



โซฟอสบูเวียร์: ข้อมูลปัจจุบันในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

กรณัฏฐ์รัตน์ ทิวณอม

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

ติดต่อผู้พิมพ์: tewthanom_k@su.ac.th

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้เภสัชกรทราบคุณสมบัติของโซฟอสบูเวียร์และการนำไปใช้โดยอาศัยข้อมูลปัจจุบัน
2. เพื่อให้เภสัชกรสามารถนำข้อมูลประยุกต์ใช้ในการพิจารณาความเหมาะสมของการใช้โซฟอสบูเวียร์ในผู้ป่วยแต่ละราย

รหัส: 1006-1-000-002-06-2560

จำนวนหน่วยกิต: 2.50

วันที่รับรอง: 15 มิถุนายน 2560

วันที่หมดอายุ: 14 มิถุนายน 2561

บทคัดย่อ

โซฟอสบูเวียร์เป็นยาต้านไวรัสตับอักเสบบีซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในการใช้รักษาภาวะตับอักเสบบีเรื้อรังจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยใช้ร่วมกับยาขนานอื่นที่เป็นการรักษามาตรฐาน คือ อินเตอร์เฟอรอนและโรบาเวริน และการใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสกลุ่มใหม่ที่ไม่ใช่อินเตอร์เฟอรอน จากคุณสมบัติยาที่มีโครงสร้างเป็น nucleotide analog ยับยั้ง HCV NS5B polymerase ทำให้การแบ่งตัวของไวรัสยุติลงและไม่มีการเพิ่มจำนวน ยาถูกดูดซึมได้เร็วโดยยาที่ดูดซึมจะเปลี่ยนเป็นเมแทบอลิต์ คือ GS-331007 ยามีค่าครึ่งชีวิต 0.4 ชั่วโมง ส่วนเมแทบอลิต์มีค่าครึ่งชีวิต 27 ชั่วโมง กระบวนการขจัดยาคือ ยาจะเปลี่ยนเป็นเมแทบอลิต์และขจัดออกทางไตเป็นหลัก (เมแทบอลิต์ขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 78) ไม่ต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับหรือไตบกพร่องน้อยถึงปานกลาง แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องรุนแรง จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา ทำให้ยืนยันถึงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะตับอักเสบบีจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ทั้งการใช้ร่วมกับยาที่เป็นการรักษามาตรฐาน และการใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสกลุ่มใหม่ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการอ่อนแรง และส่วนใหญ่จะเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาในสูตรที่ใช้ร่วมกัน อัตราการดื้อยาของยาโซฟอสบูเวียร์พบน้อยเพราะตำแหน่งเป้าหมายของยาจะเป็นส่วนที่ไวรัสค่อนข้างเปลี่ยนแปลงยาก เมื่อพิจารณาต้านอันตรายของยา เนื่องจากโซฟอสบูเวียร์เป็นสารที่จับกับ P-glycoprotein (P-gp) และ breast cancer resistance protein (BCRP) ดังนั้นยาที่กระตุ้นการทำงานของ P-gp ในลำไส้ (เช่น ไรแฟมพิซิน หรือ St. John's wort) อาจลดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดได้ ทำให้ลดผลการรักษา

เนื่องจากปริมาณยาในร่างกายน้อย ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้รับประทานร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวจากข้อมูลคุณสมบัติของยาและการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาจะเห็นว่า ยาโซฟอสบูเวียร์เป็นยาที่น่าสนใจที่จะใช้เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคตับอักเสบจากไวรัสซี โดยสามารถใช้ร่วมกับยาดั้งเดิมคืออินเตอร์เฟอรอนและไรบาไวรินหรือสามารถใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสรุ่นใหม่กรณีที่ไม่สามารถใช้สูตรยาอินเตอร์เฟอรอนและยาไรบาไวริน นับเป็นการเพิ่มโอกาสการรักษาให้ผู้ป่วยโรคนี้ให้มีทางเลือกอื่นมากขึ้น

คำสำคัญ: โซฟอสบูเวียร์, ไวรัสตับอักเสบซี, การรักษา, โรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

SOFOSBUVIR: CURRENT INFORMATION FOR CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT

Karunrat Tewthanom

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

Corresponding author: tewthanom_k@su.ac.th

ABSTRACT

Sofosbuvir, an anti-hepatitis C virus medication that approved from FDA in treatment chronic hepatitis C infection by combination with standard medication therapy; interferon and ribavirin, and combination with new non-interferon based anti-viral regimens. According to drugs' properties, it is nucleotide analog that inhibits HCV NS5B polymerase then terminate the virus replication and no viral assembly. The drug is rapid absorbed and turn to be a metabolite; GS-331007. The drug's half-life is 0.4 h, while the metabolite has half-life 27 h. The elimination is metabolism to active metabolite and excretion via kidney (the metabolite is excreted by kidney 78%). The dose adjustment is unnecessary in mild to moderate kidney and liver diseases but none of study in severe kidney and liver diseases population. Several studies confirmed efficacy in treatment of chronic hepatitis C virus infection, both concomitant with standard regimens or combination with non-interferon based regimens. The most common adverse effect is fatigue and usually come from combination drugs that use in standard regimens. Focus on adverse effects, the most adverse drug reaction is fatigue and usually comes from the combination drugs in treatment regimens. The resistance rate found low because the drug target is the invariable part of virus component. Consider for interaction issue, according to affinity in binding to P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), drugs that can activate P-gp in gastrointestinal tracts (example; Rifampicin or St. John's wort) may decrease Sofosbuvir concentration in blood. Leading, treatment failure due to small amount of drug is in the body. Therefore, it is not recommended to administration Sofosbuvir with drugs that can activate P-gp. From the drug properties and information of previous clinical studies found that Sofosbuvir is an interesting drug to use as an alternative in treatment chronic hepatitis C infection. It can be able to use in combination with standard regimens (interferon and ribavirin) or use with non-interferon based regimens in case of interferon intolerance. These strategies give more alternative therapeutic options to the patients.

Keywords: Sofosbuvir, hepaptitis C virus, treatment, chronic hepatitis C infection

บทนำ

ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดโรคไวรัสตับอักเสบบีมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ไวรัสดังกล่าวทำให้เกิดทั้งอาการตับอักเสบบีเฉียบพลันและเรื้อรัง ส่วนใหญ่เมื่อติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะไม่มีอาการประมาณร้อยละ 15-45 ของผู้ที่ติดเชื้อสามารถกำจัดเชื้อออกไปได้เองภายใน 6 เดือนโดยไม่ต้องรับการรักษา อีกร้อยละ 55-85 จะกลายเป็นโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ภายในเวลา 20 ปี¹ ซึ่งจากการประมาณตัวเลขพบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นกว่า 15 ปีก่อน เป็นร้อยละ 2.8 หมายความว่า ประชากรมากกว่า 185 ล้านคนจะติดเชื้อนี้² และข้อมูลจากกรมควบคุมโรคติดต่อของประเทศไทยสหรัฐอเมริกาได้ให้ค่าประมาณว่าประชากร 170 ล้านคนที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง) ข้อมูลในปี พ.ศ. 2553 พบว่าประชากรเกือบ 500,000 รายเสียชีวิตจากโรคตับที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากข้อมูลระบาดวิทยาในแต่ละประเทศพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะน้อยกว่าร้อยละ 2 ในประเทศที่พัฒนาแล้วรวมถึงสหรัฐอเมริกา และมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในหลาย ๆ ประเทศ เช่น ละตินอเมริกา ยุโรปและรัสเซีย ส่วนในประเทศแถบแอฟริกา ตะวันออกกลาง เอเชียใต้ อุตสาหกรรมค่อนข้างสูงถึงประมาณร้อยละ 10 (ในประเทศอียิปต์)³ ในปีพ.ศ. 2557 ข้อมูลจากกรมควบคุมโรคติดต่อของประเทศไทยอเมริการายงานว่า ประชากร 2,194 ราย ป่วยเป็นโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันและอัตราอุบัติการณ์เท่ากับ 0.7 รายต่อประชากร 100,000 ราย ซึ่งเพิ่มขึ้นจากปี 2553-2555 หลังจากมีการปรับข้อมูลจากการรายงานที่น้อยเกินจริงหรือไม่รายงานพบว่ามีประชากร 30,500 ราย ป่วยเป็นไวรัสตับอักเสบบีชนิดเฉียบพลันในปี 2557 (โดยไม่ทราบข้อมูลจากรัฐอลาสก้า อริโซนา คอนเนคติกัต เดลาแวร์ ดาบลิในรัฐโคลัมเบีย ฮาวาย ไอโอวา มิสซิสซิปปี นิวแฮมป์เชียร์ โรดไอแลนด์ และ ไวโอมิง) และประชากร 130-150 ล้าน

รายมีภาวะโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังซึ่งสามารถกลายเป็นตับแข็งหรือมะเร็งตับได้¹ สำหรับในประเทศไทย จากการศึกษาวิจัยพบว่าไวรัสตับอักเสบบีมีสายพันธุ์ต่างๆที่มีความหลากหลาย ในทั่วโลกมีทั้งหมด 7 สายพันธุ์ในประเทศไทยมี 3 สายพันธุ์ คือ สายพันธุ์ 1, 3, 6 ซึ่งในการรักษานั้นจะยากง่ายต่างกัน ในงานวิจัยพบว่าในประเทศไทยมีจำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณ 2 % ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่ทราบว่าเป็นโรคนี้นี้เนื่องจากไม่มีการแสดงอาการออกมาชัดเจน⁴

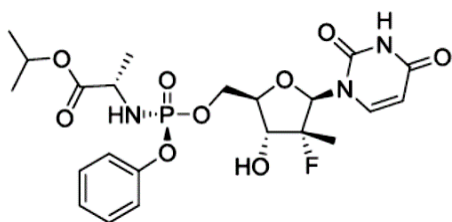
จากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นได้ว่าโรคไวรัสตับอักเสบบีเป็นโรคที่ต้องให้ความสนใจและดูแลผู้ป่วยที่เป็นโรคดังกล่าวเนื่องจากไวรัสนี้มีหลายสายพันธุ์และการรักษาในแต่ละสายพันธุ์มีการรักษาอย่างง่ายแตกต่างกันไปยาที่มีอยู่ในปัจจุบันบางครั้งมีผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้หรือมีประสิทธิภาพน้อยในการรักษาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในบางสายพันธุ์ ยาโซฟอสบูเวียร์จึงเป็นหนึ่งทางเลือกที่จะนำมาใช้ร่วมกับยาที่มีอยู่แล้วในปัจจุบัน

รู้จัก โซฟอสบูเวียร์

เนื่องจากยาดังกล่าวมีแนวโน้มนำมาใช้มากขึ้นในอนาคต เราจึงควรรู้จัก หรือทราบคุณสมบัติของยาโดยในบทความนี้จะบรรยายถึงโซฟอสบูเวียร์ในประเด็นต่อไปนี้

คุณสมบัติทั่วไป⁵

โซฟอสบูเวียร์ เป็นยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleotide analog ยับยั้ง HCV NS5B polymerase. มีชื่อทางเคมีว่า (S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl) methoxy)-(phenoxy) phosphorylamino) propanoate สูตรโมเลกุล $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ มวลโมเลกุล 529.45 มีสูตรโครงสร้าง ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของยาโซฟอสบูเวียร์⁵

คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมี (Physico-chemical properties)

โซฟอสบูเวียร์มีลักษณะผลึกสีขาวหรือเกือบขาว มีค่าการละลายมากกว่า 2 มก./มล. ที่ pH ช่วง 2-7.7 อุณหภูมิ 37°C เมื่อยา 1 เม็ดประกอบด้วยโซฟอสบูเวียร์ 400 มก.

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological properties)⁶

ยามีโครงสร้างเป็น nucleotide ที่จะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น uridine analogue triphosphate ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ (active metabolite) ยับยั้ง HCV NS5B RNA-dependent polymerase ทำให้ไวรัสตับอักเสบบีไม่สามารถแบ่งตัวได้ (รูปที่ 2)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics properties)^{6,7}

การดูดซึม (Absorption)

Peak plasma time: 0.5-2 ชม.; 2-4 ชม. (metabolite GS-331007)

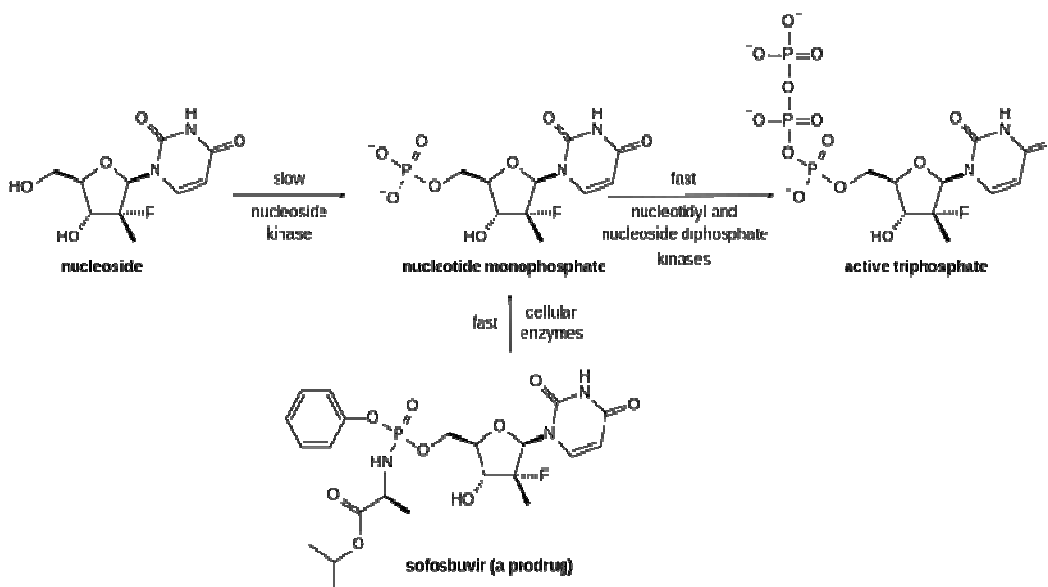
ค่า area under curve plasma concentration vs time; AUC

เมื่อให้รวมกันกับยาไรบาเวอริล (อาจจะให้หรือไม่ให้ เพคอินเตอร์เฟอรอนรวมด้วย): 969 นก.·ชม./มล.; 6790 นก.·ชม./มล. (metabolite GS-331007)

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีสุขภาพดีที่ได้รับโซฟอสบูเวียร์ (N= 272) พบว่า AUC₀₋₂₄ จะมากกว่าในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 60 และ AUC₀₋₂₄ ของ GS-331007 จะต่ำกว่าในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 39 ซึ่งค่า AUC จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดยาในช่วง 200-1200 มก.

ผลต่ออาหาร

เมื่อเปรียบเทียบกับสถานะท้องว่าง การรับประทาน โซฟอสบูเวียร์ครั้งเดียวพร้อมอาหารไขมันสูง ไม่พบว่ามีผลต่อค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (C_{max}) หรือ AUC_{0-inf}



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของโซฟอสบูเวียร์⁶

และไม่มีผลต่อ GS-331007 ดังนั้นจึงสามารถที่จะรับประทานร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

การกระจายยา (Distribution)

Plasma protein binding: 61-65%; metabolite GS-331007 มีค่า protein binding ต่ำ

การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)

ตับ (Liver)

เป็น substrate ของ P-gp transporter และ breast cancer resistance protein (เฉพาะโซฟอสบูเวียร์)

การกำจัดยา (Elimination)

Excretion: ปัสสาวะ (78% metabolite GS-331007; 3.5% โซฟอสบูเวียร์)

Half-life: 0.4 ชม. (โซฟอสบูเวียร์); 27 ชม. (metabolite GS-331007)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรพิเศษ^{6,7}

เชื้อชาติ

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกระหว่างเชื้อชาติและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของโซฟอสบูเวียร์และ GS-331007

เพศ

ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของโซฟอสบูเวียร์และ GS-331007

ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่พบการค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของโซฟอสบูเวียร์ในเด็ก

ผู้ป่วยสูงอายุ

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีพบว่าในช่วงอายุ (19-75 ปี) อายุไม่มี

ความสัมพันธ์กับค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของโซฟอสบูเวียร์และ GS-331007

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

เภสัชจลนศาสตร์ของโซฟอสบูเวียร์ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นตับอักเสบบี แต่มีการทำงานของไตต่างกัน ดังนั้น การทำงานของไตลดลงเล็กน้อย (eGFR อยู่ระหว่าง 50 ถึงน้อยกว่า 80 มล./นาที่/1.73 ม.²) ปานกลาง (eGFR ระหว่าง 30 ถึงน้อยกว่า 50 มล./นาที่/1.73 ม.²), การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ม.²) และผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย end stage renal disease (ESRD) ที่ต้องทำการฟอกไต (hemodialysis) ที่ได้รับโซฟอสบูเวียร์ 400 มก. ครั้งเดียว เปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตปกติ (eGFR มากกว่า 80 มล./นาที่/1.73 ม.²), ค่า AUC_{0-inf} ของ โซฟอสบูเวียร์ ในผู้ป่วยไตบกพร่อง น้อย ปานกลาง และรุนแรง มีค่าสูงกว่าผู้ที่ไตปกติเท่ากับ 61% , 107% และ 171% ขณะที่ AUC_{0-inf} ของ GS-331007 เท่ากับ 55%, 88% และ 451% ตามลำดับ ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไตทำงานปกติค่า AUC_{0-inf} ของโซฟอสบูเวียร์และ GS-331007 มีค่ามากกว่าผู้ที่ไตทำงานปกติเท่ากับ 28% และ 1280% เมื่อได้โซฟอสบูเวียร์ 1 ชั่วโมงก่อนทำ hemodialysis ขณะที่เมื่อได้รับโซฟอสบูเวียร์ 1 ชั่วโมงหลัง hemodialysis มีค่าสูงกว่า 60% และ 2070% ตามลำดับ การทำ hemodialysis 4 ชั่วโมงจะกำจัดยาได้ประมาณร้อยละ 18 ของขนาดยาที่ได้รับ ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ซึ่งยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยานี้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรงหรือต้องทำการฟอกไต จึงไม่มีขนาดยาที่แนะนำให้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรงหรือไตวาย

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ของโซฟอสบู

เวียร์ ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับอักเสบซีที่มีภาวะการทำงานของตับรุนแรงปานกลางถึงมาก Child-Pugh Class B and C) โดยให้รับประทานยาขนาด 400 มก. เป็นเวลา 7 วัน เปรียบเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของตับปกติ ผลการศึกษาพบว่า AUC_{0-24} ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลางจะมีค่ามากกว่าร้อยละ 126 และผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรงจะมีค่า AUC_{0-24} ร้อยละ 143 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ สำหรับ AUC_{0-24} ของเมแทบอลิต์ GS-331007 จะมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติร้อยละ 18 และร้อยละ 9 ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลางและรุนแรงตามลำดับ ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เป็นตับอักเสบซึ่งชี้ว่าภาวะตับแข็งไม่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อการได้รับโซฟอสบูเวียร์ และ GS-331007 ไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรงน้อย ปานกลาง หรือรุนแรงมาก

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics properties)^{6,8}

ฤทธิ์ต้านไวรัส⁸

ยามีโครงสร้างคล้าย uridine (uridine nucleotide analogue) ฤทธิ์ต้านไวรัสจะมาจากการยับยั้ง NS5B RNA polymerase enzyme. ซึ่งจำเป็นต่อการแบ่งตัวของไวรัส เนื่องจากใช้ในการสังเคราะห์ RNA สายบวก (positive-strand genomic RNA) และสายลบ (negative strand RNA) ยาโซฟอสบูเวียร์จะเร่งให้สารธรรมชาติที่เป็น substrate ของ NS5B polymerase ให้เข้าไปใน RNA ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างสาย RNA

ผลของโซฟอสบูเวียร์ต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจ⁵

ผลของโซฟอสบูเวียร์ขนาด 400 และ 1200 มก. (3 เท่าของขนาดที่แนะนำ) ต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ช่วง QT ได้ศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 59 ราย รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ randomized, single-dose, placebo- and active-controlled (โมซิฟลอกซาซิน 400 มก.), four period

crossover ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยาโซฟอสบูเวียร์ในขนาดที่สูง (1200 มก.) ไม่มีผลทำให้คลื่น ไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวนานขึ้นหรือก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิก

การศึกษาถึงประสิทธิภาพ⁹

ในการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาโซฟอสบูเวียร์มีการศึกษาทางคลินิก (clinical trial) สำคัญ ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้โซฟอสบูเวียร์ร่วมกับยาต้านไวรัสใหม่ ๆ ที่ไม่ใช่อินเตอร์เฟอรอนซึ่งสรุปในตารางที่ 2

การนำไปใช้ทางคลินิก^{9,11}

ข้อบ่งใช้: ใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง คำแนะนำในการใช้ยาเป็นดังตารางที่ 3

ขนาดยา^{7,9,11}

ขนาดยาที่แนะนำคือ 400 มก. 1 เม็ด รับประทานพร้อมอาหาร วันละ 1 ครั้ง ซึ่งยานี้ควรใช้กับยาอื่น ๆ ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้เป็นยารักษาเพียงตัวเดียว ซึ่งสูตรที่แนะนำได้แสดงในตารางที่ 2 และ ตารางที่ 3

สำหรับรักษาโรคตับอักเสบซีเรื้อรังจะใช้เป็นยาร่วมในขนานยารักษาไวรัสในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีหรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบซี มีคำแนะนำขนาดยาที่แบ่งตามจีโนไทป์ของไวรัสดังนี้

จีโนไทป์ 1 หรือ 4: รับประทานขนาด 400 มก. ร่วมกับ ไรบาเวรีน และเพคอินเตอร์เฟอรอนแอลฟา เป็นเวลา 12 สัปดาห์

จีโนไทป์ 1 ที่ไม่สามารถใช้หรือทนต่อผลไม่พึงประสงค์ของเพคอินเตอร์เฟอรอน: รับประทานขนาด 400 มก. ร่วมกับไรบาเวรีน เป็นเวลา 24 สัปดาห์

จีโนไทป์ 2: รับประทานขนาด 400 มก. ร่วมกับไรบาเวรีน เป็นเวลา 12 สัปดาห์

จีโนไทป์ 3: รับประทานขนาด 400 มก. ร่วมกับไรบาเวรีน เป็นเวลา 24 สัปดาห์

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาที่สำคัญในการศึกษาประสิทธิภาพของยาโซฟอสบูเวียร์⁹

ชื่อการศึกษาและรายละเอียด	ยาที่ศึกษา	ผลทางคลินิก+
<i>NEUTRINO</i>		
รูปแบบการศึกษาเป็น Single arm, Open label ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ยามาก่อน จีโนไทป์ 1,4,5,6*	โซฟอสบูเวียร์ร่วมกับเพคอินเตอร์เฟอรอนและโรบาไวริน (12 สัปดาห์)	Over all 90% (295/327) Liver Cirrhosis 80%
<i>FISSION</i>		
รูปแบบการศึกษาเป็น Non-inferior\randomized Open label ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ยามาก่อน จีโนไทป์ 2,3*	โซฟอสบูเวียร์ร่วมกับโรบาไวริน (12 สัปดาห์)	Over all 67% (170/253) Liver Cirrhosis 47% Genotype 2 97% Genotype 3 56%
	เพคอินเตอร์เฟอรอนร่วมกับโรบาไวริน (12 สัปดาห์)	Over all 67% (162/243) Liver Cirrhosis 38% Genotype 2 78% Genotype 3 63%
<i>POSITRON</i>		
รูปแบบการศึกษาเป็น randomized placebo controlled ในผู้ป่วยจีโนไทป์ 2,3 ที่ไม่ทนต่อการใช้หรือปฏิเสธการใช้อินเตอร์เฟอรอนหรือมีภาวะเจ็บป่วยที่เป็นข้อห้ามใช้*	โซฟอสบูเวียร์ร่วมกับโรบาไวริน (12 สัปดาห์)	Over all 78% (161/207) Genotype 2 93% Genotype2/Liver Cirrhosis 94% Genotype 3 61% Genotype 3/Liver Cirrhosis 21%
	ยาหลอก	Over all 0%
<i>FUSSION</i>		
รูปแบบการศึกษาเป็น randomized actively controlled ในผู้ป่วยจีโนไทป์ 2,3 ที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่ออินเตอร์เฟอรอน**	โซฟอสบูเวียร์ร่วมกับโรบาไวริน (12 สัปดาห์) ยาหลอก (4 สัปดาห์)	Over all 50% (50/100) Genotype 2 86% Genotype2/Liver Cirrhosis 60% Genotype 3 30% Genotype 3/Liver Cirrhosis 19%
	โซฟอสบูเวียร์ร่วมกับโรบาไวริน (16 สัปดาห์)	Over all 73% (69/95) Genotype 2 94% Genotype2/Liver Cirrhosis 78% Genotype 3 62% Genotype 3/Liver Cirrhosis 61%

+ วัดโดยการตรวจไม่พบ RNA ของไวรัสใน 12 สัปดาห์ของการรักษา

* ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 21 มี Liver Cirrhosis

** ร้อยละ 35 มี Liver Cirrhosis

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาที่สำคัญในการศึกษาประสิทธิภาพของยาโซฟอสบูเวียร์ในการใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสกลุ่มที่ไม่ใช่อินเตอร์เฟอรอน¹⁰

การศึกษา	ION-Trial			COSMOS cohort 1, 2			SOF and DCV		
ยาที่ใช้	ION-1 SOF/LDV ± RBV	ION-2 SOF/LDV ± RBV	ION-3 SOF/LDV ± RBV	Cohort 1 SOF+ SMV + RBV	Cohort 1 SOF+ SMV	Cohort 2 SOF+ SMV + RBV	Cohort 2 SOF + SMV	SOF + DCV	SOF+ DCV+ RBV
จำนวนผู้ป่วย	431	440	647	51	29	57	30	21	20
ระยะเวลาการรักษา (สัปดาห์)	12	12 or 24	8 or 12	12 or 24	12 or 24	12 or 24	12 or 24	24	24
SVR12	97%–98%	94%–99%	93%–95%	79%–96%	93%–94%	93%	93%–100%	100%	95%
Breakthrough	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Relapse	-	-	1	1	1	2	1	0	0
Serious AE	0	0	0	0	0	3	1	0	1 (5%)
อาการไม่พึง ประสงค์ที่ทำให้ ต้องหยุดยา	0	0	0	1	1	0	1	0	0

หมายเหตุ AE = adverse event; DCV = daclatasvir; LDV = ledipasvir; RBV = ribavirin; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir; SVR = sustained virologic response

ตารางที่ 3 การใช้ยาโซฟอสบูเวียร์และระยะเวลาการรักษา^{9,11}

กลุ่มผู้ป่วย	ยาที่รักษา	ระยะเวลาการรักษา
ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จีโนไทป์ 1, 4, 5 หรือ 6	โซฟอสบูเวียร์+โอบาเวริน+เพคอินเตอร์ เฟอรอนแอลฟา	12 สัปดาห์* **
	โซฟอสบูเวียร์+โอบาเวริน เฉพาะผู้ป่วยที่ ไม่สามารถใช้หรือไม่ทนต่อเพคอินเตอร์ เฟอรอนแอลฟา	24 สัปดาห์
ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จีโนไทป์ 2	โซฟอสบูเวียร์+โอบาเวริน	12 สัปดาห์**
ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จีโนไทป์ 3	โซฟอสบูเวียร์+โอบาเวริน+เพคอินเตอร์ เฟอรอนแอลฟา	12 สัปดาห์**
	โซฟอสบูเวียร์+โอบาเวริน	24 สัปดาห์
ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ที่กำลังรอการปลูกถ่ายตับ	โซฟอสบูเวียร์+โอบาเวริน	จนกว่าจะได้รับการปลูกถ่ายตับ

* กรณีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจีโนไทป์ 1 ยังไม่มีข้อมูลของการใช้โซฟอสบูเวียร์ร่วมกับโอบาเวรินและอินเตอร์เฟอรอนแอลฟา

** ระยะเวลาการรักษาอาจจะสามารถยืดหยุ่นได้ตั้งแต่ 12-24 สัปดาห์ขึ้นกับปัจจัยอื่นๆ เช่น ภาวะตับแข็ง ปริมาณไวรัสที่สูง ผิดค่า หรือการไม่ตอบสนองต่ออินเตอร์เฟอรอนและโอบาเวริน

กรณีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับและรอการปลูกถ่ายตับเพื่อ ป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดซีภายหลังปลูก ถ่ายตับ

ขนาดยา 400 มก. ต่อวัน รับประทานร่วมกับโอบาเวริน นาน 48 สัปดาห์ หรือจนกว่าจะมีการปลูกถ่ายตับ

ขนาดของโอบาเวรินที่ใช้รับประทานร่วมกับโซฟอสบูเวียร์ (จีโนไทป์ 1, 2, 3 และ 4) โดยรับประทานพร้อมอาหาร

<75 กก: 500 มก. รับประทานวันละสองครั้ง

≥75 กก: 600 มก. รับประทานวันละสองครั้ง

ผู้ป่วยไตทำงานบกพร่อง (CrCl≤50 มล./นาที)

● จีโนไทป์ 1 และ 4 อาการไม่พึงประสงค์มักจะเกิดจากเพคอินเตอร์เฟอรอน แอลฟาและ/หรือโอบาเวริน ควรลดขนาดหรือหยุดยาทั้งสอง

กรณีให้เพคอินเตอร์เฟอรอนร่วมกับยาโซฟอสบูเวียร์

- ขนาดของเพคอินเตอร์เฟอรอน แอลฟา 2 เอ: 180 มก. ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง

- ขนาดของเพคอินเตอร์เฟอรอน แอลฟา 2 บี: 1.5 มก./กก./สัปดาห์ ฉีดใต้ผิวหนัง ไม่เกิน 150 มก. ต่อสัปดาห์

กรณีของโซฟอสบูเวียร์ไม่แนะนำให้มีการลดขนาดยา และหากมีการหยุดยาที่ให้ร่วมกับโซฟอสบูเวียร์ ก็ควรหยุดใช้ด้วย

- จีโนไทป์ 2 และ 3

อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงมักจะเกิดจากโรคไวรัสตับอักเสบ B หรือ C หรือโรคไตเรื้อรัง โดยควรปรับขนาดยาหรือหยุดยาโรคไวรัสตับอักเสบ B โดยดูจากระดับฮีโมโกลบินดังนี้

- หากระดับน้อยกว่า 10 กรัม/ดล. โดยผู้ป่วยไม่มีโรคหัวใจ ให้ลดขนาดโรคไวรัสตับอักเสบ B เป็น 600 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร หากระดับน้อยกว่า 8.5 กรัม/ดล. ให้หยุดโรคไวรัสตับอักเสบ B

- กรณีที่เป็นโรคหัวใจและระดับฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 12 กรัม/ดล. ในระหว่างระยะ 4 สัปดาห์ ให้ลดขนาดโรคไวรัสตับอักเสบ B เป็น 600 มก.ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร

- กรณีที่เป็นโรคหัวใจและระดับฮีโมโกลบิน น้อยกว่า 12 กรัม/ดล. ทั้งที่รับประทานขนาดที่ลดลงแล้ว ในระหว่างระยะ 4 สัปดาห์ ให้หยุดยา

หลังจากหยุดยาแล้วสามารถเริ่มขนาดยาโรคไวรัสตับอักเสบ B 600 มก. แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง และเพิ่มเป็น 800 มก. แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ไม่แนะนำให้เพิ่มไปถึง 1000 หรือ 1200 มก. ต่อวัน

ผลข้างเคียง/อาการไม่พึงประสงค์^{6,10}

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3 พบอาการไม่พึงประสงค์พบบ่อยได้ดังตารางที่ 4 และตัวอย่างผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 แสดงดังตารางที่ 5

การดื้อยา¹⁰

ยาที่ยับยั้ง NS5B RNA polymerase enzyme สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ nucleos(t)ide analog inhibitors ซึ่งยาโซฟอสบูเวียร์อยู่ในกลุ่มนี้กับยากลุ่ม

non-nucleoside inhibitors ซึ่งยากลุ่ม nucleos(t)ide analogue NS5B polymerase inhibitors จะมีการดื้อยาก่อนข้างยาก เพราะตำแหน่งเป้าหมายของยาจะเป็นส่วนที่ไวรัสค่อนข้างเปลี่ยนแปลงยาก คือเป็นส่วนสำคัญ เพราะหากมีการเปลี่ยนแปลงอาจจะทำให้ NS5B polymerase enzyme สูญเสียการทำงาน หรือทำให้การแบ่งตัวของไวรัสไม่สมบูรณ์มีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า มีเพียงตำแหน่ง S282T ที่เปลี่ยนแล้วจะลดประสิทธิภาพของโซฟอสบูเวียร์ และการดื้อยาโซฟอสบูเวียร์จะไม่เกี่ยวข้องกับ non nucleoside NS5B protease inhibitors ทำให้โซฟอสบูเวียร์น่าสนใจในการให้ร่วมกับยากลุ่มอื่นสำหรับข้อมูลการดื้อยาในผู้ป่วยนั้นยังมีจำกัด มีเพียง 1 รายที่พบ S282T variant หลังจกสิ้นสุดการรักษา ดังนั้นจึงแสดงให้เห็นว่าการดื้อยาโซฟอสบูเวียร์นั้นพบได้ยาก นอกจากนี้การศึกษาทางคลินิกก็ได้แสดงถึงอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่สูงถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วย และมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ล้มเหลวจากการรักษา ไม่พบการดื้อยาที่รวดเร็ว แสดงถึงการมีการดื้อยาก่อนข้างยาก

ปฏิกิริยาต่อกันของยา^{6,7,10}

เนื่องจากโซฟอสบูเวียร์เป็นสารที่จับกับ P-glycoprotein (P-gp) และ breast cancer resistance protein (BCRP) ดังนั้นยาที่กระตุ้นการทำงานของ P-gp ในลำไส้ (เช่น ไรแฟมพิซิน หรือ St. John's wort) อาจจะลดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดได้ ทำให้ลดผลการรักษา ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้รับประทานร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าว

ลักษณะเภสัชภัณฑ์⁵

ปัจจุบันยาดังกล่าวมีในรูปแบบเม็ดสีขาว ขนาดความแรง 400 มก.

ตารางที่ 4 สรุปอาการไม่พึงประสงค์ของโซฟอสบูเวียร์^{6 10}

เกิดมากกว่าร้อยละ 10				ร้อยละ 1-10	
โซฟอสบูเวียร์ ร่วมกับไรบาเวรีน (12 สัปดาห์)	โซฟอสบูเวียร์ ร่วมกับไรบาเวรีน (24สัปดาห์)	โซฟอสบูเวียร์ ร่วมกับไรบาเวรีน และเพคอินเตอ เฟอร์รอน (12 สัปดาห์)	โซฟอสบูเวียร์ ร่วมกับไรบาเวรีน และเพคอินเตอ เฟอร์รอน (24 สัปดาห์)	โซฟอสบูเวียร์ ร่วมกับไรบาเวรีน (12 สัปดาห์)	โซฟอสบูเวียร์ ร่วมกับไรบาเวรีน (24สัปดาห์)
อ่อนแรง (38%)	อ่อนแรง (30%)	อ่อนแรง (59%)	อ่อนแรง (55%)	โลหิตจาง (10%)	โลหิตจาง (6%)
ปวดหัว (24%)	ปวดหัว (30%)	ปวดหัว (36%)	ปวดหัว (44%)	เมื่อยล้า(6%)	ผื่น (9%)
คลื่นไส้ (22%)	คลื่นไส้ (13%)	คลื่นไส้ (34%)	คลื่นไส้ (29%)	ผื่น (8%)	เบื่ออาหาร (6%)
นอนไม่หลับ (15%)	นอนไม่หลับ (16%)	นอนไม่หลับ (25%)	นอนไม่หลับ (29%)	เบื่ออาหาร (6%)	หนาวสั่น (2%)
ผื่นคัน (11%)	ผื่นคัน (27%)	ผื่นคัน (17%)	ผื่นคัน (17%)	หนาวสั่น (2%)	อาการเหมือน ไข้หวัดใหญ่ (6%)
	เมื่อยล้า (21%)	โลหิตจาง (21%)	โลหิตจาง (12%)	ป่วยไม่สบาย (3%)	มีไข้ (4%)
	ท้องเสีย (12%)	ผื่น (18%)	ผื่น (18%)	มีไข้ (4%)	ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (9%)
		เบื่ออาหาร (18%)	เบื่ออาหาร (18%)	ท้องเสีย (9%)	กระสับกระส่าย (10%)
		หนาวสั่น (17%)	หนาวสั่น(18%)	ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (6%)	
		อาการคล้าย ไข้หวัดใหญ่ (16%)	อาการคล้าย ไข้หวัดใหญ่ (18%)	กระสับกระส่าย (10%)	
		มีไข้ (18%)	มีไข้ (14%)		
		ท้องเสีย (12%)	ท้องเสีย (17%)		
		เม็ดเลือดขาวต่ำ (17%)	เม็ดเลือดขาวต่ำ (12%)		
		ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (14%)	ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (16%)		
		กระสับกระส่าย (13%)	กระสับกระส่าย (16%)		

* ในส่วนที่น้อยกว่าร้อยละ 1 มีดังนี้ เม็ดเลือดต่ำ อาการซึมเศร้ารุนแรง (โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติการป่วยทางจิตมาก่อน)

ตารางที่ 5 สรุปอาการไม่พึงประสงค์ของโซฟอสบูเวียร์จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2¹⁰

รูปแบบการรักษา	โซฟอสบูเวียร์ 12 สัปดาห์	โซฟอสบูเวียร์+ ไรบาเวรีน 8-12 สัปดาห์	โซฟอสบู เวียร์+ ไรบาเวรีน 24 สัปดาห์	โซฟอสบูเวียร์+ ไรบาเวรีน+ เพคอินเตอร์ เฟอรอน 8-12 สัปดาห์	โซฟอสบูเวียร์+ ไรบาเวรีน+ เพคอินเตอร์ เฟอรอน 24 สัปดาห์	โซฟอสบูเวียร์+ ไรบาเวรีน+ เลดิสฟาสเวียร์ 24 สัปดาห์
จำนวนผู้ป่วย	10	130	157	164	280	34
Grade ≥ 3 AE	0	2 (2%)	12 (8%)	27 (16%)	44 (16%)	3 (9%)
Grade ≥ 2 AE	4 (40%)	43 (33%)	67 (43%)	116 (71%)	199 (71%)	14 (41%)
Serious AE	0	4 (3%)	6 (4%)	6 (4%)	10 (4%)	2 (6%)
อาการไม่พึง ประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุดยา	0	1 (< 1%)	2 (< 1%)	7 (4%)	27 (10%)	2 (6%)
โลหิตจาง	0	2 (2%)	4 (3%)	16 (10%)	33 (12%)	2 (6%)
เม็ดเลือดขาวต่ำ	0	0	0	21 (13%)	34 (12%)	0
คลื่นไส้	0	1 (< 1%)	5 (3%)	13 (8%)	18 (6%)	0
ท้องเสีย	0	1 (< 1%)	7 (4%)	2 (1%)	11 (4%)	0
อ่อนแรง	1 (10%)	5 (4%)	17 (11%)	23 (14%)	35 (13%)	0
ปวดหัว	0	6 (5%)	9 (6%)	13 (8%)	29 (10%)	1 (3%)
ปวดข้อ	0	2 (2%)	1 (< 1%)	10 (6%)	14 (5%)	0
วิตกกังวล	0	3 (2%)	8 (5%)	8 (5%)	15 (5%)	0
นอนไม่หลับ	0	1 (< 1%)	10 (6%)	17 (10%)	23 (8%)	1 (3%)
ซีมีเศร้า	0	1 (< 1%)	8 (5%)	9 (6%)	14 (5%)	2 (6%)
หายใจไม่ออก	0	0	8 (5%)	6 (4%)	12 (4%)	0

สรุป

จากข้อมูลคุณสมบัติของยาและการศึกษาทางคลินิก ยาโซฟอสบูเวียร์เป็นยาที่น่าสนใจที่จะใช้เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคตับอักเสบจากไวรัสซี โดยสามารถใช้ร่วมกับยาดั้งเดิมคือ อินเตอร์เฟอรอนและไรบาเวรีนหรือสามารถใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสรุ่นใหม่กรณีที่ไม่สามารถใช้สูตรยาอินเตอร์เฟอรอนและยาไรบาเวรีน นับเป็นการเพิ่มโอกาสการรักษาให้ผู้ป่วยโรคนี้ให้มีทางเลือกอื่นมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Hepatitis C [homepage on the Internet]. c2016 [updated 2016 June; cited 2016 July 9]. [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>].
2. Jane P. Messina, Isla Humphreys, Abraham Flaxman, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*. 2015;61:77-87.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C [homepage on the Internet]. c 2016 [updated 2015 May; cited 2016 July 9]. Available from: <http://>

- www.nc.cdc.gov/travel/yellowbook/ 2016/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c.
4. CUNEWs. Hepatitis C: Silent Threat in Thailand [homepage on the Internet]. c 2016 [updated 2014 Mar; cited 2016 July 9]. [Available from: [http:// www.chula.ac.th/th/archive/1850](http://www.chula.ac.th/th/archive/1850).
5. Gilead Sciences I. Sovaldi [homepage on the Internet]. c2015 [updated 2015; cited 2016 July 9]. Available from: [www.gilead.com/~media/Files/pdfs/ medicines/liver-disease/sovaldi/ sovaldi_pi.pdf](http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf).
6. Medscape. Sofosbuvir: Medscape; [homepage on the Internet]. c2016 [updated 2016; cited 2016 July 9] Available from: [http://reference.medscape. com/drug/sovaldi-sofosbuvir-99989_0#10](http://reference.medscape.com/drug/sovaldi-sofosbuvir-99989_0#10).
7. Rxlist. Sofosbuvir [homepage on the Internet]. c2016 [updated 2016; cited 2016 July 9] Available from: <http://www.rxlist.com/sovaldi-drug/clinical-pharmacology.htm>.
8. Cha A, Budovich A. Sofosbuvir: a new oral once-daily agent for the treatment of hepatitis C virus infection. *P T* 2014;39(5):345-52.
9. Sofosbuvir. *Aust Prescr* 2014;37(5):27-29.
10. Agnes Cha, Aliaksandr Budovich. Sofosbuvir: A New Oral Once-Daily Agent for The Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Pharmacy and Therapeutics* 2014;39(5):345-52.
11. Thai Association for study of the liver. *Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2016*. 1 ed. Bangkok Thailand: Parppim Company Limited, 2016.

คำถาม

1. ข้อใดเป็นข้อบ่งชี้ของโซฟอสบูเวียร์
 - 1) รักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังกรณีที่ต้องการรักษามาตรฐาน
 - 2) รักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและบีเรื้อรัง
 - 3) รักษาโรคติดเชื้อตับอักเสบบีเรื้อรังโดยใช้ร่วมกับยารักษามาตรฐานหรือยากลุ่มใหม่
 - 4) รักษาโรคติดเชื้อตับอักเสบบีเรื้อรังกรณีที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของการรักษามาตรฐานได้
 - 5) ข้อ 3) และ ข้อ 4)
2. ข้อใดเป็นคุณสมบัติทางกายภาพของโซฟอสบูเวียร์
 - 1) ละลายในไขมันได้ดี
 - 2) ไม่ทนต่อกรด
 - 3) โครงสร้างเป็น Nucleotide analog
 - 4) ข้อ 1) และ ข้อ 2)
 - 5) ข้อ 1) และ ข้อ 3)
3. ข้อใดเป็นกลไกของการออกฤทธิ์ของโซฟอสบูเวียร์
 - 1) ยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสโดยการยับยั้ง enzyme reverse transcriptase
 - 2) ยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสโดยการยับยั้ง NS5B RNA polymerase enzyme
 - 3) ยับยั้งการ Adhesion ของไวรัส
 - 4) ยับยั้งการ translation ของไวรัสในการสร้าง RNA
 - 5) ข้อ 1) และ ข้อ 2)
4. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับขนาดยาโซฟอสบูเวียร์
 - 1) กรณีใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังกรณีที่ต้องการรักษามาตรฐาน ขนาด 400 มก./วัน
 - 2) กรณีใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและบีเรื้อรัง ขนาด 800 มก./วัน
 - 3) กรณีใช้รักษาโรคติดเชื้อตับอักเสบบีเรื้อรังโดยใช้ร่วมกับยารักษามาตรฐานหรือยากลุ่มใหม่ ขนาด 400 มก./วัน
 - 4) กรณีใช้รักษาโรคติดเชื้อตับอักเสบบีเรื้อรังกรณีที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของการรักษามาตรฐานได้ ขนาด 400 มก./วัน
 - 5) ข้อ 3) และ ข้อ 4)

5. ข้อใดเป็นชื่อการศึกษาทางคลินิกที่มีส่วนให้ยาโซฟอสบูเวียร์ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา
 - 1) INON 1
 - 2) PEGASUS
 - 3) FISSION
 - 4) POSEDON
 - 5) FUSION
6. ข้อใดเป็นยาที่ต้องระมัดระวังในการใช้ร่วมกับโซฟอสบูเวียร์เพราะอาจเกิดอันตรกิริยาต่อกัน
 - 1) อะทีโนลอล
 - 2) ไรแฟมพิซิน
 - 3) เอ็นทิกาเวียร์
 - 4) นิเวอราพิน
 - 5) เอฟาเวเรน
7. ข้อใดเป็นขนานยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
 - 1) เพคอินเตอร์เฟอรอน แอลฟา 2 เอ: 180 มก. ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับไรบาไวรีน 600 มก. วันละ 2 ครั้ง โซฟอสบูเวียร์ 400 มก.ต่อวัน
 - 2) เพคอินเตอร์เฟอรอน แอลฟา 2 เอ: 90 มก. ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับไรบาไวรีน 600 มก. วันละ 2 ครั้ง โซฟอสบูเวียร์ 400 มก.ต่อวัน
 - 3) ขนาดของเพคอินเตอร์เฟอรอน แอลฟา 2 บี: 1.5 มก./กก./สัปดาห์ ฉีดใต้ผิวหนังไม่เกิน 150 มก. ต่อสัปดาห์ ร่วมกับไรบาไวรีน 600 มก. วันละ 2 ครั้ง โซฟอสบูเวียร์ 200 มก. ต่อวัน
 - 4) ขนาดของเพคอินเตอร์เฟอรอน แอลฟา 2 บี: 1.5 มก./กก./สัปดาห์ ฉีดใต้ผิวหนังไม่เกิน 150 มก. ต่อสัปดาห์ร่วมกับไรบาไวรีน 300 มก. วันละ 2 ครั้ง โซฟอสบูเวียร์ 200 มก. ต่อวัน
 - 5) ข้อ 1) และ ข้อ 3)
8. ข้อใดเป็นกลไกการดื้อยาที่เป็นไปได้ของโซฟอสบูเวียร์
 - 1) เปลี่ยนแปลงตำแหน่งอะมิโนแอซิดที่จับกับ enzyme NSSB RNA polymerase
 - 2) เปลี่ยนอะมิโนแอซิดตำแหน่งที่ 282 จาก serine เป็น tyrosine (S282T)
 - 3) สร้างโปรตีนทำลายยา
 - 4) เปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้าง RNA
 - 5) ข้อ 1) และ ข้อ 2)

9. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยาโซฟอสบูเวียร์

- 1) ท้องเสีย
- 2) มีไข้
- 3) อ่อนแรง
- 4) ชัก
- 5) คลื่นไส้

10. จากกรณีศึกษาต่อไปนี้ ข้อใดถูกต้อง

ผู้ป่วยชายอายุ 60 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไวรัสตับอักเสบบีเมื่อปีที่แล้ว ตรวจพบเป็น Genotype 1 ได้รับการรักษาด้วยเพคอินเตอร์เฟอรอน แอลฟา 2 เอ 180 มก. สัปดาห์ละครั้งและ ไรบาไวริน 800 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ปัจจุบันผู้ป่วยยังมีอาการอ่อนเพลียและยังพบ RNA ของไวรัสอยู่ ค่า AST= 60 IU และ ALT = 45 IU ผู้ป่วยไม่ยอมฉีดยา

- 1) ผู้ป่วยรายนี้ถือว่าล้มเหลวจากการรักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน
- 2) สูตรยาที่ปรับให้เหมาะกับผู้ป่วยได้คือ โซฟอสบูเวียร์ 400 มก. และไรบาไวริน 800 มก. เป็นเวลา 24 สัปดาห์
- 3) สามารถใช้โซฟอสบูเวียร์ 400 มก. เป็นยารักษาตัวเดียวได้กรณีที่ไม่สามารถทนต่อการให้อินเตอร์เฟอรอนได้
- 4) ข้อ 1) และ ข้อ 2)
- 5) ข้อ 1) และ ข้อ 4)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
เรื่อง โซฟอสบูเวียร์: ข้อมูลปัจจุบันในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง
SOFOSBUVIR: CURRENT INFORMATION FOR CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT

ผู้แต่ง กรัณท์รัตน์ ทิพนอม

รหัส 1006-1-000-002-06-2560

จำนวนหน่วยกิต 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 15 มิถุนายน 2560 ถึงวันที่ 14 มิถุนายน 2561

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล เภสัชกร/เภสัชกรหญิง

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ.

ที่อยู่

โทรศัพท์ E-mail

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
1					
2					
3					
4					
5					

ข้อ	ตัวเลือก				
	1	2	3	4	5
6					
7					
8					
9					
10					

ลายเซ็นของผู้ตอบแบบทดสอบ

.....

..... /..... /.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบมาที่ นางสาวจิราพร บุญชู ทาง e-mail: boonchu_j@su.ac.th