



ยารับประทานรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง (Antiviral therapy for chronic HCV infection)

ผู้เขียน ภาณุ ประภาพร เบ็ญจินา

รศ.ดร.ภาณุ ศิริมา มัทธนาคุณุญ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

1. บทคัดย่อ

ตับอักเสบจากไวรัส (viral hepatitis) เป็นภาวะติดเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดการอักเสบของตับ และมีการตายของเซลล์ตับจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อกำจัดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบีมี 7 ชนิดตั้งแต่ เอ ถึง จี แต่ไวรัสตับอักเสบ บี และ ซี เป็นชนิดที่ทำให้เกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรังที่สามารถพัฒนาเป็นตับแข็งและมะเร็งตับได้ นอกจากนี้ยังพบผู้ที่กลายเป็นพาหะซึ่งสามารถแพร่เชื้อสู่ผู้อื่นได้แม้ว่าจะไม่แสดงอาการของโรคก็ตาม ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ประมาณร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยจะมีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง และประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยติดเชื้อเรื้อรังจะตามมาด้วยโรคตับแข็งที่มีโอกาสเกิดมะเร็งตับได้ประมาณร้อยละ 1-4 ต่อปี ดังนั้นโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังจึงยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข และผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ที่ตรวจพบระดับ HCV RNA > 15 IU/ml ควรได้รับการรักษาทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีโอกาสที่จะกำจัดเชื้อให้หมดไปได้และลดโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ แนวทางการรักษาเดิมที่ต้องใช้ยาที่ประกอบด้วยยาฉีดกลุ่ม Peg-interferon เป็นยาหลักในการรักษา มีข้อจำกัดด้านข้อห้ามและความปลอดภัยในการใช้ยา ในปัจจุบันได้มีการแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม direct-acting antivirals (DAAs) ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปรวมกัน หรือ IFN-free DAA therapy เป็นสูตรยาหลักในการรักษา ซึ่งเป็นการรับประทานในรูปแบบยาเม็ดเดี่ยว และรูปแบบยาสูตรรวมเม็ด ทั้งนี้ควรพิจารณาเลือกใช้ในรูปแบบรวมเม็ดเป็นอันดับแรก เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย การเลือกสูตรรักษาและระยะเวลาของการรักษา

พิจารณาตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสและลักษณะของผู้ป่วย เช่น ระดับ HCV RNA มีภาวะตับแข็ง มีการทำงานของไตบกพร่อง มีการติดเชื้อเอชไอวีและ/หรือไวรัสตับอักเสบบี ร่วม เป็นต้น โดยทั่วไปมีระยะเวลาในการรักษา 12-24 สัปดาห์ และในผู้ที่มีภาวะตับแข็งมักให้ ribavirin ร่วมในการรักษา การหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาอื่นที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ร่วมจะช่วยเสริมประสิทธิภาพการรักษาโรคและความปลอดภัยของการใช้ยารักษา นอกจากนี้การให้ความรู้เรื่องการปฏิบัติตัวและการลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ถือเป็นสิ่งสำคัญอีกอย่างหนึ่งในการรักษาเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้น ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

2. คำสำคัญ ไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง; chronic viral hepatitis C; direct-acting antivirals (DAAs); NS3/4A serine protease inhibitors; NS5A inhibitors; NS5B polymerase inhibitors; nucleos(t)ide competitive polymerase inhibitors; non-nucleos(t)ide polymerase inhibitors

3. เนื้อหาบทความ

3.1 วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

3.1.1 ทราบถึงยาที่มีการใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง

3.1.2 ทราบถึงแนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง

3.2 เนื้อหา

3.2.1 ไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง (Chronic hepatitis C)

ไวรัสตับอักเสบบี จัดเป็น positive-sense, single stranded virus ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงให้เป็น polyprotein ประกอบด้วย structural protein และ nonstructural protein ไวรัสตับอักเสบบี แบ่งเป็น 7 สายพันธุ์ หรือ genotypes แต่ที่มีการศึกษากันมากที่สุดจะเป็นสายพันธุ์ 1-6 ซึ่งมีการแพร่กระจายของเชื้อแต่ละสายพันธุ์แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคทั่วโลก แม้แต่ในทวีปเอเชียเองก็มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศเช่นกัน (Wang et al. 2016) สำหรับประเทศไทยพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 3 มากที่สุด (ร้อยละ 46.1) รองลงมาคือสายพันธุ์ 1 (ร้อยละ 32.5) และสายพันธุ์ 6 (ร้อยละ 20.9) (Wasitthankasem et al. 2015)

สาเหตุหลักของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี คือ การได้รับผ่านทางกระแสเลือด หรือทางเพศสัมพันธ์ สำหรับการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูก พบประมาณร้อยละ 2-8 (Prasad et al. 2013) เชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไม่ติดต่อทางการให้นมบุตรหรือการรับประทานอาหารหรือดื่มน้ำร่วมกัน รวมทั้งไม่ติดต่อผ่านการสัมผัส การจูบ หรือไอ จามรดกัน

วงจรชีวิตของไวรัสตับอักเสบ ซี (Jazwinski AB 2011)

ไวรัสตับอักเสบ ซี เข้าสู่เซลล์โดยเริ่มจากตัวเชื้อไวรัสเข้าไปจับกับตัวรับ (receptor) ที่บริเวณผิวของเซลล์ตับ (hepatocyte) จากนั้นจะมีการหลอมรวมกันของเยื่อหุ้มเซลล์ และไวรัสจะเข้าสู่เซลล์โดยกระบวนการ receptor-mediated endocytosis เมื่อไวรัสเข้าสู่เซลล์แล้วจะปลดปล่อย positive-strand RNA เข้าสู่ไซโทพลาสซึม และถูกแปล (translated) ให้เป็น polyprotein ซึ่งมีเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในขั้นตอนนี้คือ NS2-3 protease และ NS3/4A protease หลังจากนั้นจะเข้าสู่กระบวนการเจริญเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (viral replication) โดยอาศัย nonstructural protein NS5B ซึ่งมี RNA-dependent RNA polymerase หลังจากสิ้นสุดกระบวนการเจริญเพิ่มจำนวนเชื้อแล้ว ไวรัสจะถูกปลดปล่อยออกนอกเซลล์ ดังนั้นเป้าหมายสำคัญของการพัฒนายาเพื่อรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง คือ การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ NS2-3 protease และ NS3/4A protease และ/หรือการยับยั้งการทำงานของ RNA-dependent RNA polymerase ใน nonstructural protein NS5B

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สามารถเป็นได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี แบบเฉียบพลันส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ มีเพียงร้อยละ 25 ที่แสดงอาการตัวเหลือง (Modi et al. 2008) ผู้ป่วยร้อยละ 60-80 จะติดเชื้อแบบเรื้อรัง (Hoofnagle 2002) และร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตามมาด้วยโรคตับแข็งภายในระยะเวลา 10-30 ปี (Thomas et al. 2005) และมีโอกาสเกิดเป็นโรคมะเร็งตับได้ร้อยละ 1-4 ต่อปี (Fattovich et al. 2004) และมีโอกาสเสียชีวิตร้อยละ 1-2 ซึ่งแตกต่างจากในกรณีของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี ที่มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อจะหายได้เอง มีเพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่มีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง ดังนั้นผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ทุกคนจึงควรได้รับการรักษาหากตรวจพบปริมาณ HCV RNA มากกว่า 15 IUต่อมิลลิลิตร ซึ่งแตกต่างจากกรณีผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี ที่มีเกณฑ์ในการพิจารณาใช้ยา ไม่รักษาในผู้ป่วยทุกราย

เป้าหมายการรักษา (Backus et al. 2011, Wang et al. 2016)

ไวรัสตับอักเสบ ซี ไม่มีการสร้าง DNA ในวงจรชีวิต ไม่มีการแทรกตัวเข้าไปใน DNA ของเซลล์ซึ่งต่างจากไวรัสตับอักเสบ บี หรือไวรัสเอชไอวี จึงมีโอกาที่จะกำจัดเชื้อให้หมดไปได้ ดังนั้นเป้าหมายของการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี จึงไม่ได้เป็นเพียงการลดจำนวนไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำให้ได้นานที่สุด แต่เป็นการกำจัดเชื้อไวรัสให้หมดไป รวมถึงการป้องกันการเกิดการกำเริบของภาวะตับอักเสบ ตับแข็ง และมะเร็งตับ เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นและคุณภาพชีวิตที่ดีด้วย

การพิจารณาการตอบสนองต่อการรักษา (El-Guindi 2016) สามารถแบ่งได้เป็น

- sustained virologic response (SVR) ตรวจไม่พบ HCV RNA หรือ HCV RNA น้อยกว่า 15 IU ต่อมิลลิลิตร หลังจากหยุดการรักษาแล้ว 24 สัปดาห์ ซึ่งมักนำมาเป็นผลลัพธ์ในการศึกษา
- partial response มีระดับ HCV RNA ที่ 24 สัปดาห์หลังจากสิ้นสุดการรักษาลดลง แต่ยังคงตรวจพบ RNA อยู่ ซึ่งถือว่ามี การตอบสนองเพียงบางส่วน

- nonresponse ไม่พบการลดลงของ HCV RNA หรือมีการลดลงเพียงเล็กน้อยที่ 24 สัปดาห์ภายหลังสิ้นสุดการรักษา ซึ่งถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา

3.2.2 การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง

การเลือกสูตรยารักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง และระยะเวลาของการรักษานั้น พิจารณาตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัส และลักษณะของผู้ป่วย เช่น สายพันธุ์ ระดับ HCV RNA การมีพังผืดที่ตับ (hepatic fibrosis) หรือภาวะตับแข็ง การติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย เป็นต้น ตามแนวทางการรักษาเดิม ได้แนะนำการใช้ Peg-interferon (Peg-IFN) based regimen โดยการให้ Peg-IFN alpha 2a หรือ 2b ร่วมกับ ribavirin ในระยะเวลารักษานาน 12-48 สัปดาห์ (สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย 2558) ซึ่งพบอัตราการหายจากไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 1 ประมาณร้อยละ 40-50 (Coppola N 2012) อัตราการหายจากไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 2 สายพันธุ์ 4 และสายพันธุ์ 6 ประมาณร้อยละ 85-90 ร้อยละ 43-70 และร้อยละ 60-85 ตามลำดับ (Webster DP 2015) นอกจากนี้การยืดระยะเวลาการรักษาให้นานขึ้น จะช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาให้ดีขึ้นได้ (Tamori A 2011, Tamori A 2016) อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยยาชนิด Peg-IFN ร่วมกับ ribavirin นั้นมีข้อจำกัดคือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิด Peg-IFN ที่สำคัญคือ การเกิดไข้ต่ำๆ ในขณะรักษา ภาวะอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร หนาวง่วง น้ำหนักลด ภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ ซึ่งอาจเป็นภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากเกินไป (hyperthyroidism) หรือภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยเกินไป (hypothyroidism) (Rijckborst et al. 2010) การกดไขกระดูก รวมทั้งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาจากการเกิดภาวะอารมณ์หรือจิตใจแปรปรวนจนถึงขั้นอาจฆ่าตัวตายและการเกิดภาวะกำเริบเฉียบพลัน (acute exacerbation) ของโรคจากการกระตุ้นภาวะอโตอิมมูน การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ribavirin ในการทำให้เกิดภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (hemolytic anemia) ส่งผลให้ต้องมีการปรับลดขนาดยาในการรักษาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวยังส่งผลลดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย นอกจากนี้ Peg-IFN ร่วมกับ ribavirin ไม่สามารถใช้รักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) ร่วมด้วย ทำให้มีการพัฒนายาใหม่ในรูปแบบรับประทานที่มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ในกลุ่ม direct-acting antiviral (DAA) regimens เพื่อใช้ทดแทน Peg-IFN based regimen ออกมาอย่างต่อเนื่อง ดังนี้

1) NS3/4A serine protease inhibitors (NS3/4A serine PIs)

ยากลุ่ม PIs ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ NS3/4A โดยยารุ่นแรกๆ ได้แก่ telaprevir และ boceprevir ยังมีข้อจำกัดในการใช้โดยต้องใช้ร่วมกับ Peg-IFN และ ribavirin เพื่อลดการดื้อยา นอกจากนี้ยังพบภาวะโลหิตจางจากการใช้ boceprevir ซึ่งพบอาการตั้งแต่ระดับรุนแรงน้อยจนถึงรุนแรงมาก (Jazwinski AB 2011) ยารุ่นต่อมา ได้แก่ simeprevir และ paritaprevir มีประสิทธิภาพในการลดการเจริญเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้มากขึ้น และมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่ายารุ่นแรก อย่างไรก็ตามยารุ่นใหม่ยังคงถูก

แปรสภาพผ่าน cytochrome P (CYP) 450 คือ CYP 3A4 และยังสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome ดังกล่าวได้ ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาต้านเอชไอวี โดยเฉพาะยากลุ่ม protease inhibitors (PIs) ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclosporine เป็นต้น นอกจากนี้ยังคงมีโอกาสเกิดการดื้อยาได้อีก โดยเฉพาะในกรณีที่มี Q80K polymorphism ซึ่งพบมากในไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 1a โดยพบประมาณร้อยละ 25 จากทั่วโลก การมี Q80K polymorphism นี้มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา simeprevir ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ simeprevir ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 1a ที่มี Q80K polymorphism (Kwo et al. 2016) ในปัจจุบันมีการพัฒนายาในรูปแบบของ fixed-dose combination หรือยาเม็ดสูตรผสมร่วมกับยา DDAs กลุ่มอื่น โดย PIs เหล่านี้ได้แก่ grazoprevir และ voxilaprevir ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หลากหลายสายพันธุ์มากขึ้น อีกทั้งยังมีการขับออกทางไตน้อย ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง (Bertino et al. 2016) อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระยะท้าย (ดูรายละเอียดในหัวข้อการรักษาไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ)

2) NS5A inhibitors (Gotte et al. 2016, Tamori A 2016)

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ NS5A ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเจริญเพิ่มจำนวนของเชื้อयरุ่นแรกของกลุ่มนี้ ได้แก่ daclatasvir ซึ่งมีความจำเพาะกับไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 1 โดยเฉพาะสายพันธุ์ 1b นอกจากนี้ยังมี ledipasvir ombitasvir และ elbasvir ต่อมาได้มีการพัฒนายาใหม่ให้สามารถใช้รักษาไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์อื่นๆ มากขึ้น คือ velpatasvir และ pibrentasvir สำหรับสายพันธุ์ 1-6 และ ACH-3102 สำหรับสายพันธุ์ 1-5 (Tamori A 2016) อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้ไม่แนะนำในการนำมาใช้รักษาแบบยาเดี่ยว (monotherapy) เนื่องจากมีโอกาสเกิดการดื้อยาสูง ประสิทธิภาพการรักษาจะสูงมากเมื่อให้ร่วมกับ DAAs กลุ่มอื่น โดยอาจให้ร่วมกับ ribavirin หรือไม่ก็ได้ ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 1 นอกจากนี้ยากลุ่มนี้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หรือผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งในกลุ่ม Child-Pugh B และ C (Bertino et al. 2016)

3) NS5B polymerase inhibitors (Tamori A 2016) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

- **Nucleos(t)ide competitive polymerase inhibitors (NPIs)** ยากลุ่มนี้ที่สำคัญคือ sofosbuvir ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้ตั้งแต่สายพันธุ์ 1-6 อย่างไรก็ตามมีประสิทธิภาพต่อไวรัสสายพันธุ์ 3 ต่ำที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับไวรัสสายพันธุ์อื่นๆ (Nakamura et al. 2016) ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ sofosbuvir แตกต่างกันตามสายพันธุ์ของเชื้อไวรัส และการใช้ร่วมกับยาอื่นๆ โดยพบว่าเมื่อใช้ร่วมกับ ledipasvir หรือใช้ร่วมกับ simprevir และ/หรือ ribavirin จะออกฤทธิ์ได้ดีต่อเชื้อไวรัสสายพันธุ์ 1 และจะสามารถออกฤทธิ์ต่อสายพันธุ์ 2-6 เมื่อใช้ร่วมกับ ribavirin ในขณะที่การใช้ร่วมกับ Peg-IFN/ribavirin จะมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อไวรัสสายพันธุ์ 1 และ 4 (Bertino et al.

2016) ยา sofosbuvir มีโอกาสเกิดการดื้อยาต่ำ (high genetic barrier) ไม่ต้องมีการปรับขนาดในผู้ป่วยที่มีพังผืดที่ตับในทุกกระดับความรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่มี Child-Pugh อยู่ในกลุ่ม B และ C อย่างไรก็ตาม sofosbuvir และ GS-331007 ซึ่งเป็นเมแทบอลไลท์หลักถูกกำจัดผ่านทางไตเป็นหลัก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² นอกจากนี้ GS-331007 ยังออกทางเครื่องฟอกไตได้ประมาณร้อยละ 53 อีกด้วย

● **Allosteric inhibitors of RNA polymerase หรือกลุ่ม non-nucleos(t)ide polymerase inhibitors; NNPIs** ได้แก่ beclabuvir และ dasabuvir ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เฉพาะสายพันธุ์ 1 และ 4 เท่านั้น (Gotte et al. 2016) และมีโอกาสเกิดการดื้อยาได้ปานกลาง (moderate genetic barrier) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม NPIs ทั้งนี้ข้อมูลเปรียบเทียบยากลุ่ม DAAs ที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรือธงแสดงดังในตารางที่ 1

ยารับประทานรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรือธงกลุ่ม DAAs ที่มีใช้ในประเทศไทยปัจจุบัน (สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย 2561) มี 2 รูปแบบ

- รูปแบบยาเม็ดเดี่ยว ได้แก่ sofosbuvir และ daclatasvir
- รูปแบบยาสูตรรวมเม็ด (fixed-dose combination product) ได้แก่ ledipasvir/sofosbuvir, velpatasvir/sofosbuvir และ elbasvir/grazoprevir

1. รูปแบบยาเดี่ยวกลุ่ม NS5B polymerase inhibitors: sofosbuvir ร่วมกับยาเดี่ยวกลุ่ม NS5A inhibitors: daclatasvir

สามารถใช้รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรือธงทุกสายพันธุ์ อย่างไรก็ตามมักนิยมใช้ daclatasvir ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรือธงสายพันธุ์ 1-4 (Smolders et al. 2019) โดยทั่วไปแนะนำให้มียาระยะเวลารักษา 12-24 สัปดาห์ จากการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรือธงสายพันธุ์ 1-3 ด้วย sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir ± ribavirin เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์สำหรับผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน หรือ 24 สัปดาห์สำหรับผู้ที่เคยรักษาด้วยยาอื่นมาก่อน พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์ร้อยละ 98 ร้อยละ 100 และร้อยละ 89 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบสายพันธุ์ 1a 1b และ 2 หรือ 3 ตามลำดับ (Sulkowski et al. 2014) นอกจากนี้จากการศึกษาประสิทธิภาพของ sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรือธงสายพันธุ์ 1-4 ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1 ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและได้รับการรักษานาน 12 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์ร้อยละ 96.4 และ 75.6 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนและได้รับการรักษานาน 12 สัปดาห์ พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์ร้อยละ 97.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 2, 3 และ 4 ที่เป็นผู้ป่วยใหม่และผู้ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนและได้รับการรักษานาน 12 สัปดาห์ พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์ร้อยละ 100 อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ

ซี ร่วมกับเชื้อเอชไอวีต่อกลุ่มรักษาในการศึกษานี้มีจำนวนน้อยเพียง 3-13 คนต่อกลุ่ม จากผลการศึกษาดังกล่าว sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir ถือเป็นารักษาที่ให้อัตราการตอบสนองที่ดีในการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 1-4 ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังมาก่อนหรือไม่ก็ตาม และเนื่องจากอัตราการตอบสนองต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1 หลังจากได้รับการรักษานาน 12 สัปดาห์ให้ผลการตอบสนอง SVR ที่ 12 สัปดาห์มากกว่าระยะเวลาการรักษา 8 สัปดาห์ ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังเป็นระยะเวลานาน 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (Wyles et al. 2015)

- **รูปแบบยาสูตรรวมเม็ดของยากลุ่ม DAAs** เป็นรูปแบบยาที่บริหารง่าย และเพิ่มความสะดวกในการรับประทานมากขึ้น

- **สูตรยารวมเม็ด NS5B polymerase inhibitors/NS5A inhibitors** ได้แก่

- **Simeprevir/sofosbuvir** เป็นรูปแบบยาที่ถูกพัฒนาเป็นอันดับแรก จากการศึกษาผลการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ด้วย simeprevir/sofosbuvir อย่างเดียว หรือให้ simeprevir/sofosbuvir ร่วมกับ ribavirin พบ SVR ร้อยละ 94 และ ร้อยละ 91 ที่ 12 สัปดาห์ และ 24 สัปดาห์ หลังการรักษาตามลำดับ (Lawitz et al. 2014) อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ที่มี Q80K polymorphism จะให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาลดลงที่ 8 และ 12 สัปดาห์ ทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีภาวะตับแข็งร่วม (Kwo et al. 2016, Lawitz et al. 2016) ดังนั้นสูตรยานี้จึงแนะนำให้เป็นการรักษาทางเลือกของการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ในผู้ที่ไม่ได้มี Q80K polymorphism

- **Ledipasvir/sofosbuvir** ใช้สำหรับรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1 2 4 5 และ 6 ยกเว้นสายพันธุ์ 3 จากการศึกษาผลการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ด้วย ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin เป็นระยะเวลา 8, 12 และ 24 สัปดาห์ ในผู้ที่มีและไม่มีภาวะตับแข็ง และไม่เคยได้รับการรักษา ก่อน พบ SVR ที่ 8, 12 และ 24 สัปดาห์มากกว่าร้อยละ 90 (Afdhal et al. 2014, Kowdley et al. 2014) แต่ในกลุ่มที่ได้รับยารักษานาน 8 สัปดาห์พบอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่สูงกว่า (Kowdley et al. 2014) นอกจากนี้การรักษาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 1 มาก่อน ที่มีหรือไม่มีภาวะตับแข็ง เป็นระยะเวลา 12-24 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับการรักษาด้วย ledipasvir/sofosbuvir ร่วมกับ ribavirin และไม่ได้ร่วมกับ ribavirin มี SVR ที่ 12 สัปดาห์ร้อยละ 99-100 และร้อยละ 95-99 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระยะเริ่มต้น (compensated cirrhosis) พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์ หลังการรักษา ร้อยละ 82 และ ร้อยละ 86 ในผู้ที่ได้รับ ledipasvir/sofosbuvir ร่วมกับ ribavirin และ ไม่ได้ร่วมกับ ribavirin ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อให้การรักษาเพิ่มขึ้นจาก 12 สัปดาห์เป็น 24 สัปดาห์ พบว่า SVR ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 100 ไม่ว่าจะได้รับ ribavirin ร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม จากการศึกษาข้างต้นการได้รับ ledipasvir/sofosbuvir

ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 1 มาก่อน จะเพิ่มผลการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็งร่วม และการเพิ่มระยะเวลาในการรักษาให้ยาวนานมากขึ้น เป็น 24 สัปดาห์ จะเพิ่มผลการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระยะต้น (Afdhal et al. 2014)

จากการศึกษาผลการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 4 และสายพันธุ์ 5 หรือ 6 พบว่า การรักษาด้วย ledipasvir/sofosbuvir โดยไม่ให้ร่วมกับ ribavirin พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา มากกว่าร้อยละ 90 ทั้งในผู้ที่มีและไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่เคยหรือไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนก็ตาม (Kohli et al. 2015, Abergel et al. 2016, Abergel et al. 2016)

- **Velpatasvir/sofosbuvir** เป็นยาสูตรรวมเม็ดที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ทุกสายพันธุ์ ไม่ว่าจะมีความรุนแรงหรือไม่ โดยให้ร่วมกับ ribavirin และมีระยะเวลาการรักษาทั้งหมด 12 สัปดาห์ ซึ่งพบว่าการรักษาด้วย velpatasvir/sofosbuvir มี SVR ที่ 12 สัปดาห์ มากกว่าร้อยละ 90 (Curry et al. 2015, Feld et al. 2015, Foster et al. 2015) นอกจากนี้ การศึกษายังพบว่ามี SVR ที่ 12 สัปดาห์ ถึงร้อยละ 95 ในการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1-4 ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (Wyles et al. 2017)

● **ยาสูตรรวมเม็ดของกลุ่ม DAAs: HCV NS5A inhibitors ร่วมกับ NS3/4A Protease inhibitors (PIs)**

- **Elbasvir/grazoprevir** ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 และ 4 จากการศึกษา พบว่า การรักษาด้วย elbasvir/grazoprevir ในผู้ป่วยที่เคยหรือไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ไม่ว่าจะมีความรุนแรงหรือไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วยก็ตาม มี SVR ที่ 12 สัปดาห์มากกว่าร้อยละ 90 (Zeuzem et al. 2015, Buti et al. 2016) อย่างไรก็ตามพบว่า SVR ลดลงเหลือร้อยละ 80 เมื่อให้การรักษา 8 สัปดาห์ (Sarpel et al. 2016) และมีการลดลงอย่างชัดเจนในผู้ที่มี NS5A mutations (Zeuzem et al. 2015) นอกจากนี้ยังพบว่า elbasvir/grazoprevir มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร²) รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต โดยไม่ต้องมีการปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามเนื่องจากตัวยาสำคัญประกอบด้วยกลุ่ม PIs: grazoprevir ยาสูตรรวมนี้จึงมีข้อห้ามใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (Geddawy et al. 2017)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบยาในกลุ่ม direct-acting antiviral (DAAs) ที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง (Shankar et al. 2013, Gotte et al. 2016, Kliemann et al. 2016, Spera AM 2016, Geddayw et al. 2017, Maruyama A 2017, Smolders et al. 2019, Bhatia et al. 2020)

กลุ่มยา	สายพันธุ์ (Smolders et al. 2019)	Genetic barrier	ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา	การจับกับโปรตีน	การแปรสภาพผ่าน CYP 450	การกำจัดยาจากร่างกาย	FDA pregnancy category	การผ่านน้ำนม
NS3/4A protease inhibitors								
Paritaprevir	1,4 ^a	ต่ำ-สูง*	↑	98.6%	CYP 3A4	อุจจาระ >86%	B	ผ่าน
Grazoprevir	1a, 1b, 4 ^b	ต่ำ-ปานกลาง*	↑ (fatty meals)	> 98.8%	CYP 3A4	อุจจาระ >99%	not assigned ^b	unknown ^b
Glecaprevir	1-6 ^c	สูง	↑	> 97.5%	CYP 3A4	อุจจาระ 92.1%	not assigned ^c	unknown ^c
Voxilaprevir	1-6 ^d	สูง	↑	> 99%	CYP 3A4	อุจจาระ 94%	not assigned ^d	unknown ^d
NS5A inhibitors								
Daclatasvir	1a, 1b, 2, 3, 4	ต่ำ-สูง*	↓ (fatty meals)	~ 99%	CYP 3A4	อุจจาระ 88%	not assigned	ผ่าน
Elbasvir	1a, 1b, 4 ^b	ต่ำ-สูง*	↓ (fatty meals)	> 99.9%	CYP 3A4	อุจจาระ >99%	not assigned ^b	unknown ^b
Ledipasvir	1a, 1b, 4, 5, 6 ^e	ต่ำ-สูง*	อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม	> 99.8%	Unknown	อุจจาระ 86%	B	ผ่าน
Pibrentasvir	1-6 ^c	สูง	↑	> 99.9%	ไม่แปรสภาพผ่าน CYP 450	อุจจาระ 96.6%	not assigned ^c	unknown ^c
Velpatasvir	1-6 ^{d,f}	ต่ำ	↑ (fatty meals)	> 99.5%	CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 3A4	อุจจาระ >94%	not assigned ^d	unknown ^d
NS5B inhibitors								
Sofosbuvir	1a, 1b, 4, 5, 6 ^e	สูง	↔	61-65%	ไม่แปรสภาพผ่าน CYP 450	ปัสสาวะ 80%	B	ผ่าน
	1-6 ^{d,f}							
Dasabuvir	1	ต่ำ-สูง*	↑	94.5-99.5%	CYP 3A4, CYP C19, CYP 2C8	อุจจาระ >86%	B	ผ่าน

a ข้อมูลจากสูตรรวม ritonavir-boosted paritaprevir ร่วมกับ ombitavir; b ข้อมูลจากสูตรรวม elbasvir/grazoprevir; c ข้อมูลจากสูตรรวม glecaprevir/pibrentasvir;

d ข้อมูลจากสูตรรวม sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir; e ข้อมูลจากสูตรรวม sofosbuvir/ledipasvir; f ข้อมูลจากสูตรรวม sofosbuvir/velpatasvir

* Genetic barrier level ขึ้นกับตำแหน่งของยีนที่เกิดการกลายพันธุ์

- **Pibrentasvir/glecaprevir** ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1-6 ที่ไม่มีภาวะตับแข็ง หรือมีภาวะตับแข็งระยะเริ่มต้น และในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 1 ที่เคยได้รับการรักษาด้วยสูตรการรักษาที่ประกอบด้วยยากกลุ่ม NS5A inhibitors หรือ NS3/4A protease inhibitors กลุ่มใดกลุ่มหนึ่งมาก่อน (Levien et al. 2018)

จากการศึกษาประสิทธิภาพของ pibrentasvir/glecaprevir ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1 และ 3 ที่ไม่มีภาวะตับแข็งหรือมีภาวะตับแข็งระยะเริ่มต้น เป็นระยะเวลา 8 และ 12 สัปดาห์ พบว่าระยะเวลาการรักษา 8 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกัน โดย SVR ที่ 12 สัปดาห์ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1 เป็นระยะเวลา 8 และ 12 สัปดาห์ เท่ากับร้อยละ 99.1 และร้อยละ 99-99.7 ตามลำดับ (Forns et al. 2017, Zeuzem et al. 2018) และพบ SVR ที่ 12 สัปดาห์ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 3 เป็นระยะเวลา 8 หรือ 12 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 95 (Zeuzem et al. 2018) นอกจากนี้จากการศึกษาในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังสายพันธุ์ 1-6 ซึ่งได้รับการปลูกถ่ายตับหรือไตอย่างน้อย 3 เดือนและมีอาการคงที่ และไม่มีภาวะตับแข็งร่วมจากผลการตรวจความผิดปกติของพยาธิสภาพของตับโดยการเจาะชิ้นเนื้อตับ (Liver biopsy) ภายใน 6 เดือนก่อนหรือระหว่างการคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา และการตรวจหาภาวะพังผืดในเนื้อตับ (Fibroscan) ภายใน 3 เดือนก่อนหรือระหว่างการคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา เมื่อทำการรักษาด้วย pibrentasvir/glecaprevir เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ามี SVR ที่ 12 สัปดาห์หลังจากการรักษาเท่ากับ ร้อยละ 99 (Reau et al. 2018)

ยาสูตรรวม pibrentasvir/glecaprevir จึงถือเป็นยาอีกสูตรหนึ่งที่มีความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร²) ร่วมโดยไม่ต้องมีการปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามเนื่องจากตัวยาสำคัญประกอบด้วยกลุ่ม PIs: glecaprevir ยาสูตรนี้จึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับ Child-Pugh B หรือ C (Levien et al. 2018)

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังด้วยยากกลุ่ม DAAs

จากข้อมูลของยากกลุ่ม DAAs ข้างต้นจะเห็นว่าประสิทธิภาพของการรักษาและระยะเวลาในการรักษาขึ้นกับสายพันธุ์ของเชื้อและลักษณะของผู้ป่วย ดังนั้นก่อนการรักษาจึงควรทำการตรวจสอบสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบ ซี (HCV genotype และ genotype 1 subtype: 1a หรือ 1b) และต้องประเมินสภาพและการทำงานของตับ ประเมินความรุนแรงของการเกิดพังผืดในเนื้อตับ รวมถึงประเมินโรคร่วมอื่นๆ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาและเกิดอันตรายถึงชีวิตได้ อย่างไรก็ตามในกรณีที่ไม่สามารถตรวจสอบสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบ ซี ได้ ควรเลือกใช้สูตรยาที่มีประสิทธิภาพและได้รับการแนะนำให้ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ทุกสายพันธุ์ (EASL 2018) ซึ่งในประเทศไทยได้แก่ sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir หรือ ยาสูตรรวมเม็ด sofosbuvir/velpatasvir สำหรับการตรวจเช็กดื้อยา (Resistance-Associated Substitution: RAS) ไม่แนะนำให้ตรวจในการเริ่มรักษาครั้งแรก แต่อาจพิจารณาส่งตรวจในกรณีผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม DAA และไม่ตอบสนองต่อการรักษา

การตอบสนองต่อการรักษาพิจารณาจาก sustained virological response (SVR) ซึ่งตรวจไม่พบ HCV RNA หรือพบ HCV RNA น้อยกว่า 15 IU ต่อมิลลิลิตร ที่ 24 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา (EASL 2018) หากไม่มีการลดลงของ HCV RNA หรือมีการลดลงเพียงเล็กน้อยจะถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งควรมีการปรับเปลี่ยนสูตรการรักษา โดยในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DAA-based therapy ควรเลือกใช้ DAA กลุ่มอื่นที่ไม่เคยได้รับมาก่อน ยกเว้น sofosbuvir ที่สามารถใช้ร่วมในสูตรการรักษาซ้ำได้ และควรให้ร่วมกับ ribavirin หรือยืดระยะเวลาการรักษาเป็น 24 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยา ribavirin ได้

แนวทางการใช้ยากกลุ่ม DAAs รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สรุปดังตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2 แนวทางการใช้ยาในกลุ่ม direct-acting antiviral (DDAs) ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง (EASL 2018, สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย 2561)

สายพันธุ์	ลักษณะของผู้ป่วย	สูตรยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา							
		SOF+DCV		SOF/LDV		SOF/VEL		ELB/GRA	
		ไม่มีภาวะ ตับแข็ง	มีภาวะ ตับแข็ง	ไม่มีภาวะ ตับแข็ง	มีภาวะ ตับแข็ง	ไม่มีภาวะ ตับแข็ง	มีภาวะ ตับแข็ง	ไม่มีภาวะ ตับแข็ง	มีภาวะ ตับแข็ง
1a	ไม่เคยได้รับการรักษา มาก่อน	12 สัปดาห์	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV	- 12 สัปดาห์ - 8 สัปดาห์ (กรณี HCV RNA < 6,000,000 IU/ml)	12 สัปดาห์	12 สัปดาห์	- 12 สัปดาห์ - 16 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV (กรณี HCV RNA > 8,000,000 IU/ml) *		
	ไม่ตอบสนองต่อ peg/RBV								
1b	ไม่เคยได้รับการรักษา มาก่อน	12 สัปดาห์	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV	- 12 สัปดาห์ - 8 สัปดาห์ (กรณี HCV RNA < 6,000,000 IU/ml)	12 สัปดาห์	12 สัปดาห์	12 สัปดาห์	12 สัปดาห์	
	ไม่ตอบสนองต่อ peg/RBV			12 สัปดาห์	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV				
2	ไม่เคยได้รับการรักษา มาก่อน	12 สัปดาห์	- 16-24 สัปดาห์	12 สัปดาห์**		12 สัปดาห์	ไม่แนะนำ		
	ไม่ตอบสนองต่อ peg/RBV		- 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV						

RBV: ribavirin; SOF: sofosbuvir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; ELB: Elbasvir; GRA: Grazoprevir

* ระยะเวลา 12 สัปดาห์โดยไม่มี RBV สำหรับสายพันธุ์ 1a ที่ไม่มี NS5A RASs; ** ไม่แนะนำตามแนวทางการรักษาของ EASL

- Daclatasvir 60 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- SOF/LDV ประกอบด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม/Ledipasvir 90 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- SOF/VEL ประกอบด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม/Velpatasvir 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- ELB/GRA ประกอบด้วย Elbasvir 50 มิลลิกรัม/Grazoprevir 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- ribavirin 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 กิโลกรัม
- 600 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 กิโลกรัมขึ้นไป

ตารางที่ 2 แนวทางการใช้ยากลุ่ม direct-acting antiviral (DDAs) รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง (ต่อ) (EASL 2018, สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย 2561)

สายพันธุ์	ลักษณะของผู้ป่วย	สูตรยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา							
		SOF+DCV		SOF/LDV		SOF/VEL		ELB/GRA	
		ไม่มีภาวะ ตับแข็ง	มีภาวะ ตับแข็ง	ไม่มีภาวะตับ แข็ง	มีภาวะ ตับแข็ง	ไม่มีภาวะ ตับแข็ง	มีภาวะ ตับแข็ง	ไม่มีภาวะ ตับแข็ง	มีภาวะ ตับแข็ง
3	ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน	12 สัปดาห์	24 สัปดาห์ ร่วมกับ	ไม่แนะนำ		12 สัปดาห์	12 สัปดาห์**	12 สัปดาห์ (+ SOF)	
	ไม่ตอบสนองต่อ peg/RBV		RBV				- 24 สัปดาห์* - 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV**		
4	ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน	12 สัปดาห์	- 24 สัปดาห์	12 สัปดาห์		12 สัปดาห์		12 สัปดาห์	
	ไม่ตอบสนองต่อ peg/RBV		- 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV	12 สัปดาห์	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV			- 12 สัปดาห์ (กรณีผู้ป่วย กลับเป็นซ้ำ) - 16 สัปดาห์ (กรณีผู้ป่วยไม่ ตอบสนองต่อการรักษา)	
5 หรือ 6	ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน	12 สัปดาห์	- 24 สัปดาห์	12 สัปดาห์		12 สัปดาห์		ไม่แนะนำ	
	ไม่ตอบสนองต่อ peg/RBV		- 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV						

RBV: ribavirin; SOF: sofosbuvir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; ELB: Elbasvir; GRA: Grazoprevir

* ระยะเวลา 12 สัปดาห์โดยไม่มี RBV สำหรับสายพันธุ์ 1a ที่ไม่มี NS5A RASs; ** ไม่แนะนำตามแนวทางการรักษาของ EASL

- Daclatasvir 60 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- SOF/LDV ประกอบด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม/Ledipasvir 90 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- SOF/VEL ประกอบด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม/Velpatasvir 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- ELB/GRA ประกอบด้วย Elbasvir 50 มิลลิกรัม/Grazoprevir 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- ribavirin 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 75 กิโลกรัม
600 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 75 กิโลกรัมขึ้นไป

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากกลุ่ม direct-acting antiviral (DDAs) (สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย 2561)

สูตรที่ไม่ตอบสนอง	สายพันธุ์	สูตรยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา		
		SOF/LDV	SOF/VEL	ELB/GRA
Non-NS5A inhibitor, SOF-containing	1a, 1b, 2, 4, 5 หรือ 6	12 สัปดาห์ (+ RBV)	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ
	1-6	ไม่แนะนำ	12 สัปดาห์ (+ RBV กรณีสายพันธุ์ 3 ที่มีภาวะตับแข็ง)	ไม่แนะนำ
NS5A inhibitor (LDV, VEL, ELB, DCV)	1	24 สัปดาห์ (+ RBV)	ไม่แนะนำ	24 สัปดาห์ (+ RBV)
	2, 3, 5, 6	ไม่แนะนำ	24 สัปดาห์ (+ RBV)	ไม่แนะนำ

RBV: ribavirin; SOF: sofosbuvir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; ELB: Elbasvir;

GRA: Grazoprevir

3.2.3 การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีภาวะตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) หรือผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation)

จากการศึกษาผลการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ที่ 1 ด้วยยากกลุ่ม DDAs แบบยาเดี่ยวร่วมกันของ daclatasvir และ sofosbuvir ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี ที่มีภาวะตับแข็งระยะท้าย หรือผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ พบว่ามี SVR ร้อยละ 94 (Wang et al. 2016) และจากการศึกษาโดยการใช้ยากกลุ่ม DAAs ในรูปแบบ fixed-dose combination product: ledipasvir/sofosbuvir ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1 และ 4 ที่ยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับและมีการทำงานของตับบกพร่องที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก เป็นเวลานาน 12-24 สัปดาห์ พบว่ามีค่า SVR ที่ 12 สัปดาห์ร้อยละ 87-89 และร้อยละ 86-87 ในผู้ป่วยที่มี Child-Pugh class B และ C ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1 และ 4 ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับและยังไม่เป็นตับแข็งระยะท้าย มีค่า SVR ที่ 12 สัปดาห์ถึงร้อยละ 96-98 (Charlton et al. 2015) อย่างไรก็ตามอัตราการหายขาดของการรักษาด้วยสูตร ledipasvir/sofosbuvir ร่วมกับ ribavirin จะลดลงตามการทำงานของตับที่ลดลง โดยจะพบมีค่า SVR ร้อยละ 85 และร้อยละ 60 ในผู้ป่วยที่มี Child-Pugh class B และ C ตามลำดับ (Reddy KR 2014) สำหรับ sofosbuvir/velpatasvir พบว่าการตอบสนองที่ดีมากต่อการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 2 และ 3 ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง child-Pugh A (Foster et al. 2015, Esteban et al. 2018) แต่ยังไม่

ไม่เป็นทางเลือกหลักในการรักษาผู้ป่วยตับแข็ง child-Pugh B และ C และอาจต้องให้ร่วมกับ ribavirin เพื่อเพิ่มอัตราการเกิด SVR

จากการศึกษาผลการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ที่ 1, 4 และ 6 โดยการใช้ยากุ่ม DAAs ร่วมกับ PIs ในรูปแบบ fixed-dose combination product: grazoprevir/elbasvir ให้ผลการตอบสนอง SVR ที่ 12 สัปดาห์มากกว่าร้อยละ 90 ในผู้ป่วยตับแข็ง child-Pugh A (Lawitz et al. 2015, Jacobson et al. 2017) อย่างไรก็ตามพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ AST ALT และ alkaline phosphatase ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยตับแข็ง child-Pugh A ร่วมกับติดตามการทำงานของตับ ส่วนในผู้ป่วยตับแข็ง child-Pugh B และ C นั้น grazoprevir ถือเป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยดังกล่าว เช่นเดียวกับ glecaprevir ซึ่งจากผลการศึกษาในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 1, 2, 4, 5 และ 6 พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์มากกว่าร้อยละ 95 (Forns et al. 2017, Jacobson et al. 2017) ในผู้ป่วยตับแข็ง child-Pugh A แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยตับแข็งระยะท้าย

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีภาวะตับแข็งระยะท้าย ตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย (ตารางที่ 4) ได้แนะนำการรักษาโดยพิจารณาจาก Model For End-Stage Liver Disease score (MELD score) ซึ่งใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรค สำหรับการเปลี่ยนถ่ายตับ ผู้ป่วยตับแข็งที่มี MELD score มากกว่าหรือเท่ากับ 18 และผู้ที่สามารถเข้ารับการ รักษาโดยการปลูกถ่ายตับได้ ควรพิจารณารักษาไวรัสตับอักเสบ ซี หลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะตับ และการรักษาควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากุ่ม PIs

- ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่มีการติดเชื้อเอชไอวี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบ บี ร่วม

ให้พิจารณาการรักษาเหมือนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่ไม่มีติดเชื้อเอชไอวี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบ บี ร่วมด้วย สำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ บี ให้เจาะเลือดติดตามปริมาณ HBV DNA เมื่อสิ้นสุดการรักษาและที่ 3 เดือนหลังหยุดการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี และให้การรักษาเมื่อมีข้อบ่งชี้ ส่วนผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วม ให้พิจารณารักษาไวรัสตับอักเสบ ซี จนครบก่อนเริ่มยาต้านเอชไอวี ในผู้ที่ไม่มีอาการและมี CD4 มากกว่า 500 เซลล์/ม³ หากจำเป็นต้องรักษาเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบ ซี พร้อมกัน ควรพิจารณาให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี หลังจากรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีจนสูตรยา คงที่แล้ว และหลีกเลี่ยงหรือปรับขนาดยาตามการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

ตารางที่ 4 การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังด้วยยากกลุ่ม DDAs ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง (สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย 2561)

ลักษณะของผู้ป่วย ที่มีภาวะตับแข็ง	สายพันธุ์	สูตรยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา				
		SOF+RBV	SOF+DCV	SOF/LDV	SOF/VEL	ELB/GRA
ผู้ป่วยตับแข็งที่มี MELD score < 18	1, 2, 4, 5 และ 6	ไม่แนะนำ	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	- 24 สัปดาห์ - 12-24 สัปดาห์ (+RBV)	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	ไม่แนะนำ
	3	ไม่แนะนำ	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	ไม่แนะนำ	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	ไม่แนะนำ
ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซ้ำ หลังจากปลูกถ่าย ตับ	1, 4, 5 และ 6	ไม่แนะนำ	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV) - 16 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV (กรณีที่เป็น สายพันธุ์ 1a ที่มี HCV RNA > 8,000,000 IU/ml หรือมี NS5A RASs)
	2	12-24 สัปดาห์	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	- 24 สัปดาห์ - 12 สัปดาห์ (+RBV)	ไม่แนะนำ
	3	ไม่แนะนำ	12-24 สัปดาห์ (+RBV)	ไม่แนะนำ	- 12 สัปดาห์ (กรณีไม่มีตับแข็ง) - 24 สัปดาห์ หรือ 12 สัปดาห์ ร่วมกับ RBV (กรณีเป็นตับแข็ง)*	12 สัปดาห์ (+SOF)

RBV: ribavirin; SOF: sofosbuvir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; VEL: velpatasvir; ELB: Elbasvir; GRA: Grazoprevir; RASs: resistance-associated substitutions

* กรณีสามารถส่งตรวจ NS5A resistance และพบว่าไม่มี NS5A RAS Y93H สามารถให้การรักษา 12 สัปดาห์โดยไม่ต้องให้ ribavirin

- ribavirin รับประทานวันละ 2 ครั้ง เริ่มที่ขนาด 600 มิลลิกรัม และปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 200 มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์ จนได้ปริมาณที่มากที่สุดที่ทนได้ หรือถึงขนาดที่ควรได้รับในผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็ง
- Daclatasvir 60 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- SOF/LDV ประกอบด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม/Ledipasvir 90 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- SOF/VEL ประกอบด้วย Sofosbuvir 400 มิลลิกรัม/Velpatasvir 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- ELB/GRA ประกอบด้วย Elbasvir 50 มิลลิกรัม/ Grazoprevir 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง

- ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรังที่มีโรคไตร่วม

จากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ซี พบว่า ยา sofosbuvir และ ribavirin ถูกกำจัดออกทางไตถึงร้อยละ 80 และ ร้อยละ 66 ตามลำดับ ในขณะที่ยาในกลุ่ม DAAs อื่นๆ จะถูกกำจัดออกจากร่างกายตับเป็นหลัก (Geddawy et al. 2017, Maruyama A 2017, Smolders et al. 2019) และไม่ถูกกำจัดทางการฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) ส่วน GS-331007 ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ของ sofosbuvir ถูกกำจัดทางเครื่องฟอกไตประมาณร้อยละ 53 (Smolders et al. 2019) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ sofosbuvir ในผู้ที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวของประเทศไทย ได้สรุปไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การรักษาไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรังในผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร²

สายพันธุ์	สูตรยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา
1, 4	grazoprevir 100 มิลลิกรัม และ elbasvir 50 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์
2, 3	glecaprevir 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ pibrentasvir 40 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 เม็ด วันละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์*

* ในกรณีสายพันธุ์ 3 ที่ผู้ป่วยมีตับแข็งและเคยได้รับการรักษาด้วย peg-IFN/RBV แล้ว ต้องให้การรักษา 16 สัปดาห์

● ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรังที่เป็นหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (Spera AM 2016, Hughes et al. 2017, Kushner et al. 2018, Kushner et al. 2019)

ข้อมูลการใช้ยากกลุ่ม DAAs ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่จัดยาอยู่ในกลุ่ม pregnancy category B ซึ่งเป็นข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในสัตว์ โดยยากกลุ่มนี้ไม่พบผลต่อการเจริญของตัวอ่อนจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และจากการศึกษาผลของ ledipasvir/sofosbuvir ในการรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี จำนวน 15 ราย เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทุกรายให้ผลการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา และไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงทั้งต่อตัวมารดาและทารก (Yattoo 2018) อย่างไรก็ตามยากกลุ่มใหม่ๆ ได้แก่ velpatasvir, daclatasvir, glecaprevir/pibrentasvir และ grazoprevir/elbasvir ยังไม่ได้มีการจัดกลุ่มตาม pregnancy category โดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration: USFDA)

เนื่องจาก ribavirin จัดอยู่ใน pregnancy category X จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ โดยทำให้เกิดความผิดปกติของกะโหลก เพดานปาก ขากรรไกร กระดูกสันหลังและระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในระหว่างตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยังมีผลต่อการสร้างสเปิร์ม (มีความเป็นพิษต่อเซลล์ และลดจำนวนของสเปิร์ม) โดยผลต่อการสร้างสเปิร์มจะกลับมาเป็นปกติหลังจากหยุด

ยาแล้ว 4-8 เดือน การรักษาที่มีการใช้ ribavirin ควรแนะนำให้มีการคุมกำเนิดอย่างน้อย 6 เดือนตั้งแต่ก่อนเริ่มรักษาด้วย ribavirin

ข้อมูลการผ่านน้ำนมของยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบ ซี ยังมีจำกัด ผลการศึกษาในสัตว์พบว่า ยากลุ่ม DAAs ผ่านน้ำนมได้ และการศึกษาคุณสมบัติการผ่านน้ำนมในมนุษย์ยังมีจำกัดโดยเฉพาะในยา กลุ่มใหม่ๆ (คุณสมบัติการผ่านน้ำนมและ pregnancy category แสดงไว้ในตารางที่ 1)

- **ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่เป็นเด็ก**

European Medicines Agency ได้รับรองให้ใช้ยาสูตรรวมเม็ด sofosbuvir/ledipasvir สำหรับรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1, 4, 5 และ 6 ในผู้ป่วยอายุ 12-17 ปี ในปีพ.ศ. 2560 (EASL 2018) การศึกษาในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ที่มีอายุ 12-17 ปี ด้วย sofosbuvir/ledipasvir พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์ถึงร้อยละ 98 (Balistreri et al. 2017) และจากการศึกษาในเด็กอายุ 6-11 ปี ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง สายพันธุ์ 1, 3 หรือ 4 ด้วย sofosbuvir/ledipasvir ขนาด 200/45 มิลลิกรัม พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 99 (Murray et al. 2018) โดยทั้ง 2 การศึกษาไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง

ยาสูตรรวมเม็ด Sofobuvir/daclatasvir เป็นอีกสูตรหนึ่งที่มีการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังในเด็ก ซึ่งพบว่า การรักษาด้วยยา sofoobuvir/daclatasvir โดยปรับขนาดตามน้ำหนัก ในเด็กอายุ 12-17 ปีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี สายพันธุ์ 4 พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 96.7 (Yakoot et al. 2018) และการรักษาด้วยยา sofoobuvir/daclatasvir ขนาด 400 มิลลิกรัม/60 มิลลิกรัม ต่อ 1.73 เมตร² ในเด็กอายุ 8-18 ปี พบ SVR ที่ 12 สัปดาห์ ถึงร้อยละ 98 (Abdel Ghaffar et al. 2019)

ดังนั้นยากลุ่ม DAAs จึงถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ในผู้ป่วยเด็กอย่างไรก็ตามการติดตามหลังการใช้ยังคงเป็นสิ่งสำคัญเช่นเดียวกัน

3.2.4 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากลุ่ม DAAs กับยาอื่น (EASL 2018, Smolders et al. 2019)

ยากลุ่ม DAAs ส่วนใหญ่ถูกแปรสภาพผ่าน cytochrome P450 3A4 (CYP450) ยกเว้น pibrentasvir และ sofoobuvir

ยาด้านเอชไอวี

ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม integrase inhibitors ได้แก่ raltegravir, dolutegravir และ bictegravir ถือเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้ร่วมกับยากลุ่ม DAAs ยกเว้น cobicistat-boosted elvitegravir เนื่องจากมีคุณสมบัติกีดการทำงานของ CYP3A4 และ P-glycoprotein (P-gp) (CYP3A4 and P-gp inhibitors) อย่างมาก

ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inducer และยากกลุ่ม protease inhibitors (PIs) ที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inhibitors เป็นยาต้านเอชไอวีที่มีอันตรกิริยากับยากกลุ่ม DAAs มากที่สุด การใช้ยากกลุ่ม NNRTIs ร่วมกับยากกลุ่ม DAAs รักษาไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรัง ได้แนะนำให้ใช้ glecaprevir/pibrentasvir หรือ sofosbuvir/velpatasvir ร่วมกับ doravirine หรือ rilpivirine ในขณะที่การใช้ daclatasvir ให้เพิ่มขนาดจาก 60 มิลลิกรัม เป็น 90 มิลลิกรัม เมื่อใช้ร่วมกับ efavirenz, etravirine หรือ nevirapine ส่วนการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ร่วมกับยากกลุ่ม DAAs สามารถใช้ยาสูตรรวมเม็ด sofosbuvir/velpatasvir ร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา ในขณะที่เมื่อให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ร่วมกับ daclatasvir ให้ลดขนาด daclatasvir จาก 60 มิลลิกรัม เป็น 30 มิลลิกรัม ส่วน glecaprevir/pibrentasvir ถือเป็นข้อห้ามใช้ในการรักษา ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

การใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs) พบว่าเมื่อใช้ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ร่วมกับ sofosbuvir/ledipasvir และ velpatasvir ทำให้ความเข้มข้นต่ำสุดในเลือดที่อยู่ในช่วงการรักษา (trough concentration: C_{trough}) ของ tenofovir เพิ่มขึ้นถึง 80% (Solas 2018) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต อย่างไรก็ตามอันตรกิริยาดังกล่าวไม่มีผลทางคลินิกเมื่อใช้ร่วมกับ tenofovir alafenamide (TAF) เนื่องจาก C_{trough} ของ tenofovir ในรูปแบบของ TAF ต่ำกว่าระดับ C_{trough} ของ tenofovir ในรูปแบบของ TDF ถึงร้อยละ 80% ทั้งนี้ระดับยาในเลือดที่ลดลงไม่มีผลต่อการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากการออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อเอชไอวีสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในเซลล์มากกว่าในเลือด

ยากดภูมิคุ้มกัน

Cyclosporine เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีคุณสมบัติยับยั้ง organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1 inhibitor) อย่างมาก ดังนั้นจึงส่งผลให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (Area under curve, AUC) ซึ่งแสดงถึงปริมาณยาที่อยู่ในกระแสเลือดของ grazoprevir เพิ่มขึ้น 15 เท่า ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาสูตรรวมเม็ด grazoprevir/elbasvir ร่วมกับ cyclosporine อีกทั้งผลของ cyclosporine ต่อ OATP ขึ้นอยู่กับขนาดยา ดังนั้นจึงแนะนำให้ขนาดยาสูงสุดของ cyclosporine เท่ากับ 100 มิลลิกรัม/วัน และทำการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดเมื่อใช้ร่วมกับยากกลุ่ม DAAs ตัวอื่นๆ

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ถูกกำจัดผ่าน CYP3A4 ดังนั้นจึงพบการเพิ่มขึ้นของค่า AUC ของยา tacrolimus เมื่อให้ร่วมกับยาสูตรรวมเม็ด grazoprevir/elbasvir และ glecaprevir/pibrentasvir ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inhibitors ในขณะที่การใช้ยาร่วมกับยาสูตรรวมเม็ด sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/daclatasvir และ sofosbuvir/ledipasvir ไม่พบการเกิดอันตรกิริยาดังกล่าวเนื่องจากไม่มีผลต่อ CYP3A4 และ tacrolimus

สำหรับยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ได้แก่ azathioprine และ etanercept สามารถให้ร่วมกับยากกลุ่ม DAAs ได้โดยไม่พบอันตรกิริยาสำคัญที่ส่งผลทางคลินิก ส่วน mycophenolate และ sirolimus สามารถ

ให้ร่วมกับยากลุ่ม DAAs ได้ โดยอาจจำเป็นต้องมีการติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาอย่างเหมาะสม ขึ้นอยู่กับสูตรยาการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังที่ผู้ป่วยได้รับ

ยาโรคหัวใจและหลอดเลือด

ยากลุ่ม statins เป็นยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยอาศัย P-gp breast cancer resistance protein (BCRP) OATP1B1 และ CYP ดังนั้นการใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม DAAs ส่งผลให้ค่า AUC ของ statins เพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก statins ดังนั้นอาจต้องหยุดยา statins ก่อนในกรณีที่ให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังในระยะสั้น และหากจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน ควรมีการปรับขนาดยาและติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

ยา amiodarone เป็นยาที่เกิดอันตรกิริยาสำคัญเมื่อให้ร่วมกับยาสูตรรวมเม็ดที่ประกอบด้วย sofosbuvir ซึ่งจะทำให้เกิดหัวใจเต้นช้าลงอย่างรุนแรง (severe bradycardia) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา ดังกล่าวร่วมกัน

นอกจากนี้ยากลุ่ม new oral anticoagulants (NOACs) ยังเป็นยาอีกกลุ่มสำคัญที่เกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม DAAs เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงโดยผ่าน P-gp BCRP หรือ CYP3A แล้วแต่ชนิดของยา ดังนั้นการใช้ยา 2 กลุ่มดังกล่าวร่วมกันส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก NOACs จากการศึกษาการใช้ dabigatran ร่วมกับยาสูตรรวมเม็ด glecaprevir/pibrentasvir พบว่า AUC และระดับยาในเลือดที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุด (Cmax) ของ dabigatran เพิ่มขึ้น 2-3 เท่า และแม้ว่าไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม DAAs แต่คาดว่าผลของการใช้ยาร่วมกันน่าจะเป็นไปในทิศทางเดียวกัน ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับยากลุ่ม DAAs หรือหากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ยากันชัก

ยากันชักในรุ่นแรก เช่น carbamazepine, phenytoin และ phenobarbital เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 และ P-gp inducers ส่งผลให้ระดับยาในเลือดของยากลุ่ม DAAs ลดลงอย่างมาก ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยากันชักกลุ่มดังกล่าวร่วมกับยาทุกตัวในกลุ่ม DAAs

ยารักษาวัณโรค

เช่นเดียวกับยากันชักข้างต้น rifampicin rifabutin และ rifapentine เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inducers ซึ่งส่งผลให้ระดับยาในเลือดของยากลุ่ม DAAs ลดลง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา ดังกล่าวร่วมกับยากลุ่ม DAAs

ยายับยั้งการหลั่งกรด

ยา velpatasvir และ ledipasvir เป็นยาที่ละลายได้ดีในสภาวะเป็นกรด ดังนั้นการให้ sofosbuvir/velpatasvir หรือ sofosbuvir/ledipasvir ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) หรือ histamine H₂-receptor antagonists จะทำให้ค่า AUC และ C_{max} ของยา velpatasvir และ ledipasvir ลดลง จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาทั้งสองร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งการหลั่งกรด หากจำเป็นต้องใช้แนะนำให้รับประทาน sofosbuvir/velpatasvir ร่วมกับอาหารและรับประทานก่อน PPIs 4 ชั่วโมง โดยยา PPIs ที่แนะนำคือ omeprazole ขนาดสูงสุด 20 มิลลิกรัม หรือยา PPIs อื่นๆ ในขนาดสูงสุด เทียบเท่า omeprazole 20 มิลลิกรัม ส่วนยา sofosbuvir/ledipasvir แนะนำให้รับประทานพร้อมกับยากลุ่ม PPIs (omeprazole ขนาดไม่เกิน 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือยาอื่นในขนาดเทียบเท่า) หรือยากลุ่ม histamine H₂-receptor antagonists (famotidine ขนาดไม่เกิน 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือยาอื่นๆ ที่มีขนาดเทียบเท่า famotidine) หรือรับประทานห่างกันอย่างน้อย 12 ชั่วโมง

3.3 บทสรุป

ปัจจุบัน IFN-free DAAs therapy เป็นสูตรยาแรกในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ให้โดยการรับประทานวันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลานานอย่างน้อย 12 สัปดาห์ การเลือกสูตรยาของ IFN-free DAAs therapy ในการรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง และระยะเวลาของการรักษานั้น พิจารณาตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสายพันธุ์เชื้อไวรัส และลักษณะของผู้ป่วย เช่น ระดับ HCV RNA มีภาวะตับแข็ง มีการติดเชื้อเอชไอวี และ/หรือไวรัสตับอักเสบ บี ร่วม เป็นต้น การเลือกใช้ยารักษาเป็นยาสูตรรวมเม็ดช่วยเพิ่มความสะดวกในการรับประทานยาและผู้ป่วยยอมรับการรักษามากขึ้น การหลีกเลี่ยงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาอื่นที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ร่วมจะช่วยเสริมประสิทธิภาพการรักษาโรคและความปลอดภัยของการใช้ยารักษา นอกจากนี้การให้ความรู้เรื่องการปฏิบัติตัวและการลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ถือเป็นสิ่งสำคัญอีกอย่างหนึ่งในการรักษาเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้น ผู้ป่วยมีชีวิตรที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

3.4 เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (2558). แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ บีและซี เรื้อรัง

ในประเทศไทย ปี 2558. นนทบุรี, ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์.

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (2559). แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง ใน

ประเทศไทย ปี 2559. นนทบุรี, ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์.

สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (2561). แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรังใน

ประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561. นนทบุรี, บริษัท ภาพพิมพ์ จำกัด.

ภาษาอังกฤษ

- Abdel Ghaffar T. Y., El Naghi S., Abdel Gawad M., Helmy S., Abdel Ghaffar A., Yousef M., et al. (2019). "Safety and efficacy of combined sofosbuvir/daclatasvir treatment of children and adolescents with chronic hepatitis C Genotype 4." J Viral Hepat 26(2): 263-270.
- Abergel A., Asselah T., Metivier S., Kersey K., Jiang D., Mo H., et al. (2016). "Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study." Lancet Infect Dis 16(4): 459-464.
- Abergel A., Metivier S., Samuel D., Jiang D., Kersey K., Pang P. S., et al. (2016). "Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection." Hepatology 64(4): 1049-1056.
- Afdhal N., Reddy K. R., Nelson D. R., Lawitz E., Gordon S. C., Schiff E., et al. (2014). "Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection." New England Journal of Medicine 370(16): 1483-1493.
- Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P., Chojkier M., Gitlin N., Puoti M., et al. (2014). "Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection." New England Journal of Medicine 370(20): 1889-1898.
- Backus L. I., Boothroyd D. B., Phillips B. R., Belperio P., Halloran J. and Mole L. A. (2011). "A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C." Clin Gastroenterol Hepatol 9(6): 509-516.e501.
- Balistreri W. F., Murray K. F., Rosenthal P., Bansal S., Lin C. H., Kersey K., et al. (2017). "The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection." Hepatology 66(2): 371-378.
- Bertino G., Ardiri A., Proiti M., Rigano G., Frazzetto E., Demma S., et al. (2016). "Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment." World J Hepatol 8(2): 92-106.
- Bhatia M. and Gupta E. (2020). "Emerging resistance to directly-acting antiviral therapy in treatment of chronic Hepatitis C infection—A brief review of literature." Journal of Family Medicine and Primary Care 9(2): 531-538.

- Buti M., Gordon S. C., Zuckerman E., Lawitz E., Calleja J. L., Hofer H., et al. (2016). "Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE." Clin Infect Dis 62(1): 32-36.
- Charlton M., Everson G. T., Flamm S. L., Kumar P., Landis C., Brown R. S., Jr., et al. (2015). "Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease." Gastroenterology 149(3): 649-659.
- Coppola N, Pisaturo M., Tonziello G, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. (2012). "Efficacy of pegylated interferon α -2a and α -2b in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a meta-analysis." BMC Infectious Diseases. 12.
- Curry M.P., O'Leary J. G., Bzowej N., Muir A. J., Korenblat K. M., Fenkel J. M., et al. (2015). "Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis." New England Journal of Medicine 373(27): 2618-2628.
- EASL (2018). "EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018." J Hepatol 69(2): 461-511.
- El-Guindi M. A. (2016). "Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review." Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 19(2): 83-95.
- Esteban R., Pineda J. A., Calleja J. L., Casado M., Rodriguez M., Turnes J., et al. (2018). "Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis." Gastroenterology 155(4): 1120-1127.e1124.
- Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I. and Donato F. (2004). "Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors." Gastroenterology 127(5 Suppl 1): S35-50.
- Feld J. J., Jacobson I. M., Hézode C., Asselah T., Ruane P. J., Gruener N., et al. (2015). "Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection." New England Journal of Medicine 373(27): 2599-2607.
- Forns X., Lee S. S., Valdes J., Lens S., Ghalib R., Aguilar H., et al. (2017). "Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial." Lancet Infect Dis 17(10): 1062-1068.

- Foster G. R., Afdhal N., Roberts S. K., Bräu N., Gane E. J., Pianko S., et al. (2015). "Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection." New England Journal of Medicine 373(27): 2608-2617.
- Geddawy A., Ibrahim Y. F., Elbahie N. M. and Ibrahim M. A. (2017). "Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction." J Transl Int Med 5(1): 8-17.
- Gotte M. and Feld J. J. (2016). "Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights." Nat Rev Gastroenterol Hepatol 13(6): 338-351.
- Hoofnagle J. H. (2002). "Course and outcome of hepatitis C." Hepatology 36(5 Suppl 1): S21-29.
- Hughes B. L., Page C. M. and Kuller J. A. (2017). "Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management." Am J Obstet Gynecol 217(5): B2-b12.
- Jacobson I. M., Lawitz E., Kwo P. Y., Hezode C., Peng C. Y., Howe A. Y. M., et al. (2017). "Safety and Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis." Gastroenterology 152(6): 1372-1382.e1372.
- Jazwinski AB, Muir AJ. (2011). "Direct-acting antiviral medications for chronic hepatitis C virus infection." Gastroenterology & Hepatology. 7(3): 154-162.
- Kliemann DA, Tovo CV, Gorini da Veiga, AB, Machado, AL, West J. (2016). "Genetic Barrier to Direct Acting Antivirals in HCV Sequences Deposited in the European Databank." PLOS ONE. 11(8): e0159924.
- Kohli A., Kapoor R., Sims Z., Nelson A., Sidharthan S., Lam B., et al. (2015). "Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study." Lancet Infect Dis 15(9): 1049-1054.
- Kowdley K. V., Gordon S. C., Reddy K. R., Rossaro L., Bernstein D. E., Lawitz E., et al. (2014). "Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis." N Engl J Med 370(20): 1879-1888.
- Kushner T., Cafardi J. and Reau N. (2019). "Considering direct-acting antivirals to cure hepatitis C virus during pregnancy: is this the last treatment frontier?" 6 : 2049936119838229.
- Kushner T. and Terrault N. A. (2018). "Hepatitis C in Pregnancy: A Unique Opportunity to Improve the Hepatitis C Cascade of Care." Hepatology communications 3(1): 20-28.

- Kwo P., Gitlin N., Nahass R., Bernstein D., Etkorn K., Rojter S., et al. (2016). "Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study." Hepatology 64(2): 370-380.
- Lawitz E., Gane E., Pearlman B., Tam E., Ghesquiere W., Guyader D., et al. (2015). "Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial." Lancet 385(9973): 1075-1086.
- Lawitz E., Matusow G., DeJesus E., Yoshida E. M., Felizarta F., Ghalib R., et al. (2016). "Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2)." Hepatology 64(2): 360-369.
- Lawitz E., Sulkowski M. S., Ghalib R., Rodriguez-Torres M., Younossi Z. M., Corregidor A., et al. (2014). "Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study." The Lancet 384(9956): 1756-1765.
- Levien T. L. and Baker D. E. (2018). "Formulary Drug Reviews: Glecaprevir/Pibrentasvir." Hospital pharmacy 53(2): 75-84.
- Maruyama A, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalğara VM, Hussaini. (2017). "A review of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in patients with advanced chronic kidney disease." Nephrol Dial Transplant. 32: 35-41.
- Modi A. A. and Liang T. J. (2008). "Hepatitis C: a clinical review." Oral Dis 14(1): 10-14.
- Murray K. F., Balistreri W. F., Bansal S., Whitworth S., Evans H. M., Gonzalez-Peralta R. P., et al. (2018). "Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11." Hepatology 68(6): 2158-2166.
- Nakamura M., Kanda T., Haga Y., Sasaki R., Wu S., Nakamoto S., et al. (2016). "Sofosbuvir treatment and hepatitis C virus infection." World J Hepatol 8(3): 183-190.

- Prasad M. R. and Honegger J. R. (2013). "Hepatitis C virus in pregnancy." Am J Perinatol 30(2): 149-159.
- Reau N., Kwo P. Y., Rhee S., Brown R. S., Jr., Agarwal K., Angus P., et al. (2018). "Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection." Hepatology (Baltimore, Md.) 68(4): 1298-1307.
- Reddy KR, Everson GT, Flamm SL, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. 2014. Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients With Post- Transplant Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. 65th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA.
- Rijckborst V. and Janssen H. L. (2010). "The Role of Interferon in Hepatitis B Therapy." Curr Hepat Rep 9(4): 231-238.
- Sarpel D. and Dieterich D. T. (2016). "C-WORTHY: the beginning of the rise of elbasvir and grazoprevir for the treatment of hepatitis C genotype 1 mono and HIV co-infected patients." Ann Transl Med 4(Suppl 1): S12.
- Shankar H., Bichoupan K. and Dieterich D. T. (2013). "The pharmacokinetic evaluation of boceprevir for treatment of hepatitis C virus." Expert Opin Drug Metab Toxicol 9(12): 1647-1657.
- Smolders EJ., Jansen A. M. E., Ter Horst P. G. J., Rockstroh J., Back D. J. and Burger D. M. (2019). "Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update." Clin Pharmacokinet 58(10): 1237-1263.
- Solas C, Bregigeton S, Faucher-Zaegel O, Quaranta S, Obry-Roguet V, Tamalet C, et al. (2018). "Ledipasvir and tenofovir drug interaction in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfecting patients: Impact on tenofovir trough concentrations and renal safety." Br J Clin Pharmacol.84(2): 404-409.
- Spera AM, Eldin TK, Tosone g, Orlando R. (2016). "Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women?" World J Hepatol. 8(12): 557-565.
- Sulkowski M. S., Gardiner D. F., Rodriguez-Torres M., Reddy K. R., Hassanein T., Jacobson I., et al. (2014). "Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection." N Engl J Med 370(3): 211-221.
- Tamori A, Enomoto M, Kawada N. (2016). "Recent advances in antiviral therapy for chronic hepatitis C." Mediators of Inflammation. 2016.

- Tamori A, Kioka K., Kurai O, Sakaguchi H, Enomoto M, Fujii H, et al. (2011). "Favorable factors for re-treatment with pegylated interferon $\alpha 2$ a plus ribavirin in patients with high viral loads of genotype 1 hepatitis C virus." Hepatol Res. 41(12): 1169-1177.
- Thomas D. L. and Seeff L. B. (2005). "Natural history of hepatitis C." Clin Liver Dis 9(3): 383-398, vi.
- Wang L. S., D'Souza L. S. and Jacobson I. M. (2016). "Hepatitis C-A clinical review." J Med Virol 88(11): 1844-1855.
- Wasitthanasem R., Vongpunsawad S., Siripon N., Suya C., Chulothok P., Chaiear K., et al. (2015). "Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and Southeast Asia." PLoS One 10(5): e0126764.
- Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. (2015). "Hepatitis C." Lancet 385: 1124-1135.
- Wyles D., Bräu N., Kottlil S., Daar E. S., Ruane P., Workowski K., et al. (2017). "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 65(1): 6-12.
- Wyles D. L., Ruane P. J., Sulkowski M. S., Dieterich D., Luetkemeyer A., Morgan T. R., et al. (2015). "Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1." New England Journal of Medicine 373(8): 714-725.
- Yakoot M., El-Shabrawi M. H., AbdElgawad M. M., Mahfouz A. A., Helmy S., Abdo A. M., et al. (2018). "Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy in Adolescent Patients With Chronic Hepatitis C Infection." J Pediatr Gastroenterol Nutr 67(1): 86-89.
- Yattoo G. N. (2018). "Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]." Hepatol Int 12(Suppl. 2): S292-S293.
- Zeuzem S., Foster G. R., Wang S., Asatryan A., Gane E., Feld J. J., et al. (2018). "Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection." New England Journal of Medicine 378(4): 354-369.
- Zeuzem S., Ghalib R., Reddy K. R., Pockros P. J., Ben Ari Z., Zhao Y., et al. (2015). "Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial." Ann Intern Med 163(1): 1-13.