

## อัตราและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อฉวยโอกาสของผู้ป่วยเอดส์

### หลังได้รับยาต้านไวรัสในสถาบันบำราศนราดูร

#### Rate and Risk Factors of Major Opportunistic Infections in HIV/AIDS Patients after Antiretroviral Therapy at Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute

อัจฉรา เชาวะวนิช พ.บ.

Achara Chaovavanich M.D.

วีรวัฒน์ มโนสุทธิ พ.บ.

Weerawat Manosuthi M.D.

เยาวรัตน์ อินทอง วท.ม.

Yaowarat Inthong B.Sc. (Infectious)

สุทัศน์ โชตนะพันธ์ พ.บ.

Suthat Chottanapund M.D.

ชยพันธ์ สิทธิบุศย์ พ.บ.

Chayanan Sittibusaya M.D.

วิศิษฐ์ มูลศาสตร์ พ.บ.

Visal Moolasart M.D.

สมสิทธิ์ ตันสุภสวัสดิกุล พ.บ.

Somsit Tansuphaswadikul M.D.

สถาบันบำราศนราดูร

Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute

กรมควบคุมโรค

Department of Disease Control

#### บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อฉวยโอกาสที่เกิดขึ้นใหม่ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส โดยเป็นการศึกษาย้อนหลังในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มรับยาต้านไวรัสครั้งแรกที่สถาบันบำราศนราดูร ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2544 และเดือนธันวาคม พ.ศ. 2546 ติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 15 เดือน ภายหลังจากเริ่มยาต้านไวรัส และแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามปริมาณค่าซีดีสี่ คือ กลุ่มที่มีจำนวนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. (กลุ่ม ก.) และกลุ่มที่มีจำนวนมากกว่า 50 เซล/ลบ.มม. (กลุ่ม ข.) ผลการศึกษาพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 793 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ  $35.1 \pm 7.4$  ปี และเป็นเพศชายร้อยละ 56 จากผู้ป่วยทั้งหมด 793 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่มีค่าซีดีสี่ < 50 เซล/ลบ.มม. จำนวน 531 ราย (ร้อยละ 67) ซึ่งมีค่าพิสัยกลางของปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่เท่ากับ 13 (6-26) เซล/ ลบ.มม. และกลุ่มที่มีค่าซีดีสี่ > 50 เซล/ลบ.มม. จำนวน 262 ราย ซึ่งมีค่าพิสัยกลางปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ เท่ากับ 116 (78-167) เซล/ ลบ.มม. ผู้ป่วยในกลุ่ม ก มีสัดส่วนของเพศชาย การติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนหน้านี้ น้ำหนักตัว ค่าเอนไซม์ตับมากกว่า กลุ่ม ข (ค่าพิน้อยกว่า 0.05) อุบัติการณ์การติดเชื้อฉวยโอกาส (วัณโรค โรคติดเชื้อรา ไรบิโดคอคคัส ปอดอักเสบพีซีพี โรคติดเชื้อราฮิสโตพลาสมา โรคติดเชื้อไวรัสซีเอ็มวี) ณ เดือนที่ 1, 3, 6 และ 12 ภายหลังจากเริ่มยาต้านไวรัสมีค่าเท่ากับ ร้อยละ 2.9, 6.8, 8.6 และ 10.2 ในกลุ่ม ก และร้อยละ 1.9, 1.9, 3.1 และ 3.5 ในกลุ่ม ข (ค่าพิน้อยกว่า 0.001) การคำนวณโดย Cox's proportional hazard model พบว่า ผู้ป่วยที่มีพื้นฐานปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การติดเชื้อฉวยโอกาส ภายหลังจากเริ่มยาต้านไวรัสสูงมากกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่มากกว่า 50 เซล/ลบ.มม. คิดเป็น 4.4 เท่า โดยมีช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 1.307-14.493 และค่าพิน้อยกว่า 0.017 โดยสรุปผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีพื้นฐานปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. มีโอกาสเกิดการติดเชื้อ

เชื้อฉวยโอกาสมากกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์/ลบ.มม. ควรมีการติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ที่ต่ำมาก ภายหลังเริ่มยาต้านไวรัส

### Abstract

The objectives of this study were to determine the incidence and risk factors for new episodes of major opportunistic infections (OIs) after antiretroviral therapy (ART) among HIV-infected patients. A retrospective cohort study was conducted among naïve HIV-infected patients who were initiated ART between January 2001 and December 2003 at Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute. Patients were categorized into two groups based on baseline CD4 cell counts: group A ( $\leq 50$  cells/mm<sup>3</sup>) and group B ( $>50$  cells/mm<sup>3</sup>). All patients were followed for 15 months after ART initiation. There were 793 patients with a mean age of  $35.1 \pm 7.4$  years and 56% were male. Among 793 patients, 531 (67.0%) were in group A and 262 (33.0%) were in group B. Median (IQR) CD4 cell count was 13 (6-26) cells/mm<sup>3</sup> in group A and 116 (78-167) cells/mm<sup>3</sup> in group B. Median (IQR) baseline plasma HIVRNA was 300,500 (138,500-556,000) copies/ml and 185,000 (68,000-577,500) copies/ml in group A and group B, respectively ( $P < 0.05$ ). Group A had a higher proportion of male, previous OIs, body weight, transaminase enzymes ( $P < 0.05$ ). Incidence of major OIs (i.e., tuberculosis, cryptococcosis, pneumocystis, histoplasmosis and CMV disease) at 1, 3, 6, and 12 months after ART were 2.9%, 6.8%, 8.6% and 10.2% in group A and 1.9%, 1.9%, 3.1% and 3.5% in group B respectively (log rank test,  $P = 0.001$ ). Cox's proportional hazard model showed that the patients with baseline CD4 cell count  $\leq 50$  copies/ml was associated with high incidence of OIs after initiation of ART ( $P = 0.017$ , HR=4.4, 95% CI=1.307-14.493). In conclusion, HIV-infected patients who had baseline CD4  $\leq 50$  cells/mm<sup>3</sup> had a higher probability of the occurrence of major OIs after initiation of ART than those who had baseline CD4  $> 50$  cells/mm<sup>3</sup>. Closed monitoring of clinical conditions should be strongly recommended after ART initiation in patients with low baseline CD4 cell counts.

<p><b>ประเด็นสำคัญ</b> ผู้ป่วยโรคเอดส์ ยาต้านไวรัส สถาบันบำราศนราดูร</p>	<p><b>Keywords</b> HIV/AIDS patients, Antiretroviral drugs, Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute</p>
--	--

### บทนำ

การให้การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพ 3 ชนิดรวมกัน หรือที่เรียกว่า Highly active antiretroviral therapy (HAART) สามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อฉวยโอกาสและการกลายเป็นเอดส์เต็มขั้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ<sup>(1-3)</sup> โดยผู้ป่วยจะมีการกลับเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกัน จากการที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ที่สูงมากขึ้นซึ่งทำให้การตอบสนองต่อจุลชีพก่อโรคเฉพาะโรคดีขึ้น (Pathogen-specific immune response) ถ้าระบบการทำงาน

ภูมิคุ้มกันดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัส จะพบว่า ปฏิกริยาการอักเสบจากการติดเชื้อที่มีอยู่เดิมก่อนเริ่มยาต้านไวรัสหรือโรคติดเชื้อที่ซ่อนเร้นที่ยังไม่ได้รับการรักษาอาจกำเริบมากขึ้นได้ ได้มีการให้คำจำกัดความของกลุ่มอาการนี้ว่า immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)<sup>(4-5)</sup> เพราะฉะนั้นการติดเชื้อฉวยโอกาสที่เกิดขึ้นในระยะแรก ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสจึงไม่ได้บ่งชี้ว่า เกิดจากการล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และยังไม่จำเป็นต้องทำการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยเสมอไป

สถาบันบำราศนราดูรเป็นสถาบันที่เปิดรักษาผู้ป่วยเอดส์มาตั้งแต่ปี พ.ศ.2527 และมีการรักษาโดยใช้ยาต้านไวรัส AZT ชนิดเดี่ยวจนกระทั่งมีการใช้ยาต้านไวรัส 3 ชนิดร่วมกัน ตลอดจนเป็นสถาบันหลักในการดูแลผู้ป่วยในโครงการ NAPHA ในปี 2548 คนไข้ที่มา ใช้บริการผู้ป่วยนอกเอดส์ 47,958 ครั้ง (7,780 คน) เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัส 29,482 ครั้ง (5,843 ราย)<sup>(6)</sup> ตลอดจนมีการใช้ยาต้านไวรัสที่หลากหลาย เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมานาน ทำให้ต้องปรับเปลี่ยนสูตรยาอย่างต่อเนื่อง

จากที่กล่าวมาข้างต้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องซักประวัติ และตรวจร่างกายอย่างละเอียดในกลุ่มผู้ป่วยที่พิจารณาแล้วว่ามีความจำเป็นต้องรับยาต้านไวรัส ปัจจัยที่ทำให้มีแนวโน้มการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวสูงขึ้นได้แก่ การเริ่มยาต้านไวรัสเร็วภายหลังที่รักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ที่ต่ำมาก ๆ และการลดลงอย่างรวดเร็วของปริมาณไวรัสเอชไอวีในร่างกาย อย่างไรก็ตามกลุ่มอาการที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่ภายหลังจากเริ่มยาต้านไวรัสยังมีการศึกษาน้อยโดยเฉพาะในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา นอกจากนี้แล้วอาจมีความแตกต่างกันของอุบัติการณ์การติดเชื้อในแต่ละประเทศและในแต่ละภูมิภาคของโลก รวมถึงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับภูมิคุ้มกันที่ต่างกัน ผู้วิจัยจึงทำการวิจัยนี้เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อฉวยโอกาสรุนแรงภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัส โดยทำการเปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีค่าพื้นฐานปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. และมากกว่า 50 เซล/ลบ.มม. นอกจากนี้แล้วการวิจัยนี้ยังมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่ด้วย

### วัสดุและวิธีการศึกษา

ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ที่ได้รับการเริ่มยาต้านไวรัสระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2544 และเดือนธันวาคม พ.ศ. 2546 ในสถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค

กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดนนทบุรี เริ่มต้นทำการสืบค้นรายชื่อและรหัสประจำตัวของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลของสถาบันบำราศนราดูรในการเก็บข้อมูลทั้งหมดจากแฟ้มประจำตัวของผู้ป่วยทุกราย โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเฉพาะเป็นดังนี้ 1. ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุมากกว่า 15 ปี 2. ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน และ 3. ผู้ป่วยที่ได้มาติดตามการรักษาอย่างน้อย 2 ครั้ง ภายหลังจากเริ่มยาต้านไวรัส และคัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่มีค่าซีดีสี่ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสออกไป ภายหลังจากคัดเลือกผู้ป่วยแล้วจะทำการแบ่งผู้ป่วยทั้งหมดเป็น 2 กลุ่ม ตามปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ก่อนเริ่มยาต้านไวรัส ได้แก่ กลุ่ม ก ซึ่งผู้ป่วยมีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. กลุ่ม ข คือผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ มากกว่า 50 เซล/ลบ.มม. จะทำการติดตามผู้ป่วยทุกรายเป็นระยะเวลา 15 เดือนภายหลังเริ่มรับยาต้านไวรัส ผลการศึกษาหลักที่ทำการศึกษาคือ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาต้านไวรัสจนกระทั่งเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่ซึ่งทำการคำนวณจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อฉวยโอกาส ลบออกจากวันที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัส อุตบัติการณ์การติดเชื้อฉวยโอกาสที่ศึกษาคือ วัณโรค วัณโรคคอคอดคอโคซิส (Cryptococcosis) โรคปอดอักเสบพีซีพี (Pneumocystis pneumonia) วัณโรคเทียม (MAC) โรคฮิสโตพลาสโมซิส (Histoplasmosis) และโรคติดเชื้อซีเอ็มวี (Cytomegalovirus, CMV) ณ เวลา 1,3,6 และ 12 เดือน ภายหลังจากเริ่มยาต้านไวรัสโดยเปรียบเทียบอุบัติการณ์และชนิดของโรคติดเชื้อระหว่างผู้ป่วยในกลุ่ม ก และผู้ป่วยในกลุ่ม ข การวินิจฉัยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ถูกกำหนดโดยพื้นฐานข้อมูลทางคลินิก และ/หรือยืนยันโดยผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาในช่วงเวลาที่ผู้วิจัยทำการศึกษา ผู้ป่วยรายนั้นจะถือว่าสิ้นสุดการศึกษา ณ วันที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาครั้งสุดท้าย หรือ ณ วันที่ผู้ป่วยรายนั้น ๆ เกิดการเสียชีวิต

จุดประสงค์รองของการวิจัยคือการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสข้อมูลและปัจจัยต่าง ๆ ได้ทำการศึกษาและ

เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย การติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนเริ่มยาต้านไวรัส ค่าพื้นฐานเม็ดเลือดขาวซีดีสี่และปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา โดยบรรยายเป็นค่าเฉลี่ย (Mean+ SD) ค่าพิสัยกลาง (Mean+IQRที่ 25และ 75) และความถี่ (ร้อยละ) เปรียบเทียบข้อมูลที่เป็นตัวแปรกลุ่ม และตัวแปรต่อเนื่อง โดยใช้วิธีสถิติ chi-squareและ Mann-Whitney U test ตามลำดับ ทำการคำนวณความน่าจะเป็นในการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส ณ เดือนที่ 1, 3, 6 และ 12 ภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสและค่าพิสัยกลางระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสโดย Kaplan-Meier test และใช้วิธีสถิติ Log rank test ในการเปรียบเทียบค่าพิสัยกลางระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสระหว่างกลุ่ม ก และกลุ่มข ใช้วิธีสถิติ Cox proportional hazard model ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส ภายหลังเริ่มยาต้านไวรัส โดยนำตัวแปรต่อไปนี้มาใส่ในสมการได้แก่ อายุ น้ำหนัก การติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนเริ่มยาต้านไวรัส ค่าพื้นฐานปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ และปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา และทำการคำนวณค่า hazard ratio และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ในการศึกษาได้กำหนดค่าพีที่น้อยกว่า 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการทบทวนงานวิจัยของสถาบันบำราศนราดูร และคณะกรรมการจริยธรรมของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

## ผลการศึกษา

มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 813 ราย ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเวชระเบียน มีผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่ถูกคัดออกตามเกณฑ์การคัดออกของการศึกษา ในที่สุดมีผู้ป่วยทั้งหมด 793 รายในการนำมาวิเคราะห์ข้อมูล ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ  $35.2 \pm 7.4$  ปี คิดเป็นเพศชายร้อยละ 56 และค่าพิสัยกลางของปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่เท่ากับ 65 (9-78) เซล/ลบ.มม. จากผู้ป่วย 793 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม ก จำนวน 531 ราย และในกลุ่ม ข เท่ากับ 262 ราย ผู้ป่วยทุกรายเริ่มสูตรยาต้านไวรัสที่ประกอบด้วยยาสตาวูดีน

(stavudine) ลามิวูดีน(lamivudine) และเนวีราพีน (nevirapine) ในระหว่างการศึกษามีผู้ป่วย 28, 12 และ10 รายในกลุ่ม ก และ18, 3 และ12 รายในกลุ่ม ข ขาดการติดตามการรักษา ถูกส่งไปรักษาตัวโรงพยาบาลอื่น และเสียชีวิตตามลำดับตารางที่ 1 ได้แสดงและเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่ม ก และกลุ่ม ข ผู้ป่วยกลุ่ม ก มีสัดส่วนของเพศชาย การติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนเริ่มยาต้านไวรัส น้ำหนักตัว และค่าเอนไซม์การทำงานของตับมากกว่า ในกลุ่ม ข (ค่าพิน้อยกว่า 0.05)

โดยรวมทั้งหมดมีผู้ป่วย 61 รายจาก 793 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.7 เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสรุนแรง ภายหลังการเริ่มยาต้านไวรัส โดยแบ่งเป็นผู้ป่วย ในกลุ่ม ก 52 รายจาก 531 ราย (ร้อยละ 9.8) และผู้ป่วยในกลุ่ม ข 9 รายจาก 262 ราย (ร้อยละ 3.4) ในช่วงที่ทำการศึกษามีผู้ป่วย 21 ราย(ร้อยละ 4) ในกลุ่ม ก และผู้ป่วย 2 ราย(ร้อยละ 0.8) ในกลุ่ม ข มีการติดเชื้อซ้ำ 2 ครั้ง ค่าพิสัยกลางของระยะเวลา ที่เริ่มยาต้านไวรัส จนถึงเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสรุนแรง มีค่าเท่ากับ 63 (24-118) วัน ตารางที่ 2 แสดงถึงอัตราของการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสแต่ละชนิด ระหว่างผู้ป่วยในกลุ่ม ก และกลุ่ม ข ผู้ป่วยในกลุ่ม ก มีอัตราติดเชื้อวัณโรคสูงกว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม ข โดยมีค่าพีเท่ากับ 0.015 อัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสรุนแรง ณ เดือนที่ 1, 3, 6 และ 12 ภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสมีค่าเท่ากับ ร้อยละ 2.9, 6.8, 8.6 และ 10.2 ในกลุ่ม ก และร้อยละ 1.9, 1.9, 3.1 และ 3.5 ในกลุ่ม ข ตามลำดับ ดังแสดงในรูปภาพที่ 1 (ค่าพีเท่ากับ 0.001) ในตารางที่ 3 การคำนวณโดย Cox's proportional hazard model แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานเม็ดเลือดซีดีสี่ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสรุนแรงภายหลังการเริ่มยาต้านไวรัส (ค่าพีเท่ากับ 0.017, HR=4.348, 95%CS =1.307-14.493) หมายความว่าผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานปริมาณซีดีสี่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. มีความเสี่ยงจะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสรุนแรงภายหลังการเริ่มยาต้านไวรัสสูงกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่มากกว่า 50 เซล/ลบ.มม. คิดเป็น4.3 เท่า ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อฉวยโอกาส

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 793 ราย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม ก 20 ราย (ร้อยละ 3.9) และผู้ป่วยในกลุ่ม ข

จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 0.7) เสียชีวิตภายหลังเริ่มยา การติดเชื้อฉวยโอกาส 61 ราย พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม ก 9  
 ต้านไวรัส (ค่าพีเท่ากับ 0.019) เมื่อคิดเฉพาะผู้ป่วยที่เกิด ราย จาก 52 ราย (ร้อยละ 17.3) เสียชีวิตแต่ไม่มีผู้ป่วย  
 ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่ม ก และกลุ่ม ข ในกลุ่มข เสียชีวิต (ค่าพีเท่ากับ 0.332)

ลักษณะของผู้ป่วย	กลุ่ม ก จำนวน 531 ราย	กลุ่ม ข จำนวน 262 ราย	ค่าพี
อายุ, ปี, mean ± SD	34.9 ± 7.3	35.8 ± 7.6	0.104
เพศชาย	313 (58.9%)	131 (50.0%)	0.018
น้ำหนัก, กิโลกรัม, mean ± SD	50.9 ± 9.4	54.7 ± 10.6	<0.001
มีการติดเชื้อฉวยโอกาสดีก่อนรับยาต้านไวรัส	319 (60.1%)	92 (35.1%)	<0.001
ปริมาณซีดีสี่ก่อนรับยาต้านไวรัส, เซล/ลบ.มม. median (IQR)	13 (6-27) 1 (1-3)	110 (77-159) 8 (5-11)	<0.001
เปอร์เซ็นต์ซีดีสี่ก่อนรับยาต้านไวรัส median (IQR)	300,500 (139,500 - 558,750)	185,000 (68,500 - 577,500)	0.004
ปริมาณไวรัสในพลาสมาก่อนรับยาต้านไวรัส ก๊อบปีต่อมิลลิลิตร	5.5 (5.2 - 5.8)	5.3 (4.8 - 5.8)	0.002
ค่า log ของปริมาณไวรัสในพลาสมา	113.0(76.5 - 234.0)	94.0(56.0 - 156.0)	<0.001
เอนไซม์ตับ ALP, mg/dl, median (IQR)	37.0 (28.0 - 57.5)	33.0 (23.0 - 56.0)	<0.001
เอนไซม์ตับ AST, u/l, median (IQR)	32.0 (21.0 - 57.5)	27.0 (17.5 - 46.5)	<0.001
เอนไซม์ตับ ALT, u/l, median (IQR)	0.5 (0.4 - 0.8)	0.5 (0.4 - 0.6)	0.776

ตารางที่ 2 . อุบัติการณ์ของการติดเชื้อฉวยโอกาสระหว่างกลุ่ม ก และกลุ่ม ข

การติดเชื้อฉวยโอกาส	กลุ่ม ก 531 ราย	กลุ่ม ข 262 ราย	ค่าพี
วัณโรค	33 (6.2%)	6 (2.3%)	0.015
ไมโคแบคทีเรียม เอเวียม คอมเพลกซ์	12 (2.3%)	0 (0%)*	0.071
จอประสาทตาอักเสบจากเชื้อซีเอ็มวี	16 (3.0%)	4 (1.5%)	0.239
ปอดอักเสบพีซีพี	6 (1.1%)	2 (0.8%)	0.475
โรคเชื้อราเพนนินซิลิโอส	1 (0.2%)	0 (0%)*	0.552
เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส	5 (0.9%)	0 (0%)*	0.670

\*แทน 0 ด้วย 1 ในการคำนวณค่าพี

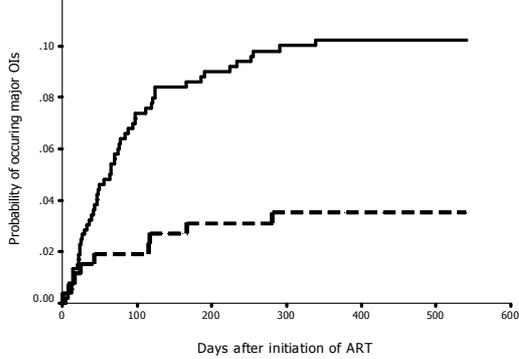
ตารางที่ 3. การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสด้วยสมการ Cox's regression

ปัจจัยเสี่ยง	HR	95% CI	ค่าพี
ปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ก่อนได้รับยาต้านไวรัส น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม.	4.348	1.037-14.493	0.017
น้ำหนักก่อนได้รับยาต้านไวรัส	0.963	0.923-1.004	0.077
ปริมาณไวรัสในพลาสมาก่อนได้รับยาต้านไวรัส	2.252	0.885-5.730	0.088
อายุ	1.009	0.962-1.058	0.725
การติดเชื้อฉวยโอกาสดีก่อนได้รับยาต้านไวรัส	0.908	0.442-1.868	0.794

HR=hazard ratio

CI=confidence interval

ภาพที่ 1. แผนภาพแสดงโอกาสในการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสหลังได้รับยาต้านไวรัสเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ก และกลุ่ม ข



### วิจารณ์

ในช่วงระยะเวลา 2-3 เดือนแรก มีความสำคัญอย่างยิ่งโดยเฉพาะในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีภูมิคุ้มกันต่ำมาก ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการทางคลินิกที่แยกลงได้ในช่วงแรกของการรักษา ในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนารวมทั้งประเทศไทยเองพบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมักจะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการเต็มขั้นและมีการติดเชื้อฉวยโอกาสรุนแรงมากแล้ว<sup>(7)</sup> ตามผลการศึกษาจะเห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่ม ก มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อนสูงกว่า มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า และระดับไวรัสเอชไอวีในพลาสมาที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่ม ข ผู้ป่วยเหล่านี้มีแนวโน้มที่จะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสขึ้นใหม่ได้ในช่วง 2-3 เดือนแรกของการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จนถึงปัจจุบันข้อมูลของกลุ่มอาการทางคลินิกในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนายังมีอยู่จำกัด ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสที่เกิดขึ้นใหม่ภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในคลินิกอายุรกรรม การศึกษานี้ไม่ได้รวมถึงภาวะที่โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่กำลังเป็นอยู่ แต่อาการกลับเป็นมากขึ้น หรืออาการทางคลินิกทรุดลง (paradoxical reaction) ผลการศึกษาพบว่า โดยรวมผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่ร้อยละ 7.7 จำนวนนี้ไม่ได้รวมถึงการติดเชื้อฉวยโอกาสที่ไม่รุนแรงเช่น ทุ่งสวัส เริ่มที่อวัยวะเพศ เป็นต้น การ

เปรียบเทียบการติดเชื้อฉวยโอกาสกับการศึกษาอื่นนั้นค่อนข้างยาก เนื่องจากมีคำจำกัดความในการวินิจฉัยที่แตกต่างกันและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษามีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศตะวันตกที่ทำการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>(2,8)</sup> นอกจากนั้นแล้วผลการศึกษานี้ยังชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยเอชไอวีที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. มีอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่สูงกว่าผู้ที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่มากกว่า 50 เซล/ลบ.มม. จากการศึกษาในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว พบว่าการติดเชื้อมักเกิดจากเชื้อ Mycobacterium avium complex, Mycobacterium tuberculosis และ Cryptococcus neoformans ในสัดส่วนที่พอๆ กัน โดยรวมประมาณร้อยละ 60<sup>(9)</sup> จากข้อมูลการวิจัยนี้พบว่าอุบัติการณ์การเกิดวัณโรคพบได้สูงถึงเกือบร้อยละ 50 ของการติดเชื้อฉวยโอกาสทั้งหมด ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลที่ทำการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำการศึกษาในพื้นที่ที่มีการระบาดของวัณโรคต่ำ<sup>(9-10)</sup> ในประเทศที่มีทรัพยากรอย่างจำกัดหรือในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาหลายประเทศ พบว่าวัณโรคเป็นโรคฉวยโอกาสหลักโรคหนึ่งที่เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเอชไอวีเสียชีวิต<sup>(7,11-13)</sup> ถึงแม้ว่ารับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสามชนิดร่วมกันแล้วก็ตาม วัณโรคก็ยังคงเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการติดเชื้อฉวยโอกาสอยู่ดี ทั้งๆที่แพทย์ผู้ดูแลได้มีความระมัดระวังและทำการตรวจร่างกายอย่างละเอียดก่อนที่ทำการเริ่มยาต้านไวรัสให้แก่ผู้ป่วยแล้วก็ตาม ในทางปฏิบัตินั้นเป็นการยากที่จะปฏิเสธ หรือสรุปความสัมพันธ์ระหว่างยาต้านไวรัส และการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสเหล่านี้ได้ เพราะว่ามีคำอธิบายและเหตุบางอย่างที่จะต้องนึกถึง เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาสภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสอาจเกิดขึ้นจากภูมิคุ้มกันที่ลดลงอย่างต่อเนื่องของผู้ป่วยเองหรือเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสได้ประมาณร้อยละ 80 ของการติดเชื้อเกิดขึ้นจะพบในช่วง 3 เดือนแรกหลังการติดเชื้อซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>(2)</sup> ดังนั้นความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นระหว่างการเริ่มยาต้านไวรัส

และการติดเชื้อน่าจะพอสันับสนุนการวินิจฉัยได้ เป็นที่น่าสนใจว่าร้อยละ 15 ของอาการของผู้ป่วยเกิดจากการติดเชื้อในช่วงสองสัปดาห์แรกของการเริ่มยาต้านไวรัส ซึ่งเกิดขึ้นก่อนที่จะมีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ โดยทฤษฎีแล้วนั้นอาจอธิบายปรากฏการณ์นี้ได้จากการที่มีภูมิคุ้มกันดีขึ้นจากปริมาณไวรัสในพลาสมาที่ลดลงอย่างรวดเร็ว และมีการเปลี่ยนแปลงจาก cytokine ชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่ 1 ยังผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ Interferon gamma และ Interleukin 2<sup>(14-16)</sup> ยิ่งไปกว่านั้นจุดที่น่าสนใจอีกก็คือ รูปแบบของการเป็นวัณโรคนั้นเป็นแบบนอกปอด (extrapulmonary tuberculosis) หรือชนิดกระจาย (disseminated infection) ถึงร้อยละ 50 ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากความจริงที่ว่าวัณโรคนอกปอดมีปริมาณเชื้อที่สูง และพบในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันที่ต่ำมากแล้ว จากสมการ cox's regression แสดงให้เห็นว่าปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ ณ ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเป็นปัจจัยที่ดีในการทำนายการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. มีความเสี่ยงเป็น 4.3 เท่าที่จะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่หลังเริ่มยาต้านไวรัสเมื่อเทียบกับผู้ที่มีเม็ดเลือดขาวซีดีสี่มากกว่า 50 เซล/ลบ.มม. ในแง่ของการเสียชีวิต ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เสียชีวิตนั้น มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. ถึงแม้กระนั้นก็ตามการเสียชีวิตส่วนใหญ่ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อฉวยโอกาสเหล่านี้ จนกระทั่งปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการติดเชื้อภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสกับการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้น

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดหลายประการ อย่างแรกคืองานวิจัยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเพราะฉะนั้นรายละเอียดบางอย่างอาจไม่ครบถ้วน ไม่ได้มีการตรวจปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่และปริมาณไวรัสพลาสมาในช่วงที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสเพื่อที่จะยืนยันว่ามีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวซีดีสี่และมีการปริมาณไวรัสในพลาสมา นอกจากนี้ยังขาดการติดตามการตอบสนองของทางเม็ดเลือดขาวซีดีสี่อย่างเป็นระบบภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสเนื่องจากมีข้อจำกัดในด้านค่าใช้จ่าย

โดยสรุป การศึกษานี้พบว่าอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสโดยรวมภายหลังจากการเริ่มยาต้านไวรัสไม่แตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวซีดีสี่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 เซล/ลบ.มม. มีโอกาสติดเชื้อภายหลังการเริ่มยาต้านไวรัสเพิ่มสูงขึ้น วัณโรคยังเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยที่สุด การติดเชื้อภายหลังเริ่มยาต้านไวรัสมีส่วนที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น ควรที่จะมีการติดตามดูแลผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ต่ำมากอย่างใกล้ชิดภายหลังการที่ได้เริ่มยาต้านไวรัสโดยเฉพาะในช่วงสามเดือนแรก

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณแพทย์ในสถาบันบำราศนราดูรทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วยในการศึกษานี้ งานวิจัยได้รับทุนสนับสนุนจากงบเงินบำรุงของสถาบันบำราศนราดูร

### เอกสารอ้างอิง

1. Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. BMJ. 1997; 315: 1194-9
2. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA. 1999; 282: 2220-6
3. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338: 853-60
4. Lawn SD, Bekker LG and Miller RF. Immune

- reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet*. 2005; 5: 361-73
5. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 213-27
  6. Annual Report. Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute.
  7. Ruxrungtham K, Phanuphak P. Update on HIV/AIDS in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2001; 84 Suppl 1: S1-17
  8. Michelet C, Arvieux C, Francois C, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *Aids* 1998; 12: 1815-22
  9. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19: 20-5
  10. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet*. 1999; 353: 863-8
  11. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T and Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5: 225-32
  12. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1009-21
  13. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS*. 2000; 14: 1219-28
  14. Carcelain G, Debre P and Autran B. Reconstitution of CD4+ T lymphocytes in HIV-infected individuals following antiretroviral therapy. *Curr Opin Immunol*. 2001; 13: 483-8
  15. Imami N, Antonopoulos C, Hardy GA, Gazzard B and Gotch FM. Assessment of type 1 and type 2 cytokines in HIV type 1-infected individuals: impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999; 15: 1499-508
  16. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS*. 2001; 15 Suppl 2: S11-5