

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของระบบยาที่ใช้รักษาและป้องกันการกลับเป็น *Penicilliosis* ซ้ำในผู้ป่วยเอดส์

(A Comparative study on efficacy of drug regimens in treating and preventing relapse of *Penicilliosis* in AIDS patients)

ปิยะดา คุณาวารักษ์* วท.ม (วิทยาการระบาด)

Piyada Kunawararak M.Sc. (Epidemiology)

ชวลิต นาถประทาน พ.บ., ส.ม.**

Chawalit Natpratan, M.D, M.P.H

เกรียงไกร ศรีธนาวิบูลชัย พ.บ., ส.ม***

Kriengkrai Srithanaviboonchai, M.D., M.P.H (U.S.A.)

ธีระ ศิริสันทนะ พ.บ.****

Thira Sirisantana, M.D.

ขวัญชัย ศุภรัตน์ภิญโญ พ.บ.****

Khuanchai Supparatpinyo, M.D.

* สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่

Office of Disease Prevention and Control, 10th

** องค์การเพื่อสุขภาพครอบครัวระหว่างประเทศ

Family Health International, Indonesia

*** ภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชน คณะแพทยศาสตร์

Department of Community Medicine,

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Faculty of Medicine, Chiang Mai University

**** สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ

Research Institute for Health Sciences,

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Chiang Mai University

บทคัดย่อ

ภาคเหนือตอนบนของประเทศไทย ได้รับผลกระทบอย่างรุนแรงจากการระบาดของโรคเอดส์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ที่มีผลจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ และหนึ่งในโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่สำคัญ และพบได้บ่อยได้แก่การติดเชื้อ *Penicillium Marneffe* อย่างไรก็ดีตาม การให้การรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำตามแนวทางมาตรฐานที่แนะนำโดยกระทรวงสาธารณสุขยังมีราคาแพง จึงมีความจำเป็นต้องหาสูตรยาที่ไ้แทนกันได้แต่มีค่าใช้จ่ายถูกกว่า วัตถุประสงค์ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของระบบยาที่ใช้รักษา และป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยเอดส์ที่ติดเชื้อ *Penicillium Marneffe* วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงทดลองในผู้ป่วยเอดส์อายุ 15 ปี ขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น *Penicilliosis* ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลในจังหวัดเชียงราย พะเยา และเชียงใหม่ ระหว่าง มีค.43- มีค.44 โดยมีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบ Systemic random sampling กลุ่มศึกษาได้รับยา Amphotericin-B ทางหลอดเลือดดำนาน 2 สัปดาห์ ต่อด้วยการรับประทาน Ketoconazole นาน 1 ปี กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ได้รับยา Itraconazole ชนิดรับประทาน ตามขนาดต่างๆ ติดตามการดำเนินโรค และอัตราการเป็นกลับซ้ำของโรค ผลการศึกษาผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการกลุ่มๆละ 76 ราย รวม 152 ราย การติดตามจนครบ 1ปี พบว่าผลการรักษาและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มศึกษามีการกลับเป็นซ้ำในระยะป้องกัน 3 ราย คิดเป็น 4.5/100



person-year สำหรับกลุ่มเปรียบเทียบ มีการกลับเป็นซ้ำตั้งแต่ระยะรักษา 1 ราย และระยะป้องกัน อีก 1 ราย คิดเป็น 3.03/100 person-year วิจัยและสรุป อัตราการกลับเป็นซ้ำของการรักษา 2 แบบไม่แตกต่างกัน ขณะที่ค่าใช้จ่ายในกลุ่มศึกษา ต่ำกว่ากลุ่มเปรียบเทียบถึงกว่า 5 เท่า จึงควรพิจารณาใช้การรักษาด้วยสูตรยาในกลุ่มทดลองแทนมาตรฐานเดิม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีทรัพยากรจำกัด

คำสำคัญ: ประสิทธิภาพ ระบบยาป้องกันการกลับเป็นซ้ำ เพนนิซิลิไอซิส เอคส์

Abstract

Upper northern Thailand was hardest hit from AIDS epidemic. One of the most important opportunistic infection found in AIDS patient in the area was *Penicillium Marneffe* infection. However, the treatment regimen as recommended by the Thai ministry of public health was still expensive and the new comparable regimen with lower cost needed to be validated. Objectives: To compared the efficacy of drug regimens for treatment and prevent relapse of Penicilliosis in AIDS patients. Methods: A multi center experimental study in AIDS patients aged 15 or older who were diagnosed with Penicilliosis and came to receive care at the government hospitals in Chiang Rai, Phayao, and Chiang Mai between March 2000 to March 2001. A systematic random sampling technique was used to divide the patients into two groups. The intervention group were treated with intravenous Amphotericin-B and continued with oral Ketoconazole. The control group were treated with different doses of oral Itraconazole. We monitored clinical outcomes and well as relapse rates in both groups. Results: There were 152 patients, 76 in each group, joined the study. After one year of follow-up, there was no significant different in treatment outcomes and relapse rates between the two. There were 3 relapse in treatment group accounted for 4.5/100 person-years. In control group, there was 1 relapse in treatment phase and 1 relapse in prevention phase accounted for 3.03/100 person-years. Summary, discussion, and recommendation: The comparative of recurrent rate in both group within 1 year were not different while the prophylaxis cost of the control group were more than 5 times higher than the intervention group. The health care provider should considered the intervention regimen as an alternative treatment especially in resource limited conditions.

Keywords: Efficacy Drug regimen for preventing relapse, Penicilliosis, AIDS

บทนำ

Penicilliosis เป็นโรคที่เกิดจากเชื้อรา *Penicillium Marneffe* มักพบในเขตประเทศทางเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และทางตอนใต้ของจีน โรคนี้เกิดขึ้นได้กับหลายวัย

ของร่างกาย มักพบในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางด้านภูมิคุ้มกันของร่างกาย เชื้อนี้พบครั้งแรกในประเทศเวียดนาม ในสัตว์เพาะ คือ อ้น¹ ส่วนการติดเชื้อในคนครั้งแรกเป็นแบบการรับเชื้อโดยอุบัติเหตุในห้องปฏิบัติการที่ทำการแยกเชื้อ²



ต่อมามีรายงานการติดเชื้อนี้ในคนอเมริกัน ซึ่งเคยมีประวัติอาศัยอยู่ในประเทศเวียดนาม

ในประเทศไทย พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อราครั้งแรกที่โรงพยาบาลรามาธิบดี กรุงเทพฯ ในช่วงปี 2517-2525 จำนวน 5 ราย³ ก่อนที่จะมีการระบาดของโรคเอดส์ หลังจากโรคเอดส์ได้แพร่ระบาดเข้ามาในประเทศไทย ก็พบว่า *Penicilliosis* ได้กลายเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีอัตราการเกิดโรคสูงเป็นอันดับที่ 5 ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสทั้งหมดของประเทศไทยและในภาคเหนือตอนบน⁴ อาการของ *Penicilliosis* ในผู้ป่วยเอดส์มีอาการร่วมที่สำคัญคือ มีไข้ ไอ น้ำหนักลด พบการติดเชื้อที่ต่อมน้ำเหลือง ไชกระดูก ตับและม้ามโต ซีด เม็ดเลือดขาวเพิ่มจำนวน และมีรอยโรคเป็นคุ่มที่ผิวหนังแบบแพร่กระจาย^{5,6} บางรายมีลักษณะคุ่มแบบปุ่มตรงกลาง (*umbilicate papules*) ซึ่งมักเป็นแผลเนื่อตาย (*central necrosis*) รอยโรคที่ผิวหนังพบในผู้ป่วยเกือบทุกราย ทั้งตามบริเวณ หน้า แขน ขา และลำตัว ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์และมีรอยโรคแบบแพร่กระจายเหล่านี้มีอาการรุนแรงถึงตายได้ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ผ่านมาช่วงปี 2527-2540 ในพื้นที่ภาคเหนือตอนบนมีผู้ป่วยด้วยโรคนี้มากกว่า 3,752 ราย⁴ ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถเข้าถึงการบริการที่มีคุณภาพได้ เนื่องจากค่ายาแพง โรงพยาบาลไม่มียารักษาผู้ป่วย แพทย์ขาดความรู้ความชำนาญในการให้การรักษาด้วยโรคนี้ การให้การรักษาสผู้ป่วยเป็นไปอย่างไม่มีระบบ และพบว่าผู้ป่วยหลังการรักษาแล้ว กลับมาเป็นโรคนี้อีกเป็นจำนวนมาก ขวัญชัยสุภรัตน์ภิญโญ และคณะ⁷ ได้ศึกษาการให้ยา *Itraconazole* เพื่อการป้องกันการกลับเป็นอีกของโรคนี้ในรูปแบบ *control trial* ซึ่งให้ผลดีคือไม่มีผู้ป่วยกลับเป็นโรคนี้อีก อย่างไรก็ตาม ยา *Itraconazole* มีราคาแพงมาก ผู้ป่วยต้องเสียค่ายาประมาณ 119,940-124,640 บาทต่อปีในการกินยาป้องกันตามแนวทางการรักษาผู้ป่วย *Penicilliosis* ของกระทรวงสาธารณสุข อย่างไรก็ตาม พบว่ายาในกลุ่ม *Antifungal antibiotic* มีหลายชนิด และยา *Ketoconazole*

เป็น *Antifungal antibiotic* ที่มีผลข้างเคียงไม่สูง และราคาไม่แพง⁷ รวมถึงมีแพทย์หลายคนเลือกให้ยานี้ในการรักษาผู้ป่วย การศึกษานี้จึงมีขึ้นเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของระบบยาที่ใช้รักษาและป้องกันการเกิดโรค *Penicilliosis* ในผู้ป่วยเอดส์เพื่อการพัฒนาการรักษาให้ได้มาตรฐาน วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของระบบยาที่ใช้รักษาและป้องกันผู้ติดเชื้อหรือผู้ป่วยเอดส์ ที่ติดเชื้อ *Penicillium Marnefei* ที่มีประสิทธิภาพดีและราคาถูก

วิธีการศึกษา

รูปแบบ เป็นการศึกษาเชิงทดลอง เพื่อเปรียบเทียบผลการให้ยา 2 กลุ่ม กลุ่มตัวอย่าง คือกลุ่มผู้ป่วยหรือผู้ติดเชื้อที่มีอาการมารับการรักษาในโรงพยาบาลในพื้นที่เขตภาคเหนือ ตอนบน ผ่านกระบวนการ Pre-Post test Counseling และได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอดส์โดยมีเกณฑ์ของโรงพยาบาลที่จะเข้าร่วมโครงการ คือ มีความสนใจเข้าร่วมโครงการฯ, มีระบบบริการให้คำปรึกษาทั้งก่อนหรือหลังตรวจเลือด และมีระบบดูแลติดตามการให้ยา รวมถึงการติดตามเยี่ยมบ้านในผู้ป่วยที่รับการรักษาตลอดโครงการ ส่วนเกณฑ์ของกลุ่มตัวอย่างที่สามารถเข้าร่วมโครงการได้ คือ เป็นผู้ป่วยเอดส์ที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป โดยได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก ด้วยวิธีการทางกล้องจุลทรรศน์และการเพาะเชื้อ ทั้งนี้ผู้ป่วยต้องสามารถให้การโต้ตอบสนทนาซักถาม และพร้อมที่จะให้ติดตามผลการให้ยา และให้ข้อมูลการกินยา ซึ่งจะมีกรณียกเว้น คือผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ หรือผู้ป่วยที่อยู่ในชั้นโคม่า หรือป่วยเป็นวัณโรค หรือมีความผิดปกติของการทำงานของตับเป็นอย่างมากโดยมี ค่า *liver function* >3 เท่าของค่าปกติ หรือ มีค่า *Karnosky score* < 50 หลังการรักษาในระยะ *Acute phase* หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อไปนี้ *rifampicin phenytoin rifabutin tesfenadine asleizinole Warfarin Cesapride* รวมด้วย รวมถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้าน

เชื้อราเพื่อการรักษามาในช่วง 2 สัปดาห์ก่อนเข้าสู่โครงการวิจัยนี้ และไม่สามารถติดตามได้การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างใช้วิธีคัดเลือกแบบ Systemic random sampling แบ่งผู้ป่วยเป็น

2 กลุ่ม

- ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนเป็นเลขที่ คือ กลุ่มศึกษา จะได้รับยา Ampho 0.6 /kg/day 2 สัปดาห์ (Treatment) Keto 200 mg/day 1 ปี (maintainance)
- ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนเป็นเลขคู่ คือ กลุ่มเปรียบเทียบ จะได้รับยา Itraconazole 200 mg tid 2 วัน ตามด้วย

Itraconazole 200 mg bid 12 สัปดาห์ สำหรับการให้การรักษา(Treatment) Itraconazole 200 mg OD (maintainance)

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 2p(1-p)}{D^2}$$

ได้ขนาดตัวอย่างอย่างต่ำที่สุด 60 ราย โดยประมาณการรวม กลุ่มตัวอย่างที่คาดว่าจะออกจากโครงการ ในช่วงระยะเวลา 1 ปี ที่ศึกษา อีกร้อยละ 30

การดำเนินการและติดตามผลการให้การรักษาป้องกัน ในกลุ่มตัวอย่าง

รายการ	กลุ่มศึกษา	กลุ่มเปรียบเทียบ
สูตรยา		
ระยะการรักษา	Ampho 0.6 mg/kg/day 2 สัปดาห์	Itraconazole 200 mg tid 3 วัน Itraconazole 200 mg bid 12 สัปดาห์
ระยะป้องกัน	Ketoconazole 200mg/day 50 สัปดาห์	Itraconazole 200 mg OD 40 สัปดาห์
Day 14	ถ้าอาการรุนแรงควบคุมไม่ได้ Karnofsky score<50 ยุติการรักษา ให้การรักษาที่เหมาะสม ทำ Hemo culture หรือ sputum culture ส่ง smear ข้อมลี่ wright ตรวจ Liver function และ CBC สรุปผลการรักษา	ถ้าอาการรุนแรงควบคุมไม่ได้ Karnofsky score<50 ยุติการรักษา ให้การรักษาที่เหมาะสม
Day 84	ตรวจ Liver function และ CBC	ทำ Hemo culture หรือ sputum culture ส่ง smear ข้อมลี่ wright ตรวจ Liver function และ CBC สรุปผลการรักษา
Day 224	ตรวจ Liver function และ CBC	ตรวจ Liver function และ CBC
Day 380	ตรวจ Liver function และ CBC	ตรวจ Liver function และ CBC

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์ ณ โรงพยาบาลที่รักษา
2. การตรวจโดยวิธีเพาะเชื้อส่งตรวจที่ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สำหรับ

โรงพยาบาลที่อยู่จังหวัดเชียงใหม่ ส่วนจังหวัดเชียงราย ส่งตรวจที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ และ จังหวัดพะเยาส่งที่โรงพยาบาลเชียงคำ

การสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการ

1. ผู้ป่วยขอถอนตัวจากโครงการ

เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ หรืออาการข้างเคียง ซึ่งแพทย์ให้ความเห็นว่าสมควรให้ออกจากโครงการ โดยแพทย์สามารถให้การรักษาท่อตามดุลพินิจ

วิธีการรวบรวมข้อมูล

1. รวบรวมข้อมูลจากสมุดทะเบียนที่จัดทำขึ้นสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดย เก็บข้อมูลในฐานข้อมูล Data-Base วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางระบาดวิทยา ทั้งเชิงพรรณนา และเชิงวิเคราะห์

ผลการศึกษา

จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการคัดกรอง 198 ราย เข้าร่วมโครงการ 152 ราย จำแนกเป็นกลุ่มศึกษา 76 ราย และกลุ่มเปรียบเทียบ 76 ราย เมื่อติดตามผลการรักษาเมื่อสิ้นสุดระยะการรักษา พบว่า มีกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษาทั้งหมด 26 รายตามรายละเอียดในตารางที่ 1

สาเหตุที่ออก	กลุ่ม Ketoconazole N=76	กลุ่ม Itraconazole N=76	รวม N=152
ตาย	6(7.9%)	10(13.2%)	16(10.5%)
Karnofsky score < 50	3(3.9%)	3(3.9%)	6(3.9%)
Lost follow-up	1(1.3%)	3(3.9%)	4(2.6%)
รวม	10(3.2%)	16(21.1%)	26(17.1%)

และเมื่อติดตามกลุ่มตัวอย่างต่อไปจนสิ้นสุดระยะป้องกัน พบว่า มีกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษาทั้งสิ้น 75 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.5 โดยมีสาเหตุดังนี้ คือ ตาย 46 ราย ,Karnofsky score ต่ำกว่า 50 จำนวน 9 ราย, ป่วยเป็น Cryptococcosis 5 ราย, คิดตามไม่ได้ 6 ราย และมีการกลับเป็นโรคนี้อีก 5 ราย โดย แยกเป็นกลุ่มศึกษา 3 ราย กลุ่มเปรียบเทียบ 2 ราย ตามรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวน ร้อยละสาเหตุของการออกจากการศึกษาของกลุ่มตัวอย่าง ในระยะการป้องกัน

สาเหตุที่ออก	กลุ่ม Ketoconazole N=66	กลุ่ม Itraconazole N=60	รวม N=126
ตาย	26(39.4%)	20(33.3%)	46(36.5%)
Karnofsky score < 50	1(1.5%)	8(13.3%)	9(7.1%)
SGOT >3 เท่า	3(4.5%)	1(1.7%)	4(3.2%)
ป่วยเป็น Cryptococcosis	4(5.3%)	1(1.7%)	5(3.9%)
Lost follow-up	5(6.6%)	1(1.7%)	6(4.7%)
Recurrent	3(4.5%)	2(3.3%)	5(3.9%)
รวม	42(63.6%)	33(55.0%)	75(58.5%)

จากการติดตามการรักษาของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด ในระยะการรักษาและป้องกัน อาการข้างเคียงที่พบมากที่สุด คือ โลหิตจางร้อยละ 38 โดยทั้งสองกลุ่ม มีสัดส่วนของกลุ่มอาการนี้ไม่แตกต่างกัน รองลงมาคือ มีผื่น สันคลื่นใต้ อาเจียน และท้องเดิน ร้อยละ 16, 14, 7 และ 5 ตามลำดับตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนร้อยละอาการข้างเคียงของกลุ่มตัวอย่าง ในช่วงระยะการรักษา และระยะการป้องกัน

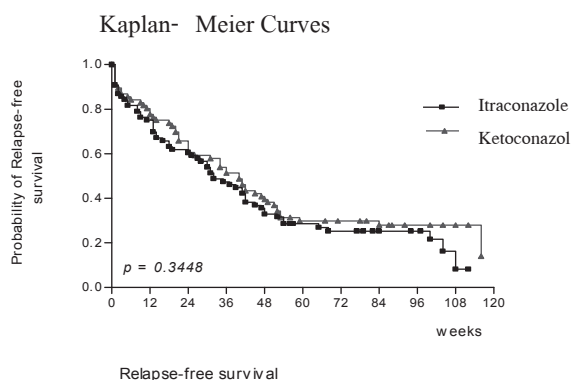
สาเหตุที่ออก	กลุ่ม Ketoconazole N=66	กลุ่ม Itraconazole N=60	รวม N=126
ผื่น (rash)	8(12.1%)	8(13.3%)	16(12.6%)
คลื่นไส้	5(7.6%)	2(3.3%)	7(5.6%)
อาเจียร (Nausea)			
สัน (Chill)	6(4.5%)	8(13.3%)	14(11.1%)
ท้องเดิน (Diarrhea)	3(9.1%)	2(3.3%)	5(3.9%)
รวม	46(69.7%)	44(73.3%)	90(71.4%)

เมื่อประมวลผลโอกาสของการอยู่รอด และโอกาสของการกลับเป็นอีกของกลุ่มตัวอย่าง พบว่า โอกาสของการอยู่รอดในรอบ 1 ปี ของกลุ่มเปรียบเทียบอยู่ที่ 1879 person-week ในขณะที่กลุ่มศึกษา อยู่ที่ 1562 person-week ส่วนโอกาสของการกลับเป็นซ้ำ ของกลุ่มศึกษา และกลุ่มเปรียบเทียบ อยู่ที่ 0.19 และ 0.11 ต่อ 100 person-weeks ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกัน ตามKaplan-Meier Curves ที่แสดงถึงความน่าจะเป็นของ relapse-free survival ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ($p=0.3448$) ตามรูปที่ 1 ส่วนระยะเวลาเฉลี่ยที่มีการกลับเป็นอีก (median time to relapse) ของโรค ของ ทั้ง 2 กลุ่มอยู่ที่ 54 สัปดาห์ และ 53 สัปดาห์ ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงผลโอกาสการรอดชีวิต และการกลับเป็นอีก ของกลุ่มตัวอย่าง ในช่วงระยะเวลา 1 ปี

Survival Analysis	กลุ่ม Ketoconazole	กลุ่ม Itraconazole
1. Median time to relapse	54 สัปดาห์	53 สัปดาห์
2. Total number of person-week of follow-up	1,562	1,879
3. The relapse rate per 100 person-weeks	0.19	0.11

รูปที่ 1 แสดงความน่าจะเป็นของ relapse free survival ในกลุ่มศึกษา และกลุ่มเปรียบเทียบ ด้วย



และจากการเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายค่ายาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่าง พบว่า ค่ายาของกลุ่มที่ใช้ Keto ต่ำกว่าค่ายาของกลุ่มที่ใช้ Itra ถึงเกือบ 5 เท่า ตามตารางที่ 5 ตารางที่ 5 แสดงค่าใช้จ่าย ค่ายาระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วย Ketoconazole และ Itraconazole ในระยะเวลา 1 ปี

รายการ	กลุ่มศึกษา ใช้ยา Ketoconazole	กลุ่มเปรียบเทียบ ใช้ยา Itraconazole(local)
ค่ายาที่ใช้ใน ระยะรักษาและ ป้องกัน (บาท)	4,300	20,500

อภิปรายผล

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น พบว่า การให้การรักษาและการรักษาเพื่อการป้องกัน ด้วยยา Ketoconazole และ ยา Itraconazole ให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน คือ ทำให้เกิดการกลับเป็นโรค Penicilliosis ซ้ำใกล้เคียงกัน คือ 0.11 และ 0.19 ต่อ 100 person-week และผู้ป่วยที่คงเหลือก็มีคุณภาพชีวิตที่ดี คือมีค่าเฉลี่ย Karnofsky score สูงกว่าร้อยละ 80 ทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ ขวัญชัย สุภรัตน์ภิญโญและคณะ⁷ ที่ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ Itraconazole (original) ในการป้องกันการกลับเป็นอีกของผู้ติดเชื้อเอดส์ที่ติดเชื้อ *Penicillium Marneffei* ที่พบว่าไม่มีการกลับเป็นอีกของโรคนี้ในระยะเวลา 1 ปี โดยที่ระหว่างการรับยาป้องกัน ผู้ป่วยดังกล่าวไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทุกราช

แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายค่ายาที่ใช้รักษาเพื่อการป้องกันของ การศึกษาของ ขวัญชัย สุภรัตน์ภิญโญและคณะ ซึ่งใช้ยา Itraconazole (original) ซึ่งมีราคาสูงกว่า Itraconazole (Local)ของการศึกษานี้ถึงกว่า 5 เท่า จึงทำให้เห็นว่า การใช้ Ketoconazole ในการป้องกันการกลับเป็นอีกให้ผลคุ้มค่าเนื่องจากมี cost ต่ำกว่า Itraconazole(original) ถึง 25 เท่า ต่ำกว่า Itraconazole(local) 5 เท่า ซึ่งหากภาครัฐ

มีงบประมาณไม่เพียงพอ ก็สามารถให้บริการที่มีคุณภาพ แก่ผู้ป่วยผู้ติดเชื้อเอดส์และติดเชื้อ *Penicillium Marneffei* ด้วยสูตรยา Ampho 0.6-1 mg/kg/day เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ และต่อด้วย Ketoconazole 200 mg 1 เม็ดทุกวัน

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของขวัญชัย สุภรัตน์ ภิณูญและคณะ⁷ ก็พบว่า มีอัตราการตายของกลุ่มตัวอย่าง ระหว่างการศึกษาสูงถึงร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้ยา Itraconazole และร้อยละ 43 ในกลุ่มที่ได้รับ placebo ซึ่งมีลักษณะ คล้ายคลึงกับการศึกษาครั้งนี้ กล่าวคือ กลุ่มที่ได้ Itraconazole มีอัตราการตายร้อยละ 33.3 ส่วนกลุ่มที่ได้ Ketoconazole มีอัตราการตาย ร้อยละ 39.4 จึงเห็นควรให้พิจารณาถึงการให้ Primary prophylaxis เพื่อลดอัตราการตาย และลด Incidence ของการ เกิดโรคนี้ โดยเฉพาะในกรณีที่มีผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยา ด้านไวรัสได้ เช่นผู้ป่วยนอกสิทธิประกันสุขภาพ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัย ขอขอบคุณ ผู้อำนวยการและทีมวิจัย ของ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โรงพยาบาล แม่จัน โรงพยาบาลเทิง โรงพยาบาลพญาเม็งราย โรงพยาบาลขุนตาล โรงพยาบาลแม่ลาว โรงพยาบาลเวียงป่าเป้า โรงพยาบาลเชียงคำ โรงพยาบาลดอกคำใต้ โรงพยาบาล สันทราย โรงพยาบาลดอยสะเก็ด โรงพยาบาลแม่แตง โรงพยาบาลเชียงดาว โรงพยาบาลฝาง โรงพยาบาลแม่สาย และโรงพยาบาลพร้าว และทีมประสานงานของสำนักงาน ป้องกันควบคุมโรคที่ 10 ที่ได้ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ทำให้การศึกษาวิจัยนี้สำเร็จตามวัตถุประสงค์ และ เป้าหมายทุกประการ

เอกสารอ้างอิง

1. Capponi M, Sureau P and Segretain G. Penicillose de Rhizomys sinensis. Bull Soc Patho Exot 1956;49:418-421
2. Segretain G. *Penicillium Marneffei* n.sp. agent d'une mycose du systeme reticulo-endothelial. Mycopatho Mycol Appl 1959; 11:327-353
3. Jayanetra P, Nitiyanant P, Ajeillo L, et al. Penicilliosis marneffei in Thailand: report of five human cases. Am J Trop Med Hyg 1984; 33: 637-644.
4. http://203.157.45.99/datacenter/doc/gr_3/ฟ1-04-011-pdf
5. Chiewchanvit S, Mahanupab P, Hirunsri P and Vanitanakorn N. Cutaneous infestations of *Penicillium Marneffei* mycosis in five HIV-infected patients. Mycoses 1991; 245-249.
6. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, et al. *Penicillium Marneffei* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1992; 14: 871-874
7. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of Itraconazole to prevent relapse of *Penicillium Marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. NEJM 1998;339 : 1739-1743