

ผลกระทบของการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสต่ออุบัติการณ์โรคปอดอักเสบใน
ผู้ใหญ่อายุ 65 ปีขึ้นไป



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

IMPACT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THE INCIDENCE OF PRIMARY
PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN HIV-INFECTED ADULT PATIENTS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลกระทบของการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสต่ออุบัติการณ์
	โรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวี
โดย	นายพิรุณ คำลี
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ นายแพทย์ไพระวงษ์ วีรารักษ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ นายแพทย์ไพระวงษ์ วีรารักษ์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐธาดา อารีเปี่ยม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย)

พิจรณ คำลี : ผลกระทบของการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสต่ออุบัติการณ์โรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวี. (IMPACT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THE INCIDENCE OF PRIMARY PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN HIV-INFECTED ADULT PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ภก. ดร.ชาญกิจ พุฒิเลทองค์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ.พีระวงษ์ วีรารักษ์

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์เมื่อผู้ป่วยเริ่มรักษาด้วยต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ และรายงานอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ใช้วิธีการศึกษารูปแบบ retrospective cohort study โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษารักษาการติดเชื้อเอชไอวี ณ โรงพยาบาลศิริราช ผลการศึกษา พบว่า มีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 217 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุ 39 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 63.1 มีค่ามัธยฐานของระดับ CD4⁺ เริ่มต้น เท่ากับ 83 เซลล์ต่อไมโครลิตร และมีระยะเวลาติดตามประวัติในการรักษาผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 197.35 คน-ปี มีผู้ป่วยได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ จำนวน 104 ราย (ร้อยละ 47.93) ลักษณะทั่วไประหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ มีค่ามัธยฐานของอายุและระดับ CD4⁺ เริ่มต้น เท่ากับ 41 ปี : 38 ปี และ 48 เซลล์ต่อไมโครลิตร : 133 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ พบผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรคดังกล่าวเป็นโรค PCP ปฐมภูมิ คิดเป็นอุบัติการณ์โดยรวม เท่ากับ 0.51 ต่อ 100 คน-ปี ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบโอกาสการปลอดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มด้วยสถิติ Log-rank test เมื่อปรับค่าตามระดับ CD4⁺ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value = 0.133) และพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ ร้อยละ 10.58 ของกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ โดยส่วนใหญ่พบผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงทางผิวหนังและมีอาการข้างเคียงในระดับรุนแรง คือ Stevens-Johnson syndrome เพียง 1 ราย โดยสรุปการศึกษานี้ แม้ว่าจะไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบผู้ป่วย 1 รายที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ ดังนั้นควรให้ความสำคัญในการพิจารณาให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่มีผลตรวจระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6076109033 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: HIV infected adults, Opportunistic infections, Pneumocystis pneumonia, primary PCP prophylaxis, Highly Active Antiretroviral Therapy

Piroon Khamlee : IMPACT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THE INCIDENCE OF PRIMARY PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN HIV-INFECTED ADULT PATIENTS. Advisor: Assoc. Prof. CHANKIT PUTTILERPONG, Ph.D. Co-advisor: Peerawong Werarak, M.D.

This study aimed to evaluate the difference of primary *Pneumocystis* pneumonia (PCP) incidence in HIV-infected adult patients who received and did not receive chemoprophylaxis drug against primary PCP, including to investigate the incidence rate of reported adverse drug reactions to the prophylaxis related. By the method, a retrospective cohort study was conducted in Siriraj hospital, Bangkok, Thailand. The results found 217 patients who eligible for the criteria, and 63.1% were males. The median age, baseline CD4⁺ cell count was 39 years (IQR; 30 - 48), and 83 cells/uL (IQR; 33.5 - 150.5), respectively. During a total of 197.35 person-years, one-hundred and four patients (47.93%) received primary PCP prophylaxis drug as guideline recommendations. Baseline characteristics between patients who received and did not receive primary PCP prophylaxis, the median of age and initial CD4⁺ were 41 years : 38 years, and 48 cells/uL : 133 cells/uL, respectively. A patient in the non-prophylaxis group occurred primary PCP with an overall incidence rate of 0.51/100 person-years. The difference of primary PCP incidence between the two groups was not statistically significant by the Log-rank test (P -value = 0.133; adjusted by baseline CD4⁺ cell count levels). The incidence of adverse drug reactions related to the primary PCP chemoprophylaxis use was 10.58%. The most common symptoms were skin disorders, a serious adverse reaction developed Stevens-Johnson syndrome. In conclusion, although the incidence of primary PCP did not associate with the use of prophylaxis, this study found a severely immunocompromised patient still occurred PCP. Therefore, it is reasonable to consider prescribing the drug for primary prophylaxis of PCP based on guideline recommendations, particularly among those HIV-infected patients with an initial CD4⁺ count of fewer than 50 cells/uL during the HAART initiation.

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2020

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ เกษ์ชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์หลักที่ให้ความกรุณาประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ ให้คำปรึกษา แนะนำ และให้ความ
ช่วยเหลือในทุก ๆ ด้าน

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ นายแพทย์พีระวงษ์ วีรารักษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่
กรุณาช่วยเหลือให้สามารถดำเนินการวิจัยนี้ให้สำเร็จไปได้ด้วยดี ในการนี้ ขอขอบคุณพยาบาลทุกท่าน ณ
หน่วยตรวจโรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยเหลือในด้านข้อมูลและอื่น ๆ

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุก ๆ ท่านที่กรุณาให้คำชี้แนะ จน
วิทยานิพนธ์เล่มนี้เกิดความสมบูรณ์ที่สุด

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัยที่ให้ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์ และฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ที่ให้เวลาในการศึกษา

และสิ่งสำคัญ คือ การได้รับการสนับสนุนจากครอบครัวทุกท่าน และกำลังใจจากเพื่อนสนิท

พิรุณ คำลี



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญแผนภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	11
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	11
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	14
1.3 สมมติฐานของการวิจัย.....	15
1.4 ขอบเขตการวิจัย.....	15
1.5 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	15
1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	19
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	20
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	21
2.1 กลไกการเกิดโรคจากการติดเชื้อเอชไอวี.....	21
2.2 การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง.....	27
2.3 ผลของยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสและระบบภูมิคุ้มกันของ ร่างกาย.....	28
2.4 โรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	30
2.5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค PCP.....	36

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	41
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	46
3.1 การเตรียมการก่อนดำเนินงาน	46
3.2 การดำเนินการวิจัย.....	47
3.3 การวิเคราะห์และสรุปอภิปรายผล.....	53
บทที่ 4 ผลการวิจัย	56
4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	56
4.2 ข้อมูลเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	65
4.3 ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ.....	71
4.4 ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดโรค PCP ปฐมภูมิ.....	73
4.5 ข้อมูลแบบแผนการไช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากการไช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ....	73
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	78
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัด และข้อเสนอแนะในการวิจัย.....	89
6.1 สรุปผลการวิจัย.....	89
6.2 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	90
6.3 ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยในอนาคต	91
ภาคผนวก.....	92
ภาคผนวก ก. แบบเก็บข้อมูลการวิจัย.....	93
ภาคผนวก ข. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย/อาสาสมัคร.....	96
ภาคผนวก ค. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย	99
ภาคผนวก ง. เอกสารรับรองจริยธรรมโครงการวิจัย	101
ภาคผนวก จ. การจัดระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวีตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก	102
ภาคผนวก ฉ. Service delivery cascade คลินิก 447 โรงพยาบาลศิริราช.....	104
บรรณานุกรม.....	105

ประวัติผู้เขียน..... 115



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1. ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง	39
ตารางที่ 2. การเก็บข้อมูลวิจัยด้านพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง	51
ตารางที่ 3. การเก็บข้อมูลวิจัยหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง	52
ตารางที่ 4. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมานและสถิติที่ใช้	55
ตารางที่ 5. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง....	57
ตารางที่ 6. ข้อมูลทั่วไปด้านระยะโรคติดเชื้อเอชไอวีและการแสดงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี	59
ตารางที่ 7. ข้อมูลทั่วไปด้านประวัติความเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและโรคติดเชื้ออื่น ๆ	60
ตารางที่ 8. ข้อมูลทั่วไปด้านประวัติโรคร่วม	61
ตารางที่ 9. ข้อมูลทั่วไปด้านยาที่ใช้ร่วมระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง	63
ตารางที่ 10. ข้อมูลทั่วไปด้านสูตรยาต้านไวรัสเริ่มต้นที่มีประสิทธิภาพสูง	65
ตารางที่ 11. การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ.....	66
ตารางที่ 12. การเปรียบเทียบข้อมูลประวัติในการใช้ยาระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัส	71
ตารางที่ 13. ข้อมูลแบบแผนการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ.....	74
ตารางที่ 14. ข้อมูลการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ.....	75
ตารางที่ 15. ข้อมูลการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	76
ตารางที่ 16. ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ.....	77

สารบัญแผนภาพ

	หน้า
แผนภาพที่ 1. อุบัติการณ์การติดเชื้อ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	23
แผนภาพที่ 2. อุบัติการณ์การติดเชื้อ <i>Candida species</i> ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	24
แผนภาพที่ 3. อุบัติการณ์การติดเชื้อ <i>Pneumocystis jirovecii</i> ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	24
แผนภาพที่ 4. อุบัติการณ์การติดเชื้อ <i>Toxoplasma gondii</i> ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	25
แผนภาพที่ 5. อุบัติการณ์การติดเชื้อ <i>Cryptococcus neoformans</i> ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	25
แผนภาพที่ 6. อุบัติการณ์การติดเชื้อ Nontuberculous mycobacterium ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	26
แผนภาพที่ 7. อุบัติการณ์การติดเชื้อ Cytomegalovirus ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....	26
แผนภาพที่ 8. กระบวนการเก็บรวบรวมข้อมูลวิจัย ณ โรงพยาบาลศิริราช.....	49
แผนภาพที่ 9. ค่ามัธยฐานของระดับ CD ₄ ⁺ ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 ถึง สัปดาห์ที่ 48 ของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง.....	68
แผนภาพที่ 10. สัดส่วนผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร.....	69
แผนภาพที่ 11. เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มีผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร.....	70
แผนภาพที่ 12. Kaplan-Meier survival curve แสดงโอกาสและเปรียบเทียบการปลอดเหตุการณ์โรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ.....	72
แผนภาพที่ 13. จำนวนผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในแต่ละช่วงเวลา.....	73

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเนื่องจากการติดเชื้อเอชไอวีหรือโรคเอดส์ (Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) เกิดจากการติดเชื้อไวรัส HIV-1 ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสชนิดที่พบได้เป็นส่วนใหญ่ที่ก่อโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องในมนุษย์⁽¹⁾ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจะมีระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายที่มีประสิทธิภาพค่อย ๆ ลดลง เนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิด CD4⁺ T cells ถูกเชื้อเอชไอวีทำลายอย่างต่อเนื่อง ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจึงมีการดำเนินไปของโรคจนกระทั่งร่างกายมีปริมาณเม็ดเลือดขาวลดต่ำลงจนเข้าสู่ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือโรคเอดส์ และส่งผลให้ร่างกายมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสในที่สุด (opportunistic infections; OIs)^(2, 3) นอกจากนี้ผู้ติดเชื้อเอชไอวียังมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าคนปกติ⁽⁴⁾ มีความสัมพันธ์ในการเกิดโรคมะเร็งบางชนิด เช่น Kaposi's sarcoma, cerebral lymphoma และ Hodgkin's disease ฯลฯ รวมถึงการเกิดพังผืดในตับโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีร่วมด้วย⁽⁵⁾ ประเทศไทยมีรายงานอุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปี พ.ศ. 2561 ประมาณ 480,000 ราย (420,000 – 550,000) คิดเป็นอัตราความชุกร้อยละ 1.1 (0.9 – 1.3) ของประชากร และมีผู้เสียชีวิตเนื่องจากโรคเอดส์ประมาณ 18,000 ราย (13,000 – 26,000)⁽⁶⁾

การติดเชื้อฉวยโอกาสนับว่าเป็นความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ (AIDS related illness) และเป็นหนึ่งในสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁽⁷⁻⁹⁾ แม้ว่าปัจจุบันอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้มีแนวโน้มลดลง เนื่องจากผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly Active Antiretroviral Therapy; HAART) ซึ่งเป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีมากขึ้นแล้วก็ตาม⁽¹⁰⁾ แต่ยังคงพบการติดเชื้อฉวยโอกาสซึ่งมีความเจ็บป่วยและอาการแสดงนำที่เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและเข้ารับการรักษาโรคเอดส์⁽¹¹⁾ นอกจากนี้การติดเชื้อฉวยโอกาสยังเป็นสิ่งบ่งชี้ที่สำคัญถึงความล้มเหลวในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีภายหลังจากการได้รับยาต้านไวรัสอีกด้วย (clinical failure)⁽¹²⁾

โรคปอดอักเสบจากเชื้อนิวโมซิสติส จิโรเวซิโอ (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia; PCP, PJP) เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบอุบัติการณ์ได้ทั่วไปในกลุ่มผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร⁽¹³⁾ แม้ว่าในปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มีการเข้าถึงยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

แต่ยังคงพบการเกิดโรค PCP เป็นสาเหตุอันดับต้นของความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์⁽¹⁴⁾ และมีแนวโน้มของโอกาสในการเสียชีวิตสูงมากกว่าโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดอื่น เช่น วัณโรคปอดที่มีผลเพาะเชื้อเป็นบวกรหรือโรคปอดอักเสบจากเชื้อคริปโตค็อกคัส (cryptococcal pneumonitis) ในผู้ป่วยชั้นเอดส์ที่ถูกรับไว้เป็นผู้ป่วยใน⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้การเกิดโรค PCP ยังมีผลกระทบที่สำคัญต่อผู้ป่วยตามมาโดยเป็นสาเหตุของความเสี่ยงในการเสียชีวิต คิดเป็น 2.36 เท่า (adjusted mortality hazard ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.66 – 3.36) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ระหว่างช่วง 6 เดือนแรกของการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง⁽¹⁶⁾ ทั้งนี้ รายงานอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP พบว่ามีอัตราที่แตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา ภูมิภาค วิธีการวินิจฉัยโรค การใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง และการใช้ยาป้องกันโรค PCP⁽¹⁷⁾ ประเทศไทยมีรายงานอัตราการเกิดโรค PCP ระหว่างปี พ.ศ. 2543 – 2549 ในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีกลุ่มอาการความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจในสัดส่วนร้อยละ 19 – 57 ในขณะที่มีอัตราการเข้าถึงยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงประมาณร้อยละ 61⁽¹⁸⁻²¹⁾ และมีรายงานอัตราการเสียชีวิตจากโรค PCP ร้อยละ 64 ในรายที่มีระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน⁽¹⁸⁾

ปัจจุบันแม้ว่าแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีแห่งประเทศไทยยังคงแนะนำให้ใช้ยา co-trimoxazole เพื่อป้องกันโรค PCP ชนิดปฐมภูมิ (primary prophylaxis of PCP) ให้เป็นยาทางเลือกอันดับแรกในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือต่ำกว่าร้อยละ 14 หรือมีเชื้อราในช่องปาก (oropharyngeal candidiasis) หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์⁽²²⁾ แต่พบว่า ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้บางรายอาจไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัส^(23, 24) เช่น ในผู้ป่วยรายที่ไม่สามารถทนต่ออาการใช้ยาป้องกันโรค PCP ได้ทั้ง co-trimoxazole หรือ dapson และไม่สามารถเข้าถึงยาทางเลือกอื่นสำหรับป้องกันโรค PCP ที่มีมูลค่าสูงได้ เช่น aerosolized pentamidine ในผู้ป่วยรายที่มีปัญหาต่อปริมาณเม็ดยาที่ต้องรับประทานมาก (pill burden)⁽²³⁾ มีความคลาดเคลื่อนทางยา (medication errors)⁽²⁵⁾ และมีรายงานการดื้อยาต้านเชื้อ *P. jirovecii* ซึ่งนำไปสู่ความล้มเหลวในการใช้ยาป้องกันโรค⁽²⁶⁾ นอกจากนี้ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาป้องกันโรค PCP จากผู้ป่วยยังเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแต่ก็ยังพบการเกิดโรค PCP ในผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการรักษาที่ดีและใช้ยาอย่างถูกต้องเช่นกัน⁽¹⁴⁾

การป้องกันโรค PCP จึงมีความสำคัญในกระบวนการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะในรายที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร เนื่องจากมีโอกาสในการเกิดโรค PCP ได้สูง⁽¹³⁾ จากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ปี พ.ศ. 2546 – 2547 ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก (Therapeutics Research, Education, and AIDS

Training in Asia; TREAT Asia) พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP หลังจากเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงได้มากในช่วง 1 ปีแรกในอัตราร้อยละ 15 ของความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ที่พบทั้งหมด⁽²⁷⁾ และจากรายงานการศึกษาการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีภายหลังการได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2550 พบว่า มีเหตุการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสโดยรวมในอัตราร้อยละ 8 และมีสัดส่วนการเกิดโรค PCP ร้อยละ 9.9 โดยเหตุการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสทั้งหมดเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 1 ปีหลังจากการเริ่มใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง⁽²⁸⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในช่วงระยะเวลา 1 ปียังมีโอกาสในการเกิดโรคร่วมอื่น ๆ จากการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนอีกด้วย เช่น วัณโรค โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อคริปโตค็อกคัส (cryptococcal meningitis) การติดเชื้อ *Mycobacterium avium complex* (MAC) และ Toxoplasmosis⁽²⁹⁾ ทั้งนี้จากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ของคณะ TREAT Asia ระหว่างปี พ.ศ. 2546 – 2552 พบการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในอัตรา 2.26 ต่อ 100 คน-ปี และ 1.37 ต่อ 100 คน-ปี ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้รับและได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ และพบว่าคนที่ผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยาป้องกันโรค PCP แบบปฐมภูมิตามเกณฑ์มีแนวโน้มความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted incident rate ratio 1.39, p-value = 0.56)⁽²³⁾ แต่ผลการวิเคราะห์ทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ปี พ.ศ. 2545 ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะท้าย ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า การใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิจนกระทั่งผู้ป่วยมีระดับ CD4⁺ เพิ่มขึ้นมากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรนั้นสามารถป้องกันโรค PCP ได้ถึง 343 เหตุการณ์ต่อ 1,000 คน และมีอัตราส่วนต้นทุนที่เพิ่มขึ้นประมาณ 5,100 ดอลลาร์สหรัฐต่อปีสุขภาพ⁽³⁰⁾ นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 เป็นต้นมา แม้ว่าประเทศไทยได้ให้สิทธิการเข้าถึงการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยทุกราย⁽³¹⁾ แต่ประเทศไทยยังคงมีงบประมาณค่าใช้จ่ายทางด้านสาธารณสุขที่จำกัด⁽³²⁾ และปัจจุบันแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวียังคงมุ่งเน้นให้ผู้ป่วยใช้ยาป้องกันโรค PCP ทุกรายที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร⁽³³⁾ ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเฉพาะรายจึงอาจมีความสำคัญในด้านเศรษฐกติกสุขภาพ (Health economics) ของประเทศอีกทาง

ด้วยเหตุนี้การติดตามการเกิดอุบัติการณ์การเกิดโรค การป้องกัน และควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีหลังจากเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วง 1 ปีแรกจึงนับได้ว่ามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 ประเทศไทยได้มีการปรับเปลี่ยนแนวทางการเริ่มรักษาผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงให้เร็วขึ้นซึ่งอาจมีผลสำคัญ

ต่ออุบัติการณ์การเกิดโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสให้มีแนวโน้มที่ลดลง⁽³⁴⁾ แต่ยังไม่มียางานการศึกษา ด้านอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ที่ทันสมัยในประเทศไทยนับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 ตลอดจนการติดตามผลลัพธ์ในการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิซึ่งพบว่า มีผลสรุปการศึกษาที่ยังไม่ชัดเจนในด้าน ความจำเป็นในการใช้ยาป้องกันเพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี รายใหม่ที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรในช่วงที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มี ประสิทธิภาพสูง ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ชนิด ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ตรวจพบค่า CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรเมื่อผู้ป่วย เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ รวมถึงรวบรวมรายงานอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ โดย ทำการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ภายหลังจากการได้รับ ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้เป็นแนวทางสำหรับการพิจารณาให้ยาป้องกัน โรค PCP ปฐมภูมิในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพ สูงอย่างเหมาะสมต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสชนิดปฐมภูมิระหว่าง กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรคปอดอักเสบ นิวโมซิสติสปฐมภูมิหลังจากผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

ศึกษาอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรคปอดอักเสบ นิวโมซิสติสปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ได้รับต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและยาป้องกันโรค ปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิ

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในระยะเวลา 48 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP มีโอกาสเกิดโรค PCP ปฐมภูมิแตกต่างกัน

1.4 ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรในขณะที่เริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงก่อนวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561 ณ หน่วยตรวจโรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลศิริราช

1.5 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly Active Antiretroviral Therapy; HAART)

คือ การใช้ยาต้านไวรัสอย่างน้อย 3 ชนิดเพื่อรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ประกอบด้วยยากลุ่ม Nucleoside Reverse -Transcriptase Inhibitors (NRTIs) 2 ชนิดร่วมกับยากลุ่มอื่นอีก 1 ชนิด เช่น Protease Inhibitors (PIs) หรือยาในกลุ่ม Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)⁽³⁵⁾ หรือยาในกลุ่ม Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTIs) อีก 1 ชนิด⁽³³⁾

โรค PCP ปฐมภูมิ (primary *Pneumocystis carinii* pneumonia)

คือ การเกิดโรค PCP ครั้งแรกในผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁽³⁶⁾ ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์จากบันทึกประวัติการรักษาทั้งลักษณะที่มีอาการตามเกณฑ์ทางคลินิก (presumptive PCP diagnosis) หรือมีอาการตามเกณฑ์ทางคลินิกร่วมกับมีผลการตรวจหาเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ด้วยเทคนิควิธีใดวิธีหนึ่งที่ให้ผลเป็นบวก (definitive PCP diagnosis) และได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรค PCP โดยผู้ป่วยมีการตอบสนองในการรักษาด้วยยาต้านโรค PCP ภายหลังจากได้รับการรักษา⁽²³⁾ กรณีผู้ป่วยรายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค PCP แบบ presumptive diagnosis และมีการวินิจฉัยติดเชื้อชนิดอื่นในระบบทางเดินหายใจร่วมด้วยระหว่างการรักษาโรค PCP จะขอความเห็นจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัยเป็นโรค PCP ถ้าผู้ป่วยได้รับยารักษาโรค PCP ปฐมภูมิไม่ครบ 21 วัน และไม่มีบันทึกเปลี่ยนแปลงคำวินิจฉัยโรค

อุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ชนิดปฐมภูมิ

คือ เหตุการณ์การเกิดโรค PCP ชนิดปฐมภูมิหลังจากผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงจนถึงสัปดาห์ที่ 48 ของการติดตามประวัติในการรักษา ผู้วิจัยกำหนดช่วงระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยนาน 48 สัปดาห์จากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีภายหลังการได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงจากการศึกษาก่อนหน้าซึ่งพบว่า โรคติดเชื้อฉวยโอกาสทั้งหมดมักจะเกิดขึ้นในระยะเวลาประมาณ 1 ปี หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง⁽²⁸⁾

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ (naïve antiretroviral therapy)

คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อน ทั้งนี้ไม่นับรวมผู้ที่เคยได้รับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีด้วยยาต้านไวรัสแล้วติดเชื้อเอชไอวีภายหลัง หรือผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีก่อนการสัมผัส (HIV Pre-exposure prophylaxis; PrEP) แล้วติดเชื้อเอชไอวีภายหลัง

การใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

หมายถึง ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติได้รับการตรวจ และวินิจฉัยโดยแพทย์และได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างต่อเนื่องเพื่อรักษาการติดเชื้อเอชไอวี เพื่อศึกษาผลกระทบของการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงต่ออุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิโดยอ้างอิงจากการทบทวนวรรณกรรม การศึกษานี้จึงกำหนดให้กลุ่มตัวอย่างต้องมีระยะเวลาในการเริ่มใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานไม่น้อยกว่า 3 เดือน⁽³⁷⁾

การใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

คือ การใช้ยาต้านเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันโรค PCP ชนิดปฐมภูมิ โดยมีการใช้ยาในขนาดและวิธีบริหารยาเข้าตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

1. Co-trimoxazole รับประทานขนาด sulfamethoxazole/trimethoprim ในขนาด 400/80 ถึง 800/160 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 800/160 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 3 ครั้ง
2. Dapsone รับประทานขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน
3. Dapsone รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ pyrimethamine รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง

4. Dapsone รับประทานขนาด 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ pyrimethamine รับประทานในขนาด 75 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง

5. Pentamidine โดยการสูดผ่านเครื่องพ่นละอองฝอย (Aerosolized pentamidine) ขนาด 300 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง

6. Clindamycin รับประทานขนาด 300 มิลลิกรัมร่วมกับ primaquine รับประทานขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวัน

ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

คือ ผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและยาป้องกันโรค PCP ปรกติ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อจำกัดของการวิจัยนี้ในด้านวิธีการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถวัดความสม่ำเสมอของการใช้ยาในผู้ป่วยได้ในเชิงปริมาณ การศึกษานี้จึงจัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีความไม่ร่วมมือในการใช้ยาโดยใช้ข้อมูลที่แพทย์ได้ประเมินพฤติกรรมการใช้ยาของผู้ป่วยและลงบันทึกในประวัติการรักษา เช่น ผู้ป่วยไม่รับประทานยาตามคำสั่งแพทย์ เป็นต้น

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปรกติ

คือ การบาดเจ็บ ความเจ็บป่วยหรือความไม่สบายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเนื่องมาจากการใช้ยา⁽⁴¹⁾ โดยเป็นการใช้ยาเพื่อป้องกันโรค PCP ปรกติตามขนาดและข้อบ่งใช้มาตรฐาน มีความสัมพันธ์สอดคล้องกับอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างการให้ยาป้องกันโรค PCP ปรกติ เช่น ระยะเวลาดำเนินอาการแสดงความผิดปกติที่สอดคล้องกับการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปรกติ ร่วมกับการทุเลาลงของอาการผิดปกติเมื่อหยุดการให้ยาป้องกันโรค PCP ปรกติ ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP จะเก็บรวบรวมจากบันทึกการประเมินหรือวินิจฉัยที่ปรากฏในแฟ้มประวัติการรักษา ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โดยแพทย์หรือเภสัชกรเป็นผู้ประเมิน โดยจะรวบรวมเหตุการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปรกติที่เกิดขึ้นทั้งก่อนการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (baseline) และหลังการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์

การสิ้นสุดระยะเวลาติดตาม

คือ การหยุดการติดตามเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ปรกติ (incidence) และผลรวมของระยะเวลาที่เสี่ยงต่อเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ปรกติ (Person-time at risk) หลังจากผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เกิดเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ปรกติ การศึกษานี้มีระยะเวลาสิ้นสุดการติดตามที่ 48 สัปดาห์หลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้าน

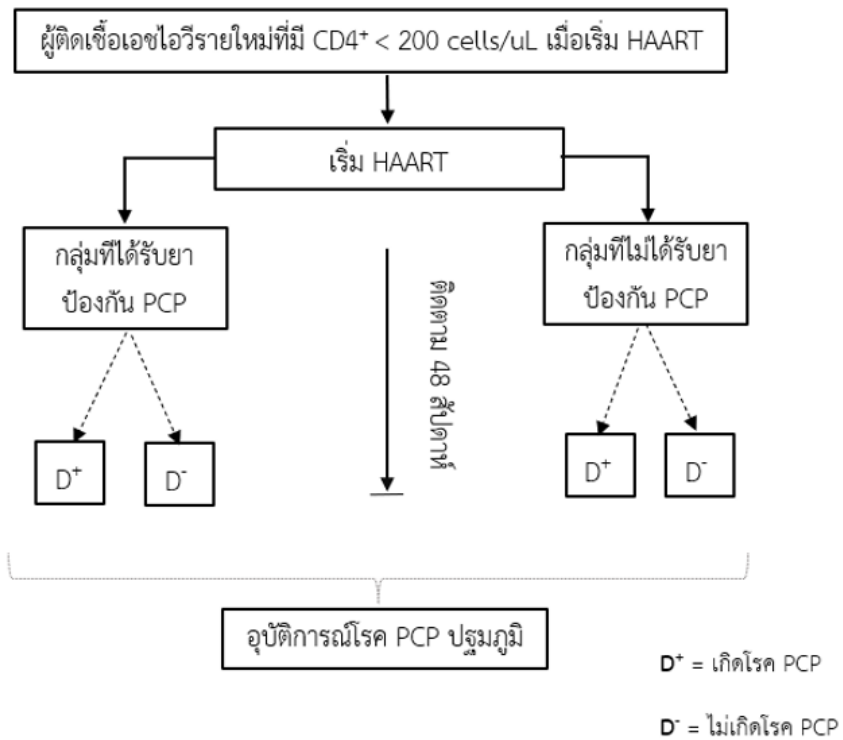
ไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง นอกจากนี้ การสิ้นสุดการติดตามก่อนครบระยะเวลากำหนดมี 2 กรณี คือ กรณีที่ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์โรค PCP ปฐมภูมิ หรือกรณีที่ผู้ป่วยไม่เกิดเหตุการณ์โรค PCP ปฐมภูมิแต่มีระยะเวลาในการรักษาไม่ครบ 48 สัปดาห์ เช่น ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้หรือถูกส่งต่อไปรักษาที่สถานพยาบาลอื่น ผู้ป่วยดังกล่าวจะมีการสิ้นสุดการติดตามและนำไปนับระยะเวลาเสี่ยงของแต่ละบุคคล แล้วนำข้อมูลที่ได้ไปวิเคราะห์โดยถูกจัดกลุ่มเป็น censored

ระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวีตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก (WHO clinical staging of HIV)⁽⁴²⁾

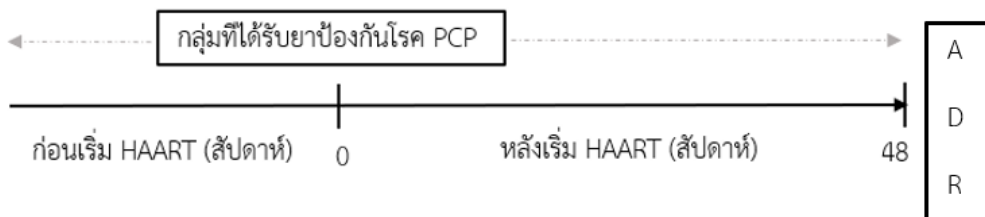
คือ ระยะโรคที่แบ่งตามกลุ่มอาการแสดงของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ ระยะแรก (asymptomatic) เป็นระยะที่ยังไม่ปรากฏอาการ ระยะที่ 2 (mild symptoms) เป็นระยะที่มีอาการน้อย ระยะที่ 3 (advanced symptoms) เป็นระยะที่มีอาการขั้นเอดส์ และระยะที่ 4 (severe symptoms) เป็นระยะที่มีอาการขั้นรุนแรง โดยจำแนกตามอาการของผู้ป่วยที่ปรากฏว่าจัดอยู่ในเกณฑ์การเจ็บป่วยขั้นใด หากมีอาการแสดงหลายอาการร่วมกันให้จัดระยะโรคตามอาการที่อยู่ในขั้นสูงสุด องค์การอนามัยโลกได้จัดระยะโรคติดเชื้อเอชไอวีไว้มีรายละเอียดดังแสดงในภาคผนวก จ.

1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย

อุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ชนิดปฐมภูมิภายหลังจากการได้รับ HAART ในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรในขณะที่เริ่ม HAART



การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ (ADR) จากการใช้ยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ



1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1.7.1 ทราบอุบัติการณ์ในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ $CD4^+$ ต่ำกว่า 200 cells/uL ในช่วง 48 สัปดาห์ของการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ รวมทั้งแนวโน้มช่วงของค่า $CD4^+$ เริ่มต้นที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิหรือโอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิในระยะเวลา 48 สัปดาห์ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

1.7.2 นำข้อมูลที่ได้มาประยุกต์ใช้ประกอบการเสนอพิจารณาปรับเกณฑ์ในการให้ยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่มีความจำเป็น



บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เรียงตามลำดับหัวข้อต่อไปนี้

- 2.1 กลไกการเกิดโรคจากการติดเชื้อเอชไอวี
- 2.2 การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง
- 2.3 ผลของยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย
- 2.4 โรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี
- 2.5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค PCP
- 2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 กลไกการเกิดโรคจากการติดเชื้อเอชไอวี

การติดเชื้อเอชไอวีมีสาเหตุจากการรับเชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกายโดยสามารถติดต่อได้จากหลายทาง เช่น การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน การได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด การติดต่อจากมารดาสู่ทารกในครรภ์ หรือการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ซึ่งพบว่าเป็นสาเหตุหลักในการติดเชื้อเอชไอวีที่พบมากที่สุดในปัจจุบัน โดยแบ่งระยะของการติดเชื้อเอชไอวีได้ดังนี้^(5, 43)

2.1.1 การติดเชื้อเอชไอวีในระยะเริ่มต้น ในช่วงแรกของการติดเชื้อเอชไอวีร่างกายจะยังไม่ปรากฏภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเอชไอวีได้อย่างเต็มที่ ทำให้เชื้อเอชไอวีในเลือดของผู้ป่วยมีปริมาณมากโดยอาจตรวจพบเชื้อเอชไอวีในเลือดมีปริมาณสูงถึง 10 ล้านก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ผู้ติดเชื้อในระยะแรกอาจมีอาการระยะเฉียบพลัน (acute HIV syndrome) ระหว่าง 2 – 4 สัปดาห์ภายหลังจากที่ได้รับเชื้อเอชไอวีเข้าสู่ร่างกาย ผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายไข้หวัด ต่อม่าน้ำเหลืองโตและอาจมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ผื่นคัน เบื่ออาหาร และท้องเสีย โดยอาจพบความรุนแรงและอาการแสดงดังกล่าวในผู้ป่วยแต่ละรายที่ตอบสนองต่อภาวะติดเชื้อเอชไอวีในระยะแรกนี้ได้แตกต่างกัน ผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในระยะนี้พบว่า ระดับ CD4⁺ ในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็วโดยถูกเชื้อเอชไอวีเข้าไปทำลายเซลล์ CD4⁺ เป้าหมายในส่วน mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) เป็น

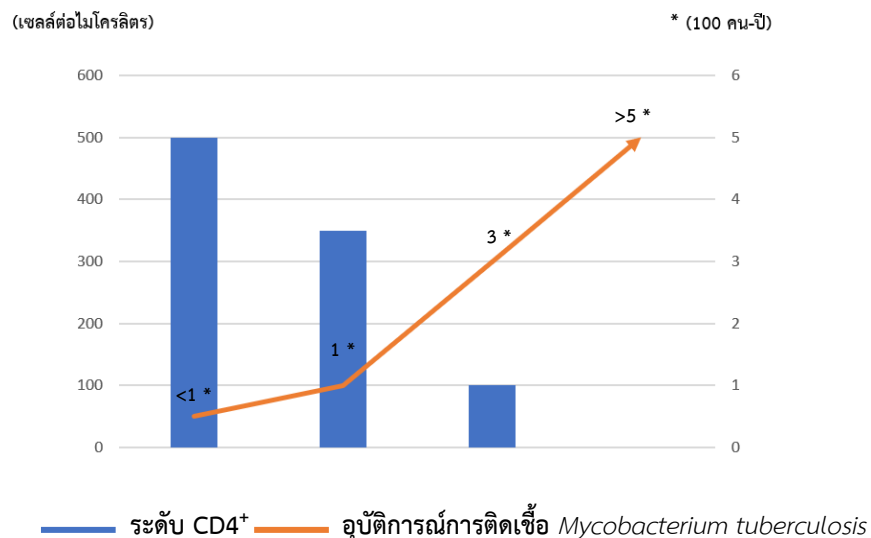
หลักผ่านกลไกการทำลายเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด $CD4^+$ จากเชื้อเอชไอวีโดยตรง (direct cytopathic effect) และกระบวนการ apoptosis ในระยะเวลาต่อมาเมื่อร่างกายมีการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเอชไอวี (HIV-specific immune response) ได้อย่างเต็มที่โดยการสร้าง HIV-specific $CD8^+$ T cells และแอนติบอดี เป็นผลให้ปริมาณเชื้อเอชไอวีในระยะนี้ค่อย ๆ ลดลงจากช่วงแรกเข้าสู่ระดับคงที่ (steady state หรือ viral set point) ระดับ $CD4^+$ ในระยะนี้จะมีปริมาณเพิ่มขึ้น ผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสพบว่าปริมาณเชื้อเอชไอวีในระยะคงที่ที่มีความแตกต่างกันในแต่ละรายและมีความสำคัญต่ออัตราการดำเนินของโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะต่อไป

2.1.2 การติดเชื้อเอชไอวีในระยะเรื้อรัง ในระยะนี้นอกจากระดับ $CD4^+$ ในเลือดจะมีปริมาณลดต่ำลงแล้วในช่วงระยะดำเนินของโรคเอดส์ยังพบว่าร่างกายมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันหลากหลายกลไกและเนื้อเยื่อน้ำเหลืองชั้นใต้เยื่อบุทางเดินอาหาร (gut-associated lymphoid tissue) จะค่อย ๆ ถูกทำลายโดยเชื้อเอชไอวีส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียสามารถข้ามผ่านผนังลำไส้เข้ามาในร่างกายได้ ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดย bacterial superantigens อีกทั้งเชื้อเอชไอวีในเลือดยังเป็นตัวกระตุ้นการตอบสนองของ T-cells ซึ่งกระบวนการดังกล่าวนี้ ทำให้ activated $CD4^+$ ติดเชื้อเอชไอวีได้ง่ายขึ้นและ activated $CD4^+$ ที่ติดเชื้อเอชไอวีสามารถถูกตรวจจับและถูกทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ถูกสร้างขึ้น เพื่อต่อต้านเชื้อเอชไอวีผ่านทาง HIV-specific $CD8^+$ T cells และสารภูมิคุ้มกันต่อต้านเชื้อเอชไอวี การที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่องในระยะเรื้อรังนี้ จะทำให้ $CD4^+$ และเซลล์อื่น ๆ ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น $CD8^+$ T cells, B cells และ Natural Killer cells มี turnover rate เพิ่มขึ้นและเมื่อกระบวนการดังกล่าวนี้ดำเนินไปอย่างซ้ำ ๆ และต่อเนื่องไปอีกระยะหนึ่ง ในที่สุดระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะเข้าสู่สภาวะอ่อนแอซึ่งนอกจากร่างกายจะมีระดับ $CD4^+$ ที่ลดลงแล้ว $CD4^+$ เซลล์ใหม่ (non-infected $CD4^+$) ยังเสียสภาพการทำงานในระบบภูมิคุ้มกันร่างกายจากการถูกรบกวนในกระบวนการพัฒนาเซลล์ให้ทำหน้าที่จำเพาะ (differentiation) และการรักษาสมดุลของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte homeostasis) นอกจากนี้ $CD4^+$ เซลล์ใหม่ยังสามารถถูกทำลายโดยกระบวนการ oxidative stress จากการเหนี่ยวนำของเชื้อเอชไอวีในเลือดอีกทาง ในระยะนี้เชื้อเอชไอวีในเลือดมีความสามารถในการเพิ่มปริมาณอย่างต่อเนื่องพร้อมกับการดำเนินไปของโรคที่เลวลงจนเข้าสู่ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

2.1.3 ความสัมพันธ์ในการเกิดอุบัติการณ์โรคติดเชื้อฉวยโอกาสกับระดับ $CD4^+$ ปัจจุบันระดับ $CD4^+$ ในเลือดยังคงเป็นตัวบ่งชี้และประเมินพยากรณ์โรคของผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁽⁵⁾ เมื่อมีการดำเนินโรคเป็นไปอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งระดับ $CD4^+$ ลดลงต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามนิยามของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Centers for Disease

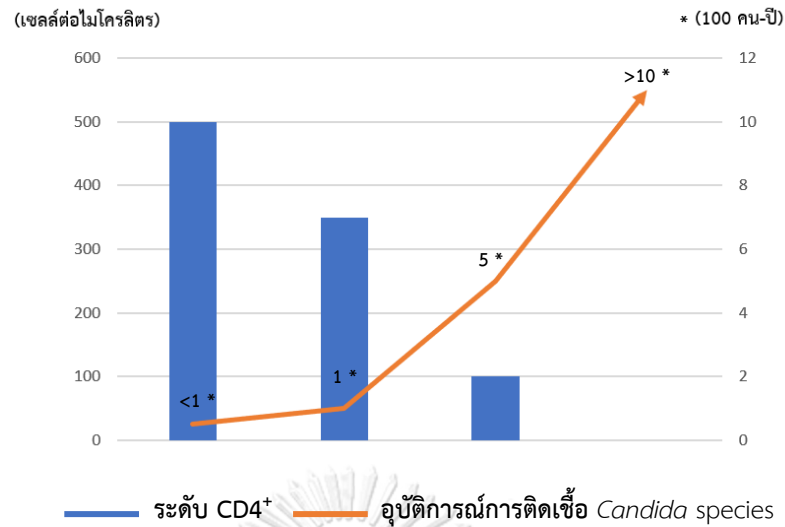
Control and Prevention; CDC) ได้จำแนกระยะของโรคในขั้นนี้ว่าเป็นเอดส์⁽⁴⁴⁾ ผลกระทบที่เกิดขึ้นเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายถูกทำลายจากเชื้อเอชไอวี คือ การติดเชื้อฉวยโอกาสซึ่งจัดเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁽⁷⁻⁹⁾ โดยลักษณะของอุบัติการณ์ในการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดต่าง ๆ พบว่า ล้วนมีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับ CD4⁺ ในเลือดที่ลดลง ซึ่งสามารถแจกแจงได้ตามชนิดของเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อย จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีโดย Saharia KK และคณะ สรุปได้ดังนี้⁽⁴⁵⁾

- วัณโรคปอด เกิดจากการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* เป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง⁽⁴⁶⁾ พบอุบัติการณ์การเกิดวัณโรคปอดในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ได้ตั้งแต่ 500 เซลล์ต่อไมโครลิตรขึ้นไป แต่มีอุบัติการณ์การเกิดวัณโรคปอดที่ต่ำ กล่าวคือ พบได้น้อยกว่า 1 ต่อ 100 คน-ปี ทั้งนี้ความสัมพันธ์ของการเกิดอุบัติการณ์ของวัณโรคปอดสามารถพบได้ตามช่วงระดับ CD4⁺ ดังนี้⁽⁴⁵⁾



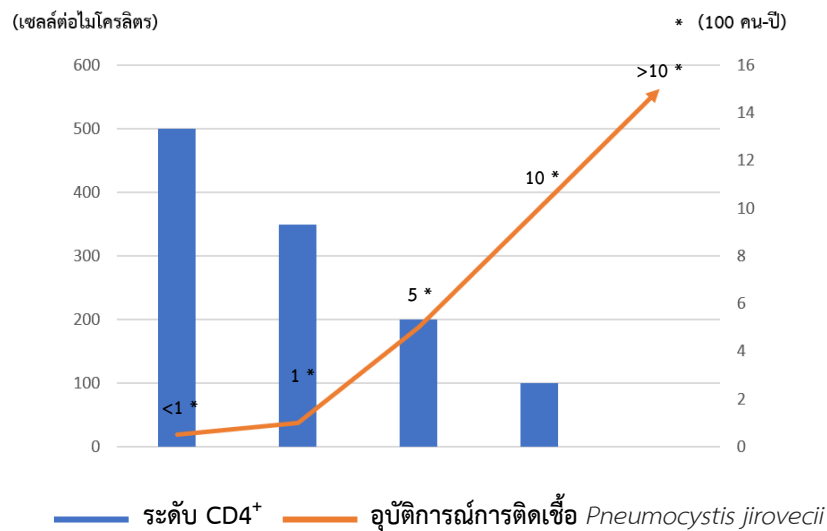
แผนภาพที่ 1. อุบัติการณ์การติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

- เชื้อราในช่องปาก การติดเชื้อ *Candida species* สามารถพบได้ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีในทุกช่วงระดับของ CD4⁺ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดเชื้อราในช่องปากในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ดังนี้⁽⁴⁵⁾



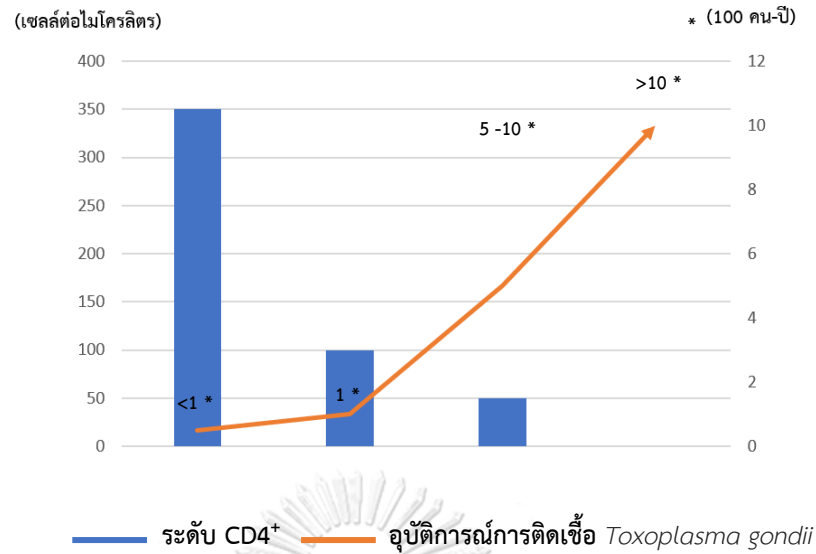
แผนภาพที่ 2. อุบัติการณ์การติดเชื้อ *Candida* species ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

• โรค PCP เกิดจากการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* เป็นสาเหตุการเกิดโรคปอดอักเสบที่พบได้บ่อยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁽¹³⁾ มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบ่งตามช่วงระดับ CD4⁺ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ดังนี้⁽⁴⁵⁾



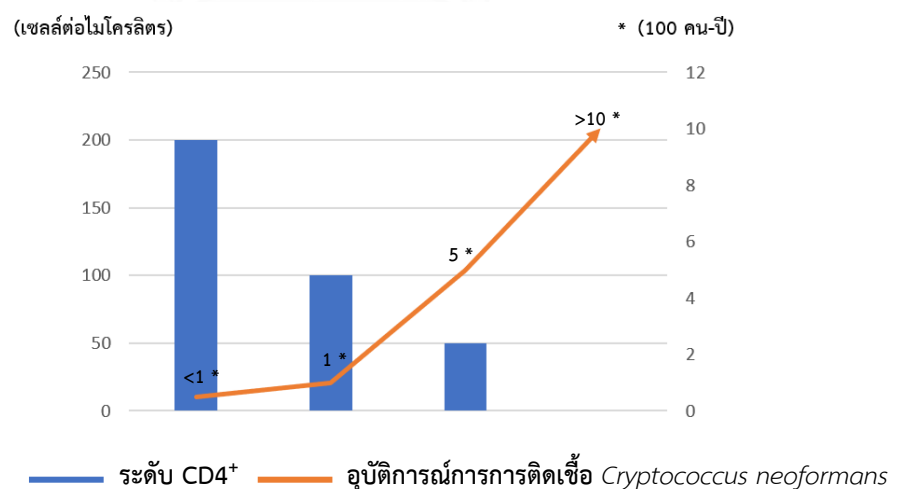
แผนภาพที่ 3. อุบัติการณ์การติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

• Toxoplasmosis เป็นโรคติดเชื้อปรสิตกลุ่มโปรโตซัวโดยเชื้อ *Toxoplasma gondii* มักก่อให้เกิดสมองอักเสบในผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁽⁴⁷⁾ มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรค Toxoplasmosis ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบ่งตามช่วงระดับ CD4⁺ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคดังนี้⁽⁴⁵⁾



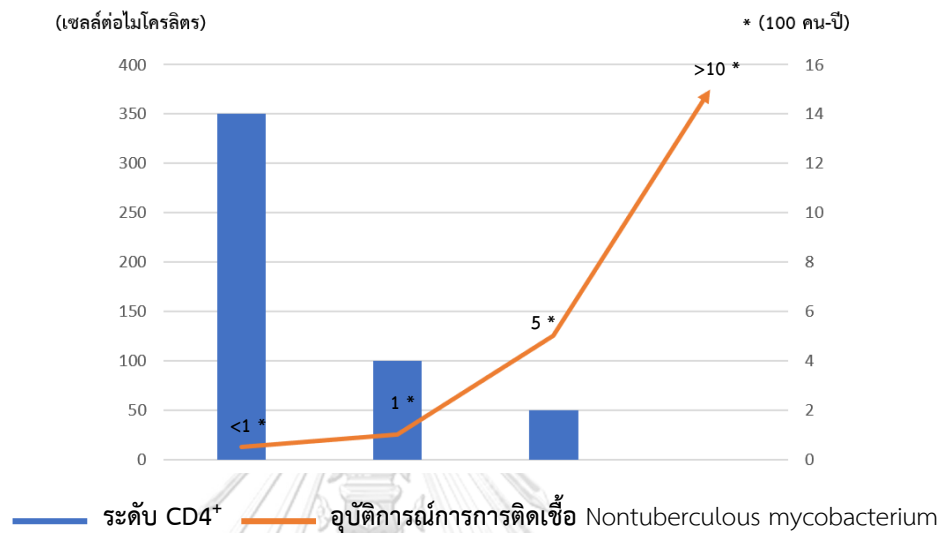
แผนภาพที่ 4. อุบัติการณ์การติดเชื้อ *Toxoplasma gondii* ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

- Cryptococcosis เกิดจากการติดเชื้อราประเภทยีสต์ที่มีเปลือกหุ้มโดยเชื้อ *Cryptococcus neoformans* ทำให้เกิดการติดเชื้อในปอด ระบบประสาทส่วนกลางหรืออวัยวะส่วนอื่นในร่างกาย โดยมักพบว่าเป็นสาเหตุของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบในผู้ป่วยเอดส์⁽⁴⁸⁾ มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรค Cryptococcosis ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบ่งตามช่วงระดับ CD4⁺ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคดังนี้⁽⁴⁵⁾



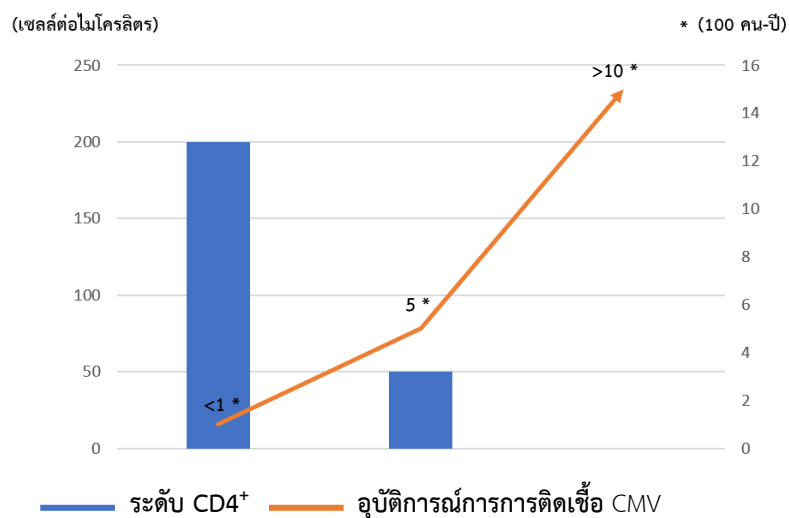
แผนภาพที่ 5. อุบัติการณ์การติดเชื้อ *Cryptococcus neoformans* ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

- Nontuberculous mycobacterium / *Mycobacterium avium* ใน ผู้ติดเชื้อ เอชไอวี ในระยะท้ายมักพบว่า *Mycobacterium avium* เป็นสาเหตุหลักในการติดเชื้อแบบ แพร่กระจาย (disseminated disease)⁽⁴⁹⁾ มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบ่ง ตามช่วงระดับ CD4⁺ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคนี้นี้⁽⁴⁵⁾



แผนภาพที่ 6. อุบัติการณ์การติดเชื้อ Nontuberculous mycobacterium ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

- Cytomegalovirus (CMV) เป็นเชื้อไวรัสวงศ์ *Herpesviridae* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค จอตาอักเสบที่พบได้มากในผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะท้ายของกลุ่มโรค end-organ disease โดยพบ ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเกิดอุบัติการณ์การติดเชื้อ CMV กับช่วงระดับ CD4⁺ ดังนี้⁽⁴⁵⁾



แผนภาพที่ 7. อุบัติการณ์การติดเชื้อ Cytomegalovirus ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ดังนั้นการที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้เร็วในขณะที่ผู้ป่วยยังไม่ปรากฏอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ พบว่า ให้ผลลัพธ์ในการรักษาที่ดี จากการศึกษา Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START)⁽⁵⁰⁾ แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสขณะที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีระดับ CD4⁺ มากกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดอัตราการเกิดเหตุการณ์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ เช่น การเสียชีวิตจากโรคที่เกี่ยวข้องกับเอดส์ การเกิดโรคร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์รวมถึงโรค Hodgkin's lymphoma และเหตุการณ์ที่ไม่เกี่ยวข้องเนื่องกับโรคเอดส์ได้ เช่น การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิดโรคไตระยะสุดท้ายหรือเสียชีวิตจากโรคไต การเกิดโรคตับ (decompensated liver disease) หรือการเสียชีวิตจากโรคตับ การเกิดโรคมะเร็งที่ไม่เกี่ยวข้องเนื่องกับโรคเอดส์หรือการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งที่ไม่เกี่ยวข้องเนื่องกับโรคเอดส์ และเหตุการณ์การเสียชีวิตที่ไม่เกี่ยวข้องเนื่องกับโรคเอดส์ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวในอัตรา 0.6 เหตุการณ์ต่อ 100 คน-ปี เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 300 เซลล์ต่อไมโครลิตรซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวในอัตรา 1.38 เหตุการณ์ต่อ 100 คน-ปี (p-value < 0.001) ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (WHO) และแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีแห่งประเทศไทยได้แนะนำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในทุกกระดับ CD4⁺^(33, 51)

2.2 การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

ในอดีตแนวทางการดูแลรักษาผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยได้แนะนำให้ผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเมื่อระดับ CD4⁺ ลดลงต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร ต่อมาในปี พ.ศ. 2553 มีการปรับเปลี่ยนเกณฑ์ใหม่ ให้ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงให้เร็วขึ้นเมื่อระดับ CD4⁺ ลดลงต่ำกว่า 350 เซลล์ต่อไมโครลิตร⁽⁵²⁾ และนับจากปี พ.ศ. 2557 จนถึงปัจจุบันได้ปรับเปลี่ยนเกณฑ์การเริ่มรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีอีกครั้ง โดยให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้เริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเร็วที่สุดเมื่อผู้ป่วยมีความพร้อม⁽³⁴⁾ จากแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560 ได้แนะนำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในทุกกระดับ CD4⁺ โดยแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยสูตรยาต้านไวรัสดังนี้⁽³³⁾

สูตรยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงที่แนะนำให้ใช้ในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีเป็นสูตรแรก คือ ยาต้านไวรัสกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) 2 ชนิดร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดที่ 3 กลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) 1 ชนิด หากผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม NNRTIs ได้ให้ใช้ยาในกลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) เป็นยาทางเลือก

ชนิดที่ 3 แทน สำหรับยาในกลุ่ม NRTIs ที่แนะนำคือยาเม็ดรวม tenofovir/emtricitabine หรือ tenofovir + lamivudine ยาในกลุ่ม NNRTIs ที่แนะนำ คือ efavirenz หรือ rilpivirine และยาในกลุ่ม PIs ที่แนะนำ คือ lopinavir หรือ atazanavir ร่วมกับ ritonavir ขนาดต่ำ เพื่อเพิ่มคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

สำหรับสูตรยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงที่แนะนำให้ใช้ในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีเป็นสูตรทางเลือก คือ ยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs 2 ชนิด ได้แก่ abacavir + lamivudine หรือ zidovudine + lamivudine ร่วมกับยาด้านไวรัสชนิดที่ 3 ในกลุ่ม NNRTIs 1 ชนิด คือ nevirapine หรือยาในกลุ่ม Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTIs) ได้แก่ raltegravir หรือ elvitegravir/cobicistat หรือ dolutegravir

2.3 ผลของยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

การศึกษาของ Coelho L และคณะ⁽¹⁰⁾ ได้รวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสจาก 37 การศึกษาทั่วโลกในระยะก่อนและหลังที่มีการเข้าถึงการใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงจนถึงปี พ.ศ. 2556 พบว่า ในภาพรวมอัตราการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มประเทศที่มีรายได้สูงและกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีถึงการควบคุมอัตราการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ทั้งนี้ปัจจัยที่สำคัญอีกประการ คือ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและเข้าถึงการรักษาได้อย่างรวดเร็วภายหลังการติดเชื้อเอชไอวีนั้นยังคงเป็นข้อจำกัดในการควบคุมโรคติดเชื้อฉวยโอกาส เนื่องจากยังคงพบผู้ติดเชื้อเอชไอวีบางส่วนที่เข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลและได้รับการวินิจฉัยเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อมีการดำเนินของโรคเข้าสู่ระยะท้ายแล้ว

การศึกษาของ Li TS และคณะ⁽⁵³⁾ ได้อธิบายประสิทธิภาพในการกดปริมาณเชื้อไวรัสจากการใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะท้าย (advanced stage) 20 ราย พบว่า ปริมาณเชื้อเอชไอวีลดลงอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญ (p -value < 0.001) ภายหลังจากการใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงนาน 4 สัปดาห์โดยมีค่ามัธยฐาน $-1.4 \log$ (พิสัย 0 ถึง -2.5) ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร (copies/milliliter) และมีการเพิ่มขึ้นของค่ามัธยฐานระดับ $CD4^+$ 47 (พิสัย -18 ถึง 166) เซลล์ต่อไมโครลิตร (p -value < 0.01) การฟื้นตัวของของระดับ $CD4^+$ ภายหลังจากการติดตามผู้ป่วยหลังใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงนาน 12 เดือน พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ $CD4^+$ เดิมก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง แต่เกี่ยวข้องกับปริมาณเชื้อเอชไอวีที่ลดลง

และระยะเวลาการคงสภาพการกดปริมาณเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วย Prendergast A และคณะ⁽⁵⁴⁾ ได้ อธิบายผลของระดับ CD4⁺ กับการชะลอการดำเนินของโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวี พบว่า regulatory T cell (Treg) ซึ่งเป็นเซลล์ประเภทหนึ่งของ CD4⁺ ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการกระตุ้น ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผ่านทาง CD8⁺ T cells เมื่อร่างกายมีระดับ CD4⁺ ในเลือดลดลงจะทำให้ เกิดความบกพร่องของกลไกยับยั้งการกระตุ้นและรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายโดย Treg และส่งผลกระทบต่อให้มีการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายและเป็นการเร่ง กระบวนการทำลายเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4⁺ ดังนั้นการฟื้นฟูเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย โดยการเพิ่มทั้งระดับ CD4⁺ และเซลล์สมาชิก ได้แก่ Th17, CD161⁺ CD4 และ Treg อาจช่วยชะลอ การดำเนินของโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้

การศึกษาของ Autran B และคณะ⁽⁵⁵⁾ ได้รายงานข้อมูลการฟื้นตัวของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน ในร่างกายของผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะท้ายหลังการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง พบว่า ในช่วง 2 – 4 สัปดาห์แรกจำนวน CD4⁺ และ CD8⁺ memory cells จะมีปริมาณในเลือดเพิ่มขึ้นและตามมา ด้วยการลดลงในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยตรวจวัดจากปริมาณ T cell activation markers ได้แก่ CD25, ตัวรับ Interleukin-2 (chain of IL-2 receptor), CD38 หรือ HLA-DR การ ลดลงของปริมาณ T cell activation markers ดังกล่าวนี้นี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับจำนวนเชื้อ เอชไอวีในเลือดที่มีจำนวนลดน้อยลงด้วย ในระยะนี้การเพิ่มขึ้นของระดับ CD4⁺ และ CD8⁺ เกิดจาก การกระจายตัวใหม่ของเม็ดเลือดขาวชนิด T-cells ในร่างกาย (redistribution) และในระยะต่อมา หลังจากใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเป็นเวลา 4 – 6 เดือนจึงจะพบว่าร่างกายมีการสร้าง CD4⁺ เซลล์ใหม่เกิดขึ้น (*naïve* CD4⁺ cells) อธิบายโดยการวัดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโมเลกุล CD45RA และ CD62L ในเลือดที่เพิ่มขึ้น ซึ่งโมเลกุลดังกล่าวเป็นตัวบ่งชี้ถึงการฟื้นตัวของระบบ ภูมิคุ้มกันให้กลับมาสู่สภาพปกติจากการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต (lymphoproliferative) ทั้งนี้การเพิ่มขึ้นของโมเลกุล CD45RA และ CD62L พบว่า มีความ สอดคล้องกับการลดลงของปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสที่มี ประสิทธิภาพสูง จากการศึกษาของ Li TS และคณะ⁽⁵³⁾ พบว่า การใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ยังสามารถฟื้นฟูการจดจำชนิดเชื้อฉวยโอกาสโดย CD4⁺ (repertoire of the T-cell receptor) ในผู้ ติดเชื้อเอชไอวีระยะท้ายได้ การศึกษานี้ได้วัดการตอบสนองของ CD4⁺ ที่จำเพาะต่อแอนติเจน (antigen-specific CD4 T-cell) ต่อเชื้อ CMV และเชื้อวัณโรค พบว่า มีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของ ระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อฉวยโอกาสเกิดขึ้นภายใน 1 เดือนหลังเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง และ ภายหลังการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเป็นเวลานาน 12 เดือน พบว่า มีการตอบสนองของ ระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อฉวยโอกาสได้เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีได้อย่างต่อเนื่อง

โดยมีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดที่ต่ำกว่า 2.5 log ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ CD4⁺ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในเดือนที่ 1 และเดือนที่ 12 ซึ่งมีความถี่ฐาน 65 และ 102 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ

แม้ว่ายาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงสามารถฟื้นฟูระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและมีผลในการลดอุบัติการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและอัตราการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ได้ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์เป้าหมายที่ชัดเจนว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องมีระดับ CD4⁺ มากถึงเท่าใดในการฟื้นฟูและคงสภาพของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายหลังการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง⁽⁵⁾ จากการศึกษาของ Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE)⁽⁵⁶⁾ ได้รายงานอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ ได้แก่ การเกิดโรคขึ้นใหม่ที่เกี่ยวเนื่องกับโรคเอดส์ การติดเชื้อฉวยโอกาส การเกิดโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงโดยรายงานอัตราการเกิดเหตุการณ์ในหน่วย “เหตุการณ์ ต่อ 1,000 ครั้งของการกวดปริมาณไวรัสได้น้อยกว่า 50 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร - ปี” พบว่า มีการเกิดโรคขึ้นใหม่ที่เกี่ยวเนื่องกับโรคเอดส์ การติดเชื้อฉวยโอกาส การเกิดโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในอัตรา 5.2, 2.4, 1.9 และ 2.4 ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ มากกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร และมีรายงานผลการวิเคราะห์โอกาสปลอดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ในขณะที่สามารถคงสภาพในการกวดปริมาณเชื้อเอชไอวีให้น้อยกว่า 50 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร ได้นาน 10 ปีมีค่าประมาณร้อยละ 70 และ 95 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 และมากกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.4 โรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

โรคปอดอักเสบจากเชื้อนิวโมซิสติส จิโรเวซิไอ (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, *Pneumocystis pneumonia*; PCP) เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสจากเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* จัดอยู่ในกลุ่มเชื้อราที่พบอุบัติการณ์การเจ็บป่วยด้วยโรคปอดอักเสบได้ทั่วไปในกลุ่มผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร⁽¹³⁾ ในยุคที่ยังไม่มีการใช้ยาต้านไวรัสอย่างแพร่หลาย พบว่า โรค PCP เป็นสาเหตุความเจ็บป่วยในผู้ป่วยโรคเอดส์ถึงร้อยละ 70 – 80⁽⁵⁷⁾ ปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในยุคที่มีการเข้าถึงยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงแต่ยังคงพบการเกิดโรค PCP ซึ่งเป็นสาเหตุอันดับต้นของความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์⁽¹⁴⁾ ความสำคัญของปัญหาจากการเจ็บป่วยด้วยโรค PCP พบว่า เป็นความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น คิดเป็น 2.36 เท่า (adjusted

mortality hazard ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.66 – 3.36) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ระหว่างช่วง 6 เดือนแรกของการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เมื่อวิเคราะห์โดยการควบคุมตัวแปรกวน ได้แก่ การใช้ยาต้านไวรัส ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ระดับ CD4⁺ และปริมาณเชื้อเอชไอวี⁽¹⁶⁾ จากแนวทางการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีตามคำแนะนำจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (The US Centers for Disease Control and Prevention; U.S. CDC) สถาบันสุขภาพแห่งชาติ (National Institutes of Health; NIH) และกลุ่มเอชไอวีบำบัดแห่งสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกา (HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America) มีคำแนะนำเกี่ยวกับโรค PCP สรุปได้ดังนี้⁽⁵⁸⁾

2.4.1 ลักษณะอาการของโรค

อาการที่พบได้บ่อยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ หอบเหนื่อย มีไข้ ไอแห้ง แน่นหน้าอก มีอาการเป็นมากขึ้นในระยะหลายวันถึงสัปดาห์ ในรายที่เป็นไม่มาก (mild cases) ผลการตรวจปอด (pulmonary examination) มักจะปกติแต่อาจพบอาการหายใจเร็ว หัวใจเต้นเร็ว ฟังเสียงปอดได้ diffuse dry (cellophane) rales เมื่อมีการออกแรง ผู้ป่วยบางรายอาจมีฝ้าในปากร่วมด้วย ความรุนแรงของโรคสามารถใช้ผลทางห้องปฏิบัติการบ่งชี้ถึงภาวะขาดออกซิเจนในเลือด (hypoxemia) ซึ่งจำแนกได้ดังนี้

- ความรุนแรงของโรคเล็กน้อย มีค่า room air arterial oxygen (pO₂) ≥ 70 มิลลิเมตรปรอทหรือมีค่า alveolar-arterial O₂ gradient ([A-a] DO₂) < 35 มิลลิเมตรปรอท
- มีความรุนแรงของโรคปานกลาง มีค่า [A-a] DO₂ ระหว่าง ≥ 35 และ < 45 มิลลิเมตรปรอท
- มีความรุนแรงของโรคระดับรุนแรง มีค่า [A-a] DO₂ ≥ 45 มิลลิเมตรปรอท

โดยอาจพบความผิดปกติอื่นร่วมด้วย เช่น มีการลดลงของออกซิเจนในเลือดในขณะที่ออกกำลังกาย ระดับ lactate dehydrogenase ในเลือดสูงขึ้นมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่ความผิดปกติเหล่านี้ไม่ได้มีความจำเพาะต่อโรค PCP ผลการตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกมักพบความผิดปกติลักษณะ ground-glass interstitial infiltration ที่ปอดทั้งสองข้าง อย่างไรก็ตามภาพถ่ายรังสีทรวงอกในผู้ป่วยโรค PCP อาจไม่พบความผิดปกติในการเป็นโรคระยะต้น นอกจากนี้อาจพบความผิดปกติในลักษณะอื่น ๆ ได้อีก เช่น nodules, blebs และ cysts มีรอยโรคในปอดที่ไม่สมมาตร (asymmetric disease) มีรอยโรคที่ปอดส่วนบน (lobe localization) ต่อม่าน้ำเหลืองในทรวงอกโต

(intrathoracic adenopathy) หรืออาจพบลมรั่วในปอด (pneumothorax) นอกจากนี้ลักษณะความผิดปกติอื่นที่พบได้น้อย เช่น การเกิดโพรง (cavitation) และน้ำในปอด (pleural effusion) มักพบในผู้ป่วยโรค PCP ที่มีสาเหตุความเจ็บป่วยในปอดอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น วัณโรคปอด Kaposi sarcoma หรือโรคปอดบวมจากเชื้อแบคทีเรีย

2.4.2 การวินิจฉัย

เนื่องจากลักษณะอาการทางคลินิก การตรวจเลือด หรือภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่ใช่ลักษณะเฉพาะในการวินิจฉัยโรค PCP ดังนั้นการตรวจหาเชื้อเพิ่มเติมจึงจำเป็นสำหรับการวินิจฉัยที่จำเพาะต่อโรค PCP (definitive PCP diagnosis) ซึ่งในทางปฏิบัติอาจใช้ตัวอย่างจากน้ำล้างปอด (bronchoalveolar lavage; BAL) หรือเสมหะของผู้ป่วยมาตรวจยืนยันค้นหาเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ด้วยเทคนิควิธีดังต่อไปนี้

- การย้อมสิ่งส่งตรวจ การย้อมด้วย Giemsa, Diff-Quik และ Wright stains จะย้อมสีดังกล่าวติดเฉพาะ cystic และ trophic forms ส่วน Grocott-Gomori methenamine silver, Gram-Weigert, cresyl violet และ toluidine blue stain สามารถย้อมติดเฉพาะ cyst wall
- วิธีย้อมสิ่งส่งตรวจด้วย direct immunofluorescence assay มักเป็นวิธีการตรวจหาเชื้อที่ได้รับความนิยมในบางสถานพยาบาล
- วิธี polymerase chain reaction (PCR) พบว่า ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของการตรวจโดยวิธี PCR มีความแตกต่างกันจากวิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจ เช่น สิ่งส่งตรวจจากเสมหะมีความไวตั้งแต่ต่ำกว่าร้อยละ 50 ถึงมากกว่าร้อยละ 90 สิ่งส่งตรวจจาก BAL มีความไวร้อยละ 90 – 99 หรือวิธีการตัดชิ้นเนื้อโดยการผ่าตัดเปิดปอด (open lung biopsy) มีความไวสูงถึงร้อยละ 95 – 100 แม้ว่าการตรวจหาเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* โดยวิธี PCR มีความไวและจำเพาะในการตรวจหาโรค PCP ค่อนข้างสูง แต่ก็มีข้อจำกัดในการแยกระหว่างเชื้อที่ colonization หรือเป็นเชื้อก่อโรคเมื่อผลการตรวจหาเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ให้ผลบวก

นอกจากนี้การตรวจหาปริมาณ 1,3 β -D-glucan ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อ *Pneumocystis* cysts พบว่า มักมีระดับ 1,3 β -D-glucan ในเลือดสูงขึ้นในขณะผู้ป่วยเกิดโรค PCP แม้ว่าการตรวจวัดปริมาณ 1,3 β -D-glucan ในเลือดมีความไวค่อนข้างสูงแต่พบว่ามี ความจำเพาะต่อการเกิดโรค PCP ค่อนข้างต่ำ เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณ 1,3 β -D-glucan ในเลือดอาจเกิดได้จากอีกหลายสาเหตุ เช่น ในผู้ป่วยรายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเยื่อเซลล์ลูโลสหรือในขณะผู้ป่วยมีการติดเชื้อราชนิดอื่น

2.4.3 การรักษา

ยารักษาโรค PCP ที่แนะนำให้ใช้อันดับแรก คือ sulfamethoxazole/trimethoprim โดยปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ระยะเวลาในการรักษานาน 21 วัน

- กรณีที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงขั้นรุนแรง สามารถให้ผู้ป่วยบริหารยาทางหลอดเลือดดำหรือทางปากในกรณี que ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นแล้ว โดยให้ยา trimethoprim ในขนาด 15 – 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน หรือ sulfamethoxazole ในขนาด 75 – 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 6 ถึง 8 ชั่วโมง

- กรณีที่มีความรุนแรงของโรคระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ให้ยา trimethoprim ในขนาด 15 – 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน หรือ sulfamethoxazole ในขนาด 75 – 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน แบ่งยาให้รับประทานวันละ 3 ครั้ง หรือ sulfamethoxazole/trimethoprim รูปแบบเม็ดรวมความแรง 800/160 มิลลิกรัม (double strength) รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง

ยาที่แนะนำให้ใช้รักษาโรค PCP เป็นทางเลือก ได้แก่

- กรณีที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงขั้นรุนแรง
 - Pentamidine ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ให้ยาทางหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง นานอย่างน้อย 60 นาที หรือ
 - Primaquine ขนาด 30 มิลลิกรัมเบส (mg base) รับประทานวันละ 1 ครั้งร่วมกับ clindamycin ให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 600 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมงหรือ 900 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง หรือ รับประทานขนาด 450 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมงหรือ 600 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
- กรณีที่มีความรุนแรงของโรคระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง
 - Dapsone ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งร่วมกับ trimethoprim รับประทานในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง หรือ
 - Primaquine ในขนาด 30 มิลลิกรัมเบส รับประทานวันละ 1 ครั้งร่วมกับ clindamycin รับประทานในขนาด 450 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมงหรือ 600 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง หรือ

- Atovaquone รับประทานครั้งละ 750 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งพร้อมอาหาร

ในผู้ป่วยรายที่มีอาการของโรคในระดับปานกลางถึงขั้นรุนแรงซึ่งมีผลตรวจค่า pO_2 ต่ำกว่า 70 มิลลิเมตรปรอทหรือ [A-a] DO_2 มากกว่าหรือเท่ากับ 35 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยควรได้รับ corticosteroids ร่วมด้วยภายใน 72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาโรค PCP โดยให้ prednisolone รับประทานในขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งนาน 5 วัน ต่อด้วยขนาด 40 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง นาน 5 วัน ต่อจากนั้นลดขนาดยาลงเป็น 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 11 วัน รวมระยะเวลาในการรักษา 21 วัน ในกรณีที่ใช้ methylprednisolone ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำให้ใช้ยา ร้อยละ 75 ของขนาดยา prednisolone สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการของโรคในระดับรุนแรงควรรับผู้ป่วย ไว้ในการดูแลของหอผู้ป่วยวิกฤติและให้เครื่องช่วยหายใจโดยเฉพาะอย่างยิ่งรายที่มีภาวะขาด ออกซิเจนในเลือดขั้นรุนแรง

● ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรค PCP ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพ สูงภายใน 2 สัปดาห์หลังการวินิจฉัยโรค PCP ในรายที่ยังไม่ได้เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส การเกิด กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS) ของโรค PCP หลังเริ่มยาต้านไวรัสพบได้น้อย ซึ่งมักจะมีอาการ ทางคลินิกแยกลงจากเดิมหรือกลับมาเป็นซ้ำ โดยมักจะพบอาการผิดปกติในช่วงระยะเวลาเป็นสัปดาห์ หลังจากเริ่มยาต้านไวรัส

2.4.4 การป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยเป็นโรค PCP มาก่อนผู้ป่วยควรได้รับยาสำหรับป้องกัน โรค PCP โดยมีเกณฑ์ข้อบ่งชี้ดังนี้

- มีระดับ $CD4^+$ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือ
- มีร้อยละ $CD4^+$ ต่ำกว่าร้อยละ 14 ของค่ารวมเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ หรือ
- มีระดับ $CD4^+$ มากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรแต่ต่ำกว่า 250 เซลล์ต่อไมโครลิตร

ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่สามารถเริ่มยาต้านไวรัสได้หรือไม่สามารถตรวจติดตามค่า $CD4^+$ ได้ทุก 3 เดือน

ยาป้องกันการเกิดโรค PCP ที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก คือ

- Sulfamethoxazole/trimethoprim ขนาด 800/160 มิลลิกรัม รับประทานวันละ

1 ครั้ง หรือ

- Sulfamethoxazole/trimethoprim ขนาด 400/80 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง

ยาป้องกันการเกิดโรค PCP ที่แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือก มีดังนี้

- Sulfamethoxazole/trimethoprim ขนาด 800/160 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทาน สัปดาห์ละ 3 ครั้ง หรือ

- Dapsone ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง หรือแบ่งรับประทานครั้ง ละ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ

- Dapsone ขนาด 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งร่วมกับ pyrimethamine ขนาด 50 มิลลิกรัมและ leucovorin ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ

- Dapsone 200 มิลลิกรัมร่วมกับ pyrimethamine ขนาด 75 มิลลิกรัมและ leucovorin ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ

- Pentamidine โดยการสูดผ่านเครื่องพ่นละอองฝอย (Respigard II™ nebulizer) ในขนาด 300 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง หรือ

- Atovaquone ขนาด 1,500 มิลลิกรัม รับประทานพร้อมอาหาร วันละ 1 ครั้ง หรือ

- Atovaquone ขนาด 1,500 มิลลิกรัมร่วมกับ pyrimethamine ขนาด 25 มิลลิกรัม และ leucovorin ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้งพร้อมอาหาร

การหยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

จากแนวทางการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีโดย คำแนะนำจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. CDC) สถาบันสุขภาพ แห่งชาติ (National Institutes of Health; NIH) และกลุ่มเอชไอวีบำบัดแห่งสมาคมโรคติดเชื้อ ประเทศสหรัฐอเมริกา (HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America)⁽⁵⁸⁾ แนะนำให้ผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีหยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิเมื่อผู้ป่วยมีการ ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสดังนี้

- ผู้ป่วยมีระดับ CD4⁺ เพิ่มขึ้นตั้งแต่ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร นานอย่างน้อย 3 เดือน หรือ

- อาจพิจารณาหยุดยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิในผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่าระดับที่ตรวจวัดได้ (below limit of detection) นานอย่างน้อย 3 – 6 เดือน

สำหรับแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560⁽³³⁾ ยังคงแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิเมื่อผู้ป่วยใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและมีระดับ CD4⁺ เพิ่มขึ้นมากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรนานมากกว่า 3 เดือน ถ้าผู้ป่วยมีระดับ CD4⁺ ลดลงต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร ผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันโรค PCP อีกครั้ง

2.5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค PCP

- ระดับ CD4⁺ พบว่า เป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค PCP ในยุคก่อนที่มีการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP เพิ่มขึ้น 4.9 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 3.1 – 8.0) และในปัจจุบันที่มีการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ระดับ CD4⁺ ยังคงเป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค PCP⁽¹⁴⁾ Stansell JD และคณะ⁽⁵⁹⁾ ได้ติดตามผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีไปข้างหน้า 1,182 ราย นาน 52 เดือน พบการเกิดโรค PCP 145 เหตุการณ์ โดยร้อยละ 95 ของผู้ป่วยโรค PCP มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร นอกจากนี้ผลการศึกษาของ Kaplan JE และคณะ⁽³⁶⁾ พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่าร้อยละ 14 ที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิมมีความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP พบอุบัติการณ์ในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในอัตรา 8.3 ต่อ 100 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 7.7 – 9.0) และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมีเชื้อราขึ้นในช่องปาก พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในอัตรา 5.9 ต่อ 100 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 5.5–6.4) ดังนั้นระดับ CD4⁺ ทั้งในหน่วยของเซลล์นับและร้อยละของปริมาณลิมโฟไซต์ จึงเป็นค่าบ่งชี้สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่สมควรได้รับยาป้องกันโรค PCP เมื่อผู้ป่วยมีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือมีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่าร้อยละ 14^(33, 58) ทั้งนี้จากการศึกษาของ Stansell JD และคณะ⁽⁵⁹⁾ และ Kaplan JE และคณะ⁽³⁶⁾ ไม่พบรายงานการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงระหว่างการเฝ้าติดตามผู้ป่วย

- ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด Kaplan JE และคณะ⁽⁶⁰⁾ ได้ศึกษาปัจจัยทำนายความเสี่ยงในการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อควบคุมตัวแปร เช่น ระดับ CD4⁺ การใช้ยาต้านไวรัสและตัวแปรอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสพบว่า นอกจากระดับ CD4⁺ ที่ลดลงจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดต่าง ๆ แล้ว ปริมาณเชื้อเอชไอวียังเป็นตัว

แปรอิสระที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค PCP (independent risk factor) โดยมีค่าอัตราส่วนความเสี่ยง (Risk Ratio; RR) เพิ่มขึ้นตามปริมาณเชื้อเอชไอวีดังนี้ ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดในช่วง 7,000 ถึง 19,999 , 20,000 ถึง 54,999 , 55,000 ถึง 149,999 และมากกว่า 150,000 ก้อนต่อมิลลิลิตร มีค่า RR (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95) เท่ากับ 1.9 (1.2 - 2.9), 1.3 (0.8 - 2.2), 2.6 (1.6 - 4.1) และ 3.6 (2.2 - 5.9) ตามลำดับ

- ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง การใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงช่วยลดโอกาสในการเป็นโรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยรายที่มีระดับ CD4⁺ ยังไม่ฟื้นตัวถึง 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบว่า ยังมีความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP แม้ว่าอยู่ระหว่างการใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง⁽¹⁴⁾ และพบความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ลดลงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ มากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรขึ้นไป⁽⁴⁵⁾ จากการศึกษาของกลุ่ม Adult and Adolescent Spectrum of Disease (ASD) Project⁽⁶¹⁾ เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวีระหว่างปี พ.ศ. 2535 – 2541 เป็นการศึกษาขนาดใหญ่โดยการรวบรวมข้อมูลจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีมากกว่า 49,000 รายจาก 11 มลรัฐในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าในยุคที่มีการใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง อุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ลดลงในอัตราร้อยละ 21.5 ต่อปี ในช่วง พ.ศ. 2539 – 2541 เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงปี พ.ศ. 2535 – 2538 ซึ่งมีอัตราการลดลงของอุบัติการณ์การเกิดโรคร้อยละ 3.4 (p-value < 0.001) และในช่วงปี พ.ศ. 2539 – 2541 พบผู้ป่วยโรคเอดส์ซึ่งมีค่ามัธยฐานของระดับ CD4⁺ ระหว่าง 100 – 110 เซลล์ต่อไมโครลิตรที่เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสขึ้นระหว่างการเฝ้าติดตาม และมีอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ในอัตรา 4.3 ต่อ 100 คน-ปี เมื่อวิเคราะห์โดยการแบ่งกลุ่มย่อยเฉพาะการเกิดโรค PCP พบว่า เป็นผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงมีค่ามัธยฐานของระดับ CD4⁺ 29 เซลล์ต่อไมโครลิตรขณะใช้ยาด้านไวรัส และพบผู้ป่วยที่ยังไม่ได้เริ่มการรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงมีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ 13 เซลล์ต่อไมโครลิตรขณะที่เป็นโรค PCP และจากการศึกษาโดยกลุ่ม EuroSIDA⁽⁶²⁾ ได้ศึกษาการเกิดอุบัติการณ์ของโรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวีในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรปจำนวนผู้ป่วย 7,300 ราย ระหว่างปี พ.ศ. 2537 – 2541 พบว่า ในผู้ที่เกิดโรค PCP มีระดับ CD4⁺ ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงซึ่งมีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ เท่ากับ 30 เซลล์ต่อไมโครลิตร ดังนั้นผู้ป่วยที่มี CD4⁺ ในปริมาณต่ำจึงยังคงมีความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ระหว่างการใช้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

- การใช้ยาป้องกันโรค PCP Kaplan JE และคณะ⁽³⁶⁾ ได้ทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ป่วยเอชไอวีในโครงการศึกษา ASD จำนวน 24,189 รายในปี พ.ศ. 2540 พบว่า การใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคโดยมีค่า RR เท่ากับ

0.82 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 0.75 – 0.91) และพบอุบัติการณ์ในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในอัตรา 11.5 ต่อ 100 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 10.5–12.5) ในผู้ป่วยที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร และจากการศึกษาของ Stansell JD และคณะ⁽⁵⁹⁾ พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP มีโอกาสเกิดโรค PCP ในระยะเวลา 6 เดือนสูงเป็น 9.26 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 4.15 – 20.66) ซึ่งผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ ขณะที่เป็นโรค PCP เท่ากับ 22 เซลล์ต่อไมโครลิตรและ 106 เซลล์ต่อไมโครลิตร ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาป้องกันโรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในขณะที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร มีรายละเอียดสรุปผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 1.

- ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา Kaplan JE และคณะ⁽⁶³⁾ ได้วิเคราะห์สาเหตุการเกิดโรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจากผู้เข้าร่วมการศึกษาโครงการ ASD จากบันทึกประวัติการรักษาในอดีตจนถึงปี พ.ศ. 2540 พบการเกิดโรค PCP ในผู้ป่วยกว่า 9,000 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีมาก่อนร้อยละ 52 มีผู้ป่วยโรค PCP ประมาณร้อยละ 4 ที่ไม่เข้าเกณฑ์ใช้ยาป้องกัน PCP เช่น มีระดับ CD4⁺ มากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมีประวัติเป็นเชื้อราในช่องปากและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP และมีผู้ป่วยที่อยู่ในการดูแลรักษาประมาณ ร้อยละ 12 ที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์จากหลายสาเหตุ เช่น ไม่มารับการตรวจตามนัดหรือปฏิเสธการรับยาป้องกันโรค PCP นอกจากนี้มีผู้ป่วยอีกประมาณร้อยละ 30 ที่เกิดโรคอยู่ระหว่างการให้ยาป้องกัน PCP ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากความไม่ร่วมมือในการใช้ยาป้องกันโรค PCP ของผู้ป่วย

- การกลายพันธุ์ของยีน dihydropteroate synthase (DHPS gene) Huang L และคณะ⁽²⁶⁾ ได้ทำการศึกษาแบบสังเกตการณ์ไปข้างหน้าในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 118 รายที่เป็นโรค PCP พบว่า มีการกลายพันธุ์ของยีน DHPS ในกลุ่มที่ได้รับยา sulfamethoxazole/trimethoprim หรือ dapsone ร้อยละ 80.3 (57/71) และในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ร้อยละ 47.5 (19/40) (p-value < 0.001) และเมื่อทำการวิเคราะห์พหุตัวแปร พบว่า การใช้ยาป้องกันโรค PCP มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน DHPS โดยมีค่า adjusted odds ratio เท่ากับ 3.9 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.4–10.5)

ตารางที่ 1. ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

คณะผู้วิจัย	รูปแบบการวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	การได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์	อุบัติการณ์/โอกาสเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ	ผลการศึกษาด้านอื่น ๆ
Rojanawiwat A และคณะ., พ.ศ. 2554 ⁽⁶⁴⁾	ติดตามไปข้างหน้า	ผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่ม HAART ทุกราย (n = 409)	ร้อยละ 100	0.3 ต่อ 100 คน-ปี	-
Manosuthi W และคณะ., พ.ศ. 2550 ⁽²⁸⁾	ติดตามไปข้างหน้า	ผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่ม HAART ทุกราย (n = 793)	ร้อยละ 82.8	เกิดโรค PCP 8 ราย (รายงานรวมทั้งกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP)	เสียชีวิตจากโรค PCP 1 ราย
Cheng C-Y และคณะ., พ.ศ. 2553 ⁽³⁷⁾	ติดตามจากบันทึกประวัติการรักษาแบบย้อนหลัง	ผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่ม HAART ทุกราย (n = 660 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็นโรค PCP มาก่อนจำนวน 454 ราย)	- ได้รับยาและหยุดยาลงตามเกณฑ์ร้อยละ 14.98 - ได้รับยาและหยุดยาลงก่อนเกณฑ์ร้อยละ 48.68 - ไม่ได้รับยาร้อยละ 36.34	- 0.43 ต่อ 100 คน-ปี - 3.00 ต่อ 100 คน-ปี	อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ได้แก่ มีผื่น เม็ดเลือดขาวต่ำ อาการข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร และ Stevens-Johnson Syndrome พบร้อยละ 13.3 , 6.8 , 2.9 และ 0.4 ตามลำดับ

ตารางที่ 1. ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (ต่อ)

คณะผู้วิจัย	รูปแบบการวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	การได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์	อุบัติการณ์/โอกาสเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ	ผลการศึกษาด้านอื่น ๆ
TAHOD พ.ศ. 2555 ⁽²³⁾	ติดตามไปข้างหน้า	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่ม HAART (n = 4,050 ราย อัตราการได้รับ HAART ร้อยละ 90 และเป็นผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 ⁺ < 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร จำนวน 1,592 ราย)	- ได้รับยาร้อยละ 53.7 - ไม่ได้รับยาร้อยละ 46.7	- 1.37 ต่อ 100 คน-ปี - 2.26 ต่อ 100 คน-ปี IRR = 1.39 (0.46 - 4.12)	อัตราการเสียชีวิตโดยรวมในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิเพิ่มขึ้น IRR = 10.8 (6.258 - 18.744)
Cheng W และคณะ., พ.ศ. 2558 ⁽⁶⁵⁾	ติดตามจากบันทึกประวัติการรักษา แบบย้อนหลัง	ผู้ติดเชื้อเอชไอวีอายุ > 14 ปีที่เริ่ม HAART ทุกราย (n = 23,816)	- ได้รับยาร้อยละ 49.42 - ไม่รายงาน	- ไม่รายงาน	- อัตราการเสียชีวิตโดยรวม 5.3 ต่อ 100 คน-ปี HR = 0.63 (0.56 - 0.7) - อัตราการเสียชีวิตโดยรวม 7.0 ต่อ 100 คน-ปี

- ปัจจัยอื่น ๆ การศึกษาของ Kaplan JE และคณะ⁽³⁶⁾ พบว่า เพศชายและเพศหญิงมีความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิไม่แตกต่างกัน มีค่า RR 1.07 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 0.95 – 1.04) ปัจจัยด้านความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชไอวี (HIV exposure mode) พบว่า ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชายรักชายและมีการใช้ยาเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือดมีความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิเพิ่มขึ้น มีค่า RR 1.16 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.02 – 1.30)

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันพบว่ายาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงได้มีบทบาทที่สำคัญเป็นอย่างมากต่อการลดลงของอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี การศึกษาของ Schwarcz L และคณะ⁽⁶⁶⁾ ได้ติดตามการเกิดอุบัติการณ์ของโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 18,733 ราย ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยทำการศึกษาในรูปแบบติดตามไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 16 ปีและทำการวิเคราะห์แนวโน้มในการเกิดอุบัติการณ์เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์เปรียบเทียบกับกัน 3 ช่วงเวลาของการติดตาม ได้แก่ ช่วงก่อนที่มีการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 – 2538 ช่วงที่เริ่มมีการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในระยะต้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539 – 2543 และช่วงที่มีการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในระยะหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 – 2551 พบว่า มีอุบัติการณ์ในการเกิดโรค PCP ทั้งสิ้น 1,273 เหตุการณ์ และมีแนวโน้มลดลงตามช่วงเวลาในอัตรา 95 ต่อ 1,000 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 89.5–100.5) 21.5 ต่อ 1,000 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 19.7–23.3) และ 8.4 ต่อ 1,000 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 7.5–9.2) ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามในช่วงที่มีการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในระยะหลังระหว่างปี พ.ศ. 2544 – 2551 นั้นยังคงพบว่า โรค PCP เป็นความเจ็บป่วยที่พบอุบัติการณ์การเกิดโรคได้สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับสาเหตุโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับโรคเอดส์ ทั้งนี้การลดลงของอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP นอกจากเป็นผลจากการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงแล้วการใช้ยาป้องกันโรค PCP พบว่า มีค่าความเสี่ยงในการเกิดโรค adjusted incident rate ratio เท่ากับ 1.03 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 0.92 – 1.16) ดังนั้นแม้ว่าในปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP นั้นได้มีแนวโน้มลดลงจากอดีตแล้วก็ตาม แต่ก็ยังคงเป็นหนึ่งในโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ควรได้รับการติดตามและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

มีข้อมูลการศึกษาของ Zhou J และคณะ⁽²⁷⁾ พบว่า โรค PCP เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้เป็นอันดับต้นในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยมีความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ในช่วงเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงซึ่งพบได้เพียงในระยะแรกของการรักษา โดยได้วิเคราะห์ข้อมูลของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าร่วมโครงการ TREAT

Asia HIV Observational Database (TAHOD) ระหว่างเดือนกันยายน ปี พ.ศ. 2546 – เดือนกันยายน ปี พ.ศ. 2547 ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 1,260 รายที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ภายหลังการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง พบการเกิดโรค PCP เป็นสาเหตุของความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์อันดับที่ 2 รองลงมาจากวัณโรคในช่วงระยะเวลา 1 ปีภายหลังจากการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในอัตราร้อยละ 15.3 และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วยจากโรคเอดส์ทั้งหมดในระยะเวลาหลังจากการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 90 วัน พบผู้ป่วยจำนวน 75 รายที่เกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ และมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์จำนวน 1 ราย ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงเวลา 90 วัน พบว่ามีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 43 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัย 1 - 525) ทั้งนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ IRIS จำนวน 21 ราย และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเฉพาะรายที่เป็นโรค PCP ระหว่างที่ใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงนาน 1 ปี พบเหตุการณ์การเกิดโรค PCP รวมทั้งสิ้น 18 เหตุการณ์ซึ่งประมาณร้อยละ 72 (13/18) ของโรค PCP เกิดขึ้นในช่วง 90 วันหลังเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เช่นเดียวกับกับผลการศึกษาของ The Antiretroviral Therapy cohort Collaboration ปี พ.ศ. 2548⁽⁶⁷⁾ ได้ติดตามผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศแถบทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ 12,574 ราย หลังจากการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเป็นระยะเวลา 36 เดือน ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 250 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัย 100 - 402) พบเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ได้สูงสุดระหว่าง 90 วัน ภายหลังจากการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในค่าประมาณของอัตราการเกิดอุบัติการณ์ 12 ต่อ 1,000 คน-ปี และระหว่างเดือนที่ 4 – 36 พบค่าประมาณของอัตราการเกิดอุบัติการณ์โรค PCP ได้น้อยกว่า 5 ต่อ 1000 คน-ปี ทั้งนี้ไม่พบการรายงานการเสียชีวิตจากโรค PCP หรือการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ จากการศึกษา Zhou J และคณะ⁽²⁷⁾ และ The Antiretroviral Therapy cohort Collaboration⁽⁶⁷⁾ ไม่พบรายงานข้อมูลการใช้ยาป้องกันโรค PCP ของผู้ป่วยในระหว่างการเฝ้าติดตาม

ประเทศไทยมีรายงานการศึกษาผลกระทบของยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงต่ออุบัติการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวี โดยทำการติดตามผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำ เมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงร่วมกับการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ การศึกษาของ Rojanawiwat A และคณะ⁽⁶⁴⁾ ได้ติดตามผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 409 รายหลังเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงสูตร GPO-Vir ระหว่างปี พ.ศ. 2545 – 2547 แบบไปข้างหน้า ณ โรงพยาบาลจังหวัดลำปาง ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มี

ประสิทธิภาพสูง 44 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 15 - 110) ผู้ป่วยถูกกำหนดให้ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ในขณะที่ผู้ป่วยมีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรและผู้ป่วยทุกรายถูกติดตามโดยการนัดหมายทุก 3 เดือน พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ในอัตรา 0.3 ต่อ 100 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, -0.1 - 0.7) นอกจากนี้การศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ติดตามผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ (Antiretroviral naïve) หลังเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงสุด GPO-Vir เป็นระยะเวลา 15 เดือน ณ สถาบันบำราศนราดูร จำนวน 793 ราย มีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 26 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 9 - 78) พบเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ในสัดส่วนร้อยละ 9.9 (8/81) ของเหตุการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสทั้งหมดซึ่งเกิดขึ้นใน 1 ปีแรกภายหลังผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง มีรายงานอัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ร้อยละ 82.8 ของผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้และมีรายงานผู้เสียชีวิตจากโรค PCP จำนวน 1 ราย

การศึกษาของ Anekthananon T และคณะ⁽¹⁹⁾ เกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ในผู้ป่วยชั้นเอดส์และถูกรับไว้เป็นผู้ป่วยใน ได้ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติการพักรักษาตัว ณ โรงพยาบาลศิริราช ในช่วงปี พ.ศ. 2545 มีผู้ป่วยโรค PCP ร้อยละ 18.7 ของประวัติการนอนโรงพยาบาล 300 ครั้งในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 286 คน มีผู้ป่วยโรค PCP ร้อยละ 9.8 ที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์และร้อยละ 28.2 ที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ และจากการศึกษาของ Boonsarnsuk V และคณะ⁽¹⁸⁾ ได้วิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยโรค PCP จากประวัติเข้ารับการรักษาพยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤตย้อนหลังระหว่างปี พ.ศ. 2543 - 2549 พบว่า ผู้ป่วยโรค PCP ที่เป็นสาเหตุของการเกิดระบบทางเดินหายใจล้มเหลวมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 63.6 และระหว่างปี พ.ศ. 2545 - 2553

การศึกษาของ Ponce CA และคณะ⁽⁶⁸⁾ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน DHPS ในเชื้อ *P. jirovecii* กับระยะเวลาการฟื้นตัวของระบบทางเดินหายใจในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เจ็บป่วยด้วยโรคปอดอักเสบ PCP ขั้นรุนแรง โดยพบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรค PCP ปฐมภูมิและไม่เคยใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิมาก่อน มีระยะเวลาที่ต้องพึ่งเครื่องช่วยหายใจนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในรายที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน DHPS เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ *P. jirovecii* ชนิด wild-type ซึ่งมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจเท่ากับ 11 วัน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 8 - 56) และ 6 วัน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 2 - 8) ตามลำดับ (p-value = 0.017) การตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน DHPS ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาป้องกันโรค PCP ด้วยยากดภูมิคุ้มกันมาก่อนอาจมีสาเหตุจากการถ่ายทอดระหว่างคนสู่คน (interhuman-transmission) และความกดดันจากการคัดเลือก (selection pressure) จากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันใน

ข้อบ่งชี้อื่น นอกจากนี้การศึกษาของ Huang L และคณะ⁽²⁶⁾ ยังพบว่าการใช้ยาป้องกันโรค PCP ด้วย co-trimoxazole หรือ dapsone มีความสัมพันธ์กับการลดการตายของยีน DHPS มีค่าความเสี่ยง adjusted odds ratio เท่ากับ 3.9 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.4–10.5) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของความล้มเหลวในการใช้ยาป้องกันโรค PCP

ในต่างประเทศมีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ในผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ โดยการศึกษาของ Lim P-L และคณะ⁽²³⁾ ได้วิเคราะห์ข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยเป็นโรค PCP มาก่อนจากผู้ลงทะเบียนโครงการ TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD) แบบติดตามไปข้างหน้าระหว่างปี พ.ศ. 2546 – 2552 เป็นผู้ป่วยจากหลายศูนย์การศึกษาในประเทศแถบเอเชีย-แปซิฟิก จำนวน 19 ศูนย์ในประเทศกัมพูชา สาธารณรัฐประชาชนจีน ฮองกง อินเดีย อินโดนีเซีย ญี่ปุ่น เกาหลีใต้ มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ ไต้หวัน สิงคโปร์ ไทย เวียดนาม และออสเตรเลีย มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งสิ้น จำนวน 4,050 ราย โดยร้อยละ 90 ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง มีค่ามัยฐานระดับ CD4⁺ เมื่อเริ่มต้นการติดตามผู้ป่วย เท่ากับ 301 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัย 168 - 442) การศึกษานี้ไม่ได้รายงานเกณฑ์ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงของแต่ละศูนย์การศึกษา และเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบว่า มีผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว จำนวน 1,592 ราย โดยในแต่ละปีของการสังเกตการณ์ พบว่า มีการสั่งใช้ยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์อยู่ระหว่างร้อยละ 58 – 72 และพบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในอัตรา 2.26 และ 1.37 ต่อ 100 คน-ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับและได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค PCP โดยการควบคุมตัวแปรและแบ่งวิเคราะห์แบบชั้นภูมิตามแต่ละศูนย์การศึกษา (stratified by TAHOD sites) พบว่า การไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP โดยมีค่า adjusted incidence rate ratio (IRR) เท่ากับ 1.39 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 0.43 – 4.142) แต่ทั้งนี้อุบัติการณ์การเกิดโรค PCP พบได้มากในอัตรา 5.94 ต่อ 100 คน-ปีในผู้ป่วยที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตร ระหว่างการติดตามผู้ป่วย พบการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุจำนวน 169 ราย ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ พบว่า การไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ adjusted IRR เพิ่มขึ้น 10.8 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 6.258 – 18.744) ผู้วิจัยได้อธิบายสาเหตุประการหนึ่งที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเพิ่มขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP มีปัญหาปริมาณเม็ดยาที่ต้องรับประทานอยู่จำนวนมาก (pill burden) เนื่องจากมีการเกิดโรคติดเชื้อ

ฉวยโอกาสชนิดอื่นร่วมด้วย (concomitant opportunistic infections) ดังนั้นอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่พบได้มากในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์จึงอาจเป็นปัจจัยที่ บ่งบอกถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ และจากการศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ ได้วิเคราะห์ข้อมูลจากบันทึกประวัติการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีย้อนหลัง จำนวน 660 ราย ที่มีระดับ CD4⁺ ขณะเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงน้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรระหว่างปี พ.ศ. 2540 – 2550 ณ ประเทศไต้หวัน พบว่า มีอัตราการเกิดโรค PCP ในผู้ป่วยที่หยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิที่กำหนด 11 รายในอัตรา 3 ต่อ 100 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 1.5 – 5.38) โดยผู้ป่วยทั้ง 11 รายมีประวัติการขาดนัดและมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี ในกลุ่มที่มีการใช้ยาป้องกันโรค PCP และหยุดยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ในอัตรา 0.43 ต่อ 100 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 0.01 – 2.38) และเมื่อทำการวิเคราะห์หาอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ พบอุบัติการณ์ในอัตรา 2.88 ต่อ 100 คน-ปี (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.72 – 4.34) ซึ่งในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ พบว่า มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรค PCP เพิ่มขึ้น โดยมีค่าอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย เท่ากับ 5.32 เท่า (p-value < 0.05) ซึ่งมีผลสรุปการศึกษาที่ขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Lim P-L และคณะ⁽²³⁾ ที่ได้อธิบายมาแล้วข้างต้น

ด้วยเหตุนี้การติดตามอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP จึงนับได้ว่าเป็นความสำคัญต่อกระบวนการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากการเกิดโรค PCP มีความสัมพันธ์กับหลายเหตุปัจจัยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรซึ่งยังพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ได้ภายหลังจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและอยู่ระหว่างที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายกำลังฟื้นตัว ทั้งนี้อุบัติการณ์การเกิดโรค PCP อาจมีความแตกต่างกันตามแต่ละภูมิภาคหรือช่วงเวลาเปลี่ยนแปลงไปซึ่งขณะนี้ประเทศไทยยังขาดข้อมูลด้านอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP นอกจากนี้ข้อมูลการศึกษาถึงโอกาสเสี่ยงจากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิต่อการเกิดโรค PCP ในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีภายหลังการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงนั้นยังมีข้อมูลที่จำกัดและมีผลการศึกษาที่ยังขัดแย้งกัน งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ รวมทั้งอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิภายหลังจากการได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

แบ่งเป็น 3 ขั้นตอนดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 : การเตรียมการก่อนดำเนินงาน

ขั้นตอนที่ 2 : การดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 : การวิเคราะห์และสรุปอภิปรายผล

3.1 การเตรียมการก่อนดำเนินงาน

3.1.1 สืบค้นปัญหา ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ตั้งคำถามวิจัย เพื่อจัดเตรียมเป็นข้อมูลในการดำเนินการเขียนโครงร่างการวิจัย

3.1.2 การสร้างและจัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

3.1.2.1 จัดทำโครงร่างการวิจัย

3.1.2.2 จัดทำแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

3.1.2.3 เตรียมโปรแกรมสำหรับใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ SPSS version 22 (SPSS. CO., Ltd., Bangkok Thailand)

3.1.3 ยื่นโครงร่างงานวิจัยเพื่อขอรับการพิจารณารับรอง จากคณะกรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

3.1.4 ยื่นขออนุมัติการดำเนินการวิจัย และเก็บบันทึกข้อมูลเวชระเบียนผู้ติดเชื้อเอชไอวี ณ โรงพยาบาลศิริราช

3.2 การดำเนินการวิจัย

3.2.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่เมื่อเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงก่อนวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561 และทำการติดตามบันทึกประวัติการรักษาของกลุ่มตัวอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ณ โรงพยาบาลศิริราช

3.2.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงขณะที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร ณ โรงพยาบาลศิริราช โดยเป็นผู้ป่วยที่เริ่มยาต้านไวรัสก่อนวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561 และผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกที่กำหนด

3.2.3 เกณฑ์การคัดผู้ร่วมวิจัยเข้า (inclusion criteria)

3.2.3.1 ผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป สามารถตอบโต้ สื่อสาร การอธิบายรายละเอียดการเข้าร่วมโครงการวิจัยและสามารถให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยตนเองโดยความสมัครใจ

3.2.3.2 เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่เมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงก่อนวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2561

3.2.3.3 ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างต่อเนื่อง

3.2.3.4 มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรในช่วง 6 เดือนก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงหรือหลังจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงไม่เกิน 3 เดือน

3.2.3.5 ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตามนัดอย่างน้อย 1 ครั้งหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานอย่างน้อย 3 เดือน

3.2.4 เกณฑ์การคัดผู้ร่วมวิจัยออก (exclusion criteria)

3.2.4.1 มีประวัติเคยเป็นโรค PCP มาก่อนหรือเป็นโรค PCP ในวันที่เริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

3.2.4.2 มีบันทึกประวัติการรักษาที่ไม่สมบูรณ์หรือไม่ชัดเจนที่ไม่สามารถแปลผลได้ หรือไม่มีข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เพียงพอสำหรับผู้วิจัยที่จะนำไปใช้ในการวิเคราะห์ ข้อมูลได้

3.2.5 ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

วัตถุประสงค์หลักในการวิจัย เป็นการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีหลังได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีภายหลังจากการเริ่มได้รับการรักษาด้วยต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์นั้นมีอุบัติการณ์การเป็นโรค PCP เท่ากับ 0.3 ต่อ 100 คน-ปี⁽⁶⁴⁾ และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP มีอุบัติการณ์การเป็นโรคเท่ากับ 2.88 ต่อ 100 คน-ปี⁽³⁷⁾ ดังนั้น สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมคือ การเปรียบเทียบการอยู่รอดระหว่าง 2 กลุ่ม โดยสถิติ Log-rank test (Log-rank test of survival in two groups) ซึ่งจะใช้สถิติดังกล่าวในการเปรียบเทียบอุบัติการณ์ด้วยการวิเคราะห์โอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีหลังได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP โดยกำหนดค่ามาตรฐานตามตาราง Z เท่ากับ 1.96 อำนาจในการทดสอบ $(1 - \beta)$ เท่ากับร้อยละ 80 และค่า Hazard ratio, $h = \ln(\pi_1)/\ln(\pi_2)$ มีค่าเท่ากับ 1.638 ซึ่งคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยโปรแกรม nQuery และแสดงสูตรการคำนวณได้ดังนี้

$$n / \text{group} = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (h+1)^2}{(2 - \pi_1 - \pi_2)(h-1)^2}$$

$$\frac{n}{\text{group}} = \frac{(1.96+0.84)^2(1.638+1)^2}{(2-0.003-0.0288)(1.638-1)^2}$$

$$n = 69 \text{ คน/กลุ่ม}$$

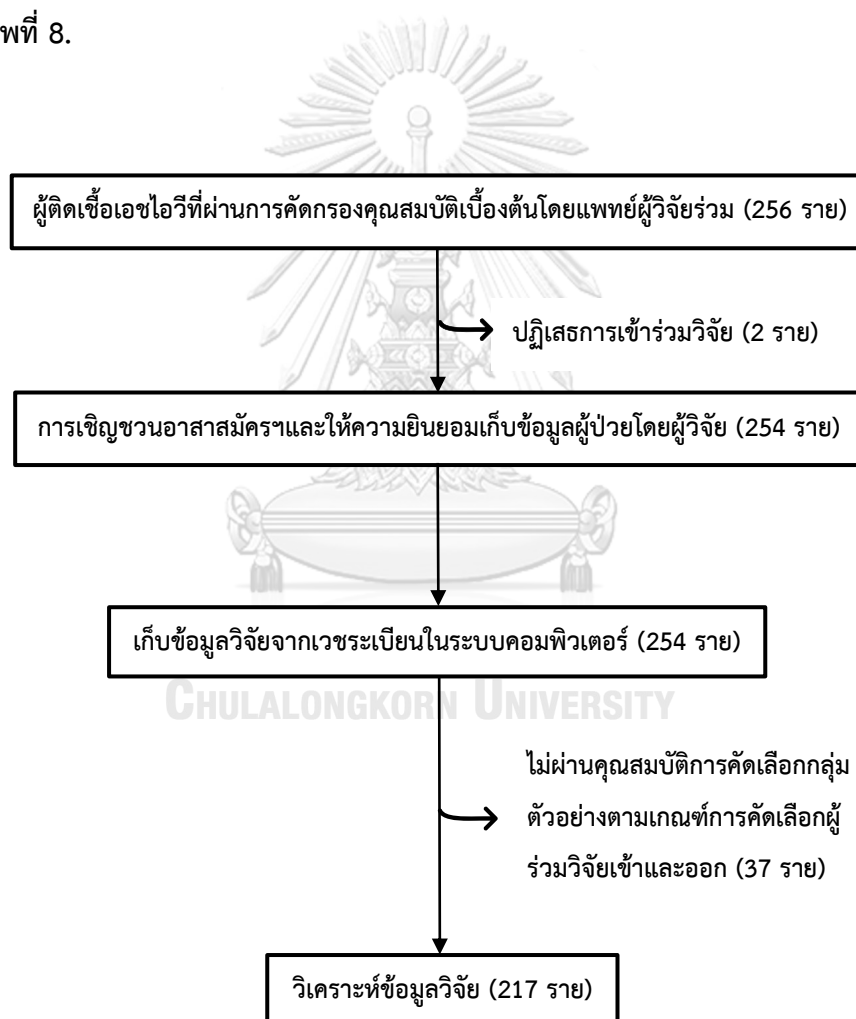
จากการคำนวณขนาดตัวอย่าง พบว่า ต้องใช้ขนาดตัวอย่างไม่น้อยกว่า 69 คนต่อกลุ่ม รวมไม่น้อยกว่า 138 คน

3.2.6 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย

3.2.7 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เพื่อป้องกันการละเมิดสิทธิของผู้ป่วยที่ต้องการปกปิดความลับในการรักษา และไม่ต้องการให้ผู้วิจัยทราบว่าเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้วิจัยจึงทำการสืบค้นประชากรเป้าหมายโดยคัดเลือกเฉพาะอาสาสมัครผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ประสงค์เข้าร่วมการวิจัยและให้ความยินยอมแก่ผู้วิจัยสามารถดำเนินการเข้าถึงข้อมูลบันทึกประวัติการรักษาผู้ป่วยได้ โดยมีรายละเอียดของกระบวนการวิจัยดังแผนภาพที่ 8.



แผนภาพที่ 8. กระบวนการเก็บรวบรวมข้อมูลวิจัย ณ โรงพยาบาลศิริราช

3.2.7.1 การเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัย

อาสาสมัครเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาและติดตามในหน่วยตรวจโรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง ณ โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีขั้นตอนการเข้าถึงอาสาสมัครและการเชิญชวนดังนี้

1). แพทย์ผู้วิจัยร่วมจะเป็นผู้คัดกรองคุณสมบัติของอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมวิจัยในเบื้องต้น และสอบถามผู้ป่วย หากมีความสมัครใจให้ผู้วิจัยสามารถทำการเก็บข้อมูลบันทึกประวัติในการรักษาเพื่อทำการวิจัยในส่วนของวิทยาพันธุศาสตร์ได้หรือไม่ และเพื่อป้องกันการละเมิดความลับส่วนบุคคลที่อาสาสมัครอาจจะเป็นผู้รู้จัก หรือไม่ต้องการเปิดเผยข้อมูลส่วนตัวแก่ผู้วิจัย ผู้วิจัยจึงจัดทำข้อมูลส่วนบุคคลเพื่อแนะนำตัวให้อาสาสมัครได้ทราบข้อมูลเบื้องต้นของผู้วิจัย อันประกอบด้วย รูปถ่ายใบหน้าของผู้วิจัย ชื่อ-นามสกุล และสังกัดของหัวหน้าโครงการวิจัย แสดงแก่ผู้ป่วยก่อนผู้ป่วยจะตัดสินใจอนุญาตให้ผู้วิจัยเข้าพบและเชิญชวนเข้าร่วมโครงการวิจัยและการอธิบายรายละเอียดของโครงการต่อไป

2). ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่สมัครใจที่จะให้ผู้วิจัยสามารถเก็บข้อมูลประวัติการรักษาได้ แพทย์ผู้วิจัยร่วมจะส่งต่อให้พบผู้วิจัย เพื่อทำการเชิญชวนอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการและอธิบายรายละเอียดของโครงการ พร้อมทั้งให้เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้วิจัยจะเข้าดูข้อมูลบันทึกเพิ่มประวัติในการรักษาของผู้ป่วยที่ได้ลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยแล้วเท่านั้น

3.2.7.2 การขอความยินยอมให้เข้าร่วมการวิจัย

เมื่ออาสาสมัครได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมโครงการแล้ว ผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการจะได้รับเอกสารชี้แจงผู้ร่วมวิจัยและเอกสารแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ เพื่อทำการลงลายมือชื่อพร้อมวันที่ในเอกสารแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 2 ฉบับที่มีข้อความอย่างเดียวกัน โดยจะให้อาสาสมัครไว้เป็นหลักฐาน 1 ฉบับและเก็บไว้กับผู้วิจัย 1 ฉบับ

3.2.7.3 การเก็บข้อมูลวิจัย

คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากประชากรเป้าหมายที่ได้ให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและออกตามเกณฑ์ที่กำหนด จนกระทั่งได้จำนวนตัวอย่างไม่น้อยกว่าที่คำนวณไว้หรือสิ้นสุดระยะดำเนินการเชิญชวนเข้าร่วมการวิจัย มีผู้ป่วยที่ผ่านคุณสมบัติเข้าร่วมการวิจัยและนำไปวิเคราะห์ข้อมูลวิจัยทั้งสิ้น รวม 217 ราย ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลลักษณะพื้นฐานทางสังคมประชากรหรือข้อมูลส่วนบุคคล (sociodemographic data) และข้อมูลทางคลินิก

(clinical data) ของกลุ่มตัวอย่างจากแบบบันทึกข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ด้วยแบบเก็บข้อมูลวิจัย โดยมีรายละเอียดข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2. และ ตารางที่ 3.

ตารางที่ 2. การเก็บข้อมูลวิจัยด้านพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

ข้อมูล	รายละเอียดของข้อมูล
• ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง สถานภาพสมรส เชื้อชาติ
• ประวัติบันทึกความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชไอวี	- มีพฤติกรรมชายรักชายหรือรักต่างเพศ - การใส่ยาเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือด - มีประวัติได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือด
• ระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวีแบ่งตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก (WHO HIV clinical stage)	
• ประวัติความเจ็บป่วยจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสโดยบันทึกจำแนกตามชนิดโรค	
• ประวัติความเจ็บป่วยจากโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อฉวยโอกาส	
• ประวัติการใช้ยาอื่น ๆ ในโรคร่วม	
• ประวัติการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์	
• วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี	
• การรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเริ่มต้น	- วันที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง - แบบแผนยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเมื่อเริ่มการรักษา
• การใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	- วันที่เริ่มการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ - สูตรยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ
• ระดับ CD4 ⁺ เริ่มต้น (ปริมาณในหน่วยเซลล์นับและร้อยละของปริมาณลิมโฟไซต์)	ใช้ค่าที่ใกล้เคียงกับวันที่ผู้ป่วยเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงมากที่สุด ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงไม่เกิน 6 เดือนหรือหลังจากเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงไม่เกิน 3 เดือน
• ปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดเริ่มต้น	
• วันที่หยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	วันที่บันทึกให้หยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

ตารางที่ 3. การเก็บข้อมูลวิจัยหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

ข้อมูล	รายละเอียดของข้อมูล
<ul style="list-style-type: none"> ระดับ CD4⁺ ขณะที่หยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ 	ใช้ผลตรวจที่ใกล้กับวันที่หยุดยาป้องกันโรค PCP มากที่สุดแต่ไม่นานเกิน 3 เดือน
<ul style="list-style-type: none"> ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดขณะที่หยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ 	
<ul style="list-style-type: none"> อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ 	ใช้ข้อมูลที่ปรากฏในบันทึกประวัติการรักษาหรือในฐานข้อมูลแพทย์ในระบบคอมพิวเตอร์
<ul style="list-style-type: none"> ข้อมูลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ 	<ul style="list-style-type: none"> ชนิดยาต้านไวรัสที่เปลี่ยน ระยะเวลาที่สามารถกดปริมาณเชื้อไวรัสได้ให้น้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร (สัปดาห์) ก่อนเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส ระดับ CD4⁺ ขณะเปลี่ยนชนิดยาต้านไวรัส หรือเป็นผลตรวจใกล้กับวันที่เปลี่ยนชนิดยาต้านไวรัสมากที่สุดแต่ไม่นานเกิน 3 เดือน
<ul style="list-style-type: none"> ระดับ CD4⁺ หลังเริ่มยาต้านไวรัสฯ 	สัปดาห์ที่ 12, 24, และ 48
<ul style="list-style-type: none"> ปริมาณเชื้อเอชไอวีหลังเริ่มยาต้านไวรัสฯ 	สัปดาห์ที่ 12, 24, และ 48
<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่มีผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสฯ และกดปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดได้น้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร 	<ul style="list-style-type: none"> ระยะเวลาในการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงจนกระทั่งกดปริมาณเชื้อไวรัสได้น้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร (สัปดาห์)
<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค PCP ปฐมภูมิ 	<ul style="list-style-type: none"> วันที่แพทย์วินิจฉัยเป็นโรค PCP ปฐมภูมิ อาการสำคัญทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันหาเชื้อ <i>Pneumocystis jirovecii</i> ระดับ CD4⁺ และปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดขณะที่เป็นโรค PCP (ใช้ผลตรวจที่ใกล้เคียงไม่นานเกิน 3 เดือน)
<ul style="list-style-type: none"> ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา 	ประวัติการรักษาผู้ป่วยที่แพทย์บันทึกมีการใช้ยาไม่สม่ำเสมอต่อเนื่องตามคำสั่งแพทย์
<ul style="list-style-type: none"> ประวัติการรักษาไม่ครบ 48 สัปดาห์หลังจากการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสฯ 	บันทึกวันที่เป็นวันสุดท้ายที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ในรายที่ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ (loss to follow up) หรือมีประวัติการส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาในสถานพยาบาลอื่น (refer)

3.3 การวิเคราะห์และสรุปอภิปรายผล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS version 22 (SPSS. CO., Ltd., Bangkok Thailand)

3.3.1 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา

3.3.1.1 ใช้ในการอธิบายลักษณะประชากร ได้แก่ ตัวแปรเชิงคุณภาพ เช่น เพศ ระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวีแบ่งตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก เป็นข้อมูลแจกแจง นำเสนอเป็นความถี่ และร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณ เช่น อายุ น้ำหนัก ระดับ CD4⁺ ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด เป็นข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติจะนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์

3.3.1.2 ใช้ในการอธิบายผลการศึกษา ได้แก่ ข้อมูลสุทธยาและแบบแผนการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง, อัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP, ข้อมูลสุทธยาและแบบแผนการใช้ยาป้องกันโรค PCP, อัตราการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP พร้อมทั้งจำแนกกลุ่มของอาการความผิดปกติหรือความเจ็บป่วย และจำนวนผู้ป่วยที่มีความไม่ร่วมมือในการใช้ยา นำเสนอเป็นความถี่และร้อยละ แสดงรูปแบบการได้รับยาป้องกันโรค PCP โดยจำแนกออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง, กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP พร้อมกับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง และกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP หลังเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง นำเสนอเป็นค่าความถี่และร้อยละ พร้อมกับค่ามัธยฐานและค่าพิสัยของช่วงห่างระยะเวลาระหว่างวันที่เริ่มยาป้องกันโรค PCP กับวันที่เริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยาป้องกันโรค PCP ก่อนและหลังการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง แสดงประเภทการวินิจฉัยเป็นโรค PCP โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ presumptive-diagnosis, definitive diagnosis และผู้ป่วยที่ได้ยืนยัน presumptive diagnosis ร่วมกับการติดเชื้อชนิดอื่นในระบบทางเดินหายใจ นำเสนอในค่าของสัดส่วนและร้อยละ นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดโรค PCP จะถูกนำมาวิเคราะห์กลุ่มย่อยและนำเสนอสาเหตุการเป็นโรค PCP ปฐมภูมิ เช่น มีประวัติบันทึกความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ฯลฯ และนำเสนอเป็นความถี่และร้อยละ

3.3.1.3 ใช้ในการรายงานค่าอุบัติการณ์ของการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ

การศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิหลังได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 48 สัปดาห์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ตรวจพบค่า CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรเมื่อเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ณ โรงพยาบาลศิริราช คำนวณโดยใช้จำนวนเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิทั้งหมดหารด้วย ผลรวมของระยะเวลาของแต่ละบุคคลที่เสี่ยงต่อ

การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ โดยนำเสนอด้วยจำนวนค่าร้อยละ (100 คน-เวลา; incidence density) และแสดง Kaplan-Meier survival curve เพื่ออธิบายค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดโรค PCP ปฐมภูมิหรือค่าร้อยละของโอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิในสัปดาห์ที่ 48 เมื่อสิ้นสุดการติดตาม

3.3.2 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมาน

3.3.2.1 ใช้ในการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

การเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างสองกลุ่มที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง ใช้ student's t test หรือ Mann-Whitney U test ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล และ การเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างสองกลุ่มที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสมของเงื่อนไขข้อตกลงทางสถิติ และการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลต่อเนื่องที่วัดซ้ำมากกว่า 2 ครั้งใช้สถิติ Friedman test

3.3.2.2 ใช้ในการทดสอบสมมติฐานของงานวิจัย

การศึกษาศักยภาพการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP หลังได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 48 สัปดาห์ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ตรวจพบระดับ $CD4^+$ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรเมื่อเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ใช้สถิติ Log-rank test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของโอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่าง 2 กลุ่ม โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 อำนาจในการทดสอบ $(1 - \beta)$ เท่ากับร้อยละ 80 วิเคราะห์โดยการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรอื่นที่อาจมีผลต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิโดยการทดสอบแบบแบ่งชั้นภูมิ (Stratified test) ตามระดับ $CD4^+$ โดยพิจารณาการแบ่งช่วงชั้นของระดับ $CD4^+$ ตามการกระจายตัวของข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างร่วมกับช่วงระดับ $CD4^+$ ที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรค PCP ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม โดยใช้ค่าระดับ $CD4^+$ เมื่อผู้ป่วยเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (baseline) และนำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วยค่า p-value พร้อมแสดง Kaplan-Meier survival curve เพื่ออธิบายค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดโรค PCP ปฐมภูมิ หรือค่าร้อยละของโอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิในสัปดาห์ที่ 48 ระหว่าง 2 กลุ่ม ทั้งนี้หากพบความแตกต่างของโอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่าง ตัวอย่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Log-rank test จะนำค่าอัตราอันตราย (Hazard rate) มาหาค่าอัตราส่วนอันตราย (Hazard ratio; HR) ต่อไป ด้วยสถิติ Cox regression เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้รับกับกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ และนำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วยค่า HR พร้อมช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และค่า p-value ในกรณีที่ไม่เกิดเหตุการณ์โรค PCP ปฐมภูมิและมีประวัติรับการรักษาไม่ครบ 48 สัปดาห์ เช่น

ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้หรือถูกส่งต่อไปรักษาที่สถานพยาบาลอื่น จะนำข้อมูลไปวิเคราะห์โดยถูกจัดกลุ่มเป็น censored ซึ่งมีสรุปการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมานและสถิติที่ใช้ดังแสดงในตารางที่ 4.

ตารางที่ 4. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอนุมานและสถิติที่ใช้

สมมติฐาน	ตัวแปร	สถิติที่ใช้
โอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในระยะเวลา 48 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP และ ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP มีความแตกต่างกัน	<p>ตัวแปรต้น</p> <ul style="list-style-type: none"> • การได้รับยาป้องกันโรค PCP และ การไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP <p>ตัวแปรตาม</p> <ul style="list-style-type: none"> • โอกาสปลอดโรค PCP 	<ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier survival curve • Log rank test • Cox regression

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 5 หัวข้อดังนี้

- 4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
- 4.2 ข้อมูลเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ
- 4.3 ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ
- 4.4 ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดโรค PCP ปฐมภูมิ
- 4.5 ข้อมูลแบบแผนการใช้จ่ายและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้จ่ายป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

4.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

4.1.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยนี้ได้รวบรวมข้อมูลจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ณ หน่วยตรวจโรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลศิริราช ที่ได้ให้ความยินยอมแก่ผู้วิจัยในการเก็บข้อมูลบันทึกประวัติการรักษาได้และผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกของการวิจัย รวมทั้งสิ้น 217 ราย มีระยะเวลาเฝ้าติดตามรวม 10,262 คน-สัปดาห์ (197.35 คน-ปี) เป็นเพศชาย 137 ราย (ร้อยละ 63.1) มีค่ามัธยฐานของอายุ 38 ปี (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 27 – 49) เป็นเพศหญิง 80 ราย (ร้อยละ 36.9) มีค่ามัธยฐานของอายุ 42 ปี (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 34 – 48) และอยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ 12 ราย (ร้อยละ 15) มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวีและสามารถเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงทันที จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 11.06) ผู้ป่วยที่เริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงหลังจากได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวีไม่เกิน 3 เดือน จำนวน 161 ราย (ร้อยละ 74.19) อยู่ช่วงระหว่าง 3 - 6 เดือน จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 3.23) ช่วงระหว่าง 6 เดือน - 1 ปี จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.38) ช่วงระหว่าง 1 - 5 ปี จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.69) และมีผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงหลังจากได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวีในช่วงระยะมากกว่า 5 ปี จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 6.45) โดยมีค่ามัธยฐานของระดับ CD4⁺ เมื่อเริ่มการรักษา เท่ากับ 83 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 33.5 – 150.5) และมีค่ามัธยฐานของร้อยละปริมาณลิมโฟไซต์ เท่ากับ 6.06 (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 3.05 – 10.04) มีข้อมูลด้านความ

เสี่ยงในการติดเชื้อเอชไอวีพบการให้ประวัติความเสี่ยงจากการติดต่อทางเพศสัมพันธ์มากที่สุด โดยเป็นกลุ่มรักต่างเพศ 156 ราย (ร้อยละ 71.9) ชายรักชาย 54 ราย (ร้อยละ 24.9) และมีความเสี่ยงจากสาเหตุอื่น ได้แก่ การสักรอยบนผิวหนัง และการได้รับเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด จำนวน 2 ราย และ 1 ราย ตามลำดับ รายละเอียดข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 5.

ตารางที่ 5. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง
(n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี) - ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	39 (30 - 48)
เพศ	
• ชาย	137 (63.1)
• หญิง	80 (36.9)
ระดับ CD4 ⁺ เริ่มต้น, (เซลล์ต่อไมโครลิตร) - ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	83 (33.5 - 150.5)
• ช่วงระดับ CD4 ⁺ เริ่มต้น	
100 - 199	94 (43.3)
50 - 99	48 (22.1)
< 50	75 (34.6)
ค่าร้อยละ CD4 ⁺ ของปริมาณลิมโฟไซต์เริ่มต้น	
• ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	6.06 (3.05 - 10.04)
ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด*, (ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร)	
• ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	146,245.5 (15,145.5 - 465,412.25)
• ค่าเฉลี่ย log ₁₀ (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	4.91 (1.18)
• ช่วงปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด	
> 500,000	10 (4.61)
200,000 - 499,999	9 (4.15)
50,000 - 199,999	7 (3.22)
< 50,000	16 (7.37)
ไม่มีข้อมูล	175 (80.65)

*คำนวณจากกลุ่มตัวอย่าง 42 ราย

ตารางที่ 5. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (ต่อ)

(n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
การเริ่มรักษาด้วย HAART หลังได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี	
• เริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงทันที	24 (11.06)
• เริ่มภายหลังได้รับการวินิจฉัยไม่เกิน 3 เดือน	161 (74.19)
• เริ่มภายหลังได้รับการวินิจฉัยระหว่าง 3 ถึง 6 เดือน	7 (3.23)
• เริ่มภายหลังได้รับการวินิจฉัยระหว่าง 6 เดือน ถึง 1 ปี	3 (1.38)
• เริ่มภายหลังได้รับการวินิจฉัยระหว่าง 1 ปี ถึง 5 ปี	8 (3.69)
• เริ่มภายหลังได้รับการวินิจฉัยมากกว่า 5 ปี	14 (6.45)
ความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชไอวี	
• กลุ่มรักต่างเพศ	156 (71.9)
• กลุ่มชายรักชาย	54 (24.9)
• กลุ่มชายรักชายและมีประวัติการใช้ยาเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือด	2 (0.9)
• สักรอยบนผิวหนัง	2 (0.9)
• ไม่ทราบประวัติความเสี่ยง	2 (0.9)
• เคยมีประวัติการได้รับเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด	1 (0.5)

4.1.2 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับอาการและระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวี และประวัติการติดเชื้อโรคฉวยโอกาส

ผู้ป่วยมีระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวีแบ่งตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก (WHO clinical staging of HIV) ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยพบผู้ป่วยอยู่ในระยะ I ถึง IV จำนวน 69 ราย (ร้อยละ 31.8) 44 ราย (ร้อยละ 20.3) 70 ราย (ร้อยละ 32.3) และ 34 ราย (ร้อยละ 15.6) ตามลำดับ อาการแสดงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี พบว่ามีผื่นผิวหนังชนิด pruritic papular eruption (PPE) พบมากเป็นอันดับแรก จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 30.4) อาการที่พบรองลงมา ได้แก่ มีเชื้อราในช่องปาก จำนวน 57 ราย (ร้อยละ 26.3) ผู้ป่วยให้ประวัติการมีน้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ทราบสาเหตุ จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 17.05) ท้องเสียเรื้อรัง จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 5.6) ต่อมาน้ำเหลืองโต จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.74) มีฝ้าขาวในช่องปากจากเชื้อไวรัส (Oral hairy leucoplakia; OHL) จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 3.23) และ Kaposi's sarcoma จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.46) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 6.

ตารางที่ 6. ข้อมูลทั่วไปด้านระยะโรคติดเชื้อเอชไอวีและอาการแสดงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี
(n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
WHO clinical staging of HIV	
I	69 (31.8)
II	44 (20.3)
III	70 (32.3)
IV	34 (15.6)
จำนวนอาการแสดงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี	
• ไม่มีอาการ	65 (29.95)
• พบ 1 อาการ	110 (50.69)
• พบร่วมกัน 2 อาการ	37 (17.05)
• พบร่วมกัน 3 อาการ	5 (2.31)
อาการแสดงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี	
• ผื่นผิวหนังชนิด PPE	66 (30.41)
• มีเชื้อราในช่องปาก	57 (26.27)
• ผู้ป่วยให้ประวัติการมีน้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ทราบสาเหตุ	37 (17.05)
• ท้องเสียเรื้อรัง	14 (6.45)
• ต่อมน้ำเหลืองโต	8 (3.69)
• ฝ้าขาวในช่องปาก OHL	7 (3.23)
• Kaposi's sarcoma	1 (0.46)

โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบเป็นส่วนใหญ่ก่อนผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ได้แก่ วัณโรค จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 8.76) วัณโรคปอด จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 8.29) วัณโรคต่อมน้ำเหลือง จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.69) วัณโรคแพร่กระจาย (disseminated tuberculosis) จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.69) โรคคริปโตค็อกโคสิส (cryptococcosis) จำนวน 6 ราย นอกจากนี้ยังพบว่า มีผู้ป่วยเป็นวัณโรคนอกปอด และติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) จำนวน 5 รายเท่ากัน คิดเป็นอัตราร้อยละ 2.3 ของผู้ป่วยทั้งหมด

นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยมีโรคติดเชื้อชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อฉวยโอกาสร่วมด้วยเมื่อได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 30 ราย (ร้อยละ

13.82) มีผลตรวจหาซิฟิลิสเป็นบวก จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 6.45) และ ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.76) รายละเอียดของข้อมูลทั่วไปด้านประวัติความเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและโรคติดเชื้อร่วมชนิดอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 7.

ตารางที่ 7. ข้อมูลทั่วไปด้านประวัติความเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและโรคติดเชื้อร่วมอื่น ๆ
(n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ประวัติความเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสดีก่อนเริ่ม HAART	
• ไม่มี	103 (47.47)
• มี	114 (52.53)
จำนวนโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ผู้ป่วยเคยเป็นก่อนเริ่ม HAART	
• เคยเป็น 1 โรค	79 (36.4)
• เคยเป็น 2 โรค	27 (12.4)
• เคยเป็น 3 โรค	7 (3.2)
• เคยเป็น 4 โรค	1 (0.5)
ชนิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ตรวจพบก่อนผู้ป่วยเริ่ม HAART	
• ติดเชื้อราในช่องปาก	57 (26.27)
• งูสวัด	19 (8.76)
• วัณโรคปอด	18 (8.29)
• วัณโรคต่อมน้ำเหลือง	8 (3.69)
• วัณโรคแพร่กระจาย	8 (3.69)
• โรค cryptococcosis	6 (2.76)
• วัณโรคนอกปอด	5 (2.30)
• ติดเชื้อ CMV	5 (2.30)
• ตรวจพบ cryptococcal antigenemia	5 (2.30)
• ติดเชื้อมัคโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่เชื้อวัณโรค (nontuberculous mycobacterial)	3 (1.38)
• ติดเชื้อในกระแสเลือด	3 (1.38)
• โรค microsporidiosis	3 (1.38)
• ติดเชื้อเริม	3 (1.38)
• โรคเพนิซิลลิโอซิส (disseminated penicilliosis)	2 (0.92)
• ติดเชื้อราที่เล็บเรื้อรัง	1 (0.46)

ตารางที่ 7. ข้อมูลทั่วไปด้านประวัติความเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและโรคติดเชื้ออื่น ๆ

(ต่อ) (n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ชนิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ตรวจพบก่อนผู้ป่วยเริ่ม HAART (ต่อ)	
• โรค toxoplasmosis	1 (0.46)
โรคติดเชื้อร่วมที่ตรวจพบพร้อมกับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี	
• ไม่มี	167 (76.96)
• ไวรัสตับอักเสบบี	30 (13.83)
• ผลตรวจหาซีฟิไลสเป็นบวก (serological tests)	14 (6.45)
• ไวรัสตับอักเสบบี	6 (2.76)

4.1.3 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคร่วมและพฤติกรรมเสี่ยงต่อสุขภาพของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลเกี่ยวกับโรคร่วม พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 176 ราย (ร้อยละ 81.11) ไม่มีประวัติโรคประจำตัวร่วม สำหรับโรคประจำตัวร่วมที่พบได้มาก 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 5.99) โรคไขมันในเลือดสูง 9 ราย (ร้อยละ 4.14) โรคเบาหวานประเภทที่ 2 จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 1.84) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยมีประวัติบันทึกด้านพฤติกรรมเสี่ยงต่อสุขภาพ ได้แก่ ยังคงมีพฤติกรรมการสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์ จำนวน 20 ราย และ 29 ราย ตามลำดับ เมื่อเริ่มการรักษาหรือระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระหว่าง 48 สัปดาห์ สำหรับข้อมูลทั่วไปด้านประวัติโรคร่วมรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 8.

ตารางที่ 8. ข้อมูลทั่วไปด้านประวัติโรคร่วม (n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ประวัติโรคประจำตัวร่วม	
• ไม่มี	176 (81.11)
• มี	41 (18.89)
จำนวนโรคประจำตัวร่วม	
• มีประวัติโรคประจำตัวร่วม 1 โรค	27 (12.44)
• มีประวัติโรคประจำตัวร่วม 2 โรค	12 (5.53)
• มีประวัติโรคประจำตัวร่วม 3 โรค	2 (0.92)

ตารางที่ 8. ข้อมูลทั่วไปด้านประวัติโรคร่วม (ต่อ) (n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ชนิดโรคประจำตัวร่วม	
• โรคความดันโลหิตสูง	13 (5.99)
• โรคไขมันในเลือดสูง	9 (4.14)
• โรคเบาหวานประเภทที่ 2	4 (1.84)
• โรคหลอดเลือดหัวใจ	3 (1.38)
• ภาวะไขมันพอกตับ	3 (1.38)
• โรคซีเมสเร้า	3 (1.38)
• โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน	3 (1.38)
• โรคปลายประสาทเสื่อม	2 (0.92)
• โรคอ้วน	2 (0.92)
• โรคไตเรื้อรัง	1 (0.46)
• โรคหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน	1 (0.46)
• Secondary autoimmune hemolytic anemia	1 (0.46)
• กล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม (cardiomyopathy)	1 (0.46)
• β -thalassemia/Hb E disease	1 (0.46)
• ปวดศีรษะไมเกรน	1 (0.46)
• โรคตับแข็ง (compensated cirrhosis)	1 (0.46)
• โรคหอบหืด	1 (0.46)
• โรคกระเพาะอาหาร (dyspepsia)	1 (0.46)
• โรคเกาต์	1 (0.46)
• โรคต่อมลูกหมากโต	1 (0.46)
• โรคสะกดเงิน	1 (0.46)
• ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงผิดปกติแบบปฐมภูมิ	1 (0.46)

สำหรับข้อมูลทั่วไปด้านประวัติการใช้ยา ร่วมกับการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี พบว่า มีการใช้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ได้แก่ ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ จำนวน 104 ราย (ร้อยละ 47.93) ยาป้องกันโรคติดเชื้อ cryptococcosis และ MAC ทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 26.73) และ 26 ราย (ร้อยละ 11.98) ตามลำดับ และมีการใช้ยารักษาโรคติดเชื้อระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยพบการใช้ยารักษาวัณโรคมากที่สุด จำนวน 32 ราย นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยมีการใช้ยารักษาโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อ โดย

พบมาก 3 อันดับแรก ได้แก่ ยาระบบไหลเวียนโลหิต จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 6.91) ยาลดไขมันในเลือด จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 4.15) และธาตุเหล็ก จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.76) ข้อมูลทั่วไปด้านยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 9.

ตารางที่ 9. ข้อมูลทั่วไปด้านยาที่ใช้ร่วมระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง
(n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ประวัติการใช้ยา <ul style="list-style-type: none"> • ไม่มี • มี 	<p>69 (31.80)</p> <p>148 (68.20)</p>
จำนวนกลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ในการรักษาโรคร่วมหรือเพื่อการป้องกันโรค <ul style="list-style-type: none"> • มีประวัติการใช้ยา 1 กลุ่ม • มีประวัติการใช้ยา 2 - 3 กลุ่ม • มีประวัติการใช้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 4 กลุ่ม 	<p>54 (24.90)</p> <p>79 (36.40)</p> <p>15 (6.90)</p>
กลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม <ul style="list-style-type: none"> • ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ • ยาป้องกันเชื้อฉวยโอกาส cryptococcosis • ยาต้านวัณโรค • ยาป้องกันติดเชื้อฉวยโอกาส MAC • ยาระบบไหลเวียนโลหิต • ยาลดไขมันในเลือด • ธาตุเหล็ก • แคลเซียม • ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด • ยารักษาโรคติดเชื้อ nontuberculous mycobacteria • โฟลิก • ยาต้านเกล็ดเลือด • ยาต้านซิมเสรั้า • ยาต้านเชื้อรา • ยาต้านฮอร์โมนเพศกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ 5-alpha reductase 	<p>104 (47.93)</p> <p>58 (26.73)</p> <p>32 (14.75)</p> <p>26 (11.98)</p> <p>15 (6.91)</p> <p>9 (4.15)</p> <p>6 (2.76)</p> <p>5 (2.30)</p> <p>4 (1.84)</p> <p>4 (1.84)</p> <p>4 (1.84)</p> <p>3 (1.38)</p> <p>3 (1.38)</p> <p>2 (0.92)</p> <p>2 (0.92)</p>

ตารางที่ 9. ข้อมูลทั่วไปด้านยาที่ใช้ร่วมระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (ต่อ)

(n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
กลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม (ต่อ)	
• ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	2 (0.92)
• ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร	2 (0.92)
• ฮอว์โมนทดแทนเอสโตรเจน	2 (0.92)
• ยาต้านไวรัสกลุ่ม Non anti-retrovirals	2 (0.92)
• ยารักษาโรคปลายประสาทเสื่อม	2 (0.92)
• วิตามินดี 2	2 (0.92)
• ยาป้องกันเลือดแข็งตัว	1 (0.46)
• ยาสูดพ่นขยายหลอดลม	1 (0.46)
• ยารักษาโรคเกาต์	1 (0.46)
• ยาขับธาตุเหล็ก	1 (0.46)
• ยาต้านฮิสตามีน	1 (0.46)
• ยารับประทานกลุ่มเวตินอยด์	1 (0.46)
• วิตามินดี 3	1 (0.46)
• วิตามินบีรวม	1 (0.46)
• วิตามินบี 12	1 (0.46)
• วิตามินซี	1 (0.46)
• สารสกัดซิลิมาริน (silymarin)	1 (0.46)

4.1.4 ข้อมูลทั่วไปด้านสูตรยาต้านไวรัสเริ่มต้นที่มีประสิทธิภาพสูง

ข้อมูลด้านสูตรยาต้านไวรัสเริ่มต้นที่มีประสิทธิภาพสูงที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้รับ พบว่าผู้ป่วยได้รับยากกลุ่ม NNRTIs เป็นสูตรยาพื้นฐานมากที่สุด จำนวน 211 ราย (ร้อยละ 97.24) โดยมีการใช้ยา efavirenz เป็นยาในสูตรพื้นฐานร่วมกับยากกลุ่ม NRTIs ได้แก่ อีก 2 ชนิด คือ tenofovir ร่วมกับ lamivudine มากที่สุด จำนวน 117 ราย (ร้อยละ 53.92) และรองลงมาคือ tenofovir ร่วมกับ emtricitabine จำนวน 77 ราย (ร้อยละ 35.48) รายละเอียดข้อมูลทั่วไปด้านสูตรยาต้านไวรัสเริ่มต้นที่มีประสิทธิภาพสูงดังแสดงในตารางที่ 10.

ตารางที่ 10. ข้อมูลทั่วไปด้านสูตรยาต้านไวรัสเริ่มต้นที่มีประสิทธิภาพสูง (n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
สูตรยาต้านไวรัสเริ่มต้นที่มีประสิทธิภาพสูง	
• NNRTIs เป็นสูตรยาพื้นฐาน	
<u>efavirenz</u> +	
- tenofovir/lamivudine	117 (53.92)
- tenofovir/emtricitabine	77 (35.49)
- zidovudine/lamivudine	2 (0.92)
- stavudine/lamivudine	1 (0.46)
- zidovudine/tenofovir/lamivudine	1 (0.46)
- zidovudine/tenofovir/emtricitabine	1 (0.46)
<u>rilpivirine</u> +	
- tenofovir/emtricitabine	7 (3.23)
- tenofovir/lamivudine	2 (0.92)
<u>nevirapine</u> +	
- stavudine/lamivudine	2 (0.92)
- tenofovir/lamivudine	1 (0.46)
• PIs เป็นสูตรยาพื้นฐาน	
<u>lopinavir-ritonavir</u> +	
- zidovudine/lamivudine	2 (0.92)
- tenofovir/lamivudine	1 (0.46)
• INSTIs เป็นสูตรยาพื้นฐาน	
<u>raltegravir</u> +	
- zidovudine/lamivudine	1 (0.46)
- tenofovir/emtricitabine	1 (0.46)
- tenofovir/emtricitabine/efavirenz	1 (0.46)

4.2 ข้อมูลเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

4.2.1 การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร เมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง พบผู้ป่วยได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ในอัตราร้อยละ 47.93 กลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ พบว่า มีค่า

มัธยฐานของระดับ CD4⁺ เท่ากับ 133 เซลล์ต่อไมโครลิตรซึ่งมีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิโดยมีค่ามัธยฐานของระดับ CD4⁺ เริ่มต้น เท่ากับ 48 เซลล์ต่อไมโครลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001) และเมื่อพิจารณาการได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิตามช่วงระดับ CD4⁺ ขณะเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยแบ่งตามความสำคัญทางคลินิกในด้านความเสี่ยงในการเกิดโรคหรือการพิจารณาให้ยาป้องกันโรคฉวยโอกาส พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4⁺ เริ่มต้นในช่วงที่ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาสำหรับการป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ในอัตราร้อยละ 50 และ 20 ตามลำดับและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001) ตรงกันข้ามกับผู้ป่วยที่มีช่วงระดับ CD4⁺ เริ่มต้นระหว่าง 100 – 199 เซลล์ต่อไมโครลิตร ที่มีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ในอัตราร้อยละ 63.7 และ 21.2 ตามลำดับและมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001) และเมื่อพิจารณาอัตราการได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิโดยจำแนกอันตรายภาคขึ้นตามระยะโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีโดยใช้เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก พบว่า มีอัตราผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะที่ I (ระยะแรก) ที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ ร้อยละ 43.36 ทั้งนี้พบผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ในอัตราที่ลดลงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะที่ IV (ระยะท้าย) คิดเป็นร้อยละ 7.97 ทั้งนี้ ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีผู้ป่วยร้อยละ 82.69 และ 83.19 ไม่มีผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด ตามลำดับ สำหรับรายละเอียดการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ดังแสดงในตารางที่ 11.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 11. การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP

ปฐมภูมิ (n = 217)

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 104)	กลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 113)	p-value
เพศชาย	71 (68.27)	66 (58.41)	0.132 ^a
อายุ (ปี) - ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	41 (33 - 49)	38 (26.5 - 47.5)	0.035 ^b
ระดับ CD4 ⁺ เริ่มต้น, (เซลล์ต่อไมโครลิตร) ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	48 (19 - 85)	133 (66.5 - 173)	<0.001 ^b

ตารางที่ 11. การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP

ปฐมภูมิ (ต่อ) (n = 217)

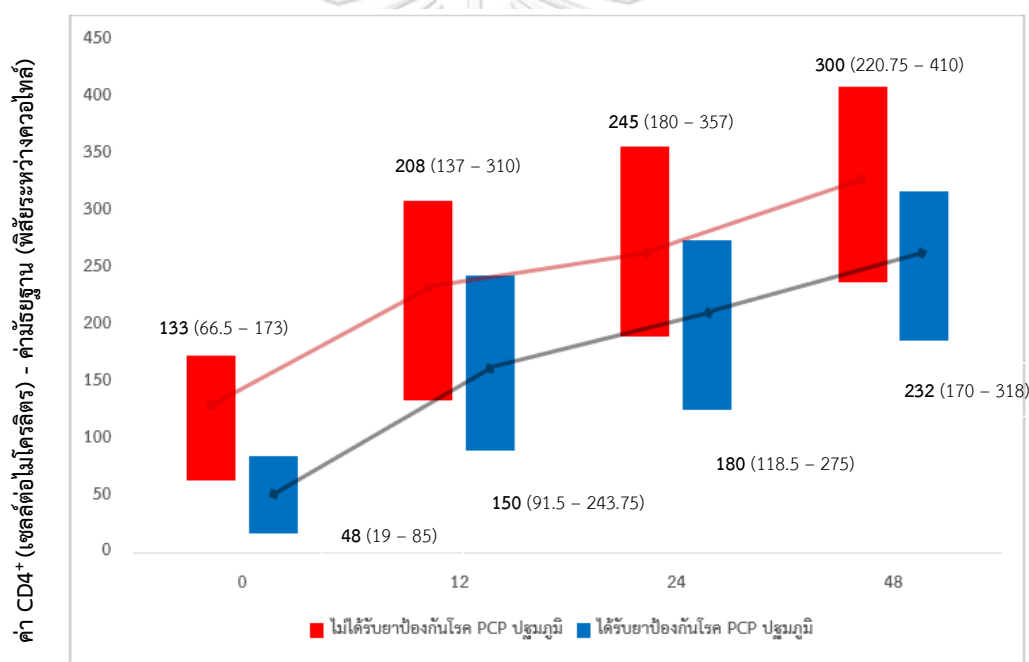
ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 104)	กลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้ รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 113)	p-value
ร้อยละ CD4 ⁺ ของปริมาณลิมโฟไซต์เริ่มต้น ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	4.33 (1.99 - 6.52)	9 (5 - 12.37)	<0.001 ^b
ช่วงค่า CD4 ⁺ เริ่มต้น, (เซลล์ต่อไมโครลิตร)			
100 – 199	22 (21.20)	72 (63.70)	<0.001 ^a
50 – 99	30 (28.80)	18 (15.90)	0.022 ^a
< 50	52 (50.00)	23 (20.40)	<0.001 ^a
WHO clinical staging of HIV			
I	20 (19.23)	49 (43.36)	<0.001 ^a
II	21 (20.19)	23 (20.35)	0.976 ^a
III	38 (36.54)	32 (28.32)	0.196 ^a
IV	25 (24.04)	9 (7.97)	0.001 ^a
ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด, (ก๊อปปีต่อ มิลลิลิตร)			
• ค่าเฉลี่ย log ₁₀ (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	5.21 (0.62)	4.63 (1.50)	0.137 ^c
• ไม่มีผลตรวจ	86 (82.69)	94 (83.19)	0.464 ^a
มีโรคประจำตัวรวม	17 (16.35)	24 (21.24)	0.358 ^a
สูบบุหรี่	9 (8.65)	11 (9.73)	0.783 ^a
ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	13 (12.5)	2 (1.77)	0.720 ^a
ระยะห่างระหว่างวันที่ได้รับการวินิจฉัยติด เชื้อเอชไอวีกับวันที่เริ่มการรักษาด้วย HAART, (วัน)	16 (6 - 46.5)	11 (3 - 36.5)	0.089 ^b
ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)			

ใช้สถิติ ^a Chi-square test, ^b Mann-Whitney U test, ^c student's t test, ^d Fisher's exact test

4.2.2 การเปรียบเทียบข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างภายหลังจากการได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์

4.2.2.1 ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงพบว่า มีแนวโน้มของค่ามัธยฐานระดับ $CD4^+$ เพิ่มขึ้น ทั้งกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ และพบว่า มีความแตกต่างกันของค่ามัธยฐานของระดับ $CD4^+$ เริ่มต้นกับสัปดาห์ที่ 12 , 24 และ 48 ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ทั้งกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิเมื่อทดสอบด้วยสถิติ Friedman test รายละเอียดของระดับ $CD4^+$ ที่เพิ่มขึ้นหลังเริ่มยาต้านไวรัสดังแสดงในแผนภาพที่ 9.

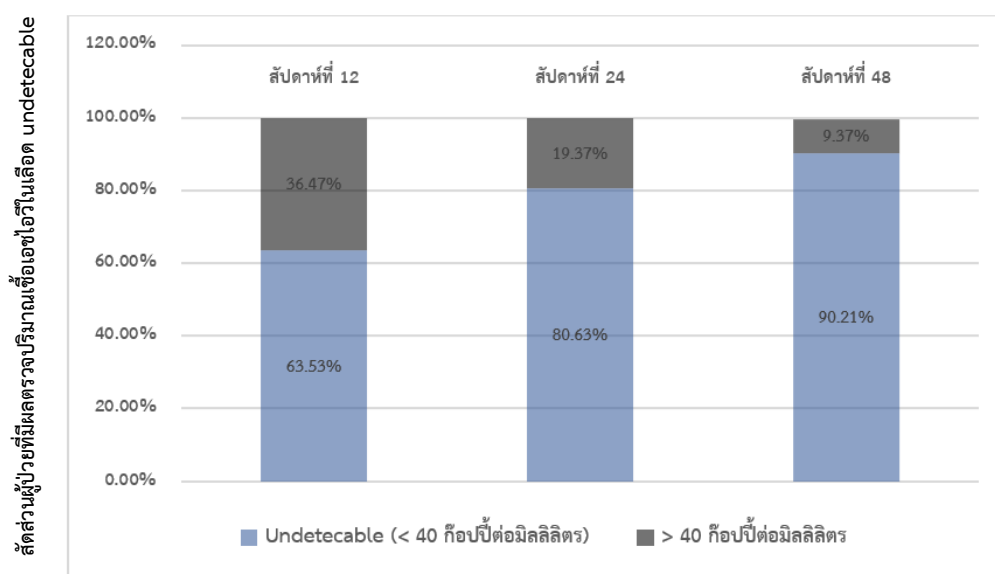


ระยะเวลาหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (สัปดาห์)

สัปดาห์ที่	0	12	24	48
จำนวนผู้ป่วย (คน)	217	105	145	185
ไม่มีผลตรวจ (คน)	0	112	72	32

แผนภาพที่ 9. ค่ามัธยฐานของระดับ CD_4^+ ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 ถึง สัปดาห์ที่ 48 ของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

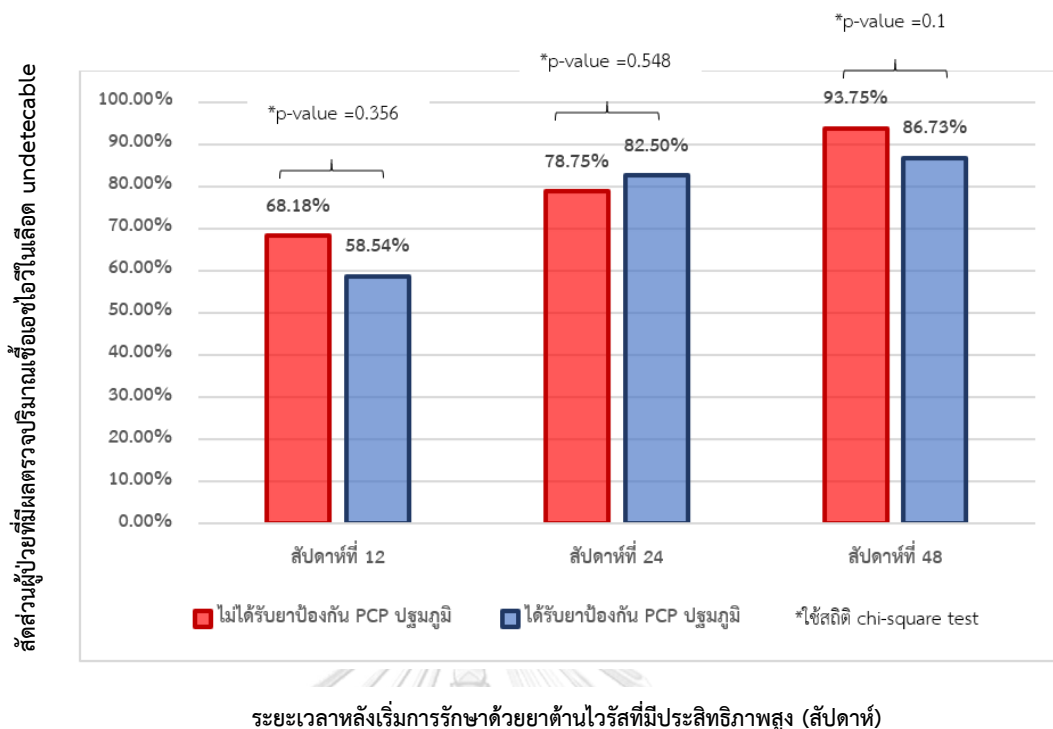
ข้อมูลผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดระหว่างเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงจนถึงสัปดาห์ที่ 48 พบว่า กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 90.21 ของผู้ป่วยทั้งหมดสามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้น้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร (undetectable) และเมื่อทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้น้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ พบว่า ในสัปดาห์ที่ 12 , 24 และ 48 ของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง มีผู้ป่วยร้อยละ 58.54 ต่อ 68.18 , ร้อยละ 82.5 ต่อ 78.75 และ ร้อยละ 86.73 ต่อ 93.75 ตามลำดับ และเมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ chi-square test พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้น้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ทั้งในสัปดาห์ที่ 12 (p-value = 0.356) สัปดาห์ที่ 24 (p-value = 0.548) และสัปดาห์ที่ 48 (p-value = 0.1) ข้อมูลผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดและการเปรียบเทียบผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ รายละเอียดดังแสดงในแผนภาพที่ 10. และ 11.



ระยะเวลาหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (สัปดาห์)

	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 24	สัปดาห์ที่ 48
มีผลตรวจ (คน)	85	160	194
ไม่มีผลตรวจ (คน)	132	57	23

แผนภาพที่ 10. สัดส่วนผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร



แผนภาพที่ 11. เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มีผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร

4.2.2.2 ข้อมูลประวัติการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและความร่วมมือในการใช้ยา

ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนชนิดยาต้านไวรัสระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 39.42) และ 42 ราย (ร้อยละ 37.16) ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.781$) ของสัดส่วนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนชนิดของยาต้านไวรัสระหว่าง 2 กลุ่ม นอกจากนี้มีข้อมูลบันทึกด้านประวัติความร่วมมือในการใช้ยา โดยพบว่า มีผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาไม่สม่ำเสมอในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.81) และ 2 ราย (ร้อยละ 1.78) ตามลำดับ โดยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.264$) เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ Fisher's exact test รายละเอียดการเปรียบเทียบข้อมูลด้านประวัติการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและความร่วมมือในการใช้ยาดังแสดงในตารางที่ 12.

ตารางที่ 12. การเปรียบเทียบข้อมูลประวัติในการใช้ยาระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (n = 217)

ข้อมูลประวัติในการใช้ยา	กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 104)	กลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้ รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 113)	p-value
จำนวนผู้ป่วยที่เปลี่ยนชนิดยาต้านไวรัส	41 (39.42)	42 (37.16)	0.781 ^b
จำนวนครั้งที่เปลี่ยนชนิดยาต้านไวรัส	56	57	0.965 ^a
• 1 ครั้ง	27 (25.96)	29 (25.66)	-
• 2 ครั้ง	13 (12.5)	11 (9.73)	-
• 3 ครั้ง	1 (0.96)	2 (1.77)	-
เหตุผลในการเปลี่ยนยาต้านไวรัส	41 (100)	42 (100)	
• มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา	18 (43.90)	19 (45.24)	-
• เปลี่ยนเป็นสูตรยาชนิดเม็ดรวม	13 (31.71)	15 (35.71)	-
• ปรับยาตามสภาวะโรคร่วมของผู้ป่วย	7 (17.07)	6 (14.29)	-
• ตรวจพบยีนดื้อยาต้านไวรัส	1 (2.44)	2 (4.76)	-
• ไม่พบบันทึก	2 (4.88)	0 (0)	-
มีประวัติความไม่ร่วมมือในการใช้ยา	5 (4.81)	2 (1.78)	0.264 ^b
ระยะเวลาในการใช้ยาต้านไวรัสจนกระทั่งผล ตรวจหาเชื้อไวรัสมีระดับ undetectable, (วัน) ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	164 (133 - 287)	161 (122.75 - 291.25)	0.767 ^a
ผลรวมของระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย, (คน-สัปดาห์)	4,992	5,270	0.03 ^a

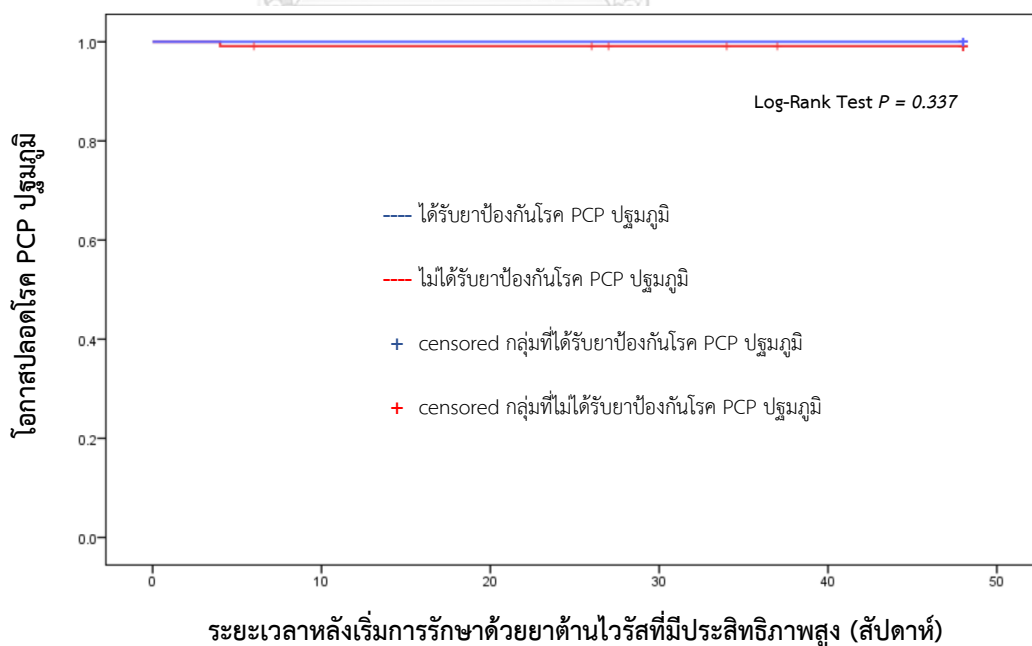
ใช้สถิติ ^a Mann-Whitney U test , ^b Fisher's exact test

4.3 ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ

กลุ่มตัวอย่างมีระยะเวลาติดตามประวัติการรักษาทั้งสิ้นรวม 10,262 คน-สัปดาห์ (197.35 คน-ปี) แบ่งเป็น กลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิมิมีระยะเวลาติดตามประวัติการรักษาเท่ากับ 5,270 คน-สัปดาห์ (101.35 คน-ปี) โดยมีผู้ป่วยที่มีประวัติการขาดนัด จำนวน 3 ราย มีประวัติการส่งต่อให้ไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น จำนวน 2 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ มีระยะเวลาติดตามประวัติการรักษาเท่ากับ 4,992 คน-สัปดาห์ (96 คน-ปี) ในช่วงระหว่างระยะเวลาติดตามประวัติการรักษาผู้ป่วยโดยรวม 197.35 คน-ปี พบว่า มีอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ จำนวน 1 ราย คิดเป็นอัตราการเกิดอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิโดยรวม

เท่ากับ 0.51 ต่อ 100 คน-ปี (overall survival ร้อยละ 99.5) และคิดเป็นอัตราการเกิดอุบัติการณ์โรค PCP ปฐมภูมิของกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ เท่ากับ 0.99 ต่อ 100 คน-ปี (overall survival ร้อยละ 99.1) ทั้งนี้ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ (overall survival ร้อยละ 100) เมื่อสิ้นสุดการติดตามบันทึกประวัติการรักษาผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 48 หลังจากผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิในช่วงระหว่างเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 48 สัปดาห์ โดยสถิติ Log-rank test พบว่า ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ มีโอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.337) และเมื่อวิเคราะห์โดยการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรที่อาจมีผลต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิโดยการทดสอบแบบแบ่งชั้นภูมิ (stratified test) ตามระดับ $CD4^+$ โดยใช้ระดับ $CD4^+$ เมื่อผู้ป่วยเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง มีค่า p -value เท่ากับ 0.133 (adjusted by $CD4^+$ level) ทั้งนี้สามารถแสดงค่าโอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มด้วย Kaplan-Meier survival curve รายละเอียดดังแสดงในแผนภาพที่ 12.



แผนภาพที่ 12. Kaplan-Meier survival curve แสดงโอกาสและเปรียบเทียบการปลอดเหตุการณ์

โรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ

นอกจากนี้สามารถแสดงจำนวนผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในแต่ละช่วงเวลา (number at risk by time) ภายหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ รายละเอียดดังแสดงในแผนภาพที่ 13.

จำนวนผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิที่คงอยู่ในแต่ละสัปดาห์

สัปดาห์ที่	0	12	24	36	48
—	104	104	104	104	104
—	113	111	111	109	108

— กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ
 — กลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

แผนภาพที่ 13. จำนวนผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในแต่ละช่วงเวลา

4.4 ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดโรค PCP ปฐมภูมิ

ผลการศึกษาพบผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิเกิดเหตุการณ์ติดเชื้อโรค PCP ปฐมภูมิ จากบันทึกข้อมูลประวัติการรักษาผู้ป่วยเมื่อเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง พบว่า เป็นผู้ป่วยเพศชาย อายุ 52 ปี ผู้ป่วยมีระยะโรคติดเชื้อเอชไอวีแบ่งตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลกจัดอยู่ในระยะที่ IV โดยพบประวัติการเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงหลายชนิดร่วมกัน ได้แก่ ติดเชื้อราในช่องปาก ติดเชื้อ MAC และ CMV โดยผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดอักเสบ PCP ปฐมภูมิ ชนิด definitive diagnosis ในสัปดาห์ที่ 4 ของการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงซึ่งมีผลตรวจระดับ CD4⁺ เมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเท่ากับ 6 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ค่าร้อยละ CD4⁺ ของปริมาณลิมโฟไซต์เท่ากับ 0.66) ทั้งนี้ไม่พบบันทึกประวัติความเจ็บป่วยด้วยโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อและไม่พบผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดเมื่อเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

4.5 ข้อมูลแบบแผนการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

4.5.1 ข้อมูลแบบแผนการใช้ยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ

จากผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ จำนวน 113 ราย (ร้อยละ 52.07) ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ และมีผู้ป่วยได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ จำนวน 104 ราย (ร้อยละ 47.92) โดยพบว่าผู้ป่วยได้รับยา sulfamethoxazole/trimethoprim ใน

ขนาด 800/160 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งมากที่สุด จำนวน 57 ราย (ร้อยละ 54.81) และได้รับยา sulfamethoxazole/ trimethoprim ในขนาด 400/80 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง รองลงมา จำนวน 42 ราย (ร้อยละ 40.38) นอกจากนี้ยังพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิสูตรทางเลือก คือ dapsone ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.85) นอกจากนี้ มีผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาการติดเชื้อ toxoplasmosis ด้วยยา pyrimethamine ร่วมกับ sulfadiazine และ leucovorin ซึ่งสามารถครอบคลุมการป้องกันการติดเชื้อ PCP ปฐมภูมิอีก จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.96) สำหรับรายละเอียดข้อมูลแบบแผนการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ และบันทึกเหตุผลในแฟ้มประวัติการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ดังแสดงในตารางที่ 13.

ตารางที่ 13. ข้อมูลแบบแผนการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 217)

ข้อมูลแบบแผนการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	จำนวน (ร้อยละ)
การได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์	
• ไม่ได้รับ	113 (52.07)
• ได้รับ	104 (47.93)
เหตุผลที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	113 (100)
• ไม่มีบันทึก	87 (77.00)
• อยู่ระหว่างมีอาการผื่นผิวหนังจากการใช้ HAART และยารักษาโรคติดเชื้อร่วม	12 (10.62)
• มีประวัติแพ้ยากลุ่มป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	6 (5.31)
• มีผลตรวจค่าเอนไซม์ตับสูงผิดปกติ	5 (4.42)
• อยู่ระหว่างมีผื่นผิวหนังจากสาเหตุอื่นก่อนเริ่มการรักษาด้วย HAART	2 (1.77)
• ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	1 (0.88)
แบบแผนยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	104 (100)
• sulfamethoxazole/trimethoprim (800/160 mg) รับประทาน วันละ 1 ครั้ง	57 (54.81)
• sulfamethoxazole/trimethoprim (400/80 mg) รับประทาน วันละ 1 ครั้ง	42 (40.38)
• dapsone (100) รับประทาน วันละ 1 ครั้ง	4 (3.85)
• pyrimethamine ร่วมกับ sulfadiazine และ leucovorin	1 (0.96)

4.5.2 ข้อมูลการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

จากผลการศึกษา พบว่า มีลักษณะการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิใน 3 รูปแบบ ได้แก่ มีการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิก่อนเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มี

ประสิทธิภาพสูง จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 38.46) เริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิพร้อมกับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 16.35) และมีการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิภายหลังจากการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง จำนวน 47 ราย (ร้อยละ 45.19) สำหรับช่วงระยะห่างระหว่างการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิกับการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง พบว่า กลุ่มที่เริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง มีค่ามัธยฐาน 1 สัปดาห์ (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 1 - 3) และ กลุ่มที่เริ่มใช้ยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิภายหลังจากการเริ่มยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง มีค่ามัธยฐาน 4 สัปดาห์ (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 2 - 9) และมีรายละเอียดของระยะห่างของการเริ่มใช้ยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิกับการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงดังแสดงในตารางที่ 14.

ตารางที่ 14. ข้อมูลการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 104)

ข้อมูลการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	การเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ จำนวน (ร้อยละ)		
	ก่อน HAART	พร้อม HAART	หลัง HAART
จำนวนผู้ป่วย	40 (38.46)	17 (16.35)	47 (45.19)
ระยะห่างระหว่างการเริ่มใช้ยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิกับ HAART , (สัปดาห์) ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	1 (1 - 3)	0	4 (2 - 9)

4.5.3 ข้อมูลการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

จากการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยมีการหยุดการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิเมื่อมีผลตรวจระดับ CD4⁺ มากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรพร้อมกับมีผลตรวจหาปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 63.46) โดยผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานผลตรวจระดับ CD4⁺ เมื่อหยุดยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ เท่ากับ 251.50 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 211.25 - 315) ค่ามัธยฐานร้อยละ CD4⁺ ของปริมาณลิมโฟไซต์ เท่ากับ 12.3 (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 9.08 - 15.6) ค่ามัธยฐานระยะเวลาใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ 357 วัน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 168.25 - 566.50)

นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในขณะที่มีผลตรวจระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร แต่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงโดยมีผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร จำนวน 21

ราย (ร้อยละ 20.19) ซึ่งมีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ เมื่อหยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ เท่ากับ 184 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 167 – 190.5) ค่ามัธยฐานร้อยละ CD4⁺ ของปริมาณลิมโฟไซต์ เท่ากับ 12.05 (พิสัยระหว่าง ควอร์ไทล์ 7.83 – 14.99) และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ เท่ากับ 588 วัน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 259 – 975)

ส่วนผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในขณะที่มีผลตรวจระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรและไม่มีผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 16.35) เนื่องจาก มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 10.58) ไม่มีระบุเหตุผล จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.85) และ ผู้ป่วยอยู่ระหว่างการมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.96) และผู้ป่วยขาดนัด จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.96) ซึ่งมีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ เมื่อหยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ เท่ากับ 90 เซลล์ต่อไมโครลิตร (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 57.5 - 134) ค่ามัธยฐานร้อยละ CD4⁺ ของปริมาณลิมโฟไซต์ เท่ากับ 5.86 (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 3.65 – 9.82) และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ เท่ากับ 55 วัน (พิสัยระหว่าง ควอร์ไทล์ 21 - 62) รายละเอียดข้อมูลการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิดังแสดงในตารางที่ 15.

ตารางที่ 15. ข้อมูลการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 104)

ข้อมูลการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	รูปแบบการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ จำนวน (ร้อยละ)		
	ผลตรวจระดับ CD4 ⁺ , (เซลล์ต่อไมโครลิตร)	≥ 200	< 200
ผลตรวจ Viral load, (ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร)	< 40	< 40	ไม่มี
จำนวนผู้ป่วย	66 (63.46)	21 (20.19)	17 (16.35)
ระดับ CD4 ⁺ เมื่อหยุดยาป้องกันโรค PCP			
• จำนวนเซลล์ต่อไมโครลิตร - ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	251.50 (211.25 – 315)	184 (167 - 190.5)	90 (57.5 - 134)
• ค่าร้อยละของปริมาณลิมโฟไซต์ - ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	12.3 (9.08 – 15.6)	12.05 (7.83 – 14.99)	5.86 (3.65 – 9.82)
ระยะเวลาใช้ยาป้องกันโรค PCP, วัน ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	357 (168.25 – 566.50)	588 (259 - 975)	55 (21 - 62)

4.5.4 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

จากการศึกษาพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 10.58) ของกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ โดยแบ่งเป็นอาการข้างเคียงทางผิวหนัง จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 7.7) มีผลตรวจค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นผิดปกติ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.92) และมีภาวะความดันโลหิตต่ำร่วมกับอาการหายใจขัด จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.96) รายละเอียดข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิดังแสดงในตารางที่ 16.

ตารางที่ 16. ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ (n = 104)

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	จำนวน (ร้อยละ)
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ	11 (10.58)
• อาการทางผิวหนัง	
- ผื่นชนิด maculopapular rash	3 (2.89)
- มีอาการคันผิวหนัง	2 (1.93)
- ผื่นชนิด fixed drug eruption	1 (0.96)
- ผื่นชนิด maculopapular rash ร่วมกับอาการปากบวม	1 (0.96)
- Stevens-Johnson syndrome	1 (0.96)
• ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นผิดปกติ	2 (1.92)
• มีภาวะความดันโลหิตต่ำร่วมกับอาการหายใจขัด	1 (0.96)

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ผลการวิจัย พบว่า มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างและระยะเวลาติดตามประวัติในการรักษาผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 217 ราย และ 197.35 คน-ปี ตามลำดับ โดยแบ่งเป็น ระยะเวลาติดตามของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ เท่ากับ 101.35 คน-ปี โดยพบการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ 1 เหตุการณ์ คิดเป็นอัตราการเกิดอุบัติการณ์โรค PCP เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ เท่ากับ 0.99 ต่อ 100 คน-ปี (overall survival ร้อยละ 99.5) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ มีระยะเวลาติดตามผู้ป่วย เท่ากับ 96 คน-ปี โดยไม่พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ (overall survival ร้อยละ 100) ระหว่างการติดตามบันทึกประวัติในการรักษาผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงจนถึงสิ้นสุดระยะเวลา 48 สัปดาห์ของการติดตามประวัติการรักษาผู้ป่วย ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ Log-rank test พบว่า ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ มีโอกาสปลอดโรค PCP ปฐมภูมิไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.337$) และเมื่อทำการวิเคราะห์โดยการทดสอบแบบแบ่งชั้นภูมิ (stratified test) ตามระดับ $CD4^+$ เมื่อผู้ป่วยเริ่มต้นรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง มีค่า $p\text{-value}$ เท่ากับ 0.133 (adjusted by $CD4^+$ level) และมีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ร้อยละ 10.58 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบว่า มีค่ามัธยฐานของอายุ 39 ปี เป็นเพศชาย ร้อยละ 63.1 มีค่ามัธยฐานของระดับ $CD4^+$ เมื่อเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเท่ากับ 83 เซลล์ต่อไมโครลิตร และผู้ป่วยร้อยละ 52.53 เคยมีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ซึ่งมีลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยใกล้เคียงกับการศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ และ Rojanawiwat A และคณะ⁽⁶⁴⁾ แต่มีความแตกต่างของค่ามัธยฐานของระดับ $CD4^+$ เมื่อผู้ป่วยเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยการศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ และ Rojanawiwat A และคณะ⁽⁶⁴⁾ มีระดับ $CD4^+$ เท่ากับ 26 เซลล์ต่อไมโครลิตร และ 44 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ การศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ และ Rojanawiwat A และคณะ⁽⁶⁴⁾ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายล้วนได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง แต่อาจมีความแตกต่างของค่ามัธยฐานระดับ $CD4^+$ ที่ต่ำกว่าการศึกษานี้ เนื่องจากมีลักษณะของเกณฑ์การคัดเลือกเข้าประชากรศึกษาและการพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงที่ต่างกัน โดยการศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ นั้น ได้เน้นประชากรศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะท้ายเป็นหลัก และ

การศึกษา Rojanawiwat A และคณะ⁽⁶⁴⁾ มีเกณฑ์ของการพิจารณาเริ่มให้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปี พ.ศ. 2547 ที่แตกต่างกับในยุคปัจจุบันคือ จะเริ่มให้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงแก่ผู้ป่วยหากมีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมีอาการเจ็บป่วยขึ้นเอดส์แล้ว ดังนั้นจึงอาจเป็นเหตุผลที่ระดับ CD4⁺ เริ่มต้นในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน

อัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ของการศึกษานี้ พบร้อยละ 47.93 ของผู้ป่วยที่มีเกณฑ์ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ และมีการระบุถึงสาเหตุของการไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิจากบันทึกของแพทย์ผู้ทำการรักษา ได้แก่ ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ผู้ป่วยมีอาการผื่นผิวหนังและอยู่ระหว่างการรักษาอาการผื่นผิวหนังที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ยาอื่นที่ไม่ใช่ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ หรือ กำลังมีอาการผื่นผิวหนังโดยไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยมีผลตรวจค่าเอนไซม์ตับสูงผิดปกติ และพบผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า มีอัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงแตกต่างกันไป เช่น ในประเทศไทย มีรายงานการศึกษาของ Rojanawiwat A และคณะ⁽⁶⁴⁾ มีอัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ร้อยละ 100 และการศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ มีอัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ร้อยละ 82.8 ในต่างประเทศ มีรายงานการศึกษาของ Lim P-L และคณะ⁽²³⁾ โดยทำการศึกษาจากผู้ป่วยหลายศูนย์ในทวีปเอเชีย จำนวน 19 ประเทศ พบว่า มีการสั่งใช้ยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์อยู่ระหว่างร้อยละ 58 – 72 นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาโดย Lin X และคณะ⁽²⁴⁾ และในประเทศเอธิโอเปียโดย Gebresillassie BM และคณะ⁽⁶⁹⁾ พบการได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ในอัตราร้อยละ 81 และร้อยละ 75.75 ตามลำดับ จากการทบทวนวรรณกรรม พบสาเหตุของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงต่ออัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์แตกต่างกันออกไป โดยการศึกษาของ Rojanawiwat A และคณะ⁽⁶⁴⁾ เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า การที่ผู้ป่วยมีอัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ร้อยละ 100 เนื่องมาจากข้อกำหนดของงานวิจัยที่ผู้ป่วยทุกรายจะต้องได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ นอกจากนี้มีข้อมูลของการศึกษาอื่น พบว่า มีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ เช่น การศึกษาของ Lim P-L และคณะ⁽²³⁾ ได้อธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการเมื่อยล้าที่ต้องรับประทานระหว่างรักษาโรคร่วมอยู่แล้วในปริมาณมาก และเมื่อแยกวิเคราะห์ในแต่ละศูนย์การศึกษาก็พบอัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ที่มีความแตกต่างกัน และในแต่ละศูนย์การศึกษายังมีอัตราการสั่งจ่ายยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ในอัตราคงที่ในทุก ๆ ปี ดังนั้น

สถานพยาบาลที่แตกต่างกันอาจเป็นตัวแปรหนึ่งที่มีผลต่ออัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ตามเกณฑ์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง อาจเนื่องมาจากการมีแนวทางปฏิบัติรวมถึงดุลพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษาในการพิจารณาให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิแก่ผู้ป่วยแต่ละราย จากการสอบถามแพทย์ในบางศูนย์การศึกษา พบว่า แพทย์อาจไม่ให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิแก่ผู้ป่วยบางรายเนื่องจาก ระดับ CD4⁺ ของผู้ป่วยน่าจะมีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง อีกทั้งยังต้องการให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP อีกด้วย การศึกษาของ Lin X และคณะ⁽²⁴⁾ เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง พบว่า การที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์ในขณะที่มีผลตรวจระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรนั้นมีความสัมพันธ์กับผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด กล่าวคือ แม้ว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้จะเข้าเกณฑ์ในการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิก็คตาม แต่พบว่า ผู้ป่วยได้ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแล้ว ดังนั้นจึงมีโอกาสในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิได้ต่ำ โดยการศึกษาที่ใช้ผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดที่น้อยกว่า 200 ก๊อปปีต่อมิลลิตรในการจัดผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ทั้งนี้การศึกษาของ Lin X และคณะ⁽²⁴⁾ ไม่ได้ระบุระดับ CD4⁺ เริ่มต้นของผู้ป่วยว่ามีปริมาณเท่าใด แต่พบผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในขณะที่มีภูมิคุ้มกันที่ต่ำ กล่าวคือมีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร นอกจากนี้ยังพบว่าการศึกษาของ Gebresillassie BM และคณะ⁽⁶⁹⁾ ใช้เกณฑ์บ่งชี้ในการเริ่มใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่แตกต่างกับการศึกษาอื่น ๆ กล่าวคือ จะเริ่มให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิเมื่อผู้ป่วยมีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 350 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมีระยะโรคติดเชื้อเอชไอวีตามเกณฑ์ของ WHO ในระยะที่ 2 ขึ้นไป ดังนั้น อัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ อาจมีความแตกต่างกันในมุมมองด้านเกณฑ์ข้อบ่งชี้การใช้การเริ่มให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีอีกประการ

ด้านอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิของการศึกษานี้ พบว่า มีเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ เพียง 1 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ โดยคิดเป็นอัตราอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิโดยรวม เท่ากับ 0.51 ต่อ 100 คน-ปี (อัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ร้อยละ 47.93) ในขณะที่การศึกษาของ Rojanawiwat A และคณะ⁽⁶⁴⁾ พบอัตราอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิโดยรวม เท่ากับ 0.3 ต่อ 100 คน-ปี (อัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมिर้อยละ 100) การศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ พบอัตราอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในอัตรา 0.43 ต่อ 100 คน-ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาและหยุดยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ และการศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ พบอัตราการเกิดอุบัติการณ์โรค PCP ปฐมภูมิโดยรวมร้อยละ 1 (อัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมिर้อยละ 82.8) จากข้อมูล

ผลการศึกษาดังกล่าว พบว่า แม้ว่าอัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมินั้นมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาก็ตาม แต่อัตราอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิมีปริมาณที่ต่ำมากและสอดคล้องกันระหว่างการศึกษาที่กล่าวมาทั้งหมด โดยพบได้น้อยกว่า 1 ต่อ 100 คน-ปี ซึ่งอาจชี้ให้เห็นถึงผลลัพธ์ที่สำคัญของประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงต่อการลดลงของอัตราการอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ผลการศึกษการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ของการศึกษานี้ พบว่า มีการเกิดอุบัติการณ์โรค PCP ปฐมภูมิในอัตรา 0 ต่อ 100 คน-ปี และ 0.99 ต่อ 100 คน-ปี ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ปัจจุบันมีข้อมูลด้านความเสี่ยงในการเป็นโรค PCP ปฐมภูมิที่จำกัดในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรที่เริ่มใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ โดยการศึกษาของคณะ TREAT Asia⁽²³⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีข้อบ่งใช้นั้น เมื่อทำการวิเคราะห์หาโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรค PCP ปฐมภูมิโดยการควบคุมตัวแปรกวนอื่น พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์นั้นไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ทั้งนี้จากข้อมูลการศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ พบว่า มีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน โดยพบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ตามเกณฑ์นั้น มีความเสี่ยงในการเป็นโรค PCP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า HR เท่ากับ 5.32 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.18 - 23.94) เมื่อวิเคราะห์โดยการควบคุมตัวแปรกวนอื่น ทั้งนี้ผู้ป่วยในการศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ ที่เกิดอุบัติการณ์เกิดโรค PCP นั้น ผู้วิจัยได้ชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์เป็นโรค PCP ล้วนแล้วแต่เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติการไม่มารักษาต่อเนื่องและไม่มีความร่วมมือในการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง และเมื่อเปรียบเทียบกับการวิจัยนี้ พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มีความไม่ร่วมมือในการใช้ยาในปริมาณที่น้อย โดยพบเพียงร้อยละ 3.23 ในขณะที่การศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ พบผู้ป่วยที่เป็นโรค PCP จำนวน 11 รายที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิจากการไม่มารักษาต่อเนื่องและไม่มีความร่วมมือในการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง จึงอาจทำให้ผลการวิเคราะห์ความเสี่ยงของอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างการศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ กับงานวิจัยนี้มีความแตกต่างกัน ในส่วนการศึกษาของคณะ TREAT Asia⁽²³⁾ ไม่พบรายงานข้อมูลความไม่ร่วมมือในการใช้ยา แต่มีประเด็นของรูปแบบวิธีการศึกษาของคณะ TREAT Asia⁽²³⁾ เป็นแบบติดตามไปข้างหน้า และมีระบุในวิธีวิจัยถึงการติดตามผู้ป่วยในกรณีที่ผู้ป่วยขาดการตรวจรักษาตามนัด จึงอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่สามารถเป็นวิธีการส่งเสริมความร่วมมือในการรักษาผู้ติดเชื้อ

เอชไอวีให้มีผลลัพธ์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ดี นอกจากนี้จากการรวบรวมข้อมูลผลลัพธ์ในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ณ หน่วยตรวจโรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง (คลินิก 447) โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งเป็นสถานที่ดำเนินการวิจัย (รายละเอียดดังแสดงในภาคผนวก ฉ.) พบว่า ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2562 มียอดผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงสะสมและคงอยู่ในระบบการรักษา จำนวน 2,551 ราย คิดเป็นร้อยละ 96 ของปริมาณผู้ป่วยทั้งหมดที่มีประวัติเข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง และพบผู้ป่วยที่มีผลตรวจหาปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดต่ำกว่า 1,000 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร และต่ำกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 96 และ 93 ตามลำดับ ซึ่งนับว่าได้บรรลุสัดส่วนของเป้าหมาย 90 – 90 – 90 ในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน กล่าวคือ มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 90 ได้รับการรับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี – มีผู้ป่วยร้อยละ 90 คงอยู่ในระบบการรักษาในสถานพยาบาลและรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างต่อเนื่อง - มีผู้ป่วยร้อยละ 90 คงผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดในระดับ undetectable⁽⁷⁰⁾ ทั้งนี้พบว่ามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้สูงกว่าค่าเฉลี่ยของประเทศไทยที่พบรายงานในปี พ.ศ. 2562 ในปริมาณร้อยละ 73⁽⁷¹⁾ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจสะท้อนถึงการมีกระบวนการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดีของสถานพยาบาลแห่งวิจัย และอาจเป็นตัวแปรหนึ่งที่มีผลต่อข้อสรุปของการศึกษานี้ที่พบผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงที่ต่ำมากต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 48 สัปดาห์ แม้ว่าอาจจะไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ก็ตาม

ข้อมูลลักษณะของผู้ป่วยที่เป็นโรค PCP ปฐมภูมิในการศึกษานี้ พบว่า ผู้ป่วยมีระยะโรคติดเชื้อเอชไอวีแบ่งตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลกจัดอยู่ในระยะท้าย (ระยะที่ IV) และได้เริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงภายใน 14 วันหลังจากได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี โดยมีประวัติป่วยเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงร่วมกัน 3 ชนิด ได้แก่ ติดเชื้อราในช่องปาก ติดเชื้อ MAC และ CMV โดยผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดอักเสบ PCP ปฐมภูมิชนิด definitive diagnosis ในช่วงสัปดาห์ที่ 4 ของการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในขณะที่มีผลตรวจระดับ CD4⁺ ที่ต่ำเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เท่ากับ 6 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ค่าร้อยละ CD4⁺ ของปริมาณลิมโฟไซต์เท่ากับ 0.66) ทั้งนี้เมื่อพิจารณาข้อมูลความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ พบว่า จากการศึกษาของ Coelho LE และคณะ⁽⁷²⁾ พบผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสอื่น ๆ มาก่อนในขณะที่มีค่ามัธยฐานของระดับ CD4⁺ 55 เซลล์ต่อไมโครลิตรจะมีโอกาสเป็นโรค PCP ปฐมภูมิมากกว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสภายหลังจากการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ที่มีประสิทธิภาพสูง (อัตราการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเพียงร้อยละ 8) โดยมีค่า HR เท่ากับ 21.5 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 2.86–162.1) และจากการศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ น้อยกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรมีโอกาสเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสโดยรวมครั้งแรก มากกว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ มากกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตร มีค่า HR เท่ากับ 4.505 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.355-14.925) เมื่อเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาโดย Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ มีค่ามัธยฐานของระดับ CD4⁺ เริ่มต้นเท่ากับ 26 เซลล์ต่อไมโครลิตร และมีอัตราการได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์สูงกว่างานวิจัยนี้ ในอัตราร้อยละ 82.8 ผลการศึกษา พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิจำนวน 8 ราย โดยคิดเป็นอัตราอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิร้อยละ 1.0 ทั้งนี้การศึกษาของ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ ไม่ได้ระบุว่าเกิดการเกิดเหตุการณ์โรค PCP ปฐมภูมินั้นเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับหรือไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ แต่การศึกษานี้ได้ชี้ให้เห็นถึงโอกาสเสี่ยงของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภูมิคุ้มกันร่างกายที่ต่ำต่อโอกาสเสี่ยงเกิดโรค PCP ปฐมภูมิเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เนื่องจากระดับ CD4⁺ ที่ยังไม่ฟื้นตัว โดยพบโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส เฉพาะในช่วงระยะ 12 เดือนแรกของการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงจากการติดตามผู้ป่วยนาน 15 เดือน โดยไม่พบความแตกต่างในการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสกับช่วงเวลาใด ๆ ระหว่างเริ่มใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในระยะเวลา 12 เดือน ดังนั้นการศึกษาของ Coelho LE และคณะ⁽⁷²⁾ และ Manosuthi W และคณะ⁽²⁸⁾ ที่กล่าวมาข้างต้น จึงน่าจะสามารถอธิบายความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในการศึกษานี้ เนื่องจากมีความสอดคล้องกันของระดับ CD4⁺ เริ่มต้นที่ต่ำมาก

มีข้อมูลการศึกษาของคณะ TREAT Asia⁽²³⁾ เกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ มีอุบัติการณ์และโอกาสเสี่ยงในการเป็นโรค PCP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลตามอัตราภาคชั้นเฉพาะในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานผลตรวจระดับ CD4⁺ เท่ากับ 33 เซลล์ต่อไมโครลิตรในขณะที่ป่วยเป็นโรค PCP ปฐมภูมิ การศึกษาของ Masur H และคณะ⁽⁷³⁾ ที่ได้อธิบายความเสี่ยงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีต่อการเกิดอุบัติการณ์โรค PCP ปฐมภูมิ พบว่า ผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่ได้เริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิมิมีโอกาสพบเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิได้ต่ำในผู้ป่วยที่มีผลตรวจระดับ CD4⁺ มากกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตรขึ้นไป แต่กลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดเหตุการณ์เป็นโรค PCP ปฐมภูมิมิมีค่ามัธยฐานของผลตรวจระดับ CD4⁺ เท่ากับ 29 เซลล์ต่อไมโครลิตร ดังนั้นจึงอาจเป็นหลักฐานสนับสนุนผลการศึกษาในที่

ไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมินั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีค่ามัธยฐานของปริมาณ $CD4^+$ เริ่มต้นเท่ากับ 133 เซลล์ต่อไมโครลิตร และการศึกษาของกลุ่ม ASD⁽⁶¹⁾ พบผู้ป่วยที่เป็นโรค PCP ระหว่างการให้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงซึ่งมีค่ามัธยฐานของระดับ $CD4^+$ 29 เซลล์ต่อไมโครลิตร และพบผู้ป่วยที่ยังไม่ได้เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงมีค่ามัธยฐานระดับ $CD4^+$ 13 เซลล์ต่อไมโครลิตรในขณะที่เป็นโรค PCP อีกทั้งยังมีการศึกษาของกลุ่ม EuroSIDA⁽⁶²⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดโรค PCP มีระดับ $CD4^+$ ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงซึ่งมีค่ามัธยฐานระดับ $CD4^+$ เท่ากับ 30 เซลล์ต่อไมโครลิตร ดังนั้นผู้ป่วยที่มีระดับ $CD4^+$ ต่ำจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ระหว่างการให้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ $CD4^+$ ลดลงน้อยกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตร นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำรุนแรงอาจมีความเสี่ยงต่อความล้มเหลวในการให้ยาป้องกันโรค PCP เพิ่มขึ้น โดยการศึกษาของ Moorman AC และคณะ⁽⁷⁴⁾ พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ $CD4^+$ น้อยกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรมีความเสี่ยงต่อการเกิดความล้มเหลวในการให้ยาป้องกันโรค PCP อย่างมีนัยสำคัญ และยังมีการศึกษาของ Kaplan JE และคณะ⁽⁶³⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดโรค PCP ปฐมภูมิส่วนใหญ่เกิดจากความไม่ร่วมมือในการให้ยาป้องกันโรค PCP และการศึกษาของ Tariku Y และคณะ⁽⁷⁵⁾ ยังพบว่า ความไม่ร่วมมือในการให้ยาของผู้ป่วยเป็นปัจจัยทำนายโอกาสเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสโดยรวมอีกด้วย โดยมีค่า HR เท่ากับ 2.108 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.19 - 3.72)

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาของ Li TS และคณะ⁽⁵³⁾ ที่ได้อธิบายประสิทธิภาพในการกดปริมาณเชื้อไวรัสจากการให้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะท้าย (advanced stage) พบว่า สามารถเห็นผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดของผู้ป่วยลดลงอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญภายหลังจากการให้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงนานเพียง 4 สัปดาห์ และยังพบว่าการฟื้นตัวของของระดับ $CD4^+$ ภายหลังจากการติดตามผู้ป่วยหลังให้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงนานเป็นเวลา 12 เดือนนั้น ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ $CD4^+$ เดิมก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง แต่เกี่ยวข้องกับปริมาณเชื้อเอชไอวีที่ลดลงและระยะเวลาการคงสภาพการกดปริมาณเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วย ซึ่งมีการศึกษาของ COHERE⁽⁵⁶⁾ ที่พบว่า การที่ผู้ป่วยมีช่วงระยะเวลาการกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่า 50 ก็อปปีต่อมิลลิตรจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยในด้านการลดโอกาสการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสโดยรวมได้อย่างมีนัยสำคัญในระยะยาว โดยการศึกษาพบผู้ป่วยมีระยะเวลาในการตรวจพบปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่า 40 ก็อปปีต่อมิลลิตรหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม

ที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาดังกล่าว เท่ากับ 164 วันและ 161 วัน ตามลำดับ และพบผู้ป่วยที่มีผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทั้ง 2 กลุ่มในระหว่างสัปดาห์ที่ 12, 24 และ 48 ของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในสัดส่วนที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจอนุมานได้ว่าการศึกษานี้ มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถคงสภาพการกดปริมาณเชื้อไวรัสได้อย่างต่อเนื่องตลอด 48 สัปดาห์ของการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ สอดคล้องกับข้อมูลการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย โดยพิจารณาจากผลตรวจระดับ CD4⁺ ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่ามัธยฐานของผลต่างระดับ CD4⁺ ที่เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 48 จากระดับ CD4⁺ เริ่มต้นของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เท่ากับ 173 เซลล์ต่อไมโครลิตรและ 209 เซลล์ต่อไมโครลิตร จากมัธยฐานของระดับ CD4⁺ เริ่มต้น 48 เซลล์ต่อไมโครลิตร และ 133 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ โดยผลต่างของระดับ CD4⁺ ที่เพิ่มขึ้นดังกล่าว นั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ จึงอาจเป็นเหตุผลที่การศึกษานี้ไม่พบโอกาสการปลอดโรคหรือความเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ทั้งนี้ข้อพิจารณาอยู่ประการหนึ่งคือ ระยะเวลาในการตรวจพบปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตรครั้งแรกหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงของการศึกษานี้ อาจไม่ใช่จุดเวลาที่แท้จริง กล่าวคือ ผู้ป่วยมักจะได้รับการตรวจหาปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดตามรอบของการนัดหมายมาพบแพทย์โดยปกติ ทุก 3 ถึง 4 เดือน ดังนั้นการศึกษานี้จึงอาจพบค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการกดเชื้อไวรัสหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงนานกว่าจุดระยะเวลาจริง เนื่องจากการศึกษาของ Li TS และคณะ⁽⁵³⁾ พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะท้ายสามารถเห็นผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดของผู้ป่วยลดลงอย่างรวดเร็วในค่ามัธยฐาน -1.4 log (พิสัย 0 ถึง -2.5 log) และมีนัยสำคัญภายหลังจากการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเพียง 4 สัปดาห์ ทั้งนี้จากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาอื่นที่ได้อธิบายรายละเอียดของความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาหลังเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง จนกระทั่งมีผลตรวจการกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่าระดับที่สามารถตรวจวัดได้ต่ออุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ในขณะที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง นอกจากนี้การศึกษานี้ยังไม่สามารถสรุปประเด็นด้านความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP จากข้อมูลผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดเริ่มต้นได้ เนื่องจากผู้ป่วยร้อยละ 80 ไม่มีผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงซึ่งค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว น่าจะมีความสำคัญในการใช้วิเคราะห์เพื่ออธิบายโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิเมื่อผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มี

ประสิทธิภาพสูงทางการศึกษาของ Kaplan JE และคณะ⁽⁶⁰⁾ เพื่อใช้ในการพิจารณาประกอบกับผลตรวจระดับ CD4⁺ เริ่มต้น

สำหรับประเด็นด้านการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิของการศึกษานี้ พบว่า มีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการให้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงโดยสามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร และถูกพิจารณาหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิก่อนที่จะมีผลตรวจระดับ CD4⁺ มากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรนั้น กลับไม่พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Cheng C-Y⁽³⁷⁾, D'Egidio GE⁽⁷⁶⁾ และ Weverling และคณะ⁽⁷⁷⁾ นอกจากนี้ผลการศึกษาของ Kaplan JE และคณะ⁽⁶⁰⁾ ที่ได้ศึกษาปัจจัยทำนายความเสี่ยงในการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเมื่อควบคุมตัวแปรภาวะ เช่น ระดับ CD4⁺ การให้ยาด้านไวรัส และตัวแปรอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส พบว่า นอกจากระดับ CD4⁺ ที่ลดลงจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดต่าง ๆ แล้ว ผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดยังเป็นตัวแปรอิสระที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค PCP (independent risk factor) โดยมีค่าอัตราส่วนความเสี่ยงเพิ่มขึ้นตามปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด ดังนั้นผลการศึกษานี้ จึงอาจเป็นการยืนยันเกณฑ์การพิจารณาหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิโดยใช้เพียงผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดเป็นค่าบ่งชี้ในการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิได้อย่างปลอดภัย เมื่อผู้ป่วยสามารถกดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดได้ต่ำกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ระหว่างรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

ผลการศึกษานี้ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ป่วยที่หยุดการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิก่อนครบกำหนดเกณฑ์การหยุดใช้ยา (ผู้ป่วยที่มีผลตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร หรือผู้ป่วยที่มีผลตรวจระดับ CD4⁺ มากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรขึ้นไป) โดยมีสาเหตุเนื่องมาจากมีอัตราของผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิได้ร้อยละ 11.54 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sisay M และคณะ⁽⁷⁸⁾ ที่พบอัตราของผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการให้ยาป้องกันโรค PCP ร้อยละ 10.9 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในการศึกษานี้ มีบันทึกความร่วมมือในการให้ยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเป็นอย่างดี โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่มีผลตรวจติดตามปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร หลังเริ่มการรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระหว่าง 24.12 สัปดาห์ในขณะที่มีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ เท่ากับ 221.50 เซลล์ต่อไมโครลิตร โดยผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ เมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เท่ากับ 71.50 เซลล์ต่อไมโครลิตร อีกทั้งยังพบว่า ในภาพรวมของกลุ่มตัวอย่างการศึกษานี้ทั้งหมด ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิมีสัดส่วนของผู้ที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นเกณฑ์เป้าหมายในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยา

ต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ ในสัปดาห์ที่ 12 , 24 และ 48 ของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ ที่ยังคงพบผู้ป่วยที่เป็นโรค PCP ปฐมภูมิ ในกลุ่มที่หยุดการใช้ยาป้องกันโรค PCP ก่อนเกณฑ์ ในอัตรา 3.00 ต่อ 100 คน-ปี นอกจากนี้จากการทบทวนวรรณกรรมยังพบว่า อาจมีแนวทางการหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในลักษณะอื่นที่แตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่น ประเทศยูกันดา การศึกษา Campbell JD และคณะ⁽⁷⁹⁾ พบว่า การหยุดใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ทั่วไป คือ หลังจากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและมีระดับ CD4⁺ เพิ่มขึ้นมากกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรขึ้นไป แต่เมื่อหยุดการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์แล้ว ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมาลาเรียและท้องร่วงเพิ่มขึ้น ประเทศยูกันดาจึงมีการพิจารณาแนวทางการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิอย่างต่อเนื่องไปเรื่อย ๆ ตลอดทุกช่วงระดับ CD4⁺

ผลการศึกษาของวัตถุประสงครอง พบว่า อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ คิดเป็นร้อยละ 10.58 ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ โดยส่วนใหญ่เป็นอาการผิดปกติทางระบบผิวหนัง สอดคล้องกับการศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ ซึ่งพบอาการผิดปกติทางระบบผิวหนังจากการใช้ยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ ร้อยละ 13.70 และการศึกษาของ Roongpisuthipong W และคณะ⁽⁸⁰⁾ ที่ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยทำการรวบรวมรายงานการศึกษาเกี่ยวกับ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) ในช่วงระยะเวลา 20 ปีของประเทศไทย พบว่า ร้อยละ 22 ของผู้ใหญ่ที่เกิดเหตุการณ์ SJS หรือ TEN นั้นเกี่ยวข้องกับ การใช้ยา cotrimoxazole นอกจากนี้การศึกษาของ Cheng C-Y และคณะ⁽³⁷⁾ พบว่า มีผู้ป่วยร้อยละ 6.80 ที่ใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในด้านอื่น ๆ อีก เช่น มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำผิดปกติ เป็นต้น

ดังนั้นเมื่อพิจารณาข้อมูลผลการศึกษาและงานวิจัยอื่นที่ได้อบรมและได้กล่าวมาแล้วข้างต้น การให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีพร้อมกับการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง อาจจะสามารถพิจารณาปรับเกณฑ์ในการให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิใหม่ โดยอาจพิจารณาให้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิเฉพาะรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ กล่าวคือ มีผลตรวจของช่วงระดับ CD4⁺ ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เพื่อลดจำนวนเม็ดยาที่ต้องรับประทานลง ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีของผู้ป่วย รวมถึง เป็นการลดต้นทุนในการรักษาพยาบาลทั้งในด้านการลดค่าใช้จ่ายในการใช้ยา

ป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิและการป้องกันการเกิดต้นทุนในการรักษาพยาบาลทั้งทางตรงและทางอ้อม
ในกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิโดยไม่จำเป็น



บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัด และข้อเสนอแนะในการวิจัย

6.1 สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบ retrospective cohort study โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ณ โรงพยาบาลศิริราช โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มผู้ใหญ่อายุที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้รับและได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ เมื่อผู้ป่วยเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ และมีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ โดยโครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาการวิจัยในคนคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ผ่านเกณฑ์การคัดกรองคุณสมบัติเบื้องต้นโดยแพทย์ผู้วิจัยร่วมและให้ความยินยอมแก่ผู้วิจัยให้สามารถเก็บข้อมูลวิจัยจากบันทึกประวัติในการรักษาของผู้ป่วยได้โดยลงนามไว้เป็นลายลักษณ์อักษร มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและออกจากการวิจัยจำนวน 217 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุ 39 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 63.1 โดยมีค่ามัธยฐานของระดับ CD4⁺ เมื่อเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง เท่ากับ 83 เซลล์ต่อไมโครลิตร และมีระยะเวลาติดตามรวมทั้งสิ้น 197.35 คน-ปี แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ซึ่งมีระยะเวลาติดตามผู้ป่วย เท่ากับ 96 คน-ปี และ 101.35 คน-ปี ตามลำดับ

ผลการศึกษา พบว่า มีผู้ป่วยเป็นโรค PCP ปฐมภูมิจำนวน 1 เหตุการณ์ในอัตราการเกิดอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิโดยรวม เท่ากับ 0.51 ต่อ 100 คน-ปี (overall survival ร้อยละ 99.5) และมีอัตราการเกิดอุบัติการณ์โรค PCP ปฐมภูมิในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ เท่ากับ 0.99 ต่อ 100 คน-ปี (overall survival ร้อยละ 99.1) โดยที่ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน PCP ปฐมภูมิ (overall survival ร้อยละ 100) ทั้งนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิตามเกณฑ์ โดยวิเคราะห์หาโอกาสการปลอดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มด้วยสถิติ Log-rank test พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.337) และเมื่อทำการวิเคราะห์โดยการควบคุมอิทธิพลของตัวแปร โดยการทดสอบแบบแบ่งชั้นภูมิตามระดับ CD4⁺ เมื่อผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (adjusted by CD4⁺ levels) ก็ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.133)

สำหรับข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกัน PCP ปรูมภูมิจำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.58 ของกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน PCP ปรูมภูมิจำนวน 11 ราย โดยพบผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงทางผิวหนังเป็นส่วนใหญ่ จำนวน 9 ราย มีผลตรวจค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นผิดปกติ จำนวน 1 ราย และมีภาวะความดันโลหิตต่ำร่วมกับอาการหายใจลำบาก จำนวน 1 ราย

การศึกษานี้พบการเกิดอุบัติการณ์โรค PCP ปรูมภูมิจนในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ในอัตราที่ต่ำมาก ซึ่งอาจชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงต่ออุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปรูมภูมิจน เนื่องจากผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่จะได้รับหรือไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ปรูมภูมิตามเกณฑ์นั้นไม่มีความสัมพันธ์กับโอกาสการปลอดโรค PCP ปรูมภูมิอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหากผู้ป่วยสามารถเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงได้ทันทีเมื่อได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี อย่างไรก็ตาม ยังคงพบผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปรูมภูมิและเกิดเหตุการณ์โรค PCP ปรูมภูมิอยู่ จำนวน 1 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีระดับ $CD4^+$ ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรในขณะที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ อาจจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้เสนอปรับเป็นเกณฑ์ใหม่ในการให้ยาป้องกันโรค PCP ปรูมภูมิ โดยพิจารณาให้ยาป้องกันโรค PCP ปรูมภูมิเฉพาะผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่มีผลตรวจระดับ $CD4^+$ ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรที่สามารถเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงได้อย่างรวดเร็วและให้ความร่วมมือในการรับประทานยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอหลังได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี

6.2 ข้อจำกัดในการวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6.2.1 การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์จากการรวบรวมข้อมูลบันทึกประวัติการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีจากสถานพยาบาลเพียงแห่งเดียวซึ่งอาจมีความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความแตกต่างของสถานพยาบาลแต่ละแห่ง

6.2.2 การศึกษานี้ไม่ใช่การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมหรือการติดตามแบบไปข้างหน้า แต่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากบันทึกประวัติในการรักษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาและติดตามการนัดพบแพทย์อย่างสม่ำเสมอ รวมถึงให้ความยินยอมแก่ผู้วิจัยในการเก็บข้อมูลจากบันทึกประวัติการรักษาได้ จึงไม่สามารถทราบจำนวนอุบัติการณ์การเป็นโรค PCP ปรูมภูมิในกลุ่มผู้ป่วยที่ย้ายสถานพยาบาล เสียชีวิต หรือไม่สามรถติดตามผู้ป่วยได้ในกรณีอื่น ๆ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการแปลผลและนำข้อมูลการศึกษาไปประยุกต์ใช้อย่างเหมาะสม

6.2.3 เนื่องจากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงไม่สามารถวัดข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยาได้ในเชิงปริมาณ ผู้วิจัยใช้ข้อมูลที่แพทย์ผู้ทำการรักษาบันทึกในแฟ้มประวัติผู้ป่วยว่า “ผู้ป่วยใช้ยาครบ” หรือ “ผู้ป่วยมีการใช้ยาสม่ำเสมอ” มาจัดกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี หรือ การมีบันทึก “ใช้ยาไม่สม่ำเสมอ” มาจัดกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่มีความไม่ร่วมมือในการใช้ยา และเนื่องจากเป็นข้อมูลบันทึกประเมินการใช้ยาโดยรวมของผู้ติดเชื้อเอชไอวีระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง จึงไม่สามารถแยกวิเคราะห์ความร่วมมือในการใช้ยาในแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยได้รับในกรณีที่ผู้ป่วยมีการใช้ยารักษาอื่น ๆ ร่วม เช่น ยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ เป็นต้น

6.2.4 เนื่องจากผลการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในอัตราที่ต่ำมาก ความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิระหว่างกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับและไม่ได้รับยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ อาจพบผลการวิเคราะห์ทางสถิติที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้เมื่อมีกลุ่มตัวอย่างในปริมาณที่มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงอันตรายภาคขั้นของผู้ป่วยที่มีผลตรวจระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งอาจยังพบความเสี่ยงในการเกิดโรค PCP ปฐมภูมิ

6.3 ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยในอนาคต

6.3.1 ควรทำการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อควบคุมปัจจัยทางด้านความเอนเอียงหรือการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในรูปแบบการศึกษาอื่น ๆ เพื่อให้สามารถบันทึกข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลในการรักษาได้อย่างแม่นยำ เช่น ประวัติด้านโรคร่วมอื่นๆ การวัดความร่วมมือในการใช้ยาในเชิงปริมาณ การติดตามเหตุการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิที่มีประสิทธิภาพ เช่น การติดตามโอกาสปลอดโรคและอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิในกลุ่มตัวอย่างได้ทุกราย

6.3.2 อาจทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค PCP ปฐมภูมิโดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4⁺ ต่ำกว่า 50 เซลล์ต่อไมโครลิตรเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงเพื่อเพิ่มความแม่นยำและอำนาจในการทำนายทางสถิติ



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก.
แบบเก็บข้อมูลการวิจัย

วันที่เริ่ม ARV.....

ข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่ม HAART

หมายเลขตัวอย่างการวิจัย.....

เพศ.. ชาย(1).. หญิง(2) อายุ (ณ วันที่เริ่ม HAART)..... น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซ็นติเมตร

เชื้อชาติ..... สถานภาพสมรส.. โสด(1).. คู่(2).. หย่าร้าง(3).. ม้าย(4) วันที่ 1st D_x B24.....

Risks... MSM(1).. IVDU(2).. heterosexual(3).. Hx of blood transfusion(4).. ไม่ระบุ(5)

WHO staging... (1).. (2).. (3).. (4).. ประวัติ OIs... ไม่เคย(0).. เคย(1).. ระบุ.....

Hx of related symptoms... ไม่มี(0).. มี(1).. ระบุ.....

Underlying... ไม่มี(0).. มี(1).. ระบุ.....

ประวัติการใช้ยาในโรคร่วม... ไม่มี(0).. มี(1).. ระบุ.....

ประวัติการตี้มแอลกอฮอล์... ไม่เคยตี้ม(0).. เคยตี้ม(1).. ตี้มแอลกอฮอล์(2)

ประวัติการสูบบุหรี่... ไม่เคย(0).. เคย(1).. สูบบุหรี่(2)

ข้อมูลการเริ่ม HAART

วันที่เริ่ม HAART..... สูตร HAART เริ่มต้น.....

CD4⁺cells/uL CD4⁺% VL..... copies/mL

การเริ่มยาป้องกัน PCP ไม่ได้รับ(0).. เริ่มก่อน HAART(1).. เริ่มพร้อม HAART(2).. เริ่มหลัง HAART(3)

วันที่เริ่มยาป้องกัน PCP..... สูตรยาป้องกัน PCP เริ่มต้น.....

CD4⁺cells/uL CD4⁺% VL..... copies/mL

เหตุผลที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาป้องกัน PCP ที่ระบุในบันทึกการตรวจ... ไม่มี(0).. มี(1).. ระบุ.....

ภาคผนวก ก.
แบบเก็บข้อมูลการวิจัย

ข้อมูลภายหลังการรักษาด้วย HAART

ผลการตรวจ CD4⁺ และ viral load (ถ้าไม่ปรากฏผลการตรวจให้ใส่เครื่องหมาย ‘ - ’)

Lab.	ลำดับ follow-up visit / วันที่				
	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
CD4 ⁺					
VL					

ระดับ CD4⁺ เมื่อหยุดยาป้องกัน PCP... ไม่มีผลตรวจ(0).. <200(1).. ≥200(2) *หน่วยcells/uL

ระดับ CD4⁺ เมื่อหยุดยาป้องกัน PCP CD4⁺cells/uL CD4⁺%

ปริมาณ VL เมื่อหยุดยาป้องกัน PCP copies/mL non-suppressor(0).. suppressor(1)

เหตุผลในการหยุดยาป้องกันโรค PCP ก่อนเกณฑ์กำหนด... ไม่ระบุ(0).. ADR(1)... ระบุ..... อื่นๆ(2).....

ข้อมูลแบบแผน HAART..... คง HAART สูตรเดิม(0).. มีการเปลี่ยนสูตร HAART(1)...

ข้อมูลการเปลี่ยนแบบแผน HAART

(*copies/mL)

ชนิด ARV ที่เปลี่ยน/ วันที่เปลี่ยน ARV	ระยะเวลาที่กีด VL<50*ได้ก่อน เปลี่ยน ARV	เหตุผลการเปลี่ยน ARV			Lab. ก่อนเปลี่ยน ARV		
		ADR	Failure	อื่นๆ	CD4 ⁺	VL	อื่น ๆ

มีข้อมูลความไม่ร่วมมือในการใช้ยา... ไม่มี(0).. มี(1)...

F/U ครบ 48 สัปดาห์... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)...

ภาคผนวก ก.
แบบเก็บข้อมูลการวิจัย

Loss of F/U... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)... ระบุวันที่ last F/U.....

Refer... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)... ระบุวันที่ last F/U.....

Death... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)... ระบุวันที่เสียชีวิต.....และสาเหตุ.....

ข้อมูลการเกิดโรค PCP

เป็นโรค PCP... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)... ระบุวันที่วินิจฉัย..... (2).. มี co-infection... ระบุ.....

ชนิดในการวินิจฉัยโรค PCP... presumptive(1).. definitive(2)..... ระบุ Lab. Confirm Dx.....

ระดับ CD4⁺ เมื่อเป็นโรค PCP CD4⁺cells/uL CD4⁺%

ปริมาณ VL เมื่อเป็นโรค PCP copies/mL

เป็นโรค PCP ในระหว่างการใช้อยาป้องกันโรค PCP ปฐมภูมิ... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)...

ข้อมูลการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

เกิดโรค OIs... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)... ระบุชื่อโรคและวันที่วินิจฉัย.....

ระดับ CD4⁺ เมื่อเป็นโรค OIs CD4⁺cells/uL CD4⁺%

ปริมาณ VL เมื่อเป็นโรค OIs copies/mL

ได้รับยาป้องกัน OIs อื่น ๆ นอกจากยาป้องกันโรค PCP... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)... ระบุ.....

เป็นโรค OIs ในระหว่างการใช้อยาป้องกันโรค OIs ตามเกณฑ์... ไม่ใช่(0).. ใช่(1)...

ผลไม่พึงประสงค์จากการใช้อยาป้องกันโรค PCP

ไม่มีบันทึก(0).. มีบันทึกเกิด ADR จากยาป้องกันโรค PCP(1)... วันที่ประเมน/วินิจฉัย ADR.....

ชื่อยาและขนาดยาป้องกัน PCP ที่ใช้.....

คำวินิจฉัย/การประเมินความผิดปกติ (ระบุอาการ และ Lab. ถ้ามี).....

ภาคผนวก ข.

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย/อาสาสมัคร

เอกสารหมายเลข 3ก

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย/อาสาสมัคร
(Participant Information Sheet)

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการวิจัยหรือผู้แทนให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจดี ท่านอาจจะขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อนสนิท แพทย์ประจำตัวของท่าน หรือแพทย์ท่านอื่น เพื่อช่วยในการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ผลกระทบของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสต่ออุบัติการณ์โรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวี

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย ภก.พิรุณ คำลี

สถานที่วิจัย หน่วยตรวจโรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลศิริราช

สถานที่ทำงานและหมายเลขโทรศัพท์ของหัวหน้าโครงการวิจัยที่ติดต่อได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ

งานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช 2 ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย

กรุงเทพมหานคร โทร. 02-4198575 (ที่ทำงาน) และ 085-1882560 (มือถือ)

ผู้ร่วมวิจัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงส์

แพทย์ผู้ร่วมวิจัย อาจารย์ นายแพทย์พิรพงษ์ วีรารักษ์

ผู้สนับสนุนทุนวิจัย ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิตจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การมีส่วนได้ส่วนเสียกับแหล่งทุน ไม่มี มี ระบุ.....

ระยะเวลาในการวิจัย 1 ปี 9 เดือน (ระยะเวลาในการเชิญผู้เข้าร่วมวิจัยและเก็บข้อมูล 6 เดือน)

ที่มาของโครงการวิจัย โรคปอดอักเสบนิวโมซิสติส (หรือโรคซีพี) เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้ทั่วไปในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ (CD4+) ต่ำ ปัจจุบัน พบว่า แนวโน้มจากการเจ็บป่วยด้วยโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสได้ลดลงอาจด้วยหลายสาเหตุปัจจัย อนึ่งยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงซึ่งเป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีนั้นมีส่วนสำคัญในการลดโอกาสเกิดโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสลง นอกจากนี้การใช้ยาป้องกันโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มการรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง ยังมีการศึกษาวิจัยที่ยังไม่กระจ่างชัด ในด้านการลดโอกาสเกิดโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสระหว่างผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาและไม่สามารถใช้ยาป้องกันโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิได้ตามเกณฑ์ อีกทั้งยังขาดข้อมูลการศึกษาและติดตามปริมาณการเป็นโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิในประเทศไทย ซึ่งนับว่าเป็นโรคที่มีความสำคัญและควรเฝ้าระวังในกระบวนการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ที่ต่ำเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงแรก

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

- เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสหลังจากผู้ป่วยได้รับยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์

ภาคผนวก ข.

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย/อาสาสมัคร

- ศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาป้องกันโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสสปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ได้รับต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงและยาป้องกันโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสสปฐมภูมิ

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยนี้เนื่องจาก ท่านมีประวัติความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้และได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างต่อเนื่อง

จะมีผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครนี้ทั้งสิ้นประมาณ 200 คน

หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยแล้ว จะมีขั้นตอนการวิจัยดังต่อไปนี้คือ

- แจ้งต่อแพทย์ผู้ทำการรักษาท่านในการให้ความยินยอมแก่ผู้วิจัยเข้าดูบันทึกประวัติการรักษา ท่านจะได้รับคำชี้แจงโครงการวิจัยพร้อมเอกสารชี้แจงโครงการวิจัยโดยหัวหน้าโครงการวิจัยโดยละเอียด และลงลายมือชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
- หัวหน้าโครงการวิจัยจะทำการเก็บบันทึกข้อมูลทางการรักษาของท่าน จากบันทึกประวัติการรักษาในอดีตในช่วงระยะ 48 สัปดาห์แรกเมื่อท่านเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยผู้วิจัยจะไม่บันทึก คัดลอก นำเสนอข้อมูลใด ๆ ที่จะนำไปสู่การจำแนกหรือยืนยันตัวบุคคลได้ กล่าวคือจะปกปิดข้อมูลส่วนตัวของท่านเป็นความลับ ไม่มีการบันทึก ชื่อ นามสกุล รหัสโรงพยาบาล เบอร์โทรศัพท์ หรือข้อมูลส่วนบุคคลอื่น ๆ ที่จะทำให้สามารถระบุถึงตัวท่านได้
- การวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลการวิจัย ข้อมูลที่ได้จะไม่เป็นในลักษณะข้อมูลส่วนบุคคล กล่าวคือ จะนำข้อมูลของแต่ละบุคคลที่ได้มารวมกันและเสนอเป็นข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างในภาพรวม

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นเมื่อเข้าร่วมการวิจัย ท่านอาจเสียเวลาในการรับการชี้แจงให้เข้าร่วมโครงการวิจัยเพียงเล็กน้อย ประมาณ 3 – 5 นาที ท่านมีสิทธิปฏิเสธในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้และไม่กระทบต่อการได้รับการรักษาพยาบาล หรือผลประโยชน์ที่ท่านพึงจะได้แต่อย่างใด

หากท่านไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านก็จะได้รับการตรวจเพื่อการวินิจฉัยและรักษาโรคของท่านตามวิธีการที่เป็นมาตรฐานคือ เป็นไปตามการรักษาแนวทางของแพทย์ตามมาตรฐานของโรงพยาบาล

หากมีข้อสงสัยที่จะสอบถามเกี่ยวข้องกับกรวิจัย หรือหากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัย ท่านสามารถติดต่อ ภก.พิรุณ คำสี โทร 085-1882560

ท่านจะได้รับการช่วยเหลือหรือดูแลรักษาการบาดเจ็บ/เจ็บป่วยอันเนื่องมาจากการวิจัยตามมาตรฐานทางการแพทย์ โดยผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาคือ การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในรูปแบบการเก็บข้อมูลจากแฟ้มบันทึกประวัติการรักษาของผู้ป่วยย้อนหลัง ไม่มีการทดลองทางคลินิก ทำหัตถการ การติดต่อหรือสัมภาษณ์ผู้เข้าร่วมวิจัย เป็นการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่ำ จึงอาจไม่มีผลกระทบต่อสุขภาพหรือความเสี่ยงในการบาดเจ็บที่เพิ่มขึ้นต่อตัวผู้เข้าร่วมวิจัย

ประโยชน์ที่คิดว่าจะได้รับจากการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่ผลการวิจัยที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวมในอนาคต โดยจะนำข้อมูลที่ได้นำประยุกต์ใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่

ภาคผนวก ข.

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย/อาสาสมัคร

ในการพิจารณาให้ยาป้องกันโรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิในช่วงที่ระบบภูมิคุ้มกันกำลังฟื้นตัวหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง

ค่าตอบแทนที่ผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครจะได้รับ ไม่มี

ค่าใช้จ่ายที่ผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครจะต้องรับผิดชอบเอง ไม่มี

หากมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ทราบโดยรวดเร็วและไม่ปิดบัง

ข้อมูลส่วนตัวของผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร จะถูกเก็บรักษาไว้เป็นความลับและจะไม่เปิดเผยต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล แต่จะรายงานผลการวิจัยเป็นข้อมูลส่วนรวมกรณีเป็นการวิจัยทางคลินิกผลการวิจัยในภาพรวมนี้อาจดูได้จากเว็บไซต์ (<http://www.ClinicalTrials.gov>/ <http://www.ClinicalTrials.in.th>) ข้อมูลของผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครเป็นรายบุคคลอาจมีคณะบุคคลบางกลุ่มเข้ามาตรวจสอบได้ เช่น ผู้ให้ทุนวิจัย ผู้กำกับดูแลการวิจัย สถาบันหรือองค์กรของรัฐที่มีหน้าที่ตรวจสอบ รวมถึงคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน เป็นต้น โดยไม่ละเมิดสิทธิของผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายอนุญาตไว้

ผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครมีสิทธิ์ถอนตัวออกจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่ต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า และการไม่เข้าร่วมการวิจัยหรือถอนตัวออกจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อค่าบริการและการรักษาที่สมควรจะได้รับตามมาตรฐานแต่ประการใด

ผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครอาจหาความรู้ความเข้าใจเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยของ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลได้จากเว็บไซต์ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน <http://www.si.mahidol.ac.th/sirb> ทั้งนี้ หากท่านได้รับการปฏิบัติที่ไม่ตรงตามที่ได้ระบุไว้ ท่านสามารถร้องเรียนไปยังประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนได้ที่เว็บไซต์ดังกล่าว หรือที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน อาคารเฉลิมพระเกียรติ ๘๐ พรรษา ๕ ธันวาคม ๒๕๕๐ ชั้น 2 โทร. 0 2419 2667-72, 06 3903 4255 โทรสาร 0 2411 0162

ลงชื่อ.....ผู้ให้ข้อมูลและขอความยินยอม/หัวหน้าโครงการวิจัย

(.....)

วันที่.....

ภาคผนวก ค.

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เอกสารหมายเลข 3ข

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

(Consent Form)

วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า..... อายุ..... ปี
 อาศัยอยู่บ้านเลขที่..... ถนน..... แขวง/ตำบล..... เขต/
 อำเภอ..... จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์..... โทรศัพท์.....

ขอแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เรื่อง ผลกระทบของการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสต่อ
 อุบัติการณ์โรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสสปฐมภูมิในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวี

โดยข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดเกี่ยวกับที่มาและจุดมุ่งหมายในการทำวิจัย รายละเอียดขั้นตอนต่างๆ
 ที่จะต้องปฏิบัติหรือได้รับการปฏิบัติ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับของการวิจัย และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจาก
 การเข้าร่วมการวิจัย รวมทั้งแนวทางป้องกันและแก้ไขหากเกิดอันตรายขึ้น ค่าใช้จ่ายที่ข้าพเจ้าจะต้องรับผิดชอบ
 จ่ายเอง โดยได้อ่านข้อความที่มีรายละเอียดอยู่ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยโดยตลอด อีกทั้งยังได้รับ
 คำอธิบายและตอบข้อสงสัยจากหัวหน้าโครงการวิจัยเป็นที่เรียบร้อยแล้ว

ข้าพเจ้าจึงสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

หากข้าพเจ้ามีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัย หรือหากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการ
 วิจัยขึ้นกับข้าพเจ้า ข้าพเจ้าจะสามารถติดต่อกับ เกสัชกรพิรุณ คำสี งานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม
 โรงพยาบาลศิริราช 2 ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร โทร. 02-4198575 (ที่ทำงาน)
 และ 085-1882560 (มือถือ)

หากข้าพเจ้าได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย ต้องการปรึกษาปัญหา
 ข้อกังวล มีคำถามหรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวิจัย ข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับประธานคณะกรรมการ
 จริยธรรมการวิจัยในคนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน อาคารเฉลิมพระเกียรติ ๘๐ พรรษา
 ๕ ธันวาคม ๒๕๕๐ ชั้น 2 โทร.0 2419 2667-72 โทรสาร 0 2411 0162

ข้าพเจ้าได้ทราบถึงสิทธิที่ข้าพเจ้าจะได้รับข้อมูลเพิ่มเติมทั้งทางด้านประโยชน์และโทษจากการเข้าร่วมการ
 วิจัย และสามารถถอนตัวหรืองดเข้าร่วมการวิจัยได้ทุกเมื่อโดยไม่ต้องแจ้งล่วงหน้าหรือระบุเหตุผล โดยจะไม่มี
 ผลกระทบต่อการบริการและการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไปในอนาคต และยินยอมให้ผู้วิจัยใช้ข้อมูล
 ส่วนตัวของข้าพเจ้าที่ได้รับจากการวิจัย แต่จะไม่เผยแพร่ต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล โดยจะนำเสนอเป็นข้อมูล
 โดยรวมจากการวิจัยเท่านั้น

ภาคผนวก ค.

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้าได้เข้าใจข้อความในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย และหนังสือแสดงเจตนายินยอมนี้โดยตลอดแล้ว จึงลงลายมือชื่อไว้

ลงชื่อ..... ผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครหรือผู้แทนโดยชอบธรรม/วันที่.....
(.....)

ลงชื่อ..... ผู้ให้ข้อมูลและขอความยินยอม/หัวหน้าโครงการวิจัย/วันที่.....
(.....)

ในกรณีผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร อ่านหนังสือไม่ออก มีพยานซึ่งไม่มีส่วนได้เสียอยู่ด้วยตลอดระยะเวลาที่มีการให้ข้อมูลและผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครหรือผู้แทนโดยชอบธรรมให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย พยานขอยืนยันว่าข้อมูลในหนังสือแสดงเจตนายินยอมหรือข้อมูลที่ได้รับและเอกสารอื่นได้รับการอธิบายอย่างถูกต้อง และผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครหรือผู้แทนโดยชอบธรรมแสดงว่าเข้าใจรายละเอียดต่างๆ พร้อมทั้งให้ความยินยอมโดยสมัครใจ จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นพยาน

ลงชื่อ..... พยาน/วันที่.....
(.....)

ภาคผนวก ง.
เอกสารรับรองจริยธรรมโครงการวิจัย

2 WANGLANG Rd. BANGKOKNOI
BANGKOK 10700

Tel. +66 2419 2667-72
Fax. +66 2411 0162



Siriraj Institutional Review Board
Certificate of Approval

COA no. SI 500/2019

Protocol Title(English) : Impact of antiretroviral therapy on the incidence of primary pneumocystis pneumonia in HIV-infected adults

Protocol Title(Thai) : ผลกระทบของการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสต่อการอุบัติการณ์โรคปอดอักเสบนิวโมซิสติสปฐมภูมิในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวี

SIRB Protocol No. : 080/2562(EC2)

Principal Investigator/Affiliation : Piroon Khamlee R.Ph./Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn university

Research site : Faculty of Medicine Siriraj Hospital

Duration of research : 1 year 9 months

Approval date : July 18, 2019

Expired date : July 17, 2020

This is to certify that Siriraj Institutional Review Board is in full compliance with international guidelines for human research protection such as the Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)


 (Prof. Chalrat Shayakul, M.D.)
 Chairperson

26 JUL 2019
date


 (Prof. Dr. Prasit Watanapa, M.D., Ph.D.)
 Dean of Faculty of Medicine Siriraj Hospital

30 JUL 2019
date

Approval includes :

1. SIRB submission form, date July 3, 2019
2. Proposal
3. Participant information sheet, date July 3, 2019
4. Informed consent form, date July 17, 2019
5. Case record form
6. Curriculum vitae

Page 1 / 2

หน้าฉบับที่โรงพยาบาลศิริราช 2341/3,000 เลขที่/ค.ศ. 57/M/2667/Mat.10023252/3060

ภาคผนวก จ.

การจัดระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวีตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก

Annex 1. WHO clinical staging of HIV disease in adults, adolescents and children

Source: Adapted from *WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children*. Geneva, World Health Organization, 2007 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf).

Adults and adolescents ^a	Children
Clinical stage 1	
Asymptomatic	Asymptomatic
Persistent generalized lymphadenopathy	Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical stage 2	
Moderate unexplained weight loss (<10% of presumed or measured body weight)	Unexplained persistent hepatosplenomegaly
Recurrent respiratory tract infections (sinusitis, tonsillitis, otitis media, pharyngitis)	Recurrent or chronic upper respiratory tract infections (otitis media, otorrhoea, sinusitis, tonsillitis)
Herpes zoster	Herpes zoster
Angular cheilitis	Lineal gingival erythema
Recurrent oral ulceration	Recurrent oral ulceration
Papular pruritic eruption	Papular pruritic eruption
Fungal nail infections	Fungal nail infections
Seborrhoeic dermatitis	Extensive wart virus infection
	Extensive molluscum contagiosum
	Unexplained persistent parotid enlargement
Clinical stage 3	
Unexplained severe weight loss (>10% of presumed or measured body weight)	Unexplained moderate malnutrition ^b not adequately responding to standard therapy
Unexplained chronic diarrhoea for longer than 1 month	Unexplained persistent diarrhoea (14 days or more)
Unexplained persistent fever (intermittent or constant for longer than 1 month)	Unexplained persistent fever (above 37.5°C, intermittent or constant, for longer than one 1 month)
Persistent oral candidiasis	Persistent oral candidiasis (after first 6 weeks of life)
Oral hairy leukoplakia	Oral hairy leukoplakia
Pulmonary tuberculosis	Lymph node tuberculosis
Severe bacterial infections (such as pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, bacteraemia)	Pulmonary tuberculosis
Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis or periodontitis	Severe recurrent bacterial pneumonia
Unexplained anaemia (<8 g/dl), neutropaenia (<0.5 x 10 ⁹ /l) and/or chronic thrombocytopaenia (<50 x 10 ⁹ /l)	Acute necrotizing ulcerative gingivitis or periodontitis
	Unexplained anaemia (<8 g/dl), neutropaenia (<0.5 x 10 ⁹ /l) or chronic thrombocytopaenia (<50 x 10 ⁹ /l)

ภาคผนวก จ.

การจัดระยะของโรคติดเชื้อเอชไอวีตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก

Adults and adolescents ^a	Children
Clinical stage 3	
	Symptomatic lymphoid interstitial pneumonitis Chronic HIV-associated lung disease, including bronchiectasis
Clinical stage 4^c	
HIV wasting syndrome	Unexplained severe wasting, stunting or severe malnutrition ^d not responding to standard therapy
<i>Pneumocystis (jirovecii) pneumonia</i>	<i>Pneumocystis (jirovecii) pneumonia</i>
Recurrent severe bacterial pneumonia	Recurrent severe bacterial infections (such as empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, but excluding pneumonia)
Chronic herpes simplex infection (orolabial, genital or anorectal of more than 1 month's duration or visceral at any site)	Chronic herpes simplex infection (orolabial or cutaneous of more than 1 month's duration or visceral at any site)
Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)	Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)
Extrapulmonary tuberculosis	Extrapulmonary tuberculosis
Kaposi sarcoma	Kaposi sarcoma
Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs)	Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs with onset at age more than 1 month)
Central nervous system toxoplasmosis	Central nervous system toxoplasmosis (after the neonatal period)
HIV encephalopathy	HIV encephalopathy
Extrapulmonary cryptococcosis, including meningitis	Extrapulmonary cryptococcosis, including meningitis
Disseminated nontuberculous mycobacterial infection	Disseminated nontuberculous mycobacterial infection
Progressive multifocal leukoencephalopathy	Progressive multifocal leukoencephalopathy
Chronic cryptosporidiosis	Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea)
Chronic isosporiasis	Chronic isosporiasis
Disseminated mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis)	Disseminated endemic mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis)
Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin)	Cerebral or B-cell non-Hodgkin lymphoma
Symptomatic HIV-associated nephropathy or cardiomyopathy	HIV-associated nephropathy or cardiomyopathy
Recurrent septicaemia (including nontyphoidal <i>Salmonella</i>)	
Invasive cervical carcinoma	
Atypical disseminated leishmaniasis	

^a In the development of this table, adolescents were defined as 15 years or older. For those aged less than 15 years, the clinical staging for children should be used.

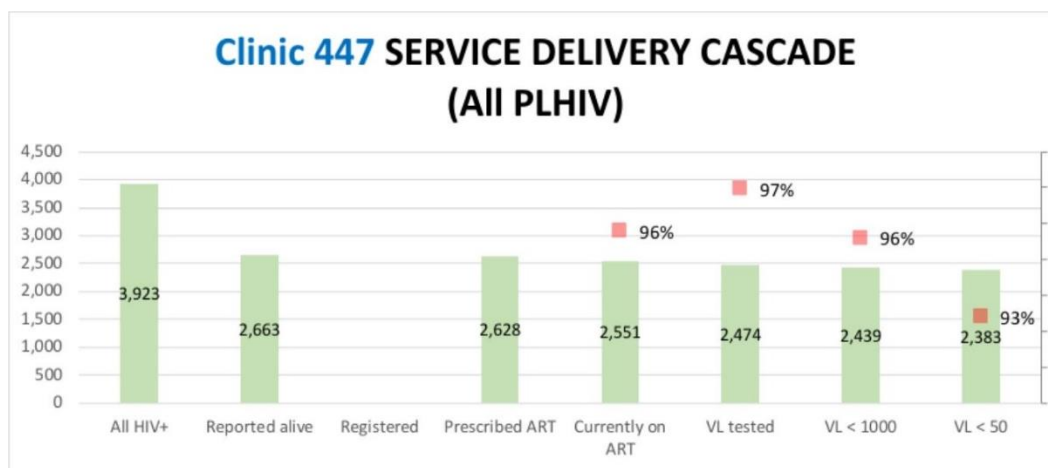
^b For children younger than 5 years, moderate malnutrition is defined as weight-for-height <-2 z-score or mid-upper arm circumference ≥ 115 mm to <125 mm.

^c Some additional specific conditions can be included in regional classifications, such as penicilliosis in Asia, HIV-associated rectovaginal fistula in southern Africa and reactivation of trypanosomiasis in Latin America.

^d For children younger than 5 years of age, severe wasting is defined as weight-for-height <-3 z-score; stunting is defined as length-for-age/height-for-age <-2 z-score; and severe acute malnutrition is either weight for height <-3 z-score or mid-upper arm circumference <115 mm or the presence of oedema.

ภาคผนวก ฉ.

Service delivery cascade คลินิก 447 โรงพยาบาลศิริราช



Service delivery cascade (All PLHIV) of Clinic 447, reporting from clinic database, Oct 2018 – Jun 2019



บรรณานุกรม

1. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS*. 2012;26(10):1205-13.
2. Okoye AA, Picker LJ. CD 4⁺ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunological reviews*. 2013;254(1):54-64.
3. Jerene D, Lindtjørn B. Disease progression among untreated HIV-infected patients in South Ethiopia: implications for patient care. *Journal of the International AIDS Society*. 2005;7(3):66.
4. Mosepele M, Hemphill LC, Palai T, Nkele I, Bennett K, Lockman S, et al. Cardiovascular disease risk prediction by the American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) risk score among HIV-infected patients in sub-Saharan Africa. *PloS one*. 2017;12(2):e0172897.
5. Pineda J, Alcamí J, Blanco J-R, Blanco J, Boix V, Casado J, et al. Hot Immunological Topics in HIV Infection. *Journal of AIDS & Clinical Research*. 2011;2(118):1-8.
6. UNAIDS. Country factsheets THAILAND 2018 [Internet]: UNAIDS; 2020 [cited 2020 November 19]. Available from: <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/thailand>.
7. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, et al. Opportunistic infections as causes of death in HIV-infected patients in the HAART era in France. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(6-7):482-7.
8. Maartens G. Opportunistic infections associated with HIV infection in Africa. *Oral diseases*. 2002;8 Suppl 2:76-9.
9. Aungkulanon S, McCarron M, Lertiendumrong J, Olsen SJ, Bundhamcharoen K. Infectious disease mortality rates, Thailand, 1958–2009. *Emerging Infectious Diseases*. 2012;18(11):1794.
10. Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium*

avium complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. *The Brazilian journal of infectious diseases*. 2014;18(2):196-210.

11. Perbost I, Malafrente B, Pradier C, Santo L, Dunais B, Counillon E, et al. In the era of highly active antiretroviral therapy, why are HIV-infected patients still admitted to hospital for an inaugural opportunistic infection? *HIV Medicine*. 2005;6(4):232-9.
12. Aldous JL, Haubrich RH. Defining treatment failure in resource-rich settings. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2009;4(6):459-66.
13. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1 . Multicenter AIDS Cohort Study Group. *The New England journal of medicine*. 1990;322(3):161-5.
14. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(10):1713-20.
15. Kyeyune R, den Boon S, Cattamanchi A, Davis JL, Worodria W, Yoo SD, et al. Causes of early mortality in HIV-infected TB suspects in an East African referral hospital. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2010;55(4):446-50.
16. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Variable Impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination Antiretroviral Therapy: Not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(8):1138-51.
17. de Armas Rodriguez Y, Wissmann G, Muller AL, Pederiva MA, Brum MC, Brackmann RL, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in developing countries. *Parasite (Paris, France)*. 2011;18(3):219-28.
18. Boonsarngsuk V, Sirilak S, Kiatboonsri S. Acute respiratory failure due to *Pneumocystis pneumonia*: outcome and prognostic factors. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2009;13(1):59-66.
19. Anekthananon T, Ratanasuwan W, Techasathit W, Rongrungruang Y, Suwanagool S. HIV infection/acquired immunodeficiency syndrome at Siriraj Hospital, 2002: time for secondary prevention. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2004;87(2):173-9.
20. Knauer A, Das AK, Tansuphasawadikul S, Supanaranond W, Pitisuttithum P,

- Wernsdorfer WH. Clinical features, aetiology and short-term outcome of interstitial pneumonitis in HIV/AIDS patients at Bamrasnaradura Hospital, Nonthaburi, Thailand. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2005;117 Suppl 4:49-55.
21. Jaijakul S, Saksirisampant W, Prownebon J, Yenthakam S, Mungthin M, Leelayoova S, et al. *Pneumocystis jirovecii* in HIV/AIDS patients: detection by FTA filter paper together with PCR in noninvasive induced sputum specimens. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2005;88 Suppl 4:S294-9.
22. Ongwandee S, Kiertiburanakul S, Avihingsanon A, Sukkul A, Lolekha R. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2017 [Internet]. The Agricultural Co-operative Federation of Thailand: Bureau of AIDS, TB and STIs; 2017 [cited 2020 November 20]. Available from: http://www.thaiaidssociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=79&Itemid=86.
23. Lim P-L, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N, et al. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: results from the Treat Asia HIV observational database. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15(1):1.
24. Lin X, Garg S, Mattson CL, Luo Q, Skarbinski J. Prescription of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. 2016;15(6):455-8.
25. Chiampas TD, Kim H, Badowski M. Evaluation of the occurrence and type of antiretroviral and opportunistic infection medication errors within the inpatient setting. *Pharm Pract (Granada)*. 2015;13(1):512-.
26. Huang L, Beard CB, Creasman J, Levy D, Duchin JS, Lee S, et al. Sulfa or Sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* Dihydropteroate Synthase gene. *The Journal of Infectious Diseases*. 2000;182(4):1192-8.
27. Zhou J, Paton NI, Ditangco R. AIDS-defining illness diagnosed within 90 days after starting highly active antiretroviral therapy among patients from the TREAT Asia HIV Observational Database. *International journal of STD & AIDS*. 2007;18(7):446-52.
28. Manosuthi W, Chaovavanich A, Tansuphaswadikul S, Prasithsirikul W, Inthong Y, Chottanapund S, et al. Incidence and risk factors of major opportunistic infections after

initiation of antiretroviral therapy among advanced HIV-infected patients in a resource-limited setting. *Journal of Infection*. 2007;55(5):464-9.

29. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C. Opportunistic Infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in an area with a high prevalence of tuberculosis. *AIDS*. 2003;17(14):2129-31.

30. Goldie SJ, Kaplan JE, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Seage GR, 3rd, et al. Prophylaxis for human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia: using simulation modeling to inform clinical guidelines. *Archives of internal medicine*. 2002;162(8):921-8.

31. Siraprapasiri T, Ongwangdee S, Benjarattanaporn P, Peerapatanapokin W, Sharma M. The impact of Thailand's public health response to the HIV epidemic 1984–2015: understanding the ingredients of success. *Journal of Virus Eradication*. 2016;2(Suppl 4):7-14.

32. Division of Health Economics and Health Security. The impact of health investments in Thailand and the problem of insufficient investment [Internet] 2018 [cited 2018 September 24]. Available from: <https://dhes.moph.go.th/wp-content/uploads/2018/01/ภาวะ-3.2-ของบเพิ่ม-61.pdf>.

33. Ongwandee S, Kiertiburanakul S, Avihingsanon A, Sukkul A, Lolekha R. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2017 [Internet]. The Agricultural Co-operative Federation of Thailand: Bureau of AIDS, TB and STIs; 2017 [cited 2018 August 20]. Available from:

http://www.thaiaidsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=79&Itemid=86.

34. Manosuthi W, Ongwandee S, Bhakeecheep S, Leechawengwongs M, Ruxrungtham K, Phanuphak P, et al. Guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2014, Thailand. *AIDS research and therapy*. 2015;12:12-.

35. Schmidt-Westhausen AM, Priepke F, Bergmann FJ, Reichart PA. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. *Journal of oral pathology & medicine* : official publication of the International

Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 2000;29(7):336-41.

36. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. The Journal of infectious diseases. 1998;178(4):1126-32.

37. Cheng C-Y, Chen M-Y, Hsieh S-M, Sheng W-H, Sun H-Y, Lo Y-C, et al. Risk of pneumocystosis after early discontinuation of prophylaxis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. BMC Infectious Diseases. 2010;10(1):126.

38. The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIVRIE. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV Infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ L? Clinical Infectious Diseases. 2010;51(5):611-9.

39. Huang YS, Yang JJ, Lee NY, Chen GJ, Ko WC, Sun HY, et al. Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review. Expert review of anti-infective therapy. 2017;15(9):873-92.

40. Barber BA, Pegram PS, High KP. Clindamycin/primaquine as prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1996;23(4):718-22.

41. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The Lancet. 2000;356(9237):1255-9.

42. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children: World Health Organization; 2007.

43. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2011;6:223-48.

44. Dombrowski JC, Kent JB, Buskin SE, Stekler JD, Golden MR. Population-based metrics for the timing of HIV diagnosis, engagement in HIV care, and virologic suppression. AIDS (London, England). 2012;26(1):77.

45. Saharia KK, Koup RA. T cell susceptibility to HIV influences outcome of opportunistic infections. Cell. 2013;155(3):505-14.

46. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Mémain N, Vincent V, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10(5):388-98.
47. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Tropical Parasitology*. 2016;6(2):129-35.
48. Warkentien T, Crum-Cianflone NF. An Update on Cryptococcosis Among HIV-Infected Persons. *International journal of STD & AIDS*. 2010;21(10):679-84.
49. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *The Lancet Infectious diseases*. 2004;4(9):557-65.
50. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in early asymptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):795-807.
51. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach second edition [Internet]: World Health Organization; 2016 [cited 2020 November 6]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=AD2DD4D7ECC21AF6BACBEA1B7E47271A?sequence=1.
52. Sungkanuparph S, Techasathit W, Utaipiboon C, Chasombat S, Bhakeecheep S, Leechawengwongs M, et al. Thai national guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2010. *Asian Biomedicine*. 2010;4(4):515-28.
53. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Mohand HA, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *The Lancet*. 1998;351(9117):1682-6.
54. Prendergast A, Prado JG, Kang YH, Chen F, Riddell LA, Luzzi G, et al. HIV-1 infection is characterized by profound depletion of CD161+ Th17 cells and gradual decline in regulatory T cells. *AIDS*. 2010;24(4):491-502.
55. Autran B, Carcelaint G, Li TS, Gorochov G, Blanc C, Renaud M, et al. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immunology Letters*. 1999;66(1):207-11.
56. The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational

HIVERIEI. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-infected adults on combination Antiretroviral Therapy with a suppressed viral load: A longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Medicine*. 2012;9(3):e1001194.

57. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2017 [updated 2017 July 25; cited 2020 November 6]. Available from:

https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

58. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2017 [updated 2017 July 25; cited 2018 September 6]. Available from:

https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

59. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, LaVange L, Wallace JM, Alexander BV, et al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary complications of HIV infection study group. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(1):60-6.

60. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS*. 2001;15(14):1831-6.

61. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000;30 Suppl 1:S5-14.

62. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-98 : the EuroSIDA study. *Lancet* (London, England).

2000;356(9226):291-6.

63. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Beard CB, Juranek DD, Dykewicz CA. Opportunistic Infections (OIs) as emerging infectious diseases: challenges posed by OIs in the 1990s and beyond. *Emerging Infections 2: American Society of Microbiology*; 1998. p. 257-72.
64. Rojanawiwat A, Tsuchiya N, Pathipvanich P, Pumpradit W, Schmidt WP, Honda S, et al. Impact of the national access to antiretroviral program on the incidence of opportunistic infections in Thailand. *International Health*. 2011;3(2):101-7.
65. Cheng W, Wu Y, Wen Y, Ma Y, Zhao D, Dou Z, et al. Cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy: an observational cohort study in China. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015;93(3):152-60.
66. Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*. 2013;27(4):597-605.
67. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Archives of internal medicine*. 2005;165(4):416-23.
68. Ponce CA, Chabé M, George C, Cárdenas A, Durán L, Guerrero J, et al. High prevalence of *Pneumocystis jirovecii* Dihydropteroate Synthase gene mutations in patients with a first episode of *Pneumocystis pneumonia* in Santiago, Chile, and clinical response to trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(2):e01290-16.
69. Gebresillassie BM, Gebeyehu MB, Abegaz TM, Erku DA, Mekuria AB, Tadesse YD. Evaluation of cotrimoxazole use as a preventive therapy among patients living with HIV/AIDS in Gondar University Referral Hospital, northwestern Ethiopia: a retrospective cross-sectional study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2016;8:125-33.
70. Siraprapasiri T, Ongwangdee S, Benjarattanaporn P, Peerapatanapokin W, Sharma M. The impact of Thailand's public health response to the HIV epidemic 1984-2015: understanding the ingredients of success. *J Virus Erad*. 2016;2(Suppl 4):7-14.
71. Global information and education on HIV and AIDS. HIV AND AIDS IN THAILAND UK: www.avert.org; 2020 [updated 07 August 2020; cited 2020 December 21]. Available

from: https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/asia-pacific/thailand#footnote87_womazz3.

72. Coelho LE, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Ribeiro SR, Coelho AB, et al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):134.
73. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, Shelhamer JH, Baird BF, Travis W, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Annals of Internal Medicine*. 1989;111(3):223-31.
74. Moorman AC, Von Bargen JC, Palella FJ, Holmberg SD. Pneumocystis carinii pneumonia incidence and chemoprophylaxis failure in ambulatory HIV-infected patients. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;19(2):182-8.
75. Tariku Y, Yaya Y, Jerene D, Tamiso A. Incidence of opportunistic infections among adult HIV positive people receiving co-trimoxazole prophylaxis. *Int J Public Health Sci*. 2015;4:172-9.
76. D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/microl when viral replication is suppressed. *Aids*. 2007;21(13):1711-5.
77. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Gonzales-Lahoz J, Monforte AdA, et al. Discontinuation of Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *The Lancet*. 1999;353(9161):1293-8.
78. Sisay M, Bute D, Edessa D, Mengistu G, Amare F, Gashaw T, et al. Appropriateness of Cotrimoxazole Prophylactic Therapy Among HIV/AIDS Patients in Public Hospitals in Eastern Ethiopia: A Retrospective Evaluation of Clinical Practice. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(727).
79. Campbell JD, Moore D, Degerman R, Kaharuzza F, Were W, Muramuzi E, et al. HIV-Infected Ugandan Adults Taking Antiretroviral Therapy With CD4 Counts ≥ 200 Cells/ μ L Who Discontinue Cotrimoxazole Prophylaxis Have Increased Risk of Malaria

and Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(8):1204-11.

80. Roongpisuthipong W, Klangjareonchai T. A Systematic Review of Stevens-Johnson Syndrome and/or Toxic Epidermal Necrolysis over a Period of 20 Years in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2018;101(8):87.



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายพิรุณ คำลี
วัน เดือน ปี เกิด	26 มิถุนายน พ.ศ. 2528
สถานที่เกิด	จังหวัด นครพนม
วุฒิการศึกษา	เกียรตินิยมบัณฑิต
ที่อยู่ปัจจุบัน	105/13 บางบำหรุ บางพลัด กรุงเทพมหานคร 10700



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY