

โรคมือ เท้า ปากและวัคซีนป้องกันการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส 71

อภิษฐา ศุภสิทธิกุลชัย, ศุภวัฒน์ ตระกูลเดชะ, ประภัสสร ทับทวี

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคมือ เท้า ปากเป็นโรคที่มีการระบาดต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี โดยพบมากในฤดูฝน และมีสถานการณ์ระบาดที่รุนแรงในหลายประเทศ โรคนี้พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี สาเหตุของโรคเกิดจากการติดเชื้อไวรัสในลำไส้หรือ Enterovirus ซึ่งมีหลายสายพันธุ์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง การเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและการเสียชีวิต มักพบจากการติดเชื้อ Enterovirus 71 (EV71) ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเฉพาะสำหรับโรคนี้ จึงใช้การรักษาตามอาการ แสดงและความรุนแรงของผู้ป่วย การป้องกันโรคมือ เท้า ปาก นอกจากทำได้โดยการรณรงค์ในเรื่องการดูแลสุขภาพอนามัยและสิ่งแวดล้อมที่ดี ยังมีวัคซีนป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ที่ได้รับอนุญาตให้จัดจำหน่ายในประเทศไทย ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายที่ผลิตโดยการเพาะเลี้ยงใน human diploid cell วัคซีนนี้มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ที่เกิดจากเชื้อไวรัสชนิด EV71 โดยแนะนำให้ใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 5 ปี การบริหารยาทำโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อทั้งหมด 2 เข็ม เข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรก 1 เดือน ผลการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 และ 4 พบว่า วัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่มีสาเหตุจากเชื้อ EV71 ได้ถึงร้อยละ 97.4 ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ EV71 ได้ร้อยละ 88 และป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่รุนแรงและเสียชีวิตจากเชื้อ EV71 ได้ร้อยละ 100 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากวัคซีนไม่มีความรุนแรง อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถใช้วัคซีนเพื่อป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสชนิดอื่น แต่สามารถใช้ป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตจากเชื้อไวรัส EV71 ได้

คำสำคัญ: โรคมือเท้าปาก เอนเทอโรไวรัส 71 การป้องกันโรคมือเท้าปาก วัคซีนป้องกันโรคมือเท้าปาก

รับต้นฉบับ: 28 พ.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 10 ก.ค. 2566, รับผิดชอบพิมพ์: 29 ก.ค. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: ประภัสสร ทับทวี ฝ่ายเภสัชกรรม งานบริการเภสัชกรรม 2 ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

E-mail: mai.prapatsorn@hotmail.com

Hand, Foot and Mouth Disease and Enterovirus 71 Vaccines

Apichaya Suppasittikulchai, Supawat Takultacha, Prapatsorn Thubthawee

Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Hand, foot, and mouth disease (HFMD) is an infectious disease with an annual pattern of endemics especially during the rainy season. Numerous countries have encountered severe epidemic outbreaks. This disease primarily affects pediatric patients, particularly those under the age of 5. HFMD is caused by an Enterovirus infection, which encompasses multiple strains. The majority of patients present mild symptoms, while severe complications and fatalities are primarily associated with the Enterovirus 71 (EV71) strain. At present, there is no specific treatment for HFMD. Consequently, treatment depends on patient's symptoms and severity of the condition. The prevention of HFMD can be achieved through active campaigns promoting good hygiene practices and maintaining a sanitary environment. Moreover, a hand, foot, and mouth disease vaccine has been approved in Thailand. This inactivated vaccine is produced using human diploid cell culture. Its indication is the prevention of HFMD caused by the EV71. It is recommended for use in children aged 6 months to 5 years. The vaccine administration involves two doses of intramuscular injections, with a one-month interval between the doses. Phase 3 and 4 clinical studies revealed that the vaccine successfully prevented HFMD caused by EV71 in up to 97.4% of cases, and reduced hospitalization rates by 88% for those infected with EV71, and preventing all cases of severe HFMD and fatalities resulting from EV71 infection. Adverse events following immunization are not severe. Nonetheless, the vaccine does not prevent HFMD from other viral strains. However, it could prevent severe complications from EV71 infection, which may be fatal.

Keywords: hand foot and mouth disease, Enterovirus 71, hand foot and mouth disease prevention, hand foot and mouth disease vaccine

บทนำ

โรคมือ เท้า ปาก เป็นโรคที่เกิดจากไวรัสในลำไส้ หรือ Enteroviruses ซึ่งมีหลายสายพันธุ์ โดยสายพันธุ์ที่พบบ่อยและแพร่ระบาดในปัจจุบัน ได้แก่ Coxsackievirus A16 (CVA16) และ Enterovirus 71 (EV71) (1) โรคมือ เท้า ปาก พบได้บ่อยในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี (2) ติดต่อการสัมผัสกับน้ำมูก น้ำลาย ตุ่ม ผื่นที่ผิวหนัง หรืออุจจาระของผู้ป่วย ทั้งการสัมผัสโดยตรงและสัมผัสเชื้อทางอ้อม เช่น สัมผัสผ่านของเล่น ภาชนะต่างๆ น้ำดื่ม อาหารที่มีการปนเปื้อนเชื้อจากสารคัดหลั่งหรืออุจจาระของผู้ป่วย รวมถึงมือของผู้เลี้ยงดู (3) จึงมักพบการระบาดในโรงเรียน หรือสถานรับเลี้ยงเด็กได้บ่อย โรคนี้มีระยะฟักตัว 3-6 วัน (4) โดยผู้ป่วยมักมีอาการไข้ เจ็บปาก ร่วมกับมีผื่นลักษณะเม็ดแดง ๆ หรือเป็นตุ่มน้ำใส (papulovesicular rash) ขึ้นบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า อาจมีผื่นที่แขนขา ข้อศอก และก้นได้ บางรายมีอาการเจ็บแผลในช่องปากทำให้รับประทานอาหารและดื่มน้ำได้ลดลงจนทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ (5) ผู้ป่วยมักมีอาการมากในช่วง 2-3 วันแรก จากนั้นอาการจะค่อย ๆ ดีขึ้นภายใน 7-10 วัน (6)

โรคมือ เท้า ปาก พบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2500 ขณะนั้นไม่เป็นปัญหาด้านสาธารณสุข เนื่องจากอาการไม่รุนแรงและหายเองได้ จนกระทั่งปี พ.ศ.2540-2541 เกิดการระบาดของโรคมือ เท้า ปากในมาเลเซีย สิงคโปร์ และไต้หวัน (7) พบผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง และเสียชีวิตจำนวนมากจากภาวะสมองอักเสบ หัวใจล้มเหลว และน้ำท่วมปอดอย่างเฉียบพลัน ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมือ เท้า ปากที่มีอาการรุนแรงและเสียชีวิตเกือบทั้งหมดมีสาเหตุจากการติดเชื้อ EV71 (8)

ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2565 ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงธันวาคมมีรายงานผู้ป่วยทั้งหมด 97,758 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 147.73 ต่อประชากรแสนคน พบการรายงานผู้ป่วยในช่วงฤดูฝนตั้งแต่เดือนมิถุนายนถึงสิงหาคมเป็นจำนวนมาก กลุ่มอายุที่มีอัตราป่วยสูงสุด คือ กลุ่มเด็กแรกเกิดถึงอายุ 4 ปี พบการระบาดในสถานที่ที่มีเด็กรวมกันอยู่เป็นจำนวนมาก ได้แก่ ศูนย์พัฒนาเด็กเล็ก โรงเรียน โรคนี้ถือเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่ต้องเฝ้าระวัง และรายงานแจ้งการระบาดต่อกรมควบคุมโรคเพื่อให้มีการเฝ้าระวังการแพร่ระบาดที่เหมาะสม (9) ปัจจุบันมีการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคมือ เท้า ปาก เพื่อป้องกันความรุนแรงและอาการ

แทรกซ้อนจากโรค และลดการระบาดของโรค บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับโรคมือ เท้า ปาก การรักษา และวัคซีนป้องกันโรคนี้ที่ได้รับอนุญาตให้จัดจำหน่ายในประเทศไทย เพื่อเป็นประโยชน์กับบุคลากรทางการแพทย์ในการนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยและให้คำแนะนำทั้งต่อผู้ป่วยและผู้สนใจได้อย่างเหมาะสม

พยาธิวิทยาของโรค

โรคมือ เท้า ปาก เกิดจากเชื้อ Enterovirus ซึ่งเป็นไวรัสชนิด RNA อยู่ในวงศ์ Picornaviridae ชนิดไม่มีเปลือกหุ้ม (simple virus capsid, single strand, Non-enveloped RNA) มีตัวจับเฉพาะ (specific receptors) กับเซลล์ที่ผิวลำไส้ (enterocyte) (10) Enterovirus เป็นเชื้อที่พบได้เฉพาะในมนุษย์เท่านั้น เชื้อชนิดนี้สามารถแบ่งได้ 5 กลุ่มย่อย คือ Polioviruses, Coxsackieviruses A, Coxsackieviruses B, Echoviruses และ Enteroviruses (11) ไวรัสนี้ติดต่อกับคนสู่คนเข้าสู่ร่างกายทางปากโดยตรง โดยเชื้อไวรัสติดมากับมือ ภาชนะ ของเล่นที่ปนเปื้อนน้ำลาย น้ำมูก น้ำจากตุ่มพองของแผลในปาก หรืออุจจาระของผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสอยู่ เชื้อจะเข้าสู่ทางปากผ่านไปที่เยื่อบุคอหอย และลงไปสู่ลำไส้ โดยเชื้อจะเพิ่มจำนวนบริเวณที่คอหอย (pharynx) ทอนซิล และต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง ต่อมาจะมีการเพิ่มจำนวนบริเวณเนื้อเยื่อในลำไส้ (gut mucosa) หลังจากนั้นเชื้อจะเข้าสู่กระแสเลือด (viremia) ไปตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น เยื่อบุช่องปาก ผิวหนัง (12) ทำให้เกิดอาการไข้และมีผื่นได้ โรคนี้มีระยะฟักตัวนาน 3-5 วัน (13) ซึ่งมีช่วงตั้งแต่ 1-10 วัน (12, 13, 15) หลังจากนั้นเชื้อไวรัสที่อยู่ในลำไส้จะถูกขับออกมา (viral shedding) กับอุจจาระ จากการตรวจสารพันธุกรรมแสดงให้เห็นว่า Enterovirus พบอยู่ในอุจจาระได้นาน 7-10 สัปดาห์ และพบเชื้ออยู่ในทางเดินหายใจนานถึง 30 วันนับจากเริ่มติดเชื้อ ระยะเวลาในการตรวจพบเชื้อในอุจจาระหรือในทางเดินหายใจขึ้นกับชนิดของ Enterovirus และความรุนแรงของโรค (19, 20)

ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรง พบว่ามีลักษณะพยาธิสภาพเฉพาะที่เกิดจากการลุกลามของเชื้อผ่านทางกระแสเลือด หรือผ่านทางเส้นประสาท (cranial nerve) เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการแสดงแบบ sympathetic hyperactivity เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง น้ำตาลในเลือดสูง เป็นต้น อาการดังกล่าวส่งผลให้เกิดการหลั่งสาร catecholamine เพิ่มขึ้น (14)

ไวรัสวิทยา

Enterovirus หลาย genotype เป็นสาเหตุของการเกิดโรคมือ เท้า ปากและโรค Herpangina เชื้อ genotype หลักที่ก่อโรคได้บ่อยคือ Enterovirus A71 และ Coxsackievirus A16 (15) ซึ่งทั้งสองชนิดมักพบการระบาดในแถบเอเชียแปซิฟิกค่อนข้างรุนแรง และก่อให้เกิดการระบาดในวงกว้าง นอกจากนี้ยังพบ Enterovirus อีกหลาย genotype ที่เป็นสาเหตุของการเกิด Herpangina เช่น Coxsackievirus A1, Coxsackievirus A2, Coxsackievirus A3, Coxsackievirus A4, Coxsackievirus A5, Coxsackievirus A6, Coxsackievirus A8, Coxsackievirus A10, Coxsackievirus A22 เป็นต้น (11) เชื้อเหล่านี้มักก่อให้เกิดโรคมือ เท้า ปากที่ไม่รุนแรง

การศึกษาระบาดวิทยาของ Enterovirus ที่ก่อโรคมือ เท้า ปาก และ Herpangina ในผู้ป่วยเด็กไทย โดยศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบว่า ในปี พ.ศ. 2560 genotype ที่เป็นสาเหตุหลักของโรคมือ เท้า ปากในเด็กไทยส่วนใหญ่ คือ Enterovirus A71 และทำให้เกิดความรุนแรงมากกว่า genotype อื่น ๆ (17)

ระบาดวิทยา

โรคมือ เท้า ปากพบได้ทั่วโลกและพบได้มากในทวีปเอเชีย ภูมิภาคเอเชียแปซิฟิกเกิดการระบาดของโรคนี้ครั้งใหญ่ในปี พ.ศ. 2540 เป็นปีแรก หลังจากปี พ.ศ. 2540 เป็นต้นมา ประเทศไทยพบการระบาดของโรคมือ เท้า ปากทุกปี มักระบาดในศูนย์เด็กเล็ก โรงเรียน ชุมชน และพื้นที่ขนาดใหญ่ทั่วประเทศ (17) และยังพบการระบาดในครอบครัว โรคมือ เท้า ปาก มักพบในทารกและเด็กเล็กที่อายุไม่เกิน 5-7 ปี บางกรณีอาจพบการระบาดของโรคนี้ในเด็กโต วัยรุ่น และผู้ใหญ่ได้เนื่องจากเกิดการติดต่อผ่านการสัมผัสใกล้ชิดกับเด็กที่ป่วย โรคนี้พบการระบาดได้บ่อยในช่วงเดือนมิถุนายนถึงกันยายน เนื่องจากความชื้นและอุณหภูมิมีผลต่อการเกิดโรค การเปลี่ยนแปลงทางภูมิอากาศ (climate change) ส่งผลให้พบอุบัติการณ์ของโรคมือ เท้า ปากเพิ่มมากขึ้น (18)

อาการแสดง

หลังจากรับเชื้อแล้ว 3-5 วัน ผู้ป่วยจะมีไข้ เจ็บปากเนื่องจากมีตุ่มแดงที่ลิ้น เหงือก และกระพุ้งแก้ม กลืนน้ำลาย

ไม่ได้ ทำให้เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย ต่อมาจะเกิดผื่นนูนสีแดงเล็ก (มักไม่คัน) ที่ฝ่ามือ นิ้วมือ บริเวณด้านข้างของนิ้ว ฝ่าเท้าบริเวณสันเท้า และพบที่หัวเข่า ข้อศอก หรือก้น ลักษณะของตุ่มที่มีมือและเท้าเป็นตุ่มพองใส (maculopapular vesicles) ส่วนในช่องปาก ลักษณะผื่นเป็นตุ่มแดงที่ลิ้น ซึ่งแตกออกเป็นแผลหลุมตื้น ๆ (ulcer) อาการเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่รุนแรงซึ่งจะทุเลาและหายเป็นปกติภายใน 7-10 วัน (17)

อาการแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ สมองอักเสบ อัมพาต กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ น้ำท่วมปอด อาการเหล่านี้รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ EV71 (21)

การรักษาโรคมือ เท้า ปาก

โรคมือ เท้า ปาก เกิดจากเชื้อไวรัส ปัจจุบันยังไม่มียาด้านไวรัสที่จำเพาะ (14) จึงต้องรักษาตามอาการแสดงของผู้ป่วย เช่น การให้รับประทานยาลดไข้ รายละเอียดการรักษาแบ่งตามระดับของอาการของโรคมือ เท้า ปาก โดยแบ่งระยะของโรค เป็น 4 ระยะ (22) ดังแสดงในตารางที่ 1

การรักษาโรคมือ เท้า ปากส่วนใหญ่ตรวจพบในระยะ Herpangina ซึ่งควรให้การรักษาตามอาการ (24) ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้น มีเพียงส่วนน้อยที่ระยะของโรคพัฒนาจนเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท และมีโอกาสที่อาการของโรคพัฒนาจนเกิดภาวะโหลเวียนโลหิตล้มเหลว การวินิจฉัยโรคมือ เท้า ปากและระยะเวลาในการประเมินระยะของโรคมีผลต่อการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อน เมื่อประเมินระยะของโรคได้ถูกต้อง จะทำให้การรักษาโรคมือ เท้า ปาก เกิดความเหมาะสมตามระยะของโรค และลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

การป้องกันโรคมือ เท้า ปาก

โรคนี้ติดต่อสู่คนโดยเชื้อไวรัสเข้าสู่ทางปาก ผ่านทางเดินอาหารและออกมากับอุจจาระ เชื้ออาจผ่านทางมือของผู้ที่สัมผัสโดยตรง หรืออาจสัมผัสทางอ้อม โดยอาจพบเชื้ออยู่บนพื้นผิวของสิ่งแวดล้อมและของเล่น เชื้อนี้ตายง่ายในที่แห้งและความร้อน แต่หากมีความชื้นและมีสารคัดหลั่งปกคลุมจะทำให้เชื้ออยู่ได้นาน (12-14, 18-19)

วิธีการป้องกันโรคที่สำคัญ คือ การรักษาสุขอนามัยของสิ่งแวดล้อม โรคนี้มักระบาดในเด็กเล็ก จึงควรเน้นเรื่องการล้างมือ การทำความสะอาดของเล่นและ

สิ่งแวดล้อม (25) กรณีพบเด็กป่วยควรแยกผู้ป่วยให้อยู่บ้าน ไม่มาเล่นกับเด็กคนอื่น หรืออาจมีการปิดโรงเรียนหรือสถานเลี้ยงเด็กชั่วคราวเพื่อป้องกันการระบาดในวงกว้าง (26)

งานวิจัยในประเทศไทยศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อพฤติกรรมป้องกันการโรคมือ เท้า ปากของผู้ปกครองของเด็กหรือครูในศูนย์พัฒนาเด็กเล็กหลายแห่ง เช่น ในอำเภอวังทอง จังหวัดพิษณุโลก ซึ่งพบว่า ตัวอย่างส่วนใหญ่มีพฤติกรรมป้องกันการโรคที่ดี ปัจจัยที่พบว่าสามารถทำนาย

พฤติกรรมป้องกันการโรคนี้ได้ คือ การรับรู้ความรุนแรงของการเกิดโรคนี้ การรับรู้ประโยชน์ของการป้องกันการโรคนี้ การรับรู้ภาวะสุขภาพเด็ก และประสบการณ์การดูแลเด็กที่ป่วยเป็นโรคนี้ (27) การศึกษาในศูนย์พัฒนาเด็กเล็ก อำเภอเมืองจังหวัดขอนแก่น พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อพฤติกรรมป้องกันการโรคมือ เท้า ปากของผู้ดูแลเด็ก คือ ระดับความรู้ของผู้ดูแลเกี่ยวกับเรื่องโรค และการศึกษาระดับปริญญาตรีหรือสูงกว่าของผู้ดูแล (28) งานวิจัยที่ศึกษาในครูของโรงเรียนอนุบาล

ตารางที่ 1 การรักษาโรคมือ เท้า ปากโดยแบ่งตามระดับของอาการของโรคมือ เท้า ปาก (23)

ระยะของโรค	การรักษา
ระยะที่ 1. มือ เท้า ปากและ Herpangina ผู้ป่วยมีตุ่มพองที่มือ เท้า และมีแผลในปาก โดยไม่มีอาการทางระบบประสาท กินได้น้อยหรืออาเจียน เกิดอาการขาดน้ำ	- รักษาตามอาการ เช่น มีไข้ให้รับประทานยาลดไข้ - ถ้ามีอาการขาดน้ำ อาจต้องให้น้ำเกลือทางเส้นเลือดดำตามความจำเป็น
ระยะที่ 2. ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท -เยื่อหุ้มสมองอักเสบ -ภาวะไขสันหลังอักเสบ -สมองและไขสันหลังอักเสบ (encephalomyelitis) โดยมีอาการทางระบบประสาท เช่น มีอาการปวดหัว กระสับกระส่าย มีอาการกระตุกของกล้ามเนื้อ หรือมีระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง หรือมีอาการชาเฉียบพลันและกล้ามเนื้อมีความแข็งแรงลดลง	- จำกัดน้ำ - กรณีผู้ป่วยที่มีความดันกะโหลกสูง ให้ยาขับปัสสาวะชนิด osmotic เช่น mannitol และหากสงสัยว่ามีภาวะน้ำเกิน ควรให้ furosemide - ให้ยากันชักเพื่อควบคุมอาการชัก - อาจพิจารณาให้ Intravenous Immunoglobulin (IVIG) (แนะนำให้ในผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากไขสันหลังอักเสบ และอาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วย brainstem encephalitis)
ระยะที่ 3. ภาวะ autonomic nervous system dysregulation ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทร่วมกับ -มีความดันโลหิตสูง มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง -มีเหงื่อออกมาก -มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักร่วมกับมีผล electrocardiogram แสดง sinus tachycardia กรณีทำ echocardiogram อาจพบมีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง	- เพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ยากลุ่มขยายหลอดเลือด เช่น nitroprusside และ milrinone ติดตามความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด เพื่อเฝ้าระวังระดับความดันโลหิตที่อาจตกลงเร็ว - จำกัดน้ำ - หากผล echocardiogram พบว่าการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง หรือมีเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจลดลง อาจพิจารณาใช้ phosphodiesterase inhibitor คือ milrinone เพื่อเพิ่มความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ และลดแรงดันที่ต้านการไหลเวียนเลือดออกจากหัวใจ -กรณีมีความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ อาจพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ
ระยะที่ 4. ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว ผู้ป่วยมีอาการแสดงถึงความผิดปกติของ autonomic nervous system ร่วมกับ -มีความดันโลหิตต่ำลงหรือมีภาวะช็อค -มีภาวะน้ำตาลท่วมปอดหรือมีเลือดออกในปอด -ภาวะหัวใจล้มเหลว	- กรณีใช้ nitroprusside อยู่ ให้หยุดใช้ยา -ใช้ inotropic drug เช่น dobutamine, milrinone -พิจารณาให้ immunoglobulin ได้ กรณีไม่เคยได้มาก่อนหน้านี้ -กรณีมีความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ อาจพิจารณาใส่เครื่องช่วยหายใจ

และศูนย์พัฒนาเด็กเล็กในจังหวัดสุราษฎร์ธานี พบว่า ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อพฤติกรรมป้องกันโรคมือ เท้า ปากคือ การศึกษา ตำแหน่ง ความรู้เรื่องโรค การรับรู้เรื่องโรค ทศนคติการป้องกันโรค และการรับรู้ประโยชน์การป้องกันโรค (29) ดังนั้นการส่งเสริมให้ผู้ปกครองและผู้ดูแลเกิดความรู้เกี่ยวกับโรคมือ เท้า ปาก การรับรู้ความรุนแรงของโรคนี้ ประโยชน์ของการป้องกันโรคมือ เท้า ปาก และการสนับสนุนทรัพยากรในการป้องกันโรคให้แก่ผู้ปกครองและผู้ดูแลอย่างต่อเนื่อง จะทำให้ผู้ปกครองและผู้ดูแลสามารถป้องกันโรคมือ เท้า ปากได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วัคซีนป้องกันโรคมือ เท้า ปาก

ปัจจุบันมีการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ซึ่งได้รับอนุญาตให้จัดจำหน่ายในประเทศไทย เพื่อป้องกันโรคนี้ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ EV71 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดอาการที่รุนแรงและเสียชีวิตได้ (30) วัคซีนนี้เป็นชนิดเชื้อตาย (inactivated vaccine) ที่เพาะเลี้ยงใน human diploid cell (31) รายละเอียดวัคซีนแสดงอยู่ในตารางที่ 2

กลไกการออกฤทธิ์ของวัคซีน

EV71 เป็นไวรัสในวงศ์ Picornaviridae ซึ่งเป็น RNA virus ชนิดเดี่ยวและมีขนาดเล็ก ไวรัสนี้ไม่มีเปลือกหุ้ม

ตารางที่ 2. ข้อมูลวัคซีนเอนเทอโรไวรัสชนิด 71 เป็นชนิดเชื้อตาย (31,32)

ข้อมูล	รายละเอียด
ชื่อสารสำคัญ	เอนเทอโรไวรัสชนิด 71 เป็นชนิดเชื้อตาย
ชื่อการค้า	Entrovac [®]
ความแรง	ขนาดบรรจุ 0.5 มิลลิลิตรต่อขวด ขนาดบรรจุ 0.5 มิลลิลิตร ประกอบด้วย 100 U ของระดับแอนติเจน EV71
รูปแบบผลิตภัณฑ์	ผลิตภัณฑ์มี 2 แบบ คือ แบบขวด (vial) และแบบบรรจุเสร็จในกระบอกฉีดยา (prefilled syringe)
ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์	aluminum hydroxide, glycine
ข้อบ่งใช้	วัคซีนนี้กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต้านต่อเชื้อ EV71 เพื่อป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสชนิด EV71 วัคซีนนี้ไม่สามารถใช้เพื่อป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสชนิดอื่น
ขนาดและวิธีใช้	วัคซีนนี้ใช้สำหรับเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 5 ปีที่อาจได้รับเชื้อ EV71 วิธีการบริหารวัคซีนแนะนำให้ฉีดเข้าในกล้ามเนื้อ ฉีด 2 เข็ม เข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรก 1 เดือน ตำแหน่งที่แนะนำให้ฉีดคือกล้ามเนื้อหัวไหล่ (deltoid) บริเวณต้นแขน
การเก็บรักษา	เก็บยาในอุณหภูมิตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ไม่ควรเก็บยาไว้ในช่องแช่แข็ง ป้องกันไม่ให้สัมผัสแสง
ข้อห้ามใช้	ห้ามใช้วัคซีนในผู้ป่วยที่มีภาวะดังนี้ 1. ผู้ที่แพ้สารสำคัญและสารอื่น ที่เป็นส่วนประกอบในวัคซีน รวมถึงสารปรุงแต่งอื่นๆ formaldehyde และ kanamycin sulfate 2. ผู้ที่อยู่ระหว่างเป็นไขหรือกำลังเป็นโรคเฉียบพลัน 3. ผู้ที่เป็นโรคเรื้อรังรุนแรงหรือร่างกายกำลังมีภาวะภูมิแพ้ต่อสารอื่น ๆ อยู่
คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษ	1. วัคซีนนี้อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้อย่างรุนแรงได้ ควรเตรียมเครื่องมือและยาที่ใช้ในกรณีเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรงให้พร้อม เช่น adrenaline และอื่น ๆ ผู้ที่ได้รับวัคซีนต้องได้รับการติดตามอย่างน้อย 30 นาที หลังการฉีดวัคซีน 2. เมื่อเปิดภาชนะ วัคซีนต้องถูกนำไปใช้ทันที กรณีสังเกตเห็นความชื้นที่ผิดปกติหรือภาชนะมีความแตกร้าวห้ามใช้ 3. ไม่ควรฉีดวัคซีนพร้อมกับ immunoglobulin เนื่องจากอาจมีผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน หากจำเป็นควรเว้นระยะห่างไม่น้อยกว่า 1 เดือน

ตารางที่ 2. ข้อมูลวัคซีนเอนเทอโรไวรัสชนิด 71 เป็นชนิดเชื้อตาย (31,32) (ต่อ)

ข้อมูล	รายละเอียด
การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ	สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร: ไม่มีข้อมูลการศึกษา ผู้ป่วยที่มีการทำงานไตบกพร่อง: ไม่มีข้อมูลการศึกษา ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง: ไม่มีข้อมูลการศึกษา ผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างใช้ยากดภูมิคุ้มกันหรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง: ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม antimetabolites/alkylating agent ยา corticosteroid อาจลดการตอบสนองต่อการกระตุ้นภูมิของวัคซีน EV71 ได้

จึงสามารถทนต่อแอลกอฮอล์และอีเทอร์ รวมทั้งอยู่ในอุณหภูมิห้องได้หลายวัน ลักษณะจีโนมเป็น RNA สายเดี่ยว ขั้วบวก (33) enterovirus เข้าสู่เซลล์เจ้าบ้านโดยจับกับโมเลกุลตัวรับ (receptor) ที่ผิวเซลล์ ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีน capsid ผ่านกระบวนการ decapsidation หรือ uncoating เมื่อโปรตีน capsid สลายไปแล้ว จึงเกิดการปล่อยสารพันธุกรรมเข้ามาใน cytoplasm ของเซลล์เจ้าบ้าน สารพันธุกรรมซึ่งทำหน้าที่เหมือน mRNA จะถูกแปลรหัสเพื่อสร้างโปรตีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของไวรัส (34)

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ EV71 ผลิตจากการนำเชื้อไวรัส EV71 จีโนไทป์ C4 ไปเพาะเลี้ยงใน human diploid cell เพื่อเพิ่มจำนวนเซลล์ แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ และทำให้เชื้อไวรัสตาย หลังจากนั้นปรับแต่งวัคซีนให้เหมาะสมด้วยการเติม aluminum เพื่อเพิ่มความสามารถในการกระตุ้นภูมิของวัคซีนให้ดีขึ้น (35)

จากการศึกษา ก่อนคลินิกพบว่า การใช้วัคซีน EV71 ชนิดเชื้อตาย เหนี่ยวนำให้เกิดแอนติบอดีต่อเชื้อ EV71 เนื่องจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะที่เกิดขึ้นหลังได้รับสิ่งแปลกปลอม (acquired immunity) เมื่อได้รับซ้ำจะเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่อาศัยสารน้ำ (humoral immune response) วัคซีน EV71 ชนิดเชื้อตายไม่ก่อให้เกิดการจำลองแบบของไวรัส ส่งผลให้แอนติเจนที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันมีปริมาณน้อย และกระตุ้นภูมิได้ไม่ยาวนาน จึงทำให้ต้องมีการฉีดวัคซีนซ้ำเพื่อกระตุ้นภูมิ (36)

ประสิทธิภาพของวัคซีน

วัคซีน EV71 ชนิดเชื้อตายเป็นวัคซีนตัวเดียวที่ผ่านการรับรองให้ใช้ในประเทศไทยในขณะนี้ การวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 พบว่า วัคซีน EV71 มีประสิทธิภาพป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่มีสาเหตุจากเชื้อ EV71 ได้ร้อยละ 97.4 และจากการติดตามที่ 11 เดือน วัคซีนมีประสิทธิภาพ

ป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่รุนแรงและการเสียชีวิตจากเชื้อ EV71 ได้ร้อยละ 100 (37, 38) ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 4 ซึ่งติดตามผู้ได้รับวัคซีนที่ 14 เดือน พบว่า ประสิทธิภาพการป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่มีสาเหตุจากเชื้อ EV71 คือ ร้อยละ 89.7 และวัคซีนสามารถป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ EV71 ได้ร้อยละ 88 (39)

ความปลอดภัยของวัคซีน

การวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งติดตามความปลอดภัยหลังได้รับวัคซีนอย่างใกล้ชิดเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบบร่างกายของกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ ร้อยละ 33.75 และร้อยละ 24.92 ตามลำดับ อาการที่พบได้แก่ ไข้ ไม่อยากรับประทานอาหาร ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนแรง และอาการหงุดหงิดหลังได้รับวัคซีน อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ที่พบ เช่น อาการปวด ผื่นแดง คัน บวม เนื้อเยื่อแข็งตัวบริเวณที่ฉีด เป็นต้น อาการปวดและผื่นแดงเป็นอาการที่พบได้ทั่วไปไม่เกิน 3 วันหลังจากฉีด และสามารถหายได้เอง อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ ร้อยละ 5.87 และร้อยละ 2.25 ตามลำดับ ความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัส EV71 แสดงอยู่ในตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ EV71 มีรายละเอียดแต่ละการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 4

โรคมือ เท้า ปาก เป็นโรคที่พบได้บ่อยในแถบเอเชียแปซิฟิก โดยทั่วไปมักให้การรักษแบบผู้ป่วยนอก ในกรณีที่อาการของโรครุนแรง เช่น อาการแทรกซ้อนของระบบประสาท อาการสมองและไขสันหลังอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ หรือมีอาการทางระบบไหลเวียนโลหิต อาการเหล่านี้ต้องให้การรักษาและติดตามในโรงพยาบาล ซึ่งเป็น

ตารางที่ 3. อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัส EV71 (31, 32, 39)

อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
ไข้	พบบ่อยมาก
ปวด ผื่นแดง บวม เนื้อเยื่อแข็งตัว	พบบ่อย
ไม่ย่อยารับประทานอาหาร หงุดหงิดหลังได้รับวัคซีน	พบบ่อย
ท้องร่วง	พบบ่อย
คลื่นไส้ อาเจียน	พบบ่อย
อ่อนแรง	พบบ่อย
ภาวะภูมิไวเกิน	พบบ่อย
อาการคันเฉพาะที่	พบไม่บ่อย

หมายเหตุ: ระดับความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบ่งเป็น พบบ่อยมาก ($\geq$ ร้อยละ 10) พบบ่อย (ตั้งแต่ ร้อยละ 1 ถึงน้อยกว่าร้อยละ 10) พบไม่บ่อย (ตั้งแต่ ร้อยละ 0.1 ถึงน้อยกว่า 1) พบได้ยาก (ตั้งแต่ร้อยละ 0.01 ถึงน้อยกว่าร้อยละ 0.1) พบได้ยากมาก (<ร้อยละ 0.01)

ปัญหาและเพิ่มค่าใช้จ่ายของระบบสาธารณสุข การศึกษาด้านทุน-ประสิทธิผลของวัคซีน EV71 ในสาธารณรัฐประชาชนจีน ซึ่งเป็นประเทศที่พบการระบาดของโรคมือเท้าปากเช่นเดียวกับประเทศไทย พบว่า การส่งเสริมการฉีดวัคซีนมือเท้าปากให้เข้าระบบวัคซีนพื้นฐานจะช่วยลดค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วยและการตายที่เกิดจากการติดเชื้อ EV71 ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี วัคซีนมือเท้าปากมีประสิทธิผลและความคุ้มค่าสูง (43) แต่ขึ้นอยู่กับราคาของวัคซีน EV71 และร้อยละการเกิดอาการรุนแรงของโรคมือเท้าปาก ในประเทศไทยนั้นต้องนำข้อมูลทางด้านราคาของวัคซีนมือเท้าปากที่มีจำหน่ายในประเทศไทย และร้อยละการเกิดอาการรุนแรงของโรคมือเท้าปาก มาวิเคราะห์ และ ประเมินความคุ้มค่าในการนำวัคซีนเข้าสู่ระบบวัคซีนพื้นฐานของประเทศไทยต่อไป

สรุป

โรคมือเท้าปากมีการระบาดต่อเนื่องเป็นประจำทุกปีในกลุ่มผู้ป่วยเด็กทารกและเด็กเล็ก ซึ่งเป็นปัญหาที่กระทรวงสาธารณสุขต้องมีการเฝ้าระวัง โรคนี้ยังไม่มียารักษาที่จำเพาะ การรักษาเป็นการบรรเทาอาการที่พบ ปัจจุบันในประเทศไทยมีการใช้วัคซีน EV71 เพื่อป้องกัน

การเกิดโรคมือเท้าปาก โดยวัคซีนนี้ป้องกันการติดเชื้อ EV71 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ก่อโรครุนแรงที่ประเทศไทยให้การเฝ้าระวัง ผลงานวิจัยทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของวัคซีนในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ EV71 ร่วมกันแสดงให้เห็นว่าผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนมีความรุนแรงน้อย ดังนั้นการฉีดวัคซีน EV71 จึงเป็นทางเลือกที่แนะนำให้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมือเท้าปากได้

เอกสารอ้างอิง

1. Koh WM, Bogich T, Siegel K, Jin J, Chong EY, Tan CY, et al. The epidemiology of hand, foot and mouth disease in Asia: A systematic review and analysis. *Pediatric Infect Dis J* 2016; 35: e285-300.
2. Schwartz R. Hand-foot-and-mouth disease (HFMD) [online]. 2022 [cited Jul 6, 2023]. Available from: emedicine.medscape.com/article/218402-overview
3. Scientific Committee on Enteric Infections and Food borne Diseases. Update on situation of enterovirus infection [online]. 2015 [cited Jul 6, 2023]. Available from: www.chp.gov.hk/files/pdf/update_on_situation_of_ev_infection.pdf
4. Yang Z, Zhang Q, Cowling BJ, Lau EHY. Estimating the incubation period of hand, foot and mouth disease for children in different age groups. *Sci Rep*. 2017; 7: 16464. DOI:10.1038/s41598-017-16705-7
5. American Academy of Dermatology Association. Hand-foot-and-mouth disease: Signs and symptoms [online]. 2023 [cited Jul 8, 2023]. Available from: www.aad.org/public/diseases/a-z/hand-foot-mouth-symptoms
6. American Academy of Pediatrics. Enterovirus (nonpoliovirus). In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. *Red Book®: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; Itasca (IL); 2018. p. 331–4.
7. Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 391-8.

ตารางที่ 4. การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ EV71

การศึกษา	วัตถุประสงค์	วิธีการศึกษา	ประชากร	ผลการศึกษา
Li , et al. ปี 2014 (37)	ประเมินประสิทธิภาพ ของวัคซีน EV71 ต่อ การป้องกันโรคมือ เท้า ปากในเด็กอายุ 6 เดือน ถึงอายุ 71 เดือน ที่เกิด จากเชื้อ EV71	การทดลองแบบ สุ่มและปกปิดสอง ทาง เปรียบเทียบ ระหว่างการได้รับ EV71 กับยา หลอก	N=12,000 ราย กลุ่มที่ได้รับ EV71 6,000 ราย กลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก 6,000 ราย	• วัคซีนมีประสิทธิภาพป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่เกิดจากเชื้อ EV71 ได้ร้อยละ 97.4 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) • จากการติดตามที่ 11 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนและยาหลอก 1 ครั้ง พบว่า สามารถป้องกันโรคมือ เท้า ปากที่อาการรุนแรง และการเสียชีวิตจากเชื้อ EV71 สูงถึงร้อยละ 100 • วัคซีนนี้ไม่สามารถป้องกันโรคมือ เท้า ปากจากเชื้อ CVA16 และ enterovirus สายพันธุ์อื่นได้ • seropositive rate ต่อ EV71 ที่ระยะเวลา 56 วัน และ 180 วัน ของผู้ที่ได้รับวัคซีนสูงกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) • ระดับแอนติบอดีของผู้ที่ได้รับวัคซีนครบ 2 เข็มแล้ว ที่ 4 สัปดาห์และ 180 วัน มีค่าเฉลี่ยระดับแอนติบอดี (geometric mean titers, GMTs) ต่อไวรัส EV71 ร้อยละ 107.1 ที่ 4 สัปดาห์และร้อยละ 65.8 ที่ 180 วัน • ผู้ที่ได้รับวัคซีนมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงบริเวณตำแหน่งที่ฉีด เช่น ปวด บวมแดง และคัน มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย เช่น ไข้ คลื่นไส้ อาเจียนและถ่ายเหลว ร้อยละ 48.6 ในผู้ที่ได้รับวัคซีน และร้อยละ 42.6 ในผู้ที่ได้รับยาหลอก ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)
Liu , et al. ปี 2015 (40)	ประเมินประสิทธิภาพใน การกระตุ้นภูมิคุ้มกันจาก การได้รับวัคซีน EV71 ชนิด เชื้อตาย และประเมิน ผลระยะยาวในการสร้าง ภูมิคุ้มกันของวัคซีน EV71	การทดลองแบบ สุ่มและปกปิดสอง ทาง เปรียบเทียบ ระหว่างการได้รับ EV71 กับยา หลอก	N=1,100 ราย เด็กอายุ 6-11 เดือน 350 ราย เด็กอายุ 12-23 เดือน 350 ราย เด็กอายุ 24-35 เดือน 300 ราย และเด็กอายุ 36-	• ค่าเฉลี่ยระดับแอนติบอดี (Geometric mean titers; GMTs) ต่อจีโนไทป์ C4 ของไวรัส EV71 ที่ระยะเวลาดิตตาม 360 วันหลังจากฉีดวัคซีนในเด็กอายุ 6-11 เดือน มีค่า GMT 81 เด็กอายุ 12-23 เดือน มีค่า GMT 98.4 เด็กอายุ 24-35 เดือน มีค่า GMT 95 และเด็กอายุ 36-71 เดือน มีค่า GMT 81.8 • ที่ระยะเวลาดิตตาม 540 วัน หลังจากฉีดวัคซีน มีค่า GMT ที่เพิ่มขึ้น อายุ 6-11 เดือน มีค่า GMT 423.1 เด็กอายุ 12-23 เดือน มีค่า GMT 659.0 เด็กอายุ 24-35 เดือน มีค่า GMT 545.0 และเด็กอายุ 36-71 เดือนมีค่า GMT 321.9 • ที่ระยะติดตาม 720 วัน หลังฉีดวัคซีน มีค่า GMT อายุ 6-11 เดือน มีค่า GMT 443.4 เด็ก

ตารางที่ 4. การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ EV71 (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์	วิธีการศึกษา	ประชากร	ผลการศึกษา
			71 เดือน	อายุ 12-23 เดือน มีค่า GMT 402.4 เด็กอายุ 24-35 เดือน มีค่า GMT 545.0 และเด็กอายุ 36-71 เดือน มีค่า GMT 202.7 จากผลงานวิจัย แสดงให้เห็นว่าที่ 720 วัน หรือ 2 ปี ยังคงมี seroconversion สูงมาก
Guan, et al ปี 2020 (39)	เพื่อประเมิน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน EV 71 ในเด็กอายุ 6-71 เดือน ซึ่งเป็นการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 4	การทดลองแบบ เปิด (open – labeled) เปรียบเทียบผู้ที่ได้รับวัคซีน EV71 กับกลุ่มควบคุม (ผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีน EV71)	N = 155,995 ราย กลุ่มที่ได้รับ วัคซีน 40,724 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน 115,271 ราย	- ผู้ที่ถูกวินิจฉัยเป็นโรคมือ เท้า ปาก จากผลตรวจจุลจากรและการป้ายทางทวารหนัก 2,465 ราย เป็นผู้ที่ได้รับวัคซีน 887 ราย ผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีน 1,578 ราย มีการตรวจยืนยันเชื้อด้วยวิธี q-RT-PCR (quantitative real time polymerase chain reaction) พบติดเชื้อ EV71 ทั้งหมด 30 ราย จากกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน 29 ราย กลุ่มที่ได้รับวัคซีน 1 ราย พบว่า วัคซีน EV71 มี ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ที่เกิดจากเชื้อ EV71 ได้ร้อยละ 89.7 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.003$) - วัคซีน EV71 สามารถป้องกันการเกิดโรคมือ เท้า ปากจากเชื้อ EV71 ที่ต้องนอนโรงพยาบาล ได้ร้อยละ 88 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.01$) ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน EV71 ไม่พบการเกิดโรคมือ เท้า ปากจากเชื้อ EV71 ที่มีอาการหนัก - ผู้ที่ได้รับวัคซีน 40,724 ราย ซึ่งได้รับการติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เป็นระยะเวลา 28 วัน หลังจากฉีดวัคซีน พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 1,865 ราย เป็นเพศชาย 1,017 ราย เพศหญิง 848 ราย ระยะเวลาติดตามที่ 7 วันหลังจากฉีดพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ ร้อยละ 0.72 และพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งระบบร่างกาย ร้อยละ 2.3 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างเพศหญิงและเพศชายไม่แตกต่างกัน แต่ในระหว่างช่วงอายุที่ได้รับวัคซีนมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างกัน โดยพบว่าเมื่อติดตามที่ระยะเวลา 28 วันหลังฉีดวัคซีน ในกลุ่มที่อายุน้อย (อายุ 60 เดือนถึง 71 เดือน) มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าในกลุ่มที่อายุน้อย (6 เดือนถึง 11 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)

ตารางที่ 4. การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ EV71 (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์	วิธีการศึกษา	ประชากร	ผลการศึกษา
Zhang, et al ปี 2021 (41)	เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน EV71 ชนิด Vero cell (S-EV71 vaccine) เปรียบเทียบกับวัคซีนชนิด human diploid cell (C-EV71 vaccine) ในเด็กอายุ 36 เดือนถึง 71 เดือน	การทดลองแบบ สุ่มและปกปิดสองทาง	N = 900 ราย อายุ 36 เดือนถึง 71 เดือน 600 ราย แบ่งย่อยเป็นกลุ่มที่ได้รับ S-EV71 vaccine 300 ราย และกลุ่มที่ได้รับ C-EV71 vaccine 300 ราย อายุ 6 เดือนถึง 35 เดือน ได้รับ S-EV71 vaccine 300 ราย	- ติดตามที่ 30 วันหลังจากฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 พบว่า ในกลุ่มที่อายุ 36 เดือนถึง 71 เดือน seroconversion rate ของกลุ่มที่ได้วัคซีน S-EV71 เท่ากับร้อยละ 95.5 มากกว่ากลุ่มที่ได้วัคซีน C-EV71 ซึ่งมีค่าร้อยละ 86 และไม่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่อายุ 6 เดือนถึง 35 เดือนที่ได้วัคซีน S-EV71 มีค่า seroconversion rate ร้อยละ 98.5 - กลุ่มอายุ 36 เดือนถึง 71 เดือน ที่ได้รับวัคซีน S-EV71 มีค่า GMT 370 ไม่ต่ำกว่ากลุ่มอายุ 36 เดือนถึง 71 เดือน ที่ได้รับวัคซีน C-EV71 ซึ่งมีค่า GMT 296.2 และเมื่อเทียบในกลุ่มที่ได้วัคซีน S-EV71 GMT ในกลุ่มอายุ 36 เดือนถึง 71 เดือนสูงกว่ากลุ่มอายุ 6 เดือนถึง 35 เดือน ซึ่งมีค่า GMT 176.5 - ติดตามภายใน 7 วัน อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง มีการรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3 ในกลุ่มที่อายุ 36 เดือนถึง 71 เดือน ที่ได้รับวัคซีน S-EV71 ร้อยละ 2.3 ในกลุ่มที่ได้ C-EV71 ร้อยละ 5 และในกลุ่มที่อายุ 6 เดือนถึง 35 เดือนที่ได้รับวัคซีน S-EV71 ร้อยละ 6.4 - อาการไม่พึงประสงค์ทั้งระบบทั่วร่างกาย เช่น ไข้ พบในกลุ่มอายุ 36 เดือนถึง 71 เดือนที่ได้รับวัคซีน S-EV71 ร้อยละ 34 ที่ได้รับวัคซีน C-EV71 ร้อยละ 36.5 และในกลุ่มอายุ 6 เดือนถึง 35 เดือนที่ได้รับวัคซีน S-EV71 ร้อยละ 35.1 - อาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่เกิด ในกลุ่มอายุ 36 เดือนถึง 71 เดือนที่ได้รับวัคซีน S-EV71 ร้อยละ 47 ที่ได้รับวัคซีน C-EV71 ร้อยละ 44.8 และในกลุ่มอายุ 6 เดือนถึง 35 เดือนที่ได้รับวัคซีน S-EV71 ร้อยละ 49.8

ตารางที่ 4. การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ EV71 (ต่อ)

การศึกษา	วัตถุประสงค์	วิธีการศึกษา	ประชากร	ผลการศึกษา
Chen, et al. ปี 2022 (42)	เพื่อประเมิน ประสิทธิภาพในการ กระตุ้นภูมิคุ้มกันและ ความปลอดภัยของการ ได้วัคซีน EV71 และ วัคซีนไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิดเชื้อตาย เทียบกับการได้วัคซีน EV71 หรือวัคซีนไขหวัด ใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิด เชื้อตาย	การทดลองแบบ สุ่มในเด็กอายุ 6 เดือน ถึง 11 เดือนที่ไม่เคยมี ประวัติเป็นโรคมือ เท้า ปาก เปื่อยเทียบ ระหว่างกลุ่มที่ ได้รับวัคซีน EV71 และวัคซีน ไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิดเชื้อ ตาย กับกลุ่มที่ ได้รับวัคซีน EV71 หรือวัคซีน ไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิดเชื้อ ตาย	N = 1,045 ราย กลุ่มที่ได้รับทั้ง วัคซีน EV71 และ วัคซีน ไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิด เชื้อตาย 347 ราย กลุ่มที่ได้รับ วัคซีน EV71 343 ราย กลุ่มที่ ได้รับวัคซีน ไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิด เชื้อตาย 355 ราย	ที่ 56 วันหลังได้รับวัคซีนเข็มแรก กลุ่มที่ได้รับวัคซีน EV71 และวัคซีนไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิดเชื้อตายมี seroconversion rate ต่อเชื้อ EV71 ร้อยละ 98.56 กลุ่มที่ได้รับวัคซีน EV71 มี seroconversion rate ต่อเชื้อ EV71 ร้อยละ 98.54 ซึ่งมีความแตกต่างของ seroconversion rate เท่ากับร้อยละ 0.02 (95% Confidence Interval = -1.77 to 1.88) แสดงให้เห็นว่าความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการได้รับวัคซีน EV71 และวัคซีนไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิดเชื้อตาย ไม่ด้อยกว่าการได้รับวัคซีน EV71 อย่างเดียว เมื่อติดตามระดับ GMT ต่อ EV71 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน EV71 และวัคซีนไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิดเชื้อตาย มีค่า 419.05 ต่ำกว่า กลุ่มที่ได้รับวัคซีน EV71 ซึ่งมีค่า 503.72 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P= 0.030) ● ติดตามผลข้างเคียงที่ 28 วันหลังการได้รับวัคซีน ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน EV71 และวัคซีนไขหวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ชนิดเชื้อตาย เท่ากับร้อยละ 31.48 ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน EV71 เท่ากับร้อยละ 26.46 ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (P > 0.05)

8. Puenpa J, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. The history of Enterovirus A71 outbreaks and molecular epidemiology in the Asia-Pacific region. *J Biomed Sci.* 2019; 26: 75.
9. Bureau of Information Office of the Permanent Secretary of Ministry of Public Health. The prognosis for hand foot and mouth disease [online]. 2022 [cite May 18, 2023]. Available from: pr.moph.go.th/?url=pr/detail/2/02/183842/
10. Jubelt B, Lipton H L. Enterovirus/picornavirus infections, *Handb Clin Neurol* 2014; 123: 379-416.
11. Sinclair W. Enterovirus [online]. 2022 [cited May 18, 2023]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562330/
12. Newland JG, Romero JR. Enteroviruses. In: *International Encyclopedia of Public Health.* Elsevier; 2008. p. 347-52.
13. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Health tips for hand-foot-and-mouth disease [online]. 2023 [cited Jul 7, 2023]. Available from: en.chinacdc.cn/in_focus/202304/t20230411_265009.html
14. Hsia S-H, Lin J-J, Chan O-W, Lin T-Y. Cardiopulmonary failure in children infected with Enterovirus A71. *J Biomed Sci* 2020; 27: 53. doi: 10.1186/s12929-020-00650-1.
15. Corsino CB, Ali R, Linklater DR. Herpangina [online]. 2023 [cited Jul 7, 2023]. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939569/
16. Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Linsuwanon P, Suwannakarn K, Chieochansin T, Korkong S, et al. Prevalence and characterization of enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, herpangina and influenza like illness in Thailand, 2012. *PLoS One.* 2014; 9: e98888. doi: 10.1371/journal.pone.0098888.
17. Koh WM, Badaruddin H, La H, Chen MI-C, Cook AR. Severity and burden of hand, foot and mouth disease in Asia: a modelling study. *BMJ Glob Health* 2018; 3: e000442.
18. Coates SJ, Davis MDP, Andersen LK. Temperature and humidity affect the incidence of hand, foot, and mouth disease: a systematic review of the literature - a report from the International Society of Dermatology Climate Change Committee. *Int J Dermatol.* 2019; 58: 388-99.
19. Teng S, Zhao S-Y, Wei Y, Shao Q-M, Jiang M-Y, Cui D-W, et al. Observation on virus shedding periods of enterovirus-71 and coxsackievirus A 16 monitored by nucleic acids determination in stool samples of children with hand, foot and mouth disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2013; 51: 787-92.
20. Teng S, Wei Y, Zhao S-Y, Lin X-Y, Shao Q-M, Wang J. Intestinal detoxification time of hand-foot-and-mouth disease in children with EV71 infection and the related factors. *World J Pediatr.* 2015; 11: 380-5.
21. Gonzalez G, Carr MJ, Kobayashi M, Hanaoka N, Fujimoto T. Enterovirus-associated hand-foot and mouth disease and neurological complications in japan and the rest of the world. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 5201. doi: 10.3390/ijms20205201.
22. Chang L-Y, Lin H-Y, Gau SS-F, Lu C-Y, Hsia S-H, Huang Y-C, et al. Enterovirus A71 neurologic complications and long-term sequelae. *J Biomed Sci.* 2019; 26: 57. doi: 10.1186/s12929-019-0552-7.
23. World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) [online]. 2011 [cited Jul 7, 2023]. Available from: apps.who.int/iris/handle/10665/207490.
24. Li X-W, Ni X, Qian S-Y, Wang Q, Jiang R-M, Xu W-B, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hand, foot and mouth disease (2018 edition). *World J Pediatr* 2018; 14: 437-47.
25. Liu X, Hou W, Zhao Z, Cheng J, van Beeck EF, Peng X, et al. A hand hygiene intervention to decrease hand, foot and mouth disease and absence due to sickness among kindergarteners in China: A

- cluster-randomized controlled trial. *J Infect* 2019; 78: 19-26.
26. American Academy of Pediatrics. Hand, foot & mouth disease: Parent FAQs [online]. 2016 [cited Jul 8, 2023]. Available from: www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/infections/Pages/Hand-Foot-and-Mouth-Disease.aspx
27. Nuankerd K, Mekrungrongwong S. Factors affecting the prevention behavior of hand foot mouth disease among guardians in child development centers. *Nursing Journal of the Ministry of Public Health* 2020; 30: 107-19.
28. Homthong S, Jirapornkul C, Maneenin N. Factors related to hand foot and mouth disease prevention behavior among parents of children in day care center, Naimueang Sub-District, Mueang District, Khon Kaen. *KKU Journal for Public Health Research* 2020; 14: 57-66.
29. Maithongngam K. Factors related to prevention behaviors of hand-foot-mouth disease among teachers in kindergartens and child development centers, Surat Thani Province. *Weekly Epidemiological Surveillance Report*. 2023; 54: 69-76.
30. Saguil A, Kane SF, Lauters R, Mercado MG. Hand-foot-and-mouth disease: Rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2019; 100: 408-14.
31. Entrovac[®] (enterovirus type 71 vaccine) [product monograph]. Kunming, Yunnan, China: IMBCAMS; 2021
32. MIMS Online Thailand. Entrovac [online]. 2023 [cited Jul 8, 2023]. Available from: www.mims.com/thailand/drug/info/entrovac?type=full
33. Kinobe R, Wiyatno A, Artika IM, Safari D. Insight into the enterovirus A71: A review. *Rev Med Virol* 2022; 32: e2361. doi: 10.1002/rmv.2361.
34. Baggen J, Thibaut HJ, Strating JRPM, van Kuppel FJM. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 368-81.
35. Lin JY, Kung YA, Shih SR. Antivirals and vaccines for enterovirus A71. *J Biomed Sci* 2019; 26: 65. doi: 10.1186/s12929-019-0560-7
36. Yi E-J, Shin Y-J, Kim J-H, Kim T-G, Chang S-Y. Enterovirus 71 infection and vaccines. *Clin Exp Vaccine Res* 2017; 6: 4-14.
37. Li R, Liu L, Mo Z, Wang X, Xia J, Liang Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 2014; 370: 829-37.
38. Li M-L, Shih S-R, Tolbert BS, Brewer G. Enterovirus A71 vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9: 199. doi: 10.3390/vaccines9030199.
39. Guan X, Che Y, Wei S, Li S, Zhao Z, Tong Y, et al. Effectiveness and safety of an inactivated Enterovirus 71 vaccine in children aged 6-71 months in a phase IV study. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2421-7.
40. Liu L, Mo Z, Liang Z, Zhang Y, Li R, Ong KC, et al. Immunity and clinical efficacy of an inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a report of further observations. *BMC Med* 2015; 13: 226. doi: 10.1186/s12916-015-0448-7.
41. Zhang L, Gao F, Zeng G, Yang H, Zhu T, Yang S, et al. Immunogenicity and safety of inactivated Enterovirus 71 vaccine in children aged 36-71 months: A double-blind, randomized, controlled, non-inferiority phase III trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10: 440-7.
42. Chen Y, Xiao Y, Ye Y, Jiang F, He H, Luo L, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated enterovirus 71 vaccine coadministered with trivalent split-virion inactivated influenza vaccine: A phase 4, multicenter, randomized, controlled trial in China. *Front Immunol* 2022; 13: 1080408. doi: 10.3389/fimmu.2022.1080408.
43. Wang W, Song J, Wang J, Li Y, Deng H, Li M, et al. Cost-effectiveness of a national enterovirus 71 vaccination program in China. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005899. doi: 10.1371/journal.pntd.0005899.