

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยาเพ็คกิเลตเตด อินเตอร์เฟรอน และไรบาไวริน และยาต้านไวรัสตับอักเสบซีชนิดใหม่ (direct acting antiviral: DAA) ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

โชติพงษ์ ศิริพิพัฒน์มงคล พ.บ.ว.อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร*

ชนกร ศรีณรงค์ พ.บ.ว.อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร*

พัชรียา อาษา พยบ.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา

ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังเป็นภัยเงียบที่นำไปสู่การเป็น ตับแข็ง มะเร็งตับ และเสียชีวิตของคนเชียงรายเป็นจำนวนมากถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงที ปัจจุบันมียาที่สามารถใช้รักษาไวรัสตับอักเสบซีได้อย่างมีประสิทธิภาพหลายขนาน และเริ่มมีการรักษาในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ตั้งแต่ปี 2557 ถึงปัจจุบัน แต่ยังไม่มียาข้อมูลถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาในเวชปฏิบัติจริง

วัตถุประสงค์

ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ในเวชปฏิบัติในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

วิธีการศึกษา

ศึกษาข้อมูลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังย้อนหลังที่เข้ารับการรักษาดังแต่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 มกราคม 2560 ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะพื้นฐาน โรคร่วม จำนวนและสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซี สูตรยา ผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนได้รับการบันทึกข้อมูลในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ และใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปในการวิเคราะห์ทางสถิติด้วย Descriptive Statistics, exact probability test, t-test และ Mann-Whitney U test

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีทั้งหมด 201 ราย ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มี 179 ราย ที่สามารถติดตามข้อมูลได้จนจบการศึกษา อายุเฉลี่ย 47.5 ± 9.12 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 60.3 มีติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วยร้อยละ 50.28 พบภาวะตับแข็ง ร้อยละ 49.7 เป็นการรักษารั้งแรกร้อยละ 94, ตรวจเจอไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 1a (25.7%) 1b (12.8%) 3(42.5%) และ 6(18.99%) จำนวนไวรัสเฉลี่ย $5.95(5.34, 6.35) \log_{10}$ ยูนิต/มล. ผู้ป่วยได้รับยาสูตร Pegylated interferon+ribavirin 105 ราย หายขาดร้อยละ 65 ได้รับยาสูตร DAA 74 ราย หายขาดร้อยละ 96 ราย ($p < 0.001$) โดยภาพรวมหายขาด 140 ราย ร้อยละ 78.77 กลับเป็นซ้ำ 18 ราย ร้อยละ 10 ไม่ตอบสนอง 12 ราย ร้อยละ 6.7 ขาดการรักษา 3 ราย ร้อยละ 1.68 ทนผลข้างเคียงไม่ได้ 3 ราย ร้อยละ 1.68 และเสียชีวิต 2 ราย ร้อยละ 1.12 ผู้ป่วยที่ได้รับยา DAA ไม่มีผู้เสียชีวิต ภาวะแทรกซ้อนพบภาวะซีดมากที่สุด ร้อยละ 29.9 ไตวายเฉียบพลัน 2 ราย ไทรอยด์เป็นพิษ 1 ราย มะเร็งตับปฐมภูมิ 1 ราย, มะเร็งลำไส้เล็ก 1 ราย เมื่อวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรพบว่า การไม่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย (OR 7.68), ค่าเม็ดเลือดขาวก่อนรักษาน้อยกว่า $6,000 \text{ เซลล์/มม}^3$ (OR:4.37) เป็นไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 (OR:2.11) สัมพันธ์กับโอกาสหายขาดจากไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

สรุปและข้อเสนอแนะ

การรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยาทั้งสองสูตรในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์มีประสิทธิภาพที่ดียังไงก็ดี สูตร DAA แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยที่มากกว่า สูตร Pegylated interferon+ribavirin ภาวะที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยสัมพันธ์กับโอกาสหายที่เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนผลข้างเคียงได้ดี ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงพบน้อย และควรเลือกใช้ DAA เป็นสูตรแรกในการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

คำสำคัญ ผลการรักษา, ความปลอดภัย, ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง, จังหวัดเชียงราย

* โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

E-mail : dr.chotipong@gmail.com

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PEGYLATED-INTERFERON/RIBAVIRIN AND DIRECT ACTING ANTIVIRAL: DAA TREATMENT IN CHRONIC HEPATITIS C IN CHIANGRAI PRACHANUKROH HOSPITAL

Chotipong Siripipattanamongkol, MD*. Chanagune Srinarong, MD* Patchareeya Asa*

ABSTRACT

BACKGROUND

Chronic hepatitis C is the major liver disease in Chiangrai province, without treatment it will lead to cirrhosis, liver cancer and death. Effective treatments for Chronic hepatitis C were available in Chiangrai Prachanukroh hospital since 2014. Real world treatment outcome was accessed.

OBJECTIVE

To evaluate effectiveness and safety of Pegylated-Interferon/Ribavirin and direct acting antiviral: DAA treatment in chronic hepatitis C in real world practice in Chiangrai Prachanukroh hospital.

METHODS

This retrospective cohort study was enrolled adult Chronic hepatitis C patient who underwent treatment between 2014, January to 2017, December, baseline characteristic, co-morbidity, HCV-data, treatment regimen, outcomes and adverse effects were collected using electronic database that was used for analysis included descriptive statistics, exact probability test, t-test and Mann-Whitney U test

RESULTS

201 patients were enrolled; 179 patients have complete data for analysis. Mean age was 47.5 ± 9.12 years, 60.3% were male, 50.28% were co-infected with HIV, 49.7% found cirrhosis, 94% were naïve for treatment, HCV genotype 1a(25.7%), 1b(12.8%), 3(42.5%) and 6(18.99%), median HCV viral load was $5.95(5.34, 6.35) \log_{10}$ unit/ml. Treated with Pegylated interferon+ribavirin in 105 patients and DAA in 74 patients. Sustained virological response (SVR) was 65% and 96% respectively ($p < 0.001$), overall SVR was 78.77%, relapse 10%, null response 6.7%, lost to follow up 1.68%, in-tolerate to side effects 1.68% and 2(1.68%) patients treated with Pegylated-Interferon/Ribavirin were death. Highest adverse effect was anemia 29.9%, 2 cases complicated with acute renal failure. Hyperthyroidism, hepatocellular carcinoma, gastrointestinal stromal tumor was found in 3 individuals respectively, multivariable analysis showed non-HIV status (OR 7.68), WBC count $< 6,000$ cells/mm³ (OR:4.37), HCV genotype 3 (OR:2.11) are association with SVR ($p < 0.05$)

CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS

Both treatment regimens were effectiveness for chronic hepatitis C in Chiangrai Prachanukroh hospital, However, DAA showed to have higher SVR and more safety compared to Pegylated-Interferon/Ribavirin. Patient with Non-HIV status was associated with higher SVR. Most patients were well tolerated to treatment. Low rates of serious side effects were observed. DAA should be considered as first line treatment regimen

KEYWORDS: , treatment, outcome, safety HCV, Chiangrai province

* Chiangrai Prachanukroh hospital

E-mail : dr.chotipong@gmail.com

ความเป็นมา

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นมหันตภัยเงียบ ในช่วงแรกจะไม่มีอาการ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะตรวจพบไวรัสตัวนี้ก็เมื่อการทำงานของตับผิดปกติไปมากกว่า 75% มีผู้ป่วยแค่ 25% ที่มาพบแพทย์ในระยะเริ่มต้น ไวรัสตับอักเสบบีถ้าไม่ได้รับการรักษาพบว่า ประมาณ 75% จะกลายเป็นตับอักเสบริ้วรังภายใน 10 ปี และตับอักเสบริ้วรังประมาณ 50% จะกลายเป็นตับแข็งภายใน 10 ปี หลังจากเป็นตับแข็งแล้วก็จะกลายเป็นมะเร็งตับโดยเฉลี่ยประมาณ 2-7% ต่อปีของโอกาสที่กลายเป็นมะเร็งตับ ดังนั้นประมาณ 50% ของผู้ป่วยตับแข็งจะเป็นมะเร็งตับใน 10 ปี¹ เมื่อไหร่ที่คนไข้มีภาวะตับแข็งแล้ว ไม่สามารถจะหยุดยั้งการการกลายเป็นมะเร็งตับและตับวายได้ถึงแม้จะรักษาไวรัสตับอักเสบบีให้หายไปจากเลือดแล้วก็ตาม² ในภาวะบางอย่างจะทำให้กระบวนการจากตับอักเสบริ้วรังเป็นตับแข็งเร็วขึ้น เช่น มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี³⁻⁴ หรือไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ เช่นผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน ขณะเดียวกันการแพร่กระจายเชื้อก็มากขึ้นในกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมและกลุ่มที่มีการใช้เข็มฉีดยาหรือ⁵⁻⁷ การล้างไตทางเส้นเลือด หรือกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายที่มีคู่นอนหลายคนหรือมีการใช้ยาไอซ์⁶⁻⁸

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความก้าวหน้าอย่างมาก ไวรัสตับอักเสบบีสามารถรักษาให้หายขาดได้ถ้ายังไม่เป็นตับแข็ง ด้วยยากินในระยะเวลานาน การรักษาได้ผลมากกว่าร้อยละ 95⁹⁻¹⁰ และมีโอกาสหายขาดสูงถ้ารักษาก่อนที่จะเป็นตับแข็ง การรักษาไวรัสตับอักเสบบีนอกจากจะเป็นการป้องกันการเกิดตับแข็ง ตับวาย และมะเร็งตับแล้ว ยังเป็นการลดการแพร่กระจายเชื้อ นอกจากนี้ยังลดอาการต่าง ๆ ที่เกิดร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี เช่น การเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและเบาหวาน ภาวะไตอักเสบบีซึ่งอาจจะทำให้คนที่มีความผิดปกติอยู่แล้วมีอาการมากขึ้น ภาวะความจำเสื่อม เป็นต้น ซึ่งในคนที่ไม่มีเอชไอวีร่วมด้วยจะมีโอกาสที่จะเกิดอาการนอกตับ (extra hepatic manifestation) มากกว่าคนที่ไม่มีติดเชื้อเอชไอวี¹¹⁻¹⁵ และจะทำให้เกิดภาวะตับทำงานล้มเหลวตามมาหลังจากพบภาวะตับแข็ง นอกจากนี้ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงสูง 2-4 เท่าในการเกิดตับอักเสบล้างจากให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี¹⁶⁻¹⁸

ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในคนทั่วไปประมาณร้อยละ 1⁸ ผู้ป่วยไตวายที่ต้องฟอกไตร้อยละ 4-5 และในคนติดเชื้อเอชไอวีได้สูงถึงร้อยละ 8-10 เฉพาะผู้ป่วยที่ใช้ยาเสพติดแบบฉีดเข้าเส้นจะพบว่าอุบัติการณ์ของการพบไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับเอชไอวีได้สูงถึงร้อยละ 95-100 ข้อมูลของกองระบาดวิทยา⁸ พบว่า ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากสาเหตุของตับอักเสบบีในพ.ศ. 2551 จำนวน 10,496 คน เป็นจากไวรัสตับอักเสบบี 1,357 คน (ร้อยละ 13) นอกจากนั้นผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ติดเชื้อเอชไอวีด้วยจะทำให้มีโอกาสแพร่เชื้อสูงกว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ยกตัวอย่างเช่น โอกาสที่สามีหรือภรรยาจะรับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทางเพศสัมพันธ์จากอีกฝ่ายหนึ่งน้อยกว่าร้อยละ 5 เช่นเดียวกับการแพร่เชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากแม่ไปสู่ลูก ในขณะที่ตั้งครรภ์และคลอดได้น้อยกว่าร้อยละ 5 แต่ถ้าสามีหรือภรรยาหรือแม่ที่ตั้งครรภ์มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โอกาสกระจายเชื้อไวรัสตับอักเสบบีไปสู่อีกฝ่ายหนึ่งสูงถึง 30% การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีประโยชน์ทั้งในแง่ลดหรือชะลอการเกิดโรคตับเรื้อรัง ตับแข็งและมะเร็งตับรวมถึงการลดการกระจายเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วย¹⁹

ถึงแม้การรักษาไวรัสตับอักเสบบีมีโอกาสรักษาให้หายขาดได้ แต่เนื่องจากการรักษาไวรัสตับอักเสบบีมีราคาค่อนข้างสูง และการตอบสนองต่อการรักษาในปัจจุบันยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สายพันธุ์ โดยพบว่าสายพันธุ์ 2/3 ให้ผลการรักษาต่อ pegylated interferon/ribavirin สูงกว่าสายพันธุ์ 1²⁰⁻²² แต่การใช้ยารับประทานที่มีประสิทธิภาพสูงแบบใหม่หรือที่เรียกว่า direct acting antiviral: DAA ในคนที่มีสายพันธุ์ 1 โอกาสที่จะการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีให้หายขาดสูงกว่าสายพันธุ์ 3 ซึ่งการรักษาด้วยยา DAA ให้ผลการรักษาสูงในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเช่นกัน ต่างกันแค่ปฏิกิริยาระหว่างยาต้านบางตัวและยา DAA บางตัว เช่น ยา ledipasvir ถ้าให้ร่วมกับ tenofovir + boosted protease inhibitor จะทำให้ระดับยา tenofovir เพิ่มขึ้น หรือยา daclatasvir ต้องปรับขนาดลดลงเมื่อให้ร่วมกับ atazanavir/ritonavir แต่ต้องเพิ่มขนาดเมื่อให้ร่วมกับ efavirenz⁹⁻¹⁰

ยาหลักในกลุ่ม DAA ที่มีใช้ในปัจจุบันได้แก่ Sofosbuvir (SOF) เป็น nucleotide analogue ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง HCV NS5B polymerase ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบซี ขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 5 พฤศจิกายน 2557 และในประเทศไทยเมื่อกันยายน 2558 ผลข้างเคียงของ SOF พบค่อนข้างน้อย เช่น ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย เป็นต้น ขนาดที่ใช้ต่อวัน 400 mg วันละ 1 ครั้ง ยา SOF ถือว่าเป็นยาหลักที่ให้ร่วมกับยารักษา HCV ตัวอื่น ๆ ยาตัวนี้เมื่อใช้ร่วมกับยาตัวอื่นได้ผลดีมากทั้งในคนที่ไม่เคยได้รับการรักษาได้ผลมากกว่าร้อยละ 95 หรือในคนที่มีการรักษาด้วย pegylated interferon/ribavirin ได้ผล มากกว่าร้อยละ 90 เดิมยา pegylated interferon/ribavirin ได้ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการรักษาไวรัสตับอักเสบซี แต่ใช้ระยะเวลาในการรักษานาน 24-48 สัปดาห์ โดยเฉพาะในสายพันธุ์ 1 หรือในคนที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยต้องให้นาน 48 สัปดาห์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 ซึ่งมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก แต่ในปัจจุบันยา pegylated interferon/ribavirin ร่วมกับยา sofosbuvir 12 สัปดาห์ สำหรับไวรัสตับอักเสบซี สายพันธุ์ที่ 3 และ sofosbuvir+ledipasvir(LED)/ribavirin (RBV) 12 สัปดาห์ สำหรับไวรัสตับอักเสบซี สายพันธุ์ที่ 1, 2 และ 6 ได้ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว ตั้งแต่ปลายปี 2561 ช่วยลดผลข้างเคียงและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เพราะรักษาระยะสั้นแต่ให้ประสิทธิภาพสูง ยา sofosbuvir (SOF)+daclatasvir (DAC)⁹⁻¹⁰ รักษาได้ทุกสายพันธุ์ แต่ในคนที่เป็ระดับแข็งต้องให้ระยะนานขึ้นเป็น 18-24 สัปดาห์ และยา DCV มี drug interaction กับยาต้านเอชไอวี เช่น ถ้าเป็น atazanavir/r ต้องลดขนาดยาเป็น 30mg/day แต่ถ้าเป็น efavirenz ต้องเพิ่มขนาดเป็น 90 mg/day ทำให้สูตรนี้ถึงจะเป็นยารับประทานทั้งหมดแต่อาจจะไม่มีความคุ้มค่าถ้าเป็นสายพันธุ์ 3 ร่วมกับระดับแข็งหรือใช้ยา efavirenz ด้วย นอกจากนี้ยังเป็นยาที่รักษาไวรัสตับอักเสบซีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในปัจจุบัน สามารถรักษาได้ทุกสายพันธุ์ และใช้เวลารักษาเพียง 12 สัปดาห์ ไม่ว่าจะเป็นระดับแข็งร่วมด้วยหรือไม่ ปัจจุบันกำลังดำเนินการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย แต่ก็มีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีในจังหวัดเชียงรายสามารถหาซื้อยามารักษาได้จากมูลนิธิช่วยเหลือผู้ติดเชื้อ หรือเอกชนที่นำเข้ายามาจากประเทศอินเดีย ในจังหวัดเชียงรายยังไม่ได้มีการรวบรวมข้อมูลการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในเวชปฏิบัติว่า มีผลการรักษาเป็นอย่างไร มีความปลอดภัยมากน้อยเพียงใด โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม HCV/HIV co-infection ในจังหวัดเชียงรายมีผู้ป่วยจำนวนมาก จึงเป็นที่มาของการศึกษา

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อทราบประสิทธิผลของการรักษาและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง
2. เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยา Pegylated interferon+ribavirin และ Direct Acting Antivirals

3. เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยาในกลุ่ม Pegylated interferon+ribavirin และ Direct Acting Antivirals แบ่งย่อยตามสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี และการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็น retrospective cohort study และเก็บข้อมูลแบบ retrospective chart review

ระยะเวลาที่ทำการศึกษา

ตั้งแต่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2560

เกณฑ์การคัดเข้า

ผู้ป่วยนอกไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ที่มาทำการรักษาในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป จนถึงอายุ 70 ปี โดยใช้รหัส ค้นหาจาก ICD10 คือ B18.2, หยุดตัมแอลกอฮอล์ทุกชนิดมาไม่ต่ำกว่า 6 เดือน, ตรวจ transient elastography (fibrosan) >7.0 KPa และในคนที่มีเอชไอวี ต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี มีระดับ CD4 count มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/ μ L และ HIV RNA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 copies/ml มานานอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์การคัดออก

ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างรักษาการติดเชื้อ Mycobacterial tuberculosis, อยู่ในภาวะซึมเศร้ารุนแรง หรือ โรคลมชักยังควบคุมไม่ได้, ในส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยต้องใช้อย่า pegylated interferon/ribavirin ผู้ป่วยจะต้องไม่มีภาวะต่าง ๆ ดังนี้ คือ กำลังตั้งครรภ์หรือไม่เต็มใจยินยอมที่จะคุมกำเนิด, เป็นผู้ชายที่มีภรรยา/คู่นอนกำลังตั้งครรภ์, มีการใช้ยาตัวอื่น ๆ หรือดื่มแอลกอฮอล์ในระดับที่แพทย์ผู้ทำวิจัยพิจารณาแล้วว่าอาจก่อให้เกิดความไม่ปลอดภัยต่อการรักษา, มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตรในผู้หญิง หรือน้อยกว่า 11 กรัมต่อเดซิลิตรในผู้ชาย, มีระดับเอนไซม์ ALT (SGPT) หรือ AST (SGOT) ≥ 10 เท่าของค่าปกติ, มีค่าผลตรวจนับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophil Count) น้อยกว่า 1,500 เซลล์/มม³ หรือ มีค่าเกล็ดเลือด (Platelet Count) น้อยกว่า 70,000 ตัว/มม³, มีระดับ Serum Creatinine มากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ, มีความจำเป็นที่จะต้องใช้อย่าต้านไวรัส didanosine หรือ zidovudine ในระหว่างเข้าร่วมโครงการ

ประสิทธิผลของการรักษา

การวัดประสิทธิผลการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ด้วยยา pegylated interferon/ribavirin คือ หลังหยุดการรักษาเป็นเวลา 24 สัปดาห์แล้วทำการตรวจเลือดไม่พบไวรัสตับอักเสบซี โดยใช้วิธีตรวจปริมาณ HCV RNA ที่มีความไวสูง (sustained virological response, SVR24) ส่วนสูตรยาที่มี DAA ใช้เกณฑ์การตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบซีที่ 12 สัปดาห์ หลังหยุดยา (SVR12)

ความปลอดภัย ประเมินจากภาวะแทรกซ้อน หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษา รวมไปถึงการเสียชีวิต ซึ่งอาจเกิดจากยาหรือตัวโรคของผู้ป่วยเองก็ได้

นิยามศัพท์เฉพาะ

ตับแข็ง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจพังพืดตับด้วยเครื่องมือที่มีชื่อเรียกว่า fibroscan® พบว่ามีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 12.0 KPa

Null response คือ ภาวะที่ HCV RNA ลดลงน้อยกว่า 2 log₁₀ ที่ 12 สัปดาห์ หลังเริ่มการรักษา หรือ ยังตรวจเจอ HCV RNA ที่สิ้นสุดการรักษา

Relapse คือ ภาวะที่ตรวจไม่เจอ HCV RNA ที่สิ้นสุดการรักษาแล้ว แต่กลับมาตรวจเจอไวรัสอีกครั้งที่ 12 หรือ 24 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา

Intolerance คือ ผู้ป่วยขอหยุดยาเนื่องจากทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาต่อไปไม่ไหว หรือมีเหตุอื่นที่เป็นเหตุให้จำเป็นต้องหยุดยาตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์

Lost to follow up คือผู้ป่วยที่ขาดการติดต่อ ไม่มาตามนัดเกิน 4 สัปดาห์

DAA คือ สูตรยารักษาไวรัสตับอักเสบซี 12 สัปดาห์ ที่มี sofosbuvir รวมอยู่ในสูตร ได้แก่ Pegylated interferon+ribavirin+sofosbuvir, sofosbuvir+ledipasvir(LED)/ribavirin, sofosbuvir (SOF)+daclatasvir (DAC) /ribavirin และ sofosbuvir (SOF)+velpatasvir(VEL) /ribavirin

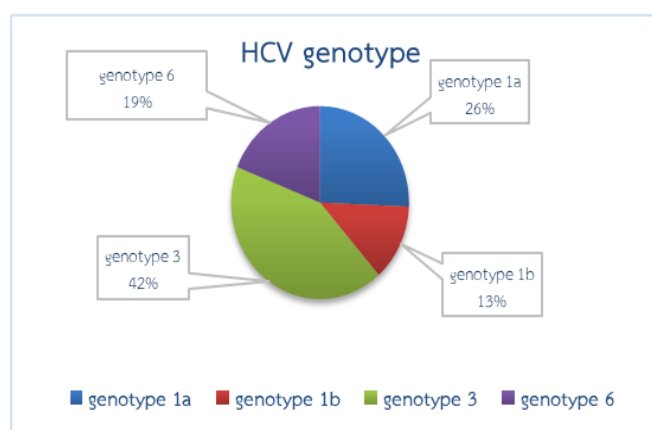
Non-DAA คือ สูตรยา Pegylated interferon+ribavirin 24-48 สัปดาห์

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง สายพันธุ์ และปริมาณไวรัส ค่าทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น วิเคราะห์โดย descriptive statistics และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ exact probability test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณใช้ t-test หรือ Mann-Whitney U test

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่มาได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบซี ที่โรงพยาบาลเชิงรายนะครินทร์ ในช่วงที่ทำการศึกษาทั้งหมด 201 คน ไม่มาตามนัดเพื่อเริ่มการรักษา 12 คน ข้อมูลไม่ครบถ้วน 10 คน เหลือผู้ป่วย 179 คนที่ทำการเก็บข้อมูลส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 60.30 อายุเฉลี่ย 47 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย อยู่ที่ 22.60 กก./ซม.², ร้อยละ 63.13 ใช้สิทธิบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า โดยครึ่งหนึ่งของคนไข้ในช่วงที่ทำการศึกษา มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย มีค่า CD4 เฉลี่ยที่ 582 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ไวรัสตับอักเสบบี พบร่วมร้อยละ 5.59 ส่วนภาวะตับแข็งตรวจพบประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยส่วนมากเป็นตับแข็งระยะแรก ส่วนโรคร่วมอื่น ๆ พบมีความดันโลหิตสูงและเบาหวาน ร้อยละ 10 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ(ตารางที่ 1) ไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 พบมากที่สุดคือ 42% รองลงมาคือสายพันธุ์ที่ 1a, 6 และ 1b คิดเป็น 26%, 19%, 13% ตามลำดับ (ภาพที่1) ปริมาณไวรัสเฉลี่ย 5.95 (log₁₀ ยูนิต/มล) ผู้ป่วย ร้อยละ 94 เป็นการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเป็นครั้งแรก อีกร้อยละ 6 เคยรักษามาก่อนด้วยสูตรยา Pegylated interferon+ribavirin แต่ไม่หาย แบ่งเป็น relapse 9 ราย null response 2 ราย ผู้ป่วยร้อยละ 41.35 ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาใหม่ที่มี direct acting antiviral (DAA) รวมอยู่ในสูตร โดยเป็นสูตรผสม Pegylated interferon+ribavirin +sofosbuvir 26ราย (14.50%), sofosbuvir+ledipasvir, sofosbuvir+daclatasvir, และ sofosbuvir+velpatasvir ร้อยละ 17.80%, 5.50%, 3.30% ตามลำดับ (ตารางที่1)



ภาพที่ 1 สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบซี

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานตามผลการรักษา

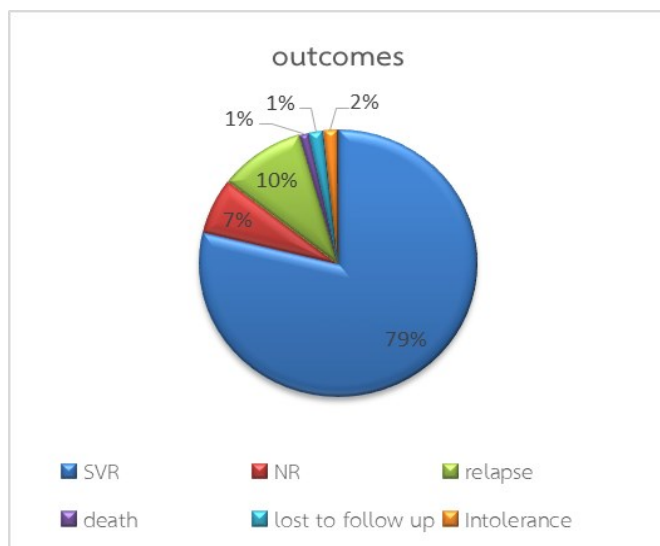
ลักษณะพื้นฐาน	SVR	Non-SVR	รวม	p-value
จำนวน	141(78.77%)	38(21.23%)	179(100%)	
อายุ (ปี)	47.30±9.50	48±6.80	47.50±9.12	0.66
เพศ				0.71
ชาย	84(77.78%)	24(22.22%)	108(60.30%)	
หญิง	57(80.28%)	14(19.72%)	71(39.70%)	
น้ำหนักตัว (กก.)	58.75±12	58.63±10	59±12	0.95
ส่วนสูง (ซม.)	161.40±8.10	159.30±9.70	161.45±8.5	0.18
BMI (กก./ซม. ²)	22.50±3.70	22.90±3.10	22.60±3.60	0.45
โรคประจำตัว				
HIV	61 (67.78%)	29 (32.22%)	90(50.28%)	0.000
CD4 count(cell/mm ³)	567±180	613±195	582±186	0.27
HBV	9 (6.38)	1 (2.63%)	10 (5.59%)	0.69
DM	15(10.70%)	2(5.26%)	17(9.55%)	0.53
HT	13(9.29%)	4(10.53%)	17(9.55%)	0.76
CKD	5(3.50%)	2(5.20%)	7(4%)	0.642
Thyroid	2(1.43%)	0	2(1.12%)	1
การประเมินสภาพตับ				
Transient elastography	11.75 Kpa (7.90, 20.90)	13.30 Kpa(10.60, 23.90)	12 Kpa(8.10, 20.90)	0.0551
ภาวะตับแข็ง	68(48.23%)	21(55.26%)	89(49.70%)	0.47
CTP score	5.25±0.74	5.18±0.65	5.24±0.62	0.59
Baseline laboratory value				
Hb (กรัม/ดล)	13.20±2	13.50±1.6	13.29±1.9	0.28
wbc (เซลล์/มม ³)	6140±1908	7055±2069	6335±1973	0.01
Platelet (K/มม ³)	161(119,218)	172(112,226)	166(87,220)	0.56
Total bilirubin (มก/ดล)	0.78(0.50,1)	0.8(0.70,1.50)	0.8(0.50,1.10)	0.26
AST (ยูนิต/ลิตร)	74(48,103)	51(39,87)	69(42,100)	0.02
ALT (ยูนิต/ลิตร)	80(50,123)	54(44,85)	70(46,108)	0.03
Albumin (กรัม/ดล)	3.94±0.50	4.01±0.45	3.95±0.49	0.44
PT	11.70±1.18	11.62±2.62	11.68±1.58	0.78
INR	1.05±0.11	1.08±0.16	1.05±0.12	0.15
Status before treatment				
Naïve	129(77%)	39(23%)	168(94%)	0.30
Treatment experience	11	0	11(6%)	
Relapse	9	0	9(5%)	
Null response	2	0	2(1%)	
HCV VL				
ก่อนรักษา (log ₁₀ IU/ml)	5.92(5.29,6.35)	6.08(5.53,6.47)	5.95(5.34,6.35)	0.19
Treatment				
ชนิดของ Pegylated interferon				
Peg-interferon 2a	49	14	63	0.23
Peg-interferon 2b	45	22	67	
การลดขนาดยา Peg-IFN	27(28.72%)	11(30.56%)	38(29.23%)	0.83
ขนาดยา RBV (mg)	904±143	867±106	894±135	0.15

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน	SVR	Non-SVR	รวม	p-value
Treatment regimen				
Non-DAA	69(65%)	36(35%)	105(58.65%)	<0.001
DAA	72(96%)	2(4%)	74(41.35%)	
Peg-IFN+RBV+SOF	26(100%)	0	26(14.50%)	<0.001
SOF+LED (RBV)	32(100%)	0	32(17.80%)	
SOF+DAC (RBV)	8(80%)	2(20%)	10(5.50%)	
SOF+VEL (RBV)	6(100%)	0	6(3.30%)	
Overall	141(78.70%)	38(21.30%)	179(100%)	<0.001
Complete treatment	136 (90.07%)	15(39%)	151(84.36%)	

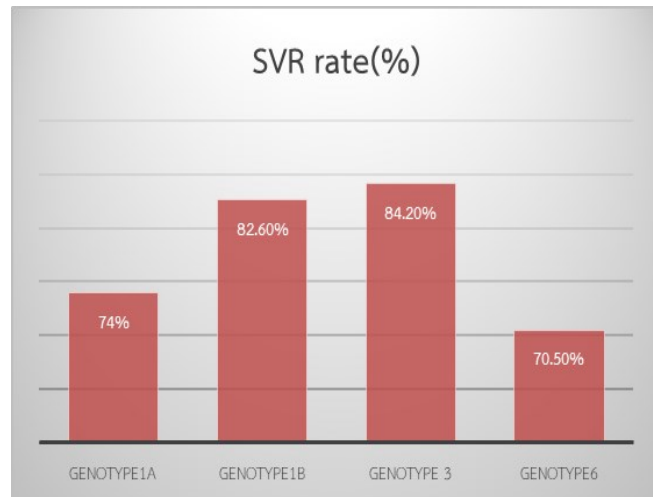
ผลการรักษาแยกตามสูตรยาที่ใช้รักษา

ผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 84.36 ได้รับการรักษาจนครบตามระยะเวลาที่กำหนด และร้อยละ 78.77 ได้ SVR ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง หรือกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาร้อยละ 6.70 และ ร้อยละ 10 ตามลำดับ ทนภาวะแทรกซ้อนไม่ได้จนต้องหยุดการรักษา 3 ราย ร้อยละ 1.68 ผู้ป่วยรายที่ 1 มีอาการอ่อนเพลีย และเบื่ออาหารจนปฏิเสธที่จะรับการรักษาต่อ รายที่ 2 ตรวจเจอเนื้องอกของลำไส้เล็ก (Gastrointestinal Stromal Tumor of Small Bowel) ระหว่างรักษา จึงต้องหยุดการรักษาไปก่อน รายที่ 3 ตรวจพบมะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma) ระหว่างการให้การรักษาจึงต้องหยุดการรักษาไปก่อน ทั้งสามรายรักษาด้วยยา pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin ผู้ป่วยอีก 3 รายไม่มารับยาตามนัด เนื่องจากย้ายสิทธิประกันสังคมไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่นและขาดการติดต่อไป พบผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย โดยภาพรวม ไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 ตอบสนองดีที่สุดต่อการรักษา ไม่ว่าจะใช้สูตรยา Pegylated interferon+ribavirin หรือ direct acting antiviral (DAA) ที่เหมาะสม รองลงมา คือ สายพันธุ์ที่ 1 และ 6 ตามลำดับ



ภาพที่ 2 ผลการรักษา

สูตรการรักษาเดิมที่ใช้ยา Pegylated interferon+ribavirin (non-DAA) นั้นให้การตอบสนองร้อยละ 65 แต่ถ้ามียา DAA ร่วมอยู่ในสูตร (Pegylated interferon+ribavirin+sofosbuvir) ผลการตอบสนองจะขึ้นไปอยู่ที่ร้อยละ 100 ส่วนในกลุ่ม DAA อย่างเดียวตอบสนองที่ร้อยละ 96 มีผู้ป่วยเพียง 2 คนเท่านั้นที่ไม่ตอบสนอง คนแรกเป็นชายอายุ 69 ปี เป็นไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 6 หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับมา 10 ปี ตรวจ มี HCV viral load 4,500,00 IU/ml และ fibroscan ได้ 10.60 Kpa ยากดภูมิต้านทานเป็น sirolimus 0.50 mg/day, mycophenolic acid 760mg/day รักษาด้วย sofosbuvir/daclatasvir 12 สัปดาห์ แต่กลับมาเป็นซ้ำ ภายหลังจากได้รับ การรักษา ด้วย sofosbuvir+velpatasvir+ribavirin 24 สัปดาห์ ได้ SVR ผู้ป่วยอีกรายเป็นชายวัย 55 ปี เป็นไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย มีค่า Child-Turcotte-Pugh เท่ากับ 8 ได้รับการรักษาด้วยยา sofosbuvir/daclatasvir+ribavirin เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ไม่มาตามนัดเพื่อดู SVR และไม่สามารถติดต่อได้ เนื่องจากอยู่ประเทศเมียนมา



ภาพที่ 3 การตอบสนองต่อการรักษาแยกตามสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี

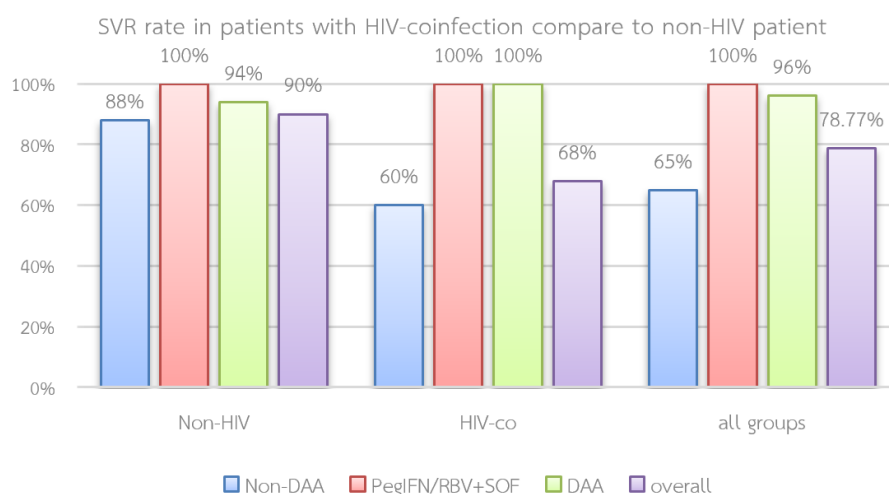
ผลการรักษาแยกตามการติดเชื้อเอชไอวี

พบผู้ป่วย 90 ราย (ร้อยละ 50.28) ติดเชื้อเอชไอวี ร่วมกับ พบมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (SVR) ที่ร้อยละ 68 ถ้าใช้สูตรยา Pegylated interferon+ribavirin การตอบสนองประมาณร้อยละ 60 ส่วนการรักษาโดยใช้ DAA พบว่า ผู้ป่วยทุกรายตอบสนอง กลุ่มที่ตอบสนองต่อ

การรักษามีอายุเฉลี่ยที่น้อยกว่า และมีระดับเม็ดเลือดขาวเฉลี่ยก่อนรักษาต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มว่าสายพันธุ์ที่ 1b และ 3 จะเป็นสายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อการรักษามากที่สุด ส่วนลักษณะปัจจัยพื้นฐานอื่น ๆ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (ตารางที่ 2) (ภาพที่ 4)

ตารางที่ 2 ผลการรักษาในกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับ

Subgroup analysis of HIV co-infection	SVR (n=61)	Non-SVR (n=29)	All (n=90)	p-value
age	44±7	47±5	45±6	0.03
Sex (male)	64.81%	35.19%		0.43
BMI	21.20±3.50	22.30±2.50	21.50±3.20	0.16
AST (IQR25%, 75%)	64(42,91)	46(39,70)	57(40,87)	0.17
ALT (IQR25%, 75%)	61(45,94)	51(46,79)	59(44,85)	0.21
Hb(g/dl)	13.20±1.70	13.50±1.50	13.30±1.70	0.41
WBC(cell/mm3)	6059±1355	6844±1438	6312±1423	0.013
HCV genotype				
1a (25.70%)	54.20%	45.80%		0.08
1b (14.80%)	83.30%	16.70%		
3 (39.70%)	78.30%	21.70%		
6 (19.80%)	52.90%	47.10%		
HCV viral load ก่อนรักษา (log10)	6.03 (5.38,6.48)	6.20 (5.53,6.38)	6.05 (5.38,6.48)	0.67
CD4	567±180	613±196	583±186	0.27
Cirrhosis	65%	35%		0.65
Non-cirrhosis	70%	30%		
การลดขนาดยา Peg-IFN	15(60%)	10(40%)	25(100%)	1
DAA	17(100%)	0%	17(19%)	0.001
Non-DAA	44(60.27%)	29(39.73%)	73(81%)	0.001



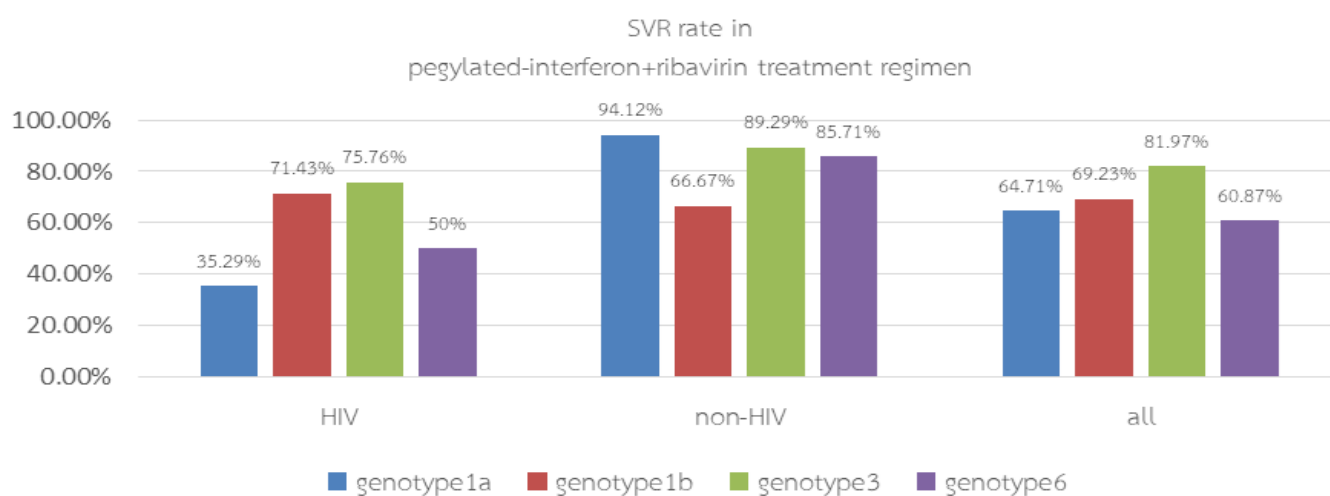
ภาพที่ 4 การตอบสนองต่อการรักษาแยกตามการติดเชื้อเอชไอวีร่วม และสูตรการรักษา

การตอบสนองในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง

ผู้ป่วยตับแข็งมี 89 ราย ร้อยละ 88.70 เป็นผู้ป่วยตับแข็งระยะแรก มี Child-Turcotte-Pugh class A, ส่วนที่เหลือเป็น class B ผลตอบสนองต่อการรักษาเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็ง พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติโดยการตอบสนองต่อยา Pegylated interferon+ribavirin, ยา Pegylated interferon+ribavirin+sofosbuvir และกลุ่ม DAA คือ ร้อยละ 70, 100 และ 96 ตามลำดับ

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Pegylated interferon+ribavirin แยกตามสายพันธุ์

พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยและเป็นไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1a มีการตอบสนองต่อการรักษาน้อยสุดร้อยละ 35 แต่ในทางกลับกัน หากไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยการตอบสนองจะเพิ่มขึ้น ร้อยละ 94.12 ส่วนสายพันธุ์ที่ 3 มีการตอบสนองร้อยละ 75 ถ้ามีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย และเพิ่มเป็นร้อยละ 89.29 ถ้าไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยภาพรวม ไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 ถือเป็นสายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรนี้ที่สูงสุด ส่วนสายพันธุ์ที่ 6 มีการตอบสนองร้อยละ 50, 85.75 และ 60.87 ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี และรวมทั้งสองกลุ่มตามลำดับ (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 การตอบสนองการรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยโดยใช้ยา pegylated-interferon+ribavirin แยกตามสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี

ความปลอดภัยและภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

ภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 32 พบมากสุดในกลุ่มผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา Pegylated interferon+ ribavirin (non-DAA group) ร้อยละ 40 อาการส่วนใหญ่ คือ อ่อนเพลีย 1 เบื่ออาหาร และซีด ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยา Pegylated interferon+ribavirin (DAA group) มีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 14.50 ($p=0.001$) ส่วนใหญ่ คือ ภาวะซีด ร้อยละ 29 และรู้สึกใจสั่น และไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงเลย มีผู้ป่วย 1 รายตรวจพบว่า มี overt hyperthyroidism ระหว่างรักษา ด้วยยา Pegylated interferon+ribavirin ที่สัปดาห์ที่ 20 และได้รับการรักษาด้วยยา methimazole 15 mg ต่อวัน จนเสร็จสิ้นการรักษา และหายขาดจากไวรัสตับอักเสบบี มีผู้ป่วยสองรายเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ทั้งสองรายเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ไม่เคยมีประวัติโรคไตมาก่อน ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี

สูตร lamivudine 300 mg/วัน tenofovir 300 mg/วัน และ efavirenz 600 mg/วัน หนึ่งในสองรายนี้เสียชีวิต อีกหนึ่งรายปรับลด และหยุดยา ribavirin ทัน และรอดชีวิต หลังจากนั้นค่า serum creatinine กลับมาสู่ค่าปกติเท่ากับก่อนรักษา มีผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างการรักษา 2 ราย รายแรกเป็นชายอายุ 47 ปี เป็นไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 6 มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่า CD4 cell count เท่า 681 cell/mm³ ยาด้านไวรัสเอชไอวีใช้สูตร lamivudine 300mg/วัน tenofovir 300mg/วัน และ efavirenz 600mg/วัน ไม่มีภาวะตับแข็ง ได้รับการรักษาด้วยยาสูตร Pegylated interferon $\alpha 2b$ 100 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ ร่วมกับยา ribavirin 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยเสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุที่บ้านขณะรักษาได้ 8 สัปดาห์ ไม่ทราบสาเหตุการเสียชีวิต และไม่ได้ชันสูตรศพ โดยระหว่างรักษาไม่ได้รายงานภาวะผิดปกติใด ๆ

รายที่สองเป็นหญิงอายุ 52 ปี เป็นไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ที่ 1a ดัชนีมวลกาย 22.22 kg/m² พบการติดเชื้อ เอชไอวีร่วมด้วย มีค่า CD4 cell count เท่า 493 cell/mm³ ยาต้านไวรัสเอชไอวีใช้สูตร lamivudine 300 mg/วัน tenofovir 300mg/วัน และ efavirenz 600mg/วัน รักษาด้วย ยาสูตร Pegylated interferon α 2b 80 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ ร่วมกับยารibavirin 800 มิลลิกรัมต่อวัน ค่าserum creatinine ที่เริ่มต้นการรักษาอยู่ที่ 1 mg/dl ที่สัปดาห์ที่ 12

มีภาวะซีดโดยมีค่าฮีโมโกลบินเท่า 9 กรัม/เดซิลิตร มีการปรับยา Pegylated interferon α 2b ลดลงเหลือ 50ไมโครกรัม และลด ยา ribavirin เหลือ 400 มิลลิกรัม ต่อสัปดาห์ ผู้ป่วยเสียชีวิต ด้วยภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาไป 18 สัปดาห์ โดยค่า serum creatinine ก่อนเสียชีวิตอยู่ที่ 8 mg/dl โดยมีการตรวจ serum creatinine ก่อนหน้านี้อย่างเดียวเท่านั้นตอนเริ่มยา (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ภาวะหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษา

Adverse effect	SVR	non-SVR	All	p-value
Anemia	37(26%)	13(34%)	50(27.90%)	0.41
neutropenia	15(10.64%)	2(5.26%)	17(9.05%)	0.53
Thrombocytopenia	7(5.26%)	1(2.63%)	8(4.62%)	0.68
Hyperthyroidism	1(0.71%)	0	1(0.56%)	1
AKI	0	2(5%)	2(1%)	0.04
Other complications				
fever, malaise, anorexia, weight lost, insomnia, myalgia, alopecia	41(29.08%)	18(47.37%)	59(32.96%)	0.051
Hepatocellular carcinoma	0	1(2.60%)	1(0.50%)	0.21
other cancers	0	1(2.60%)	1(0.50%)	0.2
Mood disorder	1(0.70%)	2(5.26%)	3(1.68%)	0.11
Death	0	2(5.20%)	2(1.10%)	<0.001

การวิเคราะห์หาปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา ไวรัสตับอักเสบบีโดยวิธีวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (Unavailable Analysis) และ พหุตัวแปร (Multivariable Analysis)

ผลการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวพบว่า การไม่ติดเชื้อ ไวรัสเอชไอวี ตัวเลือกรักษา (treatment regimen) และ เม็ดเลือดขาวก่อนรักษาน้อยกว่า 6000 cells/mm³ เพิ่มโอกาสหายจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) ถึง 4.22, 1.69, 3.52 เท่า ตามลำดับ

ส่วนตัวแปรอื่นไม่ได้เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อ วิเคราะห์แบบหลายตัวแปรพบว่า ตัวเลือกรักษาหลักมีความสำคัญลดลงไป แต่ สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี อายุที่ ลดลง ดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า และ ขนาดยา ribavirin ที่สูง กว่า กลับมีผลต่อการหายขาดจากไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มขึ้นมา โดยมี Odd ratio อยู่ที่ 2.11, 0.92, 0.73, 1.01 ตามลำดับ ส่วนการไม่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี และ เม็ดเลือดขาวก่อนรักษาน้อยกว่า 6000 cell/mm³ มีค่า Odd ratio เพิ่มขึ้นเป็น 7.68 และ 4.37 ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนอง(SVR) ต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบซี โดยใช้สถิติวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว และพหุตัวแปร (multivariate analysis)

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนอง (SVR)	Unavailable analysis				Multivariable analysis			
	Odd ratio	p-value	95%CI		Odd ratio	p-value	95%CI	
Non-HIV status	4.22	0.001	1.86	9.58	7.68	0.007	1.75	33.6
Treatment regimen	1.69	0.005	1.17	2.43	4.18	0.064	0.92	19.03
WBC<6,000/mm ³	3.52	0.002	1.59	7.80	4.37	0.006	1.51	12.62
HCV genotype 3	1.18	0.25	0.88	1.57	2.11	0.007	1.23	3.63
Transient elastography	0.98	0.22	0.95	1.01	0.93	0.066	0.86	1
Viral load <600,000IU/mm ³	1.65	0.19	0.77	3.53	1.94	0.21	0.67	5.56
Present of cirrhosis	0.75	0.44	0.36	1.54	1.13	0.853	0.29	4.36
AST	1	0.18	0.99	1.01	1	0.21	0.99	1.01
ALT	1	0.11	0.99	1.01	0.99	0.53	0.97	1.01
Age	0.99	0.66	0.95	1.03	0.92	0.031	0.85	0.99
Sex	0.85	0.68	0.41	1.80	0.89	0.85	0.26	2.99
Interferon dose reduction	0.91	0.83	0.39	2.11	1.28	0.69	0.37	4.3
Ribavirin dosage	1	0.15	0.99	1	1.01	0.041	1.00	1.01
BMI	0.96	0.45	0.86	1.06	0.73	0.008	0.59	0.92

อภิปรายผลการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยไปจนถึงภาวะแทรกซ้อนในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี ในจังหวัดเชิงรายนะครราชสีมาในเวชปฏิบัติจำนวน 179 คน ซึ่งช่วงที่ทำการศึกษาคือในช่วงรอยต่อระหว่างการรักษาด้วยยาฉีด pegylated interferon ที่มีข้อจำกัด และมีภาวะแทรกซ้อนมากมาย กับถึงยุคที่ไม่ต้องใช้ยาฉีด เป็นยารับประทานชนิดเม็ด ได้แก่ ยากลุ่ม Direct acting antiviral (DAA) ที่บริหารอย่างง่ายขึ้น ข้อจำกัดการรักษาน้อยลง ผลข้างเคียงน้อยลง และได้ผลดีมาก ดังได้แสดงในผลการรักษาและได้เห็นถึงผลการตอบสนองต่อการรักษาที่หลากหลาย ตั้งแต่ร้อยละ 35% ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 1a ที่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย และรักษาด้วย pegylated interferon+ribavirin ไปจนถึงร้อยละ 80-100 ในผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากลุ่ม Direct acting antiviral (DAA)

ในการศึกษานี้ สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 พบมากที่สุดร้อยละ 42 รองลงมา คือ สายพันธุ์ที่ 1 ร้อยละ 39 และสายพันธุ์ที่ 6 ร้อยละ 19 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ²³ ที่ศึกษาข้อมูลในประชากรที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี 588 ราย ทั่วประเทศ พบว่า สายพันธุ์ที่ 3 เป็นสายพันธุ์หลักที่พบได้มากที่สุดในประเทศไทย พบได้ร้อยละ 46.10 (3a=36.40%, 3b=9.70%) รองลงมาได้แก่สายพันธุ์ที่ 1 พบร้อยละ 32.50 (1a=19.90%, 1b=12.60%) ส่วนสายพันธุ์ที่ 6 พบได้

20.90% และสายพันธุ์ 2a พบ 0.50% ตามลำดับ แต่ในการศึกษานี้ไม่พบ ไวรัสตับอักเสบซี สายพันธุ์ที่ 2, 4 และ 5 เลย ซึ่งก็น่าแปลกใจเพราะสายพันธุ์ดังกล่าวพบน้อยมากในประเทศไทย และไม่ใช่ว่าสายพันธุ์ที่ระบาดในแถบนี้²⁴ และเป็นที่น่าสนใจว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่เข้ารับการรักษานี้ในจังหวัดเชิงรายนะครราชสีมาจะมีภาวะติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วยถึงร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับจังหวัดอื่น ๆ ของประเทศไทย (สุราษฎร์ธานี²⁵ ร้อยละ 9.70 กรุงเทพมหานคร²⁶ ร้อยละ 7.20) ในทางกลับกันผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในจังหวัดเชิงรายนะครราชสีมาที่มีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีร่วมด้วยร้อยละ 9 สาเหตุที่อุบัติการณ์ของภาวะติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยที่สูงขนาดนี้ อาจจะเป็นเพราะเชิงรายนะครราชสีมาที่มีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมาก และมีเครือข่ายผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพ สามารถคัดกรอง และค้นหาผู้ป่วยให้เข้าสู่การรักษาได้เป็นจำนวนมาก

เมื่อวิเคราะห์การรักษาโดยการให้ยาสูตร pegylated interferon+ribavirin พบว่ามีการตอบสนองรวมร้อยละ 65 แต่ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยการตอบสนองจะลดลงไปที่ร้อยละ 60 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ²⁵ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยคนไทย HCV-HIV co-infection จำนวน 101 คน มีไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 46 พบว่ามีอัตรา SVR อยู่ที่ร้อยละ 56 % ถือว่าได้ผลใกล้เคียงกัน ส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วยอัตรา SVR เพิ่มขึ้นไปเป็นร้อยละ 89.29 ซึ่งถือว่าสูงมากเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น^{22,25,27}

ถือว่ามีประสิทธิภาพมากอาจมีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย เช่น มีสัดส่วนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 ที่สูงและผู้ป่วยเชิงรายสามารถทนกับผลข้างเคียงของการรักษาได้ดี ให้ความร่วมมือกับการรักษา เป็นต้น เมื่อมาพิจารณาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสูตรยา pegylated interferon+ribavirin น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อร่วมด้วย ไม่ว่าจะเป็นสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ไหนก็ตาม จะมีหรือไม่ดีบ่งชี้ร่วมด้วยหรือไม่ ซึ่งแตกต่างจากการรักษาด้วยสูตรยา DAA มีการตอบสนองถึงร้อยละ 100 นั้น เป็นเพราะการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีมีผลลดภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี¹¹ การรักษาโดยใช้ interferon โดยไม่มี DAA ร่วมด้วยจึงได้ผลไม่ดี

การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าภาวะปลอดจากการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวก่อนการรักษาน้อยกว่า 6,000/มม³ และสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบซีมีความสัมพันธ์เชิงบวก กับการหายจากไวรัสตับอักเสบซี นอกจากนั้นอายุที่มากขึ้นในแต่ละปี และดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นแต่ละหน่วย มีผลลดการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบซีที่ลดลง ซึ่งอาจอธิบายจากอายุที่มากขึ้นมีผลต่อภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ลดลง ภาวะอ้วนอาจเพิ่มภาวะดื้ออินซูลิน มีผลโดยตรงต่อการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบซีทำให้การตอบสนองลดลง²² ขนาดของยา ribavirin ที่สูงกว่าก็มีแนวโน้มที่จะตอบสนองมากกว่าเช่นกัน ที่น่าแปลกใจ และยังหาคำอธิบายได้ยาก คือ ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวก่อนการรักษาน้อยกว่า 6,000/มม³ มีแนวโน้มที่จะรักษาหายมากกว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวเริ่มต้นสูงกว่า 6,000/มม³ ซึ่งเห็นได้ชัดเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยด้วยวิธีพหุตัวแปร

ในด้านความปลอดภัยนั้นผลข้างเคียงรุนแรงทั้งหมดพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา pegylated interferon+ribavirin โดยผลข้างเคียงสำคัญ คือ ภาวะซีด อ่อนเพลีย เกือบทุกรายดีขึ้นหลังปรับลดยา ribavirin ลง ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น ไข้ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ปวดเมื่อยเนื้อตัว ผื่น รังแค หงุดหงิด อารมณ์แปรปรวน ไทรอยด์เป็นพิษ พบได้ไม่ต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม DAA มีเพียงบางคนเท่านั้นที่มีผลข้างเคียงจากภาวะซีด ซึ่งก็เป็นผลจากการใช้ยา ribavirin ร่วมด้วยในสูตรยา แต่เนื่องด้วยเป็นการรักษาแค่ 12 สัปดาห์ ผลข้างเคียงเลยไม่มาก เป็นที่น่าเสียดายที่มีผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างการรักษาในการศึกษานี้ ทั้งสองรายติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย และรักษาด้วยยา pegylated interferon+ribavirin รายแรกไม่ทราบสาเหตุการเสียชีวิตว่าเกี่ยวข้องกับการรักษาหรือไม่ เพราะไม่ได้ขึ้นสูตรพลิกศพ และระหว่างที่ติดตามการรักษาไม่ได้แสดงอาการผิดปกติแต่อย่างใด ส่วนรายที่สอง เสียชีวิตเพราะมีไตวายเฉียบพลัน และเกิดพิษจากยา ribavirin

ถ้ามีการติดตามผลเลือด creatinine ทุกครั้งที่มารักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา ribavirin ร่วมด้วย ก็น่าจะวินิจฉัยภาวะนี้ได้แต่แรก และป้องกันภาวะนี้ได้

สรุปผลการศึกษา และ ข้อเสนอแนะ

ผลการรักษาโดยภาพรวมได้ SVR ร้อยละ 78.77 ในกลุ่มที่การรักษาด้วยยา pegylated interferon+ribavirin และยากกลุ่ม DAA ได้ผล SVR ร้อยละ 65.70 และ 96 ตามลำดับ มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse) ร้อยละ 10 ไม่ตอบสนอง (null response) ร้อยละ 6.70 ทนผลข้างเคียงไม่ไหวร้อยละ 1.68 ขาดการติดต่อร้อยละ 1.68 และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย โดยได้รับการรักษาด้วยยา pegylated interferon+ribavirin สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 พบมากที่สุด 42% รองลงมาคือสายพันธุ์ที่ 1, 39% แลสายพันธุ์ที่ 6, 19% ตามลำดับ เมื่อประเมินแยกตามสายพันธุ์พบว่าได้ SVR ในสายพันธุ์ที่ 1a, 1b, 3 และ 6 คิดเป็น 74%, 82.60%, 84.20% และ 70.50% ตามลำดับ

มีผู้ป่วย 50% มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ SVR rate จะลดลงอย่างมากเหลือ 68% และจะลดลงเหลือ 60% ถ้ารักษาด้วยยา pegylated interferon+ribavirin อย่างเดียว ผู้ป่วยที่มีภาวะดื้ออินซูลินร่วมด้วยไม่ส่งผลต่อการหายจากไวรัสตับอักเสบซี

ปัจจัยเชิงบวกที่ส่งผลต่อการหายจากไวรัสตับอักเสบซีจากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรคือ การไม่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย เป็นไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 เม็ดเลือดขาวก่อนการรักษาน้อยกว่า 6,000/มม³ อายุที่น้อยกว่า ดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า และขนาดยา ribavirin ที่สูงกว่า

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนผลข้างเคียงจากการรักษาได้ดี และได้รับยาจนครบ ร้อยละ 84.30% ผลข้างเคียงที่พบบ่อยสุดคือ ภาวะซีดพบ 27.90%

ควรเลือกใช้สูตรยา DAA ในการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังเป็นอันดับแรก เนื่องจากมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า และปลอดภัยมากกว่า สูตรยา pegylated interferon+ribavirin

REFERENCES

1. Thomas DL1, 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. 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 Dec 26;308 (24):2584-93.

- 3.Zhou J, Dore GJ, Zhang F et al. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1510-8.
- 4.Sungkanuparph S, Vibhagool A, Manosuthi W et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection with human immunodeficiency virus in Thai patients: a tertiary-care-based study. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 1349-54.
- 5.Bruno S, Maisonneuve P. Response to the letter regarding the manuscript "Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population". *J Hepatol*. 2017 Apr 20.
- 6.Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan;61 (1):77-87.
- 7.Garten RJ, Zhang J, Lai S et al. Coinfection with HIV and hepatitis C virus among injection drug users in southern China. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 1: S18-24.
- 8.รายงานจากกองระบาดวิทยาปี พ.ศ. 2551. Annual Epidemiological Surveillance Report 2008, ISSN 0857-6521. <http://epid.moph.go.th>
- 9.AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 67, Issue 10, 15 November 2018, Pages 1477–1492, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>
- 10.European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):153-194.
- 11.Graham CS, Baden LR, Yu E et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-9.
- 12.Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
- 13.Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003; 52: 1035-40.
- 14.Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
- 15.Puoti M, Bruno R, Soriano V et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18: 2285-93.
- 16.Amin J, Kaye M, Skidmore S et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med* 2004; 5: 174-9.
- 17.Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192: 992-1002.
- 18.Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *Aids* 2003; 17: 2191-9.
- 19.Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-13.
- 20.Chung RT, Andersen J, Volberding P et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
- 21.Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-48.
- 22.Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006;355:2444-51.
- 23.Wasitthanasem R, Vongpunswad S, Siripon N, Suya C, Chulothok P, Chaiear K, et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and Southeast Asia. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126764.
- 24.Kanistanon D, Neelamek M, Dharakul T et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in different regions of Thailand. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1772-6.

25.เสรีภาพ แซ่อึ้ง. ผลการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีด้วยสูตรยา Pegylated interferon และ ribavirin ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี 2556-2558. วารสารวิชาการแพทย์เขต 11 ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 เม.ย.-มิ.ย. 2560:223-233

26.Smolders EJ, Thammajaruk N, de Kanter CTMM, Colbers A, Chaiyahong P, Cuprasitrit T, Chittmittraprap S, Apornpong T, Khemnark S, Tangkijvanich P, Burger DM, Avihingsanon A. Peg-interferon and ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients in Thailand: efficacy, safety and pharmacokinetics.Trop Med Int Health. 2018 Mar;23(3):295-305.

27.Watcharasak Chotiyaputta. Uayporn Kaosombatwatana. N. Chamroonkul. Chalermrat Bunchorntavakul. K. Seansawat Efficacy of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C, genotype 3 patients in Thailand. J Med Assoc Thai 2018; 101(4):127