

ผลการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีด้วยสูตรยา pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

เสรีภาพ แซ่อึ้ง, พ.บ.ว.อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร

Treatment outcomes in the management of patients with chronic viral hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in Suratthani hospital

Abstract

Background : Treatment guideline recommend the use of pegylated interferon combination with ribavirin for chronic viral hepatitis C infection as a standard of care. While the efficacy of pegylated interferon and ribavirin has been proven by many global trials, the effectiveness and serious adverse events of such therapy has not been investigated in Suratthani hospital.

Objectives : To assess treatment outcomes of pegylated interferon and ribavirin in the management of patients with non-cirrhotic chronic viral hepatitis C and hepatitis C virus-related compensated cirrhosis in Suratthani hospital. Primary outcome is efficacy of treatments, defined by sustained virological response (SVR). Secondary outcomes are prevalence of HCV genotypes and serious adverse event of treatment.

Methods : Retrospective study of 100 cases who were diagnosed of chronic viral hepatitis C infection between January 1st, 2013 and June 30th, 2015 in Suratthani hospital. 93 cases with sufficient data were enrolled into the study. The patients were treated by one of two regimens; pegylated interferon alfa 2a at dose of 180 mcg per week or pegylated interferon alfa 2b at standard dose of 1.0-1.5 mcg per kilogram per week, plus ribavirin at dose 800-1400 mg per day for 24-48 week, duration of treatment depended on HCV genotype and cirrhotic status.

Results : Among 93 patients who were treated with pegylated interferon alfa and ribavirin, overall rate of sustained virological response is 74.2%. The number of patients who received pegylated interferon alfa-2a was higher than those received pegylated interferon alfa-2b (57.0% vs 43.0%). Prevalence of HCV genotype in this study are 3 (64.5%), 1 (29%) and 6 (6.5%). A higher proportion of patients were non-cirrhotic chronic viral hepatitis C infection (59.1%). For non-cirrhotic group, sustained virological

Sereephap Sae-ung, MD.
Suratthani Hospital

วารสารวิชาการแพทย์ ; 31

เขต 11 2560
Reg Med J 2017

: 223 - 233

response rate were 78.6%, 80.6% and 80.0% in genotype 1, 3 and 6 respectively. Sustained virological response rate were decreased in cirrhotic group of genotype 1 (53.8%) and 3 (70.8%) but increased rate in genotype 6 (100%). There were 9 patients (9.7%) who have HCV-HIV co infection. Only 5 patients (5.4%) have stopped treatment due to serious hematologic adverse events and dead from liver related disease.

Conclusion : Successful treatment outcomes were found in the management of chronic hepatitis C with the standard treatment of pegylated interferon and ribavirin in Suratthani hospital. This study provided useful information about treatment paradigms in the chronic viral hepatitis C patients in Suratthani hospital.

Keywords : Treatment outcome, chronic viral hepatitis C infection, pegylated interferon, ribavirin

บทคัดย่อ

ที่มา แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีด้วยสูตรยา pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin (PEG IFN + RBV) จัดเป็นสูตรยามาตรฐานในปัจจุบัน มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของสูตรยา PEG IFN + RBV มาแล้วทั่วโลกแต่ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานียังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงที่รุนแรงของยาดังกล่าว

วัตถุประสงค์ : เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีทั้งกรณีที่ไม่เป็นหรือเป็นตับแข็งด้วยยา PEG IFN + RBV ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี โดยมีผลลัพธ์หลัก คือ การหายขาดจากการติดเชื้อซึ่งประเมินจากการได้ sustained virological response (SVR) ผลลัพธ์รอง ได้แก่ ความชุกสายพันธุ์ของไวรัสซี และผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรักษาด้วยยาดังกล่าว

วิธีการศึกษา : ศึกษาข้อมูลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีย้อนหลังที่เข้ารับการรักษาตั้งแต่ 1 มกราคม 2556 ถึง 30 มิถุนายน 2558 จำนวน 100 ราย ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี มีผู้ป่วยจำนวน 93 รายที่สามารถติดตามข้อมูลได้จนจบการศึกษา ผู้ป่วยที่ศึกษาจะได้รับยาสูตรมาตรฐานระหว่าง pegylated interferon alfa 2a ขนาด 180 ไมโครกรัม หรือยา pegylated interferon alfa 2b ขนาด 1.0-1.5 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ร่วมกับยา ribavirin ขนาด 800-1400 มิลลิกรัม เป็นเวลา 24-48 สัปดาห์โดยระยะเวลาการให้ยาขึ้นกับสายพันธุ์หรือภาวะตับแข็งของผู้ป่วย สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ Fisher Exact test

ผลการศึกษา ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 93 รายที่รักษาด้วยยา PEG IFN + RBV โดยภาพรวมมีอัตราการหายขาดโดยได้ SVR ร้อยละ 74.2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสูตรยา pegylated interferon alfa 2a มากกว่า pegylated interferon alfa 2b (ร้อยละ 57 ต่อ ร้อยละ 43) ความชุกสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีในการศึกษานี้ ได้แก่ สายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 64.5 สายพันธุ์ที่ 1 ร้อยละ 29 และ สายพันธุ์ที่ 6 ร้อยละ 6.5 ผู้ป่วยร้อยละ 59.1 ไม่เป็นตับแข็งก่อนเริ่มรักษา โดยในกลุ่มนี้มีอัตราการได้ SVR ร้อยละ 78.6, 80.6 และ 80.0 ในสายพันธุ์ที่ 1, 3 และ 6 ตามลำดับ และอัตราการได้ SVR จะลดลงในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งสายพันธุ์ที่ 1 (ร้อยละ 53.8) และ 3 (ร้อยละ 70.8) แต่จะเพิ่มมากขึ้นในสายพันธุ์ที่ 6 (ร้อยละ 100) ผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 9.7) มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย มีผู้ป่วยเพียง 5 ราย (ร้อยละ 5.4) ที่ต้องหยุดยาก่อนครบกำหนดเนื่องจากมีผลข้างเคียงที่รุนแรงทางระบบเลือดหรือเสียชีวิตจากสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับโรคตับ

สรุป การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีด้วยยา PEG IFN + RBV ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีได้ผลดี การศึกษานี้ทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์เกี่ยวกับกรอบการรักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยาดังกล่าวในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

คำรหัส : ผลการรักษา, ไวรัสตับอักเสบซี, ยาเพกกิลเลตเตดอินเตอร์เฟอรอน, ไรบาวิริน

O Original Articles

นิพนธ์ต้นฉบับ

บทนำ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (Viral hepatitis C infection) เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรัง จนนำไปสู่โรคตับแข็ง มะเร็งตับ และเสียชีวิตในที่สุด มีรายงานความชุกของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีประมาณ 170 ล้านคนทั่วโลก^{1,2} โดยประมาณ 60 ล้านคนจะอยู่ในทวีปเอเชีย³ ไวรัสตับอักเสบซีเป็นโรคที่พบได้ในทุกช่วงอายุ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดที่ไม่ได้ผ่านการตรวจคัดกรอง ผู้ป่วยที่มีประวัติสักตามร่างกาย หรือใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือดร่วมกัน เป็นต้น ไวรัสตับอักเสบซีแบ่งออกเป็น 6 สายพันธุ์ (genotype)^{4,5} สำหรับสายพันธุ์ที่พบในประเทศไทย ได้แก่ สายพันธุ์ 1,2,3 และ 6 โดยสายพันธุ์ที่ 3 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในประเทศไทย (ประมาณร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยทั้งหมด)³ ปัจจุบันสูตรยาหลักที่ใช้ในการรักษาคือ pegylated interferon (PEG-IFN) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับการกินยา ribavirin (RBV) โดยปรับขนาดตามน้ำหนักตัวผู้ป่วยแบ่งให้วันละสองครั้งเป็นระยะเวลานาน 24-48 สัปดาห์ ประสิทธิภาพการรักษาสภาพสามารถประเมินจากการได้ Sustained virological response (SVR) โดยมีนิยามคือการตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบซีหลังสิ้นสุดการรักษาไปแล้ว 24 สัปดาห์ ซึ่งพบว่าแม้มีการติดตามต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อยเป็นเวลา 5 ปี ร้อยละ 99 ยังคงตรวจไม่พบเชื้อไวรัสสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เป็นตับแข็งถือว่าหายขาดจากโรค ส่วนผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งก่อนรักษาจะลดโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบบรุนแรง พังผืดที่ตับ ภาวะแทรกซ้อนจาก portal hypertension และมะเร็งตับ ตลอดจนโอกาสเสียชีวิตจากสาเหตุต่างๆ⁶⁻⁸ ข้อมูลจากทางทวีปอเมริกาเหนือและยุโรปตะวันตก^{4,7,9} พบว่าการรักษาด้วยยา PEG-IFN + RBV ในสายพันธุ์ที่ 1 มีโอกาสได้ SVR ประมาณ ร้อยละ 40-50 สำหรับสายพันธุ์ที่ 2,3,5 และ 6 โอกาสได้ SVR จะสูงขึ้น

โดยได้ SVR ร้อยละ 80 ส่วนสายพันธุ์ที่ 4 พบว่าโอกาสได้ SVR จะอยู่ในช่วงกลางๆ ประมาณร้อยละ 50

อย่างไรก็ตามช่วงเวลาที่ผ่านมายังไม่มีการเก็บข้อมูลถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงที่รุนแรงของยา PEG-IFN + RBV ในทางเวชปฏิบัติจริงของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ซึ่งการเก็บข้อมูลดังกล่าวจะสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางอ้างอิงเพื่อพัฒนาประสิทธิภาพ ตลอดจนเป็นฐานข้อมูลให้แก่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเพื่อเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาไวรัสตับอักเสบซีในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีด้วยสูตรยา PEG IFN + RBV โดยประเมินจากการที่ผู้ป่วยได้ SVR
2. เพื่อศึกษาความชุกชนิดของสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
3. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงที่รุนแรง (Serious adverse event) จากการรักษาด้วยยา PEG-IFN + RBV

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังเชิงพรรณนา โดยนำข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่เข้ารับการรักษาด้วยยา PEG-IFN + RBV ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีตั้งแต่ 1 มกราคม 2556 ถึง 31 มิถุนายน 2558 ผู้ป่วยที่ศึกษาจะได้รับยา pegylated interferon alfa 2a ขนาด 180 ไมโครกรัม หรือยา pegylated interferon alfa 2b ขนาด 1.0-1.5 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ร่วมกับยา ribavirin ขนาด 800-1400 มิลลิกรัม เป็นเวลา 24-48 สัปดาห์ โดยระยะเวลาในการให้ยาขึ้นกับสายพันธุ์หรือภาวะตับแข็งของผู้ป่วยและประเมินผลลัพธ์การรักษาโดยติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 24 สัปดาห์หลังสิ้นสุด

การรักษา เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่มาตรวจคลินิกทางเดินอาหาร โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีซึ่งออกแบบให้ได้ข้อมูลครอบคลุมตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้การวิเคราะห์ค่าทางสถิติ สำหรับสถิติพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน พิสัยส่วนสถิติที่อนุมาณ ได้แก่ Fisher Exact test โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกรวมตัวอย่างเข้ารับการการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18-65 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
2. ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา pegylated interferon alfa 2a,2b และยา ribavirin มาก่อน
3. ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1,2,3,6 ที่มี HCV RNA viral load ตั้งแต่ 5,000 IU/ml
4. ตรวจพิสูจน์ว่ามีภาวะพังผืดที่ตับด้วยวิธีการ
 - เจาะตับพบว่ามีความพังผืดสูงอย่างมีนัยสำคัญ (significant fibrosis) METAVIR score F2
 - วัดค่า liver stiffness ด้วยเครื่อง fibroscan ตั้งแต่ 7.5 kPascal โดยมี success rate มากกว่าร้อยละ 70 และค่า interquartile range (IQR) น้อยกว่าร้อยละ 30
5. เป็นตับแข็งระยะเริ่มต้นที่ตับยังทำงานได้ดีโดยมีค่า Child Pugh score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6
6. ต้องหยุดดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน
7. ในกรณีที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยต้องมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งคือ
 - กรณีที่ได้รับยาต้านไวรัสต้องมี CD4 $\geq$ 350 cell/mm³ และตรวจไม่พบ HIV RNA ในเลือด
 - กรณีที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสต้องมี CD4 $\geq$ 500 cell/mm³
8. กรณีที่มีโรคประจำตัวร่วมกับผู้ป่วยต้องผ่านการรักษาเพื่อหายขาดและมีระยะเวลาปลอดโรคไม่ต่ำกว่า 6 เดือน

เกณฑ์ในการคัดเลือกรวมตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีประวัติแพ้ยา Peginterferon และ ribavirin
2. มีภาวะซึมเศร้ารุนแรง (major depressive) ที่ยังคงควบคุมไม่ได้

3. ตั้งครรภ์ หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ หัวใจ ไต หรือ ปอด
5. มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาได้ไม่ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน เส้นเลือดหัวใจตีบ ภาวะถุงลมโป่งพอง โรคไตเรื้อรังเป็นพิษ เป็นต้น
6. เป็นโรคพิษสุราเรื้อรัง
7. ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด
8. ผู้ป่วยที่ยังใช้สารเสพติด

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ตรงตามเกณฑ์การศึกษามีจำนวน 100 ราย ไม่มาติดตามรักษาต่อเนื่องจนครบสูตรการรักษา 7 ราย เหลือประชากรที่ศึกษา 93 ราย จากข้อมูลพื้นฐานพบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 48.9 ± 9.6 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 63 ราย (ร้อยละ 67.7) น้ำหนักตัวเฉลี่ย 63.1 ± 12.1 กิโลกรัม มีค่าเอนไซม์ตับก่อนเริ่มทำการรักษาเฉลี่ย 97.4 ± 58.4 U/L ผู้ป่วยส่วนใหญ่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 จำนวน 60 ราย (ร้อยละ 64.5) รองลงมาได้แก่สายพันธุ์ที่ 1 จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 29) และสายพันธุ์ที่ 6 จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 6.5) ตามลำดับผู้ป่วย 52 ราย (ร้อยละ 55.9) มีปริมาณไวรัสซี (HCV RNA viral load) ก่อนเริ่มทำการรักษา มากกว่า 600,000 IU/ml มีผู้ป่วยจำนวน 38 ราย (ร้อยละ 40.9) มีภาวะตับแข็งก่อนเริ่มการรักษา และมีผู้ป่วยเพียง 9 ราย (ร้อยละ 9.7) ที่ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยก่อนเริ่มการรักษา ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจยืนยันว่ามีพังผืดที่ตับสูงอย่างมีนัยสำคัญ (Significant fibrosis) อย่างน้อย 1 วิธี ได้แก่ 1. อัลตราซาวด์ของท้องพบลักษณะเนื้องอกตับหยาบ ขอบตับไม่เรียบซึ่งเข้าได้กับภาวะตับแข็งจำนวน 38 ราย (ร้อยละ 40.9) 2. เจาะชิ้นเนื้อที่ตับส่งตรวจพยาธิวิทยา (Liver biopsy) จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 20.4) 3. ตรวจพังผืดด้วยเครื่อง Fibroscan จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 70.9) โดยพบว่าผู้ป่วย 43 ราย (ร้อยละ 46.2) มีค่า Fibroscan มากกว่า 13 kPascal ซึ่งแสดงถึงภาวะพังผืดที่ตับในระดับรุนแรงจนถึงขั้นเป็นตับแข็งสำหรับสูตรการรักษาแพทย์เลือกให้ยา Pegylated interferon 2a จำนวน 53 ราย (ร้อยละ 57) ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยแสดงตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย (Baseline characteristics) 93 ราย

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่า
อายุเฉลี่ย (ปี) mean $\pm$ SD	48.9 $\pm$ 9.6
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม) mean $\pm$ SD	63.17 $\pm$ 12.1
เพศชาย: จำนวน (ร้อยละ)	63 (67.7)
เอนไซม์ตับเฉลี่ยก่อนเริ่มรักษา(ALT) (U/L) mean $\pm$ SD	97.4 $\pm$ 58.4
ความชุกสายพันธุ์ไวรัสซี: จำนวน(ร้อยละ)	
สายพันธุ์ที่ 1	27 (29.0)
สายพันธุ์ที่ 3	60 (64.5)
สายพันธุ์ที่ 6	6 (6.50)
ปริมาณไวรัสซีก่อนเริ่มรักษา (HCV RNA viral load): จำนวน (ร้อยละ)	
<600,000 IU/ml	41 (44.1)
>600,000 IU/ml	52 (55.9)
อัลตราซาวด์พบมีภาวะตับแข็งก่อนเริ่มทำการรักษา: จำนวน (ร้อยละ)	38 (40.9)
ติดเชื้อ HIV ก่อนเริ่มทำการรักษา: จำนวน (ร้อยละ)	9 (9.7)
ผลเจาะตรวจชิ้นเนื้อที่ตับ (Liver biopsy) จำนวน (ร้อยละ)	20 (20.4)
METAVIR score 1 (เป็นพังผืดน้อย)	1 (1.1)
METAVIR score 2 (เป็นพังผืดน้อย-ปานกลาง)	11 (11.8)
METAVIR score 3 (เป็นพังผืดมาก)	8 (8.6)
METAVIR score 4 (เป็นพังผืดรุนแรงหรือเทียบเท่ากับตับแข็ง)	0 (0)
ได้รับการตรวจพังผืดที่ตับโดยใช้ Fibroscan: จำนวน (ร้อยละ)	66 (70.9)
7.5 -13 Kpascal (พังผืดน้อย-ปานกลาง)	23 (24.7)
> 13 Kpascal (พังผืดมาก)	43 (46.2)
ใช้ยา pegylated interferon : จำนวน (ร้อยละ)	
Alfa 2a	53 (57.0)
Alfa 2b	40 (43.0)

ผลการรักษาโดยภาพรวม พบว่าการรักษาด้วยยา PEGIFN + RBV ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี มีประสิทธิภาพดี ผู้ป่วยส่วนใหญ่หายขาดโดยประเมินจากการได้ Sustained virological response (SVR) 69 ราย (ร้อยละ 74.2) ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Non response) 10 ราย (ร้อยละ 10.8) เป็นกลับซ้ำ 9 ราย (ร้อยละ 9.7) และมีผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาก่อนครบกำหนดเนื่องจากมีผลข้างเคียงที่รุนแรงของการรักษาหรือเสียชีวิต 5 ราย (ร้อยละ 5.4) ดังแสดงตามตารางที่ 2.1 เมื่อจำแนกผลการรักษาตามสายพันธุ์ พบว่าประสิทธิภาพของการรักษาสายพันธุ์ที่ 6 ได้ SVR มากที่สุด (ร้อยละ 83.3) รองลงมาได้แก่สายพันธุ์ที่ 3 (ร้อยละ 76.7) และสายพันธุ์ที่ 1 (ร้อยละ 66.7) ดังแสดงตามตารางที่ 2.2, 2.3 และ 2.4

ตารางที่ 2.1 ผลการรักษาโดย PEG-IFN + RBV รวมทุกสายพันธุ์จำนวน 93 ราย

ผลการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)
หาย (SVR)	69 (74.2)
ไม่ตอบสนอง (NR)	10 (10.8)
เป็นซ้ำ (Relapse)	9 (9.7)
หยุดยาก่อนครบ	5 (5.4)

ตารางที่ 2.2 ผลการรักษาของ PEG-IFN + RBV สายพันธุ์ที่ 1 จำนวน 27 ราย

ผลการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)
หาย (SVR)	18 (66.7)
ไม่ตอบสนอง (NR)	5 (18.5)
เป็นซ้ำ (Relapse)	2 (7.4)
หยุดยาก่อนครบ	2 (7.4)

ตารางที่ 2.3 ผลการรักษาของ PEG-IFN + RBV สายพันธุ์ที่ 3 จำนวน 60 ราย

ผลการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)
หาย (SVR)	46 (76.7)
ไม่ตอบสนอง (NR)	5/60 (8.3)
เป็นซ้ำ (Relapse)	6 (10.0)
หยุดยาก่อนครบ	3 (5.0)

ตารางที่ 2.4 ผลการรักษาของ PEG-IFN + RBV สายพันธุ์ที่ 6 จำนวน 6 ราย

ผลการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)
หาย (SVR)	5/6 (83.3)
ไม่ตอบสนอง (NR)	0/6 (0)
เป็นซ้ำ (Relapse)	1/6 (16.7)
หยุดยาก่อนครบ N	0/6 (0)

หมายเหตุ **SVR : sustained virological response, NR : Non response

เมื่อจำแนกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่เป็นตับแข็งและไม่เป็นตับแข็งก่อนเริ่มทำการรักษา โดยจำแนกตามสายพันธุ์ต่างๆ พบว่าจำนวนผู้ป่วยไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 จำนวนผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งแยกตามสายพันธุ์

สายพันธุ์ (จำนวน)	ไม่เป็นตับแข็ง จำนวน (ร้อยละ)	ตับแข็ง จำนวน (ร้อยละ)	P value
สายพันธุ์ที่ 1 (27)	14 (51.9)	13 (48.1)	0.399
สายพันธุ์ที่ 3 (60)	36 (60.0)	24 (40.0)	
สายพันธุ์ที่ 6 (6)	5 (83.3)	1 (16.7)	

Fisher Exact test

เมื่อเปรียบเทียบโอกาสได้ SVR ระหว่างผู้ป่วยที่ไม่เป็น และเป็นตับแข็งจำแนกตามสายพันธุ์พบว่าในผู้ป่วยไม่เป็นตับแข็งมีโอกาสได้ SVR สูงกว่าผู้ป่วยเป็นตับแข็งในสายพันธุ์ที่ 1 (ร้อยละ 78.6 ต่อร้อยละ 53.8) และสายพันธุ์ที่ 3 (ร้อยละ 80.6 ต่อ ร้อยละ 70.8) ส่วนสายพันธุ์ที่ 6 ผู้ป่วยเป็นไม่เป็นตับแข็งมีโอกาสได้ SVR น้อยกว่าผู้ป่วยเป็นตับแข็ง (ร้อยละ 80 ต่อร้อยละ 100) ข้อมูลแสดงตาม ตารางที่ 3.2, 3.3 และ แผนภูมิที่ 1

ตารางที่ 3.2 SVR ในผู้ป่วยไม่เป็นตับแข็ง แยกตามสายพันธุ์

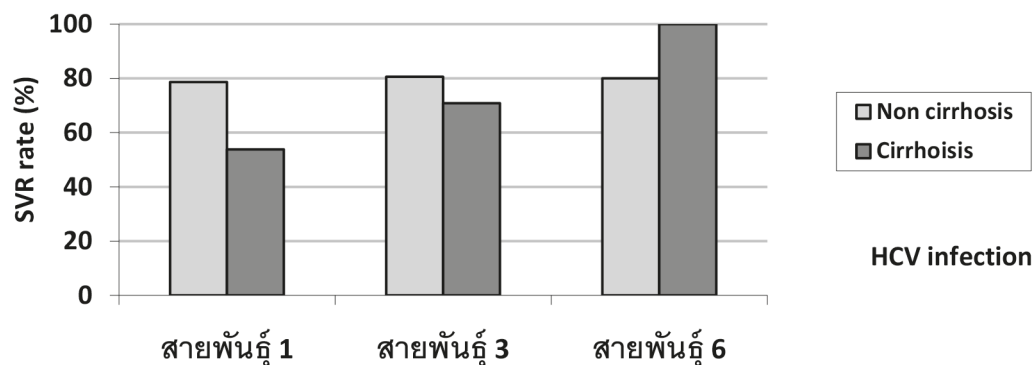
สายพันธุ์ (จำนวน)	ได้ SVR จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ได้ SVR จำนวน (ร้อยละ)	P value
สายพันธุ์ที่ 1 (14)	11 (78.6)	3 (21.4)	1.0
สายพันธุ์ที่ 3 (36)	29 (80.6)	7 (19.4)	
สายพันธุ์ที่ 6 (5)	4 (80.0)	1 (20.0)	

Fisher Exact test

ตารางที่ 3.3 SVR ในผู้ป่วยตับแข็ง แยกตามสายพันธุ์

สายพันธุ์ (จำนวน)	ได้ SVR จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ได้ SVR จำนวน (ร้อยละ)	P value
สายพันธุ์ที่ 1 (13)	7 (53.8)	6 (46.2)	0.653
สายพันธุ์ที่ 3 (24)	17 (70.8)	7 (29.2)	
สายพันธุ์ที่ 6 (1)	1 (100.0)	0 (0)	

Fisher Exact test



แผนภูมิที่ 1 แสดง SVR ในผู้ป่วยไม่เป็นตับแข็ง/เป็นตับแข็ง แยกตามสายพันธุ์

สำหรับภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาที่พบได้ทั่วไป ได้แก่ ไข้ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามร่างกาย นอนไม่หลับ ผู้ป่วยบางรายที่ยา PEG-IFN+RBV มีผลต่อระบบเลือดจนทำให้ต้องมีการปรับขนาดยาลง พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 22 รายที่พบภาวะซีด โดยมี hemoglobin น้อยกว่า 10 g/dL แพทย์ได้ลดขนาดยา ribavirin ลงทุกรายและเติมเลือด 13 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่พบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Absolute neutrophilic count) น้อยกว่า 500 cell/cu. mm แพทย์ให้การรักษาโดยลดขนาดยา PEG-IFN ลงทุกรายแต่ไม่ได้ให้ยากระตุ้นให้สร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF) และมีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่พบภาวะเกร็ดเลือดต่ำรุนแรงโดยน้อยกว่า 50,000 cell/cu. mm จึงต้องมีการให้เกร็ดเลือดร่วมด้วย ดังแสดงตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงภาวะแทรกซ้อนทางระบบเลือดและการรักษาโดยการให้ส่วนประกอบของเลือด

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบเลือด	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
ซีด (Hb < 10 g/dL) 22 ราย	
- ลดขนาดยา ribavirin	22 (100)
- เติมเลือด PRC	13 (59.1)
เม็ดเลือดขาวต่ำ (ANC < 500) 4 ราย	
- ลดขนาดยา PEG-IFN	4 (100)
- ฉีด G-CSF	0 (0)
เกร็ดเลือดต่ำ (< 50,000) 1 ราย	
- ลดขนาดยา PEG-IFN	1 (100)
- เติม platelet	1 (100)

* PEG-IFN : Pegylated interferon

สำหรับผู้ป่วยที่หยุดยาก่อนครบการรักษาเนื่องจากพบว่ามีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหรือทนผลข้างเคียงของยาไม่ไหวทั้งหมดจำนวน 5 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 3 ราย ผู้หญิง 2 ราย น้ำหนักตัวตั้งแต่ 47-62 กิโลกรัม ปริมาณไวรัสตับอักเสบบี ก่อนทำการรักษาตั้งแต่ 19,366 - 3,170,000 IU/ml ติดเชื้อสายพันธุ์ที่ 1 จำนวน 2 ราย สายพันธุ์ที่ 3 จำนวน 3 ราย มีค่า ALT ก่อนเริ่มการรักษา 32-187 IU/ml ประเมิน Fibroscan ได้ 8.7-52 kPascal ผู้ป่วย 4 ราย มีตับแข็งก่อนเริ่มทำการรักษา มีผู้ป่วย 1 รายที่เป็นทั้ง HIV และตับแข็ง สำหรับสาเหตุหลักในการหยุดยาก่อนครบกำหนดพบว่าผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบเลือดได้แก่ ซีดหรือเกร็ดเลือดต่ำรุนแรงแม้ทำการปรับลดขนาดยา PEG-IFN และ RBV ลงรวมถึงการให้ส่วนประกอบของเลือดแล้วก็ตามมีผู้ป่วย 2 ราย เสียชีวิตในช่วงที่ทำการรักษาซึ่งมีสาเหตุจาก 1. ผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำลงหลังได้ยา PEG-IFN ตามด้วยปอดอักเสบรุนแรงร่วมกับติดเชื้อ Streptococcus pneumoniae ในกระแสเลือด 2. ผู้ป่วยมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนจากเส้นเลือดดำหลอดอาหารโป่งพอง (Bleeding esophageal varice) และไม่สามารถห้ามเลือดได้สำเร็จจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร (Esophagogastroduodenoscopy, EGD) ข้อมูลแสดงตามตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงรายละเอียดผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาก่อนครบการรักษา

อายุ (ปี)	เพศ	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	HCV RNA (IU/ml)	สายพันธุ์	ALT	Fibroscan (kPascal)	HIV	ตับแข็ง	เหตุผลในการหยุดยา
43	ชาย	47	2,000,000	1	78	19	Y	Y	เกร็ดเลือดต่ำ
45	หญิง	49	286,000	3	126	8.7	N	N	ซีดรุนแรง
48	ชาย	62	19,366	1	187	35	N	Y	ซีดรุนแรง
49	ชาย	60	44,583	3	32	52	N	Y	เสียชีวิต ^α
60	หญิง	56	3,170,000	3	118	15.0	N	Y	เสียชีวิต ^β

สาเหตุการเสียชีวิต : ^αNeutropenia with severe pneumonia with Streptococcus pneumonia sepsis: ^β Massive upper gastrointestinal bleeding due to bleeding esophageal varice

สรุปผล

การวิจัยเชิงพรรณน่าย้อนหลังครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยา PEG-IFN + RBV โดยประเมินจากการได้ SVR ศึกษาความชุกสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซี และศึกษาผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรักษาด้วยยาดังกล่าวในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีโดยมีกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาคือผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีทุกรายที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีซึ่งสามารถติดตามข้อมูลได้จนครบจำนวน 93 รายเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูล ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในคลินิกทางเดินอาหารระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2556 ถึง 31 มิถุนายน 2558 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติพรรณนา ได้แก่ จำนวน ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน พิสัย และสถิติอนุมาน ได้แก่ Fisher Exact test ผลการวิจัยมีดังต่อไปนี้

1. ประสิทธิภาพการรักษาด้วยยา PEG-IFN + RBV ได้ผล SVR เฉลี่ยร้อยละ 74.2 เมื่อประเมินแยกตามสายพันธุ์ พบว่าได้ SVR ในสายพันธุ์ที่ 1, 3 และ 6 ร้อยละ 66.7, 76.3 และ 83.3 ตามลำดับซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ไม่เป็นและเป็นตับแข็งพบว่า SVR จะลดลงอย่างมากในสายพันธุ์ที่ 1 (ร้อยละ 78.6 ต่อ ร้อยละ 53.8)

2. ความชุกสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซี พบสายพันธุ์ที่ 3 มากที่สุด (ร้อยละ 64.5) รองลงมาได้แก่สายพันธุ์ที่ 1 (ร้อยละ 24.5) และพบสายพันธุ์ที่ 6 น้อยสุด (ร้อยละ 6.5)

3. ผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา PEG-IFN + RBV ที่ทำให้ต้องหยุดยาก่อนครบ พบ 5 ราย (ร้อยละ 5.4) โดยสาเหตุที่ทำให้ต้องหยุดยา คือ มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงทางระบบเลือด และเสียชีวิตจากปอดอักเสบรุนแรงร่วมกับติดเชื้อกระแสเลือด และเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง

อภิปรายผล

1. ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยด้วยยา PEG-IFN + RBV ซึ่งจัดว่าอยู่ในเกณฑ์ดี โดยได้ SVR เฉลี่ยร้อยละ 74.2 เมื่อประเมินแยกตามสายพันธุ์พบว่าได้ SVR ในสายพันธุ์ที่ 1, 3 และ 6 ร้อยละ 66.7, 76.3 และ 83.3 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามสำหรับสายพันธุ์ที่ 1 ผู้ป่วยที่ไม่เป็นตับแข็งจะได้ SVR ร้อยละ 78.6 แต่จะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 53.8 เท่านั้นในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งร่วมกับมีส่วนสายพันธุ์ที่ 3 พบว่าทั้งผู้ป่วยที่ไม่เป็นหรือเป็นตับแข็งโอกาสได้ SVR ใกล้เคียงกันคือประมาณร้อยละ 70-80 ส่วนสายพันธุ์ที่ 6 เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์นี้มีน้อยโดยพบเพียง 6 ราย การคำนวณค่าสถิติที่ได้ อาจไม่ถูกต้องแม่นยำแต่พบว่าแนวโน้มการได้ SVR จะสูงมากกว่าร้อยละ 80 ทั้งกรณีที่ไม่เป็นและเป็นตับแข็ง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jung CH คณะ 10 ในประเทศเกาหลีซึ่งพบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 1 ได้ SVR ร้อยละ 67(69/103) ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นตับแข็ง และลดลงเหลือเพียง

ร้อยละ 36.7(18/49)ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง และสำหรับสายพันธุ์อื่นๆที่ไม่ใช่สายพันธุ์ที่ 1 พบว่าได้ SVR ร้อยละ 86.2(94/109)ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นตับแข็งและร้อยละ 86.0(37/43)ในผู้ป่วยเป็นตับแข็ง ตามลำดับจากข้อมูลดังกล่าวทำให้เชื่อได้ว่าปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา PEG-IFN + RBV โดยทำให้โอกาสได้ SVR ลดลงได้แก่ ภาวะตับแข็งก่อนเริ่มรักษา และสายพันธุ์ของไวรัสซี โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่ 1

2. ความชุกสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบี พบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 64.5 รองลงมา ได้แก่สายพันธุ์ที่ 1 คิดเป็นร้อยละ 29) และสายพันธุ์ที่6คิดเป็นร้อยละ 6.5 ตามลำดับโดยการกระจายสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบีของผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี สอดคล้องกับข้อมูลของการศึกษาของ Wasitthanasem และคณะ³ ซึ่งศึกษาข้อมูลในประชากรที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 588 รายทั่วประเทศ พบว่าสายพันธุ์ที่ 3 เป็นสายพันธุ์ที่พบได้มากที่สุดในประเทศไทยโดยพบได้ร้อยละ 46.1 (3a ร้อยละ 36.4, 3b ร้อยละ 9.7) รองลงมาได้แก่สายพันธุ์ที่ 1 พบได้ร้อยละ 32.5 (1a ร้อยละ19.9, 1b ร้อยละ12.6) ส่วนสายพันธุ์ที่ 6 พบได้ร้อยละ 20.9 และสายพันธุ์ 2a พบร้อยละ 0.5 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามข้อมูลความชุกสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบีทั่วประเทศจะพบสายพันธุ์ที่ 6 มากกว่าที่พบในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

3. ผลข้างเคียงที่รุนแรง พบว่ามีผู้ป่วย 5 รายที่ต้องหยุดยาก่อนครบสูตรการรักษาเนื่องจากมีภาวะซีดหรือเกร็ดเลือดต่ำขึ้นรุนแรงจำนวน 3 รายและหยุดเนื่องจากเสียชีวิต 2 ราย โดยทั้ง 2 รายมีตับแข็งร่วมด้วยตั้งแต่ก่อนเริ่มรักษาและเสียชีวิตจากภาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคตับ (Death related to liver disease) ผู้ป่วยรายแรกที่เสียชีวิตมีภาวะตับแข็งที่รุนแรงมากขึ้น(decompensated cirrhosis)ในระหว่างรักษาและมีภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนขึ้นรุนแรงจากเส้นเลือดดำหลอดอาหารโป่งพอง (Bleeding esophageal varice) ส่วนผู้ป่วยอีกรายที่เสียชีวิตพบว่ามีภาวะตับแข็งที่รุนแรงมากขึ้นเช่นกัน มีไข้ขาว (Albumin) ในเลือดที่ลดลง ร่วมกับการได้ยา PEG-IFN ซึ่งกดไขกระดูกจนทำให้ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวต่ำลง(Neutropenia) ตามมาด้วยภาวะปอดอักเสบรุนแรงจนติดเชื้อในกระแสเลือด (Severe pneumonia with sepsis) ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง แพทย์จึงควรเพิ่มความระมัดระวัง

เป็นพิเศษ เนื่องจากผู้ป่วยมีแนวโน้มจะเกิดภาวะซีดลง เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่เป็นตับแข็ง และเมื่อมีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว แพทย์จำเป็นต้องมีการปรับลดขนาดยา ซึ่งส่งผลต่อโอกาสได้ SVR ที่ลดลง จนนำไปสู่ภาวะเป็นกลับซ้ำ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษามีข้อเสนอแนะ เพื่อการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ดังนี้

1. นโยบายส่งเสริมสุขภาพ เนื่องจากประชาชนส่วนมากยังขาดความรู้ ไม่ทราบปัจจัยเสี่ยง และอันตรายจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำให้ขาดความตระหนักในการรักษา ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรรณรงค์การตรวจคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง แนะนำ ส่งต่อผู้ป่วยพบแพทย์เฉพาะทางเพื่อเข้ารับการรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป ปัจจุบันการรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยยาสูตร PEG IFN+ RBVครอบคลุมได้ทุกสิทธิ์การรักษาทั้งเบิกจ่ายตรง รัฐวิสาหกิจ และประกันสุขภาพถ้วนหน้า ประสิทธิภาพดี ราคาไม่แพง

2. การนำข้อมูลจากงานวิจัยนี้ไปใช้ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้ช่วยยืนยันให้แก่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาว่าสูตรยา PEG IFN+RBV ให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีมีโอกาสนหายขาดได้โดยประเมินจากการได้ SVR ประมาณร้อยละ 70 อย่างไรก็ตามโอกาสได้ SVR จะลดลงในกรณีที่ติดเชื้อไวรัสซีสายพันธุ์ที่ 1 และมีภาวะตับแข็งร่วมก่อนรักษาการใช้ยา PEG IFN + RBV มีรายงานผลข้างเคียงได้ตั้งแต่น้อยไปมากโดยภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจะพบเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง ดังนั้นแพทย์ควรให้ความระมัดระวังในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นพิเศษ ทั้งขนาดยา การนัดติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ตลอดจนหยุดยาทันทีหากประเมินแล้วผู้ป่วยมีอันตรายและเนื่องจากเริ่มมีสูตรยากินกลุ่ม Direct acting antiviral agent (DAA)เข้ามาทดแทน PEG IFN แพทย์จึงควรพิจารณาเลือกใช้ยา DAA ตามความเหมาะสมต่อไปในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยา PEG IFN+ RBV ได้ ซึ่งDAA เป็นสูตรทางเลือกที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าโดยเฉพาะการรักษาไวรัสซีสายพันธุ์ที่ 1 และผู้ป่วยโรคตับแข็งนอกจากนี้สูตรยาดังกล่าวไม่มีการใช้ PEG IFN

จึงไม่มีรายงานเรื่องผลข้างเคียงที่รุนแรงอย่างไรก็ตามยาดังกล่าวยังมีข้อจำกัดในเรื่องของราคาที่สูงมากประมาณ 400,000 บาท ต่อ 1 สูตรการรักษา

3. การปรับปรุงงานวิจัยการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังเชิงพรรณนาซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนของข้อมูลที่ได้ ในการศึกษาครั้งต่อไปเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องแม่นยำมากขึ้นควรออกแบบการศึกษาแบบ Prospective randomized control trial และใช้ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลให้นานขึ้นเพื่อให้จำนวนประชากรที่ศึกษามีมากขึ้น นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ในศึกษานี้มีสัดส่วนที่น้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV สาเหตุเนื่องจากสิทธิการรักษาที่ครอบคลุมผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการประกาศใช้ไม่นานจึงมีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ติดเชื้อ HIV รวมด้วยจำนวนมากยังไม่ได้เข้ารับการรักษาดังนั้นในอนาคตควรทำการศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มเติมต่อไป และเนื่องจากเริ่มมีการใช้ยา DAA เพิ่มมากขึ้น ควรออกแบบงานวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาดังกล่าวเปรียบเทียบกับการใช้ยา PEG IFN + RBV ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีเพิ่มเติมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558-67.
2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):107-15.
3. Wasitthanasem R, Vongpunasawad 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.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392-420.
5. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932-54.
6. 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.
7. 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.
8. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, Shoda J, Aikawa T, Tanaka N, et al. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 1996;31(4):552-8.
9. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int*. 2010;30(3):342-55.
10. Jung CH, Um SH, Kim TH, Yim SY, Suh SJ, Yim HJ, et al. Treatment Response and Long-Term Outcome of Peginterferon alpha and Ribavirin Therapy in Korean Patients with Chronic Hepatitis C. *Gut Liver*. 2016;10(5):808-17.

