

การใช้ยาป้องกันวัณโรค

ประดิษฐ์ เจริญลาภ*

Charoenlap P, Israsena S, Editor. Chemoprophylaxis of pulmonary tuberculosis. Chula Med J 1986 Sep; 30 (9) : 933-937

The recommendation that all persons under the age of 21 years with positive tuberculin reaction should have chemoprophylaxis is accepted by nearly all authorities. The use of preventive therapy in Thailand is less effective than in developed countries because of the high incidence of positive tuberculin reactors and isoniazid resistant organisms. The cost of the program is very great and contains highly variable factors. On weighing this information with the knowledge of a significant but low frequency of isoniazid toxicity, is never the less strongly recommended for preventive treatment all cases of positive tuberculin tests in children under 4 years of age and patients with untreated "inactive tuberculosis" unless isoniazid proves to be more toxic than is now established.

วัณโรคส่วนใหญ่เป็นโรคที่ติดต่อกันโดยทางเดินหายใจ การป้องกันที่ดีที่สุดคือการหลีกเลี่ยงที่จะอยู่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยที่กำลังเป็นโรควัณโรคในระยะติดต่อ แต่ในทางปฏิบัติทำได้ยาก เนื่องจากไม่ทราบว่ามีโรคนี้เป็นเมื่อใด สำหรับการป้องกันอย่างอื่น เช่น การฉีดวัคซีน บี.ซี.จี. ในเด็กเกิดใหม่ หรือบุคคลที่ไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อนเลย จะสามารถลดอัตราการเกิดโรคและภาวะแทรกซ้อนจากวัณโรคลงได้ แต่ในรายที่เคยได้รับเชื้อมาแล้ว หรืออยู่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยแต่ไม่เกิดวัณโรค การให้ยาป้องกันเพื่อไม่ให้เกิดโรคเรียกว่า “Chemoprophylaxis”

ประวัติการให้ยาป้องกัน

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1952 ไอโซไนอาซิด (INH) ได้ถูกนำมาใช้รักษาวัณโรคเป็นครั้งแรกซึ่งได้ผลดีมาก ในระหว่างปี ค.ศ. 1955-1969 ได้มีผู้ศึกษา⁽¹⁾ รวบรวมผู้ให้ยานี้ในการป้องกันวัณโรคมากมายในสัตว์และคน ทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรป โดยการศึกษาในคนเกือบ 100,000 คน พอสรุปได้ว่า

1. ไอโซไนอาซิด ช่วยลดอัตราการติดเชื้อได้บ้าง ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับเชื้อเลย
2. ในรายที่เคยได้รับเชื้อแล้ว ยานี้อาจสามารถขจัดเชื้อให้หมดไปจากร่างกายได้ โดยพบว่าเมื่อให้ยาไปแล้ว ผู้ป่วยที่เคยมีทูเบอร์คูลินให้ผลบวกจะเปลี่ยนเป็นผลลบได้ โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับเชื้อมาใหม่ภายใน 1 ปี
3. INH สามารถลดอัตราการเกิดวัณโรคได้จากการศึกษาเหล่านี้ทางสมาคม American Thoracic Society^(2,3) (ATS) เมื่อปี ค.ศ. 1965 และ 1967 ได้กำหนดข้อบ่งชี้ของการให้ยาป้องกันวัณโรคด้วยไอโซไนอาซิดและในปี ค.ศ. 1972 Garibaldi⁽⁴⁾ พบว่ามีผู้ป่วยเป็นโรคตับอักเสบจากการให้ยานี้สูงขึ้น ดังนั้นในปี ค.ศ. 1974 ATS⁽⁵⁾ ได้เปลี่ยนข้อบ่งชี้เล็กน้อยคือจะไม่ให้ในผู้ป่วยที่มีอายุเกินกว่า 35 ปี ในรายที่มีทูเบอร์คูลินให้ผลบวกอย่างเดียว

Koplan⁽⁶⁾ (1980) ได้แนะนำให้ยาไรแฟมบิซิน ร่วมกับไอโซไนอาซิด หรืออีแทมบูทอลในเขตที่มีอุบัติการณ์ต้องยาต่อไอโซไนอาซิดสูง จะได้ผลดีกว่าให้ยาไอโซไนอาซิดอย่างเดียว

Taylor⁽⁷⁾ (1981) ได้คำนวณอัตราเสี่ยงและผลประโยชน์ที่ได้รับจากการให้ยา ไม่เห็นด้วยกับการให้ยาในคนอายุระหว่าง 20-34 ปี

Krebs⁽⁸⁾ (1982) ได้ให้ยาในผู้ป่วยที่เป็น fibrotic lesion พบว่าช่วยลดอัตราการเกิดวัณโรคลงได้สองในสาม การให้ยา 12 สัปดาห์ดีกว่าไม่ให้ แต่การให้ยา 52 สัปดาห์จะดีกว่า 24 และ 12 สัปดาห์

Van Eden,⁽⁹⁾ Singh⁽¹⁰⁾ (1983) ได้ศึกษาผู้ป่วยที่อัตราเสี่ยงสูงเกี่ยวข้องกับ HLA-DR antigen ซึ่งจากการศึกษาถ้าพบว่าบุคคลใดมีอัตราเสี่ยงสูง ควรให้ยาป้องกันมากที่สุดแทนที่จะให้หมดทุกคน

การใช้ยาป้องกันวัณโรค

มีด้วยกัน 2 วิธี

1. Primary Chemoprophylaxis โดยการให้ยาป้องกันก่อนที่จะได้รับเชื้อเข้าไปทำให้ร่างกายมียาตลอดเวลาเมื่อได้รับเชื้อทำให้เชื้อไม่สามารถเจริญเติบโตได้ จึงไม่ทำให้เกิดโรคแต่เมื่อหยุดให้ยาเมื่อใดการป้องกันก็สิ้นสุดลง การให้ยาป้องกันโดยวิธีนี้เหมาะสำหรับเด็กเกิดใหม่ที่ดูดนมมารดาแต่ไม่สามารถแยกเด็กออกจากมารดาได้ เนื่องจาก การขาดแคลนนมที่มาทดแทนหรือสาเหตุอื่นก็ตาม ควรให้วัคซิ่น บี.ซี.จี. ตั้งแต่แรกเกิด และตามด้วยการให้ยา ไอโซไนอาซิด จนกระทั่งเสมหะของมารดาปราศจากเชื้อวัณโรคหรือปฏิกิริยาต่อทูเบอร์คูลินให้ผลบวกก็หยุดยาได้ สำหรับบุคคลากรทางการแพทย์ที่ทำงานดูแลหรือเกี่ยวข้องกับผู้ป่วย แต่ไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อนไม่จำเป็นต้องใช้วิธีนี้ แต่ควรทดสอบทูเบอร์คูลินทุกปี หรือถ่ายภาพรังสีทรวงอกปีละครั้ง ในรายที่มีทูเบอร์คูลินให้ผลบวกควรให้ยาไอโซไนอาซิดป้องกัน

2. Secondary Chemoprophylaxis โดยการให้ยาป้องกันในรายที่เคยได้รับเชื้อมาแล้วแต่ยัง

ไม่เกิดโรค การให้ยานี้ก็เพื่อทำให้เชื้อที่มีอยู่ในร่างกาย
ในรอยแผลที่หายแล้ว หรือในรอยแผลที่ไม่เห็นโดย
การถ่ายภาพรังสีทรวงอก เชื้อซึ่งมีจำนวนน้อย จะ
หยุดการเจริญเติบโต ลดจำนวนลงจนไม่สามารถ
ทำให้เกิดโรคได้ เหมาะสำหรับประเทศที่มีการ
ติดเชื้อในกลุ่มเด็กอายุ 14 ปี ต่ำกว่าร้อยละ 10
สำหรับประเทศที่มีอัตราการติดเชื้อค่อนข้างสูง
ควรให้วัคซิ่น บี.ซี.จี. แก่เด็กแรกเกิด และอาจให้
ซ้ำอีกครั้งตอนเข้าโรงเรียน

ยาที่ใช้

ไอโซไนอาซิด 300 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับ-
ประทานครั้งเดียว หรือ 10 มก./กก./วัน ในเด็ก
แต่ไม่เกิน 300 มก. เป็นเวลา 1 ปี

ก่อนที่จะให้ยาป้องกัน ควรคำนึงถึง

1. ข้อบ่งชี้ของผู้ที่ควรได้รับยาป้องกันวัณโรค
และอัตราเสี่ยงของผู้ที่ไม่ได้รับยาป้องกันวัณโรค
2. ประสิทธิภาพของยา
3. ฤทธิ์ข้างเคียงและพิษของยา

Table Indication and risk of tuberculosis.

Indication	Risk of tuberculosis
1. Household members other close associates of newly diagnosed patients and newly infected persons.	5% within three years. 10% over life span.
2. Converters (negative to positive in two years).	5% within three years. 10% over life span.
3. Persons with previous untreated tuberculosis or with abnormal chest roentgenogram.	1% - 2% each year. 10% within ten years.
4. Positive tuberculin skin test reactors with special risk factors.	unknown but high.
5. Anyone 35 years of age or under with positive tuberculin skin test.	up to 5% over life span.

1. ข้อบ่งชี้และอัตราเสี่ยง (Adapt from ATS⁽⁵⁾)

บ้านเราอัตราการติดเชื้อในเด็กค่อนข้างสูง จึงมุ่ง
ไปทางการให้วัคซิ่น บี.ซี.จี. มากกว่า ดังนั้นการ
ทดสอบผลของทูเบอร์คิวลิน จะไม่ช่วยในการวินิจฉัย
การทำทูเบอร์คิวลินก็ไม่เคยทำประจำทุกปี การ
จะวินิจฉัยว่าเป็นพวก recent converter ก็บอก
ไม่ได้ดังนั้นผู้ที่ควรจะให้ยาป้องกันในกลุ่มนี้มากที่สุด
คือเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 4 ขวบ ที่ไม่เคยได้รับวัคซิ่น

บี.ซี.จี. เลย ผลทดสอบทูเบอร์คิวลินให้ผลบวก
เนื่องจากเด็กในกลุ่มนี้ยังอายุน้อยเมื่อเป็นวัณโรคปอด
โอกาสจะเกิดวัณโรคนอกปอดค่อนข้างจะสูง เช่น
ในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี พบเกิดวัณโรคนอกปอด
สูงถึง 9% ในเด็กอายุ 1-4 ปี โอกาสเกิดวัณโรค
นอกปอดเกือบ 4% เมื่อเกิดแล้วโอกาสจะตายหรือ
พิการค่อนข้างสูง

สำหรับผู้ที่มีความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอก ซึ่งเข้าได้กับวัณโรคที่หายแล้ว และไม่เคยรักษา มาก่อนเลย โอกาสจะเกิดวัณโรคได้ 1 คนในจำนวน 14 คน ถ้าไม่ได้ยาในระยะเวลา 10 ปี ดังนั้นในผู้ที่อายุยังน้อยก็ยิ่งน่าจะทำให้ยาป้องกันเพราะอาจป้องกัน ได้ตลอดชีวิต สำหรับผู้ที่มีอายุมากก็ควรดูแลรักษา อย่างอื่นด้วย เนื่องจากความผิดปกติที่พบอาจเกิด มานาน โอกาสจะเกิดเป็นวัณโรคก็น้อยกว่าคนอายุ น้อย และอัตราการแพ้ยาก็สูงกว่า

ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาหรือโรคที่ทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำ ยาป้องกันได้ขณะที่ได้รับยา ถ้าหยุดยาเมื่อใดการ ป้องกันก็สิ้นสุดลง

ผู้ที่มิทูปเปอร์คลินให้ผลบวกในคนที่อายุน้อยกว่า 35 ปี นั้น ในต่างประเทศที่มีอัตราการติดเชื้อใน เด็กต่ำมากเท่านั้น จึงควรจะให้ยาป้องกัน บางแห่ง จะให้ในผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 20 ปีเท่านั้น ในประเทศ ไทยอัตราการติดเชื้อสูงมากจึงไม่เหมาะในการปฏิบัติ

2. ประสิทธิภาพของยา

ไอโซไนอาซิด เป็นยาฆ่าเชื้อวัณโรคที่มีประ- สสิทธิภาพดีราคาถูก ในรายที่เพิ่งได้รับเชื้อ หรือใน รอยแผลที่หายแล้ว มีเชื้อจำนวนน้อย เมื่อได้รับยานี้ เชื้อจะถูกทำลายให้หมดไป จะช่วยลดการเกิดวัณโรค ลงได้ถึงสองในสาม เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับการ ป้องกันอยู่ได้นานนับ 10 ปี หรืออาจตลอดชีวิต ในเด็กเมื่อได้รับยาจะช่วยป้องกันการเกิดวัณโรค นอกปอดได้มาก การให้ยา 1 ปี ได้ผลดีกว่า 6 เดือน และ 6 เดือนดีกว่า 3 เดือน แต่เนื่องจากประเทศไทย เรามีปัญหาเรื่องการดื้อยาต่อ INH ค่อนข้างมาก (สูงถึง 14%)(11) การให้ยาอาจจะได้ผลน้อยลง ถ้าให้ร่วมกับยาตัวอื่น เช่น ไรแฟมปีซิน หรือ อีแทม- บูทอล ก็ไม่เหมาะในทางปฏิบัติ ค่าใช้จ่ายสูงมาก แต่ถ้าในเด็กเล็กที่มีประวัติการติดเชื้อจากผู้ใหญ่ที่ เคยดื้อยาต่อ ไอโซไนอาซิด การให้ยานี้ร่วมกับ ไร- แฟมปีซิน น่าจะได้ผลดีกว่าการให้ยาไอโซไนอาซิด แต่เพียงอย่างเดียว

3. ฤทธิ์ข้างเคียงของยา

มีผื่นคัน ครั่นเนื้อตัว ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ปวดข้อ ดีซ่าน ฤทธิ์ข้างเคียง ที่ค่อนข้างอันตรายคือตับอักเสบ ในผู้ที่มีอายุน้อย กว่า 20 ปี โอกาสจะเกิดเกือบ 0% อายุ 21-35 ปี อัตราการเกิดประมาณ 0.3% แต่ถ้าในอายุระหว่าง 36-50 ปี พบได้มากกว่า 1.2% ส่วนคนที่อายุมาก กว่า 50 ปี พบได้ถึง 2.3%

โดยปกติเมื่อได้รับยาไอโซไนอาซิด เอ็นไซม์ SGOT อาจสูงเกินกว่าปกติได้ถึง 10-20% ของ ผู้ป่วย แต่ไม่เกิน 100 ยูนิท ถ้าไม่มีอาการตับอักเสบ ก็ไม่จำเป็นต้องหยุดยา SGOT จะลดต่ำลงเองได้

สรุป

จากข้อมูลต่าง ๆ จะเห็นว่า การให้ยา INH ป้องกันวัณโรคมีประโยชน์ ช่วยลดอัตราการเกิด วัณโรคลงได้ แต่เนื่องจากประเทศไทยมีอัตราการ ติดเชื้อค่อนข้างสูง การดื้อยาต่อ INH ค่อนข้างมาก ดังนั้นอาจจะไม่ได้ผลดีในทางปฏิบัติ แต่ก็ควรจะ ให้ในรายที่มีอัตราเสี่ยงสูงมากจริง ๆ เช่นเด็กที่อายุ ต่ำกว่า 4 ขวบ และอยู่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยที่กำลังเป็น วัณโรค บุคคลที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ หรือมีแผลเป็น จากวัณโรคเป็นต้น สำหรับข้อบ่งชี้อื่น ๆ แล้วแต่ดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา การให้ยาให้ได้ประโยชน์ ต้องอาศัยความร่วมมือของบุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วยที่ให้ความสนใจ มองเห็นประโยชน์ที่ได้รับ การให้ยานานถึง 1 ปี จะทำให้ผู้ป่วยทานยาไม่ครบ ตามกำหนดได้ แม้แต่ผู้ป่วยที่กำลังเป็นวัณโรคใน ระยะติดต่อกับเข้ารับการรักษาที่ รพ. จุฬาลงกรณ์ มีประมาณ 70% เท่านั้น ที่มารับยาครบตามกำหนด

การป้องกันที่ดีที่สุดคือการหลีกเลี่ยงการติด เชื้อ นอกจากนี้การให้การศึกษากับประชาชน ให้ ความรู้เรื่องวัณโรค การแพร่เชื้อ การทำลายเชื้อ การเกิดโรค การป้องกัน ประโยชน์ของวัคซีน บี.ซี.จี. รวมทั้งการให้ยาป้องกัน จะเป็นประโยชน์มากใน การควบคุมวัณโรค

อ้างอิง

1. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. a general review. *Adv Tuberc Res* 1970; 17 : 28-106
2. American Thoracic Society Committee on Therapy. Preventive treatment in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965 Feb; 91 (2) : 297-298
3. American Thoracic Society. Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967 Mar; 96 (3) : 558-560
4. Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, Gregg MB. Isoniazid-associated hepatitis : report of an outbreak *Am Rev Respir Dis* 1972 Sep; 106 (3) : 357-365
5. Preventive therapy of tuberculosis infection : a statement by an ad hoc committee of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1974 Sep; 110 (3) : 371-374
6. Koplan JP, Farer LS. Choice of preventive treatment for isoniazidresistant tuberculous infection : use of decision analysis and the delphi technique. *JAMA* 1980 Dec 19; 244 (24) : 2736-2740
7. Taylor WC, Aronson MD, Delbanco TL. Should young adults with a positive tuberculin test take Isoniazid? *Ann Intern Med* 1981; 94 (6) : 808-813
8. Krieb A. Follow-up of results of the IUAT trial on isoniazid Prevention therapy of fibrotic lesions (Abstract). *Bull Int Union Tuberc* 1982 Jan; 57 (1) : 81
9. van Eden W, de Vries RRP, Standford JL, Rook GAW. HLA-Dr3 associated genetic control of response to multiple skin tests with new tuberculins. *Clin Exp Immunol* 1983 May; 52 (2) : 287-293
10. Singh SPN, Mehra NK, Dingley HB, Pande JN, Vaidya MC. HLA-A, -B, -C and -DR antigen profile in pulmonary tuberculosis in north India. *Tissue Antigens* 1983 May; 21 (5) : 380-384
11. จูรี ปุณโณทก, ไพโรจน์ เพ็ญทอง, มนัส วงศ์เสงี่ยม, Primary drug resistance in newly diagnosed untreated tuberculosis in Central Chest Hospital 1979-1981. *วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก* 2528 เมษายน-มิถุนายน ; 6 (2) : 69-77