

การศึกษายาพันธุ์ และผลของการรักษาผู้ป่วยที่มารักษา ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ปี พ.ศ. 2562

The Study of Genotypes and Result of Treatment in Hepatitis C Patients with or without HIV of Samutsakhon Hospital in 2019

สิริรัตน์ พุทธรังษิณ พ.บ.,
ว.อายุรกรรมทางเดินอาหารและตับ
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลสมุทรสาคร
จังหวัดสมุทรสาคร

Sirirat Phuttasiriwat M.D.,
Thai Board of Gastroenterology
Division of Medicine
Samutsakhon Hospital
Samut Sakhon

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษายาพันธุ์และผลของการรักษาผู้ป่วยที่มารักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ปี พ.ศ. 2562

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาการรักษาผู้ป่วยที่มารักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ค่า mean, median, mode และ range

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่มาได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ในปี พ.ศ. 2562 พบว่า อายุเฉลี่ย 52 ± 8 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 63 ± 16 กิโลกรัม เป็นเพศชาย 17 คน (ร้อยละ 62.9) เพศหญิง 10 คน (ร้อยละ 37.1) ตรวจพบปริมาณไวรัสตับอักเสบซีในเลือด น้อยกว่า 1,000,000 iu/ml 12 คน (ร้อยละ 44.4) นอกจากนี้ ผู้ป่วยเคยได้รับการตรวจพังผืดของตับ โดยวิธี ultrasound elastography 27 ราย (ร้อยละ 100) มีค่าน้อยกว่า 8 kPa จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 22.2)

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย พบ 7 คน (ร้อยละ 25.9) โดยพบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับการด้วยยาต้านไวรัส ร่วมกับมี CD4 cell count มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cell/mm^3 ร่วมกับตรวจพบ HIV viral load น้อยกว่า 50 copies/ml ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมด้วยจำนวน 27 คน (ร้อยละ 100) นอกจากนี้พบผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งร่วมด้วย จำนวน 19 คน (ร้อยละ 70.3)

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง มีทั้งหมด 3 สูตร ดังนี้

- Sofosbuvir+ peginterferon-alfa+ ribavirin จำนวน 8 คน (ร้อยละ 29.6)
- Sofosbuvir/ledipasvir จำนวน 8 คน (ร้อยละ 29.6)
- Sofosbuvir/ledipasvir+ ribavirin จำนวน 11 คน (ร้อยละ 40.8)

สรุป: พบผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังส่วนใหญ่เป็นสายพันธุ์ที่ 1 พบ 10 คน (ร้อยละ 37) สายพันธุ์ที่ 3 พบ 9 คน (ร้อยละ 33.3) สายพันธุ์ที่ 6 พบ 8 คน (ร้อยละ 29.6) ตามลำดับและไม่พบสายพันธุ์ที่ 2, 4 และ 5 นอกจากนี้เมื่อติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยพบว่า ตรวจไม่พบปริมาณไวรัสเมื่อสิ้นสุดการรักษาและที่ 12 สัปดาห์ทุกราย (ร้อยละ 100)

คำสำคัญ : ไวรัสตับอักเสบซี ยารักษาไวรัสตับอักเสบซี มะเร็งตับ

วารสารแพทย์เขต 4-5 2563 ; 39(3) : 334-343.

ABSTRACT

Objective: The aim was to study genotypes and result of treatment in hepatitis C patients with or without HIV co-infection at Samutsakhon Hospital in one year (2019).

Methods: In this descriptive retrospective study, data were collected from information drug sheets of hepatitis C patients with or without HIV co-infection at Samutsakhon Hospital since 1 January to 31 December 2019. Analysis of the data was done by using mean, median, mode ,and range.

Result: Hepatitis C patients with or without HIV co-infection at Samutsakhon Hospital (2019) had the median age of 52 ± 8 years and the median body weight of 63 ± 16 kilograms. Males were more predominant than females (62.9% vs 37.1%). Of all 27 patients, 44% were detected HCV viral load less than 1,000,000iu/ml. Furthermore, all patients were examined liver fibrosis by ultrasound elastography and 22 % had value less than 8 kPa. HIV co-infection was found in 25.9 % of chronic hepatitis C patients and those patients had antiretroviral drug treatment with CD4 cell count more than 200 cel/mm³ and HIV viral load less than 50 copies/ml. All chronic hepatitis C patients in this study were without hepatitis B co-infection. In addition, 70.3% of patients had cirrhosis.

In this study, there were 3 regimens of treatment chronic hepatitis C patients, i.e., 29.6 % used sofosbuvir + peginterferon-alfa+ ribavirin, 29.6% used sofosbuvir/ledipasvir and 40.8 % used sofosbuvir/ledipasvir+ ribavirin.

Conclusions: Genotypes 1 was the most of chronic hepatitis C patients(37%). Genotype 3 and Genotype 6 were found 33.3% and 29.6 % respectively. No case of genotypes 2, 4 and 5 was detected. All of hepatitis C patients with or without HIV co-infection at Samutsakhon Hospital had EOT and SVR at 12 weeks after treatment.

Keywords : hepatitis C, pegylated interferon(IFN) /sofosbuvir(SOF), sofosbuvir/ledipasvir(SOF/LDV), ribavirin(PR), hepatocellular carcinoma (HCC)

Received : July 10 , 2020 Revised : July 11 , 2020 Accepted. : August 4 , 2020

Reg 4-5 Med J 2020 ; 39(3) : 334-343.

บทนำ

ไวรัสตับอักเสบบี เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด การอักเสบของตับและนำไปสู่ภาวะตับแข็ง จนเกิดโรค มะเร็งตับได้ในที่สุด โดยทั่วโลกพบผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จำนวน 170 ล้านคน¹จากการศึกษาจำนวน 1,217 การศึกษา ทำการเก็บข้อมูลรวม 117 ประเทศ ทั่วโลก ซึ่งนับเป็นร้อยละ 90 ของประชากรทั้งหมด พบผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ที่ 1 มากที่สุดถึง 83,400,000 คน นับเป็น ร้อยละ 46.2 รองลงมาเป็น สายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 30.1 (54,300,000 คน) สายพันธุ์ที่ 2 4 และ 6 รวมกันร้อยละ 22.8 ส่วนสายพันธุ์ที่ 5 พบน้อยกว่าร้อยละ 1² นอกจากนี้มีการศึกษาในประเทศ พม่าพบผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 11.6 จากการ เก็บตัวอย่างเลือด 1,333 ราย โดยพบเป็นสายพันธุ์ที่ 6 มากที่สุด ร้อยละ 49 รองลงมาเป็นสายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 39.3 สายพันธุ์ที่ 1 ร้อยละ 11 และสายพันธุ์ที่ 2 ร้อยละ 0.7 ตามลำดับ³

ส่วนในประเทศไทยทำการศึกษาในสิมมิมิภาค ทั่วประเทศ ในช่วงอายุ 2 ถึง 60 ปี ตรวจพบ anti-HCV เป็นบวกด้วยวิธี ELISA จำนวน 125 ราย (ร้อยละ 2.15) จากตัวอย่างเลือด 5,825 รายไวรัสตับอักเสบบี สามารถ ตรวจพบได้ 6 สายพันธุ์ จากการรายงานวิจัยพบว่าผู้ป่วย ไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ที่ 1a ร้อยละ 6.7 สายพันธุ์ที่ 1b ร้อยละ 26.7 สายพันธุ์ที่ 2a ร้อยละ 2.2 สายพันธุ์ที่ 2c ร้อยละ 2.2 สายพันธุ์ที่ 3a ร้อยละ 51.1 สายพันธุ์ที่ 3b ร้อยละ 2.2 และสายพันธุ์ที่ 6 ร้อยละ 8.9⁴

ในปัจจุบันไวรัสตับอักเสบบีถือเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ โดยในปี พ.ศ. 2554 มีการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานด้วย pegylated interferon (IFN) ร่วมกับ ribavirin (PR) 24 สัปดาห์ หรือ 48 สัปดาห์ ซึ่งพบ sustained virological response (SVR) หมายถึงการตรวจไม่พบ HCV viral load ในเลือด เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 24 สัปดาห์โดยมีการศึกษาพบว่า SVR มีความสัมพันธ์โดยตรงต่อการลดอัตราการเกิดโรค

มะเร็งตับ (HCC) และการรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วย ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง⁵

การศึกษาย้อนหลังที่เก็บข้อมูลในผู้ป่วย อเมริกันและเอเชีย⁶พบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง มีการตอบสนองต่อการรักษาสูตรมาตรฐานด้วย IFN ร่วมกับ PR พบว่า SVR โดยรวมทุกสายพันธุ์ ร้อยละ 76 แต่ถ้าจำแนกตามสายพันธุ์ 1, 2/3 และ 6 จะพบ SVR ร้อยละ 49, 75 และ 74 ตามลำดับ ต่อมา เริ่มมีการใช้ยา direct acting antiviral drugs (DAAs)^{7,8,9,10} นั่นคือ ยา sofosbuvir (SOF) และ sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) ทำเป็นรูปแบบยากินวันละหนึ่งครั้งใช้เวลา ในการรักษาน้อยลง เป็น 12 สัปดาห์ ทำให้ผลข้างเคียง ของยาน้อยลงและยังมี SVR ที่ดีขึ้น จากการศึกษา ต่างประเทศ¹¹ โดยพบว่า การรักษาด้วย sofosbuvir ร่วมกับ IFN ร่วมกับ PR ทำให้พบ SVR ที่สิ้นสุด การรักษา 12 สัปดาห์ ในสายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 95 และสายพันธุ์อื่นร้อยละ 92^{12,3,14,15} นอกจากนี้ มีการศึกษาจากประเทศนิวซีแลนด์¹⁶ พบว่า การรักษา ด้วย sofosbuvir/ledipasvir จะทำให้ SVR ที่สิ้นสุด การรักษา 12 สัปดาห์ ในสายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 64 และ สายพันธุ์อื่นร้อยละ 95^{15,17,8,19} แต่พบข้อจำกัดเรื่อง ราคายาค่อนข้างสูง เนื่องจากเป็นยาที่ต้องนำเข้าจาก ต่างประเทศ

อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยมีการศึกษาวิเคราะห์ ต้นทุนหรือประโยชน์ของยา sofosbuvir โดยพบว่า สูตรการรักษาเสริม sofosbuvir-based regimens มีความคุ้มค่ามากในบริบทของประเทศไทย เนื่องจาก มีต้นทุนต่ำกว่าและมีประสิทธิภาพในแง่เพิ่มผลลัพธ์ ทางสุขภาพมากกว่าการรักษามาตรฐานด้วยยา peginterferon-alfa และ ribavirin โดยการตรวจ genotype แล้วเลือกสูตรยาที่เหมาะสมเพื่อรักษา สำหรับ genotype 3 และ genotype อื่นๆ กล่าว คือ ให้ยา sofosbuvir ร่วมกับ peginterferon-alfa และ ribavirin ในกรณีผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

เรื้อรังสายพันธุ์ 3 และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir ในกรณีผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์อื่นเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด ณ ราคายาปัจจุบัน ดังนั้น การศึกษาถึงราคายาและผลการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน ที่คุ้มค่าต่อการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง จึงเป็นที่มาสู่การจัดยา sofosbuvir ดังกล่าวเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ (national list of essential medicines: NLEM) นั่นเอง²⁰ ทำให้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2562 โรงพยาบาลสมุทรสาครสามารถทำเรื่องเบิกยา DAAs จากโครงการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังของส่วนกลางได้ จึงทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสในการเข้าถึงการรักษามากยิ่งขึ้น

ในปัจจุบัน ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับสายพันธุ์ และผลของการรักษาผู้ป่วยที่มารับการรักษาวีรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี การติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาสายพันธุ์และผลของการรักษาผู้ป่วยที่มารักษาวีรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี การติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ปี 2562

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากแบบฟอร์มกำกับการใช้ยารักษาผู้ป่วยที่มารักษาวีรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี การติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 และทำการสืบค้นผลการรักษาจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ต่อ และจะทำการคัดออกในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่านเกณฑ์การได้รับยาจากส่วนกลาง จากนั้นทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ค่า mean, median, mode และ range

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มารักษาวีรัสตับอักเสบซีเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี การติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ในปีพ.ศ. 2562

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (N = 27) (ร้อยละ)
อายุเฉลี่ย (ปี)	52 ±8
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	63±16
เพศ	
- ชาย	17(62.9)
- หญิง	10(37.1)
จำนวน HCV viral load (IU/mL)	
- 5,000 – 1,000,000	12(44.4)
- มากกว่า1,000,000	15(55.6)
HCV genotype	
- 1	10(37)
- 3	9(33.3)
- 6	8(29.6)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี การติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย
ภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ในปีพ.ศ. 2562 (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (N = 27) (ร้อยละ)
เคยได้รับการตรวจ ultrasound elastography (kPa)	
- น้อยกว่า 8	6(22.2)
- มากกว่า 8	21(77.8)
HBsAg	
- Positive	0(0)
- Negative	27(100)
Anti-HBc	
- Positive	17(62.9)
- Negative	10(37.1)
Anti-HIV	
- Positive	7(25.9)
- ยังไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส ร่วมกับมี CD4 cell count มากกว่าหรือเท่ากับ 500 cell/mm ³	0(0)
- ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส ร่วมกับมี CD4 cell count มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cell/mm ³ ร่วมกับตรวจพบ HIV viral load น้อยกว่า 50 copies/ml	7(100)
- Negative	20(74.1)
ภาวะตับแข็ง	
- มี	19(70.3)
- ไม่มี	8(29.7)
การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง	
- มี	0(0)
- ไม่มี	27(100)
สูตรการรักษา	
- Sofosbuvir + peginterferon-alfa+ ribavirin	8(29.6)
- Sofosbuvir/ledipasvir	8(29.6)
- Sofosbuvir/ledipasvir+ ribavirin	11(40.8)
ผลการรักษา	
- ตรวจไม่พบปริมาณไวรัสเมื่อสิ้นสุดการรักษา (end of treatment, EOT)	27(100)
- ตรวจไม่พบปริมาณไวรัสเมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ (sustained virological response; SVR)	27(100)

#ผลรวมอาจน้อยกว่าหรือมากกว่า 100

จากตารางที่ 1 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ภายใต้งานพยาบาลสมุทรสาคร ในปี พ.ศ. 2562 พบว่า อายุเฉลี่ย 52 ± 8 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 63 ± 16 กิโลกรัม เป็นเพศชาย 17 คน (ร้อยละ 62.9) เพศหญิง 10 คน (ร้อยละ 37.1) ตรวจพบปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือด น้อยกว่า 1,000,000 iu/ml 12 คน (ร้อยละ 44.4) ส่วนใหญ่พบสายพันธุ์ที่ 1 จำนวน 10 คน (ร้อยละ 37) สายพันธุ์ที่ 3 จำนวน 9 คน (ร้อยละ 33.3) สายพันธุ์ที่ 6 จำนวน 8 คน (ร้อยละ 29.6) ตามลำดับ และไม่พบสายพันธุ์ที่ 2, 4 และ 5 นอกจากนี้ ผู้ป่วยเคยได้รับการตรวจพังผืดของตับ โดยวิธี Ultrasound elastography 27 ราย (ร้อยละ 100) โดยมีค่าน้อยกว่า 8 kPa จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 22.2)

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย พบ 7 คน (ร้อยละ 25.9) โดยพบว่า ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโรคเอดส์ ร่วมกับมี CD4 cell count มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cell/mm³ ร่วมกับตรวจพบ HIV viral load น้อยกว่า 50 copies/ml

ตารางที่ 2 ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำแนกตามสายพันธุ์

Genotypes	HIV	No HIV
1	(1/27), 3.7%	(9/27), 33.3%
3	(5/27), 18.5%	(4/27), 14.8%
6	(1/27), 3.7%	(7/27), 25.9%

จากตารางที่ 2 พบว่า ร้อยละ 18.5 ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย เป็นสายพันธุ์ที่ 3 มากที่สุด ส่วนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมด้วย จำนวน 27 คน (ร้อยละ 100) นอกจากนี้พบผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งร่วมด้วย จำนวน 19 คน (ร้อยละ 70.3)

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีทั้งหมด 3 สูตร ดังนี้

- Sofosbuvir + peginterferon-alfa+ ribavirin จำนวน 8 คน (ร้อยละ 29.6)
- Sofosbuvir/ledipasvir จำนวน 8 คน (ร้อยละ 29.6)
- Sofosbuvir/ledipasvir+ ribavirin จำนวน 11 คน (ร้อยละ 40.8)

นอกจากนี้เมื่อติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีหรือไม่มี การติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย พบว่า ตรวจไม่พบปริมาณไวรัสเมื่อสิ้นสุดการรักษาและที่ 12 สัปดาห์ทุกราย (ร้อยละ 100)

เรื้อรังที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยกลับพบว่า ร้อยละ 33.3 เป็นสายพันธุ์ที่ 1 มากที่สุด

ตารางที่ 3 ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย

Genotypes	Odds ratio	95% CI	P-value
1	4.909	0.496, 48.622	.174*
3	0.1	0.014, 0.719	.022*
6	3.23	0.321, 32.477	.319*

Significant *p < .01

จากตารางที่ 3 เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยใช้ Binary logistic regression พบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละสายพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

ไวรัสตับอักเสบบี เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการอักเสบของตับและนำไปสู่ภาวะตับแข็ง จนเกิดโรคมะเร็งตับได้ในที่สุด ผู้ป่วยที่มารับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ในปี พ.ศ. 2562 ส่วนใหญ่พบสายพันธุ์ที่ 1 จำนวน 10 คน (ร้อยละ 37) สายพันธุ์ที่ 3 จำนวน 9 คน (ร้อยละ 33.3) สายพันธุ์ที่ 6 จำนวน 8 คน (ร้อยละ 29.6) ตามลำดับซึ่งสอดคล้องจากการศึกษาของต่างประเทศ² แต่ขัดแย้งกับการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้⁴ ซึ่งพบสายพันธุ์ที่ 3 มากที่สุดเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างในจังหวัดสมุทรสาครมีน้อย อาจทำให้แปลผลได้ยาก จึงจำเป็นต้องเพิ่มขนาดตัวอย่างในการศึกษาต่อไป

การตรวจพังผืดในตับ สามารถทำได้หลายวิธีวิธีที่มีความแม่นยำมากที่สุด คือ การเจาะเนื้อตับเพื่อตรวจเซลล์ตับระดับโมเลกุล แต่เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนที่อาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้และในผู้ป่วยบางรายมีความวิตกกังวล จึงไม่เลือกวิธีนี้ นอกจากนี้ยังมีเครื่องมือ fibroscan แต่มีราคาแพงและต้องส่งผู้ป่วยไปทำโรงพยาบาลอื่น ทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สะดวก ร่วมกับมีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมในบางสิทธิ์การรักษาอีกด้วย ส่วนการตรวจพังผืดของตับทางอ้อม โดยการใช้ผลเจาะเลือด (fibrosis marker panels) มีค่าใช้จ่ายสูงและต้องส่งตรวจโรงพยาบาลอื่น ทำให้ในการศึกษานี้เลือกการตรวจพังผืดในตับผู้ป่วยที่มารับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ด้วยวิธี ultrasound elastography โดยรายงานผลเป็น kPa นั่นเอง เป็นวิธีที่มีความแม่นยำ อีกทั้ง สามารถทำได้โดยรังสีแพทย์ในโรงพยาบาลสมุทรสาครเอง ทำให้ในการศึกษานี้มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้นอีกด้วย

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกรายไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมด้วย แต่กลับพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 70.3 มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย ทำให้ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญในการสนับสนุนถึงความจำเป็นในการรักษาแต่เริ่มแรก เพื่อป้องกันการเกิดโรคมะเร็งตับตามมา

จากการศึกษาต่างประเทศหลายแห่ง พบว่าการรักษาด้วย sofosbuvir ร่วมกับ IFN ร่วมกับ PR ทำให้พบ SVR ที่สิ้นสุดการรักษา 12 สัปดาห์ ในสายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 95 และสายพันธุ์อื่นร้อยละ 92^{12,13,14,15} ซึ่งมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี มีความคล้ายคลึงกับการศึกษานี้ นอกจากนี้ มีการศึกษาจากประเทศนิวซีแลนด์¹⁶ พบว่า การรักษาด้วย sofosbuvir/ledipasvir จะทำให้เกิด SVR ที่สิ้นสุดการรักษา 12 สัปดาห์ ในสายพันธุ์ที่ 3 ร้อยละ 64 และสายพันธุ์อื่นร้อยละ 95^{15,17,8,19} แต่ในการศึกษานี้ พบผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังหายขาดจากการรักษาด้วย sofosbuvir/ledipasvir ทุกราย ถือเป็นการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีมากกว่าการศึกษาจากต่างประเทศ

การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยที่มารับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยในโรงพยาบาลสมุทรสาคร พบว่า ตรวจไม่พบปริมาณไวรัสเมื่อสิ้นสุดการรักษาและที่ 12 สัปดาห์ทุกราย (ร้อยละ 100) จึงทำให้ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกสายพันธุ์และที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยในการวิเคราะห์ทางสถิติ แต่ถือว่ายา sofosbuvir เป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีเยี่ยมและคุ้มค่าในบริบทของโรงพยาบาลสมุทรสาคร อีกทั้ง จัดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยที่มารับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สามารถเข้าถึงการรักษาได้ทุกสิทธิ์การรักษาอีกด้วย ทำให้ลดโอกาสในการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับในที่สุด

ในการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงของการรักษา เช่น ภาวะโลหิตจาง อ่อนเพลีย เกล็ดเลือดต่ำ จนทำให้หยุดการรักษาก่อนกำหนดในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

ผู้ป่วยทุกรายสามารถได้รับการรักษาจนครบ 12 สัปดาห์ได้ โดยต่างจากการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน pegylated interferon (IFN) ร่วมกับ ribavirin (PR) 24 สัปดาห์ หรือ 48 สัปดาห์ ซึ่งใช้เวลานานกว่า ทำให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง พบผลข้างเคียงที่รุนแรง ไม่สามารถทำการรักษาจนสิ้นสุดได้นอกจากนี้เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่มารับการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง เป็นไปตามมาตรฐานสากล โดยผู้ป่วยต้องมีอายุ 18 ถึง 70 ปี มีการประเมินสภาพร่างกายโดยใช้ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status ต้องมีค่าเท่ากับ 0 หรือ 1 เท่านั้น มีค่าการกรองของไตมากกว่า 30 มิลลิเมตรต่อนาที ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะตับแข็ง จำเป็นต้องประเมิน Child Pugh score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 9 ร่วมกับ MELD score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ในกรณีที่ประเมินะเร็งร่วมด้วย ผู้ป่วยต้องผ่านการรักษาและพบว่หายขาดและมีระยะเวลาปลอดโรคเกินกว่า 6 เดือน ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา interferon-alfa และ ribavirin จำเป็นต้องมีการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ โดยมีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 2,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร ความเข้มข้นของเลือดมากกว่า 9 กรัมต่อเดซิลิตรและเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร อีกทั้ง ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้ารุนแรงที่ยังควบคุมไม่ได้ ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาไม่ได้ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ฤกษ์ลมโป่งพอง โรคไทรอยด์เป็นพิษและ HIV ที่ยังมีการติดเชื้อฉวยโอกาสอยู่ เหล่านี้ล้วนเป็นตัวกรองผู้ป่วยที่ดี ก่อนเข้ามาทำการรักษาอีกด้วย

นอกจากนี้ ยังมีการติดตามผู้ป่วยที่มารับการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยต่อเนื่อง หลังจากสิ้นสุดการรักษาจนครบ 12 สัปดาห์ โดยมีการตรวจผลเลือดค่าตับและอัลตราซาวด์ติดตาม ซึ่งต้องใช้ระยะเวลาในการเฝ้าระวังมะเร็งตับต่อไป

ในปัจจุบัน มียารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังใหม่ๆ เช่น glecaprevir/pibrentasvir sofosbuvir/velpatasvir และ sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir สามารถรักษาได้ทุกสายพันธุ์ แต่มีข้อจำกัดเรื่องราคาที่สูงมาก ซึ่งอาจต้องรอการศึกษาสนับสนุนต่อไปในเรื่องความคุ้มค่าและการตอบสนองต่อการรักษาในประเทศไทย

แนวทางการลดจำนวนผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสามารถทำได้โดย

1. ส่งเสริมงานด้านสาธารณสุขชุมชนเพื่อให้ความรู้ด้านการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง โดยร่วมกับหน่วยงานสาธารณสุขชุมชนของโรงพยาบาล
2. ให้การดูแลรักษาเบื้องต้นที่ถูกต้องในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังโดยทำคู่มือแนวทางการปฏิบัติ (care-map hepatitis c) และเผยแพร่ในโรงพยาบาล พร้อมทั้งแนวทางการส่งต่อผู้เชี่ยวชาญ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถได้รับการรักษาเร็วมากขึ้น เนื่องจากเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ในปัจจุบัน ซึ่งจะทำให้เกิดผลดี คือ ลดการอักเสบของตับและภาวะตับแข็ง ทำให้การเกิดโรคมะเร็งตับน้อยลง นอกจากนี้ ยังลดอัตราการเสียชีวิตในที่สุด
3. ติดตามอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอย่างต่อเนื่อง อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โดยอาจจัดให้มีการตรวจผลเลือดแบบสุ่มในประชากรพื้นที่เสี่ยง

สรุป

จังหวัดสมุทรสาคร พบว่าผู้ป่วยที่มารับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ภายในโรงพยาบาลสมุทรสาคร ในปีพ.ศ. 2562 พบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังส่วนใหญ่เป็นสายพันธุ์ที่ 1 จำนวน 10 คน (ร้อยละ 37) สายพันธุ์ที่ 3 จำนวน 9 คน (ร้อยละ 33.3) สายพันธุ์ที่ 6 จำนวน 8 คน (ร้อยละ 29.6) ตามลำดับและไม่พบ

สายพันธุ์ที่ 24 และ 5 นอกจากนี้ เมื่อติดตามผลการรักษา
ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง
ที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย พบว่า ตรวจไม่พบ
ปริมาณไวรัสเมื่อสิ้นสุดการรักษาและที่ 12 สัปดาห์
ทุกราย (ร้อยละ 100)

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณแพทย์อายุรกรรม โรงพยาบาล
สมุทรสาคร และทีมงานหน่วยงานส่งกล้องทางเดิน
อาหาร โรงพยาบาลสมุทรสาครช่วยให้การศึกษารครั้งนี้
สำเร็จไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis c infection . N Eng J Med,2013;368: 1878-87. Doi: 10.1056/NEJMoa1214853
2. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis c virus genotypes. Hepatology. 2015; 61(1): 77-87.doi: 10.1002/hep.27259
3. Lwin AA, Shinji T, Khin M, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in Myanmar: Pedominance of genotype 6 and existance of new genotype 6 subtype. Hepatology Res. 2007; 37(5): 337-45. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00053.x.
4. Sunanchaikarn S, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, et al. Seroepidemiology and genotypes of hepatitis C virus in Thailand. Asian Pac J Allergy Immunol. 2007; 25(2-3): 175-82.
5. Gentile I, Borgia F, Buonomo AR, et al. A novel promising therapeutic option against hepatitis C virus: An oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. Curr Med Chem. 2013;20(30):3733-42.doi: 10.2174/09298673113209990178.
6. Nguyen NH, VuTien P, Garcia RT, et al. Response to prglyated interferon and ribavirin in Asian American patients with Chronic hepatitis C genotypes 1 vs 2/3 vs 6. J Viral Hepat. 2010; 17(10): 691-7. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01226.x.
7. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. Gut. 2012;61(Suppl 1):1-5.
8. Hill A, Cooke G. Hepatitis C can be cured globally, but at what cost?Science. 2014;345(6193):141-2. Doi: 10.1126/science.1257737
9. Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, et al. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. Gut. 2012;61(Suppl 1):i36-46.
10. Bhatia HK, Singh H, Grewal N, et al. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. J PharmacolPharmacother.2014; 5(4): 278-84.doi: 10.4103/0976-500X.142464
11. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2infection. Gastroenterology. 2015;149(6):1462-70.

12. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon-alfa and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2 and 3 hepatitis C infection: a randomized, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):401-8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70033-1.
13. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1214853
14. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1: randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol.* 2013;58(4):663-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.018
15. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(6):645-53. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70099-X
16. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV virus genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1454-61.
17. Afdha N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1483-93. doi: 10.1056/NEJMoa1316366.
18. Afdha N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402454
19. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med.* 2014; 370(3): 222-32. doi: 10.1056/NEJMoa1306227.
20. Kapol K, Lochid-amnuay S, Teerawattananon Y. Economic evaluation of pegylated interferon plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in Thailand: genotype 1 and 6. *BMC Gastroenterology.* 2016; 16: 91. doi: 10.1186/s12876-016-0506-4