

วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่

13

อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์, ทวี โชติพิทยสุนนท์

บทนำ

โรคไข้หวัดใหญ่เป็นโรคติดเชื้อที่ระบาดได้ง่ายและกว้างขวาง เกิดจากเชื้อ influenza virus พบได้ในคนทุกอายุ แต่มักพบอัตราการติดเชื้อสูงสุดในกลุ่มเด็ก¹⁻³ ทำให้เกิดอาการตั้งแต่จมูกลงมาตลอดทางเดินหายใจส่วนล่าง ปกติโรคนี้น่าหายได้เองใน 5-7 วันและอาการมักไม่รุนแรง แต่ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง อาจเกิดอาการป่วยรุนแรงและมีโรคแทรกซ้อนได้^{4,6}

เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จะเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยอยู่เสมอ (Antigenic drift) ทำให้เกิดเชื้อใหม่ในสัตว์และในคนอยู่เป็นระยะ เป็นเหตุให้ภูมิคุ้มกันโรคในสัตว์และในคนที่มีอยู่เดิมอาจไม่สามารถป้องกันโรคได้ จึงเกิดการระบาดเป็นประจำทุกปี (Seasonal influenza) หากเชื้อใหม่มีการเปลี่ยนแปลงในพันธุกรรมอย่างมาก (Antigenic shift) จะเกิดการระบาดใหญ่ (Pandemic influenza) ซึ่งเกิดขึ้นเป็นระยะทุก 10 - 40 ปี ครั้งล่าสุดตั้งแต่ปลายเดือนเมษายน พ.ศ. 2552 เกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ A (H1N1) 2009 เริ่มจากประเทศเม็กซิโก แพร่กระจายไปทั่วโลก ทุกประเทศได้รับผลกระทบจากการระบาดนี้^{7,8} โรคไข้หวัดใหญ่เป็นโรคที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขของทุกประเทศทั่วโลก การป้องกันโรคมีความสำคัญ การฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในคนเป็นมาตรการที่สำคัญที่ใช้ในการป้องกันและควบคุมโรคที่คุ้มค่าที่สุด

โรคไข้หวัดใหญ่ (Influenza)

เชื้อก่อโรค

เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (Influenza virus) เป็น RNA ไวรัส อยู่ในตระกูล Orthomyxoviridae ประกอบด้วย matrix protein (M) เป็น internal antigen เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ มีทั้งหมด 7-8 ท่อน เชื้อ influenza virus มี 3 ชนิด คือ A, B และ C โดยที่ influenza A และ B มียีน 8 ท่อน ส่วน influenza C มียีน 7 ท่อน เปลือกนอก (surface antigen) มี haemagglutinin (HA) และ neuraminidase (NA) haemagglutinin เป็นส่วนสำคัญต่อการติดเชื้อทั้งในคนและในสัตว์ เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A เป็นชนิดที่ทำให้เกิดการระบาดอย่างกว้างขวางทั่วโลก ชนิด B ทำให้เกิดการระบาดในพื้นที่ระดับภูมิภาค ส่วนชนิด C มักเป็นการติดเชื้อที่แสดงอาการน้อยหรือไม่แสดงอาการและไม่ทำให้เกิดการระบาด

เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A สามารถแบ่งเป็น subtype โดยอาศัย surface antigen ได้แก่ haemagglutinin และ neuraminidase ปัจจุบัน haemagglutinin แบ่งเป็น 16 subtype (H1-H16) และ neuraminidase แบ่งเป็น 9 subtype (N1-N9) เมื่อรวม haemagglutinin และ neuraminidase จะได้ไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A สายพันธุ์ต่างๆมากมาย เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A ที่ทำให้เกิดโรคในคนมี haemagglutinin เป็น H1-H3 และ neuraminidase เป็น N1 และ N2 โดย subtype ที่พบว่าเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการติดเชื้อในคนที่พบตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ได้แก่ H1N1, H2N2 และ H3N2 แต่เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A ที่ทำให้เกิดโรคในนกมี surface antigen ตั้งแต่ H1 ถึง

H16 และ N1-N9 หลายปีที่ผ่านมาที่พบมีการระบาดของไข้หวัดนกในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย เป็นสายพันธุ์ H5N1 เป็นส่วนใหญ่⁹

การเรียกชื่อเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่เป็นทางการใช้ตามองค์การอนามัยโลก ได้แก่ ดูว่าเป็นเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A หรือ B เชื้อแยกได้จากที่ไหน ลำดับเชื้อที่แยกได้จากห้องปฏิบัติการ ปี ค.ศ. ที่แยกได้ และสายพันธุ์อะไร ยกตัวอย่างเช่น A/New Calidonia/20/99/[H1N1] หมายถึงเป็นเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A แยกได้ที่ New Calidonia แยกได้จากห้องปฏิบัติการเป็นลำดับที่ 20 ในปี ค.ศ. 1999 เป็นสายพันธุ์ H1N1 เป็นต้น

ระบาดวิทยา

ประเทศไทยพบโรคนี้ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน¹⁰ พบมากในฤดูฝนช่วงเดือนมิถุนายนถึงตุลาคม และฤดูหนาวช่วงเดือนมกราคมถึงมีนาคม แต่พบได้ประปรายตลอดปี ในแต่ละปีประเทศไทยมีผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่หลายล้านคน ซึ่งส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรงและมักหายได้เอง ประเมินการว่ามีผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่เข้าตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลปีละไม่ต่ำกว่า 900,000 ราย เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในด้วยโรคปอดอักเสบจากไข้หวัดใหญ่ปีละไม่น้อยกว่า 36,000 ราย และเสียชีวิตปีละกว่า 300 ราย¹¹ ในปี พ.ศ. 2552 สำนักระบาดวิทยา ได้รับรายงานผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ จำนวน 120,400 ราย อัตราป่วย 189.73 ต่อประชากรแสนคน อัตราป่วยในปี พ.ศ. 2552 เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับย้อนหลัง 3 - 5 ปี เนื่องจากมีการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ ชนิด A(H1N1) 2009 มีรายงานผู้เสียชีวิต 231 ราย อัตราตาย 0.36 ต่อประชากรแสนคน อัตราป่วยตาย ร้อยละ 0.19¹²

โดยในอดีตเคยมีการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่มาแล้วหลายครั้ง โดยเฉลี่ยประมาณ 2-3 ครั้งต่อศตวรรษ ซึ่งในศตวรรษที่ 20 มีการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ไปทั่วโลกเกิดขึ้นดังนี้

ปีที่เริ่มเกิด (พ.ศ.-ค.ศ.)	ชนิดของไวรัส	ชื่อเรียกสามัญ
พ.ศ. 2461 (1918)	H1N1	Spanish flu
พ.ศ. 2500 (1957)	H2N2	Asian flu
พ.ศ. 2511 (1968)	H3N2	Hong Kong flu
พ.ศ. 2520 (1977)	H1N1	Russian flu

ในช่วงปีพ.ศ. 2552-2553 มีการระบาดใหญ่ทั่วโลกของไข้หวัดใหญ่ เกิดจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ชนิด A H1N1 สายพันธุ์ใหม่ ซึ่งองค์การอนามัยโลกให้ชื่อว่า H1N1/09 (pandemic H1N1/09 virus) หรือทั่วไปเรียกกันว่า ไข้หวัดใหญ่ H1N1 2009 คนส่วนใหญ่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสชนิดนี้เพราะเป็นไวรัสที่กลายพันธุ์ใหม่ โดยมีทั้งส่วนที่เป็นพันธุกรรมของไวรัสในหมู ในสัตว์ปีก และในคนมาผสมกัน (reassortment) ทำให้มีการระบาดอย่างรวดเร็ว¹³ ไข้หวัดใหญ่ H1N1 2009 มีความรุนแรงมากกว่าไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล¹⁴ โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์และคนอ้วน

พยาธิกำเนิด

เชื้อไวรัสที่อยู่ในเสมหะ น้ำมูก น้ำลายของผู้ป่วยแพร่ติดต่อไปยังคนอื่น ๆ โดยการไอจามรดกันโดยตรงหรือหายใจเอาฝอยละอองเข้าไปหากอยู่ใกล้ผู้ป่วยในระยะ 1 เมตร บางรายได้รับเชื้อทางอ้อมผ่านทางมือหรือสิ่งของเครื่องใช้ที่ปนเปื้อนเชื้อ เชื้อจะเข้าสู่ร่างกายทางจมูก ตา ปาก เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่ทางเดินหายใจ จะแบ่งตัวในเซลล์เยื่อบุ columnar ของระบบทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่าง เชื้อจะทำลายและทำให้สูญเสียการทำงานของเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ ความผิดปกติจะอยู่นานเป็นเดือน จนกว่าเยื่อบุเซลล์จะสร้างใหม่ซึ่งใช้เวลา 3-4 สัปดาห์

อาการทางคลินิก

ระยะฟักตัวของโรคมักจะสั้น 1-4 วัน เฉลี่ย 2 วัน ซึ่งจะขึ้นอยู่กับปริมาณของไวรัสที่ได้รับ ผู้ติดเชื้ออาจไม่มีอาการ หรือมีอาการเหมือนไข้หวัดธรรมดา คือ มีไข้ต่ำๆ เจ็บคอ ไอเล็กน้อย อาการของไข้หวัดใหญ่ มักจะมีไข้สูง

เฉียบพลัน อาจถึง 40 องศาเซลเซียส และมีหนาวสั่น ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดเมื่อยตามตัว ตาแดง อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร มีอาการของระบบหายใจ ได้แก่ คัดจมูก น้ำมูกไหล ไอ จาม เจ็บคอ

ผู้ป่วยกว่าร้อยละ 90 มีอาการน้อย หายได้เองโดยไม่ต้องได้รับการรักษา แต่ในผู้ที่มียาทางสุขภาพบางอย่าง และผู้สูงอายุอาจเกิดอาการป่วยรุนแรงและมีโรคแทรกซ้อนได้^{6,7}

รายงานระหว่างการระบาดของไข้หวัดใหญ่เมื่อปี พ.ศ. 2461, 2500 และ 2552¹⁵⁻²⁰ พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่จะมีอัตราการตายสูง โดยเฉพาะช่วงตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 3 ผู้ป่วยมักจะมีภาวะแทรกซ้อนทางปอดอย่างรุนแรง สำหรับทารกในครรภ์อาจได้รับผลจากมารดาป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ อาจเสียชีวิตระหว่างคลอดหรือหลังคลอดใหม่ๆ หรืออาจคลอดก่อนกำหนด หรือมีความพิการแต่กำเนิดเป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อน

อัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลพบในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี มากกว่าเด็กโต และพบมากในคนสูงอายุที่อายุมากกว่า 65 ปี²¹⁻²⁵

ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนทางเดินหายใจส่วนล่าง ระบบหัวใจและหลอดเลือดและระบบประสาทส่วนกลาง แต่ส่วนใหญ่จะเกิดที่ทางเดินหายใจ ได้แก่ ปอดอักเสบอาจเกิดจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่โดยตรง หรือเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำเติม

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ได้แก่ สมออักเสบ (encephalitis) หรือ ภาวะสมองทำงานผิดปกติ (encephalopathy) มักพบในผู้ป่วยเด็ก นอกจากนี้ พบว่าอาจเกิดกลุ่มอาการ Guillain-Barré กลุ่มอาการไรย์ (Reye syndrome) ซึ่งมักพบในเด็ก จะพบบ่อยในรายที่ได้รับยาลดไข้ประเภทแอสไพริน ในระยะหลังนี้พบน้อยลงเพราะมีการเลี่ยงไม่ใช้แอสไพรินเพื่อลดไข้

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคโดยอาการทางคลินิกยังมีข้อจำกัด เนื่องจากอาการคล้ายโรคติดเชื้อทางเดินหายใจจากไวรัสชนิดอื่น²⁶⁻²⁹ การวินิจฉัยควรใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยาช่วย เช่น ช่วงเวลาที่มีการแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการหา Influenza virus แนะนำให้ส่งตรวจเฉพาะผู้ป่วย Influenza-like illness ที่มีอาการรุนแรง เช่น ปอดอักเสบ และรับไว้ในโรงพยาบาล การส่งตรวจควรเก็บตัวอย่างให้เร็วที่สุด ภายใน 3 วันหลังจากที่มีอาการ โดยการนำ nasal swab หรือ nasopharyngeal aspirate หรือ throat swab การตรวจหาไวรัสได้แก่ viral culture, rapid diagnostic (antigen) testing, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) และ immunofluorescence assays³⁰ การเก็บเลือดเพื่อส่งตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ส่วนใหญ่จะตรวจพบได้หลังเริ่มมีอาการ 10-14 วัน จึงไม่เหมาะสมสำหรับการวินิจฉัยโรคเพื่อการรักษาโรคแต่ใช้สำหรับศึกษา

ปัจจุบันมีชุดตรวจหาแอนติเจนของเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดให้ผลแบบรวดเร็ว (influenza rapid diagnostic test kit) มีวางจำหน่ายหลายบริษัทด้วยกัน ชุดน้ำยาส่วนใหญ่ใช้หลักการ immunochromatography ทราบผลภายใน 15-30 นาที สามารถตรวจแยกได้ว่าเป็น influenza A หรือ influenza B แต่ไม่สามารถจำแนกสายพันธุ์ย่อยได้ จากรายงานการประเมินชุดทดสอบในต่างประเทศ ส่วนใหญ่จะมีความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 90 แต่ความไวมีความแตกต่างกันมาก อยู่ระหว่างร้อยละ 20-70 แล้วแต่ชนิดของเชื้อไข้หวัดใหญ่ ซึ่งมีความไวน้อยกว่าการส่งตรวจโดยวิธี RT-PCR และ viral culture³¹⁻³⁵ การตรวจ rapid diagnostic test ในเด็กมีความไวมากกว่าผู้ใหญ่³⁶ เนื่องจากเด็กมีปริมาณความเข้มข้นของเชื้อไวรัสออกมาในทางเดินหายใจมากกว่า ในช่วงที่มีการระบาดของไข้หวัดใหญ่ A (H1N1) 2009 ความไวของชุดตรวจ rapid diagnostic test ต่อไข้หวัดใหญ่ A (H1N1) 2009 ในผู้ป่วยเด็กอยู่ที่ร้อยละ 62.7 มีความจำเพาะร้อยละ 99.2 ในเด็กอายุ < 2 ปี ชุดตรวจมีความไวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 76.7³⁷

การรักษา

ผู้ป่วยที่มีอาการน้อย ให้การรักษาตามอาการ เช่น ยาลดไข้พาราเซตามอล ยาละลายเสมหะ เป็นต้น การให้ยาต้านไวรัสใช้หวัดใหญ่ทันทีหลังจากที่มีอาการช่วยลดความรุนแรงและอัตราการตายในผู้ป่วย³⁸⁻⁴⁵ ยาต้านไวรัสใช้หวัดใหญ่ ได้แก่ ยาโอเซลทามิเวียร์ (oseltamivir) และซานามิเวียร์ (zanamivir) การพิจารณาเลือกใช้ตัวไหนขึ้นกับข้อมูลความไวของยาต่อเชื้อไวรัสใช้หวัดใหญ่ในแต่ละประเทศ

ข้อบ่งชี้ของการให้ยาด้านไวรัส⁴⁶

- ผู้ป่วยที่ยืนยันหรือสงสัยใช้หวัดใหญ่ที่มีอาการรุนแรง หรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
- ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงป่วยรุนแรงที่ยืนยันหรือสงสัยใช้หวัดใหญ่
- อาจพิจารณาให้ยาในผู้ป่วยที่ยืนยันหรือสงสัยใช้หวัดใหญ่ที่อาการไม่รุนแรงและไม่ใช่กลุ่มเสี่ยงป่วยรุนแรง ถ้าสามารถให้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ

ยาโอเซลทามิเวียร์สามารถพิจารณาใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีได้ถ้ามีข้อบ่งชี้ นอกจากนี้เชื้อไวรัสอาจมีการดื้อยาได้ตลอดเวลา ดังนั้นในแต่ละแห่งควรมีข้อมูลความไวของยาและการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาด้านไวรัส

วัคซีนป้องกันโรคใช้หวัดใหญ่

ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีน

วัคซีนป้องกันใช้หวัดใหญ่มีใช้กันมานานแล้ว ตั้งแต่มีการระบาดของโรคในยุคนปี ค.ศ. 1940 โดยในระยะแรกวัคซีนที่ใช้เป็นชนิด inactivated whole virus vaccine วัคซีนชนิดนี้มีประสิทธิภาพดีมาก แต่มีปัญหาเรื่องปฏิกิริยาจากวัคซีน หลังจากปี ค.ศ. 1970 ได้พัฒนาวัคซีนเป็นชนิด split vaccine และ subunit vaccine ทำให้วัคซีนมีปฏิกิริยาจากวัคซีนลดลง วัคซีนจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อ haemagglutinin ทำให้เกิด circulating antibody ป้องกันการติดเชื้อ เนื่องจากโรคนี้อาจมีระยะฟักตัวสั้น เราจึงต้องมี circulating antibody ตลอดเวลาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ จึงต้องฉีดวัคซีนทุกปี ในระยะหลังมีการพัฒนาวัคซีน

แบบให้พ่นจมูกแทนการฉีด ทำให้สะดวก ไม่ต้องเจ็บตัวจากการฉีด และมีข้อดีทำให้มีภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ แต่มีข้อจำกัดคือใช้ได้เฉพาะในคนที่แข็งแรง อายุระหว่าง 2-49 ปี ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันลดลงหรือบกพร่อง

รายละเอียดและส่วนประกอบ

วัคซีนใช้หวัดใหญ่มีส่วนประกอบของไวรัส 3 สายพันธุ์ เป็น Influenza A 2 สายพันธุ์ ได้แก่ H1N1 และ H3N2 และ Influenza B 1 สายพันธุ์ สายพันธุ์ในวัคซีนจะเปลี่ยนแปลงไปทุกปีแล้วแต่การทำนายว่าไวรัสสายพันธุ์ใดจะระบาดในปีต่อไป โดยมีคำแนะนำส่วนประกอบของสายพันธุ์ไวรัสที่จะบรรจุในวัคซีนของแต่ละปีจากองค์การอนามัยโลก ซึ่งมีศูนย์รวบรวมข้อมูลตามจุดต่างๆทั่วโลกคอยเฝ้าติดตามสายพันธุ์ของไวรัส และ antigenic drift หรือ shift ที่เกิดขึ้น โดยแนะนำแยกระหว่างซีกโลกเหนือและใต้ สายพันธุ์ที่แยกได้ในประเทศไทยส่วนใหญ่มักตรงกับที่มีบรรจุในวัคซีนที่ใช้สำหรับซีกโลกใต้

สำหรับวัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลปี ค.ศ. 2010 สำหรับซีกโลกใต้ (ใช้ช่วงเดือนเมษายน-กันยายน พ.ศ. 2553) วัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลปี 2010-11 สำหรับซีกโลกเหนือ (ใช้ช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2553-เมษายน พ.ศ. 2554) วัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลปี 2011 สำหรับซีกโลกใต้ (สำหรับใช้ช่วงเดือนเมษายน-กันยายน พ.ศ. 2554) และล่าสุดวัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลปี 2011-12 สำหรับซีกโลกเหนือ (ใช้ช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2554-เมษายน พ.ศ. 2555) องค์การอนามัยโลกกำหนดให้วัคซีนประกอบด้วยสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสใช้หวัดใหญ่เหมือนกันคือ^{47,48}

-A/California/7/2009 (H1N1)-like virus

-A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus

-B/Brisbane/60/2008-like virus

ส่วนประกอบของไวรัสใช้หวัดใหญ่ชนิด A และ B ในวัคซีนในช่วงปี ค.ศ. 2010-2012 จะเหมือนกันทั้งที่ใส่ในซีกโลกเหนือหรือใต้

วัคซีนใช้หวัดใหญ่จำแนกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1. วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็น (Live-attenuated influenza vaccine; LAIV)
2. วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตาย (Trivalent inactivated influenza vaccine; TIV)

Live-attenuated influenza vaccine (LAIV)

จากการที่มีการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่อย่างแพร่หลาย โดยการให้วัคซีนชนิด TIV ซึ่งต้องให้โดยการฉีดทุกปี ก่อให้เกิดปัญหาการยอมรับของผู้รับวัคซีนและครอบครัวรวมทั้งแพทย์ผู้ดูแล จึงมีการพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ซึ่งใช้บริหารโดยการพ่นทางจมูกเพื่อเลียนแบบการติดเชื้อโดยธรรมชาติ LAIV เป็นวัคซีนเชื้อมีชีวิตชนิด cold-adapted virus ที่มีชีวิตอยู่ได้ที่อุณหภูมิต่ำคือบริเวณโพรงจมูก ไม่ก่อโรคเมื่อเข้าสู่ร่างกาย เพราะเชื้อไวรัสจะตายเนื่องจากอุณหภูมิสูงกว่าบริเวณจมูก

วัคซีนชนิดนี้ประกอบด้วยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็น 3 สายพันธุ์เหมือนกับชนิด TIV ข้อดีคือบริหารง่าย การยอมรับดี สร้างภูมิคุ้มกันชนิดเฉพาะที่ (local IgA) ได้สูงและประสิทธิผลของวัคซีนอยู่ได้นานกว่า (มากกว่า 1 ปี) แต่มีข้อเสียที่ราคาแพงและใช้ได้ในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปถึงผู้ใหญ่อายุ 49 ปี และไม่ควรถ่ายในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันลดลงหรือบกพร่องจากสาเหตุใดๆก็ตาม ในประเทศไทยยังไม่มีจำหน่าย (ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีจำหน่ายแล้วชื่อ Flumist) อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยกำลังพัฒนา live-attenuated vaccine ชนิดพ่นจมูกที่คล้ายกัน แต่ยังคงอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยและพัฒนา

วิธีเก็บ

วัคซีน Live-attenuated influenza vaccine เก็บที่อุณหภูมิ 2-8° ซ.

ขนาดและวิธีใช้

ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 2-49 ปี ให้โดยการพ่นทางจมูก 2 ข้าง ข้างละ 0.1 มล. ห้ามนำมาฉีดโดยเด็ดขาด ถ้าหลัง

ได้วัคซีนแล้วจามออกมาทันทีไม่แนะนำให้วัคซีนซ้ำ ยังไม่มีข้อมูลการให้วัคซีนพร้อมกับการให้สเตียรอยด์พ่นทางจมูกหรือยาชนิดอื่นที่พ่นทางจมูก

ประสิทธิภาพ

การบริหาร LAIV โดยการพ่นจมูกเป็นการเลียนแบบการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่โดยธรรมชาติ วัคซีนกระตุ้นให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันในเยื่อเมือก (mucosal immunity) และในเลือด (humoral immunity) นอกจากนี้ LAIV สามารถกระตุ้น cytotoxic T cell และการสร้าง interferon γ ในผู้ใหญ่ได้ดี หลังจากรับวัคซีน 4-6 สัปดาห์จะพบภูมิคุ้มกันในเลือด และยังคงอยู่ในเลือดนาน 1-2 ปี และพบ secretory IgA นานถึง 30 เดือน

จากการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนในเด็กสุขภาพแข็งแรงอายุ 15-71 เดือน พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เดียวกันหรือสายพันธุ์ที่ใกล้เคียงกับที่บรรจุในวัคซีนในฤดูกาลแรก ได้ร้อยละ 94 และ 89 ในเด็กที่ได้วัคซีน 2 โดส และ 1 โดส ตามลำดับ^{49,50} นอกจากนี้วัคซีนยังป้องกันการเกิดหูชั้นกลางอักเสบในเด็ก^{49,51}

การศึกษาประสิทธิภาพวัคซีนนี้ในเด็กเอเชียอายุ 12-36 เดือน พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เดียวกันหรือสายพันธุ์ที่ใกล้เคียงกับที่บรรจุวัคซีนได้ร้อยละ 72.9 ป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์อื่นได้ร้อยละ 70.1⁵²

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวัคซีน LAIV และ TIV พบว่า LAIV มีประสิทธิภาพมากกว่า TIV และป้องกันสายพันธุ์ที่ไม่ตรงกับในวัคซีนได้มากกว่า ออกฤทธิ์เร็วเมื่อใช้ในช่วงระบาด และป้องกันได้นานกว่า TIV⁵³⁻⁵⁷

ปฏิกริยา

พบอาการน้ำมูก ไข้ ปวดศีรษะ อาเจียน ปวดเมื่อย⁵⁸⁻⁶⁴ ส่วนใหญ่พบตามหลังการให้วัคซีนโดสแรก พบอาการ wheezing ในเด็กอายุ < 24 เดือน หรือมีโรคประจำ

ตัวหอบหืด⁶³

เด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับวัคซีน อาจพบมีไวรัสวัคซีน ออกมาในทางเดินหายใจได้ ในปริมาณไม่มาก บางครั้งอาจ แพร่สู่คนที่ไม่ได้รับวัคซีนได้ แต่ไม่มีรายงานทำให้เกิดโรครุนแรง⁶⁵

ข้อบ่งชี้

แนะนำให้วัคซีนในผู้ที่สุขภาพแข็งแรงอายุ 2-49 ปี ที่ไม่มีข้อห้าม บุคลากรทางการแพทย์ ผู้ที่อยู่ใกล้ชิดกับกลุ่มเสี่ยงที่อาจมีอาการรุนแรงหรือผลแทรกซ้อนจากโรคไข้หวัดใหญ่

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง

1. บุคคลที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี
2. ผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น หอบหืด reactive airway disease โรคปอด โรคหัวใจ โรคไต โรคเลือดเรื้อรัง ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือกำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
3. เด็กอายุ 2-4 ปี ที่มีประวัติ wheezing หรือหอบหืด ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา
4. เด็กหรือวัยรุ่น อายุ 6 เดือน- 18 ปีที่กำลังรักษาด้วยยาแอสไพริน

5. ผู้ที่มีประวัติ Guillian-Barré syndrome (GBS) มาก่อน
6. ผู้ที่กำลังตั้งครรภ์
7. ผู้ที่มีประวัติแพ้แบบ anaphylaxis ต่อส่วนประกอบของ LAIV หรือไข่

Trivalent inactivated influenza vaccine (TIV)

เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย แบ่งได้เป็น

1. Inactivated whole virus vaccine เนื่องจากมี ปัญหาเรื่องปฏิกิริยาจากวัคซีน จึงเลิกใช้ไปนานแล้ว
2. Split vaccine ประกอบด้วย surface antigen และ internal antigen ได้แก่ Vaxigrip™, Fluzone™, Flu- arix™ และ Begrivac™
3. Subunit vaccine ซึ่งเป็น purified surface- antigen ไม่มี internal antigen ได้แก่ Agrippal S1™ และ Influvac™ นอกจากนี้ยังมีชนิดที่มี adjuvant ชนิด MF59 เป็นส่วนประกอบร่วม ได้แก่ Fluad™ ซึ่งเหมาะสำหรับผู้สูงอายุ และชนิดที่เป็น virosome ซึ่งเป็นเทคโนโลยีใหม่ ในการเป็น adjuvant ได้แก่ Inflexal V™

ตารางที่ 1 แสดงวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ตารางที่ 1 วัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อวัคซีน	บริษัท	อายุ	ชนิดของ วัคซีน	ส่วนประกอบ
Begrivac	Novartis Vaccines/ Biogenetech	6 เดือนขึ้นไป	Split	Northern or southern strains
Fluarix	GlaxoSmithKline	6 เดือนขึ้นไป	Split	Northern or southern strains
Fluzone	sanofi pasteur	6 เดือนขึ้นไป	Split	Northern strain
Vaxigrip	sanofi pasteur	6 เดือนขึ้นไป	Split	Northern or southern strains
Agrippal S1	Novartis Vaccines/ Biogenetech	6 เดือนขึ้นไป	Subunit	Northern or southern strains
Influva	Abbott	6 เดือนขึ้นไป	Subunit	Northern or southern strains
Inflexal V	Crucell/DKSH	6 เดือนขึ้นไป	Virosome, Subunit	Northern or southern strains
Fluad	Novartis Vaccines/ Biogenetech	มากกว่า 65 ปี	MF59 adjuvant Subunit	Northern or southern strains

(จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 97)

วิธีเก็บ

วัคซีน TIV เก็บที่อุณหภูมิ 2-8° ซ. ห้ามแช่แข็ง

ขนาดและวิธีใช้

Split vaccine และ subunit vaccine ใช้ได้ในเด็กตั้งแต่อายุ 6 เดือนขึ้นไปและผู้ใหญ่ ส่วน whole virus vaccine ใช้ได้กับเด็กอายุมากกว่า 12 ปีจนถึงผู้ใหญ่ ปัจจุบันวัคซีนชนิดนี้ไม่มีจำหน่ายและเลิกผลิตแล้ว ขนาดและจำนวนโดสที่ฉีดแสดงในตารางที่ 2 การฉีดครั้งแรกหากเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี ต้องฉีด 2 โดส ห่างกัน 1 เดือน อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 9 ปี ฉีดเพียงโดสเดียว หลังจากนั้นฉีดซ้ำทุกปี ละ 1 โดส การฉีดให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) หรือใต้ผิวหนังลึกๆ (deep subcutaneous) เปรียบเทียบวัคซีน LAIV และ วัคซีน TIV ดังตารางที่ 3

ประสิทธิภาพ

โดยภาพรวมวัคซีนสามารถป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เดียวกันหรือสายพันธุ์ที่ใกล้เคียงกับที่บรรจุในวัคซีนได้ประมาณร้อยละ 70-90^{66,67} ประสิทธิภาพจะลดลงต่อไวรัสสายพันธุ์ที่มี antigenic drift จนมีความแตกต่างออกไปมาก และไม่สามารถป้องกันสายพันธุ์ที่เกิด antigenic shift⁶⁸ ผู้ได้รับวัคซีนแล้วยังอาจเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ได้ แต่อาการจะน้อยลงหรือเป็นเพียงการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ภูมิคุ้มกันอยู่ได้นาน 1 ปีเท่านั้น ประสิทธิภาพในปีที่ 3 ของวัคซีนลดลงเหลือร้อยละ 67⁶⁹ การศึกษาวัคซีนชนิด TIV ในเด็กนักเรียน พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในปีแรกต่อ H3N2 และ H1N1 ร้อยละ 92 และ 100 ตามลำดับ และมีประสิทธิภาพในปีที่ 2 ต่อ H1N1 (ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดโรคในช่วงนั้น) ร้อยละ 68 โดยไม่ได้ให้วัคซีนซ้ำในปีที่ 2⁷⁰ นอกจากนี้วัคซีนยังป้องกันการ

เกิดหูชั้นกลางอักเสบในเด็กได้^{71,72} ประสิทธิภาพในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน ยังไม่มีการศึกษา

ในปี พ.ศ. 2552-2553 มีการระบาดใหญ่ทั่วโลกของไข้หวัดใหญ่ H1N1 2009 ได้มีการผลิตวัคซีน monovalent H1N1 (2009) จากการศึกษาพบว่าถ้าให้วัคซีนชนิดนี้ 1 โดสในเด็กอายุ 6-35 เดือนจะมีภูมิคุ้มกันในระดับป้องกันโรคได้ร้อยละ 20 ถ้าให้ 2 โดสในเด็กทั้งเด็กเล็กและเด็กโต จะมีภูมิคุ้มกันร้อยละ 80-95⁷³⁻⁷⁵

ในเด็กอายุ 6 เดือน - 8 ปีที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนควรได้วัคซีนในปีแรก 2 โดสเพื่อให้ออกฤทธิ์คุ้มกันได้ดี ส่วนใหญ่สายพันธุ์วัคซีนในแต่ละปีมีความแตกต่างกัน การให้วัคซีนเพียงโดสเดียวในปีแรกและไปได้วัคซีนสายพันธุ์ที่แตกต่างในปีต่อไปมักทำให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่ดีเท่ากับเด็กที่ได้ 2 โดสในปีแรก⁷⁶⁻⁷⁸

ถ้าในฤดูกาลถัดไปไม่มีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของไวรัสในวัคซีน การให้วัคซีนในฤดูกาลแรกหนึ่งโดสและโดสที่สองในฤดูกาลถัดมาที่สายพันธุ์เดิม ได้ผลไม่แตกต่างจากการให้วัคซีน 2 โดสในฤดูกาลเดียวกัน⁷⁹ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่าเด็กที่ได้รับวัคซีนเพียงโดสเดียวในฤดูกาลก่อน และได้วัคซีนอีกหนึ่งโดสที่เป็นสายพันธุ์เดิมในฤดูกาลถัดมา วัคซีนมีประสิทธิภาพร้อยละ 62 แต่ถ้าได้วัคซีน 2 โดสในช่วงฤดูกาลปัจจุบัน ตามข้อเสนอแนะห่างกัน 4 สัปดาห์ จะมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 82⁸⁰

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในเด็กที่เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อไข้หวัดใหญ่จะต่ำกว่าในเด็กปกติ^{81,82} อย่างไรก็ตามเด็กที่เป็นหอบหืดมีการตอบสนองต่อวัคซีนไม่ต่างจากเด็กกลุ่มอื่นแม้จะได้รับวัคซีนในช่วงที่ได้รับยาสเตียรอยด์ด้วย⁸³

ประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ศึกษาในประเทศไทย ศึกษาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ในกรุงเทพมหานคร⁸⁴ พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการลด

ตารางที่ 2 แนะนำการใช้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่		
อายุ	ขนาดที่ใช้ (มล.)	จำนวนครั้งที่ฉีด
6-35 เดือน	0.25	1-2
3-8 ปี	0.5	1-2
>9 ปี	0.5	1

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบวัคซีนไข้หวัดใหญ่ LAIV และ TIV

	TIV	LAIV
การบริหาร	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	พ่นเข้าจมูก
ชนิดวัคซีน	เชื้อตาย	เชื้อมีชีวิต
จำนวนสายพันธุ์ในวัคซีน	3 (2 influenza A, 1 influenza B)	3 (2 influenza A, 1 influenza B)
ความถี่ของการให้	ทุกปี*	ทุกปี*
ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น	ในเลือด	ในเลือดและเยื่อเมือกจมูก
ระยะเวลาในการป้องกันโรค	4-6 เดือน	12-24 เดือน
การป้องกันข้ามสายพันธุ์กรณี antigenic drift	ไม่มี	มี สำหรับ 3 สายพันธุ์ของ influenza A
ข้อบ่งชี้	อายุมากกว่า 6 เดือน ภูมิคุ้มกันปกติ หรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง	คนที่ไม่มีโรคประจำตัว อายุ 2-49 ปี
อายุที่แนะนำ	อายุ > 6 เดือน	อายุ 2-49 ปี
ใช้ในคนกลุ่มเสี่ยงเป็นโรคไข้หวัดใหญ่รุนแรง	ได้	ไม่ได้
ใช้ในเด็กที่เป็นหอบหืด หรือเด็กอายุ 2-4 ปี ที่เคยมี wheezing ในช่วง 1 ปี	ได้	ไม่ได้
ใช้ในผู้ที่มีสมาชิกในครอบครัวมีภูมิคุ้มกันต่ำ ที่ต้องแยกเพื่อป้องกันการติดเชื้อ	ได้	ไม่ได้
ใช้ในผู้ที่มีสมาชิกในครอบครัวมีภูมิคุ้มกันต่ำ แต่ไม่จำเป็นต้องแยกผู้ป่วย	ได้	ได้
ใช้ในผู้ที่มีสมาชิกในครอบครัวเป็นกลุ่มเสี่ยง เกิดโรครุนแรงหรือเป็นหญิงตั้งครรภ์ แต่ไม่ได้มีภูมิคุ้มกันต่ำอย่างรุนแรง	ได้	ได้
ให้พร้อมกับวัคซีนอื่น	ได้	ได้
ถ้าไม่สามารถให้พร้อมกับวัคซีนอื่น สามารถให้ห่างจากวัคซีนเชื้อมีชีวิต < 4 สัปดาห์	ได้	ต้องห่างอย่างน้อย 4 สัปดาห์
ถ้าไม่สามารถให้พร้อมกับวัคซีนอื่น สามารถให้ห่างจากวัคซีนเชื้อไม่มีชีวิต < 4 สัปดาห์	ได้	ได้

* ถ้าอายุน้อยกว่า 9 ปี การฉีดในครั้งแรกต้องฉีดสองเข็มห่างกัน 1 เดือน และเป็นวัคซีนสายพันธุ์เดียวกัน ในปีต่อไปฉีดเข็มเดียวปีละครั้ง แต่ในกรณีในปีแรกได้ฉีดไปเพียงครั้งเดียว ปีถัดมาให้ฉีดสองครั้ง จากนั้นจึงสามารถฉีดปีละครั้งได้ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 98)

การเกิด influenza-like illness (ILI) คิดเป็นร้อยละ 48 โดย adjusted risk ratio คิดเป็น 1.9 (95% CI: 1.25-2.95) แต่ยังไม่มียางานเรื่องประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในเด็กไทย

การให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ จะกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันในระดับที่ป้องกันโรคได้ และภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นจะผ่านมายังลูก และอาจช่วยป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ในทารกได้⁸⁵⁻⁸⁹

แต่บางรายงานพบว่าการให้วัคซีนในหญิงตั้งครรภ์ ไม่ช่วยป้องกันโรคในทารกแรกเกิด^{90,91}

ปฏิบัติการ

พบเล็กน้อยมักเป็นอาการเฉพาะที่บริเวณตำแหน่งฉีด อาจมีไข้และปวดเมื่อยได้นาน 1-2 วัน^{92,93} split vaccine หรือ subunit vaccine จะมีปฏิกิริยาข้างเคียงน้อยกว่า whole virus vaccine และ subunit vaccine มีอัตรา

การเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงน้อยที่สุด ส่วนการเกิด GBS พบน้อย โดยพบประมาณ 1 ต่อล้านโดสของการฉีดวัคซีน^{94,95} และมักเป็นผู้ใหญ่ที่มีประวัติเป็น GBS มาก่อน⁹⁶ ในเด็กพบน้อย

ข้อบ่งชี้

แนะนำให้ฉีดวัคซีนในผู้ที่มีอายุเกิน 6 เดือนขึ้นไป และอยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่อาจมีอาการรุนแรงหรือผลแทรกซ้อนจากโรคไขหวัดใหญ่ รวมถึงผู้ดูแลบุคคลดังกล่าวด้วย โดยมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้^{97,98}

1. โรคปอดเรื้อรัง และโรคหอบหืด
2. โรคหัวใจที่มีภาวะ hemodynamic ผิดปกติ
3. มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง กินยากดภูมิคุ้มกัน รวมทั้งการติดเชื้อเอชไอวี
4. ภาวะ hemoglobinopathy
5. ต้องกินยา แอสไพริน เป็นเวลานาน เช่น ผู้ป่วย คาวาซากิ เพราะมีความเสี่ยงต่อ Reye syndrome ถ้ามีการติดเชื้อไขหวัดใหญ่เกิดขึ้น
6. โรคไตเรื้อรัง
7. โรคเบาหวาน และ chronic metabolic disease
8. โรคอ้วน (BMI >35)
9. หญิงมีครรภ์ที่ตั้งครรภ์อยู่ในช่วงไตรมาสที่ 2-3 ในช่วงที่จะมีการระบาด
10. บุคลากรทางการแพทย์ที่ทำงานในโรงพยาบาล และเจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการ
11. ผู้ที่อยู่ในบ้านเดียวกับผู้ที่มีความเสี่ยงในข้อ 1-8

นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาให้วัคซีนในเด็กที่อยู่ในโรงเรียน หรือสถาบันศึกษา หรือที่อยู่รวมกันมากๆ เพราะจะแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้มาก รวมทั้งยังอาจให้วัคซีนนี้ในคนทั่วไปและเด็กทุกคน โดยเฉพาะเด็กเล็กที่ต้องการลดความเสี่ยงในการเกิดไขหวัดใหญ่ ในต่างประเทศแนะนำให้ฉีดในเด็กทั่วไปทุกคนอายุ 6 เดือน-18 ปี และผู้ดูแลเด็กที่อายุ < 5 ปี ทุกคนด้วย เนื่องจากเด็กแพร่เชื้อให้ผู้อื่นได้ง่าย และเด็กเล็กยังมีอัตราการป่วยต้องนอนโรงพยาบาลสูงกว่า

ผู้ใหญ่ และยังแนะนำให้ผู้สูงอายุที่อายุ > 50 ปีทุกคนด้วย

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

1. เนื่องจากวัคซีนเป็นการเพาะเชื้อไวรัสในไข่ไก่ ฟัก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีประวัติแพ้ไข่
2. อยากรุนแรง (anaphylaxis)
3. ผู้ที่เจ็บป่วยเฉียบพลัน
4. ควรเลี่ยงการฉีดวัคซีนในผู้ที่ เป็น GBS ภายใน 6 สัปดาห์ ยกเว้นเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด
5. โรครุนแรงจากไขหวัดใหญ่
6. ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ควรฉีดหลังหยุดเคมีบำบัดแล้ว 3 สัปดาห์ และมีจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 1,000 ต่อลบ.มม. ผู้ป่วยจึงจะตอบสนองดีต่อวัคซีน⁹⁹

ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข

ไขหวัดใหญ่เป็นโรคที่อาจมีการระบาดเป็นวงกว้าง เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข การเกิดการระบาดใหญ่แต่ละครั้งอาจมีผู้ป่วยและเสียชีวิตจำนวนมาก การให้วัคซีนไขหวัดใหญ่จัดเป็นมาตรการป้องกันโรคที่มีความสำคัญที่สุดและมีความคุ้มค่าในการป้องกันโรค องค์การอนามัยโรคแนะนำให้วัคซีนในคนที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรครุนแรง การแนะนำวัคซีนในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน วัคซีนยังมีราคาแพง และต้องให้ทุกปี

วัคซีนที่ใช้ อาจไม่ตรงกับสายพันธุ์ที่ระบาดในประเทศไทย เพราะการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์เริ่มทางแถบเอเชียก่อนที่วัคซีนสายพันธุ์นั้นๆ จะถูกผลิตออกมา แต่ยังสามารถป้องกันได้พอสมควร ทั้งนี้การใช้วัคซีน สามารถให้ได้กับประชากรทั่วไปและแนะนำให้ฉีดให้กับกลุ่มเสี่ยงที่จะมีอาการรุนแรงหากติดเชื้อและผู้ที่จะแพร่เชื้อ

ปัจจุบันมีไม่กี่ประเทศที่สามารถผลิตวัคซีนได้ วัคซีนยังมีไม่เพียงพอกับประชากรทั่วโลกถ้าเกิดการระบาดใหญ่ ดังนั้นควรมีการเตรียมการในเรื่องของการผลิตวัคซีนเพื่อใช้ถ้าเกิดการระบาดใหญ่ของไขหวัดใหญ่

ในผู้ที่สุขภาพแข็งแรงอายุ 2-49 ปี สามารถให้วัคซีน LAIV หรือ TIV ก็ได้ วัคซีน LAIV อาจมีข้อดีในแง่ที่ทำให้ภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ด้วย และไม่ต้องเจ็บตัวฉีดวัคซีน แต่มีราคาแพงกว่า และไม่สามารถใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี และผู้ใหญ่อายุมากกว่า 49 ปี รวมทั้งกลุ่มเสี่ยงในการเกิดโรครุนแรง

วัคซีนในอนาคต

ถึงแม้ปัจจุบันจะมีวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย แต่ยังคงต้องศึกษาวิจัยวัคซีนที่สามารถกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันในคนที่เสี่ยงในการเกิดโรครุนแรงได้ดีขึ้น วัคซีนต่างผลิตมาจากไข่ไก่ฟัก ปัจจุบันได้มีการพัฒนาวัคซีนเตรียมจากเซลล์เพาะเลี้ยงเพื่อลดข้อจำกัดในปริมาณการผลิตเพราะเซลล์เพาะเลี้ยงสามารถผลิตวัคซีนได้ในปริมาณมาก นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาวัคซีนป้องกันไข้หวัดนก¹⁰⁰ เพื่อนำมาใช้ถ้าเกิดการระบาดในคน

เอกสารอ้างอิง

1. Monto AS, Kioumeh F. The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J Epidemiol.* 1975;102:553-63.
2. Glezen PF, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med.* 1978;298:587-92.
3. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA.* 2000;283:499-505.
4. Katz MA, Tharmaphornpilas P, Chantra S, Dowell SF, Uyeki T, Lindstrom S, et al. Who gets hos-

pitalized for influenza pneumonia in Thailand? Implications for vaccine policy. *Vaccine.* 2007;25:3827-33.

5. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health.* 1986;76:761-5.

6. Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics [Review]. *Epidemiol Rev.* 1982;4:25-44.

7. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360:2605-15.

8. World Health Organization. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:249-57.

9. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์. โรคไข้หวัดนก. *ธรรมศาสตร์เวชสาร.* 2547; 4:48-52.

10. Clague B, Chamany S, Burapat C, Wannachaiwong Y, Simmerman JM, Dowell SF, et al. A household survey to assess the burden of influenza in rural Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006;37:488-93.

11. Simmerman JM, Chittaganpitch M, Levy J, Chantra S, Maloney S, Uyeki T, et al. Incidence, seasonality and mortality associated with influenza pneumonia in Thailand: 2005-2008. *PLoS One.* 2009;11:4.

12. สำนักกระบาดวิทยา. โรคไข้หวัดใหญ่. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2552. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2553. น. 79-81.

13. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.*

2009;325:197-201.

14. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med.* 2010;362:45-55.

15. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2009;362:27-35.

16. Harris J. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA.* 1919;72:978-80.

17. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1959;78:1172-5.

18. Widelock D, Csizmas L, Klein S. Influenza, pregnancy, and fetal outcome. *Public Health Rep.* 1963;78:1-11.

19. Louriya DB, Blumefeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest.* 1959;38:213-65.

20. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374:451-8.

21. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000;342:232-9.

22. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza on children: a retrospective study. *Am J Public Health.* 1982;72:1008-16.

23. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J,

Mills M, Daly J, Samore M, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics.* 2006;118:2409-17.

24. Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics.* 2007;119:740-8.

25. Suntarattiwong P, Sian-nork C, Thongtipa P, Thawatsupha P, Kitphati R, Chotpitayasunondh T. Influenza-associated hospitalization in urban Thai children. *Influenza Other Respi Viruses.* 2007;1:177-82.

26. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis.* 2006;43:564-8.

27. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1166-9.

28. v d Hoeven AM, Scholing M, Wever PC, Fijnheer R, Hermans M, Schneeberger PM. Lack of discriminating signs and symptoms in clinical diagnosis of influenza of patients admitted to the hospital. *Infection.* 2007;35:65-8.

29. Babcock HM, Merz LRF, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:266-70.

30. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:164-77.

31. Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15:77-84.

32. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM,

Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics*. 2007;119:6–11.

33. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, Stebins S, Rinaldo CR, Ferng YH, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis* 2009;48:89–92.

34. Steining C, Redlberger M, Graninger W, Kundi M, Popow-Krupp T. Near-patient assays for diagnosis of influenza virus infection in adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:267–73.

35. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol*. 2007;39:132–5.

36. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3487–93.

37. Suntarattiwong P, Jarman RG, Levy J, Baggett HC, Gibbons RV, Chotpitayasunondh T, et al. Clinical performance of a rapid influenza test and comparison of nasal versus throat swabs to detect 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in Thai children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:366–7.

38. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*. 1999;341:1336–43.

39. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *GG167 Influenza*

Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:874–80.

40. Monto AS, Fleming DM, Henry D, de Groot R, Makela M, Klein T, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis*. 1999;180:254–61.

41. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schattman E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:748–54.

42. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group*. *Lancet*. 2000;355:1845–50.

43. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group*. *JAMA*. 2000;283:1016–24.

44. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:127–33.

45. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1568–75.

46. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recom-

mendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Surveill Summ.* 2011; 60:1-24.

47. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์ Changing Vaccine Information. ใน พิธีกรู เกิดพาณิชย์, วีระชัย วัฒนวีระเดช, ทวี โชติพิทยสุนนท์ บรรณธิการ. ตำราวิชาการ Update on Pediatric Infectious Diseases 2011. กรุงเทพมหานคร: บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2554. น.115-28.

48. World health organization [Internet]. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season; 2011. [cited 2011 Mar 11]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_02_recommendation.pdf

49. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338:1405-12.

50. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr.* 2000;136:168-75.

51. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19: S66-71.

52. Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:619-28.

53. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med.* 2007;356:685-96.

54. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:860-9.

55. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler GB, Fewlass C, Harvey D, et al. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics.* 2007; 120:e553-64.

56. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:870-9.

57. Ambrose, CS, Wu, X, Belshe, RB. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29:806-11.

58. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, et al. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:740-6.

59. Nolan T, Lee MS, Cordova JM, Cho I, Walker RE, August MJ, et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated influenza vaccine blended

and filled at two manufacturing facilities. *Vaccine*. 2003;21:1224–31.

60. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006;118:2298–312.

61. Redding G, Walker RE, Hessel C, Virant FS, Ayars GH, Bensch G, et al. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:44–8.

62. Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2002;110:662–72.

63. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:138–44.

64. King JC, Jr., Lagos R, Bernstein DI, Piedra PA, Kotloff K, Bryant M, et al. Safety and immunogenicity of low and high doses of trivalent live cold-adapted influenza vaccine administered intranasally as drops or spray to healthy children. *J Infect Dis*. 1998;177:1394–7.

65. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:590–5.

66. Beyer WEP, Palache AM, Osterhaus ADME, Comparison of serology and reactogenicity

between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccine; a review and meta-analysis of the literature. *Clin Drug Invest*. 1998;15:1–12.

67. Palache AM. Influenza vaccine: a reappraisal of their use. *Drugs*. 1997;54:841–56.

68. Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol*. 1983;37:529–49

69. Foy HM, Cooney MK, McMahan R. A Hong Kong influenza immunity three years after immunization. *JAMA*. 1973;226:758–61.

70. Couch RB, Keitel WA, Cate TR. Prevention of influenza virus infections by current inactivated influenza vaccines. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, eds. *Options for the control of influenza III*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1996.

71. Clements DA, Langdon L, Bland C, and the greater Boston Otitis Media Group. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6-to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1113–7.

72. Heikkinen T, Ruuskanen O., Waris M, Ziegler T., Arola M., Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *AJDC*. 1991;145:445–8.

73. Arguedas A, Soley C, Lindert K. Responses to 2009 H1N1 vaccine in children 3 to 17 years of age. *N Engl J Med*. 2010;362:370–2.

74. Nolan T, McVernon J, Skeljo M, Richmond P, Wadia U, Lambert S, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303:37–46.

75. Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoché MK, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in

USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet*. 2009;375:41-8.

76. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8 year-old children. *J Infect Dis*. 2006;194:1032-9

77. Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y, Fairchok MP, Gagliano ME, Monto AS, et al. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month-old children: are identical antigens necessary for priming? *Pediatrics*. 2006;118:e570-8.

78. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A, Monto AS, Zhu Y, Neuzil KM. Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. *Pediatrics*. 2006;118:e579-85.

79. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6-to 23-month-old children. *Pediatrics*. 2005;115:1039-47.

80. Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6 to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr*. 2006; 149: 755-62.

81. Bell TD, Chai H, Berlow B, Daniels G. Immunization with killed influenza virus in children with chronic asthma. *Chest*. 1978;73:140-5.

82. Groothuis JR, Lehr MV, Levin MJ. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. *Vaccine*. 1994;12:139-41.

83. Park CL, Frank AL, Sullivan M, Jindal P, Baxter BD. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. *Pediatrics*. 1996;98:196-200.

84. Plasai V, Lertmaharit S, Viputsiri OA, Pongpanich S, Panichpathompong U, Tarnmanee-wongse V, et al. Influenza vaccination among the elderly in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37 (Suppl 3):140-4.

85. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis*. 1979;140:141-6.

86. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis*. 1980;142:844-9.

87. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:398-403.

88. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, Arifeen SE, Raqib R, Altaye M, et al. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2010;362:1644-6.

89. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359:1555-64.

90. Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol*. 2004;21:333-9.

91. France EK, Smith-Ray R, McClure D, Hambidge S, Xu S, Yamasaki K, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among

infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:1277-83.

92. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJ, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 1993;307:988-90.

93. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 1996;156:1546--50.

94. Flewett TH, Houlst JG. Influenzal encephalopathy and postinfluenzal encephalitis. *Lancet.* 1958;2:11-5.

95. Horner FA. Neurologic disorders after Asian influenza. *N Engl J Med.* 1958;258:983-5.

96. Barohn RJ, Saperstein DS. Guillain-Barre' syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [Review]. *Semin Neurol.* 1998;18:49-61.

97. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์, วรมันต์ ไวดาบ, ชนเมธ เตชะแสนศิริ, วันทปรียา พงษ์สามารถ, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, วีระชัย วัฒนวีรเดช. คู่มือวัคซีน 2010-2011. กรุงเทพฯ บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด 2553.

98. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 Morbidity and Mortality Weekly Report *MMWR* 2010;59:1-62.

99. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.p.400-11.

100. Chotpitayasunondh T, Thisyakorn U, Pancharoen C, Pepin S, Nougarede N. Safety, humoral and cell mediated immune responses to two formulations of an inactivated, split-virion influenza A/H5N1 vaccine in children. *PLoS One.* 2008;3:e4028.

101. Sambhara S, Poland GA. H5N1 Avian influenza: preventive and therapeutic strategies against a pandemic. *Annu Rev Med.* 2010;61:187-98.

102. Dong J, Matsuoka Y, Maines TR, Swayne DE, O'Neill E, Davis CT, et al. Development of a new candidate H5N1 avian influenza virus for pre-pandemic vaccine production. *Influenza Other Respi Viruses.* 2009;3:287-95.