imazeki F, Yano M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-24.
 8. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatology* 1996;24:141-7.
 9. Davis GL, Lau JYN, Lim HL. Therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:603-13.
 10. Luengrojanakul P, Vareesangthip K, Chainuvati T, et al. *J Medical Virology* 1994;44:287-92.
 11. Miriam JA. Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. *HCV Infection: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment.* Dallas. 1995:5-6.
 12. Rubin RA, Falesting M, Malet PF. Chronic hepatitis C Advances in diagnostic testing and therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:387-92.
 13. Kiyosawa K, Akahaue Y, Nagata A, et al. Significance of blood transfusion in non-A, non-B chronic liver disease in Japan. *Vox Sanguinis* 1982;43:45-52.
 14. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *New Engl J Med* 1992;327:1899-905.
 15. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-74.
 16. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:240-3.
 17. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after Transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
 18. Villamil et al. Detection of hepatitis C virus with RNA Polymerase Chain Reaction in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1995;1380-5.
 19. Okamoto H, Kojima M, Okada S, et al. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2 year infection in a chimpanzee; variability and stability. *Virology* 1992; 190:894-9.
 20. Brechot C. Mechanisms of hepatitis C viral persistence: implications of the viral genetic variability. *Publi Health Threat and Emerging Consensus Educational Symposium, October 27-28, 1995; Vienna, Austria.*
 21. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology.* 1995;21:570-8.
 22. Weiner A, Erickson AI, Kansopon J, et al. Persistent hepatitis C virus infection in a chimpanzee in Associated with emergence of cytotoxic T lymphocyte escape variant. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92: 2755-9.
 23. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;177:573-7.
 24. Agnello V, Chung RT, Kaplane LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
 25. Levey JM, Bjornsson B, Banner B, et al. Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection. A clinicopathologic analysis of 10 cases and review of recent literature. *Medicine* 1994;73:53-67.
 26. Hadolad J, Deuy P, Munz-Gothel C, et al. Lymphocytic sialoadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-3.
 27. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993;341:788-9.
 28. Murphy A, Dooley S, Hillary IB, Murphy GM. HCV infection in porphyria cutanea tarda (letter). *Lancet* 1993;341:1534-5.
 29. Lacour J, Bodokn L, castenet J, et al. Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus. *Br J Dermatol* 1993;128:121-3
 30. Harvey J Alter. Post graduated course in viral hepatitis. *AGA* 1994:225-42.

31. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology*. 1995;108:1088-96.
32. Tassopoulos No. Patterns of progression- unpredictability and risk of decompensated cirrhosis. Presented at the Chronic Hepatitis C Infection; Public Health Threat and Emerging Consensus Educational Symposium, October 27-28, 1995; Vienna, Austria.
33. JCL Booth, GR Foster, et al. Chronic hepatitis C virus infections: Predictive value of genotype and level of viraemia on disease progression and response to interferon alfa. *Gut* 1995;36:427-32.
34. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990;264:2231-5.
35. Ellis La, Brown D, Concadie JD, et al. Prevalence of hepatitis C in South Africa : Detection of anti-HCV in recent and stored serum. *J Med Virol* 1990;32:249-51.
36. McFarlane IG, Smith HM, Johnson PJ, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: Pathogenetic factor or false-positive results? *Lancet* 1990; 335:754-7.
37. Lok ASE, Ma Ock, Chan TM, et al. Over estimation of the prevalence of antibody to hepatitis C virus in retrospective studies on stored sera. *Hepatology* 1991; 14:756-62.
38. Aach RD, Stevens CE, Hollinger BF, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second- generation assays. *N Engl J Med* 1991;325:1325-9.
39. MC Hutchison JG, Person JL, Govindarajan S, et al. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk population. *Hepatology* 1992;15:19-25.
40. Katayama T, Mazda T, Kikuchi S, et al. Improved serodiansis of non-A, non-B hepatitis by an assay detecting antibody to hepatitis C virus core antigen. *Hepatology* 1992;15:391-4.
41. Dourakis S, Brown J, Kumar U, et al. Serological response and defection of viraemia in acute hepatitis C infection. *J Hepatol* 1992;370-6.
42. Nakatsuji Y, Matsumoto A, Tanaka E, Ogata H, Kiyosawa K. Defection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems: First-generation and Second-generation enzyme-linked immunosorbent assay, second-generation recombinant immunoblot assay and nested polymerase chain reaction analysis. *Hepatology* 1992;16:300-5.
43. Barrera JM, Ercilla MG, Francis B, et al. Defection of anti-HCV antibodies (third generation test) and HCV-RNA in Seroconversion of acute hepatitis C (Abst 563). *Hepatology* 1994;20:237A.
44. Lee Sr, Page E, Francis B, et al. Improved by 3rd generation HCV assays (Abst 575). *Hepatology* 1994; 20:240A.
45. Esteban Mur R. Mamaging Patients on interferon therapy. Presented at the Chronic Hepatitis C Infection: Public Health Threat and Emerging Consensus Educational Symposium. October 27-28, 1995; Vienna, Austria.
46. Hoffnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of Chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon : A Preliminary report. *N Eng J Med* 1986;315:1575-8.
47. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa : A multicenter randomized, controlled trial. *N Eng J Med* 1989;321:1501-6.
48. Marcellin P, Boyer N, Giostra E, et al. Recombinant human alpha-interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology* 1991;13:393-7.
49. Causse X, Godinot H, Ouzam D, et al. Comparison of 1 or 3 MU of interferon alfa-2b. and placebo in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterology* 1991;101:497-502.
50. Tine' F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hepatol* 1991;13:192-9.
51. AL Banner, BF Cable, EE Bonkovsky, HL. Distribution of iron in the liver predicts the response of chronic hepatitis C infection to interferon therapy. *Am J Clin Pathol* 1995;103:419-24.

52. Bellary S, Smith DG, et al. High dose interferon α_2b therapy for Chronic Hepatitis C: An Open Label Study of the Response and Predictors of Response. *Am J Gastroenterol* 1995;90:259-62.
53. Lin R, Roach E, et al. Interferon alfa-2b for Chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates, Results of the first multicentre Australian trial. *J Hepatol* 1995;23:487-96.
54. Poynard T, Bedossa P, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62.
55. Kakumu S, Yoshioka K, et al. A pilot study of Ribavirin and interferon brta for the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1993;105:507-12.
56. Brillanti S, Garson J, et al. A Pilot Study of Combination therapy with Ribavirin Plus Interferon Alfa for Interferon Alfa-Resistant Chronic Hepatitis C. *Gastroenterol* 1994;107:812-7.
57. Chemello L, Cavalletto L, Bernadinello E, et al. The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1995;23(Suppl 2):8-12.
58. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1301-12.
59. Reichard O. Interferon alfa-2b/ribavirin combination therapy in naive patients. Presented at the symposium, "Interferon alfa-2b/Ribavirin in Combination Therapy: A Promising Step Toward the Treatment of Chronic Hepatitis C," May 12, 1997.
60. Brillanti S, Garson J, Folli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;107:812-7.
61. Schvarcz R, Ando Y, Sonnerborg A, et al. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol* 1995;23(Suppl 2):17-21.
62. Brouwer J, Nevens F, Michielsens P, et al. What options are left when hepatitis C does not respond to interferon? Placebo-controlled Benelux multicentre retreatment trial on ribavirin monotherapy versus combination with interferon [Abstract]. *J Hepatol* 1994;21:17A.
63. Pol S, Berthelot P, Bechot C. Ribavirin-interferon vs interferon (alfa 2b-IFN) alone in non-responders to alpha-IFN in chronic hepatitis C [Abstract]. *Hepatology* 1996;24:356A.
64. Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Randomized trial of effects of interferon α on incidence of Hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-5.
65. Mazzella G, Accogli E, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related Liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-7.
66. JH Hoofnagle, AM Di Bisceglie. The Treatment of Chronic Viral Hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
67. William M Lee. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
68. JG McHutchison, SC Gordon, ER Schiff, et al. Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
69. T Poynard, P Marcellin, S Lee, et al. Randomised trial of interferon α -2b plus Ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
70. GL Davis, RE Mur, V Rustgi, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.

CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

1. What is the most common route of transmission in Thai patients?
 - A. Blood transfusion
 - B. Sexual transmission
 - C. Vertical
 - D. IVDU
 - E. Tattooing
2. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในวัยเด็ก จะมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคตับประมาณเท่าใด
 - A. < 5%
 - B. 5-15%
 - C. 15-25%
 - D. 25-40%
 - E. 40-55%
3. ผู้ป่วยชายไทยอายุ 19 ปี ตรวจเลือดพบ HBsAg positive, HBeAg positive ติดตาม LETs ปกติมาตลอด 2 ปี การรักษาที่เหมาะสม คือ
 - A. ให้คำแนะนำ และติดตามดู
 - B. Liver biopsy
 - C. รักษาด้วย interferon
 - D. รักษาด้วย Lamivudine
 - E. Interferon plus Lamivudine therapy
4. ปัจจัยที่สัมพันธ์กันกับ good response ต่อการรักษาด้วย interferon ใน chronic hepatitis B
 - A. เพศชาย
 - B. เด็ก
 - C. Pre-treatment ALT<1.5 เท่าของค่าปกติ
 - D. High pre-treatment HBV DNA
 - E. Moderate to severe necroinflammatory activity ใน liver histology
5. ปัญหาสำคัญของ long-term Lamivudine treatment คือ
 - A. Induce flare of hepatitis หลังเริ่มรักษาประมาณ 2 เดือน
 - B. มีผลข้างเคียงมาก
 - C. Induce precore mutation
 - D. Induce YMDD mutants
 - E. เกิด drug tolerance

สังภาษนาสติสังตารค์

ทุกวันนี้	มีคน	บ่นกันใหญ่
ชายแดนไทย	ในอิหร่าน	บานขยาย
จะสงบ	สับสนต์	สุดบรรยาย
ก่อนรุ่งวาย	ใช้สติ	ดำริดู
ทุกวันนี้	อัตรา	ค่าครองชีพ
กำลังบีบ	"คนจน"	สิ้นสมอ
ส่วนคนมี	"เสียตาย"	จ่ายเงินทอง
นับน้าทอง	มองสังตารค์	เกร็งกว้างเฮย

ทลวงตาวิตรวระ