Itraconazole (Sporlab®) in the treatment of *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients

Kritrut Dachavaranupat MD,

Siri Chiewchanvit MD.

ABSTRACT:

DACHAVARANUPAT K, CHIEWCHANVIT S. ITRACONAZOLE (SPORLAB®) IN THE TREATMENT OF *PENICILLIUM MARNEFFEI* INFECTION IN HIV-INFECTED PATIENTS. THAI J DERMATOL 2003; 19: 149-158

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHIANG MAI UNIVERSITY, CHIANG MAI, THAILAND.

Penicillium marneffei is the most common cause of systemic fungal infection in HIV-infected patients in Thailand. Amphotericin B and itraconazole are the treatment of choice. Afterwards the patients must continue itraconazole for life to prevent a relapse. This research was a preliminary, opened-trial study to evaluate the effectiveness of itraconazole (Sporlab®) in the treatment of moderately severe *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients. The patients received Sporlab® (100 mg) at a dose of 2 capsules 2 times daily after a meal for 8 weeks. Of 11 volunteers (5 male and 6 female), one female patient was excluded from the study in the 3rd week because of severe diarrhea. Of the 10 volunteers, 9 had skin lesions that disappeared within an average of 18 days (10-28 days), 6 had fever that vanished within an average of 9 days (4-14 days), and in 1 patient presenting with abdominal pain, the investigation revealed hepatosplenomegaly and intraabdominal lymphadenopathy. The severity of the abdominal pain decreased after 2 weeks of treatment

and the discomfort had gone completely within 1 month, although abdominal ultrasonography showed no significant change. After the treatment, all 10 patients gained weight at an average of 2.56 kg/month (1-5 kg/month). No other adverse side effects were found, except in 1 patient, who had elevated liver enzymes that became normal in the follow up of the secondary prophylaxis.

In conclusion, this preliminary, opened-trial study found that Sporlab® is effective in the treatment of moderately severe *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients. The treatment does not warrant hospitalization and the cost is much lower than that for standard remedies.

Key words: Penicillium marneffei, HIV, itraconazole, Sporlab

บทคัดย่อ:

กฤชรัตน์ เดชาวรานุภาพ, สิริ เชี่ยวชาญวิทย์ การศึกษาการใช้ ITRACONAZOLE (SPORLAB®) ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ*PENICILLIUM MARNEFFEI*ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี วารสารโรคผิวหนัง 2545; 19: 149-158.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Penicillium marneffei เป็นโรคติดเชื้อราชนิดแพร่กระจายที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย ยาหลักที่นำมาใช้รักษาได้แก่ amphotericin B และ itraconazole หลังจากนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยา itraconazole ต่อไปตลอดชีวิตเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นชนิดเปิด เพื่อดูประสิทธิภาพของการใช้ยา itraconazole (Sporlab®) ในการรักษาโรคติดเชื้อ *Penicillium marneffei* infection ที่มีความรุนแรงปานกลางในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ในขนาดยา Sporlab®(100 mg) รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้งหลังอาหารทันทีต่อเนื่องนาน 8 สัปดาห์ อาสาสมัครจำนวน 11 ราย (ชาย 5 ราย และหญิง 6 ราย)ได้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โดยอาสาสมัครหญิง 1 รายได้ยกเลิกออกจากโครงการในสัปดาห์ที่ 3 เนื่องจากมีอาการท้องร่วงรุนแรง อาสาสมัครที่เหลือ 10 รายพบว่ารอยโรคผิวหนังที่ตรวจพบในอาสาสมัคร 9 รายหายภายในระยะเวลาโดยเฉลี่ย 18 วัน (พิสัย 10-28 วัน), อาการไข้ในอาสาสมัคร 6 ราย หายไปในระยะเวลาเฉลี่ย 9 วัน(พิสัย 4-14 วัน) และอาการปวดท้องในอาสาสมัคร 1 รายที่ตรวจพบมีตับม้ามและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องโตมีอาการปวดทุเลาลงหลังจากได้รับยา 2 สัปดาห์ และหายสนิทภายใน 1 เดือน แต่การตรวจคลื่นเสียงในช่องท้องยังไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ อาสาสมัครทั้ง 10 รายมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นหลังการรักษาโดยเฉลี่ย 2.56 กก./เดือน (พิสัย 1-5 กก./เดือน) ไม่พบผลข้างเคียงอย่างอื่นยกเว้นอาสาสมัคร 1 รายพบมีระดับเอนซัยม์ตับสูงขึ้นซึ่งกลับมาเป็นปกติเมื่อทำการตรวจซ้ำในช่วงมารับยาต่อเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค

โดยสรุป ผลการศึกษาวิจัยเบื้องต้นชนิดเปิดพบว่า ยา Sporlab® มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะติดเชื้อ *Penicillium marneffei* ที่มีอาการรุนแรงปานกลางในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยที่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลและสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลลงได้อย่างมากเมื่อเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐานอย่างอื่น

คำสำคัญ: เอชไอวี, เพนนิซิลเลียม มาเนฟฟีไอ, ไอทราโคนาโซล, สปอร์แลป

Penicillium marneffei เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อราชนิดแพร่กระจายที่พบบ่อยมากที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญอย่างหนึ่ง เชื้อนี้สามารถพบได้ในตัวอ้นโดยมีรายงานครั้งแรกจากประเทศเวียดนามในปี 1956[1] และมีรายงานเกิดโรคในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ครั้งแรกในปี1988[2] ในประเทศไทยพบมีการระบาดมากในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีในตอนเหนือของประเทศไทยเป็นส่วนใหญ่โดยเฉพาะจังหวัดเชียงใหม่[3] โดยพบเป็นอันดับสามของโรคติดเชื้อชนิดฉวยโอกาส

จากการศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยติดเชื้อ *Penicillium marneffei* จำนวน 74 ราย[4] พบมีอาการไข้ (96%), น้ำหนักลด (96%), อาการทางผิวหนัง (85%), ต่อมน้ำเหลืองโตทั่วไป (85%), ตับโต (65%), ม้ามโต (23%), ลักษณะทางผิวหนัง[5] ได้แก่ ตุ่มนูนหรือตุ่มนูนคล้ายหูดข้าวสุกบ่อยที่สุด, ตุ่มหนอง, ก้อนใต้ผิวหนัง, การอักเสบของขุมขน , และพบมีความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีที่ปอด 37%[6] ได้แก่ diffuse reticulonodular lesions 43%, localized alveolar lesions 40%,diffuse alveolar lesions 10%,localized interstitial infiltration 3%, และ right sided pleural effusion 3%การวิจัยโรคทางห้องปฏิบัติการสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การย้อมสีสิ่งส่งตรวจ, การเพาะเชื้อ หรือวิธีการตรวจทางด้านน้ำเหลืองวิทยา

ปัจจุบันยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อ *Penicillium marneffei* ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่พบได้ผลดี ได้แก่ amphotericin B ขนาด 0.7-1.0 มก./กก./วัน ในรูปยาฉีด หรือ itraconazole 400 mg/day เป็นเวลา 8-12 สัปดาห์ หรือ amphotericin B 0.7-1.0 มก./กก./วัน ในรูปยาฉีด 2 สัปดาห์ ต่อด้วย itraconazole 400 มก./วัน เป็นเวลา 10 สัปดาห์[7] หลังจากนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยาต่อเนื่องเพื่อป้องการกลับเป็นซ้ำโดยใช้ itraconazole วันละ 200 มก.ตลอดชีวิต[8] การรักษาด้วยยา amphotericin B ซึ่งมีเฉพาะในรูปยาฉีดจำเป็นต้องให้ในโรงพยาบาลและเป็นยาที่มีผลข้างเคียงมาก ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยเบื่ออาหาร พิษต่อไตและไขกระดูก สำหรับยา itraconazole มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราได้กว้างและมีผลข้างเคียงต่ำมาก ได้แก่ คลื่นไส้ , ปวดท้อง , ปวดศีรษะ,อาการคัน อาจมีอาการอืดแน่นท้อง, ท้องเสีย หรือเวียนศีรษะได้ ผู้ป่วยบางรายมีระดับเอนซัยม์ของตับสูงขึ้น และอาการแพ้จากยาแต่เป็นอาการข้างเคียงที่พบได้น้อย เมื่อเทียบกับ amphotericin B อีกทั้งยา itraconazole มีฤทธิ์ต้านเชื้อราทั้งชนิดยีสต์และสายใย เช่น aspergillosis, candidiasis,

cryptococcosis และ histoplasmosis[9-14] และสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ ในปัจจุบันมียา itraconazole ผลิตเลียนแบบยาต้นตำรับ itraconazole (Sporal®) ออกมาหลายบริษัทแต่การวิเคราะห์หาประสิทธิภาพ หรือ bioavailability เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา itraconazole ในปัจจุบันยังทำได้ยาก เนื่องจากยาดังกล่าวมี lipophilicity สูงมาก จึงทำให้ระดับยาในกระแสเลือดต่ำมาก แต่พบระดับยาในเนื้อเยื่อสูง ทำให้การวิเคราะห์ยาทำได้ยาก และมีค่าใช้จ่ายสูง[5]

ตารางที่ 1 ผลการตรวจของผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัย

เพศหญิง	D0	D7	D14
น้ำหนัก(kg)	34	33	33
Temperature(°C)	37.6	36.5	37
H/C for P. marneffei	+ve 2 specimens	Neg	+ve 1 specimen
Haemoglobin (g/dL)	7.2	6.3	5.2
WBC(/L)	4300	3800	3500
Alkaline Phosphatase(U/L)	77	81	87
AST/ALT(U/L)	82/24	199/33	43/20
Total protein(gm/dl)	7.3	7.5	7.9
Albumin/globulin(gm/dl)	3.4/3.9	3.5/4.0	4.2/3.7

วิธีวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณาเบื้องต้นแบบเปิด เพื่อดูประสิทธิภาพของยา itraconazole (Sporlab®) (ยาผลิตเป็นแกรนูลโดยบริษัท De Graaf ประเทศสวิสเซอร์แลนด์ และนำมาประกอบเป็นแคปซูลโดยบริษัทไบโอแลปจำกัด) ในการรักษาโรคติดเชื้อ *Penicillium marneffei* ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 10 ราย ซึ่งผ่านการรับรองแล้วโดยคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับประทานยา Sporlab® (100 mg) (Lot Ci6070, ผลิตบริษัทไบโอฟาร์ม เมื่อ 18/6/01, สิ้นอายุ 18/6/03) ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารทันที ต่อเนื่องกันนาน 8 สัปดาห์

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามผลการรักษาทั้งแง่ลักษณะอาการ, อาการแสดง เช่น ไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ตับม้ามโต และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 1-2 สัปดาห์ หรือมีลักษณะเลวลง ผู้ป่วยจะได้รับการพิจารณาปรับยาเป็นยาหลักที่เหมาะสม

ตารางที่ 2 รายละเอียดของอาสาสมัครที่รักษาจนครบกำหนดช่วงก่อนการรักษา (D0)

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
น้ำหนัก(kg)	39	46	55	54	51	40	48	36	38	45
Temp.(°C)	38.7	37.8	37.3	37.8	37	37.8	37.3	39.5	38.3	38
Hb (g/dL)	8.4	8.7	7.8	11.9	8.7	6.9	9.4	6.5	7.3	8.8
WBC(/cu.mm.)	3270	3160	4300	5200	3700	1600	3500	2170	3400	4620
Alk.Phos. (U/L)	201	169	158	137	224	86	403	116	56	257
AST/ALT(U/L)	80/37	35/10	159/80	92/99	36/18	47/11	58/47	456/77	45/10	104/48
Tot. prot.(gm/dl)	7.6	9	7	8.5	8.5	6.6	8	5.9	6.9	7.3
alb/glob(gm/dl)	3.6/4.1	3.5/5.5	3.4/3.6	4.2/4.3	3.8/4.7	3.3/3.3	3.6/4.4	2.6/3.3	2.8/4.1	2.4/4.9

ตารางที่ 3 รายละเอียดของอาสาสมัครที่รักษาจนครบกำหนดในวันที่ 28 ของการรักษา (D28)

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
น้ำหนัก(kg)	42	51	59	54.5	53	44	52	35.5	42	48
Temp.(°C)	37.3	37.4	37.3	36.8	38.1	37.4	37.3	37.2	37.3	36.5
Hb (g/dL)	10	8.3	8.9	10	8.1	8.7	9.7	8.1	7/8	7.8
WBC (/mm^3)	3700	2500	3600	2400	3340	3200	2900	2900	5000	3100
Alk.Phos. (U/L)	328	278	103	157	82	111	186	359	60	142
AST/ALT(U/L)	65/54	29/13	24/22	129/126	25/15	114/80	74/70	92/73	22/18	94/60
Tot. prot.(gm/dl)	8.6	9.6	7.7	8	9.2	7.5	8	9.4	8.4	7.5
Alb/glob(gm/dl)	4.3/4.3	4.2/5.4	3.9/3.8	3.8/4.2	4/5.2	3.8/3.7	3.2/4.8	3.3/6.1	3.4/5	2.6/4.9

กลุ่มตัวอย่างได้แก่ ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับป่วยเป็นโรค Penicilliosis โดยอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้ คือ พบลักษณะของเชื้อราที่พบมีลักษณะเป็นยีสต์ที่มีการแบ่งตัวเป็นแบบ planate septation ที่เป็นลักษณะจำเพาะของ *Penicillium marneffei* จากการขูดตรวจผิวหนังบริเวณรอยโรคมาย้อม Wright stain, การตัดชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรคมาตรวจ, การตัดต่อมน้ำเหลืองหรือ การเจาะไขกระดูก และ/หรือ เพาะเชื้อขึ้น *Penicillium marneffei* จากการเพาะเชื้อจากผิว

หนังหรือเนื้อเยื่ออื่น รวมทั้งกระแสเลือด หรือจากไขกระดูก

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร ได้แก่ 1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี, 2) วินิจฉัยว่าเป็น Penicilliosis, 3) เป็นผู้ป่วยที่สามารถรอการรักษาได้อย่างน้อย 2 สัปดาห์, 4) ผู้ป่วยเซ็นใบยินยอมรับการรักษา

เกณฑ์ในการคัดแยกอาสาสมัครได้แก่ 1) มีอาการแสดงของ penicilliosis ขั้นรุนแรง เช่น ภาวะหายใจล้มเหลว, ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว 2) เคยรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา ได้แก่ fluconazole, amphotericin B หรือ itraconzaole ชนิดอื่นมาก่อนต่อเนื่องนานมากกว่า 1 วัน ภายใน 2 สัปดาห์,3) ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร, 4)มีประวัติแพ้ azole compounds, 5) มีการติดเชื้อหรือมีโรคแทรกซ้อนอย่างอื่นที่ยังอยู่ในระยะกำเริบรุนแรง

เกณฑ์การให้เลิกจากการศึกษา ได้แก่ 1) ได้รับยาแล้วอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์, 2) ผู้ป่วยต้องการรับการรักษาด้วยวิธีอื่น, 3) ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยาหรือแพ้ยา

ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินว่าได้ผลดีต่อการรักษาถ้าอาการและอาการแสดงก่อนการรักษาหายไปรวมทั้งตรวจไม่พบเชื้อรา,ไม่ได้ผลเมื่อไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการและอาการแสดงและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรืออาการเลวลงใน 2 สัปดาห์หลังการรักษา

ตารางที่ 4 รายละเอียดของอาสาสมัครในวันที่รับการรักษาครบกำหนด (D56)

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
น้ำหนัก(kg)	49	52.5	59.5	58	53	44.5	55	38.5	45.5	48
Temp.(°C)	37.2	37.2	37.3	37	37.3	36.7	37.3	37.2	37.0	37
Hb (g/dL)	11.5	9.2	11.5	10	9.2	9.7	12.1	9.9	11.1	9.8
WBC(/mm^3)	5700	3000	3700	6200	3000	2800	3700	4200	6300	4100
Alk.Phos. (U/L)	163	185	76	81	76	138	103	186	62	99
AST/ALT(U/L)	29/15	34/32	20/15	42/39	27/20	189/171	39/31	22/14	23/23	66/68
Tot. prot.(gm/dl)	8.6	10	8.7	7.5	8.7	7.9	8.1	11.1	8.8	9.4
alb/glob(gm/dl)	4.5/4.1	4.3/5.9	4.6/4.1	3.6/3.9	4/4.7	3.9/4	3.6/4.5	4/7.1	3.7/5.1	3.6/5.8

ผลการศึกษา

อาสาสมัครจำนวน 11 ราย (ชาย 5 ราย และหญิง 6 ราย) ผู้ป่วยหญิง 1 รายได้ถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยนี้หลังจากรับการรักษาด้วยยา Sporlab ไปแล้ว 2 สัปดาห์ เป็นผู้ป่วยอายุ 32 ปี น้ำหนัก 34 กก. (จากเดิม 50 กก.) และมีภาวะท้องร่วงเรื้อรังเป็นๆหายๆมานาน การตรวจแรกรับพบมีไข้ 37.6°C และมีตุ่มที่

ผิวหนังซึ่งตรวจพบเข้าได้กับเชื้อ *Penicillium marneffei* ตับม้ามไม่โต หลังจากรักษาได้ 1 สัปดาห์ก็ไม่มีไข้อีก รู้สึกสบายขึ้นเรื่อยๆ และผื่นที่ผิวหนังยุบหมดหลังจากรับการรักษา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีท้องร่วงเล็กน้อยในช่วงสัปดาห์ที่ 2 และหายไปเองใน 2-3 วัน ในสัปดาห์ที่ 3 ผู้ป่วยมีอาการท้องร่วงรุนแรงจำเป็นต้องนอนรับการรักษาในโรงพยาบาลอำเภอตลอดสัปดาห์ และได้โทรศัพท์มาแจ้งว่าไม่ได้รับประทานยาและไม่สามารถมารับการตรวจตามกำหนดดังกล่าว จึงจำเป็นต้องคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัยนี้ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังตาราง1

อาสาสมัครที่เหลือ 10 ราย (ตารางที่2-4) มีอายุเฉลี่ย 29.5 ปี (พิสัย 23-42 ปี) ผู้ป่วยชายทุกราย มีประวัติมีเพศสัมพันธ์กับหญิงบริการในช่วง 4-5 ปีที่ผ่านมา , ผู้ป่วยหญิงทุกรายได้รับเชื้อเอชไอวี จากสามี ผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีประวัติฉีดยาเสพติดเข้าเส้นหรือได้รับเลือด ระยะเวลาเฉลี่ยที่ทราบว่าติดเชื้อเอชไอวี 2.6 ปี ผู้ป่วยทุกรายมีน้ำหนักลด น้ำหนักลดลงเฉลี่ย 3.1 กิโลกรัมต่อเดือน (พิสัย 1-5 กิโลกรัมต่อเดือน) , ผู้ป่วย 1 ราย (รายที่1) ได้รับยารักษาวัณโรคปอดมานาน 3 เดือนเศษ ขณะนี้ได้รับยา INH 300 มก./วัน, ethambutol 800 มก./วัน และวิตามินบี6, ผู้ป่วย 1 ราย(รายที่7) รักษาวัณโรคต่อมน้ำเหลืองมานาน 1 เดือน ขณะนี้ได้รับยา INH 300 มก./วัน, rifampicin 450 มก./วัน , ethambutol 500 มก./วัน, pyrazinamide 1000 มก./วัน, และวิตามินบี 1-6-12, ผู้ป่วย 1 ราย (รายที่ 8) ได้รับยา Gpovir (30mg) 2 เม็ด/วันมานาน 1 เดือน และได้รับยา ganciclovir ฉีดเข้าในลูกตาทุกสัปดาห์ เพื่อรักษา CMV retinitis และมีผู้ป่วย1 ราย (รายที่ 9) ได้รับยา amphotericin B 30 มก.เข้าหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง 1 วันก่อนเข้าร่วมวิจัย

อาการแสดงที่พบได้แก่ ไข้ 6 ราย, ซีด 10 ราย, ความผิดปกติทางผิวหนัง 9 ราย (ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 2) ได้แก่ ตุ่มนูนคล้ายหูดข้าวสุก 9 ราย ซึ่งพบร่วมกับตุ่มนูนใต้ผิวหนัง 1 ราย, ปวดท้อง 1 ราย (รายที่ 2), ต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว 6 ราย ผู้ป่วย 1 ราย รายที่ 2 พบร่วมกับมีตับโตเข้าได้กับ hepatic cirrhosis หรือ infiltrative liver disease และพบม้ามโต และต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติบริเวณ retroperitoneal และ mesenteric จำนวนมาก (ผลการตรวจ fine needle aspiration ผลเข้าได้กับ penicilliosis), ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยทุกรายให้ผลภาพรังสีปอดปกติยกเว้น 1 รายที่มีประวัติกำลังรักษาวัณโรคปอด, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มทำการวิจัย ทดสอบตุ่มที่ผิวหนังโดยขูดไปย้อมพบเชื้อ Penicillium marneffei สำหรับตุ่มใต้ผิวหนังได้ทำการตัดเชื้อเนื้อตรวจพยาธิสภาพพบเชื้อ Penicillium marneffei, ในผู้ป่วยทุกรายค่าเฉลี่ยของ haemoglobin 8.4 g/dL (พิสัย 6.5-11.9 g/dL), white blood cell 3.5×109/L (พิสัย 1.6×109/L-5.2×109/L), alkaline phosphatase 180.7 U/L (พิสัย 56-403 U/L), AST(GOT) 111.2 U/L (พิสัย 35-456 U/L), ALT(GPT) 43.7 U/L (พิสัย 10-80 U/L) , ผลเพาะเชื้อในเลือดพบ Penicillium marneffei 9 ราย

หลังการรักษา 8 สัปดาห์ รอยโรคผิวหนังหายเป็นปกติทั้ง 9 ราย โดยใช้เวลาในการรักษาโดยเฉลี่ยประมาณ 18 วัน (พิสัย 10-28 วัน), ผู้ป่วย 6 รายที่มีอาการไข้ก่อนเริ่มวิจัย มีอุณหภูมิเฉลี่ย 37.8°C หลัง

ให้การรักษาอุณหภูมิลดลงเป็นปกติ ใช้เวลาในการรักษาโดยเฉลี่ย 9 วัน (พิสัย 4-14 วัน) และไม่มีไข้ตลอดช่วง 8 สัปดาห์, ผู้ป่วย1 รายที่ไม่มีไข้ (รายที่5) พบมีไข้ขึ้นหลังจากได้รับ Sporlab(4-6 สัปดาห์ ผลเพาะเชื้อในเลือดพบ Salmonella enteritidis gr B หลังได้รับการรักษาด้วยยา Ofloxacin 400 มก.ต่อวัน ไข้ลดลงหลังรักษาประมาณ 5-7 วัน และไม่มีไข้ขึ้นอีก, ผู้ป่วยทั้งหมดมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 2.56 กิโลกรัมต่อเดือน (พิสัย 1-5 กิโลกรัมต่อเดือน), ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้อง 1 ราย ที่มีตับม้ามโตและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องโต หลังได้รับการรักษาพบว่าอาการปวดท้องเริ่มดีขึ้นภายใน 14 วัน และหายไปใน 1 เดือน ผู้ป่วยได้ทำการตรวจคลื่นเสียงซ้ำหลังได้รับการรักษาด้วย Sporlab(ประมาณ 30 วันพบไม่มีความเปลี่ยนแปลงของต่อมน้ำเหลืองที่ผิดปกติ และทำซ้ำหลังรักษา 60 วันพบว่ายังมี ตับโตและต่อมน้ำเหลืองโต

ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยของผลการศึกษาวิจัยในผู้ป่วย 10 ราย ก่อนและหลังการรักษา

ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 10 คน	D0	D56
น้ำหนัก(kgs)	45.2	50.3
Temperature(°C)	37.9	37.1
haemoglobin (g/dL)	8.4	10.4
WBC(/L)	3500	4270
alkaline phosphatase(U/L)	180.7	116.9
AST/ALT(U/L)	111.2/43.7	49.1/42.8
Total protein(gm/dl)	7.5	8.9
albumin/globulin(gm/dl)	3.3/4.2	3.9/5

หมายเหตุ ค่าปกติของผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ:Hemoglobin (10-15 g/dL),WBC (5,000-10,000 Per cu.mm),Total Protein (6.0-8.5 gm/dL), Albumin (3.2-5.0 gm/dL) ,Globulin (2.8-3.5 gm/dL), Alkaline Phosphatase (21-128 U/L),AST(GOT)(3-37 U/L) ,ALT(GPT)(7-42 U/L)

ผู้ป่วย 10 รายหลังการรักษา 8 สัปดาห์ (ตารางที่ 5) มีระดับ hemoglobin เฉลี่ย 10.4 g/dL (พิสัย 9.2-14.4 g/dL) เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 2.4 g/dl (พิสัย 0.5-3.7 g/dL), ระดับ white blood cell ในกระแสเลือดเฉลี่ย 4.27×109/L (พิสัย 2.8×109/L-6.3×109/L), ผู้ป่วย 6 ราย มีระดับ white blood cell เพิ่มขึ้นจากเดิมเฉลี่ย 1.62×109/L (พิสัย 0.20×109/L-2.43×109/L), และผู้ป่วย 4 ราย มีระดับ white blood cell ลดลงเฉลี่ย 0.49×109/L (พิสัย 0.16×109/L-0.70×109/L), ผู้ป่วย 10 รายมีระดับ alkaline phosphatase เฉลี่ย

116.9 U/L (พิสัย 62-186 U/L) มีผู้ป่วย 4 รายที่มีระดับ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 40 U/L (พิสัย 10-58 U/L) ,ผู้ป่วย 10 ราย มีระดับ AST เฉลี่ย 49.1 U/L(พิสัย 20-189U/L), ผู้ป่วย 9 รายมีระดับ AST เฉลี่ย 33.5 U/L (พิสัย 20-60U/L) ลดลงจากเดิมเฉลี่ย 85.4 U/L (พิสัย 1-434U/L) , ผู้ป่วย 1 ราย (รายที่6) มีระดับ AST เท่ากับ 189 U/L ซึ่งสูงกว่าค่าปกติ, ผู้ป่วย 10 ราย มีระดับ ALT เฉลี่ย 42.8 U/L (พิสัย 14-171 U/L), ผู้ป่วย 5 ราย มีระดับ ALT ลดลงเฉลี่ยประมาณ 45.2 U/L (พิสัย 16-65 U/L) โดยมีระดับ ALT(GPT) เฉลี่ย 22.8 U/L (พิสัย 15-39 U/L), ผู้ป่วย 4 ราย มีระดับ ALT เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 14.2 U/L (พิสัย 2-22U/L) โดยมีระดับ ALT(GPT) เฉลี่ย 35.7 U/L (พิสัย 20-68 U/L), ผู้ป่วย 1 ราย (รายที่6) มีระดับ ALT(GPT) 171 U/L ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ปกติ, ผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลลบหลังการรักษาโดยเฉลี่ย 18 วัน (พิสัย 10-28 วัน), และไม่พบมีผลแทรกซ้อนของการใช้ยาอย่างอื่นในช่วง 8 สัปดาห์

วิเคราะห์และสรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาวิจัยการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ Penicillium marneffei ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ในผู้ป่วย 10 ราย พบว่าผู้ป่วย 9 รายที่มีความผิดปกติทางผิวหนังรักษาหายเป็นปกติใช้เวลาเฉลี่ย 18 วัน (พิสัย 10-28 วัน), ผู้ป่วย 6 ใน 10 ราย ที่มีไข้ หลังให้การรักษาอุณหภูมิลดลงเป็นปกติ ใช้เวลาในการรักษาโดยเฉลี่ย 9 วัน (พิสัย 4-14 วัน) ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้อง 1 ราย ซึ่งตรวจพบมีตับม้ามและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องโต หลังได้รับการรักษาอาการปวดท้องดีขึ้นใช้เวลาประมาณ 14 วันและอาการปวดท้องหายไปภายใน 1 เดือน แต่ผลการตรวจการตรวจคลื่นเสียงในช่องท้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงซึ่งจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยเป็นระยะต่อไป หลังการรักษา 8 สัปดาห์ผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 2.56 กิโลกรัมต่อเดือน (พิสัย 1-5 กิโลกรัมต่อเดือน)

ผู้ป่วยบางรายที่พบมีความผิดปกติของหน้าที่ของตับก่อนการรักษา พบว่าหลังการรักษาผลการตรวจหน้าที่ของตับในผู้ป่วยส่วนใหญ่ดีขึ้น ยกเว้นผู้ป่วย 1 ราย เกิดความผิดปกติของหน้าที่ของตับหลังได้รับยารักษา ซึ่งอาจเป็นผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม azole หรืออาจเป็นสาเหตุแทรกซ้อนอย่างอื่นที่สามารถพบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี เมื่อได้ติดตามผลเลือดของผู้ป่วยซึ่งยังรับประทานยา Sporlab (เพื่อป้องกันการกลับซ้ำของโรควันละ 2 แคปซูล พบว่าเอนซัยม์ของตับลดลงเกือบเป็นปกติ (ALT = 46 (ปกติ 3-37), AST = 32 (ปกติ 7-42)) ซึ่งก็ยังติดตามผลการรักษาต่อไป และในผู้ป่วยรายที่7 กำลังรับยา rifampicin ซึ่งอาจมีผลทำให้ระดับยา itraconazole ในเลือดต่ำลง ก็ยังได้ผลดีในการรักษาเช่นเดียวกัน

จากผลของการศึกษาในอดีต ที่มีการศึกษาประสิทธิภาพของยา Itraconazole (Sporal() ขนาด 200 มก.รับประทานหลังอาหารวันละ 2 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Penicillium marneffei จำนวน 10 คน โดย 9 คนมีการติดเชื้อเอชไอวี ผลการศึกษาพบว่าอาการ ไข้,ท้องเสีย,อาการทางผิวหนัง,แผลบริเวณอวัยวะเพศ,อาการไอ,ตับโต, ต่อมน้ำเหลืองโต ดีขึ้นหลังจากรักษาประมาณ 14 วัน และ ผลเพาะเชื้อในเลือดไม่พบ Penicillium marneffei หลังการรักษาโดยเฉลี่ย 57 วัน (พิสัย 24-

90 วัน) ซึ่งผลการรักษาไม่ได้แตกต่างกันอย่างชัดเจน มีผู้ป่วย 2 คน เสียชีวิตระหว่างการวิจัย โดยผู้ป่วยรายแรกเป็น cerebral toxoplasmosis และผู้ป่วยอีก 1 รายเสียชีวิตจากระบบทางเดินหายใจล้มเหลว ซึ่งผลเพาะเชื้อจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาขึ้นเชื้อ Penicillium marneffei) 15 ,มีผู้ป่วย 5 คน มีการติดเชื้อ Penicillium marneffei ซ้ำ ในช่วง 4 เดือนหลังหยุดยาเนื่องจากไม่ได้รับยารับประทานต่อไปเพื่อป้องกันการกลับซ้ำของโรค

Reference

1. Segretain G. Description d'une nouvelle espece de Penicillium:Penicillium marneffei n. sp. Bull Soc Mycol Fr 1959;75:412-6.
2. Piehl MR, Kaplan RL, Haber MH. Disseminated penicilliosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med 1988;112:1262-4.
3. Sirisanthana T, Supparatpinyo K. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9831676&dopt=Abstract" Epidemiology and management of penicilliosis in human immunodeficiency virus-infected patients. Int J Infect Dis 1998;3:48-53.
4. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 1998;26:1107-10.
5. Yuen KY, Wong SSY, Tsang DNC, Chau PY. Serodiagnosis of *Penicillium marneffei* infection. Lancet 1994;344:444-5.
6. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in Southeast Asia. Lancet 1994;344:110-3.
7. Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, Breslin BJ, Cooper CRJr, Kamwan C, et al. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated *Penicillium marneffei* infection and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:2407-11.
8. 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. N Engl J Med 1998;339:1739-43.
9. Tucker R, Williums PL,Arathoon EG,Wtevens DA,Treatment of mycoses with itraconazole. Ann NY Acad Sci 1988;544:451-70.
10. Philips P,Fetchick R, Weisman I, et al. Tolerance to and efficacy of itraconazole in treatment of systemic mycoses : Preliminary results. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl.1):S77-S79.
11. Lavelle P, Suchil P,de Ovando F, et al. Itraconazole for deep mycoses : Preliminary experience in Mexico. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl.1):S64-S70.
12. Borelli D. A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leischmaniasis. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl.1):S57-S63.
13. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton J, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. Arch Intern Med 1989;149:2301-04.
14. Viviani MA,Tortorano AM,Woenstenborghs R,et al. Experience with itraconazole in deep mycoses in northern Italy. Mykosen 1987;30:233-44.
15. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, Boasoung V, Uthammachai C, Chaimongkol B, Sirisanthana T. An efficacy study of itraconazole in the treatment of *Penicillium marneffei* infection. J Med Assoc Thai 1992;75:688-91.