



การศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุที่มีโรคเรื้อรัง

จังหวัดพิษณุโลก ปี พ.ศ. 2551-2552

Influenza Vaccine Effectiveness among Elderly People with Chronic Diseases, Pitsanulok Province, 2008-2009

✉ potjamansiri@gmail.com

พจมาน ศิริอารยาภรณ์ และคณะ

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการประเมินประสิทธิผลของการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่กับผู้สูงอายุที่มีโรคเรื้อรัง ในช่วงปี พ.ศ. 2551-2552 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลของวัคซีนฯ ในสามส่วน คือ การป้องกันการป่วยด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ การนอนโรงพยาบาลด้วยโรคเรื้อรัง และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ในส่วนการป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่และการนอนโรงพยาบาลนั้น มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ใช้วิธีการศึกษาแบบโคฮอร์ตชนิดไปข้างหน้า (Prospective cohort study) ในกลุ่มผู้สูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่มีโรคเรื้อรัง 7 กลุ่มโรคซึ่งเป็นกลุ่มเป้าหมายสำหรับการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ พื้นที่ศึกษา คือ อำเภอเมืองจังหวัดพิษณุโลก โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและไม่ได้รับวัคซีน การติดตามใช้วิธีโทรศัพท์ติดตามอาสาสมัครทั้งสองสัปดาห์เป็นระยะเวลาหนึ่งปี เมื่ออาสาสมัครมีการป่วยเข้าตามเงื่อนไขที่กำหนด จะดำเนินการเก็บตัวอย่างส่งตรวจยืนยันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ผลการศึกษาผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,033 คน ในจำนวนนี้ขอถอนตัว 2 คน เป็นผู้ที่ได้รับวัคซีน 360 คน (34.85%) และไม่ได้รับวัคซีน 673 คน (65.15%) จำนวนครั้งของการป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ 224 ครั้งนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม 257 ครั้ง และจำนวนผู้เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 39 ราย จำนวนผู้ที่ให้ผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการว่ามีการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ทั้งสิ้น 51 ราย ภายหลังจากควบคุมตัวแปรกวนต่าง ๆ แล้ว พบว่าประสิทธิผลของวัคซีนฯ ในการป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่เท่ากับ 35% (95% confidence interval = -22% - 65%) ประสิทธิผลในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรมเท่ากับ 24% (95% CI = 1% - 42%) และประสิทธิผลในการป้องกันการเสียชีวิตเท่ากับ 54% (95% CI = 3% - 79%) ซึ่งพบว่า 2 ค่าหลังนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปผลการศึกษาพบว่าวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่มีประสิทธิผลดีในการลดการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรมและการเสียชีวิตในกลุ่มประชากรสูงอายุที่มีโรคเรื้อรัง ในขณะที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการป่วยด้วยไข้หวัดใหญ่ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิผลในการป้องกันการป่วยด้วยเชื้อไข้หวัดใหญ่ในการศึกษานี้ น่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากผู้ติดเชื้อส่วนหนึ่งน่าจะอยู่ในกลุ่มผู้เสียชีวิตซึ่งส่วนใหญ่ไม่สามารถเก็บเลือดครั้งที่ 2 ได้ทำให้ไม่สามารถยืนยันว่าเกิดจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่หรือไม่ ดังนั้น ควรมีการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุต่อไป

คำสำคัญ: ไข้หวัดใหญ่, ประสิทธิผลของวัคซีน, ผู้สูงอายุ, โรคเรื้อรัง

ผู้เขียนบทความวิจัย

พจมาน ศิริอารยาภรณ์¹ เบนจวรรณ ระลึก^{1,2} อรรวรรณ ไชยมหาพฤกษ์³ สมจิต บุญชัยยะ⁴ สมคิด คงอยู่¹

¹สำนักระบาดวิทยา ²สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ³โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

⁴สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก

Siriaryapon P¹ Raluek B^{1,2} Chaiyamahapurk A³ Boonchaiya S⁴ Kongyu S¹

¹Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

²Bureau of AIDS, TB and STIs, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

³Buddhachinaraj Hospital, Pitsanulok Province

⁴Office of Disease Prevention and Control zone 9, Pitsanulok

ความเป็นมา

การศึกษาวิจัยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ พบว่าการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่สามารถลดอัตราการป่วย และการนอนโรงพยาบาลจากโรคไข้หวัดใหญ่ และโรคแทรกซ้อนโดยเฉพาะปอดบวม รวมถึงลดอัตราการตายในภาพรวม ทั้งนี้ในกลุ่มผู้ที่มีโรคเรื้อรังประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในการลดการป่วยจะแตกต่างกันไปแล้วแต่กลุ่มโรค กลุ่มที่ได้รับผลดีจากวัคซีนไข้หวัดใหญ่มาก่อนข้างชัดเจน ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมองเรื้อรัง โดยมีการศึกษาทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศซึ่งให้ผลไปในทางเดียวกันว่า สามารถลดการป่วย การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิตจากโรคระบบทางเดินหายใจ รวมทั้งมีความคุ้มค่าในการดำเนินการ^(1,2) ส่วนอีกโรคหนึ่งที่มีรายงานจากหลายการศึกษาว่าได้รับประโยชน์จากการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ คือ โรคหลอดเลือดหัวใจ โดยผู้ป่วยเหล่านี้เมื่อได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่สามารถช่วยลดการเกิดซ้ำของภาวะหัวใจขาดเลือด การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้⁽³⁾ โดยทางสมาคมหัวใจของสหรัฐได้รวมการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่อยู่ในการป้องกัน (Secondary prevention) สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือด (Coronary and other atherosclerotic vascular disease)⁽⁴⁾ แต่มีบางการศึกษาที่รายงานว่า การให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ไม่สามารถป้องกันการเกิดซ้ำและการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ⁽⁵⁾ ส่วนโรคอื่น ๆ ที่เหลือ ผลของการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ก่อนข้างจะไม่ชัดเจนนัก⁽⁶⁾

ในปี พ.ศ. 2551 กรมควบคุมโรคร่วมกับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้มีนโยบายที่จะให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในประชากรอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่เป็นกลุ่มเสี่ยง 7 กลุ่มโรค ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคหัวใจ โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมองเรื้อรัง หอบหืด โรคหลอดเลือดสมอง โรคเมะเร็งที่อยู่ระหว่างการได้รับเคมีบำบัด แต่เนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องของงบประมาณ และกำลังผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ของบริษัทที่ได้ทำการตกลงซื้อล่วงหน้า ในปี 2551 สปสช. จึงสามารถให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประชากรกลุ่มเสี่ยงเหล่านี้เพียง 1.2 แสนหน่วยวัคซีน จึงต้องจำกัดการให้วัคซีนเฉพาะในกลุ่มประชากรเป้าหมาย (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่เป็นกลุ่มเสี่ยง 7 กลุ่มโรค) ที่เป็นผู้ที่มีประวัติการเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2550-2551 และวางแผนการดำเนินการฉีดวัคซีนในกลุ่มเป้าหมายภายในเดือนมิถุนายน 2551 เพื่อให้ทันฤดูกาลการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ กรมควบคุมโรคและสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้มอบหมายให้สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศและสำนักกระบวนวิชา

ทำการประเมินการดำเนินงานนโยบายนี้ การประเมินประกอบด้วยการศึกษาอายุจำนวน 4 ส่วน ได้แก่ การศึกษาประสิทธิผลของการศึกษาต้นทุนและความคุ้มค่าของการดำเนินงานนโยบาย การศึกษาความคิดเห็นของผู้สูงอายุที่มีโรคเรื้อรังต่อวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่และการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีน โดยภาพรวม การศึกษานี้เป็นการนำเสนอในส่วนที่หนึ่ง ได้แก่ การหาประสิทธิผลของวัคซีนในประชากรกลุ่มเป้าหมาย โดยเป็นการเปรียบเทียบกลุ่มประชากรกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีนว่า อุบัติการณ์การเกิดโรค (incidence rate) อัตราการนอนโรงพยาบาล (hospitalization) และอัตราการเสียชีวิต (mortality) ต่างกันเพียงใด

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ในกลุ่มประชากรสูงอายุที่เป็นโรคเรื้อรังอย่างใดอย่างหนึ่งใน 7 กลุ่มโรค ซึ่งเป็นเป้าหมายที่จะดำเนินการให้วัคซีน

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันการนอนโรงพยาบาล เนื่องจากไข้หวัดใหญ่รวมทั้งโรคแทรกซ้อน และการนอนโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุจากโรคทางอายุรกรรม ในกลุ่มประชากรที่ศึกษา

2. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันการเสียชีวิตเนื่องจากทุกสาเหตุ ในกลุ่มประชากรที่ศึกษา

วิธีการศึกษา

สถานที่ศึกษาวิจัย และระยะเวลาศึกษาวิจัย โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก โดยมีระยะเวลาดำเนินการวิจัยตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2551 - กันยายน 2552

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษาแบบโคฮอร์ตชนิดไปข้างหน้า (Prospective cohort study) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประชากรที่ได้รับวัคซีนและผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนและพยายามทำแบบจับคู่ (matching) โดยให้มีความคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีนในตัวแปร 3 ตัว ได้แก่ 1) การป่วยด้วย 7 กลุ่มโรค 2) กลุ่มอายุ 3) ประวัติการเคยเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในในช่วง 2 ปีก่อนเริ่มการศึกษา (พ.ศ. 2550-2551)

ประชากรที่ศึกษา

1. เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) ได้แก่ มีอายุ 60 ปีขึ้นไปในวันที่ 1 มิถุนายน 2551 ร่วมกับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองเรื้อรัง เบาหวาน หอบหืด โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมอง และโรคเมะเร็งอยู่ระหว่างการรับยาเคมีบำบัด

โดยอาจมีโรคใดโรคหนึ่งหรือหลายโรคร่วมกันได้ และพักอาศัยอยู่ในอำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก

2. เกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) คือ กรณีของผู้ป่วยที่ปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษาหรือปฏิเสธที่จะเซ็นใบยินยอมของการศึกษาผู้ป่วยไม่สามารถเดินทางมารับการตรวจเบื้องต้นที่โรงพยาบาลได้ ผู้ป่วยและญาติที่ดูแลใกล้ชิดไม่สามารถสื่อสารด้วยภาษาไทย และผู้ที่บวชเป็นพระหรือชี

3. เกณฑ์การให้เลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria for participant) อาสาสมัครสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาได้ทุกเมื่อ โดยไม่มีผลกระทบใด ๆ ต่ออาสาสมัคร หรือต่อการขอรับบริการสาธารณสุขที่อาสาสมัครพึงได้รับตามสิทธิแต่ประการใด นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยสามารถที่จะถอนอาสาสมัครออกจากการศึกษาได้ หากอาสาสมัครไม่สามารถปฏิบัติตามข้อกำหนดหรือหากผู้วิจัยเห็นว่า การให้ออกจากการศึกษาจะเกิดประโยชน์แก่อาสาสมัคร

ข้อมูลการได้รับวัคซีน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตการณ์ (Observational study) การรับหรือไม่รับวัคซีนเป็นการตัดสินใจในของอาสาสมัครเอง โดยผู้วิจัยไม่มีส่วนเกี่ยวข้อง การฉีดวัคซีนเกิดขึ้นประมาณ 1 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา โดยเป็นการดำเนินการของกรมควบคุมโรคที่แจกจ่ายวัคซีนให้แก่ทุกจังหวัดในช่วงเดือนมิถุนายน 2551 และดำเนินการฉีดไปจนถึงเดือนกรกฎาคม 2551 อย่างไรก็ตาม เนื่องจากจำนวนผู้รับวัคซีนต่ำกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้ในโครงการวิจัยมาก จึงมีการปรับกลุ่มเป้าหมายในจังหวัดที่เป็นพื้นที่วิจัย โดยขยายไปเป็นกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป (จากเดิมที่กำหนดว่าอายุ 65 ปีขึ้นไป) และไม่จำเป็นต้องเป็นผู้ที่เคยมีประวัติการนอนโรงพยาบาลในช่วงปี พ.ศ. 2550-2551 รวมทั้งพยาบาลของโรงพยาบาลพุทธชินราชร่วมกับแพทย์จากโครงการวิจัยที่มีการออกหน่วยฉีดวัคซีนไปยังชมรมผู้สูงอายุในตำบลต่าง ๆ ของอำเภอเมืองในช่วงสัปดาห์แรกของเดือนกรกฎาคม 2551 เพื่อเพิ่มจำนวนผู้รับวัคซีน

ทั้งนี้วัคซีนที่กรมควบคุมโรคแจกให้ เป็นชนิดเชื้อตาย (Inactivated vaccine) ประกอบด้วยเชื้อ 3 ชนิด คือ A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)- like virus, A/Brisbane/10/2007(H3N2) - like virus และ B/Florida/4/2006-like virus สำหรับข้อมูลการรับวัคซีนของอาสาสมัครจะใช้ทั้งข้อมูลจากการสัมภาษณ์ร่วมกับข้อมูลรายชื่อผู้ได้รับวัคซีนจากโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ในกรณีที่ข้อมูลจากทั้งสองแหล่งไม่ตรงกันจะสัมภาษณ์เพิ่มเติมจากญาติเกี่ยวกับวัน เวลา และสถานที่ ที่ได้รับวัคซีนและพิจารณาตามความน่าเชื่อถือของข้อมูล

การเก็บข้อมูลในช่วงเริ่มโครงการใช้วิธีการ 2 ส่วนร่วมกัน คือ

1) ดำเนินการคัดกรองอาสาสมัครที่สถานีอนามัยทุกแห่งในเขตอำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก ทีมวิจัยทำการสัมภาษณ์ข้อมูลเบื้องต้นเพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค 7 โรค (ที่เป็นข้อกำหนดของการได้รับวัคซีน) และเจาะเลือดเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไข้หวัดใหญ่ โดยแบบสอบถามจะมีเนื้อหาเกี่ยวกับ ข้อมูลทั่วไป จำนวนสมาชิกในครอบครัว โดยเฉพาะกลุ่มเด็กก่อนวัยเรียน และวัยเรียน ข้อมูลต่าง ๆ ที่สะท้อนสถานะทางเศรษฐกิจ เช่น ลักษณะที่อยู่อาศัย การมีเครื่องใช้ไฟฟ้า ชนิดต่าง ๆ ในบ้าน จำนวนและยานพาหนะที่มี เป็นต้น ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ถูกนำมาคิดเป็นดัชนีรวมที่เรียกว่า Asset index ประวัติการวินิจฉัยโรคใน 7 กลุ่มโรค ประวัติโรคประจำตัวอื่น ๆ ประวัติการได้รับยาและการรักษา ประวัติการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ประวัติการสูบบุหรี่สำหรับตนเอง และการสูบบุหรี่ในครอบครัว ประวัติการดื่มสุรา ยาเสพติด คำถามเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงเฉพาะสำหรับแต่ละโรคที่อยู่ภายใต้การศึกษาที่จะมีผลต่อผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาคำถามเกี่ยวกับความรุนแรงของโรคที่อยู่ภายใต้การศึกษา เช่น การใช้ ADL (Activity of daily living scale เป็นแบบสอบถามเพื่อประเมินความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองในการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย) เพื่อประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น นอกจากนี้ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรังที่ไม่เคยได้รับการตรวจ FEV1 (Forced Expiratory Volume in the first second) ในช่วง 1 ปีก่อนเริ่มการศึกษาจะได้รับการตรวจสมรรถภาพปอด เพื่อประเมินความรุนแรงของโรค

2) การทบทวนประวัติทางการแพทย์เพื่อเก็บข้อมูลสำหรับประเมินความรุนแรงของโรคภายใต้การศึกษา ได้แก่ FEV1 percent predicted ในโรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรังชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง (ใช้ประกอบกับ ADL จากการสัมภาษณ์) การฟอกไตในโรคไตวายเรื้อรัง การรักษาโดยการผ่าตัดเกี่ยวกับเส้นเลือดหัวใจข้อมูลโรคอื่น ๆ ที่ป่วยร่วมด้วย เพื่อใช้ในการคำนวณ Charlson's comorbidity index (CCI) ทั้งนี้การคำนวณค่า CCI ใช้แบบ electronic file ที่อยู่ในโปรแกรม Microsoft excel โดยมีการปรับผลกระทบของอายุต่อค่าที่คำนวณได้ (7) ข้อมูลปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลกับการป่วยด้วยโรคที่อยู่ภายใต้การศึกษา ได้แก่ การเก็บข้อมูลระดับไขมันในเลือด การวัดดัชนีมวลกาย (body mass index) และการใช้สเตียรอยด์ทั้งชนิดพ่นและกินสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ค่า demispn แทนความสูงในการคำนวณค่าดัชนีมวลกาย เนื่องจากในผู้สูงอายุที่มีลำตัวคือมลงการวัดความสูงอาจมีความคลาดเคลื่อนได้

การติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษา

1. การเก็บข้อมูลในชุมชนโดยการโทรศัพท์สอบถามอาการ และข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องตามแบบเก็บข้อมูลการเจ็บป่วยทุกสองสัปดาห์ ในส่วนของผู้ที่ติดตามไม่ได้ภายใน 4 สัปดาห์ ทีมวิจัยจะไปสอบถามที่บ้านเกี่ยวกับปัญหาของการติดตามข้อมูล รวมทั้งสัมภาษณ์ข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีโทรศัพท์ (รวมทั้งญาติที่อยู่ในบ้านเดียวกันหรือเพื่อนบ้านใกล้เคียง) ทีมวิจัยจะถามจากอาสาสมัครสาธารณสุขที่อยู่ในบริเวณใกล้เคียง ทีมวิจัยจะขอความร่วมมือกับผู้เข้าร่วมการศึกษา และญาติผู้ดูแลให้ช่วยโทรแจ้งเมื่อผู้เข้าร่วมการศึกษามีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (อาการไข้ ร่วมกับอย่างน้อย 2 อาการ คือ ไอ เจ็บคอ หรือมีน้ำมูก) หรือเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน เพื่อให้สามารถเก็บตัวอย่างส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการให้เร็วที่สุด โดยการเก็บตัวอย่างส่งตรวจอาจทำที่โรงพยาบาลหรือที่บ้านแล้วแต่ความสะดวกของผู้เข้าร่วมการศึกษา ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่ได้เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลภาพรวมเมื่อสิ้นสุดการติดตามจนครบ 12 เดือน

2. การเก็บข้อมูลในโรงพยาบาล เมื่อผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในด้วยโรคในระบบทางเดินหายใจหรือโรคทางอายุรกรรมอื่น ๆ พยาบาลวิจัยจะเก็บข้อมูลการวินิจฉัยและการรักษา

3. การเก็บข้อมูลการเสียชีวิต ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมการศึกษามีเสียชีวิตไม่ว่าจากสาเหตุใด ๆ คณะผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตจากข้อมูลเวชสถิติและใบมรณบัตร

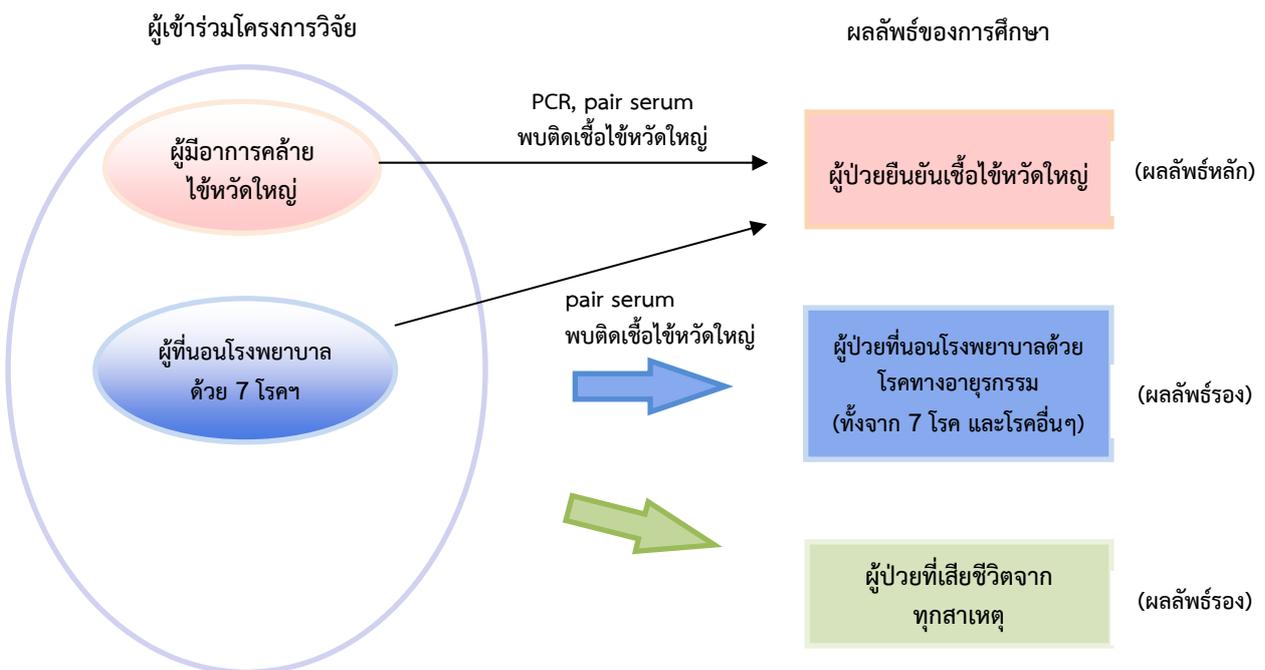
4. การจบการติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษา เกิดใน 3 กรณี คือ 1)ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ 2) ผู้ที่ป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ 2) ผู้ที่นอนโรงพยาบาลเนื่องจากอาการกำเริบของโรคเรื้อรัง 7 โรคที่เป็นอยู่เดิม โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ต้องมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเชื้อไข้หวัดใหญ่ (อาจได้จาก throat swab ซึ่งนำไปตรวจหาเชื้อไข้หวัดใหญ่โดยวิธี RT-PCRหรือจากการตรวจซีรัมคู่หาภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ตามความเหมาะสมของอาการป่วยและระยะเวลาที่เก็บตัวอย่าง)

ผลลัพธ์ของการศึกษา

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (Primary end point) ได้แก่ การเจ็บป่วยอันเนื่องมาจากโรคไข้หวัดใหญ่ ซึ่งเก็บข้อมูลจาก 2 ส่วน คือ 1) ผู้ที่ป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ 2) ผู้ที่นอนโรงพยาบาลเนื่องจากอาการกำเริบของโรคเรื้อรัง 7 โรคที่เป็นอยู่เดิม โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ต้องมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเชื้อไข้หวัดใหญ่ (อาจได้จาก throat swab ซึ่งนำไปตรวจหาเชื้อไข้หวัดใหญ่โดยวิธี RT-PCRหรือจากการตรวจซีรัมคู่หาภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ตามความเหมาะสมของอาการป่วยและระยะเวลาที่เก็บตัวอย่าง)

ผลลัพธ์รองของการศึกษา (Secondary end point) มี 2 กรณี คือ 1) การเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในเนื่องจากทุกสาเหตุของโรคทางอายุรกรรม 2) การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างประชากรที่ศึกษา การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลลัพธ์ของการศึกษา



การสังเกตทางห้องปฏิบัติการ

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคน จะได้รับการเจาะเลือดสำหรับตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไข้หวัดใหญ่เมื่อเริ่มเข้าโครงการ ทั้งนี้ ในกลุ่มผู้ได้รับวัคซีน การเจาะเลือดครั้งแรกต้องมีระยะห่างจากวันที่ฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 เดือน เพื่อให้ระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไข้หวัดใหญ่จากการได้รับวัคซีนได้ผลเต็มที่แล้ว ซึ่งการเจาะเลือดครั้งนี้ เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับเปรียบเทียบกับผลการตรวจเลือดในช่วงหลัง เมื่อผู้ป่วยเกิดการป่วยด้วยโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ หรือการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคเรื้อรังที่เป็นโรคประจำตัวของผู้ป่วย โดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยมาโรงพยาบาลซ้ำเกิน 1 สัปดาห์หลังเริ่มป่วย ทำให้ผลการตรวจซีรัมคู่อาจไม่สูงถึง 4 เท่า

ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอาการเข้าได้กับนิยามของโรคไข้หวัดใหญ่ หากสามารถเก็บตัวอย่างได้ภายใน 7 วันหลังจากเริ่มมีอาการ จะได้รับการทำ throat swab เพื่อตรวจยืนยันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ด้วยวิธี RT-PCR ส่งตรวจที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ พิษณุโลก สำหรับตัวอย่างที่ให้ผลบวกจะถูกส่งต่อมาแยกเชื้อที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กรณีที่พบผู้ป่วยเกิน 7 วันหลังเริ่มป่วย จะได้รับการเจาะเลือด 1 ครั้งห่างจากวันที่เริ่มป่วย (ใช้วันที่มีไข้เป็นเกณฑ์) อย่างน้อย 2 สัปดาห์ ส่งตรวจโดยวิธี Hemagglutination inhibition (HI) ที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

สำหรับผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน เนื่องจากการกำเริบของโรคเรื้อรัง 7 โรคที่อยู่ในเงื่อนไขของการได้รับวัคซีน ก็จะได้รับอาการเจ็บป่วย 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ ส่งตรวจ HI ที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อตรวจหาว่าการป่วยครั้งนั้นเป็นผลจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่หรือไม่ ทั้งนี้ในกรณีที่อาสาสมัครมีการป่วยหรือเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน มากกว่า 1 ครั้งใน 2 สัปดาห์ จะเก็บตัวอย่างเพียงครั้งเดียว เนื่องจากระดับไตเตอร์น่าจะยังไม่เปลี่ยนแปลงในช่วงเวลาดังกล่าว ในการตรวจ HI ใช้จุดตัดที่ 1:40 หรือมีค่าไตเตอร์เพิ่มขึ้น 4 เท่าจากการตรวจเลือด 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยใช้สายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จากสายพันธุ์ของวัคซีน (ซึ่งได้รับจากองค์การอนามัยโลก) ร่วมกับสายพันธุ์ที่ตรวจพบในพื้นที่ศึกษาที่ได้จากการทำ throat swab และส่งมาแยกเชื้อที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

การวิเคราะห์และวิธีทางสถิติ

ข้อมูลตามแบบเก็บข้อมูลถูกรวบรวมและตรวจสอบความถูกต้องโดยศูนย์ความเป็นเลิศทางสารสนเทศศาสตร์ชีวเวชและสาธารณสุขตามมาตรฐานข้อมูลการทดลองทางคลินิก วิเคราะห์ข้อมูลโดยการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ อัตราการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม และอัตราการเสียชีวิต

จากทุกสาเหตุในกลุ่มผู้รับวัคซีนและไม่ได้รับวัคซีน ภายหลังการควบคุมปัจจัยรบกวนอื่น ๆ (confounding factor) โดยใช้ Cox proportional hazard model ตัวแปรที่ใส่ในสมการ ได้แก่ ข้อมูลประชากร การป่วยด้วยโรคเรื้อรัง 7 โรคที่เป็นเงื่อนไขของการได้รับวัคซีน ปัจจัยเสี่ยงที่อาจเป็นตัวแปรกวนของการป่วยด้วยไข้หวัดใหญ่ การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิต และตัวแปรกวนหลัก ๆ ของโรคเรื้อรัง 7 โรค ยกเว้นค่า FEV1 ซึ่งเป็นตัวจำแนกความรุนแรงของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่มีผลการตรวจนี้ ถึงแม้ว่าโครงการวิจัยได้สนับสนุนให้มีการตรวจเพิ่มในผู้ที่ไม่มีผลการตรวจในช่วง 1 ปีก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา เหตุผลที่ไม่ได้ตรวจส่วนหนึ่งเนื่องจากอาสาสมัครไม่สะดวกที่จะมารับการตรวจเพิ่มเติมที่โรงพยาบาล และอีกส่วนหนึ่งคือ ไม่สามารถเป่าเครื่อง spirometer ได้ เนื่องจากไม่แข็งแรงพอ ทั้งนี้การเลือกตัวแปรเข้าสู่สมการใช้วิธี Change-in-estimate criteria⁽⁸⁾ โดยใช้ค่าสัมประสิทธิ์ของสมการที่ 10% เป็นจุดตัดในการเลือกตัวแปรเข้าสู่สมการ โดยการใส่ตัวแปรเพิ่มไปทีละตัว (Forward model) เลือกจากตัวแปรที่ให้ค่าสัมประสิทธิ์สูงที่สุด เมื่อให้ตัวแปรการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ปี พ.ศ. 2551 เป็นตัวแปรหลักของการศึกษา สำหรับตัวแปรที่ถูกบังคับให้อยู่ในทุกสมการคือ ประวัติการรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ปี พ.ศ. 2551 เนื่องจากเป็นตัวแปรที่ใช้ตอบผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของการศึกษา นอกจากนี้ในสมการของการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรมได้บังคับใส่ตัวแปรโรคเรื้อรังทั้ง 7 โรคไว้ในสมการได้ทำการทดสอบเงื่อนไขของ Cox proportional hazard ในทุกสมการสุดท้ายของผลลัพธ์ของการศึกษา ในกรณีที่มีตัวแปรที่ไม่เข้ากับเงื่อนไข ใช้วิธีปรับโดยการทำ stratification ของตัวแปรนั้น ๆ

ประเด็นทางจริยธรรม

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมของกรมควบคุมโรค และผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับคำชี้แจงและเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป และการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน

มีผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งหมด 1033 คน ในจำนวนนี้ ขอลถอนตัว 2 คน เสียชีวิต 39 คน เป็นผู้ที่ได้รับวัคซีน 360 คน (34.85%) และไม่ได้รับวัคซีน 673 คน (65.15%)

กลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานมากที่สุด (57.31%) ตามด้วยโรคหัวใจ (37.37%) โรคหลอดเลือดสมอง

(13.65%) โรคหลอดลมปอดอุดกั้นเรื้อรัง (11.52%) โรคไตเรื้อรัง (7.55%) หอบหืด (7.26%) ส่วนผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ระหว่างการได้รับเคมีบำบัดมีเพียง 1 คน จึงเพิ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาเสร็จสมบูรณ์แล้วรวมเป็น 39 คน (3.78%) เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของแต่ละโรคในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน พบว่า สัดส่วนของโรคเหล่านี้ค่อนข้างใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน (ตารางที่ 2)

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา

พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง มีรายนามอายุ 70 ปี โดยอายุน้อยที่สุด เท่ากับ 60 ปีและอายุมากที่สุด 94 ปี ได้รับการศึกษาในระดับประถมศึกษา ประมาณ 75% เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน พบว่าทุกตัวแปรไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นระดับการศึกษา (ตารางที่ 3)

ข้อมูลการป่วย การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิต

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลการป่วยและการเสียชีวิตในช่วง 12 เดือนที่ดำเนินการติดตามกลุ่มอาสาสมัคร พบว่าจำนวนครั้งของการป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ 224 ครั้ง (14.76%) นอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม 257 ครั้ง (16.93%) และจำนวนผู้เสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 39 ราย (3.78%)

ประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการป่วยด้วยเชื้อไข้หวัดใหญ่

การวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ที่มีผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการซึ่งเก็บข้อมูลจาก 2 ส่วน คือ จากผู้ที่ป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ และผู้ที่นอนโรงพยาบาลเนื่องจากการกำเริบของโรคเรื้อรัง 7 โรคซึ่งเป็นเงื่อนไขของการเข้าร่วม

การศึกษา ในจำนวนนี้ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการถูกตัดออก 7 ราย ทั้งหมดเป็นกลุ่มที่ได้รับการเก็บ throat swab เพื่อส่งตรวจ PCR เนื่องจากตัวอย่างไม่ได้คุณภาพ ในส่วนที่เหลือพบว่าให้ผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการว่ามีการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ทั้งสิ้น 51 ราย ในจำนวนนี้เป็นผู้ที่ป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ 32 ราย และเป็นผู้ที่นอนโรงพยาบาลเนื่องจากอาการของโรคเรื้อรัง 7 โรค จำนวน 19 ราย

สำหรับผู้ป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ พบการป่วยสูงในช่วงเดือนกันยายน - พฤศจิกายน 2551 โดยสามารถตรวจพบเชื้อไข้หวัดใหญ่โดยวิธี PCR ทุกเดือนในช่วงตั้งแต่เดือนสิงหาคม - ธันวาคม 2551 แต่ไม่พบผู้ป่วยยืนยันอีกเลยในช่วงเดือนมกราคม - สิงหาคม 2552 ซึ่งเป็นช่วงที่มีการรายงานผู้ป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ลดลงไปมาก ร่วมกับเริ่มมีการระบอบอย่างกว้างขวางของไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ในประเทศไทย ตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2552 เป็นต้นมา (รูปที่ 1)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการภายหลังควบคุมผลของตัวแปรกวน พบว่า ผู้ที่ฉีดวัคซีนสามารถลดความเสี่ยงในการป่วยจากเชื้อไข้หวัดใหญ่ได้ 0.65 เท่า โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 0.35-1.22 หรือแปลผลอีกอย่างหนึ่งว่า ในกลุ่มนี้วัคซีนมีประสิทธิภาพในการลดการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ได้เพียง 35% และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนตัวแปรอื่น ๆ ที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการป่วย คือ ประวัติการเคยรับการรักษาแบบผู้ป่วยในในช่วง 2 ปีก่อนเริ่มการศึกษา (มีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะกลุ่มที่เคยเป็นผู้ป่วยในมากกว่า 1 ครั้ง) และประวัติการได้รับสเตียรอยด์ชนิดกินเป็นประจำในระหว่างที่ดำเนินการศึกษา (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาแยกตามสถานะการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่และกลุ่มโรคเรื้อรังที่เป็นเงื่อนไขของการเข้าร่วมการศึกษา จังหวัดพิษณุโลก ปี พ.ศ. 2551-2552

กลุ่มโรคเรื้อรัง	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา (%)		รวม
	ได้รับวัคซีน	ไม่ได้รับวัคซีน	
เบาหวาน	203 (56.39%)	389 (57.80%)	592 (57.31%)
โรคหัวใจ	139 (38.61%)	247 (36.70%)	386 (37.37%)
โรคหลอดเลือดสมอง	45 (12.50%)	96 (14.26%)	141 (13.65%)
โรคหลอดลมปอดอุดกั้นเรื้อรัง	48 (13.33%)	71 (10.55%)	119 (11.52%)
โรคไตเรื้อรัง	29 (8.06%)	49 (7.28%)	78 (7.55%)
หอบหืด	32 (8.89%)	43 (6.39%)	75 (7.26%)
มะเร็ง	14 (3.89%)	28 (4.16%)	39 (3.78%)

หมายเหตุ 1) จำนวนผู้ป่วยแต่ละโรครวมกันจะไม่เท่ากับจำนวนรวมของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนสามารถมีได้มากกว่า 1 โรค
2) ผู้ป่วยมะเร็งเกือบทั้งหมดไม่ได้อยู่ระหว่างการได้รับเคมีบำบัดซึ่งกำหนดไว้ในนโยบายสำหรับการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมาเข้าร่วมการศึกษา

ตารางที่ 3 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มได้รับและไม่ได้รับวัคซีนจังหวัดพิษณุโลก พ.ศ. 2551-2552

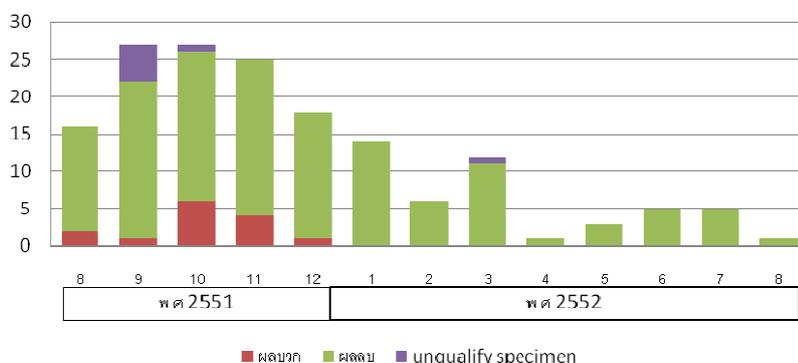
ตัวแปร	สถานการณ์ได้รับวัคซีน		จำนวนรวม/ ค่าเฉลี่ย	P-value
	ไม่ได้รับวัคซีน (n=672)	ได้รับวัคซีน (n=359)		
เพศ				0.7
- ชาย	229 (34.1%)	126 (35.1%)	355 (34.4%)	
- หญิง	443 (65.9%)	233 (64.9%)	676 (65.6%)	
อายุมัธยฐาน (พิสัย)	70 (60-94)	70 (60-93)	70 (60-94)	0.2
สถานภาพสมรส				0.06
- โสด	11 (1.6%)	16 (4.5%)	27 (2.6%)	
- สมรส	435 (64.7%)	224 (62.4%)	659 (63.9%)	
- หย่า	24 (3.6%)	13 (3.6%)	37 (3.6%)	
- หม้าย	202 (30.1%)	106 (29.5%)	308 (29.9%)	
ระดับการศึกษา				0.0006
- ไม่ได้เรียนหนังสือ	122 (18.2%)	37 (10.3%)	159 (15.4%)	
- ประถมศึกษา	487 (72.5%)	286 (79.7%)	773 (75.0%)	
- มัธยมศึกษา	47 (7.0%)	16 (4.5%)	63 (6.1%)	
- อาชีวศึกษา/ปริญญาตรี	14 (2.1%)	19 (5.3%)	33 (3.2%)	
- สูงกว่าปริญญาตรี	1 (0.1%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)	
- อื่น ๆ	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	

หมายเหตุ: 1) สำหรับศาสนาอาชีพก่อนเกษียณและ Asset index ก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน
2) Asset index เป็นดัชนีรวมซึ่งได้มาจากการเก็บข้อมูลต่าง ๆ ที่สะท้อนสถานะทางเศรษฐกิจ เช่น ลักษณะที่อยู่อาศัย การมีเครื่องใช้ไฟฟ้าชนิดต่าง ๆ ในบ้าน จำนวนและยานพาหนะที่ใช้ในครอบครัว เป็นต้น แล้วนำมาคำนวณเป็นค่ารวม

ตารางที่ 4 ประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันการป่วยเนื่องจากเชื้อไข้หวัดใหญ่ก่อนและหลังควบคุมตัวแปรกวนจังหวัดพิษณุโลก ปี พ.ศ. 2551-2552

ปัจจัยเสี่ยง	Crude hazard ratio (95%CI)	Adjusted hazard ratio (95%CI)
การได้รับวัคซีน	0.83 (0.46-1.50)	0.65 (0.35-1.22)
จำนวนครั้งการรักษาแบบผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2550 หรือ 2551		
- ไม่ได้เป็นผู้ป่วยใน	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
- เป็นผู้ป่วยใน 1 ครั้ง	1.14 (0.50-2.56)	1.04 (0.45-2.42)
- เป็นผู้ป่วยในมากกว่า 1 ครั้ง	2.96 (1.46-5.98)	2.52 (1.13-5.62)
การได้รับสเตียรอยด์ชนิดกินเป็นประจำ	5.25 (2.09-13.22)	4.38 (1.58-12.16)

หมายเหตุ: ตัวแปรที่อยู่ในสมการสุดท้าย คือ ตัวแปรที่อยู่ในตาราง ร่วมกับ CCI score การป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมอง ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันขั้นสูง (IADL) และดัชนีมวลกาย



รูปที่ 1 จำนวนตัวอย่างและผลการตรวจ throat swab ที่ส่งรายเดือน โรงพยาบาลพิษณุโลก

ประสิทธิผลของวัคซีนในการลดการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม

สำหรับการศึกษาผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ต่อการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรมในภาพรวม ไม่ว่าจะป่วยครั้งนั้นจะเกี่ยวข้องกับโรคเรื้อรัง 7 กลุ่มโรคหรือไม่ ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลในส่วนนี้ ได้บังคับใส่ตัวแปรโรคเรื้อรังทั้ง 7 กลุ่มโรคไว้ในสมการ เนื่องจากน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม พบว่า ภายหลังจากควบคุมตัวแปรอื่นต่าง ๆ แล้วการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่สามารถลดการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรมได้ 24% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95% อยู่ในช่วง 1%-42% ส่วนตัวแปรอื่น ๆ ที่มีผลต่อการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม คือ ประวัติการนอนโรงพยาบาล ช่วงปี พ.ศ. 2550-2551 และค่าดัชนี CCI (ตารางที่ 5)

ประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

ภายหลังจากควบคุมตัวแปรอื่น พบว่าการฉีดวัคซีนสามารถป้องกันการเสียชีวิตได้ถึง 54% และมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95% อยู่ในช่วง 3%-79% ส่วนปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ ดัชนี CCI และประวัติการเคยนอนโรงพยาบาลในช่วง 2 ปีก่อนเริ่มการศึกษา อย่างไรก็ตาม มีเพียงดัชนี CCI ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการป่วยด้วยโรคเบาหวาน และภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานเป็นอีกปัจจัยที่มีผลสำคัญในสมการนี้ แต่เป็นผลในทางป้องกัน (ตารางที่ 6)

อภิปรายผล

ลักษณะพิเศษของการศึกษา

โดยทั่วไปการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกลุ่มผู้สูงอายุมักจะทำใน 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ ในประชากรทั่วไป ซึ่งเลือกศึกษาในกลุ่มผู้ที่มีสุขภาพดี และในกลุ่มพิเศษ เช่น ผู้สูงอายุที่อาศัยในที่พักคนชราซึ่งอาจมีโอกาสติดเชื้อได้สูงกว่าผู้ที่อยู่ในชุมชนทั่ว ๆ ไป หรือผู้สูงอายุที่กลุ่มมีโรคประจำตัวโรคใดโรคหนึ่ง เช่น โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง โรคเบาหวาน หรือโรคไตวายเรื้อรัง เป็นต้น การศึกษานี้เป็นหนึ่งในนัยการศึกษาที่มีกลุ่มเป้าหมายเป็นผู้ที่มีโรคเรื้อรังหลาย ๆ โรคร่วมกัน เพื่อตอบคำถามของนโยบายการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุในประเทศไทย ซึ่งระยะเริ่มแรกนี้ได้จำกัดการให้เฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไปที่มีโรคเรื้อรัง 7 โรคนี้เท่านั้น

การศึกษาทางระบาดวิทยาในกลุ่มผู้สูงอายุ ปัญหาใหญ่ที่ต้องพิจารณาในการวางแผนการศึกษา คือ โรคประจำตัวต่าง ๆ

ของผู้สูงอายุเหล่านั้น เนื่องจากในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับปัจจัยเสี่ยงและกลุ่มที่ไม่ได้ปัจจัยเสี่ยงที่เราสนใจศึกษา เช่น การได้รับวัคซีน เราต้องพยายามให้ทั้งสองกลุ่มเหมือนกันหรือคล้ายคลึงกันมากที่สุด เพื่อให้แน่ใจว่าการป่วยที่ต่างกันทั้งสองกลุ่มเป็นผลจากปัจจัยเสี่ยงที่เรากำลังศึกษา ไม่ได้เกิดจากความแตกต่างอื่น ๆ ซึ่งมีการศึกษาที่ผ่าน ๆ มาที่แสดงให้เห็นถึงปัญหาในการควบคุมตัวแปรกวน (confounding) เกี่ยวกับโรคประจำตัวต่าง ๆ ของผู้สูงอายุที่มีต่อประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประชากรกลุ่มนี้ เนื่องจากแต่ละโรคมียุทธศาสตร์การนอนโรงพยาบาลหรือการเสียชีวิตไม่เท่ากัน ดังนั้นการควบคุมตัวแปรกวนดังกล่าวจึงไม่สามารถที่จะทำเพียงการเปรียบเทียบจำนวนของโรคประจำตัวของผู้สูงอายุแต่ละรายเท่านั้น⁽⁹⁾ จึงได้มีผู้สร้างดัชนีรวม (comorbidity scales) หลายชนิดในการแก้ปัญหาในการศึกษานี้ เลือกใช้ดัชนีที่มีชื่อว่า Charlson's comorbidity index (CCI) ซึ่งเป็นการให้คะแนนโรคประจำตัวตามความรุนแรงของกลุ่มโรคนั้น ๆ เทียบกันในผู้ป่วยแต่ละราย ผู้วิจัยจึงต้องเก็บข้อมูลเกี่ยวกับความรุนแรงของการป่วยในโรคเรื้อรังหลักทั้ง 7 กลุ่มโรครวมทั้งตัวแปรกวนที่สำคัญ ๆ ของแต่ละโรคด้วย อย่างไรก็ตาม เนื่องจากขนาดตัวอย่างในบางโรคค่อนข้างน้อยในการควบคุมตัวแปรกวนจึงทำได้จำกัดในระดับหนึ่ง นอกจากนี้ การเก็บข้อมูลเกี่ยวกับความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้สูงอายุ (functional status) ซึ่งในการศึกษานี้ใช้ Activities of daily living scales (ADL) ทั้งนี้มีการศึกษาในต่างประเทศพูดถึงความสำคัญของการควบคุมตัวแปรกวนที่เป็นภาวะโรคร่วมของผู้สูงอายุโดยการใช้ดัชนีที่บอกถึงความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวันว่า สามารถควบคุมตัวแปรกวนกลุ่มนี้ได้ดีกว่าการใช้เพียงประวัติการมีโรคร่วมเพียงอย่างเดียว⁽¹⁰⁾ รวมทั้งยังมีการวัดความรุนแรงของโรคโดยการเก็บข้อมูลจำนวนครั้งการมารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน ห้องฉุกเฉิน และหอผู้ป่วยหนักในปี พ.ศ. 2549 และ 2550 ในการศึกษานี้ พบว่า จำนวนครั้งการรับการรักษาแบบผู้ป่วยในเป็นตัวแปรกวนสำคัญในทุกผลลัพธ์ที่สนใจของการศึกษา ทั้งการป่วยจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ การนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

ในภาพรวม กลุ่มประชากรที่ศึกษา 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกันมาก ยกเว้นการที่กลุ่มที่ได้วัคซีนมีสุขภาพแย่กว่ากลุ่มที่ไม่ฉีดวัคซีนตั้งแต่ก่อนเริ่มการศึกษา เนื่องจากในการกำหนดเงื่อนไขการฉีดวัคซีนในโรคปี พ.ศ. 2551 นั้น นอกจากจะเป็นผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป

ที่มีโรคเรื้อรัง 7 โรคตั้งที่กล่าวมาแล้ว ยังต้องเป็นผู้ที่เคยมีประวัติ การนอนโรงพยาบาลในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา เนื่องจากปริมาณวัคซีน ที่สั่งได้ในปีแรกไม่พอที่จะฉีดให้ผู้สูงอายุที่มีโรคเรื้อรังทุกรายโดยที่ กลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานเพียงโรคเดียวก็มีปริมาณมากกว่าวัคซีนที่มี ในปีนั้น ดังนั้นในช่วงแรกของการรณรงค์ฉีดวัคซีนดังกล่าว ผู้ที่ ได้รับวัคซีนส่วนใหญ่จึงเป็นกลุ่มที่เคยมีประวัติการนอน โรงพยาบาลในช่วง 2 ปีก่อนเริ่มการศึกษา อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก มีผู้มารับวัคซีนน้อยกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้มากในทุกจังหวัด ดังนั้นใน การทำศึกษาจึงต้องขยายการฉีดวัคซีนไปยังกลุ่มอายุ 60-64 ปี และกลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติการนอนโรงพยาบาลในช่วง 2 ปีก่อนด้วย

อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มที่ขยายเพิ่มออกไปนี้มีสัดส่วนของผู้ที่ไม่ฉีด วัคซีนสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนมาก จึงทำให้ความรุนแรงของโรค ต่างกันใน 2 กลุ่มที่ศึกษาดังที่กล่าวไว้แต่ต้น

ผลการศึกษายหลังควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่แตกต่างกัน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน พบว่าวัคซีนป้องกันโรค ใช้หัวใจใหญ่สามารถลดการป่วยเนื่องจากการติดเชื้อหัวใจใหญ่ 35% ลดการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรม 24% และ ลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ถึง 54% โดยผลการลดการนอน โรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรมและลดการเสียชีวิตพบว่า มี นัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 5 ประสิทธิภาพของวัคซีนใช้หัวใจใหญ่ในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรมก่อนและหลังควบคุมตัวแปรกวน จังหวัดพิษณุโลก ปี พ.ศ. 2551-2552

ปัจจัยเสี่ยง	Crude hazard ratio (95%CI)	Adjusted hazard ratio (95%CI)
การได้รับวัคซีน	1.01 (0.78-1.31)	0.76 (0.58-0.99)
โรคหัวใจ	1.39 (1.08-1.77)	0.84 (0.63-1.13)
โรคเบาหวาน	0.86 (0.67-1.10)	0.75 (0.55-1.02)
ไตวายเรื้อรัง	2.69 (1.95-3.73)	0.93 (0.61-1.42)
หอบหืด	1.13 (0.72-1.77)	1.02 (0.64-1.62)
หลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง	1.58 (1.14-2.20)	1.09 (0.75-1.60)
หลอดเลือดสมอง	1.39 (1.01-1.91)	0.88 (0.62-1.24)
มะเร็ง	0.82 (0.41-1.67)	0.25 (0.11-0.54)
จำนวนครั้งการรักษาแบบผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2550 หรือ 2551		
- ไม่ได้เป็นผู้ป่วยใน	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
- เป็นผู้ป่วยใน 1 ครั้ง	1.95 (1.44-2.64)	1.46 (1.05-2.04)
- เป็นผู้ป่วยในมากกว่า 1 ครั้ง	4.73 (3.45-6.50)	3.43 (2.51-4.71)
CCI score*	1.43 (1.34-1.53)	1.50 (1.34-1.67)

หมายเหตุ CCI score (Chalson's comorbidity index) เป็นดัชนีรวมที่ใช้บอกภาวะการมีโรคร่วมของผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่ละราย คะแนนจะแปรตามชนิดและจำนวนของโรคร่วม โดยมีการปรับผลกระทบของอายุต่อค่าที่คำนวณได้

ตารางที่ 6 ประสิทธิภาพของวัคซีนใช้หัวใจใหญ่ในการป้องกันการเสียชีวิตก่อนและหลังควบคุมตัวแปรกวน จังหวัดพิษณุโลก ปี พ.ศ. 2551-2552

ชนิดของการป่วย	Crude hazard ratio (95%CI)	Adjusted hazard ratio (95%CI)
การได้รับวัคซีน	0.64 (0.31-1.31)	0.46 (0.21-0.97)
โรคเบาหวาน	0.46 (0.24-0.88)	0.42 (0.21-0.86)
ภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน		
- ไม่มีโรคแทรกซ้อน	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
- มีโรคแทรกซ้อน	0.77 (0.24-2.48)	0.65 (0.18-2.34)
CCI score*	1.56 (1.34-1.83)	1.61 (1.36-1.91)
จำนวนครั้งการรักษาแบบผู้ป่วยในปีพ.ศ. 2550 หรือ 2551		
- ไม่ได้เป็นผู้ป่วยใน	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
- เป็นผู้ป่วยใน 1 ครั้ง	2.04 (0.95-4.38)	1.33 (0.60-2.98)
- เป็นผู้ป่วยในมากกว่า 1 ครั้ง	2.58 (1.05-6.31)	1.84 (0.72-4.73)

หมายเหตุ CCI score (Chalson's comorbidity index) เป็นดัชนีรวมที่ใช้บอกภาวะการมีโรคร่วมของผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่ละราย คะแนนจะแปรตามชนิดและจำนวนของโรคร่วม โดยมีการปรับผลกระทบของอายุต่อค่าที่คำนวณได้

เปรียบเทียบผลลัพธ์ของการศึกษานี้กับการศึกษาที่ผ่านมา

โดยทั่วไปประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่มีความแตกต่างกันได้ค่อนข้างมากในแต่ละการศึกษา ซึ่งขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น อายุ (เด็กเล็กและผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไป มักจะมีประสิทธิผลของวัคซีนต่ำกว่าผู้ที่อยู่ในวัยแรงงานและเด็กโต) การมีโรคเรื้อรัง (ซึ่งพบว่าในกลุ่มที่มีโรคเรื้อรังมักจะมีประสิทธิผลของวัคซีนต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรค) ความเหมือนระหว่างสายพันธุ์ของเชื้อที่ถูกเลือกใช้ทำในวัคซีนปีนั้น ๆ กับสายพันธุ์ของเชื้อใช้หวัดใหญ่ที่ระบาดในปีนั้น นอกจากนี้ การศึกษาที่ใช้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่มักจะให้ผลการศึกษามีประสิทธิผลสูงกว่าการศึกษาที่ใช้เพียงกลุ่มอาการคล้ายใช้หวัดใหญ่เป็นผลลัพธ์หลัก และที่สำคัญมาก คือ วิธีการศึกษาและการออกแบบการศึกษา⁽¹¹⁾ โดยที่การศึกษาเชิงทดลองที่วางแผนการศึกษาอย่างดี จะลดผลกระทบของตัวแปรกวนได้มาก จึงมักจะมีผลที่ถูกต้องกว่าการศึกษาเชิงสังเกตการณ์ ดังนั้นในกรณีที่ต้องทำการศึกษาเชิงสังเกตการณ์จึงต้องให้ความสำคัญกับการลดผลกระทบของตัวแปรกวนให้ได้มากที่สุด ในศึกษานี้ใช้รูปแบบการศึกษาแบบโคฮอร์ตชนิดไปข้างหน้า ซึ่งเป็นการศึกษาเชิงสังเกตการณ์ที่ใกล้เคียงกับการศึกษาเชิงทดลองมากที่สุด และยังมี ความพยายามที่จะใช้วิธีการจับคู่ (matching) ตัวแปรหลัก 3 ตัว ซึ่งน่าจะมีความสัมพันธ์มากต่อผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ การป่วยด้วย 7 กลุ่มโรค กลุ่มอายุ และประวัติการนอนโรงพยาบาลในช่วง 2 ปีก่อนเริ่มการศึกษา ซึ่งหากสามารถทำการจับคู่ได้อย่างสมบูรณ์คือ ทำให้สัดส่วนของทั้ง 3 ปัจจัยนี้ใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน จะช่วยให้สามารถควบคุมตัวแปรกวนได้ดียิ่งขึ้นจากการที่มีตัวแปรกวนจำนวนมาก เช่น ในศึกษานี้ มีโอกาสน้อยมากที่จะสามารถควบคุมผลกระทบของตัวแปรกวนได้ทั้งหมด ในขั้นตอนของการวิเคราะห์ข้อมูล อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อจำกัดของจำนวนประชากรที่ได้รับวัคซีนในกลุ่มเป้าหมายของการศึกษาดังที่กล่าวมาแล้ว ทำให้การจับคู่ทำได้ค่อนข้างดีเพียง 2 ปัจจัย คือ การป่วยด้วย 7 กลุ่มโรค และกลุ่มอายุ ส่วนการนอนโรงพยาบาลในช่วง 2 ปีก่อนเริ่มการศึกษายังคงแตกต่างกันพอสมควร โดยเท่ากับ 28% ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน และ 19% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน

การศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่ในต่างประเทศ ในประเทศเนเธอร์แลนด์มีการศึกษาเชิงทดลองขนาดใหญ่ที่ทำในประชากรอายุ 60 ปีขึ้นไป ในประชากรที่ค่อนข้างจะไม่มีโรคประจำตัว พบว่าวัคซีนสามารถลดการป่วยจากการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่ได้ประมาณ 58% (95% CI = 26%-77%) แต่ผู้ศึกษาได้อภิปรายไว้ว่า ผลการศึกษานี้ไม่

สามารถเป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดเนื่องจากได้พยายามตัดกลุ่มที่มีโรคประจำตัวที่เป็นภาวะเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคใช้หวัดใหญ่ ออกจากการศึกษาไปตั้งแต่ต้น งานวิจัยชิ้นนี้ไม่ได้ศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนในแง่ของการลดการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิต ทั้งนี้ การศึกษาเชิงทดลองเกี่ยวกับประสิทธิผลของวัคซีนใช้หวัดใหญ่ในประชากรสูงอายุที่มีการศึกษาในต่างประเทศมีจำนวนน้อยมาก เนื่องจากในต่างประเทศมีนโยบายให้วัคซีนใช้หวัดใหญ่ในประชากรสูงอายุ ทำให้ไม่สามารถทำการศึกษาเชิงทดลองเพิ่มได้อีก เนื่องจากผิดจริยธรรมการวิจัย ส่วนการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่ที่เป็น การศึกษาเชิงสังเกตการณ์ที่มีการเก็บข้อมูลอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหลายปีและมีการรายงานผลเป็นช่วง ๆ คือ ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ case-control ในทุกกลุ่มอายุ และมีการวิเคราะห์ผลแยกตามกลุ่มอายุด้วย ซึ่งข้อมูลสรุปว่าประสิทธิผลของวัคซีนในผู้สูงอายุ (65 ปีขึ้นไป) มีค่าอยู่ระหว่าง 30-70% ในปีที่มีความเหมือนของสายพันธุ์วัคซีนและสายพันธุ์ของเชื้อใช้หวัดใหญ่ที่ระบาดในปีนั้น ๆ ในขณะที่กลุ่มอายุ 6 เดือน - 16 ปี และกลุ่ม 18-64 ปี มีค่าระหว่าง 50-90% ในทั้งสองกลุ่มอายุ⁽¹²⁾ ส่วนปีที่มีความแตกต่างกันมากระหว่างสายพันธุ์วัคซีนและสายพันธุ์ที่ระบาด พบว่ามีค่าประสิทธิผลต่อการป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่ลดลงมากจนถึงขนาดที่อาจสรุปว่าไม่มีประสิทธิผล อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาในปีเหล่านี้พบว่าวัคซีนยังคงมีผลในการป้องกันการป่วยรุนแรง (เช่น ป่วยจนต้องนอนโรงพยาบาล) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹³⁾ สำหรับผลของวัคซีนในกลุ่มประชากรที่มีโรคประจำตัวเทียบกับประชากรทั่ว ๆ ไป ก่อนหน้านี้มีการสันนิษฐานว่าในกลุ่มที่มีโรคประจำตัวน่าจะมีภาวะภูมิคุ้มกันที่แย่มากกว่า ทำให้ประสิทธิผลของวัคซีนน่าจะต่ำกว่าและการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาโดยวิธี case-control ในประชากรกลุ่มอายุ 50-64 ปี เปรียบเทียบประสิทธิผลของวัคซีนใช้หวัดใหญ่ในการป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่ในประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัวและประชากรที่มีโรคประจำตัว พบว่าในประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัวประสิทธิผลของวัคซีนเป็น 60% (95% CI = 43% - 72%) แต่ในกลุ่มที่มีโรคประจำตัวประสิทธิผลของวัคซีนเหลือเพียง 48% (95% CI = 21% - 66%)⁽¹³⁾

ในการศึกษาที่จังหวัดพิษณุโลกนี้ ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่เท่ากับ 35% ซึ่งต่ำกว่าผลจากการศึกษาเชิงทดลองประเทศเนเธอร์แลนด์ (58%) พอสมควร แต่ไม่ถึงกับต่างกันมากนักกับผลการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนใช้หวัดใหญ่ประจำปี (ในการป้องกันการป่วยที่ทำให้ต้อง

มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก) ในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งมีค่าประสิทธิผลอยู่ระหว่าง 30-70% ในกลุ่มผู้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป ซึ่งจากข้อมูลสำหรับปี พ.ศ. 2555-2556 ในทุกกลุ่มอายุมีค่าประสิทธิผลเท่ากับ 56% (95%CI = 47% - 63%) ส่วนในกลุ่มผู้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไปมีค่าประสิทธิผลเท่ากับ 27% (95%CI = -31% - 59%) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁴⁾ สำหรับการศึกษาในจังหวัดพิษณุโลกซึ่งเป็นการศึกษาเชิงสังเกตการณ์ (ที่มักจะให้ประสิทธิผลต่ำกว่าการศึกษาเชิงทดลอง) โดยที่กลุ่มรับวัคซีนมีสถานะสุขภาพที่แยกว่ากลุ่มไม่ได้รับวัคซีนตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษา (ทำให้มีโอกาสที่จะได้ค่าประสิทธิผลต่ำกว่าที่ควรจะเป็น) และเป็นประชากรที่มีโรคเรื้อรังทั้งหมด (ซึ่งน่าจะทำให้มีประสิทธิผลของวัคซีนต่ำกว่าในประชากรที่ไม่มีโรคประจำตัว) ดังนั้นประสิทธิผลของวัคซีนในการศึกษานี้ควรจะต่ำกว่า 58% อยู่ระดับหนึ่งและเมื่อพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ เพิ่ม ได้แก่ การมีผู้เสียชีวิตในระหว่างการศึกษาถึง 39 ราย ซึ่งส่วนนี้อาจเป็นผลมาจากการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ (ทั้งกรณีติดเชื้อไขหวัดใหญ่ทำให้เสียชีวิตโดยตรง หรือการที่การติดเชื้อไขหวัดใหญ่ทำให้สุขภาพแย่ลงและไปกระตุ้นให้โรคอื่นกำเริบ) แต่ไม่สามารถพิสูจน์ได้ เนื่องจากไม่สามารถเก็บเลือดครั้งที่ 2 ในผู้เสียชีวิต ซึ่งต้องเก็บห่างกับครั้งแรกอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ทำให้ไม่สามารถแปลผลในรายเหล่านี้ได้ ดังนั้นหากสามารถรวมผลของการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ในกลุ่มผู้เสียชีวิตเหล่านี้กับผลในกลุ่มที่ยังมีชีวิต ประสิทธิผลที่แท้จริงของวัคซีนในการป้องกันการป่วยจากการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ในประชากรกลุ่มนี้ น่าจะสูงกว่า 35% อยู่พอสมควร

สำหรับการเปรียบเทียบสายพันธุ์เชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่ที่ตรวจพบในพื้นที่กับสายพันธุ์ของเชื้อที่กำหนดในวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่ ในปี พ.ศ. 2551 พบว่ามีความต่างกันอยู่บางส่วน กล่าวคือ สำหรับเชื้อไขหวัดใหญ่ชนิดเอ H1N1 ในผู้ป่วยพบเป็นสายพันธุ์ A/Brisbane/59/2007(H1N1) ส่วนในวัคซีนเป็นสายพันธุ์ A/Solomon Islands/3/2006(H1N1)- like virus สำหรับ H3N2 เป็นสายพันธุ์ที่ตรงกัน (A/Brisbane/10/2007(H3N2)) ส่วนเชื้อไขหวัดใหญ่ชนิดบี มี 1 ชนิดที่ตรงกับวัคซีน คือ B/Florida/4/2006- like virus ส่วนอีก 1 ชนิดพบเพิ่มจากที่มีในวัคซีน ได้แก่ B/Malaysia/2506/2004 ซึ่งความต่างของสายพันธุ์นี้ เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ค่าประสิทธิผลของวัคซีนต่อการป่วยจากโรคไขหวัดใหญ่ในการศึกษานี้ไม่สูงเท่าที่ควร

สำหรับประสิทธิผลของวัคซีนไขหวัดใหญ่ในการลดการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิต ในการศึกษาต่าง ๆ เลือกใช้เกณฑ์ต่างกันไป ส่วนใหญ่จะศึกษาการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากโรคทางเดินหายใจและโรคหัวใจ สำหรับข้อมูลจาก meta-analysis ที่ศึกษาโดย

Gross และคณะ พบว่า ประสิทธิผลของวัคซีนไขหวัดใหญ่ในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 48% (95% CI = 28% - 65%) ส่วนประสิทธิผลในการป้องกันการเสียชีวิตเท่ากับ 68% (95% CI = 56% - 76%)⁽¹⁵⁾ และยังมีการศึกษาโดยวิธี meta-analysis อีกชิ้นหนึ่งที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2545 รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ที่ดำเนินการในกลุ่มผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่อยู่อาศัยอยู่ในชุมชน พบว่าประสิทธิผลของวัคซีนไขหวัดใหญ่ในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากโรคในระบบทางเดินหายใจเท่ากับ 30% (95%CI = 25% - 35%) ประสิทธิผลในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากโรคปอดบวมและไขหวัดใหญ่เท่ากับ 33% (95%CI = 27% - 38%) ส่วนประสิทธิผลในการป้องกันการเสียชีวิตจากโรคปอดบวมและไขหวัดใหญ่เท่ากับ 47% (95%CI = 25% - 62%) และประสิทธิผลในการป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเท่ากับ 50% (95%CI = 45% - 56%)⁽¹⁶⁾ ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่า ประสิทธิผลในการลดการเสียชีวิตค่อนข้างเด่นกว่าประสิทธิผลในการลดการนอนโรงพยาบาล ซึ่งสิ่งที่พบนี้ค่อนข้างไปในทางเดียวกันในหลาย ๆ การศึกษา⁽¹⁷⁾ รวมทั้งการศึกษานี้ ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิผลของวัคซีนไขหวัดใหญ่ในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 24% (95% CI = 1% - 42%) ส่วนประสิทธิผลในการป้องกันการเสียชีวิตเท่ากับ 54% (95% CI = 3% - 79%) ซึ่งพบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 ค่า ซึ่งน่าจะมั่นใจว่าวัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ค่อนข้างมีประสิทธิภาพในการลดการเสียชีวิตในผู้สูงอายุ ทั้ง ๆ ที่เมื่อวัดเพียงประสิทธิผลต่อการลดการป่วยจากไขหวัดใหญ่ (ที่ไม่รุนแรงถึงขนาดทำให้เสียชีวิต) แล้วพบว่าในกลุ่มผู้สูงอายุวัคซีนให้ผลค่อนข้างต่ำกว่าในกลุ่มอายุอื่น ๆ จนกระทั่งในหลายการศึกษา พบว่า ประสิทธิผลของวัคซีนไขหวัดใหญ่ในผู้สูงอายุไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ผู้พยายามอธิบายถึงเรื่องนี้ว่า ในผู้สูงอายุโดยเฉพาะกลุ่มที่มีโรคเรื้อรัง เมื่อเกิดการเจ็บป่วยจนถึงขนาดที่ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาล มักจะเป็นจุดเริ่มต้นของสภาวะที่ร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงในทางที่แย่ลงในหลาย ๆ ด้าน จนถึงขนาดที่ทำให้ไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติ จึงสามารถนำไปสู่การเสียชีวิตซึ่งอาจจะเกิดอย่างรวดเร็วภายในการป่วยครั้งนั้น ๆ หรืออาจเกิดภายหลังจากที่แพทย์อนุญาตให้ออกจากโรงพยาบาล แต่เนื่องจากร่างกายไม่สามารถกลับมาเคลื่อนไหวได้ตามปกติ จึงทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนได้ง่ายและเสียชีวิตในที่สุด ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญต่าง ๆ จึงยังคงแนะนำให้ฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่แก่ผู้สูงอายุ แม้ว่าผลการศึกษาประสิทธิผลต่อการลดการป่วยจากไขหวัดใหญ่จะมีค่าต่ำก็ตาม โดยมีคำแนะนำว่าในกลุ่มผู้สูงอายุควรได้รับการให้ยาต้านไวรัสด้วย โดยไม่ต้องดูว่าเคยได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่หรือไม่⁽¹⁸⁾

สรุปผลการศึกษา

วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่มีประสิทธิภาพในการลดการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคทางอายุรกรรมและการเสียชีวิตในกลุ่มประชากรสูงอายุที่มีโรคเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ประสิทธิภาพในการป้องกันการป่วยด้วยไข้หวัดใหญ่ต่ำกว่า 50% และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการป้องกันการป่วยด้วยเชื้อไข้หวัดใหญ่ในการศึกษานี้ น่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากผู้ติดเชื้อส่วนหนึ่งน่าจะอยู่ในกลุ่มผู้เสียชีวิต ซึ่งส่วนใหญ่ไม่สามารถเก็บเลือดครั้งที่ 2 ได้ ทำให้ไม่สามารถยืนยันว่าเกิดจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่หรือไม่ ดังนั้น การให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุจึงยังควรดำเนินการต่อไป โดยอาจพิจารณาขยายให้แก่กลุ่มผู้สูงอายุที่ไม่มีโรคประจำตัวด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อาสาสมัครผู้เข้าร่วมการศึกษา สำนักงานหลักประกันสุขภาพ แพทย์หญิงจงกล เลิศเจริญดำรง สำนักงานพัฒนาโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ กระทรวงสาธารณสุข รวมทั้งผู้บริหาร แพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่ต่าง ๆ ของโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาจนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Karwat KJ, Szpotanska M, Szulc Z, et al. The influence of influenza vaccination on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2006;74(1):80-3.
2. Vila-Córcoles A, Ochoa O, de Diego C, et al. Effects of annual influenza vaccination on Winter mortality in elderly people with chronic pulmonary disease. *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62(1):10-7.
3. Gurfinkel EP and de al Fuente RL. Two-Year Follow-Up of the FLU Vaccination Acute Coronary Syndrome (FLUVACS) Registry, Texas Heart Institute Journal 2004;31(1):28-32.
4. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association/American College of Cardiology: Endorsed by the American Association of

Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Association of Critical Care nurses, the American Association of Heart Failure Nurses, the American Diabetes Association, the Association of Black Cardiologists, Inc., the Heart Failure Society of American Academy of Nurse Practitioners supports the recommendations of this scientific advisory: This science advisory is consistent with the recommendations of the Centers of Disease Control and Prevention and the Advisory Committee on Immunization Practices. *Circulation* 2006;114:1549-53. 5. Heffelfinger JD, Heckbert SR, Psaty BM, Weiss NS, Thompson WW, Bridges CB, Jackson LA. Influenza Vaccination and Risk of Incident Myocardial Infarction. *Human Vaccine* 2006;2(4):161-6.

6. Grau AJ, Fischer B, Barth C, et al. Influenza Vaccination Is Associated With a Reduced Risk of Stroke. *Stroke* 2005;36:1501-6.
7. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004;4(94):1-8.
8. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology, Third Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
9. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2005;35:337-44.
10. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil KM, Reid RJ, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol* 2005;35:345-52.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Flu Vaccine Effectiveness: Questions and Answers for Health Professionals*. [cited 2011 October 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa.htm>.

12. Anthony F. Recent developments in seasonal influenza epidemiology and prevention. Clinician Outreach and Communication Activity (COCA) Teleconference. [cited 2008 May 27]. Available from: <http://emergency.cdc.gov/coca/ppt/FinalFioreCOCAinfluenza08.ppt>.
13. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine* 2007; 25(1):154-60.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Adjusted Estimates of Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2013. *MMWR* 2013; 62(7):119-23.
15. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J and Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
16. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H.A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20(13-14):1831-6.
17. Nichol KL. Influenza vaccination in the elderly, impact on hospitalization and mortality. *Drug Aging* 2005;22(6):495-515.
18. Centers for Disease Control and Prevention. What You Should Know for the 2012-2013 Influenza Season, Questions & Answers. [cited 2013 March 16]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/pastseasons/1213season.htm>.

แนะนำการอ้างอิงสำหรับบทความนี้

พจมาน ศิริอารยาภรณ์, เบญจวรรณ ระลึก, อรวรรณ ไชยมหาพฤษ, สมจิต บุญชัยยะ, สมคิด คงอยู่. การศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุที่มีโรคเรื้อรัง จังหวัดพิษณุโลก ปี พ.ศ. 2551-2552. รายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาประจำสัปดาห์ 2556; 44: S64-77.

Suggested Citation for this Article

Siriarayapon P, Raluek B, Chaiyamahapurk A, Boonchaiya S, Kongyu S. Influenza vaccine effectiveness among elderly people with chronic diseases, Pitsanulok province, 2008-2009. *Weekly Epidemiological Surveillance Report* 2013; 44: S64-77.

Influenza vaccine effectiveness among elderly people with chronic diseases, Pitsanulok province, 2008-2009

Authors: Siriarayapon P¹, Raluek B^{1,2}, Chaiyamahapurk A³, Boonchaiya S⁴, Kongyu S¹

¹Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

²Bureau of AIDS, TB and STIs, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

³Buddhachinaraj Hospital, Pitsanulok Province

⁴Office of Disease Prevention and Control zone 9, Pitsanulok

Abstract

Background: This study evaluated influenza vaccine effectiveness among elderly people with chronic medical conditions during 2008-2009. The objectives were to measure vaccine effectiveness for preventing clinical influenza, hospitalization with medical condition and death from all causes.

Methods: The patients with influenza like illness or hospitalized with medical condition were tested for influenza confirmation. We used prospective cohort study, among people aged 60 years old or above who had at least one of 7 chronic diseases (that were specified as a criteria for receiving influenza vaccine) who lived in Muang district of Pitsanulok province. The volunteers were followed up via phone every 2 weeks for 12 months to compare the outcomes between vaccinated and unvaccinated groups. The specimens were sent to Regional medical science center 2, Pitsanulok province or National Institute of Health, Nonthaburi province.

Results: Totally, there were 1,033 volunteers participated in this study. Among them, only 2 persons withdrawn from the study. Three hundred and sixty persons (34.85%) were vaccinated and 673 (65.15%) were unvaccinated. During the follow up period, there were 224 developed influenza like illness, 257 hospitalized with medical conditions and 39 deaths. Total 51 episode were confirmed with influenza. After adjustment for confounder, the effectiveness of vaccine against clinical influenza was 35% (95%CI = -22%-65%), hospital admission with medical condition 24% (95%CI = 1%-42%) and death from all cause 54% (95%CI = 3%-79%), the later 2 were statistically significant.

Conclusions: Influenza vaccine effectively prevented hospitalization with medical condition and death from all causes among elderly people with chronic medical condition. The effectiveness against clinical influenza was not clear but this figure should be under estimated since we could not collect second serum to confirm influenza among those people who were died. Due to the finding of good effectiveness in preventing severe illness and deaths, the influenza vaccine should be continued among elderly people.

Keywords: Influenza, vaccine effectiveness, elderly, chronic diseases