

กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

รายงาน

การเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE REPORT

วัน โรคที่เกี่ยวข้องกับปัญหาการติดเชื้อ HIV ในประเทศกำลังพัฒนา
ปัญหาทางระบาดวิทยาและกลวิธีการป้องกัน
(ต่อจากฉบับที่แล้ว)

3.2 การใช้ยาป้องกันวัณโรค (preventive Chemotherapy)

จากข้อมูลที่แสดงว่าผู้ติดเชื้อ HIV ร่วมกับเชื้อวัณโรค มีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคได้สูงมาก การใช้ยาป้องกันวัณโรคในกลุ่มบุคคลเหล่านี้ จึงกลายเป็นเรื่องที่มีความสำคัญในระดับแรก ดังนั้น การให้ยาป้องกันได้รับการพิจารณาว่า จะเป็นจุดหักเหที่สำคัญอันหนึ่งในการควบคุมวัณโรคเพื่อยับยั้งจำนวนรายป่วยที่คาดว่าจะเพิ่มขึ้นจากกลุ่มบุคคลที่ติดเชื้อ HIV/tuberculosis ร่วมกัน ซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมากแล้ว

3.2.1 เหตุผลการใช้ยาเพื่อป้องกัน

การใช้ยาเพื่อป้องกันวัณโรคมีเหตุผลสนับสนุนที่จำเป็นอย่างยิ่ง 2 ประการใหญ่ๆ คือ ประการแรก ข้อมูลจำนวนมากชี้ว่า การเกิดรายป่วยวัณโรคในบุคคลที่ติดเชื้อ HIV/TB ร่วมกัน เกิดจากการกลับมา (reactivation) ของจุดการติดเชื้อสงบนิ่งที่เป็นการติดเชื้อที่เกิดก่อนหน้านี้แล้ว ด้วยเหตุผลนี้การใช้ยาเพื่อระงับป้องกัน จึงน่าจะเป็นวิธีป้องกันได้ การทดลองให้ INH ในหลายๆ การทดลองทางคลินิก (clinical trials) เพื่อป้องกันวัณโรค พบว่า INH มีประสิทธิภาพที่เดียว รายงานเบื้องต้นที่มีการทดลองให้ INH ในการป้องกันวัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV ก็พบว่ามีประสิทธิภาพเช่นกัน (8, 72) การศึกษาโดยวิธี Single blind, placebo - controlled ในประเทศแซมเบีย ในจำนวน 544 คน ที่มี HIV - positive ที่ randomize แบ่งกลุ่มให้ INH หรือวิตามินบีเป็นเวลา 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับ INH จำนวน 298 คน ได้รับการติดตาม 293 บุคคล-ปี พบว่า เสียชีวิต 23 ราย ในจำนวนนี้ 3 ราย เป็นวัณโรค กลุ่มที่ได้รับวิตามินบี 246 ราย ได้รับการติดตาม 262 บุคคล-ปี พบว่าเสียชีวิต 27 คน ในจำนวนนี้ 20 คน เป็นวัณโรค อุบัติการณ์ของการเกิดวัณโรคใน 1 ปี ของกลุ่มได้รับยา INH (10% ต่อปี) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามิน (7.6% ต่อปี) อย่างมีนัยสำคัญ

ในปัจจุบันมีเพียงแต่ INH เท่านั้นที่ได้รับการศึกษาในการนำมาใช้ป้องกันวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV ข้อมูลที่ได้พบว่ามีผลข้างเคียงต่ำ อย่างไรก็ตามจะต้องใช้ยานาน 6 เดือน ซึ่งอาจมีปัญหาว่าการรับประทานอาจไม่ดีพอ การใช้ยาที่มีระยะสั้นลง เช่น 2 เดือน อาจได้รับความนิยมมากกว่าเพื่อเพิ่มอัตราการรับประทานและก็อาจมีประสิทธิภาพพอๆ กัน เมื่อไม่นานมานี้ มีการใช้ยาอื่นๆ เช่น ไรแฟมพิซิน และไพราซิโนไมด์ ร่วมกัน 2 เดือน หรือ ไรแฟมพิซินอย่างเดียว 3 เดือน ในการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ INH 6 เดือน รายงานเบื้องต้นจากการศึกษาในโฮติ เปรียบเทียบ Rifampicin และ Pyrazinamide 2 เดือน กับการให้ INH 6 เดือน ในผู้ติดเชื้อร่วมกันทั้ง TB และ HIV สามารถทนต่อการให้ยาพอๆ กัน และผลข้างเคียงต่ำ ประการที่สอง ความเสี่ยงต่อการเกิดเป็นวัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV มีสูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับความเสี่ยงหรือเรื่องอื่นๆ เช่น ค่ายา ผลข้างเคียง การให้ยาเพื่อป้องกัน (preventive chemotherapy) มี cost-effective มากกว่าการที่จะรักษาวัณโรค ซึ่งจะเกิดขึ้นในอนาคตของผู้ติดเชื้อร่วมเหล่านี้ ตัวอย่างเช่น ในประเทศแถบ sub-Saharan Africa ประมาณว่า มีผู้ติดเชื้อร่วมกัน 3.1 ล้านคน ประมาณ 1 ล้านคนจะเป็นวัณโรคในระยะ 10 ปีข้างหน้า หากพิจารณาว่าค่ายาเพียงอย่างเดียว จะต้องใช้เงินถึง 34 ล้านเหรียญสหรัฐ เมื่อประมาณค่าใช้จ่าย คนละ 34 US \$ ในทางตรงข้าม ค่ายา INH ที่จะใช้จะประมาณ 6 ล้านดอลลาร์ เพราะว่าค่าใช้จ่าย INH 6 เดือนมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่า 2 ดอลลาร์ต่อคน

ในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้มีการใช้ INH ระยะเวลา 12 เดือน สำหรับป้องกันวัณโรคในบุคคลที่ทูเบอร์คิวลินให้ผลบวกอย่างแพร่หลายอยู่แล้ว อย่างไรก็ตาม การให้ยาป้องกันวัณโรคยังไม่เคยนำมาผสมผสาน เป็นส่วนหนึ่งของโครงการควบคุมป้องกันวัณโรคในประเทศกำลังพัฒนาเพราะ

1. ความยุ่งยากในการจำแนกกลุ่มเสี่ยง (high risk) ซึ่งมีผู้ติดเชื้อวัณโรคอยู่เป็นจำนวนมากแล้ว
2. ปัญหาของการสนับสนุนยาให้สม่ำเสมอ และวิธีการที่จะให้ได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ

3. มีประโยชน์ไม่มาก เนื่องจากการเกิดวัณโรคในกลุ่ม HIV seronegative ต่ำอยู่แล้ว ทรัพยากรที่มีอยู่ค่อนข้างจำกัดนี้ จึงใช้ไปในเรื่อง passive case - finding และการรักษาผู้ป่วยวัณโรคที่เสมหะบวกเท่านั้น หรือเป็นส่วนใหญ่ ในปัจจุบันอาจเป็นไปได้ที่จะให้ preventive chemotherapy ผ่านระบบการให้คำปรึกษาแนะนำ หรือการตรวจเลือดโดยสมัครใจที่จุดบริการต่างๆ จุดบริการเหล่านี้จะไม่เพียงแต่ค้นหาผู้ติดเชื้อ HIV หรือมีทูเบอร์คิวลินเท่านั้น ยังจะสามารถให้ chemotherapy ไปพร้อมๆ กัน ในพื้นที่เช่นนี้ความร่วมมือกันของแผนงานควบคุมวัณโรค และแผนงานควบคุมป้องกันเอดส์ จึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง

3.2.2 ปัญหาการไม่ตอบสนองต่อการทดสอบทูเบอร์คิวลิน

การใช้ preventive chemotherapy เท่าที่ปรากฏส่วนใหญ่ได้มีการศึกษาเฉพาะในผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีผลทูเบอร์คิวลินบวก (reactive) ซึ่งคือบุคคลที่เคยได้รับการรับเชื้อ M. tuberculosis มาก่อนนั่นเอง การทดสอบนี้ส่วนใหญ่ใช้วิธี Mantoux test โดยการฉีด PPD เข้าในผิวหนัง (intradermally) แล้วทำการอ่านผล 48-72 ชั่วโมงต่อมา ผู้ที่มีปฏิกิริยาที่ผิวหนังให้ผลบวกแสดงว่าได้รับการติดเชื้อวัณโรคแล้ว อย่างไรก็ตามการติดเชื้อ HIV ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันชนิดกระตุ้นจากเซลล์ (Cell mediated immunity) เสื่อมลง ซึ่งอาจจะทำให้ปฏิกิริยาทูเบอร์คิวลิน

ไม่สูงพอ อาจมากถึง 50% ของผู้ติดเชื้อ HIV อาจจะมีวินิจฉัยพลาดไปหากใช้หลักเกณฑ์การพิจารณา ปฏิกริยา PPD ตามปกติที่ใช้สำหรับ preventive chemotherapy ระยะของการติดเชื้อ HIV อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อปฏิกริยาทูเบอร์คูลินก็ได้ หรือไม่เกิดปฏิกริยาเลยในระยะท้ายของการติดเชื้อ HIV หรือภาวะเป็น AIDS การไม่ตอบสนองต่อปฏิกริยาทูเบอร์คูลิน ซึ่งมักจะเรียกกันว่า ภาวะ Anergy ซึ่งภาวะ anergy นี้ก็อาจพบได้ในส่วนหนึ่งของผู้ไม่ติดเชื้อ HIV เหมือนกัน เมื่อเร็วๆ นี้ ได้มีการนำเอาเครื่องมือแบบ multiple-puncture มาใช้เพื่อทดสอบภูมิคุ้มกันชนิด Delayed type Hypersensitivity (DTH) โดยใช้ antigens หลายชนิดในประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อที่จะพยายามจำแนกภาวะ cutaneous anergy ให้ชัดเจนขึ้น

แม้ว่าวิธีนี้จะดีกว่า เนื่องจากใช้ antigen จำนวนมาก แต่ก็แพงกว่าวิธีมาตรฐาน Mantoux ซึ่งเหมาะสมกว่าในประเทศกำลังพัฒนาทั่วไป antigens จาก mump, Candida และ tetanus toxoid สามารถใช้วัด DTH ได้ดี ดังนั้น ในประเทศสหรัฐอเมริกา จึงกำหนดข้อแนะนำว่าควรใช้ PPD และการทดสอบ DTH อีก 2 ชนิด (เช่น mumps และ Candida) โดยวิธี Mantoux (0.1 ml ในผิวหนัง) เพื่อตรวจสอบภาวะการติดเชื้อวัณโรคและภาวะ anergy ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV

วิธีการอีกแบบหนึ่งที่เพิ่มโอกาสการทดสอบการติดเชื้อวัณโรค (โดยเฉพาะในบุคคลที่อาจมีระบบภูมิคุ้มกันต้านเชื้อหรือตอบสนองช้า) ซึ่งอาศัยปรากฏการณ์ "กระตุ้นซ้ำ" ภายหลังการทดสอบ PPD วิธีการนี้ได้รับการนำมาใช้ในประเทศสหรัฐในกลุ่มผู้สูงอายุ ซึ่งพบว่าสามารถตรวจสอบภาวะการติดเชื้อวัณโรคได้เพิ่มขึ้น โดยวิธีฉีด PPD ซ้ำ 1-4 สัปดาห์ ภายหลังจากรั้งแรกที่มีการตอบสนองต่ำ ปรากฏการณ์ "กระตุ้นซ้ำ" ใ้ได้ง่ายนี้อาจมีผลอยู่ได้นานเป็นปีก็ได้ การทดสอบ PPD ซ้ำ อาจนำมาใช้ร่วมกับการทดสอบโดยวิธี multipel antigens อย่างไรก็ดีตามยังไม่มีข้อมูลยืนยันประโยชน์จากการฉีด PPD ซ้ำในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV การใช้วิธีการป้องกันโดยยา isoniazid โดยวิธี "ทั้งกลุ่ม" ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV ไม่ว่าผล PPD จะเป็นอย่างไร อาจจะต้องศึกษาในพื้นที่ที่ระดับความชุกชุมของวัณโรคสูง ซึ่งในความเป็นจริงแล้ว วิธีการนี้อาจมี cost-effective ต่ำกว่าการพิจารณาให้เฉพาะผู้ที่ปฏิกิริยา PPD เท่านั้น

TABLE 5 TUBERCULIN SKIN TEST RESULTS IN HIV(+) AND HIV(-) ADULTS, SELECTED COUNTRIES, 1991

Induration (mm)	Uganda (%)		Zambia (%)		Haiti (%)	
	HIV+	HIV-	HIV+	HIV-	HIV+	HIV-
0	50	20	68	34	30	9
1-4	13	9			1	1
5-9	15	5	2	6	15	19
>10	14	59	30	60	54	71
N	106	44	1014		145	1051
Reference	(78)		(77)		(79)	

3.2.3 ปัญหาสำคัญและปัญหาเกี่ยวกับการดำเนินงาน องค์การอนามัยโลก WHO ได้ให้ความสำคัญของการศึกษาเพื่อป้องกันวัณโรค โดยใช้ยาให้อยู่ในลำดับความสำคัญสูง เพื่อ

1) ศึกษาประสิทธิภาพของยาเดิม ยาใหม่ ในการป้องกันมิให้เกิดวัณโรคในบุคคลที่ติดเชื้อ HIV

2) ศึกษาวิจัยการดำเนินงาน (operational research) ของการให้ preventive therapy ในระดับท้องถิ่นและระดับชาติ เมื่อผลด้านประสิทธิภาพระบบยาป้องกันได้รับการยืนยันแล้ว การศึกษาในข้อที่สองนี้ จะมีความสำคัญต่อการวางแผนโครงการในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัดในด้านค่าใช้จ่าย และการดำรงต่อไปของโครงการ ปัญหาที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินการ คือ compliance ว่าผู้ติดเชื้อ HIV ที่ยังมีสุขภาพดีจะยอมรับการรักษาครบมากน้อยเพียงใด ปัญหาเหล่านี้ควรได้รับการศึกษาและมีความเข้าใจกระจ่างเสียก่อนโดยเร็ว ก่อนที่จะนำเอาโครงการใดๆ ไปริเริ่มในประเทศที่กำลังพัฒนาในแผนงานระดับชาติ

ขณะนี้การศึกษาประสิทธิภาพของ isoniazid ชนิดให้ทุกวันเป็นเวลา 6 เดือน และระบบยาที่ใช้ Rifampicin กับ Pyrazinamide 2 เดือน หรือ 3 เดือน กำลังทำในแถบประเทศอาฟริกา ลาตินอเมริกา และคาริเบียน องค์การอนามัยโลก (WHO) กำลังสนับสนุนการศึกษาความเป็นไปได้ของโครงการ (operational feasibility) ในการใช้ preventive therapy ในประเทศยากจน เพื่อศึกษา compliance ต่อการรักษา การเปลี่ยนแปลงและความสามารถดำรงอยู่ได้ต่อไปของโครงการ ผลการศึกษาอาจมีผลสำคัญมากต่อการควบคุมวัณโรคและ HIV ได้ในหลายๆ ประเทศ หากการใช้ preventive therapy ไม่เปลี่ยนแปลง มีประสิทธิผล และสามารถดำเนินการได้ในประเทศกำลังพัฒนาหรือยากจนได้ นโยบายการใช้ preventive chemotherapy จะต้องได้รับการพิจารณาเป็นเป้าหมายสำคัญ โครงการนี้จะไม่เพียงแต่ลดอัตราป่วยวัณโรคในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV เท่านั้น อาจช่วยให้กลุ่มนี้มีชีวิตยืนยาวขึ้น และเป็นไปได้ที่จะช่วยลดจำนวนวัณโรค ที่จะเกิดขึ้นมากมายได้ในอนาคต หากสามารถทราบได้ว่าการใช้ยาป้องกันมีประโยชน์จริงก็จะเป็นการกระตุ้นให้คนทั่วไปสนใจตรวจ HIV โดยความสมัครใจเอง ซึ่งจะเป็นการส่งเสริมกิจกรรมการควบคุมโรคเอดส์ และเพิ่มความเชื่อถือทั้งโครงการป้องกันโรคเอดส์และแผนงานควบคุมวัณโรคระดับชาติได้

แปลและเรียบเรียงจาก

เอกสารองค์การอนามัยโลก WHO/TB/92.164

โดย

นายแพทย์ภาสกร อัครเสวี

ศูนย์วัณโรคเขต 10 เชียงใหม่ สำนักงานควบคุมโรคติดต่อเขต 10 เชียงใหม่

#####