การศึกษาการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ในผู้ป่วยเอชไอวีด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีแบบให้ยาวันเว้นวันกับให้ยาทุกวัน

นางสาว มาลี เตชพรรุ่ง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547
ISBN 974-17-7123-1
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF THE TREATMENT OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED PATIENTS WITH ALTERNATE-DAY VERSUS ONCE-DAILY AMPHOTERICIN B DEOXYCHOLATE

Miss Malee Techapornroong

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2004

ISBN 974-17-7123-1

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ในผู้ป่วยเอชไอวีด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีแบบให้ยาวันเว้นวันกับให้ยาทุกวัน
โดย	นางสาว มาลี เตชพรรุ่ง
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. อาริยา จินดามพร)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มาลี เตชพรรุ่ง : การศึกษาการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ในผู้ป่วยเอชไอวีด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีแบบให้ยาวันเว้นวันกับให้ยาทุกวัน (A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF THE TREATMENT OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED PATIENTS WITH ALTERNATE-DAY VERSUS ONCE-DAILY AMPHOTERICIN B DEOXYCHOLATE) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. ชุษณา สวนกระต่าย ; 124 หน้า. ISBN 974-17-7123-1.

การศึกษาในสัตว์และการศึกษาที่มีจำกัดในทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของยาแอมโฟเทอริซินบีขึ้นกับขนาดยาและยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว ซึ่งเป็นเหตุผลในการศึกษาครั้งนี้เพื่อเปรียบเทียบการให้ยาแบบทุกวันกับแบบวันเว้นวันของยาแอมโฟเทอริซินบีในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส

วิธีการ การศึกษาแบบสุ่มเพื่อเปรียบเทียบการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง ทุกวันกับขนาด 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง วันเว้นวัน ในผู้ป่วยเอชไอวีในระยะแรกของการรักษา ซึ่งทำการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนธันวาคม 2546 ถึงเดือนธันวาคม 2547

ผลการศึกษา ผู้ป่วย 28 ราย ได้รับการรักษาแบบให้ยาทุกวัน 15 ราย ค่าเฉลี่ยของยาแต่ละวันเท่ากับ 1.11 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และแบบให้ยาวันเว้นวัน 13 ราย ค่าเฉลี่ยของยาแต่ละวันเท่ากับ 1.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ค่าพื้นฐานของครีเอตินินคือ 0.67 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ 0.65 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ หลังได้รับการรักษาครบ 2 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างของการทำงานของไตอย่างชัดเจนในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยมีค่าเฉลี่ยครีเอตินิน 1.10 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ 1.15มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ นอกจากนี้ไม่พบว่ามีความแตกต่างในเรื่องผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา การตอบสนองทางคลินิกและทางด้านเชื้อรา ผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบทุกวัน ได้รับการรักษาด้วยการใส่สายระบายแบบต่อเนื่องเนื่องจากไม่สามารถควบคุมความดันสมองที่สูง ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตในระหว่างการศึกษา อัตราการปราศจากเชื้อของน้ำไขสันหลังระหว่าง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p = 0.3) โดยพบในผู้ป่วย 3 ราย จาก 9 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาแบบทุกวัน (ร้อยละ 33) และพบในผู้ป่วย 1 ราย จาก 10 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาแบบวันเว้นวัน (ร้อยละ 10)

สรุป การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มลำดับแรก เพื่อเปรียบเทียบการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสในผู้ป่วยเอชไอวีในช่วงสองสัปดาห์แรก ด้วยการให้แอมโฟเทอริซินบีแบบทุกวันกับแบบวันเว้นวัน โดยไม่พบความแตกต่างในเรื่องพิษต่อไต ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาและประสิทธิภาพในการรักษาระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา 2547	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4674762430 : MAJOR MEDICINE (INFECTIOUS DISEASE)
KEY WORDS : AMPHOTERICIN B / ALTERNATE DAY / CRYPTOCOCCAL MENINGITIS
MALEE TECHAPORNROONG : A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF THE TREATMENT OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED PATIENTS WITH ALTERNATE-DAY VERSUS ONCE-DAILY AMPHOTERICIN B DEOXYCHOLATE. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. CHUSANA SUANKRATAY, M.D. Ph.D. 124 pp. ISBN 974-17-7123-1.

Animal studies and limited results from clinical studies have demonstrated the dose-dependent efficacy and long terminal half-life of amphotericin B deoxycholate (ABd), providing the rational for our study to compare between once-daily (OD) and alternate-day (AD) administration of ABd in the treatment of cryptococcal meningitis.

Methods : In a randomized controlled trial, we compared between the OD (1 mg/kg/dose) and AD (2 mg/kg/dose) ABd for the treatment of cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients during the intensive phase. The study was prospectively performed at King Chulalongkorn Memorial Hospital (Bangkok, Thailand) between December 2003 and December 2004.

Results : Of the 28 patients, 15 received OD ABd (mean daily dose of 1.11 mg /kg) and 13 received AD ABd (mean daily dose of 1.00 mg/kg). The mean baseline serum creatinine was 0.67 mg/dL and 0.65 mg/dL for the OD and AD group, respectively. After completion of the intensive-phase treatment (two weeks), there was no significant difference in the renal function between the OD and AD group with the mean serum creatinine of 1.10 and 1.15 mg/dL, respectively. In addition, there was no difference of the infusion-related events (IREs), the clinical and mycological responses. One patient from the OD group underwent continuous lumbar drainage due to uncontrol of the increased intracranial pressure. No patient died during this phase. The rate of cerebrospinal fluid sterilization between the two groups was not different [the OD and AD group – 3/9 (33%) and 1/10 (10%), p = 0.3]

Conclusions : To our knowledge, this is the first randomized controlled study comparing OD and AD ABd treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients during the intensive phase. There is no difference of nephrotoxicity, IREs and efficacy between the two groups.

Department Medicine	Student's signature
Field of study Medicine	Advisor's signature
Academic year 2004	Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี จากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย ท่านได้ให้คำแนะนำในการทำวิจัยและแก้ปัญหาในระหว่างการทำวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุกัลยา เลิศล้ำ ท่านได้ช่วยในการอ่านผลฟิลม์เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วย

รองศาสตราจารย์ ดร.อาริยา จินดามพร ท่านได้ช่วยในเรื่องการตรวจวินิจฉัยจากน้ำไขสันหลัง

เภสัชกรหญิง พรพรรณ ทวิชชาติวิทยากุล ท่านได้ช่วยในเรื่องการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยและจัดเตรียมยาต่างๆ ในการศึกษา

อาจารย์ วสันต์ ปัญญาแสง ท่านได้ให้ความรู้และคำแนะนำในเรื่องการคำนวณด้านสถิติ

คุณภูมิจิต ย่ายวน นักวิทยาศาสตร์ที่ให้ความช่วยเหลือในการตรวจวินิจฉัยเชื้อคริปโต-คอคคัส

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ น้องๆ ได้ช่วยเหลือในเรื่องการดูแลและเก็บข้อมูลของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา ให้ความร่วมมือในการศึกษา ทำให้ผู้เขียนสามารถทำการวิจัยจนสำเร็จลุล่วงและได้รับประโยชน์มากมายจากการศึกษาครั้งนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย……..	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ…….....	จ
กิตติกรรมประกาศ…….....	ฉ
สารบัญ……	ช
สารบัญตาราง……..	ฌ
สารบัญรูป……	ฏ
คำอธิบายคำย่อ…….……	ฑ
บทที่ 1. บทนำ…….....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย ……..	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย……..	1
1.4 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	2
1.5 ปัญหาทางจริยธรรม…….	3
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย……	3
2. การปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง……...	4
2.1 เชื้อคริปโตคอคคัส……	4
2.2 พยาธิกำเนิดและการก่อโรคของเชื้อคริปโตคอคคัส……..	7
2.3 พยาธิกำเนิดของความดันสมองสูงและผลทางคลินิก……...	10
2.4 การตรวจวินิจฉัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส……...	12
2.5 ยาที่ใช้ในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ……..	13
2.6 การตรวจหาความไวของเชื้อราและปัญหาการดื้อยาของเชื้อคริปโตคอคคัส...	17
2.7 การรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสด้วยยาฆ่าเชื้อรา……	20
2.8 การดูแลรักษาเรื่องความดันสมองสูง……	23
2.9 การป้องกันความเป็นพิษต่อไตและผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี……..	26

หน้า

3. วิธีการดำเนินการวิจัย…….. 62

3.1 รูปแบบการวิจัย…… 62

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย…… 62

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการในการวิจัย…….. 63

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง…… 64

3.5 การสุ่มตัวอย่าง…….. 64

3.6 ขั้นตอนการทำวิจัย…… 64

3.7 การรวบรวมข้อมูล…….. 65

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล…… 65

4. ผลการวิจัย…… 66

4.1 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา…… 66

4.2 ผลการศึกษาด้านความเป็นพิษต่อไต…….. 67

4.3 ผลการศึกษาทางคลินิกและทางด้านเชื้อรา…… 68

4.4 ผลการศึกษาด้านผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ผลต่อระบบเลือดและการทำงานของตับ…….. 71

5. อภิปรายผลการวิจัย…… 94

5.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย…….. 95

5.2 อภิปรายผลการศึกษา..... 96

5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย…… 97

5.4 ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัยและการนำไปใช้…….. 101

5.5 การศึกษาในอนาคต…….. 102

รายการอ้างอิง..... 102

ภาคผนวก…… 103

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์…… 124

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 2.1	ภาวะที่สนับสนุนให้เกิดการติดเชื้อ *Cryptococcus neoformans*.....	30
ตารางที่ 2.2	การติดเชื้อคริปโตคอคคัสในอวัยวะต่างๆ.....	30
ตารางที่ 2.3	อาการและอาการแสดงของความดันสมองสูงจากการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส.....	31
ตารางที่ 2.4	ข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องฏิบัติการก่อนการศึกษา ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมอง.....	32
ตารางที่ 2.5	ผลการรักษาในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมอง.....	33
ตารางที่ 2.6	ผลการรักษาที่ 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยแบ่งผู้ป่วยตามการเปลี่ยนแปลงของความดันเปิดน้ำไขหลังสมอง.....	33
ตารางที่ 2.7	ยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อรา.....	34
ตารางที่ 2.8	การรักษาการติดเชื้อราชนิดต่างๆ ด้วยยาแอมโฟเทอริซินบี.....	35
ตารางที่ 2.9	คุณสมบัติของยากลุ่ม azole	36
ตารางที่ 2.10	ความไวในหลอดทดลองของเชื้อคริปโตคอคคัสซึ่งแยกได้ในปี ค.ศ. 1992-1996.....	36
ตารางที่ 2.11	ความไวในหลอดทดลองของเชื้อคริปโตคอคคัสที่แยกได้จากผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำ	37
ตารางที่ 2.12	การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส.....	38
ตารางที่ 2.13	การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสด้วยยา fluconazole ขนาดสูง.....	41
ตารางที่ 2.14	การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสในระยะ consolidation ด้วยยา fluconazole และยา Itraconazole.....	42
ตารางที่ 2.15	การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ในระยะ maintenance	42

หน้า

ตารางที่ 2.16 แนวทางการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อคริปโตคอคคัส..... 43
ตารางที่ 2.17 แนวทางการดูแลรักษาความดันสมองสูง 44
ตารางที่ 2.18 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจาก
เชื้อคริปโตคอคคัสและมีปัญหาความดันสมองสูง..... 44
ตารางที่ 2.19 การศึกษาเพื่อป้องกันพิษต่อไตของยาแอมโฟเทอริซินบีด้วยการ
ให้เกลือโซเดียมชดเชย..... 45
ตารางที่ 2.20 การเกิดพิษต่อไตจากยาแอมโฟเทอริซินบีในการศึกษาต่างๆ..... 45
ตารางที่ 2.21 ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีในผู้ป่วยที่
ได้รับยาแบบ 4 ชั่วโมง และแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง..... 46
ตารางที่ 2.22 ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาและความเป็นพิษต่อไตของยา
แอมโฟเทอริซินบีด้วยการให้ยาแบบต่อเนื่องและค่อยๆ เพิ่มขนาดยา..... 47
ตารางที่ 2.23 ความเป็นพิษต่อระบบต่างๆจากการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี
ในรูปธรรมดาและในรูปไขมัน 48
ตารางที่ 2.24 ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีในรูปธรรมดา
และในรูปไขมัน..... 49
ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.ก่อนการศึกษา..... 72
ตารางที่ 4.2 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย..... 73
ตารางที่ 4.3 ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองก่อนการศึกษา..... 74
ตารางที่ 4.4 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการศึกษา..... 75
ตารางที่ 4.5 ผลตรวจศึกษาที่ 2 สัปดาห์..... 76
ตารางที่ 4.6 ผลตรวจน้ำไขสันหลังหลังสมองครบการศึกษา..... 77
ตารางที่ 4.7 ผลต่อการทำงานของไต ผลต่อระบบต่างๆและผลข้างเคียงที่
สัมพันธ์กับการให้ยาในระหว่างการศึกษา..... 78
ตารางที่ 4.8 ความเป็นพิษต่อระบบต่างๆและผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้
ยาแอมโฟเทอริซินบีในระหว่างการศึกษา แบ่งตามระดับความรุนแรงโดย
ใช้เกณฑ์ ACTG grading of clinical and laboratory toxicities..... 79
ตารางที่ 4.9 ผลการติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือนหลังการศึกษา..... 80
ตารางที่ 4.10 ข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกที่ 2 สัปดาห์..... 81

หน้า

ตารางที่ 4.11 ข้อมูลผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาทางด้านเชื้อราที่ 2 สัปดาห์..... 82
ตารางที่ 4.12 ข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา..... 83
ตารางที่ 4.13 ข้อมูลผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้ยา fluconazole มาก่อน..... 84

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูป

		หน้า
รูปที่ 2.1	พยาธิกำเนิดของความดันสมองสูง……..	50
รูปที่ 2.2	เชื้อคริปโตคอคคัสในเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8…….	51
รูปที่ 2.3	เชื้อคริปโตคอคคัสใน ganglion cell……	51
รูปที่ 2.4	การตรวจน้ำไขสันหลังโดยการย้อม India ink (2a), Gram (2b) และ AFB (2c)	52
รูปที่ 2.5	อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี.....	53
รูปที่ 2.6	อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี ร่วมกับยานำชนิดต่าง	53
รูปที่ 2.7	กราฟแสดงขนาดยากับการตอบสนองการรักษา โดยดูปริมาณที่ลดลงของจำนวนโคโลนีของเชื้อคริปโตคอคคัสที่แยกได้จาก whole-brain homogenate ในหนูทดลอง…….....	54
รูปที่ 2.8	กราฟแสดงการลดลงของ CSF colony forming unit ในน้ำไขสันหลังสมองตามเวลาในการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อราชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส……	55
รูปที่ 2.9	Lumbar drain (3a), Lumboperitoneal shunt (3b), Lumboperitoneal catheter and shunt system (3c), Ventriculoperitoneal shunt (3d, 3e)….	56
รูปที่ 2.10	แนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส……..	58
รูปที่ 2.11	แนวทางในการดูแลรักษาความดันสมองสูงในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส …….	59
รูปที่ 2.12	การป้องกันพิษต่อไตจากยาแอมโฟเทอริซินบีด้วยการให้เกลือโซเดียมชดเชยในหนูซึ่งมีภาวะโซเดียมต่ำ โดยประเมินจากค่า creatinine clearance...	60
รูปที่ 2.13	ภาพจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของท่อไตส่วนปลายในหนูทดลองหลังได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี 14 วัน แสดง intratubular casts, loss of brush border, tubular cell vacuolation และ protrusion ของเซล.....	61

หน้า

รูปที่ 2.14 ภาพจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของท่อไตส่วนปลายในหนูทดลองหลังได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี 14 วัน แสดง intratubular casts และการสะสมของเซลใน tubulus lumen 61

รูปที่ 4.1 แผนภาพการนำผู้ป่วยเข้าการศึกษา 85

รูปที่ 4.2 อาการปวดศีรษะในระหว่างการศึกษา..... 86

รูปที่ 4.3 ค่าครีเอตินินในระหว่างการศึกษา..... 87

รูปที่ 4.4 ค่าโปแตสเซียมในระหว่างการศึกษา..... 88

รูปที่ 4.5 ค่าแมกนีเซียมในระหว่างการศึกษา..... 89

รูปที่ 4.6 อาการไข้ในระหว่างการศึกษา..... 90

รูปที่ 4.7 อาการสั่นในระหว่างการศึกษา..... 90

รูปที่ 4.8 อาการคลื่นไส้ในระหว่างการศึกษา..... 91

รูปที่ 4.9 อาการอาเจียนในระหว่างการรักษา..... 91

รูปที่ 4.10 เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยซึ่งเสียชีวิตก่อนครบการศึกษา รูปซ้ายเป็นรูปก่อนการศึกษา รูปขวาเป็นรูปหลังทำ lumbar drain และผู้ป่วยมีอาการ coma (วันที่ 13)..... 92

รูปที่ 4.11 เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 3 เดือน หลังการศึกษา รูปซ้ายเป็นรูปก่อนการศึกษา รูปขวาเป็นรูปวันที่ 79 ของการศึกษา..... 93

รูปที่ 4.12 เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 3 เดือน หลังการศึกษา รูปซ้ายเป็นรูปก่อนการศึกษา และรูปขวาเป็นรูปวันที่ 162 ของการศึกษา..... 94

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายคำย่อ

AIDS	=	acquired immunodeficiency syndrome
HIV	=	human immunodeficiency virus
MIC	=	minimal inhibitory concentration
CSF	=	cerebrospinal fluid
HAART	=	highly active antiretroviral therapy

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบันการติดเชื้อไวรัส Human immunodeficiency virus (HIV) ทำให้เกิดความทุพลภาพและการตายสูง เนื่องจากทำให้ภูมิคุ้มกันร่างกายของผู้ป่วยเสียไปจึงมีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อน โดยในประเทศไทยพบว่าเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนที่พบบ่อย 3 อันดับแรกคือ เชื้อวัณโรค เชื้อปอดอักเสบ *(P. jirovecii)* และเชื้อคริปโตคอคคัส โดยผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาล เนื่องจากการรักษาตามมาตรฐานในระยะแรกคือการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีทางเส้นเลือดทุกวันเป็นเวลา 14 วัน หลังจากนั้นสามารถจะเปลี่ยนเป็นยาฆ่าเชื้อราชนิดกินได้ถ้าผู้ป่วยตอบสนองดี กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง แพทย์ผู้ดูแลบางท่านได้พิจารณาให้การรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีทางเส้นเลือดแบบวันเว้นวันด้วยขนาดยาสองเท่าของการให้ยาแบบทุกวัน โดยนัดผู้ป่วยมารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกวันเว้นวันซึ่งก็ตอบสนองดีต่อการรักษา โดยในทางทฤษฎีเชื่อว่าการให้ยาในขนาดสูงจะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อได้ดีกว่ายาขนาดต่ำ ส่วนปัญหาความเป็นพิษของยา เช่นภาวะไตวาย อาการไข้และสั่นซึ่งสัมพันธ์กับการให้ยาก็น่าจะน้อยกว่าเนื่องจากไม่ได้ให้ยาทุกวัน นอกจากนี้ยังสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ ซึ่งจะช่วยลดปัญหาค่าใช้จ่ายในการนอนในโรงพยาบาลและลดอัตราการครองเตียงของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันในช่วง 2 สัปดาห์แรก

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ด้วยการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันกับแบบให้ยาทุกวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ มีผลต่อการทำงานของไตแตกต่างกันหรือไม่

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำถามรอง

1. การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ด้วยการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันกับแบบให้ยาทุกวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ มีการตอบสนองทางคลินิกและทางด้านเชื้อราแตกต่างกันหรือไม่

2. การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ด้วยการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันกับแบบให้ยาทุกวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ มีผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ผลต่อระบบเลือด ผลต่อการทำงานของตับและผลต่อระดับเกลือแร่แตกต่างกันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ก. วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาผลต่อการทำงานของไต ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ด้วยการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันเปรียบเทียบกับการให้ยาแบบทุกวันว่าจะมีความแตกต่างกันหรือไม่ในการรักษา 2 สัปดาห์แรก โดยใช้ค่าครีเอตินินในเลือดเป็นดัชนีในการศึกษา

ข. วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาว่า

1. การตอบสนองทางคลินิกและทางด้านเชื้อราแตกต่างกันหรือไม่

2. ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ผลต่อระบบเลือด ผลต่อการทำงานของตับและผลต่อระดับเกลือแร่แตกต่างกันหรือไม่

1.4 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

จัดแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มควบคุมให้ยาแอมโฟเทอริซินบีขนาด 50 มิลลิกรัม/ครั้ง ทุกวันเป็นเวลา 14 วัน (กลุ่ม OD) และกลุ่มศึกษาให้ยาแอมโฟเทอริซินบีขนาด 100 มิลลิกรัม/ครั้ง วันเว้นวันเป็นเวลา 7 วัน (กลุ่ม AD) โดยวันที่ไม่ได้ยาแอมโฟเทอริซินบีจะให้น้ำเกลือผสมวิตามินบีหนึ่ง 100 มิลลิกรัมแทน การให้ยาจะให้แบบต่อเนื่องทางเส้นเลือดเป็นเวลา 4 ชม. ก่อนให้ยาทุกวันจะมีการให้ยานำและน้ำเกลือ 0.5 ลิตร หลังจากนั้นติดตามดูการตอบสนองทางคลินิกและผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาทุกวัน ติดตามดูการทำงานของไตและความเป็นพิษจากยา โดยตรวจค่าครีเอตินิน, แมกนีเซียม และโปแตสเซียม ในวันที่ 4, 7, 10 และ 14 ของการศึกษา และตรวจเม็ดเลือด (complete blood count) และ SGPT ในวันที่ 7 และ 14 ของการศึกษา และเจาะหลังเพื่อ

ติดตามดูอัตราการปราศจากเชื้อในน้ำไขสันหลังในวันที่ 14 ของการศึกษา ถ้าผู้ป่วยมีปัญหาความดันสมองสูงจะให้การรักษาเพิ่มด้วยการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังหรือการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง

1.5 ปัญหาทางจริยธรรม

การให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันไม่ใช่มาตรฐานในการรักษา และยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส อาจทำให้การทำงานของไตลดลงรุนแรงมากกว่าการให้ยาแบบมาตรฐาน ในการศึกษาจึงมีการติดตามค่าครีเอตินินสัปดาห์ละ 2 ครั้ง กรณีที่มีครีเอตินินมากกว่า 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จะหยุดให้ยาชั่วคราวและให้การรักษาตามมาตรฐานร่วมกับการติดตามค่าครีเอตินินอย่างใกล้ชิดจนกลับมาเป็นปกติ

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ข้อมูลผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันว่ามีผลต่อการทำงานของไต การตอบสนองทางคลินิกและทางด้านเชื้อรา ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ผลต่อระบบเลือด ผลต่อการทำงานของตับและผลต่อระดับเกลือแร่

2. ได้ข้อมูลในการพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริป-โตคอคคัสแบบผู้ป่วยนอก ทำให้สามารถลดอัตราการครองเตียงและลดค่าใช้จ่ายในการรักษาได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

การปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 เชื้อคริปโตคอคคัส (1)

คริปโตคอคคัสเป็นเชื้อราในกลุ่ม heterobasidiomycetous รูปร่างกลมหรือรี ขนาด 3.5-8 ไมครอน มีโคโลนีสีขาวครีม ลักษณะเป็นเมือก (mucoid) ซึ่งเกิดจากเปลือกหุ้มที่เป็น mucopolysaccharide มี 19 สปีชีส์ แตกต่างกันที่เปลือกหุ้ม โดยสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในคนคือ *Cryptococcus neoformans* ซึ่งสามารถเจริญเติบโตได้ดีที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ขณะที่สายพันธุ์อื่นจะไม่สามารถทนอุณหภูมินี้ในคนได้ อย่างไรก็ตามอาจพบสายพันธุ์อื่นก่อโรคได้บ้าง เช่น *C. albidus* หรือ *C. laurentii* แต่ถ้าพบต้องทำการตรวจวินิจฉัยยืนยันการติดเชื้อโดยการตรวจทางพยาธิสภาพจากชิ้นเนื้อหรือการเพาะเชื้อ ในอดีตพบเป็นเชื้อก่อโรคในคนน้อยมาก ผู้ป่วยรายแรกที่รายงานว่ามีการติดเชื้อคริปโตคอคคัสเป็นผู้ป่วยจากประเทศอิตาลี ซึ่งมีการติดเชื้อที่แผลเรื้อรังบริเวณขาในปี ค.ศ.1894 ซึ่งผลการชันสูตรศพในภายหลังยังพบว่า มีการติดเชื้อนี้กระจายอยู่ในหลายอวัยวะด้วย ต่อมาในปี ค.ศ. 1914 ได้มีการรายงานการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส จนปัจจุบันพบเป็นเชื้อฉวยโอกาสซึ่งพบได้บ่อยทั่วโลก เนื่องจากการมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องในคนพบมากขึ้น

ในช่วงแรกที่พบเชื้อคริปโตคอคคัส มีการเรียกชื่อไว้หลายชื่อ เช่น *Saccharomyces neoformans, C. hominis* และ *Torula histolytica* จนในปี ค.ศ.1935 Benham ได้พยายามจัดกลุ่มยีสต์โดยดูจากรูปร่าง การหมักน้ำตาล (fermentation) และการศึกษาทาง serology เรียกเชื้อนี้ว่า *C .hominis* และโรคที่เกิดจากเชื้อนี้ว่า cryptococcosis และต่อมาเรียกว่า *C. neoformans* ซึ่งเป็นระยะไม่มีเพศ (anamorph) และเป็นระยะเด่นในทางคลินิก ในปี ค.ศ. 1976 Kwon-Chung ค้นพบระยะสืบพันธุ์ (teleomorph) ของ *C. neoformans* และเรียกว่า *Filobasidiella neoformans*

C. neoformans ถูกจัดแบ่งเป็น 2 varieties ซึ่งประกอบด้วย 5 serotypes โดยดูจากโครงสร้างของเปลือกหุ้ม คือ *C. neoformans* var. neoformans ประกอบด้วยสายพันธุ์ serotype A, D, และ AD และ *C. neoformans* var. gattii ประกอบด้วยสายพันธุ์ B และ C การแบ่งกลุ่ม serotype (A-D) แสดงความแตกต่างของ antigenic ในโครงสร้างของ polysaccharide capsule ซึ่งตรวจสอบได้โดยใช้ antibody ในน้ำเลือดของกระต่าย หรือ monoclonal antibodies ที่เฉพาะเจาะจง การแบ่งกลุ่มได้ถูกเปลี่ยนแปลงจากความรู้ใหม่ด้าน genomic analyses โดยวิธี

specific DNA typing และ physiologic factors แยก serotype A ออกมาเป็น *C. neoformans* var. grubii serotype D ยังเป็น var. neoformans ส่วน serotype AD ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นสายพันธุ์ stable diploid น่าจะเกิดจากการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมที่ไม่สมบูรณ์ระหว่าง var. neoformans และ grubii จาก genetic mapping ของสายพันธุ์ A และ D ทำให้เชื่อว่าเกิดการเปลี่ยนแปลง biologic varieties จากสายพันธุ์ทั้งสองเป็นเวลามากกว่า 18 ล้านปี ต่อมาได้มีการแยก *C. neoformans* var. gatti เป็นสปีชีส์ใหม่คือ *C. bacillospora* อย่างไรก็ตาม ระบบการแบ่ง serotype ที่เป็นมาตรฐานซึ่งแบ่งเป็น 2 varieties คือ var. neoformans และ var. gattii ยังคงใช้ในการศึกษาทางระบาดวิทยา พยาธิกำเนิดและลักษณะทางคลินิก

ในธรรมชาติ *C. neoformans* เป็น saprophyte พบครั้งแรกในผลไม้ ต่อมาพบว่ามักจะพบในต้นไม้หรือซากไม้บางชนิด และพบบ่อยในดินซึ่งมีมูลสัตว์ปีกปนเปื้อน กลุ่ม *C. neoformans* serotype A, D และ AD (var. neoformans และ var. grubii) ถูกพบครั้งแรกในช่วงปี ค.ศ. 1950 โดย Emmons พบเชื้ออยู่ในดิน มูลนกและรังนกพิราบ หลังจากนั้นก็มีรายงานพบในตัวอย่างดินทั่วโลก อย่างไรก็ตามจะพบเชื้อนี้บ่อยในดินซึ่งมีมูลสัตว์ปีกปนเปื้อน เช่น นกพิราบ ไก่ turkeys และลูกไก่ ความสัมพันธ์ทางนิเวศวิทยาระหว่างเชื้อนี้กับสัตว์ปีกยังไม่ทราบชัดเจน เชื้อนี้พบก่อโรคในสัตว์ปีกได้แต่ไม่บ่อย เนื่องจากสัตว์ปีกมีอุณหภูมิสูง ทำให้มีความต้านทานต่อโรค เชื้อน่าจะอยู่เป็นอาณานิคม (colonize) แค่ชั่วคราวในทางเดินอาหาร โดยสัตว์ปีกน่าจะเป็นตัวนำเชื้อนี้จากซากพืชและซากไม้บางชนิดซึ่งพบเป็นแหล่งเชื้อไปยังดิน กลุ่ม *C. neoformans* serotype B และ C (var. gattii) ไม่เคยเพาะเชื้อได้จากมูลสัตว์ปีก พบอยู่ในบางภูมิประเทศที่พบมีการติดเชื้อสายพันธุ์นี้ Ellis และ Pfeiffer สามารถเพาะเชื้อสายพันธุ์นี้ได้จากพืชซึ่งอยู่รอบ ๆ river red gum trees *(Eucalyptus camaldulensis*) และ forest red gum trees (*E. tereticornis*) ในออสเตรเลีย และอธิบายว่าต้นไม้เหล่านี้น่าจะเป็นตัวนำเชื้อนี้ไปยังส่วนอื่นของโลก เพราะพบเชื้อสายพันธุ์นี้ในประเทศที่มีการนำเข้าของต้นไม้นี้ นอกจากนี้ยังมีการพบในสายพันธุ์อื่นของต้น eucalyptus มีรายงานการระบาดในเกาะ Vancouver และ British Columbia ทำให้เชื่อว่าน่าจะมีแหล่งเชื้อในต้นไม้อื่นด้วยเช่น firs, maples และ oaks

วงจรชีวิตของ *C. neoformans* แบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ไม่มีเพศและมีเพศ ช่วงไม่มีเพศจะมีลักษณะเป็นเซลยีสต์ที่มีเปลือกหุ้ม เพิ่มจำนวนโดย narrow-based budding ในสิ่งแวดล้อมและในคนที่มีการติดเชื้อจะพบอยู่ในรูป haploid (บางครั้งพบเป็น diploid ได้ในธรรมชาติ) คือเป็นยีสต์เซลเดียว การสืบพันธุ์เป็นชนิด bipolar mating เมื่อเชื้อ 2 ตัวซึ่งต่างเพศกันมารวมกัน (conjugation) จะสร้างสายรา ที่ปลายสายราทั้งสองด้านจะมีการสร้าง basidia ภายใน basidia จะมีการแบ่งตัวแบบ

meiosis เกิดเป็นสาย basidiospores มีขนาดประมาณ 1-2 ไมครอน ซึ่งเชื่อว่าเป็น infectious propagules ไปติดอยู่ในปอดและเปลี่ยนแปลงเป็นยีสต์อย่างรวดเร็ว จากการสังเกตในสิ่งแวดล้อม พบว่า *C. neoformans* จะมี alpha mating locus เพียงชนิดเดียวถึงร้อยละ 95 สายพันธุ์ alpha mating จะมียีนส์ที่มีความรุนแรงอยู่ ยีนส์นี้ทำให้เชื้อรามีความแข็งแรงสามารถทนต่อสิ่งแวดล้อม และ host ภายใต้สิ่งแวดล้อมที่เหมาะสม alpha mating strain จะเจริญเป็น haploid fruiting คือ สร้างสายราและ basidiospores แลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมด้วยวิธี meiosis โดยไม่ใช้เพศ เชื่อว่าการสร้างสปอร์นี้เองที่ทำให้มีการกระจายของเชื้อไปในสิ่งแวดล้อมได้อย่างกว้างขวาง ทำให้มีโอกาสสัมผัสกับเชื้อมากขึ้นและนำไปสู่การเกิดโรค

ลักษณะที่แสดงความรุนแรงของเชื้อที่พบเด่นชัดคือ

1. *แคปซูล* ความหนาของแคปซูลจะแตกต่างกันในแต่ละสปีชีส์ และควบคุมด้วยปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมหลายอย่างรวมทั้ง Pco2 และความเข้มข้นต่ำของเหล็ก ซึ่งเพิ่มขนาดแคปซูลในหลายสปีชีส์ ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมนี้น่าจะกระตุ้นความสามารถในการก่อโรค และอธิบายได้ว่าการเพาะเชื้อในหลอดทดลองจะพบแคปซูลบาง แต่ใน host จะพบแคปซูลหนา ใน mutant cryptococci จะพบ hypocapsular หรือ acapsular ซึ่งมีความรุนแรงน้อยกว่า parental strain ในสัตว์ทดลอง จากการสังเกตแทบจะไม่พบการติดเชื้อจากสายพันธุ์ที่มี capsule-free หรือ poorly encapsulated

พยาธิสรีรวิทยาของ capsular polysaccharide มีผลหลายอย่างต่อภูมิคุ้มกันคือ

1. ออกฤทธิ์ antiphagocytosis barrier
2. มีผลลด complement
3. ทำให้ไม่ตอบสนองต่อ antibody
4. เกิดความผิดปกติในการควบคุมการหลั่ง cytokine
5. รบกวน antigen presentation
6. ทำให้เกิดสมองบวม
7. ทำให้ตัวรับของ selectin และ tumor necrosis factor หายไป
8. ทำให้เกิด highly negative charge รอบ ๆ ตัวยีสต์
9. เข้าไปอยู่ในเซล (intracellular environment) และมีผลเป็นพิษต่อ cellular organelles
10. สนับสนุนการเพิ่มจำนวนของ HIV

2. *เมลานิน* พบมีการสร้างเมลานินในเชื้อราหลายชนิด รวมทั้งสายพันธุ์ที่ก่อโรคบางสปีชีส์

มีฤทธิ์เป็น antioxidant โดยพบว่าเชื้อที่ไม่มีการสร้างเมลานิน จะไวต่อ oxidative stress และยังมีกลไกอื่นที่ป้องกันการทำลายของ host คือ

1. ให้ความแข็งแรงกับผนังเซล
2. เปลี่ยนแปลงประจุของผนังเซล
3. รบกวนการตอบสนองของ T-cell
4. ทำให้ไม่มี antibody-mediated phagocytosis
5. ป้องกันการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิและป้องกันยาฆ่าเชื้อรา

3. *การเจริญเติบโตที่อุณหภูมิสูง* พื้นฐานของเชื้อราที่ก่อโรคทุกชนิดคือมีความสามารถในการเจริญเติบโตที่อุณหภูมิของร่างกายสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น *C. neoformans* เป็นสายพันธุ์เดียวของเชื้อคริปโตคอคคัสที่สามารถเจริญเติบโตได้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ถ้ามีการกลายพันธุ์จะไม่สามารถเจริญเติบโตได้ที่อุณหภูมินี้ และสูญเสียความรุนแรงของเชื้อถึงแม้ว่าจะยังมีความสามารถในการสร้างแคปซูลและผลิตเมลานิน

C. neoformans ไม่ใช่จุลชีพประจำ (normal flora) ในคน พบอยู่เป็นอาณานิคมในหลอดลม (endobronchial colonization) ได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีโรคปอดเรื้อรัง การตรวจพบเชื้อนี้ในสิ่งส่งตรวจที่ไม่ใช่ตำแหน่งปราศจากเชื้อ แพทย์จำเป็นต้องตรวจสอบหาหลักฐานการก่อโรคและภาวะที่สนับสนุนให้เกิดโรค (ตารางที่ 2.1) คือภาวะที่ทำให้ cell-mediated immune system ซึ่งเป็นกลไกในการควบคุมเชื้อเสียไปก่อนจะวางแผนให้การรักษาต่อไป โรคประจำตัวหรือภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อคริปโตคอคคัสแบบกระจาย (disseminated infection) คือ ผู้ป่วยเอดส์ ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยโรค sarcoidosis และการใช้ยาสเตียรอยด์เป็นเวลานาน อย่างไรก็ตามประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยไม่พบโรคประจำตัวหรือปัจจัยเสี่ยง

2.2 **พยาธิกำเนิดและการก่อโรคของเชื้อคริปโตคอคคัส** (1)

พยาธิกำเนิดของโรคเกิดจากผลของปัจจัย 3 อย่างร่วมกันคือ **(1)** ภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย **(2)** ความรุนแรงของสายพันธุ์ และ **(3)** ปริมาณเชื้อที่ได้รับ โดยเชื้อจากสิ่งแวดล้อมจะผ่านเข้ามาในถุงลมทางการหายใจ จากนั้นเซล alveolar macrophage จะหลั่งสารเคมีต่าง ๆ เพื่อกระตุ้นเซลอักเสบ และทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่าง ๆ โดยจะเกิดผลได้ 3 ทางคือ

1. ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง เชื้อจะเพิ่มจำนวนและเกิดการกระจายของเชื้อจนทำให้เกิดโรค

2. ภูมิคุ้มกันที่แข็งแรงจะทำลายเชื้อได้หมด

3. เชื้อจะสร้าง pulmonary lymph node complex อยู่ในเนื้อเยื่อ โดยไม่มีการเจริญเติบโตและไม่ตาย ซึ่งกรณีนี้จะไม่ก่อให้เกิดอาการอะไร จนกระทั่งภาวะภูมิคุ้มกันท้องถิ่น (local immunity) เสียไป เชื้อก็จะแบ่งตัวใน pulmonary lymph node complex และกระจายผ่านทางกระแสเลือดไปยังอวัยวะต่าง ๆ ต่อไป

ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อบ่อยมี 2 ตำแหน่งคือปอดและระบบประสาทส่วนกลาง อย่างไรก็ตามสามารถพบการติดเชื้อได้ในทุกอวัยวะของผู้ป่วย (ตารางที่ 2.2) โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำมาก ๆ จะพบการติดเชื้อหลาย ๆ ตำแหน่งพร้อมกันได้

การติดเชื้อที่ระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยจะมีอาการ subacute meningitis หรือ meningoencephalitis คือ headache, fever, cranial nerve palsies, lethargy, coma หรือ memory loss เป็นเวลาหลายสัปดาห์ ในผู้ป่วยบางรายจะมีอาการอย่างรวดเร็ว มีปวดศีรษะอย่างรุนแรง ปวดศีรษะเป็นช่วง ๆ หรือไม่ปวดศีรษะแต่มีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว

ในผู้ป่วยเอชไอวีส่วนใหญ่จะมีอาการ 2-4 อาทิตย์ก่อนมาพบแพทย์ และพบอาการแสดงของการระคายเคืองของเยื่อหุ้มสมอง (meningeal irritation) เช่นคอแข็ง photophobia เพียงแค่ 1 ใน 4 ถึง 1 ใน 3 อาการคลื่นไส้อาเจียนพบประมาณร้อยละ 40 ผู้ป่วยส่วนน้อยประมาณร้อยละ 30 มีอาการแสดงที่เข้าได้กับ encephalopathy คือ lethargy, altered mentation, personality changes และ memory loss การตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองจะพบความผิดปกติประมาณร้อยละ 20 โดยจะพบ meningeal enhancement และน้อยมากที่จะพบรอยโรคเป็นวงแหวน (ring-enhancing leions) จาก cryptococcoma พบ focal neurological sign หรือ seizure ประมาณร้อยละ 10 และมีโอกาสพบโรคในสมองชนิดอื่นร่วมด้วย เช่น การติดเชื้อ *Toxoplasma gondii* หรือ lymphoma pulmonary cryptococcosis อาจเป็นอาการแรกของโรค เอ็กซเรย์ปอดจะพบเป็น bilateral alveolar หรือ interstitial pneumonitis มีรายงานพบเป็น focal หรือ nodular patterns ได้ มี pleural effusions และ lymphadenopathy พบมีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนร่วมด้วยได้ร้อยละ 15-35 ซึ่งส่วนใหญ่จะพบจาก *Pneumocystis jirovecii* ผู้ป่วยทั่วไปโรคจะอยู่จำกัดในปอด แต่ในผู้ป่วยเอดส์ส่วนใหญ่โรคจะกระจาย โดยร้อยละ 60-70 จะพบร่วมกับเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยจะมี fungemia จึงพบมีรายงานก่อโรคได้ทุกอวัยวะ นอกจากนี้มีข้อมูลสนับสนุนว่าการติดเชื้อในต่อมลูกหมากอาจเป็น nidus ของเชื้อและทำให้มีการกลับเป็นใหม่ในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาและตอบสนองต่อการรักษาแล้ว (2)

นอกจากนี้ในผู้ป่วยเอชไอวีจะพบว่าการติดเชื้อมีความแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป คือจะพบเชื้อปริมาณมากกว่าซึ่งสอดคล้องกับระดับ polysaccharide antigen titer ที่สูง ความล่าช้าในการปราศจากเชื้อในน้ำไขสันหลังสมอง และแนวโน้มของการพบอุบัติการณ์ความดันสมองสูง นอกจากนี้การตรวจน้ำไขสันหลังสมองจะพบเซลอักเสบต่ำกว่า โดยเชื่อว่าความแตกต่างนี้เป็นผลจากภาวะภูมิคุ้มกันต่ำที่รุนแรงร่วมกับปริมาณเชื้อที่มาก มากกว่าเป็นผลจากเชื้อเอชไอวีที่มีต่อเชื้อคริปโตคอคคัส นอกจากนี้การให้ highly active antiretroviral therapy (HAART) อาจทำให้เกิด immune reconstitution syndrome (IRS) ซึ่งมักจะพบในช่วงที่ได้รับ HAART 2–3 เดือน หลังการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยผู้ป่วยจะมีอาการเยื่อหุ้มสมองอักเสบอย่างรวดเร็ว หรือมีอาการปวดและบวมของต่อมน้ำเหลืองที่ perihilar, hilar และ mediastinum การเกิดกลุ่มอาการนี้สัมพันธ์กับการลดลงอย่างมากของปริมาณเชื้อเอชไอวี ขณะที่มีการเพิ่มของจำนวน CD4 ในระดับปานกลาง จึงมีผู้ตั้งสมมติฐานว่าภูมิต้านทานที่ดีขึ้นหลังได้รับยา ทำให้การติดเชื้อคริปโตคอคคัสที่แอบแฝงไว้ (silent หรือ latent cryptococcal infection) แสดงอาการชัดเจน จากการที่มีเซลอักเสบเคลื่อนย้ายไปทำปฏิกิริยากับยีสต์หรือ polysaccharide antigen ในระหว่างการรักษา ทำให้เกิด IRS ซึ่งแสดงอาการโดยปวดศีรษะมากขึ้น มีอาการแสดงใหม่ทางระบบประสาท มีเซลอักเสบเพิ่มขึ้นในน้ำไขสันหลังสมองและอาจจะมีความดันสมองสูง อาการเหล่านี้จะแยกยากระหว่าง IRS กับโรคที่เป็นมากขึ้น แต่จะพบว่าใน IRS ผลการเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังสมองหรือต่อมน้ำเหลืองจะไม่พบเชื้อ แม้ว่าผลการตรวจย้อมจากกล้องจุลทรรศน์จะพบเชื้อ

ข้อมูลความรุนแรงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบกับความสัมพันธ์ของสายพันธุ์มีจำกัด โดยในบางพื้นที่ที่มีการติดเชื้อของทั้ง *C. neoformans* serotype A,D และ AD และ *C. neoformans* serotype B และ C พบว่าส่วนใหญ่ใน immunocompetent host จะพบ cerebral cryptococcoma, hydrocephalus และอาจจะมีหรือไม่มีก้อนในปอดขนาดใหญ่ จากการติดเชื้อ var. gattii แม้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอัตรารอดชีวิตสูงกว่า แต่เมื่อศึกษาต่อจะพบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีรอยโรคในเนื้อสมองจากการตรวจเอ็กซเรย์ มีภาวะแทรกซ้อนของ hydrocephalus และความดันสมองสูง มี cranial neuropathies และตอบสนองช้าต่อการรักษา จากการสังเกตนี้สนับสนุนว่าบางสายพันธุ์อาจมีความสามารถในการลุกลามเข้าไปในเนื้อสมองมากกว่าจะมีการติดเชื้ออยู่เฉพาะที่เยื่อหุ้มสมอง

ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสจะมีอัตราตายในช่วงแรกร้อยละ 10-25 และอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนประมาณร้อยละ 30-60 **(2)** การศึกษาขนาดใหญ่ของ NIAID Mycoses Study Group และ AIDS Clinical Trials Group พบปัจจัย 3 อย่างที่ทำนาย

การเสียชีวิตในระหว่างการรักษา คือ (1) การเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัวซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำนายการเสียชีวิตในช่วงแรกของโรคที่สำคัญสุด โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัวจะมีอัตราตายถึงร้อยละ 25 และเชื่อว่าความดันสมองสูงน่าจะเป็นสาเหตุหลักของการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว (2) ระดับ polysaccharide antigen titer ที่สูงกว่า 1:1024 และ (3) จำนวนเซลในน้ำไขสันหลังสมองที่ต่ำคือน้อยกว่า 20 เซล/มิลลิลิตร (3)

2.3 **พยาธิกำเนิดของความดันสมองสูงและผลทางคลินิก**

พยาธิกำเนิดของความดันสมองสูงในผู้ป่วยเอดส์และผู้ป่วยทั่วไปมีความแตกต่างกัน (รูปที่ 2.1) (4, 5) โดยในผู้ป่วยทั่วไปการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจะเป็นชนิดเรื้อรัง (chronic granulomatous meningitis) พบรอยโรคเป็นก้อนในสมอง (space-occupying lesion) ได้บ้าง เซลอักเสบพบทั่ว ๆ ไป (lymphocytic meningitis) การอักเสบของเยื่อหุ้มสมองจะพบบริเวณ basilar meninge ทำให้การดูดซึมของน้ำไขสันหลังสมองภายใน arachnoid granulations ลดลง ขณะที่ยังมีการสร้างน้ำไขสันหลังสมองอยู่ เป็นผลให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันสมอง ส่วนในผู้ป่วยเอดส์การอักเสบในเยื่อหุ้มสมองจะพบน้อย ไม่พบรอยโรคเป็นก้อนในสมองและพบเชื้อจำนวนมาก ซึ่งเชื่อว่าตัวเชื้อเองเป็นสาเหตุของการอุดตันทางเดินของน้ำไขสันหลังสมอง โดยไปขวางทางการผ่านของน้ำไขสันหลังสมองใน arachnoid villi และยังรบกวนทางเดินของน้ำระหว่างเซล (interstitial fluid) ไปใน subarachnoid space ทำให้เกิดเนื้อสมองบวม เป็นผลให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันสมอง การเกิด hydrocephalus พบน้อยมากในผู้ป่วยเอดส์แม้ว่าจะมีความดันสมองสูง โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการอักเสบที่ค่อย ๆ เป็น (subacute) และปริมาณเชื้อที่มีมาก ทำให้ความดันระหว่าง ventricle และ subarachnoid space ค่อย ๆ เกิดอย่างสมดุล มีผลให้น้ำไขสันหลังสมองสามารถผ่านไปในเนื้อสมองได้อย่างอิสระ ทำให้ไม่เกิดความแตกต่างของความดันไม่ว่าจะเป็นในตำแหน่งใดของสมอง หรือการมีความดันสมองสูงร่วมกับสมองบวมเป็นผลให้ขนาด ventricle ค่อนข้างปกติ (6) การตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองส่วนใหญ่ก็จะปกติ คือไม่พบสมองบวมซึ่งน่าจะเป็นจากความสมดุลของความดันสมองที่เพิ่มสูงขึ้นกับการเพิ่มขึ้นของการอุดตันทางเดินน้ำไขสันหลังสมอง โดยสรุปในผู้ป่วยทั่วไปจะมีการอักเสบในเยื่อหุ้มสมองมากซึ่งน่าจะเป็นผลให้เกิดการทำลาย arachnoid structure และส่งผลต่อการดูดซึมน้ำไขสันหลังสมอง ขณะที่ผู้ป่วยเอดส์การดำเนินโรคจะนานกว่า ร่วมกับการอักเสบที่น้อยหรือไม่มี ทำให้มีการสะสมของเชื้อจำนวนมากและไปอุดตันทางเดินน้ำไขสันหลังสมอง

การมีความดันสมองสูงจะมีอาการและอาการแสดงได้หลายอย่างคือ ปวดศีรษะ จอประสาทตาบวม (papilledema) การเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว อาการแสดงทางระบบประสาทเฉพาะที่ (focal neurologic signs) และเส้นประสาทสมองไม่ทำงาน (cranial nerves palsy) (ตารางที่ 2.3) การตรวจไม่พบจอประสาทตาบวม ไม่ได้แสดงว่าไม่มีความดันสมองสูงในผู้ป่วยที่มีอาการเร็วหรือเรื้อรัง (acute or chronic) (7) นอกจากนี้ในผู้ป่วยเอดส์หลาย ๆ รายพบว่าอาจจะไม่มีอาการเลยก็ได้ แม้ว่าจะมีความดันสมองสูง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องตรวจวัดระดับความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองโดยตรง (8) ผู้ป่วยเอชไอวีและผู้ป่วยทั่วไปมากกว่าร้อยละ 50 จะพบมีปัญหาความดันสมองสูง ซึ่งมีผลต่ออัตราตายและทุพลภาพ (9) จากการศึกษาโดย Graybill และคณะ ซึ่งให้คำนิยามความดันสมองสูงว่ามีความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองมากกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ โดยวัดในท่า lateral decubitus พบว่า 3 ใน 4 ของผู้ป่วยเอชไอวี 221 ราย มีปัญหาความดันสมองสูง และ 1 ใน 4 ของผู้ป่วยที่มีปัญหาความดันสมองสูงมีความดันเปิดสูงมากกว่า 35 เซนติเมตรน้ำ (9)

เชื้อคริปโตคอคคัสบางสายพันธุ์พบว่ามีความสามารถในการทำให้เกิดการอักเสบของเส้นเลือด (vasculitis) เกิด arteritis หรือ cerebral infarction มีรายงานในผู้ป่วยทั่วไปบางรายที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสพบมีเส้นเลือดสมองตีบร่วมด้วย และในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสก็พบมีสมองขาดเลือดจากการตรวจศพ ซึ่งการตรวจทางพยาธิวิทยาก็พบ dense perivascular infiltrate จึงเชื่อว่าการอักเสบของเส้นเลือด อาจจะเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดความดันสมองสูงจากการที่มีความดันของหลอดเลือดฝอยสูงขึ้น ส่งผลให้น้ำไขสันหลังสมองผ่าน subarachnoid space ช้าลง (5)

การศึกษาแบบย้อนหลังจาก multicenter study (8) ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสและได้รับการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีร่วมกับการให้หรือไม่ให้ยา flucytosine โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามปัญหาความดันสมองสูงที่เกิดร่วม ซึ่งให้คำนิยามความดันสมองสูงว่า คือความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองที่มีระดับตั้งแต่ 25 เซนติเมตรน้ำ และแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มคือ ไม่มีปัญหาความดันสมองเพิ่ม หมายถึงความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองน้อยกว่า 19 เซนติเมตรน้ำ 1 กลุ่ม และมีปัญหาความดันสมองเพิ่ม 3 กลุ่ม (ตารางที่ 2.4) ความรุนแรงของการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มไม่ต่างกัน แต่ที่แตกต่างกันคือพบจอประสาทตาบวมบ่อยกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความดันเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 เซนติเมตรน้ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบการสูญเสียการได้ยินซึ่งประเมินโดยแพทย์ผู้ดูแลบ่อยกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความดันเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 เซนติเมตรน้ำ และความผิดปกติในการมองพบได้บ่อยแต่ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม ส่วนอาการอื่น ๆ ของการมีความดันสมองสูง เช่น pathologic reflex, headache และ meningism

พบบ่อยในกลุ่มที่มีความดันสมองสูงเช่นกัน น้ำไขสันหลังสมองตรวจพบมีเซลอักเสบน้อยเหมือนกัน แต่ปริมาณเชื้อจะสูงกว่าในกลุ่มที่มีความดันสมองเพิ่มโดยเฉพาะกลุ่มที่มีความดันเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 เซนติเมตรน้ำ ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองตามความเห็นของแพทย์ผู้ดูแล ค่าเฉลี่ยความดันเปิดก่อนการรักษาในผู้ป่วยที่มีชีวิตคือ 28$\pm$1 เซนติเมตรน้ำ และค่าเฉลี่ยความดันเปิดก่อนการรักษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตคือ 29$\pm$2 เซนติเมตรน้ำ ซึ่งไม่ต่างกัน แต่จากการวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier curves โดยเปรียบเทียบอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยที่มีความดันเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 เซนติเมตรน้ำ จะมีอัตรารอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีความดันเปิดน้อยกว่า 19 เซนติเมตรน้ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) และผู้ป่วยที่มีความดันเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 25 เซนติเมตรน้ำ จะมีอัตรารอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีความดันเปิดน้อยกว่า 19 เซนติเมตรน้ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p = 0.05$) การปราศจากเชื้อของน้ำไขสันหลังสมองที่ 2 สัปดาห์ก็ต่างกันคือ กลุ่มที่มีความดันเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 เซนติเมตรน้ำ จะมีน้ำไขสันหลังสมองปราศจากเชื้อเพียงร้อยละ 43 (ตารางที่ 2.5) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่สามารถลดความดันเปิดได้จะมีอาการตอบสนองทางคลินิกดีกว่า ($p < 0.001$) (ตารางที่ 2.6)

ในผู้ป่วยบางรายที่มีความดันสมองสูงจะมีอาการของ vision threatening และ hearing threatening โดยมีรายงานในผู้ป่วยเอดส์ซึ่งมีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสและความดันสมองสูง ผู้ป่วยรายนี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาโดยมีอาการตามัวและอาการเป็นมากขึ้นจนมองไม่เห็นร่วมกับมีการได้ยินเสียไป ผลการตรวจพบความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองสูงถึง 57 เซนติเมตรน้ำ ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาโดยใส่ Ventriculoperitoneal shunt (VP shunt) ซึ่งต่อมาอาการต่าง ๆ ค่อย ๆ ดีขึ้น หลังจากนั้นประมาณ 9 เดือน ผู้ป่วยมองเห็นและได้ยินตามปกติ ปัญหาการมองเห็นและการได้ยินที่เสียไปเชื่อว่าน่าจะเป็นผลจากความดันสมองสูง **(6)** อย่างไรก็ตามมีรายงานในผู้ป่วยซึ่งมีปัญหาการมองเห็นและการได้ยินร่วมกับมีความดันสมองสูง พบมีการติดเชื้อคริปโตคอคคัสใน optic และ auditory pathway โดยตรงร่วมด้วย (รูปที่ 2.2 และ 2.3) ซึ่งน่าจะอธิบายได้ว่าในผู้ป่วยบางรายแม้จะควบคุมความดันสมองได้แต่การมองเห็นและการได้ยินก็ไม่ดีขึ้น **(10)**

2.4 การตรวจวินิจฉัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (1)

1. การตรวจน้ำไขสันหลังสมอง พบการตอบสนองต่อการติดเชื้อน้อยคือพบ lymphocyte จำนวนเล็กน้อย ระดับน้ำตาลต่ำและระดับโปรตีนสูง อย่างไรก็ตามอาจพบระดับน้ำตาลและโปรตีนปกติได้

2. การย้อมน้ำไขสันหลังสมองด้วย india ink และตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ เป็นการตรวจที่รวดเร็วและได้ผลดี โดยจะพบเชื้อคริปโตคอคคัสขนาด 5-10 ไมครอน เป็นจำนวนมากและมีเปลือกหุ้มซึ่งเห็นเป็นช่องว่างล้อมรอบเซลซึ่งจะมีขนาดแตกต่างกันตั้งแต่บางจนหนา เปลือกหุ้มนี้จะเห็นได้ชัดเจนจากเชื้อในสิ่งส่งตรวจมากกว่าจากเชื้อที่มาจากการเพาะเชื้อ โดยพบว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วยทั่วไปและมากกว่าร้อยละ 80 ในผู้ป่วยเอดส์จะตรวจพบเชื้อได้ นอกจากนี้อาจย้อมด้วยสีพิเศษอื่น เช่น Gomori's methenamine silver (GMS) ซึ่งใช้สำหรับย้อมเชื้อรา หรือการย้อมด้วยสี Gram จะพบเชื้อติดสีน้ำเงินแต่จะติดสีไม่ดี (รูปที่ 2.4)

3. การตรวจด้านอิมมูโนวิทยาด้วยวิธีตรวจหา cryptococcal polysaccharide antigen ในน้ำเลือดและน้ำไขสันหลังสมองซึ่งเป็นการตรวจที่มีความไวและความแม่นยำมากกว่าร้อยละ 90 พบผลบวกลวงได้เนื่องจาก cross reactivity กับเชื้อ *Trichosporon beigelii* โดยพบว่าในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส จะตรวจพบ cryptococcal antigen ในเลือดมากกว่าร้อยละ 99 การเปลี่ยนแปลงของระดับ cryptococcal antigen titer ในน้ำเลือดไม่สัมพันธ์กับการตอบสนองทางคลินิก แต่การไม่เปลี่ยนแปลงหรือการเพิ่มขึ้นของระดับ cryptococcal antigen titer ในน้ำไขสันหลังสมองจะสอดคล้องกับการไม่ตอบสนองทางคลินิกและความล้มเหลวในการปราศจากเชื้อของน้ำไขสันหลังสมอง แต่ประโยชน์ในการนำไปใช้ยังไม่ชัดเจน (2)

4. การเพาะเชื้อ เชื้อคริปโตคอคคัสสามารถเจริญเติบโตได้ทั้งในอาหารเลี้ยงเชื้อราและเชื้อแบคทีเรีย สามารถเพาะเชื้อขึ้นภายใน 3-7วัน

2.5 ยาที่ใช้ในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส

ยาหลักที่ใช้ในการรักษามีอยู่ 3 กลุ่มคือ polyene, pyrimidine และ azole (ตารางที่ 2.7)

2.5.1 ยากลุ่ม polyene (11)

แอมโฟเทอริซินบีเป็นยาฆ่าเชื้อในกลุ่ม polyene macrolide ไม่ละลายน้ำ จึงได้มีการผสมร่วมกับ sodium deoxycholate ในรูป colloidal dispersion เป็น amphotericin B deoxycholate (ABd) หรือ conventional amphotericin B เพื่อให้ละลายน้ำ ยานี้มีฤทธิ์ทำให้เชื้อราไม่เจริญหรือฆ่าเชื้อรา (fungistatic or fungicidal) โดยขึ้นอยู่กับระดับความเข้มข้นของยา ความไวของเชื้อต่อยาและความเป็นกรดด่าง ออกฤทธิ์โดยไปจับกับ sterol ซึ่งอยู่ที่เซล membrane ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการซึมผ่าน (alter membrane permeability) และเกิดการรั่วของ cell component ส่งผลให้เซลตาย เป็นยาซึ่งมีความสามารถในการฆ่าเชื้อราได้อย่างกว้างขวาง (broad spectrum) จึงเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อรา (ตารางที่ 2.8) ยานี้ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อย

กว่าร้อยละ 5 มีค่าครึ่งชีวิต 24-48 ชั่วโมง ระดับยาในเลือดขึ้นกับวิธีการให้ยาทางเส้นเลือด ซึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับขนาดยา ความถี่ในการให้ยาและความเร็วในการให้ยา การทำงานของไตและตับที่เสื่อมไม่มีผลต่อระดับยา และการฟอกเลือดไม่ลดระดับยาในเลือด

Powderly และคณะ รายงานความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ให้และระดับยาในเลือดว่ามีความสอดคล้องกัน โดยพบว่าหลังให้ยาเป็นเวลา 3 วัน ในขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ 1.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบระดับยาสูงสุดในเลือด (peak level) เป็น 1.2$\pm$0.33 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 2.4$\pm$0.97 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และพบระดับยาต่ำในเลือด (trough level) เป็น 0.5$\pm$0.27 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 1.1$\pm$0.54 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ **(12)** Bindschadler และ Bennett ได้ทำการศึกษาการให้ยาแบบทุกวันเทียบกับวันเว้นวันว่ามีผลต่อระดับยาในเลือดอย่างไร โดยพบว่าหลังให้ยาขนาด 5-70 มิลลิกรัมทุกวัน ตรวจพบระดับยา 0.14-2.39 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และหลังให้ยาขนาด 25-105 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ตรวจพบระดับยา 1.0-2.4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยพบว่าการให้ยาแบบวันเว้นวันด้วยขนาดยาสองเท่าของการให้ยาแบบทุกวัน (twice daily dose) ระดับยาสูงสุดในเลือดจะสูงกว่าและระดับยาต่ำในเลือดจะใกล้เคียงกับการให้ยาแบบทุกวัน และพบว่าขนาดยาตั้งแต่ 50 มิลลิกรัมกับระดับยาสูงสุดในเลือดไม่ได้สัมพันธ์กันอย่างเป็นสัดส่วน (proportionately higher peak concentrations) **(12)** Fields และ Bates ได้ทำการศึกษาการให้ยาแบบทุกวันเทียบกับวันเว้นวันว่ามีผลต่อระดับยาในเลือดอย่างไร พบว่าหลังให้ยาแบบทุกวันในขนาดเฉลี่ย 0.51 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตรวจพบระดับยาต่ำในเลือด 0-1.24 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และหลังให้ยาแบบวันเว้นวันในขนาดเฉลี่ย 0.53 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตรวจพบระดับยาต่ำในเลือด 0.36-0.66 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยพบว่าการให้ยาแบบวันเว้นวันระดับยาต่ำในเลือดจะใกล้เคียงหรือสูงกว่าการให้ยาแบบทุกวัน ขนาดยาที่ให้สูงสุดคือ 45 มิลลิกรัม/วัน หรือ 90 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ถ้าขนาดยาต่อวันมากกว่า 45 มิลลิกรัม การให้ยาแบบทุกวันจะมีระดับยาต่ำในเลือดสูงกว่าการให้ยาแบบวันเว้นวัน แต่ระดับยาต่ำในเลือดในกลุ่มที่ให้ยาแบบวันเว้นวันก็ยังสูงกว่า 0.36 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร **(13)**

มีรายงานการเกิดพิษต่อไตสูงถึงร้อยละ 80 และเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ต้องหยุดการให้ยาและจำกัดขนาดยาที่ให้ **(14)** ถ้าเป็นการให้ยาในขนาดมาตรฐานก็ยังพบพิษต่อไตสูงถึงประมาณร้อยละ 34-44 **(15)** โดยในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการเกิดพิษต่อไตจากยาแอมโฟเทอริซินบีมีความแตกต่างกันมาก เนื่องจากความแตกต่างของนิยามการเกิดพิษต่อไต และกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาซึ่งจะมีผลให้ระยะเวลาในการให้ยาต่างกัน ยานี้มีผลทำให้เกิด vasoconstriction และทำปฏิกิริยาโดยตรงต่อ epithelial cell membrane ของเซลท่อไต ทำให้ glomerular filtration rate (GFR) ลดลง

และการทำงานของท่อไตเสียไป (12, 16) คือการดูดซึมเกลือแร่ที่ท่อไตส่วนต้นและปลายลดลง ส่งผลให้เกิด renal tubular acidosis เกิด cast ในปัสสาวะ azotemia, oliguria และ magnesium wasting และ potassium wasting การทำงานของไตที่ลดลงใน 2 สัปดาห์ แรกของการรักษา พบว่าจะกลับมาปกติได้มากกว่าร้อยละ 80 โดยในบางครั้งอาจต้องหยุดยาในช่วงสั้น ๆ (12) การศึกษาของ Stephan และ Stanley พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาและเกิดพิษต่อไต จะมีค่าครีเอตินินสูงขึ้นหลังให้ยาภายใน 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยบางรายจะเกิดพิษต่อไตเร็วและเกิดหลังได้รับยาขนาดค่อนข้างต่ำ การเพิ่มประสิทธิภาพของยาด้วยการให้ยาขนาด 1.0-1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น ซึ่งสนับสนุนว่าการเกิดพิษต่อไตมีความสัมพันธ์กับขนาดยา (dose-limiting toxicity) (17) และการให้ยามากกว่า 4-5 กรัม มีโอกาสเกิดพิษต่อไตแบบถาวรได้ (18)

ระดับครีเอตินินที่มากกว่า 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งเป็น arbitrary threshold จะช่วยแสดงถึงผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดพิษต่อไต (17) ถ้าระดับครีเอตินินในเลือดสูงกว่า 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ควรลดขนาดยาหรือหยุดให้ยา 24-48 ชั่วโมง เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด uremia และรอให้การทำงานของไตดีขึ้นก่อนเริ่มให้ยาใหม่ โดยสามารถให้ยาในขนาดเดิมได้ (18) อย่างไรก็ตามการทำงานของไตที่ลดลงส่วนใหญ่จะไม่รุนแรงถึงขนาดต้องทำการฟอกเลือด (17) ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งต้องได้รับยาขนาดสูงเป็นเวลานานและส่วนใหญ่จะได้รับยา nephrotoxic อื่นร่วมด้วย (19) จากการศึกษาโดย Bates และคณะ ในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีขนาดเฉลี่ย 0.93 กรัม และมีระยะเวลาเฉลี่ยในการรักษา 15 วัน โดยกำหนดให้ภาวะไตวายเฉียบพลันคือ มีค่าครีเอตินินมากกว่าร้อยละ 50 จากค่าพื้นฐานและมีค่าสูงสุดมากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร พบว่าการเกิดไตวายเฉียบพลันจะมีผลเพิ่มอัตราตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับการไม่เกิดไตวายเฉียบพลัน คือร้อยละ 54 เทียบกับร้อยละ 16 ($p = 0.001$) และพบว่ามีผลเพิ่มระยะเวลาในการรักษาในโรงพยาบาลและเพิ่มค่ารักษาพยาบาล (20)

ยาแอมโฟเทอริซินบียังมีผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา คืออาการไข้ สั่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้และอาเจียน ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่ชัดเจน แต่พบว่ายาแอมโฟเทอริซินบีเป็นตัวกระตุ้น interleukin-1 และ tumor necrosis factor อย่างแรง ทำให้เกิดการหลั่งของ prostaglandine E2 จาก human mononuclear cell ซึ่งทำให้เกิดอาการไข้และสั่นเนื่องจากไปเปลี่ยน hypothalamic set point ในสมอง อุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบทุกวันในขนาด 0.6-1.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือมากกว่าจะพบค่อนข้างสูงคือ มีรายงานตั้งแต่ 1 ใน 3 ถึงมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย (15) มีการให้ยานำ (premedication) เพื่อป้องกันการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ยาที่มีการให้บ่อย คือ diphenhydramine, acetaminophen และ

corticosteroid ในกรณีที่ยังมีอาการอยู่การให้ meperidine, ibuprofen หรือ dantrolene อาจได้ประโยชน์ (11) การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี 397 ราย โดย Goodwin และคณะ เพื่อศึกษาอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาในช่วง 7 วันแรกของการได้ยา และประสิทธิภาพของยานำในการป้องกันการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา จากการศึกษพบว่ามีการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาอย่างน้อย 1 ครั้ง ในผู้ป่วย 282 ราย (ร้อยละ 71) โดยอาการไข้และสั่นมีแนวโน้มลดลงเมื่อให้ยานานขึ้น ซึ่งน่าจะแสดงว่าผู้ป่วยสามารถปรับตัวได้ (รูปที่ 2.5) และพบว่าประสิทธิภาพของยานำคือ acetaminophen, diphenhydramine, corticosteroid และ heparin ในการป้องกันการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาเทียบกับยาหลอก ไม่แตกต่างกันไม่ว่าจะใช้ยาชนิดไหน (รูปที่ 2.6) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย 83 ราย ที่ไม่ได้ยานำก่อนการเกิดผลข้างเคียง ผู้ป่วย 21 ราย ไม่เกิดอาการข้างเคียงเลย ผู้ป่วยอีก 62 ราย ที่เกิดผลข้างเคียงพบว่าหลังได้ยานำในวันแรกที่มีอาการและหลังได้ยาในครั้งถัดมา อาการหายไปมากกว่าร้อยละ 50 จากการศึกษานี้จึงสนับสนุนว่าไม่จำเป็นต้องให้ยานำเพื่อป้องกันการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา เนื่องจากการให้หรือไม่ให้ยานำจะมีผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาไม่แตกต่างกัน และถ้าเกิดขึ้นแล้วผู้ป่วยก็ตอบสนองดีต่อยาที่ให้ ในผู้ป่วยเอดส์อัตราการเกิดผลข้างเคียงนี้ไม่ได้สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น (21)

ผลต่อระบบเลือดพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 18-35 มีการลดลงของระดับฮีโมโกลบินหลังให้การรักษาแล้ว 10 สัปดาห์ ภาวะซีดที่พบจะเป็นแบบ normochromic normocytic ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลโดยตรงจากการยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงและ erythropoietin การยับยั้งการสร้างนี้จะกลับเป็นปกติได้หลังหยุดยาหรืออาจเป็นผลมาจากการทำงานของไตที่ลดลงจากยา ส่วนภาวะ leukopenia และ thrombocytopenia พบน้อยมาก (12)

ในบางกรณีพบว่าประสิทธิภาพของยาต่ำเกินไป เช่นการติดเชื้อราชนิดสาย ทำให้มีการพัฒนายาแอมโฟเทอริซินบีที่มีส่วนประกอบเป็นไขมัน (lipid formulation) ขึ้น 3 ชนิด คือ amphotericin B lipid complex (Amphocil), amphotericin B cholesteryl sulfate (Abelcet) และ amphotericin B liposomal (AmBisome) (ตารางที่ 2.7) ทำให้สามารถให้ยาในขนาดสูงขึ้น แต่เกิดพิษต่อไตน้อยกว่า และอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาต่ำกว่า โดยพบว่า liposomal amphotericin B จะมีผลข้างเคียงเหล่านี้น้อยที่สุด ในทางคลินิกยังมีการใช้ยากลุ่มนี้ไม่มาก เนื่องจากข้อมูลด้านผลการรักษาที่ดีกว่า ABd เมื่อเทียบกับยาทั้ง 3 ชนิดยังไม่มีชัดเจนและปัญหาเรื่องราคายาซึ่งแพงกว่า ABd 10 -20 เท่า (11, 22)

2.5.2 ยากลุ่ม pyrimidine (11)

ยาที่มีการรับรองการใช้มีเพียงชนิดเดียว คือ 5-fluorocytosine ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้างโปรตีน ยานี้มีประสิทธิภาพจำกัดโดยครอบคลุมเชื้อ *Candida* species, *C. neoformans* และรามีสายบางชนิด มีความเป็นพิษต่อระบบเลือดโดยกดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิดผื่นผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสียและการทำงานของตับผิดปกติ นอกจากนี้ยังพบมีปัญหาอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาในระหว่างการรักษาโดยเฉพาะกับเชื้อ *C.* species ข้อบ่งชี้ในการใช้คือ ใช้เป็นยาร่วมกับยาแอมโฟเทอริซินบีในการรักษาการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองจากเชื้อคริปโตคอคคัส การติดเชื้อที่รุนแรงในกลุ่มของ candida syndrome คือ endocarditis, meningitis และ hepatosplenic disease

2.5.3 ยากลุ่ม azole (11)

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยรบกวนการสร้าง ergosterol ที่ cytoplasmic membrane ของเชื้อรา มีฤทธิ์ค่อนข้างกว้างคือครอบคลุม *C.* species, *C. neoformans, Blantomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, sporothrix schenckii* และ *Aspergillus* species (เฉพาะยา itraconazole) ข้อดีของยาคือมีความเป็นพิษต่ำและบริหารยาได้ง่าย ยา fluconazole จะมีประสิทธิภาพสูงกว่ายา itraconazole ในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสในผู้ป่วยเอดส์ (9) และพบว่ามี bioavailability สูงและดูดซึมเข้าน้ำไขสันหลังสมองได้ดี (ตารางที่ 2.9) ยากลุ่มนี้มีข้อจำกัดในเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยา และการเกิดปัญหาเชื้อดื้อยาโดยเฉพาะ *C.* species พบมี non-*albicans C.* species จากการติดเชื้อในกระแสเลือดบ่อยขึ้นจากการใช้ยา fluconazole ที่สูงขึ้น ซึ่งมักจะดื้อต่อยา fluconazole และพบว่าในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเชื้อราในช่องปาก จะมีอาการและผลตรวจเชื้อในหลอดทดลองดื้อต่อยา fluconazole ด้วยเช่นกัน

2.6 การตรวจหาความไวของเชื้อราและปัญหาการดื้อยาของเชื้อคริปโตคอคคัส

การตรวจความไวของเชื้อราต่อยาฆ่าเชื้อราในหลอดทดลอง มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลกระทบต่อการตรวจเช่น ปริมาณเชื้อที่ใช้ในการตรวจ ชนิดของอาหารเลี้ยงเชื้อ ความเป็นกรดด่าง อุณหภูมิและระยะเวลาที่ใช้ในการเพาะเชื้อรวมทั้งการทำให้วิธีการตรวจมี reproducibility จึงมีการพัฒนาการตรวจเพื่อให้มีมาตรฐานมากขึ้น โดยในปี ค.ศ. 1997 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ได้พัฒนาการตรวจความไวของเชื้อราสำหรับใช้อ้างอิงในรากลุ่มที่เป็นยีสต์คือ NCCLS M27-A และในปี ค.ศ. 2002 ในรากลุ่มที่เป็นสายคือ NCCLS M38-A วิธี

มาตรฐานที่ใช้ในการตรวจคือ macrodilution และ microdilution อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจในหลอดทดลองกับผลการตอบสนองทางคลินิกยังไม่ชัดเจน (11)

การตรวจตามมาตรฐาน NCCLS M27-A สำหรับยีสต์ พบว่าผลการตรวจความไวของเชื้อต่อยา fluconazole, itraconazole และ flucytosine มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาทางคลินิก ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อของเยื่อบุและกระแสเลือดจากเชื้อ candida แต่สำหรับยาแอมโฟเทอริซินบี วิธีการตรวจยังไม่น่าเชื่อถือ จึงยังไม่สามารถบอกความสัมพันธ์ของผลการตรวจความไวของเชื้อกับผลการรักษาทางคลินิกได้ การตรวจความไวของเชื้อจึงแนะนำให้ทำในบางกรณีเท่านั้นคือ (11)

1. การตรวจความไวของเชื้อต่อยา fluconazole ในการติดเชื้อรุนแรงและการติดเชื้อในตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อจากเชื้อ candida หรือ การแยกได้เชื้อ *C. albicans* จากผู้ป่วยที่มี persistent candidemia หรือ progressive disseminated candidiasis และการแยกได้เชื้อ non-*alicans Candida* เช่น *C. glabrata, C. krusei* และ *C. parapsilosis* จากผู้ป่วยที่มี candidemia หรือการติดเชื้อแบบรุกราน (invasive disease)

2. การตรวจเชื้อ candida ที่แยกได้จากตำแหน่งปราศจากเชื้อ โดยตรวจดูเป็นระยะเพื่อเป็นข้อมูล local antibiogram สำหรับใช้ในการเลือกให้ยาแบบ empirical therapy

3. การแยกเชื้อ candida จากเยื่อบุในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งอาจช่วยในการบอกสาเหตุความล้มเหลวในการรักษา

สำหรับยาแอมโฟเทอริซินบีการตรวจอาจจะยังไม่น่าเชื่อถือ แต่ข้อตกลงในปัจจุบันกำหนดจุดตัดความไวของเชื้อไว้ดังนี้คือ ค่า Minimal inhibitory concentration (MIC) น้อยกว่า 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร แสดงว่าเชื้อไวต่อยา (susceptibility) ค่า MIC 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร แสดงว่าเชื้อตอบสนองระดับปานกลางต่อยา (intermediate) และค่า MIC มากกว่า 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร แสดงว่าเชื้อดื้อยา (resistant) (23) การประเมินเรื่องความครอบคลุมเชื้อ (spectrum) ของยาก็ยังมีความสับสนอยู่เนื่องจากใช้วิธีการตรวจต่างกัน และข้อมูลทางคลินิกมีความคลาดเคลื่อนกันอยู่ เช่น *C. lusitaniae* และ *C. neoformans* มีรายงานในทางคลินิกว่าดื้อยาแอมโฟเทอริซินบี แต่ในหลอดทดลองไม่พบการดื้อยา สำหรับการตรวจด้วยวิธี Epselon (E) test ผลตรวจจะสอดคล้องกับวิธีตรวจตามมาตรฐานของ NCCLS ในบางกรณีเท่านั้น (1, 23)

ปัญหาการดื้อยาของเชื้อคริปโตคอคคัสยังมีข้อมูลไม่ชัดเจน ข้อมูลในหลอดทดลองจากการศึกษาของ Brandt และคณะ ซึ่งทำการศึกษาเชื้อคริปโตคอคคัสที่แยกได้ในปี ค.ศ. 1992–1994 จำนวน 368 เชื้อ และในปี ค.ศ. 1996–1998 จำนวน 364 เชื้อ ร้อยละ 85 เป็นเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยเอชไอวี เชื้อที่แยกได้นี้จะนำมาตรวจหาความไวของเชื้อต่อยา fluconazole, itraconazole และ

flucytosine ด้วยวิธี broth microdilution ตามมาตรฐานของ NCCLS และตรวจหาความไวของเชื้อต่อยาแอมโฟเทอริซินบีด้วยวิธี E-test (ตารางที่ 2.10) ซึ่งไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของค่า MIC range, MIC 50s และ MIC 90s ของยาทั้ง 4 ชนิด โดยเชื้อซึ่งมีค่า MIC สูงจะพบน้อยคือ มีเชื้อที่แยกได้เพียง 2 เชื้อที่มีค่า MIC ต่อยาแอมโฟเทอริซินบีมากกว่า 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เชื้อ 8 เชื้อที่มีค่า MIC ต่อยา fluconazole มากกว่าหรือเท่ากับ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และเชื้อ 45 เชื้อที่มีค่า MIC ต่อยา itraconazole มากกว่า 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และเมื่อศึกษาต่อใน 172 เชื้อที่แยกได้เป็นชุด ๆ (serial isolation) จากผู้ป่วย 71 ราย ก็พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ 58 ราย (ร้อยละ 82) มีผลตรวจค่า MIC ต่อยา fluconazole เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยคือ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเลยหรือเพิ่มเป็น 2 เท่า (24)

ข้อมูลในทางคลินิกที่แสดงว่ายังไม่มีปัญหาการดื้อยา รายงานโดย Casadevall และคณะ ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส 5 ราย ผู้ป่วย 4 ราย มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย และผู้ป่วยอีก 1 ราย เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic lymphocytic leukemia) โดยศึกษาดูความไวของเชื้อที่แยกได้เป็นชุด ๆ (serial isolation) ด้วยวิธี broth macrodilution อ่านผลการตรวจความไวของเชื้อต่อยาแอมโฟเทอริซินบีและยา fluconazole ที่ 24 และ 48 ชั่วโมง พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า MIC จากเชื้อที่แยกได้ (25) (ตารางที่ 2.11)

ข้อมูลในทางคลินิกที่แสดงว่ามีปัญหาการดื้อยา รายงานโดย Armengou และคณะ ซึ่งรายงานผู้ป่วยเอดส์ที่มีการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสซ้ำขณะที่ได้รับการรักษาในระยะ maintenance โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา fluconazole 600 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งตอบสนองดีต่อการรักษาและได้ลดขนาดยาเป็น 400 มิลลิกรัม/วัน ที่ 6 สัปดาห์ หลังจากนั้น 8 เดือน ก็มีอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสซ้ำ ผลตรวจความไวของเชื้อต่อยา fluconazole พบ MIC มีค่า 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร อย่างไรก็ตามไม่ได้มีการตรวจค่า MIC ในการติดเชื้อครั้งแรกแต่เนื่องจากผู้ป่วยตอบสนองดีและค่า MIC ในการติดเชื้อครั้งนี้มีค่าสูง จึงเชื่อว่าการดื้อยาน่าจะเกิดขึ้นในภายหลัง (26)

Paugam และคณะ รายงานผู้ป่วยเอดส์ซึ่งมีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสซ้ำ 2 ครั้ง โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา fluconazole มาตลอดและได้ยาแอมโฟเทอริซินบีในช่วงสั้น ๆ ผลตรวจความไวของเชื้อต่อยา fluconazole พบว่าการติดเชื้อครั้งแรกมีค่า MIC 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และการติดเชื้อครั้งที่สามมีค่า MIC มากกว่า 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยที่ความไวของเชื้อต่อยา itraconazole มีค่า MIC 0.078 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีตามด้วยยา itraconazole ซึ่งตอบสนองดีต่อการรักษา (27) นอกจากนี้ยังมีรายงาน

เชื้อดื้อยา ในผู้ป่วยที่ได้ยาป้องกันการติดเชื้อ (primary prophylaxis) โดย Berg และคณะ รายงานผู้ป่วย advanced AIDS 2 ราย ซึ่งมีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสในขณะที่ได้รับยา fluconazole ป้องกันการติดเชื้อ โดยผลตรวจความไวของเชื้อต่อยา fluconazole พบ MIC มีค่า 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรและมากกว่าหรือเท่ากับ 32 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (28)

ข้อมูลความสัมพันธ์ของผลการตรวจความไวของเชื้อจากค่า MIC กับผลการรักษาทางคลินิกยังมีน้อย จึงยังไม่สามารถนำผลการตรวจความไวของเชื้อมาใช้ในทางคลินิกได้อย่างเต็มที่ Aller และคณะ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจความไวของเชื้อกับผลการรักษาทางคลินิก โดยตรวจความไวของเชื้อด้วยวิธี microdilution ตามมาตรฐานของ NCCLS M27-A ต่อยา fluconazole ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อคริปโตคอคคัส 25 ราย ซึ่งอยู่ในระหว่างการรักษาในระยะ maintenance ด้วยยา fluconazole โดย 24 ราย มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย จากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วย 5 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการติดเชื้อจากสายพันธุ์ที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มซึ่งตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าจะมีการติดเชื้อจากสายพันธุ์ซึ่งมีค่า MIC น้อยกว่า 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จากการศึกษานี้จึงสนับสนุนว่าผลการตรวจความไวของเชื้อคริปโตคอคคัสโดยดูจากค่า MIC ต่อยา fluconazole ด้วยวิธี microdilution ตามมาตรฐานของ NCCLS มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาทางคลินิก (29)

2.7 การรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสด้วยยาฆ่าเชื้อรา

ในผู้ป่วยเอดส์เนื่องจากมีปัญหาภูมิต้านทานผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถรักษาการติดเชื้อให้หายขาดได้ วัตถุประสงค์ในการรักษาจึงเพื่อควบคุมการติดเชื้อ ลดอัตราตาย ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และเพื่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในปัจจุบันยาหลักที่ใช้ในการรักษาคือ แอมโฟเทอริซินบี fluconazole และ flucytosine การรักษาด้วยยาเดี่ยวจะเป็นการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีหรือ fluconazole ส่วนยา flucytosine มีปัญหาเรื่องเชื้อดื้อยาสูงถ้าใช้เป็นยาเดี่ยว จึงแนะนำให้ใช้เป็นยาร่วมในการรักษาเท่านั้น สำหรับยาแอมโฟเทอริซินบีพบว่าการตอบสนองต่อการรักษาจะสัมพันธ์กับขนาดยา จากข้อมูลในปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ยาขนาดค่อนข้างสูงคือมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุกวัน ซึ่งพบว่ามีการตอบสนองทางคลินิกที่ดีและลดอัตราตายเหลือเพียงร้อยละ 6 (30) (ตารางที่ 2.12) และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษากับยา fluconazole และ itraconazole ก็พบว่ามีการตอบสนองทางคลินิกและการปราศจากเชื้อของน้ำไขสันหลังสมองที่ 6–10 สัปดาห์หลังการรักษาดีกว่า (37) มีการศึกษาเพื่อดูว่าผู้ป่วยกลุ่มไหนจะตอบสนองต่อยา fluconazole ได้ดี โดย

พบว่าปัจจัยที่จะทำนายการตอบสนองต่อยา fluconazole คือ (1) ปริมาณเชื้อซึ่งวัดโดยการตรวจระดับ cryptococcal antigen ในเลือด (2) ความไวของเชื้อต่อยาโดยการตรวจด้วยวิธี microtiter และ (3) การใช้ยา flucytosine รักษาร่วม จากการศึกษานี้จึงแนะนำว่าในระยะแรกของการรักษาด้วยยา fluconazole ควรรักษาร่วมกับยา flucytosine จึงจะตอบสนองดี (38)

มีการศึกษาการรักษาด้วยยา fluconazole ขนาดสูงใน acute และ salvage therapy (ตารางที่ 2.13) พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาและทนยาในขนาดสูงได้ โดยระดับยาที่สูงในเลือดจะสัมพันธ์กับการปราศจากเชื้อที่เร็ว (41) ต่อมาได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา fluconazole กับยา itraconazole ขนาดสูง ในการรักษาระยะ consolidation คือหลังการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี 2 สัปดาห์ โดย Mootsikapun และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยให้การรักษาด้วยยา fluconazole และยา itraconazole ขนาด 600 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 10 สัปดาห์ แล้วศึกษาการตอบสนองต่อการรักษา พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 35 ราย มีการตอบสนองในทางคลินิกทุกราย และมีน้ำไขสันหลังสมองปราศจากเชื้อ 19 รายจากผู้ป่วยที่มีผลตรวจน้ำไขสันหลังสมอง 19 ราย (ร้อยละ 100) ในกลุ่ม fluconazole และ 15 ราย จากผู้ป่วยที่มีผลตรวจน้ำไขสันหลังสมอง 16 ราย (ร้อยละ 94) ในกลุ่ม itraconazole ซึ่งเมื่อเปรียบ เทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา (ตารางที่ 2.14) พบว่าการรักษาด้วยยา fluconazole และ itraconazole ขนาดสูงมีประสิทธิภาพดีกว่า (43)

การศึกษาการให้ยาร่วมกันเพื่อเพิ่มการตอบสนองในการรักษา (ตารางที่ 2.12) พบว่าการรักษาด้วยยาร่วมคือยาแอมโฟเทอริซินบีกับยา flucytosine มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาด้วยยาเดี่ยวคือแอมโฟเทอริซินบีหรือยา fluconazole (30, 31) และการรักษาด้วยยาร่วมคือยา fluconazole กับยา flucytosine ก็มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาด้วยยาเดี่ยวคือยา fluconazole (33, 42)

นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีร่วมกับยา fluconazole ซึ่งในทางทฤษฎีจะมีฤทธิ์ต้านกัน แต่ข้อมูลในหลอดทดลองและทางคลินิกพบว่าอาจจะไม่มีฤทธิ์ต้านกันและมีฤทธิ์เสริมกันได้ Larsen และคณะ ทำการศึกษาใน murine model ซึ่งถูกฉีดเชื้อคริปโตคอคคัสเข้าสมองและดูการตอบสนองต่อการรักษาโดยการตรวจนับจำนวนโคโลนีของเชื้อหลังการรักษาจาก whole-brain homogenate พบว่าหนูกลุ่มที่ได้ยา fluconazole ร่วมกับยาแอมโฟเทอริซินบีจะมีการตอบสนองที่ดีที่สุด (รูปที่ 2.7) หนูกลุ่มที่ได้ยา fluconazole ร่วมกับยา flucytosine ไม่พบว่ามีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเพิ่มซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยน่าจะเป็นผลจากวิธีการตรวจการตอบสนองต่อการรักษาที่ต่างกัน คือการตรวจนับจำนวนโคโลนีของเชื้อจาก whole-brain homogenate จะบอกถึง

การติดเชื้อชนิด meningoencephalitis แต่การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการตรวจผิวของเนื้อสมองว่าปราศจากเชื้อ ซึ่งน่าจะบอกถึงการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองเท่านั้น (42) Brouwer และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบด้วยยาฆ่าเชื้อราชนิดต่าง ๆ โดยดูผลจาก fungicidal activity คือดูอัตราการลดลงของ cryptococcal colony forming unit (CFU) ในน้ำไขสันหลังสมองของผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส พบว่ามีการลดลงแบบ exponential ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาแอมโฟเทอริซินบีร่วมกับยา flucytosine ส่วนผู้ป่วยที่ได้ยาแอมโฟเทอริซินบีร่วมกับยา fluconazole ก็พบว่ามีการลดลงของเชื้อมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับแต่ยาแอมโฟเทอริซินบีชนิดเดียว ซึ่งสนับสนุนว่าการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีร่วมกับยา fluconazole มีฤทธิ์เสริมกัน (36) (รูปที่ 2.8)

หลังได้รับการรักษาในระยะแรกแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาต่อ เนื่องจากถ้าหยุดยามีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูง โดยหลักการสำคัญในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำคือ (1) ควบคุมการติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ (HAART) และ (2) การรักษาระยะยาวด้วยยาฆ่าเชื้อรา ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาในระยะ maintenance ด้วยยาต่าง ๆ (ตารางที่ 2.15) และพบว่าการรักษาด้วยยา fluconazole มีประสิทธิภาพดีกว่ายา itraconazole และยาแอมโฟเทอริซินบี นอกจากนี้ยังพบว่าการให้การรักษาด้วยยา flucytosine ร่วมด้วยในระยะแรกของการรักษาจะทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำต่ำกว่า

จากการศึกษาที่กล่าวมาทั้งหมด National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) จึงได้กำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยแบ่งการรักษาเป็น 2 ระยะ (9) (ตารางที่ 2.16) คือ

1. ระยะ induction/consolidation หรือระยะ acute ให้การรักษาด้วยยา ABd ขนาด 0.7-1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ร่วมกับยา flucytosine 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ สามารถให้ยา ABd ตัวเดียวได้ในกรณีที่ไม่สามารถให้ยา flucytosine โดยไม่มีผลต่อการรักษาในช่วงแรกแต่อาจมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำได้ หลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยตอบสนองดีสามารถเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยยา fluconazole 400 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์หรือจนน้ำไขสันหลังสมองปราศจากเชื้อ กรณีที่ไม่สามารถให้ยา fluconazole สามารถให้ยา itraconazole แทนได้แต่ประสิทธิภาพจะน้อยกว่า ในบางกรณีเช่นมีการกลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาอย่างมาก (refractory) การส่งตรวจดูความไวของเชื้อต่อยาอาจได้ประโยชน์ โดยดูการเปลี่ยนแปลงความไวของเชื้อเป็นระยะเปรียบเทียบกับข้อมูลก่อนการรักษา นอกจากนี้ในรายที่ดื้อต่อการรักษาอย่างมาก อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีผ่านทางไขสันหลังหรือผ่านทางโพรงน้ำในสมอง

(intrathecal หรือ intraventricular administration) แทนการให้ยาทางเส้นเลือดซึ่งไม่ตอบสนอง โดยแนะนำให้ใช้เป็น salvage therapy เท่านั้นเพราะการให้ยาวิธีนี้จะให้ยาลำบากและมีความเป็นพิษในการให้ยา

2. ระยะ maintenance ให้การรักษาด้วยยา fluconazole 200-400 มิลลิกรัม/วัน ตลอดชีวิต โดยในผู้ป่วยบางรายซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ (HAART) และตอบสนองดีมากต่อการรักษา อาจพิจารณาหยุดการให้ยาป้องกันหลังจากสามารถควบคุมจำนวนไวรัสได้อย่างมีประสิทธิภาพเป็นเวลา 12–18 เดือน

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าเชื้อคริปโตคอคคัสพบอยู่ในสิ่งแวดล้อมทั่วไป โดยเฉพาะจากการปนเปื้อนของมูลนกพิราบ การหลีกเลี่ยงการสัมผัสเชื้อจึงทำได้ลำบาก ทำให้มีการให้ยาฆ่าเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อคริปโตคอคคัส (primary prophylaxis) ในผู้ป่วยซึ่งมีโอกาสสูงต่อการติดเชื้อ คือมีจำนวน CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา fluconazole จะเกิดการติดเชื้อคริปโตคอคคัสและการติดเชื้อ candida ลดลง แต่ไม่พบประโยชน์ในเรื่องอัตราการรอดชีวิตและอาจจะเกิดปัญหาเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยา เนื่องจากยานี้จะยับยั้ง cytochrome oxidase system ในตับทำให้มีการเพิ่มของระดับยาอื่นได้ นอกจากนี้การให้ยาป้องกันการติดเชื้อจะทำให้เชื้อราในช่องปากหรือเชื้อราในหลอดอาหารเกิดการดื้อยา fluconazole ตามมา จากการให้การรักษาเป็นเวลานานหรือเป็นช่วง ๆ ด้วยยา fluconazole ข้อมูลในปัจจุบันจึงยังบอกไม่ได้ว่าการให้ยาป้องกันการติดเชื้อด้วยยา fluconazole จะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าปัญหาการดื้อยาที่เกิดตามมา และปัญหาค่าใช้จ่ายในการให้ยาป้องกันการติดเชื้อ ดังนั้น U.S.Public Health Service/Infectious Diseases Society of America จึงไม่แนะนำการให้ยาป้องกันในผู้ป่วยทุกราย แต่แนะนำว่าให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป โดยดูปัจจัยต่าง ๆ คือ โอกาสติดเชื้อคริปโตคอคคัส การอยู่ในแหล่งระบาดของโรค (endemic area) การมีหรือไม่มีการติดเชื้อ candida ซ้ำ โอกาสการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา การดื้อยาและค่าใช้จ่าย โดยการให้ยาจะได้ประโยชน์มากสุดในผู้ป่วยซึ่งมีจำนวน CD4 ต่ำมาก ๆ (37)

2.8 การดูแลรักษาเรื่องความดันสมองสูง

ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัวจะพบว่ามีความดันสมองสูงร่วมด้วย ซึ่งเชื่อว่าความดันสมองสูงนี้ทำให้เกิด hydrocephalus หรือ cerebral edema ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัวมากกว่าจะเป็นจากความรุนแรงของโรคเองที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว (47)

การศึกษาในอดีตพบว่าอัตราตายใน 2 สัปดาห์แรกของการวินิจฉัยค่อนข้างสูง แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาอยู่และมีผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองปราศจากเชื้อแล้ว ผู้ป่วยก็ยังมีอาการแย่ลงคือมีอาการแสดงของความดันสมองสูงจนเสียชีวิต และการติดตามความดันสมองเป็นช่วง ๆ ด้วยการวัดความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองก็พบว่ามีความดันเปิดสูง (48) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีปัญหาความดันสมองสูงจะตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี และการรักษาโดยการควบคุมความดันสมองอย่างเต็มที่จะมีผลการรักษาในระยะยาวดีขึ้น (4) ดังนั้นการดูแลรักษาเรื่องความดันสมองสูงจึงเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อผลการรักษา

แนวทางในการรักษาความดันสมองสูงมีหลายวิธี (4) คือ (1) การระบายน้ำไขสันหลังสมองเป็นช่วง ๆ โดยการเจาะหลังเป็นระยะ (2) การระบายน้ำไขสันหลังสมองแบบต่อเนื่อง (รูปที่ 2.9) โดยการใส่ lumbar drain การใส่ lumboperitoneal shunt (LP shunt) และการใส่ ventriculoperitoneal shunt (VP shunt) และ (3) การรักษาด้วยยาเช่น สเตียรอยด์ acetazolamide และ mannitol แต่ยังไม่มีข้อมูลว่าได้ประโยชน์ชัดเจน โดยในผู้ป่วยเอดส์กลับพบว่าการให้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง มีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาและการเสียชีวิตในระยะแรก ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จึงได้มีการวางแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (49) (รูปที่ 2.10)

การรักษาหลักจะเป็นการเจาะหลังเพื่อระบายน้ำไขสันหลังสมอง ซึ่งยังไม่มีข้อมูลในเรื่องมาตรฐานในการเจาะหลัง แต่ได้มีการวางแนวทางในการดูแลรักษาความดันสมองสูง (ตารางที่ 2.17) โดยแนะนำว่าให้เจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองปริมาณมากเป็นระยะ (high volume serial lumbar punctures) ซึ่งหมายถึงการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองในปริมาณที่ทำให้ความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองลดลงเหลือครึ่งหนึ่งของความดันเปิดหรือความดันลดลงเหลือน้อยกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ โดยทั่วไปคือระบายน้ำไขสันหลังสมองประมาณ 20-30 มิลลิลิตร (50) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลในอดีตที่แนะนำว่าการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองประมาณ 30 มิลลิลิตรทุกวันจะให้ผลการรักษาที่ดี (37) ถ้าผลการตรวจในครั้งแรกไม่พบความดันสมองสูง แนะนำว่าควรจะเจาะซ้ำที่ 2 สัปดาห์ เพื่อตรวจหาภาวะความดันสมองสูงที่อาจเกิดขึ้นในภายหลัง และเพื่อประเมินผลการเพาะเชื้อซ้ำ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันสมองสูงจะพบว่ามีความล่าช้าในการปราศจากเชื้อของน้ำไขสันหลังสมองที่ 2 สัปดาห์ โดยน่าจะอธิบายจากการที่มีเชื้อปริมาณมาก (8) สำหรับผู้ป่วยที่มีความดันสมองสูง ให้เจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองหลาย ๆ ครั้งเพื่อลดความดันสมองให้เป็นปกติ หลังจากนั้น 2-3 วัน จึงหยุดเจาะหลัง กรณีที่ความดันสมองสูงมากกว่า 40 เซนติเมตรน้ำ มักต้องใส่ lumbar drain โดยเฉพาะถ้าต้องทำการเจาะหลังบ่อย ๆ หรือไม่สามารถ

ควบคุมอาการจากความดันสมองสูงได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายก็ยังมีอาการแสดงของความดันสมองสูงหรืออาการเป็นมากขึ้น ซึ่งถือเป็นข้อบ่งชี้ว่าควรจะต้องใส่ VP shunt (4) (รูปที่ 2.11) การมีขนาด ventricle ปกติไม่ได้เป็นข้อห้ามในการใส่ shunt (51) หรืออาจจะเลือกใส่ LP shunt ก็ได้ (6) การ diversion น้ำไขสันหลังสมองไปในช่องท้องในขณะที่ยังมีการติดเชื้ออยู่อาจทำให้เกิดการติดเชื้อในเยื่อบุช่องท้องได้ (cryptococcal peritonitis) แต่พบน้อยมาก โดยมีรายงานในผู้ป่วยทั่วไปที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส 1 ราย ซึ่งมีการอุดตันของ shunt (47) ในกรณีที่มี ventricle โตแต่ยังไม่สามารถใส่ VP shunt ได้ อาจเลือกใส่ ventriculostomy ไปก่อนได้ แต่ต้องระวังเรื่องของการติดเชื้อซึ่งถ้าได้รับการดูแลอย่างดีจะสามารถใส่ได้นาน 1-2 สัปดาห์อย่างปลอดภัย (6) ในผู้ป่วยบางรายซึ่งมีความดันสมองสูงมาก ๆ หรือมีปัญหาการมองเห็นและการได้ยินซึ่งเป็นผลจากความดันสมองสูง การรักษาโดยใส่สายระบายแบบต่อเนื่องตั้งแต่ระยะแรกจะให้ผลการตอบสนองที่ดีมาก (50)

Fessler และคณะ รายงานผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส 10 ราย (ตารางที่ 2.18) ซึ่งมีอาการและอาการแสดงของความดันสมองสูงคือ ปวดศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว เช่น confusion, agitation, lethargy หรือ coma เส้นประสาทสมองไม่ทำงานและจอประสาทตาบวม โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองปริมาณมากเป็นระยะ และจะใส่ lumbar drain ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการของความดันสมองสูงหลังจากเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองแล้ว 12-72 ชั่วโมง หรือไม่สามารถหยุดการเจาะหลังเพื่อควบคุมความดันสมองได้ พบว่าหลังการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองในช่วงแรกผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นชัดเจนทั้งในด้านความรู้สึกตัว อาการปวดศีรษะ และอาการคลื่นไส้อาเจียน ผู้ป่วย 7 ราย จาก 8 ราย ที่มีการมองเห็นลดลง อาการหายดีหลังการเจาะหลัง อย่างไรก็ตามในที่สุดมีผู้ป่วย 8 ราย ที่ต้องใส่ LP shunt เพื่อควบคุมความดันสมองและผู้ป่วย 1 ราย ต้องใส่ VP shunt เนื่องจากมี obstructive hydrocephalus ในภายหลัง ผู้ป่วยทั้งหมดยังมีชีวิตอยู่หลังการติดตามอาการ 11.8 เดือน จากการศึกษานี้สรุปว่าการรักษาด้วยการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองเป็นระยะช่วยลดอาการผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ แต่มักจะลดอาการได้แค่ชั่วคราวในผู้ป่วยซึ่งมีปัญหาความดันสมองสูงเป็นเวลานานทำให้ต้องรักษาต่อด้วยการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง (50)

การเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองเป็นระยะ โดยผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองปกติพบว่าเกิด brain herniation น้อยมาก (4) มีรายงานโดย Antorini และคณะ ในผู้ป่วยซึ่งมีความดันสมองสูงมาก 2 ราย คือความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองมากกว่า 60 เซนติเมตรน้ำ หลังได้รับการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมอง 3 ครั้ง และความดันเปิด 45 เซนติเมตรน้ำ หลังได้รับการเจาะ

หลังระบายน้ำไขสันหลังสมอง 2 ครั้ง ผู้ป่วยทั้ง 2 รายมีผลตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองปกติ และจากการตรวจศพว่ามี meningoencephalitis, marked cerebral edema และ bulbar-cerebellar hernitation (52) อย่างไรก็ตาม Graybill และ Sobel เชื่อว่า herniation ในผู้ป่วยทั้งสองรายน่าจะเป็นจากการระบายน้ำไขสันหลังสมองไม่มากพอมากกว่าจะเป็นจากการระบายมากเกินไป โดยแนะนำว่าในกรณีที่มีความดันสมองสูงเป็นเวลานานและมี communicating hydrocephalus ควรทำการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองมากกว่าวันละหนึ่งครั้ง โดยมีแนวโน้มที่จะใช้เข็มเจาะหลังเบอร์ใหญ่เพื่อให้เกิดรูที่ dura mater ทำให้น้ำไขสันหลังสมองยังสามารถรั่วออกหลังการเจาะหลังต่อได้หลายชั่วโมงทำให้ช่วยลดความดันสมองได้เพิ่ม ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถลดความดันสมองกลับเป็นปกติได้แม้ว่าจะได้รับการเจาะหลังแล้ว 4-7 วัน ควรให้การรักษาต่อด้วยการใส่ lumbar drain แบบชั่วคราวเพื่อจะได้ระบายน้ำไขสันหลังสมองได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองเป็นระยะ อย่างไรก็ตามอาจมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ยังไม่ตอบสนองต่อการรักษาและจำเป็นต้องใส่ VP shunt ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาต่อจะเกิดความดันสมองสูงชนิดที่ควบคุมไม่ได้และส่งผลให้เกิด herniation ตามมา (53)

มีรายงานในผู้ป่วยเอดส์บางรายที่รักษาการติดเชื้อคริปโตคอคคัสอยู่และได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ (HAART) ร่วมด้วย เกิดอาการแย่ลงโดยมีอาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบและความดันสมองสูง ผลการตรวจน้ำไขสันหลังสมองพบมีการอักเสบแต่เพาะเชื้อไม่พบเชื้อคริปโตคอคคัสและการตรวจหา cryptococcal antigen titer เปรียบเทียบกับการติดเชื้อในช่วงแรกของผู้ป่วยพบว่าผลการตรวจดีขึ้น จึงเชื่อว่าอาการที่เกิดขึ้นเกิดจากภูมิคุ้มกันในร่างกายของผู้ป่วยถูกกระตุ้นให้ดีขึ้นจากการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ ทำให้เกิดการอักเสบตอบสนองขึ้นมาซึ่งเป็นผลจาก IRS ดังนั้นความสำคัญในการรักษาจึงอยู่ที่การควบคุมความดันสมองสูงเพื่อไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากความดันสมองสูงเช่นตาบอด ส่วนการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อก็ยังคงให้การรักษาควบคู่กันไปโดยให้ใช้ยาเดิมได้ การลดความดันสมองในกรณีนี้อาจจะใช้การระบายน้ำไขสันหลังสมองโดยตรงหรือการให้ยาสเตียรอยด์ขนาด 60 มิลลิกรัม/วัน และค่อย ๆ ลดยาลง ซึ่งพบว่ามีการตอบสนองที่ดีและไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง กรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำอาจจำเป็นต้องให้ยาสเตียรอยด์ใหม่ (4)

2.9 การป้องกันความเป็นพิษต่อไตและผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี

เนื่องจากการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีจะพบพิษต่อไตและผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาบ่อย จึงมีการศึกษาเพื่อป้องกันปัญหาดังหล่าวหลายวิธีคือ (1) การให้เกลือโซเดียม (2) การให้สาร

น้ำปริมาณมากร่วมกับการให้เกลือแร่ชดเชย (3) การปรับอัตราการให้ยาทางเส้นเลือดและ (4) การใช้ยาในรูปไขมัน

การศึกษาในเรื่องกลไกที่ทำให้เกิดพิษต่อไตของยาแอมโฟเทอริซินบีพบว่าเกิดจาก (1) การเปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของผนังเมมเบรนและ (2) การลดลงของ renal blood flow (RBF) โดยยาแอมโฟเทอริซินบีไปมีผลโดยตรงต่อการซึมผ่านของผนังเมมเบรนของท่อไต โดยไปทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง Sodium หรือ Chloride ionophore ที่ ascending limb of Henle's loop มีผลให้เกิดการส่งผ่านของ Na+ และ Cl- ไปยังท่อไตส่วนปลายเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ท่อไตส่วนปลายไปกระตุ้นให้เกิด vasoconstrictor ผ่านทาง tubuloglomerular feedback (TGF) ซึ่งเป็น regulatory mechanism ทำหน้าที่เก็บเกลือแร่ไว้ในร่างกาย ทำให้ GFR ลดลงและมีการเพิ่มขึ้นของ ion ไปที่ท่อไตส่วนปลาย ข้อมูลในปัจจุบันพบว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อ TGF ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจจะมีผลในการป้องกันความเป็นพิษต่อไต โดยพบว่าการลดลงของเกลือโซเดียมจะกระตุ้น TGF และการให้เกลือโซเดียมจะลด TGF จากกลไกดังกล่าวจึงมีการศึกษาในหนูทดลอง เพื่อศึกษาว่าการให้เกลือโซเดียมจะลดความเป็นพิษต่อไตจากการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีหรือไม่ โดยพบว่าการให้เกลือโซเดียม (0.9% intravenous saline) ในหนูซึ่งมีภาวะเกลือโซเดียมต่ำเป็นปัจจัยที่ช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อไตได้สูงสุดจากการประเมินด้วยค่า creatinine clearance (รูปที่ 2.12) และยังพบว่าการได้รับยา flucytosine ในหนูสามารถป้องกันการเกิดพิษต่อไตได้ด้วย ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากส่วนประกอบของเกลือโซเดียมในยา flucytosine ในทางคลินิกมีข้อมูลซึ่งสนับสนุนการให้เกลือโซเดียมชดเชยเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อไต จากทั้งการศึกษาแบบย้อนหลังและแบบไปข้างหน้า (ตารางที่ 2.19) โดย Branch แนะนำการให้ 0.9% normal saline 0.5 ลิตร 30 นาที ก่อนการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีและอีก 0.5 ลิตร หลังการให้ยา ถ้าผู้ป่วยอาเจียนก็ต้องเพิ่มการให้เกลือชดเชย โดยมีข้อควรระวังในการให้คือในผู้ป่วยบางรายอาจกระตุ้นให้เกิดหัวใจวาย เกิดน้ำในท้อง (ascites) ในผู้ป่วยตับแข็งและเกิดไตวายได้ (18)

ต่อมามีการศึกษาการป้องกันความเป็นพิษต่อไตด้วยการให้สารน้ำ (hydration) ในหนูทดลองและผู้ป่วย โดยการศึกษาในหนูทดลองจะแบ่งหนูเป็น 4 กลุ่ม คือกลุ่มที่ 1 ไม่ได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี กลุ่มที่ 2 ได้ยา 14 วัน กลุ่มที่ 3 ได้ยา 28 วัน และกลุ่มที่ 4 ได้ยา 14 วัน แต่ถูกจำกัดน้ำ ผลการศึกษาพบมีการเปลี่ยนแปลงของท่อไตแต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่รุนแรงของ glomerulus โดยพบ loss of brush border of tubuli, intratubular cast and debris, tubular vacuolation, damage of fine intracellular structures และ tubular necrosis ในหนูทุกตัวที่ได้รับยา (รูปที่ 2.13 และ 2.14) หนูเหล่านี้จะเกิด polyuria, polydipsia และ impair renal concentration

ability การทำงานของไตแย่ลงเร็วในหนูซึ่งได้รับยาและถูกจำกัดน้ำ (54) และการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งระบบเลือด 61 ราย ซึ่งได้รับยาแอมโฟเทอริซินบีขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลาเฉลี่ย 10 วัน โดยมีการให้ massive hydration เพื่อให้ได้ปริมาณปัสสาวะวันละอย่างน้อย 4 ลิตร และมีการให้เกลือโซเดียม โปแตสเซียมและแมกนีเซียมชดเชยเพื่อรักษาระดับให้คงที่ โดยปริมาณที่ชดเชยจะประเมินจากระดับโซเดียม โปแตสเซียมและแมกนีเซียมในปัสสาวะ ผลการศึกษาไม่พบว่ามีการลดลงของค่า creatinine clearance เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน คือ 1.59 มิลลิลิตร/วินาที และ 1.46 มิลลิลิตร/วินาที ตามลำดับ แต่พบว่าเกิด renal tubular damage มีการเพิ่มขึ้นของ fractional excretion ของโซเดียมและโปแตสเซียม ทำให้ต้องมีการให้เกลือแร่ชดเชยปริมาณมากเพื่อรักษาระดับให้คงที่ การศึกษานี้เชื่อว่าผู้ป่วยมะเร็งจะมีไข้สูง มีเยื่อบุอักเสบและความเจริญอาหารลดลง ทำให้มีการสูญเสียน้ำมากหรือได้รับน้ำไม่พอเพียง ทำให้เกิดภาวะ hypovolemia หรือ prerenal state ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิด Acute tubular necrosis ดังนั้นการให้ massive hydration จึงมีความสำคัญมากโดยทำให้มี RBF พอเพียง ลดการกระตุ้น renal vasoconstriction และจำกัดการสัมผัสยาที่มีพิษต่อไตจากการที่มี rapid urine flow จากการศึกษานี้สรุปว่าการให้สารน้ำปริมาณมากร่วมกับการให้เกลือโซเดียม โปแตสเซียมและแมกนีเซียมชดเชยให้พอเพียงกับที่สูญเสียไปในปัสสาวะ มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี ซึ่งรวมทั้งในผู้ป่วยหนักและผู้ป่วยที่ได้รับยา nephrotoxic อื่นร่วมด้วย (54) (ตารางที่ 2.20)

การให้ยาแอมโฟเทอริซินบีในอัตราที่ต่างกันมีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงที่ต่างกันด้วย Eriksson และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วย neutropenic 80 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีทางเส้นเลือดแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง และทางเส้นเลือดแบบเร็ว 4 ชั่วโมง ผู้ป่วยได้รับยาขนาด 0.97 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ 0.95 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ให้ยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง มี creatinine clearance ลดลงน้อยกว่ากลุ่มที่ให้ยาแบบเร็วอย่างมีนัยสำคัญ คือ 0.86 มิลลิลิตร/วินาที เปรียบเทียบกับ 0.65 มิลลิลิตร/วินาที (p = 0.001) แต่การเปลี่ยนแปลงของเกลือแร่ไม่ต่างกัน ส่วนปัญหาเรื่องผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาก็น้อยกว่าอย่างชัดเจน (55) (ตารางที่ 2.21) Oldfield และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 12 ราย ที่ได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี โดยเปรียบเทียบการให้ยาในเวลา 1 ชั่วโมงกับการให้ยาในเวลา 4 ชั่วโมง ขนาดยาเฉลี่ยที่ให้คือ 28.6 มิลลิกรัม/วัน พบว่าเกิดอาการสั่น 15 ครั้ง ใน 62 ครั้ง ของการให้ยาแบบ 1 ชั่วโมง และ 12 ครั้ง ใน 66 ครั้ง ในการให้ยาแบบ 4 ชั่วโมง (p = 0.40) ผู้ป่วยต้องการ meperidine 6 ครั้ง (9.6%) ในการให้ยาแบบ 1 ชั่วโมง และ 6 ครั้ง (8.9%) ในการให้ยาแบบ 4 ชั่วโมง (p = 0.91) ซึ่งไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มที่ให้ยาแบบ 1 ชั่วโมง จะมีเวลาเริ่มต้นของการเกิดอาการสั่นเร็วกว่าคือ 66 นาที เทียบกับกลุ่มที่

ให้ยาแบบ 4 ชั่วโมง คือ 107 นาที ($p = 0.023$) จากการศึกษานี้สรุปว่าการให้ยาแบบ 1 ชั่วโมง มีผลข้างเคียงไม่ต่างจากการให้ยาแบบ 4 ชั่วโมง แต่จะมีข้อดีคือสะดวกในการรักษาแบบผู้ป่วยนอกและการให้ยาที่บ้าน ส่วนความปลอดภัยยังบอกไม่ได้เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาน้อย โดยไม่แนะนำการให้ยาแบบ 1 ชั่วโมง นี้ในผู้ป่วยที่มี azotemia (creatinine clearance น้อยกว่า 25 มิลลิลิตร/วินาที) มีระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง ได้รับยาในขนาดมากกว่า 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือได้รับยาผ่านทาง central line เนื่องจากมีรายงานว่าการให้ยาแบบ 1 ชั่วโมง ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ทำให้เกิด asystole และ ventricular fibrillation ได้ (56)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบต่อเนื่องและเพิ่มขนาดยาช้า ๆ โดย Imhof และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยซึ่งได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี 33 ราย โดยเริ่มให้ยาในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาถ้าการทำงานของไตยังปกติและผู้ป่วยทนการให้ยาได้จนเพิ่มขนาดยาถึง 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผู้ป่วย 28 ราย สามารถให้ยาได้โดยไม่ต้องเลื่อนการให้ยา ระยะเวลาเฉลี่ยในการให้ยาคือ 16 วัน พบการเกิด IRE 129 ครั้ง จากการให้ยา 727 ครั้ง (ร้อยละ 18) ผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 52) มีอาการสั่นในวันที่ 1 หรือ 2 ของการให้ยา ผู้ป่วย 7 ราย มีอาการคลื่นไส้และผู้ป่วย 5 ราย มีค่า creatinine clearance ลดลงมากกว่า 2 เท่า (ตารางที่ 2.22) จากการศึกษานี้สรุปว่าการให้ยาแบบต่อเนื่องและค่อย ๆ เพิ่มยาจนถึงขนาด 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ไม่ได้เพิ่มความเป็นพิษจากยาและผู้ป่วยทนการให้ยาได้ (57)

จากการศึกษาโดย Walsh และคณะเพื่อเปรียบเทียบการเกิดผลข้างเคียงของยา liposomal amphotericin B (L-AMB) ในผู้ป่วย 343 ราย และยา amphotericin B deoxycholate (ABd) ในผู้ป่วย 344 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ให้ในแต่ละวันคือ 3.0 ± 0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ 0.6 ± 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ การทำงานของไตที่เสื่อมกำหนดโดยมีค่าครีเอตินินเป็น 2 เท่าของค่าปกติ พบว่ากลุ่ม L-AMB จะมีการทำงานของไตที่เสื่อมน้อยกว่ากลุ่ม ABd อย่างชัดเจน (ตารางที่ 2.23) คือร้อยละ 19 และร้อยละ 34 ตามลำดับ ($p < 0.001$) และผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาในกลุ่ม L-AMB ก็เกิดน้อยกว่ากลุ่ม ABd อย่างชัดเจน (58) (ตารางที่ 2.24)

ตารางที่ 2.1 ภาวะที่สนับสนุนให้เกิดการติดเชื้อ *Cryptococcus neoformans* (1)

HIV infection	Systemic lupus erythematosus*
Lymphoproliferative disorders	HIV-negative CD4+ T-cell lymphopenia
Sarcoidosis	Diabetes mellitus†
Corticosteroid therapy	Organ transplantation*
Hyper-IgM syndrome	Peritoneal dialysis
Hyper-IgE syndrome	Cirrhosis
Monoclonal antibodies (e.g., infliximab)	

*Immunosuppressive therapy may account for the predisposition.

†Diabetes mellitus has historically been considered a risk factor for cryptococcal infection. However, diabetes is a common disease, and it is unclear whether this condition is truly a specific risk factor for cryptococcosis.

From Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington: ASM Press; 1998:410.

ตารางที่ 2.2 การติดเชื้อคริปโตคอคคัสในอวัยวะต่างๆ (1)

- Central nervous system
  - Acute, subacute, chronic meningitis
  - Cryptococcomas of brain (abscesses)
  - Spinal cord granuloma
  - Chronic dementia (from hydrocephalus)
- Lung
  - Nodules (single or multiple)
  - Lobar infiltrates
  - Interstitial infiltrates
  - Cavities
  - Endobronchial masses
  - Endobronchial colonization
  - Acute respiratory distress syndrome
  - Mediastinal adenopathy
  - Hilar adenopathy
  - Pneumothorax
  - Pleural effusions/empyema
  - Miliary pattern
- Skin
  - Papules and maculopapules
  - Subcutaneous abscess
  - Vesicles
  - Plaques
  - Cellulitis
  - Purpura
  - Acne
  - Draining sinuses
  - Ulcers
  - Bullae
  - Herpetiformis-like
  - Molluscum contagiosum-like
- Eye
  - Papilledema
  - Extraocular muscle paresis
  - Keratitis
  - Chorioretinitis
  - Endophthalmitis
  - Optic nerve atrophy
- Genitourinary tract
  - Prostatitis
  - Renal cortical abscess
  - Positive urine culture from occult source
  - Genital lesions
- Bone and joints
  - Osteolytic lesion (single or multiple sites)
  - Arthritis (acute/chronic)
- Muscle
  - Myositis
- Heart, blood vessels
  - Cryptococcemia
  - Endocarditis (native and prosthetic)
  - Mycotic aneurysm
  - Myocarditis
  - Pericarditis
  - Infected vascular graft
- Gastrointestinal tract
  - Esophageal nodule
  - Nodular or ulcerated lesions in stomach or intestines (may resemble Crohn's)
  - Hepatitis
  - Peritonitis
  - Pancreatic mass
- Breast
  - Breast abscess
  - Lymph nodes
  - Lymphadenopathy
- Thyroid
  - Thyroiditis
  - Thyroid mass
- Adrenal gland
  - Adrenal insufficiency
  - Adrenal mass
- Head and neck
  - Gingivitis
  - Sinusitis
  - Salivary gland enlargement

From Casadevall A, Perfect JR. Cryptococcus neoformans. Washington: ASM Press; 1998:409.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.3 อาการและอาการแสดงของความดันสมองสูงจากการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (4)

Severe headache
Nausea and vomiting
Loss of visual acuity
Hearing loss
Pathologic reflexes
Abnormal mentation
Cranial nerve abnormalities
Papilledema
Hydrocephalus (mostly in non-HIV infected patients)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.4 ข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องฏิบัติการก่อนการศึกษา ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมอง (8)

Finding	Baseline opening pressure, mm H_2O				
	Not done (n = 160)	<190 (n = 52)	190–249 (n = 50)	250–349 (n = 59)	≥350 (n = 60)
Opening pressure at 2 w	54	79	70	68	77
CD4 cell count/μL, median	21	18	17	18	18
Cryptococcemia	62	58	44	59	66
Extrameningeal foci	37	24	31	38	20
Headache	89	79	96	92	92
Meningismus	44	25	40	42	64
Papilledema	1	8	4	9	29[a]
Hearing loss	2	4	—	3	12[b]
Pathological reflexes	4	—	4	2	15[b]
Seizures	5	—	4	3	5
Other cranial nerve deficits	2	4	4	7	15[b]
Behavioral changes	17	19	22	21	32
Normal mentation[c]	88	98	88	93	82[a]
Visual changes	26	31	29	24	41
Fever	76	81	86	58	73[b]
Night sweats	32	41	62	24	28[b]
Cryptococcal antigen titer, median					
Serum	1 : 1037	1 : 4096	1 : 2048	1 : 16,384	1 : 8192
CSF	1 : 1024	1 : 512	1 : 1024	1 : 1048	1 : 8192[a]
Positive India ink smear of CSF	85	79	76	86	95
WBC in CSF, median cells/μL	6	4	8	6	11
Protein in CSF, median mg/dL	65	53	58	52	57
Glucose in CSF, median mg/dL	47	48	43	47	45

NOTE. Data are % of patients with finding except as indicated. Significance was determined by χ^2 for categorical measurements and by Kruskal-Wallis test for ordinal characteristics.

[a] $P < .001$.

[b] $P < .01$.

[c] Assessed by minimental examination.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.5 ผลการรักษาในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมอง (8)

Outcome	Baseline opening pressure, mm H_2O				
	<190 (n = 52)	190–249 (n = 50)	240–349 (n = 59)	≥350 (n = 60)	P
No. of deaths					
Overall to 12 months	11	10	16	23	.004[a]
Week 0–2	1	0	5	6	
Week 2–10	1	1	2	3	
Median months to death	11	10	7	6	
Clinical response (% of patients)					
2 weeks	83	80	80	82	.98
10 weeks	67	76	77	60	.26
Mycological response (% of patients)					
2 weeks	69	64	47	43	.02
10 weeks	74	73	70	62	.55
Relapse[b]					
No. of patients	4	4	9	8	.1
Median months to relapse	5.3	4.5	4.1	4.1	.95

[a] Overall significance by Wilcoxon analysis of Kaplan-Meier life tables, with follow-up to 12 months. Patients in the lowest-pressure group had significantly higher survival: P = .05 vs. those with pressures of 250–349 mm H_2O and P = .008 vs. those with pressures ≥350 mm H_2O (by Kaplan-Meier analysis). Patients with pressures of 190–249 mm H_2O also had increased survival compared with those in the highest-pressure group (P = .02). Among patients whose baseline CSF opening pressure was not measured, 9 died in the first 2 weeks and 5 died between weeks 2 and 10.

[b] Defined as signs of recurring headache associated with culture of CSF positive for *Cryptococcus neoformans*, except for 1 patient whose cultures were negative but who had appropriate clinical findings and increasing cryptococcal antigen titer in CSF.

ตารางที่ 2.6 ผลการรักษาที่ 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยแบ่งผู้ป่วยตามการเปลี่ยนแปลงของความดันเปิดน้ำไขหลังสมอง (8)

Outcome	CSF opening pressure		
	Decrease >10 mm (n = 81)	No change (n = 24)	Increase >10 mm (n = 56)
Clinical failure	2	4	20[a]
Mycological failure	33	21	43

NOTE. Data are % of patients. Data are limited to 161 patients who had measurements of opening pressure at baseline and at 2 weeks. Early deaths may bias this comparison. Mycologic failure is defined as positive culture of CSF at 2 weeks of treatment. Data are not related to pressure quartiles at initial lumber puncture but to change in pressure during therapy.

[a] P < .001.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.7 ยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อรา (11)

Class	Generic name	Brand name	Available formulation(s)	Year initially approved
Polyene	Amphotericin B	Fungizone (Apothecon Products, Princeton, NJ)	Intravenous, oral solution	1958
Polyene	Amphotericin B lipid complex	Abelcet (Liposome, Princeton, NJ)	Intravenous	1995
Polyene	Amphotericin B cholesteryl sulfate	Amphotec (SEQUUS Pharmaceuticals, Menlo Park, CA)	Intravenous	1996
Polyene	Amphotericin B liposomal	AmBisome (Fujisawa Healthcare, Deerfield, IL)	Intravenous	1997
Pyrimidine	Flucytosine	Ancoban (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA)	Oral tablet	1972
Azole	Ketoconazole	Nizoral (Janssen Pharmaceutica, Titusville, NJ)	Oral tablet	1981
Azole	Fluconazole	Diflucan (Pfizer, New York, NY)	Intravenous, oral tablet, oral suspension	1990
Azole	Itraconazole	Sporanox (Janssen Pharmaceutica, Titusville, NJ)	Intravenous, oral capsule, oral solution	1992

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.8 การรักษาการติดเชื้อราชนิดต่างๆ ด้วยยาแอมโฟเทอริซินบี (12)

Disease	General adult dosage guidelines
Meningitis	
Cryptococcal	1 mg/[kg·d] maximum iv; 0.3 mg/[kg·d] amphotericin B with 150 mg/[kg·d] flucytosine for 4–6 w
Coccidioidal	Amphotericin B, up to 1.5 mg/dose, with hydrocortisone intrathecally; may be supplemented by iv administration in selected patients with refractory disease
Candidal	0.5–1 mg/[kg·d] iv alone or with flucytosine
Fungal peritonitis	Total dose of 2–10 mg/kg × 7–14 days iv
	Amphotericin B, 1.5–2 mg/L, in peritoneal dialysis fluid, up to a total dose of 1,500 mg alone or with flucytosine
Genitourinary infections	50 mg/L in sterile water, instilled by catheter
Ophthalmic mycoses	7.5 mg total subjunctival dose; concomitant systemic therapy usually indicated
Empiric therapy	
Neutropenic cancer patients	0.5 mg/[kg·d]
AIDS patients	0.5 mg/[kg·d]
AML* patients	0.5 mg/[kg·d]
Pulmonary infections	
Aspergillosis, disseminated	0.5–1 mg/[kg·d] iv, total 2–4 g (up to 6–8 g in resistant forms)
Blastomycosis	0.5–1 mg/[kg·d] iv, total 1.5–2 g
Coccidioidomycosis	1–1.5 mg/[kg·d] iv, total 1.5–2 g
Histoplasmosis	0.6 mg/[kg·d] iv, total 2–2.5 g
Other	
Candidiasis, invasive, life-threatening	0.5–1 mg/[kg·d] iv, total dose 2–4 g
Candidiasis, non-life-threatening	Amphotericin B, 0.5–1 mg/[kg·d] iv × 7–14 d plus flucytosine, 150 mg/[kg·d]
Histoplasmosis, disseminated	0.6 mg/[kg·d] iv, total 2 g
Mucormycosis	1 mg/[kg·d] iv × 2–3 mo

* Acute myelogenous leukemia.

ตารางที่ 2.9 คุณสมบัติของยากลุ่ม azole (11)

Dose	Fluconazole, 200 mg po	Itraconazole, 200 mg po	Ketoconazole, 200 mg po
Oral bioavailability, %	>80	>70	75
Peak plasma concentration, μg/mL	10.2	0.2–0.4	1.5–3.1
Time to peak plasma concentration, h	2–4	4–5	1–4
Protein binding, %	11	>99	99
CSF penetration, %	>70	<1	<10
Terminal elimination half-life, %	22–35	24–42	7–10
Active drug in urine, %	80	<1	2–4

NOTE. Reprinted with permission from [19].

ตารางที่ 2.10 ความไวในหลอดทดลองของเชื้อคริปโตคอคคัสซึ่งแยกได้ในปี คศ. 1992-1996 (24)

Antifungal agent	MICs (μg/ml) for: Isolates collected from 1992 to 1994 (n = 368)			Isolates collected from 1996 to 1998 (n = 364)		
	Range	50%	90%	Range	50%	90%
Amphotericin B	0.25–1	1	1	0.25–2	1	1
Flucytosine	0.5–≥128	8	16	0.06–≥128	8	16
Fluconazole	0.25–>64	8	16	0.12–>64	4	16
Itraconazole	0.06–2	0.5	1	0.03–2	0.25	0.5

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.11 ความไวในหลอดทดลองของเชื้อคริปโตคอคคัสที่แยกได้จากผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำ (25)

Strain	Amphotericin B				Fluconazole			
	MIC (μg/ml)		MLC (μg/ml)		MIC (μg/ml)		MLC (μg/ml)	
	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
J9A	≤0.14	≤0.14	≤0.14	0.58	20	20	80	>80
J9B	0.29	0.29	0.29	0.58	10	10	>80	
J9C	0.29	0.29	0.29	0.29	2.5	2.5	2.5	2.5
J9D	0.29	0.29	0.29	0.29	≤1.25	≤1.25	≤1.25	5
J11A	≤0.14	0.29	0.29	1.16	2.5	10	>80	
J11B	≤0.14	0.29	0.29	0.58	2.5	20	>80	
J22A	≤0.14	0.29	0.29	2.31	20	20	>80	
J22B	≤0.14	0.29	0.29	0.58	10	20	40	>80
SB4A	≤0.14	0.29	0.29	0.58	5	40	>80	
SB4B	≤0.14	0.29	0.29	0.58	5	20	>80	
SB4C	≤0.14	0.29	0.29	0.58	5	20	>80	
SB6A	≤0.14	0.29	0.29	2.31	≤1.25	40	>80	
SB6B	≤0.14	0.29	0.29	0.58	≤1.25	40	>80	

หมายเหตุ กำหนดให้เชื้อที่แยกได้เป็นครั้งแรกในผู้ป่วยคือ strain A และตัวอักษรที่เรียงตามมาเป็นเชื้อที่แยกได้เมื่อผู้ป่วยมีการติดเชื้อซ้ำ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.12 การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส

Study	No.of patients	Regimen	Clinical response	Mycologic response
Larsen et al 1990 (31)	20	ABd 0.7 mg/kg OD 1wk, then three times wkly 9wks + FCT 150 mg/kg OD 10wks // FCZ 400 mg/d 10wks	- 10wks mortality : 0/6 in ABd // 4/14 in FCZ, p = 0.27	- 10wks CSF + blood sterilization : 6/6 in ABd // 6/14 in FCZ, p = 0.04 - CSF clearance 15.6 d in ABd // 40.6 d in FCZ, p = 0.02
van Der Horst et al 1997 (30)	381	ABd 0.7 mg/kg OD + FCT 100 mg/kd OD // ABd 0.7 mg/kg OD 2wks, then switch to FCZ or ITZ 400 mg/d	- 2wks mortality : 10/179 (5.6%) in ABd + FCT // 11/202 (5.4%) in ABd, p = 0.65 - 2wks clinical stable or improved : 157/202 (77.7%) in ABd + FCT // 149/179 (83.2%) in ABd, p = 0.18 - 10wks mortality : 2/151 in FCZ // 5/155 in ITZ, p = 0.27 - 10wks clinical cure : 102/151 (67.5%) in FCZ // 93/155 (60%) in ITZ, 95% CI (-100 to 7)	- 2wks CSF sterilization : 122/202 (60.4%) in ABd + FCT // 91/179 (50.8%) in ABd, p = 0.06 - 10wks CSF sterilization : 109/151 (72.2%) in FCZ // 93/155 (60%) in ITZ, 95% CI (-100 to 21)

ABd = amphotericin B deoxycholate FCT = flucytosine FCZ = fluconazole ITZ = itraconazole CSF = cerebrospinal fluid

L-AMB = liposomal amphotericin B L-AMB = liposomal amphotericin B

ตารางที่ 2.12 การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (ต่อ)

Study	No.of patients	Regimen	Clinical response	Mycologic response
Lalla et al 1994 (32)	28	ABd 1.0 mg/kg OD + FCT 100-150 mg/kg OD 2wks, then switch to FCZ or ITZ 300 mg/d	- 2 months mortality : no death - 2 months clinical cure + CSF sterilization + decrease in serum crytococcal antigen titer : 26/28 (92.8%)	
Larsen et al 1994 (33)	32	FCZ 400 mg/d + FCT 150 mg/kg OD	- 10 wks mortality : 4/32 (12.5%) - 10 wks clinical success : 20/32 (63%)	- 10 wks CSF sterilization : 24/32 (75%) - CSF clearance : 23 days
Joly et al 1996 (34)	81	I-AMB 1mg/kg OD 2wks then 1.5 mg/kg AD 4wks // ABd 0.7 mg/kg OD 2wks then 1.0 mg/kg AD 4wks	- 6 wks mortality : 7/42 (16.7%) in I-AMB // 6/39 (15.4%) in ABd, 95% CI (-14.7 to 17.3) - 6 wks clinical cure or improvement : 31/42 (73.8%) in I-AMB // 27/39 (69.2%) in ABd, p = 0.65	- 6 wks CSF sterilization : 29/42 (69%) in I-AMB // 21/39 (53.9%) in ABd, p = 0.16

ABd = amphotericin B deoxycholate FCT = flucytosine FCZ = fluconazole ITZ = itraconazole CSF = cerebrospinal fluid

L-AMB = liposomal amphotericin B L-AMB = liposomal amphotericin B

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

40

ตารางที่ 2.12 การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (ต่อ)

Study	No.of patients	Regimen	Clinical response	Mycologic response
Leenders et al 1997 (35)	28	L-AMB 4mg/kg OD // ABd 0.7 mg/kg OD 3wks then FCZ 400 mg/d 7wks	- 3 wks mortality : no death - 3 wks clinical response : 12/15 (80%) in L-AMB // 11/13 (86%) in ABd, p = 1.0 - 10 wks mortality : 1/15 in L-AMB // 2/13 in ABd - 10 wks clinical response : 13/15 (87%) in L-AMB // 10/12 (83%) in ABd	- 2 wks CSF sterilization : 10/15 in L-AMB // 1/9 in ABd, p = 0.01 - 3 wks CSF sterilization : 11/15 in L-AMB // 3/8 in ABd, p = 0.18
Brouwer et al 2004 (36)	64	ABd 0.7 mg/kg OD // ABd 0.7 mg/kg OD + FCT 100 mg/kg OD // ABd 0.7 mg/kg OD + FCZ 400 mg/d // ABd 0.7 mg/kg OD + FCT 100 mg/kg OD + FCZ 400 mg/d		- 2 wks fungicidal activity : favor ABd + FCZ : // ABd, p = 0.0006, // ABd + FCT, p = 0.02, // ABd + FCT + FCZ, p = 0.02

ABd = amphotericin B deoxycholate FCT = flucytosine FCZ = fluconazole ITZ = itraconazole CSF = cerebrospinal fluid

L-AMB = liposomal amphotericin B L-AMB = liposomal amphotericin B

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.13 การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ด้วยยา fluconazole ขนาดสูง

Study	No.of patients	Regimen	Clinical response	Mycologic response
Berry et al 1992 (39)	8	FCZ 800 mg/d	- mortality from CM : 3/8	- CSF sterilization : 5/7
Haubrich et al 1993 (40)	6	FCZ 800 mg/d	- cinical response : 5/6	- CSF sterilization : 6/6 (median 21 days)
Menichetti et al 1996 (41)	11	FCZ 800–1,000 mg/d	-10 wks overall mortality : 2/11 (18.2%) - 10 wks clinical success : 6/11 (54.5%)	- 10 wks CSF sterilization : 67.1%
Witt et al 1996 (42)	76	FCZ 400–2,000 mg/d ± FCT 150 mg/kg OD	-10 wks mortality and persistent positive CSF culture : 19/76 (25%)	

FCT = flucytosine FCZ = fluconazole CSF = cerebrospinal fluid CM = cryptococcal meningitis

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.14 การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสในระยะ consolidation ด้วยยา fluconazole และยา itraconazole (43)

Trial	Agent/dose	No. of patients	Mycologic response
Van Der Horst et al	Fluconazole 400 mg/day	151	72
	Itraconazole 400 mg/day	155	60
Moskovitz et al	Fluconazole 400 mg/day	40	41
	Itraconazole 400 mg/day	33	38
The present study	Fluconazole 600 mg/day	19	100
	Itraconazole 600 mg/day	16	94

ตารางที่ 2.15 การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส ในระยะ maintenance

Study	No.of patients	Regimen	Clinical response
Bozzette et al 1991 (44)	61	FCZ 200 mg/d // placebo	- recurrent cryptococcal infection at any site : 1/34 (3%) in FCZ // 10/27 (37%) in placebo, p = 0.001 - recurrent CM : 0/34 in FCZ // 4/34 in placebo, p = 0.02
Powderly et al 1992 (45)	189	FCZ 200 mg/d // ABd 1mg/kg wkly	- relapse CM : 2/111 (2%) in FCZ // 14/78 (18%) in ABd, p < 0.001 - relapse free 1yr : 97% in FCZ // 78% in ABd, p < 0.001
Saag et al 1999 (46)	108	FCZ 200 mg/d // ITZ 200 mg/d	- relapse CM : 2/51 (4%) in FCZ // 13/57 (23%) in ITZ, p = 0.006

FCZ = fluconazole ABd = amphotericin B deoxycholate ITZ = itraconazole CM = cryptococcal meningitis

ตารางที่ 2.16 แนวทางการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อคริปโตคอคคัส (9)

Cryptococcal disease, treatment regimen	Reference	Class
Pulmonary		
Mild-to-moderate symptoms or culture-positive specimen from this site[a]		
Fluconazole, 200–400 mg/d, lifelong	[15]	AII
Itraconazole, 200–400 mg/d, lifelong[b]	[9]	CII
Fluconazole, 400 mg/d plus flucytosine 100–150 mg/kg/d for 10 w	[15]	CII
CNS		
Induction/consolidation: amphotericin B, 0.7–1 mg/kg/d plus flucytosine, 100 mg/kg/d for 2 w, then fluconazole, 400 mg/d for a minimum of 10 w[c]	[11, 32]	AI
Amphotericin B, 0.7–1 mg/kg/d plus 5 flucytosine 100 mg/kg/d for 6–10 w	[13, 18, 29]	BI
Amphotericin B, 0.7–1 mg/kg/d for 6–10 w	[13]	CI
Fluconazole, 400–800 mg/d for 10–12 w	[13, 18, 36, 37]	CI
Itraconazole, 400 mg/d for 10–12 w[b]	[9, 33]	CII
Fluconazole, 400–800 mg/d plus flucytosine, 100–150 mg/kg/d for 6 w	[16, 28]	CII
Lipid formulation of amphotericin B, 3–6 mg/kg/d for 6–10 w[d,b]	[12, 19, 20]	CII
Maintenance:		
Fluconazole, 200–400 mg po q.d., lifelong[c]	[17, 23, 24]	AI
Itraconazole, 200 mg po bid, lifelong[c]	[9, 17]	BI
Amphotericin B, 1 mg/kg iv 1–3 times/w, lifelong[c]	[24]	CI

NOTE. Among patients receiving prolonged (>2 w) or flucytosine therapy, renal function should be monitored frequently and dose adjustment should be made via use of a nomogram, or preferably, through monitoring of serum flucytosine levels. Serum flucytosine levels should be measured 2 h after dose with optimal levels between 30 and 80 μg/mL.

[a] The clinician must determine whether to follow lung therapeutic regimen or CNS (disseminated) regimen for treatment of infection in other body sites. When other disseminated sites of infection are noted or patient is at risk for disseminated infection, it is important to rule out CNS disease.

[d] Experience with lipid preparations of amphotericin B are limited in treatment of cryptococcal meningitis with HIV infection, but with present experience, AmBisome 4 mg/kg would be the choice for amphotericin B substitution in this infection.

[c] Unclear whether secondary prophylaxis may be discontinued in patients with prolonged success with highly active antiretroviral therapy.

[b] Not formally approved by the US Food and Drug Administration for use in cryptococcal disease.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.17 แนวทางการดูแลรักษาความดันสมองสูง (9)

Assessment	Management	Class
Before treatment		
Focal neurological signs, obtunded	Radiographic imaging before lumbar puncture to identify mass lesions that may contraindicate lumbar puncture	BII
Normal opening pressure	Initiate medical therapy, with follow-up lumbar puncture at 2 w	AI
Opening pressure >250 mm H_2O	Lumbar drainage sufficient to achieve closing pressure ≤200 mm H_2O or 50% of initial opening pressure	AII
Follow-up for elevated pressure	Repeated drainage daily until opening pressure is stable	AII
If elevated pressure persists:	Lumbar drain	BII
	Ventriculoperitoneal shunt	BII
	Corticosteroids: not recommended for HIV-infected patients, and evidence of benefit for HIV-negative patients is not established	CIII

ตารางที่ 2.18 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส และมีปัญหาความดันสมองสูง (50)

Patient	Age (y)	Gender	Signs and symptoms of elevated ICP	Opening CSF pressure	Initial CSF cryptococcal antigen titer	Days of lumbar drainage	Other measures to control ICP	LP shunt placed	Outcome	Other
NJ	33	M	HA, N, V, vertigo	52 cm	1:1024	5	Serial LP	No	PMS	Cellulitis at lumbar drain insertion site
GP	19	M	Coma, CN III, VI palsy	60 cm	1:240	10	None	Yes LPS	Blind, resolving CN palsies, PMS	
SJ	44	F	HA, N, V, meningismus, agitation, papilledema	26 cm	1:4096	6	Serial LP	Yes LPS	PMS, vision normal	ONSD at presentation
CL	33	M	HA, N, V, agitation, meningismus	23 cm	1:256	5 3	Serial LP	Yes LPS	PMS	Initially weaned from lumbar drain; returned 2 mo later with recurrent symptoms
AH	28	M	HA, CN VI, palsies, papilledema, agitation	58 cm	1:2048	5	Serial LP	No	Resolution, CN palsies, PMS	
BB	38	M	HA, N, V, papilledema confusion altered vision	40 cm	1:2048	5 2	Serial LP	Yes LPS on second admission 2 months later	PMS, normal vision	ONSD
SW	28	M	HA, N, V, papilledema, photophobia, isomnolence, seizures	56 cm	1:1024	2	Serial LP	Yes LPS	PMS	ONSD prior to LPS
AS	34	M	HA, N, V, papilledema altered vision	30 cm	1:8192	5	Serial LP	Yes LPS	PMS	ONSD prior to LPS
AW	28	F	HA, N, V, papilledema	20 cm	1:32	6	Serial LP	Yes LPS	PMS	
MM	32	M	HA, fever, agitation, papilledema	54 cm	1:2048	6	Serial LP	Yes LPS	PMS	ONSD prior to LPS, vision from 20/20 to 20/50; after LPS, vision 20/20

CN, cranial nerve; CSF, cerebrospinal fluid; F, female; HA, headache; ICP, intracranial pressure; IVDA, intravenous drug use; LOC, level of consciousness; LP, lumbar puncture; LPS, lumbar peritoneal shunt; M, male; N, nausea; ONSD, optic nerve sheath decompression; PMS, premorbid mental status; V, vomiting.

ตารางที่ 2.19 การศึกษาเพื่อป้องกันพิษต่อไตของยาแอมโฟเทอริซินบีด้วยการให้เกลือโซเดียมชดเชย (18)

Type of Sodium Supplement	No. of Assessable Patients	Patients With Renal Impairment, No. (%)
Vanderbilt (Nashville, Tenn) study[21]		
Ticarcillin disodium	17	2 (12)
None	21	14 (67)
Essen (West Germany) study,[21] intravenous saline	20	2 (10)
Flucytosine study,[22] intravenous saline	21	0

ตารางที่ 2.20 การเกิดพิษต่อไตจากยาแอมโฟเทอริซินบีในการศึกษาต่างๆ (54)

Study, parameter	Conventional AmB	Liposomal AmB		Present study
		1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	
Prentice et al. [16]				
Patients with ≥100% increase in baseline serum creatinine	32	18	16	14.7
Patients with hypokalemia <2.5 mmol/L	38	18	21	4.9[a]
Walsh et al. [17]				
Serum creatinine during therapy (% patients)				
>1.5 times baseline value	49.4		29.4	27.8
>2.0 times baseline value	33.7		18.7	13.1
>3.0 times base-line value	16.6		8.2	1.6
Hypokalemia ≤2.5 mmol/L	11.6		6.7	4.9[a]
Hypomagnesemia ≤0.6 mmol/L	25.9		20.1	11.47[b]

[a] Hypokalemia observed in 3 patients; in each patient 1 transient occurrence only, once at the first day of AmB therapy, twice at the third day, but never later.

[b] Hypomagnesemia observed once in 7 patients, but in only 1 patient repeatedly.

ตารางที่ 2.21 ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ 4 ชั่วโมง และแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง (55)

	Infusion rate			
	Rapid (n=40)	Continuous (n=40)	P value	Relative risk (95% CI)
Reactions on day 1:				
Fever*	21 (53)	10 (25)	0.021	2.1 (1.1 to 3.9)
Chills or rigors	21 (53)	5 (13)	0.0003	4.2 (1.8 to 10)
Vomiting	14 (35)	4 (10)	0.009	3.5 (1.3 to 9.7)
Headache	4 (10)	0		
Others	1 (3)	0		
Overall reactions:				
Chills or rigors	25 (63)	8 (20)	0.0001	3.1 (1.6 to 6.1)
Vomiting	24 (60)	11 (28)	0.004	2.2 (1.2 to 3.8)
Headache	11 (28)	4 (10)		
Others	8 (20)	2 (5)		
Drugs after day 1:				
Meperidine	20 (50)	6 (15)	0.002	3.3 (1.5 to 7.4)
Steroids	18 (45)	3 (8)	0.0001	6 (1.9 to 19)
Acetaminophen	30 (75)	19 (48)	0.021	1.6 (1.1 to 2.3)
Dose reductions or infusion interruption	11 (28)	3 (8)	0.022	3.7 (1.1 to 12)
Median (range) defervescence† (days)	2 (1-10)	1 (1-4)	0.016	−1 (−2 to 0)‡

*>39.3°C core temperature (corresponding to an axillary temperature of 38.3°C).
†Fever within 24 hours before treatment was documented for 26 patients in the rapid infusion group and 22 patients in the continuous infusion group.
‡Median difference.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.22 ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาและความเป็นพิษต่อไตของยาแอมโฟเทอริซินบีด้วยการให้ยาแบบต่อเนื่องและค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา (57)

Study, treatment arm	No. of subjects	Chills or rigors on day 1 of treatment	Nausea	Creatinine concentration, multiple of baseline value		
				1.5	2.0	3.0
Walsh et al. [10]						
Liposomal AmB	343	63 (18.4)	42 (12.2)	99 (29)	65 (19)	27 (8)
AmB-d	344	187 (54.4)	35 (10.2)	168 (49)	117 (34)	58 (17)
Eriksson et al. [7]						
CI AmB-d	40	5 (13)	NA	13 (33)	6 (15)	0
Rapid infusion of AmB-d	40	21 (53)	NA	23 (58)	11 (28)	4 (10)
Present report: dose escalation of CI AmB-d[a]						
1.5 mg/kg/day	14	6 (43)[b]	3 (21)	4 (29)	1 (7)	0
1.75 mg/kg/day	9	6 (67)[b]	1 (11)	1 (11)	2 (22)	0
2.0 mg/kg/day	10	1 (10)[b]	3 (30)	1 (10)	1 (10)	1 (10)
Walsh et al. [19]: dose escalation of liposomal AmB[a]						
7.5 mg/kg/day	8	3 (38)	0	3 (38)	2 (25)	NA
10 mg/kg/day	10	0	1 (10)	5 (50)	3 (30)	NA
12.5 mg/kg/day	7	1 (14)	0	4 (57)	3 (43)	NA
15 mg/kg/day	19	1 (5)	0	10 (53)	6 (32)	NA

NOTE. Data are no. (%) of patients. NA, data not available.

[a] Treatment arms are defined according to target dosages.

[b] Data comprise events experienced on day 1 and 2.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.23 ความเป็นพิษต่อระบบต่างๆจากการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีในรูปธรรมดาและในรูปไขมัน (58)

EFFECT	LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B (N=343)	CONVENTIONAL AMPHOTERICIN B (N=344)
	no. (%)	
Serum creatinine during therapy		
>1.5 times base-line value	101 (29.4)	170 (49.4)*
>2.0 times base-line value	64 (18.7)	116 (33.7)*
>3.0 times base-line value	28 (8.2)	57 (16.6)*
Nephrotoxicity with concomitant nephrotoxic drugs†		
0 or 1 drug	5 (6.3)	14 (15.2)‡
≥2 drugs	59 (22.3)	102 (40.5)*
≥3 drugs	36 (30.0)	54 (45.4)‡
Hypokalemia§	23 (6.7)	40 (11.6)‡
Hypomagnesemia¶	69 (20.1)	89 (25.9)
Hepatotoxicity‖	61 (17.8)	70 (20.3)
Grade 3 or 4 toxicity**		
Fever	24 (7.0)	70 (20.3)*
Chills	35 (10.2)	147 (42.7)*
Hyperbilirubinemia	25 (7.3)	29 (8.4)
Dyspnea	20 (5.8)	37 (10.8)††
Nausea	12 (3.5)	25 (7.3)††
Vomiting	4 (1.2)	19 (5.5)‡‡

*P<0.001 for the comparison with the patients receiving liposomal amphotericin B.

†Nephrotoxicity was defined by a serum creatinine level that was two or more times the base-line value. Concomitant nephrotoxic drugs were aminoglycosides, cyclosporine, and foscarnet. The following numbers of patients took various numbers of drugs: 0 or 1, 79 patients receiving liposomal amphotericin B and 92 receiving conventional amphotericin B; 2 or more, 264 and 252, respectively; and 3 or more, 120 and 119, respectively.

‡P≤0.05 for the comparison with the patients receiving liposomal amphotericin B.

§Hypokalemia was defined as a serum potassium level of ≤2.5 mmol per liter.

¶Hypomagnesemia was defined as a serum magnesium level of ≤0.6 mmol per liter.

‖Hepatotoxicity was defined as a serum aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase level more than 5 times the base-line value if the base-line value was less than 2 times the upper limit of normal, more than 3 times the base-line value if the base-line value was 2 to 5 times the upper limit of normal, and more than 2 times the base-line value if the base-line value was 5 to 10 times the upper limit of normal.

**Toxicity was measured on the Southwestern Oncology Group scale.

††P<0.05 for the comparison with the patients receiving liposomal amphotericin B.

‡‡P<0.01 for the comparison with the patients receiving liposomal amphotericin B.

ตารางที่ 2.24 ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีในรูปธรรมดาและในรูปไขมัน (58)

CATEGORY AND REACTION	LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B (N=343)	CONVENTIONAL AMPHOTERICIN B (N=344)
	no. (%)	
Reactions on day 1*		
Fever following infusion (increase of ≥1.0°C)	58 (16.9)	150 (43.6)†
Chills or rigors	63 (18.4)	187 (54.4)†
Nausea	42 (12.2)	35 (10.2)
Vomiting	21 (6.1)	28 (8.1)
Other‡	57 (16.6)	82 (23.8)§
All reactions¶		
Chills	129 (37.6)	253 (73.5)†
Nausea	90 (26.2)	89 (25.9)
Vomiting	52 (15.2)	81 (23.5)‖
Headache	28 (8.2)	29 (8.4)
Flushing	18 (5.2)	2 (0.6)‖
Dyspnea	16 (4.7)	25 (7.3)
Hypotension	12 (3.5)	28 (8.1)‖
Sweating	9 (2.6)	21 (6.1)§
Tachycardia	8 (2.3)	43 (12.5)§
Hypertension	8 (2.3)	39 (11.3)§
Hypoxia	1 (0.3)	22 (6.4)†
Use of premedications after day 1		
Acetaminophen	141 (41.1)	208 (60.5)†
Diphenhydramine	130 (37.9)	203 (59.0)†
Meperidine	36 (10.5)	118 (34.3)†
Hydrocortisone	37 (10.8)	108 (31.4)†
Lorazepam	7 (2.0)	18 (5.2)§

*No premedications were permitted on day 1 of infusion of the study drug.

†P≤0.001 for the comparison with the patients receiving liposomal amphotericin B.

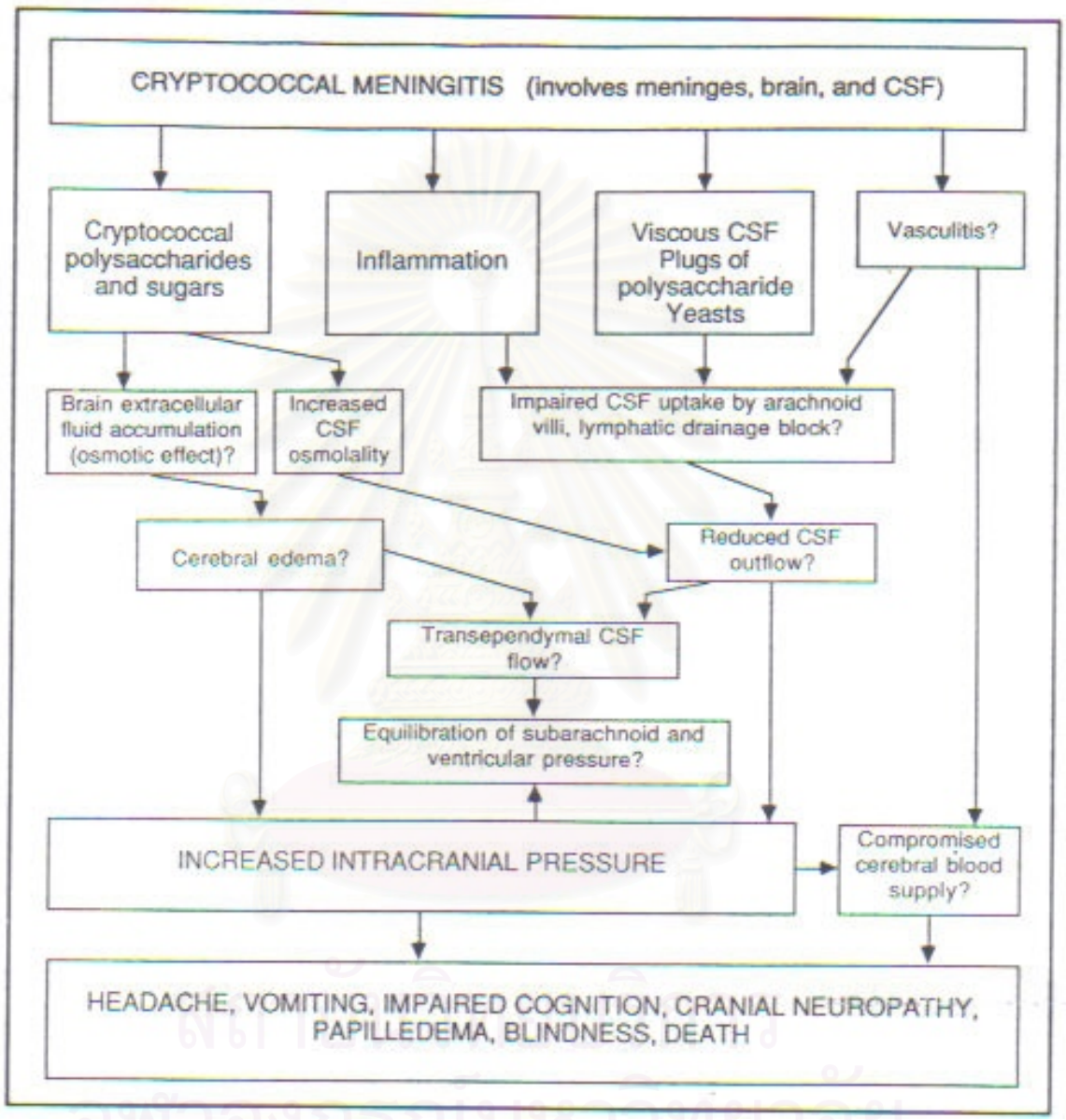
‡Other reactions included dyspnea, hypotension, hypertension, tachycardia, diaphoresis, and flushing.

§P≤0.05 for the comparison with the patients receiving liposomal amphotericin B.

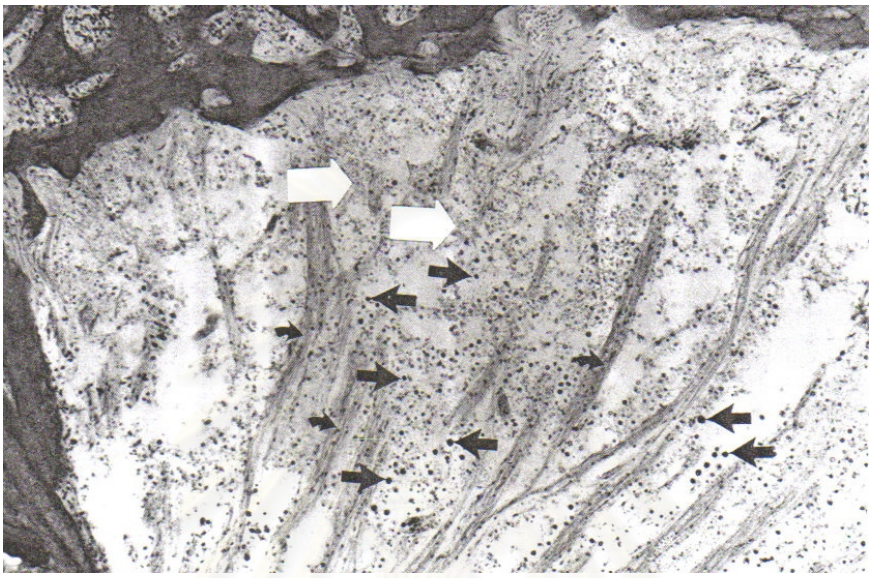
¶Each infusion and its associated reactions were prospectively monitored. There were a total of 7025 infusions: 3622 of liposomal amphotericin B and 3403 of conventional amphotericin B. Listed here are infusion-related reactions observed in at least 5 percent of patients in either treatment group.

‖P≤0.01 for the comparison with the patients receiving liposomal amphotericin B.

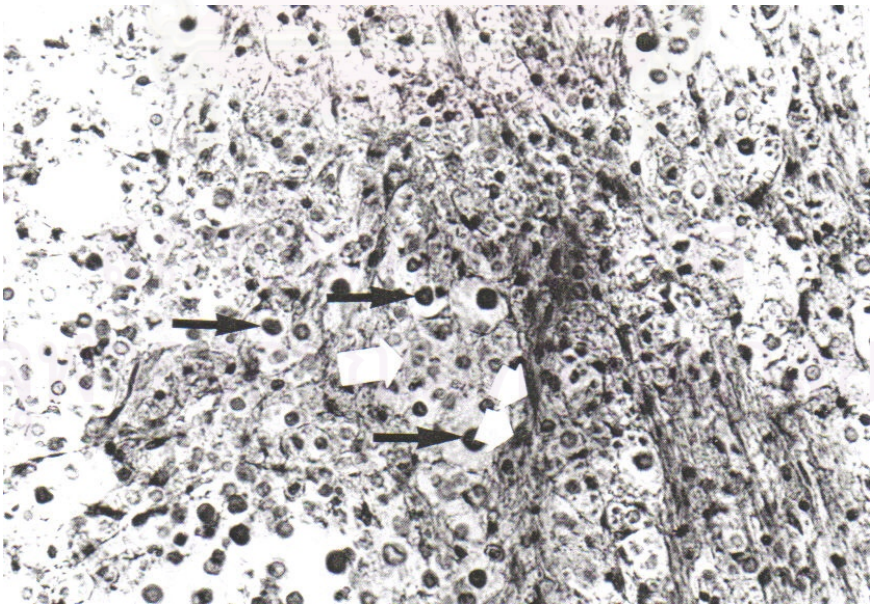
รูปที่ 2.1 พยาธิกำเนิดของความดันสมองสูง (5)



รูปที่ 2.2 เชื้อคริปโตคอคคัสในเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 (10)

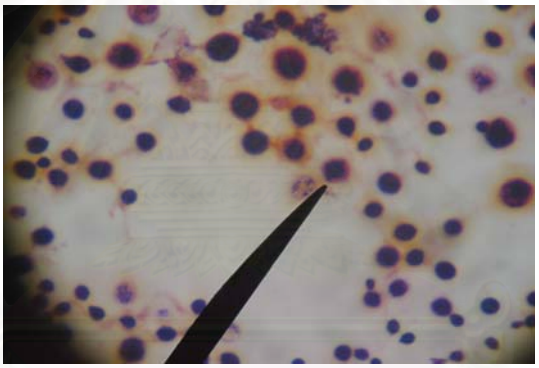


รูปที่ 2.3 เชื้อคริปโตคอคคัสใน ganglion cell (10)

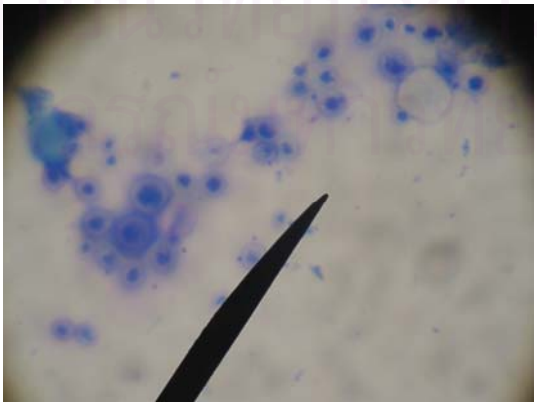


รูปที่ 2.4 การตรวจน้ำไขสันหลังโดยการย้อม India ink (2a), Gram (2b) และ AFB (2c)

(2a)



(2b)



(2c)

รูปที่ 2.5 อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี (21)

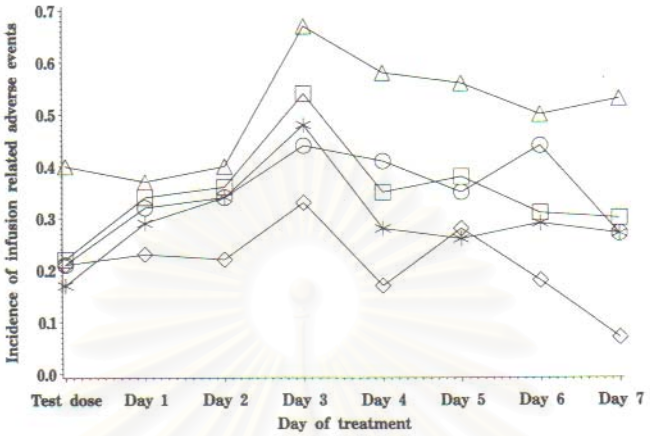


Figure 5. Incidence of amphotericin B infusion–related adverse events according to pretreatment regimen. ✳ = acetaminophen and diphenhydramine; □ = acetaminophen, diphenhydramine, and a corticosteroid; ◇ = acetaminophen, diphenhydramine, a corticosteroid, and heparin; △ = a corticosteroid alone; ○ = no pretreatment.

รูปที่ 2.6 อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีร่วมกับยานำชนิดต่าง (21)

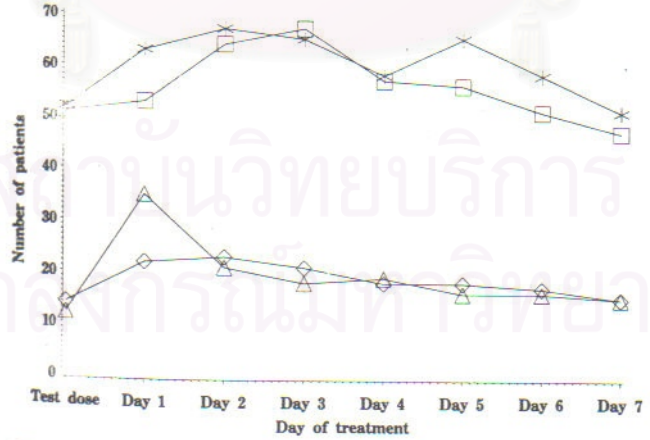


Figure 3. Use of the most common pretreatment regimens for amphotericin B infusion–related adverse events. ✳ = acetaminophen and diphenhydramine; □ = acetaminophen, diphenhydramine, and a corticosteroid; ◇ = acetaminophen, diphenhydramine, a corticosteroid, and heparin; △ = a corticosteroid alone.

รูปที่ 2.7 กราฟแสดงขนาดยากับการตอบสนองการรักษา โดยดูปริมาณที่ลดลงของจำนวนโคโลนีของเชื้อคริปโตคอคคัสที่แยกได้จาก whole-brain homogenate ในหนูทดลอง (42)

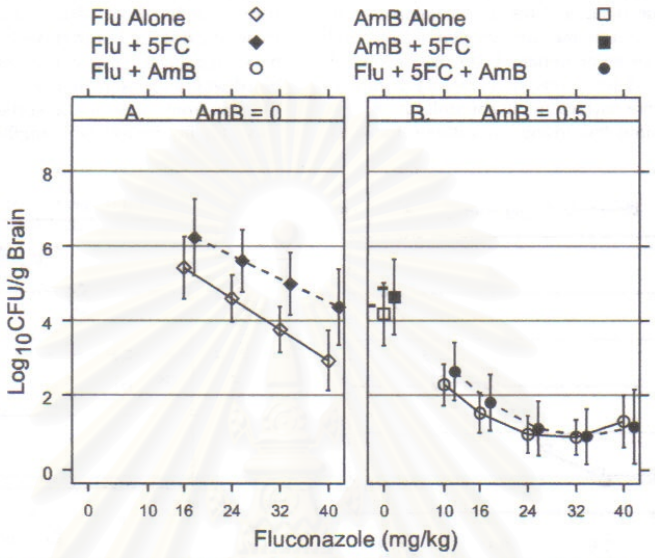
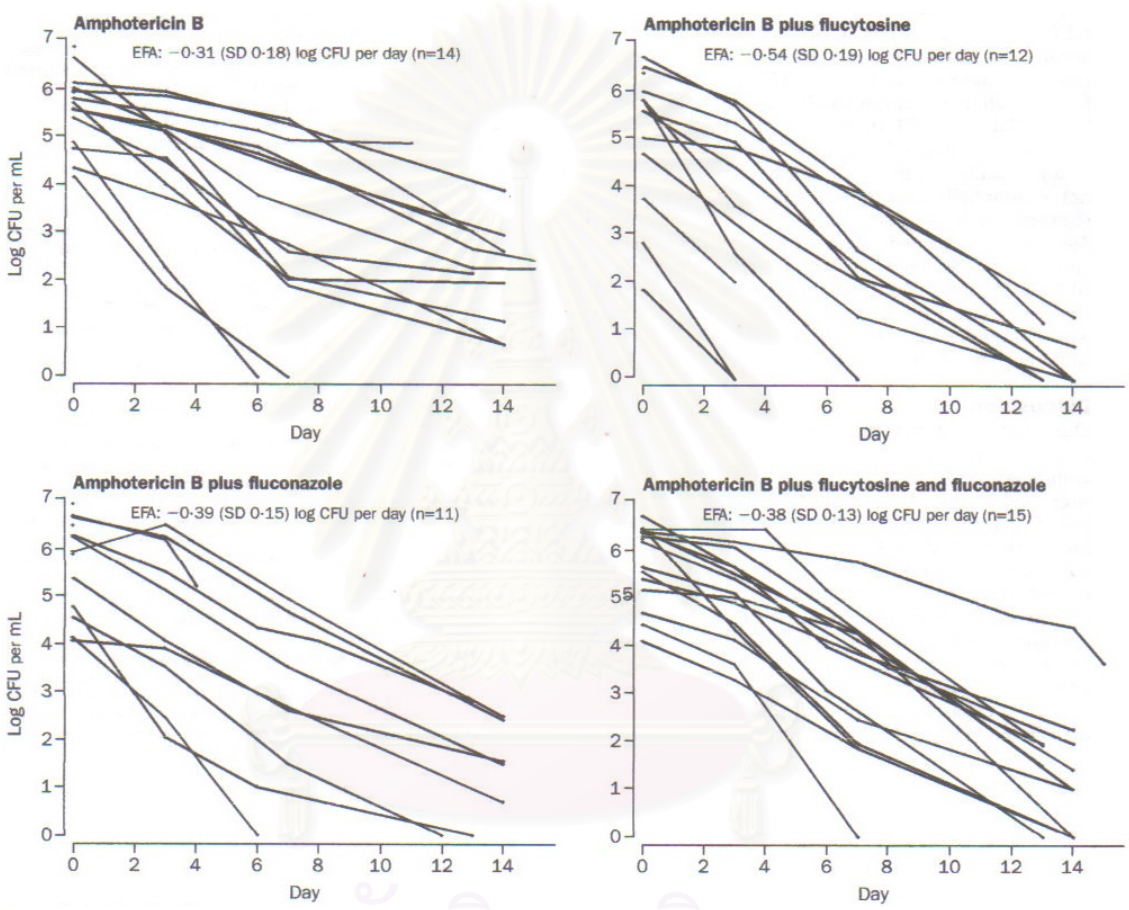


FIG. 5. Dose-response curves for fluconazole (Flu) without flucytosine (5FC) (open symbols) and for flucytosine at 105 mg/kg/day (filled symbols) without amphotericin B (AmB) (A) and with amphotericin B (B). The lines above and below the symbols represent the 99% CIs for the numbers of CFU per gram of brain. Horizontal references lines are shown at 2, 4, 6, and 8 $\log_{10}$ CFU/g to facilitate comparison of CIs among the dose regimens.

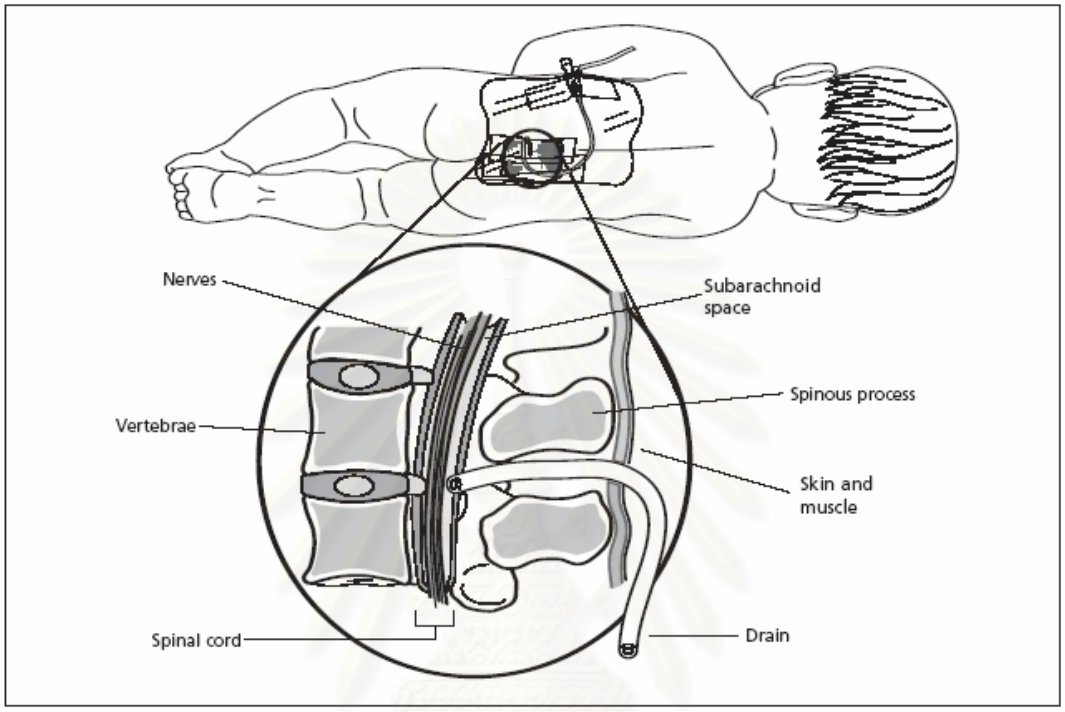
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 2.8 กราฟแสดงการลดลงของ CSF colony forming unit ในน้ำไขสันหลังสมองตามเวลาในการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อราชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (36)

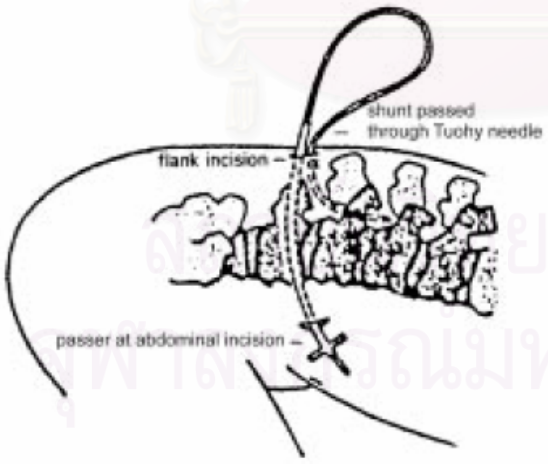


สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

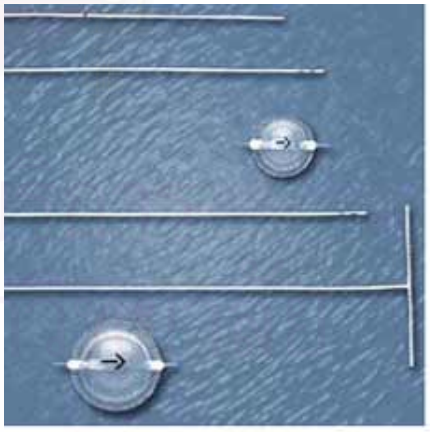
รูปที่ 2.9 Lumbar drain (3a), Lumboperitoneal shunt (3b), Lumboperitoneal catheter and shunt system (3c), Ventriculoperitoneal shunt (3d, 3e)



(3a)

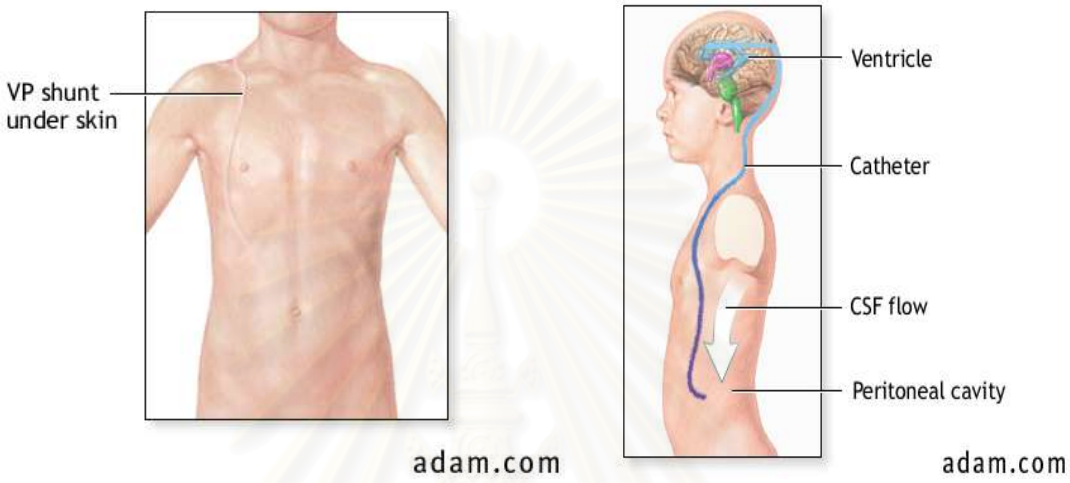


(3b)



(3c)

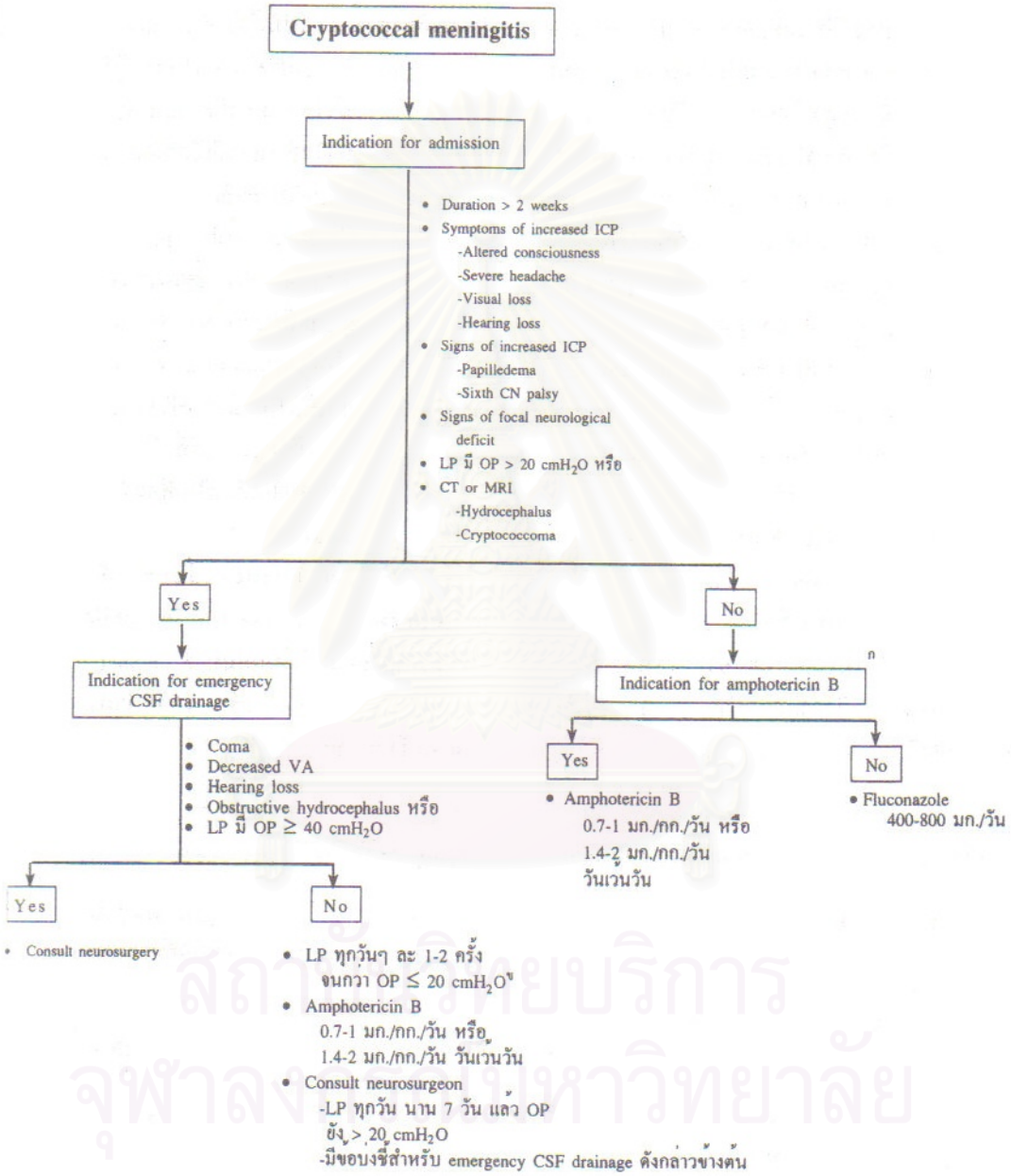
รูปที่ 2.9 Lumbar drain (3a), Lumboperitoneal shunt (3b), Lumboperitoneal catheter and shunt system (3c), Ventriculoperitoneal shunt (3d, 3e) (ต่อ)



(3d) (3e)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 2.10 แนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (49)

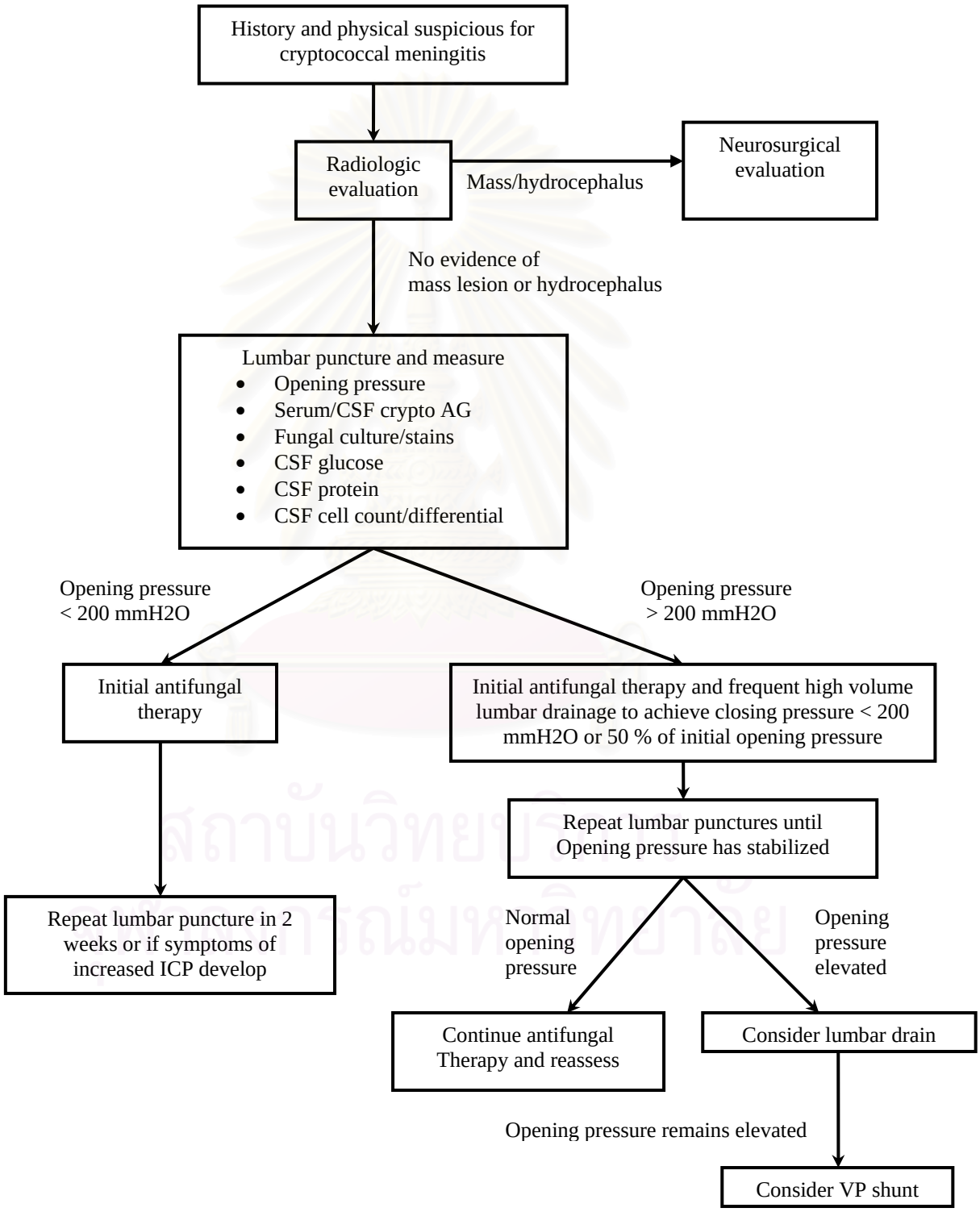


OP: opening pressure, LP: lumbar puncture, ICP : intracranial pressure, VA: visual acuity, CN: cranial nerve, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, CSF: cerebrospinal fluid

[ก] ดูในเนื้อหา สำหรับข้อบ่งชี้ของ amphotericin B

[ง] เจาะน้ำไขสันหลัง และวัด OP ที่ถูกต้อง และดูดน้ำไขสันหลังออกจนกว่า OP ≤ 20 cmH_2O

รูปที่ 2.11 แนวทางในการดูแลรักษาความดันสมองสูงในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (4)



รูปที่ 2.12 การป้องกันพิษต่อไตจากยาแอมโฟเทอริซินบีด้วยการให้เกลือโซเดียมชดเชยในหนูซึ่งมีภาวะโซเดียมต่ำ โดยประเมินจากค่า creatinine clearance (18)

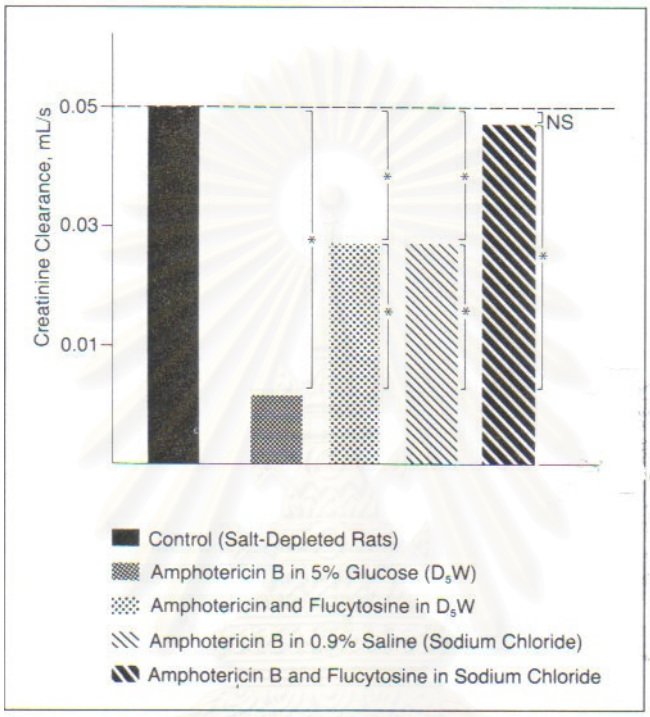


Fig 3.—Protective effects of salt supplementation and flucytosine on amphotericin B–induced nephrotoxicity in sodium-depleted rats.[20] Asterisk indicates $P<.05$; NS, not significant.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 2.13 ภาพจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของท่อไตส่วนปลายในหนูทดลองหลังได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี 14 วัน แสดง intratubular casts, loss of brush border, tubular cell vacuolation และ protrusion ของเซล (54)

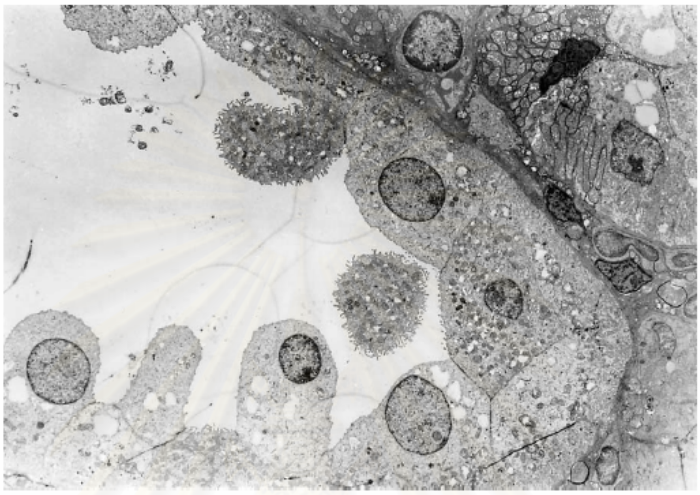


Figure 1. Distal tubulus of rat kidney after 14 days of amphotericin B administration. Electron microscopy shows intratubular casts and debris, loss of brush border, tubular cell vacuolation, and protrusion of cells into the tubulus lumen. Magnification, ×4000.

รูปที่ 2.14 ภาพจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของท่อไตส่วนปลายในหนูทดลองหลังได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี 14 วัน แสดง intratubular casts และการสะสมของเซลใน tubulus lumen (54)

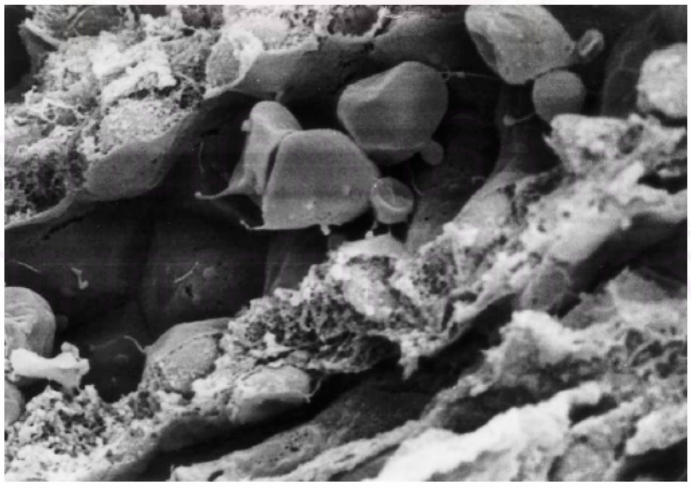


Figure 2. Distal tubulus of rat kidney after 14 days of amphotericin B administration. Scanning electron microscopy shows intratubular casts and debris and disengagement of cells into the tubulus lumen. Magnification, ×3400.

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มและควบคุม

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

3.2.1 ประชากรและตัวอย่าง (Population and Sample)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส

ประชากรตัวอย่าง (Sample)

ผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แผนกอายุรศาสตร์ซึ่งเป็นผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส

3.2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา

1. ผู้ป่วยเอชไอวีซึ่งมีผลการตรวจเลือด ELISA for ant-iHIV positive และมีอาการแสดงของการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยมีผลการตรวจวิเคราะห์น้ำไขสันหลังสมองย้อม india ink พบเชื้อคริปโตคอคคัส หรือพบผลบวกของ cryptococcal antigen หรือพบเชื้อคริปโตคอคคัสจากการเพาะเชื้อในน้ำไขสันหลังสมองสมอง
2. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 15 ปี

3.2.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา

1. มีข้อห้ามในการเจาะหลังตรวจน้ำไขสันหลังสมอง
2. มีการทำงานของไตผิดปกติคือมีค่าครีเอตินินมากกว่า 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
3. มีข้อบ่งชี้ในการทำ emergency CSF shunt คือ coma, decreased visual acuity, hearing loss, obstructive hydrocephalus or ความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองมากกว่าหรือเท่ากับ 40 เซนติเมตรน้ำ
4. มีประวัติได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5. มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา nephrotoxic อื่น
6. มีข้อห้ามในการให้ normal saline solution
7. ตั้งครรภ์

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการในการวิจัย

ความรุนแรงของอาการปวดศีรษะที่มากกว่า 1/3 ซึ่งบันทึกโดยวิธี visual analogue scale (VAS) แสดงว่าปวดศีรษะ

ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา หมายถึงอาการไข้ สั่น คลื่นไส้และอาเจียน

ความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองสูง หมายถึงความดันเปิดมากกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ

การทำงานของไตที่ลดลง หมายถึงมีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นอย่างน้อยสองเท่าของค่าพื้นฐานในผู้ป่วยแต่ละราย

ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาและความเป็นพิษต่อระบบต่างๆ จะประเมินตาม ACTG grading of clinical and laboratory toxicities โดยค่าปกติของ SGPT คือ 38 U/L

การวิเคราะห์ผลการศึกษาจะวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาครบ 2 สัปดาห์ เท่านั้น

การตอบสนองการรักษาทางคลินิกที่ 2 สัปดาห์ หมายถึงอาการปวดศีรษะและไข้ดีขึ้น

การตอบสนองการรักษาทางด้านเชื้อราที่ 2 สัปดาห์ หมายถึงการมีน้ำไขสันหลังสมองปราศจากเชื้อ

การตอบสนองการรักษาทางคลินิกในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา หมายถึงไม่มีอาการหรืออาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N/group = (Z\alpha / 2\sqrt{2P_cQ_c} + Z\beta\sqrt{P_tQ_t + P_cQ_c})2 / (Pt- Pc)2$$

ให้ $\alpha = 0.05$

$\beta = 0.20$

กำหนดให้ภาวะการทำงานของไตที่ลดลงในกลุ่มการให้ยาแบบทุกวันคือร้อยละ 80 และกลุ่มที่ให้ยาแบบวันเว้นวันคือร้อยละ 40

Pc = 0.8, Qc = 0.2

Pt = 0.4 Qt = 0.6

แทนค่า

N/group = ((1.96)($\sqrt{2(0.8)(0.2)}$) + (0.84)($\sqrt{(0.4)(0.6)+(0.8)(0.2)}$))2 / (0.8-0.4)2

= 16.8

เนื่องจากมีเวลาจำกัดในการศึกษา ผู้ทำการวิจัยจึงวางแผนจะทำการศึกษาในผู้ป่วยร้อยละ 80 ของขนาดตัวอย่าง คือ 17 X 0.8 = 13.6 ดังนั้นจึงทำการศึกษาในผู้ป่วย 28 ราย

3.5 การสุ่มตัวอย่าง

สุ่มตัวอย่างแบบบล็อก (Block randomization)

3.6 ขั้นตอนการทำวิจัย

1. ให้คำชี้แจงแก่ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาตามรายละเอียดในใบยินยอมเข้าการศึกษา

2. จัดแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มควบคุม ให้ยาแอมโฟเทอริซินบีขนาด 50 มิลลิกรัม/ครั้ง ทุกวันทั้งหมด 14 วัน (กลุ่ม OD) และกลุ่มศึกษาให้ยาแอมโฟเทอริซินบีขนาด 100 มิลลิกรัม/ครั้ง วันเว้นวัน 7 วัน (กลุ่ม AD) โดยวันที่ไม่ได้ยาจะให้น้ำเกลือผสมวิตามินบีหนึ่ง 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง 7 วันแทน โดยผสมยาใน 5% Dextrose water 0.5 ลิตร ให้ยาทางเส้นเลือดเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ขวดยาจะบรรจุในซองเพื่อไม่ให้เห็นฉลากยา

3. ก่อนให้ยาทุกวันจะมีการให้ยานำก่อนให้ยาครึ่งชั่วโมง (ยานำคือยา chlorpheniramine 10 มิลลิกรัม และ paracetamol 1 กรัม) เพื่อช่วยลดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการไข้และสั่นมากพิจารณาให้ยาลดผลข้างเคียงเพิ่มเติมได้ตามความเหมาะสม

4. ก่อนให้ยาทุกวันจะมีการให้ 0.9% Nornal saline solution 0.5 ลิตร เป็นเวลา 2 ชั่วโมง เพื่อช่วยลดพิษต่อไต

5. ติดตามความเป็นพิษจากยาโดยตรวจครีเอตินิน แมกนีเซียมและโปแตสเซียม ในวันที่ 4, 7, 10 และ 14 ของการศึกษา และตรวจ CBC, SGPT ในวันที่ 7 และ 14 ของการศึกษา กรณีสงสัยเชื้อคริปโตคอคคัสดื้อยา จะส่งตรวจความไวของเชื้อโดยวิธี E-test

6. บันทึกอาการ อาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เมื่อเริ่มการศึกษาเป็นระยะจนครบ 2 สัปดาห์ ในแบบฟอร์มที่กำหนด

7. กรณีมีอาการปวดศีรษะหรือผลการเจาะหลังพบมีความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองสูง

ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองทุกวันๆละ 1-2 ครั้ง จนกว่าความดันเปิดน้อยกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ จึงหยุดเจาะหลัง การระบายน้ำไขสันหลังสมองให้ระบายออกจนความดันปิดน้อยกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ หรือลดลงครึ่งหนึ่งของความดันเปิด กรณีเจาะหลังทุกวันนาน 7 วัน แล้วยังมีความดันเปิดมากกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ หรือมีข้อบ่งชี้ในภายหลังว่าต้องทำ emergency CSF shunt ให้พิจารณาปรึกษาแพทย์ศัลยกรรมสมองเพื่อใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง

8. กรณีมีภาวะไตวายแทรกซ้อน โดยค่าครีเอตินินมากกว่า 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ให้หยุดการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี และให้การรักษาแบบประคับประคองทั่วไป 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นติดตามค่าครีเอตินินทุกวันจนลงมาต่ำกว่า 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จึงเริ่มให้ยาใหม่ในขนาดเดิม

9. กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ให้พิจารณาปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในด้านนั้นๆ ช่วยดูแลผู้ป่วย

10. หลังครบการศึกษา 2 สัปดาห์ จะเจาะหลังตรวจน้ำไขสันหลังสมองซ้ำเพื่อประเมินผลการรักษาทางด้านเชื้อรา ผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นจะเปลี่ยนการรักษาเป็นยา fluconazole ขนาด 400 มิลลิกรัม ทุกวันแทนต่อจนครบ 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะได้รับยา fluconazole ขนาด 200 มิลลิกรัม ทุกวัน

11. ติดตามอาการผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษาหรือจนผู้ป่วยเสียชีวิต

3.7 การรวบรวมข้อมูล

1. บันทึกข้อมูลผู้ป่วยลงในแบบฟอร์มเก็บข้อมูลโดยแพทย์ผู้ดูแล ซึ่งจะได้รับคำอธิบายวิธีการบันทึกข้อมูลทั้งหมด

2. นำข้อมูลบันทึกลงในคอมพิวเตอร์เพื่อนำไปวิเคราะห์ผลการศึกษา

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

การทำงานของไตที่ลดลงจะคำนวณจากค่าเฉลี่ยของค่าครีเอตินิที่ตรวจติดตามสี่ครั้ง เพื่อเป็นตัวแทนการทำงานของไตในช่วง 2 สัปดาห์

ผลการศึกษาที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ จะคำนวณเป็นร้อยละและนำเสนอในรูปตารางและรูปภาพ

การทดสอบทางสถิติสำหรับ Categorical variables จะใช้ Chi-Square หรือ Fisher's Exact test ส่วน Continuous variables จะใช้ independent sample t-test

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา

4.1.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ตารางที่ 4.1)

การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 34 ราย ผู้ป่วย 6 ราย ไม่ได้นำข้อมูลมาวิเคราะห์เนื่องจากผู้ป่วย 4 ราย เข้าการศึกษาไม่ครบ 2 สัปดาห์ (ผู้ป่วย 2 ราย ออกจากการศึกษาก่อนครบการศึกษาเนื่องจากแพทย์ที่ดูแลเห็นว่าผู้ป่วยอาจได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม เพราะผู้ป่วย 1 ราย มีการติดเชื้อแบบกระจายคือมีการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมอง ปอดและตับ และผู้ป่วยอีก 1 ราย ซึ่งได้รับยาขนาด 0.71 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีไตข้างเดียวจากการผ่าตัดนิ่วและมีการทำงานของไตลดลงมาก คือวันที่ 10 ของการรักษามีค่าครีเอตินิน 2.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แพทย์จึงหยุดยาจากการศึกษาและรอจนการทำงานของไตดีขึ้นจึงเริ่มยาใหม่ตามมาตรฐาน ผู้ป่วย 1 ราย ย้ายโรงพยาบาลตามสิทธิการรักษา และผู้ป่วย 1 ราย มีการปนเปื้อนการให้ยาแบบทุกวันและวันเว้นวัน) ผู้ป่วย 1 ราย มีการติดเชื้อคริปโตคอคคัสในเลือดแต่ไม่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตก่อนครบการศึกษา โดยพบว่าผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาความดันสมองสูงรุนแรง ความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองก่อนการศึกษาสูง 44 เซนติเมตรน้ำ หลังการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังเป็นระยะปริมาณ 6–36 มิลลิลิตร/ครั้ง วัดความดันเปิดได้ในช่วง 6-57 เซนติเมตรน้ำ ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นต่อมาซึมแต่ยังถามตอบได้จึงได้ใส่ LP shunt ในวันที่ 12 ของการรักษาหลังจากนั้นประมาณ 1 วัน ผู้ป่วยแย่ลงและเสียชีวิต

ดังนั้นจึงมีผู้ป่วย 28 ราย ที่นำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยเป็นผู้ป่วยกลุ่ม OD 15 ราย ได้รับยาแอมโฟเทอริซินบีขนาดเฉลี่ย 1.11 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และผู้ป่วยกลุ่ม AD 13 ราย ได้รับยาแอมโฟเทอริซินบีขนาดเฉลี่ย 1.00 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)

4.1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อเอชไอวี (ตารางที่ 4.1)

ผู้ป่วย 23 ราย มีประวัติเคยมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน โดยผู้ป่วย 17 ราย มีประวัติว่าเคยมีเชื้อราในช่องปาก หรือป่วยเป็น Pneumocystis jirovecii pneumonia หรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสซึ่งไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม และผู้ป่วย 4 ราย ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ (HAART) โดยมีค่า CD4 อยู่ในช่วง 0–130 เซล/ไมโครลิตร

4.1.3 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย (ตารางที่ 4.2)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบชัดเจน คือปวดศีรษะ 27 ราย (ร้อยละ 97) ไข้ 23 ราย (ร้อยละ 82) และคอแข็ง 21 ราย (ร้อยละ 75)

4.1.4 ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมอง (ตารางที่ 4.3)

ผู้ป่วย 5 ราย ได้ตรวจ cryptococcal antigen titier โดยผู้ป่วย 1 ราย มีค่า 1:256 ผู้ป่วย 2 ราย มีค่า 1:512 ผู้ป่วย 1 ราย มีค่า 1:1,024 และผู้ป่วย 1 ราย มีค่า 1: 2,048

4.1.5 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 4.4)

ผลตรวจก่อนการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีผลบวกของ cryptococcal antigen ในน้ำเลือด ผลการทำงานของไต ระบบเลือดและตับมีความผิดปกติเพียงเล็กน้อยและไม่พบความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

4.2 ผลการศึกษาด้านความเป็นพิษต่อไต

4.2.1 ผลต่อการทำงานของไต (ตารางที่ 4.7 และรูปที่ 4.3)

การทำงานของไตที่ลดลงซึ่งกำหนดโดยมีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าของค่าพื้นฐาน พบในผู้ป่วยกลุ่ม OD 2 ราย และผู้ป่วยกลุ่ม AD 5 ราย (p = 0.20) โดยพบว่าค่าครีเอตินินในระหว่างการศึกษาของกลุ่ม AD มีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในวันที่ 4 ของการรักษาเมื่อเทียบกับกลุ่ม OD คือ 0.43 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ 0.19 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (p =0.08) ตามลำดับ หลังจากนั้นค่าครีเอตินินในกลุ่ม AD ค่อนข้างคงที่ ส่วนกลุ่ม OD มีการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินินตลอดการศึกษาแต่เพิ่มไม่มาก การให้โปแตสเซียมและแมกนีเซียมชดเชยในระหว่างการศึกษาไม่มีผลต่อการทำงานของไตที่ 2 สัปดาห์ (p = 0.83)

4.2.2 ผลต่อระดับเกลือแร่ (ตารางที่ 4.7-4.8 และรูปที่ 4.4-4.5)

ระดับโปแตสเซียมที่ลดลงพบบ่อยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยพบร้อยละ 87 ในผู้ป่วยกลุ่ม OD และร้อยละ 85 ในผู้ป่วยกลุ่ม AD (p = 1.00) แต่พบว่ามีการให้โปแตสเซียมชดเชยในกลุ่ม OD มากกว่ากลุ่ม AD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.02) คือ 463 mEq และ 178 mEq ตามลำดับ ระดับแมกนีเซียมที่ลดลงก็พบบ่อยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยพบร้อยละ 67 ในผู้ป่วยกลุ่ม OD และร้อยละ 69 ในผู้ป่วยกลุ่ม AD (p = 1.00) อย่างไรก็ตามการลดลงของเกลือแร่ทั้งสองชนิดไม่รุนแรงคือส่วนใหญ่อยู่ในเกรด 1–2

4.3 ผลการรักษาทางคลินิกและทางด้านเชื้อรา

4.3.1 ผลการตอบสนองทางคลินิกที่ 2 สัปดาห์ (ตารางที่ 4.5 และรูปที่ 4.2)

ผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 80) ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 77) ในกลุ่ม ADตอบสนองต่อการรักษา (p = 1.00) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองที่ 2 สัปดาห์ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 เซนติเมตรน้ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p =0.02) หลังครบการศึกษาผู้ป่วย 1 ราย ยังอยู่รักษาตัวต่อในโรงพยาบาลเนื่องจากมีการติดเชื้อวัณโรคและต้องใส่ท่อช่วยหายใจ โดยยังได้รับการรักษาต่อด้วยยาแอมโฟเทอริซินบี ผู้ป่วย 3 ราย ได้รับการรักษาต่อด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีแบบผู้ป่วยนอกเนื่องจากมีประวัติเคยได้รับยา fluconazole มาก่อน และผู้ป่วย 18 ราย ได้รับการรักษาต่อด้วยยา fluconazole

ผู้ป่วยกลุ่มละ 3 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (ตารางที่ 4.10) และยังมีอาการแสดงของความดันสมองสูงร่วมกับยังพบเชื้อคริปโตคอคคัสจากการเพาะเชื้อ โดยผู้ป่วย 5 ราย อยู่รับการรักษาต่อด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีและการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองเป็นระยะ และผู้ป่วย 3 ราย ตอบสนองต่อการรักษา ส่วนผู้ป่วยอีก 1 ราย ปฏิเสธการรักษาต่อในโรงพยาบาล

เมื่อติดตามอาการปวดศีรษะด้วยการบันทึกความปวดโดยวิธี visual analogue scale (VAS) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คือร้อยละ 78 จะมีอาการปวดศีรษะสอดคล้องกับผลตรวจวิธี VAS (คำนวณจากข้อมูลที่มีให้เปรียบเทียบร้อยละ 69)

4.3.2 ผลการตอบสนองทางด้านเชื้อราที่ 2 สัปดาห์ (ตารางที่ 4.6 และ 4.11)

ผู้ป่วย 3 ราย ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม AD มีน้ำไขสันหลังสมองปราศจากเชื้อ (p = 0.30) ผู้ป่วย 8 ราย ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 5 ราย ในกลุ่ม AD มีผลย้อม india ink จากพบเชื้อคริปโตคอคคัสเป็นไม่พบเชื้อ (p = 0.70) ผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 2 ราย ในกลุ่ม AD มีผลตรวจ cryptococcal antigen จากบวกเป็นลบ (p =0.57)

4.3.3 ผลการติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา (ตารางที่ 4.9 และ 4.12)

ผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 60) ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 92) ในกลุ่ม AD รับการรักษาครบตามการศึกษาและสามารถติดตามอาการในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา โดยพบว่าผู้ป่วย 5 ราย ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 4 ราย ในกลุ่ม AD ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการส่งตัวรักษาต่อในโรงพยาบาลตามสิทธิการรักษาและผู้ป่วย 8 ราย ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีและการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองเป็นระยะหรือการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง โดยพบว่ามีผู้ป่วยเพียง 3 ราย ที่มีอาการดีขึ้น ผู้ป่วย 1 ราย อาการไม่ดีขึ้นและผู้ป่วย 4 ราย เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

4.3.4 ผลการดูแลรักษาเรื่องความดันสมองสูง

การควบคุมความดันสมองสูงใช้วิธีเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองปริมาณมากเป็นระยะ ผู้ป่วยที่มีความดันสมองสูงมากจะได้รับการเจาะหลังตั้งแต่ 1–3 ครั้ง/วัน และในรายที่ยังไม่สามารถควบคุมความดันสมองได้จะมีการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง โดยผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม OD ได้รับการใส่ lumbar drain ในระหว่างการศึกษา เมื่อครบการศึกษาที่ 2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 6 ราย ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษามีปัญหาความดันสมองสูงร่วมด้วย

ในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา ผู้ป่วย 9 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและทุกรายมีปัญหาความดันสมองสูง (ผู้ป่วย 2 ราย เป็นผู้ป่วยซึ่งมีปัญหาความดันสมองสูงหลังครบการศึกษาที่ 2 สัปดาห์) ผู้ป่วย 4 ราย มีอาการตามัวหรือการได้ยินลดลงร่วมด้วย และผู้ป่วย 5 ราย ได้รับการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง (ตารางที่ 4.12) หลังได้รับการรักษาซ้ำพบว่าผู้ป่วย 5 ราย ซึ่ง 4 ราย ได้รับการใส่สายระบายแบบต่อเนื่องยังมีความดันสมองสูงอยู่ และผู้ป่วย 4 ราย ซึ่ง 3 ราย ได้รับการใส่สายระบายแบบต่อเนื่องเสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

เมื่อศึกษาดูความสัมพันธ์ของอาการปวดศีรษะกับความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองที่สูง พบว่าสอดคล้องกันเพียงร้อยละ 51 (คำนวณจากข้อมูลที่มีให้เปรียบเทียบร้อยละ 42) โดยข้อมูลที่ไม่สอดคล้องกันพบว่าผู้ป่วย 22 ราย มีอาการปวดศีรษะอย่างน้อย 1 ครั้ง แต่วัดความดันเปิดไม่สูงและผู้ป่วย 9 ราย ไม่มีอาการปวดศีรษะแต่วัดความดันเปิดได้สูงอย่างน้อย 1 ครั้ง

4.3.5 ผลตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในผู้ป่วยที่เสียชีวิต (รูปที่ 4.10–4.13)

ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมดเสียชีวิต 6 ราย ผู้ป่วย 4 ราย เสียชีวิตในช่วง 3 เดือนหลังการศึกษา ผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตในระหว่างการศึกษาและผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตหลังการศึกษา 3 เดือน โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองติดตามอาการในช่วงที่อาการแย่ลง ผลตรวจก่อนการศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติและผลตรวจติดตามอาการพบว่าส่วนใหญ่จะมี prominent posterior fossa meningitis ร่วมกับ tight posterior fossa พบลักษณะของ gelatinous pseudocyst ซึ่งเห็นเป็น small hypodense lesion กระจายอยู่ทั่วไป ผู้ป่วย 2 รายมี hydrocephalus โดยพบว่ามีการอุดตันของ cerebral aqueduct ผู้ป่วย 1 ราย พบลักษณะของ cryptococcoma และผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างการศึกษาพบ diffused brain edema และพบว่าอาจจะมี tonsillar herniation ร่วมด้วย

4.3.6 ผลการศึกษาความไวของเชื้อคริปโตคอคคัสในหลอดทดลอง

มีการส่งตรวจความไวของเชื้อคริปโตคอคคัสในผู้ป่วยทั้งหมด 7 ราย ด้วยวิธี E-test ผู้ป่วย 5 ราย มีประวัติเคยได้รับยา fluconazole มาก่อน ผลตรวจความไวของเชื้อต่อยา fluconazole พบว่าผู้ป่วย 5 ราย มีค่า MIC มากกว่า 256 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยผู้ป่วย 4 ราย มีประวัติได้ยา fluconazole มาก่อนและผู้ป่วยอีก 1 ราย ปฏิเสธประวัติได้ยา fluconazole มาก่อน ผู้ป่วย 1 ราย มีค่า MIC 48 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (มีประวัติได้ยา fluconazole มาก่อน) และผู้ป่วยอีก 1 ราย มีค่า MIC 12 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ผลตรวจความไวของเชื้อต่อยาแอมโฟเทอริซินบีพบว่าผู้ป่วย 6 ราย มีค่า MIC อยู่ในช่วง 0.125–0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และผู้ป่วย 1 ราย มีค่า MIC 1.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หลังการศึกษาที่ 2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 6 ราย ได้รับการรักษาต่อด้วยยาแอมโฟเทอริซินบี และผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการรักษาต่อด้วยยา fluconazole (ผู้ป่วยรายนี้มีค่า MIC ต่อยา fluconazole มากกว่า 256 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งรายงานผลหลังจากผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลแล้ว) เมื่อติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 4 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (ผู้ป่วย 1 ราย ได้รับยา fluconazole) ผู้ป่วย 2 ราย ตอบสนองต่อการรักษา และผู้ป่วย 1 ราย ขาดการติดตามอาการ

4.3.7 ผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับยา fluconazole มาก่อน (ตารางที่ 4.13)

ผู้ป่วย 10 ราย มีประวัติเคยได้รับยา fluconazole มาก่อน โดยหลังการศึกษาที่ 2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 6 ราย ได้รับการรักษาต่อด้วยยาแอมโฟเทอริซินบี และผู้ป่วย 4 ราย ได้รับการรักษาต่อด้วยยา fluconazole เมื่อติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 3 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบี และผู้ป่วย 2 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา fluconazole

4.3.8 ผลการรักษาผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส

ผู้ป่วย 3 ราย มีประวัติเคยเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบมาก่อน โดยพบว่าผู้ป่วย 2 ราย รักษาไม่ต่อเนื่อง และผู้ป่วย 1 ราย มีอาการแย่ลงในขณะรักษาอยู่ หลังครบการศึกษาที่ 2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 2 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

4.3.9 ผลการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ (HAART) ร่วมด้วย

ผู้ป่วย 4 ราย ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ก่อนการศึกษา โดยทั้ง 4 ราย ตอบสนองต่อการรักษาที่ 2 สัปดาห์ และเมื่อติดตามอาการในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 2 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือมีอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบใหม่และเพาะเชื้อพบเชื้อคริปโตคอคคัส

ในผู้ป่วย 1 ราย ส่วนผู้ป่วยอีก 1 ราย ไม่พบเชื้อคริปโตคอคคัสแต่ผู้ป่วยรายนี้เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ผู้ป่วย 1 ราย ตอบสนองต่อการรักษา และผู้ป่วย 1 ราย ขาดการติดตามอาการ

ในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษามีผู้ป่วย 4 ราย ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ ผู้ป่วย 3 ราย ได้รับยา GPOvir หลังการศึกษา 4, 7 และ 11 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ 4 สัปดาห์ มีอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบใหม่แต่เพาะเชื้อไม่พบเชื้อคริปโตคอคคัส และผู้ป่วย 1 ราย ไปรับยาที่โรงพยาบาลใกล้บ้านและไม่ได้มาติดตามอาการต่อ

4.4 ผลการศึกษาด้านผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ผลต่อระบบเลือดและการทำงานของตับ

4.4.1 ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา (ตารางที่ 4.7-4.8 และรูปที่ 4.6 – 4.9)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่มจะมีผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา โดยอาการไข้จะพบในผู้ป่วยทุกราย อาการส่วนใหญ่จะเกิดในวันแรกๆของการได้ยาและเกิดไม่รุนแรงคืออยู่ในเกรด 1-2

4.4.2 ผลต่อระบบเลือด (ตารางที่ 4.7-4.8)

ภาวะซีดพบในผู้ป่วยเกือบทุกราย คือร้อยละ 93 ในกลุ่ม OD และร้อยละ 92 ในกลุ่ม AD โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม OD มีภาวะซีดรุนแรงในเกรด 3-4 มากกว่ากลุ่ม AD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) คือ 11 ราย และ 3 ราย ตามลำดับ และมีการให้เลือดชดเชยร้อยละ 50 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

4.4.3 ผลต่อการทำงานของตับ (ตารางที่ 4.7-4.8)

การทำงานของตับมีการเปลี่ยนแปลงร้อยละ 27 ในกลุ่ม OD และร้อยละ 54 ในกลุ่ม AD ($p = 0.25$) โดยส่วนใหญ่การเปลี่ยนแปลงไม่รุนแรงคืออยู่ในเกรด 1–2 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยก่อนการศึกษา

ลักษณะผู้ป่วย	กลุ่ม OD (15 ราย)	กลุ่ม AD (13 ราย)
เพศ (ชาย:หญิง)	8 : 7	8:5
อายุเฉลี่ย (ปี)	34.1	34.8
ภูมิลำเนากรุงเทพฯ (%)	5 (33)	3 (23)
อาชีพรับจ้าง (%)	9 (60)	6 (46)
น้ำหนักเฉลี่ย (กก.)	45.9	52.2
ขนาดยาแอมโฟเทอริซินบี (มก./กก./วัน)		
ค่าเฉลี่ย±SD	1.11±0.14	1.00±0.20
ช่วง	0.91–1.39	0.81–1.32
ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล (วัน)	19	22
โรคติดเชื้อฉวยโอกาสในอดีต		
เชื้อราในช่องปาก (%)	7/14 (50)	6/13 (46)
งูสวัด (%)	6/14 (43)	7/13 (54)
วัณโรค (%)	8/14 (57)	4/13 (31)
P.jirovecii pneumonia (%)	2/14 (14)	2/13 (15)
เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส (%)	2/14 (14)	1/13 (8)
โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่กำลังเป็นอยู่		
วัณโรค (%)	5 (33)	1 (8)
Penicillosis (%)	0	1 (8)
P.jirovecii pneumonia (%)	1 (7)	0
ประวัติได้รับยาฆ่าเชื้อราในอดีต		
Fluconazole (%)	4 (27)	6 (46)
Itraconazole (%)	0	1 (8)
ยาต้านไวรัสเอดส์ที่ได้รับก่อนเข้าการศึกษา		
d4T/3TC/EFV	1	1
d4T/3TC/NVP (GPOvir)	0	2
จำนวนเซล CD4		
100-199 เซล/มม^3	2/4	1/5
< 100 เซล/มม^3	2/4	4/5

ตารางที่ 4.2 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย

อาการและอาการแสดง	กลุ่ม OD (15 ราย)	กลุ่ม AD (13 ราย)
ปวดศีรษะ (%)	14 (93)	13 (100)
ระยะเวลาปวดศีรษะ (วัน) [a]		
ค่าเฉลี่ย±SD	18±18	130±10
ช่วง	3-60	1-30
ไข้ (%)	14 (93)	9 (69)
ความรู้สึกตัวปกติ (%)	15 (100)	13 (100)
ชัก (%)	1 (7)	0
น้ำหนักลด	11/13	6/11
ตับโต (%)	5 (33)	2 (15)
ม้ามโต (%)	1 (7)	2 (15)
คอแข็ง (%)	13 (87)	8 (62)
จอประสาทตาบวม (%)	1 (7)	1 (8)
ผลเพาะเชื้อนอกระบบประสาท [b]		
เลือด	3	5
ปอด	0	1
เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองผิดปกติ (คน)	0/14	0/9

หมายเหตุ a : ผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม AD ไม่มีข้อมูล

b : ไม่ได้ตรวจในผู้ป่วยทุกราย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.3 ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองก่อนการศึกษา

ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมอง ก่อนการศึกษา	**กลุ่ม OD (15 ราย)**	**กลุ่ม AD (13 ราย)**
ย้อม india ink พบเชื้อคริปโตคอคคัส (%)	14 (93)	12 (92)
ผลบวกของ cryptococcal antigen (%)	15 (100)	13 (100)
เพาะเชื้อพบเชื้อคริปโตคอคคัส (%)	10/13 (77)	12/12 (100)
ความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมอง (ซม.น้ำ)		
ค่าเฉลี่ย±SD	21±7	26±9
ช่วง	12-30	12-47
จำนวนผู้ป่วยที่มีความดันมากกว่า 20 (%)	7 (47)	9 (70)
กลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง (มก./ดล.)		
ค่าเฉลี่ย±SD	38±22	37±20
ช่วง	2-71	8–60
จำนวนผู้ป่วยที่มีสัดส่วนกลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3 (%)	7 (47)	5 (39)
โปรตีนในน้ำไขสันหลังสมอง (มก./ดล.) [a]		
ค่าเฉลี่ย±SD	82±42	63±24
ช่วง	25-158	19-101
จำนวนผู้ป่วยที่มีโปรตีนมากกว่า 40 (%)	11/14 (79)	10/12 (83)
เม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังสมอง (เซล/ซม.^{3}) [b]		
ค่าเฉลี่ย±SD	29±38	25±33
ช่วง	0-125	0-100
จำนวนผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 20 (%)	8/15 (53)	7/12 (58)

หมายเหตุ a : ผู้ป่วย 1 ราย จากทั้งสองกลุ่มไม่มีข้อมูล

B : ผู้ป่วย 1 ราย จากกลุ่ม AD ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 4.4 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการศึกษา

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการศึกษา	กลุ่ม OD (15 ราย)	กลุ่ม AD (13 ราย)
ฮีโมโกลบิน (กรัม/ดล.)	10.1	11.5
เม็ดเลือดขาว (เซล/ซม.^{3})	6,371	5,730
จำนวนนิวโทรฟิล (เซล/ซม.^{3})	4,784	4,242
เกล็ดเลือด (เซล/ซม.^{3})	304,400	254,230
ครีเอตินิน (มก./ดล.)	0.67	0.65
โซเดียม (mEq/L)	133.3	133.2
โปแตสเซียม (mEq/L)	3.7	4.0
ไบคาร์บอเนต (mEq/L)	21.5	22.2
SGOT (U/L)	32.0	41.2
SGPT (U/L)	21.9	44.5
Alkaline phosphatase (U/L)	102.7	117.9
Total bilirubin (mg/dL)	0.62	0.50
Direct bilirubin (md/dL)	0.15	0.16
แอลบูมิน (กรัม/ดล.) [a]	3.31	3.83
กลูโคส (มก./ดล.)	115	103

หมายเหตุ a : ผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม AD ไม่มีข้อมูล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.5 ผลการศึกษาที่ 2 สัปดาห์

ผลการศึกษาที่ 2 สัปดาห์	กลุ่ม OD (15 ราย)	กลุ่ม AD (13 ราย)
ตอบสนองทางคลินิก (%)	12 (80)	10 (77)
จำนวนครั้งที่เจาะหลัง		
ค่าเฉลี่ย±SD	5±4	5±3
ช่วง	2-14	1-10
ความแตกต่างของความดันเปิดวันที่ 14 และวันที่ 1		
ลดลงอย่างน้อย 5 ซม.น้ำ	6/11	6/12
เปลี่ยนแปลงน้อยกว่า 5 ซม.น้ำ	3/11	5/12
เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 5 ซม.น้ำ	2/11	1/12
ความแตกต่างของสัดส่วนกลูโคสในน้ำไขสันหลัง สมอง/เลือดที่น้อยกว่า 1/3 ของวันที่ 14 และวันที่ 1		
ดีขึ้น	3/13	0/7
ไม่เปลี่ยนแปลง	10/13	3/7
แย่ลง	0/13	4/7
ให้เลือดชดเชย		
จำนวนผู้ป่วย (%)	8 (53)	6 (46)
จำนวนยูนิตเลือด		
ค่าเฉลี่ย±SD	1.1±1.2	0.9±1.2
ช่วง	1-3	1-4
ให้โปแตสเซียมชดเชย		
จำนวนผู้ป่วย (%)	14 (93)	11 (85)
ค่าเฉลี่ย±SD (mEq)	463±368	178±205
ช่วง (mEq/L)	120-1,360	40-320
จำนวนผู้ป่วยที่ให้แมกนีเซียมชดเชย (%)	5 (33)	4 (31)

ตารางที่ 4.6 ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองหลังครบการศึกษา

ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมอง หลังครบการศึกษา	**กลุ่ม OD (15 ราย)**	**กลุ่ม AD (13 ราย)**
ย้อม india ink พบเชื้อคริปโตคอคคัส (%)	7/15 (47)	6/12 (50)
ผลบวกของ cryptococcal antigen (%)	14/15 (93)	10/12 (83)
เพาะเชื้อพบเชื้อคริปโตคอคคัส (%)	6/12 (50)	9/10 (90)
ความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมอง (ซม.น้ำ) [a]		
ค่าเฉลี่ย±SD	18±11.1	18±6.9
ช่วง	11-45	7-28
จำนวนผู้ป่วยที่มีความดันมากกว่า 20 (%)	3/11 (27)	4/12 (33)
จำนวนผู้ป่วยที่มีสัดส่วนกลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3 (%)	3/13 (23)	6/7 (86)
จำนวนผู้ป่วยที่มีโปรตีนมากกว่า 40 มก./ดล. (%)	12/14 (86)	11/12 (92)
จำนวนผู้ป่วยที่น้ำไขสันหลังสมองปราศจากเชื้อ (%)	3/9 (33)	1/10 (10)

หมายเหตุ a :ผู้ป่วย 4 ราย จากกลุ่ม OD และผู้ป่วย 1 ราย จากกลุ่ม AD ไม่มีข้อมูล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.7 ผลต่อการทำงานของไต ผลต่อระบบต่างๆและผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาในระหว่างการศึกษา

ผลต่อระบบต่าง ๆและผลข้างเคียง ในระหว่างการศึกษา	**กลุ่ม OD (15 ราย)**	**กลุ่ม AD (13 ราย)**
ค่าเฉลี่ยครีเอตินิน±SD (มก./ดล.) [a]	1.06±0.42	1.15±0.33
จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยครีเอตินิน		
มากกว่า 0.5 เท่าของค่าพื้นฐาน (%)	15 (100)	13 (100)
มากกว่า 1.0 เท่าของค่าพื้นฐาน (%)	13 (87)	13 (100)
มากกว่า 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน (%)	8 (53)	9 (69)
มากกว่า 2.0 เท่าของค่าพื้นฐาน (%)	2 (13)	5 (39)
มากกว่า 3.0 เท่าของค่าพื้นฐาน (%)	1 (7)	1 (8)
จำนวนผู้ป่วยที่มีผลตรวจผิดปกติ [b]		
ฮีโมโกลบิน (%)	14 (93)	12 (92)
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (%)	6 (40)	1 (8)
เกล็ดเลือด (%)	4 (27)	1 (8)
โปแตสเซียม (%)	13 (87)	11 (85)
แมกนีเซียม (%)	10 (67)	9 (69)
SGPT (%)	4 (27)	7 (54)
จำนวนผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาอย่างน้อย 1 ครั้ง [b]		
อาการไข้ (%)	15 (100)	13 (100)
อาการสั่น (%)	10 (67)	11 (85)
อาการคลื่นไส้ (%)	11 (73)	10 (77)
อาการอาเจียน (%)	12 (80)	10 (77)

หมายเหตุ a : ค่าเฉลี่ยจากการตรวจติดตามสี่ครั้ง โดยผู้ป่วย 1 ราย จากกลุ่ม OD และผู้ป่วย 3 ราย จากกลุ่ม AD มีข้อมูลไม่ครบทุกครั้ง

b : ประเมินตาม ACTG grading of clinical and laboratory toxicities

ตารางที่ 4.8 ความเป็นพิษต่อระบบต่างๆและผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบี ในระหว่างการศึกษา แบ่งตามระดับความรุนแรงโดยใช้เกณฑ์ ACTG grading of clinical and laboratory toxicities

ความเป็นพิษและผลข้างเคียง [a]	**กลุ่ม OD (15 ราย)**				**กลุ่ม AD (13 ราย)**			
	เกรด 1	2	3	4	**เกรด** 1	2	3	4
ความเป็นพิษ								
ฮีโมโกลบิน	0	3	8	3	3	6	2	1
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล	5	1	0	0	1	0	0	0
เกล็ดเลือด	2	1	1	0	0	1	0	0
โปแตสเซียม	5	6	2	0	7	3	1	0
แมกนีเซียม	5	5	0	0	5	3	1	0
SGPT	4	0	0	0	4	2	1	0
ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา								
อาการไข้	4	7	4	0	1	6	4	2
อาการคลื่นไส้	1	7	0	3	2	3	1	2
อาการอาเจียน	0	10	0	0	5	3	1	1

หมายเหตุ a : แสดงเฉพาะผู้ป่วยที่มีผลผิดปกติและแสดงระดับความรุนแรงสูงสุดในผู้ป่วยแต่ละราย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.9 ผลการติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา

ผลการติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา [a]	**กลุ่ม OD (15 ราย)**	**กลุ่ม AD (13 ราย)**
ยาฆ่าเชื้อราหลังครบการศึกษา		
Fluconazole (%)	12 (80)	6 (46)
แอมโฟเทอริซินบี (%)	3 (20)	7 (54)
จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรรักษา (%)	5/9 (56)	4/12 (33)
มีอาการแสดงของความดันสมองสูง	5/5	4/4
เพาะเชื้อพบเชื้อคริปโตคอคคัส (%)	2/5 (40)	3/4 (75)
ใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง [b, c]	3/4	2/4
สถานะภาพ		
ตอบสนองต่อการรักษา	4	8
ไม่ตอบสนองต่อการรักษา	5	4
เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโต	1	3
คอคคัส	2	0
ส่งต่อการรักษา	4	1
ขาดการติดตามอาการ		

หมายเหตุ a : สามารถติดตามอาการผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน ได้ 21 ราย

b : ใส่ lumbar drain 2 ราย ใส่ ventriculostomy 1 ราย ใส่ LP shunt 1 ราย และใส่ VP shunt 1 ราย

c : ผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม OD ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ส่งตัวรักษาต่อในโรงพยาบาลตามสิทธิการรักษาของผู้ป่วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.10 ข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกที่ 2 สัปดาห์

กลุ่ม	ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองวันที่ 1						ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองวันที่ 14				ผลการติดตาม ในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา
	ความดันเปิด (ซม.น้ำ)	เม็ดเลือดขาว (เซล/ซม.^{3})	กลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3	ย้อม India ink	cryptococcal antigen	ผลเพาะเชื้อ	ความดันเปิด (ซม.น้ำ)	ย้อม India ink	cryptococcal antigen	ผลเพาะเชื้อ	
OD	15	10	+	+	+	+	45	+	+	+	ส่งตัวรักษาต่อ
OD	28	0	-	+	+	+	33	+	+	+	ขาดการติดตาม
OD [a]	12	0	+	+	+	+	NA	-	+	NA	ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
AD	30	0	+	+	+	+	28	+	+	+	เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ
AD	47	0	-	+	+	+	14	+	+	+	เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ
AD	29	NA	+	+	+	+	26	+	+	+	ตอบสนองต่อการรักษา

หมายเหตุ a : ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาต่อหลังครบการศึกษา NA = ไม่มีข้อมูล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.11 ข้อมูลผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาทางด้านเชื้อราที่ 2 สัปดาห์

กลุ่ม	ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองวันที่ 1					ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองวันที่ 14				ผลการติดตามในช่วง 3 เดือนหลังการศึกษา
	ความดันเปิด (ซม.น้ำ)	เม็ดเลือดขาว (เซล/ซม.^{3})	กลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3	ย้อม India ink	cryptococcal antigen	ความดันเปิด (ซม.น้ำ)	กลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3	ย้อม India ink	cryptococcal antigen	
OD	18	80	-	+	+	10	-	+	+	ส่งตัวรักษาต่อ
OD	27	0	+	+	+	NA	-	-	+	ตอบสนองต่อการรักษา
OD	17	60	-	+	+	20	NA	-	+	ตอบสนองต่อการรักษา
AD	22	70	+	+	+	23	+	-	+	เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

หมายเหตุ NA = ไม่มีข้อมูล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.12 ข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา

กลุ่ม	ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองวันที่ 1 [a]				ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองวันที่ 14				ประวัติเคยได้ยา FCZ	ยาฆ่าเชื้อราหลังการศึกษา	การใส่สายระบาย	สถานะภาพหลังการรักษาซ้ำ
	ความดันเปิด (ซม.น้ำ)	เม็ดเลือดขาว (เซล/ซม.^{3})	กลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3	ผลเพาะเชื้อ	ความดันเปิด (ซม.น้ำ)	กลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3	ย้อม India ink	ผลเพาะเชื้อ				
OD [b]	20	25	+	+	21	-	+	+	+	FCZ	lumbar drain	ไม่ดีขึ้น
OD	16	40	+	+	11	+	-	+	-	FCZ	ventriculostomy	เสียชีวิต
OD [c]	12	0	+	+	NA	+	-	NA	-	FCZ	lumbar drain	ดีขึ้น
OD	30	0	-	-	13	-	-	NA	-	FCZ	-	ดีขึ้น
OD [b]	25	27	-	+	14	-	+	NA	-	FCZ	-	ส่งตัวรักษาต่อ
AD [b]	20	100	-	+	9	+	+	+	-	ABd	-	เสียชีวิต
AD [b, c]	47	0	-	+	14	NA	+	+	+	ABd	LP shunt	เสียชีวิต
AD	22	70	+	+	23	+	-	-	+	ABd	VP shunt	เสียชีวิต
AD	35	0	-	+	15	NA	-	NA	+	FCZ	-	ดีขึ้น

หมายเหตุ a : ผู้ป่วยทุกรายมีผลย้อม india ink พบเชื้อคริปโตคอคคัส b : มีอาการตามัวหรือการได้ยินลดลง c : ไม่ตอบสนองการรักษาทางคลินิกที่ 2 สัปดาห์

FCZ = fluconazole ABd = amphotericin B deoxycholate NA = ไม่มีข้อมูล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.13 ข้อมูลผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้ยา fluconazole มาก่อน

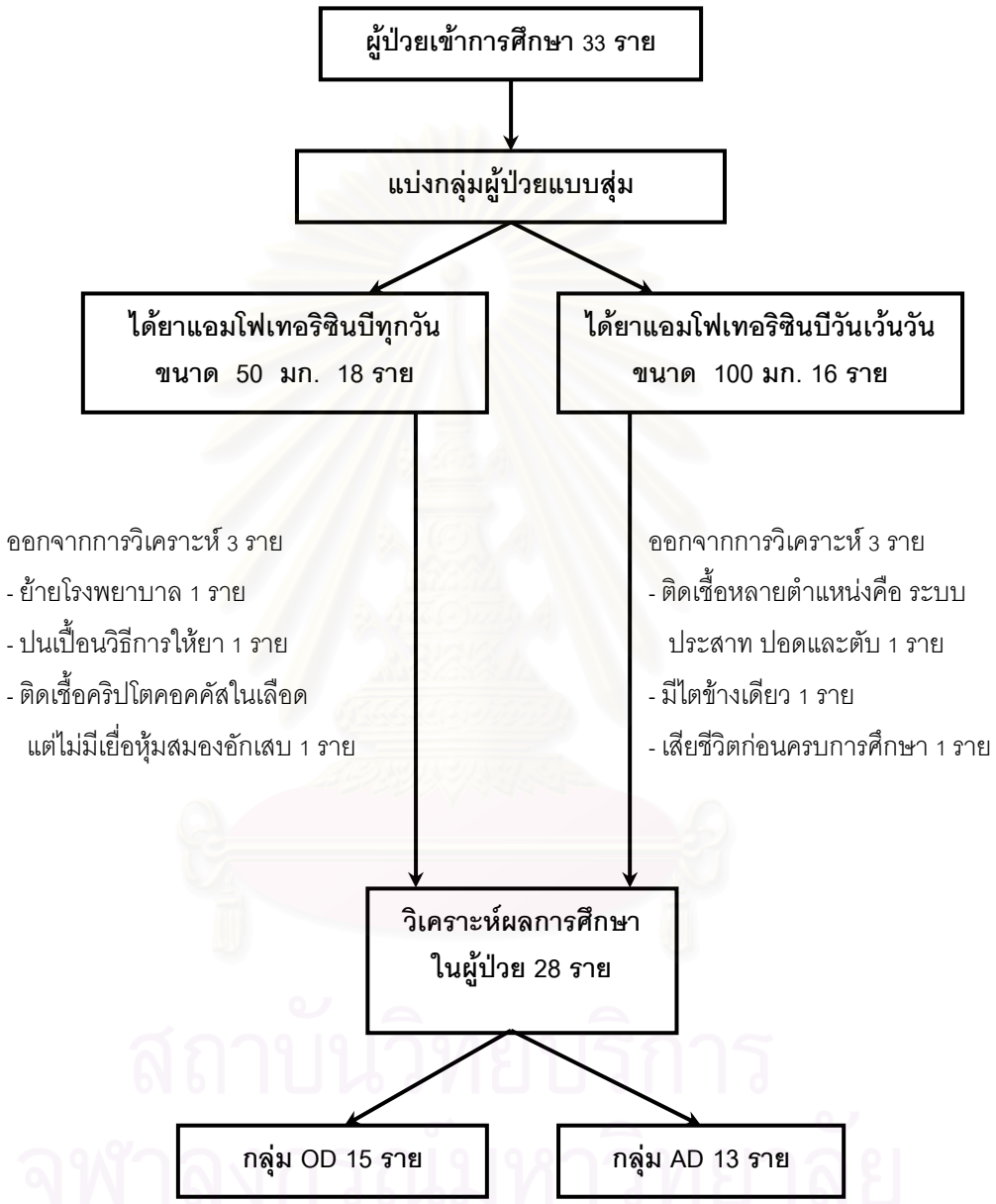
กลุ่ม	ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองวันที่ 1				ผลตรวจน้ำไขสันหลังสมองวันที่ 14					ยาฆ่าเชื้อรา หลังการศึกษา	ผลการติดตาม ในช่วง 3 เดือนหลังการศึกษา
	ความดันเปิด (ซม.น้ำ)	เม็ดเลือดขาว (เซล /ซม.^{3})	กลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3	ย้อม India ink	ผลเพาะเชื้อ	ความดันเปิด (ซม.น้ำ)	กลูโคสในน้ำไขสันหลังสมอง/เลือดน้อยกว่า 1/3	ย้อม India ink	ผลเพาะเชื้อ		
OD	20	25	+	+	+	21	-	+	+	FCZ	ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
OD	30	1	+	+	-	11	-	-	-	ABd	ตอบสนองต่อการรักษา
OD	13	125	-	-	-	NA	-	+	-	FCZ	ขาดการติดตาม
OD	14	0	-	+	NA	12	-	-	-	FCZ	ตอบสนองต่อการรักษา
AD [a]	20	100	-	+	+	9	+	+	+	ABd	เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ
AD	47	0	-	+	+	14	NA	+	+	ABd	เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ
AD [a]	16	8	-	+	+	15	+	-	+	ABd	ตอบสนองต่อการรักษา
AD [a]	22	70	+	+	+	23	+	-	-	ABd	เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ
AD [b]	29	na	+	+	+	26	NA	+	+	ABd	ตอบสนองต่อการรักษา
AD [a]	30	0	-	+	+	15	NA	-	NA	FCZ	ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

หมายเหตุ a : มีค่า MIC ต่อยา fluconazole มากกว่า 256 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร b : มีค่า MIC ต่อยา fluconazole 48 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

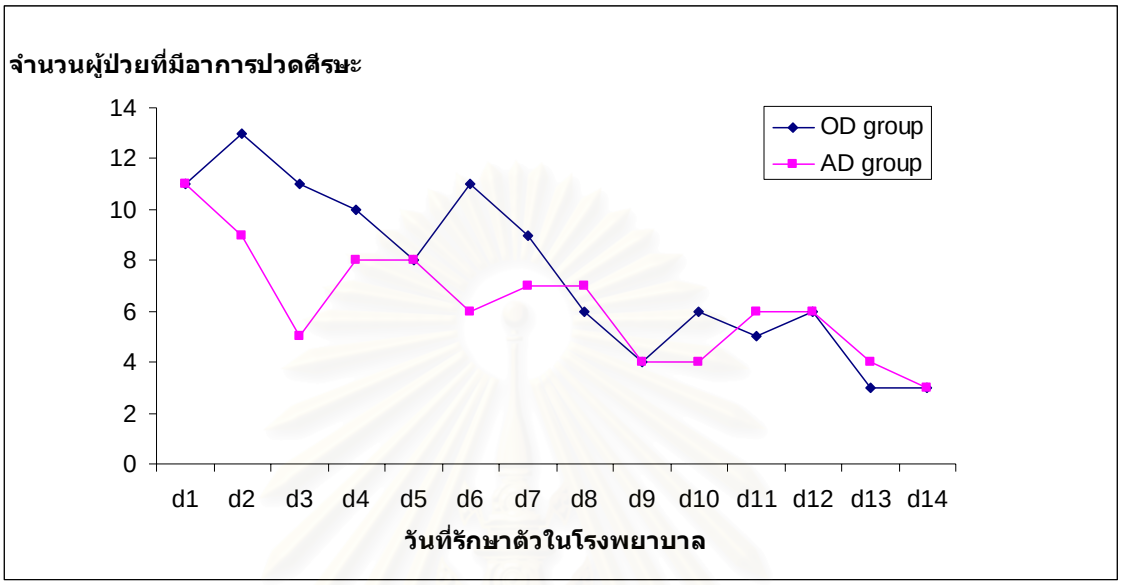
FCZ = fluconazole ABd = amphotericin B deoxycholate NA = ไม่มีข้อมูล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4.1 แผนภาพการนำผู้ป่วยเข้าการศึกษา



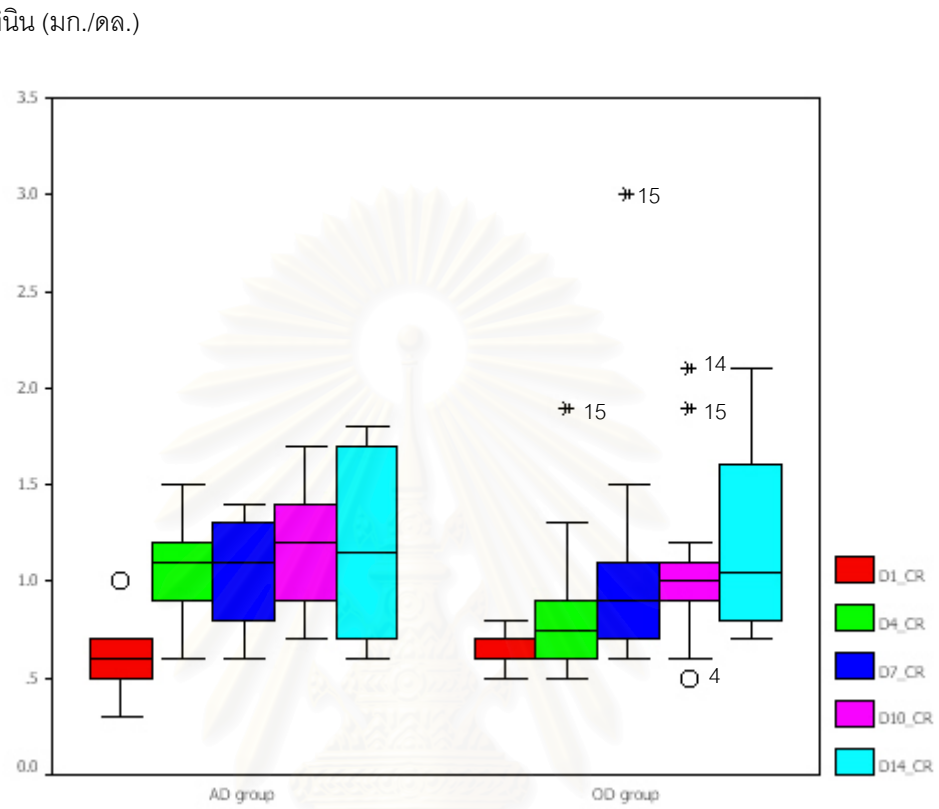
รูปที่ 4.2 อาการปวดศีรษะในระหว่างการศึกษา [a]



หมายเหตุ (a) คิดจากข้อมูลทั้งหมดที่มีคือร้อยละ 95

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4.3 ค่าครีเอตินินในระหว่างการศึกษา [a]



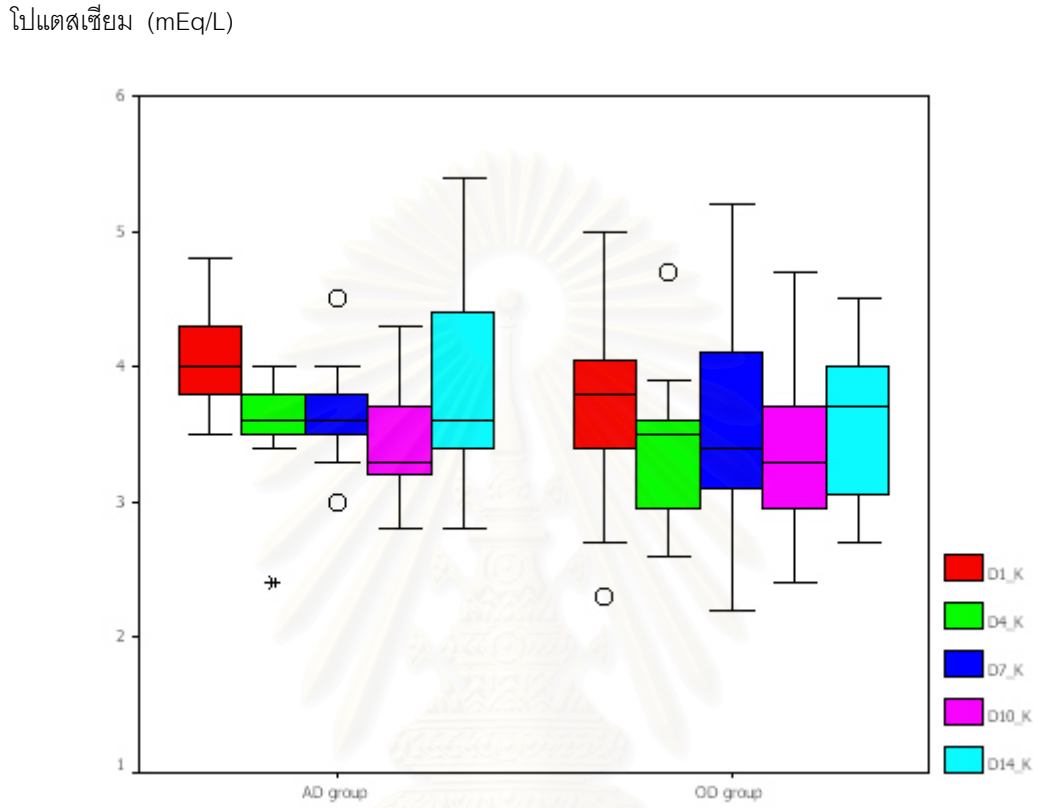
หมายเหตุ (a) แสดงข้อมูลของผู้ป่วย 14 ราย ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 10 ราย ในกลุ่ม AD เนื่องจากผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 3 ราย ในกลุ่ม AD มีข้อมูลไม่ครบทุกครั้ง

(1) O หมายถึงค่า outlying value และ # หมายถึงค่า extreme outlying value

(2) หมายเลขในรูปคือลำดับของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยลำดับที่ 4 ได้ยาขนาด 0.96 มก./กก. ผู้ป่วยลำดับที่ 14 ได้ยาขนาด 1.04 มก./กก. และผู้ป่วยลำดับที่ 15 ได้ยาขนาด 1.22 มก./กก.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

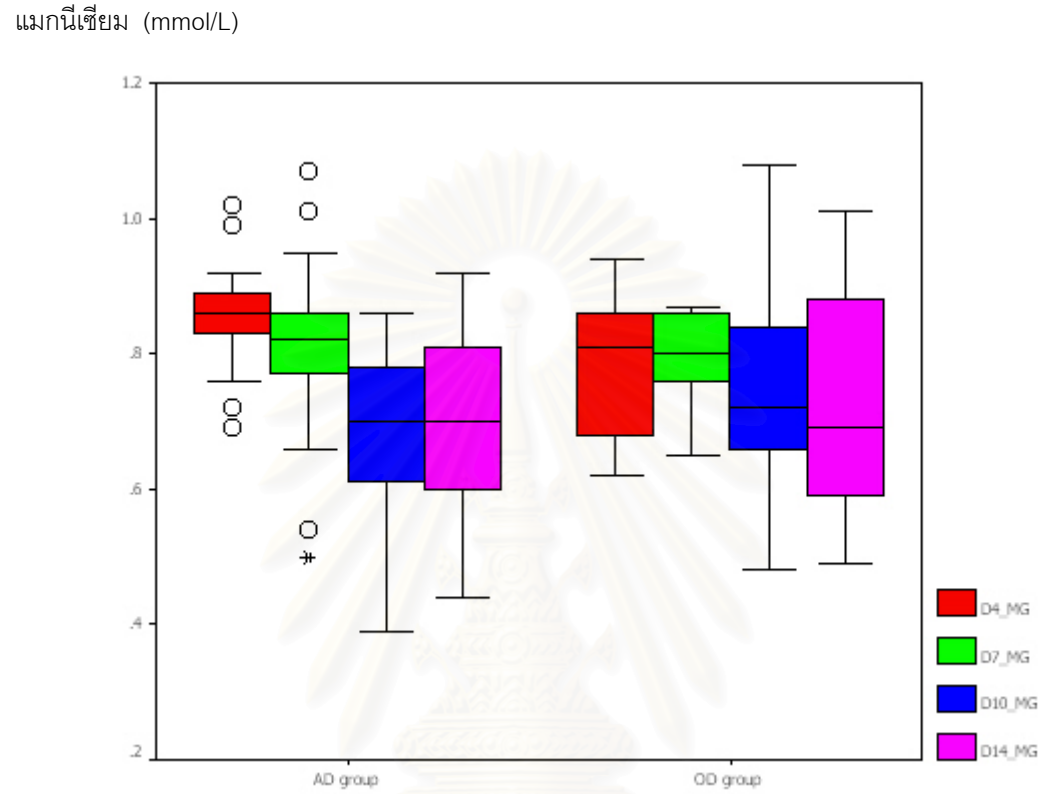
รูปที่ 4.4 ค่าโปแตสเซียมในระหว่างการศึกษา



หมายเหตุ (1) O หมายถึงค่า outlying value และ # หมายถึงค่า extreme outlying value

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4.5 ค่าแมกนีเซียมในระหว่างการศึกษา [a]

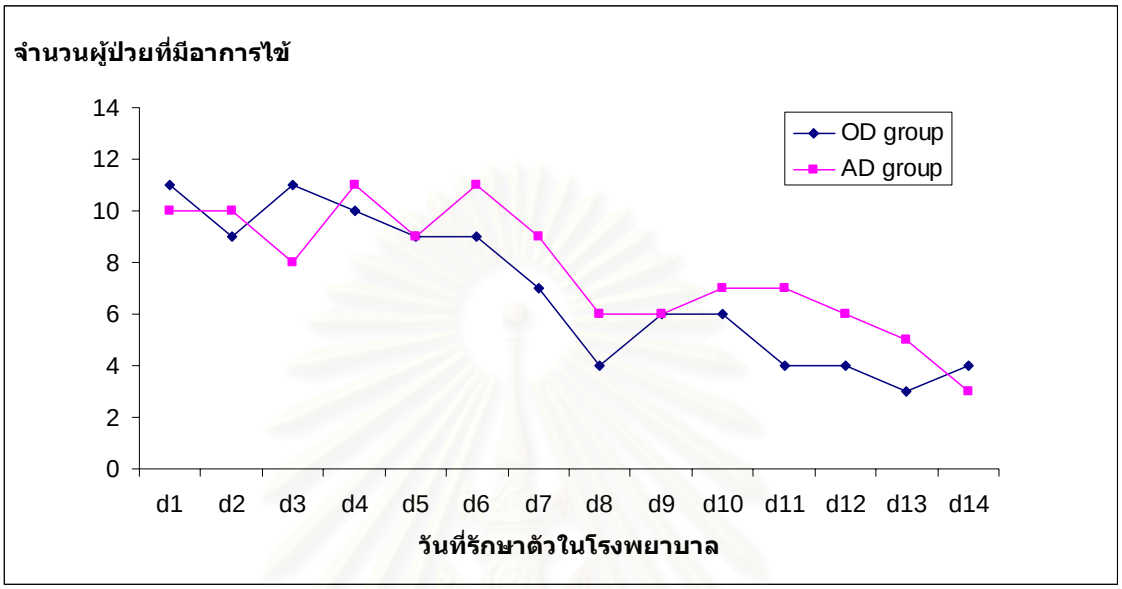


หมายเหตุ (a) แสดงข้อมูลของผู้ป่วย 14 ราย ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 13 ราย ในกลุ่ม AD เนื่องจากผู้ปวย 1 ราย ในกลุ่ม OD มีข้อมูลไม่ครบทุกครั้ง

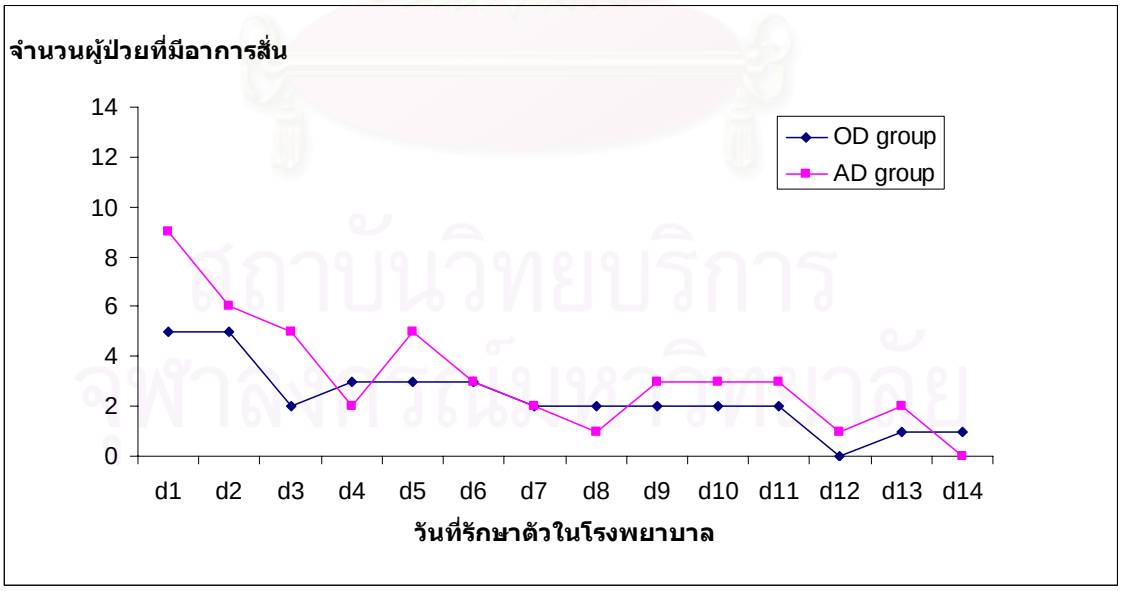
(1) O หมายถึงค่า outlying value และ # หมายถึงค่า extreme outlying value

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4.6 อาการไข้ในระหว่างการศึกษา

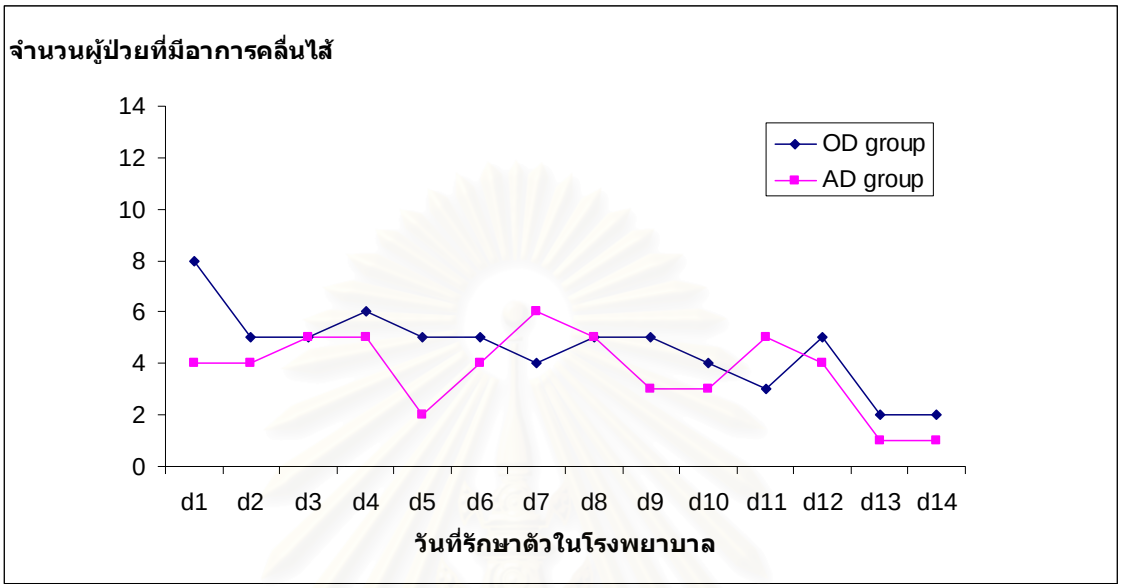


รูปที่ 4.7 อาการสั่นในระหว่างการศึกษา [a]



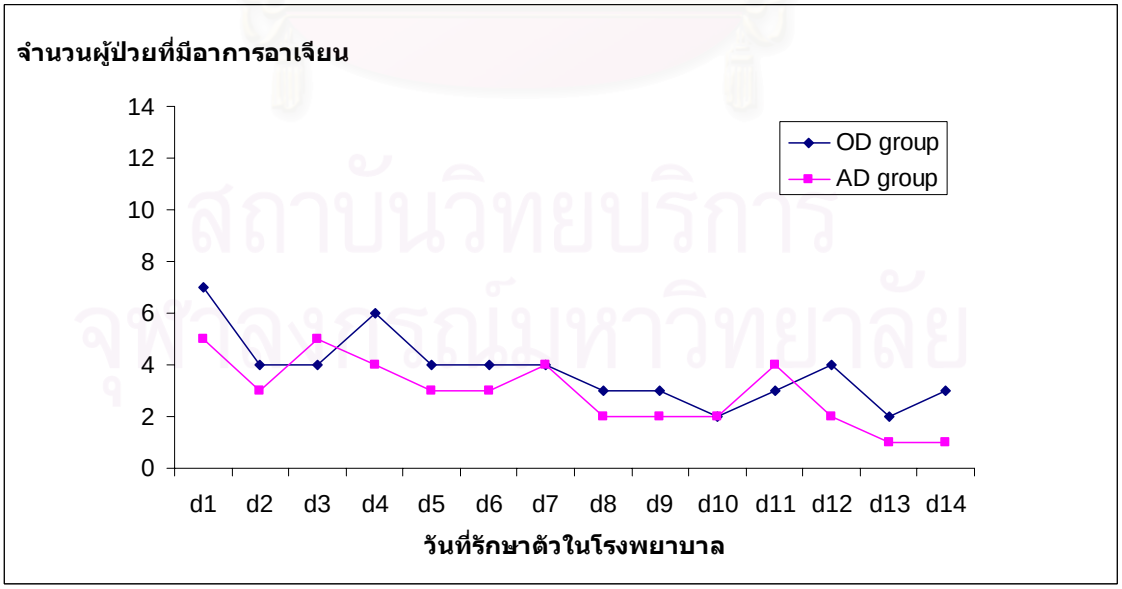
หมายเหตุ (a) คิดจากข้อมูลทั้งหมดที่มีคือร้อยละ 95

รูปที่ 4.8 อาการคลื่นไส้ในระหว่างการศึกษา [a]



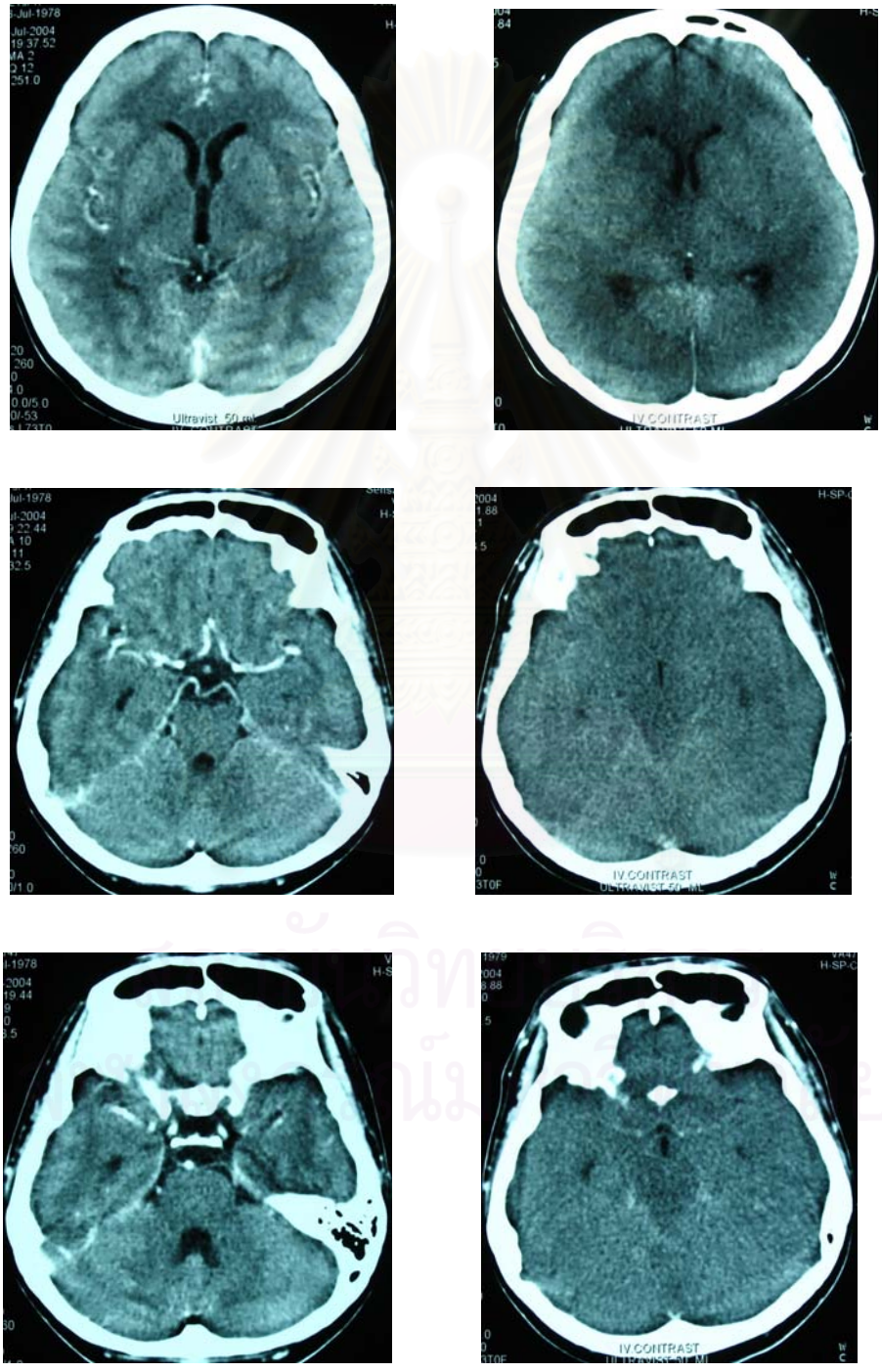
หมายเหตุ (a) คิดจากข้อมูลทั้งหมดที่มีคือร้อยล 94

รูปที่ 4.9 อาการอาเจียนในระหว่างการศึกษา [a]

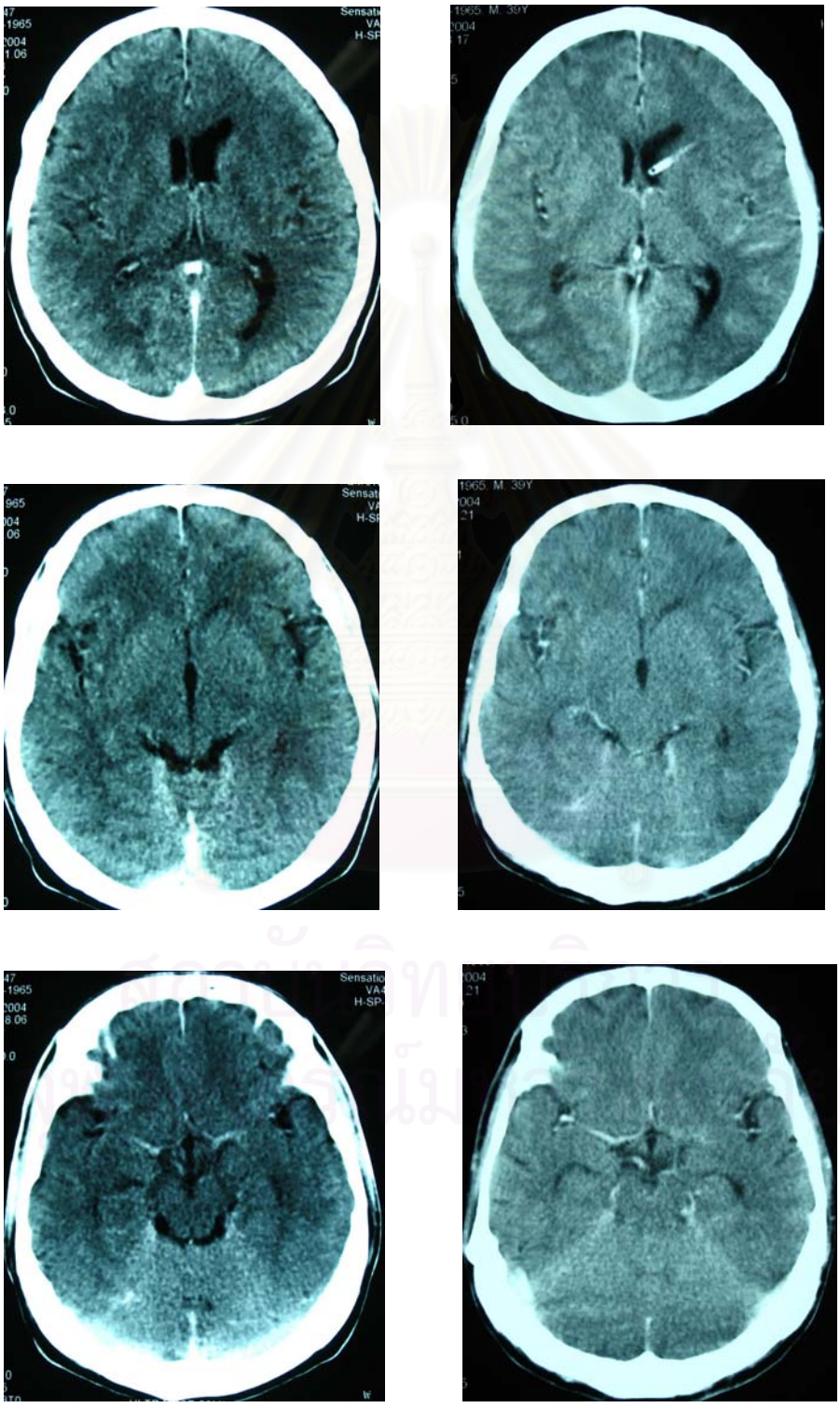


หมายเหตุ (a) คิดจากข้อมูลทั้งหมดที่มีคือร้อยละ 94

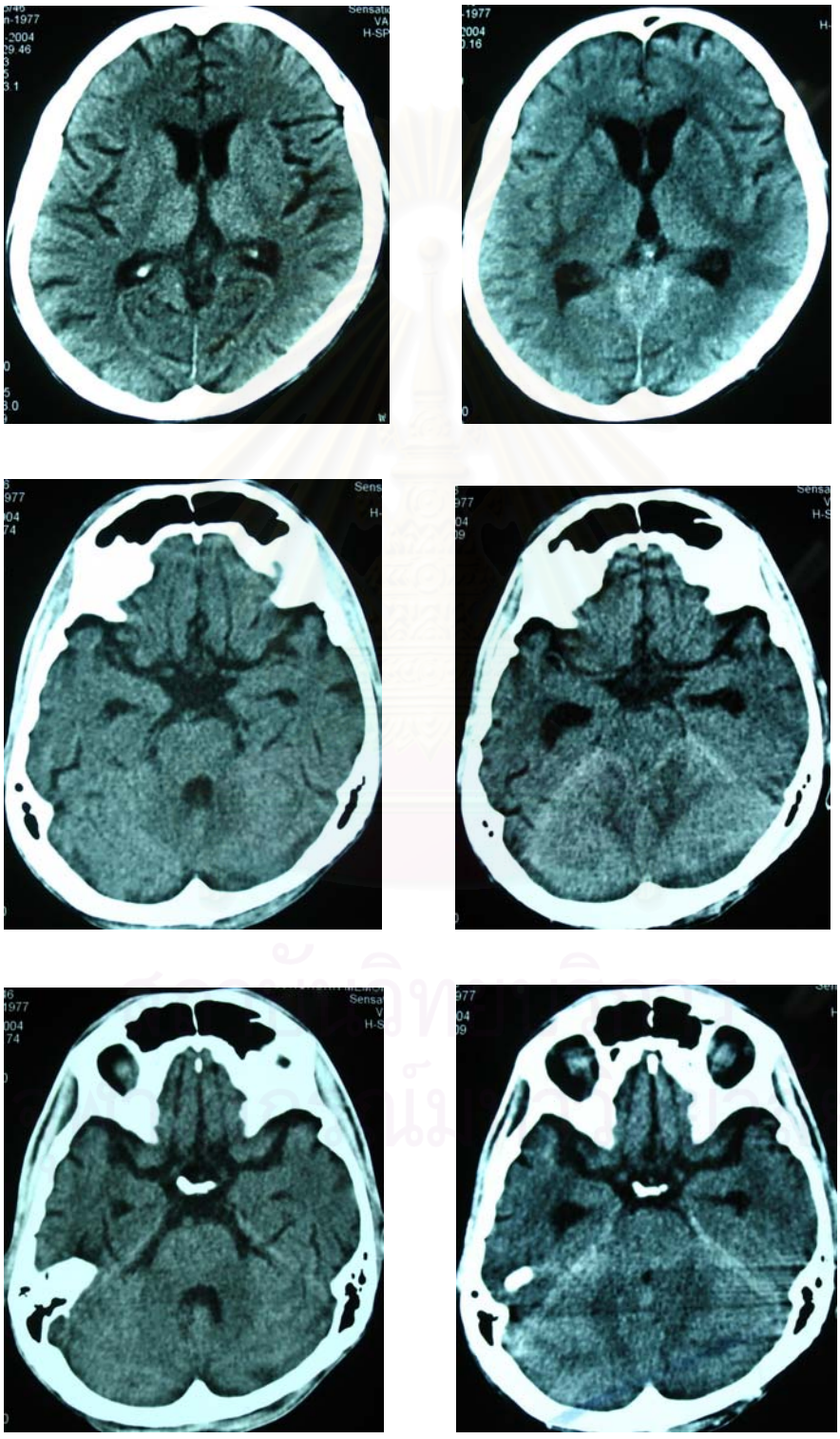
รูปที่ 4.10 เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยซึ่งเสียชีวิตก่อนครบการศึกษา รูปซ้ายเป็นรูปก่อนการศึกษา รูปขวาเป็นรูปหลังทำ lumbar drain และผู้ป่วยมีอาการ coma (วันที่ 13)



รูปที่ 4.11 เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 3 เดือน หลังการศึกษา รูปซ้ายเป็นรูปก่อนการศึกษา รูปขวาเป็นรูปวันที่ 79 ของการศึกษา



รูปที่ 4.12 เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 3 เดือน หลังการศึกษา รูปซ้ายเป็นรูปก่อนการศึกษา และรูปขวาเป็นรูปวันที่ 162 ของการศึกษา



บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลต่อการทำงานของไตจากการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีใน 2 สัปดาห์แรก โดยการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีทุกวันในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม กับการให้ยาแบบวันเว้นวันในขนาด 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส โดยที่ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนแต่ก็มีข้อมูลสนับสนุนว่าสามารถให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันได้ คือข้อมูลด้านเภสัชวิทยาพบว่าการให้ยาแบบวันเว้นวันให้ระดับยาในเลือดสูงพอ (12) และข้อมูลทางคลินิกพบว่ามีการศึกษาที่ให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันในระยะ consolidation (31, 34) และในทางปฏิบัติก็มีการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันทั้งในระยะ acute และระยะ consolidation โดยไม่มีผลต่อการตอบสนองในการรักษา

จากการศึกษาพบว่า

1. การทำงานของไตที่ลดลง คือมีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าของค่าพื้นฐาน พบในผู้ป่วยกลุ่ม OD 2 ราย และกลุ่ม AD 5 ราย ($p = 0.20$)

2. ระดับโปแตสเซียมและแมกนีเซียมที่ลดลงพบบ่อยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม คือพบมากกว่าร้อยละ 80 และมากกว่าร้อยละ 60 ตามลำดับ แต่ผู้ป่วยกลุ่ม OD ได้รับโปแตสเซียมชดเชยมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$)

3. ผู้ป่วยร้อยละ 80 ในกลุ่ม OD และร้อยละ 77 จากกลุ่ม AD ตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกที่ 2 สัปดาห์ ($p = 1.00$) และผู้ป่วยกลุ่มละ 3 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยทุกรายมีปัญหาความดันสมองสูงและยังพบเชื้อคริปโตคอคคัสจากการเพาะเชื้อ

4. ผู้ป่วย 3 ราย ในกลุ่ม OD และผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม AD มีน้ำไขสันหลังปราศจากเชื้อที่ 2 สัปดาห์ ($p = 0.30$)

5. การติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา พบว่าสามารถติดตามผู้ป่วยในกลุ่ม OD 9 ราย (ร้อยละ 60) และกลุ่ม AD 12 ราย (ร้อยละ 92) ผู้ป่วย 5 ราย จากกลุ่ม OD และผู้ป่วย 4 ราย จากกลุ่ม AD ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและมีปัญหาความดันสมองสูง หลังได้รับการรักษาซ้ำผู้ป่วย 4 ราย เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และผู้ป่วย 1 ราย อาการไม่ดีขึ้น

6. ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาเรื่องความดันสมองสูงด้วยการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองปริมาณมากเป็นระยะ ระหว่างการศึกษาผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการเจาะหลังเฉลี่ยกลุ่มละ 5 ครั้ง และมีการใส่สายระบายแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่ม OD 1 ราย ผู้ป่วยทั้งหมด 13 ราย มีปัญหา

ความดันสมองสูงหลังการศึกษา หลังได้รับการรักษาซ้ำพบว่าผู้ป่วย 5 ราย (ได้รับการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง 4 ราย) ยังมีความดันสมองสูง และผู้ป่วย 4 ราย (ได้รับการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง 3 ราย) เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

7. ผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในผู้ป่วยที่เสียชีวิต ส่วนใหญ่พบลักษณะของ prominent posterior fossa meningitis ร่วมกับ tight posterior fossa โดยผู้ป่วย 1 ราย ที่เสียชีวิตในระหว่างการศึกษาพบว่ามี diffused braind edema และอาจจะมี tonsillar herniation ร่วมด้วย

8. ผลตรวจความไวของเชื้อคริปโตคอคคัสโดยวิธี E-test ในผู้ป่วย 7 ราย พบมีการดื้อยา fluconazole 5 ราย (มีประวัติเคยได้รับยา fluconazole มาก่อน 4 ราย) และไม่มีการดื้อยาแอมโฟเทอริซินบีเลย

9. ผู้ป่วย 10 ราย มีประวัติเคยได้รับยา fluconazole มาก่อน เมื่อติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา พบว่าผู้ป่วย 3 ราย จาก 6 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบี และผู้ป่วย 2 ราย จาก 4 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา fluconazole (ผู้ป่วย 1 ราย มีผลตรวจความไวของเชื้อแสดงว่าดื้อยา fluconazole)

10. ผู้ป่วย 3 ราย มีประวัติเคยเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสมาก่อน หลังครบการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 2 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

11. ผู้ป่วย 8 ราย ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ (HAART) โดยผู้ป่วย 3 ราย มีอาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบซ้ำในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา ผู้ป่วย 1 ราย พบเชื้อคริปโตคอคคัสจากการเพาะเชื้อ และผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

12. ผู้ป่วยกลุ่ม OD มีระดับฮีโมโกลบินลดลงอยู่ในระดับ 3-4 มากกว่ากลุ่ม AD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) ส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและเกล็ดเลือดมีการลดลงไม่มากและไม่แตกต่างกัน ผลต่อการทำงานของตับพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยและไม่แตกต่างกัน

13. ผู้ป่วยทุกรายในทั้งสองกลุ่มมีผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา โดยอาการไข้พบในผู้ป่วยทุกราย อาการส่วนใหญ่เกิดในวันแรกๆของการได้ยาและเกิดไม่รุนแรง

5.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นคนต่างจังหวัดและมีอาชีพรับจ้าง ทำให้มีผลต่อการติดตามอาการในระยะยาว โดยพบว่าในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา มีผู้ป่วยส่งตัวกลับไปรักษาในโรงพยาบาลใกล้บ้าน 2 ราย และขาดการติดตามอาการอีก 5 ราย ทำให้สามารถติดตามอาการผู้ป่วยได้เพียง 21 ราย

(ร้อยละ 75) ผู้ป่วย 17 ราย มีประวัติว่าเคยมีเชื้อราในช่องปาก หรือ P.jirovecii pneumonia หรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำและควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ แต่พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 4 ราย ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ก่อนการศึกษา แสดงว่าการเข้าถึงการรักษาโรคเอดส์ยังไม่เพียงพอ ซึ่งจะมีผลให้ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีมีการเจ็บป่วยที่รุนแรงจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ผู้ป่วย 18 ราย มีประวัติว่าเคยมีเชื้อราในช่องปากหรือมีงูสงัดมาก่อน ซึ่งน่าจะเป็นอาการบ่งชี้ที่สำคัญที่ทำให้แพทย์ตระหนักถึงการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่แข็งแรงมาก่อน เพื่อจะให้การวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีได้ตั้งแต่ระยะแรกของโรคซึ่งจะส่งผลให้การรักษาผู้ป่วยมีประสิทธิภาพดีขึ้น

ผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 57) มีความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองสูงคือมากกว่า 20 เซนติเมตรน้ำ แต่พบผู้ป่วยเพียง 2 ราย ที่มีจอประสาทตาบวม แสดงว่าการมีจอประสาทตาปกติไม่ได้แสดงว่าผู้ป่วยไม่มีปัญหาความดันสมองสูง ผู้ป่วยซึ่งมีความดันสมองสูงมานานหรือมีความดันสมองสูงอย่างรวดเร็วไม่พบความผิดปกติของจอประสาทตาได้ (7)

5.2 อภิปรายผลการศึกษา

5.2.1 ผลต่อการทำงานของไตและเกลือแร่

การทำงานของไตที่ลดลงพบในผู้ป่วยกลุ่ม OD 2 ราย (ร้อยละ 13) และกลุ่ม AD 5 ราย (ร้อยละ 38) ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.20$) แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่ม AD ซึ่งได้รับยาแอมโฟเทอริซินบีในแต่ละครั้งสูงกว่ากลุ่ม OD จะมีผลการทำงานของไตลดลงมากกว่า โดยทั่วไปพิษของยาแอมโฟเทอริซินบีต่อการทำงานของไตจะสัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ (17) ในช่วงวันแรกๆของการได้ยาจะพบว่าค่าครีเอตินินในกลุ่ม AD เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วแต่หลังจากนั้นจะพบว่าค่อนข้างคงที่ ซึ่งอาจจะอธิบายจากระดับยาในเลือดเริ่มคงที่ (รูปที่ 4.3) การศึกษานี้ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับน้ำเกลือ 0.5 ลิตรก่อนการให้ยา และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับโปแตสเซียมและแมกนีเซียมชดเชย โดยปัจจัยทั้งสองอย่างนี้พบว่าสามารถป้องกันการเกิดพิษต่อไตได้ (18, 54) ดังนั้นจึงอาจมีผลให้ไม่พบความแตกต่างของการทำงานของไตชัดเจน

การเกิดพิษต่อไตจากยาแอมโฟเทอริซินบีจะมีกลไกซึ่งทำให้ระดับโปแตสเซียมและแมกนีเซียมลดลง (12, 16) ซึ่งพบบ่อยในการศึกษานี้ โดยอาจเป็นผลจากการได้รับยาแอมโฟ-เทอริซินบีขนาดสูง แต่ยังไม่มีข้อมูลว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับโปแตสเซียมและแมกนีเซียมจะสัมพันธ์กับขนาดยาแอมโฟเทอริซินบี (12)

5.2.2 ผลการรักษาทางคลินิกที่ 2 สัปดาห์

การตอบสนองต่อการรักษาของยาแอมโฟเทอริซินบีจะสัมพันธ์กับขนาดยาการศึกษาที่ให้ยาแอมโฟเทอริซินบี 0.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบการตอบสนองร้อยละ 83 (30) การศึกษาที่ให้ยาแอมโฟเทอริซินบีขนาด 1.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีน้อยและไม่ได้ประเมินผลการรักษาที่ 2 สัปดาห์ (31) โดยการศึกษานี้ซึ่งให้ยาขนาด 1.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบการตอบสนองร้อยละ 80 จากผู้ป่วยกลุ่ม OD และร้อยละ 77 จากผู้ป่วยกลุ่ม AD ($p = 1.00$) ซึ่งผลการตอบสนองใกล้เคียงกับการให้ยาขนาด 0.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยเชื่อว่าการมีความดันสมองสูงซึ่งพบถึงร้อยละ 57 ในการศึกษานี้เป็นปัจจัยที่ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่สูงกว่า ปัจจุบันขนาดยาที่แนะนำในการรักษาผู้ป่วยคือ 0.7-1.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยสูงกว่าการรักษาในอดีตซึ่งให้ยาในขนาดต่ำกว่า (4) การศึกษานี้สนับสนุนว่าการให้ยาขนาดสูงคือ 1.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย โดยการให้ยาแบบทุกวันหรือวันเว้นวันไม่มีผลต่อการรักษา

การติดตามอาการปวดศีรษะด้วยการบันทึกความปวดโดยวิธี VAS พบว่ามีความสัมพันธ์ตรงกันร้อยละ 78 ดังนั้นอาจจะใช้เป็นวิธีติดตามอาการของผู้ป่วยได้ และยังพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกที่ 2 สัปดาห์ จะมีระดับความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองไม่สูง คือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 เซนติเมตรน้ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) ดังนั้นการวัดความดันเปิดที่ 2 สัปดาห์ อาจใช้ติดตามอาการหรือบอกการตอบสนองการรักษาทางคลินิกได้อีกวิธีหนึ่ง

5.2.3 ผลการรักษาทางด้านเชื้อราที่ 2 สัปดาห์

ผู้ป่วยร้อยละ 33 ในกลุ่ม OD และร้อยละ 10 ในกลุ่ม AD มีน้ำไขสันหลังปราศจากเชื้อ โดยพบว่าต่ำกว่าการศึกษาที่ให้ยาแอมโฟเทอริซินบี 0.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งมีน้ำไขสันหลังปราศจากเชื้อร้อยละ 51 การศึกษานี้มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยจะมีปริมาณเชื้อสูงกว่าคือ ผลตรวจย้อม india ink พบเชื้อคริปโตคอคคัสในผู้ป่วยเกือบทุกรายคือร้อยละ 93 และผู้ป่วยมีความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองสูงร้อยละ 57 แต่การศึกษาดังกล่าวมีผลตรวจย้อม india ink พบเชื้อคริปโตคอคคัสในผู้ป่วยร้อยละ 83 และผู้ป่วยมีความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองสูงร้อยละ 10 ปริมาณเชื้อที่สูงจะพบสัมพันธ์กับระดับ cryptococcal antigen titer ที่สูง ความล่าช้าในการปราศจากเชื้อของน้ำไขสันหลังสมองและการมีความดันสมองสูง (1)

5.2.4 ผลการติดตามผู้ป่วยในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษา

ผลการตอบสนองต่อการรักษาไม่พบว่ามีความแตกต่างกัน แต่พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม AD เสียชีวิตมากกว่ากลุ่ม OD การประเมินผลอาจผิดพลาดได้เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม OD ขาดการติดตามอาการถึง 6 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม AD 1 ราย และยังมีปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการรักษาด้วยเช่นยาที่ให้ในการรักษาระยะ consolidation โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม OD 2 ราย และผู้ป่วยกลุ่ม AD 7 ราย ได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี ($p = 0.07$)

5.2.5 ปัญหาความดันสมองสูง

หลังได้รับการรักษา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 57) มีปัญหาความดันสมองสูง แสดงว่าในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสหลังได้รับการรักษาระยะแรกแล้วยังพบมีปัญหาความดันสมองสูงได้บ่อย

ผู้ป่วยทั้งหมด 13 ราย ได้รับการรักษาด้วยการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองปริมาณมากเป็นระยะซ้ำ และผู้ป่วย 5 ราย ได้รับการรักษาเพิ่มด้วยการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถควบคุมความดันสมองสูงได้ในผู้ป่วย 7 ราย และผู้ป่วย 4 ราย เสียชีวิต โดยเชื่อว่าน่าจะเป็นผลจากความดันสมองสูงซึ่งควบคุมไม่ได้ เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายมีอาการแสดงชัดเจนของความดันสมองสูง ข้อแนะนำการควบคุมดูแลความดันสมองสูงคือให้เจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองเป็นระยะ (4, 9) โดยพบว่าจะช่วยควบคุมอาการความดันสมองสูงได้ แต่ในผู้ป่วยที่มีปัญหาความดันสมองสูงเป็นเวลานานจะควบคุมอาการได้แค่ชั่วคราว (50) กรณีที่มีปัญหาความดันสมองสูงรุนแรงพบว่าการใส่สายระบายแบบต่อเนื่องตั้งแต่ระยะแรกคือภายใน 3 วัน จะสามารถควบคุมความดันสมองสูงได้ดี และผลการรักษาจะดีกว่าการใส่สายระบายแบบต่อเนื่องในระยะหลัง (47, 50, 51) ในการศึกษานี้การไม่ตอบสนองต่อการใส่สายระบายแบบต่อเนื่องน่าจะเป็นผลจากการใส่สายระบายช้าเกินไป โดยพบว่าผู้ป่วย 4 ราย มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว หรือมีการมองเห็นลดลง หรือมีการได้ยินลดลงแล้วก่อนได้รับการใส่สายระบายแบบต่อเนื่อง

การมีความดันสมองสูงและ encephalopathy แสดงว่าการติดเชื้อได้ลุกลามจากเยื่อหุ้มสมองเข้าไปในเนื้อสมอง (meningoencephalitis) ซึ่งอาจมีผลให้ผู้ป่วยบางรายไม่มีอาการปวดศีรษะชัดเจนเนื่องจากมีอาการแสดงของการติดเชื้อในเนื้อสมองแทน ผู้ป่วยที่มีความดันสมองสูงบางรายพบว่าไม่มีอาการปวดศีรษะและไม่พบเชื้อคริปโตคอคคัสจากการเพาะเชื้อน้ำไขสันหลังสมอง ซึ่งเชื่อว่าอาจเป็นผลจากควบคุมการติดเชื้อได้เฉพาะในน้ำไขสันหลังสมองแต่ในเนื้อสมองควบคุมไม่ได้ การไม่พบเชื้อคริปโตคอคคัสในน้ำไขสันหลังสมองไม่ได้บอกว่าไม่มีการติดเชื้อในเนื้อสมอง การศึกษาในหนูทดลองโดยการเพาะเชื้อจาก whole-brain heomogenate พบว่าการให้ยา

แอมโฟเทอริซินบีร่วมกับยา fluconazole สามารถลดจำนวนโคโลนีของเชื้อได้มากกว่าการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีเพียงชนิดเดียว (42) โดยอาจเป็นผลจากการดูดซึมของยาเข้าไปในเนื้อสมองได้มากกว่า ความดันสมองสูงอาจเป็นผลที่เหลือจากการติดเชื้อซึ่งทำให้การระบายน้ำไขสันหลังสมองปกติเสียไปถาวร จึงไม่สามารถระบายน้ำไขสันหลังสมองได้เพียงพอ

อาการปวดศีรษะซึ่งเชื่อว่าสัมพันธ์กับความดันสมองสูง พบว่าสอดคล้องกับผลการวัดความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองเพียงร้อยละ 51 โดยส่วนใหญ่จะเป็นการวัดได้ความดันเปิดต่ำในผู้ป่วยที่ปวดศีรษะ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการที่เข้าได้กับความดันสมองสูง ทำให้เชื่อว่าเป็นจากการวัดที่ไม่ถูกต้อง เช่นตำแหน่งของเข็มไม่ถูกต้อง หรือการเจาะหลังหลายครั้งทำให้การเจาะหลังครั้งต่อๆมาเจาะยากและผิดพลาดได้ ผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งมีผลการวัดความดันเปิดสูงแต่ไม่มีอาการปวดศีรษะ โดยเชื่อว่าผู้ป่วยที่มีความดันสมองสูงแบบเรื้อรังสามารถปรับตัวได้ทำให้ไม่รู้สึกปวดศีรษะ นอกจากนี้อาการแสดงอื่นๆของความดันสมองสูงก็มักไม่ชัดเจน เช่น มึนศีรษะ (6) คลื่นไส้ (6) ตามัว (6) และความรู้สึกตัวที่ช้าลงแต่การตอบสนองอื่นๆปกติซึ่งพบในผู้ป่วยจากการศึกษานี้ ทำให้วินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ช้าและกว่าจะวินิจฉัยได้ผู้ป่วยก็มักจะมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงแล้ว เช่น ซึม การมองเห็นและการได้ยินเสียไป การวัดความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองโดยตรงจะช่วยในการวินิจฉัยภาวะความดันสมองสูงได้ (8)

5.2.6 การตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง

ผลตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในผู้ป่วยซึ่งเสียชีวิต พบลักษณะเฉพาะซึ่งยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนคือ prominent posterior fossa meningitis และ tight posterior fossa ซึ่งน่าจะอธิบายได้ว่าความดันสมองสูงที่เกิดขึ้นเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย 1 ราย ที่เสียชีวิตในระหว่างการศึกษา พบลักษณะของ tonsillar herniation ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการระบายน้ำไขสันหลังสมองไม่มากพอ ทำให้เกิดความดันสมองสูงแบบรุนแรงจนนำไปสู่ tonsillar herniation มากกว่าเป็นผลจากการเจาะระบายน้ำไขสันหลังสมองมากเกินไป เนื่องจากพบลักษณะของ diffused brain edema ร่วมด้วย การเกิด brain herniation เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีรายงานน้อยมาก โดยเคยมีรายงานก่อนหน้านี้ในผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งมีความดันสมองสูงและเชื่อว่าได้รับการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองไม่เพียงพอ (52, 53)

5.2.7 การได้รับยา fluconazole ก่อนการรักษาและผลการตรวจความไวของเชื้อคริปโตคอคคัส (ตารางที่ 4.13)

ผู้ป่วย 5 ราย มีผลตรวจความไวของเชื้อด้วยวิธี E-test แสดงว่าเชื้อคริปโตคอคคัสดื้อต่อยา fluconazole โดยผู้ป่วย 4 ราย มีประวัติได้รับยา fluconazole มาก่อน และผู้ป่วย 1 ราย

ปฏิเสธว่าเคยได้รับยา fluconazole อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้เคยมีเชื้อราในช่องปาก จึงเชื่อว่าน่าจะเคยได้รับยา fluconazole มาก่อนและน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา ดังนั้นการใช้ยา fluconazole จึงควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนเท่านั้น เพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา

5.2.8 ผลต่อระบบเลือด

ผู้ป่วยในกลุ่ม OD พบว่ามีระดับฮีโมโกลบินลดลงรุนแรงกว่ากลุ่ม AD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) ซึ่งน่าจะอธิบายจากการที่ผู้ป่วยกลุ่ม OD มีการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่นร่วมด้วยมากกว่าจะเป็นผลโดยตรงจากยาแอมโฟเทอริซินบีอย่างเดียว ส่วนใหญ่ยาแอมโฟเทอริซินบีจะทำให้มีการลดลงของฮีโมโกลบินหลังการให้ยาแล้วประมาณ 10 สัปดาห์ เนื่องจากยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงและ erythropoietin (12)

5.2.9 ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา

มีรายงานการพบผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีร้อยละ 30-70 (15, 58) โดยในการศึกษานี้พบผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาอย่างน้อย 1 ครั้ง ในผู้ป่วยทุกราย โดยอาจเป็นผลจากการได้รับยาแอมโฟเทอริซินบีขนาดสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา อาการไข้และสั่นส่วนใหญ่จะเกิดในวันแรกๆของการได้ยา หลังจากนั้นจะพบน้อยลงเช่นเดียวกับที่เคยมีรายงานมาก่อน ว่าผู้ป่วยจะสามารถปรับตัวได้และมีอาการน้อยลงในระยะหลังของการได้ยา (21) ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาในวันที่ได้ยาจริงและวันที่ได้ยาหลอกคือวิตะมินบีหนึ่งในผู้ป่วยกลุ่ม AD ไม่แตกต่างกัน แสดงว่าการเกิดอาการข้างเคียงนี้อาจจะไม่ได้สัมพันธ์กับการให้ยาเพียงอย่างเดียว และการให้ยานำคือ chlorpheniramine และ acetaminophen ไม่สามารถป้องกันผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา ซึ่งเคยมีรายงานว่าการให้ยานำไม่มีประโยชน์ในการป้องกันผลข้างเคียงนี้ (21)

5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย

5.3.1 มีระยะเวลาในการศึกษาสั้น ทำให้สามารถทำการศึกษาในผู้ป่วยได้เพียงร้อยละ 80 ของขนาดตัวอย่าง ซึ่งจะมีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูล

5.3.2 ผู้ป่วยร้อยละ 57 มีปัญหาความดันสมองสูงก่อนเข้าการศึกษา แสดงว่าผู้ป่วยมีอาการค่อนข้างรุนแรง จึงอาจเป็นตัวแทนที่ไม่เหมาะสมในการศึกษานี้

5.3.3 ผู้ป่วยส่วนหนึ่งขาดการติดตามอาการ ทำให้การสรุปผลการรักษาในช่วง 3 เดือนอาจผิดพลาดได้

5.3.4 การเก็บข้อมูลในเรื่องอาการปวดศีรษะและผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยาต้องเก็บข้อมูลทุกวันทำให้มีการเก็บข้อมูลส่วนหนึ่งไม่ครบ

5.4 ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัยและการนำไปใช้

จากการศึกษานี้สรุปว่าการให้ยาแอมโฟเทอริซินบีแบบวันเว้นวันด้วยยาขนาดสูง (2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) คือขนาดยาเท่ากับการให้ยาแบบทุกวัน มีผลต่อการทำงานของไตไม่แตกต่างกัน และผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงต่างๆจากการให้ยาได้ การตอบสนองต่อการรักษาที่ 2 สัปดาห์ และในช่วง 3 เดือน หลังการศึกษาก็ไม่พบว่าแตกต่างกัน ดังนั้นจึงน่าจะใช้เป็นการรักษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสได้ โดยมีข้อดีคือสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกและเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า

5.5 การศึกษาในอนาคต

5.5.1 จากการศึกษานี้ไม่พบว่าการให้ยาแบบวันเว้นวันจะมีการตอบสนองต่อการรักษาและผลข้างเคียงแตกต่างกับการให้ยาแบบทุกวัน แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีน้อยจึงอาจทำให้ไม่เห็นความแตกต่าง ดังนั้นจึงน่าจะมีการศึกษาขนาดใหญ่ต่อ เนื่องจากการให้ยาแบบวันเว้นวันมีข้อดีคือ ให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้และประหยัดค่าใช้จ่าย

5.5.2 ปัจจุบันเริ่มมีการพบปัญหาเชื้อคริปโตคอคคัสดื้อต่อยา fluconazole ในหลอดทดลอง ดังนั้นการรักษาในระยะ maintenance อาจต้องใช้ยาแอมโฟเทอริซินบี ซึ่งการศึกษาในอดีตพบว่ายาแอมโฟเทอริซินบีมีประสิทธิภาพในการรักษาด้อยกว่ายา fluconazole แต่ในการศึกษานั้นให้ยาแอมโฟเทอริซินบีเพียงสัปดาห์ละครั้งซึ่งขนาดยาน่าจะน้อยเกินไป จึงน่าจะมีการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีขนาดสูงแบบวันเว้นวันเปรียบเทียบกับยา fluconazole

5.5.3 การศึกษานี้พบปัญหาความดันสมองสูงบ่อย ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่แสดงว่าการเจาะหลังระบายน้ำไขสันหลังสมองเป็นระยะหรือการใส่สายระบายแบบต่อเนื่องด้วยวิธีต่างๆ เช่น lumbar drain, LP shunt หรือ VP shunt มีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันสมองแตกต่างกันอย่างไร จึงน่าจะมีการศึกษาการควบคุมความดันสมองเพิ่มเติม

รายการอ้างอิง

1. Mandell.L, Bennette E, Dolin R. **Principles and Practice of Infectious Diseases 6th ed.** USA. 2005:2997-3012.
2. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. **Clin Infect Dis** 1993;17:837-42.
3. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. **N Engl J Med** 1992;326:83-89.
4. Gambarin KJ, Hamill RJ. Management of Increased Intracranial Pressure in Cryptococcal Meningitis. **Curr Infect Dis Rep** 2002;4:332-38.
5. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, Stevens DA. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. **Am J Med** 1991;91:267-72.
6. Stevens DA, Denning DW, Shatsky S, Armstrong RW, Adler JD, Lewis BH. Cryptococcal meningitis in the immunocompromised host: intracranial hypertension and other complications. **Mycopathologia** 1999;146:1-8.
7. Pickard JD, Czosnyka M. Management of raised intracranial pressure. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1993;56:845-58.
8. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der HC, Powderly W, Cloud G et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. **Clin Infect Dis** 2000;30:47-54.
9. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis** 2000;30:710-718.
10. Kwartler JA, Linthicum FH, Jahn AF, Hawke M. Sudden hearing loss due to AIDS-related cryptococcal meningitis-a temporal bone study. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1991;104:265-69.
11. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. **Clin Infect Dis** 2000;30:653-57.

12. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. **Rev Infect Dis** 1990;12:308-29.

13. Nagata MP, Gentry CA, Hampton EM. Is there a therapeutic or pharmacokinetic rationale for amphotericin B dosing in systemic Candida infections? **Ann Pharmacother** 1996;30:811-18.

14. Khoo SH, Bond J, Denning DW. Administering amphotericin B--a practical approach. **J Antimicrob Chemother** 1994;33:203-13.

15. Patterson TF. Approaches to therapy for invasive mycoses--the role of amphotericin B. **Clin Infect Dis** 1998;26:339-40.

16. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. **J Antimicrob Chemother** 2002;49 Suppl 1:37-41.:37-41.

17. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. **Am J Med** 2001;111:528-34.

18. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. **Arch Intern Med** 1988;148:2389-94.

19. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. **Clin Infect Dis** 1999;29:1402-7.

20. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. **Clin Infect Dis** 2001;32:686-93.

21. Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW, Grasela TH, Jr. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. **Clin Infect Dis** 1995;20:755-61.

22. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. **J Antimicrob Chemother** 2002;49 Suppl 1:31-6.:31-36.

23. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. **J Antimicrob Chemother** 2002;49 Suppl 1:7-10.

24. Brandt ME, Pfaller MA, Hajjeh RA, Hamill RJ, Pappas PG, Reingold AL et al. Trends in antifungal drug susceptibility of Cryptococcus neoformans isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998. **Antimicrob Agents Chemother** 2001;45:3065-69.

25. Casadevall A, Spitzer ED, Webb D, Rinaldi MG. Susceptibilities of serial Cryptococcus neoformans isolates from patients with recurrent cryptococcal meningitis to amphotericin B and fluconazole. **Antimicrob Agents Chemother** 1993;37:1383-86.

26. Armengou A, Porcar C, Mascaro J, Garcia-Bragado F. Possible development of resistance to fluconazole during suppressive therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. **Clin Infect Dis** 1996;23:1337-38.

27. Paugam A, Dupouy-Camet J, Blanche P, Gangneux JP, Tourte-Schaefer C, Sicard D. Increased fluconazole resistance of Cryptococcus neoformans isolated from a patient with AIDS and recurrent meningitis. **Clin Infect Dis** 1994;19:975-76.

28. Berg J, Clancy CJ, Nguyen MH. The hidden danger of primary fluconazole prophylaxis for patients with AIDS. **Clin Infect Dis** 1998;26:186-87.

29. Aller AI, Martin-Mazuelos E, Lozano F, Gomez-Mateos J, Steele-Moore L, Holloway WJ et al. Correlation of fluconazole MICs with clinical outcome in cryptococcal infection. **Antimicrob Agents Chemother** 2000;44:1544-48.

30. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. **N Engl J Med** 1997;337:15-21.

31. Larsen RA, Leal MA, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. A randomized trial. **Ann Intern Med** 1990;113:183-87.

32. de Lalla F, Pellizzer G, Vaglia A, Manfrin V, Franzetti M, Fabris P et al. Amphotericin B as primary therapy for cryptococcosis in patients with AIDS: reliability of relatively high doses administered over a relatively short period. **Clin Infect Dis** 1995;20:263-66.

33. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, Haghighat D, Leal MA, Forthal D et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. **Clin Infect Dis** 1994;19:741-45.

34. Joly V, Aubry P, Ndayiragide A, Carriere I, Kawa E, Mlika-Cabanne N et al. Randomized comparison of amphotericin B deoxycholate dissolved in dextrose or Intralipid for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. **Clin Infect Dis** 1996;23:556-62.

35. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. **AIDS** 1997;11:1463-71.

36. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. **Lancet** 2004;363:1764-67.

37. Powderly WG. Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. **Clin Infect Dis** 1996;22 Suppl 2:S119-23.:S119-S123.

38. Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, Milefchik EN, Leal MA, Haubrich RH et al. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: the role of antifungal susceptibility testing. **Clin Infect Dis** 1996;22:322-28.

39. Berry AJ, Rinaldi MG, Graybill JR. Use of high-dose fluconazole as salvage therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. **Antimicrob Agents Chemother** 1992;36:690-692.

40. Haubrich RH, Haghighat D, Bozzette SA, Tilles J, McCutchan JA. High-dose fluconazole for treatment of cryptococcal disease in patients with human

immunodeficiency virus infection. The California Collaborative Treatment Group. **J Infect Dis** 1994;170:238-42.

41. Menichetti F, Fiorio M, Tosti A, Gatti G, Bruna PM, Miletich F et al. High-dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. **Clin Infect Dis** 1996;22:838-40.
42. Larsen RA, Bauer M, Thomas AM, Graybill JR. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis. **Antimicrob Agents Chemother** 2004;48:985-91.
43. Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Choksawadphinyo K. The efficacy of fluconazole 600 mg/day versus itraconazole 600 mg/day as consolidation therapy of cryptococcal meningitis in AIDS patients. **J Med Assoc Thai** 2003;86:293-98.
44. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MA, Jacobsen J, Rothman P et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. **N Engl J Med** 1991;324:580-584.
45. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. **N Engl J Med** 1992;%19;326:793-98.
46. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. **Clin Infect Dis** 1999;28:291-96.
47. Chan KH, Mann KS, Yue CP. Neurosurgical aspects of cerebral cryptococcosis. **Neurosurgery** 1989;25:44-47.

48. Malessa R, Krams M, Hengge U, Weiller C, Reinhardt V, Volbracht L et al. Elevation of intracranial pressure in acute AIDS-related cryptococcal meningitis. **Clin Investig** 1994;72:1020-1026.

49. วิทยา ศรีดามา, ธานินทร์ อินทรกำธรชัย. **Evidence-Based Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม**. โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2546:305-10.

50. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ et al. Management of elevated intracranial pressure in patients with Cryptococcal meningitis. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1998;17:137-42.

51. Bach MC, Tally PW, Godofsky EW. Use of cerebrospinal fluid shunts in patients having acquired immunodeficiency syndrome with cryptococcal meningitis and uncontrollable intracranial hypertension. **Neurosurgery** 1997;41:1280-1282.

52. Antinori S, Ridolfo AL, Gianelli E, Piazza M, Gervasoni C, Monforte AA. The role of lumbar puncture in the management of elevated intracranial pressure in patients with AIDS-associated cryptococcal meningitis. **Clin Infect Dis** 2000;31:1309-11.

53. Graybill JR, Sobel J. Reply. **Clin Infect Dis** 2000;31:1310-1311.

54. Mayer J, Doubek M, Doubek J, Horky D, Scheer P, Stepanek M. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. **J Infect Dis** 2002;186:379-88.

55. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. **BMJ** 2001;322:579-82.

56. Oldfield EC, III, Garst PD, Hostettler C, White M, Samuelson D. Randomized, double-blind trial of 1- versus 4-hour amphotericin B infusion durations. **Antimicrob Agents Chemother** 1990;34:1402-6.

57. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. **Clin Infect Dis.** 2003;36:943-51.

58. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Heimenz J, Schwartz C, Bodensteiner D. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. **Engl J Med** 1999;340:764-71.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย
การรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสในผู้ป่วยเอชไอวี
ด้วยยาแอมโฟเทอริซินบีขนาดสูงโดยให้ยาวันเว้นวันเทียบกับให้ยาทุกวัน

1. **คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย**

โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัสตามมาตรฐานในการรักษาแนะนำว่าควรได้ยาแอมโฟเทอริซินบี ทางเส้นเลือดเป็นระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์ ซึ่งส่วนใหญ่จะตอบสนองต่อการรักษาและสามารถเปลี่ยนเป็นยาฆ่าเชื้อราแบบกินต่อ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยก็ยังต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลประมาณ 2 สัปดาห์ ในทางปฏิบัติมีการให้ยาแบบวันเว้นวันโดยขนาดยารวมเท่ากับแบบให้ทุกวัน โดยให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกในผู้ป่วยซึ่งอาการไม่มาก และพบว่าตอบสนองได้ดีในทางคลินิก แต่ข้อมูลยังน้อย ดังนั้นจึงได้ทำการศึกษาวิจัยเพื่อดูผลการรักษาและผลข้างเคียงในการรักษา

2. **คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการและผลข้างเคียงของการรักษา**

ผู้ป่วยจะได้รับการแบ่งกลุ่มเป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่หนึ่งจะได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี ขนาด 50 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 14 วัน กลุ่มที่สองจะได้รับยาแอมโฟเทอริซินบีขนาด 100 มิลลิกรัม/วัน แบบวันเว้นวัน โดยวันที่ไม่ได้ยาจะได้วิตะมิน B1 100 มิลลิกรัม/วัน รวมเป็นเวลา 14 วัน เมื่อครบการศึกษา จะมีการเจาะหลัง เพื่อส่งน้ำไขสันหลังเพาะเชื้อซ้ำอีกครั้ง โดยการเจาะหลังอาจมีผลข้างเคียงคือ เจ็บบริเวณที่เจาะ แก้ไขโดยให้ยาแก้ปวด และทำให้ปวดศีรษะจากความดันเปิดน้ำไขสันหลังสมองต่ำ แก้ไขโดยให้นอนราบประมาณ 8 ชั่วโมงร่วมกับการให้ยาแก้ปวด

ก่อนการให้ยาทุกวันจะมีการให้ยาเตรียมก่อนเพื่อลดผลข้างเคียงของยา ระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาลจะมีการติดตามอาการ อาการแสดงทุกวัน และมีการเจาะเลือดตรวจการทำงานของเม็ดเลือด ไต และตับเป็นระยะอีกทั้งหมด 4 ครั้ง เพื่อดูผลข้างเคียงของยา ซึ่งส่วนใหญ่จะมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไตแต่ไม่รุนแรง หลังการรักษาครบ 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้งหมดที่ตอบสนองต่อการรักษาจะได้รับการรักษาต่อด้วยยาฟลูโคนาโซล 400 มิลลิกรัม/วันแบบผู้ป่วยนอก

ยาที่ใช้ในการศึกษาเป็นยาซึ่งผู้ป่วยต้องได้รับตามการรักษามาตรฐาน ดังนั้นผู้ป่วยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่ายาเอง

ถ้ามีความผิดปกติหรือข้อสงสัยเกี่ยวข้องกับงานวิจัย ท่านสามารถมาพบหรือติดต่อได้ที่ พญ.มาลี เตชพรรุ่ง หน่วยโรคติดเชื้อ ตึกอายุรศาสตร์ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 0-2256-4578 หรือ 0-1809-9525 (นอกเวลาราชการ)

ถ้าท่านมีอาการข้างเคียงรุนแรงจากการรักษา แพทย์จะพิจารณาหยุดการรักษาชั่วคราว จนกว่าอาการจะดีขึ้นและพิจารณาให้การรักษาต่อตามความเหมาะสม

3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการศึกษา

ท่านจะได้รับการรักษาตรงตามมาตรฐานการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตคอคคัส และผู้วิจัยจะได้ข้อมูลซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยอื่น

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

ท่านมีสิทธิปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้ทุกเมื่อ โดยท่านจะยังได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ตามปกติ

5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า..... ได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมนี้ครบถ้วนแล้ว ทั้งนี้ข้าพเข้ายินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ ด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับใดๆ

วันที่ .....

ลงชื่อ ..... (ผู้ยินยอม)

(.....)

..... (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

..... (พยาน)

(.....)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Baseline characteristic

1. Patient No.....

2. เพศ □ 1. หญิง □ 2. ชาย

3. อายุ ..... ปี

4. ภูมิลำเนา (ระบุจังหวัด).....

5. ที่อยู่ปัจจุบัน (ระบุจังหวัด) .....

6. อาชีพ □ 1. ข้าราชการ □ 2. รับจ้าง □ 3. ธุรกิจส่วนตัว □ 4. อื่นๆ (ระบุ.....)

7. Admit ward (ระบุ.....)

8. Admit date .....

9. Discharge date.....

10. Duration of admission (days).....

11. Previous history of opportunistic infection

11.1 Herpes zoster □ 1. yes □ 2. no

11.2 Tuberculosis □ 1. yes □ 2. no

11.3 Oral candidiasis □ 1. yes □ 2. no

11.4 PCP □ 1. yes □ 2. no

11.5 Cryptococcal meningitis □ 1. yes □ 2. no

11.6 Toxoplasmosis □ 1. yes □ 2. no

11.7 CMV □ 1. yes □ 2. no

11.8 Others (specified)……..

12. Weight loss □ 1. yes (……. Kg) □ 2. no □ 3. unknown

13. Current opportunistic infection (still treatment during this admission except oral candidiasis) specified……

14. Other underlying diseases, not related to HIV infection

□ 1. yes (specifiec ……) □ 2. no

15. Current medication for treatment or prophylaxis of opportunistic infection (include previous 2 week of admission,)

15.1 Antiretroviral drug □ 1. yes, specified……. □ 2. no

15.2 Antifungal drug □ 1. yes, specified……. □ 2. no

15.2 AntiTB drug □ 1. yes, specified……. □ 2. no

15.3 AntiPCP drug □ 1. yes, specified……. □ 2. no

15.4 Others drug specified □ 1. yes, specified……. □ 2. no

16. CD4 total number ……

17. Percent of CD4 ……

18. Time of check up CD4 ……..

19. Symptoms of cryptococcal meningitis

    19.1 Fever □ 1. yes □ 2. no

    19.2 Headache □ 1. yes □ 2. no

    19.3 Seizure □ 1. yes □ 2. no

20. Physical examination

    20.1 Hepatomegaly □ 1. yes □ 2. no

    20.2 Splenomegaly □ 1. yes □ 2. no

    20.3 Stiffneck □ 1. yes □ 2. no

    20.4 Papilledema □ 1. yes □ 2. no

    20.5 Other focal neurologic signs □ 1. yes, specified……. □ 2. no

    20.6 Glasgow coma score ……..

21. Blood chemistry

    21.1 Haemoglobin ……..

    21.2 White blood cell ……..

    21.3 Absolute neutrophil count ……..

    21.4 Platelet ……..

    21.5 Cr ……..

    21.6 Na ……..

    21.7 K ……..

    21.8 HCO3 ……..

    21.9 SGOT ……..

    21.10 SGPT ……..

    21.11 Alkaline phosphatase ……..

    21.12 Total bilirubin ……..

    21.13 Direct bilirubin ……

    21.14 Albumin ……..

    21.15 Glucose ……..

22. Serum cryptococcal antigen □ 1. positive □ 2. negative □ 3. not done

23. CSF study

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

23.1 CSF India ink ☐ 1. positive ☐ 2. negative ☐ 3. not done

23.2 CSF cryptococcal antigen ☐ 1. positive ☐ 2. negative ☐ 3. not done

23.3 CSF cryptococcal angigen titer ……

23.4 CSF culture for Cryptococcus ☐ 1. positive ☐ 2. negative ☐ 3. not done

23.5 CSF culture for bacteria

23.6 CSF opening pressure …… cmH2O

23.7 CSF OP > 20 cmH2O ☐ 1. yes, CSF was released …… ml ☐ 2. no

23.8 CSF glucose …… mg/dl

23.9 CSF protein …… mg/dl

23.10 CSF WBC count ……

23.11 CSF WBC : lymphocyte predominate ☐ 1. yes ☐ 2. no

☐ 3. if yes, specified percent of lymphocyte ……

24. Imaging study : CT brain ☐ 1. yes ☐ 2. no

25. Imaging study : MRI brain ☐ 1. yes ☐ 2. no

Clinical assessment D1-14

1. Fever, oral ≥ 37.7 ☐ 1. yes, specified grading…… ☐ 2. no

2. Chill ☐ 1. yes ☐ 2. no

3. Nausea ☐ 1. yes, specified grading…… ☐ 2. no

4. Vomiting ☐ 1. yes, specified grading…… ☐ 2. no

5. Stiffneck ☐ 1. yes ☐ 2. no

6. Glasgow coma score ……..

7. Others adverse event (specified)……

8. Repeated LP ☐ 1. yes ☐ 2. no

☐ 3. OP (specified)……cmH2O ☐ 4. ml of CSF release (specified)……

☐ 5. 2nd time of release CSF (specified OP…….. cmH2O, release CSF…….. ml)

9. Indication for surgical drainage of CSF ☐ 1. no ☐ 2. yes, if yes because

☐ 2.1 not improved and developed indication of emergency for CSF drainage

☐ 2.2 persistent OP > 20 cmH20 after adequate for LP drainage for

7 conseccutive days

10. Surgical drainage was done ☐ 1. yes ☐ 2. no

11. Haemoglobin ……grading…….
12. Absolute Neutrophil count ……grading…….
13. Platelet ……grading…….
14. Cr ……grading…….
15. Hypokalemia ……grading…….
16. Hypomagnesemia ……grading…….
17. SGPT ……grading…….
18. CSF study
    - 18.1 CSF India ink ☐ 1. positive ☐ 2. negative ☐ 3. not done
    - 18.2 CSF cryptococcal antigen ☐ 1. positive ☐ 2. negative ☐ 3. not done
    - 18.3 CSF culture for Cryptococcus ☐ 1. positive ☐ 2. negative ☐ 3. not done
    - 18.4 CSF opening pressure …… cmH2O
    - 18.5 CSF glucose …… mg/dl
    - 18.6 CSF protein …… mg/dl
    - 18.7 CSF WBC count ……
    - 18.8 CSF WBC : lymphocyte predominate ☐ 1. yes,specified…….. ☐ 2. no
19. Treatment was extended beyond day 14 of protocol because
    - ☐ 1. Renal toxicity
    - ☐ 2. Clinical not improved
    - ☐ 3. Others (specified……)

Visual analoque score

ไม่ปวด ปวดมากที่สุด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางแสดงข้อมูลผู้ป่วยกลุ่ม OD

no	group	CSF study – day 1							CSF study – day 14						
		OP	WBC	glucose	protein	india ink	cryptococcal antigen	culture	OP	WBC	glucose	protein	india ink	cryptococcal antigen	culture
1	OD	15	10	14	100	+	+	+	25	3	7	NA	+	+	+
2	OD	20	25	38	30	+	+	+	21	0	40	35	+	+	+
3	OD	23	60	13	139	+	+	+	12	3	8	217	+	+	+
4	OD	30	1	21	NA	+	+	-	11	0	27	45	-	+	-
5	OD	18	80	60	66	+	+	+	10	NA	42	49	+	+	-
6	OD	27	0	13	158	+	+	+	NA	NA	31	75	-	+	-
7	OD	17	60	65	32	+	+	+	20	60	50	47	-	+	-
8	OD	28	0	65	74	+	+	+	33	0	38	42	+	+	+
9	OD	16	40	2	108	+	+	NA	11	0	18	76	-	+	+
10	OD	12	0	32	54	+	+	+	NA	6	25	107	-	+	NA
11	OD	13	125	38	131	-	+	-	NA	1	43	98	+	-	-
12	OD	30	0	40	66	+	+	-	13	NA	40	62	-	+	NA
13	OD	30	5	54	71	+	+	+	NA	NA	52	65	-	+	+
14	OD	25	27	71	25	+	+	+	14	NA	42	23	+	+	NA
15	OD	14	0	38	98	+	+	NA	12	NA	39	90	-	+	-

หมายเหตุ (1) CSF = cerebrospinal fluid (2) OP = opening pressure (3) WBC = white blood cell (4) NA = not available

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางแสดงข้อมูลผู้ป่วยกลุ่ม AD

no	group	CSF study – day 1							CSF study – day 14						
		OP	WBC	glucose	protein	india ink	cryptococcal antigen	culture	OP	WBC	glucose	protein	india ink	cryptococcal antigen	culture
16	AD	30	0	55	19	+	+	+	28	30	65	34	+	+	+
17	AD	24	7	25	50	+	+	+	19	0	34	52	+	+	+
18	AD	20	100	33	50	+	+	+	9	0	21	137	+	+	+
19	AD	29	20	46	72	+	+	+	20	1	57	47	-	+	+
20	AD	28	5	28	101	+	+	+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
21	AD	18	40	56	90	+	+	+	26	10	56	45	-	+	+
22	AD	47	0	47	60	+	+	+	14	0	56	127	+	+	+
23	AD	24	50	8	NA	+	+	+	7	10	18	168	+	-	NA
24	AD	16	8	34	72	+	+	+	15	0	26	136	-	+	+
25	AD	22	70	21	92	+	+	+	23	45	13	121	-	+	-
26	AD	12	0	60	38	-	+	NA	12	0	54	42	-	+	+
27	AD	29	NA	30	60	+	+	+	26	NA	22	53	+	+	+
28	AD	35	0	41	56	+	+	+	15	0	34	90	-	-	NA

หมายเหตุ (1) CSF = cerebrospinal fluid (2) OP = opening pressure (3) WBC = white blood cell (4) NA = not available

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Visual analogue scale

A visual analogue scale (VAS) consists of a 100-mm line whose ends are labeled as the extremes of pain (eg. “no pain” and “worst pain imaginable”).

Patients are asked to indicate which point along the line best represents their pain experience.

Reference : Essentials of pain medicine and regional anesthesia 1999.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

AIDS Clinical Trial Group Table for Grading the Severity of Adverse Experiences Supplemental Toxicity Table, based on Roche recommendations and 1992 edition of ACTG toxicity grading table:

Item	GRADE 1 SEVERITY	GRADE 2 SEVERITY	GRADE 3 SEVERITY	GRADE 4 SEVERITY
Haematology				
Haemoglobin	9.5 - 10.5 gm/dl	8.0 - 9.4 gm/dl	6.5 - 7.9 gm/dl	< 6.5 gm/dl
Absolute Neutrophil Count	1000 - 1500/mm^3	750 - 999/mm^3	500 - 749/mm^3	< 500/mm^3
Platelets	75,000 - 99,000/mm^3	50,000 - 74,999/mm^3	20,000 - 49,999/mm^3	< 20,000/mm^3 or diffuse petechiae
Prothrombin Time (PT)	1.01 - 1.25 X UNL	> 1.25 - 1.5 X UNL	> 1.5 - 3.0 X UNL	> 3 X UNL
Partial Prothrombin Time (PPT)	1.01 - 1.66 X UNL	> 1.66 - 2.33 X UNL	> 2.33 - 3 X UNL	> 3 X UNL
Fibrinogen	0.99 - 0.75 X LNL	< 0.75 - 0.50 X LNL	< 0.5 - 0.25 X LNL	< 0.25 X LNL
Fibrin Split Product	20 - 40 ug/mL	41 - 50 ug/mL	51 - 60 ug/mL	> 60 ug/mL
Methemoglobin	5 - 9.9%	10.0 - 14.9%	15.0 - 19.9%	> 20%
Chemistry				
Hyponatremia	130 - 135 **meq**/L	123 - 129 **meq**/L	116 - 122 **meq**/L	< 116 **meq**/L or mental status changes or seizures
Hypernatremia	146 - 150 **meq**/L	151 - 157 **meq**/L	158 - 165 **meq**/L	> 165 **meq**/L or mental status changes or seizures
Hypokalemia	3.0 - 3.4 **meq**/L	2.5 - 2.9 **meq**/L or replacement Rx req.	2.0 - 2.4 **meq**/L or intensive replacement Rx. req. or hospitalization req.	< 2.0 **meq**/L or paresis or ileus or life-threatening arrhythmias
Hyperkalemia	5.6 - 6.0 **meq**/L	6.1 - 6.5 **meq**/L	6.6 - 7.0 **meq**/L	> 7.0 **meq**/L or life-threatening arrhythmias
Hypoglycemia	55 - 64 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dl	< 30 mg/dl or mental status changes or coma
Hyperglycemia: note If Fasting	116 - 160 mg/dl	161 - 250 mg/dl	251 - 500 mg/dl	> 500 mg/dl or ketoacidosis or seizures
HYPOCALCEMIA: Correct For Albumin	7.8 - 8.4 mg/dl	7.0 - 7.7 mg/dl	6.1 - 6.9 mg/dl	< 6.1 mg/dl or life-threatening arrhythmia or tetany
HYPERCALCEMIA: Correct For Albumin	10.6 - 11.5 mg/dl	11.6 - 12.5 mg/dl	12.6 - 13.5 mg/dl	> 13.5 mg/dl or life-threatening arrhythmia
Hypomagnesemia	1.2 - 1.4 **meq/L**	0.9 - 1.1 **meq**/L or replacement Rx req.	0.6 - 0.8 **meq**/L or intensive Rx req. or hospitalisation	< 0.6 **meq**/L or life-threatening arrhythmias

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Item	GRADE 1 SEVERITY	GRADE 2 SEVERITY	GRADE 3 SEVERITY	GRADE 4 SEVERITY
Hypo-Phosphatemia	2.0 - 2.4 mg/dl	1.5 - 1.9 mg/dl or replacement Rx req.	1.0 - 1.4 mg/dl or intensive Rx or hospitalisation req.	< 1.0 mg/dl or life-threatening arrhythmias
Hyper-Bilirubinemia	1.1 - 1.5 X UNL	> 1.5 - 2.5 X UNL	> 2.5 - 5 X UNL	> 5 X UNL
Blood Urea Nitrogen (Bun)	1.25 - 2.5 X UNL	> 2.5 - 5 X UNL	> 5 - 10 X UNL	> 10 X UNL
Creatinine	1.1 - 1.5 X UNL	> 1.5 - 3.0 X UNL	> 3 - 6 X UNL	> 6 X UNL or req. dialysis
Enzymes				
AST (SGOT)	1.25 - 2.5 X UNL	> 2.5 - 5 X UNL	> 5 - 10 X UNL	> 10 X UNL
ALT (SGPT)	1.25 - 2.5 X UNL	> 2.5 - 5 X UNL	> 5 - 10 X UNL	> 10 X UNL
GGT	1.25 - 2.5 X UNL	> 2.5 - 5 X UNL	> 5 - 10 X UNL	> 10 X UNL
Alkaline Phosphatase	1.25 - 2.5 X UNL	> 2.5 - 5 X UNL	> 5 - 10 X UNL	> 10 X UNL
Amylase	1.1 - 1.5 X UNL	> 1.5 - 2.0 X UNL	> 2 - 5.0 X UNL	> 5.0 X UNL or clinical pancreatitis
Urinalysis				
Proteinuria	1+ or < 0.3% or < 3 g/L or 200 mg - 1 gm loss/day	2 - 3+ or 0.3 - 1.0% or 3 - 10 g/L > 1-2 gm loss/day	4+ or > 1.0% or > 10 g/L or > 2-3.5 gm loss/day	nephrotic syndrome or > 3.5 gm loss/day
Hematuria	microscopic only	gross, no clots	gross + clots	obstructive or req.transfusion
Respiratory				
COUGH - For Aerosol Studies	transient - no Rx	treatment associated cough; local Rx	uncontrolled	
Bronchospasm Acute	transient; no Rx; FEV1 < 50% - 70% (or peak flow)	req. Rx; normalises with bronchodilator; FEV1 50% - 70% (or peak flow)	no normalisation w/ bronchodilator; FEV1 25% - 50% (or peak flow), retractions	cyanosis; FEV1 < 25% (or peak flow) or intubated

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Etest® FLUCONAZOLE

TABLE 2. TECHNICAL SPECIFICATIONS, PERFORMANCE, REPRODUCIBILITY AND QUALITY CONTROL

Technical Specifications

Antibiotic Code	:	**FL**
MIC range	:	0.016 - 256 µg/ml
Antifungal group	:	Azole (triazole)

Performance	**No. of strains**	**Agreement (EA)[1]**	
All organisms	380	92 ± 1 dil	98 ± 2 dil

Reproducibility	**n**	**% Reproducibility[2]**	
All organisms	200	96 ± 1 dil	98 ± 2 dil

Notes

[1] % of values within ± 1 or 2 dilutions of the reference broth micro or macrodilution (NCCLS procedures).

[2] % of values within ± 1 or 2 dilutions of the median value.

n house laboratory data on file at AB BIODISK

Quality Control Ranges for MICs (µg/ml)[1]

C. krusei	ATCC 6258	≥256[2]
C. parapsilosis	ATCC 90018	2-8[3]

Notes

[1] AB BIODISK *in house* ranges.

[2] An ellipse may be discernable at 128 µg/ml with macrocolonies growing throughout the ellipse to 256 µg/ml.

[3] Occasionally, mutant macrocolonies may grow up to 16 µg/ml.

Important Observations

1. Read the complete package insert, references and technical guide before using Etest for the first time.
2. With azoles, media can significantly influence MIC values and end-point clarity.
3. Use RPMI medium + 2% Glucose + 1.5% Bacto agar buffered to pH 7.0 with MOPS. Casitone agar may give clearer end points.
4. **Beware of batch to batch and brand to brand variations of medium.**
5. Growth of *Candida spp* e.g. *C. glabrata, C. lusitaniae, C. krusei,* and *C. parapsilosis* may be weaker on RPMI medium.
6. RPMI medium does not support growth of many strains of *C. neoformans*. Use an alternative medium and validate your QC ranges.
7. MICs for *Candida spp* may be read after 24 hours and confirmed after 48 hours if growth is weak and end points questionable after 24 hours. Read *C. neoformans* between 48-72 hours or longer if needed.
8. MIC end points for azoles:
   - Partial inhibition over several dilutions can give trailing and hazy end points, especially on RPMI. Read the MIC at the first point of significant inhibition i.e. ~ 80% inhibition. Ignore microcolonies at the zone edge and within the inhibition ellipse.
   - If excessive distinct growth is seen within the ellipse, it may be indicative of resistance and may not represent the so-called azole trailing. This may be important when seen with *C. tropicalis, C. glabrata* and *C. krusei.*
9. Consult Etest Technical Guide 4C, Dec. 1995, for further technical details.

Etest® AMPHOTERICIN B

TABLE 2. TECHNICAL SPECIFICATIONS, PERFORMANCE, REPRODUCIBILITY AND QUALITY CONTROL

Technical Specifications

Antibiotic Code : **AP**
MIC range : 0.002-32 µg/ml
Antifungal group : Polyene

Performance	**No. of strains**	**% Agreement (EA)[1]**	
All organisms	250	87 ± 1 dil	95 ± 2 dil

Reproducibility	**n**	**% Reproducibility[2]**	
All organisms	115	95 ± 1 dil	98 ± 2 dil

Notes:

[1] % of values within ± 1 or 2 dilutions of the reference broth micro or macrodilution (NCCLS procedures).
[2] % of values within ± 1 or 2 dilutions of the median value.
In house laboratory data on file at AB BIODISK.

Quality Control Ranges for MICs (µg/ml)[1]

C. krusei	ATCC 6258	0.5-2
C. parapsilosis[2]	ATCC 22019	0.25-2

Notes

[1] AB BIODISK *in house* ranges.
[2] Four dilution range.

Important Observations

1. Read the complete package insert, references and technical guides before using Etest for the first time
2. Media and buffers may significantly influence MICs of Amphotericin B.
3. Use RPMI + 2% glucose + 1.5% Bacto agar and buffer to pH 7.0 with MOPS. For media details, consult package insert and Etest technical guide 4C, December 1995 and CIS 4C, Feb. 1996.
4. Growth of certain *Candida spp* e.g. *C. glabrata, C. lusitaniae, C. krusei* and *C. parapsilosis* may be weak on RPMI medium. Extend incubation from 24 to 48 hours or until growth is clearly visible before reading the MIC.
5. RPMI medium does not support growth of many strains of *C. neoformans*. Use an alternative medium and validate your QC ranges.
6. MICs for some *Candida spp* can be read after 24 hours but always confirm after 48 hours if growth is weak and end points are questionable after 24 hours. Read *C. neoformans* between 48-72 hours or longer if needed.
7. **Read the MIC at the point of almost (95%) or complete inhibition of growth. Distinct microcolonies and hazes seen at the end point are significant. Pin-points and very slight hazes may be ignored.**
8. Consult Etest Technical Guide 4C, Dec, 1995, for further technical details.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล	มาลี เตชพรรุ่ง
ภูมิลำเนา	กรุงเทพมหานคร
การศึกษา	
พ.ศ. 2534-2539	แพทย์ศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2543-2545	วุฒิบัตรวิชาชีพเวชกรรม สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2546-ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
การทำงาน	
พ.ศ. 2540-2541	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลพระปกเกล้า จ.จันทบุรี
พ.ศ. 2541-2543	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน จ.จันทบุรี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย