



ผลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาและการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ พ.ศ.2551

การเฝ้าระวังทางห้องปฏิบัติการ

(Surveillance of Genetic Evolution and Antiviral Drug Resistant Influenza Virus Strains in Thailand, 2008)

✉ www.thainihnic.org

ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ความเป็นมา

ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ร่วมกับศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค ประเทศสหรัฐอเมริกา (US-CDC) ดำเนินโครงการเฝ้าระวังเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่เป็นระยะเวลา 5 ปี ตั้งแต่เดือนกันยายน 2547 ถึงเดือนกันยายน 2552 โดยเก็บตัวอย่าง throat swab จากผู้ป่วยที่มีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (influenza-like illness) จากโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขรวม 10 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลแม่สอด, หนองคาย, พระปกเกล้า, หาดใหญ่, แม่จัน, เชียงแสน, เกาะช้าง, กรุงเทพมหานคร, เกาะสมุย และศูนย์บริการสาธารณสุข 17 กรุงเทพมหานคร

ผลการเฝ้าระวังสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ทางห้องปฏิบัติการ พ.ศ. 2551

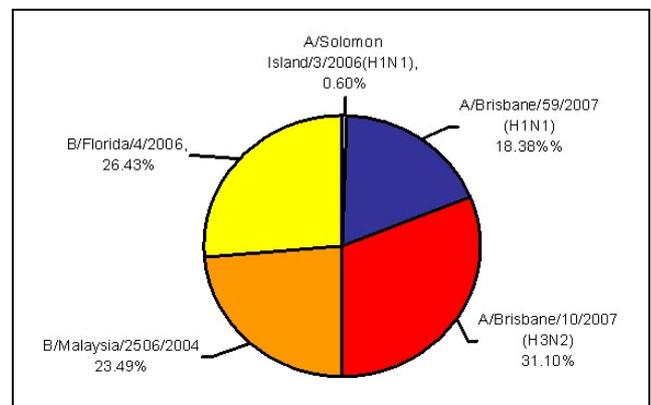
ระหว่างเดือนมกราคมถึงธันวาคม 2551 ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติได้รับตัวอย่าง throat swab จำนวน 3,736 ตัวอย่าง และนำมาแยกเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่และวิเคราะห์หาสายพันธุ์ พบผลบวก 906 ตัวอย่าง (ร้อยละ 24.25) ในจำนวนนี้เป็น influenza A/H1 จำนวน 271 ตัวอย่าง (ร้อยละ 29.91) influenza A/H3 จำนวน 246 ตัวอย่าง (ร้อยละ 27.15) และ influenza B จำนวน 389 ตัวอย่าง (ร้อยละ 42.94) พบการระบาดของ influenza B ชัดเจนในช่วงต้นปีและปลายปี 2551 โดยเฉพาะในเดือนมกราคม พบผลบวกสูงถึงร้อยละ 26.62

นอกจากนี้ การเฝ้าระวังยังทำให้พบการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของเชื้อไข้หวัดใหญ่ ดังนี้

- A/H1N1 สายพันธุ์ A/Solomon Islands/3/2006 พบเฉพาะในเดือนมกราคม คิดเป็นร้อยละ 3.13 หลังจากนั้นพบเฉพาะสายพันธุ์ A/Brisbane/59/2007 คิดเป็นร้อยละ 96.87 ของสายพันธุ์ A/H1N1

- A/H3N2 พบเฉพาะสายพันธุ์ A/Brisbane/10/2007 เป็นสัดส่วนสูงสุด คิดเป็นร้อยละ 31.10 ของสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่แยกได้ทั้งหมด (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 แสดงสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่แยกได้ในโครงการเฝ้าระวังเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ตั้งแต่เดือนมกราคม ถึง ธันวาคม พ.ศ.2551



- Influenza B พบ 2 สายพันธุ์ คือ /Malaysia/2506/2004 และ B/Florida/4/2006 เท่ากับร้อยละ 47.06 และ 52.94 ของสายพันธุ์ Influenza B ตามลำดับ



สารบัญ

◆ ผลการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาและการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ พ.ศ. 2551	53
◆ สรุปประเด็นข้อสังเกตที่น่าสนใจ และข้อเสนอเพื่อร่วมพิจารณา จากการสังเคราะห์ข้อมูลการระบาดและเสียชีวิตอุบัติเหตุจากรายงานในช่วงเทศกาลปีใหม่ 2552	58
◆ สรุปการตรวจข่าวของโรคในรอบสัปดาห์ที่ 4 ระหว่างวันที่ 25 – 31 มกราคม 2552	61
◆ สรุปสถานการณ์เฝ้าระวังไข้หวัดใหญ่ประจำสัปดาห์ที่ 4 ระหว่างวันที่ 25 – 31 มกราคม 2552	62
◆ สถานการณ์โรคติดเชื้อไวรัสซิกาในกุนยา ข้อมูล ณ วันที่ 27 มกราคม 2552	62
◆ ข้อมูลรายงานโรคเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาเร่งด่วนประจำสัปดาห์ที่ 4 ระหว่างวันที่ 25 – 31 มกราคม 2552	63

คณะที่ปรึกษา

นายแพทย์สุชาติ เจตนเสน	นายแพทย์ประยูร กุณาศล
นายแพทย์รัชัช ฉายนิโยธิน	นายแพทย์ประเสริฐ ทองเจริญ
นายแพทย์คำนวณ อึ้งชูศักดิ์	นายสัตวแพทย์ประวิทย์ ชุมเกษียร
นายของอาจ เจริญสุข	ว่าที่ ร.ต. ศิริชัย วงศ์วัฒนไพบูลย์

หัวหน้ากองบรรณาธิการ : นายแพทย์ภัสกร อัครเสวี

ผู้ช่วยหัวหน้ากองบรรณาธิการ

พงษ์ศิริ วัฒนาศูรกิจต์	บริมาศ ศักดิ์ศิริสัมพันธ์
สุเทพ อุทัยฉาย	อภิชาญ ทองใบ
ศิริลักษณ์ รั้งมีวงศ์	ฉัฐปดินทร์ นิมมานภุชรัตน์

กองบรรณาธิการวิชาการหลัก นายแพทย์โสภณ เอี่ยมศิริถาวร

กองบรรณาธิการดำเนินงาน

ฝ่ายข้อมูล	ลัดดา ลิขิตยักราว	สมาน สุขุมภูรุจินันท์
	น.สพ.ธีรศักดิ์ ชักนำ	สมเจตน์ ตั้งเจริญศิลป์
	อัญชญา วากัส	ประเวศน์ แยมชื่น
ฝ่ายจัดการ	วรรณศิริ พรหมโชติชัย	นงลักษณ์ อยู่ดี
	กฤตติกาณ์ มาท้วม	พูนทรัพย์ เปี่ยมฉิม
	สมหมาย ยิมขลิบ	เชิดชัย ดาราแจ้ง

ฝ่ายศิลป์ ประมวล ทุมพงษ์

สื่ออิเล็กทรอนิกส์ บริมาศ ศักดิ์ศิริสัมพันธ์
ฉัฐปดินทร์ นิมมานภุชรัตน์



เรียน สมาชิก wesr ทุกท่าน

สำนักกระบวนวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับ ASEAN Plus Three Countries ในการเผยแพร่ข้อมูลผ่านทางเว็บไซต์ของ ASEAN+3 (www.aseanplus3-eid.info) เพื่อเป็นการแลกเปลี่ยนข้อมูลข่าวสารด้านโรคอุบัติใหม่ การระบาดของประเทศไทย ภัยของอาเซียนสมาชิกทุกท่าน หากมีผลงานต้องการเผยแพร่ เช่น การสอบสวนโรครบาด เป็น Abstract / ฟิลล์ฉบับสมบูรณ์ (** ต้องเป็นภาษาอังกฤษทั้งหมด**) ในรายวานมีแผนภูมิ/กราฟ/รูปภาพได้ (แนบไฟล์ต้นฉบับภาษาไทยมาด้วยได้)

*****กรุณาส่งไปที่อีเมล borworn67@yahoo.com *****

โดยใส่ Subject อีเมลว่า : For ASEAN publishing เพื่อผู้รับผิดชอบอาจจะได้คัดผลงานของท่านไปเผยแพร่ในหมู่ประเทศอาเซียนต่อไป

ส่งบทความ ข้อคิดเห็น หรือพบความคลาดเคลื่อนของข้อมูล
กรุณาแจ้งมายัง

กลุ่มทบทวนเผยแพร่ ศูนย์ข้อมูลภาวะระบาดวิทยา สำนักกระบวนวิทยา
E-mail: wesr@health2.moph.go.th หรือ wesr@windowslive.com

แต่แนวโน้มพบว่า B/Florida/4/2006 กำลังเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนถึงปัจจุบันเป็นอันดับ 2 (รูปที่ 1) ซึ่งจากข้อมูลเฝ้าระวังนี้ก็จะเห็นได้ว่า ประเทศไทยสามารถเลือกใช้วัคซีนที่ประกาศใช้ในซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้ในปี 2551-2552 ซึ่งทั้งสองวัคซีนมีสายพันธุ์ไวรัสวัคซีนตรงกันทุกประการ (ตารางที่ 1) บริษัทผลิตวัคซีนเมื่อทราบสายพันธุ์ไวรัสที่ต้องใช้ทำวัคซีน จะต้องดำเนินการขอซื้อจากองค์การอนามัยโลกและเริ่มขบวนการผลิตจนเสร็จสิ้นการทดสอบความปลอดภัย ซึ่งทั้งหมดใช้เวลาประมาณ 6 เดือน โดยทุกๆปี องค์การอนามัยโลกจะประกาศใช้วัคซีนทางซีกโลกเหนือในเดือนกุมภาพันธ์แล้ววัคซีนจะนำเข้ามาในประเทศไทยประมาณเดือนกันยายนของปีนั้น ส่วนวัคซีนทางซีกโลกใต้จะประกาศในเดือนกันยายนและนำเข้ามาในประเทศไทยประมาณเดือนมีนาคมของปีถัดไป ดังนั้นวัคซีนทางซีกโลกใต้ที่มีจำหน่ายอยู่ในขณะนี้ยังเป็นวัคซีนที่ประกาศใช้เมื่อเดือนกันยายน 2550 ซึ่งมีสายพันธุ์ H1N1 เป็น A/Solomon Islands/3/2006 ซึ่งไม่ตรงกับสายพันธุ์ในประเทศไทย ส่วนวัคซีนทางซีกโลกใต้ที่เพิ่งประกาศใช้เมื่อเดือนกันยายน 2551 จะต้องใช้เวลาผลิตอีก 6 เดือน และจะนำเข้ามาในประเทศไทยประมาณเดือนมีนาคม 2552

ผลการเฝ้าระวังเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ด้วยยา

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข โดยศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ ได้เฝ้าระวังเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ด้วยยา Oseltamivir มาอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะเชื้อ influenza A/H1N1 ซึ่งองค์การอนามัยโลกได้แจ้งให้เครือข่ายห้องปฏิบัติการทำการเฝ้าระวังเชื้อ A/H1N1 เป็นพิเศษ เนื่องจากพบว่าปลายปี พ.ศ. 2550 ถึง 2551 มีรายงานพบเชื้อ A/H1N1 ด้วยยา Oseltamivir ในอัตราสูงมาก โดยเฉพาะในแถบสหภาพยุโรป ซึ่งเดิมพบเพียงร้อยละ 0.5 แต่ในปัจจุบัน มีบางประเทศพบสูงถึงร้อยละ 50-70 ส่วน influenza A/H3N2 และ influenza B ยังไม่พบการด้วยยาต่อ Oseltamivir แต่อย่างใด

จากการเฝ้าระวังของศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ โดยการสุ่มตัวอย่างเชื้อไข้หวัดใหญ่ A/H1N1 ที่แยกได้ในประเทศไทยแต่ละเดือนมาวิเคราะห์ทาง genotypic หา mutation ในส่วน NA gene และ Phenotypic หา IC₅₀ ด้วยยา Oseltamivir ซึ่งทั้ง 2 วิธีให้ผลที่สอดคล้องกัน โดยพบเชื้อ A/H1N1 คือยาจากการตรวจด้วยทั้งสองวิธี ร้อยละ 22.54 (16/71 ตัวอย่าง) มียกเว้น 1 สายพันธุ์ ที่ gene บ่งชี้เป็นเชื้อคือยา (H274Y) แต่เมื่อทดสอบกับยา Oseltamivir ยังคงมีความไวต่อยานี้ ซึ่งทางศูนย์ไข้หวัดใหญ่ฯ ได้ส่งเชื้อดังกล่าวนี้ร่วมกับสายพันธุ์เชื้อคือยาอีก 16 สายพันธุ์ รวม 17 สายพันธุ์ (ดังแสดงในตารางที่ 2) เพื่อตรวจยืนยันที่ WHO collaborating centre for reference and research on influenza (WHOCC) ประเทศออสเตรเลีย ซึ่งให้ผลตรวจยืนยันตรงกัน โดยทั้งหมดนี้มีความใกล้เคียงกับสายพันธุ์

ตารางที่ 1 แสดงสายพันธุ์วัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ประกาศใช้ทางซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้ ในปี พ.ศ. 2551-2552 โดยองค์การอนามัยโลก

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ใช้ทางซีกโลกเหนือ	วัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ใช้ทางซีกโลกใต้
<p>It is recommended that vaccines for use in the 2008-2009 influenza season (northern hemisphere winter) contain the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> — an A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus — an A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus* — a B/Florida/4/2006-like virus.# <p>* A/Brisbane/10/2007 is a current southern hemisphere vaccine virus.</p> <p># B/Florida/4/2006 and B/Brisbane/3/2007 (a B/Florida/4/2006-like virus) are current southern hemisphere vaccine viruses.</p>	<p>It is recommended that vaccines for use in the 2009 influenza season (southern hemisphere winter) contain the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> — an A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus;* — an A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus;** — a B/Florida/4/2006-like virus.# <p>* A/South Dakota/6/2007 (an A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus) is a current vaccine virus used in live attenuated vaccines</p> <p>** A/Brisbane/10/2007 and A/Uruguay/716/2007 (an A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus) are current vaccine viruses</p> <p># B/Florida/4/2006 and B/Brisbane/3/2007 (a B/Florida/4/2006-like virus) are current vaccine viruses</p>

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทางระบาดวิทยาของเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่ติดต่อยา Oseltamivir ปี พ.ศ. 2551 โดยศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ลำดับ	จังหวัด	เดือนที่เก็บตัวอย่าง	เพศ	อายุ (ปี)	ชนิดของเชื้อ	ผลการทดสอบการดื้อยา	
						genotypic	Phenotypic(IC ₅₀)
1	สงขลา	มิถุนายน	หญิง	18	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
2	สุราษฎร์ธานี	มิถุนายน	หญิง	3	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
3	สงขลา	กรกฎาคม	ชาย	14	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
4	สงขลา	สิงหาคม	หญิง	55	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
5	กรุงเทพฯ	สิงหาคม	ชาย	2	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
6	หนองคาย	สิงหาคม	ชาย	30	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
7	ตาก	สิงหาคม	หญิง	15	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
8	สุราษฎร์ธานี	ตุลาคม	ชาย	9	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
9	สุราษฎร์ธานี	ตุลาคม	ชาย	45	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
10	สุราษฎร์ธานี	ตุลาคม	ชาย	23	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
11	สงขลา	ตุลาคม	ชาย	29	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
12	สุราษฎร์ธานี	ตุลาคม	ชาย	38	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
13	กรุงเทพฯ	พฤศจิกายน	หญิง	12	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
14	กรุงเทพฯ	พฤศจิกายน	หญิง	13	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
15	กรุงเทพฯ	พฤศจิกายน	หญิง	14	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
16	กรุงเทพฯ	พฤศจิกายน	ชาย	13	A/H1N1	H274Y resistant	resistant
17	ตาก	กุมภาพันธ์	ชาย	5	A/H1N1	H274Y resistant	sensitive*

หมายเหตุ : * พบไวรัสไข้หวัดใหญ่ A/H1N1 จำนวน 1 สายพันธุ์ที่แยกได้ที่จังหวัดตาก มี gene ป่งซี่ เชื้อดื้อยา (H274Y) แต่เมื่อทดสอบกับยา Oseltamivir ยังคงมีความไวต่อยานี้อยู่ โดยเชื่อดังกล่าวได้ส่งตรวจยืนยันที่ WHO collaborating centre for reference and research on influenza ประเทศออสเตรเลีย ซึ่งได้ผลตรวจยืนยันตรงกัน

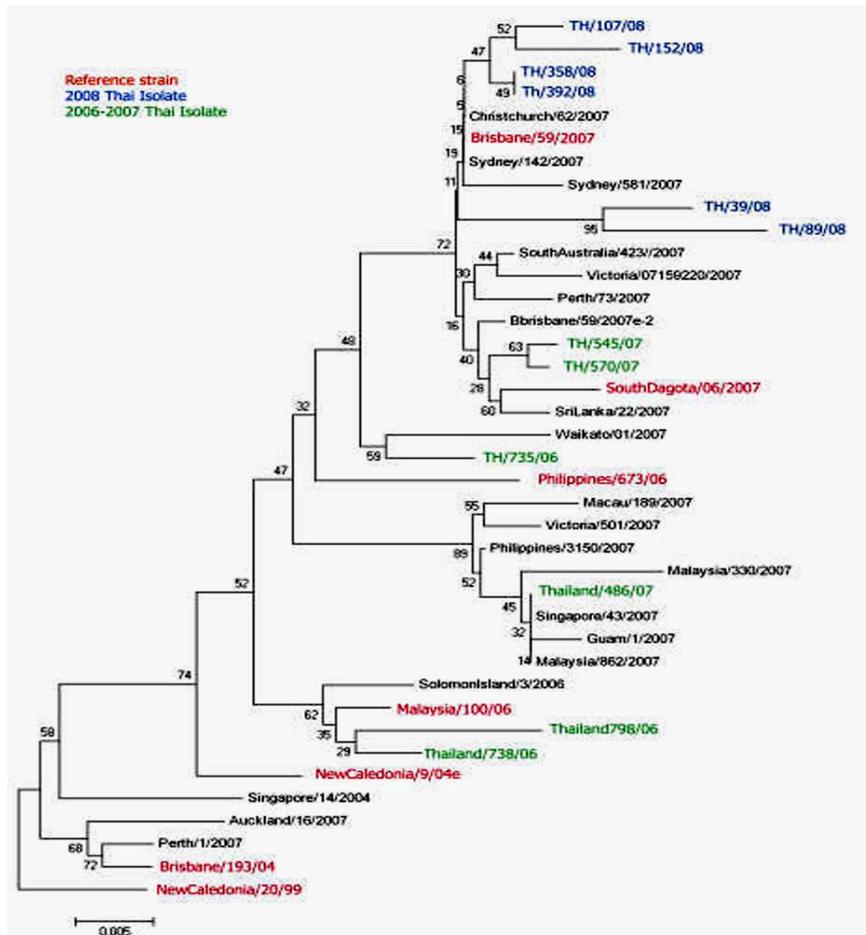
A/Brisbane/59/2007-like virus (รูปที่ 2) ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ใช้ผลิตวัคซีนทางซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้สำหรับปี 2551-2552 ดังนั้นการรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ นอกจากช่วยป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่แล้ว ยังลดการแพร่กระจายเชื้อไข้หวัดใหญ่ A/H1N1 ที่มีอัตราคือออสเซลتامิวิร สูงมาก และเป็นปัญหาต่อการใช้ยารักษาผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตาม เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่คือยา A/H1N1 เหล่านี้ยังคงไวต่อยาต้านไวรัสตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน คือ zanamivir

จากผลการเฝ้าระวังเชื้อคือยา พบแนวโน้มการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของเชื้อ H1N1 ที่คือยาด้านไวรัส ในไตรมาสที่ 1-4 ของปี 2551

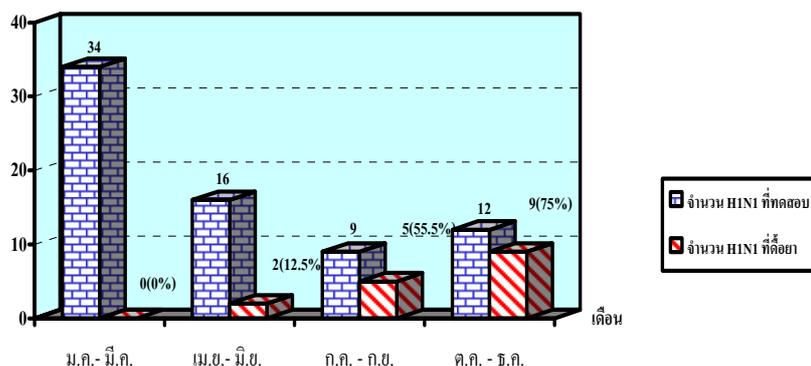
เท่ากับ ร้อยละ 0.00, 12.50, 55.55, 75.00 ตามลำดับ (รูปที่ 3)

นอกจากนี้เชื้อไวรัสคือยาที่แยกได้ 16 สายพันธุ์ มีการกระจายอยู่ทุกภูมิภาคของประเทศไทย ดังแสดงในรูปที่ 4 ได้แก่ กรุงเทพมหานคร (5) สุราษฎร์ธานี (5) สงขลา (4) หนองคาย (1) และตาก (1) ซึ่งศูนย์ไข้หวัดใหญ่ฯ กำลังประสานไปยังโรงพยาบาลที่ส่งตัวอย่าง เพื่อขอข้อมูลในการใช้ยา Oseltamivir กับผู้ป่วยที่แยกเชื้อคือยาได้ แต่จากข้อมูลที่ผ่านมาขององค์การอนามัยโลก พบผู้ป่วยเพียง 1 ราย จาก 225 รายที่แยกเชื้อสายพันธุ์คือยาได้ และมีประวัติได้รับยา Oseltamivir ในช่วงที่เก็บตัวอย่างจากผู้ป่วย

รูปที่ 2 แสดงการจำแนกสายพันธุ์ไวรัส โดยการหาลำดับเบสในส่วน HA ยีน และจัดกลุ่มด้วย Phylogenetic tree พบว่า A/H1N1 ที่แยกได้ในปี 2551 ใกล้เคียงกับ สายพันธุ์วัคซีน A/Brisbane/59/2007(H1N1)-like virus



รูปที่ 3 แสดงร้อยละของสายพันธุ์ A/H1N1 ที่คือยา Oseltamivir จำแนกตามไตรมาส ปี พ.ศ. 2551



รูปที่ 4 แสดงการกระจายของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีการดื้อยา Oseltamivir ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2551 (n=16)



ในรูปที่ 5 แกน Y แสดงร้อยละการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ส่วนแกน X เป็นค่าความเข้มข้นของยา oseltamivir เปรียบเทียบค่า IC_{50} หรือความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ได้ 50% ของเชื้อที่แยกได้กับเชื้อดื้อยาอ้างอิง (R- เส้นสีน้ำเงินขวามือ) ซึ่งตัวอย่างของผลการทดสอบเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ 9 สายพันธุ์ที่ปรากฏในรูปนี้ พบว่ามี 3 สายพันธุ์ทางขวามือ ที่ต้องใช้ความเข้มข้นของยา oseltamivir ในปริมาณที่สูงเพื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ให้ได้ 50% ซึ่งเข้าได้กับคุณสมบัติของเชื้อดื้อยา

สรุป

ผลการเฝ้าระวังเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่คือยาปี 2551 ซึ่งให้เห็นว่าเชื้อ Influenza A/H1N1 ในประเทศไทยได้ดื้อต่อยา Oseltamivir ในสัดส่วนที่สูงเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วมากกว่าร้อยละ 50 ในหกเดือนหลังของปี และกระจายอยู่ทุกภูมิภาคของประเทศไทย ซึ่งนับเป็นสัญญาณที่น่าเป็นห่วงว่า การรักษาผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่ติดเชื้อ Influenza A/H1N1 ด้วยยา Oseltamivir อาจจะไม่ได้ผลดีอย่างในอดีต ดังนั้น แพทย์ควรติดตามข้อมูลเฝ้าระวังเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ดื้อยาอย่างต่อเนื่อง และใช้ประโยชน์จากข้อมูลนี้ในการวางแผนให้การรักษาและสั่งยาต้านไวรัสให้กับผู้ป่วยสงสัยไข้หวัดใหญ่อย่างเหมาะสมต่อไป

รูปที่ 5 แสดงผลการทดสอบเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ 9 สายพันธุ์ และเชื้ออ้างอิง 2 สายพันธุ์ (ไวต่อยา และ ดื้อต่อยา) กับยา Oseltamivir ด้วยวิธี Fluorometric neuraminidase inhibition assay

