

ประสิทธิผลของยา Sofosbuvir-Velpatasvir ในการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี ของโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต

พรพยอม นุ่มประพฤติ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์ อนุสาขารูกระบบทางเดินอาหาร

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต

(วันรับบทความ : 22 มีนาคม 2567, วันแก้ไขบทความ : 21 พฤษภาคม 2567, วันตอบรับบทความ : 7 มิถุนายน 2567)

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุของโรคตับแข็ง และโรคมะเร็งตับ การรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยยา Sofosbuvir/Velpatasvir สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของมะเร็งตับ รวมทั้งลดอัตราการตาย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา Sofosbuvir/Velpatasvir เพื่อความปลอดภัยของของยา Sofosbuvir/Velpatasvir และเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง และไม่มีภาวะตับแข็ง

วัสดุและวิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี ที่มีอายุ 18-70 ปี ที่โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต ในช่วง 1 มกราคม 2564-31 ธันวาคม 2565 วิเคราะห์ทางสถิติ ด้วย Descriptive Statistics, t-test และ Mann-Whitney U test ประสิทธิภาพของการรักษาจาก sustained virological response (SVR) ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 100 ราย อายุเฉลี่ย 50.97 ± 8.39 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 70.0 พบภาวะตับแข็ง ร้อยละ 35.0 ผู้ป่วยร้อยละ 98 เป็นผู้ที่ได้รับการรักษาครั้งแรก และผู้ป่วยจำนวน 94 คน ได้รับยา Sofosbuvir/Velpatasvir อีก 6 คนได้รับยา Sofosbuvir/Velpatasvir ร่วมกับ Ribavirin จำนวนผู้ป่วยที่รักษาหายขาดทั้งหมด 96 ราย คิดเป็นร้อยละ 96.0 โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีตับแข็งร่วมด้วยหายขาดไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับแข็ง SVR 12 ร้อยละ 94.3 และ 96.9 ตามลำดับ ($P = 0.52$) และผู้ป่วยทุกคนสามารถกินยาได้โดยไม่มีผลข้างเคียงรุนแรง

สรุป: การรักษาไวรัสตับอักเสบบีมีประสิทธิภาพที่ดีทั้งในผู้ที่มีภาวะตับแข็ง และไม่มีภาวะตับแข็ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนผลข้างเคียงได้ดี มีเพียง 1 ราย ที่มีอาการอ่อนเพลียระหว่างการรักษา

คำสำคัญ การหายของโรคไวรัสตับอักเสบบี ความปลอดภัยของยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี จังหวัดภูเก็ต

Effectiveness of Sofosbuvir-Velpatasvir Regimen in The Treatment of Patients with Chronic Hepatitis C Infection in Vachiraphuket Hospital

Pornpayom Numpraphrut, M.D.

Department of medicine, Vachiraphuket Hospital

Abstract

Background: Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is recognized as a common cause of chronic liver disease leading to cirrhosis. A sustained virologic response (SVR) after effective antiviral treatment is associated with a decreased risk in liver disease progression and its complications. Sofosbuvir/Velpatasvir based regimen have demonstrated their excellent efficacy and safety for treating chronic HCV infection.

Objective: To analyze the effectiveness and safety of Sofosbuvir-Velpatasvir regimen in patients with chronic hepatitis C infection and compare the effectiveness in cirrhosis and non-cirrhosis patients.

Materials and methods: This was a retrospective cohort study, conducted from 1 January 2021 to 31 December 2022 at Vachiraphuket Hospital Thailand. We analyzed data from patients with chronic hepatitis C aged between 18-70 years old. The sustained virological response (SVR) at 12 weeks after treatment was used as the effectiveness of treatment. Descriptive Statistics, t-test and Mann-Whitney U test were used for analysis.

Results: 100 patients were enrolled in the study. Mean age was 50.97 ± 8.39 years, 70% were male. Cirrhosis was found in 35% of patient, 98% of patients were naive treatment. Most of the patients received Sofosbuvir-Velpatasvir regimen, only 6 patients received Sofosbuvir-Velpatasvir with Ribavirin. The sustained virological response after 12 week (SVR 12) rate was 96%. There were no different of efficacy in the group of cirrhosis and non-cirrhosis SVR 12 94.3% VS 96.9% ($P = 0.52$). Only 1 patient was fatigue during treatment.

Conclusion: Treatment of HCV infection in Vachiraphuket Hospital was effective both in cirrhosis and non-cirrhosis patient. The regimens were safe; all patents can tolerate well.

Keywords: sustained virological response, the safety of Sofosbuvir/Velpatasvir regimen, Phuket Province

บทนำ

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาที่พบบ่อยทั่วโลก และเป็นสาเหตุหนึ่งของโรคตับแข็ง โรคมะเร็งตับ โดยในระยะแรกของการติดเชื้อผู้ป่วยมักจะไม่ได้แสดงอาการ ดังนั้นจึงมักตรวจเจอในระยะเรื้อรัง และหากไม่ได้รับการรักษา พบว่าประมาณร้อยละ 75 ผู้ป่วยจะกลายเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังภายใน 10 ปี และเมื่อผู้ป่วยเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังประมาณร้อยละ 50 จะกลายเป็นตับแข็งภายในระยะเวลา 10 ปี⁽¹⁾ เมื่อผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งแล้วก็จะเพิ่มโอกาสเป็นโรคมะเร็งตับร้อยละ 2-5 ต่อปี ดังนั้นการรักษาไวรัสตับอักเสบบีจึงลดโอกาสเป็นโรคตับแข็งและมะเร็งตับอย่างชัดเจน

ในปี 2558 คาดการณ์ว่ามีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทั่วโลกประมาณ 71 ล้านคน⁽²⁾ โดยรายงานขององค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าความชุกของไวรัสตับอักเสบบีในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีร้อยละ 0.5 สำหรับในประเทศไทยคาดว่าจะมีความชุกร้อยละ 0.39 หรือประมาณ 2 แสนคน โดยเฉพาะผู้ได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดก่อนปี 2535⁽³⁾

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีความก้าวหน้าอย่างมาก ไวรัสตับอักเสบบีสามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยยาในระยะเวลาไม่นาน และพบว่าการรักษาได้ผลมากกว่าร้อยละ 95^(4,5) และมีโอกาสหายขาดสูงถ้ารักษาก่อนที่จะเป็นตับแข็ง

ยาหลักในกลุ่ม DAA ในปัจจุบันได้แก่ Sofosbuvir (SOF) เป็น nucleotide analogue ออกฤทธิ์ยับยั้ง HCV NS5B polymerase ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบบี ขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 5 พฤศจิกายน

2557 และในประเทศไทยเมื่อกันยายน 2558 ผลข้างเคียงของ SOF พบค่อนข้างน้อย ขนาดที่ใช้ 400 mg ต่อวัน และให้ร่วมกับยารักษา HCV ตัวอื่นๆ ในกลุ่ม nonstructural protein 5A (NS5A) inhibitors เช่น Daclatasvir, Ledipasvir และ Velpatasvir ซึ่งในการศึกษาพบว่าให้ผลการรักษาสูงมากกว่าร้อยละ 95⁽⁵⁻¹³⁾ เดิมประเทศไทยแนะนำให้ใช้ยา Sofosbuvir/Daclatasvir ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1,2,3,4,5,6 ซึ่งต้องให้ Ribavirin ร่วมด้วยในกรณีนี้ผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งร่วมด้วย ยา Sofosbuvir/Ledipasvir ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1,2,4,5,6 และ Sofosbuvir/Velpatasvir ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีทุกสายพันธุ์ เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 ที่ไม่ตอบสนองต่อยา Pegylated interferon จะต้องให้ยา Ribavirin ร่วมด้วย⁽¹⁴⁾ ต่อมาในปี 2564 ตามประกาศคณะกรรมการฯ เรื่องบัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2564 เปลี่ยนแปลงให้ใช้ยา DAA แบบ pan genotype หรือ ยา Sofosbuvir/Velpatasvir โดยให้ Ribavirin ร่วมด้วยในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะตับแข็ง Child Pugh Turcotte score B หรือ C⁽¹⁵⁾

ปัจจุบันการรักษาไวรัสตับอักเสบบี เราใช้ sustained virologic response (SVR) 12 หรือ การตรวจไม่พบจำนวนเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหลังการรักษา ที่ 12 สัปดาห์ เป็นการบ่งชี้ว่ารักษาหาย ซึ่งสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็ง เช่น ความดันในตับสูง มะเร็งตับ รวมทั้งลดอัตราการตาย⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

ในจังหวัดภูเก็ต ยังไม่เคยมีการรวบรวมข้อมูลของการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในเวชปฏิบัติว่า มีผลการรักษาเป็นอย่างไร มีความ

ปลอดภัยมากนักน้อยเพียงใด จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์

-วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อทราบประสิทธิผลของยา Sofosbuvir/Velpatasvir ในการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี

-วัตถุประสงค์รอง

เพื่อดูความปลอดภัยของของยา Sofosbuvir/Velpatasvir ในการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี และเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งและไม่มีภาวะตับแข็ง

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็น retrospective cohort study และเก็บข้อมูลแบบ retrospective chart review โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกจากระบบคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต โดยเกณฑ์การคัดเข้าคือผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีที่มีอายุ 18-70 ปีที่มารักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2564-31 ธันวาคม 2565 โดยใช้รหัสค้นหาจาก ICD 10 คือ B18.2 โดยผู้ป่วยต้องหยุดสุราและยาเสพติด มากกว่า 6 เดือน HCV RNA $\geq 5,000$ IU/ml ได้รับการตรวจพังผืดตับด้วยวิธี liver stiffness measurement (LSM) ที่มีค่า transient elastography (TE) >7 kPa หรือคำนวณภาวะรุนแรงของพังผืดตับด้วย FIB-4 score >1.45 และไม่มีข้อห้ามของการรักษา เกณฑ์ภาวะตับแข็งวินิจฉัยจาก FIB-4 score >3.25 , TE >14 หรือมีผลภาพทางรังสีเข้าได้ เช่นจากอัลตราซาวด์ หรือ CT scan เกณฑ์การคัดออกได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครรภ์

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมไม่ได้ เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรค HIV ที่ยังมีการติดเชื้อฉวยโอกาสอยู่ ผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ยังใช้สารเสพติด และผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งที่มีค่า MELD score >18

ข้อมูลต่างๆ ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัวอื่นๆ ยาที่ใช้ประจำ ผลตรวจเลือดก่อนและหลังการรักษา ได้แก่ ค่าความเข้มข้นเลือด (Hemoglobin, Hematocrit) เม็ดเลือดขาว (White blood cell) เกร็ดเลือด (platelet) ค่าตับ (liver function test) ค่าความแข็งตัวของเลือด (PT, INR) ค่าไต (Creatinine) ค่าการทำงานของไต (Glomerular Filtration Rate) จำนวนไวรัสตับอักเสบบี (HCV RNA) ค่าพังผืดตับ FIB-4 score ระดับของภาวะตับแข็ง Child-Pugh score และค่า MELD score ในผู้ป่วยรายที่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย รวมถึงผลข้างเคียงของการรักษา

เกณฑ์การหายของโรคไวรัสตับอักเสบบีใช้ sustained virological response (SVR) 12 สัปดาห์ หรือการที่ตรวจไม่พบจำนวนเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เลขที่จริยธรรม COA No.019B2022 ซึ่งข้อมูลที่ได้จะถูกนำมาคำนวณทางสถิติโดยใช้โปรแกรมเฉพาะทางสถิติ (Descriptive statistics) ประกอบด้วย ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน นำมาใช้ในการบรรยายข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ผลการรักษา และสถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ T-test และ Mann-Whitney U Test ในการเปรียบเทียบ

ความแตกต่างของค่าต่างๆระหว่างก่อนและหลัง
การรักษา กำหนด P-value ที่ <0.05

ผลการศึกษา

ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้ามา
รักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี ที่โรงพยาบาลวิชะ
ญเกิด ในช่วง วันที่ 1 มกราคม 2564-31 ธันวาคม
2565 จำนวน 135 คน ข้อมูลไม่ครบ 35 คน เหลือ
ผู้ป่วย 100 คน ที่ทำการเก็บข้อมูล พบอายุเฉลี่ย
ของผู้ป่วย 50.97 ± 8.39 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศ
ชาย คิดเป็นร้อยละ 70.0 ดัชนีมวลกาย (BMI)
เฉลี่ย 23.56 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 3.67 ดัชนีมวลกาย BMI ต่ำสุด 15.3 สูงสุด 34.0 สูบบุหรี่ร้อยละ 17.0 ส่วนมากประกอบอาชีพรับจ้าง ร้อยละ 58.0 สิทธิการรักษาส่วนใหญ่คือ บัตรประกัน
สุขภาพถ้วนหน้า ร้อยละ 52.0 รองลงมาคือสิทธิ
ประกันสังคม ร้อยละ 41.0 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรค

ประจำตัวร้อยละ 69.0 โรคประจำตัวที่เป็นมาก
คือ HIV ร้อยละ 38.0 โดยมีค่ามัยฐานของ CD4
569.0 ค่า CD4 ต่ำสุด 200.0 สูงสุด 2,818.0 ส่วน
ใหญ่มีค่า Viral load < 20 ร้อยละ 86.8 ยา
ประจำตัวที่ใช้เป็นยา tenofovir ร้อยละ 43.5
นอกจากนี้ร้อยละ 2.0 มีการติดเชื้อไวรัสตับ
อักเสบบีร่วมด้วย โรคร่วมอื่นๆที่พบ ได้แก่ ความ
ดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และพบ
ภาวะตับแข็งร้อยละ 35.0 ส่วนมากเป็นตับแข็ง
ระยะแรกโดยส่วนใหญ่มีค่า Child Turcotte
Pugh score (CTP) A ร้อยละ 87.0 และมีค่า
MELD Score เฉลี่ย 9.56 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2.41 ค่า MELD Score ต่ำสุด 6.0 และสูงสุด 17.0
ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดนี้เป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ
การรักษามาก่อนร้อยละ 98.0 มีเพียง 2 คน ที่เคย
ได้รับการรักษาด้วยยาฉีดมาก่อน แต่ไม่หายขาด
ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของลักษณะกลุ่มตัวอย่าง (N = 100)

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	70	70.0
หญิง	30	30.0
อายุ	mean 50.97 ± 8.39	Min =23.0, Max =70.0
อาชีพ		
ไม่ได้ประกอบอาชีพ/พ่อบ้าน/แม่บ้าน	16	16.0
ข้าราชการ/พนักงานรัฐวิสาหกิจ	3	3.0
ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว	18	18.0
รับจ้าง/พนักงานเอกชน	58	58.0
เกษตรกร	3	3.0
อื่นๆ	2	2.0

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของลักษณะกลุ่มตัวอย่าง (N = 100) (ต่อ)

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน	ร้อยละ
สิทธิการรักษา		
บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า	52	52.0
ประกันสังคม	41	41.0
เบิกจ่ายตรง	7	7.0
ดัชนีมวลกาย (BMI)	mean 23.56±3.67	Min =15.3, Max =34.0
สูบบุหรี่	17	17.0
มีโรคประจำตัว	69	69.0
HIV	38	38.0
CD4	Median (IQR) = 569.0 (356.5, 765.3) Min 200.0, Max 2,818.0	
Viral load		
< 20	37	37.0
≥ 20	1	1.0
ความดันโลหิตสูง	26	26.0
เบาหวาน	17	17.0
ไขมันในเลือด	9	9.0
ไตวายเรื้อรัง	3	3.0
ไวรัสตับอักเสบบี	2	2.0
อื่นๆ	15	15.0
ยาประจำตัวที่ใช้ (N=69)		
tenofovir	30	43.5
dolutegravir	26	37.7
lamivudine	22	31.9
เคยรักษาไวรัสตับอักเสบบี		
ไม่เคยรักษา	98	98.0
เคยรักษา	2	2.0
สภาพของตับก่อนการรักษา (FIB-4 score)	Median (IQR) = 2.56 (1.62, 4.94)	Min=1.45, Max=16.54
ภาวะตับแข็ง (Cirrhosis)		
มี	35	35.0

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของลักษณะกลุ่มตัวอย่าง (N = 100) (ต่อ)

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน	ร้อยละ
Child Turcotte Pugh score (CTP)		
A	30	85.7
B	4	11.4
C	1	2.9
MELD Score	mean 9.56±2.41	Min =6.0, Max =17.0

ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างก่อนการรักษา พบว่า มีค่ามัธยฐานของ HCV RNA 923,500.0 IU/ml ค่ามัธยฐานของ Hemoglobin 13.7 g/dl ค่ามัธยฐานของ Hematocrit 40.7% ค่ามัธยฐานของ White blood cell 6,310.0 cells/ul ค่ามัธยฐานของ Platelet 179,000.0 cells/ul ค่ามัธยฐานของ Aspartate transaminase (AST) 82.5 mg/dl ค่ามัธยฐานของ Alanine transaminase (ALT) 91.0 g/dl ค่ามัธยฐานของ Total bilirubin 0.7 mg/dl ค่ามัธยฐานของ Albumin 4.2 g/dl ค่ามัธยฐานของ Prothrombin Time 11.8 sec ค่ามัธยฐานของ International normalized ratio 1.14 ค่ามัธยฐานของ Creatinine 0.9 mg/dl ค่ามัธยฐานของ Glomerular Filtration Rate 95.0 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกก่อนการรักษาของกลุ่มตัวอย่าง (N = 100)

ลักษณะทางคลินิก	Median	Interquartile Range
HCV RNA (IU/ml)	923,500.0	274,473.5, 2,720,000.0
Hemoglobin (g/dl)	13.7	12.2, 14.8
Hematocrit (%)	40.7	36.3, 44.2
White blood cell (cells/ul)	6,310.0	5,252.5, 7,772.5
Platelet (cells/ul)	179,000.0	121,000.0, 214,750.0
Aspartate transaminase (mg/dl)	82.5	48.0, 136.3
Alanine transaminase (g/dl)	91.0	53.5, 147.5
Total bilirubin (mg/dl)	0.7	0.5, 1.1
Albumin (g/dl)	4.2	3.7, 4.5
Prothrombin Time (sec)	11.8	0.0, 13.1
International normalized ratio	1.1	1.1, 1.2
Creatinine (mg/dl)	0.9	0.7, 1.1
Glomerular Filtration Rate	95.0	76.5, 104.4

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา พบว่า ส่วนใหญ่ใช้สูตรการรักษาชนิด Sofosbuvir/Velpatasvir ร้อยละ 94.0 (ตารางที่ 3) ผู้ป่วยทั้งหมดมีผลการรักษาหายขาด คือได้ SVR 12 ร้อยละ 96.0 สำหรับผลการรักษาในกลุ่มที่มีโรค HIV ร่วม มี SVR 12 ร้อยละ 94.7 และสำหรับผลการรักษาในกลุ่มที่มีภาวะตับแข็งพบ SVR 12 ร้อยละ 94.3 (ตารางที่ 4) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับแข็งซึ่งมี SVR 12 ร้อยละ 96.9 พบ $P = 0.52$ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ HIV ซึ่งมี SVR 12 ร้อยละ 96.8 พบ $P=0.61$ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่ม (รูปที่ 1)

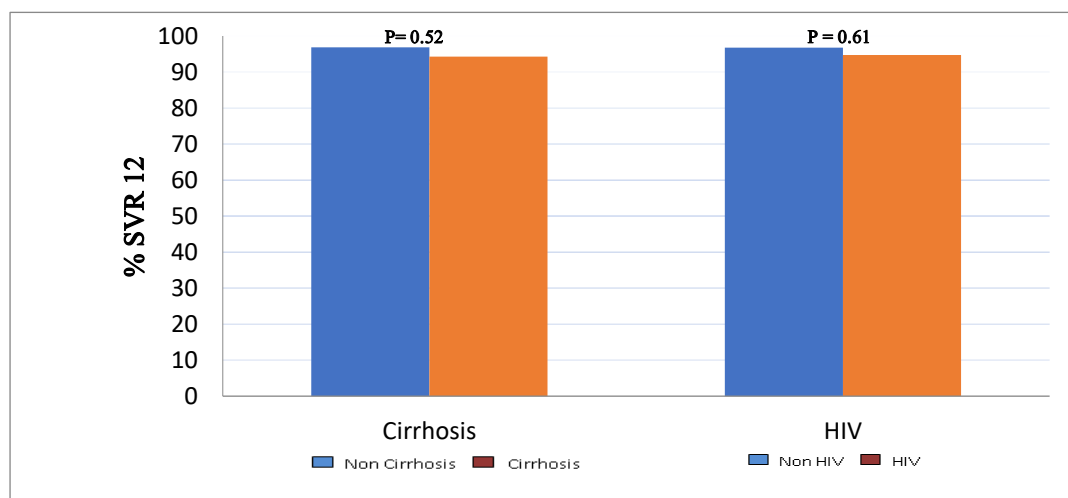
ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Sofosbuvir/Velpatasvir ทุกคนรับประทานยาได้และไม่มีผลข้างเคียงระหว่างการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ Sofosbuvir/Velpatasvir ร่วมกับ Ribavirin มีเพียง 1 คน ที่มีอาการอ่อนเพลีย ระหว่างการรับประทานยา แต่ก็สามารถรับประทานยาได้จนครบ 12 สัปดาห์

ตารางที่ 3 สูตรการรักษา (N = 100)

สูตรการรักษา	จำนวน	ร้อยละ
Sofosbuvir/Velpatasvir	94	94.0
Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin	6	6.0

ตารางที่ 4 ผลการรักษา (N = 100)

ผลการรักษา	N (%)	N (%)
	รักษาหายขาด	รักษาไม่หายขาด
ผลการรักษารวม (N=100)	96 (96.0)	4 (4.0)
ผลการรักษาในกลุ่มที่มี HIV ร่วม (N=38)	36 (94.7)	2 (5.3)
ผลการรักษาในกลุ่มที่มีภาวะตับแข็ง (Cirrhosis) (N=35)	33 (94.3)	2 (5.7)



รูปที่ 1 กราฟเทียบ % SVR12 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งเทียบกับไม่มีภาวะตับแข็ง กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ HIV

ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างหลังการรักษา พบว่า มีค่ามัธยฐานของ HCV RNA 15.0 IU/ml ค่ามัธยฐานของ Hemoglobin 13.7 g/dl ค่ามัธยฐานของ Hematocrit 40.9 ค่ามัธยฐานของ White blood cell 6,710.0 cells/ul ค่ามัธยฐานของ Platelet 181,800.0 cells/ul ค่ามัธยฐานของ Aspartate transaminase (AST) 32.0 mg/dl ค่ามัธยฐานของ Alanine

transaminase (ALT) 24.0 g/dl ค่ามัธยฐานของ Total bilirubin 0.7 mg/dl ค่ามัธยฐานของ Albumin 4.4 g/dl ค่ามัธยฐานของ Prothrombin Time 13.0 sec ค่ามัธยฐานของ International normalized ratio 1.13 ค่ามัธยฐานของ Creatinine 0.9 mg/dl ค่ามัธยฐานของ Glomerular Filtration Rate 89.3 ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ลักษณะทางคลินิกหลังการรักษาของกลุ่มตัวอย่าง (N = 100)

ลักษณะทางคลินิก	Median	Interquartile Range
HCV RNA (IU/ml)	15.0	15.0, 15.0
Hemoglobin (g/dl)	13.7	12.6, 15.0
Hematocrit (%)	40.9	38.1, 45.0
White blood cell (cells/ul)	6,710.0	5,637.0, 8,125.0
Platelets (cells/ul)	181,800.0	125,750.0, 227,000.0
Aspartate transaminase (mg/dl)	32.0	24.0, 44.8
Alanine transaminase (g/dl)	24.0	16.0, 36.8
Total bilirubin (mg/dl)	0.7	0.46, 0.97
Albumin (g/dl)	4.4	4.1, 4.6
Prothrombin Time (sec)	13.0	12.0, 13.8
International normalized ratio	1.13	1.1, 1.2
Creatinine (mg/dl)	0.9	0.8, 1.1
Glomerular Filtration Rate	89.3	72.0, 98.1

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างที่รักษาหายและไม่หาย พบว่า มีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกัน 3 ค่า ได้แก่ ค่า HCV RNA, ค่า Aspartate transaminase (AST)

และ ค่า Alanine transaminase (ALT) โดยพบว่า ทั้ง 3 ค่านี้ มีค่าเฉลี่ยของคนที่รักษาหายน้อยกว่าคนที่รักษาไม่หายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05 ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างที่รักษาหายและไม่หาย (N = 100)

ลักษณะทางคลินิก	รักษาหาย (N=96)	รักษาไม่หาย (N=4)	p-value
HCV RNA (IU/ml)	14.17	1,273,620.50	< 0.001*
FIB-4	2.56	3.32	0.500
Hemoglobin (g/dl)	14.95	12.73	0.699
Hematocrit (%)	41.76	38.23	0.196
White blood cell (cells/ul)	6,818.37	8,570.00	0.111
Platelets (cells/ul)	179,252.08	181,250.00	0.957
Aspartate transaminase (mg/dl)	35.84	66.50	< 0.003*
Alanine transaminase (g/dl)	30.00	80.50	< 0.001*
Total bilirubin (mg/dl)	0.74	0.85	0.620
Albumin (g/dl)	4.28	4.03	0.291
Prothrombin Time (sec)	13.06	12.77	0.716
International normalized ratio	39.28	1.12	0.757
Creatinine (mg/dl)	1.17	0.81	0.647
Glomerular Filtration Rate	84.11	102.35	0.088

*นัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้ศึกษาประสิทธิภาพของยา Sofosbuvir/Velpatasvir ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี และเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งและไม่มีภาวะตับแข็ง รวมถึงศึกษาความปลอดภัยของยา ในเวชปฏิบัติของโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต จ.ภูเก็ต จำนวน 100 คน จากการศึกษาพบว่าอัตราการหายของคนที่ใช้หลังการรักษาที่ 12 สัปดาห์ (SVR 12) พบร้อยละ 96 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบอัตราการหายมากกว่าร้อยละ 95^(11,12,18,19) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง ซึ่งส่วนมากเป็น

ตับแข็งระยะแรก CTP A ก็พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีตับแข็งร่วมด้วยหายขาดไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับแข็ง SVR 12 ร้อยละ 94.3 เทียบกับ 96.9 (P = 0.52) ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้า^(11,12,18,19) และเนื่องจากในจังหวัดภูเก็ตพบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีที่มีการติดเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วยค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 38 จึงทำให้ผู้ศึกษาสนใจประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้าในประเทศไทยพบว่าการได้ยา pegylated interferon+ribavirin ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย การตอบสนองจะลดลงไปที่ร้อยละ 60 จากผลการตอบสนองรวมร้อยละ 65⁽¹⁸⁾ แต่

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV และได้รับการรักษาด้วยยา Sofosbuvir/Velpatasvir มี SVR 12 ร้อยละ 94.7 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ HIV ซึ่งมี SVR 12 ร้อยละ 96.8 พบ $P=0.61$ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างที่รักษาหายและไม่หาย พบว่า มีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกัน 3 ค่า ได้แก่ ค่า HCV RNA, AST, ALT โดยพบว่า ทั้ง 3 ค่านี้ ค่าเฉลี่ยของคนที่ไม่รักษาหาย มีค่าน้อยกว่าคนที่รักษาไม่หายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสัมพันธ์กับการที่ตับอักเสบดีขึ้นจากจำนวนเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ลดลงจนตรวจไม่พบ ของกลุ่มที่หายหลังจากการกินยาครบ 12 สัปดาห์ ส่วนค่า FIB-4 พบว่าไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากขนาดประชากรของการศึกษามีไม่มากพอ และกลุ่มคนที่ไม่หาย 4 คน มีคนที่ภาวะตับแข็ง 2 คน และไม่มีภาวะตับแข็ง 2 คน จึงอาจจะทำให้ค่า FIB-4 ออกมาไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่หายจำนวน 4 รายนั้น ประกอบด้วย รายแรกเป็นผู้ชาย อายุ 59 ปี ไม่มีภาวะตับแข็ง ตรวจพบว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ 3 และหลังจากการรักษาไม่หาย ตามต่อไปอีก 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยเป็นตับแข็ง CTP A(6) และต่อมาเป็นมะเร็งตับ hepatocellular carcinoma ระยะแรก รายที่สองเป็นผู้ป่วยชาย อายุ 58 ปี มีภาวะตับแข็ง CTPA(6) ตรวจพบว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ 6B ผู้ป่วยกินยาครบ รายที่ 3 เป็นผู้ป่วยชายอายุ 44 ปี มีภาวะตับแข็ง CTP A(5) และมีการติดเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วย เมื่อสอบถามภายหลังพบว่าผู้ป่วยกินยาไม่ครบ กินได้แค่ 8 สัปดาห์ เนื่องจากทำยาหาย รายที่ 4 เป็น

ผู้ป่วยชายอายุ 44 ปี ไม่มีภาวะตับแข็ง แต่มีการติดเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วย ถึงแม้จะพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาไม่หายทั้งหมด 4 ราย มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ถึง 2 รายนั้น แต่หากเทียบในกลุ่ม HIV ทั้งหมด 35 คน พบอัตราการหาย SVR 12 ร้อยละ 94.7 ซึ่งไม่แตกต่างกัน

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนผลข้างเคียงจากการรักษาได้ดี มีเพียง 1 รายที่มีอาการอ่อนเพลียเล็กน้อยซึ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin และผู้ป่วยเกือบทุกรายได้รับยาจนครบ 12 สัปดาห์ มีเพียงรายเดียวที่กินยาแค่ 8 สัปดาห์ เนื่องจากทำยาหาย

สรุป

ผลการรักษาพบอัตราการหาย SVR 12 ร้อยละ 96.0 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีของโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วยซึ่งพบร้อยละ 35 มีอัตราการหายไม่ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็ง SVR 12 ร้อยละ 96.9 และ SVR ร้อยละ 94.3 ตามลำดับ ($P = 0.52$) ซึ่งไม่ต่างจากการศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้านี้ และพบว่าผู้ป่วยเกือบทุกคนในการศึกษาสามารถกินยาได้ครบ 12 สัปดาห์ มีเพียงรายเดียวที่กินยาไม่ครบ และมีเพียงรายเดียวที่ได้ยา Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin มีอาการอ่อนเพลียระหว่างกินยา แต่ก็สามารถกินยาได้จนครบ และผู้ป่วยทุกคนไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงระหว่างการกินยา แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา Sofosbuvir/Velpatasvir ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีของโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต

เอกสารอ้างอิง

1. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-6.
2. Global hepatitis report 2017. Geneva:World health organization ; 2017.
3. Wasitthankasem R, Posuwan N, Vichaiwattana P, Theamboonlers A, Klinfueng S, Vuthitanachot V, et al. Decreasing Hepatitis C Virus Infection in Thailand in the Past Decade: Evidence from the 2014 National Survey. *PLoS ONE* 2016; (11)2:e0149362.
4. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2022 update: AASLD-IDSA Recommendation for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Updated August 27, 2020.
5. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(20):1889–98.
6. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370 (16):1483–93.
7. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370(20): 1879–88.
8. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370 (3):211–21.
9. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015; 61(4):1127–35.
10. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63 (5):1430–41.

11. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (27):2599–607.
12. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (27):2608–17.
13. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (27):2618–28.
14. แนวทางการดูแลรักษา ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561 Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C, 2018.
15. แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา Sofosbuvir/Velpatasvir และ ribavirin ตามประกาศคณะกรรมการฯ เรื่องบัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2564
16. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9 (6):509–16.e1.
17. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012 ; 308 (24):2584–93.
18. โชติพงษ์ ศิริพัฒน์มงคล. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยาเพ็คคิเลตเต็ด อินเตอร์เฟรอนและโรบาไวรัส และยารักษาไวรัสตับอักเสบบีชนิดใหม่ (direct acting antiviral: DAA) ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ เชียงรายเวชสาร 2562;11(1):41-54.
19. Charatchoenwittaya P, Wongpaitoon V, Komolmit P, Sukeepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Piratvisuth T, et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study. *BMC Gastroenterology* 2020;20(1):47.