



ฉบับที่แล้วผมได้นำ “ความจริง 10 ประการของวัณโรค” ที่เผยแพร่ในเว็บไซต์ขององค์การอนามัยโลกมาถ่ายทอดต่อ ฉบับนี้จึงขอนำ ความจริง (fact) หรือข้อมูลเกี่ยวกับ บุหรี่ ซึ่งเป็นภัยคุกคามต่อสุขภาพของประชากรโลกเป็นอันดับหนึ่งที่เผยแพร่อยู่ในเว็บไซต์ขององค์การอนามัยโลกเช่นกันมาเล่าสู่กันฟังบ้าง

ความจริงที่ควรทราบเกี่ยวกับ “บุหรี่”

1. ประชากรโลกจำนวนมากกว่าพันล้านคนที่สูบบุหรี่
2. การบริโภคบุหรี่ในทั่วโลกมีปริมาณเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แม้ว่าในประเทศที่ประชาชนมีรายได้มากจะมีแนวโน้มลดลงก็ตาม
3. ประมาณครึ่งหนึ่งของเด็กทั่วโลกกำลังสูดหายใจอากาศที่ปนเปื้อนควันบุหรี่อยู่
4. การแพร่ระบาด (epidemic) ของการสูบบุหรี่กำลังไปสู่ประชากรในประเทศกำลังพัฒนา
5. มากกว่าร้อยละ 80 ของประชากรที่สูบบุหรี่ในโลกอาศัยอยู่ในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง
6. บุหรี่เป็นฆาตกรที่ทำลายชีวิตคนปีละประมาณ 5.4 ล้านคนทั่วโลก เฉลี่ย 1 คนทุก 6 วินาที และคิดเป็น 1 ใน 10 ของการตายทั่วโลก
7. ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ที่สูบบุหรี่จะตายด้วยสาเหตุอันเนื่องมาจากบุหรี่
8. บุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคจำนวน 6 ใน 8 โรคที่เป็นสาเหตุสำคัญของการตายทั่วโลก
9. เนื่องจากมีช่วงห่างหลายปีระหว่างการเริ่มต้นสูบบุหรี่กับการปรากฏของโรค ดังนั้น อุบัติการณ์ของโรคและการเสียชีวิตจากบุหรี่ในช่วงนี้จะทวีความรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ
10. ในคริสต์ศตวรรษที่ 20 มีการตายจากบุหรี่ประมาณ 100 ล้านคนทั่วโลก หากแนวโน้มยังเป็นเช่นเดิม จำนวนจะเพิ่มเป็นหลายพันล้านคน ในคริสต์ศตวรรษที่ 21

ขอเชิญชวนบุคลากรด้านสาธารณสุขทุกหน่วยงานร่วมกันให้ความรู้แก่ประชาชนถึงพิษภัยของบุหรี่ รวมทั้งรณรงค์และช่วยเหลือให้ผู้ที่กำลังสูบบุหรี่มีความตั้งใจและสามารถเลิกสูบบุหรี่ได้ เพื่อให้ประชาชนคนไทยมีสุขภาพที่ดี เป็นกำลังสำคัญในการพัฒนาประเทศต่อไป

วันชัย เดชสมภพธัญญ์ พ.บ.

บรรณาธิการ



การดูแลรักษาผู้ป่วยใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ใหม่ที่มีอาการรุนแรง

นิธิพัฒน์ เจียรกุล พ.บ.

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

นับตั้งแต่มีการระบาดของใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ใหม่ชนิดเอ เอชวันเอ็นวัน ในประเทศไทยเมื่อเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2552 มีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ พร้อมกับจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต ในระยะแรกดูเหมือนว่าอัตราการตายของผู้ป่วยไม่ต่างกับรายงานของต่างประเทศ ต่อมา ยอดผู้เสียชีวิตพุ่งสูงขึ้น แต่ก็มีข้อสังเกตว่าส่วนใหญ่เป็นผู้ที่สภาวะสุขภาพเดิมไม่สมบูรณ์ จนถึงปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าความรุนแรงของใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ใหม่นี้ไม่ได้หนักไปกว่าใช้หัวใจใหญ่ตามฤดูกาลที่มีระบาดอยู่เดิมในโลกก่อนหน้านี้

การดูแลรักษาผู้ป่วยใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ใหม่ที่มีอาการรุนแรง ซึ่งมักจะมีอาการแทรกซ้อนในระบบการหายใจ โดยเฉพาะการหายใจล้มเหลว² ประกอบด้วย

1. การให้ยาต้านไวรัส
2. การรักษาด้วยยาอื่นๆ
3. การช่วยการหายใจและการรักษาประคับประคองอวัยวะสำคัญอื่นนอกจากปอด
4. การควบคุมการแพร่กระจายเชื้อ

การให้ยาต้านไวรัส

ยาที่ใช้รักษาและมีใช้ในประเทศไทยได้ผล คือ โอเซลตามิเวียร์ชนิดกินและซานามิเวียร์ชนิดผงสูด จากข้อมูลของประเทศญี่ปุ่นการให้ยาสองชนิดนี้ในคนแข็งแรงดีอายุน้อย และโรคไม่รุนแรงให้ผลไม่แตกต่างกัน³ สำหรับ

ในรายที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงการให้ยาโอเซลตามิเวียร์ชนิดกินช่วยลดอัตราการตายได้แม้ว่าจะให้ช้ากว่า 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการแล้วก็ตาม^{4,5} ซึ่งไม่แตกต่างจากข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยใช้หัวใจใหญ่ตามฤดูกาลที่มีอาการรุนแรง^{6,7}

ในช่วงที่เริ่มมีการระบาดของใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ใหม่ในประเทศไทย ผู้นิพนธ์ได้ประยูกต์ยาซานามิเวียร์ชนิดผงสูดละลายในน้ำเกลือปราศจากเชื้อ สำหรับใช้ในรูปพ่นละอองฝอยขนาด 10 มก. วันละ 2 เวลา นาน 5 วัน ให้กับผู้ป่วยหนักที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจหรืออยู่ในระยะอาการหายใจล้มเหลวได้ง่ายรวมทั้งหมด 23 ราย โดยไม่พบผลข้างเคียงในแง่จากฤทธิ์ของยา² แม้ว่าจะมีคำเตือนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา อ้างถึงข้อมูลจากบริษัท แกลักโซ สมิท ไคลน์ว่าแลคโตสที่เป็นส่วนผสมในเม็ดยา ทำให้เกิดการอุดตันและรบกวนการทำงานของเครื่องช่วยหายใจ⁸ ซึ่งผู้นิพนธ์เชื่อว่าเกิดจากการติดตั้งอุปกรณ์บริหารยาในวงจรเครื่องช่วยหายใจไม่ถูกต้องหรือเป็นปัญหาทางเทคนิคอื่น เนื่องจากมีข้อมูลการบริหารยานี้ได้ผลดีในผู้ป่วยใช้หัวใจใหญ่ตามฤดูกาลที่มีอาการรุนแรง⁹ จึงควรทำการศึกษาต่อไปในอนาคตถึงการนำยานี้มาใช้ที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ

นอกจากนี้ผู้นิพนธ์ยังได้ให้การรักษาร่วม ด้วยยาโอเซลตามิเวียร์ชนิดกินในขนาดสองเท่าของปกติคือวันละ 300 มก. นาน 5-10 วัน โดยเหตุผลในการให้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกันคือ

1. มีหลักฐานการให้ยาต้านไวรัสมากกว่าหนึ่งชนิดร่วมกันในสัตว์ทดลองว่าให้ผลดีกว่าให้ยาชนิดเดียวทั้งในใช้หัวใจและใช้หัวใจใหญ่ตามฤดูกาล¹⁰⁻¹³ แม้ว่ายาที่ใช้ร่วมกับยาโอเซลตามิเวียร์จะเป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งคืออะแมนตาดีนและไรบาเวอริน ข้อมูลการใช้ยาร่วมกันมากกว่าหนึ่งชนิดนี้ก็มียางานในผู้ป่วยใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ใหม่ที่มีอาการรุนแรงเช่นกัน^{5,14} แต่ก็ยังไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพได้เพราะไม่มีการเปรียบเทียบกับยาโอเซลตามิเวียร์อย่างเดียว ที่น่าสนใจคือมียางานการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์ร่วมกับโอเซลตามิเวียร์ได้ผลดีในหนูที่ติดเชื้อไวรัสใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ใหม่¹⁵

2. ข้อมูลการดูซึมยาโอเซลตามิเวียร์ที่ให้ทางสายยางให้อาหารสำหรับผู้ป่วยหนักมีเพียงพอ การศึกษาในผู้ป่วยใช้หัวใจใหญ่ตามฤดูกาลพบว่าการใช้ยาโอเซลตามิเวียร์ชนิดกินขนาดสองเท่าของปกติ ช่วยให้อาการดีขึ้นเร็ว ปริมาณไวรัสลดลงเร็วกว่า และอาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนได้โดยที่มีผลข้างเคียงสำคัญคือคลื่นไส้-อาเจียนเพิ่มขึ้นบ้าง^{16,17}

3. เริ่มมียางานการดื้อยาโอเซลตามิเวียร์ของเชื้อใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ใหม่ ทั้งจากในประเทศไทยและประเทศในภูมิภาคอื่นทั่วโลก^{2,18} แต่ยังไม่มียางานการดื้อยาซานามิเวียร์ ซึ่งปัจจัยสำคัญในการทำให้เกิดการดื้อยาประการหนึ่งคือการให้ยานี้ป้องกันผู้สัมผัสผู้ป่วย¹⁸ แม้ว่าผลของการดื้อยาโอเซลตามิเวียร์ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง H274Y ของยีนนิวรามิเนสซิน จะไม่มีความสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่ป่วยเป็นใช้หัวใจใหญ่ตามฤดูกาล¹⁹ แต่ถ้าเป็นผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติก็อาจเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้^{20,21}

การรักษาด้วยยาอื่นๆ

แม้ว่ารายงานส่วนใหญ่จะพบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียพร้อมกับเชื้อไวรัสใช้หัวใจใหญ่ในตอนแรกได้น้อย^{5,22,23} แต่จากประสบการณ์ของผู้พันธ์ในช่วงการระบาดใหญ่ในเดือนกรกฎาคมที่ผ่านมา พบการติดเชื้อแบคทีเรีย

ร่วมด้วยตั้งแต่แรกรับไว้ในโรงพยาบาลร้อยละ 12.5 ของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนในระบบการหายใจ² ทั้งนี้อาจเป็นจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งมาโรงพยาบาลช้าหรือได้รับการวินิจฉัยช้า และผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็มีโรคประจำตัวอยู่ก่อนโดยเฉพาะโรคระบบการหายใจ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากลักษณะทางคลินิกไม่ว่าจะเป็นอาการ การตรวจเลือด และภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่สามารถแยกได้ชัดเจนจากผู้ป่วยปอดอักเสบชุมชนจากเชื้อแบคทีเรีย จึงควรให้ยาต้านแบคทีเรียร่วมไปด้วยจนกว่าจะแน่ใจว่าไม่ได้เป็นสาเหตุร่วม สำหรับผู้ป่วยที่รอดชีวิตและต้องใช้เครื่องช่วยหายใจนานมักจะเกิดปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่แทรกซ้อนได้บ่อย^{23,24} จึงต้องคอยเฝ้าระวังและเริ่มให้การรักษาทันทีที่ต้องให้ยาให้เหมาะสมกับเชื้อก่อโรคที่มักจะเป็นเชื้อที่ดื้อยาในโรงพยาบาลนั้นๆ

ในผู้ป่วยที่เกิด acute respiratory distress syndrome (ARDS) ผู้พันธ์จะให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงนาน 3 วันเสมอ (เมทิลเพรดนิโซโลน 500-1,000 มก.ต่อวัน) ทั้งนี้เพื่อลดปรากฏการณ์ “cytokine storm” ซึ่งแสดงให้เห็นได้ในสัตว์ทดลอง²⁵ และจากการตรวจศพของผู้เสียชีวิต^{26,27} สิ่งที่พบจากการสังเกตผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเห็นผลช่วยชัดเจนคือช่วยให้รายที่มีเสมหะปนเลือดออกมาจากการลดลงอย่างรวดเร็ว และทำให้การช่วยหายใจทำได้ง่ายและดีขึ้น ในอนาคตคงต้องมีการศึกษาในเรื่องนี้ให้ชัดเจนต่อไปเพราะผู้ที่ไม่เห็นด้วยคิดว่าจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน คือ การกำจัดไวรัสช้าลง และเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนได้ง่ายขึ้น

สำหรับในรายที่มีการอักเสบของหลอดลมขนาดเล็กเด่น ที่แสดงออกในรูปหลอดลมตีบ² จะให้การรักษาด้วยยาพ่นสูดขยายหลอดลม ซึ่งถ้าจำเป็นต้องใช้วิธีการพ่นละอองฝอย (nebulization) ก็ให้ทำการป้องกันการติดเชื้อบุคลากรโดยเคร่งครัด และถ้าจำเป็นต้องให้ยาสเตียรอยด์ชนิดหรือกินร่วมด้วย ต้องให้ยาโอเซลตามิเวียร์กินต่อไปจนครบ 10 วัน เนื่องจากมีข้อมูลว่าการกำจัดเชื้อไวรัสของคนที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติจะช้ากว่าคนทั่วไป

การช่วยการหายใจและการรักษาประคับประคอง อวัยวะสำคัญอื่นนอกจากปอด

การดูแลผู้ป่วยใช้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ที่เกิดภาวะวิกฤตให้ได้ผลดี ต้องใช้สถานที่ในหอผู้ป่วยวิกฤตถ้าเป็นไปได้ แม้จะไม่มีห้องแยกกรรมตาหรือชนิดติดตั้งระบบแรงดันลบ โดยทำการดัดแปลงให้ปลอดภัยต่อบุคลากรและผู้ป่วยรายอื่น

สำหรับผู้ป่วยที่เกิด ARDS มักต้องใช้อุปกรณ์ช่วยหายใจแบบ invasive โดยมีหลักการเช่นเดียวกับผู้ป่วย ARDS ทั่วไป การใช้ high frequency ventilation จะไม่ได้ผลดีนัก¹⁴ ไม่เหมือนกับการใช้ extracorporeal membrane oxygenation²⁴ การดูแลรักษาส่วนที่สำคัญคือการประคับประคองอวัยวะอื่นโดยเฉพาะภาวะไตวายเฉียบพลัน^{4,14,23}

การควบคุมการแพร่กระจายเชื้อ²⁸

เชื้อไวรัสใช้หวัดใหญ่แพร่กระจายได้ 3 วิธี คือ

1. Droplet transmission เกิดจากละอองสารคัดหลั่งขนาดใหญ่ที่ออกมาจากระบบการหายใจ (ขนาดใหญ่กว่า 5 ไมครอน) ติดต่อกับผู้อื่นทางการสัมผัสเยื่อจมูกตา หรือปาก ป้องกันได้โดยให้ผู้ป่วยใส่ surgical mask ซึ่งจะต้องเปลี่ยนบ่อยถ้ามีสารคัดหลั่งออกมามาก แม้ว่าข้อมูลในระยะหลังการใช้ N95 mask อาจช่วยป้องกันได้ดีกว่า

2. Contact transmission เชื้อสามารถอยู่รอดได้นาน 48 ชั่วโมงในสารคัดหลั่งที่ตกค้างบนพื้นผิวของวัตถุที่ไม่ใช่รู และ 30 นาทีบนมือที่ไม่ได้ล้าง แล้วติดต่อไปยังตัวเอง หรือวัตถุอื่น หรือคนอื่นโดยการสัมผัสด้วยมือ

3. Airborne transmission เกิดจากละอองฝอยขนาดเล็กกว่า 5 ไมครอน ที่เป็นผลจากการบำบัดรักษา ระบบการหายใจและการระเหยของละอองเสมหะขนาดใหญ่ โดยระยะทางจะกระจายไปไม่ได้ไกลมากนัก แต่จะฟุ้งกระจายมากถ้าอยู่ในห้องที่มีการระบายอากาศไม่เพียงพอ

ดังนั้นสถานที่ดูแลผู้ป่วยใช้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ต้องจัดให้มีการระบายอากาศที่ดี มีระยะห่างระหว่างผู้ป่วยอย่างน้อย 2 เมตร ถ้ามีห้องแยกได้ก็จะดี มีการเน้นย้ำ

ความเคร่งครัดในการล้างมืออย่างถูกต้องก่อนและหลังการสัมผัสผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจควรใช้สายดูดเสมหะในระบบปิด และติด microbiological filter ในตำแหน่งที่ถูกต้องในวงจรเครื่องช่วยหายใจ โดยเพิ่มความระมัดระวังถ้าใช้ยาชาตามิเวียร์ชนิดฟลอร์ออกซ์โซลร่วมด้วย บุคลากรต้องใส่ถุงมือ แวนตาหรือแผ่นบังหน้า และ surgical mask ขณะให้การพยาบาลผู้ป่วย และใช้ N95 mask ในกรณี

1. การใส่ท่อช่วยหายใจ
2. การดูดเสมหะแบบเปิด หรือ การปลดสายเครื่องช่วยหายใจ
3. การส่องกล้องหลอดลมหรือหลอดอาหาร
4. การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิด non-invasive
5. การเก็บสิ่งส่งตรวจจากทางเดินอากาศส่วนบนหาเชื้อไวรัส

6. การบริหารยาหรือเก็บเสมหะด้วยการพ่นละอองฝอย

7. ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยวิกฤต

บุคลากรที่มีสภาวะสุขภาพเสี่ยงต่อการเกิดโรคใช้หวัดใหญ่รุนแรงควรย้ายไปทำหน้าที่อื่น ในกรณีผู้ปฏิบัติงานมีอาการสงสัยใช้หวัดใหญ่ต้องรีบตรวจวินิจฉัยและให้การรักษา และถ้าพบว่าเป็นใช้หวัดใหญ่ต้องหยุดงาน 3 วันหลังกินยาต้านไวรัสและไข้ลงมาแล้วอย่างน้อย 1 วัน หรืออย่างน้อย 7 วันหลังเริ่มมีอาการถ้าไม่ได้ยาต้านไวรัส สำหรับบุคลากรที่ต้องดูแลผู้ป่วยภูมิคุ้มกันผิดปกติต้องหยุดงานอย่างน้อย 5 วันหลังเริ่มกินยา

เอกสารอ้างอิง

1. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factor associated with death or hospitalization due to pandemic influenza A (H1N1) infection in California. JAMA 2009; 302:1896-902.
2. Chierakul N, Rittayamai N, Nana A, Permpikul C, Ratanarat R, Rongrungruang Y, et al. Respiratory complications of adult patients with novel influenza

- A (H1N1) virus infection in Thailand. *J Med Assoc Thai* (in press).
3. Komiya N, Gu Y, Kamiya H, et al. Clinical features of cases of influenza A (H1N)v in Osaka Prefecture, Japan, May 2009. *Euro Surveill* 2009; 14:pii=19272.
 4. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880-7.
 5. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935-44.
 6. Mcgeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1568-75.
 7. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttiapan W, Shinde V, Kaewchana S, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS ONE* 2009; 4:e6051.
 8. MedWatch The FDA Safety (posted 10/09/2009). Relenza (zanamivir) inhalation powder.
 9. Ison MG, Gnana JW Jr, Nagy-Agren S, Treannor J, Paya C, Steigbigel R, et al. NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Safety and efficacy of nebulized zanamivir in hospitalized patients with serious influenza. *Antivir Ther* 2003; 8:183-90.
 10. Smee DF, Wong MH, Bailey KW, Sidwell RW. Activities of oseltamivir and ribavarin used alone and in combination against infections in mice with recent isolates of influenza A (H1N1) and B viruses. *Antivir Chem Chemother* 2006; 17:185-92.
 11. Ilyushina NA, Hay A, Yilmaz N, Boon AC, Webster RG, Govorkova EA. Oseltamivir-ribavarin combination therapy for highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3889-97.
 12. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Morrey JD. Effects of double combinations of amantadine, oseltamivir, and ribavarin on influenza A (H5N1) virus infection in cell culture and in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2120-8.
 13. Nguyen JT, Hoopes JD, Smee DF, Prichard MN, Driebe EM, Engelthaler DM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4115-26.
 14. Intensive-care patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:749-52.
 15. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, Bailey KW, Taret B, Morrey JD, et al. Effects of combinations of favipiravir (T-705) and oseltamivir in influenza A (H1N1, H3N2, and H5N1) virus infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. doi:10.1128/AAC.00933-09.
 16. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000; 282:1016-24.
 17. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1845-50.
 18. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* 2009; 84:453-68.

19. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Kondou K, Hirotsu N, Kawashima T, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* 2009, doi:10.1016/j.jinf.2009.07.002.
20. van der Vries E, van der Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir-resistant influenza virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359:1074-6.
21. Goosken J, Jonges M, Claas ECJ, Meijer A, van den Brock PJ, Kroes ACM. Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus. *JAMA* 2009; 301:1042-6.
22. Perez-Padilla R, Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680-9.
23. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872-9.
24. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZECMO) influenza investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1888-95.
25. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460:1021-5.
26. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LF, Schout D, Galas FR, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Crit Care Respir Med* 2009 Oct 29 (Epub ahead of print).
27. Soto-Abraham MV, Soriano-Rosas J, Diaz-Quinonez A, Silva-Pereyra J, Vazquez-Hernandez P, Torres-Lopez O, et al. Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus. *New Engl J Med* 2009; 361:2001-3.
28. Ferguson JK, Stuart RL, Cheng AC, Marshall CL. ASID (HICSIG) position statement: infection control guidelines for patients with influenza-like illnesses, including pandemic (H1N1) influenza 2009, in Australian health care facilities. *Med J Aust* 2009; 191:454-8.



วัณโรคในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร (Tuberculosis in Pregnancy and Breast Feeding)

วรางคณา กิริติชนานนท์ พ.บ.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ในปัจจุบันการติดเชื้อวัณโรคยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญและพบบ่อยในประชากรทั่วโลก การติดเชื้อนี้สามารถเกิดได้ทั้งในคนทั่วไปรวมถึงในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร การติดเชื้อวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตรถือว่าเป็นภาวะที่มีความสำคัญอย่างยิ่งที่ต้องรีบทำการวินิจฉัยยืนยันและให้การรักษาดังแต่ระยะเริ่มต้น เนื่องจากการให้การรักษาล่าช้าจะส่งผลให้มีภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมและความผิดปกติของทารกที่เพิ่มขึ้น รวมทั้งยารักษาวัณโรคที่ต้องมีข้อพิจารณาเป็นพิเศษเนื่องจากอาจส่งผลถึงทารกในครรภ์และยังมีข้อมูลว่าสามารถขับออกทางน้ำนมได้

ผลของการติดเชื้อวัณโรคต่อการตั้งครรภ์และทารกแรกคลอด

การติดเชื้อวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์นั้นหากสามารถให้การวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็วและให้การรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพอย่างเหมาะสมและทันท่วงทีจะไม่ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อการตั้งครรภ์และทารกแรกคลอด¹⁻³ แต่หากการวินิจฉัยและการรักษาล่าช้าอาจส่งผลให้มีภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมและความผิดปกติของทารกที่เพิ่มขึ้นกว่าการตั้งครรภ์ปกติ โดยมีข้อมูลจากการศึกษาหนึ่งว่าการวินิจฉัยและการรักษาล่าช้าจะเพิ่มโอกาสการเกิดการคลอดก่อนกำหนด 9 เท่าเมื่อเทียบกับการตั้งครรภ์ปกติ นอกจากการคลอดก่อนกำหนดแล้วยังมีภาวะแทรก

ซ้อนอื่นๆ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะ abortion, fetal growth retardation, low birth weight, fetal distress และ perinatal death เป็นต้น ส่วนความผิดปกติที่พบน้อยแต่ถือว่ามี ความรุนแรงมากที่สุดคือภาวะวัณโรคแต่กำเนิด (congenital tuberculosis) ซึ่งจากรายงานที่ผ่านมาพบว่ามีอัตราการตายและทุพพลภาพสูง³⁻⁴

ผลของการติดเชื้อวัณโรคต่อการตั้งครรภ์นั้นจะมีมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย³⁻⁵ ได้แก่

1. ความรวดเร็วในการให้การวินิจฉัยและการรักษาดังได้กล่าวไปแล้ว
2. ความรุนแรงและขนาดของรอยโรค ภาวะแทรกซ้อนจะเกิดได้มากหากเป็นการติดเชื้อชนิดแพร่กระจาย (disseminated tuberculosis) หรือการติดเชื้อในปอดเป็นบริเวณกว้าง
3. อายุครรภ์ของมารดาขณะติดเชื้อวัณโรค โดยการติดเชื้อขณะอายุครรภ์ยังน้อยและรักษาได้ทันจะมีภาวะแทรกซ้อนของทารกน้อยกว่าการติดเชื้อในช่วงอายุครรภ์มากหรือใกล้คลอด
4. สภาวะภูมิคุ้มกันและการขาดสารอาหารของมารดา โดยเฉพาะหากมารดามีการติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ที่มีระดับ CD4 ต่ำร่วมด้วยจะยิ่งส่งผลให้การติดเชื้อวัณโรครุนแรงขึ้นและได้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร

5. การติดเชื้อวัณโรคดื้อยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดดื้อยาหลายขนาน (multi-drug resistant, MDR-TB) เนื่องจากการรักษาให้ได้ผลนั้นทำได้ยาก ต้องใช้ระยะเวลาการรักษานานขึ้นและจำเป็นต้องใช้ยาหลายๆ ขนานร่วมกันซึ่งยาบางตัวเหล่านี้สามารถส่งผลให้ทารกในครรภ์เกิดทุพพลภาพได้

ผลของการตั้งครรภ์ต่อการติดเชื้อวัณโรค²⁻⁴

แม้ว่าการตั้งครรภ์ถือเป็นช่วงระยะเวลาที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้อโรคลดลง แต่พบว่าอัตราเกิดการติดเชื้อวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์นั้นไม่แตกต่างจากประชากรหญิงในวัยเจริญพันธุ์ทั่วไป โดยจากข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ 18-29 คนต่อประชากรหญิงตั้งครรภ์หนึ่งแสนคน ซึ่งไม่แตกต่างกับในประชากรหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ในช่วงอายุและเชื้อชาติเดียวกัน ดังนั้นการตั้งครรภ์จึงไม่ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรควัณโรค

พบวัณโรคปอดได้มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 85-90 ส่วนตำแหน่งการติดเชื้อวัณโรคนอกปอดที่พบบ่อยได้แก่ วัณโรคต่อมน้ำเหลือง กระดูกและข้อ และเยื่อหุ้มสมอง ซึ่งข้อมูลไม่แตกต่างจากการติดเชื้อวัณโรคในประชากรหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์

สำหรับอาการและอาการแสดงของวัณโรคในกรณีของอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร นั้นก็ไม่พบว่ามีอาการแตกต่างกับในประชากรทั่วไป โดยอาการที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ อาการไอ ซึ่งจากรายงานของ Good และคณะ พบอาการไอได้ร้อยละ 74 และจากการศึกษาเดียวกันพบอาการน้ำหนัลด อ่อนเพลีย เบื่ออาหารร้อยละ 41 ไข้ร้อยละ 30 ไอเป็นเลือดร้อยละ 19 และไม่มีอาการแสดงร้อยละ 20 (ตรวจพบโดยภาพรังสีทรวงอก)

สำหรับการวินิจฉัยนั้น ใช้วิธีการที่ไม่แตกต่างจากมาตรฐานทั่วไปคือ การตรวจเสมหะด้วยการย้อมสีทึนกรด (acid fast bacilli, AFB stain) การเพาะเชื้อ และการถ่ายภาพรังสีทรวงอกโดยใช้แผ่นกำบังท้อง (abdominal shielding) อย่างไรก็ตาม พบว่าการวินิจฉัยมักจะล่าช้ากว่าปกติ เนื่อง

จากอาการแสดงเริ่มต้นของโรคได้แก่ อาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนัลดนั้นมีความคล้ายคลึงเป็นอย่างมากกับอาการที่เกิดจากการตั้งครรภ์ทั่วไป นอกจากนี้ยังเกิดจากการที่แพทย์พยายามหลีกเลี่ยงการส่งตรวจภาพรังสีทรวงอกเนื่องจากมีความกังวลเกี่ยวกับผลของรังสีต่อทารกในครรภ์มารดา ซึ่งโดยทั่วไปแนะนำให้ส่งตรวจได้ในผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยวัณโรค โดยใช้แผ่นกำบังท้องและพยายามหลีกเลี่ยงการส่งตรวจในช่วง 12 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์

วัณโรคแต่กำเนิด (Congenital tuberculosis)

เป็นภาวะที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรงมากโดยจากข้อมูลที่ผ่านมา มีรายงานผู้ป่วยทั้งหมดประมาณ 300 คนทั่วโลก มีอัตราการตายสูงถึงเกือบครึ่งหนึ่งของทารกที่ติดเชื้อทั้งหมด⁶ ภาวะนี้เกิดจากการติดเชื้อวัณโรคในทารกแรกคลอดจากมารดาที่กำลังเป็นโรคซึ่งส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อผ่านทางกระแสเลือดของมารดาเข้าสู่ umbilical vein และเข้าสู่ตัวทารกซึ่งมักตรวจพบพยาธิสภาพที่ทรวงอกด้วยการติดเชื้ออีกทางหนึ่งที่เกิดขึ้นได้คือ การที่ทารกมีการกลืนกินน้ำคร่ำหรือเลือดที่ปนเปื้อนเชื้อเข้าไปในทางเดินอาหาร และมีอาการติดเชื้อเข้ากระแสเลือดตามมาซึ่งกรณีดังกล่าวมักเกิดในขณะที่ทารกคลอดในช่วงเวลาที่มารดายังอยู่ในระยะแพร่เชื้อ^{6,8} ดังนั้นหากมารดาได้รับการรักษาที่เหมาะสมด้วยยาที่มีประสิทธิภาพและผ่านพ้นระยะแพร่เชื้อไปแล้วก็มักจะไม่เกิดการติดเชื้อดังกล่าวขึ้น

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคแต่กำเนิดนั้น ปัจจุบันอิงตามเกณฑ์ที่ปรับปรุงใหม่ในปี พ.ศ. 2537 โดย Cantwell และคณะ ดังนี้ มีการตรวจพบรอยโรควัณโรคในทารกแรกคลอดร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ⁹

1. ตรวจพบรอยโรคดังกล่าวตั้งแต่ในสัปดาห์แรกหลังคลอด
2. ตรวจพบ primary hepatic complex หรือ caseating granuloma ที่ตับของทารก

3. ตรวจพบ genital tract tuberculosis ของมารดาหรือ placental tuberculosis

4. การรับเชื้อดังกล่าวของทารกไม่ได้เกิดขึ้นในช่วงเวลาภายหลังจากที่ทารกคลอดออกมาจากครรภ์มารดาแล้ว

อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยของวัณโรคแต่กำเนิดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงที่พบในวัณโรคแต่กำเนิด⁶

อาการและอาการแสดง	ร้อยละ
ตับม้ามโต	76
หอบเหนื่อย	72
ไข้	48
ต่อมน้ำเหลืองโต	38
ท้องอืด	24
ซีมหรือกระดูกสะบักส่าย	21

การใช้ยารักษาวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์

การใช้ยาทุกชนิดในหญิงตั้งครรภ์นั้นมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์จะต้องคำนึงถึงความปลอดภัยและผลกระทบต่อทารกในครรภ์ สำหรับยารักษาวัณโรคที่มีใช้ในปัจจุบันนั้นมีมากมายหลายตัวโดยข้อมูลการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์มีดังนี้^{3,10-12}

1. Isoniazid (H)

เป็นยาที่ละลายในไขมันได้ดีและมีขนาดโมเลกุลเล็ก จึงสามารถผ่านรกได้ดี โดยจากการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นของยาใน fetal cord เท่ากับ 0.73 เท่าเมื่อเทียบกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือดของมารดา

ข้อมูลจากการศึกษาการใช้ยาในสัตว์ทดลองที่ผ่านมาไม่พบว่า isoniazid เพิ่มอัตราการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ แม้ว่าจะให้ยาในขนาดสูงกว่าปกติ 60 เท่า อย่างไรก็ตาม มีรายงานการเกิดปลายประสาทอักเสบชนิด demyelination ในสัตว์ทดลอง แต่สามารถป้องกันการ

เกิดผลข้างเคียงดังกล่าวด้วยการให้วิตามินบี (pyridoxine) 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ตลอดอายุครรภ์ ดังนั้น isoniazid จึงถือเป็นยาที่สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ (Category B)

2. Rifampicin (R)

เป็นยาที่ดูดซึมเข้ากระแสเลือดและสามารถผ่านเข้าสู่รกได้ดี ระดับความเข้มข้นของยาใน fetal cord เท่ากับ 0.33 เท่าเมื่อเทียบกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือดของมารดา

rifampicin เช่นเดียวกับยา isoniazid คือสามารถใช้ได้ปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบว่ายา rifampicin เพิ่มความผิดปกติต่อทารกในครรภ์แม้ว่าจะให้ยาในขนาดสูงกว่าปกติ 2.5-10 เท่า (Category C)

3. Ethambutol (E)

Ethambutol เป็นยาที่ผ่านสู่รกได้ดีมาก ระดับความเข้มข้นของยาใน fetal cord เท่ากับ 0.75 เท่า เมื่อเทียบกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือดของมารดา จากการศึกษาแบบ observation ในหญิงตั้งครรภ์หลายการศึกษาไม่พบว่ายาดังกล่าวมีผลต่อทารกในครรภ์ถึงแม้ว่าจะได้รับยาในช่วงแรกๆ ของการตั้งครรภ์ (first trimester) ก็ตาม (Category B)

4. Pyrazinamide (Z)

เป็นยาที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี แต่การศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ยาทั้งในสัตว์ทดลองหรือหญิงตั้งครรภ์ยังมีไม่มากนัก จึงไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่นอนว่ายานี้เหมาะสมเพียงใดในการรักษาวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานทารกแรกเกิดที่มีภาวะผิดปกติในรายที่มารดาได้รับ pyrazinamide ในช่วงตั้งครรภ์

สำหรับปัจจุบัน pyrazinamide เป็นยาที่องค์การอนามัยโลก (WHO) และกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย แนะนำให้ใช้รักษาวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์ได้ แต่อาจต้องระวังฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยาที่อาจเกิดต่อมารดา ในเรื่องของอาการคลื่นไส้อาเจียนโดยเฉพาะ

ในช่วงเวลาไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ซึ่งมารดามักจะมีอาการดังกล่าวอยู่แล้ว อันเป็นผลจากการตั้งครรภ์ปกติ (Category C)

5. Streptomycin (S)

เป็นยาในกลุ่ม aminoglycoside ที่สามารถผ่านรกได้ดี โดยมีระดับความเข้มข้นของยาใน fetal cord เท่ากับ 0.5 เท่า เมื่อเทียบกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือดของมารดา

จัดเป็นยาที่อยู่ใน Category D กล่าวคือ สามารถก่อให้เกิดความผิดปกติของทารกได้ในขนาดยาที่ใช้รักษาตามปกติ จากการศึกษาพบว่า การได้รับ streptomycin สามารถทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับการได้ยินของทารกแรกเกิดได้สูงถึงร้อยละ 17 ซึ่งความรุนแรงอาจแตกต่างกันในทารกแต่ละคนคือ อาจสูญเสียการได้ยินเพียงเล็กน้อยหรืออาจรุนแรงมากจนถึงขั้นหูหนวกได้ สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาต่อความผิดปกติของไตในทารกนั้น ไม่พบว่ามีเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ปัจจุบันยา streptomycin เป็นยาที่แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ในหญิงตั้งครรภ์

6. ยาอื่นๆ

Kanamycin และ amikacin เป็นยาในกลุ่ม aminoglycoside ที่มีผลต่อทารกในครรภ์ได้ไม่แตกต่างจาก streptomycin จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาเหล่านี้ในหญิงตั้งครรภ์

ยาในกลุ่ม quinolone ได้แก่ ofloxacin (O), ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin และ moxifloxacin เป็นกลุ่มยาที่สามารถก่อให้เกิดความผิดปกติในการสร้างกระดูกของทารกในครรภ์ได้ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาเหล่านี้ในหญิงตั้งครรภ์

Ethionamide, cycloserine, P-aminosalicylic acid (PAS), capreomycin เป็นยาในกลุ่มอื่นๆ ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาในสูตรมาตรฐานได้ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการใช้ยามากพอที่จะสรุปเกี่ยวกับผลของยาต่อทารกแรกเกิด

การใช้ยารักษาวัณโรคในหญิงให้นมบุตร^{3,10-12}

ยารักษาวัณโรคในสูตรมาตรฐานทั้ง 4 ชนิดซึ่งได้แก่ isoniazid, rifampicin, ethambutol และ pyrazinamide นั้นล้วนแล้วแต่เป็นยาที่สามารถขับออกทางน้ำนมของมารดา แต่เมื่อพิจารณาถึงปริมาณที่ขับออกมานั้นพบว่า เป็นเพียงปริมาณเล็กน้อยจึงไม่พบว่ามีผลข้างเคียงต่อทารกแรกคลอด ในทางกลับกันก็ไม่สามารถหวังผลในการรักษาวัณโรคแต่กำเนิดในทารกเหล่านี้ด้วย โดยสรุปจึงสามารถใช้ยารักษาวัณโรคในสูตรมาตรฐานดังกล่าวได้อย่างปลอดภัยเหมือนผู้ป่วยวัณโรคทั่วไป อย่างไรก็ตาม มีผู้เชี่ยวชาญหลายท่านแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้นมมารดาแก่ทารกในช่วงประมาณสองชั่วโมงหลังรับประทานยา เนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่ระดับยาสูงสุดในน้ำนมของมารดา

ส่วน streptomycin, kanamycin และ amikacin นั้นเป็นยาที่ถูกขับออกทางน้ำนมได้ดีมาก มีอัตราความเข้มข้นของระดับยาในน้ำนมเปรียบเทียบกับระดับยาในเลือดมารดาเท่ากับ 0.5-1 เท่า แต่ไม่มีข้อห้ามในการให้ยาในมารดา เนื่องจากคุณสมบัติของยาดังกล่าวที่สามารถดูดซึมเข้าทางเดินอาหารได้น้อยมาก

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม quinolone ทั้งหมดในหญิงให้นมบุตรเนื่องจากอาจมีผลต่อการสร้างกระดูกของทารกแรกคลอด

ยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอสำหรับความปลอดภัยในการใช้ยาวัณโรคตัวอื่นๆ (ethionamide, cycloserine, P-aminosalicylic acid (PAS), capreomycin) ในหญิงให้นมบุตร ดังนั้นยาเหล่านี้จึงสงวนไว้ใช้ในกรณีที่จำเป็นเท่านั้น

สูตรยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

จากข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ยาแต่ละขนานข้างต้นจึงสรุปได้ว่า ควรเลือกใช้ยาสูตรมาตรฐานระยะสั้น 6 เดือน (2HRZE/4HR) เนื่องจากเป็นสูตรที่มีประสิทธิภาพสูงมากในการรักษาวัณโรค แต่หากเป็นช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ซึ่งมารดาอาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการตั้งครรภ์อาจพิจารณาหลีกเลี่ยงยา pyrazi-

namide โดยใช้สูตรการรักษา 9 เดือน (2HRE/7HR) ซึ่งเป็นสูตรที่มีประสิทธิภาพสูงมากเช่นกันในการรักษาวัณโรคให้หายขาด¹⁰⁻¹²

ข้อแนะนำและรายละเอียดอื่นๆ ในการดูแลรักษาวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

1. ขนาดของยาแต่ละชนิดต้องคำนวณตามน้ำหนักมารดา ก่อนตั้งครรภ์

2. ควรให้วิตามินบี 6 (pyridoxine) 25 มิลลิกรัม ต่อวันตลอดช่วงเวลาการรักษาวัณโรคในกรณีที่มีการใช้ยา isoniazid ร่วมด้วย เพื่อป้องกันภาวะปลายประสาทอักเสบ¹⁰⁻¹²

3. การทดสอบผิวหนังทูเบอร์คิวลิน (tuberculin skin test) สามารถทำได้อย่างปลอดภัย ทั้งในหญิงตั้งครรภ์และระยะให้นมบุตร^{1,2}

4. การคุมกำเนิดหลังคลอดหรือการคุมกำเนิดในสตรีวัยเจริญพันธุ์มีข้อแนะนำว่าควรหลีกเลี่ยงวิธีการใช้ฮอร์โมนในกรณีที่มีการรักษาวัณโรคโดยใช้ยา rifampicin ร่วมด้วย เนื่องจาก rifampicin จะไปลดระยะครึ่งชีวิตของฮอร์โมน จึงอาจทำให้ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดลดลง¹⁰

5. ภายหลังคลอดควรส่งตรวจดูรกและทารกว่ามีหลักฐานของวัณโรคแต่กำเนิดหรือไม่⁷⁻⁹

6. หากตรวจดูรกและทารกแล้วไม่พบว่า มีหลักฐานของวัณโรคแต่กำเนิด ทารกดังกล่าวอาจยังไม่ติดเชื้อ ควรให้กินยา isoniazid เพื่อป้องกันการเกิดโรคเป็นเวลา 3 เดือน แล้วทดสอบปฏิกิริยาทูเบอร์คิวลิน ถ้า < 5 มม. ให้หยุดยา isoniazid ได้ แล้วฉีดวัคซีนบีซีจีให้ ในรายที่ปฏิกิริยาทูเบอร์คิวลิน > 5 มม. แสดงว่าติดเชื้อวัณโรคแล้ว ให้กินยาต่อไปจนครบ 6-9 เดือน และไม่จำเป็นต้องฉีดวัคซีนบีซีจี¹⁰⁻¹²

7. ภายหลังคลอดหากมารดายังเป็นวัณโรคระยะแพร่เชื้อ (เสมหะยังย้อมพบเชื้อ) ควรแยกมารดากับทารก ยกเว้นช่วงให้นม หรืออาจใช้วิธีปั๊มน้ำนมใส่ขวดให้ลูกดื่มแทนการให้ลูกดูดนมจากทรวงอกของมารดาโดยตรง จนกว่าจะรักษาวัณโรคให้ดีขึ้นจนไม่มีการแพร่เชื้อ (เสมหะย้อมไม่พบเชื้อ)¹³

เอกสารอ้างอิง

1. Khilnani GC. Tuberculosis and pregnancy. Indian J Chest Dis Allied Sci 2004; 46:105-11.
2. Hamadeh A, Glassroth J. Tuberculosis and pregnancy. Chest 1992; 101:1114-20.
3. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. Thorax 2001; 56:494-9.
4. Arora VK, Rajnish G. Tuberculosis and pregnancy. Ind J Tub 2003; 50:13-6.
5. Jana N, Vasishta K, Jindal SK, Khunnu B, Ghosh K. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 1994; 44:119-24.
6. Yaowaluk J, Krilerk T. Congenital tuberculosis presenting as sepsis syndrome. J Med Assoc Thai 2004; 87:573-7.
7. Tuberculosis and Pregnancy. Website - www.cdc.gov/tb.
8. Joseph H, Stanford S, Michael S, Susan L, Ram Y. Congenital tuberculosis: Critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. Pediatrics 1980; 66:980-4.
9. Hassan G, Qureshi W, Kadri SM. Congenital tuberculosis. JK Science 2006; 8:193-4.
10. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603-62.
11. World Health Organization. Treatment of tuberculosis, guideline of national programmes: WHO; 2003.
12. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาวัณโรคในประเทศไทย. สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์.
13. นิธิพัฒน์ เจียรกุล. วัณโรค ใน: นิธิพัฒน์ เจียรกุล, บรรณาธิการ. ตำราโรคระบบการหายใจ; 2550:238-47.



การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการวินิจฉัยระหว่างน้ำล้างถุงลม ที่ไม่ได้จากการส่องกล้องตรวจหลอดลมและน้ำล้างถุงลม ที่ได้จากการส่องกล้องตรวจหลอดลมในผู้ป่วยที่มีรอยโรค ในภาพรังสีทรวงอกแบบกระจายทั่วปอด

วิบูลย์ บุญสร้างสุข พ.บ.*

ดวงสมร ฉันทชัยรุ่งเจริญ พ.บ.**

สิริพิชญ์ เตรียมชัยศรี พ.บ.**

*หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต

**แพทย์ประจำบ้าน

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

- ที่มา:** การส่องกล้องตรวจหลอดลมในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแบบ diffuse pulmonary infiltration และมีระบบการหายใจล้มเหลว มักมีผลข้างเคียงทางด้านระบบไหลเวียนและการแลกเปลี่ยนออกซิเจน
- วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการเก็บน้ำล้างถุงลมโดยไม่ส่องกล้องตรวจหลอดลมเทียบกับการส่องกล้องตรวจหลอดลมในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแบบ diffuse pulmonary infiltration และมีระบบการหายใจล้มเหลว
- วิธีการ:** เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแบบ diffuse pulmonary infiltration และมีระบบการหายใจล้มเหลวที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ โดยการเก็บน้ำล้างถุงลมทั้ง 2 วิธี จะใช้น้ำเกลือ 100-150 มล. ในผู้ป่วยคนเดิม ทำการบันทึกค่าระบบไหลเวียนออกซิเจนในเลือด ปริมาณน้ำล้างถุงลมที่ได้ และส่งน้ำล้างถุงลมตรวจหาสาเหตุเปรียบเทียบกับกันทั้ง 2 วิธี
- ผลการศึกษา:** มีผู้ป่วยในการศึกษา 37 คน, 24 คนเกิดจากโรคติดเชื้อ, 9 คนเกิดจากภาวะการอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ ประสิทธิภาพของการเก็บน้ำล้างถุงลมโดยไม่ใช้การส่องกล้องเทียบกับการส่องกล้องเท่ากับร้อยละ 59.5 และร้อยละ 70.3 ตามลำดับ ความสอดคล้องของทั้งสองวิธีมีค่าสอดคล้องดี ($K = 0.75$) การใช้กล้องส่องหลอดลมใช้เวลานานกว่าในการทำหัตถการ (7 นาที 12 วินาที เทียบกับ 3 นาที 15 วินาที $p < 0.001$) การเก็บน้ำล้างถุงลมโดยไม่ส่องกล้องตรวจหลอดลมมีความเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียน และออกซิเจนในเลือดน้อยกว่า แม้ว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
- สรุป:** เทคนิคการเก็บน้ำล้างถุงลมโดยไม่ส่องกล้องตรวจหลอดลมอาจใช้เป็นวิธีทางเลือกแทนการส่องกล้องตรวจหลอดลมในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแบบ diffuse pulmonary infiltration และมีระบบการหายใจล้มเหลว

บทนำ

ภาวะ diffuse pulmonary infiltration เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ การวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจำเป็นต้องได้รับการส่องกล้องตรวจหลอดลม¹⁻⁴ อย่างไรก็ตาม บ่อยครั้งที่ผู้ป่วยเหล่านี้เกิดภาวะระบบการหายใจล้มเหลวและต้องได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจ ซึ่งการทำการส่องกล้องตรวจหลอดลมในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีภาวะแทรกซ้อนทั้งทางด้านระบบไหลเวียน การแลกเปลี่ยนก๊าซ รวมถึงเกิดเลือดออกในปอดและลมรั่วในโพรงเยื่อหุ้มปอดได้^{4,6} นอกจากนั้น ค่าใช้จ่ายในการทำการหัตถการก็มีราคาสูง รวมถึงจำนวนแพทย์เฉพาะทางที่สามารถทำการหัตถการดังกล่าวมีจำนวนจำกัด ด้วยเหตุผลดังกล่าว การมีวิธีการที่สามารถให้การวินิจฉัยภาวะ diffuse pulmonary infiltration ในผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวได้ ซึ่งให้ประสิทธิผลที่ดี ปลอดภัย ราคาไม่แพง และสามารถทำได้โดยแพทย์ทั่วไป จึงน่าจะมีประโยชน์

ในการศึกษานี้ ผู้ศึกษาได้เลือกวิธีการทำ non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage (NB-BAL) ซึ่งเป็นวิธีที่เคยมีการศึกษามากแล้วว่าได้ประสิทธิผลดี มีความปลอดภัย⁷⁻¹⁴ อย่างไรก็ตาม การศึกษาก่อนๆ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มหรือเฉพาะโรค ซึ่งอาจไม่สามารถนำมาประยุกต์ได้ทั่วไปกับผู้ป่วยที่มีภาวะ diffuse pulmonary infiltration ที่มีระบบการหายใจล้มเหลวได้

วัตถุประสงค์

1. ประเมินประสิทธิผลของการใช้วิธีการทำ NB-BAL เทียบกับ bronchoscopic bronchoalveolar lavage (B-BAL) ในผู้ป่วยที่มีภาพรังสีทรวงอกเป็นแบบ diffuse pulmonary infiltration และมีระบบการหายใจล้มเหลว
2. ประเมินการเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนและความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดแดง (oxygen saturation) โดยใช้ pulse oximetry รวมถึงผลแทรกซ้อนต่างๆ ของวิธีการทำ NB-BAL เทียบกับ bronchoscopic bronchoalveolar lavage (B-BAL)

วัสดุและวิธีการวิจัย

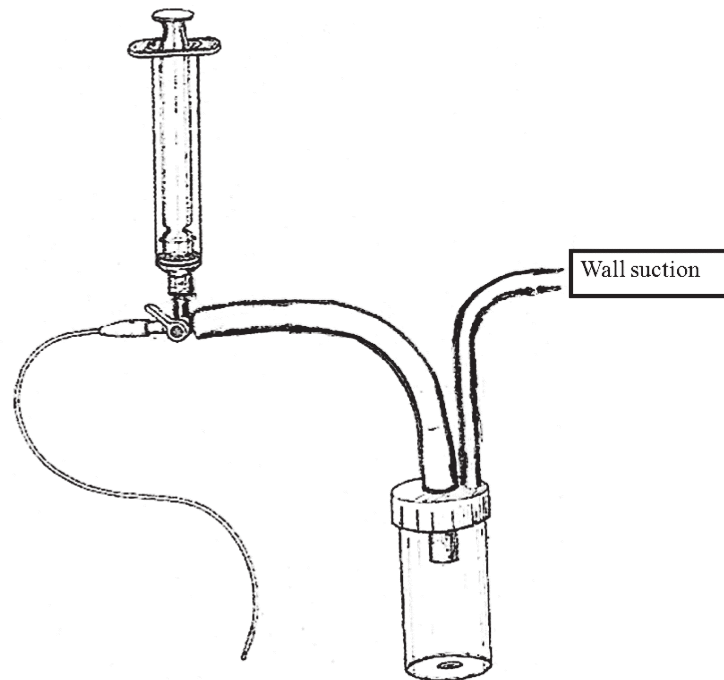
การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยได้รับการพิจารณาข้อจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล โดยทำการศึกษาระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ. 2549 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2551

ผู้ป่วย

เป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุมากกว่า 15 ปี ที่มีภาพรังสีทรวงอกเป็นลักษณะ diffuse bilateral pulmonary infiltration และมีระบบการหายใจล้มเหลว จำเป็นต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ ผู้ป่วยเหล่านี้ แพทย์ผู้ดูแลตัดสินใจว่าจำเป็นต้องทำการส่องกล้องตรวจหลอดลมเพื่อหาสาเหตุของความผิดปกตินี้ และไม่มีข้อห้ามในการทำการส่องกล้องตรวจหลอดลม ผู้ป่วยทุกรายได้รับการยินยอมให้ทำการศึกษาวิจัยโดยได้รับการอนุญาตจากญาติสายตรง ก่อนเริ่มทำการหัตถการ ผู้ป่วยจะได้รับยานอนหลับและยาคลายกล้ามเนื้อทางเส้นเลือด จัดทำเป็นท่านอนหงาย และให้ออกซิเจนความเข้มข้น 100% ผ่านเครื่องช่วยหายใจก่อน การเก็บน้ำล้างถุงลม จะเริ่มจากการทำ NB-BAL ก่อน และจะเริ่มการทำ B-BAL ภายหลังการทำ NB-BAL เสร็จแล้วอย่างน้อย 10 นาที ทำการตรวจติดตามความดันโลหิต ชีพจร และความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดแดงทางปลายนิ้ว (SpO₂) ทั้งก่อน ระหว่าง และหลังทำการหัตถการทั้ง 2 วิธี

NB-BAL procedure

ทำโดยเทคนิคซึ่งมีการกล่าวไว้ในการศึกษาอื่นๆ¹⁵⁻¹⁶ อธิบายโดยย่อ ระบบเชื่อมต่อเครื่องมือ แสดงดังรูปที่ 1 โดยสายที่ใช้ในการเก็บน้ำล้างปอด ใช้เป็นสายให้อาหาร ขนาด 10 French ความยาว 100 ซม. ต่อกับ syringe ขนาด 50 มล. และต่อกับเครื่องดูด โดยตั้งแรงดูดของเครื่องดูดไว้ที่ -120 มม.ปรอท



รูปที่ 1 แสดงการต่อเครื่องมือที่ใช้ในการทำ nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage

เมื่อเตรียมระบบเรียบร้อยแล้ว จะใส่สาย catheter ผ่านลงไปในห้องช่วยหายใจโดยวิธี blind ลงไปจนสุด ไม่สามารถใส่ลงไปได้อีก แล้วใส่ Normal saline 50 มล. ลงไปในสายผ่าน syringe แล้วหมุน three-way connector เพื่อดูดเก็บน้ำล้าง ทำการใส่น้ำล้างจนได้น้ำล้างถูกลมกลับมาไม่ต่ำกว่า 20 มล. หรือใส่ Normal saline ไม่เกิน 150 มล.

B-BAL procedure

ทำโดยการส่องกล้องตรวจหลอดลมตามวิธีมาตรฐาน โดยแพทย์ผู้ส่องจะเลือกหลอดลมที่จะทำการตรวจ โดยอาจจะเลือกก็ได้ตำแหน่งก็ได้ ทำการเก็บน้ำล้างถูกลม ส่วนการตัดชิ้นเนื้อปอด ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของแพทย์ที่ทำการตรวจว่าจะทำหรือไม่

น้ำล้างถูกลมที่ได้จากทั้ง 2 วิธี จะทำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยวิธีอย่างเดียวกัน

เกณฑ์การวินิจฉัย

ถือว่าได้รับการวินิจฉัยจากสิ่งส่งตรวจโดย

1. กรณีโรคติดเชื้อ หรือมะเร็ง สามารถให้การวินิจฉัยระบุได้โดยตรง ซึ่งอาจเป็นการย้อมสี การเพาะเชื้อ หรือการตรวจทางเซลล์วิทยา

2. กรณีการอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (noninfectious inflammation เช่น acute interstitial pneumonitis หรือ usual interstitial pneumonitis เป็นต้น) หากก่อนการส่องกล้อง แพทย์มีความสงสัยในภาวะนี้ก่อน และผลการตรวจสิ่งส่งตรวจระบุเป็น inflammation

ทั้งนี้ ผลการตรวจนั้น จะต้องสอดคล้องกับการวินิจฉัยสุดท้ายนั้นด้วย จึงจะถือว่าได้รับการวินิจฉัย (diagnostic yield)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลเชิงปริมาณ แสดงเป็น median และ range ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพ แสดงเป็นจำนวนและร้อยละ การเปรียบเทียบความสอดคล้องของการวินิจฉัยของ NB-BAL กับ B-BAL ใช้สถิติ Kappa (K) โดย $K > 0.75$ จะถือว่า

highly agreement, $0.4 \leq K \leq 0.75$ ถือว่า moderate agreement และ $K < 0.4$ ถือว่า no agreement การเปรียบเทียบค่าต่างๆ เชิงปริมาณของ NB-BAL และ B-BAL ใช้ Wilcoxon test จะถือว่ามันมีนัยสำคัญทางสถิติ กำหนดที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์และได้รับการทำการศึกษา
รวม 37 ราย ในจำนวนนี้ มีผู้ป่วย 18 ราย ได้รับการ
ตัดเนื้อเยื่อปอด ข้อมูลของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา แสดงดัง
ตารางที่ 1 พบอัตราการเสียชีวิตในไข้อยู่ร้อยละ 59.5 แต่
ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเสียชีวิตจากการทำหัตถการส่อง
กล้องตรวจหลอดลม

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (n=37)

Characteristics	Value, median (range)
Age, year	61 (23-81)
Sex, male, n (%)	19 (51.4)
APACHE II score	23 (10-49)
Predicted mortality rate, %	47.4 (9.0-97.0)
Underlying disease, n (%)	
None	9 (24.3)
AIDS	3 (8.1)
Hematologic malignancy	7 (18.9)
Solid organ malignancy	2 (5.4)
Connective tissue diseases	12 (32.4)
Others ⁺	4 (10.8)
Chest radiograph pattern, n (%)	
Diffuse interstitial	16 (43.2)
Diffuse ground glass	8 (21.6)
Diffuse patchy	13 (35.1)
Percent oxygen saturation (FiO ₂ 100%)	100 (88-100)
Mean blood pressure, mmHg	78.2 (64.0-126.0)
Heart rate, beats/min	110 (68-153)
Final diagnosis, n (%)	
Infectious disease*	24 (64.9)
Pneumocystis pneumonia	11
Tuberculosis	4
Cytomegalovirus pneumonia	8
Nocardiasis	1
Aspergillosis	3
Candidiasis	1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (n=37) (ต่อ)

Characteristics	Value, median (range)
Noninfectious inflammation	9 (24.3)
Acute interstitial pneumonitis	5
Usual interstitial pneumonitis	2
Diffuse alveolar hemorrhage	1
Acute respiratory distress syndrome	1
Malignancy	2 (5.4)
Bronchoalveolar cell carcinoma	1
Lymphoma	1
Unknown	2 (5.4)

ข้อมูลแสดงเป็นค่า median (range) ในกรณีที่ไม่ได้ระบุ
+ Others โรคในกลุ่มอื่นๆ ที่ได้รับ immunosuppressive drugs
*ผู้ป่วยบางราย พบการติดเชื้อมากกว่า 1 ชนิด

ก่อนทำการเก็บสิ่งส่งตรวจ แพทย์ผู้ดูแลสงสัยว่าเกิดจากภาวะ infection 24 ราย (ร้อยละ 64.9), noninfectious inflammation 11 ราย (ร้อยละ 29.7) และ malignancy 2 ราย (ร้อยละ 5.4) การวินิจฉัยสุดท้ายแสดงดังตารางที่ 1

ประสิทธิภาพของแต่ละวิธีในการวินิจฉัยกลุ่มโรคต่างๆ แสดงดังตารางที่ 2 ความสอดคล้องของ NB-BAL กับ B-BAL ในการให้การวินิจฉัย พบว่ามีค่า $K = 0.75$ รายละเอียดในแต่ละกลุ่มโรค แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายและประสิทธิภาพของแต่ละวิธีที่สามารถให้การวินิจฉัยได้

Final diagnosis	Total	NB-BAL	B-BAL	B-BAL + TBBX
Infectious disease	24	14	18	20
Noninfectious inflammation	9	8	8	8
Malignancy	2	0	0	1
Unknown	2	0	0	0

NB-BAL, การวินิจฉัยโดยวิธี nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage
B-BAL, การวินิจฉัยโดยวิธี bronchoscopic bronchoalveolar lavage
B-BAL+TBBX, การวินิจฉัยโดยวิธี bronchoscopic bronchoalveolar lavage ร่วมไปกับการตัดชิ้นเนื้อปอดโดยการส่องกล้อง

ตารางที่ 3 ความสอดคล้องของการวินิจฉัยโดยวิธี nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage (NB-BAL) และ bronchoscopic bronchoalveolar lavage (B-BAL)

		B-BAL result			
		Infection	Specific inflammation	Nonspecific inflammation	Malignancy
NB-BAL result	Infection	13	0	1	0
	Specific inflammation	0	8	0	0
	Nonspecific inflammation	5	0	10	0
	Malignancy	0	0	0	0

การเปลี่ยนแปลงทางความดันโลหิต ซีพจร และ SpO_2 ทั้งก่อนและหลังทำหัตถการทั้ง 2 วิธี และปริมาณน้ำล้างถุงลมที่ได้กลับมา แสดงดังตารางที่ 4 พบว่าการทำ NB-BAL ใช้เวลาในการทำสั้นกว่าการทำ B-BAL อย่างมีนัยสำคัญ (ค่า median ของ NB-BAL 3 นาที 15 วินาที (90–505 วินาที) เทียบกับ B-BAL 7 นาที 12 วินาที (120–1,200 วินาที) โดยมีค่า $p < 0.001$) ทางด้านปริมาณ

น้ำล้างถุงลมที่ได้กลับต่อปริมาณน้ำที่ใส่เข้าไป พบว่า NB-BAL ได้ปริมาณน้ำกลับมาในสัดส่วนที่น้อยกว่าการทำ B-BAL อย่างมีนัยสำคัญ (ค่า median ของ NB-BAL 21.3% (5.0–53.3%) เทียบกับ B-BAL 46.6% (15.0–75.0%) โดยมีค่า $p < 0.001$) พบภาวะแทรกซ้อนลมรั่วในเยื่อหุ้มปอด 5 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อปอด

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของค่าต่างๆ ในระหว่างการทำหัตถการแต่ละวิธี*

ค่าที่เปลี่ยนแปลง (หลังทำ-ก่อนทำ)	NB-BAL	B-BAL	P
Oxygen saturation (%)	-1.0 (-19.0–1.0)	-3.0 (-34.0–8.0)	0.18
Mean arterial blood pressure (mmHg)	9.5 (-8.0–34.0)	1.6 (-30.0–30.0)	0.13
Heart rate (beats/min)	4.0 (-9.0–40.0)	5.0 (-28.0–52.0)	0.56

* ค่าแสดงเป็น median (range)

บทวิจารณ์

การทำ NB-BAL เป็นหัตถการที่ less invasive ได้มีการพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวจากสาเหตุต่างๆ เช่น pneumocystis pneumonia,^{11,12} ARDS^{8,16} ในการศึกษานี้ ผู้ศึกษาได้ศึกษารวมในทุกๆ สาเหตุที่มีภาพรังสีทรวงอกเป็น diffuse pulmonary infiltration

ปัจจุบัน วิทยาการการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พัฒนาขึ้น ทำให้สามารถให้การวินิจฉัยโรคบางอย่างได้เร็วขึ้นกว่าในอดีต เช่น การตรวจ immunofluorescence การเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจที่เร็วขึ้น ซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับการตรวจน้ำล้างถุงลมได้ ดังนั้น ประสิทธิภาพของการตรวจน้ำล้างถุงลมเพียงอย่างเดียว จึงสามารถให้การวินิจฉัยโรคได้หลายๆ โรคใกล้เคียงกับการตัดชิ้นเนื้อปอดผ่านกล้องส่องหลอดลม

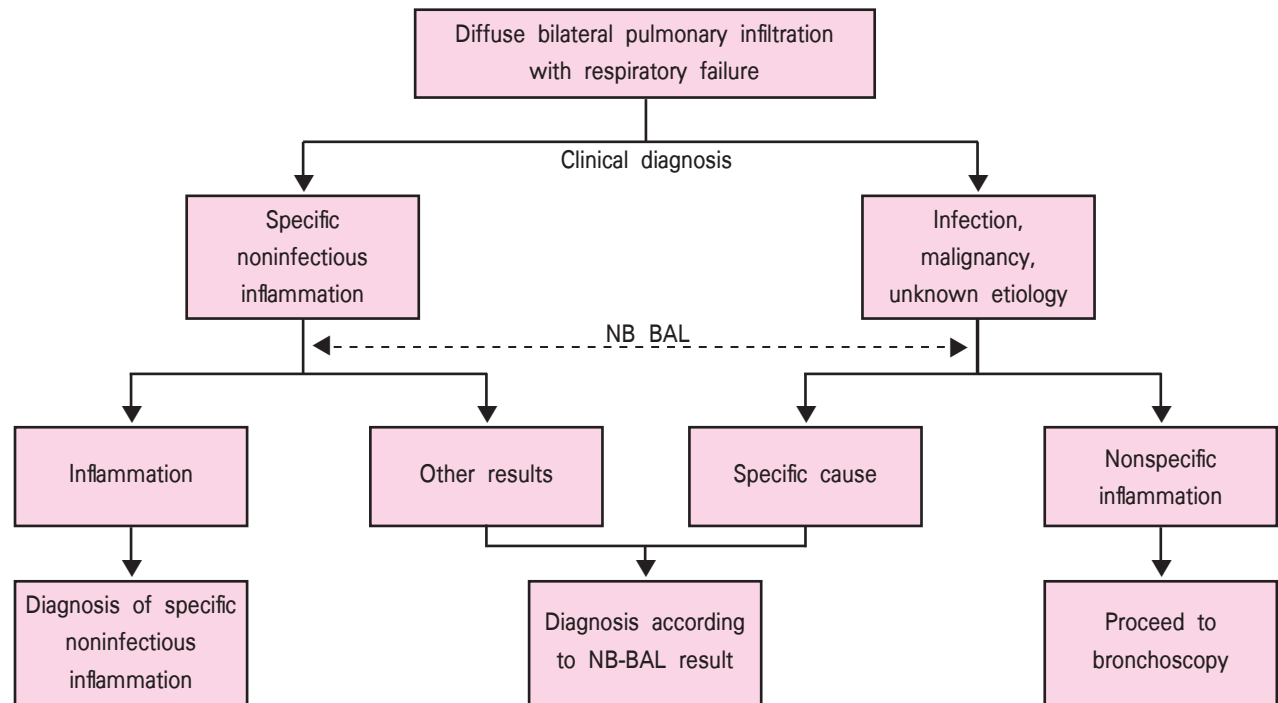
การทำ NB-BAL แพทย์จะไม่สามารถรู้ว่าสายที่ใส่จะลงไปปอดส่วนใด ซึ่งแตกต่างจากการส่องกล้องตรวจหลอดลม อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยมีลักษณะภาพรังสีทรวงอกผิดปกติแบบกระจายทั่วปอดทั้งปอด ความจำเป็นที่จะต้องเลือกตำแหน่งที่เหมาะสมก็จะลดลง

ในแง่การวินิจฉัย พบว่า NB-BAL สามารถให้การวินิจฉัยได้สอดคล้องกับ B-BAL เมื่อพิจารณาเป็นกลุ่มโรค พบว่า NB-BAL มี diagnostic yield ต่ำกว่า B-BAL เล็กน้อยในกลุ่มโรคติดเชื้อ ในขณะที่หากเป็นกลุ่มโรค noninfectious inflammation NB-BAL กับ B-BAL จะให้

diagnostic yield เท่ากัน สำหรับโรคในกลุ่ม malignancy การวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยลักษณะทางพยาธิวิทยาที่จะมีลักษณะเฉพาะมากกว่า จึงพบว่าทั้ง NB-BAL และ B-BAL มี diagnostic yield ต่ำ จากการศึกษานี้ พบว่าการทำ NB-BAL มีแนวโน้มที่จะมีการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต ซีพจร และ SpO₂ น้อยกว่า B-BAL แม้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และมีการใช้เวลาในการทำสั้นกว่า ประกอบกับวิธีการทำที่ไม่ยุ่งยาก แพทย์ทั่วไปจึงสามารถที่จะทำ NB-BAL เป็นการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นได้

ปัจจุบัน การทำ high resolution computed tomography ของปอด สามารถให้การวินิจฉัยโรคที่เป็นลักษณะ diffuse pulmonary infiltration บางประเภทได้ เช่น usual interstitial pneumonia (UIP) หรือ nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)¹⁷ ซึ่งในการศึกษานี้ พบว่า prebronchoscopic diagnosis สงสัยภาวะ noninfectious inflammation มีความสอดคล้องกับผลการวินิจฉัยสุดท้ายเป็นอย่างดี ดังนั้นหากแพทย์ผู้ดูแลสงสัยภาวะนี้ อาจไม่จำเป็นต้องทำการส่องกล้องตรวจหลอดลม อาจทำเพียง NB-BAL เพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาและส่งตรวจเพื่อหาโรคติดเชื้อแทรกซ้อน ก็เป็นการเพียงพอ

จากการศึกษานี้ ผู้ศึกษาจึงเสนอแนวทางในการตรวจผู้ป่วยที่มีปัญหาการหายใจล้มเหลวที่มีภาพรังสีทรวงอกเป็นแบบ diffuse pulmonary infiltration ดังแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางในการตรวจผู้ป่วยที่มีปัญหากระบวนการหายใจล้มเหลวที่มีภาพรังสีทรวงอกเป็นแบบ diffuse pulmonary infiltration

สรุป

การทำ NB-BAL สามารถใช้เป็นการตรวจเบื้องต้นได้ในผู้ป่วยที่มีปัญหา diffuse pulmonary infiltration ที่มีกระบวนการหายใจล้มเหลว ซึ่งการทำ NB-BAL สามารถทำได้ง่ายโดยแพทย์ทั่วไป มีผลข้างเคียงต่ำ และมีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยสอดคล้องกับการทำ B-BAL

เอกสารอ้างอิง

1. de Blic J, McKelvie P, Le Bourgeois M, et al. Value of bronchoalveolar lavage in the management of severe acute pneumonia and interstitial pneumonitis in the immunocompromised child. *Thorax* 1987; 42: 759-65.
2. de Blic J, Blanche S, Danel C, et al. Bronchoalveolar lavage in HIV infected patients with interstitial pneumonitis. *Arch Dis Child* 1989; 64:1246-50.
3. Stokes DC, Shenep JL, Parham D, et al. Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in pediatric patients with cancer. *J Pediatr* 1989; 115:561-7.
4. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 2003; 21:489-94.
5. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 Suppl 1:1-21.
6. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995; 107: 430-2.

7. Morrow B, Argent A. Risks and complications of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 378-84.
8. Perkins GD, Chatterjee S, Giles S, et al. Safety and tolerability of nonbronchoscopic lavage in ARDS. *Chest* 2005; 127:1358-63.
9. Gaussorgues P, Piperno D, Bachmann P, et al. Comparison of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage to open lung biopsy for the bacteriologic diagnosis of pulmonary infections in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989; 15:94-8.
10. Baughman RP. Nonbronchoscopic evaluation of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003; 18:95-102.
11. Mann JM, Altus CS, Webber CA, et al. Nonbronchoscopic lung lavage for diagnosis of opportunistic infection in AIDS. *Chest* 1987; 91:319-22.
12. Caughey G, Wong H, Gamsu G, et al. Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for the diagnosis for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1985; 88:659-62.
13. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Comparison of two methods of diagnostic lung lavage in ventilated infants with lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:771-7.
14. Koumbourlis AC, Kurland G. Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated infants: technique, efficacy, and applications. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:257-62.
15. Warke TJ, Kamath S, Fitch PS, et al. The repeatability of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage differential cell counts. *Eur Respir J* 2001; 18:1009-12.
16. Perkins GD, Chatterjee S, McAuley DF, et al. Role of nonbronchoscopic lavage for investigating alveolar inflammation and permeability in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:57-64.
17. Tafti SF, Mokri B, Mohammadi F, et al. Comparison of clinico-radiologic manifestation of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: A report from NRITLD. *Ann Thorac Med* 2008; 3:140-5.

Abstract: Boonsarngsuk V, Chanchairungcharoen D, Triamchaisri S. Comparison of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage with bronchoscopic bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bilateral diffuse lung infiltration. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30:184-93.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Background: Bronchoscopy is usually poorly tolerated in acute respiratory failure (ARF) patients with diffuse pulmonary infiltration.

Objective: To compare the diagnostic efficacy and tolerability of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage (NB-BAL) with bronchoscopic bronchoalveolar lavage (B-BAL) in intubated patients with diffuse pulmonary infiltration.

Methods: A prospective study was conducted in patients with diffuse pulmonary infiltration on radiographic finding who were admitted to medical ICU and required mechanical ventilation. NB-BAL and B-BAL with 100-150 mL of Normal saline were performed in the same patient. Hemodynamic parameters and timing were recorded in each procedure. Returned fluid samples were each divided and sent for diagnostic study.

Results: A total of 37 patients were enrolled. Twenty-four caused by infectious diseases and 9 by noninfectious inflammatory lung diseases. The diagnostic yield of NB-BAL and B-BAL were 59.5% and 70.3%, respectively. The overall agreement between NB-BAL and B-BAL was good ($\kappa = 0.75$). B-BAL took longer time to perform than NB-BAL (7 min and 12s vs 3 min and 15s, $p < 0.001$). Although without statistical significance, NB-BAL was associated with less physiologic derangements than B-BAL.

Conclusion: NB-BAL may be used as an alternative to conventional B-BAL in the diagnosis of diffuse bilateral pulmonary disease.



ผลการรักษาวัณโรคและวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ตามแนวชายแดนไทย-พม่า ในพื้นที่จังหวัดตาก ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551

กิตติพัทธ์ เอี่ยมรอด วท.ม.*

จรรยา ด่านยุทธพลชัย ศศ.ม.**

พิเชฐ บัญญัติ พ.บ.*

สุพร กาวินา ส.ม.*

*สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดตาก

**ศูนย์ความร่วมมือไทย-สหรัฐ ด้านสาธารณสุข

บทคัดย่อ

- วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลการรักษาวัณโรคและวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยตามแนวชายแดนไทย-พม่า
- วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในกลุ่มประชากร คือ ผู้ป่วยวัณโรคทุกชนิดที่ขึ้นทะเบียนและสรุปผลการรักษาเรียบร้อยแล้วในสถานบริการของรัฐและคลินิกองค์กรอิสระ ในพื้นที่จังหวัดตาก ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551 จำนวน 2,380 ราย วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าร้อยละและค่าเฉลี่ย
- ผลการศึกษา:** พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคทุกชนิดที่ขึ้นทะเบียนส่วนใหญ่เป็นต่างชาติร้อยละ 60 เพศชายร้อยละ 63 อายุเฉลี่ย 39.3 ปี ผลการรักษาครบ รักษาหายขาด ตาย และสูญหาย ร้อยละ 37, 36, 11 และ 11 ตามลำดับ ผู้ป่วยวัณโรคต่างชาติเข้ารับบริการรักษาจากองค์กรอิสระร้อยละ 77 สถานบริการของรัฐร้อยละ 23 นอกจากนี้พบอัตราการตายร้อยละ 17 ในกลุ่มผู้ป่วยคนไทย อัตราสูญหายร้อยละ 15 ในกลุ่มผู้ป่วยต่างชาติ ขณะที่ผู้ป่วยวัณโรคติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 15 และอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 30
- สรุป:** อัตราผลสำเร็จในการรักษาวัณโรคตามแนวชายแดนไทย-พม่า ยังต่ำกว่าเป้าหมายที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ ดังนั้นการสร้างความเข้มแข็งให้กับงานผสมผสานวัณโรคและโรคเอดส์อย่างจริงจัง จึงจำเป็นอย่างยิ่งรวมทั้งความชัดเจนในนโยบายระดับประเทศและระหว่างประเทศที่เกี่ยวข้อง

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่สำคัญและยังเป็นปัญหาสาธารณสุข เป็นสาเหตุการป่วยและตายในหลายๆ ประเทศทั่วโลก สาเหตุที่วัณโรคกลับมามีปัญหาใหม่เนื่องมาจากการแพร่ระบาดของเอชไอวี ความยากจน การอพยพย้ายถิ่น และแรงงานเคลื่อนย้าย องค์การอนามัยโลกได้จัดอันดับประเทศไทยและประเทศพม่าให้อยู่ใน 1 ของ 22 ประเทศที่มีปัญหาการแพร่ระบาดของวัณโรค โดยคาดว่าจะมีผู้ป่วยรายใหม่ 142 ต่อแสนประชากรต่อปีและ 171 ต่อแสนประชากรต่อปีตามลำดับ^{1,2} รายงานสถานการณ์แรงงานจากกระทรวงแรงงาน ในไตรมาส 1 ของปี พ.ศ. 2551 พบว่าแรงงานต่างด้าวที่ขึ้นทะเบียนทำงานในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นสัญชาติพม่า 497,216 ราย (ร้อยละ 93)³ ขณะที่พื้นที่ 5 อำเภอของจังหวัดตากมีชายแดนติดต่อกับประเทศพมา ระยะทาง 560 กิโลเมตร จากรายงานผลสรุปการจดทะเบียนคนต่างด้าวจังหวัดตาก เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2547 มีจำนวนทั้งสิ้น 120,725 ราย โดยมีสัญชาติพม่าจำนวน 120,593 ราย⁴ และแรงงานที่ผ่านการตรวจสุขภาพพบว่า เป็นโรคที่ต้องติดตามการรักษามากที่สุดคือวัณโรค ซึ่งบริบทชายแดนดังกล่าวก่อให้เกิดปัญหาสาธารณสุขชายแดนและวัณโรคเป็นโรคหนึ่งที่เป็นปัญหาที่สำคัญ⁵ นอกจากนี้วัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยเป็นปัญหาสำคัญเช่นกัน⁶ สำนักวัณโรคได้พัฒนาแนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติเพื่อการควบคุมวัณโรคที่ดีและมีประสิทธิภาพภายใต้กลยุทธ์ DOTS (Directly Observed Treatment Short Course) และการผสมผสานงานวัณโรคและโรคเอดส์ร่วมทั้งยุทธศาสตร์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยเร่งรัดดำเนินการขยายงานและสร้างเครือข่ายเชื่อมโยงทุกระดับ

สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดตากเห็นความสำคัญที่จะเฝ้าระวังวัณโรคตามแนวชายแดนไทย-พม่า อีกทั้งมีนโยบายสาธารณสุขในการแก้ปัญหาและสาธารณสุขชายแดน และการควบคุมวัณโรคในพื้นที่พิเศษและกลุ่มเสี่ยง จึงได้มีการพัฒนาโครงการดำเนินงานควบคุมวัณโรคในพื้นที่จังหวัดตากอย่างมีประสิทธิภาพโดยการใช้กระบวนการเฝ้าระวัง กลวิธีการดูแลผู้ป่วยวัณโรคแบบมีพี่เลี้ยงโดยตัวชี้วัดที่สำคัญที่ใช้ประเมินแผนงานควบคุมวัณโรค คือ อัตราผล

สำเร็จในการรักษาไม่น้อยกว่าร้อยละ 85² การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษาวัณโรคและวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยตามแนวชายแดนไทย-พม่า สำหรับวางแผนในการควบคุมและป้องกันวัณโรคในพื้นที่จังหวัดตาก

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในกลุ่มประชากรตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยวัณโรคทุกชนิดที่ขึ้นทะเบียนและสรุปผลการรักษาเรียบร้อยแล้ว ในสถานบริการของรัฐและคลินิกองค์กรอิสระ ในพื้นที่จังหวัดตาก ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551 จำนวน 2,380 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. แบบบันทึกการเฝ้าระวังวัณโรคเชิงรุก ของโครงการเฝ้าระวังเชิงรุกโดยอิงประชากรเป็นฐานและการเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมวัณโรคเครือข่ายเฝ้าระวังวัณโรคเชิงรุกแห่งประเทศไทย (TB Net) ซึ่งประกอบด้วย

1.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ ที่อยู่ ปัจจุบัน เคยเป็นวัณโรคและได้รับการรักษามากกว่า 4 สัปดาห์ การเคยได้รับยาป้องกันวัณโรคมานานกว่า (IPT) 4 สัปดาห์ มีอาการไอเรื้อรังมาแล้ว 2 สัปดาห์ หรือมากกว่า อยู่ระหว่างการถูกคุมขังหรืออยู่ในคุก เคยใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น ป่วยเป็นโรคเบาหวานมาก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยวัณโรค การได้รับคำปรึกษา ก่อนการตรวจเลือดเพื่อหาเชื้อเอชไอวี หลังจากรับการวินิจฉัยวัณโรคแล้ว ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาเชื้อเอชไอวี ผลการฉายภาพรังสีทรวงอก ผลการจำแนกโรคโดยแพทย์ผู้รักษา และประเภทของผู้ป่วยวัณโรค

1.2 การรักษาวัณโรค ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนรักษา หลังจากรับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ยาที่ใช้รักษา ในระยะ 2 เดือนแรกของการรักษา พี่เลี้ยงที่ดูแลกำกับการได้รับยาของผู้ป่วยคือใคร ผลการตรวจเสมหะ หลังผ่านการรักษาระยะเข้มข้น (มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เดือน) ผลการรักษา เป็นต้น

1.3 สิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลการตรวจเสมหะใน 2 เดือนแรกของการรักษายืนยันเป็น MDR-TB

1.4 การตรวจเชื้อเอชไอวี ได้แก่ ผลการตรวจเชื้อเอชไอวี (HIV) การตรวจนับ CD4 การได้รับยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส การได้รับยาต้านไวรัสเอดส์

2. โปรแกรมการเก็บข้อมูลเฝ้าระวังวัณโรคเชิงรุก ของโครงการเฝ้าระวังเชิงรุกโดยอิงประชากรเป็นฐานและการเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมวัณโรคเครือข่ายเฝ้าระวังวัณโรคเชิงรุกแห่งประเทศไทย (TB Net)

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

1. **ขั้นเตรียมการและขั้นตอนการ** รวบรวมข้อมูลจากโปรแกรมการเก็บข้อมูลเฝ้าระวังวัณโรคเชิงรุกของโครงการเฝ้าระวังเชิงรุกโดยอิงประชากรเป็นฐานและการเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมวัณโรคเครือข่ายเฝ้าระวังวัณโรคเชิงรุกแห่งประเทศไทย

2. **ขั้นสรุปผล** ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล และสรุปผลรายงานการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis) นำข้อมูลที่ได้นำมาตรวจสอบความถูกต้อง ความครบถ้วน จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ คือ สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ ค่าร้อยละและค่าเฉลี่ย

นิยามศัพท์

รักษาหายขาด (Cure) หมายถึง ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาเป็นวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่ รักษาครบ และมีผลตรวจเสมหะเป็นลบ 2 ครั้ง โดยที่ผลตรวจเสมหะต้องเป็นลบหนึ่งครั้งเมื่อสิ้นสุดการรักษา หรือผู้ป่วยได้รับยา CAT 2 รักษาครบและมีผลตรวจเสมหะเป็นลบ 2 ครั้ง โดยที่ผลตรวจเสมหะต้องเป็นลบหนึ่งครั้ง เมื่อสิ้นสุดการรักษา

รักษาครบ (Complete) หมายถึง ผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาเป็นวัณโรคเสมหะบวกรายใหม่รักษาครบและมีผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นเป็นลบ แต่ใน continuation phase ไม่มีผลตรวจเสมหะหรือมีเพียง 1 ครั้งที่เป็นลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่มีผลตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษา หรือผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะลบรักษาครบ หรือผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนรักษาเป็น retreatment regimen CAT 2 รักษาครบ มีผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้นเป็นลบ ไม่มีผลตรวจเสมหะหรือมีเพียง 1 ครั้งที่เป็นลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่มีผลตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดการรักษา ผู้ป่วย CAT 3 ที่ได้รับยาครบ โดยผลตรวจเสมหะผู้ป่วยเมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 2 เป็นลบ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยวัณโรคทุกชนิดที่ขึ้นทะเบียนรักษา ระหว่าง พฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551 จำนวน 2,380 ราย พบว่า ส่วนใหญ่เป็นต่างชาตร้อยละ 60 เพศชายร้อยละ 63 อายุเฉลี่ย 39.3 ปี โดยมีอายุระหว่าง 5 เดือน - 89 ปี ผลการรักษาครบ รักษาหายขาด ตาย และสูญหาย ร้อยละ 36, 37, 11 และ 11 ตามลำดับ รายละเอียดดังตารางที่ 1, 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษา ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551

ข้อมูลทั่วไป (n = 2,380)	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	1,499 (63)
หญิง	881 (37)
อายุ	ค่าเฉลี่ย 39.3 ปี พิสัย 5 เดือน - 89 ปี
สัญชาติ	
ไทย	863 (40)
ต่างชาติ	1,517 (60)
สถานบริการที่ให้การรักษา	
รัฐ	1,205 (51)
ไม่ใช่ของรัฐ	1,175 (49)
การติดเชื้อเอชไอวี	
ติดเชื้อ	350 (15)
ไม่ติดเชื้อ	1,565 (66)
ไม่ทราบ	465 (19)
ผลการรักษาวัณโรคทุกชนิด	
รักษาหายขาด	858 (36)
รักษาครบ	869 (37)
ล้มเหลว	50 (2)
ตาย	264 (11)
สูญหาย	275 (11)
โอนออก	64 (3)

ตารางที่ 2 ผลการรักษาวัณโรคทุกชนิดตามแนวชายแดนไทย-พม่า ในพื้นที่จังหวัดตาก ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551 จำแนกตามสัญชาติ

ผลการรักษา	ผู้ป่วยวัณโรคสัญชาติไทย	ผู้ป่วยวัณโรคสัญชาติต่างชาติ	รวม
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
ผู้ป่วยทั้งหมด	863 (40)	1,517 (60)	2,380 (100)
รักษาหายขาด	261 (30)	597 (39)	858 (36)
รักษาครบ	359 (42)	510 (35)	869 (37)
ล้มเหลว	22 (3)	28 (2)	50 (2)
ตาย	145 (17)	119 (7)	264 (11)
สูญหาย	47 (5)	228 (15)	275 (11)
โอนออก	29 (3)	35 (2)	64 (3)

สถานบริการที่ให้การดูแลและรักษาวัณโรค พบว่า ผู้ป่วยคนไทยทั้งหมดเข้ารับบริการจากสถานบริการของรัฐ สำหรับผู้ป่วยต่างชาติส่วนใหญ่เข้ารับบริการจาก

สถานบริการที่มีไข้ของรัฐร้อยละ 77 และบางส่วนเข้ามาใช้บริการจากสถานบริการของรัฐร้อยละ 23 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการรักษาวัณโรคทุกชนิดตามแนวชายแดนไทย-พม่า ในพื้นที่จังหวัดตาก ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551 จำแนกตามสัญชาติและสถานบริการที่ให้การรักษา

ผลการรักษา	ผู้ป่วยวัณโรคสัญชาติไทย		ผู้ป่วยวัณโรคสัญชาติต่างชาติ	
	สถานบริการที่ให้การรักษา		สถานบริการที่ให้การรักษา	
	รัฐ	ไม่ใช่ของรัฐ	รัฐ	ไม่ใช่ของรัฐ
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
ผู้ป่วยทั้งหมด	862 (100)	1 (0)	343 (23)	1,174 (77)
รักษาหายขาด	261 (30)	0 (0)	163 (48)	434 (37)
รักษาครบ	359 (42)	0 (0)	97 (28)	413 (35)
ล้มเหลว	22 (3)	0 (0)	6 (2)	22 (2)
ตาย	145 (17)	0 (0)	19 (6)	100 (8)
สูญหาย	47 (5)	0 (0)	53 (15)	175 (15)
โอนออก	28 (3)	1 (0)	5 (1)	30 (3)

การติดเชื้อเอชไอวี พบว่าผู้ป่วยโรคติดเชื้อ รักษาครบร้อยละ 37 รองลงมา คือ รักษาหายขาดร้อยละ เอชไอวีร่วมด้วยร้อยละ 15 ในประชากรกลุ่มนี้มีผลการ 18 และตายร้อยละ 30 ตามลำดับ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการรักษาโรคตามแนวชายแดนไทย-พม่า ในพื้นที่จังหวัดตาก ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551 จำแนกตามการติดเชื้อเอชไอวี

ผลการรักษา	ผู้ป่วยโรค		
	ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ทราบ จำนวน (ร้อยละ)
ผู้ป่วยทั้งหมด	350 (15)	1,565 (66)	465 (19)
รักษาหายขาด	64 (18)	703 (45)	91 (19)
รักษาครบ	128 (37)	603 (38)	138 (30)
ล้มเหลว	10 (3)	32 (2)	8 (2)
ตาย	106 (30)	72 (5)	86 (18)
สูญหาย	33 (9)	122 (8)	120 (26)
โอนออก	9 (3)	33 (2)	22 (5)

ผู้ป่วยโรคทุกชนิดที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย คนไทย มีผลการรักษาครบร้อยละ 35 รองลงมา คือ ตาย ร้อยละ 34 และรักษาหายขาดร้อยละ 16 ตามลำดับ ดัง จำนวน 350 ราย ส่วนใหญ่เป็นคนต่างชาติร้อยละ 55 มี ผลการรักษาครบร้อยละ 38 รองลงมา คือ ตายร้อยละ ตารางที่ 5 27 และรักษาหายขาดร้อยละ 20 ตามลำดับ สำหรับ

ตารางที่ 5 ผลการรักษาในผู้ป่วยโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ตามแนวชายแดนไทย-พม่า ในพื้นที่จังหวัดตาก ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2549 - เมษายน 2551 จำแนกตามสัญชาติ

ผลการรักษา	ผู้ป่วยโรคทุกชนิดที่ติดเชื้อเอชไอวี		
	สัญชาติไทย จำนวน (ร้อยละ)	สัญชาติต่างชาติ จำนวน (ร้อยละ)	รวม จำนวน (ร้อยละ)
ผู้ป่วยทั้งหมด	156 (45)	194 (55)	350 (100)
รักษาหายขาด	26 (16)	38 (20)	64 (18)
รักษาครบ	55 (35)	73 (38)	128 (37)
ล้มเหลว	5 (3)	5 (3)	10 (3)
ตาย	53 (34)	53 (27)	106 (30)
สูญหาย	12 (8)	21 (11)	33 (9)
โอนออก	5 (3)	4 (2)	9 (3)

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยวัณโรคตามแนวชายแดน ไทย-พม่า ส่วนใหญ่ไม่ใช่คนไทย (ร้อยละ 60) ซึ่งสัมพันธ์กับรายงานขององค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าประเทศพม่านั้นจะมีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ 171 ต่อแสนประชากร¹ มาตรฐานการรักษาโรคที่มีคุณภาพดีกว่าดึงดูดให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้ามาใช้บริการหรืออาจจะเป็นไปได้ว่าการให้บริการโดยไม่คิดมูลค่าโดยองค์การอิสระเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีส่วนเกี่ยวข้องด้วยหลังจากที่ผู้ป่วยล้มเหลวจากการรักษาในประเทศพม่าพบว่าร้อยละ 77 ของคนต่างชาติใช้บริการจากคลินิกองค์การอิสระ ขณะที่ร้อยละ 23 เข้ามาใช้บริการที่โรงพยาบาลรัฐ โดยบางส่วนสามารถชำระค่าใช้จ่ายเองแต่บางส่วนเป็นภาระให้กับโรงพยาบาลในการรับผิดชอบค่าใช้จ่ายรวมทั้งภาระงานที่เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม แนวทางการดำเนินงานวัณโรคแห่งชาติได้กล่าวถึงการควบคุมวัณโรคในแรงงานต่างด้าวและแนวชายแดนว่ามีความซับซ้อน การเลี้ยงลักลอบของแรงงานซึ่งมีผลต่อการเข้าถึงบริการและการควบคุมการแพร่เชื้อวัณโรคจึงได้กำหนดนิยามเบื้องต้นและการจัดกลุ่มกิจกรรมการเฝ้าระวังวัณโรค และกิจกรรมการจัดระบบการรักษาซึ่งสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดได้จัดให้มีคลินิกวัณโรคที่มีมาตรฐานตามแผนงานวัณโรคแห่งชาติในทุกพื้นที่และในอำเภอที่มีแรงงานต่างด้าวหรือประชากรย้ายข้ามแดน² ขณะที่วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสาธารณสุขชายแดนสำคัญอย่างหนึ่ง แต่กลับพบว่าขาดการจัดสรรงบประมาณจากกระทรวงสาธารณสุข เพื่อดำเนินงานสาธารณสุขชายแดนเป็นการเฉพาะสำหรับจังหวัดชายแดน³ แต่สำหรับคนไทยที่มีสิทธิสามารถเข้าถึงการบริการภายใต้ นโยบายของระบบประกันสุขภาพแห่งชาติได้อย่างทั่วถึง

นอกจากนี้ผลสำเร็จของการรักษาวัณโรคเมื่อเปรียบเทียบระหว่างคนไทยกับคนต่างชาติใกล้เคียงกัน แม้ว่าผู้ป่วยจะรักษาในสถานบริการของรัฐหรือคลินิก องค์การอิสระ คือ มากกว่าร้อยละ 70 และพบอัตราการตายและสูญหายอยู่ในระดับสูงเท่ากัน คือ ร้อยละ 11 แต่กลับพบว่าอัตราการตายสูงกว่าในกลุ่มคนไทย คือ ร้อยละ 17

อัตราการสูญหายสูงกว่าในกลุ่มต่างชาติ คือ ร้อยละ 15 ซึ่งคนไทยสามารถตรวจสอบข้อมูลการตายจากฐานข้อมูลทะเบียนราษฎรจากกระทรวงมหาดไทยได้ ขณะที่คนต่างชาติไม่สามารถทำการตรวจสอบในกรณีดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตาม อัตราการตายและอัตราการสูญหายถือว่าอยู่ในเกณฑ์ที่สูงเมื่อต้องการให้อัตราผลสำเร็จในการรักษาไม่น้อยกว่าร้อยละ 85 อีกทั้งอัตราการสูญหายที่สูงส่งผลให้มีโอกาสการแพร่ระบาดของวัณโรคเชื้อดื้อยาหลายขนานสู่ชุมชน⁷⁻⁹ ฉะนั้นการค้นหาลำดับปัจจัยที่มีผลต่อการตายและสูญหายจึงมีความจำเป็น

ในแต่ละปีผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับ ร้อยละ 10 จะป่วยเป็นวัณโรค โดยมีจำนวนน้อยมากที่ติดเชื้อวัณโรคแล้วจะไม่ป่วยเป็นวัณโรคตลอดชีวิต การศึกษาพบว่า ร้อยละ 15 มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับ และร้อยละ 19 ไม่ทราบผลการติดเชื้อเอชไอวีซึ่งการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสสูงกว่านั้นก็เป็นไปได้ นอกเหนือจากนี้การติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับทำให้อัตราการตายเพิ่มขึ้น จากร้อยละ 11 เป็นร้อยละ 30 เช่นเดียวกับรายงานขององค์การอนามัยโลก ดังนั้นการสร้างความเข้มแข็งให้กับงานผสมผสานวัณโรคและโรคเอดส์อย่างจริงจังจึงจำเป็นอย่างยิ่ง⁹⁻¹¹ รวมทั้งความชัดเจนในนโยบายระดับประเทศและระหว่างประเทศที่มีส่วนเกี่ยวข้อง

สรุป

ผลการรักษาวัณโรค และวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับ ตามแนวชายแดนไทย-พม่า ในพื้นที่จังหวัดตากพบว่าอัตราการรักษาประสบความสำเร็จต่ำกว่าเป้าหมายที่ องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ รวมทั้งมีอัตราการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับทำให้ผู้ป่วยวัณโรคมีอัตราการตายเพิ่มขึ้น จากร้อยละ 11 เป็นร้อยละ 30 ดังนั้นการสร้างความเข้มแข็งให้กับงานผสมผสานวัณโรคและโรคเอดส์อย่างจริงจังจึงจำเป็นอย่างยิ่งรวมทั้งความชัดเจนในนโยบายระดับประเทศและระหว่างประเทศที่มีส่วนเกี่ยวข้องจะมีส่วนช่วยให้ปัญหาลดลง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณหน่วยงานต่างๆ ได้แก่ โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช โรงพยาบาลแม่สอด โรงพยาบาลบ้านตาก โรงพยาบาลสามเงา โรงพยาบาลแม่ระมาด โรงพยาบาลท่าสองยาง โรงพยาบาลพบพระ โรงพยาบาลอุ้มผาง และองค์การอิสระที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ที่ได้ร่วมดำเนินการเฝ้าระวังวัณโรคอย่างเข้มแข็ง

เอกสารอ้างอิง

1. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2548.
3. กระทรวงแรงงาน. สถานการณ์แรงงานไตรมาส 1 ปี 2551. กรุงเทพมหานคร: กระทรวงแรงงาน; 2551.
4. ตาก. แบบสรุปผลการจดทะเบียนคนต่างด้าวสัญชาติพม่า ลาว กัมพูชา ปี 2547 จังหวัดตาก ตั้งแต่ 1-31 กรกฎาคม 2547. เอกสารอัดสำเนา
5. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. แผนแม่บทการแก้ปัญหาและพัฒนางานสาธารณสุขชายแดน พ.ศ. 2550-2554. กรุงเทพมหานคร: หจก. นันทา พรินติ้ง; 2550.
6. WHO. Guideline for implementing collaborative TB and HIV programme activities. Geneva: World Health Organization; 2003.
7. สำนักวัณโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางแห่งชาติสำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์; 2551.
8. WHO. Treatment of tuberculosis: guideline for national programmes. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
9. WHO. Guideline for social mobilization: A human rights approach to tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2001.
10. สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางปฏิบัติการผสมผสานวัณโรคและโรคเอดส์. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2548.
11. สำนักวัณโรค กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือการแนะนำการตรวจและให้คำปรึกษาการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยวัณโรค. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์; 2551.

Abstract: Iemrod K,* Danyuttapolchai J,** Banyati P,* Kavinum S.* Outcome of TB treatment along Thai-Burma border, Tak Province during May 2006 - April 2008. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30:194-202.

**Tak Provincial Health Office **Thailand MOPH-U.S. CDC Collaboration*

The objective of this retrospective study was to study the outcome of TB treatment along Thai-Burma border, Tak Province during May 2006 - April 2008. Descriptive statistic was used. We report the outcome of 2,380 cases.

Most of the patients were non-Thais (60%), men (63%) and the median age was 39.3 years. The treatment was complete in 37%, 36% were cured, 11% died and 11% defaulted. Most (77%) of non-Thais accessed health care service in non-governmental facilities and 23% of them used this service in governmental facilities. Moreover, we found that 17% of Thais died and 15% of non-Thais defaulted. Besides, 15% of TB patients also had HIV infection with 30% mortality.

The success rate of TB treatment along Thai-Burma border is lower than the goal of WHO. Therefore, serious strengthening of TB/HIV collaboration, clear national and international policies were important.



ประสิทธิภาพของยาต้านวัณโรคต่อการป้องกันการป่วยวัณโรค ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีผลทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นบวก: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เมตา

นงลักษณ์ เทศนา พ.บ.*

อารี บุตรสอน ศศ.ม.**

บุญทนากร พรหมภักดี ส.ม. (ชีวสถิติ)*

นพดล พิมพ์จันทร์ ส.ม. (ชีวสถิติ)***

กรรณิการ์ ตฤณวุฒิพงษ์ ส.ม. (ชีวสถิติ)*

*สำนักงานป้องกันและควบคุมโรคที่ 6 จังหวัดขอนแก่น

**สำนักงานสาธารณสุขอำเภอชุมพวง อำเภอชุมพวง จังหวัดนครราชสีมา

***สถานอนามัยบ้านยางบ่อ อำเภอลำทะเมนชัย จังหวัดบุรีรัมย์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาต้านวัณโรคในการป้องกันการป่วยวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีผลทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นบวก

วิธีการศึกษา: โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ และสืบค้นทางอินเทอร์เน็ต ทำการคัดเลือกโดยทีมวิจัย 3 คน โดยงานวิจัยที่นำมาในการศึกษาต้องเป็นงานวิจัยแบบทดลองเชิงสุ่ม ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีผลทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นบวก ที่ตีพิมพ์ระหว่าง ปี พ.ศ. 2533-2551 ทำการประเมินคุณภาพงานวิจัย และใช้แบบบันทึกผลการสรุปข้อมูล ทำการวิเคราะห์แบบเมตาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันการป่วยวัณโรคของยาไอโซไนอะซิด (H) กับยาหลอก (P) และไอโซไนอะซิด กับ ไรแฟมพิซินร่วมกับพัยราซินามายด์ (RZ)

ผลการศึกษา: จากรายงานการวิจัยจำนวน 7 รายงาน ทำการศึกษาในประเทศเฮติ เม็กซิโก เคนยา อุกันดา แซมเบีย บราซิล และสหรัฐอเมริกา ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีผลทดสอบทูเบอร์คิวลินเป็นบวก จำนวน 3,896 คน มีรายงานการวิจัยที่ใช้ยาป้องกันวัณโรคด้วย H เปรียบเทียบกับยาหลอกจำนวน 5 รายงาน และ H เปรียบเทียบกับ RZ จำนวน 3 รายงาน พบว่า การให้ยา H สามารถป้องกันการป่วยวัณโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดความเสี่ยงในการป่วยวัณโรคได้ร้อยละ 62 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (overall RR = 0.38, 95% CI = 0.23-0.64) เมื่อเปรียบเทียบกับยา H กับ RZ พบว่า ประสิทธิภาพในการป้องกันการป่วยวัณโรคไม่แตกต่างกัน (overall RR = 0.89, 95% CI = 0.60-1.33)

บทนำ

สถานการณ์การติดเชื้อวัณโรคในบุคคลทั่วไปพบได้หนึ่งในสามหรือประมาณสองพันล้านคนทั่วโลก¹ ในประเทศไทยมีการสำรวจทубอร์คูลิน ในปี พ.ศ. 2520 พบอัตราการติดเชื้อวัณโรคในประชากร ทุกหมวดอายุทั่วประเทศ ร้อยละ 40.60 และเด็กหมวดอายุ 0-14 ปี ร้อยละ 15.20 ลดเหลือร้อยละ 5.18 ในการสำรวจปี 2530² หลังจากนั้นไม่ได้สำรวจทубอร์คูลินอีก จากการคาดการณ์โดยอาศัยอัตราลดอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อรายปี พบประมาณร้อยละ 5.86 ต่อปี คาดว่าน่าจะมีผู้ติดเชื้อประมาณร้อยละ 30.00 ในปี 2540 เป็นต้นมา³ การทดสอบทубอร์คูลินทางผิวหนัง (Tuberculin Skin Test; TST) เป็นวิธีคัดกรองเพื่อค้นหาการติดเชื้อวัณโรค ซึ่งจะให้ผลทубอร์คูลินเป็นบวก ในกลุ่มที่ติดเชื้อวัณโรคนี้เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการป่วยวัณโรคถึงร้อยละ 10.00 โดยประมาณร้อยละ 5.00 มักป่วยภายใน 2-3 ปี และอีกร้อยละ 5.00 มีโอกาสป่วยตลอดอายุขัย⁴ ปัจจัยเสี่ยงต่อการป่วยวัณโรคมีหลายอย่าง ซึ่งยังไม่มีย่อสรุปที่ชัดเจน ส่วนใหญ่มักพบในเด็กอายุน้อยกว่า 4 ปี การติดเชื้อวัณโรคเข้าไปปริมาณมากและได้รับเชื้อซ้ำบ่อยๆ การป่วยหรือการกินยาที่มีผลให้ภูมิคุ้มกันบกพร่อง⁵ ในปัจจุบันการแพร่ระบาดของโรคเอดส์ เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทำให้เชื้อวัณโรคที่มีอยู่ในร่างกายเกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเร็วขึ้นจนทำให้ป่วยเป็นวัณโรคและในขณะเดียวกันผู้ติดเชื้อเอชไอวีก็มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการป่วยวัณโรคจากการรับเชื้อวัณโรคเข้าไปใหม่ด้วยเช่นกัน จึงเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคหลังจากสัมผัสกับเชื้อวัณโรคสูงกว่าคนทั่วไป⁶ และมีโอกาสป่วยและตายสูงกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี โดยพบการป่วยร้อยละ 5-8 ต่อปีและร้อยละ 30-50 ตลอดอายุขัย⁷⁻⁹ การติดเชื้อเอชไอวีทำให้การทดสอบ TST เพื่อค้นหาการติดเชื้อวัณโรค การคัดกรองการป่วยวัณโรคจากอาการสงสัย การตรวจร่างกาย การตรวจเสมหะ รวมถึงการแปลผลภาพรังสีปอดเพื่อการวินิจฉัยกระทำได้ยากขึ้น รวมทั้งพบอัตราวัณโรคนอกปอดเพิ่มมากขึ้น¹⁰ ในขณะเดียวกันการป่วยวัณโรคก็ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีดำเนินโรคเข้าสู่ระยะเอดส์เร็วขึ้น โดยเชื้อวัณโรคจะทำให้เชื้อเอชไอวีแบ่งตัวมากขึ้น¹¹ ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตสั้น

ลง และมีโอกาสติดเชื้อและป่วยจากโรคฉวยโอกาสอื่นๆ เพิ่มมากขึ้น¹²⁻¹³ ดังนั้นวัณโรคจึงกลับมาเป็นโรคที่เป็นปัญหาใหม่ องค์การอนามัยโลกได้มีมาตรการควบคุมวัณโรคและเอดส์ร่วมกัน ซึ่งการให้ยาป้องกันวัณโรคเป็นอีกหนึ่งในมาตรการสำคัญที่ควรบรรจุไว้ในแผนงานควบคุมเอดส์¹⁴ แต่การดำเนินมาตรการดังกล่าวนี้ยังมีความล่าช้า เกิดความลังเลไม่แน่ใจในการให้ยาด้านวัณโรคในหลายๆ ประเทศเนื่องจากผู้เชี่ยวชาญยังไม่มั่นใจในประสิทธิภาพของยา และการเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาป้องกันวัณโรคที่ผ่านมาจากหลายๆ ประเทศมีการแปลผลประสิทธิภาพแตกต่างกันไป ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยาป้องกันวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เมตา เพื่อเป็นข้อมูลเชิงนโยบายในการพิจารณามาตรการให้ยาป้องกันวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี อันจะก่อให้เกิดประโยชน์ในการป้องกันการป่วยวัณโรคในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยาป้องกันวัณโรคระหว่างยาไอโซไนอะไซด์ (Isoniazid, H) กับ ยาหลอก (Placebo, P) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี
2. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยาป้องกันวัณโรคระหว่างยาไอโซไนอะไซด์กับยาไรแฟมพิซินร่วมกับ พัยราซิनाไมด์ (Rifampicin, R + Pyrazinamide, Z: RZ) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี

วิธีการดำเนินการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ผู้วิจัยเลือกงานวิจัยที่เป็นการศึกษาเชิงควบคุมแบบสุ่ม (randomized controlled trials; RCT) ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพการให้ยาด้านวัณโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี TST+ เฉพาะรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา H กับยาหลอก หรือ RZ ในกลุ่มอายุ 13 ปีขึ้นไปและมีผลการศึกษาศึกษาตีพิมพ์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 ถึงปี พ.ศ. 2551

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบคัดกรองงานวิจัย ผู้วิจัยอิงเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา H ในการป้องกันการป่วยด้วยไวรัสโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีผลทดสอบ TST + และตีพิมพ์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 ถึงปี พ.ศ. 2551

2. แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย (Critical Appraisal Form) ในการประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงทดลอง ผู้วิจัยใช้แบบประเมินของ Cochrane Collaboration โดยประเมินจากการแสดงวิธีสุ่มตัวอย่าง การแสดงวิธีดำเนินการ การแสดงวิธีปิดกั้นในกลุ่มผู้ให้ ผู้รับ และผู้ประเมิน ร้อยละของกลุ่มตัวอย่างที่น่ามาวิเคราะห์ สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ และผลลัพธ์ของการศึกษา

3. แบบบันทึกผลสรุปข้อมูล (Data Extraction Form) ในการสรุปข้อมูล ใช้เครื่องมือที่พัฒนาโดย Cochrane Collaboration ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 เป็นข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย เช่น ผู้เขียน ปีที่ตีพิมพ์และเผยแพร่ วิธีดำเนินการวิจัย กลุ่มตัวอย่าง จำนวนกลุ่มตัวอย่าง ส่วนที่ 2 เป็นเนื้อหาของงานวิจัย เช่น สูตรยา ระยะเวลาการรักษา ผลลัพธ์ของการรักษา คือ จำนวนผู้ป่วยด้วยโรค และจำนวนผู้ป่วยตาย ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย และข้อเสนอแนะของผู้ทำวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย การทบทวนความรู้อย่างเป็นระบบมีการสืบค้นดังวิธีการต่อไปนี้

1. การสืบค้นด้วยมือ (Hand searching) ผู้วิจัยสำรวจหาเอกสารที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของการใช้ยา H ในการป้องกันการป่วยด้วยไวรัสโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจากหนังสือดัชนีวารสารทางการแพทย์และพยาบาล เอกสารอ้างอิง หรือบรรณานุกรมของงานวิจัยที่สืบค้นได้

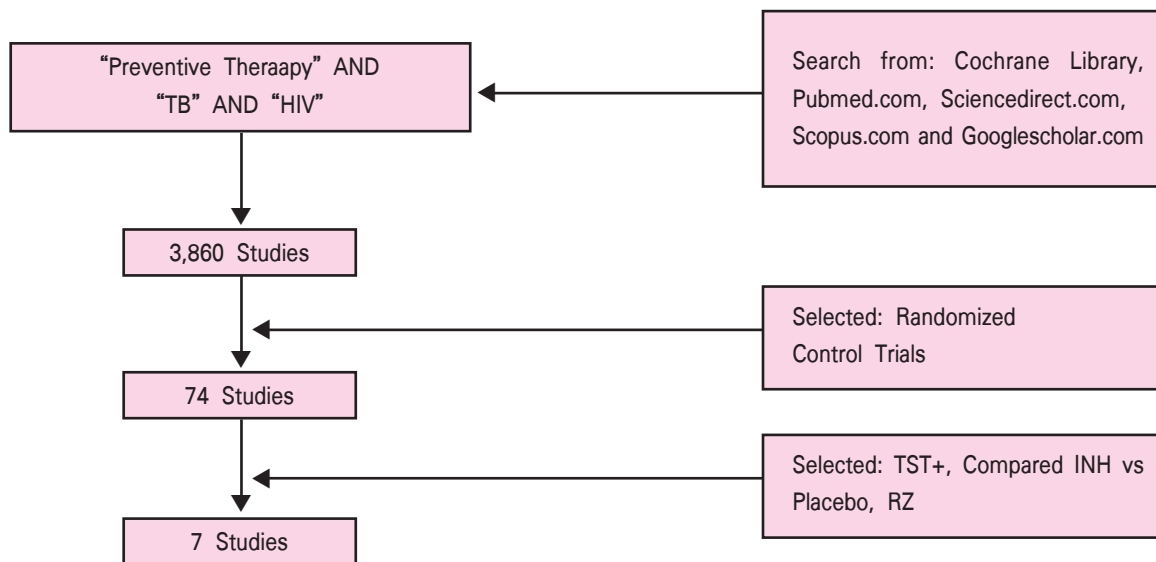
2. การสืบค้นด้วยคอมพิวเตอร์ (Computerized Searching) โดยการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และการสืบค้นออนไลน์ทางอินเทอร์เน็ต โดยใช้รูปแบบการค้นแบบ PICO (Patient (Disease)/ Intervention (Treatment, Diagnosis, Prognosis, Etiology)/ Comparative/ Outcome) โดยกำหนดคำสำคัญในการสืบค้นที่เป็นภาษาไทย คือ “ประสิทธิภาพของการใช้ยาไอโซไนอะซิดในการป้องกันการป่วยด้วยไวรัสโรคในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวี” และภาษาอังกฤษใช้ “Preventive Therapy” และ “TB” และ “HIV” และ Randomized Controlled Trials

2.1 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทางวิทยาศาสตร์สุขภาพ (Health Science Electronic Databases) ผู้วิจัยสืบค้นที่ Cochrane Library, Pubmed.com, Sciencedirect.com, Scopus.com และ Google scholar.com

2.2 การสืบค้นออนไลน์ทางอินเทอร์เน็ต ผู้วิจัยสืบค้นที่ <http://www.tiac.or.th/>, <http://www.aacn.org/>, <http://www.nursingcenter.com/>, <http://www.clinicalevidence.org/>, <http://www.freemedicaljournal.com>

การประเมินคุณภาพงานวิจัย ประเมินคุณภาพงานวิจัยตามแบบประเมินคุณภาพงานวิจัย โดยทีมวิจัยจำนวน 3 คน (นงลักษณ์ เทศนา, อารี บุตรสอน และ นพดล พิมพ์จันทร์) ประเมินคุณภาพงานวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน หลังจากนั้นนำผลการประเมินมาตรวจสอบข้อสรุปหากข้อสรุปไม่ตรงกันได้ดำเนินการร่วมกันพิจารณา และปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อหาข้อสรุปอย่างเป็นเอกฉันท์

ทำการรวบรวมข้อมูลการวิจัยที่ผ่านการประเมินคุณภาพงานวิจัย เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ตรงตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย และบันทึกข้อมูลที่ได้โดยใช้ผู้บันทึก 2 คน รวบรวมบันทึกอย่างเป็นอิสระต่อกัน และตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลอีกครั้ง ก่อนวิเคราะห์ข้อมูล ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงขั้นตอนการสืบค้นข้อมูลเพื่อคัดเลือกการศึกษาที่นำเข้าสู่และคัดออกจากการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา (Descriptive Synthesis) ได้แก่ ลักษณะทั่วไปของรายงานการวิจัย เช่น ประชากร กลุ่มตัวอย่าง สถานที่ สูตรยา วิถีวัดผลลัพธ์ และวิเคราะห์สรุปเชิงเนื้อหา

2. การวิเคราะห์เมตา (Meta-Analysis)

2.1 ทดสอบความแปรปรวนของผล (Heterogeneity) ด้วยสถิติ Cochrane Q-test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญในการทดสอบเท่ากับ 0.1 ($\alpha = 0.1$)

2.2 ทำการวิเคราะห์แบบ meta-analysis หาขนาดประสิทธิผลของการให้ยาต้านวัณโรคในการป้องกันการป่วยด้วยวัณโรคในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีและติดเชื้อวัณโรค ร่วมกันโดยมีผลทดสอบ TST+ เปรียบเทียบกับยาหลอก หรือ RZ ด้วยวิธี fixed effect model คำนวณค่าผลรวม relative risk และ 95% confidence interval (95% CI) ด้วยวิธีของ Mante-Haenszel

2.3 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Stata Version 8.2

ผลการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จากรายงานการวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยา H ในการป้องกันการป่วยวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีผล TST+ โดยผู้วิจัยได้สืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งในและต่างประเทศ ที่ได้รับการตีพิมพ์ในช่วงปี พ.ศ. 2533 ถึง พ.ศ. 2551 ได้ผลงานวิจัยตามเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด จำนวน 7 รายงาน โดยเริ่มทำการศึกษาดังแต่ปี พ.ศ. 2533 ถึงปี พ.ศ. 2536 ใช้เวลาในการรวบรวมและติดตามกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 1-6 ปี¹⁵⁻²¹ สถานที่ศึกษาส่วนมากเป็นพื้นที่ความชุกของวัณโรค และเอ็ดส์สูง คือประเทศเฮติ เคนยา อุกันดา แซมเบีย เม็กซิโก และบราซิล ยกเว้นงานวิจัยของ Gordin และคณะ (2000) ที่ทำการศึกษาที่สหรัฐอเมริกา (Terry Berin Community Programs) ร่วมกับหน่วยการศึกษาที่ประเทศเม็กซิโก บราซิล และเฮติ²¹

การสังเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา

1. เกณฑ์การคัดเข้าของกลุ่มตัวอย่าง
เป็นกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี และมีผล TST+ ซึ่งเกณฑ์การตรวจการติดเชื้อเอชไอวี แสดงรายละเอียด 6

รายงาน คือวินิจฉัยโดยการทดสอบ Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) และยืนยันด้วยผลทดสอบ Western Blot 2 รายงาน¹⁵⁻¹⁶ มี 3 รายงาน ที่ใช้ผลการทดสอบ ELISA 2 ครั้ง¹⁷⁻¹⁹ มี 1 รายงานที่ใช้ผลทดสอบแบบ EIA 2 ครั้ง หรือ EIA ร่วมกับการตรวจแบบเร็ว (rapid test)²¹

การทดสอบ TST เป็นการศึกษาในกลุ่ม TST+ โดยเฉพาะ มี 3 รายงาน^{16,20-21} ที่เหลือ 4 รายงานเป็นการศึกษาทั้งในกลุ่ม TST+ TST- และ anergy

อายุของกลุ่มตัวอย่าง เริ่มที่ 13 ปี,²¹ 14 ปี,¹⁷ 15 ปี,¹⁹ 16 ปี,²⁰ 18 ปี^{15,18} และไม่มีข้อมูล 1 รายงาน¹⁶ มีการระบุน้ำหนักตัวในเกณฑ์ค้ำเข้ามากกว่า 25 กิโลกรัม 1 รายงาน²⁰ ไม่ทำการศึกษาในกลุ่มตั้งครรภ์ หรือถ้าตั้งครรภ์ก็จะอยู่ในเกณฑ์คัดออก 6 รายงาน ยกเว้นงานวิจัยของ Pape และคณะ 1993 ซึ่งไม่ได้ระบุไว้¹⁵

งานวิจัยทุกรายงาน ระบุว่าไม่ศึกษาในกลุ่มที่ตรวจคัดกรองแล้วพบการป่วยด้วยโรคทั้งโรคปอด และโรคนอกปอด หรือแม้แต่มีอาการสงสัยด้วยโรค เช่นกันกับการผิดปกติในผลการตรวจการทำงานของอวัยวะสำคัญ คือตับ ไต เกล็ดเลือด ระดับเม็ดเลือด โดยระบุค่าชัดเจน 3 รายงาน^{18,20-21} มี 2 รายงานระบุอาการป่วยหนักเป็นเกณฑ์คัดออก¹⁸⁻¹⁹ การยินยอมเข้าเป็นกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาระบุเป็นการลงนามใบยินยอม 3 รายงาน^{16,19,21} ระบุเป็นการให้คำยินยอม 2 รายงาน (verbal consent)^{18,20} และไม่ระบุการให้คำยินยอม 2 รายงาน^{15,17}

2. วิธีการศึกษา

2.1 การสุ่มตัวอย่าง งานวิจัยทุกรายงาน สุ่มตัวอย่างโดยระบบคอมพิวเตอร์ แสดงวิธีการแบ่งกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม ด้วยวิธีแตกต่างกัน แสดงรายละเอียดของการรับรู้ข้อมูล หรือปกปิดข้อมูลในกลุ่มผู้ทำการทดลอง กลุ่มตัวอย่าง และกลุ่มผู้ประเมินผลลัพธ์ของมาตรการทุกรายงาน

2.2 มาตรการการให้ยาด้านไวรัส เป็นชนิดยา H จำนวน 6 เดือน 5 รายงาน โดยเปรียบเทียบ H กับยาหลอก 3 รายงาน^{16,18,20} เปรียบเทียบ H กับ RZ (ระยะ

2-3 เดือน) 2 รายงาน^{19,20} การใช้ยา H จำนวน 12 เดือน 2 รายงาน โดยเปรียบเทียบ H กับยาหลอก¹⁵ และเปรียบเทียบ H กับ RZ²¹

2.3 วิธีการให้ยาด้านไวรัส โดยการนัดให้กลุ่มตัวอย่างมารับยาที่สถานบริการ (self administered) ทุกรายงาน โดยนัดทุกเดือน และนัดติดตามหลังกินยาครบกำหนดแล้ว เป็นระยะ 3-6 เดือน จนกว่าจะสิ้นสุดระยะติดตาม ในการกินยาแบบวันละ 1 ครั้ง ได้ใช้วิธีการแบบ DOT โดยให้กลุ่มตัวอย่างมารับยาที่สถานบริการสัปดาห์ละ 1 ครั้ง กินยาต่อหน้าครั้งแรกในวันที่รับยา และนำยาอีกครั้งใส่ซองกลับไปกินเองที่บ้าน โดยกำชับไม่ให้ลืมกินยาในอีก 3 วันถัดไป^{19,20} เมื่อกลุ่มตัวอย่างผิดนัด ก็จะออกเยี่ยมบ้านทุกรายงาน เยี่ยมหลังจากจดหมายตามแล้วไม่มาภายใน 7 วัน และสุ่มตรวจปัสสาวะที่บ้าน

2.4 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อค้นหาผลลัพธ์การรักษา ดังนี้

2.4.1 การตรวจเพื่อค้นหาผู้ป่วยด้วยโรค ทุกรายงานค้นหาโดยการคัดกรองจากอาการสงสัยด้วยโรค ตรวจเสมหะด้วยกล้องจุลทรรศน์ ภาพรังสีทรวงอก เพาะเชื้อไวรัส การตรวจอื่นเพื่อค้นหาว่าโรคนอกปอด

2.4.2 การทดสอบความไวต่อยา เพื่อค้นหาการดื้อยา มี 3 รายงาน^{18,20,21}

2.4.3 การค้นหาอาการไม่พึงประสงค์จากมาตรการ โดยการตรวจการทำงานของตับ ไต การตรวจเม็ดเลือด (CBC)

2.4.4 การตรวจเพื่อติดตามประเมินผล การเข้าสู่ระยะเอดส์ มีวัตถุประสงค์ข้อนี้ 4 รายงานโดยการเจาะเลือดตรวจระดับ CD4 ในเม็ดเลือดขาว^{15-17,21}

2.5 การวิเคราะห์ พบว่ามีการศึกษาที่ใช้รูปแบบการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention to treat analysis (ITT) จำนวน 5 รายงาน^{15,18-21} ผลลัพธ์ของมาตรการ ทุกรายงานแสดงผลการป่วยด้วยโรคเป็นร้อยละ จำนวนป่วยต่อ 100 person-year (PY), relative risk (RR) และ odds ratio (OR) เมื่อแยกพิจารณาบางรายงานพบว่า บางรายงานแสดงผลลัพธ์เพิ่มเติม คือการตายจากทุกสาเหตุ¹⁹ แสดง

อัตราตายเป็น annual mortality rate และ annual risk of death^{17,20} จำนวนป่วยต่อ 100 PY และอัตราการรอดชีพในช่วงระยะเวลา 1 ปี¹⁸

2.6 ผลลัพธ์ด้านการป้องกันการป่วยด้วยโรคในการศึกษาทั้ง 7 รายงาน พบว่า ค่า RR อยู่ระหว่าง 0.24–0.73 ในกลุ่มที่ทำการทดลองใช้มาตรการ การป้องกันทั้งในกลุ่ม TST+ และ TST-^{15,17-19} มีการรายงานประสิทธิภาพของการให้ยาต้านไวรัสในการลดการป่วยในกลุ่ม TST+ มากกว่า เมื่อทดสอบประสิทธิภาพทางสถิติพบว่า ประสิทธิภาพของยา H กับยาหลอก แตกต่างกัน อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ^{15,17} และประสิทธิภาพในการป้องกันการป่วยด้วยไวรัสของยา H และ RZ แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²⁰⁻²¹

2.7 ผลลัพธ์ด้านอัตราการตาย ในการศึกษาทั้ง 7 รายงาน พบว่า ค่า RR อยู่ระหว่าง 0.33–0.67 และ ไม่พบรายงานใดที่มีผลลัพธ์ด้านอัตราการตายแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบปัจจัยที่มีผลให้การตายเพิ่มสูงคือ TST+ จำนวนเม็ดเลือดขาว (lymphocyte) น้อยกว่า 2×10^9 ต่อลิตร ค่าฮีโมโกลบิน น้อยกว่า 10 กรัมต่อลิตร¹⁹ ค่า CD4 ต่ำกว่าร้อยละ 20 ($CD4 < 20\%$ of total)²⁰

2.8 ผลลัพธ์ด้านการเข้าสู่ระยะเอดส์ มีรายงานที่แสดงผลลัพธ์ด้านการเข้าสู่ระยะเอดส์จำนวน 4 รายงาน^{15-17,21} และมีจำนวน 3 รายงาน ที่ไม่มีวัตถุประสงค์ข้อนี้¹⁸⁻²⁰ พบการใช้ยาต้านไวรัสลดความเสี่ยงต่อการเข้าสู่ระยะเอดส์แต่ทดสอบความสำคัญทางสถิติกลับพบว่าความแตกต่างที่เกิดขึ้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ^{15,17}

2.9 ผลลัพธ์ด้านอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบอัตราร้อยละ 3.0-10.0 ซึ่งบางการศึกษาไม่ได้แยกแยะจากสูตรใดจะรายงานในภาพรวมของยา¹⁹ เมื่อแยกพิจารณาบางการศึกษาพบว่า ไม่มีอาการ¹⁵ พบอาการในยา H และยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁶⁻¹⁸ พบอาการในยา H และ RZ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹⁻²¹ พบอาการปวดท้อง ท้องเดิน ในยา H มากกว่า RZ²⁰

2.10 ผลลัพธ์ด้านการดื้อยา พบการดื้อยาต่ำ และไม่แตกต่างกันในแต่ละมาตรการ²⁰⁻²²

ผลการวิเคราะห์ meta-analysis

1. ลักษณะทั่วไปของการศึกษาที่นำเข้าร่วมการศึกษา รายงานการวิจัยที่นำเข้าในการศึกษานี้จำนวน 7 รายงาน ซึ่งทุกรายงานมีรูปแบบการวิจัยเป็นการทดลองเชิงควบคุมแบบสุ่ม (randomized controlled trials) โดยกลุ่มตัวอย่างทุกคนในแต่ละรายงานวิจัยต้องได้รับการตรวจ TST และมีรายงานผลการทดสอบเป็นบวก ($n = 3,896$) โดยมีรายงานวิจัยที่ให้ยาป้องกันการป่วยด้วยไวรัสด้วย H เปรียบเทียบกับยาหลอก จำนวน 5 รายงาน และเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันการป่วยด้วยไวรัสระหว่างยา H และ RZ จำนวน 3 รายงาน ระยะเวลาในการให้ยาป้องกันไวรัสอยู่ในช่วง 6 หรือ 12 เดือน รายละเอียดดังตารางที่ 1

2. ผลรวมค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์จากการวิเคราะห์เมตา ผลรวมการให้ยาป้องกันการป่วยด้วยไวรัสในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีเป็นระยะเวลา 6 เดือน หรือ 12 เดือน

2.1 การให้ยาป้องกันการป่วยด้วยไวรัสในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี ด้วยยา H ขนาด 300 และ 900 mg เปรียบเทียบกับยาหลอก มี 5 รายงาน¹⁵⁻¹⁹ ซึ่งมีผลของรายงานคล้ายคลึงกัน (heterogeneity Chi-squared = 2.83 (df. = 4) p-value = 0.58) จึงวิเคราะห์เมตาด้วยโมเดลแบบคงที่ พบว่า การให้ยา H ในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีสามารถป้องกันการป่วยด้วยไวรัสได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถป้องกันการป่วยด้วยไวรัสได้ร้อยละ 62.0 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (overall RR = 0.38; 95% CI = 0.23-0.64) รายละเอียดดังภาพที่ 2

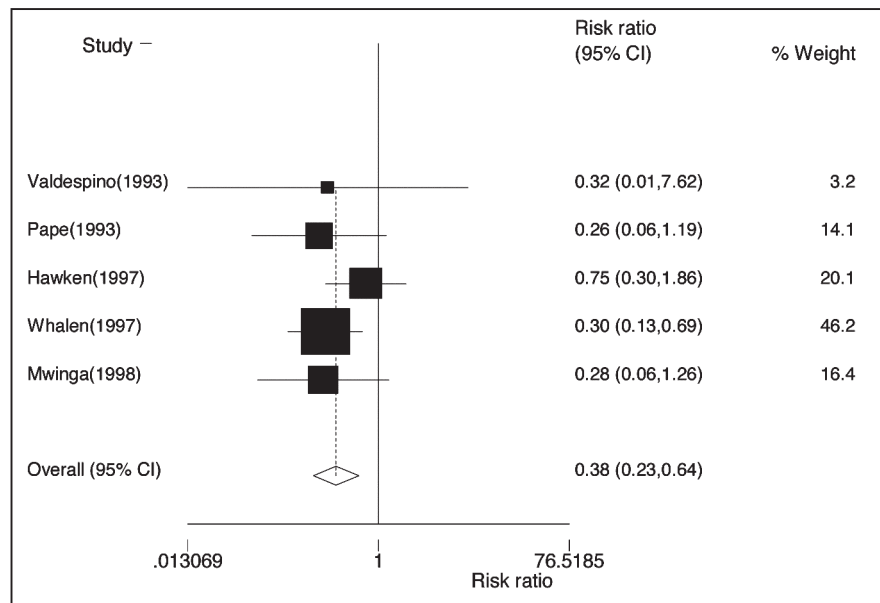
2.2. การให้ยาป้องกันการป่วยด้วยไวรัสในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี ด้วยยา H เปรียบเทียบกับยา RZ มี 3 รายงาน¹⁹⁻²¹ ซึ่งผลของรายงานวิจัยมีความคล้ายคลึงกัน (heterogeneity Chi-squared = 0.30 (df = 2) p-value = 0.86) จึงวิเคราะห์เมตาด้วยโมเดลแบบคงที่ พบว่า ไม่มีเหตุผลเพียงพอที่จะสรุปได้ว่าการให้ H ในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีจะให้ผลในการป้องกันการป่วยด้วยไวรัสได้แตกต่างจากการให้ยา RZ (overall RR = 0.89; 95% CI = 0.60-1.33) รายละเอียดดังภาพที่ 3

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของรายงานวิจัยที่นำเข้าในการศึกษา

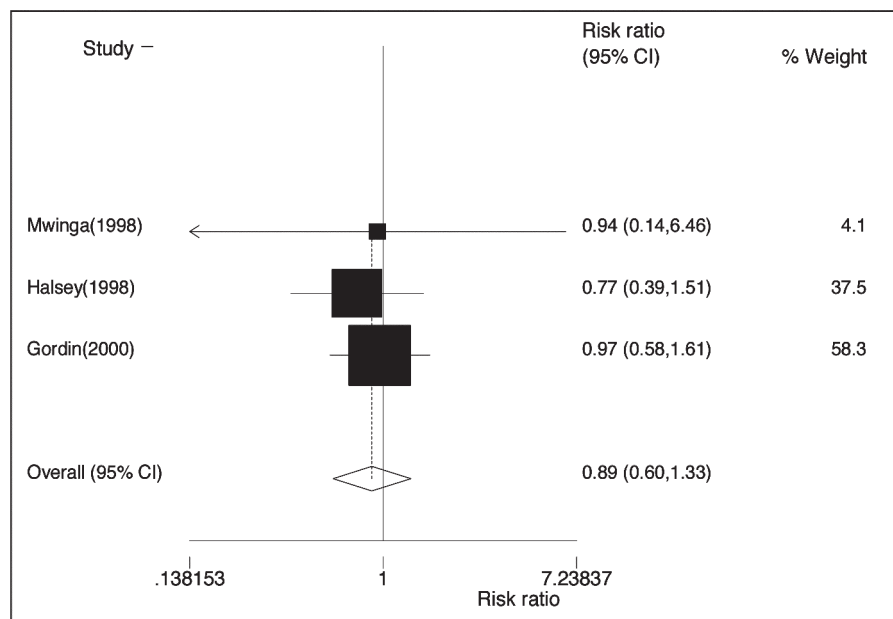
1 st authors, y, setting	Method	Participant TST, No.	Mean age (yrs)	Drug regimens	N	Duration (Ms)	Risk of TB (per 100 py)	No. with TB	Mean follow-up (yrs)
Pape, 1993, Haiti	Randomized by computer Allocation not described Double blind*	TST-I: 20 C: 35 TST+I: 38 C: 25	31	INH 300 mg + Vit B6 50 mg (I) vs Vit B6 50 mg (C)	118	12	5.7 (TST-) 10.0 (TST+)	2 5 2 6	2.5 3.1
Valdespino, 1993, Mexico	Randomized by computer Allocation not described Double blind*	TST+I: 74 C: 69	NA	INH 300 mg + Vit B6 300 mg (I) vs Vit B6 300 mg (C)	143	6	20.9 (TST+)	0 1	0.3-1
Hawken, 1997, Kenya	Block randomized by computer Allocation concealed Double blind‡	TST-I: 275 P: 273 TST+I: 67 P: 69	31	INH 300 mg (I) versus Placebo (P)	684	6	(TST-) 3.28 2.73 (TST+) 5.59 8.03	13 11 7 10	1.8
Whalen, 1997, Uganda	Block randomized by computer Allocation concealed§ Double blind	TST-I: 395 P: 323 TST+I: 536 P: 464	30	INH 300 mg (I) versus Placebo (P)	1,718	6	3.1 (TST-) 3.4 (TST+)	9 10 7 21	1.3 1.0
Mwanga, 1998, Zambia	Block randomized by computer Allocation concealed§ Double blind	TST-I: 178 P: 166 TST+I: 52 P: 60 RZ: 49+ RZ:173-	30	INH 900 mg (I) versus Placebo (P) Versus R600 mg Z3500 mg	456 222	6 tw 3 tw	3.1 (TST-) 9.2 (TST+)	7 8 2 9 2 10	1.6
Halsey 1998, Haiti	Randomized with assignment in blocks of 4 or 6; sealed,	TST+I: 370 RZ: 380	31	INH 600-800 mg versus R450-600Z1500-2000	750	6 tw 2 tw	-	14 19	36 Ms
Gordin, 2000, USA, Mexico, Haiti, Brazil	Randomization open-label control trial	TST:H: 791 2RZ: 792	38	INH 300 mg versus R450,600Z20 mg/kg	1,583	12 2	(TST+)	28 29	37 Ms

Definition: PY, Person-years; Vit B6, vitamin B6; I, intervention; C, control; P, placebo; TST-, tuberculin skin test-negative; TST+, tuberculin skin test-positive; RZ, Rifampicin plus Pyrazinamide; tw, twice weekly; Ms, month; y, year

Method: *Tuberculin as purified protein derivative.



ภาพที่ 2 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ H กับยาหลอกในการป้องกันการป่วยด้วยโรคในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี ระยะเวลา 6 หรือ 12 เดือน



ภาพที่ 3 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ H กับยา RZ ในการป้องกันการป่วยด้วยโรคในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี

สรุปและวิจารณ์

การวิเคราะห์ผลการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้รวบรวมผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยคัดเลือกผลงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีผลการศึกษาดัชนีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 ถึงปี พ.ศ. 2551 ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบงานวิจัย 7 รายงาน เป็นผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ล่าสุดปี พ.ศ. 2543 มีทั้งรายงานที่ศึกษาในกลุ่ม TST+ และ TST- หรือทั้งสองอย่าง การศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยคัดเลือกเฉพาะข้อมูลของ TST+ เข้ามาเพื่อศึกษา ผลการวิเคราะห์พบว่า การให้ยา H ระยะเวลา 6 และ 12 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก มีประสิทธิภาพในการป้องกันการป่วยด้วยโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวี TST+ ได้ร้อยละ 62.0 (overall RR = 0.38; 95% CI = 0.23-0.64) ประสิทธิภาพของการใช้ยาป้องกันโรคในการศึกษาครั้งนี้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Wilkinson และคณะ (1998)²³, Bucher และคณะ (1998)²⁴ และ Woldehanna และคณะ (2008)²⁵ ซึ่งทำการศึกษารูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า ประสิทธิภาพของยา H ในการป้องกันการป่วยด้วยโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวี TST+ ได้ร้อยละ 68.0 (overall RR = 0.32; 95% CI = 0.19-0.51) ร้อยละ 60.0 (overall RR = 0.40; 95% CI = 0.24-0.65) และร้อยละ 64.0 (overall RR = 0.36; 95% CI = 0.22-0.61) ตามลำดับ

การใช้ยาต้านไวรัสระยะสั้นในการป้องกัน มีการศึกษาทั้ง HR, HRZ และ RZ ทั้งแบบให้ยาทุกวัน และแบบเว้นระยะสัปดาห์ละ 2 ครั้ง จำนวน 2-3 เดือน แต่ผู้วิจัยสนใจระบบ 2RZ จึงทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันโรคระหว่าง H ทั้งระยะ 6 และ 12 เดือน กับ RZ จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคระหว่าง H กับ RZ ไม่แตกต่างกัน (overall RR = 0.89; 95% CI = 0.60-1.33) สอดคล้องกับการศึกษาของ Woldehanna และ Volmink, (2004) ที่พบว่า ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคระหว่าง H กับ RZ ไม่แตกต่างกันเช่นกัน (overall RR = 0.96; 95% CI = 0.65-1.43)²⁵

การศึกษานี้ ต้องการรายงานผลการวิจัยที่เป็นปัจจุบัน แต่ไม่สามารถรายงานผลการศึกษาล่าสุดปี พ.ศ.

2543 ได้ เนื่องจากไม่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเนื่องจากงานวิจัยส่วนใหญ่ในระยะเวลาต่อมาเป็นงานวิจัยแบบติดตามไปข้างหน้ามากกว่าการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม เพราะบางประเทศได้ดำเนินมาตรการ การให้ยาป้องกันโรคแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีในพื้นที่แล้ว ในการศึกษาผลงานวิจัยครั้งนี้ไม่ได้อภิปรายรายละเอียดกับเจ้าของงานวิจัยโดยตรง ใช้เพียงรายงานการศึกษาที่ปรากฏในผลงานตีพิมพ์เท่านั้น ทำให้ไม่มีข้อมูลแจกแจงกลุ่มย่อยของผลลัพธ์ในด้านอื่นๆ เช่น การตาย การเข้าสู่ระยะเอดส์ อาการไม่พึงประสงค์ และการเกาะติดการรักษา จึงเป็นสาเหตุให้ผู้ศึกษาไม่วิเคราะห์ผลลัพธ์ตามประเด็นที่กล่าวมา

ประสิทธิภาพของการใช้ยาป้องกันการป่วยด้วยโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีนั้นเมื่อยาวนานเท่าใด ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันชัดเจน จากผลการศึกษาของ Quigley และคณะ (2001)²⁶ และ Johnson และคณะ (2001)²² ที่ได้ติดตามผู้ป่วย 3-7 ปี พบระยะเวลาของยาป้องกันการป่วยด้วยโรคของ 6 H มีผลใน 1 ปีแรก ส่วนยาระยะสั้นมีประสิทธิภาพ 2.5-3 ปี ซึ่งจากการศึกษาของ Godfrey-Faussett และคณะ (1994) พบว่าในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีนั้นสาเหตุของการป่วยด้วยโรคมักเกิดจากการติดเชื้อซ้ำ²⁷ จึงเป็นข้อพิจารณาว่า การให้ยาป้องกันโรคเพียงครั้งเดียวอาจจะไม่เพียงพอโดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่เคยป่วยด้วยโรคมาก่อน ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อโรคเพิ่มใหม่บ่อยๆ อาจจะต้องศึกษาว่าควรใช้ยาป้องกันโรคซ้ำอีกเมื่อไร หรือต้องให้ตลอดชีวิต นอกเหนือจากการพิจารณาตามระยะเวลาของประสิทธิภาพในการป้องกันแล้ว ยังมีข้อพิจารณาอื่นๆ ก่อนที่จะให้ยาป้องกันโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก ควรพิจารณาด้านอาการที่ไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งแม้ว่าจะพบในอัตราที่ต่ำ แต่ก็ยังเป็นสาเหตุหลักของการขาดยา ความพร้อมในการคัดกรองหาผู้ติดเชื้อไวรัสโดยการทดสอบทุเบอร์คูลิน พบปัญหาทั้งด้านวัสดุอุปกรณ์ น้ำยาทุเบอร์คูลิน และการนัดมาอ่านผลตรวจ 48-72 ชั่วโมง ซึ่งอาจต้องนัดมามากกว่า 1 ครั้ง ทั้งหมดนี้ในสถานการณ์ปัจจุบัน ประเทศไทยยังต้องมีการพัฒนาทั้งด้านบุคลากรและทรัพยากรให้มีศักยภาพเพียงพอที่จะรองรับมาตรการ²⁸

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาด้านการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของมาตรการการให้ยาป้องกันวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีหรือกลุ่มเสี่ยงอื่นก็ตาม เป็นข้อพิจารณาที่สำคัญสำหรับการตัดสินใจดำเนินมาตรการดังกล่าวในพื้นที่ การศึกษาเพื่อพัฒนาการค้นหาค่าการติดเชื้อวัณโรค และการคัดกรองผู้ป่วยวัณโรคให้รวดเร็วและแม่นยำยิ่งขึ้น รวมทั้งการค้นหาสูตรยาที่มีประสิทธิภาพสูง มีอัตราภาวะติดการรักษาสูง และมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ ยังเป็นสิ่งที่ท้าทายที่จะต้องทำการศึกษาต่อไปทั้งในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งที่ ได้รับและไม่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ เพื่อลดการป่วยและตายจากวัณโรค โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีความชุกของเอดส์และวัณโรคสูง ซึ่งประเทศไทยก็จัดอยู่ในกลุ่มนี้เช่นกัน

กิตติกรรมประกาศ

รายงานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี ด้วยความร่วมมือของบุคลากรสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 6 จังหวัดขอนแก่น และขอขอบคุณ รศ.ดร.มาลินี เหล่าไพบุลย์ ศ.นพ.วิเชก ลุมภิกานนท์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่กรุณาให้คำแนะนำ และแนวคิดในการทำงานวิจัยทบทวนอย่างเป็นระบบ และสำนักจัดการความรู้ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ที่ให้ทุนสนับสนุนโครงการอบรมเชิงปฏิบัติการพัฒนางานวิจัยแบบ systematic review เพื่อเผยแพร่ผลงานให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing : WHO report 2007. Geneva: World Health Organization, 2007.
- ภาสกร อัครเสวี. ระบาดวิทยาและแนวโน้มของวัณโรคในประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
- สยามพร ศิรินาวิน, บุญส่ง สุนากร. ทูเบอร์คิวลิน วัคซีน บีซีจี และการใช้ยาป้องกันวัณโรค. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
- Murray JF. The white plague: down and out, or up and coming? J. Burns Amberson lecture. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1788-95.
- Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis In: Sodeman WA J, Sodeman WA (Editors). Tuberculosis: A comprehensive international approach. Second edition. New York: Marcel Decker, 2000.
- Daley CL, Small PM, Sckelter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. N Engl J Med 1992; 326:231-5.
- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989; 320:545-50.
- Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. JAMA 1992; 268:504-9.
- Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. AIDS 1993; 7:1345-9. Notes: GENERAL NOTE: PIP: TJ: AIDS.
- Harries AD. The association between HIV and tuberculosis in the developing world: Clinical tuberculosis. 1 edition. London: Chapman & Hall, 1994:241-64.
- Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol 1996; 157: 1271-8.
- Braun MM, Badi N, Ryder RW, et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. Am Rev Respir Dis 1991; 143:501-4.

13. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:129-35.
14. World Health Organization. WHO Three I's Meeting: Intensified case finding (ICF), Isoniazid Preventive Therapy (IPT) and Tuberculosis Infection Control (IC) for people living with HIV. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
15. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342(8866):268-72.
16. Valdespino JL, Garcia ML, Daniels E, et al. Outcomes of the pilot study of TB chemoprophylaxis trials. International Conference on AIDS. National Institute of Epidemiological Diagnosis and Reference, Secretariat of Health, Mexico, 1993.
17. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997; 11:875-82.
18. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-8.
19. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998; 12:2447-57.
20. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351(9105):786-92.
21. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000; 283:1445-50.
22. Johnson JL, Okwera A, Hom DL, et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS* 2001; 15:2137-47.
23. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 1998; 317(7159):625-9.
24. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999; 13:501-7.
25. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000171.
26. Quigley MA, Mwinga A, Hosp M, et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS* 2001; 15(2):215-22.
27. Godfrey-Faussett P, Githui W, Batchelor B, et al. Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. *Tuber Lung Dis* 1994; 75:199-202.
28. Hiransuthikul N, Nelson KE, Hiransuthikul P, Voray-yingyong A, Paewplot R. INH preventive therapy among adult HIV-infected patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:270-5.

Abstract: Tessana N*, Butsorn A**, Prompukdee B*, Pimcharn N***, Thinnawutipong K*. The effectiveness of Anti-tuberculosis drugs for preventive therapy in tuberculin skin test positive individuals with HIV infection: a systematic reviews and meta-analysis. Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2009; 30:203-14.

Office of Disease Prevention and Control 6, Khonkan, **Sisaket Provincial of Health, *Surin Provincial of Health, Ministry of Public Health*

Objective: To determine the effectiveness of isoniazid for the prevention of tuberculosis in tuberculin skin test positive (TST+) individuals with HIV infection.

Method: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in tuberculosis preventive therapy among TST+ individuals with HIV infection published between 1990 and 2008.

Results: Seven trials comprising 3,896 randomized participants from Hiati, Mexico, Kenya, Uganda, Zambia, Brazil and USA were included. Five trials compared H (6-12 months) with placebo, and three trials compared H (6-12 months) with multi-drug therapy for 2-3 month, mean follow was 12-37 months. Overall, preventive therapy in TST+ individuals with HIV infection by 6-12 H was associated with reducing incidence of tuberculosis when compared with placebo (overall RR = 0.38, 95% CI = 0.23-0.64) The difference in the effectiveness of H versus 2RZ was not statistically significant (overall RR = 0.89, 95% CI = 0.60-1.33).

Keywords: preventive therapy, tuberculosis, HIV and TB infection