

นิพนธ์ต้นฉบับ

ไวรัสตับอักเสบบี : Real-Life Practice ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า

จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์ พ.บ.*

Abstract Hepatitis B: real - life practice in Prapokklao Hospital

Jaruwan Chanyaswad M.D.*

* Department of Medicine, Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province, Thailand.

J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2012;29:260-269

Background : Previous HBV- related data was based on clinical trial study. Since results cannot always be extrapolated to daily practice. Real life practice study made data available to complement data from clinical trial study.

Objective : To review the initial evaluation, diagnosis, follow- up, treatment option, treatment outcome and complication of HBV-infected patient. And to put data from real life practice into perspective.

Method : We review all cases of HBV-infected patient in liver clinic at Prapokklao Hospital from September 2006 to November 2011.

Results : A total of 210 HBV-infected patients, 56 patients (26.7 percent) were HBeAg positive, 154 patients (73.3 percent) were HBeAg negative, 65 patients (30.9 percent) had pre-existing cirrhosis. Initial HBV-DNA level were performed in 147 patients (70 percent). There were 115 patients (63 percent) required treatment. Lamivudine (LAM) was preferred in most cases. HBe Ag sero-conversion achieved in 9 patients (39 percent) with HBe Ag positive and 34 patients (47.6 percent) with HBeAg negative can achieve viral suppression

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

after 1- year LAM therapy. In patients with decompensated cirrhosis, there were significantly improvement in liver function and Child Pugh score (CPS) after treatment with nucleos(t)ide analogues. Eleven patients (5.2 percent) die of liver- related condition.

Conclusion : Clinical outcomes in this real-life practice study were similar to previous clinical trials.

บทคัดย่อ

บทนำ

การศึกษาเกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยที่ชัดเจนและมีการควบคุมตัวแปรอื่นๆ ที่อาจจะมีผลเกี่ยวข้อง ทำให้ไม่สามารถแปลงผลที่ได้ไปใช้กับผู้ป่วยในเวชปฏิบัติจริงที่ไม่สามารถควบคุมปัจจัยต่างๆ เหมือนในประชากรที่นำมาศึกษา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาการประเมินก่อนการรักษา ชนิดของยา ผลของการรักษา ภาวะแทรกซ้อน อัตราตายของผู้ป่วยตับอักเสบริ้รจากไวรัสบีที่มาทำการรักษาในโรงพยาบาลพระปกเกล้า

วิธีการศึกษา

เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก (OPD Card) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มารักษาที่โรงพยาบาลพระปกเกล้าตั้งแต่ เดือนกันยายน พ.ศ. 2549 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2554

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 210 ราย เป็น HBeAg positive 56 ราย (ร้อยละ 26.7) HBeAg negative 154 ราย (ร้อยละ 73.3) ผู้ป่วยตับแข็ง 65 ราย (ร้อยละ 30.9) ได้รับการเจาะตรวจระดับ HBV-DNA ก่อนการรักษา 147 ราย (ร้อยละ 70) มีผู้ป่วย 115 ราย (ร้อยละ 63) ที่มีข้อบ่งชี้และได้รับการรักษา ยาที่ใช้รักษามากที่สุดได้แก่ Lamivudine (LAM) มี HBeAg seroconversion 9 ราย (ร้อยละ 39.1) ในผู้ป่วย HBeAg positive และตรวจไม่พบไวรัส 10 ราย (ร้อยละ 43.5) ในผู้ป่วย HBeAg negative หลังการรักษาด้วย LAM ที่ 48 สัปดาห์ ในผู้ป่วยตับแข็งระยะสุดท้ายพบว่าค่าการทำงานของตับและ Child Pugh Score (CPS) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการรักษาด้วยยาด้านไวรัสชนิดรับประทานจากผู้ป่วยทั้งหมดพบผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 11 ราย (ร้อยละ 5.2)

สรุป

จากการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในเวชปฏิบัติจริงได้ผลคล้ายคลึงกับผลการรักษาจากการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า

บทนำ

ตับอักเสบริ้รจากไวรัสตับอักเสบบี เป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศแถบเอเชีย รวมถึงประเทศไทยเพราะสามารถทำให้เกิดภาวะตับแข็ง มะเร็งตับและเสียชีวิต ในปัจจุบันมีความพยายามในการพัฒนาการดูแลรักษาภาวะตับอักเสบริ้รจากไวรัสบี มีการจัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยจัดทำมาจากหลายกลุ่มเช่น สมาคมโรคตับของอเมริกา ยุโรปและเอเชียแปซิฟิกรวมทั้งประเทศไทยได้มีการจัดทำแนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปี พ.ศ. 2552¹ แต่ในทางปฏิบัติจริงโดยเฉพาะในโรงพยาบาลศูนย์ต่างจังหวัดที่ไม่ใช่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย มีข้อจำกัดหลายด้านในการปฏิบัติตามแนวทางการรักษา ทั้งค่ารักษาพยาบาลบางส่วน ค่าตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ บางรายการที่ไม่ครอบคลุมด้วยสิทธิบัตรประกันสุขภาพ ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนไม่ได้รับการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาที่แนะนำไว้ได้อย่างครบถ้วน ซึ่งอาจจะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการศึกษาการประเมินก่อนการรักษา ชนิดของยาที่ใช้รักษา ผลของการรักษาโดยเฉพาะในกลุ่ม decompensated cirrhosis ภาวะแทรกซ้อน การเกิดมะเร็งตับ และการเสียชีวิตของผู้ป่วยตับอักเสบริ้รจากไวรัสตับอักเสบบีในทางปฏิบัติจริงที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลพระปกเกล้า

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความครบถ้วนของการประเมินก่อนการรักษา ชนิดของยา ผลของการรักษา ผลการรักษาในภาวะ decompensated cirrhosis ภาวะแทรกซ้อน มะเร็งตับ และการเสียชีวิตของผู้ป่วยตับอักเสบริ้รจากไวรัสบีที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลพระปกเกล้า
2. เพื่อศึกษาผลของการรักษาของ nucleos(t)ide analog (NA) ในผู้ป่วยตับแข็งระยะสุดท้าย (Decompensated cirrhosis)

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

Retrospective descriptive study

ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่มาตรวจติดตาม ที่แผนกผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลพระปกเกล้าตั้งแต่ เดือนกันยายน พ.ศ. 2549 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2554 จำนวน 210 ราย

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

1. ติดตามการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกน้อยกว่า 3 เดือน
2. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วย
3. ผู้ป่วยที่ยังไม่หยุดดื่มเหล้า

คำนิยาม

- Virologic Breakthrough คือตรวจพบระดับ HBV-DNA มีค่าเพิ่มมากขึ้นอย่างน้อย $1 \log_{10}$ เทียบกับค่าต่ำสุดที่เคยตรวจได้ระหว่าง

การรักษา

- Biochemical Breakthrough คือตรวจพบค่า ALT เพิ่มขึ้นสูงกว่าค่าปกติ หลังจากที่ได้ค่า ALT ลดลงสู่ระดับปกติแล้วหลังการรักษา

- Undetectable HBV-DNA คือตรวจพบระดับ HBV-DNA น้อยกว่า 12 IU/ML

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก (OPD Card) ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มารักษาที่โรงพยาบาลพระปกเกล้าตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2549 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2554

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ผลการตรวจเลือดประเมินก่อนการรักษา ชนิดของยาแสดงอยู่ในรูปร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. เปรียบเทียบผลก่อนและหลังการรักษาของยา NA ในผู้ป่วย decompensated cirrhosis

ใช้ Wilcoxon signed-rank test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

จากผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 210 ราย เป็น HBeAg positive 56 ราย (ร้อยละ 26.7) HBeAg negative 154 ราย (ร้อยละ 73.3) เพศชาย 113 ราย (ร้อยละ 53.8) เพศหญิง 97 ราย (ร้อยละ 46.2) อายุ 48 (18-86) ปี พบ HBV-DNA ในผู้ป่วย HBeAg positive สูงกว่า HBeAg negative ประมาณ $2 \log_{10}$ พบผู้ป่วยตับแข็ง 65 ราย (ร้อยละ 30.9) Child A 29 ราย (ร้อยละ 44.6), Child B 29 ราย (ร้อยละ 44.6) และ Child C 7 ราย (ร้อยละ 10.8) เป็นผู้ป่วยที่ยังไม่จำเป็นต้องรับการรักษา 92 ราย (ร้อยละ 45.8) มีข้อบ่งชี้ของการรักษา 118 ราย (ร้อยละ 56.7) รายละเอียดข้อมูลของผู้ป่วยแยกตาม HBeAg แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแยกตาม HBeAg

Characteristics	HBeAg positive (n=56)	HBeAg negative (n=154)
Age (year)	45 (20- 78)	49 (18-86)
Sex (percent)		
Male	31 (15.1)	82 (40)
Female	25 (12.2)	72 (32.7)
HBV-DNA		
Median (range) (IU/ml)	66,000 (0-10 ⁸)	1.2x10 ⁶ (0-10 ⁸)
Log ₁₀	4 (0-8)	6 (4-8)
AST (median, range) (IU/l)	56 (17-253)	38 (13-586)
ALT (median, range) (IU/l)	70 (16-578)	33 (4-583)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแยกตาม HBeAg (ต่อ)

Characteristics	HBeAg positive (n=56) (percent)	HBeAg negative (n=154) (percent)
Cirrhosis		
No pre-existing cirrhosis	40 (19)	105 (50)
Child A	7 (3.3)	22 (10.5)
Child B	8 (3.8)	21 (10.0)
Child C	1 (0.5)	16 (7.6)
Treatment		
Peg-interferon	4 (1.9)	0
LAM	23 (10.9)	51 (24.3)
ETV	7 (3.3)	13 (6.2)
Other NA	6 (2.8)	11 (5.2)

การประเมินก่อนการรักษา

จากผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 210 รายเป็นผู้ป่วยสิทธิเบิกต้นสังกัด 52 ราย (ร้อยละ 24.80) บัตรประกันสุขภาพ 143 ราย (ร้อยละ 68.1) และประกันสังคม 15 ราย (ร้อยละ 7.1) ได้รับการตรวจ anti HCV 205 ราย (ร้อยละ 97.6) anti HIV 184 ราย (ร้อยละ 87.6), HBeAg 210 ราย (ร้อยละ 100), anti HBe 144 ราย (ร้อยละ 68.6) ได้รับการตรวจ anti HAV 53 ราย (ร้อยละ 25.2) ผล positive 37 ราย (ร้อยละ 17.6) และ negative 16 ราย (ร้อยละ 7.6) ได้รับการเจาะตรวจระดับ HBV-DNA ก่อนการรักษา 147 ราย (ร้อยละ 70) ไม่ได้รับการตรวจ 63 ราย (ร้อยละ 30) เนื่องจากเป็นผู้ป่วย HBeAg positive 23 ราย (ร้อยละ 10.9) มีค่า ALT ปกติ 52 ราย (ร้อยละ 15.2) จ่ายค่าตรวจไม่ได้ 8 ราย (ร้อยละ 3.8)

ชนิดของการรักษา

จากผู้ป่วย 210 ราย มีข้อบ่งชี้ของการ

รักษา 118 ราย (ร้อยละ 56.2) โดยแบ่งเป็น ข้อบ่งชี้จากค่าตับผิดปกติ 47 ราย (ร้อยละ 22.4) ตับแข็ง 63 ราย (ร้อยละ 30) ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 6 ราย (ร้อยละ 2.9) ตับอักเสบริุนแรงเฉียบพลัน 2 ราย (ร้อยละ 1) ในผู้ป่วย 115 รายที่ได้รับการรักษา ยาที่ใช้รักษา ได้แก่ Pegalated Interferon 4 ราย (ร้อยละ 3.5), Lamivudine (LAM) 74 ราย (ร้อยละ 64.3), Entecavir (ETV) 20 ราย (ร้อยละ 17.9), Adefovir (ADV) 2 ราย (ร้อยละ 0.8), Telbivudine (LdT) 7 ราย (ร้อยละ 3.3), Tenofovir (TDF) 2 ราย (ร้อยละ 0.8), LAM ร่วมกับ ADV 5 ราย (ร้อยละ 4.3) และ LAM ร่วมกับ TDF 1 ราย (ร้อยละ 0.3) ในแง่การตรวจติดตาม HBV-DNA ระหว่างการรักษา พบว่าติดตามสม่ำเสมอทุก 6 เดือน 91 ราย (ร้อยละ 79.1) ตรวจไม่สม่ำเสมอ 9 ราย (ร้อยละ 7.8) ไม่ได้ตรวจติดตาม HBV-DNA 15 ราย (ร้อยละ 13) ในด้านผลข้างเคียงของยาที่ใช้รักษา พบผู้ป่วย 1 ราย ที่ได้รับยา ADV มีปัญหา

ค่าการทำงานของไตสูงขึ้นหลังการรักษา 1 ปี จึงเปลี่ยนเป็น ETV พบผู้ป่วยอีก 1 รายต้องเปลี่ยน

ยา ETV เป็น TDF เนื่องจากมีอาการผื่น ร่วง ปวดเมื่อยตามตัวมากหลังได้ยา

ผลการรักษาของยา Lamivudine และ Entecavir

ตารางที่ 2 ผลการรักษาของยา LAM และ ETV

Parameters	HBeAg positive				HBeAg negative			
	LAM (n=23)		ETV (n=7)		LAM (n=51)		ETV (n=13)	
	No (percent)	Duration (week)	No (percent)	Duration (week)	No (percent)	Duration (week)	No (percent)	Duration (week)
HBeAg seroconversion	9(39.1)	48	3(42.8)	48	-	-	-	-
Normal ALT	18(78.3)	48	7(100)	24	34(66.6)	48	8(61.6)	48
Undetectable HBV-DNA	10(43.5)	48	7(100)	24	20(47.6)	48	13(100)	24
Drug resistance	4(17.3)	192	0	-	9(17.6)	196	0	-

จากตารางที่ 2 รายละเอียดแบ่งตามกลุ่ม ได้ดังนี้กลุ่มที่ 1 ไข้ยา Lamivudine และ HBeAg positive จำนวน 23 รายพบว่า มีระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 28 (3-58) เดือน มี HBeAg seroconversion 9 ราย (ร้อยละ 39.1) ที่ 48 สัปดาห์ ค่าตับปกติ 18 ราย (ร้อยละ 78.3) ที่ 48 สัปดาห์ ตรวจไม่พบไวรัส 10 ราย (ร้อยละ 43.5) ที่ 48 สัปดาห์ ดื้อยา 4 ราย ที่ระยะเวลาการรักษา 192 สัปดาห์ เป็น virologic breakthrough 3 ราย, biochemical breakthrough 1 ราย กลุ่มที่ 2 ไข้ยา lamivudine และ HBeAg negative จำนวน 51 ราย พบว่า ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 41 (3-68) เดือน พบว่ามีค่าตับปกติ 34 ราย (ร้อยละ 66.6) ที่ 48 สัปดาห์ ตรวจไม่พบ HBV-DNA 20 ราย (ร้อยละ 47.6) ที่ 48 สัปดาห์ พบการดื้อยา 9 ราย (ร้อยละ 17.6) ที่ระยะเวลาการรักษา 196 สัปดาห์ เป็น Virologic Breakthrough 7 ราย และ Biochemical Breakthrough 2 ราย ในผู้ป่วยที่ดื้อยา LAM ได้เปลี่ยนไปไข้ยา LAM ร่วมกับ TDF จำนวน 6 ราย และไข้ยา LAM ร่วมกับ ADV จำนวน 6 ราย ซึ่งหลังจาก

ติดตามไป 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วย 4 รายที่ยังตรวจพบ HBV-DNA >60 IU/ml จึงเปลี่ยนไปไข้ยา LAM ร่วมกับ TDF ซึ่งหลังจากเปลี่ยนยา ผู้ป่วยทุกรายตรวจไม่พบ HBV-DNA ที่ 24 สัปดาห์ หลังการเปลี่ยนยา กลุ่มที่ 3 ไข้ยา Entecavir และ HBeAg positive จำนวน 7 ราย พบว่า มีระยะเวลาการรักษา 34 (16-65) เดือน มี HBeAg seroconversion 3 ราย (ร้อยละ 42.8) ที่ 48 สัปดาห์ ค่าตับปกติ 7 ราย (ร้อยละ 100) ที่ 24 สัปดาห์ ตรวจไม่พบ HBV-DNA 7 ราย (ร้อยละ 100) ที่ 24 สัปดาห์ และตรวจไม่พบการดื้อยา กลุ่มที่ 4 ไข้ยา Entecavir และ HBeAg negative จำนวน 13 ราย พบค่าตับปกติ 8 ราย (ร้อยละ 61.6) ที่ 48 สัปดาห์ ทุกรายตรวจไม่พบ HBV-DNA ที่ 24 สัปดาห์ และไม่พบการดื้อยา ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยไข้ยา pegylated interferon มีจำนวน 4 ราย เป็นผู้ป่วย HBeAg positive ทั้งหมด มีผู้ป่วย 2 ราย ที่มี HBeAg seroconversion (ร้อยละ 50)

ผลการรักษาในผู้ป่วย Decompensated cirrhosis

ตารางที่ 3 แสดงผลการรักษาของ NA ในผู้ป่วย Decompensated cirrhosis

Laboratory Results	Pre-treatment Mean $\pm$ SD	Post-treatment Mean $\pm$ SD	Z	p-value
TB (mg/dl)	2.3 $\pm$ 1.4	2.3 $\pm$ 2.7	-2.161	<0.05
AST (IU/L)	103 $\pm$ 102	43 $\pm$ 19	-4.597	<0.001
ALT (IU/L)	68 $\pm$ 97	27 $\pm$ 15	-3.991	<0.001
Albumin (g/dl)	2.4 $\pm$ 0.4	3.0 $\pm$ 0.6	-3.982	<0.001
PT(INR)	1.60 $\pm$ 0.41	1.32 $\pm$ 0.27	-3.773	<0.001
CPS	8.2 $\pm$ 1.2	6.6 $\pm$ 1.5	-4.284	<0.001
Child				
A	-	19		
B	27	9		
C	5	4		

จากตารางที่ 3 ผู้ป่วย decompensated cirrhosis ทั้งหมด 31 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา NA เป็นระยะเวลา 29 (3-60) เดือนชนิดของยาที่ใช้ได้แก่ LAM ร้อยละ 80.6, ETV ร้อยละ 3.2 และยา NA ชนิดอื่น ร้อยละ 3.2 พบว่าค่า AST, ALT, albumin, prothrombin time (PT with INR), และ Child Pugh Score (CPS) ดีขึ้นหลังจากการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตับแข็งและภาวะแทรกซ้อน

มีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเป็นตับแข็ง 65 ราย (ร้อยละ 30.9) child A 29 ราย (ร้อยละ 44.6) child B 29 ราย (ร้อยละ 44.6) child C 7 ราย (ร้อยละ 10.8) ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการส่องกล้อง เพื่อคัดกรอง Esophageal varix (EV) 39 ราย (ร้อยละ 60) ไม่พบ EV 14 ราย พบ small EV 5 ราย และ large EV 20 ราย มีผู้ป่วยได้รับการคัดกรองมะเร็งตับด้วยการทำ ultrasound เป็นประจำทุก 6 เดือน 63 ราย (ร้อยละ 96.9) ผู้

ป่วย ตับแข็งได้รับการตรวจติดตาม HBV-DNA อย่างสม่ำเสมอระหว่างการรักษาจำนวน 45 ราย (ร้อยละ 66.2) ตรวจไม่สม่ำเสมอจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 10.8) ไม่ได้รับการตรวจติดตาม HBV-DNA 15 ราย (ร้อยละ 23) พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยตับแข็งจำนวน 26 ราย Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) 3 ราย เลือดออกจาก EV 9 ราย refractory Ascites 3 ราย มะเร็งตับ 12 ราย

มะเร็งตับ

จากผู้ป่วยทั้งหมด 210 ราย พบมะเร็งตับ 15 ราย (ร้อยละ 7.1) เป็นผู้ป่วยตับแข็ง 12 ราย และเสียชีวิต 5 ราย ผู้ป่วย 2 รายพบมะเร็งตั้งแต่แรกวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยอีก 13 ราย พบมะเร็งจากการคัดกรองมะเร็งระหว่างการรักษา

การเสียชีวิต

พบผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 11 ราย (ร้อยละ

5.2) เป็นสาเหตุที่เกี่ยวกับโรคตับ 9 ราย และเสียชีวิตจากสาเหตุที่ไม่เกี่ยวกับโรคตับ 2 ราย ทุก รายที่เสียชีวิตเป็นต้นตอของการรักษา แบ่งเป็น Child A 3 ราย Child B 5 ราย และ Child C 3 ราย พบว่ามีผู้ป่วยตาย 4 ราย ในกลุ่มที่มีการติดตาม HBV-DNA อย่างสม่ำเสมอ และ 7 ราย ในกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจติดตามระดับ HBV-DNA อย่างสม่ำเสมอ

วิจารณ์

การประเมินก่อนการรักษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่ามีผู้ป่วยบางส่วนไม่ได้ตรวจครบถ้วนตามแนวทางการรักษาของสมาคมโรคตับประเทศไทย พบการไม่ได้เจาะตรวจ anti HAV, anti HBe และระดับ HBV-DNA มากตามลำดับ ทั้งนี้เพราะผลเลือดทั้ง 3 ชนิดนี้เป็นผลเลือดที่ต้องส่งตรวจนอก โรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการตรวจเท่ากับ 500, 300 และ 2,200 บาท ตามลำดับ ถ้าเป็นสิทธิบัตรประกันสุขภาพจะต้องจ่ายค่าตรวจเพิ่มเติม และผู้ป่วยบางรายไม่สามารถจ่ายได้ แต่อย่างไรก็ตามไม่มีผู้ป่วยรายใดติดเชื้อไวรัสตับอักเสเบระหว่างการรักษาติดตามการรักษา

ชนิดของยาที่ใช้รักษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่รักษาด้วยยา NA มีเพียง 4 รายที่ใช้ยาฉีด pegylated interferon และเป็นสิทธิเบิกต้นสังกัดทุกรายเนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง ยา NA ที่ใช้มากที่สุดได้แก่ LAM รองลงมาเป็น ETV สาเหตุที่แพทย์เลือกใช้ยา LAM มากที่สุดทั้งที่ยานี้มีอัตราการดื้อยาสูงสุด เนื่องจากเป็นยาตัวเดียวที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และมีข้อมูลการใช้มายาวนานที่สุด ส่วนผู้ป่วยที่ใช้ ETV ซึ่งเป็นยาที่มีอัตราการดื้อยาดำต่ำสุด แต่ก็มีราคาแพงที่สุด (ประมาณ 190 บาทต่อเม็ด) นั้นเป็นผู้ป่วยที่เบิกการรักษาได้ประมาณ ร้อยละ 55

การตอบสนองต่อการรักษาของยา LAM ในผู้ป่วยตับอักเสบริ้วรังชนิด HBeAg positive ที่ 48 สัปดาห์ มี HBeAg seroconversion ร้อยละ 39.1 และค่า ALT ปกติ ร้อยละ 78.3 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาอื่นที่มี HBeAg seroconversion ประมาณ ร้อยละ 21 และค่า ALT ปกติ ร้อยละ 60²⁻³ เมื่อวิเคราะห์ในรายละเอียดพบว่าการศึกษานี้ระดับ HBV-DNA ก่อนการรักษามีระดับไม่สูง (6 log₁₀) และค่า ALT เฉลี่ยค่อนข้างสูงจึงเป็นปัจจัยที่ทำให้มีการตอบสนองดีกว่าการศึกษาอื่น แต่ในการศึกษานี้พบว่าการตรวจไม่พบ HBV-DNA ที่ 48 สัปดาห์ และอัตราการดื้อยาก็ต่ำกว่า การศึกษาอื่นเป็นเพราะว่าผู้ป่วยไม่ได้ติดตาม HBV-DNA ระหว่างการรักษาได้ทุกราย ทำให้มีข้อมูลเกี่ยวกับระดับ HBV-DNA และอัตราการดื้อยาดำต่ำกว่าความเป็นจริง

ในกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบริ้วรังชนิด HBeAg negative ที่ใช้ LAM รักษา ตรวจพบ ALT ปกติ ร้อยละ 66.6 ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น⁴⁻⁵ ซึ่งพบ ALT ปกติประมาณ ร้อยละ 71 แต่การศึกษานี้ พบว่าการตรวจไม่พบ HBV-DNA ค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 47.6) เทียบกับการศึกษาของ Lai⁵ พบตรวจไม่พบ HBV-DNA ร้อยละ 72 และอัตราการดื้อยาก็ต่ำกว่าเช่นกัน อธิบายได้จากเหตุผลเดียวกันกับผู้ป่วยตับอักเสบริ้วรังชนิด HBeAg positive

ในผู้ป่วยตับอักเสบริ้วรังชนิด HBeAg positive ที่ได้รับการรักษาด้วย ETV พบมี HBeAg seroconversion ร้อยละ 42.8 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Change และคณะ³ ซึ่งพบ HBeAg seroconversion เพียงร้อยละ 27 เมื่อวิเคราะห์แล้วพบว่า HBV-DNA ของการศึกษานี้เท่ากับ 5 log₁₀ ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Chang ซึ่ง HBV-

DNA ก่อนการรักษาประมาณ $8 \log_{10}$ ทำให้ผลของการศึกษานี้ดีกว่าอย่างชัดเจน แต่ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังชนิด HBeAg negative กลับพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า ALT ปกติหลังการรักษาที่ 48 สัปดาห์ ร้อยละ 61.6 ต่ำกว่าการศึกษาของ Lai⁵ ที่พบ ALT ปกติประมาณ ร้อยละ 78 ทั้งนี้เป็นเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้ในการศึกษานี้มีโรคร่วม เช่น เบาหวาน ความดัน ประมาณ ร้อยละ 54 ซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นที่ทำให้ค่าตับไม่ปกติ ทั้งๆที่มีการตอบสนองต่อยา ETV ดี เพราะผู้ป่วยทุกรายตรวจไม่พบ HBV-DNA ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา

ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรง (decompensated cirrhosis) พบว่าการได้รับยา NA ยังให้ผลการรักษาที่ดี ดังแสดงได้จากการมีการทำงานของตับดีขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา แต่ในผู้ป่วยที่มี CPS สูงมากก่อนการรักษา ก็มีโอกาสดตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่า ผู้ที่มี CPS ต่ำกว่า สอดคล้องการศึกษาอื่นอีกหลายการศึกษา⁶⁻⁷ พบว่าผู้ป่วย decompensated cirrhosis ที่ได้รับยา LAM มีค่าการทำงานของตับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และการให้การรักษาตั้งแต่ผู้ป่วยเป็น child B ดีกว่าเริ่มการรักษาขณะผู้ป่วยเป็นตับแข็ง child C แล้ว⁸

สรุปการศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีควรตรวจได้รับการตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ แม้ว่าจะยังไม่มีข้อบ่งชี้ของการรักษาก็ตาม เพื่อจะได้เฝ้าระวังและเริ่มให้การรักษาตั้งแต่ยังไม่มีภาวะตับแข็ง เพราะเมื่อเกิดภาวะตับแข็งแม้จะตอบสนองต่อการรักษา ก็ไม่ดีเท่ากับการรักษาในขณะที่ยังไม่มีภาวะตับแข็ง และยังเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งตับอีกด้วย แต่ถ้าพบในขณะที่เป็น

decompensated cirrhosis แล้ว ก็ควรประเมินและให้การรักษาด้วยยา NA อย่างเร่งด่วน เพราะในรายที่ตอบสนองต่อยา ก็ยังมีพยากรณ์โรคที่ดี ผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาควรมีการตรวจติดตามค่าตับ ระดับ HBV-DNA และ ultrasound คัดกรองมะเร็งตับอย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยตับแข็ง การศึกษานี้พบว่าภาวะตับแข็งและการไม่ได้ตรวจติดตามระดับ HBV-DNA อย่างสม่ำเสมอ มีแนวโน้มที่จะมีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย ควรจะศึกษาเพิ่มเติม เพราะถ้าการตรวจติดตามระดับ HBV-DNA ระหว่างการรักษามีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการเสียชีวิต ภาครัฐควรมีค่าชดเชยการตรวจในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตรวจได้ เพราะภาวะการเงินของบางโรงพยาบาลไม่มีกำลังที่จะชดเชยค่าใช้จ่ายส่วนนี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. Thailand consensus recommendations for management of hepatitis B and C 2009: 5-30.
2. Leung NW, Lai LC, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rate: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001 ; 33 : 1527-32.
3. Chang TT, Gish RG, de Man R, Ganado A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBe Ag positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1001-10.
4. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Di-

- mou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long- term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.
5. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis. *N Engl J med* 2006; 354: 1011-20.
6. Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, Kazim SN, Kual R, Agarwal SR, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B versus related decompensated cirrhosis. *J hepatol* 2000; 33: 308-12.
7. Villeneuve JP, Condreay LD, Williams B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Biloiseau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31:207-10.
8. Bae SH, Yoon SK, Choi Jy, Jang JW, Cho SH, Yang JM, et al. Timing of lamivudine administration according to Child class in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1527-32.