

A Study of the use of the Fixed – dose Combination Sofosbuvir+Velpatasvir (400mg/100mg) for Treatment of Chronic Hepatitis C at Uttaradit Hospital.

Tiamjai Tungjaroenpaisal

Department of Pharmacy, Uttaradit Hospital

ABSTRACT

Objective: Studies on the effectiveness and safety of treating patients with chronic hepatitis C with tablets combining Sofosbuvir (400 mg) and Velpatasvir (100 mg) and comparing treatment outcomes for chronic hepatitis C patients, treated with tablets combining Sofosbuvir (400 mg) and Velpatasvir (100 mg) in Uttaradit Hospital.

Methods: A retrospective study on patients with chronic hepatitis C who were treated at Uttaradit Hospital with tablets combining Sofosbuvir (400 mg) and Velpatasvir (100 mg) for 12 weeks and the HCV RNA levels were obtained at 12 weeks after the end of treatment. The study was carried out between 1st January 2021 and 31st December 2021, patients' basic demographic data, therapeutic effects, Sustained Virologic Response (SVR) and interactions between medications were attained. Data analysis was done with descriptive statistics including frequency, percentage, mean, standard deviations and inferential statistics, including the Chi-Square Test and Fisher's Exact Test for comparison of differences between the SVR and Non-SVR groups.

Results: Of the total of 74 hepatitis C patients, the majority were female (56.8%), with an average age of 57.67 ± 7.83 years, and an average weight of 61.07 ± 11.81 kg. 51.4% have Genotype 6, 77.0% never had a history of drinking alcohol, and all never had a history of substance abuse. 70.3% have pre-treatment HCV RNA (IU/ml) levels of less than or equal to 6,000,000 and 91.9% were without HIV co-infection. 87.8% do not have hepatitis B infection. Patients with no cirrhosis or cirrhosis child-pugh A make up 86.5% and 94.6% have no history of peginterferon treatment with Ribavirin or any other DAA medication. Regarding the therapeutic effect, the majority of chronic hepatitis C patients (85.1%) had a positive response to Sustained Virologic Response (SVR) treatment. Drug interaction between tablets combining Sofosbuvir (400 mg) and Velpatasvir (100 mg) and Omeprazole was most commonly found (9.4%). The hepatitis C genotype shows a statistically significant effect on treatment response ($p=0.002$).

Conclusion: The use of tablets combining Sofosbuvir (400 mg) and Velpatasvir (100 mg) for the treatment of chronic hepatitis C in Uttaradit hospitals. Overall, patients have a good response to treatment (SVR), so it is advisable to opt for tablets combining Sofosbuvir (400 mg) and Velpatasvir (100 mg) as the first regimen to treat chronic hepatitis C. However, more studies should be conducted in patients with HCV Genotype 6.

Keywords: Sofosbuvir (400mg), Velpatasvir (100mg), Chronic hepatitis C, Uttaradit Hospital, Response rate

Contact : Tiamjai Tungjaroenpaisal

Address : Department of Pharmacy

38 Jetsadabodin road, Tha It, Muang, Uttaradit 53000

E-mail : jaiuthos@gmail.com



การศึกษาการใช้ยาเม็ด Sofosbuvir (400mg) + Velpatasvir (100mg) ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์

เทียมใจ ตั้งเจริญไพศาล

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุตรดิตถ์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) และเปรียบเทียบสัดส่วนของผลการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) จนครบ 12 สัปดาห์และทราบผลการตรวจระดับ HCV RNA หลังจากสิ้นสุดการรักษา ที่ 12 สัปดาห์ ระยะเวลาในการศึกษาคือวันที่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2564 ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ผลการรักษาได้แก่การตอบสนองที่ดีต่อการรักษา Sustained Virologic Response (SVR) และความปลอดภัยได้แก่ผลที่เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยา วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Chi-Square Test และ Fisher's Exact Test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม SVR และ Non-SVR

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีทั้งหมด 74 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 56.8) อายุเฉลี่ย 57.67 ± 7.83 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 61.07 ± 11.81 กก. พบสายพันธุ์ Genotype 6 (ร้อยละ 51.4) ไม่เคยมีประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 77.0) ทั้งหมดไม่เคยมีประวัติการใช้สารเสพติด มีค่าระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา $\leq 6,000,000$ IU/ml (ร้อยละ 70.3) ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (ร้อยละ 91.9) ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ 87.8) ไม่มีภาวะตับแข็งหรือตับแข็งระดับ child-pugh A (ร้อยละ 86.5) และไม่มีประวัติเคยรักษาด้วยยา Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin หรือได้รับยา DAA ชนิดอื่นมาก่อน (ร้อยละ 94.6) ด้านผลการรักษา พบว่าส่วนใหญ่มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา (SVR) (ร้อยละ 85.1) และพบอันตรกิริยาระหว่างยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) กับยา Omeprazole มากที่สุด (ร้อยละ 9.4) และพบปัจจัยด้านสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ส่งผลต่อการตอบสนองการรักษายิ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$)

สรุป: การใช้ยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในโรงพยาบาลอุตรดิตถ์ ในภาพรวมผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา ดังนั้นจึงเสนอให้พิจารณาเลือกใช้ยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) เป็นสูตรแรกในการรักษา แต่ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 6

คำสำคัญ: ยาเม็ด Sofosbuvir (400mg), ยาเม็ด Velpatasvir (100mg), โรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง, โรงพยาบาลอุตรดิตถ์, การตอบสนองต่อการรักษา

ติดต่อ : เทียมใจ ตั้งเจริญไพศาล

สถานที่ติดต่อ : กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุตรดิตถ์

โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ เลขที่ 38 ถนนเจริญาภดินทร์ ตำบลท่าอิฐ อำเภอเมือง จังหวัดอุตรดิตถ์ 53000

อีเมล : jaiuthos@gmail.com



บทนำ

ไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus หรือ HCV) เป็นสาเหตุสำคัญของโรคตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis) ร้อยละ 70 และหากเกิดการอักเสบบริเวณตับเป็นระยะเวลานาน อาจทำให้เกิดพังผืด (fibrosis) ที่บริเวณตับส่งผลให้พัฒนาไปเป็นตับแข็งได้ร้อยละ 15-30 ในระยะเวลา 20 ปี¹ สุดท้ายร้อยละ 2-7 จะเป็นมะเร็งตับ และเมื่อเกิดภาวะตับแข็งแล้ว ไม่สามารถจะหยุดยั้งการกลาย เป็นมะเร็งตับและตับวายได้ นำไปสู่การสูญเสียคุณภาพชีวิต และการเสียชีวิตได้ในที่สุด อีกทั้งยังก่อให้เกิดภาระค่าใช้จ่ายต่อภาครัฐ ในการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบ ตับแข็ง และมะเร็งตับโดยเฉลี่ยถึง 170,000 – 600,000 บาทต่อคนต่อปี² และจากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ในปีค.ศ. 2021 คาดว่ามีผู้ติดเชื้อ HCV ทั่วโลกประมาณ 150 ล้านคน ในแต่ละปี มีผู้เสียชีวิตจากตับแข็งและมะเร็งตับ ประมาณ 700,000 คน ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้คาดว่าจะมีผู้ติดเชื้อ HCV ประมาณ 30 ล้านคน หรือร้อยละ 1.6 ของประชากรทั้งหมดและในแต่ละปีมีผู้ติดเชื้อ HCV เรื้อรังประมาณ 120,000 คนเสียชีวิตจากตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งสถานการณ์ดังกล่าวกำลังทวีความรุนแรงขึ้น³ ดังนั้น โรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังจึงยังคงเป็น ปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข และผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ที่ตรวจพบระดับ HCV RNA > 15 IU/ml ควรได้รับการรักษาทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีโอกาสที่จะกำจัดเชื้อให้หมดไปได้ และลดโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ⁴

ในประเทศไทยมีรายงานความชุกผู้ติดเชื้อ HCV เรื้อรัง ประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากรทั่วไป มีการศึกษาที่พบว่า ผู้ชายเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นร้อยละ 70.2 ติดเชื้อ HCV เรื้อรัง และร้อยละ 8 ของผู้ติดเชื้อ HIV ติดเชื้อ HCV เรื้อรังร่วมด้วย และ คาดประมาณว่ามีผู้ติดเชื้อ HCV เรื้อรังทั้งสิ้นประมาณ 1 ล้านคน³ สำหรับในจังหวัดอุดรธานี จากรายงานการตรวจราชการเขต 2 ปี 2565 รอบ 2 ผลการดำเนินงานการตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบซี ของจังหวัดอุดรธานี ในกลุ่มผู้ต้องขังในเรือนจำ กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเอดส์ และกลุ่มประชาชนทั่วไปพบผู้ติดเชื้อร้อยละ 1.04 โดยพบว่ากลุ่มผู้ต้องขังในเรือนจำ มีการติดเชื้อมากที่สุด ถึงร้อยละ 1.69 และในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยเอดส์ และกลุ่มประชาชนทั่วไป พบการติดเชื้อร้อยละ 0.90 และ 0.011 ตามลำดับ⁵ และจากการทบทวนข้อมูลการรักษาของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลอุดรธานี พบว่าในปี 2563 และ

ปี 2564 มีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เข้ารับการรักษา จำนวน 550 และ 574 รายตามลำดับ คิดเป็น 1.13 และ 1.28 ต่อจำนวนประชากร 1,000 คนในจังหวัดอุดรธานี ตามลำดับ ในขณะที่ข้อมูลการรักษาของผู้ป่วยตับแข็ง มะเร็งตับ ปี 2563 และปี 2564 มีจำนวน 776 และ 826 รายตามลำดับ

จากปัญหาดังกล่าวข้างต้นการรักษาไวรัสตับอักเสบซี ตั้งแต่เริ่มต้นจึงมีความสำคัญที่จะลดจำนวนผู้ป่วยตับแข็งและมะเร็งตับ และลดค่าใช้จ่ายภาครัฐในการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบ ตับแข็ง และมะเร็งตับ ในอดีตการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยา Pegylated-interferon (Peg-IFN) และ Ribavirin (RBV) เป็นยามาตรฐาน แต่ผลสำเร็จของการรักษาเพียง ร้อยละ 40-70⁶ ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามาก พบอัตราการเป็นซ้ำบ่อย และในปัจจุบันยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษา ตับอักเสบซีเรื้อรังมี เพียง 2 ชนิด คือยาเม็ดสูตรรวมเม็ด (fixed-dose combination product) ได้แก่ ยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400mg) กับ Velpatasvir (100 mg) และยา Ribavirin 200 mg ชนิดรับประทาน โดยรายการดังกล่าวเป็นยาสามัญ (generic drug) แนวทางการใช้รักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับปัจจุบันทุกสายพันธุ์เหมือนกัน แต่ปรับเปลี่ยนสูตรยาตามสถานะตับของผู้ป่วยโดยการให้ยา Ribavirin ร่วมด้วยในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระดับมากกว่าระดับ Child-pugh A ขึ้นไป และมีระยะเวลาการรักษาทั้งหมด 12 สัปดาห์ ซึ่งพบว่าการรักษาด้วย Sofosbuvir+Velpatasvir มี SVR ที่ 12 สัปดาห์ มากกว่าร้อยละ 90^{7,8} นอกจากนี้การศึกษายังพบว่ามี SVR ที่ 12 สัปดาห์ ถึงร้อยละ 95 ในการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ 1-4 ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย⁹

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองการรักษานั้น หากสามารถทราบได้ก่อนจะช่วยให้แพทย์ผู้รักษาดัดสินใจรักษาได้อย่างเหมาะสม ตัวอย่างของปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองการ รักษา ได้แก่ สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบซี โดยหากเป็นสายพันธุ์ที่ 2 หรือ 3 จะมีอัตราของการตอบสนองการรักษาดีกว่ามากกว่าสายพันธุ์อื่นๆ และยีนส์ IL28B^{10,11} เป็นต้น หากเป็นปัจจัยระหว่างการ รักษาจะมีส่วนช่วยในการตัดสินใจว่าจะทำการรักษาต่อหรือหยุดการรักษา ซึ่งมีหลายการศึกษาพบข้อมูลแตกต่างกันไป แต่ส่วนใหญ่ที่พบเหมือนกัน คือการได้ Rapid Viral Response (RVR)^{12, 13} เป็นตัวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยจะได้ SVR ตามมา และประเด็นสำคัญอีกประการ

หนึ่ง คือหากผู้ป่วยรักษาแล้วไม่ได้ Early Virologic Response (EVR) จะช่วยเป็นข้อมูลว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาและควรตัดสินใจหยุดการรักษา

ทั้งนี้ในอดีตผลการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบซีเรื้อรังตามสูตรยาการรักษาเดิม มีความแตกต่างกันทั้งในด้านประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ ในผู้ป่วยตับอักเสบซีแต่ละสายพันธุ์ หรือในผู้ป่วยที่มีข้อมูลพื้นฐานและสภาวะโรคที่แตกต่างกัน ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลการรักษาด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) และปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา เพื่อนำผลการรักษาไปจัดทำแนวทางการบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วย และใช้เป็นคู่มือในการปฏิบัติงานตลอดจนนำข้อมูลไปสนับสนุนในการคัดเลือกยาต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์
2. เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผลการรักษา ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study) กลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2564 โดยเกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria) ได้แก่ ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง รับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ และผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ครบ 12 สัปดาห์และทราบผล HCV RNA ที่ 12 สัปดาห์ หลังสิ้นสุดการรักษาอ้างอิงจากฐานข้อมูลประวัติการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

ผลลัพธ์ของการศึกษา หมายถึง ผลการตรวจระดับ HCV RNA ด้วยวิธี quantitative ที่ 12 สัปดาห์หลังจากสิ้นสุดการรักษาแบ่งเป็น Sustained Virologic Response (SVR) หมายถึง ตรวจไม่พบ HCV RNA หรือ HCV RNA น้อยกว่า 15 IU/ml ที่ 12 สัปดาห์ หลังจากสิ้นสุดการรักษา ซึ่งถือว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา และ

No Sustained Virologic Response (non-SVR) หมายถึง ไม่พบการลดลงของ HCV RNA หรือมีการลดลงเพียงเล็กน้อยที่ 12 สัปดาห์หลังจากสิ้นสุดการรักษา ซึ่งถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ความปลอดภัย หมายถึง ประเมินจากอันตรกิริยาระหว่างยา คือผลของการเกิดอันตรกิริยาต่อกันของยา (effects) เป็นผลทั้งคาดการณ์ได้หรือไม่ได้ทางเภสัชวิทยาและทางคลินิกที่เกิดจากอันตรกิริยาว่าทำให้มีอาการแสดงถึงพิษจากยาที่เกิดขึ้น หรือสูญเสียประสิทธิภาพของยาตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งสองตัวก็ได้ขึ้นอยู่กับเภสัชวิทยาของแต่ละตัว เป็นข้อมูลที่ได้จากการใช้ยาในเวชระเบียนผู้ป่วย

เครื่องมือที่ใช้เก็บรวบรวมข้อมูล คือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลประวัติการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ประกอบด้วยข้อมูล 2 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก(กิโลกรัม) สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติการใช้สารเสพติด ระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา (IU/ml) การติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษาด้วยยา lamivudine ร่วมด้วย ภาวะตับแข็ง และประวัติเคยรักษาด้วยยา Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin หรือได้รับยา DAA ชนิดอื่นมาก่อน และส่วนที่ 2 ข้อมูลผลการรักษา และอันตรกิริยาระหว่างยา

การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ผู้วิจัยดำเนินการตรวจสอบความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหา (Content validity) โดยนำเสนอต่อผู้ทรงคุณวุฒิ 2 ท่าน ประกอบด้วย นายแพทย์ด้านอายุรศาสตร์ที่ปฏิบัติงาน ด้านโรคระบบทางเดินอาหาร และนายแพทย์ด้านอายุรศาสตร์อนุ สาขาโรคระบบทางเดินอาหาร เพื่อตรวจสอบความถูกต้อง เหมาะสมของภาษา ความเหมาะสมของเครื่องมือการวิจัย

การพิทักษ์สิทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง โครงการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เลขที่ 20/2565 เมื่อวันที่ 29 สิงหาคม พ.ศ. 2565 การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ประกอบด้วย ค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน นำมาใช้ในการบรรยายข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ผลการรักษา และอันตรกิริยาระหว่างยา และสถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

ได้แก่ Chi-Square Test และ Fisher's Exact Test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม SVR และ Non-SVR กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีทั้งหมด 74 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 56.8) อายุเฉลี่ย 57.67 ± 7.83 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 61.07 ± 11.81 กก. พบสายพันธุ์ Genotype 6 (ร้อยละ 51.4) ไม่เคยมีประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 77.0) ทั้งหมด

ไม่เคยมีประวัติการใช้สารเสพติด มีค่าระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา $\leq 6,000,000$ IU/ml (ร้อยละ 70.3) ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (ร้อยละ 91.9) ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย (ร้อยละ 87.8) ไม่มีภาวะตับแข็งหรือตับแข็งระดับ child-pugh A (ร้อยละ 86.5) และไม่มีประวัติเคยรักษาด้วยยา Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin หรือได้รับยา DAA ชนิดอื่นมาก่อน (ร้อยละ 94.6) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (n = 74)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	32 (43.2)
หญิง	42 (56.8)
อายุ (ปี)	
< 40 ปี	2 (2.7)
41-50 ปี	10 (13.5)
51-60 ปี	33 (44.6)
> 60 ปี	29 (39.2)
ค่าเฉลี่ย+ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	57.67 ± 7.83
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	
< 50 กก.	14 (18.9)
51-60 กก.	27 (36.5)
> 60 กก.	33 (44.6)
ค่าเฉลี่ย+ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	61.07 ± 11.81
สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง	
Genotype 1	14 (18.9)
Genotype 3	22 (29.7)
Genotype 6	38 (51.4)
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	
เคย	17 (23.0)
ไม่เคย	57 (77.0)
ประวัติการใช้สารเสพติด	
เคย	0
ไม่เคย	74 (100.0)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (n =74) (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)
ระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา (IU/ml)	
≤ 6,000,000	52 (70.3)
> 6,000,000	22 (29.7)
การติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย	
ติด	6 (8.1)
ไม่ติด	68 (91.9)
การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับยา lamivudine ร่วมด้วย	
ติด	9 (12.2)
ไม่ติด	65 (87.8)
ภาวะตับแข็ง	
มี ตับแข็งระดับ child-pugh B หรือ C ร่วมกับ MELD score ไม่เกิน 18	10 (13.5)
ไม่มี หรือ ระดับตับแข็ง child-pugh A	64 (86.5)
ประวัติเคยรักษาด้วยยา Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin หรือได้รับยา DAA ชนิดอื่นมาก่อน	
ใช่	4 (5.4)
ไม่ใช่	70 (94.6)

จากผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยพื้นฐานกับผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ พบเพียงปัจจัยเดียว คือปัจจัยด้านสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่พบความสัมพันธ์ต่อผลลัพธ์ของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$) (ตารางที่ 2)

ปัจจัยอื่นๆ แม้ว่าจะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาสัดส่วนของผลการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ใน

โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ พบว่า ปัจจัยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่าได้แก่ เพศหญิง อายุน้อยกว่า 40 ปี น้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง Genotype 1 และ Genotype 3 ผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยที่มีระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา (IU/ml) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6,000,000 ผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วมด้วยผู้ป่วยที่ไม่มี หรือระดับตับแข็ง child-pugh A และผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติรักษาด้วยยา Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin หรือได้รับยา DAA ชนิดอื่นมาก่อน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยพื้นฐานกับผลลัพธ์ของการรักษา

ข้อมูลพื้นฐาน	SVR จำนวน(ร้อยละ) (n=63)	non-SVR จำนวน(ร้อยละ) (n=11)	p-value
เพศ			
ชาย	26 (81.3)	6 (18.8)	0.515
หญิง	37 (88.1)	5 (11.9)	
อายุ (ปี)			
≤ 40 ปี	2 (100.0)	-	0.209
41-50 ปี	9 (90.0)	1 (10.0)	
51-60 ปี	25 (75.8)	8 (24.2)	
> 60 ปี	27 (93.1)	2 (6.9)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)			
≤ 50 กก.	13 (92.9)	1 (7.1)	0.151
51-60 กก.	20 (74.1)	7 (25.9)	
> 60 กก.	30 (90.9)	3 (9.1)	
สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง			
Genotype 1	14 (100.0)	-	0.002*
Genotype 3	22 (100.0)	-	
Genotype 6	27 (71.1)	11 (28.9)	
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์			
เคย	13 (76.5)	4 (23.5)	0.438
ไม่เคย	50 (87.7)	7 (12.3)	
ระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา (IU/ml)			
≤ 6,000,000	46 (88.5)	6 (11.5)	0.285
> 6,000,000	17 (77.3)	5 (22.7)	
การติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย			
ติด	5 (83.3)	1 (16.7)	0.897
ไม่ติด	58 (87.7)	8 (12.3)	
การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับยา lamivudine ร่วมด้วย			
ติด	6 (66.7)	3 (33.3)	0.125
ไม่ติด	57 (87.7)	8 (12.3)	
ภาวะตับแข็ง			
มี ตับแข็งระดับ child-pugh B หรือ C ร่วมกับ MELD score	8 (80.0)	2 (20.0)	0.638
ไม่เกิน 18			
ไม่มี หรือ ระดับตับแข็ง child-pugh A	55 (85.9)	9 (14.1)	
ประวัติเคยรักษาด้วยยา Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin หรือได้รับยา DAA ชนิดอื่นมาก่อน			
ใช่	2 (50.0)	2 (50.0)	0.103
ไม่ใช่	61 (87.1)	9 (12.9)	

ผลการรักษาด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) พบว่า กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา Sustained Virologic Response (SVR) (ร้อยละ 85.1)

ในด้านความปลอดภัยของการรักษา พบอันตรกิริยาระหว่างยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg)

กับยา Omeprazole มากที่สุด รองลงมาได้แก่ Tenofovir โดยพบร้อยละ 9.4 และ 8.1 ตามลำดับ พบอันตรกิริยากับยา Amlodipine และ Simvastatin เท่ากันโดยพบร้อยละ 5.4 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 อันตรกิริยาระหว่างยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) และยาอื่น (n=74)

กลุ่มยา-รายการยาที่พบอันตรกิริยา	จำนวน(ร้อยละ)	ผลจากอันตรกิริยา	ผลการเฝ้าระวัง
NRTIs*			
- TDF**	6 (8.1)	Velpatasvir ทำให้ระดับยา TDF เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังภาวะพิษจาก TDF ได้แก่ Nephrotoxicity	- ไม่ได้ติดตามการทำงานของไต 1 ราย - ไม่พบการทำงานของไตลดลง 5 ราย
Proton pump inhibitors			
- Omeprazole	7 (9.4)	ลด absorption ของ Velpatasvir อาจมีผลทำให้ระดับยา Velpatasvir ลดลงได้ ควรบริหารยาห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง	ผู้ป่วยทุกรายให้ Omeprazole ก่อนอาหารเช้า และ Sofosbuvir/velpatasvir หลังอาหารเช้า
Beta blockers			
- Carvedilol	2 (2.7)	อาจเพิ่มระดับยา Carvedilol เนื่องจาก Velpatasvir เป็น mild inhibition ของ P-gp ติดตาม BP	ผู้ป่วยทั้ง 2 ราย BP ไม่ต่ำกว่า 120/80
Calcium channel blockers			
- Amlodipine	4 (5.4)	อาจเพิ่มระดับยา Amlodipine เนื่องจาก Velpatasvir เป็น mild inhibition ของ P-gp ติดตาม BP	ผู้ป่วยทั้ง 4 ราย BP ไม่ต่ำกว่า 120/80
Statins			
- Simvastatin	4 (5.4)	ติดตามภาวะ Statin-associated adverse events	ไม่พบผู้ป่วยเกิดภาวะ Statin-associated adverse events
- Atorvastatin	2 (2.7)		

* NRTI = Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

** TDF = Tenofovir disoproxil fumarate

วิจารณ์

การศึกษาการใช้ยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ พบว่ากลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีอายุระหว่าง 51–60 ปี มีน้ำหนักมากกว่า 60 กิโลกรัม ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง สายพันธุ์ 6 ไม่เคยมีประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ทั้งหมดไม่เคยมีประวัติการใช้สารเสพติด มีค่าระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา (IU/ml) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6,000,000 ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ไม่มีภาวะตับแข็ง หรือตับแข็งระดับ child-pugh A และไม่มีประวัติเคยรักษาด้วยยา Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin หรือได้รับยา DAA ชนิดอื่นมาก่อน การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา Direct acting antiviral : DAA ในพื้นที่อื่น อาทิเช่น ในจังหวัดเชียงราย¹⁴ พบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากลับ Direct acting antiviral (DAA) ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 มากที่สุด รองลงมา คือสายพันธุ์ที่ 1 และสายพันธุ์ที่ 6 ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา กลุ่ม DAA นี้ ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย และเป็นผู้ป่วยตับแข็งระยะแรกระดับ child-pugh A และกรณีในจังหวัดลำปาง¹⁵ พบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีส่วนใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีร่วม มีภาวะตับแข็งและพบไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 1, 3 และ 6 ตามลำดับ ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในแต่ละพื้นที่ที่มีภาวะของโรคที่แตกต่างกัน และเป็นที่สังเกตได้ว่า กรณีพื้นที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เชียงราย และลำปาง พบผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ที่คล้ายคลึงกัน อีกทั้งไม่พบไวรัสตับอักเสบซี สายพันธุ์ที่ 2, 4 และ 5 เลย ซึ่งก็น่าแปลกใจเพราะสายพันธุ์ดังกล่าวพบน้อยมากในประเทศไทย และไม่ใช้สายพันธุ์ที่ระบาดในแถบนี้¹⁶

การตอบสนองต่อการรักษา พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิง น้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม สายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง Genotype 1 และ Genotype 3 ผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ มีระดับ HCV RNA ก่อนการรักษา (IU/ml) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6,000,000 ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไม่มีหรือระดับตับแข็ง child-pugh A และผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติเคยรักษาด้วยยา Peginterferon ร่วมกับ Ribavirin หรือได้รับยา DAA ชนิดอื่นมาก่อน มีแนวโน้มที่จะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี สอดคล้องกับการศึกษาประสิทธิผลและ

ความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยา Peginterferon และ Ribavirin และยารักษาไวรัสตับอักเสบซีชนิดใหม่ในจังหวัดเชียงราย¹⁴ พบว่า การเป็นไวรัสตับอักเสบซีสายพันธุ์ที่ 3 มีโอกาสหายขาดจากไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังมากกว่าสายพันธุ์อื่น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ให้การตอบสนองต่อการรักษาภายหลังหยุดการรักษา ที่ 12 สัปดาห์ (SVR12) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เฉพาะผู้ติดเชื้อ HCV สายพันธุ์ 3 เท่านั้น นอกจากนี้ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการรักษาด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรังทั้งที่มีและไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย¹⁷ และจากผลการวิจัยอื่น ที่ได้ศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม Direct acting antiviral (DAA) กับการตอบสนองต่อผลการรักษา พบว่า อายุที่มากขึ้นในแต่ละปี และดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นแต่ละหน่วย มีผลลดการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบซีที่ลดลง ซึ่งอาจอธิบายได้ว่าเมื่ออายุเพิ่มขึ้นอาจมีผลต่อภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ลดลง ภาวะอ้วนอาจเพิ่มภาวะดื้ออินซูลิน มีผลโดยตรงต่อการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบซี ทำให้การตอบสนองลดลง¹⁸

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในภาพรวมครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังส่วนใหญ่ ร้อยละ 85.1 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400mg) กับ Velpatasvir (100 mg) มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา Sustained Virologic Response (SVR) จึงกล่าวได้ว่า ยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง สอดคล้องกับการศึกษาของ Milazzo L และคณะ ถึงประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรังด้วยยา Sofosbuvir (400mg) กับ Velpatasvir (100 mg) โดยใช้ร่วมกับยา Ribavirin พบว่าผู้ป่วย มีการตอบสนองต่อการรักษาภายหลังหยุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ โดยตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือด (sustained virological response at week 12; SVR12) ในผู้ติดเชื้อ HCV ทุกสายพันธุ์มากกว่าร้อยละ 90¹⁹

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. เนื่องจากการศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้อาจมีข้อจำกัดในความครบถ้วนของข้อมูลที่อาจส่งผลกระทบต่อตอบสนองการรักษา เช่น โรคร่วม ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เป็นต้น

2. จำนวนตัวอย่างของการศึกษา แม้ว่าจะทำการศึกษาในประชากรทั้งหมดในช่วงเวลาที่กำหนดแล้ว การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาอาจจะยังขาดกำลังในการทดสอบในหลายๆปัจจัย ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้น และศึกษาตัวแปรอื่นๆ ที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg)

สรุป

การศึกษาการใช้ยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ พบว่ากลุ่มตัวอย่าง ส่วนใหญ่มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา Sustained Virologic Response (SVR) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง Genotype 1 และ Genotype 3 มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) ที่ดีกว่าผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Hepatitis C Fact sheets. [Internet]. 2021 [cited 2022 July 27]. [Online]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-C>
2. กุณทิศา ดำรงปราณี, ปฤษฎพร กิ่งแก้ว และยศ ตีระวัฒนานนท์. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบงบประมาณของการใช้ยา Peginterferon และ ribavirin ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย (HIV/HCV co-infection). กรุงเทพฯ: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.); 2560:2.
3. อารี คุ่มพิทักษ์. สถานการณ์แนวทาง/ทิศทางการดูแลรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีและปัญหาการเข้าถึงยารักษา. ยาวิพากษ์ 2559; 7(29):3-15.
4. ประภาพร เป้งธินา และศิริมา มัทธนาตุลย์. ยารับประทานรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง. สงขลา: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2563: 1.

โรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง Genotype 6 ดังนั้นจึงเสนอให้พิจารณาเลือกใช้ยาเม็ดสูตรรวม Sofosbuvir (400 mg) กับ Velpatasvir (100 mg) เป็นสูตรแรกในการรักษา แต่ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 6 และจากข้อจำกัดของการศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลังมีประเด็นข้อมูลพื้นฐานและการรักษาของผู้ป่วยที่ไม่ครบถ้วน เช่น โรคเรื้อรังที่ผู้ป่วยเป็นร่วมอื่นๆ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เป็นต้น และมีกลุ่มตัวอย่างเล็ก ดังนั้นการศึกษาครั้งต่อไปควรทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้น และศึกษาตัวแปรอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการรักษาร่วมด้วย เพื่อให้ค้นพบผลการรักษาที่หลากหลายมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์ชูชาติ คูศิริรัตน์ และนายแพทย์ พงศธรณีย์ ศรีภิรมย์ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ที่ให้คำปรึกษา และแนะนำการพัฒนาเนื้อหาการวิจัยให้เสร็จสมบูรณ์ด้วยดี และขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลอุดรดิตถ์และ คณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ที่อนุมัติการจัดทำการวิจัยรวมถึงคำแนะนำปรับแก้ไขและสนับสนุนการจัดทำโครงการวิจัยด้วยดี

5. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรดิตถ์. รายงานการตรวจราชการเขต 2 ปี 2565 รอบ 2 งานโรคไวรัสตับอักเสบซีและซี. อุดรดิตถ์: สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุดรดิตถ์; 2565:1.
6. Curry M.P., O'Leary J.G., Bzowej N., Muir A.J., Korenblat K.M., Fenkel J.M., et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. New England Journal of Medicine 2015; 373(27):2618-28.
7. Feld J.J., Jacobson I.M., Hézode C., Asselah T., Ruane P.J., Gruener N., et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. New England Journal of Medicine 2015; 373(27):2599-2607.
8. Foster G.R., Afdhal N., Roberts S.K., Bräu N., Gane E.J., Pianko S., et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. New England Journal of Medicine 2015; 373(27):2608-17.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

9. Wyles D., Bräu N., Kottlil S., Daar E.S., Ruane P., Workowski K., et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1 : An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* 2017; 65(1):6-12.
10. Diago M, Castellano G, García-Samaniego J, Pérez C, Fernándezl, Romero M, et al. Association of pretreatment serum interferon gamma inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2006; 55:374-9.
11. Romero AI, Lagging M, Westin J, Dhillon AP, Dustin LB, Pawlotsky JM, et al. Interferon (IFN) -gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2006; 194:895-903.
12. Mira JA, Valera-Bestard B, Arizcorreta-Yarza A, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, Santos I, et al. Rapid virological response at week 4 predicts response to pegylated interferon plus ribavirin among HIV/HCV-coinfected patient. *Antivir Ther* 2007; 12:523-9.
13. Bruno G, Fasano M, Saracino A, Volpe A, Bartolomeo N, Ladisa N, et al. Real life experience in treatment of HIV-1/HCV-coinfected patients with pegylated interferon alpha and ribavirin: predictors of SVR. *New Microbiol* 2015; 38:217.
14. โชติพงษ์ ศิริพัฒน์มงคล, ชนกร ศรีณรงค์ และพัชรียา อาษา. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังด้วยยาเพ็คกิลเลตเต็ด อินเตอร์เฟอรอน และไรบาไอริน และยารักษาไวรัสตับอักเสบซีชนิดใหม่(direct acting anti viral:DAA) ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์. *เชียงรายเวชสาร* 2562;11: 41-54.
15. ธราดล พลูทวี และบุษณีย์ รักชลิต. ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ด้วยยา pegylated interferon/ribavirin และยารักษาไวรัสตับอักเสบซีชนิดใหม่ (direct acting antiviral: DAA) ในโรงพยาบาลลำปาง. *วารสารโรงพยาบาลนครพิงค์* 2563; 11(1):60-72.
16. Kanistanon D., Neelamek M., Dharakul T. et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in different regions of Thailand. *J Clin Microbial* 1997; 35:1772-6.
17. Butt, N. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Velpatasvir combination in Hepatitis C Virus-infected Pakistani Patients without Cirrhosis or with Compensated Cirrhosis: A Prospective, Open-label Interventional Trial. *Cureus*, 2020; 12(1):653-7
18. Hoofnagle J.H., & Seeff L.B. Direct acting antiviral (DAA) for chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 2017;355: 2444-51.
19. Milazzo L., Lai A., Calvi E., Ronzi P., Micheli V., Binda F., et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med* 2019; 18: 284-291.