

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมได้จากการศึกษาหนังสือ เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ซึ่งจะได้ นำเสนอตามลำดับหัวข้อต่อไปนี้

1. การดำเนินโรคโดยธรรมชาติของการติดเชื้อเอช ไอ วี (Natural History of HIV Infection)
2. ไวรัสวิทยา พยาธิกำเนิดของโรค ลักษณะทางคลินิก และระยะต่าง ๆ ของการติดเชื้อ เอช ไอ วี
3. แนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และ ผู้ป่วยโรคเอดส์ ด้วยยาต้านไวรัสเอดส์
4. โรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และ ผู้ป่วยโรคเอดส์
5. ระดับของ CD4+ cell ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และ ผู้ป่วยโรคเอดส์
6. แนวทางการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

การดำเนินโรคโดยธรรมชาติของการติดเชื้อเอช ไอ วี (Natural History of HIV Infection)

ระยะเวลาตั้งแต่ติดเชื้อเอช ไอ วี จนเป็นโรคเอดส์ ส่วนใหญ่นั้น จะได้ข้อมูลมาจากประเทศ ทางตะวันตก (Western cohorts) โดยในปี 1989 Munoz A⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาระยะเวลาตั้งแต่เริ่มติดเชื้อ เอช ไอ วี จนมีอาการของโรคเอดส์ เฉลี่ยประมาณ 6.5-13 ปี และในปีเดียวกันนี้ Bacchetti and Moss (1989)⁽¹⁷⁾ ได้รายงานการติดตามชายรักร่วมเพศ (Heterosexual men) ในเมือง ซานฟรานซิสโก พบว่า median ของระยะเวลาจากการติดเชื้อใหม่ ๆ จนเป็นโรคเอดส์ประมาณ 9.8 ปี สำหรับในประเทศไทยมีข้อมูลงานวิจัยของ สุนีย์ ศิริวิทยากุล และคณะ (1992)⁽⁵⁾ พบว่าผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี เฉลี่ยต่อปีจะกลายเป็นโรคเอดส์ร้อยละ 6.8 และพบว่าอัตราการดำเนินโรคเป็นโรคเอดส์โดยอาศัย การตรวจระดับ CD4+ cell นั้น พบว่า การดำเนินโรคใกล้เคียงกับประเทศในตะวันตก โดยพบว่า ผู้ป่วยไทยที่มีระดับ CD4+ cell > 200 cells/cu.mm. จะมีความเสี่ยงกลายเป็นโรคเอดส์ 9 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับ CD4+ cell > 500 cells/cu.mm.

ในประเทศไทยมีการติดเชื้อของสายพันธุ์ที่แตกต่างกัน คือ สายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็นสายพันธุ์ E ซึ่งจริง ๆ แล้วเป็นสายพันธุ์ผสมระหว่าง A กับ E และอีกสายพันธุ์หนึ่ง คือ B ซึ่งยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจนว่าการติดเชื้อสายพันธุ์ที่แตกต่างกันนั้น จะมีการดำเนินโรคที่แตกต่างกันหรือไม่ เพราะวาระเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มติดเชื้อจริงนี้ไม่ทราบ แต่จากรายงานในปี 1998 โดย Pauli Amornkul⁽¹⁸⁾

พบว่าการติดเชื้อของทั้ง 2 สายพันธุ์ที่ดูลักษณะการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) และการเกิดอาการของโรคติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infections) นั้นไม่แตกต่างกัน

รูปแบบของการดำเนินโรคของ HIV Infection (Pattern of Natural History)⁽²⁾

1. Intermediate (or Average) Progressors ผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ส่วนใหญ่ คือ ประมาณร้อยละ 80-90 จะมีการดำเนินโรคเฉลี่ยประมาณ 8-10 ปี ในการเกิดอาการของโรคเอดส์
2. Rapid Progressors คือ ผู้ติดเชื้อที่มีการดำเนินโรคเป็นไปอย่างรวดเร็วจนภายในไม่เกิน 3 ปี ก็เกิดอาการของโรคเอดส์ พบได้ประมาณร้อยละ 5
3. Long-term Nonprogressors คือ ผู้ติดเชื้อที่มีการดำเนินโรคที่ช้ามากหรือคงสภาพเดิม โดยไม่มีการดำเนินของโรคเลย แม้จะติดเชื้อเอช ไอ วี มานานแล้วมากกว่า 10 ปี และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส พบว่ามีน้อยกว่าร้อยละ 5
4. Long-term survivors คือผู้ติดเชื้อที่อยู่ได้นานกว่า 10-15 ปี ภายหลังจากติดเชื้อทั้ง ๆ ที่ไม่ได้รับการรักษาผู้ติดเชื้อบางรายในกลุ่มนี้อาจมีระดับ CD4+cell<200 cells/cu.mm. แต่ยังมีสภาพของโรคคงที่เป็นหลาย ๆ ปีได้ ไม่มีตัวเลขของผู้ติดเชื้อในกลุ่มนี้ว่ามีอยู่ร้อยละเท่าใด

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินโรค (Factors Affecting Disease Progression)⁽²⁾

การที่ผู้ติดเชื้อจะมีการดำเนินของโรคในรูปแบบที่รวดเร็ว หรือช้า หรือคงที่เป็นเวลากว่า 10 ปี โดยไม่มีอาการเปลี่ยนแปลงเลยนั้น พบว่าขึ้นอยู่กับปัจจัยอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างดังต่อไปนี้

1. ปัจจัยทางไวรัส (Viral Factors) ได้แก่ ปริมาณเชื้อ (Viral Load) และชนิดของเชื้อ (Viral Phenotypes)
2. ปัจจัยในตัวผู้ติดเชื้อ (Host Factors) ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic Factors) และการตอบสนองของทางภูมิคุ้มกัน (Immune Factors)
3. ปัจจัยร่วมและการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (Co-factors and Immune Activation)
4. ปัจจัยด้านการรักษา (Therapeutic Factors)

ไวรัสวิทยา พยาธิกำเนิดของโรค ลักษณะทางคลินิก และระยะต่าง ๆ
ของการติดเชื้อเอช ไอ วี

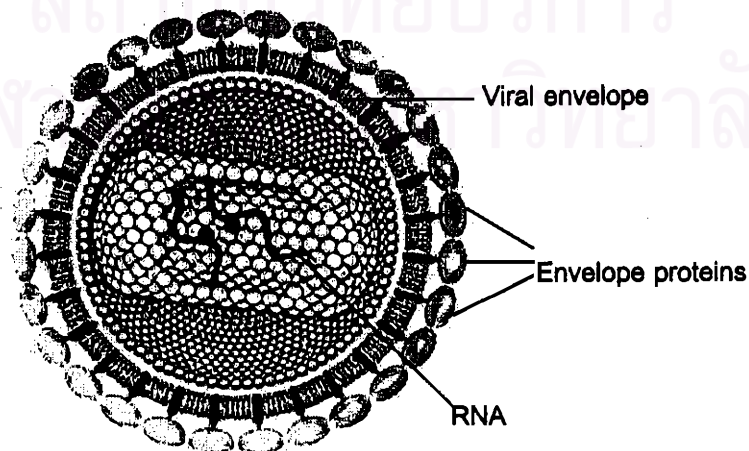
(Virology Pathology Clinical manifestation and Staging of HIV infection)

ไวรัสวิทยาและพยาธิกำเนิดของโรค

ไวรัสที่ทำให้เกิดโรคเอดส์^(19,20) ชื่อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ซึ่งเป็น Retrovirus อนุภาคของไวรัสเป็นรูปกลม มีสารพันธุกรรมเป็น RNA (Ribonucleic acid) สองสายคู่ มีเอนไซม์สำคัญคือ Reverse Transcriptase, Integrase และ Protease ซึ่งทำหน้าที่แปลงสาย RNA เป็น DNA นำสาย DNA เข้าผนวก ในนิวเคลียสของเซลล์ และทำการติดต่อสายโปรตีนของไวรัสเอช ไอ วี ที่สร้างใหม่ให้เป็นไวรัสที่สมบูรณ์ตามลำดับ ซึ่งเซลล์ที่เป็นเป้าหมายของไวรัสเอช ไอ วี คือ เม็ดเลือดขาวที่เรียกว่า CD4 lymphocyte cell ซึ่งมีหน้าที่สำคัญที่สุดในการกำจัดสิ่งแปลกปลอม ดังนั้นผู้ป่วยโรคเอดส์ซึ่งมีจำนวน CD4+ cell เหลืออยู่น้อยมาก^(21,22) จึงไม่สามารถกำจัดจุลชีพต่าง ๆ ที่เข้าไปในร่างกายหรือกำจัดเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นในร่างกายได้ เซลล์ที่ติดเชื้อเอช ไอ วี จะถูกทำลายอย่างรวดเร็ว พยาธิกำเนิดที่เกิดจากการติดเชื้อเอช ไอ วี นอกจากจะทำให้ CD4+ cell ทำหน้าที่ผิดปกติและลดจำนวนลงแล้ว ยังมีผลต่อการทำงานของ CD8+ cell ด้วย ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ในระยะที่ยังไม่แสดงอาการจะมีจำนวน CD4+ cell ลดต่ำลง แต่จำนวน CD8+ cell จะเพิ่มขึ้น และในระยะสุดท้ายเมื่อแสดงอาการของโรค CD8+ cell จะลดต่ำลงด้วย

ภาพที่ 4

Structure of HIV

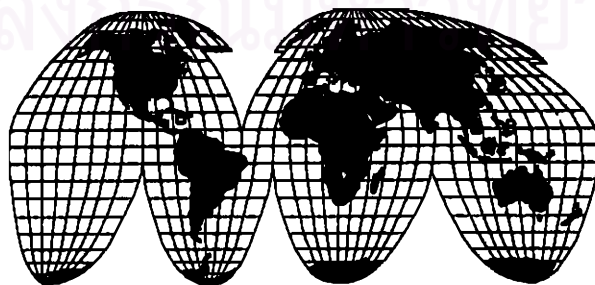


ในระยะ พ.ศ.2538 - 2539 มีการศึกษาด้านพลวัตของเชื้อเอช ไอ วี (HIV Viral Dynamics)⁽²³⁾ กันอย่างกว้างขวางทำให้ทราบว่า แท้ที่จริงแล้วเชื้อเอช ไอ วี มีวงจรชีวิตที่รวดเร็วมาก คือ ประมาณ 2.6 วัน ที่สำคัญคือประมาณร้อยละ 99 ของเชื้อที่สร้างขึ้นใหม่ทุก ๆ วัน นั้นมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น และมีการสร้างเชื้อใหม่อยู่ในกระแสโลหิตตลอดเวลา โดยส่วนหนึ่งคือประมาณร้อยละ 1 จะไปฝังตัวในเซลล์ที่มีอายุยืนยาว รอวันที่จะได้รับการกระตุ้นสร้างไวรัสใหม่ ซึ่งเมื่อนำความรู้นี้ประกอบกับลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยแล้ว ก็ทำให้ทราบว่าการติดเชื้อเอช ไอ วี ในระยะที่ยังไม่มีอาการนั้นเป็นการติดเชื้อแบบ Chronic active ซึ่งข้อประยุกต์ใช้สำหรับความรู้นี้มีทั้งทางด้าน การพัฒนา ยา วัคซีน และการคิดค้นวิธีการรักษาใหม่ ๆ

ในปัจจุบันนี้พบว่าไวรัสที่ทำให้เกิดโรคเอดส์ในคนมี 2 สายพันธุ์คือ HIV-1 และ HIV-2 โดยส่วนใหญ่ในประเทศไทยพบว่าเป็นชนิด HIV-1⁽¹⁹⁾ ซึ่งเชื้อไวรัสชนิดนี้ มีลักษณะของเปลือกนอก (env) และแกนใน (gag) แตกต่างกันตามภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วโลก นักวิทยาศาสตร์จึงได้จัดแบ่งชนิดไวรัส HIV-1 ออกเป็นสายพันธุ์ต่าง ๆ ตามลักษณะเปลือกนอก หรือลักษณะแกนใน สำหรับการแบ่งตามลักษณะเปลือกนอก พบสองกลุ่มใหญ่ ๆ คือกลุ่ม M (Major) ได้แก่สายพันธุ์ A, B, C, D, E, F, G, H, I และ J รวมแล้ว 10 สายพันธุ์ ส่วนอีกกลุ่ม คือ กลุ่ม O (Outlier) ทั้งนี้โดยรวม ๆ แล้วพบว่า ประเทศทางตะวันตกมีการระบาดของสายพันธุ์ B เป็นส่วนใหญ่ ส่วนในแอฟริกา มีสายพันธุ์ต่าง ๆ มากมาย ตั้งแต่ A, C, D, E, F, G, H ในตอนกลางทวีปใต้ทะเลทรายซาฮารา และกลุ่มสายพันธุ์ O ทางตะวันตกของแอฟริกา สำหรับในประเทศไทย พบว่ามีการระบาดพร้อมกันของทั้งสายพันธุ์ E ในกลุ่มผู้มีประวัติเพศสัมพันธ์ และ สายพันธุ์ B ในกลุ่มผู้มีประวัติติดยาเสพติด

ภาพที่ 5

HIV-1 Subtype by Geographic Regions



ลักษณะทางคลินิกและระยะต่าง ๆ ของการติดเชื้อเอช ไอ วี (Clinical Manifestation and Staging of HIV Infection)

ลักษณะทางคลินิกภายหลังการได้รับและติดเชื้อเอช ไอ วี เข้าไปในร่างกาย แบ่งออกเป็น 4 ระยะ⁽²⁾ คือ

1. Acute HIV infection or primary HIV infection
2. Asymptomatic stage or clinical latency
3. Early symptomatic stage or AIDS-related complex (ARC)
4. Advanced HIV disease or AIDS

Acute HIV Infection หรือ Primary HIV Infection

จากรายงานของประเทศสหรัฐอเมริกาและออสเตรเลีย พบว่า ร้อยละ 50-90 ของผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี มีอาการของ acute HIV infection syndrome^(24,25,26,27,28) ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยอาการดังกล่าวนี้เพียง 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ < 1) จากจำนวนเกือบ 400 ราย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์⁽²⁾ ซึ่งน่าจะแสดงว่า คนไทยที่ติดเชื้อเอช ไอ วี มีอัตราการเกิดอาการ acute HIV infection syndrome ต่ำกว่าใน 2 ประเทศข้างต้น

ระยะฟักตัวและระยะเวลาของการเกิดอาการ (Incubation period and duration)

ระยะเวลาดังแต่ติดเชื้อเอช ไอ วี จนกระทั่งเริ่มแสดงอาการเฉียบพลันของการติดเชื้อ (acute clinical illness) ที่พบบ่อย คือ ประมาณ 2-4 สัปดาห์^(25,29,30,31) แต่สามารถเกิดได้ตั้งแต่ 6 วันถึง 6 สัปดาห์

ระยะเวลาที่เกิดอาการติดเชื้อเฉียบพลันของเอช ไอ วี จากรายงานของ Pedersen และคณะ⁽²⁵⁾ (N=46) พบว่า median ประมาณ 16 วัน (range 4-56 วัน) แต่รายงานของ Vanhems และคณะ⁽²⁷⁾ ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุด คือ 218 ราย พบว่า median ของระยะเวลาที่ป่วยเท่ากับ 20 วัน และไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับ อายุ เพศ และปัจจัยเสี่ยงแต่อย่างใด ดังนั้นโดยทั่วไประยะเวลาของอาการ acute HIV infection syndrome จะประมาณ 1-3 สัปดาห์

อาการแสดงทางคลินิก (Clinical manifestation)

อาการที่พบบ่อยที่สุด (พบมากกว่าร้อยละ 50) ได้แก่ ไข้ ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) ปวดศีรษะ ผื่น (erythematous maculopapular rash) คออักเสบ (pharyngitis) อ่อนเพลีย (fatigue) ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ตารางที่ 6 เป็นการรวบรวมและเปรียบเทียบอาการแสดงทางคลินิกจากรายงานต่าง ๆ จะเห็นว่าอาการส่วนใหญ่จะคล้ายคลึงกับไข้หวัด ไข้จากคออักเสบ ดังนั้นการวินิจฉัย acute HIV infection จึงต้องอาศัยการนึกถึงและมีการซักประวัติความเสี่ยงต่อการรับเชื้อเอช ไอ วี ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา

ตารางที่ 6 Clinical manifestations of primary HIV infection (frequency,%)

Clinical Manifestation	Vanhems ⁽²⁷⁾ (n=218)	Niu ⁽³¹⁾ (n=209)	Clark ⁽²⁸⁾ (n=139)	Schacker ⁽³²⁾ (n=46)
Fever > 38° C	77	96	97	94
Fatigue	66			90
Erythematous maculopapular rash	56	70	70	
Myalgia or arthralgia	55	54	58	60
Headache	51	32	30	55
Pharyngitis	44	70	73	72
Lymphadenopathy	39	74	77	
Oral ulcer	29			
Odynophagia	28			70
Weight loss	24			
Diarrhea	23	32	33	
Oral candidiasis	17	12	10	
Vomiting or nausea	12	27	20	
Photophobia	11			
Hepatosplenomegaly		14	17	
Neuropathy		6	8	
Encephalopathy		6	8	
Thrombocytopenia		45	51	
Leukopenia			38	

Asymptomatic HIV infection หรือ Clinical latency

ภายหลัง seroconversion แล้วผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ส่วนใหญ่จะอยู่ในสภาพไม่แสดงอาการ ซึ่งแท้จริงแล้วเป็น clinical latency กล่าวคือ เชื้อเอช ไอ วี ไม่ได้สงบนิ่ง ยังคงมีการแบ่งตัวในอัตราที่สูงและภูมิคุ้มกัน คือ CD4+ cell จะถูกทำลายลงเรื่อยๆ อัตราการลดลงของ CD4+ cell เฉลี่ยประมาณปีละ 40-60 cells/cu.mm. และรายที่มี viral load ยิ่งสูงการลดลงจะยิ่งมาก Ho DD และคณะ⁽³³⁾ พบว่าผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ที่มี CD4+ cell 18-460 cells/cu.mm. มีอัตราการแบ่งตัวของเชื้อเอช ไอ วี ประมาณวันละ 10^8 - 10^9 ตัว โดยเฉลี่ยพบว่า ระยะเวลานับจากเริ่มติดเชื้อเอช ไอ วี จนเกิดอาการของโรคเอดส์ (incubation period) ประมาณ 8-10 ปี (median)⁽¹⁷⁾

อัตราการลดลงของ CD4+cell ของคนไทย เกียรติ รัชชัฎธรรม และคณะ รวบรวมไว้⁽²⁾ พบว่าใกล้เคียงกับของผู้ติดเชื้อทางตะวันตก คือประมาณ 50 cells/cu.mm. ต่อปี และไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันระหว่างสายพันธุ์ E กับ B

Persistent generalized lymphadenopathy (PGL)

แม้จะเป็นอาการหนึ่งในระยะแรก ๆ ของการติดเชื้อเอช ไอ วี แต่โดยทั่วไปรวมทั้งใน CDC classification 1993⁽¹⁴⁾ จัดอยู่ในระยะไม่แสดงอาการหรือ asymptomatic stage เนื่องจากภูมิคุ้มกันทานโดยรวมในระยะนี้จะยังคงปกติและผู้ป่วยมักไม่มีอาการอื่นใดรวมด้วย โดยคำจำกัดความแล้วคือ⁽²⁾ การที่มีต่อมน้ำเหลืองที่นอกเหนือจากบริเวณขาหนีบมีขนาดโตมากกว่า 1 เซนติเมตร มากกว่า 2 ตำแหน่ง เป็นเวลาติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน โดยไม่พบสาเหตุอื่น โดยทั่วไปพบได้ประมาณร้อยละ 50-70 ของผู้ป่วยที่ HIV seropositive

Early symptomatic disease or AIDS-related complex (ARC)⁽²⁾

เมื่อภูมิคุ้มกันทานถูกทำลายลงเรื่อยๆ โดยทั่วไปถ้า CD4+ cell เริ่มลดลงจนต่ำกว่า 500 cells/cu.mm. ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกเกิดขึ้น ดังสรุปใน ตารางที่ 7 และ 8

ตารางที่ 7 อาการทางคลินิกของ Early symptomatic disease

Thrush (oral candidiasis)

Oral hairy leukoplakia (OHL)

Herpes zoster (shingles)

Thrombocytopenia

Molluscum contagiosum

Recurrent herpes simplex

Condyloma acuminata

Apthous ulcers

pruritic papula eruptions (PPE)

Constitutional symptoms (fever, weight loss, diarrhea)

ตารางที่ 8 อาการทางคลินิก ระดับ CD4+ cell และสาเหตุของ Early symptomatic disease ที่พบบ่อย

Clinical	CD4	Etiology	Management
PGL	>500	Follicular hyperplasia	None
Herpes Zoster	300-500	<i>Varicella-zoster (VZV)</i>	Acyclovir Ophthalmic or severe
OHL	200-500	<i>Epstein-Barr Virus (EBV)</i>	None
Oral Thrush	<300	<i>Candida Albicans</i>	Ketoclonazole 200 mg OD x 1-2 wk
Wasting Syndrome*	<300	Probably HIV-related	Exclude other opportunistic diseases and symptomatic treatment
Seborrheic Dermatitis	<300	Uncleared	Topical corticosteroids and imidazole
Pruritic Papular Eruption (PPE)	<300	Uncleared	High potency topical corticosteroids and oral antihistamine
Chronic Diarrhea	<300	Probably HIV-related	Exclude other causes and symptomatic treatment

* Defined as the presence of unexplained constitutional disease for > 1 month with T>38.30^c, diarrhea and loss of BW > 10% of baseline

Adapted from RE Chaisson and PA Valberding, in Mandell's Text Book of Infectious Diseases 1995

Advanced HIV diseases หรือ AIDS ⁽²⁾

เมื่อภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะอย่างยิ่ง CD4+ cell ถูกทำลายจนเหลือน้อยกว่า 200 cells/cu.mm. ถือว่าเข้าสู่ระยะภูมิคุ้มกันที่บกพร่องอย่างรุนแรง มีโอกาสที่จะเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสรวมทั้งมะเร็งบางชนิดในอัตราที่สูงขึ้น (ตารางที่ 9) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจเกิดโรคติดเชื้อแทรกซ้อน หรือโรคติดเชื้อฉวยโอกาส หรือ มะเร็งบางชนิดได้ ทั้ง ๆ ที่มีจำนวน CD4+ cell มากกว่า 200 cells/cu.mm. ได้แก่ วัณโรค (ซึ่งสามารถเกิดในระยะใดของ HIV disease ก็ได้) lymphoma เป็นต้น

ตารางที่ 9 โรคแทรกซ้อนและโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ไทยที่เป็นโรคเอดส์
(Common AIDS-defining illness in HIV-infected Thai Adults)

Diseases	CD4	Etiology	Management
Tuberculosis	<300 *	<i>M. tuberculosis</i>	2HRZE/4HR (6 mo). More extrapulmonary found in more advanced HIV dis.
PCP pneumonia	<200	<i>Pneumocystis carinii</i>	Clotrimoxazole: 3-4 tablet PO tid x21 days, then prophylaxis: 2 tablet OD x lifelong
Cryptococcal meningitis	<100	<i>C. neoformans</i>	1) Amphotericin B 0.5-1 mg/kg q 6h x 6 wk (total 35 mg/kg) + maintenance with oral fluconazole 200 mg OD lifelong or 2) Oral fluconazole 400 mg OD x >2wk, then prophylaxis with 200 mg OD lifelong
Penicillosis	<200	<i>Penicillium marneffii</i>	Amphotericin B 0.5 mg/kg/day x 28-56 days, then followed by itraconazole 200 mg oral bid lifelong. High incidence in Northern Area.
Toxoplasmosis	<100	<i>Toxoplasma gondii</i>	Pyrimethamine loading 1 mg/kg PO bid x 2 days, then 1 mg/kg OD + sulfadiazine 30 mg/kg q 6 h x 6 wks and folinic acid PO 5 mg q 2-3 days. Suppressing Rx: pyrimethamine 25 mg + sulfadiazine 2 gm, daily for lifelong

Adapted from RE Chaisson and PA Volberding, In Mandell's Text Book of Infectious Diseases 1995

แนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และ ผู้ป่วยโรคเอดส์ ด้วยยาต้านไวรัสเอดส์⁽¹⁴⁾
(Guidelines of Antiretroviral Therapy)

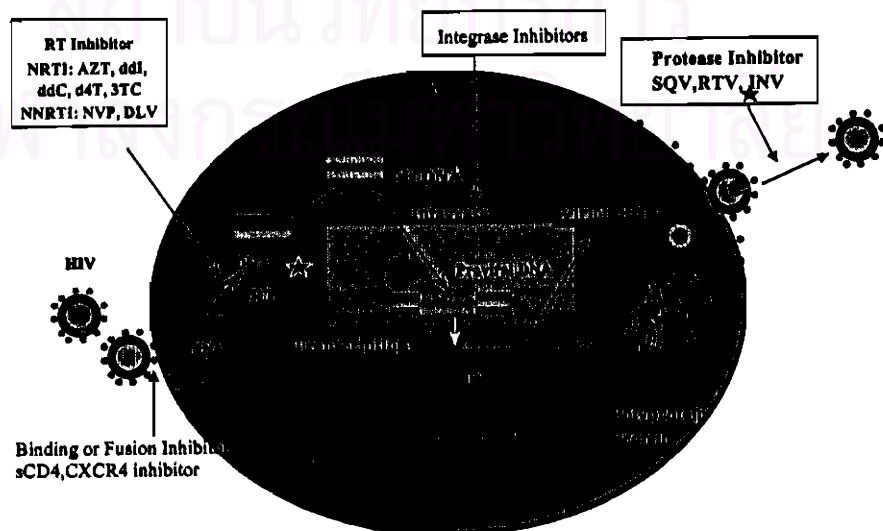
ยาต้านไวรัสเอดส์ชนิดแรกที่ได้มีการพิสูจน์ว่าให้ผลการรักษาผู้ป่วยโรคเอดส์คือยา ไซโดวูดีน หรือ เอแซดที (Zidovudine, AZT)⁽³⁴⁾ ต่อมาก็มีการพัฒนายาอีกหลายชนิด ซึ่งเป็นยา ในกลุ่มยับยั้งเอนซัยมรีเวิร์สทรานสคริปเตส แบบเป็นสารคล้ายนิวคลีโอไซด์ และยาในกลุ่มยับยั้งเอนซัยมโปรตีเอส ทำให้มีการประยุกต์ใช้ยาต้านไวรัสเอดส์เป็นไปอย่างกว้างขวาง ทั้งในการรักษาผู้ป่วย และการป้องกันการติดเชื้อเอช ไอ วี

ยาต้านไวรัสเอดส์ที่ใช้ในการรักษาในปัจจุบัน แบ่งออกเป็น 3 ประเภท คือ

1. Nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors (NRTI) ได้แก่ AZT (Zidovudine), ddl (Didanosine), ddC (Zalcitabine), d4T (Stavudine), 3TC (Lamivudine) และ Abacavir
2. Non-Nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) ได้แก่ Nevirapine, Delavirdine, Efavarenz
3. Protease inhibitors (PI) ได้แก่ Saquinavir (hard capsule, soft gel capsule), Indinavir, Ritonavir และ Nelfinavir

เป้าหมายและกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสเอดส์
รูปที่ 6

HIV Life Cycle and Its Target for Antiretroviral Therapy



รูปแบบการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์ แบ่งเป็น 3 รูปแบบ

1. Monotherapy เป็นการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์เพียงชนิดเดียว
2. Double therapy เป็นการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์ 2 ชนิดพร้อมกัน
3. Triple therapy เป็นการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์ 3 ชนิดพร้อมกัน

ในปี 2541 ได้มีการรวบรวมการศึกษาวิจัยยาด้านไวรัสเอดส์ที่วัดประสิทธิภาพจากผลทางคลินิก (Clinical Endpoint Trials of Antiretroviral Therapy)⁽²⁾ และสรุปว่าการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์จะก่อให้เกิดประโยชน์ทางคลินิก คือ สามารถลดอัตราการตาย (Mortality rate) และลดอัตราการเกิดอาการของโรคเอดส์ (rate of progression to AIDS) ลงได้ รวมทั้งการตอบสนองต่อการรักษานั้น ๆ จะให้ผลยาวเพียงใด (durability) ขึ้นอยู่กับ

1. ระยะของโรคติดเชื้อเอช ไอ วี ของผู้ป่วย (Stage of HIV disease) การรักษาในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการ (asymptomatic) หรือมีอาการน้อย (early symptomatic) และมี CD4+ cell สูงกว่า จะตอบสนองต่อการรักษาได้ดีและนานกว่ากลุ่มอื่น

2. การเคยรับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์มาก่อน (Previous antiretrovirus treatment) การที่เคยรับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์ใด ๆ มาก่อน เมื่อเปลี่ยนสูตรการรักษาใหม่ แต่ในสูตรดังกล่าวยังคงมียาด้านไวรัสเอดส์ที่ซ้ำกับยาที่เคยได้รับมาก่อน หรือใช้ยาด้านไวรัสเอดส์ที่เคยมีรายงานการเกิด cross resistance กับยาที่เคยได้รับมาก่อน ประสิทธิภาพจะลดลงและระยะเวลาที่ตอบสนองต่อการรักษาจะสั้นลงด้วย

3. สูตรของยาด้านไวรัสเอดส์ที่ใช้ในการรักษา (Antiretrovirus treatment regimens) เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่อยู่ในระยะเดียวกันของการติดเชื้อเอช ไอ วี มี CD4+cell ใกล้เคียงกัน และไม่เคยรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์มาก่อน จะพบว่า การรักษาด้วยสูตรยา 3 ชนิด ให้ผลดีกว่า 2 ชนิด และสูตรยา 2 ชนิด ให้ผลดีกว่าชนิดเดียว

ประสิทธิภาพของการรักษาขึ้นจะอยู่กับองค์ประกอบ 2 ประการ⁽¹⁵⁾ คือ

1. แพทย์ผู้ดูแลรักษาต้องมีความรู้อย่างถูกต้องในการเลือกสูตรยาขนาดยา วิธีรับประทานยา ที่ถูกต้องและข้อแนะนำที่จำเพาะ อาการข้างเคียง และต้องมีทัศนคติที่ดีต่อโรคเอดส์และผู้ป่วยโรคเอดส์
2. ผู้ป่วยเองต้องมีความมุ่งมั่น และตั้งใจที่จะกินยาอย่างถูกต้องสม่ำเสมออย่างต่อเนื่อง (patient compliance)

ในด้านการรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และ ผู้ป่วยโรคเอดส์ มีการศึกษาวิจัยยาต้านไวรัสที่ วัตประสิทธิผลทางคลินิก สรุปได้ดังนี้

Fischl MA และคณะ (1987)⁽³⁴⁾ ศึกษาประสิทธิผลของยา AZT ในผู้ติดเชื้อที่มีอาการ ของ AIDS (โดยมีอาการ PCP เท่านั้น) และ AIDS-related complex (ARC) จำนวน 282 ราย แบ่ง ผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีสุ่มเพื่อรักษาด้วยการรับประทานยา AZT ขนาด 250 mg. ทุก 6 ชั่วโมง 145 คน และยาหลอก 137 คน เป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบอัตราการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในกลุ่ม ที่รักษาด้วย AZT 24 คน ใน 145 คน ($p < 0.001$) ในกลุ่มยาหลอก 45 คน ใน 137 คน

Hammer SM และคณะ (1996)⁽³⁵⁾ ได้จัดทำโครงการ ACTG 175 เป็นการศึกษาวิจัยยา ต้านไวรัสเอดส์ที่วัดประสิทธิผลทางคลินิก เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยสูตรยาเดียวกับสูตร ยา 2 ชนิด ซึ่งตัวประเมินหลัก (primary endpoints) ของการศึกษานี้ คือการมี CD4+ cell count ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากค่าเบื้องต้น หรือการเกิดอาการของโรคเอดส์ หรือเสียชีวิต ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 2,467 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อน (Anti-retroviral naive) 1,067 ราย และเคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อน 1,400 ราย เมื่อ เปรียบเทียบผลการศึกษาในแง่ primary endpoints ทั้ง 3 อย่างที่กล่าวข้างต้น AZT มีโอกาสเกิดใน อัตราที่สูงกว่าคือเท่ากับร้อยละ 32 เปรียบเทียบกับกลุ่ม AZT+ddi เท่ากับร้อยละ 18 (relative hazard ratio 0.5, $p < 0.001$) กลุ่ม AZT+ddC เท่ากับร้อยละ 20 (relative hazard ratio 0.54, $p < 0.001$) และ ddi เท่ากับร้อยละ 22 (relative hazard ratio 0.64, $p < 0.001$) เมื่อพิจารณาเฉพาะ ผลทางคลินิกคือการเกิด AIDS หรือเสียชีวิต พบว่า AZT+ddi, ddi และ AZT+ddC มีประสิทธิผลทาง การรักษาดีกว่า AZT เพียงอย่างเดียว โดยมีค่า relative hazard ratio เท่ากับ 0.64 ($p < 0.001$), 0.69 ($p = 0.19$) และ 0.77 ($p = 0.085$) ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบเฉพาะอัตราตายพบว่า ค่า relative hazard ratio เท่ากับ 0.55 ($p = 0.008$), 0.51 ($p = 0.003$) และ 0.71 ($p = 0.10$) ตามลำดับ

Saravolatz LD และคณะ (1996)⁽³⁶⁾ ได้ศึกษาโครงการ NuCombo (CPCRA007) โดย เปรียบเทียบการรักษาด้วยยา AZT+ddi หรือ AZT+ddC กับ AZT ซึ่งมีข้อแตกต่างจาก โครงการ ACTG 175 คือ ผู้ป่วยในโครงการวิจัยนี้อยู่ในระยะของโรคที่รุนแรงกว่า ประมาณร้อยละ 32 ของผู้ ป่วยเคยมีอาการของ AIDS และมีค่าเฉลี่ยของ CD4+ cell เท่ากับ 118 (± 110) cells/cu.mm. และ

ร้อยละ 77 เคยรักษาด้วย AZT มาก่อนเป็นเวลา 12 เดือน มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 1,113 ราย โดยได้รับการสุ่มเข้ากลุ่ม AZT+ddi 366 ราย, AZT+ddC 372 ราย และ AZT 345 ราย ติดตามผลการรักษาเฉลี่ยนาน 35 เดือน จำนวนผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ 1,102 ราย ผลการศึกษาพบว่า อัตราการเกิด AIDS หรือ death ในทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน คือเท่ากับ ร้อยละ 62, ร้อยละ 63 และ ร้อยละ 66 ในกลุ่ม AZT+ddi, AZT+ddC และ AZT ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาอัตราการรอดชีวิต (survival) ก็ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม คือโอกาสรอดชีวิตเท่ากับร้อยละ 48, ร้อยละ 49 และ ร้อยละ 57 ตามลำดับ และเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา AZT มาก่อน พบว่าการให้ยา AZT+ddi ให้ผลในการลดอัตราการตายที่ต่ำกว่า AZT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ พบร้อยละ 11 (52 ใน 372) ในกลุ่ม AZT+ddi และ ร้อยละ 14 (42 ใน 367) ในกลุ่ม AZT ส่วนกลุ่ม AZT+ddC มีอัตราการตายประมาณร้อยละ 11.4 (40 ใน 363) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่าและ CD4+ cell แลี่ยนน้อยกว่า 200 cells/cu.mm. และไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอดส์มาก่อน การให้ AZT+ddi ยังให้ผลดีทางด้านคลินิก แต่ในผู้ป่วยที่เคยได้ยา AZT มาแล้วการเพิ่ม ddi เข้าไป ไม่มีประโยชน์ในทางคลินิก

Fisher M (1998)⁽³⁷⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาระหว่าง AZT+ddi กับ d4T+ddi ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอดส์มาก่อน มีระดับ CD4+ cell น้อยกว่า 500 cells/cu.mm. (mean = 303) HIV-RNA = 456 log copies/mL พบว่าผลการลดลงของเชื้อและการเพิ่มขึ้นของระดับ CD4+ cell ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อติดตามผลนานประมาณ 36 สัปดาห์ คือมีค่า HIV-RNA ประมาณ 1.7-1.8 log และมีระดับ CD4+ cell เพิ่มขึ้นประมาณ 99-154 cells/cu.mm. ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับ HIV-RNA ในพลาสมาต่ำกว่า 500 copies/mL มีเพียงร้อยละ 20 ในกลุ่ม AZT+ddi และ ร้อยละ 24 ในกลุ่ม d4T+ddi

เกียรติ รัชชงูธรรม และคณะ(2541)⁽³⁸⁾ ได้ศึกษาโดยวิธีสุ่มเพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและผลของการรักษาด้วยยา d4T+ddi และ ddi ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ที่มี CD4+cell 150-350 cells/cu.mm. โดยผู้ป่วยจำนวน 78 คน ได้รับการ randomized เป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ ddi monotherapy, d4T+ddi ในขนาดต่าง ๆ กัน คือ L+L, H+L, L+H และ H+H (H=high dose, L=low dose) พบว่าการรักษาด้วย d4T+ddi สามารถลดระดับ HIV RNA ได้ต่ำกว่า 500 copies/ml (60-93%) ในขณะที่กลุ่ม ddi monotherapy พบ 23% และพบมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสเกิดขึ้นได้แก่ Herpes zoster 3 คน, Oral hairy leukoplakia 7 คน, Pruritic papular eruptions 4 คน, TB 1 คน

Hammer SM และคณะ (1997)⁽³⁹⁾ ได้ศึกษาโครงการ AIDS Clinical Trial Group 320 (ACTG 320) ได้ศึกษาแบบเปรียบเทียบการรักษาด้วย AZT+3TC+Indinavir (IDV) กับ AZT+3TC ในผู้ป่วยจำนวน 1,156 ราย ที่มีระดับ CD4+ cell ต่ำกว่า 200 cells/cu.mm. และระยะเวลาที่ศึกษาเฉลี่ยประมาณ 40 สัปดาห์ (มัธยฐาน) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาาร่วมกัน 3 ชนิด มีอัตราการตายลดลงจากกลุ่มเปรียบเทียบคือกลุ่ม AZT+3TC ร้อยละ 3.1 เป็นร้อยละ 1.4 หรืออัตราการเกิดเอดส์และเสียชีวิตลดลงจากร้อยละ 11 จากกลุ่มเปรียบเทียบคือกลุ่ม AZT+3TC เป็นร้อยละ 6 ส่วนการเพิ่มของ ระดับ CD4+ cell ในกลุ่ม AZT+3TC+IDV เท่ากับ 121 cells/cu.mm. และเท่ากับ 40 cells/cu.mm. ในกลุ่ม AZT+3TC และผล การลดลงของ HIV-RNA เท่ากับ $1.0 \log_{10} /\text{mL}$ ในกลุ่ม AZT+3TC และเท่ากับ $2.1 \log_{10} /\text{mL}$ ในกลุ่ม AZT+3TC+IDV ที่ 40 สัปดาห์ของการรักษา

Conway B และคณะ (1996)⁽⁴⁰⁾ ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการและไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อน มีระดับ CD4+ cell 200-600 cells/cu.mm. จำนวน 51 ราย ค่าเฉลี่ยของ HIV-RNA เท่ากับ 25,704 copies/mL โดยเปรียบเทียบ AZT+ddi+NVP กับ AZT+NVP และกับ AZT+ddi ซึ่งพบว่า มีประมาณร้อยละ 55 ของผู้ป่วยในกลุ่ม AZT+ddi+NVP มีค่า HIV-RNA ต่ำกว่า 20 copies/mL เป็นเวลาอย่างน้อย 52 สัปดาห์

Mathez D และคณะ (1996)⁽⁴¹⁾ ได้ศึกษาการรักษาด้วยการให้ยา 3 ชนิดร่วมกัน คือ AZT+ddC+RTV (Ritonavir) ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะของโรคที่รุนแรง จำนวน 32 ราย ได้รายงานผลการศึกษาในเบื้องต้นพบว่า สูตรยาดังกล่าว ทำให้ HIV -RNA ลดลง ประมาณ $2.46 \log_{10} /\text{mL}$ และระดับ CD4+ cell เพิ่มขึ้นประมาณ 150 cells/cu.mm. เมื่อรักษา ได้ 6 เดือน ถึง 1 ปี

Markowitz M และคณะ (1995)⁽⁴²⁾ ได้ศึกษาการรักษาด้วยการให้ยา 3 ชนิดร่วมกัน คือ AZT+3TC+RTV (Ritonavir) ในผู้ป่วยจำนวน 12 ราย ได้รายงานผลการศึกษาในเบื้องต้นพบว่า ที่ประมาณ 4 เดือน มีผู้ป่วย 11 ราย ตรวจไม่พบเชื้อเอช ไอ วี ในกระแสเลือด นั่นคือมีจำนวนเชื้อ ต่ำกว่าระดับที่วัดได้คือ ประมาณ 500 copies/mL

โรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และ ผู้ป่วยโรคเอดส์ (Opportunistic Infections)

โรคติดเชื้อฉวยโอกาสเป็นโรคติดเชื้อที่เกิดขึ้นเมื่อเชื้อเอช ไอ วี ทำลายภูมิคุ้มกันในร่างกายของผู้ติดเชื้อลดลงถึงระดับหนึ่ง การป่วยด้วยโรคต่าง ๆ เหล่านี้มีลักษณะที่เฉพาะแตกต่างจากการป่วยในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ โดยจะมีอาการรุนแรงกว่า ภาวะแทรกซ้อนมากกว่า และอาจเป็นหลาย ๆ โรคในเวลาเดียวกัน ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญที่สุดของผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี (มากกว่าร้อยละ 90) สำหรับการวินิจฉัยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสพิจารณาจากอาการและอาการแสดงทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อุบัติการณ์ของโรคและความแตกต่างของโรคติดเชื้อที่เกิดขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁽⁴³⁾ ในขณะที่ภูมิคุ้มกันอ่อนแอลงจะทำให้เกิด Toxoplasmosis encephalitis, Oral candidiasis, Pulmonary tuberculosis และ *Pneumocystis carinii* pneumonia สำหรับ systemic infection ได้แก่ *Cryptococcus neoformans*, Cytomegalovirus (CMV), The *Mycobacterium avium* complex และ *Cryptosporidium* ซึ่งจะเกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี

ลักษณะการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสขึ้นอยู่กับสภาพความแตกต่างทางด้านเศรษฐกิจด้วย ในประเทศบางประเทศในทวีปอาฟริกา ผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี อย่างเฉียบพลันมากกว่าร้อยละ 50 จะป่วยเป็นวัณโรคปอด และในขณะเดียวกันจะพบไม่บ่อยว่ามีอาการป่วยเป็น *Pneumocystis carinii* pneumonia

ตารางที่ 10 แสดงเชื้อโรคที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย

<u>Site of disease</u>	<u>Potential opportunistic organism or disease</u>
Lung	Bacterial infection: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , and other common bacteria. Mycobacterial infection: <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium-intracellulare</i> and Other mycobacterial species. Fungal infection: <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Aspergillus</i> species, <i>Penicillium marneffii</i> . Viral infection: Cytomegalovirus.

	Non-infectious disorders: Non-Hodgkin's lymphoma, Kaposi's sarcoma, lymphoid interstitial pneumonitis (LIP), non-specific interstitial pneumonitis (NIP).
Central nervous system	<p>Protozoal infection: <i>Toxoplasma gondii</i></p> <p>Mycobacterial infection: <i>M. tuberculosis</i></p> <p>Fungal infection: <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Candida</i> species.</p> <p>Viral infection: Cytomegalovirus, herpes simplex virus, varicella zoster virus, JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy)</p> <p>Non infectious disorders: Primary CNS lymphoma, Kaposi's sarcoma.</p>
Eye	<p>Protozoal infection: <i>Toxoplasma gondii</i></p> <p>Fungal infection: <i>Candida</i> species</p> <p>Viral infection: Cytomegalovirus, varicella zoster virus</p> <p>Non infectious disorders: Primary CNS lymphoma, Kaposi's sarcoma</p>
Gastro-intestinal Tract	<p>Bacterial infection: <i>Shigella</i>, and <i>Salmonella</i> species.</p> <p>Protozoal infection: <i>Cryptosporidium</i> species, <i>Giardia lamblia</i>, <i>Isospora belli</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Microsporidium</i> species.</p> <p>Mycobacterial infection: <i>M. avium</i> complex</p> <p>Fungal infection: <i>Condida</i> species</p> <p>Viral in fection: Cytomegalovirus, herpes simplex virus.</p> <p>Non infectious disorders: Kaposi's sarcoma, lymphoma.</p>
Skin and mucus membranes	<p>Bacterial infection: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcal</i> species</p> <p>Mycobacterial disease: <i>M. tuberculosis</i></p> <p>Fungal infection: oral and oesophageal candidiasis, penicillinosis, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i></p> <p>Viral infection: Herpes simplex and zoster virus, cytomegalovirus</p> <p>Non infectious disorders: Kaposi's sarcoma, drug-induced eruptions</p> <p>Infestations: Scabies</p>

โรคติดเชื้อฉวยโอกาสแยกตามระบบต่าง ๆ ของร่างกาย⁽⁴³⁾

Respiratory tract

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอช ไอ วี ในระยะแรก ๆ จะพบว่ามี การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ และเมื่อระบบภูมิคุ้มกันถูกทำลายมากขึ้น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเหล่านั้นก็จะภูมิไวรับต่อเชื้อ Mycobacterium tuberculosis และเชื้อ *Pneumocystis carinii* ซึ่ง *Pneumocystis carinii* pneumonia พบมากในประเทศอุตสาหกรรม สำหรับ Pulmonary tuberculosis พบมากในประเทศที่กำลังพัฒนา

ตารางที่ 11 Summary of main respiratory infections

	Symptoms & signs	Laboratory investigations	Radiological changes	1st line Treatment
Bacterial Pneumonia	Fever cough, dyspnoea sputum production increased respiratory rate	leucocytosis blood cultures may be positive	consolidation (may be lobar)	amoxicillin or according to national guidelines & local sensitivities
PCP	dyspnoea (esp. on exertion) dry cough normal auscultation	haemo-gas analysis: hypoxia bronchial lavage (if available)	peri-hilar shadowing (ground glass haze) interstitial infiltrates	high dose SMZ/TMP 2-3 weeks then continual maintenance
Tuberculosis	general malaise weight loss night sweats fever cough sputum production (may be blood- stained) lymphadenopathy	Sputum examination for AFBs lymph node aspiration for AFBs culture, where possible	Upper lobe Consolidation +/-cavities mediastinal lymphadenopathy pleural effusion (Xray often atypical)	According to national TB guidelines or 2RHEZ/4RH* (for new cases, recurrences require longer and more aggressive treatment**)

* Rifampicin and isoniazid for 6 months supplemented in the first 2 months by pyrazinamide and ethambutol,

** Treatment is based on a five drug regime

Neurological disorders

มากกว่าร้อยละ 20 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอช ไอ วี จะมีอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาท บางโรคจะมีอาการสมองอักเสบซึ่งเป็นผลโดยตรงจากเชื้อเอช ไอ วี เอง บางโรคมีสาเหตุจาก neoplastic lesion, notably lymphoma สำหรับ Toxoplasma encephalitis มีสาเหตุจาก focal lesion อาการ meningitis พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Cryptococcus neoformans* และเป็นเหตุทำให้เกิด coccidioidomycosis หรือ tuberculoma ได้เป็นบางครั้ง

ตารางที่ 12 Summary of CNS infections

	Symptoms	Laboratory Investigations/imaging	1st line treatment	Outcome
Toxoplasmosis	focal neurology fever evolution over days	space occupying lesion on CT, possible ring enhancement (if available)	sulfadiazine and pyrimethamine and calcium folinate	75% response to treatment prophylaxis needed after treatment
Cryptococcal meningitis	fever headache menigeal symptoms often absent evolution over weeks	advanced immuno-suppression India ink or specific stain of CSF (lumbar antigen detection test (from serum Or CSF)	amphotericin B (IV) and flucytosine (2 weeks) followed by fluconazole	65% response to treatment fluconazole prophylaxis needed after treatment
CMV encephalitis	confusion lethargy cranial nerve palsies, nystagmus	advanced immuno-suppression	symptomatic or foscarnet or ganciclovir if available	very poor prognosis
HIV encephalopathy	cognitive and motor impairment		symptomatic or antiretrovirals with CNS penetration, If available	deterioration over months

Gastrointestinal tract/diarrhoeal disease

อาการลำไส้อักเสบและอาการท้องเดินจากลำไส้เล็ก จะพบได้บ่อยในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี อาการท้องเดินจากลำไส้เล็กอาจเป็นผลมาจาก Kaposi lesions บางครั้งเป็นผลมาจาก cytopathic ของเชื้อเอช ไอ วี เอง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนมากมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ bacteria, protozoa หรือพวกรักษาต่าง ๆ

ตารางที่ 13 Summary of treatment of gastro intestinal tract/diarrhoeal disease

	1st line treatment
Cryptosporidiosis	symptomatic treatment
<i>Isospora belli</i> infection	sulfamethoxazole/trimethoprim (960 mg 4 x day for 10 days)
Microsporidiosis (Microspora)	albendazole 400 mg bd. for 4 weeks
<i>Shigella</i> sp.	local sensitivities (or ciprofloxacin 500 mg bid. for 7 days)
<i>Salmonella</i> sp.	local sensitivities (or ciprofloxacin 500 mg. bid. for 7 days)
<i>Campylobacter</i> sp.	erythromycin 500 mg 3 x day for 5 days

Mucutaneous and cutaneous eruptions

ผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ส่วนมากจะมีอาการแสดงทางผิวหนัง หรือตามเยื่อเมือกต่าง ๆ

ตารางที่ 14 Summary of treatment for oral and esophageal infections

	1st line treatment
gingivitis	oral hygiene metronidazole 400 mg. bid.
Oral candidiasis	1% gentian violet topical antifungals (e.g. nystatin oral suspension)

	1st line treatment
Oesophageal candidiasis	nystatin oral suspension 5 x day then ketaconazole 200 mg for 14 days or fluconazole 400 mg stat
Herpes simplex mouth ulcers	1% gentian violet aciclovir 400-800 mg 5 x day
Herpes simplex genital	aciclovir 800 mg 5 x day
Herpes zoster	aciclovir is the treatment of choice

ความถี่ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่นำไปสู่การวินิจฉัยโรคเอดส์ ตามคำนิยามของกระทรวงสาธารณสุข⁽¹³⁾ จากข้อมูลของโรงพยาบาลรามาริบดี, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และบำราศนราดูร ในช่วงปี 2533-37, 2530-35 และ 2530-35 ดัง ตารางที่ 14⁽⁴⁴⁾

ตารางที่ 15 แสดงความถี่ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่นำไปสู่การวินิจฉัยโรคเอดส์

AIDS DEFINING ILLNESS	Percentage by hospital		
	RAMA (N= 235)	CHIENGMAI (N=307)	BAMRAS (N=241)
Tuberculosis	40.9	31.3	50.2
Cryptococcosis	23.3	24.1	17.0
<i>Pneumocystis carinii</i>	14.3	13.4	16.6
Toxoplasmosis	6.2	7.5	1.6
Salmonellosis	4.8	12.1	7.0
Histoplasmosis	2.4	1.6	1.6
Penicilliosis	1.9	16.0	3.7
CMV infection	1.9	-	1.2
Cryptosporiosis	0.4	4.9	1.2

จะเห็นว่าโรคติดเชื้อที่พบบ่อยเป็นอันดับแรกคือ วัณโรค ซึ่งส่วนใหญ่เป็นวัณโรคนอกปอด อันดับรองลงไปคือเชื้อหุ่มสมองอักเสบจาก Cryptococcus และปอดอักเสบจาก *Pneumocystis carinii* เชื้อ *Penicillium marneffeii* พบได้บ่อยในภาคเหนือ และจะพบน้อยลงในภาคอื่น ๆ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อเฉื่อยโอกาสที่พบบ่อยที่สุด และเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิตในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ทั่วโลก วัณโรคที่พบเป็นทั้ง pulmonary และ extra-pulmonary แต่ Pulmonary tuberculosispy ยังคงพบมากในผู้ป่วยวัณโรค การเกิดวัณโรคขึ้นอยู่กับระดับภูมิคุ้มกันที่ถูกกดโดยเชื้อเอช ไอ วี ผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันสูงจะพบเฉพาะวัณโรคปอด และมักเป็น upper lobe infiltrations สำหรับผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำ จะพบเป็นวัณโรคที่มีอาการรุนแรง มีลักษณะแพร่กระจายและพบนอกปอด เช่น lymphadenitis, pleural effusion, pericarditis, miliary disease และ meningitis การวินิจฉัยโรคจากการฉาย X-rays ปอด การตรวจเสมหะด้วยวิธี AFB direct smear⁽⁴³⁾

จากการรวบรวมรายละเอียด วัณโรคและการติดเชื้อเอช ไอ วี โดย ไชยวัฒน์ อึ้งเศรษฐพันธ์ และเกียรติ รัชชรุ่งธรรม (2541)⁽²⁾ ได้สรุปว่าการระบาดของเชื้อเอช ไอ วี มีผลต่ออุบัติการณ์ของวัณโรคอย่างชัดเจน โดยในกลางปี 2537 มีผู้ติดเชื้อทั้งวัณโรคและ เอช ไอ วี ร่วมกัน ทั่วโลก ประมาณ 5.6 ล้านคน สำหรับในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ที่ป่วยเป็นวัณโรคร่วมด้วย พบว่าวัณโรคจะมีผลเร่งให้การดำเนินโรคของ เอช ไอ วี ลุกกลามเข้าสู่ระยะเอดส์เร็วขึ้น เนื่องจากเชื้อวัณโรคจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อต่อสู้กับเชื้อโรค แต่ผลเสียกลับทำให้เกิดการกระตุ้นการแบ่งตัวของเชื้อเอช ไอ วี มากขึ้นด้วย

โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *Cryptococcus neoformans* ก่อนการระบาดของโรคติดเชื้อเอช ไอ วี Cryptococcal meningitis พบได้น้อยมาก แต่เมื่อมีการระบาดของโรคติดเชื้อเอช ไอ วี Cryptococcal meningitis กลับมาเป็นสาเหตุการป่วยและการตายที่สำคัญในผู้ป่วยโรคเอดส์ และเป็นโรคหรือภาวะซึ่งจัดเป็นเอดส์โรคแรก ผู้ป่วยที่อยู่ระยะท้ายของโรคเอดส์มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้น่าขึ้น โรคนี้อาจเกิดจากเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* ผู้ป่วยจะติดเชื้อนี้จากทางเดินหายใจ เชื้อนี้จะเข้าไปอยู่ในปอด แล้วแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ตำแหน่งที่เกิดโรคบ่อยที่สุดคือ เยื่อหุ้มสมองและสมอง พบการติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วยติดเชื้อเอช ไอ วี ที่ป่วยเป็น Cryptococcosis ได้สูงถึงร้อยละ 67-90^(45,46,47,48,49) อาการทางคลินิก คือ ไข้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ผิวหนังของผู้ป่วยอาจจะพบมี papulonecrotic ทั่ว ๆ ไป การวินิจฉัยโรคโดยการ ตรวจหา Cryptococcal antigen ใน serum การย้อมน้ำหล่อสมองและไขสันหลังด้วย Indian ink และการเพาะเชื้อ⁽⁴³⁾

Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) เป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อย พบสูงถึงร้อยละ 64 ในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁴³⁾ และพบว่ามีประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ *Pneumocystis carinii* pneumonia เป็นโรคแรกที่บ่งถึงความเจ็บป่วยจากโรคเอดส์ (first AIDS defining illness) และประมาณว่าผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ร้อยละ 50 เคยเป็นโรคนี้อย่างน้อย 1 ครั้งในชีวิต⁽²⁾ ลักษณะอาการทางคลินิกที่พบคือ อาการไอแห้ง ๆ หายใจหอบเหนื่อย มีไข้สูง การดำเนินของโรคจะเป็นไปอย่างช้า ๆ เป็นอหิวาต์ ดังนั้นผู้ป่วยมักมาพบแพทย์เมื่อป่วยมาแล้วประมาณ 4-6 สัปดาห์⁽⁵⁰⁾ การฉาย X-rays ปอดจะพบว่าเป็น extensive interstitial infiltration หรือ mild peri-hilar haze หรืออาจจะพบว่าปกติ การวินิจฉัยได้จากการตรวจพบเชื้อใน tissue และใน body fluid โดยการทำ broncho-alveolar washing และการตรวจเสมหะ โดยการทำให้ induced sputum

การเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคนี้จะลดลงขึ้นอยู่กับ การได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มแรก การได้รับยาการรักษาที่มีประสิทธิภาพและการได้รับ Primary and secondary prophylaxis⁽⁴³⁾

Penicillium marneffii Infection เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสโรคหนึ่งในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี มี *Penicillium marneffii* เป็นเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรค เชื้อราชนิดนี้ระบาดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศไทย (ในภาคเหนือรอบ ๆ เชียงใหม่) ภาคใต้ของจีน (จังหวัดกว๋างสี ภาคตะวันตกของมณฑลกว๋างโจว) ซึ่งทำให้พบผู้ป่วยโรคนี้มากในภูมิภาคนี้^(61,52,53) อาการทางคลินิก คือ ไข้สูง หนาวสั่น ผิวหนังมักมี lesion เป็นตุ่มหนอง หรือ molluscum-like papulonecrotic lesion ขนาดเล็กจะมีลักษณะเป็น papule ถ้าใหญ่ขึ้นจะปุ่มตรงกลาง ผู้ป่วยจะมีอาการซีด ตับโต น้ำหนักลด อาจมีรอยโรคที่ปอด และ X-ray ปอดผิดปกติ การวินิจฉัยโดยการใส่ปลายเข็มสะกิดที่ lesion จะได้ exudate ปนเลือด นำมาย้อม Wright stain และการเพาะเชื้อ⁽⁵⁰⁾

นอกจากโรคติดเชืวดังกล่าวแล้ว ยังมีโรคติดเชื้อที่พบบ่อยอีก คือ Oral candidiasis และ Esophageal candidiasis⁽⁴³⁾ ซึ่งเกิดจากเชื้อรา *Candida albican* โดยปกติเมื่อร่างกายแข็งแรงก็จะมีเชื้อนี้อยู่ในระบบทางเดินอาหารและบางครั้งก็มีอยู่ในระบบทางเดินหายใจ แต่ก็มีบางสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในบริเวณ esophageal, oral, anorectal และ vagina mucosa

Oral candidiasis มักเกิดได้บ่อยและเป็นก่อนโรคติดเชื้ออื่น ๆ ลักษณะที่พบจะเป็นปื้นสีขาวบริเวณลิ้น กระพุ้งแก้ม และเพดานปาก ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเชื้อนี้จะลามไปที่ lower pharynx และ esophageal ทำให้เกิดอาการไข้ เจ็บอกเวลากลืน กลืนลำบาก คลื่นไส้

การวินิจฉัยคือการขูดฝ้าขาว แล้วนำไปทำ KOH preparation

โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยคือ *Mycobacterium avium complex* (MAC)⁽⁴⁴⁾ มีรายงานในโรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาลบาราคนราตวร พบผู้ป่วย *Mycobacterium avium complex* 8 และ 14 รายตามลำดับ

Mycobacterium avium complex มีสาเหตุมาจาก *M. avium* และ *M. intercellular* เป็นเชื้อที่พบได้ทั่วไปในธรรมชาติสามารถแยกเชื้อได้จากแหล่งต่าง ๆ เช่น ดิน แหล่งน้ำธรรมชาติ ระบบน้ำใช้ในเขตเมือง ฝุ่นตามบ้าน สัตว์เลี้ยง เช่น เป็ด ไก่ นก หมู *Mycobacterium avium complex* ก่อโรคในสัตว์ปีกเหล่านี้ และเชื้อในมูลสัตว์เหล่านี้จะปนเปื้อนอยู่ในดินได้เป็นเวลานาน ๆ

ลักษณะสำคัญของ *Mycobacterium avium complex* ชนิดแพร่กระจาย⁽⁵⁴⁾ คือ ไข้ เหงื่อออกตอนกลางคืน น้ำหนักลด ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ซีด ตรวจพบตับโต ม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโต การวินิจฉัยโดยการแยกเชื้อจากเลือด หรือจากไขกระดูก การทำ biopsy จากตับ ต่อมน้ำเหลือง หรือผิวหนัง การเพาะเชื้อจากเสมหะ⁽⁴⁴⁾

สำหรับ Rhodococcosis พบว่ามีรายงานผู้ป่วยโรคนี้ที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัย เชียงใหม่จำนวน 29 คน⁽⁴⁴⁾

มีรายงานการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคติดเชื้อฉวยโอกาส สรุปได้ดังนี้

Ruxrungtham K และคณะ (1994)⁽⁵⁵⁾ ได้ศึกษาอาการแสดง ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี-1 และผู้ป่วยโรคเอดส์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 446 คน (2536/2537 10 เดือน) ซึ่งในจำนวนนี้ ร้อยละ 22 เป็นผู้ป่วย asymptomatic หรือ lymphadenopathy ร้อยละ 31 เป็น ARC และ ร้อยละ 47 เป็นโรคเอดส์ แยกโดยการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่เป็นทั้ง minor และ major finding สำหรับ major finding มี Tuberculosis ร้อยละ 15, *Pneumocystis carinii* pneumonia ร้อยละ 15, Cryptococcal meningitis ร้อยละ 3 ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยทั้งหมดเคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อน ร้อยละ 15 เคยเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล อย่างน้อย 1 ครั้ง

Puali Amornkul และคณะ (1998)⁽¹⁸⁾ ได้ศึกษาเกี่ยวกับอาการ และการเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันผู้ป่วยในโรงพยาบาลบาราคนราตวรแบบย้อนหลังตั้งแต่ปี 1993-1996 จำนวน 2,261 คน พบว่ามีผู้ป่วยเป็น Cryptococcosis ร้อยละ 40, Tuberculosis ร้อยละ 39, และ wasting syndrome ร้อยละ 8.5

พักตร์วิมล ประเสริฐ และคณะ (2536)⁽⁵⁶⁾ ได้ศึกษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยในผู้ป่วยเอดส์และผู้มีอาการสัมพันธ์กับเอดส์ ในประเทศไทย ใน 17 จังหวัด 21 โรงพยาบาล ศึกษาจากรายงานการรักษาผู้ป่วยจำนวน 1,444 ราย พบว่าโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยและสำคัญ ได้แก่ วัณโรคทั้งในและนอกปอด ร้อยละ 34, Cryptococcosis ร้อยละ 20, ปอดบวมจาก *Pneumocystis carinii* ร้อยละ 13, Candidiasis ของหลอดอาหารและหรือหลอดลม ร้อยละ 6.4, Penicilliosis ร้อยละ 4.5, ปอดบวม ร้อยละ 4.4 และการติดเชื้อ Toxoplasmosis ร้อยละ 4

Chaisson RE and Moore RD (1997)⁽⁵⁷⁾ ได้ศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่มีระดับ CD4+ cell \leq 300 cells/cu.mm. จำนวน 1,246 คน ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ และยาป้องกันการติดเชื้อจำพวกแบคทีเรีย โดยร้อยละ 40 ของผู้ป่วยได้รับ rifabutin prophylaxis จากการศึกษานี้พบว่าเกิด *Candida esophagitis* มากที่สุด คือ อุบัติการณ์ เท่ากับ 13.3 episode/100 person-year at follow up รองลงมาคือ *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Mycobacterium avium*-complex bacteremia และ Cytomegalovirus โดยอัตราอุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 6-9 episode/100 person-year at follow up และสิ่งที่น่าสนใจในการศึกษานี้ก็คือ แม้ว่าผู้ป่วยจะได้ PCP prophylaxis แต่ก็ยังมีผู้ป่วยร้อยละ 25 เกิด *Pneumocystis carinii* pneumonia ภายในเวลา 2 ปี

Hilmardottir I และคณะ (1993)⁽⁵⁸⁾ ได้ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของโรคติดเชื้อ *Penicillium marneffii* (Penicilliosis) กับผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี พบว่าโรคติดเชื้อ *Penicillium marneffii* มีลักษณะพิเศษที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคมากที่สุด คืออาการทางผิวหนังซึ่งพบได้ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย และระดับ CD4+ cell ของผู้ป่วยมักต่ำกว่า 100 cell/cu.mm

ระดับของ CD4+ cell ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และผู้ป่วยโรคเอดส์

การติดเชื้อเอช ไอ วี ได้ก่อให้เกิดพยาธิสภาพมากมายในผู้ป่วย สำหรับเซลล์เม็ดเลือด lymphocyte โดยเฉพาะ CD4+cell จะเป็นเซลล์เป้าหมายที่สำคัญที่เชื้อเอชไอวีเข้าไปเจริญเติบโต และแบ่งตัวทำลายเซลล์ lymphocyte ทำให้ผู้ป่วยเกิดเป็นโรคมุมคุ้มกันบกพร่อง การลดลงของจำนวน CD4+cell นั้น เป็นเครื่องชี้ถึงความรุนแรงของโรค^(59,60) ระยะการฟักตัวของเชื้อเอช ไอ วี กินเวลายาวนานเป็นปี จำนวน CD4+cell, CD8+cell, CD3+cell นั้น มีการเปลี่ยนแปลงที่น่าสนใจ กล่าวคือ จำนวนเซลล์ CD4+cell จะลดลงตลอดระยะเวลาของการติดเชื้อ ส่วน CD8+cell นั้นจะเพิ่มขึ้น แต่ CD3+cell จะมีจำนวนคงที่ สามารถแบ่งการลดลงของ CD4+cell ได้เป็น 4 ระยะด้วยกัน⁽⁶¹⁾ (ตารางที่ 16) ระยะที่ 1 ซึ่งมักเกิดขึ้นภายหลังจากการรับเชื้อเอชไอวี แล้วเกิด seroconversion ภายใน 6 ถึง 18 เดือน ระดับของจำนวน CD4+cell จะลดจากระดับปกติ ประมาณ 1,000/cu.mm. ลงมาเป็น 600/cu.mm. ในระยะที่ 2 นั้น ระดับของจำนวน CD4+cell จะอยู่ในระดับค่อนข้างคงที่ ระยะนี้อาจกินเวลานานหลายปี ระดับของ CD4+cell อยู่ระหว่าง 200-600 cells/cu.mm. หลังจากระยะนี้ไปแล้ว ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับโรคเอดส์ ซึ่งจำนวน CD4+cell จะลดลงอย่างรวดเร็ว จนเข้าระยะสุดท้ายคือเป็นโรคเอดส์เต็มขั้น ซึ่งคนไข้จะมีจำนวน CD4+cell ลดลงจนถึงแก่กรรม ซึ่งจำนวน CD4+cell นั้น น้อยกว่า 100 cells/cu.mm. และมีอัตราส่วนของ CD4+cell ต่อ CD8+cell น้อยกว่า 0.2 ส่วนอัตราร้อยละของ CD4+cell นั้น น้อยกว่า 10 ในระยะนี้ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตจากโรคแทรกซ้อนต่าง ๆ






ในภาวะติดเชื้อเอช ไอ วี นั้น จำนวน CD8+cell จะเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในระยะ 2-3 เดือนแรกของการติดเชื้อ โดยจะมีจำนวน CD8+cell ประมาณ 1,000 cells/cu.mm. ในระยะที่ผู้ป่วยเป็นโรคเอดส์เต็มขั้นนั้น จำนวน lymphocyte ในร่างกายจะลดลงมาก ซึ่งเป็นผลให้จำนวน CD8+cell ลดลงเช่นกัน และจำนวน CD8+cell จะเป็น lymphocyte ส่วนใหญ่ในร่างกายทั้งนี้เพราะจำนวน CD4+cell ที่ลดลงมากในระยะโรคเอดส์เต็มขั้นนั่นเอง

ตารางที่ 16 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์ CD4+cell ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีระยะต่าง ๆ

ระยะ	อาการทางคลินิก	การเปลี่ยนของเซลล์ CD4	ช่วงเวลา
1	Post seroconversion	Rapid decline of CD4 level post seroconversion from median of 1000/cu.mm. to 600/cu.mm. (45-50% to 30%)	6-18 months
2	Symptomatic (non-AIDS)	CD4 levels are often stable (plateau) with intermittent slow decline : typical CD4 levels are 200/cu.mm. to 600/cu.mm. (CD4% is usually 15-30%)	Several months to years
3	Development of AIDS	Often a sharp drop in CD4 level to about 100/cu.mm.	Several months
4	AIDS	Continuous drop, with death usually occurring after CD4 levels drop below 50/cu.mm. or 5%	Few months to several years

ในปี ค.ศ.1993 ศูนย์ควบคุมโรคแห่งสหรัฐอเมริกาได้กำหนดวิธีการแบ่งระยะต่าง ๆ ของการติดเชื้อเอชไอวีขึ้นใหม่ โดยอาศัยอาการทางคลินิก (clinical diagnosis) ร่วมกับระดับของ CD4+cell⁽¹⁴⁾ ดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 1993 revised classification system for HIV infection and expanded AIDS surveillance case definition for adolescents and adults

CD4+ T-cell categories	Clinical category		
	(A) Asymptomatic, acute (primary) HIV or PGL	(B) Symptomatic, not (A) or (C) condition	(C) AIDS-indicator condition
(1) $\geq 500/\mu\text{L}$	A1	B1	
(2) 200-499/ μL	A2	B2	
(3) $< 200/\mu\text{L}$ AIDS-indicator T-cell count	 A3	 B3	 C3

หมายเหตุ: A3, B3 และ C1-C3 รวมเรียกเป็น AIDS ตาม expanded AIDS surveillance case definition นี้

ระยะที่ 1 จำนวนเซลล์ CD4+ cell มากกว่าหรือเท่ากับ 500 cells/cu.mm. หรือมากกว่า หรือเท่ากับ 29%

ระยะที่ 2 จำนวนเซลล์ CD4+ cell อยู่ระหว่าง 200-499 cells/cu.mm. หรือระหว่าง 14-28%

ระยะที่ 3 จำนวนเซลล์ CD4+ cell น้อยกว่า 200 cells/cu.mm. หรือต่ำกว่า 14%

นอกจากนี้แบ่งตามลักษณะอาการคลินิก (clinical category) เป็น 3 กลุ่ม คือ A, B และ C
Clinical category A เป็นผู้ติดเชื้อระยะไม่แสดงอาการ (asymptomatic) หรือมีต่อมน้ำเหลืองโตหลายตำแหน่ง (persistent generalized lymphadenopathy) หรือแสดงอาการป่วยเฉียบพลัน (acute HIV illness)

Clinical category B อยู่ในระยะแสดงอาการ (symptomatic) ที่ไม่ใช่ A และ C เช่น มีไข้หรืออุจจาระร่วง (diarrhea) ติดเชื้อรา Candidiasis ที่ oropharyngeal และ vulvovaginal มากกว่า 1 เดือน เซลล์ที่ปากมดลูก dysplasia หรือเป็นมะเร็งเฉพาะชั้นผิว

Clinical category C ติดเชื้อจุลินทรีย์พวยโอกาส เช่น Candidiasis ที่หลอดอาหาร และหลอดลม ติดเชื้อ *Cryptococcus* ที่ปอดและลำไส้ พบ coccidioidomycosis ที่ปอด ติดเชื้อ *Cytomegalovirus* ที่จอตา ตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลือง มีอาการทางสมอง (encephalopathy) ติดเชื้อ Herpes simplex isosporiasis และ Histoplasmosis หรือติดเชื้อ *Mycobacterium avium*, *M. tuberculosis* หรือพบ Pneumonia มากกว่า 2 ครั้งใน 1 ปี หรือเป็น progressive multifocal leukoencephalopathy หรือ Toxoplasmosis ที่สมองหรือตรวจพบ Kaposi's sarcoma, lymphoma, อาการผอมแห้งที่เรียกว่า Wasting syndrome หรือในประเทศไทยพบการติดเชื้อ *Penicillium marneffeii* ต่ออวัยวะระบบต่าง ๆ

ประโยชน์ของการตรวจนับระดับ CD4+ cell ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี⁽²⁰⁾

1. ใช้ในการพยากรณ์โรค (Prognosis)

วิธีการตรวจนับระดับ CD4 มี 3 แบบ คือ

1.1 รายงานจำนวนค่าสมบูรณ์ (Absolute number) ของ CD4+ cell

1.2 รายงานอัตราร้อยละ ของ CD4+ cell

1.3 คำนวณอัตราส่วนของจำนวน CD4+ cell ต่อ CD8 cell

การวัดทั้ง 3 แบบนี้ มักจะได้ค่าที่สัมพันธ์กัน ค่าที่ลดต่ำลงบ่งถึงความรุนแรงในระยะต่าง ๆ ของโรค ผู้ป่วยโรคเอดส์จะพบระดับ CD4+ cell ต่ำกว่า 200 cells/cu.mm. หรือ < 14%

และ CD4+ cell/ CD8+ cell ต่ำกว่า 0.4 ผลที่ได้ก็นำมาพยากรณ์โรคแทรกซ้อนที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง และให้ยาป้องกันการติดเชื้อจุลชีพฉวยโอกาสได้

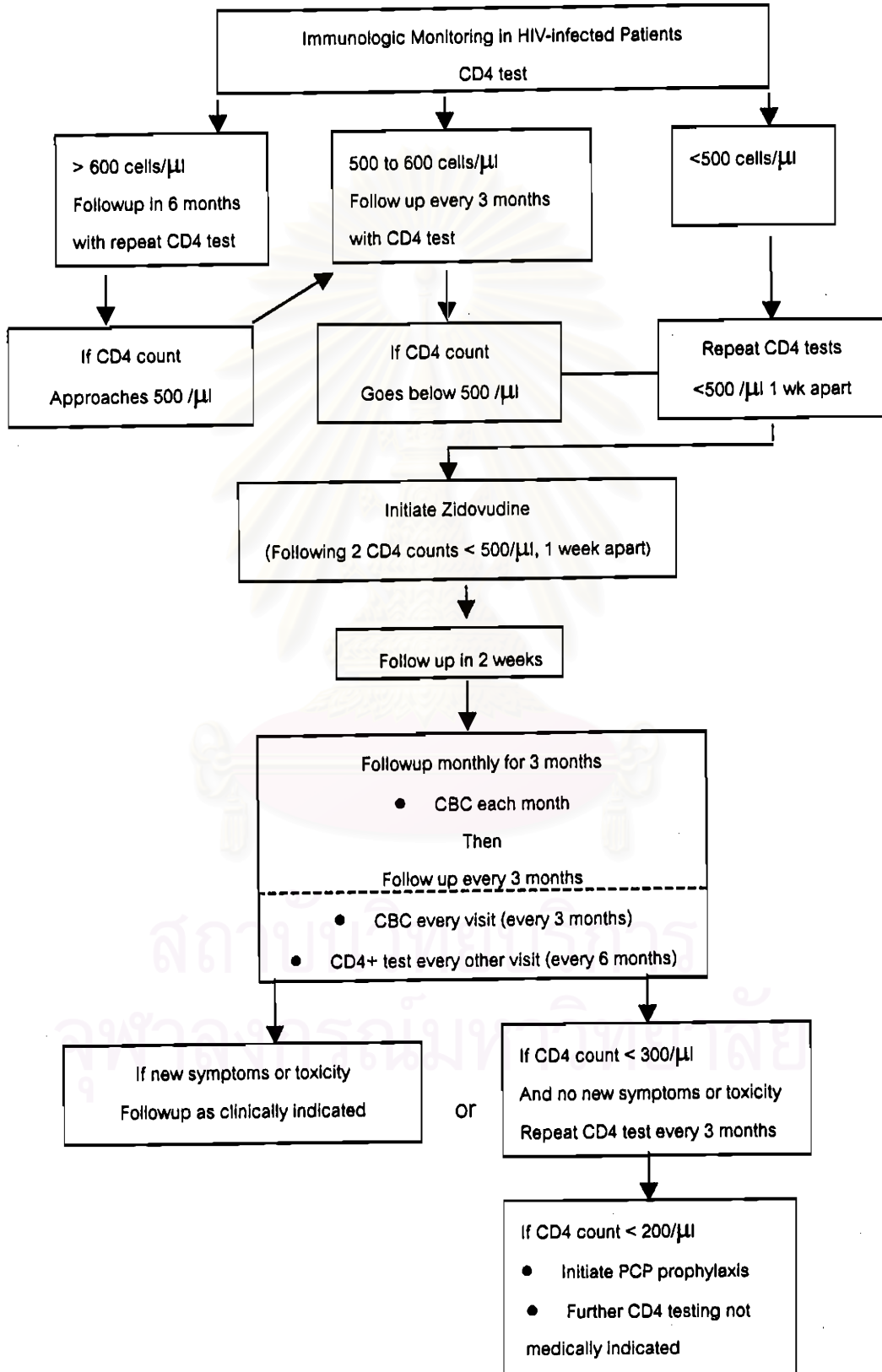
ในการพยากรณ์โรคโดยใช้ระดับ CD4+ cell Taylor JMG⁽⁶²⁾ และคณะ ได้ศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี จำนวน 813 ราย พบว่าในรายที่มี ระดับ CD4+ cell สูงกว่า 500 cells/cu.mm. จะมีอัตราการรอดชีวิต (AIDS free survival rate) สูงกว่าในกลุ่มที่มีระดับ CD4+ cell ต่ำ กลุ่มที่มีระดับ CD4+ cell น้อยกว่า 163 cells/cu.mm. จะมีอัตราการรอดชีวิตใน 1 ปี ร้อยละ 40 กลุ่มที่มีระดับ CD4+ cell มากกว่า 366 cell/ cu.mm อัตรารอดชีวิตมากกว่า 3 ปี ร้อยละ 80 และยังพบว่า ระดับ CD4+ cell มีความสัมพันธ์กับภาวะโรคติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น *M. avium* และ cytomegalovirus (CMV) จะพบที่ระดับ CD4+ cell น้อยกว่า 60 ถ้า ระดับ CD4+ cell มากกว่า 100 cells/cu.mm. จะพบโรค *Pneumocystis carinii* pneumonia

2. การใช้ CD4+cell ในการตัดสินใจเริ่มให้ยารักษาและติดตามผล

สถาบันแห่งชาติ (National Institute of Health) ในประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำว่าควรจะเริ่มให้ยาแก่ผู้ติดเชื้อที่มีจำนวนเซลล์ CD4+cell ต่ำกว่า 500/cu.mm.⁽⁶³⁾ (แผนภูมิที่ 1) จำนวน CD4+cell ที่ใช้เป็นเกณฑ์นี้เป็นของชาวคอเคเซียน (caucasian) ในคนไทยเองยังไม่มีบรรทัดฐานกำหนดที่แน่นอนในทางปฏิบัติมักติดตามดูจำนวนเซลล์ CD4+cell ทุก 6 หรือ 12 เดือนเพื่อการพยากรณ์โรค ถ้าร้อยละของ CD4+cell ลดต่ำกว่าเดิม 1 ใน 3 ส่วนการพยากรณ์โรคมักไม่ดี เช่น เดิมค่า CD4+cell ร้อยละ 42 ลดลงเหลืออัตราร้อยละ 28 เป็นสัญญาณบอกถึงการดำเนินของโรคที่รุนแรง⁽⁶⁴⁾ สำหรับผู้ที่ได้รับยา มีติดตามผลการรักษาโดยตรวจนับ CD4+cell ทุก 2 สัปดาห์ในระยะ 2 เดือนแรกที่ให้ยา และทุก 3 เดือนหลังจากนั้น

Volberding PA และคณะ⁽⁶⁵⁾ รายงานผลพบว่าการรักษาด้วยยา AZT ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอช ไอวี และมีจำนวน CD4+ cell น้อยกว่า 500 cells/cu.mm. แต่ไม่มีอาการนั้น เมื่อได้รับยา AZT พบว่า สามารถลดการเกิดเป็นโรคเอดส์เต็มขั้นหรือลดโรคที่เกี่ยวข้องได้ แต่การวิจัยครั้งนี้เป็นเพียงการวิจัยในระยะสั้น การศึกษาผลของยาในระยะยาวประมาณ 3 ปี ไม่พบว่ามีความแตกต่างของการเกิดโรคเอดส์เต็มขั้น หรือการมีชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ทั้งที่ได้รับ AZT และไม่ได้รับยา⁽⁶⁶⁾ อย่างไรก็ตามรายงานการศึกษาการใช้ยา AZT ในระยะยาว พบว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเซลล์ CD4+cell มากกว่า 200 cells/cu.mm. มีจำนวนผู้ป่วยปลอดจากโรคเอดส์เต็มขั้นมากกว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเซลล์ CD4+cell น้อยกว่า 200 cells/cu.mm.⁽⁶⁷⁾

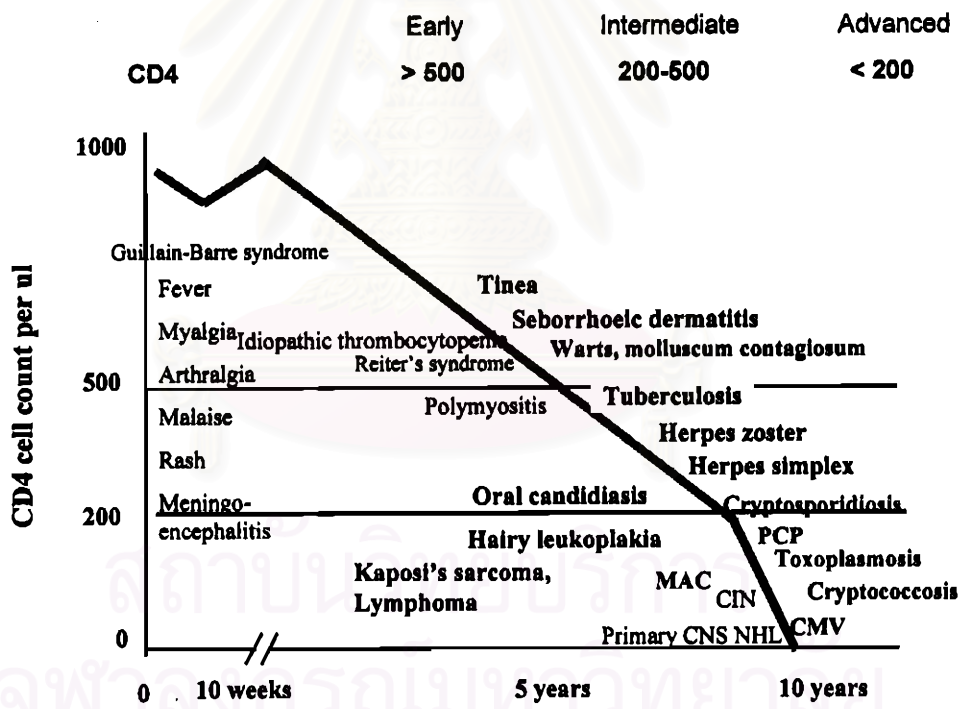
แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ตามคำแนะนำของ National Institute of Health, NIH, USA



อาการทางคลินิกของผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี จะมีความสัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกัน (CD4+ cells) ในขณะนั้นว่าเสื่อมมากหรือน้อยดังแสดงในภาพที่ 7 การดำเนินโรคของ HIV/AIDS: ลักษณะทางคลินิกและระดับ CD4+ cell⁽⁸⁸⁾

จากภาพที่ 7 จะเห็นว่าอาการของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยโรคเอดส์ จะมีความสัมพันธ์กับระดับ CD4+ cell ในเกณฑ์ 200 cells/cu.mm หรือต่ำกว่า แต่สำหรับอาการวัณโรคปอดจะพบที่ระดับ CD4+ cell ค่อนข้างสูง คือระหว่าง 250-500 cells/cu.mm. ซึ่งเป็นวัณโรคปอดที่พบพยาธิสภาพในปอดในผู้ป่วยที่ CD4+ cell ค่อนข้างต่ำจะเกิดวัณโรคแพร่กระจายและวัณโรคนอกปอดบ่อยขึ้น

ภาพที่ 7 แสดงการดำเนินของโรค HIV/AIDS : ลักษณะทางคลินิก และจำนวน CD4+ lymphocyte



แนวทางการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

(Primary and Secondary Prophylaxis for Opportunistic Infection)

ในประเทศไทย คณะผู้เชี่ยวชาญกำหนดแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยโรคเอดส์ ในประเทศไทย ได้แนะนำแนวทางการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสไว้ 7 โรค⁽¹⁵⁾ ดังนี้คือ

1. *Pneumocystis carinii* pneumonia ยาที่ใช้ป้องกันได้แก่ cotrimoxazole แต่เนื่องจากมีอาการแทรกซ้อนทางด้าน Hemolysis ควรซักประวัติ G6-PD deficiency หรืออาการทางคลินิกที่บ่งชี้ G6-PD deficiency ไว้ก่อน

ในรายที่แพ้กลุ่ม sulfa ให้ dapsone

ในกรณีที่แพ้ทั้ง cotrimoxazole และ dapsone เช่นพวก Exfoliative dermatitis, Steven Johnson syndrome ให้พิจารณาทำ TMP/SMX Desensitization หรือให้ใช้ aerosolized pentamidine

ในกรณีที่ผู้ป่วยกำลังได้รับ Maintenance treatment สำหรับ Toxoplasmosis ด้วย sulfadiazine+pyrimethamine ถือว่าเพียงพอต่อ PCP prophylaxis โดยไม่ต้องให้ TMP-SMX prophylaxis อีก

1. Toxoplasmosis

ใน primary prophylaxis ยาที่ใช้ป้องกันได้แก่ cotrimoxazole

ในกรณีที่แพ้ sulfa ให้ใช้ dapsone หรือ pyrimethamine หรือ leucovorin

ใน secondary prophylaxis ยาที่ใช้ป้องกันได้แก่ sulfadiazine ถ้าแพ้ sulfa ให้ใช้ clindamycin หรือ pyrimethamine หรือ leucovorin

2. *Mycobacterium avium* complex ยาที่ใช้ป้องกันได้แก่ azithromycin หรือ clarithromycin ข้อบ่งชี้ของการให้ยาป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อ *Mycobacterium avium* complex แนะนำให้ในผู้ติดเชื้อที่มี

1. ระดับ CD4+ cells ต่ำกว่า 75 cells/cu.mm.

2. ต้องมีผลจากการเพาะเชื้อ *Mycobacterium avium* complex จากเลือดไม่พบเชื้อ

สำหรับระยะเวลาในการป้องกัน คือ ตลอดชีวิตจนกว่าจะมีการป่วยจากการติดเชื้อ *Mycobacterium avium* complex เกิดขึ้น

4. Tuberculosis

ใน primary prophylaxis ยาที่ใช้ป้องกันได้แก่ isoniazid

ในการให้ยาป้องกันวัณโรคควรคำนึงถึง ความร่วมมือและความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วยเนื่องจากการรับประทานที่ไม่สม่ำเสมอจะทำให้เกิดการดื้อต่อยา isoniazid ได้

ไม่แนะนำให้รับประทานยาป้องกันวัณโรคหลังจากรักษาวัณโรคจนครบตามสูตรระยะสั้นแล้ว

5. Cryptococcosis การใช้ยาป้องกัน Cryptococcosis เป็นการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (secondary prophylaxis) ยาที่ใช้ป้องกันได้แก่ Itraconazole หรือ fluconazole หรือ amphotericin B

6. Cytomegalovirus แนะนำให้ใช้เป็น secondary prophylaxis ยาที่ใช้ได้แก่ gancicovir หรือ foscanet หยดเข้าเส้นเลือดดำ

7. Candidiasis ยาที่ใช้ป้องกันได้แก่ ketoconazole หรือ Itraconazole หรือ fluconazole

มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาป้องกันการติดเชื้อโรคฉวยโอกาส สรุปได้ดังนี้

Pape JW. และคณะ (1993)⁽⁶⁹⁾ ได้ศึกษาแบบไปข้างหน้าเกี่ยวกับผลของการใช้ยา isoniazid (INH) เพื่อป้องกันการเป็นวัณโรคในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ในประเทศไต้หวัน โดยให้ยา isoniazid นาน 12 เดือน พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดวัณโรคในกลุ่มที่ได้รับยา isoniazid โดยในกลุ่มที่มีผลทดสอบ tuberculin test เป็นบวก สามารถลดอัตราการเกิดวัณโรคได้ประมาณ 5 เท่า และกลุ่มที่ได้ยาป้องกันนี้ จะมีการดำเนินโรคเข้าสู่ระยะเอดส์ช้ากว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

Fischi MA. และคณะ (1988)⁽⁷⁰⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยและผลการได้รับยาป้องกัน ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา TMP-SMX ใน Primary prophylaxis ในขนาดวันละ 960 มก. วันละ 2 ครั้ง กับกลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอก จากการติดตามนานอย่างน้อยที่สุด 24 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ยา ไม่มี *Pneumocystis carinii* pneumonia เกิดขึ้น ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกเกิดร้อยละ 53 โดยมีค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอด 22.9 เดือนในกลุ่มที่ได้ยา และ 12.6 เดือนในกลุ่มที่ได้ยาหลอก

Nightingale SD. และคณะ (1992)⁽⁷¹⁾ ได้ศึกษาย้อนหลังเพื่อดูผลของยา fluconazole ในการป้องกัน primary Cryptococcal meningitis ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ในสหรัฐอเมริกา ซึ่งมี CD4+ cell เฉลี่ยน้อยกว่า 68 cells/cu.mm.พบว่าในผู้ที่ได้รับยา 329 คน มีเพียง 1 คนที่เป็น Cryptococcal meningitis เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่ไม่ได้รับยาป้องกัน 337 คน พบว่าเป็น Cryptococcal meningitis ถึง 16 คน ซึ่งบ่งบอกว่าการให้ยาป้องกันอาจจะมีประสิทธิภาพดี และค่ามัธยฐานของเวลาที่ผู้ป่วยมีชีวิตต่อหลังจากวินิจฉัยโรคนี้คือ 9 เดือน

Phair J Munoz. และคณะ (1990)⁽⁷²⁾ ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี type 1 ซึ่งเป็นการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วย 1665 คน พบว่า ผู้ที่มี CD4+ cells น้อยกว่า 200 cells/cu.mm. มีความเสี่ยงสูงกว่าผู้ที่ไม่เคยมี CD4+ cells น้อยกว่า 200 cell/ cu.mm. ต่อการป่วยเป็น *Pneumocystis carinii* pneumonia 5 เท่า ผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ที่ยังไม่มีอาการของโรคเอดส์ซึ่งไม่ได้รับยาป้องกันและมี CD4+ cells 200-350 cells/cu.mm. มีโอกาสป่วยเป็นโรคนี้นี้ประมาณร้อยละ 0.5 ภายใน 6 เดือน และร้อยละ 4 ภายในเวลา 1 ปี แต่สำหรับผู้ป่วยที่มี CD4+ cells น้อยกว่า 200 cell/ cu.mm. จะมีโอกาสป่วยเป็นโรคนี้นี้สูงถึงร้อยละ 8.4 ภายใน 6 เดือน และสูงถึงร้อยละ 18.4 ภายใน 12 เดือน

Powderly WG. และคณะ (1995)⁽⁷³⁾ ได้ศึกษาโดยวิธีสุ่มเพื่อเปรียบเทียบการใช้ยา Fluconazole และ Clotrimazole troches เพื่อป้องกันการติดเชื้อรา ในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี ในผู้ป่วย 428 คน 217 คน ได้รับ Fluconazole 211 คน ได้รับ Clotrimazole troches พบว่าความเสี่ยงในการป่วยเป็น Cryptococcal meningitis เพิ่มขึ้นเมื่อ CD4+ cells ลดลง โดย 3 ใน 4 ของผู้ป่วยโรคนี้ป่วยเมื่อ CD4+ cells น้อยกว่า 50 cell/cu.mm.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากการทบทวนเอกสารและงานวิจัยต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น จะเห็นว่ามียปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินโรคในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และผู้ป่วยโรคเอดส์ ได้แก่

ปัจจัยทางไวรัส คือปริมาณเชื้อซึ่งมี CD4+ cell เป็นเซลล์เป้าหมายของไวรัสในการเพิ่มปริมาณของเชื้อ เมื่อปริมาณเชื้อเพิ่มมากขึ้น ระดับของ CD4+ cell ก็จะลดลงไปเรื่อย ๆ และเมื่อลดลงไปถึงระดับหนึ่งก็ทำให้เกิดการติดเชื้อโรคตามระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยโรคเอดส์เสียชีวิต ดังนั้นจึงใช้ประโยชน์ของการตรวจนับระดับ CD4+ cell ในการพยากรณ์โรค และการตัดสินใจเริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์และการติดตามผลการรักษา

ปัจจัยด้านการรักษา ในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์จะเห็นว่าสามารถลดอัตราการเกิดโรคเอดส์ และอัตราตายได้ ทั้งนี้ประสิทธิผลของผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ขึ้นอยู่กับองค์ประกอบ 2 ประการ คือ แพทย์ที่มีความรู้และมีความตั้งใจในการรักษา และผู้ป่วยที่มีความตั้งใจที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ ซึ่งยาต้านไวรัสเอดส์ในปัจจุบันนี้มี แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ Nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors (NRTI), Non-Nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) และ Protease inhibitors (PI) โดยยาในแต่ละกลุ่มมีประสิทธิภาพในการต้านการแบ่งตัวของไวรัสเอช ไอ วี ในระยะต่าง ๆ กัน สำหรับการให้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ก็มีความสำคัญในการเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรคไปในทางที่ดีขึ้น และระยะเวลาของการรักษาที่นานขึ้นก็จะช่วยลดปริมาณของไวรัสได้มากขึ้น

ปัจจัยในตัวผู้ติดเชื้อเอง ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic Factors) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Immun Factors) อายุ และเพศ (Biological factors) และ พฤติกรรมเสี่ยง (Behavior factor) ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลต่อการดำเนินโรคได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย