การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยารักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ด้วยสูตรไอโซไนอะซิด และไรแฟมพิซิน ระยะเวลา 3 เดือน ในผู้ป่วยเด็กที่มีประวัติสัมผัสวัณโรค

The Effectiveness of 3 Months Regimen of Isoniazid Plus Rifampicin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children

พรรณรัตน์ สว่างศุข เอกราช คุณเวียง* เกษวดี ลาภพระ กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ
Punnarat Sawangsuk Eakkarat Koonwiang* Keswadee Lapphra Kulkanya Chokephaibulkit
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล กรุงเทพฯ ประเทศไทย 10700
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand 10700

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการกินยาครบและต่อเนื่อง ความปลอดภัย และความทนต่อยาของการรักษาสูตร 3HR ในเด็กผู้สัมผัสวัณโรคในโรงพยาบาลและศึกษาอุบัติการณ์ของวัณโรคในเด็กผู้สัมผัสเมื่อติดตามที่ระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี เก็บข้อมูลจากเด็กผู้สัมผัสวัณโรคที่โรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ 2563 - 28 กุมภาพันธ์ 2565 ข้อมูลประกอบด้วยอัตราการกินยาครบและต่อเนื่องภาวะแทรกซ้อน และอุบัติการณ์

ผลการวิจัย พบว่าเด็กผู้สัมผัสวัณโรค 267 ราย ได้ติดตามประเมินวัณโรค 196 ราย (ร้อยละ 73.4) ได้รับ 3HR จำนวน 182 ราย (ร้อยละ 68.2) รับยาครบ จำนวน 173 ราย (ร้อยละ 97.7) พบผลข้างเคียงของยา 8 ราย (ร้อยละ 4.4) อาการคลื่นไส้ 5 ราย (ร้อยละ 2.8) ตับอักเสบ 3 ราย (ร้อยละ 1.6) หยุดยา 4 รายเนื่องจากผลข้างเคียง (ร้อยละ 2.2) โดยไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง และพบเป็นวัณโรคปอด 2 รายในผู้สัมผัสทั้งหมด คิดเป็นอุบัติการณ์ของการเกิดวัณโรคในผู้สัมผัสร้อยละ 0.75 โดยไม่พบวัณโรคในผู้สัมผัสที่ได้รับยา 3HR ครบ ดังนั้นการให้ยา 3HR ในผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคอัตราการกินยาครบสูง สามารถทนต่อยาได้ดี มีผลข้างเคียงต่ำ และมีประสิทธิภาพดี ในการป้องกันการเกิดวัณโรค ในช่วงระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี ของการติดตามหลังสัมผัส

ดังนั้นนักสุขศึกษาและพยาบาลผู้มีบทบาทดูแลผู้ป่วยจะต้องเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาและภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย เพื่อนำไปสู่การพยาบาลและการสอนสุขศึกษาแนะนำผู้ป่วยเด็กป่วยโรคหัวใจและครอบครัวได้อย่างมีประสิทธิภาพหลักการดูแลเด็กป่วยกลุ่มนี้ควรเน้นที่การสอนและให้คำแนะนำผู้ดูแลในการดูแลเด็กป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ พยาบาลยังมีบทบาทที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจให้ปลอดภัยและพ้นจากภาวะวิกฤติของโรค และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

คำสำคัญ : วัณโรคระยะแฝง, 3HR, อัตราการกินยาครบ, ความปลอดภัย, ความทนต่อยา

Abstract

The purpose of this retrospective study was to determine the feasibility, adherence, and tolerability of 3HR treatment in children exposed to tuberculosis during hospitalization. Conducted over 2-year period in Siriraj hospital from February 2020 to February 2022. The adherence and the adverse drug reactions were collected by self report during follow-up. As well, the rate of active TB disease was evaluated.

Corresponding Author: *E-mail: Eakkarat.koon@gmail.com

วันที่รับ (received) 21 ต.ค. 2565 วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 12 ม.ค. 2566 วันที่ตอบรับ (accepted) 23 ม.ค. 2566

Results : There were 267 exposed children and 182 (68.2%) received 3HR, median age was 1.4 years (IQR 0.46-3.51). Overall adherence was good and 97.7% completed the treatment.Serious drug-related adverse events were not found. Adverse events were reported in 8 (4.4%) patients: vomiting (5 (2.8%)) and transaminitis (3 (1.6%)). There were 4 (2.2%) patients discontinued treatment due to adverse events.2 (0.75%) cases of all exposed children had developed TB disease over 12 months follow-up, none were those who completed the treatment. Conclusions: Tuberculosis preventive treatment with 3HR is feasible, well tolerability, with high adherence rate, and effective in preventing TB disease. Therefore, health educators and nurses who play a role in caring for patients must understand the pathophysiology and common complications. To lead to nursing and teaching health education to guide children with heart disease and their families effectively. Principles of caring for this group of sick children should focus on teaching and giving advice to caregivers in caring for children with heart disease. congenital efficiency Nurses also play an important role in keeping children with heart disease safe and sound.out of the crisis of the disease and have a good quality of life

Keywords: latent tuberculosis infection, 3HR, feasibility, adherence, tolerability

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขของประเทศไทยและทั่วโลก คาดว่าประมาณ 1 ใน 4 ของประชากรทั่วโลกติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ซึ่งในปี 2562 องค์การอนามัยโลกได้คาดว่ามีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ 10 ล้านคน และเสียชีวิต 1.2 ล้านคน[1] ประเทศไทยเป็น 1 ใน 14 ประเทศที่มีวัณโรครุนแรง เพื่อยุติปัญหาวัณโรคที่เกิดขึ้นปี 2559 องค์การอนามัยโลกจึงกำหนดยุทธศาสตร์ยุติวัณโรค เพื่อเป็นกรอบการดำเนินงานให้กับประเทศสมาชิก โดยมีเป้าหมายที่สำคัญที่จะลดอุบัติการณ์วัณโรคให้ต่ำกว่า 10 ต่อแสนประชากรภายในปี 2578 โดยมาตรการที่สำคัญประการหนึ่งของยุทธศาสตร์ยุติวัณโรคคือการรักษาผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง เพื่อลดความเสี่ยงต่อการป่วยเป็นวัณโรค[2]

ผู้ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง คือผู้ที่ไม่มีอาการ และไม่แพร่กระจายเชื้อต่อผู้อื่น แต่มีความเสี่ยงต่อการป่วย เป็นวัณโรคและสามารถแพร่กระจายเชื้อสู่ผู้อื่นได้[3] โดยทั่วไปมีเพียงร้อยละ 10 ของวัณโรคระยะแฝงเท่านั้น ที่จะป่วยเป็นวัณโรค ผู้สัมผัสวัณโรคที่เป็นเด็กโดยเฉพาะอย่างยิ่งเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปี หรือเป็นผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องเมื่อได้รับเชื้อวัณโรคมีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคหลังได้รับเชื้อมากกว่าเด็กโตหรือผู้ใหญ่และมีโอกาส เป็นวัณโรคนอกปอดมากกว่า[4] ในปี 2563 องค์การอนามัยโลก (WHO)[5] และศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (CDC)[6] ได้แนะนำสูตรการรักษาวัณโรคแฝงทางเลือกหลายสูตร โดยการให้สูตร isoniazid ร่วมกับ rifampicin นาน 3 เดือน (3HR) ในการรักษา LTBI มีการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการให้สูตรมาตรฐาน isoniazid ชนิดเดียวต่อเนื่องนาน 6 หรือ 9 เดือน (6H, 9H) รวมทั้งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามีอัตราการกินยาครบมากกว่า และพบภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า[7,8,9]

ด้วยเกิดเหตุการณ์ผู้ป่วยเด็กที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลสัมผัสผู้ป่วยต้นตอที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคปอด รวมทั้งสิ้น 2 เหตุการณ์ พบผู้ป่วยเด็กผู้สัมผัสเสี่ยงสูงจำนวนทั้งสิ้นประมาณ 267 คน ในที่ประชุมทีมแพทย์พยาบาล สหสาขาวิชาชีพ กรณีผู้ป่วยเด็กสัมผัสวัณโรคในหอผู้ป่วย พยาบาลผู้มีบทบาทดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด และกุมารแพทย์[10] หน่วยโรคติดเชื้อในเด็ก ทีมแพทย์และพยาบาลได้ศึกษาถึงพยาธิสรีรวิทยาและภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย เพื่อนำไปสู่การพยาบาลและการสอนสุขศึกษาแนะนำผู้ป่วยเด็กป่วยโรคหัวใจและครอบครัวได้อย่างมีประสิทธิภาพ และพยาบาลยังมีบทบาทที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจให้ปลอดภัยและพ้นจากภาวะวิกฤติ ของโรคและมีคุณภาพชีวิตที่ดี สหสาขาได้ให้การรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝงในผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ด้วยยาสูตร isoniazid ร่วมกับ rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือน และขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาอัตราการกินยาครบและต่อเนื่องของการใช้ยา อาการข้างเคียง ความปลอดภัย ความทนต่อยาและประสิทธิภาพของยาสูตรยาดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการศึกษา

งานวิจัยนี้เพื่อศึกษาอัตราการกินยาครบและต่อเนื่องของผู้ป่วย ความปลอดภัยและความทนต่อยา และศึกษาประสิทธิภาพของยาในการป้องกันวัณโรคของสูตรดังกล่าวต่อไป

วัตถุประสงค์ในการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

ความเป็นไปได้ในการบริหารจัดการ (feasibility) การใช้ยา isoniazid ร่วมกับ rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือน ในเด็กที่มีประวัติสัมผัสวัณโรคและเพื่อศึกษาอัตราการกินยาครบและต่อเนื่อง ของการใช้ยา (adherence and completion rate)

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาความปลอดภัย (safety) และความทนต่อยา (tolerability) ของการใช้ยาสูตร isoniazid ร่วมกับ rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือน

2. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของวัณโรคปอดในเด็กที่มีประวัติสัมผัสวัณโรคในระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี หลังมีประวัติสัมผัสและได้รับยาสูตร isoniazid ร่วมกับ rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือน เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา

วิธีการดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) เก็บข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคที่โรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ 2563 จนถึง 28 กุมภาพันธ์ 2565 การสืบค้นข้อมูลโรคประกอบด้วยการซักประวัติอาการของวัณโรค การตรวจเอกซเรย์ปอด ผู้ที่สัมผัสจะได้รับยา 3HR และติดตามอุบัติการณ์ของวัณโรคที่ระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี ข้อมูลที่รวบรวมประกอบด้วยอัตราการกินยาครบ และต่อเนื่อง ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากยาและอุบัติการณ์ของวัณโรคในเด็กผู้สัมผัส

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย กำหนดให้เป็นผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ทุกรายและผู้ป่วยเด็กอายุ 5-18 ปี ที่ภูมิต้านทานต่ำที่มีประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคที่หอผู้ป่วยโรคหัวใจ โรงพยาบาลศิริราช ในระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2563 จนถึง 5 สิงหาคม 2563 และที่หอผู้ป่วย 72/8 และอานันทมหิดล 4-6 โรงพยาบาลศิริราช ระหว่าง วันที่ 11 สิงหาคม 2563 จนถึง 24 มกราคม 2564 โดยพบผู้ป่วยเด็กผู้สัมผัสจำนวนทั้งสิ้น 267 คน โดยมีแนวทางการจัดการผู้ป่วยที่สัมผัสวัณโรคขณะอยู่ในโรงพยาบาล ดังนี้

1. ประชุมเพื่อกำหนดขอบข่ายผู้สัมผัสวัณโรคที่จะส่งตรวจทางรังสีและการให้ยาป้องกันวัณโรคแฝง โดยนับเอาผู้ป่วยที่สัมผัสตั้งแต่ช่วง 3 เดือนก่อนวินิจฉัย และกำหนดวันให้ผู้สัมผัสเข้าตรวจประเมินอาการทางคลินิกของวัณโรค ตรวจร่างกายและตรวจเอกซเรย์ปอด

2. หากมีอาการที่เข้าได้กับวัณโรค หรือเอกซเรย์ปอดผิดปกติ จะได้รับการรักษา รวมทั้งนัดเพื่อติดตามผลการรักษา หากไม่เป็นวัณโรคจะได้รับการประเมินเพื่อรับยาป้องกันวัณโรคแฝงหากไม่มีข้อห้ามให้ยาป้องกัน วัณโรคระยะแฝง โดยหากเป็นเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี หรือเป็นภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) โดยขณะนี้ใช้สูตร 3HR เป็นลำดับแรกหากไม่มีข้อห้าม โดยยา Isoniazid เป็นยาเม็ดขนาด 300 มก. และ ยา rifampicin เป็นยาเม็ดขนาด 300, 450 มก. และยาน้ำ ขนาด 20 มก./มล. โดยมีแบบฟอร์มการคำนวณยา ตามน้ำหนัก และวิธีการผสมยาให้สำหรับแพทย์และผู้ปกครองเพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยาอย่างถูกต้อง

กระบวนการเก็บข้อมูล

1. เก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยผู้วิจัยและผู้วิจัยร่วม โดยการรวบรวมข้อมูลผู้สัมผัสที่มาตรวจติดตามนัด จากระบบอิเล็กทรอนิกส์หรือโทรติดตามทางโทรศัพท์

2. บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลที่ได้ส่งยื่นต่อคณะกรรมการจริยธรรม จะไม่มีการบันทึกชื่อ-สกุล เลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วย ลงในแบบบันทึกข้อมูลดังกล่าว สำหรับข้อมูลที่จะเก็บรวบรวม ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ จำนวนสมาชิกในครอบครัว ประวัติสมาชิกในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยวัณโรค ข้อมูลการสัมผัสวัณโรค การวินิจฉัยและสูตรการรักษาวัณโรคระยะแฝงที่ได้รับ ได้แก่ จำนวนวันที่สัมผัสวัณโรคจาก index case อาการทางคลินิก เช่น ไข้เรื้อรัง ไอเรื้อรัง น้ำหนักลด หรือไม่ขึ้นตามเกณฑ์ ผลการตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ ภาพถ่ายเอกซเรย์ปอด (CXR PA, lateral) ผลการรักษา อาการ ผลข้างเคียงยา และอัตราการกินยาครบและต่อเนื่องของผู้ป่วย

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ศึกษาอัตราการกินยาครบและต่อเนื่องของการใช้ยา (adherence and completion rate) ในส่วนของ

ข้อมูลเชิงคุณภาพจะนำเสนอเป็นจำนวน และร้อยละ ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณจะนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด

2. ความปลอดภัย (safety) และความทนต่อยา (tolerability) และเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาโดยประเมินอุบัติการณ์ของวัณโรคปอดในผู้สัมผัสที่ได้รับยาป้องกัน โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลเชิงคุณภาพจะนำเสนอเป็นจำนวน ร้อยละ และจะใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพตามความเหมาะสม และใช้ independent T-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ

การพิทักษ์สิทธิ์กลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยได้ขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากของคณะแพทย์ศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งผ่านการรับรอง เลขที่หนังสือรับรองการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เลขที่ 192/2564 (IRB1) เมื่อ 18 พฤษภาคม 2564

ผลการศึกษา

1. ศึกษาความปลอดภัย (safety) และความทนต่อยา (tolerability) ของการใช้ยาสูตร isoniazid ร่วมกับ rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือน

รายละเอียดของผู้ป่วยต้นตอ

ผู้ป่วยต้นตอของเหตุการณ์สัมผัสลำดับที่ 1 ผู้ป่วยหญิงอายุ 25 ปี เป็นพยาบาลประจำหอผู้ป่วย ปฏิเสธโรคประจำตัว มีอาการไอ มีเสมหะเล็กน้อย ตั้งแต่พฤษภาคม 2563 จากนั้นกรกฎาคม 2563 เริ่มมีเสียงแหบ น้ำหนักลด ส่องกล้องพบ granulation ตรวจเอกซเรย์ปอด: reticulonodular opacity at RUL, no cavities ตรวจเสมหะ: AFB positive scanty (25 cells in one length), PCR TB: positive วินิจฉัยเป็นวัณโรคกล่องเสียงและวัณโรคปอด Mycobacterium culture รายงานผลภายหลัง: Mycobacterium tuberculosis complex Susceptible : Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol ได้รับการรักษาด้วยยา Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol และ Pyrazinamide 2 เดือน เก็บเสมหะซ้ำ AFB negative อายุรแพทย์ให้ Isoniazid และ Rifampicin ต่ออีก 4 เดือน (2IRZE+4IR) เข้าทำงานในหอผู้ป่วยอานันทมหิดลชั้น 7 อย่างต่อเนื่อง สวมหน้ากากอนามัยเป็นครั้งคราว

ผู้ป่วยต้นตอของเหตุการณ์สัมผัสลำดับที่ 2 ผู้ป่วยหญิงอายุ 25 ปี เป็นมารดาเฝ้าไข้บุตรในหอผู้ป่วย ปฏิเสธโรคประจำตัว ขณะเฝ้าบุตร ช่วงมกราคม 2564 มีอาการไอเป็นเลือด ซักประวัติย้อนหลังพบว่ามีอาการไอเล็กน้อย ไม่มีเสมหะ ร่วมกับน้ำหนักลด ตั้งแต่ สิงหาคม 2563 ตรวจเอกซเรย์ปอด: reticulonodular infiltration both lungs ตรวจเสมหะ: AFB 1+, PCR TB: positive, Mycobacterium culture รายงานผลภายหลัง : Mycobacterium tuberculosis complex Susceptible: Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol ได้รับการรักษาด้วยยา Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol และ Pyrazinamide 2 เดือน และให้ Isoniazid และ Rifampicin ต่ออีก 4 เดือน (2IRZE+4IR) มารดานอนเฝ้าในหอผู้ป่วยเป็นประจำ ไม่ได้สวมหน้ากากอนามัย ตั้งแต่สิงหาคม 2563 - มกราคม 2564 ที่หอผู้ป่วย 72/8 และอานันทมหิดลชั้น 4-6 โดยอยู่ที่หอผู้ป่วย 72/8 ระหว่างวันที่ 11-13 สิงหาคม 2563 โดยอยู่ที่หอผู้ป่วยอานันทมหิดลชั้น 4 ระหว่างวันที่ 13-21 สิงหาคม 2563, 13-23 มกราคม 2564 ที่หอผู้ป่วยอานันทมหิดลชั้น 5 ระหว่างวันที่ 21-31 ธันวาคม 2563 ที่หอผู้ป่วยอานันทมหิดลชั้น 6 ระหว่างวันที่ 10 กันยายน- 8 ตุลาคม 2563, 15-17 ตุลาคม 2563, 9-11 พฤศจิกายน 2563, 4-12 ธันวาคม 2563

รายละเอียดของผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคและการบริหารจัดการ (feasibility) การใช้ยา isoniazid ร่วมกับ Rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือนในผู้สัมผัส

ผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคในหอผู้ป่วยทั้ง 2 เหตุการณ์ มีจำนวนทั้งสิ้น 267 คน ผู้สัมผัสที่ไม่สามารถติดต่อได้ขณะนั้นหรือปฏิเสธการมาตรวจประเมินวัณโรคและการรับยาป้องกันวัณโรค มีจำนวน 71 ราย (ร้อยละ 26.6) จึงมีผู้สัมผัสที่ได้รับการตรวจประเมินวัณโรคมีจำนวน 196 ราย (ร้อยละ 73.4) โดยพบมีข้อห้ามในการรับยาป้องกันเนื่องจากใช้ยาโรคประจำตัวที่มีปฏิกิริยาต่อกันกับยา isoniazid หรือrifampin จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 4.87) โดยพบว่าใช้ยา digoxin จำนวน 3 ราย phenytoin 2 ราย itraconazole 4 ราย carvedilol 1 ราย prednisolone 2 ราย และ perampanel 1 ราย พบ มีผู้สัมผัสเป็นวัณโรคก่อนเริ่มให้ยาป้องกันจำนวน 1 ราย จึงมีผู้สัมผัสวัณโรคได้รับยาสูตร 3HR จำนวน 182 ราย (ร้อยละ 68.2) และติดตามอาการเพื่อประเมิน วัณโรคที่ระยะเวลาครบอย่างน้อย 1 ปี จำนวน 167 ราย (ร้อยละ 62.5)

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคและได้รับการรักษาด้วย Isoniazid และ Rifampicin

	รวมผู้ป่วยเด็กทั้งหมด n (%)	**ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเหตุการณ์ที่ 1 n (%)**	**ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเหตุการณ์ที่ 2 n (%)**	**p-value**
รวมทั้งหมด	**182**	**98 (53.8)**	**84 (46.2)**	
เพศชาย	100 (54.9)	54 (55.1)	46 (54.8)	0.963
อายุ (ปี)				
median (IQR)	1.46	1.162.21	<0.001	
	(0.46, 3.51)	(0.26, 2.39)	(0.65, 4.99)	
กลุ่มอายุ				
- 0-4 ปี	155 (85.2)	92 (93.9)	63 (75)	<0.001
- 5-12 ปี	21 (11.5)	5 (5.1)	16 (19)	0.004
- 13-17 ปี	6 (3.3)	1 (1)5 (6)	0.061	
โรคประจำตัว	171 (94)	98 (100)	73 (86.9)	<0.001
- โรคหัวใจหลอดเลือด	108 (59.3)	97 (99)	11 (13.1)	<0.001
- โรคเลือด	39 (21.4)	039 (46.4)	<0.001	
- โรคระบบประสาท	7 (3.8)	08 (8.3)	0.004	
- โรคทางเดินหายใจ	5 (2.7)	1 (1)4 (4.8)	0.183	
- โรคอื่น ๆ	19 (10.4)	5 (5.1)	14 (16.7)	0.011
ภูมิคุ้มกันบกพร่อง	52 (28.6)	11 (11.2)	41 (48.8)	<0.001
ยาที่ใช้ประจำ	88 (48.4)	66 (67.3)	22 (26.2)	<0.001
จำนวนสมาชิก	4 (4, 5)	4 (4, 4.25)	4 (3.25, 5)	0.607
ในครอบครัว (คน)				
สมาชิกในครอบครัว	1	-	1	-
ได้วินิจฉัยเป็นวัณโรค				
จำนวนวันที่สัมผัส	4 (2, 10)	5 (2.75, 15)	4 (2, 8.75)	0.002
Index case (วัน)				
จำนวนวันที่สัมผัส	123	106.5	130.5	0.882
จนถึงวันเริ่มยา (วัน)	(62, 179.25)	(63.5, 183.5)	(59, 177)	
จำนวนเดือนที่ติดตาม	18	21	16	
อาการหลังสัมผัสโรค (เดือน)	(16, 21)	(19, 23)	(13, 17)	<0.001
จำนวนวันที่รับประทานยา* (วัน)	90	90	90	0.687
	(30, 90)	(30, 90)	(30, 90)	

*ข้อมูลค่านี้นำเสนอด้วย min, max

จากตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยเด็กสัมผัสวัณโรคและได้รับยาสูตร 3HR จำนวน 182 ราย เป็นเพศชาย 100 ราย (ร้อยละ 54.9) มีค่ามัธยฐานของอายุ 1.4 ปี (IQR 0.46-3.51) ส่วนใหญ่กลุ่มอายุ 0-4 ปี จำนวน 155 ราย (ร้อยละ 85.2) ซึ่งเป็นผู้สัมผัสที่มาจากเหตุการณ์ที่ 1 จำนวน 98 ราย (ร้อยละ 53.8) และเหตุการณ์ที่ 2 จำนวน 84 ราย (ร้อยละ 46.2) อายุของผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 1 มีค่ามัธยฐานของอายุน้อยกว่าผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 2 โดยอายุ ของผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 1

มีค่ามัธยฐานของอายุ 1.16 ปี (IQR 0.26-2.39 ปี) และอายุของผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 2 มีค่ามัธยฐานของอายุ 2.21 ปี (IQR 0.65-4.99 ปี) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < .001)

ผู้สัมผัสส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว 171 ราย (ร้อยละ 94) โดยพบว่าส่วนใหญ่เป็นโรคหัวใจหลอดเลือด 108 ราย (ร้อยละ 59.3) โดยถือว่าเป็นผู้มีระบบภูมิคุ้มกันโรคบกพร่อง 52 ราย (ร้อยละ 28.6) และมียาโรคประจำตัวที่ใช้ประจำ 88 ราย (ร้อยละ 48.4) ผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 1 มีโรคประจำตัวเป็นโรคหัวใจหลอดเลือดมากที่สุด เนื่องจากเป็นหอผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด 97 ราย (ร้อยละ 99) ส่วนผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 2 เป็นโรคโลหิตและมะเร็งมากที่สุด 39 ราย (ร้อยละ 46.4) ผู้สัมผัสวัณโรคมีค่ามัธยฐานของจำนวนสมาชิกในครอบครัว 4 ราย (IQR 4-5) โดยมีเพียง 1 ราย ที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยวัณโรค (ร้อยละ 0.55)

ค่ามัธยฐานของจำนวนวันที่สัมผัสผู้ป่วยต้นตอ 4 วัน (IQR 2-10) โดยพบว่าจำนวนวันที่สัมผัส Index case ของผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 1 มีค่ามัธยฐานของจำนวนวันที่สัมผัสโรคสูงกว่าเหตุการณ์ที่ 2 โดยเหตุการณ์ที่ 1 มีค่า มัธยฐานของจำนวนวันที่สัมผัส 5 วัน (IQR 2.75-15) และเหตุการณ์ที่ 2 มีค่ามัธยฐานของจำนวนวันที่สัมผัส 4 วัน (IQR 2-8.75) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.002) นอกจากนี้พบว่าค่ามัธยฐาน ของจำนวนวันที่สัมผัสจนถึงวันเริ่มยา 123 วัน (IQR 62-179.25) โดยพบว่าจำนวนวันที่สัมผัสจนถึงวันเริ่มยา ของผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 1 มีค่ามัธยฐานของจำนวนวันที่สัมผัสจนถึงวันเริ่มยาน้อยกว่าเหตุการณ์ที่ 2 โดยเหตุการณ์ ที่1 มีค่ามัธยฐาน 106.5 วัน (IQR 63.5-183.5) และเหตุการณ์ที่ 2 มีค่ามัธยฐาน 130.5 วัน (IQR 59-177) ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตามอาการหลังสัมผัสโรค 18 เดือน (IQR 16- 21) โดยพบว่าระยะเวลา ที่ติดตามอาการหลังสัมผัสโรคของผู้สัมผัสเหตุการณ์ที่ 1 มีค่ามากกว่าเหตุการณ์ที่ 2 โดยเหตุการณ์ที่ 1 มีค่ามัธยฐาน 21 เดือน (IQR 19-23) และเหตุการณ์ที่ 2 มีค่ามัธยฐาน 16 เดือน (IQR 13-17) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p< 0.001) ค่ามัธยฐานของจำนวนวันที่รับประทานยาทั้ง 2 เหตุการณ์เท่ากับ 90 วัน (30, 90)

อัตราการกินยาครบและต่อเนื่องของการใช้ยา (adherence and completion rate)

จากจำนวนผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคทั้ง 2 เหตุการณ์ที่ได้รับยาสูตร 3HR จำนวน 182 ราย พบว่าเป็นวัณโรคขณะให้ยาป้องกันจำนวน 1 ราย มีภาวะแทรกซ้อนของยาสูตร 3HR และแพทย์ให้เปลี่ยนเป็น isoniazid 9 เดือน จำนวน 4 ราย ดังนั้นเหลือจำนวนผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคที่นำมาประเมินอัตราการรักษาครบและต่อเนื่องของผู้ป่วยจำนวน 177 ราย เป็นผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสมีอัตราการกินยาครบสูง คิดเป็นร้อยละ 98.2 และทานยาได้จนครบ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 ของจำนวนยา) จำนวน 173 ราย (ร้อยละ 97.7) โดยเป็นผู้สัมผัสในเหตุการณ์ที่ 1 จำนวน 96 ราย (ร้อยละ 99) และผู้สัมผัสในเหตุการณ์ที่ 2 จำนวน 77 ราย (ร้อยละ 96.2) และพบผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสกินยา ไม่ครบ ที่ได้รับยาร้อยละ 11-49 ของจำนวนยา จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 2.3) โดยเป็นผู้สัมผัสในเหตุการณ์ที่ 1 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1) และผู้สัมผัสในเหตุการณ์ที่ 2 จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.8) (ดังแสดงในตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อัตราการกินยาครบของผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรค

	รวมผู้ป่วยเด็กทั้งหมด n (%)	ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเหตุการณ์ที่ 1 n (%)	ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเหตุการณ์ที่ 2 n (%)	p-value
จำนวนเด็กผู้สัมผัสที่ได้กินยา	177 (100)	97 (54.8)	80 (45.2)	
จำนวนเด็กผู้สัมผัส ที่ได้กินยา กินยาครบ (≥ 80% of doses)	173 (97.7)	96 (99)	77 (96.2)	0.329
กินยาไม่ครบ				
- ได้รับยา 11-49% of doses	4 (2.3)	1 (1)	3 (3.8)	

ผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาป้องกันวัณโรค

จากผู้ป่วยเด็กผู้สัมผัสจำนวนทั้งสิ้น 182 รายจากทั้ง 2 เหตุการณ์ที่ได้รับยาสูตร 3HR พบว่าเกิดผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันวัณโรค 8 ราย (ร้อยละ 4.4) พบอาการคลื่นไส้ อาเจียน 5 ราย (ร้อยละ 2.75) โดย มีความรุนแรงน้อย (1 ครั้ง/ 24 ชม.) 4 ราย (ร้อยละ 2.2) โดยมีความรุนแรงปานกลาง (2-5 ครั้ง/ 24 ชม.) 1 ราย (ร้อยละ 0.5) โดยแพทย์ผู้รักษาเปลี่ยนสูตรยา 2 ราย (ร้อยละ 1.1) พบอาการตับอักเสบ (Transaminitis) 3 ราย (ร้อยละ 1.6) โดยมีความรุนแรงปานกลาง (≥ 2.5 เท่า ของค่าปกติ) 1 ราย (ร้อยละ 0.5) และมีความรุนแรงมาก (≥ 5 เท่าของค่าปกติ) 2 ราย (ร้อยละ 1.1) โดยแพทย์ผู้รักษาเปลี่ยนสูตรยา 2 ราย (ร้อยละ 1.1) หลังหยุดยา Rifampicin ติดตามค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติ โดยไม่มียาอื่นที่ทำให้เกิดตับอักเสบได้ และไม่พบรายใดมีผลข้างเคียงรุนแรง (Severe AEs) (ดังแสดงในตารางที่ 3) (รายละเอียดของผู้ที่มีผลข้างเคียงดังแสดงในตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาป้องกันวัณโรคระยะแฝง*

	รวมผู้ป่วยเด็กทั้งหมด n (%)	**ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเหตุการณ์ที่ 1 n (%)**	**ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเหตุการณ์ที่ 2 n (%)**	**p-value**
จำนวนผู้สัมผัสที่ได้กินยา	182	98	84	
จำนวนผู้สัมผัสที่มีอาการผลข้างเคียงของยา	8 (4.4)	3 (3.1)	5 (6.0)	0.474
คลื่นไส้ อาเจียน	5 (2.8)	3 (3.1)	2 (2.4)	1.000
- Mild (1 times/ 24 hr)	4 (2.2)	3 (3.1)	1	(1.2)
- Moderate(2-5 times/24 hr)	1 (0.5)	0	1 (1.2)	
เปลี่ยนสูตรยาจากผลข้างเคียง	2 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.2)	
ตับอักเสบ (Transaminitis)	3 (1.6)	-	3 (3.6)	0.095
- Moderate (≥ 2.5 timesxULN)	1 (0.5)	-	1 (1.2)	
- Severe (≥ 5 times x ULN)	2 (1.1)	-	2 (1.1)	
เปลี่ยนสูตรยาเพราะผลข้างเคียง	2 (1.1)	-	2 (2.4)	
รวมจำนวนผู้สัมผัสที่เปลี่ยนสูตรยาโดยแพทย์	4 (2.2)	1 (1.0)	3 (3.6)	0.125

*อ้างอิงจาก National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

ในผู้ป่วยเด็กผู้สัมผัสที่ได้รับยาป้องกันวัณโรคแฝงครบและต่อเนื่องจำนวน 173 ราย พบว่ามีผู้สัมผัส ที่ขาดการติดตามนัดจำนวน 2 ราย ผู้สัมผัสที่เสียชีวิตจำนวน 4 ราย (ทั้ง 4 ราย เสียชีวิตจากโรคประจำตัวที่เป็น อยู่เดิม ไม่เกี่ยวข้องกับวัณโรคหรือยารักษาวัณโรคระยะแฝง ได้แก่ Relapsed neuroblastoma 2 ราย Hepatoblastoma 1 ราย Total anomalous pulmonary venous return 1 ราย) ดังนั้นเหลือผู้สัมผัสจำนวน 167 รายที่ได้รับยาป้องกันวัณโรคแฝงและติดตามอาการเพื่อประเมินวัณโรคที่ระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี โดยพบว่าไม่มีผู้สัมผัสรายใด ที่ได้รับยาป้องกันวัณโรคแฝงครบเป็นวัณโรคภายหลังการติดตาม เป็นเวลา 18 เดือน

ตารางที่ 4 ข้อมูลผู้สัมผัสที่เกิดผลข้างเคียงของยาป้องกันวัณโรคระยะแฝง

อายุ	โรคประจำตัว	ยาที่ใช้ประจำ	อาการ	ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	แพทย์ให้เปลี่ยนสูตรยา
3 เดือน	Congenital Hyperinsulinism, GER on NG feeding	Diazoxide, prevacid	อาเจียนวันละ 4-5 ครั้ง ไม่เหลือง	1 วันหลังเริ่มยา	AST 18 ALT 23 ALP 211 TB 0.15 DB 0.12 Alb 4.1	เปลี่ยนสูตรยา
4 เดือน	Supraventricular tachycardia	propanolol	อาเจียนวันละครั้ง rifampicin ออกมาตัวเดียว >50%	2 สัปดาห์หลังเริ่มยา	-	เปลี่ยนสูตรยา
12 วัน	Double outlet right ventricle	lasix aldactone	อาเจียนวันละครั้ง เป็น 3 วัน หายเอง	1 สัปดาห์หลังเริ่มยา	-	ไม่เปลี่ยนสูตรยา
10 เดือน	asplenia, common atrium	ASA Warfarin lasix aldactone	อาเจียนวันละครั้ง เป็น 3 วัน หายเอง	1 สัปดาห์หลังเริ่มยา	-	ไม่เปลี่ยนสูตรยา
3 ปี	Wiskott Aldrich syndrome	-	อาเจียน วันละครั้ง เป็น 5 วัน หายเอง	1 สัปดาห์หลังเริ่มยา	AST 40 ALT 15 ALP 282 TB 0.78 DB 0.32 Alb 4.7	ไม่เปลี่ยนสูตรยา
1 ปี	Retinoblastoma	none (Last CMT12/1/2021 ICE LFT ขณะนั้นปกติ)	ไม่มีอาการ	1 เดือนหลังเริ่มยา	AST 143 ALT 239 ALP 515 TB 1.1 DB 0.4 Alb 4.5	เปลี่ยนสูตรยา
3 ปี	Neuroblastoma	-	ไม่มีอาการ	1 เดือนหลังเริ่มยา	AST 198 ALT 200 ALP 202 TB 0.49 DB 0.24	เปลี่ยนสูตรยา
4 ปี	Acute lymphoblastic leukemia	MTX, bactrim	ไม่มีอาการ	2 สัปดาห์หลังเริ่มยา	AST 45 ALT 146 ALP 150 TB 0.5 DB 0.4 Alb 4	ไม่เปลี่ยนสูตรยา

การเกิดวัณโรคในผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรค

จากจำนวนผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคทั้ง 2 เหตุการณ์ รวมทั้งสิ้น 267 ราย พบเป็นวัณโรคปอดจำนวน 2 ราย จากผู้สัมผัสที่ติดตามได้ 264 ราย (ติดตามไม่ได้ 3 ราย) โดยผู้ป่วยทั้งสองรายไม่ได้รับการกินยารักษาวัณโรคแฝงครบ 3 เดือน ผู้ป่วยรายแรกที่เป็นวัณโรคนั้นได้รับการวินิจฉัยก่อนเริ่มให้ยาป้องกัน ส่วนผู้ป่วยอีกรายเป็นหลังจากได้รับยารักษาวัณโรคแฝงเพียง 2 สัปดาห์ (รายละเอียดดังตารางที่ 5)

ในกลุ่มผู้สัมผัสวัณโรคที่ได้รับยารักษาวัณโรคแฝงครบ 3 เดือนจำนวน 167 ราย พบว่าไม่มีผู้ใดได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรค หลังจากการติดตามที่ระยะเวลา 18 เดือน ส่วนในกลุ่มผู้สัมผัสวัณโรคที่ไม่ได้รับยารักษาวัณโรคแฝง (ไม่สามารถติดต่อได้ในขณะนั้นหรือปฏิเสธการมารับยา) จำนวน 71 ราย ติดต่อได้ 68 ราย (ติดต่อไม่ได้ 3 ราย) โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิตแล้วจากโรคประจำตัว 8 ราย ที่เหลือ 60 ราย ไม่มีผู้ใดได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคหลังจากการติดตามครบที่ระยะเวลา 18 เดือน ดังนั้นคิดเป็นอุบัติการณ์ของการเกิดวัณโรคในกลุ่มผู้สัมผัส ร้อยละ 0.75 (เป็นวัณโรค 2 รายในผู้สัมผัสที่ติดตามได้ทั้งหมด 264 ราย) โดยไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของสูตรยานี้ได้

2. ศึกษาอุบัติการณ์ของวัณโรคปอดในเด็กที่มีประวัติสัมผัสวัณโรคในระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี หลังมีประวัติสัมผัสและได้รับยาสูตร isoniazid ร่วมกับ rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือน เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา

ตารางที่ 5 ข้อมูลผู้สัมผัสที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรค

อายุ	โรคประจำตัว	จำนวนวันที่สัมผัส index case	จำนวนวันที่สัมผัสจนถึงเริ่ม 3 IR	อาการ	การวินิจฉัยวัณโรค	เอกซเรย์ปอด	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	รักษา
1 ปี	OAE spectrum	2 วัน	(วินิจฉัย TB ก่อนได้ยาป้องกัน)	Chronic cough, persistent infiltration	Probable pulmonary TB	nterstitial infiltration perihilar region	Gastric wash AFB neg, PCR TB neg, C/S no growth	2IRZE +4IR
2 ปี	Spastic CP	3 วัน	7 เดือน	Prolonged fever, cough, hemoptysis	Probable pulmonary TB	Interstitial infiltration perihilar region, hilar adenopathy	Gastric wash AFB neg, PCR TB neg, C/S no growth	2IRZE +4IR

รายที่ 1 (วินิจฉัยเป็นวัณโรคก่อนได้รับยาป้องกันวัณโรค) ผู้ป่วยเด็กหญิงไทย อายุ 1 ปี โรคประจำตัว OAE spectrum, hydronephrosis นอนอยู่ที่หอผู้ป่วยอานันทมหิดล ชั้น 5 และสัมผัสกับผู้ป่วยต้นตอระหว่างวันที่ 23- 24 ธันวาคม 2563 ตรวจเอกซเรย์ปอดก่อนเริ่มยาป้องกันวัณโรคพบ 5 กุมภาพันธ์ 2564 พบ interstitial infiltration at perihilar และไอ จึงให้การรักษาเป็นปอดติดเชื้อด้วย amoxicillin-clavulanic จากนั้นนัดติดตามอาการที่ 1 เดือน พบว่ายังมีอาการไอร่วมกับตรวจเอกซเรย์ปอดยังมี persistent infiltration จึงวินิจฉัยเป็น Probable pulmonary tuberculosis ผล gastric wash ซึ่งรายงานผลภายหลัง AFB not found, PCR TB negative, Rif negative และ Mycobacterium culture no growth เริ่มให้การรักษาด้วยยารักษาวัณโรค Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol และ Pyrazinamide ตั้งแต่วันที่ 8 มีนาคม 2564 เป็นระยะเวลา 2 เดือน จากนั้นให้ Isoniazid และ Rifampicin ต่ออีก 4 เดือน (2IRZE+4IR) ครบวันที่ 10 กันยายน 2564 จากนั้นอาการดีขึ้น ไม่มีไข้ น้ำหนักขึ้นดี ที่บ้านอาศัยรวมกัน 5 คน ทุกคนไม่มีอาการไอเรื้อรัง น้ำหนักลด ได้รับการตรวจเอกซเรย์ปอดผลปกติ

รายที่ 2 (วินิจฉัยเป็นวัณโรคหลังเริ่มยาได้รับยาป้องกันวัณโรคได้เพียง 2 สัปดาห์) ผู้ป่วยเด็กหญิงไทย อายุ 2 ปี โรคประจำตัว preterm 29 สัปดาห์ spastic cerebral palsy, broncho-pulmonary dysplasia, gastro-esophageal reflux S/P gastrostomy อยู่ที่หอผู้ป่วย 72/8 ระหว่างวันที่ 11-19 สิงหาคม 2563 และสัมผัสผู้ป่วยต้นตอระหว่างวันที่ 11-13 สิงหาคม 2563 วินิจฉัยเป็นวัณโรคแฝง ได้ตรวจเอกซเรย์ปอด ก่อนเริ่มยาพบ mild interstitial infiltration, no new infiltration และเริ่มรับประทานยาป้องกันวัณโรค Isoniazid, Rifampicin วันที่ 19 มีนาคม 2564 (7 เดือนหลังสัมผัสผู้ป่วยต้นตอ) จากนั้นไอมากขึ้น มีเสมหะปนเลือด ได้ตรวจตรวจเอกซเรย์ปอดพบ new interstitial infiltration RUL 24 มีนาคม 2564 และเก็บ gastric wash 25- 27 มีนาคม 2564 ให้การรักษาเป็นปอดติดเชื้อด้วย amoxicillin clavulanic และนัดติดตามอาการที่ 2 สัปดาห์หลังรับประทานยาป้องกัน พบว่าตรวจเอกซเรย์ปอดยังมี persistent infiltration ร่วมกับ hilar adenopathy และซักประวัติย้อนไปพบมีไข้ ไอเป็นๆ หายๆ ช่วง กุมภาพันธ์ 2564 จึงวินิจฉัยเป็น Probable pulmonary tuberculosis เนื่องจาก gastric wash รายงานผลภายหลัง AFB not found, PCR TB negative,Rif negative และ Mycobacterium culture no growth จึงได้หยุดป้องกันวัณโรค Isoniazid, Rifampicin วันที่ 2 เมษายน 2564 และเริ่มให้การรักษาด้วยยารักษาวัณโรค Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol และ Pyrazinamide ตั้งแต่วันที่ 30 เมษายน 2564 เป็นเวลา 2 เดือน จากนั้น ให้ Isoniazid และ Rifampicin ต่ออีก 4 เดือน (2IRZE+4IR) ครบวันที่ 28 ตุลาคม 2564 จากนั้นอาการดีขึ้นไม่มีไข้ น้ำหนักขึ้นจาก 11 เป็น 14 กิโลกรัม ใน 3 เดือนหลังการรักษา ที่บ้านอาศัยรวมกัน 3 คน ทุกคนเอกซเรย์ปอดผลปกติ

การอภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาความปลอดภัย (safety) และความทนต่อยา (tolerability) ของการใช้ยาสูตร isoniazid ร่วมกับ rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือน พบว่าจากเหตุการณ์ผู้ป่วยเด็กที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคต้นตอทั้ง 2 เหตุการณ์ มีผู้สัมผัสจำนวน 267 คน ผู้วิจัยจึงนำข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้มาวิเคราะห์ อัตราการกินยาครบและต่อเนื่อง อาการข้างเคียง รวมถึงการป้องกันโรคของยาสูตรดังกล่าว พบว่า 3HR เป็นสูตรที่ผู้ป่วยกินยาได้ครบสูง ผลข้างเคียงต่ำ ปลอดภัยและมีแนวโน้มมีประสิทธิภาพที่ดี การบริหารจัดการ (feasibility) การใช้ยาสูตร 3HR ในผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรค พบว่าการที่มีผู้ป่วยปฏิเสธการมาตรวจประเมินวัณโรค ส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะไม่ต้องการทานยาหลายตัวเนื่องจากส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวและมียาประจำ ทานยายาก และไม่สะดวกติดตามนัด ผู้ปกครองมีความกังวลเกี่ยวกับยาที่จะใช้และหลายรายติดต่อไม่ได้ เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศกรีซในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี จำนวน 926 คนที่สัมผัสวัณโรคและได้รับยาป้องกันวัณโรคระยะแฝงสูตร 3-4 HR เทียบกับ 9H พบอัตราการกินยาครบของ 3HR ร้อยละ 95 เมื่อเทียบกับ 9H ร้อยละ 86[7] และเมื่อเทียบกับการศึกษาการรักษาวัณโรคระยะแฝงในทารกแรกเกิดในประเทศไทย การใช้ isoniazid 6-9 เดือน พบว่าสามารถกินยาได้ครบร้อยละ 61.8[11] ซึ่งพบอัตราการกินยาครบที่ต่ำกว่าซึ่งอธิบายได้จากการใช้สูตร 3HR นั้นกินในช่วงระยะเวลาสั้นกว่าทำให้อัตราการกินยาครบสูงกว่า โดยวิจัยนี้พบอัตราการกินยาครบสูง ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 เหตุการณ์ เนื่องจากผู้สัมผัสเป็นเด็กที่มีโรคประจำตัว มีนัดกับแพทย์เฉพาะทาง ผู้ปกครองเข้าใจและเอาใจใส่การกินยา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาผู้สัมผัสร่วมบ้านมีการรับรู้ว่าวัณโรคเป็นโรคติดต่อที่ส่งผลเสียทั้งต่อตนเอง และคนรอบข้าง ใช้เวลาในการรักษานาน เมื่อผู้ที่อยู่ร่วมบ้านกับผู้ป่วยวัณโรครับรู้ถึงประโยชน์ของการปฏิบัติพฤติกรรมการป้องกันวัณโรค[12] ผลข้างเคียง พบว่าอัตราการพบผลข้างเคียงต่ำคือร้อยละ 4.4 โดยตับอักเสบเป็นปัญหาที่กังวลมากที่สุด ซึ่งพบร้อยละ 1.6 สอดคล้องกับการศึกษาการให้ 3-4HR ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่สัมผัสวัณโรค พบผลข้างเคียงต่ำ ซึ่งพบตับอักเสบได้ร้อยละ 1.2 และพบอาการ GI symptom ร้อยละ 0.7[7] และการศึกษาผู้สัมผัสวัณโรคอายุน้อยกว่า 35 ปีจำนวน 675 คนที่ได้รับยาป้องกันวัณโรคระยะแฝงสูตร 3HR เทียบกับ 6H พบตับอักเสบ ร้อยละ 5.8 ในสูตร 6H เทียบกับร้อยละ 5.1 ในสูตร 4HR[13] ซึ่งพบภาวะแทรกซ้อนได้ต่ำเช่นเดียวกับการใช้สูตรมาตรฐาน 9H [8,9]

การศึกษาอุบัติการณ์ของวัณโรคปอดในเด็กที่มีประวัติสัมผัสวัณโรคในระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี หลังมีประวัติสัมผัสและได้รับยาสูตร isoniazid ร่วมกับ rifampicin ระยะเวลานาน 3 เดือน เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดวัณโรคในกลุ่มผู้สัมผัสร้อยละ 0.75 เป็นวัณโรค 2 ราย ในผู้สัมผัสทั้งหมดที่ติดตามได้ 264 ราย ซึ่งต่ำกว่าการประมาณการตามการดำเนินโรคที่ว่าผู้ที่สัมผัสวัณโรคเป็นวัณโรคระยะแฝงจะมีโอกาสเป็นวัณโรคร้อยละ 5-10 ตลอดช่วงชีวิตและประมาณครึ่งหนึ่งจะเป็นวัณโรคภายใน 2 ปี[14] ดังนั้นในกลุ่มนี้มีผู้สัมผัสวัณโรค 267 ราย หากคาดเดาว่าเป็นวัณโรคระยะแฝงครึ่งหนึ่งประมาณ 130 ราย น่าจะมีผู้ที่กลายเป็นวัณโรค 5-6 ราย อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยวัณโรคแฝงยังเป็นปัญหาในเด็กเนื่องจากการตรวจทูเบอร์คูลิน หรือ IGRA มีความไม่แม่นยำในเด็กเล็กหรือ Immunocompromised จึงเป็นไปได้ว่าในจำนวนเด็กที่สัมผัสทั้งหมดนี้อาจมีหลายรายที่ไม่ได้มีการติดเชื้อวัณโรค (LTBI) ทำให้มีความคลาดเคลื่อนในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษา แต่ในแง่ของการดูแลรักษาผู้ป่วย WHO และ National guideline ได้มีคำแนะนำในเด็กเล็กและ Immunocompromised ให้เริ่มการรักษา LTBI ไปเลย เนื่องจากยามีความปลอดภัยสูงและราคาไม่แพง นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยอีก 3 ราย ที่ติดตามไม่ได้และไม่ทราบว่าเป็นวัณโรคหรือไม่ นอกจากนี้อัตราการเป็นวัณโรคที่ต่ำในการศึกษานี้อาจอธิบายได้ว่าผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคในหอผู้ป่วยมีโอกาสน้อยที่จะมีสัมผัสผู้ป่วยวัณโรคต้นตอ หรืออาจเข้าหอผู้ป่วยคนละเวลากันกับผู้ป่วยต้นตอและไม่ได้ทำหัตถการที่ก่อให้เกิดฝอยละอองที่เพิ่มความเสี่ยงในการแพร่เชื้อในหอผู้ป่วย และผู้ป่วยต้นตอใส่หน้ากากอนามัย โดยส่วนใหญ่อาจลดการแพร่เชื้อได้บ้าง[11,15] ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสเป็นวัณโรคนั้น อาจเป็นจากการไม่ได้รับยารักษาวัณโรคระยะแฝงหรือได้รับช้าโดยผู้ป่วยรายที่ 2 ได้รับยาประมาณ 7 เดือนหลังสัมผัส เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าการได้รับยาป้องกันวัณโรคช้าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เป็นวัณโรค[11] และการศึกษานี้การที่ไม่พบอุบัติการณ์ของการเกิดวัณโรคในกลุ่มผู้สัมผัสที่ได้รับยาครบอนุมานได้ว่า สามารถป้องกันการเกิดวัณโรคได้ดี สอดคล้องกับการศึกษาผู้สัมผัสเด็กที่ได้ 3-4 HR ไม่มีรายใดเป็น clinical TB disease แต่พบผู้สัมผัสเด็กที่มี CXR ผิดปกติที่สงสัยวัณโรคในกลุ่ม 3HR 11% เทียบกับ 9H 24% ซึ่งสรุปว่า 3-4HR ประสิทธิภาพดีกว่า 9H ในการ

ป้องกันวัณโรค[7] เช่นเดียวกับการศึกษาผู้สัมผัสเด็กที่ได้รับ 3HR เป็นวัณโรคเพียงร้อยละ 1.2 คิดเป็น 0.964/1000 person years[9]

กล่าวโดยสรุปคือการให้ยาป้องกันวัณโรคในผู้ป่วยเด็กที่สัมผัสวัณโรคด้วยยาสูตร 3HR มีอัตราการกินยาครบ ที่ดี มีผลข้างเคียงต่ำ และน่าจะมีประสิทธิภาพดี เนื่องจากไม่พบอุบัติการณ์ของการเกิดวัณโรคในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน จึงควรส่งเสริมให้ นักสุขศึกษาร่วมกับพยาบาล แพทย์และทีมสหสาขาดูต้องเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาและภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย เพื่อนำไปสู่การพยาบาล การสอนสุขศึกษาแนะนำผู้ป่วยเด็กป่วยโรคหัวใจและครอบครัวได้อย่างมีประสิทธิภาพดูแลผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจให้ปลอดภัยและพ้นจากภาวะวิกฤติ ของโรค และมีคุณภาพชีวิตที่ดี เลือกสูตรยารักษาวัณโรคแฝงที่เหมาะสม โดยพิจารณาสูตรยา isoniazid และ rifampin 3 เดือนเป็นลำดับแรกหากไม่มีข้อห้ามของการใช้ยาเพื่อให้ผู้ป่วยกินยาได้ครบต่อเนื่องผลข้างเคียงต่ำและสามารถลดอุบัติการณ์ของวัณโรคในผู้สัมผัสได้

ข้อเสนอแนะที่ได้จากการทำวิจัย

1. การศึกษานี้เป็นการรักษาใหม่ในประเทศไทย เนื่องจากพึ่งปรับแนวทางคำแนะนำให้ใช้ในการรักษาวัณโรคแฝงไม่นาน และยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในเด็กไทย งานวิจัยนี้จึงเป็นงานวิจัยแรกๆ ที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย 3HR มีอัตราการกินยาครบสูง ภาวะแทรกซ้อนต่ำ ปลอดภัยและมีแนวโน้มมีประสิทธิภาพที่ดี

2. การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงอาจมีความไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลตามธรรมชาติ หากเป็นการศึกษาแบบเปรียบเทียบไปข้างหน้าจะทำให้ได้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือและครบถ้วนสมบูรณ์ยิ่งขึ้น และ อาจเกิด recall bias ได้แต่ไม่มากเนื่องจากได้มีการติดตามนัดผู้ป่วยเพื่อสอบถามอาการหลังสัมผัสเป็นระยะ

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. พยาบาลผู้ดูแลมีความจำเป็นควรจต้องเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาและภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย เพื่อนำไปสู่การพยาบาลและแนะนำผู้ป่วยเด็กป่วยโรคหัวใจและครอบครัวได้อย่างมีประสิทธิภาพ

2. หลักการดูแลเด็กป่วยกลุ่มนี้นักสุขศึกษาควรเน้นที่การสอนและให้คำแนะนำผู้ดูแลในการดูแลเด็กป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ พยาบาลยังมีบทบาทที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจให้ปลอดภัยและพ้นจากภาวะวิกฤติของโรค และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2019
2. Idjradinata P, Politt E. WHO's new End TB Strategy. Lancet, 2015; 385(9979): 1799-801.
3. Yangthara B, Wutthigate P, Roongmaitree S, Siripattanapipong P, Lapphra K, Kitsommart R, et al. Nosocomial TB in two neonatal intensive care units at a tertiary care centre: infection risk and outcomes. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2021; 25(7): 567-72.
4. Department of Disease Control, Division of Tuberculosis. National Tuberculosis control Programme Guidelines, Thailand, 2018. Bangkok: Department of Disease Control, 2018 (in Thai)
5. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018
6. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. American Journal of Transplantation. 2020; 20(4): 1196-206.

7. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clinical Infectious Diseases. 2007; 45(6): 715-22
8. Ormerod L. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. Archives of disease in childhood. 1998; 78(2): 169-71
9. Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, Morris J, Ormerod L. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. Archives of disease in childhood. 2010; 95(8): 600-2
10. Nuttanicha Sriboonyawattana.Nursing Care of Children with Congenital Heart Disease. Nursing Journal. 2019; 46 Supplement December: 128-38
11. Yangthara B, Wutthigate P, Roongmaitree S, Siripattanapipong P, Lapphra K, Kitsommart R, et al. Nosocomial TB in two neonatal intensive care units at a tertiary care centre: infection risk and outcomes. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2021; 25(7):567-72
12. Khuanjai M, Jeeraporn K, Wanalada T. The Factors Predicting Tuberculosis Preventive Behaviors Among The Tuberculosis Contacts In The Bangkok Area And Perimeter. Journal of The Royal Thai Army Nurses. 2017 ; 18: 306-14. (in Thai)
13. Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, Bates IP. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. European Respiratory Journal. 2007; 30(4): 728-35.
14. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2004; 8(3) : 278-85.
15. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Stoltz A, Venter K, Mathebula R, Masotla T, et al. Surgical face masks worn by patients with multidrug-resistant tuberculosis: impact on infectivity of air on a hospital ward. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012; 185(10): 1104-9