

# สมองอักเสบจากไวรัส Herpes simplex : ลักษณะทาง คลินิกและการรักษา

สุวรรณณี พันเจริญ\*

ยง ภู่วรวรรณ

**Phancharoen S. Herpes simplex virus encephalitis : Clinical aspects and management. Chula Med J 1986 May; 30 (5) : 457-464**

*Herpes simplex virus is the most common cause of fatal, sporadic viral encephalitis. Better outcomes were correlated with the younger age group (< 30 yr.) and good neurological status at the time of initiation of appropriate antiviral chemotherapy. Early diagnosis has been emphasized. Herpes simplex encephalitis (HSE) occurred in all ages, in both sexes and nonseasonally. The clinical manifestations include fever, confusion, behavioral changes, speech disturbances and less frequently, seizures. An electroencephalogram followed by technetium and computerized axial tomographic scans are the neurodiagnostic aids of choice. The diagnosis could be made from clinical findings, neurodiagnostic tests and virological investigations. Brain biopsy is an important procedure which can confirm the diagnosis. Vidarabine (Ara-A) and Acyclovir (Acycloguanosine) are the two drugs recommended in the treatment of HSE. Acyclovir is more effective in comparison to Vidarabine.*

ไวรัส Herpes simplex (HSV) เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดสมองอักเสบ และตายมากที่สุดในประเทศอเมริกา และอาจนับได้ประมาณ 1000-2000 รายต่อปี การวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรกของสมองอักเสบจากเชื้อไวรัส Herpes simplex นี้เป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งเพราะสามารถให้การรักษาได้ด้วยยาต้านไวรัสในรายที่ไม่ได้รับการรักษามีอัตราการตายสูงประมาณร้อยละ 50-70 และมีความพิการมาก<sup>(1)</sup>

**ฤดูกาล** สมองอักเสบจากไวรัส Herpes เป็นได้ตลอดปี

**อายุ** ผู้ป่วยเป็นโรคนี้ได้ทุกอายุ โดยเฉพาะผู้มีอายุต่ำกว่า 20 และมากกว่า 40<sup>(2)</sup>

องค์ประกอบชักนำในการเกิดโรคพบได้ร้อยละ 20 เช่น พวกดื่มจัด, เบาหวาน, ตับแข็ง, หญิงมีครรภ์, บาดเจ็บ และเกิดสภาพพร่องภูมิคุ้มกัน (immunosuppression)

คนเท่านั้นที่เป็น host ธรรมชาติของ Herpes simplex ไวรัส ไม่มีสัตว์ชนิดใดเป็นตัวนำ การติดเชื้อเกิดจากการสัมผัสกับน้ำลาย ไอรดกันจากผู้ที่เป็โรคหรือผู้ที่เป็นพาหะของโรคโดยไม่มีอาการ ไวรัสนี้อาจจะอยู่ในร่างกายโดยไม่เกิดอาการการอยู่หนึ่ง ๆ ในร่างกายมนุษย์และระยะเวลาที่มันจะเริ่มทำลายสิ่งต่าง ๆ นั้นยังอยู่ในระหว่างการค้นหา ลักษณะทางคลินิกที่บอกว่าไวรัสเริ่มก่อโรคในมนุษย์ก็คือการเกิดแผลปวดแสบปวดร้อนบริเวณริมฝีปาก (Herpes labialis) ที่บริเวณของ mucocutaneous ของริมฝีปาก

การเกิดพยาธิสภาพของสมองอักเสบจากเชื้อ HSV นี้ยังไม่แน่นอน บางรายคล้ายกับว่าเป็นผลจากการรับเชื้อ HSV จากภายนอก ผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับเชื้อเข้าทาง Olfactory bulb แล้วแพร่มาทางประสาทสมองคู่ที่ 1 (Olfactory nerve) การติดเชื้อในระบบประสาทเชื่อว่าเป็นเชื้อจากภายใน

ร่างกายที่อยู่ในสภานิ่ง (latent) เชื้อไวรัสนี้จะอยู่ในเส้นประสาทสมองเส้นที่ 5 (trigeminal), 10 (Vagal) หรือตามปมประสาท sympathetic บริเวณคอ นอกจากนี้เส้นประสาทแขนงของเส้นประสาทสมองที่ 5 (tentorial nerves) เป็นส่วนที่เลี้ยงเยื่อหุ้มสมองและหลอดเลือดในสมองส่วนหน้า และส่วนกลางจะเป็นอีกทางหนึ่งที่เชื้อไวรัสเข้าสมองและประสาทส่วนกลางได้<sup>(3)</sup>

**อาการ** ร้อยละ 30-60 ของผู้ป่วยจะมีอาการนำมาก่อน เช่น เป็นหวัด น้ำมูกไหล ไอ จาม เจ็บคอ ปวดท้อง ท้องเสีย อาเจียนก่อนที่จะมีอาการของสมองอักเสบ ในเด็กทารกแรกเกิดมักจะไม่มีอาการนำมาก่อน ส่วนใหญ่มักจะมาด้วยเรื่อง ใช้ ชีม และชัก อาจจะมีหรือไม่มีตุ่มใสตามตัวมาก่อนก็ได้

เด็กโตหรือผู้ใหญ่จะมีอาการใช้ ปวดศีรษะ และความรู้สึกเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา บางรายจะมีอาการสับสน อุปนิสัยเปลี่ยนไปมีลักษณะแปลก (bizarre behavior) อาจพบประสาทหลอน (hallucination) ทั้งทางหู จมูกหรือตา พบได้ประมาณร้อยละ 21 อาการชักพบได้ร้อยละ 75 อาจจะเป็นเฉพาะที่ (focal seizure) หรือชักทั่วตัว (generalized) หรือทั้งสองชนิดร่วมกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีการชักซ้ำอีก<sup>(4,5)</sup> นอกจากนี้บางรายงานยังอาจพบความผิดปกติเฉพาะที่ พบได้ถึงร้อยละ 75-100 ของผู้ป่วย<sup>(3)</sup> อาการเหล่านี้ช่วยบ่งบอกตำแหน่งที่ผิดปกติหรือถูกทำลายภายในส่วนของ frontal lobe หรือ medial temporal lobes อาการผิดปกติบ่อยที่สุดคืออัมพาตข้างหนึ่งหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรงข้างใดข้างหนึ่ง พบได้ร้อยละ 45 อาการรีเฟล็กซ์ไวและ Babinski ให้ผลบวก พบได้ร้อยละ 40 พบไม่ได้พบได้ร้อยละ 75 ความจำเสื่อมโดยเฉพาะเรื่องในปัจจุบันอาการดังกล่าวจะช่วยบ่งบอกตำแหน่งที่ผิดปกติในส่วนของ temporal lobe ความผิด

ปกติของลานสายตา (visual field) พบได้ประมาณ ร้อยละ 10<sup>(5)</sup>

ความผิดปกติของเส้นประสาทสมองต่าง ๆ พบได้ต่าง ๆ กัน ผู้ป่วยบางรายไม่ได้กลืนพบค่อนข้างน้อย papilledema พบได้ร้อยละ 20 บอกรถึงอาการความดันเพิ่มในกะโหลกศีรษะ นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อตา เช่น ความผิดปกติของการ conjugate, ความผิดปกติของการมองเห็น และมี nystagmus การเสียของเส้นประสาทสมองที่ 7 จะทำให้เห็นปากเบี้ยว

นอกจากนี้ยังสามารถพบความผิดปกติของการเคลื่อนไหว เช่น tremor, chorea, myoclonus และ ataxia ความผิดปกติของประสาทอัตโนมัติ พบได้ถึงร้อยละ 60-75 เช่น ความดันสูง, หัวใจเต้นผิดปกติ ไม่เป็นจังหวะ เหงื่อออกมาก เป็นต้น

ในเด็กเล็กตรวจพบกระหม่อมหน้าโป่ง บอกรถึงความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น รอบศีรษะวัดได้โตขึ้น อาการ papilledema ไม่ค่อยพบในเด็กเล็ก อาจพบได้ในเด็กโต เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการค่อนข้างหนักมาก การตรวจระดับความรู้สึกโดยใช้ Glasgow coma score<sup>(6)</sup> มีผลต่อการพยากรณ์โรค และอัตราการตาย ผู้ป่วยที่มี Glasgow coma score มากกว่า 10 จะมีการพยากรณ์โรคดี และมีอัตราการตายต่ำ

### ลักษณะน้ำไขสันหลัง

1. มีเม็ดเลือดปะปน พบได้ร้อยละ 50-75 แต่จำนวนมากกว่า 500 เซลล์ พบเพียงร้อยละ 15
2. โปรตีน ในน้ำไขสันหลังมักจะขึ้น (45 มก./คล.) พบได้ร้อยละ 90 แต่ไม่เกิน 200 มก./คล.
3. น้ำตาลส่วนมากปกติ ส่วนน้อย (5%) ที่มีน้ำตาลต่ำมีบางรายที่มีน้ำตาลต่ำนาน 2-3 สัปดาห์

4. เม็ดเลือดขาว ในน้ำไขสันหลังพบได้เกือบทุกราย มากกว่าร้อยละ 95 มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 5 ตัว แต่ทั้งหมดก็มักไม่เกิน 5,000 ตัว ร้อยละ 90 เป็นเซลล์ lymphocyte มีบางรายที่เป็นเซลล์ polymorphonuclear แต่ก็จะกลับเป็น lymphocyte ใน 24-48 ชั่วโมง

### Brain scan and computerized axial tomography

ในผู้ป่วยสมองอักเสบจากเชื้อ HSV ผู้ป่วยจะมีพยาธิสภาพในสมองค่อนข้างมาก ซึ่งสามารถตรวจพบได้จาก brain scan ประมาณร้อยละ 50 ความผิดปกติตรวจพบจาก brain scan ในระยะแรกของโรคพบได้มากกว่า CT scan<sup>(7)</sup>

ความผิดปกติที่จะพบใน CT scan จะพบหลังจาก 4-5 วันของโรคไปแล้ว<sup>(8,9)</sup> อย่างไรก็ตาม ประมาณร้อยละ 60-100 จะตรวจพบความผิดปกติของ CT scan ในเวลาต่อมา ลักษณะผิดปกติของ CT scan จะช่วยให้ประสาทศัลยแพทย์ทำการตัดชิ้นเนื้อสมองเพื่อตรวจสอบได้แม่นยำ โดยบางครั้งไม่ต้องทำ angiography ถ้าทำ angiography ก็จะมีพบ temporal lobe หรือ frontal lobe โตขึ้น แบบไม่จำเพาะ และมีเลือดไหลเข้า subcortical vein ค่อนข้างเร็ว<sup>(10)</sup>

Electroencephalography (EEG) มากกว่าร้อยละ 90 เป็นแบบ slow wave activity พบ spikes ได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย และส่วนมากพบในบริเวณ temporal lobe

**การรักษา** การรักษาที่ได้ผลดี<sup>(11)</sup> ขึ้นอยู่กับ

1. อายุผู้ป่วย ผู้ป่วยที่อายุ < 30 ปี โดยไม่นับ HSV encephalitis ในทารกแรกเกิด มักจะมีพยากรณ์โรคดี

2. Neurological status เมื่อแรกรับ ในกลุ่มที่มี Glasgow coma score มากกว่า 10 มักรักษาได้ผลดี

3. การวินิจฉัยโรคในระยะแรกเริ่ม

4. การให้ยาด้านไวรัส

การใช้ยาด้านไวรัสยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าจำเป็น ต้องได้ขึ้นเนื่อสมองพิสูจน์ว่าเป็นการติดเชื้อ HSV หรือไม่ ทั้งนี้เพราะยาที่ใช้จะใช้ในการรักษาอาจมีผลเสียต่อผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยมิได้เป็น HSV จริง ทั้งนี้ และทั้งนั้นคงต้องขึ้นอยู่กับความร่วมมือของประสาท ศัลยแพทย์ ถ้าแพทย์พร้อม ฝีมือดี การตัดชิ้นเนื้อ สมองตรวจพบอาการแทรกซ้อน ความพิการและ อัตราตายต่ำก็ควรทำการตัดชิ้นเนื้อสมองก่อนการ รักษา<sup>(12)</sup> แต่ถ้าประสาทศัลยแพทย์ไม่พร้อม การ รักษาโดยอาศัยประวัติ ตรวจร่างกาย น้ำไขสันหลัง รวมทั้งการตรวจทางรังสี เช่น CT scan และการ ตรวจคลื่นสมอง ซึ่งอาจช่วยชี้ว่าเป็นสมองอักเสบ จาก HSV ก็ให้ยาได้ โดยจำเป็นต้องเสี่ยงต่อผล ข้างเคียงของยา เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการมักจะ รุนแรง

ในปัจจุบันมียาใช้ในการรักษา 2 ชนิด คือ

1. Vidarabine (Ara-A)

2. Acyclovir (acycloguanosine)

**Vidarabine (Ara-A) (9-B-D-Arabino Furanosyladenine)**

เป็น purine nucleoside ซึ่งสังเคราะห์ได้ เมื่อประมาณปี 1960 เป็นยารักษาเริมที่ตี<sup>(13)</sup> ความสามารถในการทำลายเชื้อไวรัส herpes simplex พบครั้งแรกประมาณ ค.ศ. 1964 และสามารถทำลาย Varicella zoster และ Cytomegalovirus (CMV) ได้ และรายงานในวารสาร ทางการแพทย์ ในปี ค.ศ. 1968<sup>(13, 14, 15)</sup> ยานชนิดนี้ ใช้ไม่ได้ผลต่อ Picorna viruses (เช่น polio)

Adenoviruses หรือ Arboviruses เพราะไม่มี DNA polymerase ในคน Vidarabine จะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเป็น acabinosyl hypoxanthine (Ara-Hx) ซึ่ง Ara-Hx นี้จะเป็นสาร ทำลายไวรัสชนิดอ่อน<sup>(13)</sup> และความสามารถของ Vidarabine ที่ทำลายไวรัสได้ก็คือ Vidarabine triphosphate จะยับยั้งไวรัสในการสังเคราะห์ DNA โดยยับยั้ง Viral DNA polymerase<sup>(16)</sup>

**Pharmacokinetic ของ Vidarabine**

Vidarabine เป็นยาที่ละลายในน้ำ ขนาดยา ที่ใช้ 15 มก./กก./วัน ให้ทางหลอดเลือดมากกว่า 12 ซม.<sup>(17,18)</sup> Vidarabine สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ ระดับยาในน้ำไขสันหลังเท่ากับ 1/3 ของระดับยาในเลือด<sup>(14)</sup> ร้อยละ 60 ของยา ถูกขับออกทางไต และออกมาทางปัสสาวะในรูป ของ Ara-Hx<sup>(14)</sup>

การให้ยาจะต้องเจือจางมาก ๆ แต่ไม่ให้เกิน 0.7 มก./มล. ของน้ำเกลือที่ให้เพราะอาจทำให้ ผู้ป่วยได้รับน้ำเกลือมากเกินไป และอาจทำให้ สมองบวมเพิ่มขึ้น เรื่องนี้เป็นเรื่องที่แพทย์ผู้ดูแล ไม่ควรจมองข้ามไป ยาในขนาด 15 มก./กก. จะให้ระดับยาในเลือดได้ประมาณ 3.0-4.0 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งขนาด 3.0 ไมโครกรัม/มล. จะหยุด ยั้งการเจริญของ Herpes virus ได้ ยากินไม่สามารถ ให้ระดับยาในเลือดเพียงพอต่อการรักษา

**อาการข้างเคียงของ Vidarabine พบได้มี<sup>4</sup>**

- ระบบโลหิต พบเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 25) เกร็ดเลือด (ร้อยละ 10) และ megaloblastic anemia ส่วนมากอาการจะเกิดเมื่อใช้ขนาดยาสูง 20-30 มก./กก./วัน

- ระบบทางเดินอาหาร พบมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ร้อยละ 15 พบเอ็นไซม์ SGOT, SGPT เพิ่มขึ้น ซึ่งอาการเหล่านี้เกิดได้

ทั้ง ๆ ที่ได้ยาเพียง 5-15 มก./กก./วัน

- ทารกระบบประสาท พบบ่อยที่สุดคือ tremor ซึ่งจะพบมากถ้าให้ขนาดยาถึง 20 มก./กก./วัน นอกจากนี้ยังมีอาการประสาทหลอน หรือ โรคจิต บางครั้งพบ ataxia ได้ด้วย

นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงกลุ่มอาการของ late relapses ตามหลังการรักษา<sup>(17)</sup> เกิดขึ้นหลังการรักษาหลาย ๆ เดือน เชื่อว่าเกิดจาก demyelinating syndrome (post infectious encephalomyelitis)<sup>(19)</sup> มากกว่าเป็นการติดเชื้อซ้ำ เมื่อผลการตรวจชิ้นเนื้อสมองยืนยันว่าเป็น HSV การรักษาจะต้องให้ยาต่อไปจนครบ 10 วัน การรักษาด้วยยาชนิดนี้ใน HSV encephalitis ได้ผลดีมาก สามารถลดอัตราการตายได้ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา<sup>(17)</sup> อัตราตายในกลุ่มที่ได้รับยาเป็นร้อยละ 28 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มไม่ได้รับยาซึ่งมีอัตราการตายถึงร้อยละ 70 บางรายงานให้อัตราตายในผู้ป่วยที่ได้รับยา Vidarabine โดยไม่มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ให้เป็นร้อยละ 33<sup>(11)</sup> และยาชนิดนี้จะใช้ได้ผลดีมาก โดยเฉพาะในคนอายุน้อยกว่า 30 ปี และอาการก่อนรักษายังไม่หมดสติ (coma) หรือ semicoma

ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยเหล่านี้ที่รักษาเร็วจะหายเป็นปกติ โดยมีความพิการน้อยมากมีเพียงร้อยละ 25-30 ที่มีความพิการทางประสาทเหลืออยู่ ตรงกันข้ามกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาช้าจะมีความพิการและอัตราการตายสูง โอกาสหายเป็นปกติมีเพียงร้อยละ 20-30 เท่านั้น<sup>(16)</sup>

Vidarabine ยังใช้ได้ผลดีในการรักษา disseminated herpes infection และสมองอักเสบจาก HSV ในเด็กทารกแรกเกิด<sup>(20)</sup> โดยสามารถลดอัตราการตายจากร้อยละ 85 ลงมาเป็นร้อยละ 57 ในกลุ่มให้การรักษาโดยให้ยาในขนาด 15 มก./กก./วัน เป็นเวลา 10 วันและในกลุ่มที่ไม่มีระบบประสาทส่วน

กลางถูกทำลาย อัตราตายในเด็กทารกแรกเกิดที่ไม่ได้รับยาเท่ากับร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยามีเพียงร้อยละ 10 และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่รอดชีวิตไป 1 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาร้อยละ 50 มีการพัฒนา และตรวจร่างกายทางระบบประสาทอยู่ในเกณฑ์ปกติ มากกว่ากลุ่มไม่ได้รับยาซึ่งมีความปกติเพียงร้อยละ 16

Vidarabine ยังนำมาใช้ได้ผลดีในการรักษา Varicella-zoster ในผู้ป่วย immunosuppressive<sup>(21,22)</sup> ยาชนิดนี้สามารถลดระยะเวลาที่เป็น Herpes zoster ทำให้แผลหายเร็วขึ้น และลดอาการแทรกซ้อนที่เกิดจากการ Herpes zoster เช่นอาการปวดบวม, ตับอักเสบ หรือสมองอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญ

### Acyclovir (acycloguanosine)

(9-(2-hydroxyethoxymethyl) - guanine)

เป็น acyclic nucleoside ซึ่งรายงานครั้งแรกว่ามีผลยับยั้งไวรัสได้เมื่อ ค.ศ. 1977 ในเนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง พบว่า Acyclovir สามารถยับยั้งการเจริญของไวรัส herpes type I และยับยั้งการเจริญของไวรัส herpes type II และไวรัส Varicella-zoster ได้

Acyclovir ใช้ไม่ได้ผลต่อ Adenovirus, Picornavirus (Polio), Cytomegalovirus (CMV) และ RNA ไวรัสอื่น ๆ

การออกฤทธิ์ของยาดังนี้ยังอยู่ในระหว่างการทดลอง<sup>(23)</sup> ขณะนี้ถือว่า Acyclovir เป็น generation ที่ 2 ของยาต่อต้านไวรัสให้ผลดีกว่า Vidarabine ในการรักษา HSV และ Varicella-zoster ไวรัส แต่ไม่สามารถยับยั้ง Cytomegalovirus (CMV)<sup>(24)</sup> ซึ่ง Vidarabine ใช้ได้ผลดีกว่า

ยาชนิดนี้เป็นยาที่ละลายในน้ำเช่นเดียวกับ Vidarabine ขนาดยาในการรักษา HSV enceph-

litis คือ 5 มก./กก./8 ชม. ยาสามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่ไขสันหลังในกรณีไตพิการ จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องลดขนาดลง ระยะเวลาในการรักษา 10 วันเช่นเดียวกับ Vidarabine

ยารชนิดนี้เป็นยาที่ละลายในน้ำเช่นเดียวกับ Vidarabine ขนาดยาในการรักษา HSV encephalitis คือ 5 มก./กก./8 ชม. ยาสามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่ไขสันหลังได้ดี ระดับยาในน้ำไขสันหลังจะได้ประมาณ 50% ของระดับยาในเลือด ยาจะถูกขับออกทางไต<sup>(25)</sup> ในกรณีที่ไตพิการ จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องลดขนาดยาลง ระยะเวลาในการรักษา 10 วัน เช่นเดียวกับ Vidarabine

ผลข้างเคียงของยารชนิดนี้ค่อนข้างน้อย<sup>(26)</sup> อาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตเช่น ลด creatinine clearance เพิ่ม BUN และ creatinine เป็นต้น ซึ่งแก้ไขได้โดยลดขนาดยาลง

อาการแทรกซ้อนอื่น ๆ ซึ่งอาจพบได้น้อยมาก ได้แก่ ชีด เม็ดเลือดขาวน้อยเกร็ดเลือดต่ำ ท้องเสีย เอนไซม์ SGOT, SGPT เพิ่มขึ้น และอาการผิดปกติทางสมอง

## อ้างอิง

1. Rennick PM, Nolan DC, Bauer RB, Lerner AM. Neuropsychologic and neurologic follow-up after hepesvirus hominis encephalitis. *Neurology* 1973 Jan ; 23 (1) : 42-47
2. Johnson RT. *Viral Infections of the Nerous System*. New York : Raven, 1982
3. Davis LE, Johnson RT. An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 1979 Jan; 5 (1) : 2-5
4. Wolinsky JS, Ellembogen K, Chang R, Cantrell BB. Herpes simplex encephalitis. *Johns Hopkins Med J* 1980 Oct ; 147 (4) : 157-163
5. Whitley RJ, Soony SJ, Linneman C, Jr, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis : clinical assessment. *JAMA* 1982 Jan 15; 247 (3) : 317-320
6. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness, a practical scale. *Lancet* ; 1974 Jul 13 ; 2 (7872) : 81-83
7. Tyler KL. Diagnosis and management of acute viral encephalitis. *Semin Neurol* 1984 ; 4 (4) : 31
8. Davis JM, Davis KR, Kleinman G, Dirchner HS, Taveras JM. Computed tomography of herpes simplex encephalitis with clinicopathological

ได้มีรายงานหลายรายงานยืนยันในขณะนี้ว่า Acyclovir สามารถรักษาการติดเชื้อจาก Varicella ได้ในผู้ป่วยที่เป็นภาวะพร่องภูมิคุ้มกัน<sup>(27)</sup> และรักษา Herpes zoster ทั้งคนปกติ และผู้ป่วยพร่องภูมิคุ้มกันได้เช่นกัน<sup>(28)</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานการรักษา Acyclovir ในผู้ป่วยที่เป็น Epstein-Barr virus แต่ข้อมูลยังน้อย<sup>(29)</sup>

ขณะนี้เริ่มพบ HSV ที่ติดต่อ Acyclovir<sup>(30,31)</sup> ทั้งนี้อาจเป็นผลที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงในยีน (gene) หรือ viral DNA polymerase

ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาสมองอักเสบจาก HSV ซึ่งยืนยันโดยชิ้นเนื้อสมอง (brain biopsy) ระหว่าง Vidarabine และ Acyclovir<sup>(32)</sup> ในผู้ป่วย 69 รายพบว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย Acyclovir มีอัตราการตายที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

เนื่องจากยารตัวนี้ยังใหม่ จึงจำเป็นต้องศึกษาให้มากขึ้น ติดตามผลการรักษาในระยะยาวและผลข้างเคียงที่อันตราย และการดื้อยาต่อไป

- correlation. *Radiology* 1978 Nov ; 129 (2) : 409-417
9. Kaufmann DM, Zimmerman RO, Leeds NE. Computed tomography in herpes simplex encephalitis. *Neurology* 1979 Oct ; 29 (10) : 1392-1396
  10. Radcliffe WB, Guinto FC, Jr Adcock DK, Krigman MR. Herpes simplex encephalitis : a radiologic & pathologic study of 4 cases. *AJR* 1971 Jun ; 112 (2) : 263-272
  11. Whitley RJ, Soong SJ, Hirsch MS, Karchmer AW, Dolin R, Galasso G. Herpes simplex encephalitis : vidarabine therapy and diagnostic problems. *N Engl J Med* 1981 Feb 5 ; 304 (6) : 313-318
  12. Morawetz RB, Whitley RJ, Murphy DM. Experience with brain biopsy for suspected herpes encephalitis : a review of 40 consecutive cases. *Neurosurgery* 1983 Jun ; 12 (6) : 654-657
  13. Shannon WM. Mechanism of antiviral action and pharmacology. In : Galasso GJ, ed. *Chemical Agents. Antiviral Agents and Viral Diseases of man*. 2ed. New York : Raven Press, 1984. 55-121
  14. Whitley RJ, Alford CA. Developmental aspects of selected antiviral chemotherapeutic agents. *Ann Rev Microbiol* 1978 ; 32 : 285-300
  15. Pavan-Langston D, Buchanan RA, Alford CA, Jr., eds. *Adenine Arabinoside : An Antiviral Agent*, New York : Raven Press, 1975.
  16. Mullen WEG, Zahn RK, Bittlingmaier K. Inhibition of herpesvirus DNA synthesis by 9-B-D-Arabinofuranosyladenine in cellular and cell-free systems. *Ann NY Acad Sci* 1977; 283 : 34-48
  17. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Chien LT, Alford JA. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis : National Institute of Allergy and Infections Diseases Collaborative Antiviral Study. *N Engl J Med* 1977 Aug 11 ; 29 (6) : 289-294
  18. Koshiniemi M, Vaheri A, Manninen V, Valtonen S, Ketonen L, Taskinen E. Herpes virus encephalitis : new diagnostic and clinical features and results of therapy. *Arch Neurol* 1980 Dec ; 37 (12) : 763-764
  19. Koenig H, Rabinowitz SG, Day E, Miller V. Post-infectious encephalomyelitis after successful treatment of herpes simplex encephalitis with adenine arabinoside : ultrastructural observations. *N Engl J Med* 1979 May 10 ; 300 (19) : 1089-1093
  20. Whitley RJ, Nahmias AJ, Soong SJ. Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 1981 Oct ; 66 (4) : 495-501
  21. Whitley RJ, Hilty M, Haynes R, Bryson YB, Connor JD, Soong SJ. Vidarabine therapy of varicella in immunosuppressed patient. *J Pediatr* 1982 Jul ; 101 (1) : 125-131
  22. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Betts R, Limemann C Jr. Early Vidarabine therapy to control the complications of Herpes zoster in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1982 Oct 14 ; 307 (16) : 971-975
  23. Elion GB. Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am J Med* 1982 Jul 20 ; 73 (1A) : 7-13
  24. Balfour HH, Jr, Bean B, Mitchell CD, Sachs GW, Boen JR, Edelman CK. Immunocompromised patients with cytomegalovirus disease : a controlled trial at one institution. *Am J Med* 1982 Jul 20 ; 73 (1A) : 241-248
  25. Laskin OL, Longstreth JA, Saral R, de Miranda P, Kerney R. Pharmacokinetics and tolerance of acyclovir : a new anti-herpesvirus agent, in humans. *Antimicrob*

- Agents Chemother 1982 Mar ; 21 (3) : 398-398
26. Keeney RE, Kirk LE, Brigden D. Acyclovir tolerance in humans. Am J Med 1982 Jul 20 ; 73 (1A) : 176-181
  27. Mitchell CD, Bean B, Gentry SR, Groth KE, Boen JR, Balfour HH. Acyclovir treatment for mucocutaneous herpes simple in immunocompromised patients. Lancet 1981 Jun 27 ; 1 (8235) : 1389-1392
  28. Peferslund NA, Seyer-Hansen K, Ipsen J, Esmann V, Schonheyder H. Herpes zoster. Lancet 1981 Oct 17 ; 2 (8251) : 827-830
  29. Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE, Sakamoto K, Shaw JE, Pagano JS. Treatment of life-threatening Epstein-Barr virus infection with acyclovir. Am J Med 1982 Jul 20 ; 73 (1A) 262-266
  30. Burns WH, Saral R, Santos GW, Laskin OL, Lietman PS, McLaren C. Isolation and characterization of resistant herpes simplex virus after a cylovir therapy. Lancet 1982 Feb 20 ; 1 (8269) : 432-433
  31. Coen DM, Furman PA, Gelep PT, Schaffer PA. Mutations in the herpes simplex virus DNA polymerase gene can confer resistance to 9-BETA-D-Arabinofuranosyladenine. J Virol 1982 Mar ; 41 (3) : 909-918
  32. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schoohy RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986 Jan 16 ; 314 (3) : 144-149