

NEW DRUGS

Pegylated Interferon α -2a (40 kD)

ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์* และ สุวรา วัฒนพิทยกุล**

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Abstract

Pegylation is a technique that a biological active protein molecule is covalently bound to Polyethylene Glycol polymers (PEG). The pegylated protein obtained usually retains its biological action. Moreover, the water cloud surrounded this pegylated molecule decreases its renal clearance, proteolytic degradation as well as its immunogenicity. These therapeutic benefits lead to an improve in the bioavailability as well as a longer biological half-life of the pegylated compound. However, the achievement of these advantage depends on the molecular size of PEG used. When a high molecular weight branched molecule of PEG was linked to interferon- α -2a, a 40KD-pegylated interferon (PEG-IFN) molecule was obtained. The large molecule of this 40KD PEG-IFN possesses a very long biological half-life with small volume of distribution. These properties allow 40KD PEG-IFN to be administered in a weekly regimen and as fixed dose. Only one injection per week is enough to maintain the therapeutic blood concentration. Thus, better compliance and better quality of patient's life could be expected. Clinical studies on the effectiveness of 40KD PEG-IFN in the treatment of viral hepatitis revealed a better therapeutic achievement when compared to standard IFN either when 40KD PEG-IFN is used as monotherapy or in a combination regimen. The suggested dose of 40KD PEG-IFN is 180 μ g once a week.

บทคัดย่อ

Pegylation คือ การนำเอาโมเลกุลของ Polyethylene Glycol polymers (PEG) มาจับควบกับสารออกฤทธิ์ Pegylated protein ที่ได้จะยังคงมีฤทธิ์ทางชีวภาพเช่นเดิม แต่มีคุณสมบัติบางอย่างเปลี่ยนแปลง คือ ถูกกำจัดออกทางไตช้าลง ถูกทำลายด้วย proteolytic enzyme ได้ยากขึ้น เป็นต้น คุณสมบัติเหล่านี้ทำให้ pegylated protein คงฤทธิ์อยู่ในร่างกายได้ยาวนานขึ้น แต่การจะได้ pegylated protein ที่มีคุณสมบัติดีกว่าเดิมหรือไม่นั้นความสำเร็จอยู่ที่โมเลกุลของ PEG ที่นำมาเชื่อมต่อ จากการนำเอา PEG ที่มีโมเลกุลใหญ่และมีลักษณะโมเลกุลแบบมีกิ่งก้านสาขามาเชื่อมต่อกับ interferon- α -2a ทำให้ได้ 40KD PEG-IFN ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายยาวนานมากและมีการกระจายตัวในร่างกายน้อย จึงเกิดผลดีคือผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเพียงสัปดาห์ละครั้งก็จะได้รับระดับยาในเลือดสูงตลอดสัปดาห์เพียงพอที่จะให้ผลการรักษา และขนาดยาที่ใช้ก็ไม่ต้องปรับตามขนาดหรือน้ำหนักตัวผู้ป่วย ให้ฉีดยาในขนาดเดียวกันได้คือ สัปดาห์ละ 180 ไมโครกรัม จากการศึกษาทางคลินิกหลาย ๆ การทดลองสรุปได้ว่า การใช้ 40KD PEG-IFN รักษาโรคไวรัสตับอักเสบ จะได้ประสิทธิผลเหนือกว่าการใช้ standard IFN ทั้งเมื่อใช้ยาเดี่ยวๆหรือใช้ร่วมกับยาอื่น นอกจากนี้ผู้ป่วยยังร่วมมือมากขึ้นที่จะมารับการรักษา และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีกว่าเมื่อใช้ standard IFN

Key words : viral hepatitis, interferon, pegylated interferon

Pegylation คืออะไร¹

Pegylation คือ การนำเอาโมเลกุลของ PEG (Polyethylene glycol polymers) มาจับควบกับสารออกฤทธิ์ เช่น ยาโมเลกุลเล็กๆ, peptide, oligonucleotide เป็นต้น Davis, Abuchowski และคณะเป็นผู้นำเอาวิธี pegylation มาใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1978 เพื่อปรับเปลี่ยนคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือการออกฤทธิ์ของสาร ซึ่งเชื่อว่าผลดีของการทำเช่นนี้คือเพิ่มคุณสมบัติการละลายน้ำของโมเลกุล ลดการกำจัดออกทางไต และลดความเป็นพิษของสารออกฤทธิ์

PEG เป็นสารที่ละลายได้ในน้ำ ไม่มีฤทธิ์ และไม่มีพิษ การเชื่อมต่อโมเลกุลของโปรตีนใดๆ กับ PEG จะไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางชีวภาพของโปรตีนนั้น แต่มีผลต่อประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของสารจับควบที่เกิดขึ้น โดยมีขนาดโมเลกุลของ PEG เป็นตัวกำหนดจำนวนตำแหน่งที่สารออกฤทธิ์สามารถเข้าจับกับมันได้ นั่นคือขนาดโมเลกุลของ PEG ที่ใช้เป็นตัวกำหนดขนาดและน้ำหนักโมเลกุลของ pegylated compound ที่เกิดขึ้นในทำนองเดียวกันขนาดโมเลกุลของสารออกฤทธิ์ก็เป็นปัจจัยที่กำหนดจำนวนตำแหน่งที่ตัวมันเองจะให้ PEG เข้าไปจับ ฉะนั้นหากสารออกฤทธิ์เป็นโปรตีนที่มีโมเลกุลใหญ่อาจจะเกิด multipegylated compound ได้ ซึ่งการจับระหว่างสารออกฤทธิ์กับ PEG ที่หลายตำแหน่งแบบนี้อาจทำให้เกิด steric interference ที่ active site ของสารออกฤทธิ์ ทำให้ประสิทธิภาพของสารออกฤทธิ์ลดลง แต่ถ้าใช้ branched PEG จะทำให้ pegylated compound ที่ได้น้ำหนักโมเลกุลสูงโดยจำนวนตำแหน่งที่จับกับ PEG ไม่ได้เพิ่มขึ้น การใช้ branched PEG จึงไม่ทำให้ประสิทธิภาพของสารออกฤทธิ์ลดลงและยังทำให้ pH ของสารเพิ่มขึ้น ทนต่อความร้อนมากขึ้น และลดการถูกย่อยสลายด้วย proteolysis ได้มากกว่า linear PEG conjugate โดยปกติโปรตีนโมเลกุลเล็กๆมีตำแหน่งที่จะจับกับ PEG น้อย หากทำ pegylation กับ PEG โมเลกุลใหญ่ๆจะเกิดการจับควบกันเพียงตำแหน่งเดียว อย่างไรก็ตาม

การทำ pegylated protein ต้องเลือกโมเลกุลของ PEG ให้พอเหมาะเพื่อมิให้เกิดการจับควบกันแบบที่ไม่ต้องการคือหนึ่งโมเลกุลของ PEG จับกับโปรตีนหรือยาหลายโมเลกุล และยาหนึ่งโมเลกุลก็อาจจับกับ PEG หลายโมเลกุลด้วย เพราะจะทำให้เกิด agglomeration ได้

ปัจจัยอีกประการหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงเมื่อทำ pegylation คือความคงทนของพันธะที่โมเลกุลทั้งสองจับกัน เนื่องจากการเตรียมผลิตภัณฑ์ในรูปนี้ก็เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติของสารออกฤทธิ์ ฉะนั้นเมื่อเกิดการควบกันแล้วสารที่ได้ต้องคงตัว ไม่สลายกลับไปเป็นโมเลกุลเดิมง่ายๆนัก

จากการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีและฟิสิกส์ของสารออกฤทธิ์ด้วยการทำ pegylation สรุปได้ว่าจะเกิดการเปลี่ยนแปลง conformation, steric hindrance, electrostatic binding, hydrophobicity, local lysine basicity และ PI (pH ที่โปรตีนมีประจุเป็นศูนย์) ซึ่งส่งผลให้การกำจัดสารออกฤทธิ์ออกจากร่างกายช้าลง เช่นการขับออกทางไตลดลง เกิด proteolysis น้อยลง เกิด macrophage opsonization ยากขึ้น และอาจมีผลต่อประสิทธิภาพการจับของสารออกฤทธิ์กับ cell receptor จนเป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางชีวภาพ นอกจากนี้การทำ pegylation ยังอาจเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึมจากบริเวณใต้ผิวหนังที่ฉีดยา และบางครั้งยังลดการกระจายตัวในร่างกายด้วย

Pegylated Interferon¹ คือ IFN α ที่นำไปจับควบกับ PEG ด้วยพันธะ covalent ซึ่งประโยชน์ของการเตรียมในรูป pegylated IFN คือ:

- ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ IFN ยาวนานขึ้น เพราะโมเลกุลของ PEG จะช่วยบดบังมิให้โมเลกุลของ IFN ปรากฏตัวออกสู่ภายนอกซึ่งมี enzyme คอยย่อยสลายมันอยู่ IFN ในรูป pegylated ถูกกำจัดในร่างกายและขับถ่ายออกทางไตช้าลงเมื่อเปรียบเทียบกับค่ากับ standard IFN

- ช่วยลด antigenicity และ immunogenicity ของ IFN ที่เป็นเช่นนั้นได้ก็เพราะมีโมเลกุลของ PEG ไปบดบังมิให้โมเลกุล IFN ถูก

recognize จากระบบภูมิคุ้มกันง่ายนัก การลด antigenicity และ immunogenicity ช่วยให้ผู้ป่วยยังคงใช้ยาต่อไปได้ด้วยประสิทธิภาพคงเดิมและไม่เกิดการแพ้ยา

- เพิ่มประสิทธิภาพการละลายของยา
- เพิ่ม bioavailability เพราะลดการที่ยาถูกทำลายที่บริเวณฉีดยา (ได้ผิวหนัง)
- อาจเพิ่มประสิทธิภาพของสารนั้น ๆ

ปัจจุบันมีการผลิต IFN ในรูป pegylated IFN เพื่อใช้ในการแพทย์แล้วทั้ง pegylated IFN α -2a และ pegylated IFN α -2b การใช้ pegylated IFN ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังเนื่องจากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีผลการรักษาที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพในการรักษาที่เพิ่มขึ้นของ IFN α ในรูป pegylated IFN เพราะการผลิตยาในรูป pegylated form นี้สามารถแก้ปัญหาเรื่องการที่ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นจนทำให้ต้องฉีดยาให้แก่ผู้ป่วยวันละหลายครั้ง อีกทั้ง pegylated IFN ยังคงระดับอยู่ในเลือดได้ดีกว่า ระดับยาจะไม่ขึ้นสูงและลดต่ำมากเกินไป ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างต่อเนื่องและอาการข้างเคียงของยาก็ไม่เกิดรุนแรงเท่าการใช้ standard IFN ด้วย นอกจากนี้การลดจำนวนครั้งของการฉีดยาให้ผู้ป่วยยังช่วยเพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วยในการรับการรักษาด้วยยาและเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยด้วย แต่การรักษาด้วย pegylated IFN ก็ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ เช่น ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย มีไข้ ปวดกล้ามเนื้อ อารมณ์ซึมเศร้า นอนไม่หลับ เป็นต้น ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ pegylated IFN กับที่เกิดจาก standard IFN α จะเห็นได้ว่าการทำ pegylation มิได้เพิ่มอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา IFN α -2a มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องระวังและติดตามเป็นพิเศษคือ neutropenia และ thrombocytopenia ความผิดปกติทั้งสองอย่างนี้มักปรากฏชัดในผู้ป่วยที่ตับแข็ง ซึ่งอาการนี้พบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pegylated IFN α -2b เช่นกัน แสดงว่า pegylation ไม่สามารถลดข้อเสีย

ประการนี้ของ IFN α อย่างไรก็ดีข้อเสียดังกล่าวแต่ไม่หมดไปแต่ไม่รุนแรงขึ้น

นั่นคือ pegylated IFN α เป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบใหม่ของ IFN α ที่เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มความร่วมมือในการรับการรักษาจากผู้ป่วยด้วย

การศึกษาทางคลินิก

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus, HCV) เป็นสาเหตุที่สำคัญซึ่งนำไปสู่โรคตับที่พบบ่อย ได้แก่ ตับแข็ง และ มะเร็งตับ HCV เป็น RNA virus ที่อยู่ใน Flaviviridae family ปัจจุบันมีอยู่ 6 genotypes และมากกว่า 50 subtypes เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกายจะมีการตอบสนองของ T-lymphocyte แบบไม่รุนแรง ทำให้ไวรัสมีโอกาสกลายพันธุ์และอยู่ในร่างกายยาวนานแบบเรื้อรัง (ตรวจพบ HCV RNA ในเลือดเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน) จากการตรวจผู้ติดเชื้อ HCV ทั้งหมดในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าเป็นการติดเชื้อ HCV genotype 1 มากที่สุด (70-75%) และเป็น genotype ที่ยากต่อการรักษามากกว่าการติดเชื้อ genotype 2 และ 3

The NIH statement on management of hepatitis C: 2002² ได้แนะนำให้วินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ด้วยการตรวจว่ามีระดับ alanine aminotransferase (ALT) สูงผิดปกติหรือไม่ โดยวิธี enzyme immunoassay (EIA) จากนั้นให้ยืนยันผลด้วยการตรวจหาระดับ HCV RNA (viral load) จากการศึกษาในช่วง 5-7 ปีที่ผ่านมา พบว่าผู้ที่มีการติดเชื้อ HCV การให้การรักษาแบบ combination therapy คือ ให้ pegylated IFN ร่วมกับ ribavirin จะได้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ IFN α เดี่ยวๆ องค์ประกอบสำคัญที่มีผลต่อการเลือกแนวทางในการรักษาได้แก่ การตรวจหา genotype ของเชื้อ ในปัจจุบันตัวบ่งชี้ถึงความสำเร็จในการรักษาที่ดีที่สุดก็คือ sustained virological response (SVR) ซึ่งหมายถึงการที่ไม่สามารถตรวจพบ HCV RNA ในซีรัมด้วยวิธี quantitative HCV RNA assay ที่มี lower limit of

detection ≤ 50 IU/mL ที่เวลา 24 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา

จากการศึกษาที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบัน พบว่า viral genotype และ viral load เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อประสิทธิภาพของการรักษา ผู้ป่วย genotype 1 และ 4 จะรักษายากกว่าผู้ป่วย genotype 2 และ 3^{3,4} และการลดลงของ viral load ในช่วงต้นๆของการรักษา (early viral response, EVR, หมายถึง การลดลงของ viral load อย่างน้อย 2 log scale ในช่วง 12 สัปดาห์แรกของการรักษา) จะช่วยทำนายผลการตอบสนองต่อยาในระยะต่อไปได้ ในทางกลับกัน ถ้าไม่มีการตอบสนองต่อยาในช่วงแรกของการรักษาก็จะทำให้พยากรณ์ได้ว่าผลการรักษาจะไม่ดีนัก นอกจากนี้ ปัจจัยอื่นๆอาจมีผลต่อความล้มเหลวในการรักษา เช่น เชื้อชาติ (คนผิวดำจะมีการตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่าคนคอเคเซียน) การติดเชื้อร่วมระหว่าง HCV และ HIV และผู้ติดเชื้อร่วมที่มี CD4 ต่ำ และมีระดับ HCV ในเลือดสูงมักจะตอบสนองต่อการรักษาได้ไม่ดี⁵

ดังที่ได้กล่าวแล้วในข้างต้น การใช้เทคโนโลยี pegylation จะช่วยเพิ่มคุณสมบัติทางด้าน pharmacokinetics และ pharmacodynamics ของ IFN α ให้ดียิ่งขึ้น ปัจจุบันมี pegylated IFN α สองชนิดสำหรับใช้รักษาภาวะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรัง ได้แก่ peginterferon α -2b ที่มี 12 kD linear PEG ต่ออยู่กับ IFN α -2b และอีกชนิดหนึ่งก็คือ 40 kD branched PEG ต่ออยู่กับ IFN α -2a หรือ เรียกว่า pegylated IFN α -2a (40kD)

การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) monotherapy

ในการศึกษาทางคลินิก Phase II แบบ controlled, randomized, multicenter, open-label, ascending dose⁶ เพื่อหาประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยชายและหญิงที่ไม่เป็นตับแข็งจำนวน 159 คน มีอายุระหว่าง 18-57 ปี พบว่าผู้ป่วย

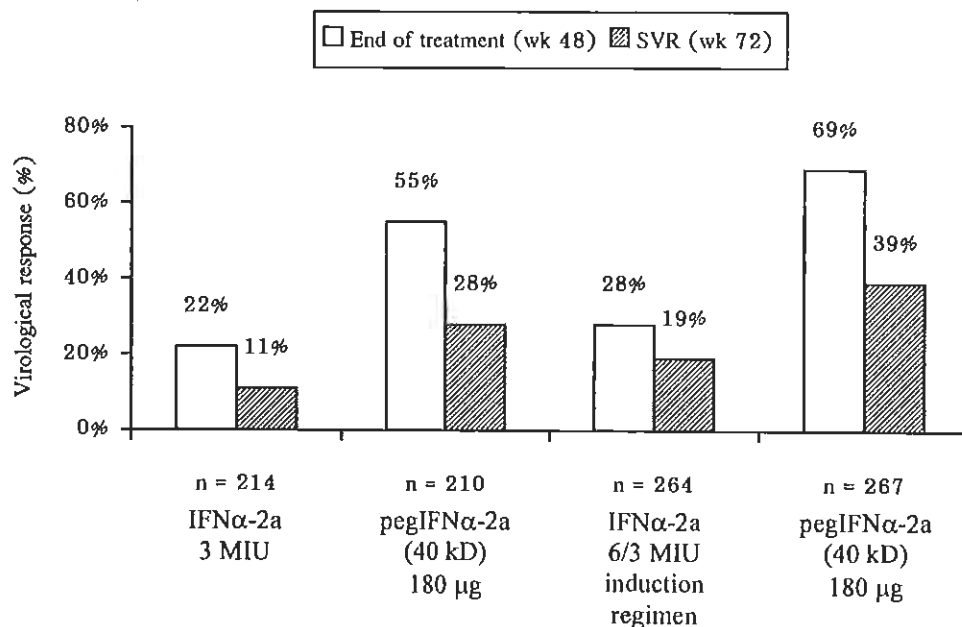
ทุกคนมี anti-HCV antibody, RNA ของ HCV และมีค่า ALT > 1.5 upperlimit of normal (ULN) เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกให้ยา conventional IFN α ในขนาด 3 MIU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 45, 90, 180 หรือ 250 μ g สัปดาห์ละครั้ง ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ และมีการติดตามผลต่อไปอีก 24 สัปดาห์ ผลปรากฏว่า pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 180 μ g สามารถให้ค่า SVR สูงที่สุด และจากการศึกษาต่อมาพบว่ายาในขนาดนี้เป็นขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังทุกประเภท ค่า SVR จะสูงถึง 36% ในผู้ที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 180 μ g เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ซึ่งมีค่า SVR สูงมากกว่า 10 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ conventional IFN α (SVR = 3%) อัตราการเพิ่มขึ้นของ SVR จะเป็นแบบขั้นบันไดตามการเพิ่มขึ้นของขนาดยา และถึงระดับ plateau ที่ขนาดยา 180 μ g สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 135 และ 90 μ g เป็นขนาดที่ยังให้ประสิทธิภาพในการรักษา

การศึกษาทางคลินิก Phase III แบบ controlled, randomized, multicenter, open-label, ascending dose ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังที่ยังไม่เคยรับการรักษา และมีหรือไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย โดยการศึกษาที่หนึ่ง⁷ มีขนาดกลุ่มตัวอย่าง 639 คน เป็นชาย 68% และ 18% มีภาวะตับแข็งหรือใกล้เข้าสู่ภาวะตับแข็ง ผู้ป่วย 66% มี HCV genotype 1 และมีค่าเฉลี่ย Knodell HAI score เท่ากับ 9 ในการศึกษานี้ได้สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยให้ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 135 μ g หรือ 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง หรือได้รับ conventional IFN α ในขนาด 3 MIU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง (standard dose) ส่วนอีกการศึกษาหนึ่ง⁸ มีอาสาสมัครผู้ป่วยจำนวน 531 คน เป็นชาย 67%

และ 13% มีภาวะตับแข็งหรือใกล้เข้าสู่ภาวะตับแข็ง ผู้ป่วย 62% มี HCV genotype 1 และมีค่าเฉลี่ย Knodell HAI score เท่ากับ 9 ในการศึกษานี้ สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยให้ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 48 สัปดาห์ (n=267) หรือได้รับ IFN α -2a 6 MIU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และหลังจากนั้นใช้ขนาดยา 3 MIU เป็นเวลา 36 สัปดาห์ (induction dose) (n=264) ผลจากการศึกษาทั้งสอง พบว่า pegylated IFN α -2a (40kD) ให้ค่า SVR สูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับ standard หรือ induction dose ของ conventional IFN α และมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยตับแข็งด้วย เมื่อสิ้นสุดการรักษาไม่สามารถตรวจพบ HCV RNA ในผู้ป่วย 55-69% ที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 180 μ g สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 48 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับ 22-28% ในผู้ป่วยที่ได้รับ standard หรือ induction dose ของ conventional IFN α ($p<0.001$) และพบ SVR ใน 28-39% ของผู้ป่วยที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) เปรียบเทียบกับ 11-19% ของผู้ป่วย

ที่ได้รับ conventional IFN α ($p<0.001$) (รูปที่ 1) ส่วนผลต่อระดับ ALT พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง SVR กับการลดลงของระดับ ALT คือ 96% ของผู้ป่วยที่มี SVR จะมีระดับ ALT ที่ไม่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์นี้ไม่คงอยู่หลังสิ้นสุดการรักษา ซึ่งการที่ผู้ป่วยบางรายมีระดับ ALT ที่เพิ่มขึ้น อาจเกิดจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ตับ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนไวรัสลดลงและสภาพตับที่ดีขึ้นจากผลการตรวจชิ้นเนื้อ (histology)⁹ นั่นคือการวัดระดับ ALT อาจไม่ใช่ตัวบ่งชี้ผลการรักษาที่ดี¹⁰

การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย genotype 1 ที่ใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 μ g^{7-8,11-12} พบว่า pegylated IFN α -2a (40kD) ทำให้เกิด SVR ในผู้ป่วย 22-28% เมื่อเปรียบเทียบกับ SVR 7% ในผู้ป่วยที่ได้รับ conventional IFN α และผลการเปรียบเทียบผู้ป่วย genotype 2 และ 3 ก็เป็นไปในทำนองเดียวกัน คือมี SVR 41-56% ในผู้ที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) และ 19-37% ในผู้ที่ได้รับ conventional IFN α -2a ($p<0.001$)



รูปที่ 1 ประสิทธิภาพของ pegylated IFN α -2a (40kD) เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional IFN α -2a⁸

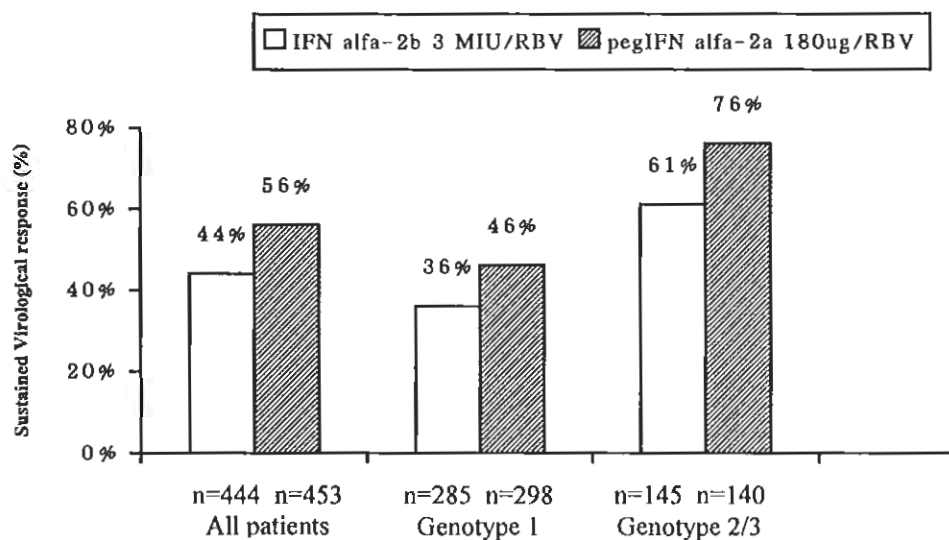
การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับยาอื่น

การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ ribavirin

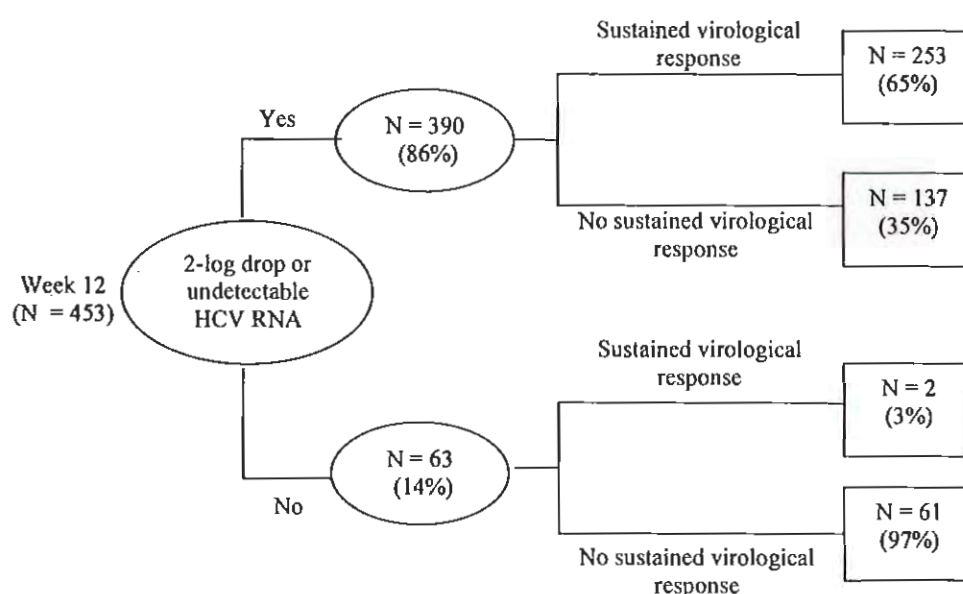
การใช้ IFN α ร่วมกับ oral ribavirin เพิ่ม SVR มากกว่าการใช้ IFN α เดี่ยวๆ pegylated IFN α มีประสิทธิภาพสูงกว่าการใช้ conventional IFN α ดังนั้นจึงมีการศึกษาใน phase II และ phase III เพื่อหาประสิทธิภาพของการใช้ pegylated IFN α ร่วมกับ ribavirin ซึ่งการศึกษาใน phase II pilot study ในผู้ป่วย 20 คน พบว่า เมื่อให้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับการให้ oral ribavirin 1,000-1,200 มก. วันละ 2 ครั้ง ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีจำนวนไวรัสลดลงถึง SVR¹³ ส่วนการศึกษาใน phase III¹⁴ เป็นแบบ head-to-head, partially blind, randomized, parallel, multicenter study มีจำนวนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,121 คน เป็นชาย 71%, มี genotype 1 65% และมีภาวะตับแข็ง 13% มีการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่งให้ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง และยาหลอกแบบรับประทาน (เป็นการรักษาแบบ monotherapy) (n=224), ผู้ป่วยกลุ่มที่สองได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับ ribavirin วันละ 1,000-1,200 มก. (combination therapy, pegylated IFN α -2a (40kD)/RBV) (n=453), และผู้ป่วยกลุ่มที่สามได้รับ conventional IFN α -2b (3 MIU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง) ร่วมกับ ribavirin วันละ 1,000-1,200 มก. (combination therapy, IFN α -2b/RBV) (n=444) ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาเป็นเวลา 48 สัปดาห์ หลังจากสิ้นสุดการให้ยาแล้ว 24 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 72 นับจากเริ่มการรักษา) จึงทำการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาโดยการตรวจหา HCV RNA (primary endpoint evaluation)

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การให้ pegylated IFN α -2a (40kD)/RBV ให้ผล SVR สูงสุด (56%) ในผู้ป่วยทั้งหมด คือได้ค่า SVR สูงกว่าค่า SVR จากการให้ IFN α -2b/RBV (44%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และได้ผล SVR ในลักษณะเช่นเดียวกันในกลุ่มผู้ป่วยที่มี genotype 1 คือ การให้ pegylated IFN α -2a (40kD)/RBV ให้ผล SVR 46% เมื่อเปรียบเทียบกับค่า SVR (36%) ในผู้ที่ได้รับ IFN α -2b/RBV ($p = 0.016$) และมีค่า SVR เป็น 76% และ 61% ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มี genotype 2 และ 3 (รูปที่ 2)¹⁴ นอกจากนี้การให้ pegylated IFN α -2a (40kD)/RBV มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ IFN α -2b/RBV ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มี baseline viral load สูง (> 2 ล้าน copies/mL หรือ $> 800,000$ IU/mL) คือมี SVR 53% เปรียบเทียบกับ 41% และในกลุ่มผู้ป่วยที่มี baseline viral load ต่ำ (≤ 2 ล้าน copies/mL หรือ $\leq 800,000$ IU/mL) คือมี SVR 62% เปรียบเทียบกับ 52%

ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการประเมินผลการรักษาคือสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา¹⁵ ซึ่งจะทำให้สามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยรายใดมีแนวโน้มที่จะประสบความสำเร็จในการรักษา จากการศึกษาข้างต้นพบว่ามี 86% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD)/RBV มี EVR (มี HCV RNA ลดลง ≥ 2 -log10 จาก baseline หรือ ตรวจไม่พบ HCV RNA) ในสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา และพบว่า 65% ของผู้ป่วยกลุ่มที่มี EVR จะเข้าสู่ SVR ในที่สุด และเกือบทั้งหมดของผู้ป่วยที่ไม่มี EVR มักจะไม่เกิด SVR แม้ว่าจะทำการรักษาอย่างต่อเนื่องก็ตาม (รูปที่ 3) นอกจากนี้ผลจากการทำ meta-analysis ของการรักษา chronic hepatitis C (CHC)¹⁶ ชี้ให้เห็นว่าการใช้ combination therapy IFN α -2a/2b ร่วมกับ ribavirin วันละ 1,000 ถึง 1,200 มก. มีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ IFN α เดี่ยวๆ ในผู้ที่เคยได้รับ IFN α แต่ไม่มีการตอบสนองในการรักษาครั้งแรก



รูปที่ 2 ประสิทธิภาพของการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ ribavirin (RBV) ในผู้ป่วย genotype 1 และ genotype 2 และ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional IFN α -2a ร่วมกับ RBV¹⁴



รูปที่ 3 การทำนาย Sustained Virological Response (SVR) ในผู้ป่วยที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) /RBV¹⁴

มีการศึกษา phase III แบบ double-blind, randomized, parallel-group, multicenter¹⁷ เพื่อทดสอบหาระยะเวลาและขนาดยา ribavirin ที่เหมาะสมในการรักษา ได้ผลสรุปว่า ผู้ป่วย geno-

type 1 ควรให้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับ ribavirin วันละ 1,000-1,200 มก. เป็นเวลา 48 สัปดาห์ จะได้ประสิทธิผลในผู้ป่วย 52% (มี SVR) ส่วนในผู้

ผู้ป่วย genoytype non-1 พบว่าขนาดยา ribavirin วันละ 800 มก หรือ 1,000-1,200 มก. ผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกัน (SVR $\approx$ 84%) จึงแนะนำว่าการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรให้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับ ribavirin วันละ 800 มก เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ซึ่งการให้ ribavirin ในขนาดต่ำเป็นการลดผลข้างเคียงของยาและลดค่าใช้จ่ายในการรักษา

การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับยาอื่น

กลุ่มของ Di Bisceglie และ Mangia¹⁸ ได้ศึกษาผลการใช้ IFN α -2a ร่วมกับยาต้านไวรัสตัว

อื่นคือ amantadine และ การใช้ร่วมกับ mycophenolate mofetil ซึ่งเป็น immunosuppressive agent เมื่อเปรียบเทียบการศึกษาทั้งสอง ในการรักษาแบบ triple therapy คือ ให้ pegylated IFN α -2a (40KD) ร่วมกับ ribavirin และ amantadine และประเมินผลหลังจากสิ้นสุดการรักษาเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ามีอัตราการตอบสนองทางชีวเคมี (คือการทำให้ค่า ALT กลับลงสู่ระดับปกติ) 63% และ 76% ส่วนการตอบสนองด้านจำนวนไวรัส (คือตรวจไม่พบ HCV RNA) มีเป็น 76% และ 65% ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การตอบสนองด้านชีวเคมีและจำนวนไวรัส ที่เวลา 24 สัปดาห์หลังการรักษาผู้ป่วย CHC¹⁸

การศึกษา	การให้การรักษา	%ผู้มี viral load >2x10 ⁶ copies/mL	การตอบสนองทางชีวเคมี (%ผู้ป่วย)	การตอบสนองด้านจำนวนไวรัส (%ผู้ป่วย)
กลุ่มของ Di Bisceglie	PegIFN α -2a + RBV + AMA	12	76	65
	PegIFN α -2a + AMA	14	53	76
	PegIFN α -2a + MYC	38	53	56
	IFN α -2a + RBV	36	78	60
กลุ่มของ Mangia	PegIFN α + RBV + AMA	53	63	76
	IFN α -2a + RBV + AMA	31	49	43
	IFN α -2a + RBV	55	53	45

หมายเหตุ: RBV = ribavirin; AMA = amantadine; MYC = mycophenolate mofetil

คุณภาพชีวิต (quality of life, QOL) ของผู้ที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD)

โดยทั่วไปผู้ป่วย CHC มักจะมีคุณภาพชีวิตลดลงเนื่องจากความเจ็บป่วย ซึ่งการใช้ IFN α ในการรักษาอาจทำให้เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์หลายประการ เช่น อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยร่างกาย มีไข้ และหุดหู่ ทำให้เกิดผลในทางลบต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วย การเข้าสังคม การทำงานและกิจกรรมต่างๆ มีการใช้ Fatigue Severity Scale and 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) เป็นเครื่องมือศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย¹⁹

โดยในการเปรียบเทียบผลจากการรักษาแบบ monotherapy ระหว่างการใช้ conventional IFN α -2a แบบ induction dose กับ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่าในสัปดาห์ที่ 2 และ 12 ของการรักษาด้วย pegylated IFN α -2a (40kD) ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าการใช้ conventional IFN α -2a อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01) และเมื่อตรวจวัดในสัปดาห์ที่ 2, 12 และ 24 พบว่า pegylated IFN α -2a (40kD) ทำให้เกิด disabling fatigue น้อยกว่า (p<0.01) อีกการ

ศึกษาหนึ่งที่รวบรวมผู้ป่วย 1441 คนเข้าร่วมใน phase III monotherapy trials ของ pegylated IFN α -2a (40kD)²⁰ พบความสัมพันธ์ระหว่าง SVR กับคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และ fatigue ในทุกหัวข้อของ SF-36 และ Fatigue Severity Scale (FSS) ส่วนการศึกษาคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับ combination therapy ในผู้ป่วย 324 คนที่เคยได้รับการรักษาด้วย IFN α แล้วเกิด relapse²⁰ โดยแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มตัวอย่างให้ได้รับ IFN α -2a ร่วมกับ placebo (monotherapy) หรือ ได้รับ IFN α -2a ร่วมกับ ribavirin ให้การรักษาเป็นเวลา 24 สัปดาห์ และติดตามผลการรักษาต่อไปอีก 24 สัปดาห์ เมื่อประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้ Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ) ซึ่งประกอบด้วย SF-36 health survey, 3 generic scale (vitality, social functioning, และ health distress), และ 2 hepatitis-specific scales พบว่า ก่อนการให้ยา ผู้ป่วยมีค่า SF-36 ต่ำลงใน 5 หมวด จากทั้งหมด 8 หมวด เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ หลังการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (มี SVR) จะมีค่า generic scale และ CHC-specific health distress scale เพิ่มขึ้น ซึ่งพอสรุปได้ว่า การรักษาที่ประสบผลสำเร็จจะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์

การใช้ IFN α -2a มักจะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการคล้ายเป็นไข้หวัด (flu-like symptoms) ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย เป็นไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และปวดตามข้อ นอกจากนี้ ยังมีอาการอื่นที่พบบ่อย คือ การลดต่ำลงของเม็ดเลือดขาว ผมร่วง นอนไม่หลับ คลื่นไส้ ท้องเสีย และผิดปกติทางจิตประสาท ซึ่งอาการทั้งหมดที่พบมักจะมี ความรุนแรงในระดับต่ำจนถึงปานกลาง ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกที่กล่าวแล้วในข้างต้น พบว่าอาการเหล่านี้พบได้ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับ conventional IFN α -2a หรือ pegylated IFN α -2a (40kD) ตารางที่

2 แสดงฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ เกิดขึ้นกับผู้ป่วย $\geq 10\%$ ในการทดลองทางคลินิก^{12,21} มีผู้ป่วยจำนวน 10% ที่ยุติการใช้ IFN α -2a หรือ pegylated IFN α -2a (40kD) เนื่องจากฤทธิ์ไม่พึงประสงค์และมีความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการ และอัตราการหยุดการรักษาในผู้ป่วยดื้อยามีค่าเท่ากับอัตราการหยุดการรักษาในผู้ป่วยทั้งหมด

Flu-like symptoms จากการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ ribavirin เกิดขึ้นน้อยกว่า การใช้ IFN α -2a ร่วมกับ ribavirin (22-43% เปรียบเทียบกับ 30-56%)¹⁸ ส่วนฤทธิ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ คลื่นไส้ ผื่นผื่นอักเสบ ผมร่วง จะมีอัตราการเกิดจากการใช้ยาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (21-54% เปรียบเทียบกับ 18-55%) การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) อาจทำให้การทำงานของไขกระดูกถูกกด ส่วน ribavirin มักทำให้เกิด hemolytic anemia เนื่องจากความผิดปกตินี้ จึงต้องปรับขนาดยาใน 24% ของผู้ป่วยที่ใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) และ 25% ของผู้ป่วยที่ใช้ RBV ตารางที่ 3 แสดงคำแนะนำการใช้ยาเมื่อเกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก²¹ ที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทย

Peginterferon α -2a มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดซีในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับแข็ง และผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งแต่ยังสามารถทำงานชดเชยได้

ขนาดยาและการบริหารยา

ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่บริเวณท้องหรือต้นขา อาจพิจารณาหยุดการรักษาหลังสัปดาห์ที่ 12 ถ้าจำนวนไวรัสไม่ลดลง

ตารางที่ 2 ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น $\geq 10\%$ ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่เข้าร่วมในการทดลองทางคลินิก

	IFN α -2a 3 MIU N= 323 (%)	IFN α -2a 6/3 MIU N= 323 (%)	pegIFN α -2a (40kD) 180 μ g, N = 604 (%)
อาการทั่วไป			
อ่อนเพลีย	147 (46)	152 (58)	309 (51)
หนาวสั่น	134 (41)	112 (43)	202 (33)
เป็นไข้	94 (29)	141 (54)	212 (35)
เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด	71 (22)	40 (15)	133 (22)
ปวด	46 (14)	27 (10)	73 (12)
ระบบทางเดินอาหาร			
คลื่นไส้	101 (31)	80 (31)	148 (25)
ท้องเสีย	44 (14)	48 (18)	103 (17)
ปวดท้อง	50 (15)	35 (13)	92 (15)
คลื่นไส้และอาเจียน	19 (6)	25 (10)	33 (5)
เมตาบอลิซึมและโภชนาการ			
เบื่ออาหาร	37 (11)	61 (23)	104 (17)
ระบบกล้ามเนื้อ เส้นเอ็นและกระดูก			
ปวดกล้ามเนื้อ	115 (36)	108 (41)	218 (36)
ปวดข้อ	87 (27)	82 (31)	162 (27)
ปวดหลัง	31 (10)	27 (10)	51 (8)
ระบบประสาท			
ปวดศีรษะ	174 (54)	165 (63)	326 (54)
นอนไม่หลับ	78 (24)	57 (22)	119 (20)
วิงเวียน	33 (10)	39 (15)	94 (16)
เสียสมาธิ	31 (10)	26 (10)	48 (8)
จิตประสาท			
ซึมเศร้า	51 (16)	57 (22)	113 (19)
หงุดหงิด	67 (21)	29 (11)	87 (14)
ผิวหนังและไตผิวหนัง			
ผดผื่น	78 (24)	92 (35)	141 (23)
ผื่นคัน	20 (6)	24 (9)	68 (11)

ตารางที่ 3 ขนาดยาที่เหมาะสมในกรณีที่เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา¹²

	ลด pegylated IFN α -2a (40kD) ให้เหลือ 135/90/45 μ g	หยุดพักการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD)	เลิกใช้ pegylated IFN α -2a (40kD)/RBV combination
Absolute neutrophil count	< 750 cells/mm ³	< 500 cells/mm ³	
Platelet count	< 50,000 cells/mm ³ >25,000 cells/mm ³		< 25,000 cells/mm ³

ตารางที่ 4 ขนาดที่แนะนำของ Peginterferon α -2a และ Ribavirin

Genotype	Peginterferon α -2a (40 kD)	Ribavirin	Duration
Genotype 1, 4	180 μ g	< 75 kg = 1000 mg	48 weeks
		$\geq$ 75 kg = 1200 mg	48 weeks
Genotype 2, 3	180 μ g	800 mg	24 weeks

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก²² ที่ได้รับอนุญาตจาก US FDA

Peginterferon α -2a เพียงตัวเดียวหรือร่วมกับ ribavirin มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดซีในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับแข็งและผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งแต่ตับสามารถทำงานชดเชยได้

ขนาดยาและการบริหารยาที่ได้รับอนุญาตจาก US FDA²²

ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่บริเวณท้องหรือต้นขา

ส่วนการใช้ peginterferon α -2a ร่วมกับ ribavirin นั้น ขนาดของยา ribavirin และระยะเวลาในการรักษาจะขึ้นกับสายพันธุ์ของไวรัสดังตารางที่ 4

การปรับขนาดยา²¹

กรณีทั่วไป: ถ้ามีอาการข้างเคียงที่รุนแรงทั้งทางด้านอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ให้ลดขนาดยาเป็น 135 μ g หรืออาจต้องลดลงถึง 90 μ g ในบางราย เมื่อสามารถควบคุมอาการข้างเคียงได้แล้วอาจพิจารณาปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น

การตรวจทางโลหิตวิทยา: ลดขนาดยาเป็น 135 μ g ถ้ามี absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า 750 cells/mm³ สำหรับผู้ป่วยที่มี ANC น้อยกว่า 500 cells/mm³ ควรหยุดพักการใช้ยาจนกว่าค่าจะกลับเพิ่มขึ้นจนมากกว่า 1,000 cells/mm³

แล้วเริ่มยาในขนาด 90 μ g และคอยตรวจระดับ neutrophil count

ควรลดขนาดยาเป็น 90 μ g ถ้ามีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 cells/mm³ และควรหยุดการรักษาถ้าจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 25,000 cells/mm³

การทำงานของตับ: ค่าที่ได้จากการตรวจการทำงานของตับอาจไม่แน่นอนในผู้ป่วย CHC อย่างไรก็ตามการใช้ IFN α หรือ pegylated IFN α -2a (40kD) อาจทำให้ระดับ ALT เพิ่มขึ้นได้ แม้ในผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา จึงควรลดขนาดยาให้เหลือ 90 μ g ถ้าระดับ ALT เพิ่มขึ้นสูงกว่าระดับปกติอย่างต่อเนื่อง ถ้าหลังจากการลดขนาดยาแล้ว ยังมีระดับ ALT สูงอยู่ หรือมีค่า bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมีหลักฐานการเกิด hepatic decompensation ควรหยุดยา

ผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะ:

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง: ไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ควรเฝ้าระวังการเกิด interferon toxicity

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง: ยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วย decompensated liver function

- ผู้สูงอายุ: ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุที่มีการทำงานของไตปกติ

ข้อควรระวัง²¹

- ทั่วไป: ผู้ป่วยควรใช้ยาภายใต้การดูแลของแพทย์ ถ้ามีอาการวิงเวียน สับสน ง่วงนอน

และอ่อนเพลีย ควรหลีกเลี่ยงการขับชีรณยนต์ หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล

- Hydration: IFN อาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ และความดันโลหิตต่ำ อาจมีความจำเป็นต้องให้ fluid replacement

- Endocrine: ยาอาจทำให้อาการของ hypothyroidism และ hyperthyroidism แย่ลง และอาจพบภาวะ hypoglycemia, hyperglycemia, และเบาหวาน จึงควรรักษามาระหว่างก่อนการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) แต่ถ้าอาการเหล่านี้เกิดหลังการใช้ยาและไม่สามารถควบคุมได้ ควรหยุดการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD)

- Renal Impairment: ในผู้ที่มี creatinine clearance ระหว่าง 20 – 40 ลิตร/นาที หลังได้รับ single dose pegylated IFN α -2a (40kD) ค่า average total apparent clearance จะลดลง 30% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ ยังไม่มีข้อมูลของการใช้ multiple dose ในผู้ที่มีค่า creatinine clearance < 50 ลิตร/นาที ดังนั้นผู้ที่มีไตทำงานผิดปกติอาจต้องปรับขนาดยาเพื่อลดอาการข้างเคียง

- หญิงมีครรภ์: ยังไม่มีการศึกษาการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ในหญิงมีครรภ์ แต่ควรคุมกำเนิดหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ และได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) จากการศึกษาใน rhesus monkey พบว่า การใช้ IFN α -2a ทำให้อัตราการแท้งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความผิดปกติในลูกลิงที่คลอดตามปกติ

- หญิงให้นมบุตร: ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับยาทางน้ำนม

- เด็ก: ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี นอกจากนี้ pegylated IFN α -2a (40kD) ในรูปยาฉีดยังมี benzyl alcohol ประกอบอยู่ด้วย ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในทารก

- ปฏิกริยาระหว่างยา: ไม่พบ pharmacokinetic interaction ระหว่าง pegylated IFN α -2a (40kD) และ ribavirin จากการทดสอบในอาสา

สมัครเพศชายสุขภาพดี พบว่าการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 μ g สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ไม่มีผลต่อ pharmacokinetic profiles ของ tolbutamide (CYP 2C9), mephénytoin (CYP 2C19), debrisoquine (CYP 2D6) และ dapsone (CYP 3A4) แต่ pegylated IFN α -2a (40kD) มีฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P450 1A2 เล็กน้อย เนื่องจากทำให้ AUC ของ theophylline เพิ่มขึ้น 25% ดังนั้นจึงอาจต้องปรับขนาดยาของ theophylline การเกิดปฏิกิริยากับ sho-saiko-to (รู้จักกันในชื่อ Xiao-Chai-Hu) ซึ่งเป็นสมุนไพรจีน อาจทำให้เกิดความผิดปกติที่ปอด ดังนั้นจึงไม่ควรใช้สมุนไพรนี้ร่วมกับ IFN

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ควรตรวจค่าทางโลหิตวิทยาและค่าชีวเคมีของผู้ป่วยก่อนทำการรักษา ตรวจค่าทางโลหิตวิทยาในสัปดาห์ที่ 2 และตรวจค่าทางชีวเคมีในสัปดาห์ที่ 4 หลังเริ่มการรักษา ผู้ที่จะได้รับการรักษามีค่าต่างๆต่อไปนี้

- เกล็ดเลือด $\geq 90,000$ cells/mm³ (75,000 cells/mm³ ในผู้ป่วยตับแข็ง หรือกำลังจะเป็นตับแข็ง)

- Absolute neutrophil count (ANC) $> 1,500$ cells/mm³

- Serum creatinine concentration $< 1.5 \times$ upper limit of normal

- TSH และ T₄ อยู่ในระดับปกติ หรือควบคุมได้

รูปแบบยาเตรียมและการเก็บรักษา²¹

PEGASYS[®] (pegylated IFN α -2a (40 kD) ขนาด 180 μ g/0.5 mL บรรจุอยู่ในขวดยาฉีดที่อยู่ในลักษณะพร้อมฉีด สำหรับใช้ครั้งเดียว ควรเก็บยาไว้ที่อุณหภูมิ 2°–8 °C และป้องกันจากแสง อย่าแช่แข็งหรือเขย่า และใช้ยาก่อนวันหมดอายุ

เอกสารอ้างอิง

1. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์. Pegylated Interferon ใน: นงลักษณ์ สุวาณิชยศิลป์, บรรณาธิการ. ความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยาของ Cytokines, Interferons, ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน ยารักษาข้ออักเสบ ยาลดไขมันในเลือด ยาต้านแบคทีเรีย ยาต้านชัก Endothelin Antagonists. กรุงเทพฯ: บริษัทนิวไทยมิตรการพิมพ์(1996) จำกัด, 2545: 19-33.
- 2.. NIH statement on management of hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements 2002; 19:1-46.
3. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. Hepatology 2002; 36:S121-7.
4. Chander G, Sulkowski S, Jenckes MW, et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. Hepatology 2002; 36:S135-44.
5. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, Reichard O, Uhnoo I, Weiland O. Chronic hepatitis C: updated Swedish consensus. Scand J Infect Dis 2003; 35:445-51.
6. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kD) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 33:433-8.
7. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, et al. Evaluation of two doses of peg-interferon alfa-2a (40KD) for the treatment of chronic hepatitis C (CHC). Abstract, 41st ICAAC, Chicago, Illinois, USA, 16-19 December, 2001.
8. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000; 343:1666-72.
9. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000; 343:1673-80.
10. Collier JD, Adams PA, Feinman V, et al. Long term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha. Can J Gastroenterol 2000; 14 Suppl B:77B-80B.
11. Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): a review of its use in the management of chronic hepatitis C. Drugs 2001; 61:2263-88.
12. PEGASYS Monograph: monotherapy and combination therapy with ribavirin. 2002.
13. Sulkowski M, Reindollar R, Thomas DL, Brinkley-Laughton S, Hudson M, Yu J. Peginterferon-alpha-2a (40kD) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a phase II open-label study. BioDrugs 2002; 16:105-9.
14. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347:975-82.
15. Zeuzem S, Heathcote EJ, Shiffman ML, et al. Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. J Hepatol 2003; 39:106-11.
16. Cummings KJ, Lee SM, West ES, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285:193-9.
17. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. Ann Intern Med 2004;140:346-355
18. Keating GM, Curran MP. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. Drugs 2003; 63:701-30.
19. Rasenack J, Zeuzem S, Feinman SV, et al. Peginterferon alpha-2a (40kD) [Pegasys] improves HR-QOL outcomes compared with unmodified interferon alpha-2a [Roferon-A]: in patients with chronic hepatitis C. Pharmacoeconomics 2003; 21:341-9.
20. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. Hepatology 2002; 35:704-8.
21. PEGASYS: Product monograph. 2003.
22. PEGASYS: USA Product monograph. 2003.