

การป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและการดูแลรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า
(Rabies Prevention and Post-Exposure Rabies Treatment)

สุดา สิบบุญเรือง/ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร

โรคพิษสุนัขบ้า (rabies) เป็นโรคติดเชื้อของระบบประสาทจากสัตว์สู่คน (zoonosis) ที่สำคัญ เกิดจากเชื้อ rabies virus และ rabies-related virus ซึ่งเป็น RNA virus ใน family Rhabdoviridae, genus Lyssavirus (คำว่า Lyssa มาจากภาษากรีก แปลว่า บ้า) ปัจจุบันพบมีอย่างน้อย 7 ชนิด¹ ดังแสดงในตารางที่ 1 ตารางที่ 1. แสดงการแบ่งประเภทของเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า (classification of Lyssaviruses)

จีโนทัยป์ (genotype)	ชื่อไวรัส (species)	ถิ่นกำเนิด (origin)	สัตว์นำโรค (potential vectors)
1	Classical rabies virus (RABV)	ทั่วโลก	สัตว์กินเนื้อ (Carnivores) ค้างคาว
2	Lagos bat virus (LBV)	แอฟริกา	ค้างคาวกินผลไม้
3	Mokola virus (MOKV)	แอฟริกา	ไม่ทราบ
4	Duvenhage virus (DUVV)	แอฟริกาใต้	ค้างคาวกินแมลง
5	European bat lyssavirus type1 (EBLV-1)	ยุโรป	ค้างคาวกินแมลง
6	European bat lyssavirus type2 (EBLV-2)	ยุโรปตะวันตก	ค้างคาวกินแมลง
7	Australian bat lyssavirus (ABLV)	ออสเตรเลีย	ค้างคาวกินแมลง และ ค้างคาวกินผลไม้
จีโนทัยป์ ที่ถูกลค้นพบใหม่	Aravan	เอเชียกลาง	ค้างคาวกินแมลง
	Khujand	เอเชียกลาง	ค้างคาวกินแมลง
	Irkut	ไซบีเรียตะวันออก	ค้างคาวกินแมลง
	West Caucasian bat virus (WCBV)	บริเวณคอเคเซียน	ค้างคาวกินแมลง

เชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าจีโนทัยป์ 1 (classical rabies virus) พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมได้เกือบทุกพื้นที่ทั่วโลก ทั้งสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า ทั้งสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า ได้แก่ Canidae (เช่น สุนัข สุนัขจิ้งจอก หมาป่า และ coyotes), Procyonidae (เช่น แรคคูน), Viverridae (เช่น พังพอน), Mustelidae (เช่น สกั้ง วิเชียล และ

martens) และ Chiroptera (เช่น ค้างคาว) โรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์แพร่โรคระหว่างกันได้โดยการกัด (bites) การปนเปื้อนของเยื่อบุปกติ และผิวหนังที่มีบาดแผลด้วยน้ำลายที่มีเชื้อไวรัส (virus-laden saliva) การกินเหยื่อที่มีการติดเชื้อ การหายใจ (aerosol) และการแพร่เชื้อผ่านรก (transplacental route)² แม้ว่าสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าได้ง่าย แต่สัตว์แต่ละชนิดมีความสามารถในการเกิดโรคได้ไม่เท่ากัน (susceptible species) โดยพบว่า สุนัขจิ้งจอก หมาป่า หมาใน และ coyotes เป็นสัตว์ที่สามารถติดเชื้อและเกิดโรคได้มากที่สุด³ ขณะที่ สุนัขและแมวซึ่งเป็นสัตว์ที่นำโรคมารู้น้อยที่สุด พบเป็นสัตว์ที่สามารถติดเชื้อและเกิดโรคได้ปานกลาง (moderate susceptibility) สำหรับเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าจีโนทัยป์ 2-7 และ 4 จีโนทัยป์ที่พบใหม่ (rabies-related virus) มีค้างคาวเป็นสัตว์นำโรคที่สำคัญ ขณะนี้พบอยู่เพียงในบางท้องถิ่น เชื้อไวรัสเหล่านี้สามารถทำให้เกิดโรค rabies-like encephalitis ได้ทั้งในสัตว์และในคน (ยกเว้นเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าจีโนทัยป์ 2 และอีก 4 จีโนทัยป์ใหม่ยังไม่มีรายงานการเกิดโรคในคน) อย่างไรก็ตาม ความสำคัญของการติดเชื้อจากไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าดังกล่าว (rabies-related virus) ในคนยังน้อยมาก ปัจจุบันยังไม่มียาวัคซีนจำเพาะที่ใช้ในการป้องกันไวรัสกลุ่มนี้ ส่วนการรักษาเมื่อเกิดโรคให้ปฏิบัติตามแนวทางเดียวกับการรักษาเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าจีโนทัยป์ 1 (classical rabies virus)^{4,5}

การที่เชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าสามารถนำโรคได้โดยสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิด และพบกระจายอยู่เกือบทุกภูมิภาคของโลก จึงเกิดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนาซึ่งไม่สามารถควบคุมสุนัขจรจัด หรือการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์และคนไม่ประสบความสำเร็จ เช่น ประเทศในแถบทวีปเอเชีย แอฟริกา ดังเห็นได้จากจำนวนตัวเลขผู้เสียชีวิตด้วยโรคพิษสุนัขบ้าซึ่งรายงานโดยองค์การอนามัยโลกว่ามีถึง 55,000 รายต่อปี ทั้งนี้เฉพาะประเทศอินเดียเพียงประเทศเดียวก็พบผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้ากว่า 25,000 ราย⁶ จึงเชื่อว่าจำนวนผู้ป่วยทั่วโลกที่แท้จริงน่าจะสูงกว่านี้ เนื่องจากความไม่สมบูรณ์ของการรายงานโรคในประเทศกำลังพัฒนา และผู้ป่วยบางคนอาจมีอาการผิดแผกจากอาการจำเพาะที่พบในผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้าทำให้ไม่ได้รับการวินิจฉัย ส่วนในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในทวีปยุโรป แม้จะมีการควบคุมให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์เลี้ยง โดยเฉพาะ สุนัขและแมว เป็นอย่างดี แต่ก็พบยังมีปัญหาของการควบคุมโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ป่า เช่น แรคคูน สกั้ง ค้างคาว สุนัขจิ้งจอก ฯลฯ⁷ มีความพยายามที่จะควบคุมโรคในสัตว์ป่าเหล่านี้ เช่น การใช้วัคซีนป้องกันโรคในสัตว์ชนิดกิน (oral rabies vaccines) โดยการให้เหยื่อล่อทำให้สามารถลดจำนวนสัตว์ป่าที่นำโรคลงได้ นอกจากสัตว์ป่า และ ค้างคาว ประชากรในประเทศที่พัฒนาแล้วยังมีโอกาสเสี่ยงในการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าจากการถูกสัตว์กัด โดยเฉพาะสุนัข ระหว่างการเดินทางมาท่องเที่ยวในพื้นที่ที่ยังมี

โรคนี้ชุกชุม เช่น ประเทศในทวีปเอเชีย แอฟริกา^{8,9} ดังมีรายงานการเสียชีวิตด้วยโรคพิษสุนัขบ้าของนักท่องเที่ยวจากหลายประเทศ เช่น ประเทศญี่ปุ่น สหราชอาณาจักร และ ประเทศสหรัฐอเมริกา^{7, 10-12}

สำหรับประเทศไทย ในอดีตการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสโรคยังไม่แพร่หลาย และใช้วัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์ (nerve tissue - derived vaccines) เช่น Semple vaccine และ suckling mouse brain vaccine ซึ่งเป็นวัคซีนคุณภาพต่ำ มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทรุนแรง จึงมีรายงานผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้ากว่า 300 รายต่อปี ครั้นเมื่อมีการรณรงค์การควบคุมโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ โดยเฉพาะสุนัข การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสโรคแก่คนไทยเพิ่มมากขึ้น รวมถึงการเปลี่ยนมาใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยง (cell-culture rabies vaccines) และวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ (purified duck embryo vaccine) ซึ่งมีผลในการป้องกันโรคดีกว่า ผลข้างเคียงน้อยกว่าวัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์แบบเดิม ทำให้ปัจจุบันอัตราการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าในคนไทยลดลงอย่างชัดเจนจนเหลือน้อยกว่า 10-30 รายต่อปี โดยผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้าส่วนใหญ่ มากกว่าร้อยละ 90 เป็นผู้ที่ไม่ได้ไปรับการรักษาจากบุคลากรทางการแพทย์ ภายหลังสัมผัสโรคเนื่องจากคิดว่า สัตว์ที่ตนสัมผัสนั้นไม่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า เช่น ลูกสุนัข สุนัขมีประวัติเคยได้รับวัคซีนมาก่อน หรือ ไปรับการรักษาที่หมอเถื่อน ใช้สมุนไพรรักษาแบบพื้นบ้าน ส่วนน้อยของผู้ป่วยเกิดจากได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้อง ดังนั้นการให้ความรู้แก่ประชาชนและบุคลากรทางการแพทย์ การควบคุมโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ โดยเฉพาะสุนัข และการลดการสัมผัสโรค (bite prevention) จึงเป็นมาตรการสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคพิษสุนัขบ้า¹³ ดังมีแนวทางส่งเสริมการควบคุมป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยดังนี้

1. การควบคุมสุนัขจรจัดและการรณรงค์การให้วัคซีนแก่สุนัขและสัตว์อื่น

สาเหตุของการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าในคนเกือบทั้งหมดเกิดจากการถูกสัตว์กัด โดยมีสุนัขเป็นพาหะสำคัญ คิดเป็นสาเหตุร้อยละ 95-96 รองลงมาคือ แมว คิดเป็นสาเหตุร้อยละ 3-4 ส่วนสัตว์อื่น เช่น หนู โคน กระบือ แพะ แกะ สุนัข และม้า แม้พบเป็นโรคพิษสุนัขบ้าได้บ้างแต่ยังไม่พบมีความสำคัญในการนำโรคมารสู่คน ในประเทศกำลังพัฒนาสุนัขส่วนใหญ่เป็นสุนัขจรจัดและไม่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า สำหรับประเทศไทย แม้เคยมีการคาดคะเนจำนวนประชากรสุนัขทั่วประเทศไว้ทั้งสิ้น 8-10 ล้านตัว แต่เชื่อว่าจำนวนประชากรสุนัขที่แท้จริงน่าจะสูงกว่านี้และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น การศึกษาในปี พ.ศ.2542 เกี่ยวกับจำนวนประชากรสุนัขจรจัดในเขตกรุงเทพมหานคร พบว่าในพื้นที่ 1,565 ตารางกิโลเมตร จำนวนประชากรสุนัขจรจัดเพิ่มขึ้นจาก 40,756 ตัวในปี พ.ศ.2535 เป็น 110,584 ตัวในปี พ.ศ.2542¹⁴ นอกจากนี้ในอดีตเคยมีรายงานการตรวจสุนัขจรจัดข้างถนนพบสุนัขเป็นโรคพิษสุนัขบ้าร้อยละ 2.2-3¹⁵ ข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขซึ่งรวบรวมจากทั่วประเทศพบว่า สุนัขและสัตว์อื่นที่ประชาชนนำส่งตรวจหา

โรคพิษสุนัขบ้ามีผลการตรวจสอบสัตว์เป็นโรคพิษสุนัขบ้าถึงร้อยละ 30¹⁶ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเร่งการกำจัดควบคุมสุนัข รวมถึงสัตว์จรจัดอื่น เช่น แมว ค่อมกำเนิดสุนัขและแมวโดยการทำหมันหรือฉีดยาคุมกำเนิด ขณะเดียวกันก็ควรมีเป้าหมายในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแก่สุนัขและแมวให้มากกว่าร้อยละ 80 และให้อย่างต่อเนื่อง โดยพบว่าถ้าอัตราการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์มากกว่าร้อยละ 70 จะสามารถป้องกันการระบาดของโรคพิษสุนัขบ้าได้ถึงร้อยละ 96.5¹⁷ ลดอุบัติการณ์การเกิดโรคในคนได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังเห็นจากตัวอย่างความสำเร็จของการใช้มาตรการนี้ในประเทศแถบละตินอเมริกา¹⁸ เกิดความคุ้มทุนทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

2. ส่งเสริมการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure rabies vaccination)

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค มีประโยชน์กรณีเมื่อสัมผัสโรค

ผู้ป่วยรับการรักษาโดยใช้เพียงวัคซีนเข็มกระตุ้น ก็จะมีภูมิคุ้มกันถึงระดับในการป้องกันโรคอย่างรวดเร็ว ไม่ต้องรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังสัมผัสโรคแบบครบชุดใหม่ ไม่ต้องรับอิมมูโนโกลบูลิน การให้วัคซีนวิธีนี้แก่กลุ่มบุคคลที่มีความเสี่ยงสูง เช่น บุรุษไปรษณีย์ สัตวแพทย์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการที่ทำงานเกี่ยวกับเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า เป็นสิ่งที่ปฏิบัติกันเป็นสากล แต่สำหรับประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศที่ยังมีโรคพิษสุนัขบ้าและพบสุนัขจรจัดอยู่ทั่วไป บุคคลที่อาศัยอยู่ในประเทศมีปัจจัยเสี่ยงต่อการถูกสุนัขกัดและอาจมีการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าได้เช่นกัน ฉะนั้นการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคแก่ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะเด็ก อาจได้ประโยชน์ ดังตัวอย่างแนวคิดการศึกษาจากประเทศเวียดนาม ในการนำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคมารวมอยู่กับการฉีดวัคซีนอื่นในแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (expanded program immunization : EPI) พบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนดี และมีความปลอดภัย¹⁹ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังมีข้อถกเถียงถึงการนำการฉีดวัคซีนวิธีนี้มาใช้ทั่วไป ดังนั้นการพิจารณาให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคจึงแนะนำให้คำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงของการสัมผัสโรค ประโยชน์ที่ได้ และค่าใช้จ่าย รวมถึง ความคุ้มทุน เมื่อนำมาใช้ในประชากรทั่วไปมาประกอบด้วย

3. ส่งเสริมการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังสัมผัสโรค (post-exposure rabies vaccination)

แม้ว่าอัตราการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสโรคในประเทศไทยจะสูงขึ้นในช่วง

20 ปีที่ผ่านมาจาก 60,000 รายต่อปีจนมากกว่า 300,000-400,000 รายต่อปีในปัจจุบัน (ประมาณ 0.5 รายต่อประชากร 100 คนต่อปี รับประทานป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรค) แต่อัตราการรับการรักษา ดังกล่าวนี้ยังต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ได้ไปรับการรักษา หรือรับการรักษาที่คลินิกหรือโรงพยาบาลเอกชนซึ่งไม่ได้รายงานข้อมูล อุปสรรคในการเข้ารับการรักษาภายหลังสัมผัสโรค นอกจากการขาดความรู้แล้ว ค่าใช้จ่ายในการไปรับวัคซีนทั้งโดยทางตรงและทางอ้อมยังเป็นปัจจัยสำคัญ จึงมีความพยายามในการหารูปแบบการให้วัคซีนที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย เช่น การใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงชนิดแบบวิธีประหยัควัคซีนด้วยการใช้วัคซีนปริมาณน้อยฉีดเข้าในผิวหนังแบบหลายจุด (multiple site intradermal injection) เพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายและลดจำนวนครั้งของการมารับวัคซีน แต่ยังคงได้ผลในการรักษาเช่นเดียวกับการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อแบบมาตรฐาน เพิ่มอัตราการรับการรักษา และความสำเร็จของการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังสัมผัสโรค

4. ส่งเสริมการใช้ อิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (rabies immune globulin : RIG)

การศึกษาของสถานเสาวภาในปี พ.ศ.2541 พบว่าโรงพยาบาลรัฐ 499 แห่งทั่วประเทศประสบ

ปัญหา ร้อยละ 36 ไม่มีอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าใช้ในโรงพยาบาล ร้อยละ 56.9 ขาดแคลนอิมมูโนโกลบูลินเป็นครั้งคราว²⁰ จากประสบการณ์ของคลินิกป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า สถานเสาวภาและรายงานจากหลายประเทศพบว่า ผู้ป่วยที่มารับการรักษาต่อหลังจากได้รับการรักษาจากสถานพยาบาลอื่นมาก่อนมักไม่ได้รับอิมมูโนโกลบูลินร่วมกับวัคซีนแม้ว่าจะมีข้อบ่งชี้ตามที่องค์การอนามัยโลกกำหนด²¹ ซึ่งอาจเนื่องมาจากหลายสาเหตุเช่น ไม่มีอิมมูโนโกลบูลินให้แก่ผู้ป่วย อิมมูโนโกลบูลินมีราคาแพง (โดยเฉพาะชนิดที่ทำจากซีรัมของมนุษย์: human rabies immune globulin; HRIG) แพทย์ผู้รักษากลัวผลข้างเคียงที่เกิดจากการให้อิมมูโนโกลบูลินที่ทำจากม้า(equine rabies immune globulin: ERIG) แพทย์ละเลยการให้อิมมูโนโกลบูลิน ไม่ปฏิบัติตามข้อบ่งชี้ ดังนั้นการส่งเสริมการใช้อิมมูโนโกลบูลินตามข้อบ่งชี้ การผลิตอิมมูโนโกลบูลินชนิดที่ทำจากม้าโดยวิธีทำให้บริสุทธิ์มากขึ้น (purified ERIG) แทนที่ใช้ crude ERIG ในอดีตเพื่อลดผลข้างเคียง²² การสนับสนุนให้หน่วยงานที่มีศักยภาพ เช่น ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ผลิตอิมมูโนโกลบูลินที่ทำจากซีรัมของมนุษย์ (HRIG) มากขึ้น และการรณรงค์ฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคให้แก่ประชาชนซึ่งมีความเสี่ยงในการสัมผัสโรคจะช่วยลดความต้องการใช้อิมมูโนโกลบูลินเมื่อมีการสัมผัสโรคเกิดขึ้น เหล่านี้จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ลดอัตราความล้มเหลวของการรักษาภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า

สัตว์กักเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคพิษสุนัขบ้า และเป็นปัญหาที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ข้อมูลผู้ป่วยซึ่งมารับการรักษาที่คลินิกป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า สถานเสาวภาซึ่งเป็นคลินิกผู้ป่วยนอกในแต่ละปีมีลักษณะใกล้เคียงกันดังนี้ คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุ 1-30 ปี โดยร้อยละ 20 เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี ทั้งนี้ร้อยละ

ละ 30 ของเด็กไทยที่อายุน้อยกว่า 15 ปีมีประวัติเคยถูกสัตว์กัดอย่างน้อย 1 ครั้ง (ประพันธ์ ภาณุภาค ข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์) อัตราส่วนของเพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 1 : 1 จำนวนของผู้ป่วยต่อวันจะเพิ่มขึ้นในช่วงที่โรงเรียนปิดเทอม เช่น เดือนมีนาคม และ เดือนตุลาคม ผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 เท่านั้นที่มารับการรักษาภายใน 3 วันแรกหลังถูกกัด ชนิดของสัตว์ที่กัด ร้อยละ 85 เกิดจากถูกสุนัขกัด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นสุนัขจรจัด ร้อยละ 10 เกิดจากถูกแมวกัด ร้อยละ 2 เกิดจากถูกหนูกัด ที่เหลือเกิดจากสัตว์อื่นๆ เช่น ลิง กระรอก ชะนี ส่วน ค้างคาวกัดพบได้น้อยมากเพียง 2 รายภายใน 1 ปี พบสัตว์กัดโดยไม่มีเหตุจงใจ เช่น อยู่ๆก็วิ่งเข้ามากัด ได้ บ่อยกว่าการมีเหตุจงใจให้กัด เช่น รังแกสัตว์ เหยียบสัตว์ ตำแหน่งของบาดแผลที่เกิดขึ้น ร้อยละ 60 อยู่ บริเวณขา รองลงมาคือที่ มือ คิดเป็นร้อยละ 12.7 ส่วนบาดแผลที่ศีรษะและใบหน้าพบได้ร้อยละ 5 ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยที่มารับการรักษามีบาดแผลแบ่งตาม WHO category III เท่ากับร้อยละ 57 เปรียบเทียบข้อมูลกับรายงานผู้ป่วยถูกสุนัขกัดและเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลศิริราช²³ ซึ่ง พบการถูกสุนัขกัดเป็นสาเหตุร้อยละ 5.3 ของการได้รับบาดเจ็บที่นำผู้ป่วยมารักษาที่ห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยเป็น เด็กและวัยรุ่นถึงร้อยละ 55 การถูกสุนัขกัดนี้มักเกิดขึ้นบนท้องถนน โดยสุนัขจรจัดและไม่มีเหตุจงใจในการ กัด ตำแหน่งของบาดแผล ร้อยละ 54 อยู่บริเวณขา รองลงมาคือที่ มือ คิดเป็นร้อยละ 20 ส่วนบาดแผลที่ ศีรษะและใบหน้าพบได้ร้อยละ 9 ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยเด็กเช่นกัน มีบาดแผลแบ่งตาม WHO category III เท่ากับร้อยละ 90 จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่า เด็กมีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคเนื่องจากถูกสัตว์กัด ได้บ่อย อีกทั้งบาดแผลยังเกิดขึ้นที่ศีรษะและใบหน้า ซึ่งมีโอกาสเกิดโรคสูง สัตว์ที่กัดมักวิ่งมากัดโดยไม่มี เหตุชักนำ และที่สำคัญจะเห็นว่าผู้ป่วยที่มารับการรักษานั้น พบว่ามากถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มาที่ห้อง ฉุกเฉินและมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มารักษาที่คลินิกต้องได้รับอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัข บ้าร่วมกับวัคซีน

การติดโรคพิษสุนัขบ้าในคน เกิดได้จากการรับเชื้อไวรัสที่อยู่ในน้ำลาย เนื้อสมอง และสารคัดหลั่ง เช่น ปัสสาวะ^{24,25} ของสัตว์ที่ป่วยผ่านทางบาดแผลที่ถูกสัตว์นั้นๆกัด ข่วน เลีย หรือ สัมผัสเยื่อเมือก แบ่ง ประเภทของการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าเป็น 2 ประเภท ได้แก่ การสัมผัสจากการถูกสัตว์กัด (bite exposure) และ การสัมผัสที่ไม่ได้เกิดจากการถูกสัตว์กัด (non-bite exposure) เช่น ถูกข่วน เลียเยื่อเมือกผิวหนังหรือเลีย บาดแผล พบว่าผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้าเกือบทั้งหมดเกิดโรคจากการถูกสัตว์กัด อย่างไรก็ตามผู้ที่ถูกสัตว์ที่ เป็นโรคพิษสุนัขบ้ากัดไม่ได้ป่วยเป็นโรคทุกราย โดยเฉลี่ยจะเกิดโรคประมาณร้อยละ 35-57 ทั้งนี้ขึ้นกับ ปัจจัยหลายประการ²⁶ เช่น ความรุนแรงของบาดแผลและตำแหน่งของบาดแผล ดังมีการประมาณความเสี่ยง ในการเกิดโรคกรณีผู้สัมผัสโรคไม่ได้รับการรักษา ร้อยละ 50-80 หากถูกกัดบริเวณศีรษะและใบหน้า ร้อย ละ 15-40 หากถูกกัดที่มือ หรือ แขน ร้อยละ 3-10 หากถูกกัดที่ขา ร้อยละ 0.1-1 หากถูกสัตว์ข่วน หรือ น้ำลายถูกแผล และ โอกาสเกิดโรคยังต่ำมากในกรณีที่เป็นเพียงบาดแผลไม่มีเลือดออก หรือ เลือดออกซิบๆ อย่างไรก็ตามในทางเวชปฏิบัติ แม้จะมีตำแหน่ง และความรุนแรงของบาดแผลเช่นใดก็ควรให้การรักษาโดย ยึดตามแนวทางปฏิบัติขององค์การอนามัยโลกเช่นเดียวกัน ปัจจัยอื่นที่มีผลในการทำให้เกิดโรค ได้แก่ ชนิด ของสัตว์ที่นำโรค ปริมาณและสายพันธุ์ของเชื้อไวรัส (virus strain) เช่น กรณีของค้างคาวซึ่งแม้แต่การข่วน

(superficial bite หรือ scratch) ก็สามารถทำให้เกิดโรคพิษสุนัขบ้าได้ เชื่อว่าอาจเนื่องมาจากการที่เชื้อสามารถแบ่งตัวได้ในชั้นผิวหนังชั้นๆ ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีรายงานผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้าที่ไม่ประวัติสัมผัสสัตว์ที่เป็นโรค (cryptic human cases) การศึกษาทางระบาดวิทยาโมเลกุลพบว่า เชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าที่พบในผู้ป่วยเหล่านี้ ส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กับเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าที่พบในค้างคาว สันนิษฐานว่าสาเหตุเกิดมาจากการที่ผู้ป่วยอาจไม่ได้สังเกตเห็นการสัมผัสสัตว์ที่เป็นโรค โดยเฉพาะหากถูกกัดจากสัตว์เล็ก เช่น ค้างคาว ถูกกัดขณะหลับ หรือ ถูกกัดมานานจนจำไม่ได้ นับตั้งแต่ปี พ.ศ.2503 พบผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้าจากการสัมผัสโรคที่ไม่ได้เกิดจากการถูกสัตว์กัด (non-bite exposure) น้อยกว่า 44 รายทั่วโลก²⁷ ที่มีหลักฐานชัดเจนเป็นการติดเชื้อจากคนสู่คนผ่านการเปลี่ยนถ่ายกระเจตตาและอวัยวะ เช่น ตับไต²⁸ นอกจากนี้ มีรายงานการเกิดโรคจากการหายใจรับเชื้อไวรัสเข้าไปในกลุ่มเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการโรคพิษสุนัขบ้า และ คนงานในถ้ำ²⁹ ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนของการติดเชื้อจากคนสู่คน โดยทางน้ำลาย หรือ จากมารดาสู่ทารก ส่วนการติดโรคโดยผ่านกลไกอื่นจากคนสู่คนนั้นยังไม่มีหลักฐานยืนยันแต่เป็นที่น่าสังเกตว่าแม้ว่าในประเทศยากจนที่มีผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยโรคพิษสุนัขบ้าจำนวนมากไม่พบมีรายงานญาติที่ดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ป่วยเป็นโรคพิษสุนัขบ้าเลย สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะสัมผัสผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้า ควรยึดหลักการ universal precaution เช่นเดียวกับที่ใช้ในโรคติดเชื้ออื่นๆ เช่น การแยกผู้ป่วย (isolation precautions) ระวังการปนเปื้อนสิ่งคัดหลั่ง โดยเฉพาะน้ำลายจากผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้า (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขณะที่ใส่ท่อช่วยหายใจ หรือ ดูดเสมหะ) การใช้ผ้าปิดปากและจมูก สวมแว่นตา (goggles) เสื้อกาวน์ ใส่ถุงมือ และในกรณีที่มีการปนเปื้อนสิ่งคัดหลั่งเกิดขึ้น วิธีที่ดีที่สุดก็คือการล้างด้วยน้ำและสบู่³⁰ อย่างไรก็ตามหากถูกกัดโดยผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้า หรือ สิ่งคัดหลั่งของผู้ป่วย เช่น น้ำลาย ปัสสาวะ อุจจาระ หรือ บาดแผลจะถือเสมือนการสัมผัสโรคจากสัตว์ที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้าและต้องได้รับการรักษาหลังสัมผัสโรคเช่นกัน ดังนั้นจึงแนะนำบุคลากรในสถานพยาบาลที่มีโอกาสรับรักษาและสัมผัสผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้าได้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค ดังมีประโยชน์ของการฉีดวัคซีนตามที่ได้กล่าวไว้ในเบื้องต้นแล้ว

เมื่อเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าจากน้ำลายสัตว์เข้าสู่บาดแผล เชื้อไวรัสอาจใช้เวลาตั้งแต่หลายวันจนถึงหลายเดือนในการเดินทางเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และก่อเกิดการติดเชื้อในเนื้อสมอง ผู้ป่วยเมื่อรับเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าจะมีระยะฟักตัวของโรคได้ตั้งแต่ 7 วันถึง 6 ปี ส่วนใหญ่เกิดอาการในช่วง 20-60 วันหลังสัมผัสโรค โดยร้อยละ 88 เกิดอาการภายใน 3 เดือน และร้อยละ 96-98 เกิดอาการภายใน 1 ปี มีเพียงส่วนน้อยซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1-7 ที่เป็น latent rabies infection คือ มีอาการหลังจากสัมผัสโรคนานกว่า 1 ปี จนถึง 6 ปี³¹ การพบ latent rabies infection ในพื้นที่ที่มีโรคนี้ชุกชุมเชื่อว่าส่วนใหญ่น่าจะเกิดจากผู้ป่วยจำไม่ได้ว่ามีการสัมผัสโรค แม้ว่าโรคพิษสุนัขบ้าจะเกิดได้ในคนทุกอายุ แต่พบได้บ่อยในเด็ก โดยร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วง 5-14 ปี พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ไม่มีความแตกต่างของอัตราการเกิดโรคในแต่ละฤดูและการเกิดโรคในชนบทหรือในเมือง ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัข

บ้ำเมื่อมีอาการของโรคถือได้ว่าเสียชีวิตทุกราย ร้อยละ 45 ของผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยเสียชีวิตภายใน 20 วัน และ ร้อยละ 71 เสียชีวิตภายใน 28 วันหลังถูกสัตว์กัด³² แม้ว่าจะมีรายงานของผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดภายหลังกมีอาการของโรค แต่พบได้น้อยกว่า 10 รายทั่วโลก³³ และเกือบทุกรายได้รับการรักษาโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสโรคก่อนมีอาการของโรคพิษสุนัขบ้าเกิดขึ้น ฉะนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยภายหลังกสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าจึงมีความสำคัญ และควรเริ่มการรักษาโดยเร็ว (medical urgency) ดังมีแนวทางปฏิบัติตามขั้นตอนต่อไปนี้

1. การดูแลบาดแผล
2. การรักษาด้วยวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า และ อิมมูโนโกลบูลิน

1.การดูแลบาดแผล

การทำความสะอาดบาดแผลโดยเร็วที่สุดภายหลังกสัมผัสโรค เป็นขั้นตอนง่าย ๆ ที่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและประชาชนทั่วไปให้ตระหนักถึงความสำคัญ การล้างแผลด้วยน้ำสะอาดเพียงอย่างเดียวสามารถลดจำนวนเชื้อไวรัสบริเวณบาดแผล อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้ายิ่งดีต่อกว่าการล้างแผลด้วยน้ำร่วมกับสบู่ และใช้ยาฆ่าเชื้อ³⁴ เนื่องจากการใช้สบู่และยาฆ่าเชื้อสามารถทำลายเชื้อไวรัสและอาจป้องกันการเดินทางของเชื้อไวรัสเข้าสู่บาดแผล นอกจากนี้ยังสามารถลดอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียได้อีกด้วย หลักการดูแลรักษาบาดแผลเบื้องต้นประกอบด้วย การล้างแผลด้วยน้ำสะอาดหลายๆ โดยเปิดน้ำให้ไหลผ่านนานๆ และล้างด้วยน้ำสบู่หลายๆครั้ง ควรล้างบาดแผลให้ครบทุกแผล และล้างให้ลึกถึงก้นแผล โดยใช้เวลาอย่างน้อย 15 นาที หากมีสิ่งแปลกปลอมให้เอาออก และใส่ยาฆ่าเชื้อ เช่น โปวิดอนไอโอดีน (povidone - iodine) หรือ ฮิบิเทนในน้ำ (hibitane in water) ถ้าไม่มีให้ใช้ 70% แอลกอฮอล์หรือทิงเจอร์ไอโอดีน ไม่ควรเช็ดแผลในวันแรกหลังถูกสัตว์กัด เว้นแต่กรณีจำเป็น เช่น บาดแผลบริเวณใบหน้า หรือ ต้องเช็ดแผลเพื่อห้ามเลือด เพราะการเช็ดแผลทันทีอาจส่งผลให้เกิดการติดเชื้อภายหลังกการรักษาได้ จึงควรนัดผู้ป่วยมาทำความสะอาดทุกวัน หากมีเนื้อตายให้ตัดเล็มออก (debridement) และรอ 2-3 วันก่อนค่อยนัดผู้ป่วยมาเย็บแผล (delay primary suture) แต่หากจำเป็นต้องเย็บแผลทันทีที่ไม่สามารถรอได้ ให้ฉีดอิมมูโนโกลบูลินเข้าในและรอบบาดแผลทุกแผลก่อนเย็บ สำหรับการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (antibiotic prophylaxis) จากบาดแผลที่ถูกสัตว์กัดนั้น โดยทั่วไปไม่แนะนำ เว้นแต่กรณีบาดแผลมีโอกาศที่จะเกิดการติดเชื้อสูง³⁵ เช่น บาดแผลถูกสัตว์กัดมานานกว่า 12-24 ชั่วโมงก่อนมารับการรักษา บาดแผลบริเวณศีรษะหรือมือ บาดแผลลึกมาก (โดยเฉพาะลึกถึงกระดูก หรือสงสัยว่าจะเข้าข้อ) บาดแผลมีเนื้อตายมาก บาดแผลที่ถูกแมวกัด ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผู้ป่วยตับแข็ง ผู้ป่วยซึ่งไม่มีม้าม ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันรวมถึงสเตียรอยด์³⁶ ซึ่งยาปฏิชีวนะที่ควรใช้ได้แก่ penicillin โดยแนะนำใช้ยา amoxicillin กรณีผู้ป่วยแพ้ยา penicillin สามารถใช้ doxycycline แทนได้ ทั้งนี้จุดประสงค์เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย *Pasteurella* spp. ซึ่งเชื้อชนิดนี้ไม่ไวต่อยา cloxacillin, first

generation cephalosporins, clindamycin และ erythromycin นอกจากนี้การดูแลผู้ป่วยที่ถูกสัตว์กัดควรป้องกันการเกิดโรคบาดทะยักโดยการให้วัคซีน หรือ เซรุ่มป้องกันโรคบาดทะยัก (tetanus antiserum) ตามข้อบ่งชี้และประวัติการได้รับวัคซีนในอดีต

2.การรักษาด้วยวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า และ อิมมูโนโกลบูลิน

โดยทั่วไปการให้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงร่วมกับอิมมูโนโกลบูลินอย่างเหมาะสมตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคได้สูง ซึ่งหลักการพิจารณาเริ่มการรักษาภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าโดยการให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน มี 2 ประการดังนี้

2.1 พิจารณาตามลักษณะการสัมผัสโรค

องค์การอนามัยโลกได้แบ่งลักษณะการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าตามความรุนแรงของบาดแผลออกเป็น 3 category ดังนี้

WHO category I คือ ให้อาหาร จับต้องตัวสัตว์ หรือ ถูกเลียที่ผิวหนังปกติ กรณีนี้ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา หรืออาจให้การรักษาโดยการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure prophylaxis) เนื่องจากผู้สัมผัสโรคส่วนใหญ่จะมีความวิตกกังวล และการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคอาจมีประโยชน์ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงในการสัมผัสโรค และมีโอกาสสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าซ้ำอีกในอนาคต เช่น เลี้ยงสุนัข ฯลฯ และ ผู้ที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรค (rabies endemic areas) เช่น ประเทศไทย ซึ่งยังมีโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ชุกชุม

WHO category II คือ บาดแผลถูกจับเป็นรอยข่วนบนผิวหนังไม่มีเลือดออก บาดแผลถูกข่วนหรือเป็นรอยถลอกไม่มีเลือดออก หรือเลือดออกเพียงชิบๆ ถูกสัตว์เลียบนผิวหนังที่มีบาดแผลเก่าซึ่งยังไม่หาย จะให้การรักษาด้วยวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

WHO category III คือ บาดแผลถูกกัด ข่วนซึ่งมีเลือดออกชัดเจน เยื่อ เช่น ตา ปาก ถูกปนเปื้อนด้วยน้ำลายของสัตว์ ถูกสัตว์เลียบนผิวหนังที่มีบาดแผลสด รับประทานเนื้อของสัตว์ที่เป็นโรคซึ่งปรุงไม่สุก การดื่มนมที่ไม่ผ่านการพาสเจอร์ไรส์จากวัวที่เป็นโรค สัมผัสโรคจากค้างคาว เหล่านี้จะให้การรักษาด้วยวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ร่วมกับอิมมูโนโกลบูลิน

สรุปแนวทางการให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แนวทางการให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า

โดยแบ่งตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO category)

ระดับ	ประเภทการสัมผัสจากสัตว์	ข้อแนะนำการให้วัคซีน/ RIG
I	ถูกต้องตัวสัตว์ ให้อาหารสัตว์ หรือ ถูกเลียที่ผิวหนังปกติ	ไม่ต้องรักษาถ้าประวัติสัมผัสโรคเชื่อถือได้ ^a
II	ถูกจับเป็นรอยข่วนบนผิวหนังไม่มีเลือดออก ถูกข่วนหรือเป็นรอยถลอกไม่มีเลือดออก หรือ	ฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ^b

	เลือดออกเพียงซิบๆ ถูกสัตว์เลียบนผิวหนังที่มีบาดแผลเก่าซึ่งยังไม่หาย	
III	ถูกกัด/ข่วนมีเลือดออกชัดเจน เยื่อถูกปนเปื้อนด้วยน้ำลาย ของสัตว์ที่เป็นโรค (เช่น สัตว์เลียปาก) ถูกเลียบนผิวหนังที่มีบาดแผลสด รับประทานผลิตภัณฑ์จากสัตว์ที่เป็นโรคซึ่งปรุงไม่สุก สัมผัสโรคจากค้างคาว	ฉีดวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ^b

^aอาจฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure rabies prophylaxis) ให้แก่ผู้ป่วยที่เลี้ยงสัตว์และอาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีโรคนี้ในสัตว์ชุกชุม

^bถ้าสัตว์ที่กัดมีสุขภาพดีชัดเจนและมีคุณสมบัติครบทั้ง 3 ข้อ ดังต่อไปนี้ ได้แก่ สัตว์ได้รับการเลี้ยงดูอย่างดีมีโอกาสติดโรคพิษสุนัขบ้า น้อย สัตว์ได้รับวัคซีนอย่างสม่ำเสมอในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา และมีเหตุจูงใจในการกัด แพทย์อาจยังไม่ให้การรักษาผู้ป่วยและเฝ้าติดตามสัตว์จนครบ 10 วัน หากสัตว์มีอาการผิดปกติหรือหนีหายไปทำให้ไม่สามารถสังเกตอาการสัตว์ได้ ให้เริ่มการรักษาทันที กรณีที่ให้การรักษาสัตว์ไปตั้งแต่ต้นสามารถหยุดการรักษาได้ ถ้าสัตว์มีชีวิตตั้งแต่ 10 วันขึ้นไป หรือ ตรวจไม่พบเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าโดยวิธีการที่เหมาะสมในสัตว์ที่ถูกฆ่าเพื่อชันสูตร ทั้งนี้การเฝ้าติดตามอาการสัตว์ที่กัดนี้ ใช้ได้เฉพาะกับสุนัขและแมว ส่วนสัตว์เลี้ยงอื่นๆและสัตว์ป่าทั่วไปที่สงสัยติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า ควรถูกฆ่าเพื่อนำเนื้อเยื่อมาตรวจหาเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า หากทำไม่ได้ ต้องเริ่มการรักษาทันที

2.2 พิจารณาตามสัตว์ที่กัด

ประเทศที่มีการควบคุมสุนัขจรจัดได้ดีและมีการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้อย่างครอบคลุม เช่น ประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ พบโรคพิษสุนัขบ้าในสุนัขและแมวน้อย (ส่วนใหญ่พบโรคพิษสุนัขบ้าได้บ่อยในสัตว์ป่ารวมถึงค้างคาว) ซึ่งแตกต่างจากประเทศกำลังพัฒนาในทวีปเอเชีย แอฟริกา รวมถึงประเทศไทยซึ่งพบว่าสุนัขเป็นสัตว์ที่นำโรคพิษสุนัขบ้ามาสู่คนได้บ่อยที่สุด การตัดสินใจเริ่มการรักษาภายหลังถูกสัตว์กัดจึงมีหลักการพิจารณาแตกต่างกันในประเทศกำลังพัฒนาและประเทศพัฒนาแล้ว ขึ้นอยู่กับความชุกชุมของโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ สำหรับประเทศไทยซึ่งเป็นพื้นที่ที่พบโรคพิษสุนัขบ้าได้บ่อยทั้งในสุนัข แมว รวมถึงสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอื่น เช่น หนู กระรอก ลิง โค กระบือ การรักษาภายหลังถูกสัตว์กัดจึงเริ่มจากพิจารณาว่าผู้ป่วยสามารถนำสมองสัตว์มาตรวจและทราบผลโดยเร็วได้หรือไม่ กรณีสามารถทำได้ เช่น ที่สถานเสาวภา ใช้วิธีการตรวจสอบสมองสัตว์เพื่อวินิจฉัยโรคพิษสุนัขบ้าด้วย fluorescent antibody test (FAT) ซึ่งเป็นการตรวจ Negri bodies ในเซลล์สมองสัตว์จากหลายตำแหน่ง เช่น ฮิบโปแคมปัส สมองเล็ก สมองใหญ่ และก้านสมอง จากรายงานการตรวจสอบสัตว์จำนวน 8,763 ตัวอย่างของ สถานเสาวภาพบว่า การตรวจด้วยวิธี FAT มีความไวเท่ากับร้อยละ 99³⁷ เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน mouse inoculation test (MIT) และพบว่าโอกาสในการเกิดผลลบจากการตรวจ FAT ในสัตว์ที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า (false negative) เกิดได้น้อยมาก เว้นกรณีที่สมองสัตว์ถูกเก็บไว้นานหรือสมองสัตว์นำ

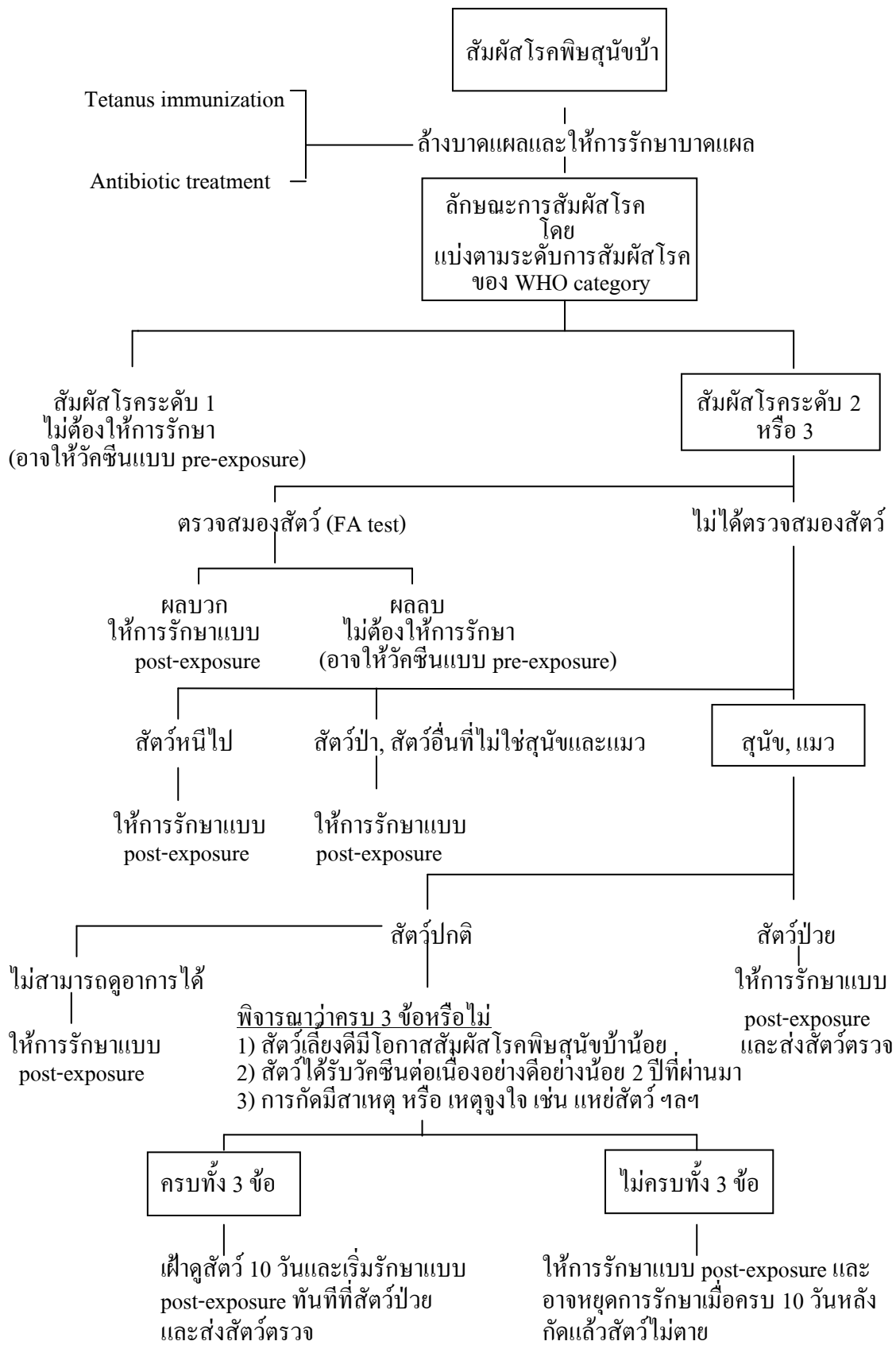
ซึ่งต้องระมัดระวังในการแปลผล FAT เป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็ว มีความแม่นยำสูง ราคาถูก ทราบผลการตรวจภายใน 1 วันเวลาราชการ ซึ่งผลการตรวจวิธีนี้ที่ทำได้โดยผู้ที่มีความชำนาญจะสามารถนำมาประกอบการตัดสินใจรักษาได้ โดยเริ่มการรักษาหากผล FAT เป็นบวก และ ไม่ต้องรักษาหากผล FAT เป็นลบ อย่างไรก็ตาม สถานเสาวภาจะทำการตรวจสอบสัตว์ที่ให้ผลการตรวจ FAT เป็นลบโดยใช้การตรวจ mouse inoculation test (MIT) ซึ่งเป็นการนำสมองสัตว์ที่สงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้ามาบดและฉีดเข้าไปในสมองหนู จากนั้นสังเกตอาการว่าหนูเกิดอาการของโรคพิษสุนัขบ้าหรือไม่ ใช้เวลาในการทราบผลอย่างรวดเร็วที่สุดคือ 7 วัน (โดยทั่วไปประมาณ 21-28 วัน) เพื่อยืนยันผลการตรวจว่าสัตว์ไม่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีการตรวจหาโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ด้วยวิธีอื่น เช่น nested polymerase chain reaction (nested PCR) ซึ่งให้ผลดี รวดเร็ว แต่ราคาแพง รวมทั้งมีรายงานการตรวจโดยวิธี latex agglutination test โดยการตรวจหา antigen ของไวรัสในน้ำลายสุนัข^{38,39}

อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติพบว่าในประเทศไทย มีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่สามารถนำสัตว์มาตรวจสมองสัตว์และทราบผลตรวจโดยเร็วได้ จึงต้องพิจารณาชนิดของสัตว์ที่สัมผัส อาการผิดปกติในสัตว์ ประวัติการรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ สาเหตุที่สัตว์กัด และการสังเกตกักขังอาการของสัตว์ต่อไป การกักขังอาการสัตว์ 10 วัน โดยไม่ให้การรักษาสามารถทำได้ในประเทศที่มีการควบคุมโรคในสัตว์เลี้ยงได้ดี เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา แต่สำหรับประเทศไทยที่ยังมีโรคนี้ชุกชุมในสุนัขและแมว จะทำได้ก็ต่อเมื่อ สุนัขหรือแมวนั้นมีอาการปกติ และจะต้องมีภาวะต่อไปนี้ครบทุกข้อ คือ

1. สัตว์เลี้ยงถูกเลี้ยงดูอย่างดีและมีโอกาสสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าจากสัตว์ตัวอื่นน้อย
2. สัตว์เลี้ยงต้องมีการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าต่อเนื่องอย่างดีในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา
3. การกัดต้องมีเหตุจงใจให้กัด (provoked condition) เช่น รังแกสัตว์ เหยียบสัตว์ ฯลฯ

เมื่อครบทั้ง 3 ข้อ จึงสามารถกักขังอาการสัตว์ไปก่อน ถ้าครบ 10 วัน สัตว์ยังปกติ แสดงว่าสัตว์ไม่เป็นโรค ผู้ป่วยก็ไม่จำเป็นต้องรับวัคซีน แต่หากสัตว์มีอาการผิดปกติต้องนำสัตว์มาตรวจและเริ่มการรักษาทันที ในกรณีที่ไมครบทั้ง 3 ข้อ สมควรให้การรักษาผู้ป่วยอย่างเต็มที่ไปก่อน ร่วมกับการกักขังอาการสัตว์ 10 วัน หากกักขังอาการจนครบ 10 วันภายหลังสัตว์กัดแล้วพบว่าสัตว์ไม่ตาย ผู้ป่วยจึงสามารถหยุดการรักษาได้ แต่หากสัตว์ตายหรือหายไปก่อนครบ 10 วัน ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาจนครบ เหตุที่ปฏิบัติเช่นนี้เพราะแม้ว่าสัตว์นั้นจะเคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อนก็ไม่ได้เป็นสิ่งยืนยันว่าสัตว์นั้นจะไม่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ก็ยังสามารถพบว่าสัตว์เป็นโรคพิษสุนัขบ้าได้ รายงานพบว่าร้อยละ 3-12 ของสุนัขที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้ามีประวัติได้รับการฉีดวัคซีนภายใน 3 ปี การศึกษาในสุนัขไทยพบว่าหลังฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าจำนวน 1 เข็ม มีสุนัขจำนวนร้อยละ 12.5 ที่มีระดับภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอในการป้องกันโรค และการที่สัตว์กัดโดยมีเหตุจงใจ (provoked condition) หรือไม่มีเหตุจงใจ (unprovoked condition) เช่น เดินผ่านแล้ววิ่งมากัด ก็ไม่สามารถแยกได้ว่าสุนัขนั้นเป็นโรคพิษสุนัขบ้าหรือไม่⁴⁰ นอกจากนี้ กรณีถูกกัดโดยสัตว์ป่า สัตว์อื่นที่ไม่ใช่สุนัขและแมว หรือ สัตว์ที่กัดหนีหายไป

แล้วไม่สามารถนำมาตรวจได้ต้องเริ่มให้การรักษาผู้ป่วยทันทีและรักษาจนครบ สรุปแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยดัง แผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า

การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังสัมผัสโรค

วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยง และวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ เป็นวัคซีนซึ่งกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้ดีกว่าวัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์ เช่น Semple vaccine หรือ suckling mouse brain vaccine องค์การอนามัยโลกจึงกำหนดว่า การให้วัคซีนภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าให้ใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงและวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ ซึ่งที่ใช้ในประเทศไทยมี 4 ชนิด คือ HDCV (human diploid cell vaccine ปัจจุบันไม่มีจำหน่ายแล้วในประเทศไทย), PCECV (purified chick embryo cell vaccine), PVRV (purified Vero cell vaccine) และ PDEV (purified duck embryo vaccine) ส่วนสูตรที่แนะนำให้ใช้ในการฉีดวัคซีนแก่ผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้ามี 4 สูตร ดังนี้

1. การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐาน (standard intramuscular regimen: ESSEN)

วิธีฉีดโดยการให้ 1 หลอดของวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (1 มล. หรือ 0.5 มล. แล้วแต่ชนิดของวัคซีนซึ่งค่าของ rabies antigen ของวัคซีนแต่ละหลอดต้องมากกว่า 2.5 IU/หลอด) ฉีดเข้าบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน (deltoid muscle) ในผู้ใหญ่ หรือฉีดเข้าบริเวณต้นขา (anterolateral of thigh muscle) ในเด็กเล็ก ห้ามฉีดเข้ากล้ามเนื้อสะโพก (gluteal area) เพราะภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นไม่ดีและมักเป็นตำแหน่งที่ฉีดอิมมูโนโกลบูลิน⁴¹ การฉีดควรใช้เข็มขนาดความยาวไม่น้อยกว่า 1 นิ้ว (ในคนอ้วนมากอาจต้องใช้ 1 1/2 นิ้ว) กำหนดให้ฉีดในวันที่ 0 (วันแรกที่ได้รับวัคซีน) 3, 7, 14 และวันที่ 28 หรือ 30 มีการศึกษาทั้งในแง่การสร้างภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) และ ประสิทธิภาพ (effectiveness) ของการฉีดวัคซีนสูตรนี้ว่าสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันโรคและลดอุบัติการณ์ของโรคพิษสุนัขบ้าได้ดี⁴²⁻⁴⁶ โดยทั่วไป ใน 7 วันแรกหลังได้รับวัคซีน ร่างกายจะยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า (rabies neutralizing antibody ; rabies Nab) แต่จะเริ่มตรวจพบระดับภูมิคุ้มกันได้ตั้งแต่วันที่ 10-14 และ พบระดับภูมิคุ้มกันเพียงพอในการป้องกันโรค (rabies Nab มากกว่า 0.5 IU/มล. ของซีรัม) ในวันที่ 14 หลังได้รับวัคซีนเข็มแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีระดับภูมิคุ้มกัน (rabies Nab) เพิ่มขึ้นและ มากกว่า 0.5 IU/มล. จนครบ 1 ปี⁴⁴ จากการศึกษาเมื่อติดตามผู้ป่วยหลังได้รับวัคซีนวิธีนี้เป็นเวลา 1-2 ปีไม่พบมีรายใดป่วยเป็นโรคพิษสุนัขบ้าและเมื่อจำเป็นต้องให้อิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ภายใน 7 วันแรกของการฉีดวัคซีนก็ไม่พบว่า อิมมูโนโกลบูลินที่ให้นั้นมีผลลดการสร้างภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการฉีดวัคซีนด้วยวิธีนี้ จึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจดูภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น หลังการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (immunocompetent host) เว้นแต่ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) ที่อาจมีผลทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันโรค โดยเฉพาะ rabies neutralizing antibody ไม่ดีพอ⁴⁷ การฉีดวัคซีนวิธีนี้เป็นวิธีมาตรฐานที่ยอมรับทั่วโลก และเป็นเพียงสูตรเดียวที่ใช้ในทวีปอเมริกาเหนือ อย่างไรก็ตามการฉีดวัคซีนวิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูง ผู้ป่วยต้องมารับการฉีดวัคซีน 5 ครั้ง และบางครั้งประสบปัญหาวัคซีนมีจำกัด Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงได้ทบทวนและเสนอแนะการ

ใช้สูตรการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสโรคเพียง 4 เข็มเข้ากล้ามเนื้อ แทนที่การฉีดวัคซีนแบบมาตรฐาน 5 เข็มเข้ากล้ามเนื้อ โดยอ้างอิงการศึกษาทั้งทางพยาธิกำเนิดของเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า การทดลองในสัตว์ การสำรวจข้อมูลทางระบาดวิทยาซึ่งไม่พบผู้ป่วยเป็นโรคพิษสุนัขบ้าเลยหากสัมผัสโรคแล้วได้รับการดูแลบาดแผล ได้รับอิมมูโนโกลบูลินและวัคซีนอย่างน้อย 4 เข็ม การศึกษาในผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วยทุกคนมีระดับภูมิคุ้มกันเพียงพอในการป้องกันโรคตั้งแต่วันที่ 14 หลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรกโดยที่การฉีดวัคซีนเข็มที่ 5 อาจไม่ได้เพิ่มประโยชน์อันใด และสุดท้ายการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ที่พบว่าหากลดการฉีดวัคซีนเข็มสุดท้ายสามารถลดค่าใช้จ่ายของชาติทั้งทางตรงและทางอ้อมได้มหาศาล ปัจจุบันนับตั้งแต่เดือนมิถุนายน ปี พ.ศ.2552 ในประเทศสหรัฐอเมริกา (ACIP-USA) อนุญาตให้ใช้การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสโรค 4 เข็มเข้ากล้ามเนื้อ⁴⁸ โดยฉีดวัคซีนชนิด HDCV หรือ PCECV 1 หลอดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 3, 7 และ 14 ทั้งนี้สูตรวัคซีนนี้ให้ใช้ในผู้ที่ร่างกายแข็งแรงและ ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่มีการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าเท่านั้น และ องค์การอนามัยโลก ได้แนะนำให้สูตรการฉีดวัคซีนนี้เป็นสูตรทางเลือกแล้ว (alternative regimen)

2.การฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal : ID) แบบ Thai Red Cross (traditional TRC-ID regimen 2-2-2-0-1-1 หรือ modified TRC-ID regimen 2-2-2-0-2-0)

เป็นเวลากว่า 20 ปีที่ประเทศไทยได้ริเริ่มการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดฉีดเข้าในผิวหนัง จุดประสงค์เพื่อลดค่าใช้จ่ายและเพิ่มโอกาสการได้รับวัคซีนชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงให้แก่ประชาชนแทนที่วัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์แบบเดิม นับเนื่องมาถึงปัจจุบัน มีผู้ป่วยนับล้านคนที่ได้รับการฉีดวัคซีนด้วยวิธีการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง ซึ่งก็คือวิธีเดียวกับการฉีดวัคซีนบีซีจี หรือ การทำทดสอบผิวหนัง(skin testing) มีหลักการโดยใช้ปริมาณวัคซีนเพียงจำนวนน้อยฉีดเข้าในชั้นผิวหนังซึ่งเป็นบริเวณที่มี antigen presenting cells อยู่เป็นจำนวนมาก และกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันขึ้น การฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังสูตรดั้งเดิม (traditional TRC-ID regimen) มีวิธีการฉีดโดยฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 2 จุด (จุดละ 0.1 มล.) ที่บริเวณต้นแขนทั้งสองข้างในวันที่ 0, 3, 7 และฉีดวัคซีน 1 จุดในวันที่ 28 และ 90 (2-2-2-0-1-1) การฉีดวัคซีนวิธีนี้ผู้ป่วยต้องเดินทางมารับวัคซีนถึง 5 ครั้ง ครั้งสุดท้ายห่างจากวัคซีนเข็มแรกถึง 3 เดือน ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่มารับการฉีดวัคซีนจนครบตามกำหนดนัด จึงได้มีการศึกษาถึงระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น (immunogenicity) จากการใช้วัคซีนแบบเดิม คือ 2-2-2-0-1-1 เปรียบเทียบกับการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบดัดแปลง (modified TRC-ID regimen) โดยแทนที่การฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 1 จุดในวันที่ 28 และ 90 ด้วยการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 2 จุดในวันที่ 28 (2-2-2-0-2-0) พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า (rabies neutralizing antibody) สูงกว่า 0.5 IU/มล.ตั้งแต่วันที่ 14 หลังได้รับวัคซีน และตรวจพบภูมิคุ้มกันอยู่ในระดับที่ป้องกันโรคได้ถึง 1 ปี จึงได้มีการงดฉีดวัคซีนในวันที่ 90 และ เพิ่มการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 2 จุดในวันที่ 28 แทน (2-2-2-0-2-0)⁴⁹ เพื่อความสะดวกของผู้รับบริการ สำหรับการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังกำหนดว่าให้ใช้วัคซีนที่มีความแรงอย่างน้อย 0.7 IU ต่อหนึ่งจุด(0.7 IU/0.1มล.)⁵⁰ ดังนั้นการใช้สูตร TRC แบบฉีดเข้าในผิวหนังจะต้องคำนึงถึง rabies antigenicity ของวัคซีนต่อ 1 จุด ของการฉีด

สำหรับวัคซีนทุกชนิด เนื่องจากหากใช้วัคซีนที่มีความแรงต่ำกว่า 0.7 IU ต่อหนึ่งจุดอาจทำให้ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ซึ่งการกำหนดความแรงของ rabies antigenicity ของวัคซีนต่อ 1 จุด ของการฉีดเข้าในผิวหนังอาจมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศเช่น ในประเทศอินเดียและประเทศฟิลิปปินส์กำหนดให้ใช้วัคซีนที่มีความแรงอย่างน้อย 0.5 IU ต่อหนึ่งจุด (0.5 IU/0.1 มล.) อย่างไรก็ตาม องค์การอนามัยโลกได้สรุปว่า สามารถใช้วัคซีนที่ได้มาตรฐานในการผลิต และมีค่าของ rabies antigen ของวัคซีนแต่ละหลอดมากกว่า 2.5 IU/หลอด (ซึ่งก็คือวัคซีนที่ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อโดยทั่วไป) มาใช้ในการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังได้ ทำให้ง่ายในการปฏิบัติ ส่วนปัญหาเทคนิคการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง แม้ว่าจะฉีดพลาดเข้าไปใต้ผิวหนัง (subcutaneous) 1 จุดหรือทั้ง 2 จุด เมื่อเปรียบเทียบกับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นกับการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 2 จุด ก็ยังพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵¹ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาโดยใช้วัคซีนชนิด HDCV ปริมาณ 0.1 มล. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เทียบกับการฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal) พบว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนเข้าใต้ผิวหนังนั้นน้อยกว่าการฉีดเข้าในผิวหนัง แต่ยังมีผลในการป้องกันโรคได้ โดยต้องเพิ่มปริมาณวัคซีนที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็น 0.25 มล. จึงจะให้ผลเท่ากับการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง ฉะนั้น ข้อเสนอแนะในทางปฏิบัติ หากฉีดวัคซีนพลาดเข้าใต้ผิวหนัง หรือ เข้ากล้ามเนื้อ ให้ฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังซ้ำใหม่ วิธีการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังนี้สามารถใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ได้ทุกชนิด การฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้สูง และพบว่าสามารถให้อิมมูโนโกลบูลินร่วมด้วยได้โดยไม่รบกวนการสร้างภูมิคุ้มกัน⁵²⁻⁵⁸ ปัจจุบันการฉีดวัคซีนสูตรนี้ได้รับการยอมรับให้เป็นหนึ่งในสูตรการฉีดวัคซีนมาตรฐานตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกและใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศแถบเอเชียทั้งใน ประเทศไทย อินเดีย บังคลาเทศ ศรีลังกา ฟิลิปปินส์ ปากีสถาน ข้อดีของการฉีดวัคซีนสูตรนี้คือใช้ปริมาณวัคซีนน้อยกว่าการฉีดวัคซีนแบบเข้ากล้ามเนื้อ คือใช้วัคซีนน้อยกว่า 2 หลอด ทำให้ประหยัดค่าใช้จ่าย (เฉพาะค่าวัคซีนอย่างเดียว สามารถประหยัดกว่าการฉีดแบบเข้ากล้ามเนื้อได้ถึงร้อยละ 70) อย่างไรก็ตาม ณ ปัจจุบัน วัคซีนที่ใช้เป็นแบบชนิดผงแห้ง (lyophilized) ไม่ได้ผสมวัตถุกันเสีย และยังไม่มียาวัคซีนแบบบรรจุพร้อมฉีดสำหรับฉีดเข้าในผิวหนัง โดยเฉพาะใช้อย่างแพร่หลาย การฉีดวัคซีนแบบเข้าในผิวหนังยังคงต้องแบ่งวัคซีนจากขวดบรรจุเดิมซึ่งใช้กับชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จึงต้องระมัดระวังการปนเปื้อนจากการใช้วัคซีนซ้ำหลายๆครั้ง โดยปฏิบัติตามหลักการปราศจากเชื้ออย่างเคร่งครัด องค์การอนามัยโลกกำหนดว่าวัคซีนที่ผสมแล้ว หากเหลือให้เก็บไว้ในที่เย็น 2-8 องศาเซลเซียส และต้องใช้ให้หมดภายใน 6 - 8 ชั่วโมง ดังนั้นการฉีดวัคซีนวิธีนี้จึงเหมาะที่จะใช้ในสถานพยาบาลที่รักษาผู้ป่วยสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าวันละหลายๆคน หรือ ถูกสัตว์กัดหมากรักษาพร้อมๆกันทีละหลายๆคน

3.การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 (multisite intramuscular regimen, Zagreb)

วิธีนี้ใช้ในบางประเทศในยุโรป โดยการฉีดวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ 1 หลอดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณต้นแขน (deltoid) ซ้าย และอีก 1 หลอดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณต้นแขนขวาในวันแรก ที่มารับวัคซีน ตามด้วยการฉีดวัคซีน 1 หลอดเข้ากล้ามเนื้อต้นแขนในวันที่ 7 และ 21 หรือ 28 รวมฉีดวัคซีน

ทั้งสิ้น 4 หลอดต่อการมาโรงพยาบาล 3 ครั้ง ในระยะเวลาประมาณ 3-4 สัปดาห์ ข้อดีของสูตรนี้คือ เกิดภูมิคุ้มกันขึ้นเร็วกว่าการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อตามวิธีมาตรฐาน ประหยัดการใช้วัคซีน และผู้ป่วยมารับวัคซีนน้อยครั้งกว่า⁵⁹ แต่อาจมีข้อเสียในแง่ที่แพทย์ไม่เห็นบาดแผลของผู้ป่วยในวันที่ 3 หลังฉีดซึ่งเป็นช่วงเวลาที่อาจมีการติดเชื้อของแผลเกิดขึ้น มีข้อควรระวังในการใช้วัคซีนสูตรนี้ร่วมกับอิมมูโนโกลบูลิน เนื่องจากมีบางการศึกษาพบว่า การใช้วัคซีนสูตรฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 (Zagreb regimen) ร่วมกับการให้อิมมูโนโกลบูลินทำให้ระดับภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นได้ไม่ดี ผู้ป่วยมีระดับภูมิคุ้มกัน (rabies neutralizing antibody; rabies Nab) มากกว่า 0.5 IU/มล. ที่ 1 ปีหลังฉีดเพียงร้อยละ 50⁶⁰ อย่างไรก็ตามมีบางรายงานในปัจจุบันที่พบว่าเมื่อใช้วัคซีน PCECV หรือ PVRV ซึ่งมี rabies antigenicity สูงถึง 10 IU/หลอด ฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 ร่วมกับการให้อิมมูโนโกลบูลิน พบว่าแม้จะมีการกดภูมิคุ้มกันในวันที่ 14 แต่พบว่า ระดับภูมิคุ้มกัน(rabies Nab) ก็ยังสูงกว่า 0.5 IU/มล. และผู้ป่วยทุกรายยังคงมีระดับภูมิคุ้มกัน(rabies Nab) มากกว่า 0.5 IU/มล.ที่ 1 ปีหลังฉีด^{61,62}

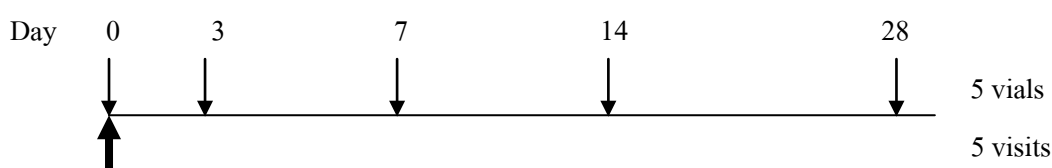
4. การฉีดเข้าในผิวหนังแบบ 8 จุด (eight-site intradermal, 8-0-4-0-1-1)

โดยการใช้วัคซีนปริมาณ 0.1 มล./จุด ของวัคซีน HDCV หรือ PCECV ฉีดเข้าในผิวหนังตำแหน่งละ 1 จุด ที่บริเวณทั้งสองด้าน ของต้นแขน ต้นขา สะบักด้านหลัง และหน้าท้องส่วนล่าง(รวมทั้งสิ้น 8 จุด) ในวันแรกของการรักษา จากนั้นฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 4 จุดในวันที่ 7 และฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 1 จุดในวันที่ 28 และ 90 การฉีดวัคซีนวิธีนี้สามารถให้อิมมูโนโกลบูลินร่วมด้วยได้โดยไม่มีผลต่อภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น⁶³⁻⁶⁷ แม้ว่าการฉีดวัคซีนสูตรนี้ ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจะสูงกว่าการฉีดวัคซีนด้วยวิธีอื่นภายใน 14 วันหลังฉีดวัคซีน อย่างไรก็ตามระดับภูมิคุ้มกันนั้นยังไม่เพียงพอในการป้องกันโรคใน 7 วันแรกหลังได้รับวัคซีน ผู้ป่วยที่มีบาดแผลแบบ WHO category III จึงจำเป็นต้องได้รับอิมมูโนโกลบูลินร่วมด้วย ดังมีตัวอย่างผู้ป่วยเด็กที่มีบาดแผลแบบ WHO category III ที่ใบหน้าและข้อศอก เสียชีวิตด้วยการได้รับแต่การฉีดวัคซีนสูตรเข้าในผิวหนัง 8 จุดโดยไม่ได้รับอิมมูโนโกลบูลิน แสดงให้เห็นว่า กรณีที่มีการสัมผัสโรครุนแรง(WHO category III) ไม่มีการฉีดวัคซีนสูตรใดทดแทนการให้อิมมูโนโกลบูลินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับอิมมูโนโกลบูลินร่วมด้วยเสมอ⁶⁸⁻⁷⁰ ปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขไม่แนะนำให้ใช้วัคซีนสูตรนี้(8-0-4-0-1-1)ในประเทศไทย มีความพยายามในการพัฒนาวัคซีนสูตรประหยัดเพื่อใช้ในประเทศกำลังพัฒนา เช่น ใช้สูตรการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบ 8 จุด แต่ละปริมาณวัคซีนจากจุดละ 0.1 มล. เหลือ 0.05 มล. ซึ่งในทางปฏิบัติคงมีความลำบากในการใช้ หรือ กำหนดวันที่ฉีดวัคซีนแบบการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบ 8 จุดแต่ละจำนวนจุดลงเป็น 4-0-2-0-1-1 เหล่านี้ยังไม่ได้รับการยอมรับให้ใช้รักษาผู้ป่วยเช่นกัน⁷¹⁻⁷⁴

สรุปสูตรการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังสัมผัสโรคตามที่องค์การอนามัยโลกแนะนำดังรูปที่ 1

Standard intramuscular regimen

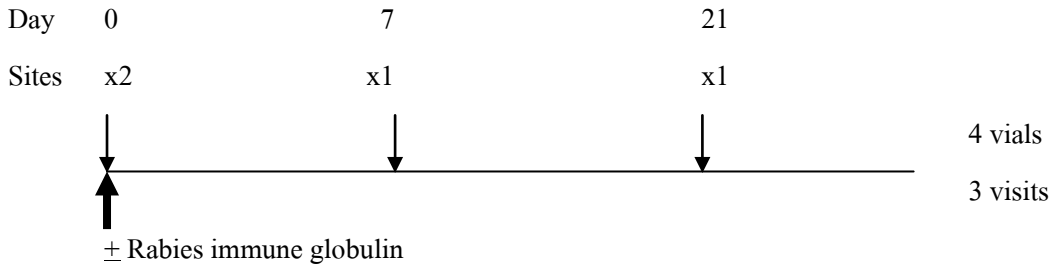
Dose: one IM dose (1.0 or 0.5 มล.) into deltoid muscle



± Rabies immune globulin

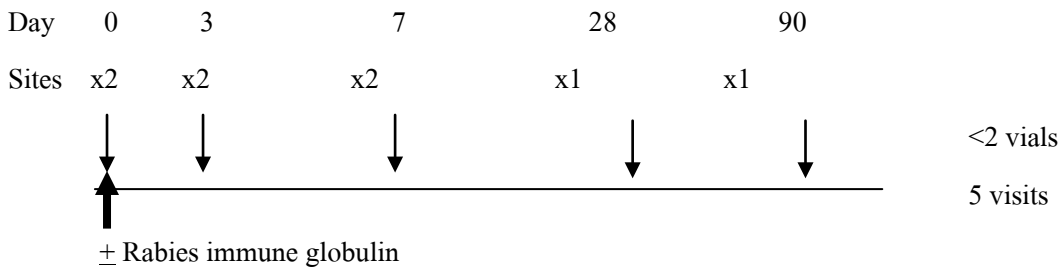
2-1-1 intramuscular regimen (2-1-1)

Dose: one IM dose (1.0 or 0.5 มล.) into deltoid muscle



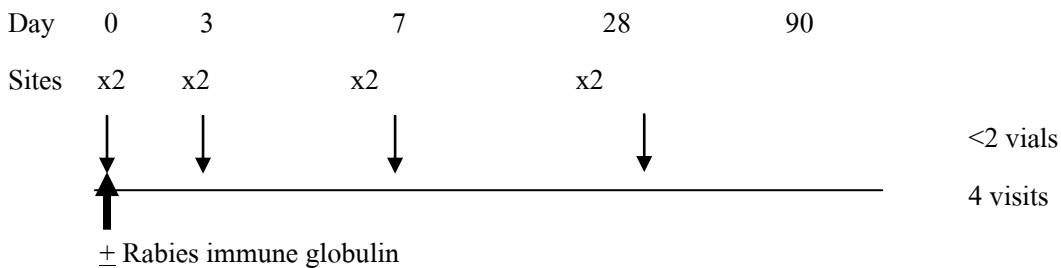
2- site intradermal regimen (2-2-2-0-1-1)

Dose: 0.1 มล. ID per site โดยวัคซีนมีความแรงอย่างน้อย 0.7 IU/0.1 มล.



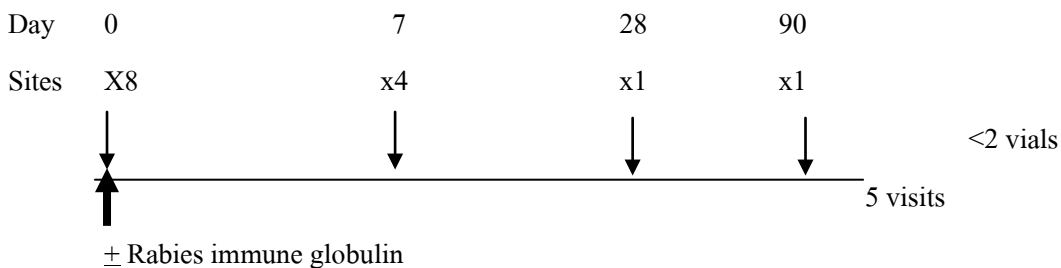
Modified 2- site intradermal regimen (2-2-2-0-2-0)

Dose: 0.1 มล. ID per site โดยวัคซีนมีความแรงอย่างน้อย 0.7 IU/0.1 มล.



8-site Intradermal regimen (8-0-4-0-1-1)

Dose: 0.1 มล. ID per site



รูปที่1. การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังสัมผัสโรคตามท้องค้การอนามัยโลกแนะนำ

ปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทยแนะนำให้ใช้วัคซีนสูตรการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐาน (ESSEN regimen) และสูตรการฉีดเข้าในผิวหนังแบบ Thai Red Cross (TRC-ID regimen หรือ modified TRC-ID regimen) เพียง 2 สูตรเท่านั้น

การเปลี่ยนชนิดของวัคซีนและการเปลี่ยนวิธี/สูตรการฉีดวัคซีน

โดยทั่วไปไม่แนะนำให้เปลี่ยนชนิดของวัคซีนหรือวิธีการฉีด/สูตรการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในกรณีที่ได้รับวัคซีนมาก่อน อย่างไรก็ตามในกรณีที่ใช้วิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อพบว่าวัคซีนทุกชนิดสามารถทดแทนกันได้⁷⁵ แต่ในกรณีของการฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal) โดยเฉพาะการใช้แบบ modified TRC (2-2-2-0-2-0) นั้นยังไม่มีข้อมูลศึกษา ส่วนการเปลี่ยนวิธีฉีดระหว่างการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ ESSEN และการฉีดเข้าในผิวหนังแบบ TRC โดยทั่วไปไม่ควรเปลี่ยน เว้นแต่กรณีผู้ป่วยได้รับวัคซีนแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0 แต่จำเป็นต้องเปลี่ยนเป็นแบบฉีดเข้าในผิวหนังในวันที่ 3 สถานเสาวภา มีแนวทางการปฏิบัติมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 ดังนี้ โดย เปลี่ยนมาใช้สูตรการฉีดวัคซีนแบบเข้าในผิวหนัง 2 จุดต่อในวันที่ 3, 7 และ 28 ได้เลยโดยไม่ต้องเริ่มต้นฉีดใหม่ เนื่องจากมีการศึกษาที่สถานเสาวภาเปรียบเทียบระดับภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนเข็มแรกเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0 แล้วฉีดต่อด้วยการฉีดเข้าในผิวหนัง 2 จุดในวันที่ 3, 7 และฉีดวัคซีน 1 จุดในวันที่ 28 และ 90 (IM-2-2-0-1-1; TRC-ID) กับกลุ่มที่ฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 2 จุดที่บริเวณต้นแขนทั้งสองข้างในวันที่ 0, 3, 7 และฉีดวัคซีน 1 จุดในวันที่ 28 และ 90 (2-2-2-0-1-1;TRC-ID) พบว่าการสร้างภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรการฉีดวัคซีนด้วยวิธีนี้มากกว่า 500 ราย โดยผู้ป่วยมีการสัมผัสโรคแบบ WHO category II และ III ไม่พบมีผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยโรคพิษสุนัขบ้า อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนสูตรการฉีดวัคซีนที่นอกเหนือจากนี้ยังไม่แนะนำให้ปฏิบัติ

การรักษาในกรณีผู้ป่วยมารับการฉีดวัคซีนไม่ตรงตามกำหนดนัด หรือ รักษาไม่ครบ

การรักษากรณีผู้ป่วยมารับการฉีดวัคซีนไม่ตรงตามตารางนัด ให้ฉีดวัคซีนโดยนับต่อจากเข็มสุดท้ายที่ผู้ป่วยควรได้รับ ไม่มีความจำเป็นต้องเริ่มฉีดวัคซีนใหม่ แต่หากเป็นกรณีผู้ป่วยที่มีบาดแผล WHO category III รับการฉีดวัคซีนแต่เพียง 1-2 เข็มแรกโดยไม่ได้รับอิมมูโนโกลบูลิน จากนั้นไม่ได้มารับวัคซีนต่ออีกเป็นเวลานาน ครั้งนี้กลับมาพบแพทย์หลังจาก 7 วันที่ได้รับวัคซีนเข็มแรกไปแล้ว และไม่สามารถติดตามอาการสัตว์ได้ การรักษาในครั้งนี้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญบางท่านมักแนะนำให้อิมมูโนโกลบูลินพร้อมกับเริ่มฉีดวัคซีนใหม่ทั้งหมด มีหลักปฏิบัติที่พึงเน้นย้ำคือ ไม่ว่าผู้ป่วยจะสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้ามานานเท่าใด หากยังไม่ได้รับการรักษา ครั้งนี้เมื่อมาพบแพทย์ให้ยึดหลักในการรักษาเสมือนหนึ่งผู้ป่วยเพิ่งสัมผัสโรค และกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้ประวัติการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่แน่ชัดในอดีต ชนิดของวัคซีนว่าเป็นชนิดที่ทำจากสมองสัตว์ หรือเป็นวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยง จำนวนเข็มของวัคซีนที่ได้รับ ให้เริ่มรักษาผู้ป่วยนั้นใหม่เหมือนผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

อาการข้างเคียงของการใช้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง

วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่ใช้ในปัจจุบันผลิตจากเซลล์เพาะเลี้ยงและไข่เป็ดฟกบริสุทธิ์เป็น วัคซีนชนิดที่มีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยสูงแตกต่างจากวัคซีนที่ใช้ในอดีตที่ผลิตจากสมองสัตว์ซึ่ง พบผลข้างเคียงทางระบบประสาทรุนแรงได้บ่อย อาการข้างเคียงของการใช้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง ได้แก่ ปวด บวมแดง คัน บริเวณที่ฉีดวัคซีนพบร้อยละ 35-45 อาการตามระบบ เช่น ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยเนื้อตัว ผื่นลมพิษ ต่อมน้ำเหลืองโตเฉพาะที่ พบได้ร้อยละ 10-15 มีรายงานการเกิด anaphylaxis หรือกลุ่มอาการ Guillain-Barre ได้น้อยมากและอาจไม่ได้เกิดจากวัคซีน (เป็นรายงานผู้ป่วย)^{76,77} และหากเปรียบเทียบอาการข้างเคียงของการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังกับการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ พบว่า การฉีด วัคซีนแบบเข้าในผิวหนังพบอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรงเฉพาะที่ได้บ่อยกว่าการฉีดวัคซีนแบบเข้ากล้ามเนื้อ เช่น อาการปวด บวมแดง คัน รอบบริเวณที่ฉีดวัคซีนพบได้ร้อยละ 7 เมื่อเทียบกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อพบเพียงร้อย ละ 0.17 อาการคันรอบบริเวณที่ฉีดวัคซีนพบได้ร้อยละ 29 เมื่อเทียบกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อพบร้อยละ 3 แต่ อาการปวดจะพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ โดยพบได้ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับการฉีด เข้าในผิวหนังซึ่งพบร้อยละ 3 ส่วนอาการไข้พบได้ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 6

อย่างไรก็ตามอาการข้างเคียงต่างๆมักเป็นเพียงเล็กน้อยและหายได้เองในเวลาไม่กี่วัน

การให้ภูมิโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (rabies immune globulin , RIG)

การให้ภูมิโกลบูลินแก่ผู้ป่วยภายหลังจากการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าแบบรุนแรง (WHO category III) มีความสำคัญ สามารถป้องกันการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าได้โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับวัคซีน เพราะหลังจาก ที่ผู้ป่วยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ร่างกายจะต้องใช้เวลาสร้างภูมิคุ้มกัน (active immunization) และ จะถึงระดับที่ป้องกันโรคได้ภายหลังจากการที่ได้รับวัคซีนเข็มแรก 10-14 วันซึ่งช่วงเวลานี้เชื้อไวรัสอาจเดินทางผ่านบาดแผลเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางและทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการของโรคพิษสุนัขบ้าขึ้นมาก่อนได้ การให้ภูมิโกลบูลินจึงเป็นการให้ภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วย (passive immunization) ในทันทีเพื่อป้องกันไม่ให้ เชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกายระหว่างที่รอให้ร่างกายผู้ป่วยสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นเองจากวัคซีน⁷⁸⁻⁸⁰ ดังที่องค์การอนามัย โลกได้กำหนดว่าผู้ป่วยที่มีบาดแผล category III ทุกรายที่ไม่เคยรับวัคซีนมาก่อน ต้องได้รับภูมิโกลบูลิน ร่วมกับวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟกบริสุทธิ์

ภูมิโกลบูลินมี 2 ชนิด คือ

1. Human rabies immune globulin (HRIG) ทำจากซีรัมของมนุษย์ ขนาดที่ใช้คือ 20 IU/กิโลกรัม มีข้อควรระวังในการใช้ HRIG เนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากโลหิตของมนุษย์ ทำให้อาจมีภูมิคุ้มกันซึ่งไป ยับยั้งการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแก่วัคซีนอื่นนอกจากวัคซีนที่ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่ให้ร่วมด้วย เช่น วัคซีนป้องกันสุกใส วัคซีนป้องกันโรคหัด ฉะนั้นควรเลื่อนการรับวัคซีนดังกล่าวออกไปอย่างน้อย 4 เดือน หลังได้รับ HRIG หากไม่สามารถทำได้ อาจจำเป็นต้องให้วัคซีนเพิ่มเติม หรือ ตรวจระดับภูมิคุ้มกันหลัง ได้รับวัคซีนว่าเพียงพอในการป้องกันโรคหรือไม่

2. Equine rabies immune globulin (ERIG) ทำจากซีรัมของม้า ขนาดที่ใช้คือ 40 IU/กิโลกรัม

ในประเทศยากจนมักมีแต่ crude ERIG ให้บริการแก่ผู้ป่วย ซึ่งมีอัตราการแพ้สูงประมาณร้อยละ 16.3 ในเด็ก และพบมากขึ้นถึงร้อยละ 46 ในผู้ใหญ่⁸¹ ปัจจุบันขบวนการผลิตสามารถทำ purified ERIG ซึ่งมีอัตราการแพ้ลดลงมากเหลือเพียงร้อยละ 1.6-6.9 โดยอัตราการแพ้ของผู้ป่วยขึ้นกับจำนวนของโปรตีนที่อยู่ใน purified ERIG ที่ผลิต⁸²⁻⁸⁵ นอกจากนี้การให้ ERIG ซึ่งเป็นซีรัมที่ผลิตจากม้าแก่ผู้ป่วยสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือ anaphylaxis (ซึ่งเป็น IgE - mediated type I hypersensitivity) และ serum sickness (type III hypersensitivity) ได้ อัตราการเกิด anaphylaxis จากการให้ crude ERIG มีประมาณร้อยละ 3.8 ส่วนของ purified ERIG นั้นยังไม่มีข้อมูล จึงถือเป็นข้อบ่งชี้ที่ต้องทำการทดสอบทางผิวหนังก่อนให้ ERIG เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด anaphylaxis อย่างไรก็ตามการทดสอบทางผิวหนังไม่สามารถพยากรณ์การเกิด serum sickness ได้⁸⁶ เป็นที่น่าสนใจว่าวิธีการทำ intradermal skin testing นั้น ไม่มีวิธีมาตรฐานที่แน่นอน และแม้แต่การอ่านผล (ทั้งวิธีอ่าน วิธีวัด ข้อบ่งชี้ ว่าเป็นผลบวก) ก็แตกต่างกัน สถานเสาวภาเคยใช้การอ่านผลบวกเมื่อค่าของ wheal มากกว่า 5 มม. ปรากฏว่าร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับอิมมูโนโกลบูลินมีการทดสอบผิวหนังให้ผลบวก ซึ่งหมายถึงร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยเหล่านี้ต้องได้รับ HRIG ซึ่งเป็นไปไม่ได้ในพื้นที่ที่ยากจน ปัจจุบันทางสถานเสาวภาได้กำหนดมาตรฐานของการทดสอบ ERIG (ซึ่งเป็น purified ERIG) โดยการละลาย ERIG เป็น 1:100 ด้วยน้ำเกลือไอโซโทนิก (normal saline; NSS) และฉีด ERIG ที่ละลายแล้วปริมาณ 0.02 มล. ด้วยกระบอกฉีดยาทูเบอร์คูลินเข็มเบอร์ 26 เข้าในผิวหนังบริเวณท้องแขน และทำการทดสอบควบคุม (control) ด้วยน้ำเกลือไอโซโทนิก (NSS) ปริมาณ 0.02 มล. ฉีดด้วยกระบอกฉีดยาทูเบอร์คูลินเข็มเบอร์ 26 เข้าในผิวหนังบริเวณท้องแขนอีกข้างหนึ่ง อ่านผลหลังทำ 10 นาที โดยการใช้คาลิเปอร์วัด wheal และ flare โดยวัดตำแหน่งที่ยาวที่สุดของความยาวของเส้นตั้งฉากที่ยาวที่สุดหารด้วย 2 ถือว่าการทดสอบผิวหนังจะเป็นผลบวก และต้องให้ HRIG แทน เมื่อขนาดของ wheal มากกว่า 10 มม. พึงระลึกเสมอว่า การทำทดสอบผิวหนังไม่สามารถคาดการณ์การเกิด anaphylaxis ได้แน่นอนยิ่งกว่านั้น anaphylaxis ยังสามารถเกิดขึ้นตั้งแต่ขั้นตอนการทำทดสอบผิวหนัง รวมทั้งในผู้ป่วยที่มีการทดสอบผิวหนังให้ผลลบด้วยการให้ HRIG แทน ERIG นอกจากนี้ใช้ในกรณี ผลทดสอบผิวหนังเป็นบวกแล้ว ยังควรพิจารณาในกรณีผู้ป่วยมีประวัติเคยได้รับผลิตภัณฑ์ที่ทำจากซีรัมของม้าอื่นๆ เช่น เซรุ่มแก้พิษงู (snake antivenom) เซรุ่มป้องกันโรคบาดทะยัก (tetanus antiserum) ชนิดที่ทำจากเซรุ่มม้า

วิธีการให้อิมมูโนโกลบูลินกำหนดว่าให้แก่ผู้ป่วย 1 ครั้ง พร้อมกับการให้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดที่บริสุทธิ์ในขนาดที่กำหนด การให้ขนาดที่สูงกว่าจะมีผลกดภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น⁸⁷ ในกรณีที่ไม่สามารถให้อิมมูโนโกลบูลินในวันแรกพร้อมกับการให้วัคซีน ควรพิจารณาให้ในวันต่อมา แต่ไม่ควรให้หลังวันที่ 7 ของการให้วัคซีน⁸⁸ เพราะจะมีผลในการกดภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการให้วัคซีน (active immunization) วิธีฉีดอิมมูโนโกลบูลินแนะนำให้ฉีดบริเวณแผลให้ครบทุกแผลให้มากที่สุดเท่าที่ทำได้ แม้ว่าบาดแผลจะหายแล้วก็ตาม โดยให้ฉีดทั้งในและรอบแผล เพื่อสามารถ neutralizing ไวรัสก่อนที่ไวรัสจะจับกับ receptor และกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ของเม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมโฟไซท์ (local T-lymphocyte mediated immune response)⁸⁹ ก่อนที่ร่างกายจะมีภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีน โดยประสบการณ์

ที่สถานเสาวภา ให้ฉีดอิมมูโนโกลบูลินเหมือนกับการฉีดยาชาติที่แปลและไม่ควรแทงเข็มหลายครั้ง ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องเย็บบาดแผล ควรฉีดอิมมูโนโกลบูลินที่บาดแผลก่อนที่จะเย็บ การฉีดอิมมูโนโกลบูลินที่บาดแผลร่วมกับการดูแลแผลและให้ยาปฏิชีวนะตามความเหมาะสมพบว่าไม่มีผลทำให้อัตราการติดเชื้อของแผลเพิ่มขึ้น^{90,91} นอกจากนี้แม้บาดแผลจะมีการติดเชื้อก็ไม่เป็นข้อห้ามของการฉีดอิมมูโนโกลบูลิน หากมีบาดแผลที่นิ้วมือ นิ้วเท้าก็สามารถฉีดอิมมูโนโกลบูลินได้ แต่ต้องทำด้วยความระมัดระวัง เพื่อไม่ให้เกิด compartment syndrome⁹² ถ้ามีอิมมูโนโกลบูลินเหลือ ให้ฉีดเข้าที่กล้ามเนื้อต้นขาหรือกล้ามเนื้อสะโพก (ซึ่งต้องระวังในกรณีที่ผู้ป่วยอ้วนมากๆ) แต่หากสามารถฉีดอิมมูโนโกลบูลินรอบบาดแผลได้ทั้งหมดแล้ว ก็ไม่มีความจำเป็นต้องเหลืออิมมูโนโกลบูลินเพื่อแบ่งฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ไม่ควรให้อิมมูโนโกลบูลินที่กล้ามเนื้อต้นแขนเพราะเป็นตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนทำให้อิมมูโนโกลบูลินอาจตกภูมิคุ้มกันที่จะเกิดขึ้นจากวัคซีนได้ ในกรณีที่อิมมูโนโกลบูลินที่คำนวณได้ตามน้ำหนักของผู้ป่วยไม่เพียงพอสำหรับการฉีดให้ครบทุกบาดแผล ซึ่งมักพบเป็นปัญหาบ่อยในเด็ก (เพราะเด็กน้ำหนักตัวน้อย คำนวณได้อิมมูโนโกลบูลินปริมาณน้อย แต่มีบาดแผลขนาดใหญ่หลายแผล) การให้อิมมูโนโกลบูลิน ในขนาดมากกว่าที่กำหนดอาจลดการสร้างภูมิคุ้มกันได้ กรณีนี้สามารถผสมอิมมูโนโกลบูลินเพิ่มเป็น 2-3 เท่าด้วยการใช้น้ำเกลือนอร์มัล(NSS) และฉีดให้ครบทุกบาดแผล

อาการข้างเคียงของการให้อิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

ผลข้างเคียง ที่เกิดจากการใช้ HRIG พบน้อยมาก มีเพียงอาการเฉพาะที่ เช่น ปวดหรือมีผื่นแดง รอบบริเวณที่ฉีด HRIG ส่วนอาการข้างเคียงตามระบบ (systemic) พบได้น้อยมากเพียงร้อยละ 0.08 โดยอาจพบไข้ต่ำๆ ปวดกล้ามเนื้อ ซึ่งอาการข้างเคียงดังกล่าวจะเป็นเพียงเล็กน้อยและหายได้เองในเวลา 2-3 วัน⁹³ HRIG ที่ผลิตจากศูนย์บริการโลหิต สภากาชาดไทยมีความปลอดภัยสูง ส่วนการให้อิมมูโนโกลบูลินที่ทำจากม้า (ERIG) มีอาการข้างเคียงมากกว่า อาการข้างเคียงที่พบได้จากการใช้ ERIG ได้แก่ ปวด ผื่นแดงบริเวณที่ฉีด ไข้ต่ำๆ ปวดกล้ามเนื้อหรือปวดข้อ และการเกิด serum sickness อัตราการเกิดอาการข้างเคียงจากการให้ purified ERIG พบได้ตั้งแต้อัตรา 1.6-6.9 พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะเกิดอาการข้างเคียงภายใน 1-2 สัปดาห์แรกหลังได้รับ ERIG มีรายงานจากประเทศบราซิลว่าผู้ป่วยอาจมีอาการข้างเคียงได้หลัง 3 สัปดาห์ แต่พบได้น้อย^{81, 83-85, 94} สถานเสาวภาพบว่า การให้ purified ERIG ในเด็กเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าในผู้ใหญ่ และพบในเพศชายน้อยกว่าเพศหญิง ผู้ป่วยที่มีอาการของ serum sickness เกือบทั้งหมดมักไม่รุนแรง การรักษาโดยให้ยาลดไข้พาราเซตามอล(paracetamol) และยาแอนติฮิสตามีน(antihistamine) ไม่ควรให้สเตียรอยด์แก่ผู้ป่วยเพราะอาจลดการสร้างภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้

การให้การรักษาทันทีหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน (post-exposure treatment for previously vaccinated persons)

ผู้ที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน หมายถึง ผู้ป่วยในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง ต่อไปนี้

1. ผู้ที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงหรือไข่เป็ดฟกบริสุทธิ์แบบก่อนสัมผัสโรค(pre-exposure rabies prophylaxis : ฉีดวัคซีน 1 หลอดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ 1 จุด(0.1มล.)เข้าในผิวหนังบริเวณต้นแขน จำนวนทั้งสิ้น 3 ครั้งในวันที่ 0, 7 และ 21 หรือ 28) ครบชุดมาก่อน
2. ผู้ที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงหรือไข่เป็ดฟกบริสุทธิ์แบบภายหลังสัมผัสโรคครบ (post-exposure rabies treatment) หรือ ได้รับวัคซีนอย่างน้อย 3 เข็มในวันที่ 0, 3 และ 7
3. ผู้ที่เคยตรวจพบว่ามีระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า(rabies neutralizing antibody) มากกว่า หรือ เท่ากับ 0.5 IU/มล.

การรักษาภายหลังสัมผัสโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะใช้เพียงวัคซีนเข็มกระตุ้นโดยไม่จำเป็นต้องให้ภูมิโกลบูลิน แม้จะเป็นการสัมผัสโรคแบบรุนแรง (WHO category III) สาเหตุที่ต้องให้วัคซีนเข็มกระตุ้นเนื่องจากผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนหรือหลังสัมผัสโรคครบมาก่อน เมื่อเวลาผ่านไปภูมิคุ้มกันในร่างกายจะค่อยๆลดลง ดังนั้นเมื่อมีการสัมผัสโรคใหม่การให้วัคซีนเข็มกระตุ้นทุกครั้งจึงมีความสำคัญ ส่วนผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์ พบมีเพียงร้อยละ 14 ที่ยังมีภูมิคุ้มกันเดิมป้องกันโรคได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยแต่ละคนมีการตอบสนองต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่ฉีดเข็มกระตุ้นไม่แน่นอน ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องให้การรักษาเสมือนผู้ป่วยไม่เคยรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน⁹⁵ การฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นโดยใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือไข่เป็ดฟกบริสุทธิ์ทำได้ 2 วิธี ดังนี้

1. ฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ 1 เข็มหรือ ฉีดเข้าในผิวหนัง 1 จุด(0.1 มล.) บริเวณต้นแขน โดยฉีดเพียง 1 ครั้ง (วันที่ 0)ในกรณีผู้ป่วยเคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเข็มสุดท้ายมาไม่เกิน 6 เดือน^{96,97} และฉีด 2 ครั้ง (วันที่ 0 และวันที่ 3) ในกรณีผู้ป่วยเคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเข็มสุดท้ายมานานกว่า 6 เดือน (โดยไม่คำนึงว่าผู้ป่วยจะเคยได้รับวัคซีนมานานเท่าใดก็ตาม)

2. ฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบ 4 จุดครั้งเดียว โดยการฉีดวัคซีน 0.1 มล. เข้าในผิวหนังที่ต้นแขน และต้นขาทั้งสองข้างรวม 4 จุดในวันที่ 0 ภายหลังสัมผัสโรค สูตรนี้มีข้อดี คือ ผู้ป่วยมารับการรักษาเพียงครั้งเดียวทำให้ประหยัดเวลาและค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ธีระพงษ์และคณะ ได้รายงานการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นด้วยการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบ 4 จุดในวันที่ 0 เพียงครั้งเดียวเปรียบเทียบกับการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็มในวันที่ 0 และ 3 ตามที่องค์การอนามัยโลกแนะนำ(conventional booster regimen) ในอาสาสมัครที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคมาก่อน พบว่าระดับภูมิคุ้มกัน (rabies Nab) ในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบ 4จุดครั้งเดียว เพิ่มขึ้นเร็วกว่า และสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 2 เข็มเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0 และ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹⁸ ดังนั้นสถานเสาวภาจึงได้ใช้สูตรการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนัง 4 จุดครั้งเดียวในการฉีดเข็มกระตุ้นเป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อลดจำนวนครั้งของการมารับบริการของผู้ป่วยตั้งแต่ปี พ.ศ.2541 ถึงปัจจุบันวิธีนี้ได้ถูกใช้ในผู้ป่วยที่มีการสัมผัสโรค WHO category II และ III มากกว่า 4,200 คน โดย ร้อยละ 68 เป็นผู้ป่วยที่สัมผัสโรค WHO Category III ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย

220 รายที่สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าจากสัตว์ที่ติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า (ผลการตรวจ FAT เป็นบวก) แต่พบว่าไม่มีรายงานการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นแบบ 4 จุดครั้งเดียวนี้เลย” การศึกษาในแง่ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นเข้าในผิวหนังแบบ 4 จุดครั้งเดียวเปรียบเทียบกับวัคซีนเข็มกระตุ้นเข้าในผิวหนังแบบ 2 เข็มในวันที่ 0 และ 3 ตามที่องค์การอนามัยโลกแนะนำพบว่าการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นเข้าในผิวหนังแบบ 4 จุดครั้งเดียวมีอาการข้างเคียงเฉพาะที่ เช่น อาการปวดที่ตำแหน่งฉีดวัคซีนได้บ่อยกว่าเมื่อเทียบกับการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบ 2 เข็ม ส่วนอาการไข้ เหนื่อย พบได้มากกว่าเล็กน้อยและไม่รุนแรง ปัจจุบัน องค์การอนามัยโลกได้แนะนำวิธีการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นแบบเข้าในผิวหนัง 4 จุด ครั้งเดียวนี้ เป็นสูตรทางเลือกแล้ว (alternative regimen)

องค์การอนามัยโลกมิได้กำหนดช่วงเวลานานเท่าไรหลังจากเคยได้รับการฉีดวัคซีนมาก่อนที่สามารถฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นภายหลังสัมผัสโรคได้ แม้จะมีรายงานผู้ป่วยจำนวนน้อย แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงครบ แม้ว่าผ่านมาเป็นเวลา 5-21 ปี^{100,101} ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดก็ยังพบว่าหลังการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้น ร่างกายยังสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี และมีระดับภูมิคุ้มกัน (rabies Nab) สูงกว่าระดับป้องกันโรคอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามแพทย์ทั่วไปมักกังวลกับการให้วัคซีนฉีดกระตุ้นเพียง 2 ครั้ง ในกรณี que ผู้ป่วยเคยได้รับวัคซีนมานาน จึงมักให้การรักษาโดยเริ่มฉีดวัคซีนใหม่ทั้งหมด สถานเสาวภาได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือไขเป็ดฟักบิริสุทธิ์มานานกว่า 5 ปีและผู้ป่วยบางคนเคยได้มานานมากกว่า 10 ปี พบว่าการให้วัคซีน PDEV ฉีดเข้าในผิวหนัง 1 จุด โดยใช้ 0.2 มล. ของวัคซีน หรือวัคซีน PVRV เข็มกล้ำม 2 ครั้งในวันที่ 0 และ 3 พบว่าระดับภูมิคุ้มกัน (rabies Nab) เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและมากกว่าระดับป้องกันโรคทุกรายในวันที่ 7 ภายหลังการฉีดวัคซีนทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว 5-10 ปีและมากกว่า 10 ปี^{101,102} ดังนั้นในปัจจุบันสถานเสาวภาจึงใช้การฉีดวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไขเป็ดฟักบิริสุทธิ์ในการฉีดกระตุ้นเข้าในผิวหนังแบบ 4 จุด ในวันที่ 0 ครั้งเดียว หรือฉีด 1 จุดเข้าในผิวหนังหรือเข็มกล้ำมในวันที่ 0 และ 3 ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน ในกรณีที่มีการสัมผัสโรคไม่ว่าจะได้รับการฉีดมานานเท่าใดก็ตาม

การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่มีภาวะพิเศษ (rabies vaccination in special hosts)

การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในเด็ก

ข้อมูลทางระบาดวิทยาจากทั่วโลกพบว่า ในประเทศที่เป็นแหล่งระบาดของโรคพิษสุนัขบ้า ร้อยละ 35-50 ของผู้ป่วยที่ถูกสุนัขกัด และติดโรคพิษสุนัขบ้า เป็นผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี¹⁰³ สาเหตุส่วนหนึ่งเกิดจากเด็กมีความซุกซนอยากรู้อยากเห็น ไม่ค่อยระมัดระวังตัว ไม่รู้วิธีในการป้องกันตัว เมื่อถูกกัด ก็มักมีบาดแผลขนาดใหญ่รุนแรง มีบาดแผลบริเวณใบหน้า ศีรษะ และมือ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีเส้นประสาทมาเลี้ยงมาก ทำให้โอกาสเกิดโรคสูงและมีระยะฟักตัวของโรคสั้น การให้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงและวัคซีนไขเป็ดฟักบิริสุทธิ์แก่ผู้ป่วยเด็กภายหลังสัมผัสโรคจะใช้หลักการ และขนาดของวัคซีนเหมือนกับผู้ใหญ่ ไม่ว่าจะให้วัคซีนหรืออิมมูโนโกลบูลินสูตรใดก็ตาม^{104,105} เนื่องจากยังไม่มีการศึกษามากพอที่จะใช้ขนาดน้อยลงในเด็ก อีกทั้งการให้วัคซีนปริมาณเท่ากับที่ใช้ในผู้ใหญ่ก็ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยเด็กมีผลข้างเคียงมากขึ้น

การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในหญิงตั้งครรภ์

การตั้งครรภ์ไม่ถือเป็นข้อห้ามของการให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า แม้ว่า จะมีการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ รายงานจากสถานเสาวภา พบมีหญิงตั้งครรภ์มารับบริการฉีดวัคซีน ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังสัมผัสโรคจำนวนร้อยละ 0.39 ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาทั้งหมด เมื่อ ติดตามหญิงตั้งครรภ์ 202 ราย โดย 59 รายตั้งครรภ์ในช่วง 3 เดือนแรก ซึ่งมารับการรักษาแบบหลังสัมผัส โรคพิษสุนัขบ้าโดยได้รับวัคซีน และบางรายได้รับอิมมูโนโกลบูลิน ไปจนคลอดและติดตามต่อจนครบ 1 ปี พบว่าไม่มีหญิงตั้งครรภ์รายใดเป็นโรคพิษสุนัขบ้า ผลข้างเคียงของการให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินไม่ แตกต่างจากคนทั่วไป และภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างจากหญิงตั้งครรภ์ปกติซึ่งไม่ได้รับ วัคซีนป้องกันโรค ส่วนผู้ป่วยที่มีการแท้งนั้นทั้งหมดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีบาดแผลรุนแรงและมีประวัติหกล้ม ขณะที่ถูกสุนัขกัด และการแท้งมักเกิดภายใน 1 สัปดาห์หลังถูกกัด เด็กที่คลอดจากแม่ที่ได้รับวัคซีนพบว่า ไม่มีความพิการหรือความผิดปกติที่แตกต่างจากเด็กที่คลอดโดยทั่วไป¹⁰⁶ จึงสรุปได้ว่า ในหญิงตั้งครรภ์ สามารถให้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไขเป็ดพิกบริสุทธิ์รวมทั้งอิมมูโนโกลบูลินได้อย่างปลอดภัย ประวัติสัมผัสโรค หรือ การวินิจฉัยโรคพิษสุนัขบ้าในหญิงตั้งครรภ์ มิได้เป็นข้อบ่งชี้ของการทำแท้ง (termination of pregnancy)

การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host)

ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยเฉพาะ การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น corticosteroids เมื่อให้ การรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าควรที่จะเจาะระดับภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรค (rabies neutralizing antibody; rabies Nab) ว่าเพียงพอที่จะป้องกันโรคหรือไม่หลังฉีดวัคซีน ซึ่งถ้าพบว่าภูมิคุ้มกัน ไม่เพียงพอก็อาจจำเป็นต้องได้รับการฉีดวัคซีนเพิ่มเติมหรือเพิ่มปริมาณการฉีดวัคซีนเป็น 2 เท่าอย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีสูตรการให้วัคซีนที่แน่นอนในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{47, 107} ควรหยุดยากดภูมิคุ้มกันขณะที่ผู้ป่วย ได้รับวัคซีนถ้าสามารถหยุดได้ และไม่ควรรีให้สแตยรอยด์ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับวัคซีน ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มอื่น เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus : HIV) จากการศึกษาที่สถานเสาวภาและ การศึกษาในอินเดียพบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และมี CD4+ T-lymphocyte counts น้อยกว่า 300-400/ ลบ.มม.ซึ่งสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าเมื่อได้รับวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด PVRV โดยฉีดเข้าในผิวหนังแบบ 2 site intradermal regimen (TRC-ID regimen) ร่วมกับอิมมูโนโกลบูลิน หรือการใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด PCECV ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ESSEN พบว่าผู้ป่วยบางรายไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกัน (rabies Nab) ได้เพียงพอใน การป้องกันโรคเหมือนผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มี CD4+ T lymphocyte count มากกว่า 300-400/ลบ.มม.^{108,109} เมื่อศึกษาการให้วัคซีนภายหลังสัมผัสโรคแก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยการ ใช้วัคซีนในขนาด 2 เท่าของที่ใช้ในคนปกติ¹¹⁰ ทั้งสูตรการฉีดวัคซีนแบบเข้าในผิวหนัง โดยจากเดิมใช้วิธีฉีด วัคซีนเข้าในผิวหนัง 2 จุดแบบ TRC (2-2-2-0-1-1) เพิ่มวัคซีนเป็น 2 เท่าโดยฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังเป็น 4-4- 4-0-2-2 หรือสูตรการฉีดแบบเข้ากล้ามเนื้อโดยใช้ขนาดวัคซีนเป็น 2 เท่าร่วมกับการผสม adjuvant คือ tetanus toxoid ที่มี aluminium hydroxide (2-2-2-2-0;double doses ESSEN regimen) ก็ยังพบการสร้างภูมิคุ้มกัน

ได้ไม่ดีในผู้ป่วยเอชไอวีบางรายที่มี CD4+ T-lymphocyte counts น้อยกว่า 100 - 200/ลบ.มม. มีรายงานการใช้สูตรฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบ multi-site intradermal injections (8-8-8-8) โดยการฉีดวัคซีนชนิด PCECV จุดละ 0.1 มล. เข้าในผิวหนังจำนวน 8 จุดในวันที่ 0, 3, 7, 14 และ 30 ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งสิ้น 27 คน โดยร้อยละ 67 ของผู้ป่วยมีค่า CD4+ T lymphocyte count มากกว่า 200/ลบ.มม. (อยู่ในช่วง 205 – 455 /ลบ.มม.) ร้อยละ 33 ของผู้ป่วยมีค่า CD4+ T lymphocyte count น้อยกว่า 200/ลบ.มม. ทั้งนี้มีผู้ป่วยเพียง 1 คนที่มี CD4+ T lymphocyte count น้อยกว่า 100/ลบ.มม. และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ ยาต้านไวรัสจนมี CD4+ T lymphocyte count มากกว่า 200/ลบ.มม. ผลการตรวจระดับภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนสูตรดังกล่าวพบว่า ผู้ป่วยเอชไอวีเหล่านี้สามารถสร้างภูมิคุ้มกัน (rabies Nab) ได้เพียงพอในการป้องกันโรค¹¹¹ อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยจำนวนน้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านไวรัส และมีค่า CD4+ T lymphocyte count มากกว่า 200/ลบ.มม. จึงควรต้องมีการศึกษาถึงสูตรวัคซีนที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมแก่ผู้ป่วยเอชไอวี โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีค่า CD4+ T lymphocyte count ต่ำต่อไป Briggs PJ แนะนำว่าอาจจำเป็นต้องให้อิมมูโนโกลบูลินในผู้ป่วยเอดส์ (AIDS) ที่มีการสัมผัสโรคทั้งแบบ WHO categories II และ III ดังนั้นในขณะนี้ยังไม่มีความเห็นว่าการรักษาผู้ป่วยเอดส์ (AIDS) หรือผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องซึ่งสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าที่แน่นอน แพทย์ควรเน้นการทำความสะอาดบาดแผล ฉีดวัคซีนแบบเข้ากล้ามเนื้อมาตรฐาน (standard intramuscular regimen: ESSEN) แทนที่การฉีดแบบเข้าในผิวหนัง การให้อิมมูโนโกลบูลินอย่างถูกต้องและการส่งตรวจระดับภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรค (rabies Nab) ภายหลังรักษาเพื่อแน่ใจว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เพียงพอในการป้องกันโรค¹¹¹⁻¹¹³ ส่วนการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคแก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีการศึกษาในเด็ก พบว่าผู้ป่วยเด็กที่มี CD4+ T lymphocyte count ต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 15) บางรายมีการตอบสนองไม่ดีในการสร้างภูมิคุ้มกันโรค ทั้งนี้การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ CD4+T-lymphocyte counts และ virus load รวมทั้งไม่มีผลต่อการดำเนินโรคของเอชไอวี^{114,115}

ส่วนผู้ป่วยกลุ่มอื่น เช่น ผู้ป่วยโรคไตวายที่ได้รับการล้างไตสม่ำเสมอ¹¹⁶ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคตับแข็ง (ข้อมูลจากวิทยานิพนธ์ไม่ได้ตีพิมพ์) มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองเหมือนคนปกติเมื่อให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรค นอกจากนี้มีรายงานในผู้ป่วยเด็กที่เปลี่ยนถ่ายอวัยวะ¹¹⁷ และ ผู้ป่วยเด็กซึ่งมีภาวะขาดสารอาหาร¹¹⁸ พบว่าการรักษาหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าด้วยการฉีดวัคซีนแบบเข้ากล้ามเนื้อมาตรฐาน (standard intramuscular regimen: ESSEN) ผู้ป่วยทุกรายมีระดับภูมิคุ้มกันเพียงพอในการป้องกันโรค

ความล้มเหลวภายหลังการรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า (failure of post-exposure treatment)

ในอดีตการรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าโดยการฉีดวัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์ซึ่งเป็นวัคซีนที่มีผลข้างเคียงสูงแต่ประสิทธิภาพไม่แน่นอนทำให้พบความล้มเหลวภายหลังการรักษาได้บ่อย แต่หลังจากที่ได้มีการใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงร่วมกับอิมมูโนโกลบูลินรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าพบว่าอัตราการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังรักษาลดน้อยลงมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีอาการของโรคพิษ

สุนัขบ้ามักไม่ได้มาพบแพทย์ภายหลังสัมผัสโรคจึงไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาไม่ถูกต้องตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก อัตราการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าในปัจจุบัน หรือ ความล้มเหลวในการรักษาเท่ากับ 1:80,000 ในประเทศพัฒนาแล้ว และ 1:12,000-1:30,000 ในประเทศกำลังพัฒนา สาเหตุที่ทำให้เกิดความล้มเหลวภายหลังการรักษา^{89, 119-121} สรุปได้ดังนี้

1) การไม่ใช้อิมมูโนโกลบูลินในผู้ป่วยที่ไม่เคยรับวัคซีนมาก่อน และมีการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าแบบ WHO category III ทำให้เกิดความล้มเหลวภายหลังการรักษาได้เนื่องจากการการฉีดอิมมูโนโกลบูลินเข้ารอบบาดแผลสามารถลดอัตราการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าได้

2) ฉีดอิมมูโนโกลบูลินผิดวิธีหรือฉีดไม่ครบทุกบาดแผลโดยพบได้บ่อยในเด็กที่ถูกสัตว์กัดมีบาดแผลรุนแรงหลายแห่งแต่เนื่องจากเด็กมีน้ำหนักตัวน้อย ทำให้อิมมูโนโกลบูลินที่คำนวณตามน้ำหนักมีปริมาณไม่เพียงพอที่จะฉีดรอบและในบาดแผลทุกแผล กรณีนี้ควรผสมอิมมูโนโกลบูลินกับน้ำเกลือนอร์มัล (NSS) ให้มีปริมาณเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าแล้วค่อยฉีดอิมมูโนโกลบูลินให้ครบทุกบาดแผล

3) ฉีดวัคซีนผิดวิธี เช่น ฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อที่บริเวณสะโพกซึ่งเป็นบริเวณที่มีชั้นไขมันหนาทำให้ระดับภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นได้ไม่ดี ตำแหน่งที่ถูกต้องคือ ควรฉีดวัคซีนที่บริเวณต้นแขน (deltoid region) ในผู้ใหญ่ และหน้าขา (anterolateral thigh) ในเด็กเล็ก

4) ผู้ป่วยมารับการรักษาล่าช้าโดยพบว่าจะมีโอกาสมีความล้มเหลวหลังการรักษามากขึ้นหากผู้ป่วยมารับการรักษาภายหลังสัมผัสโรคช้า

5) การละเลยการดูแลทำความสะอาดบาดแผลเบื้องต้นซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทำได้รวดเร็วด้วยตนเองและสามารถลดจำนวนเชื้อไวรัสที่จะเข้าสู่บาดแผล ดังนั้นจึงควรให้ความรู้แก่ประชาชนให้ดูแลทำความสะอาดบาดแผลด้วยน้ำสบู่และน้ำยาฆ่าเชื้อก่อนมาพบแพทย์

มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดอาการของโรคพิษสุนัขบ้าขึ้นภายหลังการรักษาต่างๆที่ปฏิบัติตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกอย่างเคร่งครัดและไม่พบปัจจัยต่าง ๆ ดังที่กล่าวมาแล้วเลย อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดความล้มเหลวภายหลังการรักษากับผู้ป่วยทั้งหมดที่มารับการรักษาภายหลังสัมผัสโรคในแต่ละปีซึ่งมีมากกว่า 10 ล้านคนต่อปีทั่วโลก จะเห็นว่าอัตราการเกิดความล้มเหลวภายหลังการรักษาตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกเกิดขึ้นน้อยมากและในปัจจุบันยังไม่มีรายงานความล้มเหลวของการรักษาภายหลังสัมผัสโรคด้วยการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นในผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบป้องกันล่วงหน้ามาก่อน ดังนั้นการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่ดีที่สุดในปัจจุบันคือการให้การรักษาผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ดังคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกอย่างเคร่งครัดทุกรายเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความล้มเหลวภายหลังการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Johnson N, Vos A, Freuling C, Tordo N, Fooks A R, Muller T. Human rabies due to lyssavirus infection of bat origin. *Vet Microbiol* 142:151-9.
2. Rupprecht C E, Hanlon C A, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis* 2002;2:327-43.
3. Fishbein D B, Robinson L E. Rabies. *N Engl J Med* 1993;329:1632-8.

4. Hanlon C A, Kuzmin I V, Blanton J D, Weldon W C, Manangan J S, Rupprecht C E. Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. *Virus Res* 2005;111:44-54.
5. Nel L H. Vaccines for lyssaviruses other than rabies. *Expert Rev Vaccines* 2005;4:533-40.
6. Bogel K, Motschwiller E. Incidence of rabies and post-exposure treatment in developing countries. *Bull World Health Organ* 1986;64:883-7.
7. Manning S E, Rupprecht C E, Fishbein D, Hanlon C A, Lumlertdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-28.
8. Noah D L, Drenzek C L, Smith J S, Krebs J W, Orciari L, Shaddock J, et al. Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. *Ann Intern Med* 1998;128:922-30.
9. Gautret P, Schwartz E, Shaw M, Soula G, Gazin P, Delmont J, et al. Animal-associated injuries and related diseases among returned travellers: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Vaccine* 2007;25:2656-63.
10. Smith J, McElhinney L, Parsons G, Brink N, Doherty T, Agranoff D, et al. Case report: rapid ante-mortem diagnosis of a human case of rabies imported into the UK from the Philippines. *J Med Virol* 2003;69:150-5.
11. Yamamoto S, Iwasaki C, Oono H, Ninomiya K, Matsumura T. The first imported case of rabies into Japan in 36 years: a forgotten life-threatening disease. *J Travel Med* 2008;15:372-4.
12. Tamashiro H, Matibag G C, Ditungco R A, Kanda K, Ohbayashi Y. Revisiting rabies in Japan: is there cause for alarm? *Travel Med Infect Dis* 2007;5:263-75.
13. Hemachudha T. Rabies and dog population control in Thailand: success or failure? *J Med Assoc Thai* 2005;88:120-3.
14. Denduangboripant J, Wacharapluesadee S, Lumlertdacha B, Ruankaew N, Hoonsuwan W, Puanghat A, et al. Transmission dynamics of rabies virus in Thailand: implications for disease control. *BMC Infect Dis* 2005;5:52.
15. Thongcharoen P, Charoenrath M, Panpatana P, Wasi C. Rabid dogs in Bangkok--Thonburi. A preliminary study. *J Med Assoc Thai* 1972;55:537-42.
16. Mitmoonpitak C, Tepsumethanon V. Dog rabies in Bangkok. *J Med Assoc Thai* 2002;85:71-6.
17. Coleman P G, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine* 1996;14:185-6.
18. Belotto A J. The Pan American Health Organization (PAHO) role in the control of rabies in Latin America. *Dev Biol (Basel)* 2004;119:213-6.
19. Lang J, Hoa D Q, Gioi N V, Vien N C, Nguyen C V, Rouyre N, et al. Immunogenicity and safety of low-dose intradermal rabies vaccination given during an Expanded Programme on immunization session in Viet Nam: results of a comparative randomized trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93:208-13.
20. Kositprapa C, Wimalratna O, Chomchey P, Chareonwai S, Benjavongkulchai M, Khawplod P, et al. Problems with rabies postexposure management: a survey of 499 public hospitals in Thailand. *J Travel Med* 1998;5:30-2.
21. Folb J E, Cooke R P. Issues of human rabies immunoglobulin and vaccine: policy versus practice. *J Public Health (Oxf)* 2007;29:83-7.
22. Quiambao B P, Dy-Tioco H Z, Dizon R M, Crisostomo M E, Teuwen D E. Rabies post-exposure prophylaxis with purified equine rabies immunoglobulin: one-year follow-up of patients with laboratory-confirmed category III rabies exposure in the Philippines. *Vaccine* 2009;27:7162-6.
23. Bhangnada K, Wilde H, Sakolsataydorn P, Oonsombat P. Dog-bite injuries at a Bangkok teaching hospital. *Acta Trop* 1993;55:249-55.
24. Wacharapluesadee S, Hemachudha T. Urine samples for rabies RNA detection in the diagnosis of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2002;34:874-5.

25. Sitprija V, Sriaroon C, Lumlertdaecha B, Wacharapluesadee S, Phumesin P, Khawplod P, et al. Does contact with urine and blood from a rabid dog represent a rabies risk? *Clin Infect Dis* 2003;37:1399-400.
26. Wilde H, Chutivongse S, Tepsumethanon W, Choomkasien P, Polsuwan C, Lumlertdacha B. Rabies in Thailand: 1990. *Rev Infect Dis* 1991;13:644-52.
27. Gibbons R V. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med* 2002;39:528-36.
28. Bronnert J, Wilde H, Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Hemachudha T. Organ transplantations and rabies transmission. *J Travel Med* 2007;14:177-80.
29. Johnson N, Phillipotts R, Fooks A R. Airborne transmission of lyssaviruses. *J Med Microbiol* 2006;55:785-90.
30. Anderson L J, Winkler W G. Aqueous quaternary ammonium compounds and rabies treatment. *J Infect Dis* 1979;139:494-5.
31. Smith J S, Fishbein D B, Rupprecht C E, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991;324:205-11.
32. Wilde H, Choomkasien P, Hemachudha T, Supich C, Chutivongse S. Failure of rabies postexposure treatment in Thailand. *Vaccine* 1989;7:49-52.
33. Jackson A C. Recovery from rabies. *N Engl J Med* 2005;352:2549-50.
34. Human rabies despite treatment with rabies immune globulin and human diploid cell rabies vaccine--Thailand. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:759-60, 65.
35. Goldstein E J. Management of human and animal bite wounds. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1275-9.
36. Morgan M, Palmer J. Dog bites. *BMJ* 2007;334:413-7.
37. Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Mitmoonpitak C, Fagen R, Wilde H. Fluorescent antibody test for rabies: prospective study of 8,987 brains. *Clin Infect Dis* 1997;25:1459-61.
38. Wacharapluesadee S, Hemachudha T. Nucleic-acid sequence based amplification in the rapid diagnosis of rabies. *Lancet* 2001;358:892-3.
39. Lumlertdacha B. Laboratory techniques for rabies diagnosis in animals at QSMI. *J Med Assoc Thai* 2005;88:550-3.
40. Siwasontiwat D, Lumlertdacha B, Polsuwan C, Hemachudha T, Chutivongse S, Wilde H. Rabies: is provocation of the biting dog relevant for risk assessment? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:443.
41. Fishbein D B, Sawyer L A, Reid-Sanden F L, Weir E H. Administration of human diploid-cell rabies vaccine in the gluteal area. *N Engl J Med* 1988;318:124-5.
42. Suntharasamai P. Clinical trials of rabies vaccines in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988;19:537-47.
43. Suntharasamai P, Warrell M J, Warrell D A, Viravan C, Looareesuwan S, Supanaranond W, et al. New purified Vero-cell vaccine prevents rabies in patients bitten by rabid animals. *Lancet* 1986;2:129-31.
44. Anderson L J, Sikes R K, Langkop C W, Mann J M, Smith J S, Winkler W G, et al. Postexposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine. *J Infect Dis* 1980;142:133-8.
45. Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, Mohammadi M, Koprowski H. Successful protection of humans exposed to rabies infection. Postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum. *JAMA* 1976;236:2751-4.
46. Nicholson K G, Turner G S, Aoki F Y. Immunization with a human diploid cell strain of rabies virus vaccine: two-year results. *J Infect Dis* 1978;137:783-8.
47. Gibbons R V, Rupprecht C E. Postexposure rabies prophylaxis in immunosuppressed patients. *JAMA* 2001;285:1574-5.
48. Rupprecht C E, Briggs D, Brown C M, Franka R, Katz S L, Kerr H D, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies:

- recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 59:1-9.
49. Khawplod P, Wilde H, Sirikwin S, Benjavongkulchai M, Limusanno S, Jaijaroensab W, et al. Revision of the Thai Red Cross intradermal rabies post-exposure regimen by eliminating the 90-day booster injection. *Vaccine* 2006;24:3084-6.
 50. Wilde H, Hemachudha T. How far can the antigen content of tissue culture rabies vaccine be reduced safely? *Vaccine* 2006;24:1489.
 51. Phanuphak P, Khaoplod P, Benjavongkulchai M, Chutivongse S, Wilde H. What happens if intradermal injections of rabies vaccine are partially or entirely injected subcutaneously? *Bull World Health Organ* 1990;68:83-5.
 52. Khawplod P, Glueck R, Wilde H, Tantawichien T, Chomchey P, Thipkong P, et al. Immunogenicity of purified duck embryo rabies vaccine (Lyssavac-N) with use of the WHO-approved intradermal postexposure regimen. *Clin Infect Dis* 1995;20:646-51.
 53. Chutivongse S, Wilde H, Supich C, Baer G M, Fishbein D B. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination. *Lancet* 1990;335:896-8.
 54. Benjavongkulchai M, Kositprapa C, Limsuwun K, Khawplod P, Thipkong P, Chomchey P, et al. An immunogenicity and efficacy study of purified chick embryo cell culture rabies vaccine manufactured in Japan. *Vaccine* 1997;15:1816-9.
 55. Charanasri U, Meesomboon V, Kingnate D, Samuthananon P, Chaeychomsri W. Intradermal simulated rabies postexposure prophylaxis using purified chick embryo rabies vaccine. *J Med Assoc Thai* 1992;75:639-43.
 56. Suntharasamai P, Chaiprasithikul P, Wasi C, Supanaranond W, Auewarakul P, Chanthavanich P, et al. A simplified and economical intradermal regimen of purified chick embryo cell rabies vaccine for postexposure prophylaxis. *Vaccine* 1994;12:508-12.
 57. Briggs D J, Banzhoff A, Nicolay U, Sirikwin S, Dumavibhat B, Tongswas S, et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bull World Health Organ* 2000;78:693-8.
 58. Warrell M J, Warrell D A. Intradermal regimens for rabies postexposure prophylaxis: more confusion. *Clin Infect Dis* 2002;35:213-5; author reply 5.
 59. Vodopija I, Sureau P, Lafon M, Baklaic Z, Ljubcic M, Svjetlicic M, et al. An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccines for use in man: a four-vaccine comparative immunogenicity study using a pre-exposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 postexposure schedule. *Vaccine* 1986;4:245-8.
 60. Chutivongse S, Wilde H, Fishbein D B, Baer G M, Hemachudha T. One-year study of the 2-1-1 intramuscular postexposure rabies vaccine regimen in 100 severely exposed Thai patients using rabies immune globulin and Vero cell rabies vaccine. *Vaccine* 1991;9:573-6.
 61. Wasi C, Chaiprasithikul P, Auewarakul P, Puthavathana P, Thongcharoen P, Trishnananda M. The abbreviated 2-1-1 schedule of purified chick embryo cell rabies vaccination for rabies postexposure treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24:461-6.
 62. Lang J, Simanjuntak G H, Soerjosembodo S, Koesharyono C. Suppressant effect of human or equine rabies immunoglobulins on the immunogenicity of post-exposure rabies vaccination under the 2-1-1 regimen: a field trial in Indonesia. MAS054 Clinical Investigator Group. *Bull World Health Organ* 1998;76:491-5.
 63. Warrell M J, Nicholson K G, Warrell D A, Suntharasamai P, Chanthavanich P, Viravan C, et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet* 1985;1:1059-62.
 64. Warrell M J, Suntharasamai P, Nicholson K G, Warrell D A, Chanthavanich P, Viravan C, et al. Multi-site intradermal and multi-site subcutaneous rabies vaccination: improved economical regimens. *Lancet* 1984;1:874-6.

65. Warrell M J, Warrell D A, Suntharasamai P, Viravan C, Sinhaseni A, Udomsakdi D, et al. An economical regimen of human diploid cell strain anti-rabies vaccine for post-exposure prophylaxis. *Lancet* 1983;2:301-4.
66. Nicholson K G, Prestage H, Cole P J, Turner G S, Bauer S P. Multisite intradermal antirabies vaccination. Immune responses in man and protection of rabbits against death from street virus by postexposure administration of human diploid-cell-strain rabies vaccine. *Lancet* 1981;2:915-8.
67. Nicholson K G, Cole P J, Turner G S, Harrison P. Immune responses of humans to a human diploid cell strain of rabies virus vaccine: lymphocyte transformation, production of virus-neutralizing antibody, and induction of interferon. *J Infect Dis* 1979;140:176-82.
68. Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: can it be done without immunoglobulin? *Clin Infect Dis* 2002;34:477-80.
69. Sriaroon C, Daviratasilpa S, Sansomranjai P, Khawplod P, Hemachudha T, Khamoltham T, et al. Rabies in a Thai child treated with the eight-site post-exposure regimen without rabies immune globulin. *Vaccine* 2003;21:3525-6.
70. Khawplod P, Wilde H, Tepsumethanon S, Limusanno S, Tantawichien T, Chomchey P, et al. Prospective immunogenicity study of multiple intradermal injections of rabies vaccine in an effort to obtain an early immune response without the use of immunoglobulin. *Clin Infect Dis* 2002;35:1562-5.
71. Warrell M J. The challenge to provide affordable rabies post-exposure treatment. *Vaccine* 2003;21:706-9.
72. Madhusudana S N. Intradermal immunization for rabies prophylaxis: issues to be considered in India and other developing countries. *Vaccine* 2003;21:3095-6.
73. Meslin F X. The challenge to provide affordable rabies post-exposure treatment. *Vaccine* 2003;21:4122-3.
74. Warrell M J, Riddell A, Yu L M, Phipps J, Diggle L, Bourhy H, et al. A simplified 4-site economical intradermal post-exposure rabies vaccine regimen: a randomised controlled comparison with standard methods. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:e224.
75. Briggs D J, Dreesen D W, Nicolay U, Chin J E, Davis R, Gordon C, et al. Purified Chick Embryo Cell Culture Rabies Vaccine: interchangeability with Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. *Vaccine* 2000;19:1055-60.
76. Knittel T, Ramadori G, Mayet W J, Lohr H, Meyer zum Buschenfelde K H. Guillain-Barre syndrome and human diploid cell rabies vaccine. *Lancet* 1989;1:1334-5.
77. Jaiaroensup W, Lang J, Thipkong P, Wimalaratne O, Samranwataya P, Saikasem A, et al. Safety and efficacy of purified Vero cell rabies vaccine given intramuscularly and intradermally. (Results of a prospective randomized trial). *Vaccine* 1998;16:1559-62.
78. Habel K, Koprowski H. Laboratory data supporting the clinical trial of anti-rabies serum in persons bitten by a rabid wolf. *Bull World Health Organ* 1955;13:773-9.
79. Gluck R, Wegmann A, Germanier R, Keller H, Dettwiler H U, Wandeler A I. Confirmation of need for rabies immunoglobulin as well as post-exposure vaccine. *Lancet* 1984;2:1216-7.
80. Lin F T, Chen S B, Wang Y Z, Sun C Z, Zeng F Z, Wang G F. Use of serum and vaccine in combination for prophylaxis following exposure to rabies. *Rev Infect Dis* 1988;10 Suppl 4:S766-70.
81. Karliner J S, Belaval G S. Incidence of Reactions Following Administration of Antirabies Serum; Study of 526 Cases. *JAMA* 1965;193:359-62.
82. Wilde H, Chomchey P, Prakongsri S, Puyaratabandhu P, Chutivongse S. Adverse effects of equine rabies immune globulin. *Vaccine* 1989;7:10-1.
83. Wilde H, Chomchey P, Punyaratabandhu P, Phanupak P, Chutivongse S. Purified equine rabies immune globulin: a safe and affordable alternative to human rabies immune globulin. *Bull World Health Organ* 1989;67:731-6.

84. Wilde H, Chutivongse S. Equine rabies immune globulin: a product with an undeserved poor reputation. *Am J Trop Med Hyg* 1990;42:175-8.
85. Wilde H, Chomchey P, Prakongsri S, Punyaratabandhu P. Safety of equine rabies immune globulin. *Lancet* 1987;2:1275.
86. Cupo P, de Azevedo-Marques M M, Sarti W, Hering S E. Proposal of abolition of the skin sensitivity test before equine rabies immune globulin application. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:51-3.
87. Loofbourow J C, Cabasso V J, Roby R E, Anuskiewicz W. Rabies immune globulin (human). Clinical trials and dose determination. *JAMA* 1971;217:1825-31.
88. Khawplod P, Wilde H, Chomchey P, Benjavongkulchai M, Yenmuang W, Chaiyabutr N, et al. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine* 1996;14:389-91.
89. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A, Kingnate D, Tantawichien T, Harischandra P A, et al. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 1996;22:228-32.
90. Wilde H, Bhangnada K, Chutivongse S, Siakasem A, Boonchai W, Supich C. Is injection of contaminated animal bite wounds with rabies immune globulin a safe practice? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:86-8.
91. Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, Wilde H. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. *Acta Trop* 2000;76:289-92.
92. Suwansrinon K, Jaijaroensup W, Wilde H, Sitprija V. Is injecting a finger with rabies immunoglobulin dangerous? *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:363-4.
93. Suwansrinon K, Jaijaroensup W, Daviratanasilpa S, Sriaroon C, Wilde H, Sitprija V. Adverse reactions to human rabies immune globulin manufactured by the Thai Red Cross Society. *Vaccine* 2005;23:1324-5.
94. Suwansrinon K, Jaijareonsup W, Wilde H, Benjavongkulchai M, Sriaroon C, Sitprija V. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:206-8.
95. Khawplod P, Wilde H, Yenmuang W, Benjavongkulchai M, Chomchey P. Immune response to tissue culture rabies vaccine in subjects who had previous postexposure treatment with Semple or suckling mouse brain vaccine. *Vaccine* 1996;14:1549-52.
96. Vodopija R, Lafont M, Baklaic Z, Ljubicic M, Svjetlicic M, Vodopija I. Persistence of humoral immunity to rabies 1100 days after immunization and effect of a single booster dose of rabies vaccine. *Vaccine* 1997;15:571-4.
97. Picot N, Le Mener V, Rotivel Y, Schonfeld C, Cetre J C, Costy F, et al. Booster effect of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): immunogenicity and safety of a single or double injection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:342-4.
98. Tantawichien T, Benjavongkulchai M, Limsuwan K, Khawplod P, Kaewchompoo W, Chomchey P, et al. Antibody response after a four-site intradermal booster vaccination with cell-culture rabies vaccine. *Clin Infect Dis* 1999;28:1100-3.
99. Tantawichien T, Supit C, Khawplod P, Sitprija V. Three-year experience with 4-site intradermal booster vaccination with rabies vaccine for postexposure prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001;33:2085-7.
100. Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, Banjongkasaena U, Lertjarutorn S, Boonchang S, et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. *Vaccine* 2006;24:3878-80.
101. Vien N C, Feroldi E, Lang J. Long-term anti-rabies antibody persistence following intramuscular or low-dose intradermal vaccination of young Vietnamese children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:294-6.
102. Thraenhart O, Kreuzfelder E, Hillebrandt M, Marcus I, Ramakrishnan K, Fu Z F, et al. Long-term humoral and cellular immunity after vaccination with cell culture rabies vaccines in man. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;71:287-92.

103. Dodet B, Goswami A, Gunasekera A, de Guzman F, Jamali S, Montalban C, et al. Rabies awareness in eight Asian countries. *Vaccine* 2008;26:6344-8.
104. Thongcharoen P, Wasi C, Sirikawin S, Chaiprasithikul P, Puthavathana P. Rabies and post-exposure prophylaxis in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1989;7:41-6.
105. Lumbiganon P, Chaiprasithikul P, Sookpranee T, Paholpak S, Wasi C. Pre-exposure vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccines in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1989;7:99-101.
106. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, Chomchey P, Punthawong S. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995;20:818-20.
107. Hay E, Derazon H, Bukish N, Scharf S, Rishpon S. Postexposure rabies prophylaxis in a patient with lymphoma. *JAMA* 2001;285:166-7.
108. Jaijaroensup W, Tantawichien T, Khawplod P, Tepsumethanon S, Wilde H. Postexposure rabies vaccination in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1999;28:913-4.
109. Pancharoen C, Thisyakorn U, Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Wilde H. Failure of pre- and postexposure rabies vaccinations in a child infected with HIV. *Scand J Infect Dis* 2001;33:390-1.
110. Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprija V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. *Clin Infect Dis* 2001;33:E122-4.
111. Sirikwin S, Likanonsakul S, Waradejwinyoo S, Pattamadilok S, Kumperasart S, Chaovavanich A, et al. Antibody response to an eight-site intradermal rabies vaccination in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Vaccine* 2009;27:4350-4.
112. Gelinck L B, Jol-van der Zijde C M, Jansen-Hoogendijk A M, Brinkman D M, van Dissel J T, van Tol M J, et al. Restoration of the antibody response upon rabies vaccination in HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS* 2009;23:2451-8.
113. Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T. Post-exposure rabies prophylaxis in patients with AIDS. *Vaccine* 2009;27:5726-7.
114. Thisyakorn U, Pancharoen C, Ruxrungtham K, Ubolyam S, Khawplod P, Tantawichien T, et al. Safety and immunogenicity of preexposure rabies vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2000;30:218.
115. Thisyakorn U, Pancharoen C, Wilde H. Immunologic and virologic evaluation of HIV-1-infected children after rabies vaccination. *Vaccine* 2001;19:1534-7.
116. Tanisaro T, Tantawichien T, Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Chirananthavat T, Praditpornsilpa K, et al. Neutralizing antibody response after intradermal rabies vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine* 28:2385-7.
117. Cramer C H, 2nd, Shieck V, Thomas S E, Kershaw D B, Magee J C, Lopez M J. Immune response to rabies vaccination in pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* 2008;12:874-7.
118. Sampath G, Parikh S, Sangram P, Briggs D J. Rabies post-exposure prophylaxis in malnourished children exposed to suspect rabid animals. *Vaccine* 2005;23:1102-5.
119. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine* 2007;25:7605-9.
120. Fescharek R, Schwarz S, Quast U, Gandhi N, Karkhanis S. Postexposure rabies prophylaxis: when the guidelines are not respected. *Vaccine* 1991;9:868-72.
121. Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wilde H, Vejabhuti A, Siripataravanit S, Kingnate D. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis* 1999;28:143-4.