

REVIEW ARTICLE

New promising agents, boceprevir and telaprevir, for new standard care for the treatment of chronic HCV infection

Nipapan Malisorn

Division of Pharmacology, Preclinical Science, Faculty of Medicine, Thammasat University

Abstract

At present, hepatitis C infection becomes a major public health problem due to the increasing number of patients who infected by hepatitis C virus (HCV) worldwide. HCV can be classified into at least 6 major genotypes (genotypes 1 to 6), genotype 1 is the most common. After infected with HCV, most patients will have progressive into a chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer. The standard treatment guideline of HCV infection is pegylated interferon combined with ribavirin, but the effectiveness is not satisfactory as some patients do not achieve sustained virologic response (SVR). Therefore, intensive efforts have been made to develop the compounds with antiviral activity against HCV genotype 1, which are referred to direct acting antiviral agents (DAAs). To date, the two NS3/4A protease inhibitors, boceprevir and telaprevir, have been approved for the treatment of chronic HCV genotype 1 infection in combination with peginterferon alfa/ribavirin. The results from clinical study of these two drugs in naive patients and who had failed standard therapy showed that SVR was significantly increased. Adverse effects of these drugs are anemia, allergic rashes, and neutropenia. Dysgeusia, dry mouth, nausea, vomiting and diarrhea was reported in boceprevir. Due to metabolism via CYP3A4, significant drug-drug interactions are possible with boceprevir and telaprevir.

Key Words: Boceprevir, Telaprevir, HCV infection

ยาใหม่ boceprevir และ telaprevir ในแนวทางการรักษาใหม่สำหรับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

นิภาพรรณ มะลิซ้อน

สาขาเภสัชวิทยา สถานวิทยาศาสตร์พรีคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

ปัจจุบัน โรคไวรัสตับอักเสบซีเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข เนื่องจากพบผู้ป่วยติดเชื้อมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยไวรัสตับอักเสบซีที่พบการระบาดมีทั้งหมด 6 สายพันธุ์ ซึ่งไวรัสตับอักเสบซี สายพันธุ์ที่ 1 จะพบการระบาดมากและรักษายากกว่าสายพันธุ์อื่น ๆ ภายหลังจากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีการดำเนินของโรคต่อไปเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรัง โรคตับแข็ง และมะเร็งตับ ได้ในที่สุด การรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน คือ ให้ยา pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin แต่ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ได้อาศัย sustained virologic response (SVR) ดังนั้นจึงมีการศึกษายากลุ่มอื่นที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อไวรัส คือ direct-acting antiviral agents (DAAs) และปัจจุบันได้มียากลุ่ม NS3/4A protease inhibitors ได้แก่ ยา boceprevir และ telaprevir ที่ถูกอนุมัติให้ใช้เป็นยารักษาพร้อมกับ peginterferon alfa และ ribavirin ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ประสิทธิภาพการรักษาทางคลินิกของยาทั้ง 2 ตัวในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาและที่เคยได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa และ ribavirin แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา พบว่า ทั้ง boceprevir และ telaprevir เพิ่ม SVR ได้อย่างมีนัยสำคัญ อาการข้างเคียงของยาทั้ง 2 ตัว คือ ทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง ผื่นแพ้ยา และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ นอกจากนี้ boceprevir เมื่อใช้ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin ยังทำให้เกิดอาการคลื่นรบกวน ผิดปกติ ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย ด้วย เนื่องจาก boceprevir และ telaprevir ถูกเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาหลายตัว ดังนั้นจึงควรระมัดระวังเรื่องการศึกษาต่อกันระหว่างยาเมื่อใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่มอื่น ๆ

คำสำคัญ: Boceprevir, Telaprevir, HCV infection

บทนำ

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย โดยมีประชากรทั่วโลกอย่างน้อย 170 ล้านคน ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง¹ โดยไวรัสตับอักเสบบีที่พบการระบาดมีทั้งหมด 6 สายพันธุ์ ซึ่งไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ที่ 1 จะพบการระบาดมากและรักษายากกว่าสายพันธุ์อื่นๆ

สำหรับประเทศไทย พบผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ประมาณร้อยละ 1-2 ในผู้บริจาคโลหิต การติดต่อของเชื้อเป็นแบบ blood to blood contact เช่น การได้รับเลือด โดยเฉพาะผู้ได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดก่อนปี พ.ศ. 2538 นอกจากนี้ ยังพบบ่อยในผู้ที่ติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น โดยพบว่าผู้ที่มีประวัติติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นนานกว่า 6 เดือน มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มากกว่าร้อยละ 95²

ภายหลังการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการดำเนินของโรคต่อไปเป็นโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง 20-30 ปี จากนั้นจะเป็นโรคตับแข็ง และมะเร็งตับ ได้ในที่สุด โดยมีปัจจัยร่วมสำคัญที่ทำให้โรครมีความรุนแรงมากขึ้น ได้แก่ การติดเชื้อร่วมกับไวรัส HIV การติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี การดื่มแอลกอฮอล์ และผู้ป่วยได้รับเชื้อขณะที่มีอายุมาก เป็นต้น

เป้าหมายการรักษาในปัจจุบัน คือ การกำจัดเชื้อให้หายขาดอย่างถาวร^{3,4,5} โดยผู้ป่วยตับไวรัสอักเสบบีเรื้อรังที่สมควรได้รับการรักษา คือ

- อายุ 18 ปี ขึ้นไป (หากอายุน้อยกว่า 18 ปี โอกาสหายเองยังมีมากและการดำเนินโรคช้า นอกจากนั้นการรักษาอาจมีผลต่อการเจริญเติบโต)
 - ตรวจพบ HCV RNA ในเลือด
 - ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ที่ทุกรายควรได้รับการรักษา และควรมีการประเมินระยะของโรคตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 1, 4 และ 6 ว่ามีลักษณะบ่งชี้การทำลายเนื้อตับอย่างเรื้อรัง โดยการตรวจชิ้นเนื้อตับ ประเมินลักษณะทางพยาธิวิทยาว่ามีพังผืดในเนื้อตับ (significant fibrosis) ตามระบบ Metavir มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หรือ ระบบ Ishak มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือตรวจพบความยืดหยุ่นของตับสูงกว่า 7 kPa
 - ไม่เป็นตับแข็งระยะรุนแรง (Child-Pugh score < 9)
 - ไม่มีข้อห้ามของการรักษา
- ข้อห้ามของการรักษาโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสซี มีดังนี้
- อายุต่ำกว่า 2 ปี
 - มีประวัติแพ้ยา interferon และ ribavirin
 - ภาวะซึมเศร้ารุนแรงที่ยังควบคุมไม่ได้
 - ตั้งครรภ์ หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
 - ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ (ไต หัวใจ หรือ ปอด)
 - มีโรคที่อาจจะแย่งถ้าได้รับ interferon โดยเฉพาะ immune mediated diseases

- มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาไม่ได้ ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหลอดเลือด ฤกษ์ลมโป่งพอง โรคภัย รอยด เป็นต้น

การรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน^{4,5,6}

สำหรับสายพันธุ์ที่ 2 และ 3 คือ ให้ยา pegylated interferon alfa-2a 180 µg หรือ pegylated interferon alfa-2b 1.5 µg/kg ฉีด เข้าได้ผิวหนังทุกสัปดาห์ ร่วมกับยา ribavirin ขนาด 800 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์

ส่วนการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เรื้อรัง สายพันธุ์ที่ 1 คือ ให้ยา pegylated interferon alfa-2a 180 µg หรือ pegylated interferon alfa-2b 1.5 µg/kg ฉีดเข้าได้ ผิวหนังทุกสัปดาห์ ร่วมกับยา ribavirin ขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลานาน 48 สัปดาห์ โดยในระหว่างการรักษา ถ้าผลตรวจ ระดับ HCV RNA ที่ 24 สัปดาห์ พบมากกว่า 50 IU/mL ควรหยุดยาเพราะถ้าให้ยาต่อไปจนครบกำหนด อัตราการหายขาดน้อยกว่าร้อยละ 2

เนื่องจากการรักษาด้วย pegylated interferon/ribavirin ยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ โดยมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ได้ sustained virologic response (SVR) ซึ่งการได้ SVR สำคัญมากเพราะนอกจากจะลดภาวะแทรกซ้อน และการตายจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี แล้วยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าเกินกว่า 90% ของผู้ป่วยที่ได้ SVR หายขาดจากการติดเชื้อ⁶ ดังนั้น จึงมีการศึกษาในกลุ่มอื่นที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อไวรัส คือ direct-acting antiviral agents (DAAs) ได้แก่ ยากลุ่ม

NS3/4A protease inhibitors, polymerase inhibitors, NS5B inhibitors และ NS5A inhibitors

โดยปัจจุบัน ยาในกลุ่ม NS3/4A protease inhibitors ได้แก่ ยา boceprevir และ telaprevir เพิ่งถูกอนุมัติให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 โดยใช้เป็น ยารักษาร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin

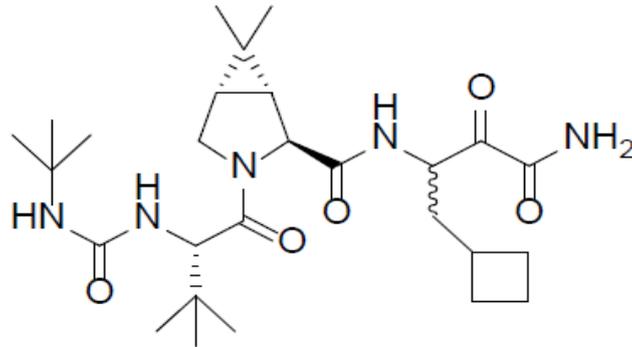
กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม NS3/4A protease inhibitors (boceprevir และ telaprevir)^{7,8}

Boceprevir และ Telaprevir ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ NS3/4A protease ของไวรัสตับอักเสบซี โดยการเกิดพันธะโคเวเลนต์ระหว่าง (alpha)-ketoamide functional group ของยากับ NS3 protease active site serine (S139) ของไวรัส มีผลยับยั้งการเจริญแบ่งตัว (replication) ของไวรัสตับอักเสบซี

ความแตกต่างระหว่าง boceprevir และ telaprevir

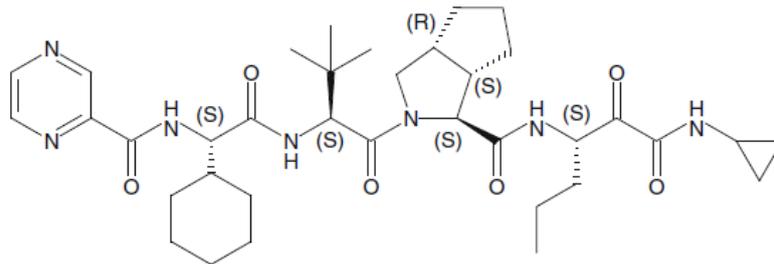
โครงสร้างทางเคมี

โครงสร้างและชื่อทางเคมีของยา boceprevir และ telaprevir ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา boceprevir

ชื่อทางเคมี: (1R,5S)-N-[3-Amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl]-3-[2(S)-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-1-oxobutyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2(S)-carboxamide.



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา telaprevir

ชื่อทางเคมี: (1S,3aR,6aS)-2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-Cyclohexyl-2-(pyrazine-2-carboxylamino)acetyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]-N-[(3S)-1-(cyclopropylamino)-1,2-dioxohexan-3-yl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-cyclopenta[c]pyrrole-1-carboxamide

เภสัชจลนศาสตร์

Boceprevir ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร การรับประทานยาพร้อมกับอาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีไขมัน สามารถเพิ่มการดูดซึมยาได้มากขึ้น มีค่าการกระจายตัวของยา 772 ลิตร (หลังจากการรับประทานขนาด 800 มิลลิกรัมครั้งเดียว) จับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 75% ถูกเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4/5 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 3.4 ชั่วโมง พบยาถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ

Telaprevir ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร การรับประทานยาพร้อมกับอาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีไขมัน สามารถเพิ่มการดูดซึมยาได้มากขึ้น มีค่าการกระจายตัวของยา 252 ลิตร (หลังจากการรับประทานขนาด 750 มิลลิกรัมครั้งเดียว) จับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 59-76% ถูกเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 9-11 ชั่วโมง พบยาถูกขับออกทางอุจจาระ ปัสสาวะ และทางลมหายใจ

ขนาดและวิธีการใช้^{3,4}

ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำภายหลังรักษาด้วย conventional interferon ร่วมกับ ribavirin ให้ใช้ขนาดยา ดังนี้

Boceprevir: รับประทานขนาด 800 มิลลิกรัม ทุก 7-9 ชั่วโมง หรือ วันละ 3 เวลา ร่วมกับการฉีดยา peginterferon-alpha เข้าใต้ผิวหนังและการรับประทานยา ribavirin ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต และในคนสูงอายุ ให้ใช้ยา

ขนาดเท่ากันกับผู้ป่วยทั่วไป ไม่ต้องปรับขนาดยา

Telaprevir: รับประทานขนาด 750 มิลลิกรัม ทุก 7-9 ชั่วโมง หรือ วันละ 3 เวลา ร่วมกับการฉีดยา peginterferon-alpha เข้าใต้ผิวหนังและการรับประทานยา ร่วมกับยา ribavirin ในผู้ป่วยโรคไต ให้ใช้ขนาดเท่ากันกับผู้ป่วยทั่วไป ไม่ต้องปรับขนาดยา ส่วนผู้ป่วยโรคตับและในคนสูงอายุ ยังไม่มีข้อมูลการทดลองใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา

เนื่องจากยา boceprevir และ telaprevir ถูกเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาหลายตัว ดังนั้นจึงมีแนวโน้มที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2 นอกจากนี้ boceprevir ยังมีข้อห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวเอนไซม์ CYP3A4/5 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ยาที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับยา boceprevir

กลุ่มยา	ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงฤทธิ์โดย boceprevir		ยาที่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของ boceprevir	
	ความเข้มข้นของยาในเลือดเพิ่มขึ้น	ความเข้มข้นของยาในเลือดลดลง	ความเข้มข้นของ boceprevir ในเลือดเพิ่มขึ้น	ความเข้มข้นของ boceprevir ในเลือดลดลง
Antiarrhythmics	Amiodarone, Bepridil, Digoxin, Propafenone, Quinidine			
Antibacterials	Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Troleandomycin		Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Troleandomycin	
Anticoagulants	Warfarin	Warfarin		
Antidepressants	Trazodone, Desipramine	Escitalopram		
Anti-infective agents	Clarithromycin			
Antifungals	Ketoconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole		Ketoconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole	
Antigout	Colchicine			
Antimycobacterial	Rifabutin			Rifabutin
Corticosteroids	Prednisone (systemic), Fluticasone, Budesonide (inhaled)			Dexamethasone (systemic)
Calcium channel blockers	Dihydropyridine, Felodipine, Nifedipine, Nicardipine			
Endothelin Receptor Antagonist	Bosentan			
HIV-1 protease inhibitors		Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir		Darunavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir
HIV-1 reverse transcriptase inhibitors		Efavirenz		Efavirenz

ตารางที่ 1 ยาที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับยา boceprevir (ต่อ)

กลุ่มยา	ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงฤทธิ์โดย boceprevir		ยาที่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของ boceprevir	
	ความเข้มข้นของยา ในเลือดเพิ่มขึ้น	ความเข้มข้นของยา ในเลือดลดลง	ความเข้มข้นของ boceprevir ในเลือดเพิ่มขึ้น	ความเข้มข้นของ boceprevir ในเลือดลดลง
HMG-CoA reductase inhibitors	Atorvastatin, Pravastatin			
Hormonal contraceptives/ Estrogen	Drospirenone	Ethinylestradiol		
Immunosuppressants	Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus			
Inhaled beta agonist	Salmeterol			
Narcotic analgesics	Buprenorphine, Naloxone	R-methadone		
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil			
Sedative/Hypnotic	Alprazolam, Midazolam			

ตารางที่ 2 ยาที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับยา telaprevir

กลุ่มยา	ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงฤทธิ์โดย telaprevir		ยาที่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของ telaprevir	
	ความเข้มข้นของยาในเลือดเพิ่มขึ้น	ความเข้มข้นของยาในเลือดลดลง	ความเข้มข้นของ telaprevir ในเลือดเพิ่มขึ้น	ความเข้มข้นของ telaprevir ในเลือดลดลง
Antiarrhythmics	Amiodarone, Bepidil, Digoxin, Flecainide, Lidocaine(i.v.), Propafenone, Quinidine			
Antibacterials	Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Troleandomycin		Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Troleandomycin	
Anticoagulants	Warfarin, dabigatran	Warfarin		
Anticonvulsants	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin	Phenobarbital, Phenytoin		Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin
Antidepressants	Desipramine, Trazodone	Escitalopram		
Antiemetics	Domperidone			
Antifungals	Ketoconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole	Voriconazole	Ketoconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole	
Antigout	Colchicine			
Antimycobacterial	Rifabutin, Rifampicin			Rifabutin, Rifampicin
Benzodiazepines	Alprazolam, Midazolam, Triazolam	Zolpidem		
Corticosteroids	Prednisone, Methylprednisolone (systemic), Fluticasone, Budesonide (inhaled/nasal)			Dexamethasone (systemic)
Calcium channel blockers	Amlodipine, Diltiazem, Nifedipine, Nisoldipine, Felodipine, Nicardipine, Verapamil			

ตารางที่ 2 ยาที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาเมื่อใช้ร่วมกับยา telaprevir (ต่อ)

กลุ่มยา	ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงฤทธิ์โดย telaprevir		ยาที่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของ telaprevir	
	ความเข้มข้นของยาในเลือดเพิ่มขึ้น	ความเข้มข้นของยาในเลือดลดลง	ความเข้มข้นของ telaprevir ในเลือดเพิ่มขึ้น	ความเข้มข้นของ telaprevir ในเลือดลดลง
HIV-1 protease inhibitors	Atazanavir/ ritonavir	Darunavir/Ritonavir, Fosamprenavir/ Ritonavir		Atazanavir/Ritonavir , Darunavir/Ritonavir, Fosamprenavir/ Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir
HIV-1 reverse transcriptase inhibitors	Tenofovir	Efavirenz		Efavirenz
HMG-CoA reductase inhibitors	Atorvastatin			
Hormonal contraceptives/ Estrogen		Ethinylestradiol		
Immunosuppressants	Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus		Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	
Inhaled beta agonist	Salmeterol			
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil			
Herbal medicine				St John's Wort

ตารางที่ 3 ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับยา boceprevir

กลุ่มยา	ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ boceprevir	ผลทางเภสัชวิทยา
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	เพิ่มความเข้มข้นของ alfuzosin จนส่งผลให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำ
Anticonvulsants	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin	ฤทธิ์ของ boceprevir ลดลง
Antimycobacterial agents	Rifampin	ฤทธิ์ของ boceprevir ลดลง
Ergot derivatives	Dihydroergotamine, Ergonovine, Ergotamine, Methylergonovine	ทำให้เกิด acute ergot toxicity (peripheral vasospasm, ischemia of the extremities)
GI Motility agents	Cisapride	ทำให้เกิด cardiac arrhythmias.
Herbal products	St. John's Wort	ฤทธิ์ของ boceprevir ลดลง
HMG-CoA reductase inhibitors	Lovastatin, Simvastatin	ทำให้เกิด myopathy
Oral contraceptives	Drospirenone	ทำให้เกิด hyperkalemia.
PDE5 enzyme Inhibitor	Sildenafil, Tadalafil	ทำให้อาการข้างเคียงของยากลุ่ม PDE5 inhibitor เพิ่มขึ้น
Neuroleptic	Pimozide	Potential for cardiac arrhythmias.
Sedative/Hypnotics	Triazolam, Midazolam	เพิ่มฤทธิ์กดการหายใจของยากลุ่มนี้

อาการไม่พึงประสงค์

จากการทดลองทางคลินิก ทั้ง boceprevir และ telaprevir เมื่อใช้ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin พบว่า ทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง ผื่นแพ้ยา และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ นอกจากนี้ boceprevir เมื่อใช้ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin ยังทำให้เกิดอาการคลื่นรบกวนผิดปกติ ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย ด้วย

ผลจาก meta-analysis พบว่า boceprevir มักจะทำให้เกิด ภาวะโลหิตจาง และอาการคลื่นรบกวนผิดปกติ ส่วน telaprevir มักจะทำให้เกิด ผื่นแพ้ยา และ ภาวะโลหิตจาง⁹

ประสิทธิผลในการรักษาทางคลินิก

Boceprevir

การศึกษาถึงประสิทธิผลของยา boceprevir ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 โดยให้ boceprevir เป็นยารักษา ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา (SPRINT-2 trial)¹⁰ พบว่าการเพิ่มการรักษาด้วยยา boceprevir สามารถเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย peginterferon alfa และ ribavirin โดยสามารถเพิ่ม sustained virologic response (SVR) ได้มากกว่า 50% และยังคงพบว่าระยะเวลาการรักษา

ด้วย boceprevir 24 สัปดาห์ และ 44 สัปดาห์ ได้ SVR ไม่แตกต่างกัน

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ที่เคยได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa และ ribavirin แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (RESPOND-2 trial)¹¹ พบว่า การเพิ่มการรักษาด้วยยา boceprevir สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย peginterferon alfa และ ribavirin โดยสามารถเพิ่ม sustained virologic response (SVR) ได้มากกว่า 50%

Telaprevir

การศึกษาถึงประสิทธิผลของยา telaprevir ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 โดยให้ telaprevir เป็นยารักษา ร่วมกับ peginterferon alfa และ ribavirin ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา (ADVANCE trial)¹² และ (ILLUMINATE trial)¹³ พบว่า การเพิ่มการรักษาด้วยยา telaprevir สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย peginterferon alfa และ ribavirin โดยสามารถเพิ่มค่า sustained virologic response (SVR) ได้มากกว่า 50%

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ที่เคยได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa และ ribavirin แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (REALIZE trial)¹⁴ พบว่า การเพิ่มการรักษาด้วยยา telaprevir สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย

peginterferon alfa และ ribavirin โดยสามารถเพิ่ม sustained virologic response (SVR) ได้มากกว่า 50%

สรุป แนวทางการใช้ยากลุ่ม NS3/4A protease inhibitors

ทั้ง beceprevir และ telaprevir ให้ผลการรักษาดีในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังสายพันธุ์ 1 ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาและในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำ โดยให้ยากลุ่มนี้รักษาร่วมกับยาฉีด pegylated interferon และยารับประทาน ribavirin เป็นระยะเวลา 36- 48 สัปดาห์ อาการข้างเคียงที่พบบ่อยของยา boceprevir และ telaprevir คือ ภาวะโลหิตจาง ผื่นแพ้ยา และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ส่วนอาการคลื่นไส้รบกวนผิดปกติสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา boceprevir

แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง สายพันธุ์ 1^{3,4,5}

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 1 ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำ ต่อการรักษาด้วย conventional interferon ร่วมกับ ribavirin หรือ pegylated interferon เพียงอย่างเดียว พิจารณาให้การรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin เป็นเวลานาน 48-72 สัปดาห์
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 1 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำ ภายหลังรักษา

ด้วย conventional interferon ร่วมกับ ribavirin พิจารณาให้การรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin เป็นเวลานาน 48-72 สัปดาห์ หรือ pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin และ boceprevir หรือ telaprevir เป็นเวลานาน 36-48 สัปดาห์

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 1 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำ ภายหลังรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin พิจารณาให้การรักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin และ boceprevir หรือ telaprevir เป็นเวลานาน 36-48 สัปดาห์

เอกสารอ้างอิง

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
2. Tanwandee T, Piratvisuth T, Phornphutkul K, et al. Risk Factors of Hepatitis C Virus Infection in Blood Donors in Thailand: A Multicenter Case-Control Study. *J Med Assoc Thai* 2006; 89; Suppl 5:79-83.
3. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-44.
4. European Association for the Study of the Liver (2011) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011; 55 j: 245-64.
5. Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis B and C 2012. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย 2555; 30-52.
6. Morgan et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; Sep;52(3):833-44.
7. Vectrelis (boceprevir) capsules. Merck. May 2011, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/2022581bl.pdf.
8. Incibek (telaprevir) film coated tablets. Vertex. May 2011, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/2019171bl.pdf.
9. Mugdha Sitole, et al. Telaprevir Versus Boceprevir in Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Data From Phase II and III Trials. *Clinical Therapeutics* 2013; 35(2):190-197
10. Fred Poordad, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206.
11. Bruce RB, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-17.
12. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011 Jun 23; 364 (25): 2405-16.

แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง สายพันธุ์ 2 หรือ 3^{3,4,5}

- รักษาด้วย pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin เป็นเวลา 24 สัปดาห์
- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง สายพันธุ์ 2 และ 3 ที่ไม่ได้ rapid virologic response (RVR) หลังรักษาได้ 4 สัปดาห์ อาจพิจารณาใช้ระยะเวลาการรักษาเป็น 48 สัปดาห์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตรวจชิ้นเนื้อตับพบพังผืดมาก (advanced fibrosis)

13. Sherman K, Flamm S, Afdhal N, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; Sep 15; 365 (11): 1014-24.
14. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; Jun 23; 364 (25): 2417-28.