

ความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Post acute COVID Syndrome (Long COVID) ของผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาลลานกระบือ

ธีรพงศ์ ตัญเจริญสุขจิต พ.บ.

โรงพยาบาลลานกระบือ ตำบลลานกระบือ อำเภอลานกระบือ จังหวัดกำแพงเพชร 62170

Abstract: Prevalence and Factors Associated with Post Acute COVID Syndrome (Long COVID) in Patients Infected Coronavirus Disease 2019 who Received Inpatient Treatment Lan Krabue Hospital

Teerapong Tancharoensukjit, M.D.

Lan Krabue Hospital Lan Krabue, Lan Krabue District, Kamphaeng Phet 62170

(E-mail: teerapong2522@gmail.com)

(Received: 17 June, 2022; Revised: 1 November, 2022; Accepted: 21 February, 2023)

Background: Post-acute COVID Syndrome (Long COVID) is when a patient has recovered from the acute phase of the coronavirus disease 2019 but still has symptoms. Both physical and mental symptoms can occur 4-12 weeks after infection. **Objective:** This study aimed to study the prevalence and factors associated with Long COVID. **Method:** An analytical cross-sectional research was conducted in patients admitted as inpatients at Lan Krabue Hospital from July to September 2021. **Results:** The prevalence of symptoms after four weeks of infection was easy tiredness (35.9%), shortness of breath (29.5%), and fatigue (13.2%). As for after 12 weeks of infection, symptoms are easy tiredness (13.2%) and shortness of breath. (8.2%) and hair loss (6.8%). Four weeks after infection, it was found that females were twice as likely as males (OR 1.964 95% CI 1.124, 3.369 p-value = .017). Patients with moderate and severe symptomatic symptoms are more likely to develop symptoms than asymptomatic or mild (OR 1.813 95% CI 1.018, 3.226 p-value = .043). **Conclusion:** The prevalence of Long COVID with at least one residual symptom was noticed. Common symptoms included easy tiredness, shortness of breath, and fatigue. Factors associated with Long COVID syndrome were sex, in which females were more prone to Long COVID, and the severity of infection. According to the study results, patients infected with the coronavirus 2019 suffer from Long-COVID-19. The public health system should provide surveillance, screening, and monitoring of patient symptoms, advise on observing symptoms after being discharged, and provide medical services.

Keywords: Post acute COVID Syndrome, Long COVID, Prevalence, Risk factors

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ภาวะ post acute COVID syndrome (Long COVID) หรือภาวะ Long COVID คือภาวะที่ผู้ป่วยหายจากระยะป่วยเฉียบพลันของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แล้วยังมีอาการอยู่ เกิดอาการได้ทั้งทางร่างกายและจิตใจ เกิดในระยะเวลาหลังจากได้รับเชื้อ 4-12 สัปดาห์ขึ้นไป **วัตถุประสงค์:** ศึกษาความชุก

และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID **วิธีการ:** การวิจัยภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ ศึกษาความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID ของผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาลลานกระบือ ในช่วงเดือน กรกฎาคม-กันยายน 2564 **ผล:** ความชุกของการเกิดอาการหลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์คือเหนื่อยง่าย (ร้อยละ 35.9) หายใจไม่เต็ม

(ร้อยละ 29.5) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 13.2) หลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์ เหนื่อยง่าย (ร้อยละ 13.2) หายใจไม่อิ่ม (ร้อยละ 8.2) ผอมลง (ร้อยละ 6.8) หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์พบว่า เพศหญิงมีโอกาสเกิดอาการ มากกว่าเพศชาย 2 เท่า (OR 1.964 95% CI =1.124, 3.369, p-value = .017) และผู้ติดเชื้อที่มีอาการแสดงระดับ moderate symptomatic มีโอกาสเกิดอาการมากกว่าระดับ asymptomatic หรือ mild 1.8 เท่า (OR 1.813 95% CI =1.018, 3.226, p-value = .043) **สรุป:** ความชุกของภาวะ Long COVID ที่มีอาการหลงเหลือ อย่างน้อย 1 อาการ อาการส่วนใหญ่ที่พบได้แก่ เหนื่อยง่าย หายใจไม่อิ่ม อ่อนเพลีย และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID คือ เพศหญิงและการติดเชื้อระดับรุนแรง จากผลการศึกษา ผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ต้องเผชิญกับภาวะ Long COVID เป็น ระยะเวลายาวนาน ระบบงานสาธารณสุขควรมีการเฝ้าระวัง คัดกรอง ติดตามอาการผู้ป่วย ให้คำแนะนำในการสังเกตอาการ หลังจำหน่าย และจัดบริการรักษาพยาบาล

คำสำคัญ: ภาวะ post acute COVID syndrome, Long COVID, ความชุก, ปัจจัยเสี่ยง

บทนำ

องค์การอนามัยโลกประกาศนิยามภาวะ post acute COVID syndrome (Long COVID) ณ วันที่ 6 ตุลาคม 2564 ระบุว่า เป็นอาการ ผิดปกติ ที่เกิดขึ้นใหม่หรือต่อเนื่องภายหลังการติดเชื้อโควิด-19 ส่วนมากตั้งแต่ 3 เดือน นับจากวันตรวจพบเชื้อ และ มีอาการ ต่อเนื่องอย่างน้อย 2 เดือน โดยอาการดังกล่าวเกิดขึ้นได้หลาย ระบบ และอาการที่เกิดขึ้นไม่สามารถ อธิบายได้ด้วยกระบวนการวินิจฉัย สาเหตุอื่น ๆ¹

จากรายงานการวิจัยหลายฉบับมีการระบุไว้ว่าผู้ติดเชื้อ ไวรัสโคโรนา 2019 จะมีอาการ อ่อนเพลีย ปวดหัว ขาดสมาธิ ผอมลง และหอบเหนื่อยมากที่สุด^{2,3,4} พบมากในผู้สูงอายุ ผู้ที่มี ภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกินและผู้ที่มีโรคประจำตัวซึ่งกลุ่มที่มีอาการ⁵ อาจมีอาการตั้งแต่ 1 เดือนหรือมากกว่า 4-6 สัปดาห์ ปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุและพยาธิสภาพของการเกิดภาวะ Long COVID ที่ ชัดเจน มีเพียงสมมติฐานว่าอาจเกิดจากโปรตีนของไวรัสที่หลงเหลือ อยู่ (viral persistence) ซึ่งไม่ส่งผลต่อการติดเชื้อแล้ว แต่ส่ง ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดการอักเสบต่อเนื่อง (persistent inflammation) และภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmunity) ส่งผลให้เนื้อเยื่อปอด หัวใจ และสมอง มีความเสียหายในระยะยาว⁶ อาการ Long COVID เป็นอาการเจ็บป่วยที่ไม่มีลักษณะตายตัว อาจเหมือนหรือต่างกันในแต่ละบุคคลซึ่งผลกระทบของ Long COVID สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งร่างกายตั้งแต่ระบบหายใจ, ระบบ ประสาท, ระบบทางเดินอาหาร, หัวใจและหลอดเลือดทำให้ผู้ที่หาย ป่วยบางรายยังไม่สามารถกลับไปใช้ชีวิตได้อย่างเดิม⁷ ซึ่งมีโอกาส เกิดขึ้นได้ 30-50% จากจำนวนผู้ติดเชื้อโควิด-19 ที่รักษาหาย แล้วและในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการไม่หนักหรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบ ไม่แสดงอาการก็สามารถมีโอกาสที่จะเกิดอาการ Long COVID ได้ เช่นเดียวกัน⁸

จากสถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ช่วงเดือนกรกฎาคม - กันยายน 2564 โรงพยาบาลลานกระบือ มีผู้ติดเชื้อเข้ารับการรักษาจำนวน 355 คนจากสถิติของการเกิด ภาวะ Long COVID ที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้ 30-50% จากจำนวน ผู้ติดเชื้อโควิด-19 ที่รักษาหายแล้วและยังมีความเชื่อมโยงของความ เสี่ยงที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีภาวะอ้วน ทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจในการศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีความ สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID ของผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาลลานกระบือเพื่อ นำไปพัฒนาบริหารจัดการระบบการดูแลผู้ติดเชื้อโควิด เพื่อป้องกัน และลดภาวะ Long COVID รวมทั้งเป็นประโยชน์ต่อการศึกษา ค้นคว้าและการวิจัยต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

การวิจัยภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ (cross-sectional study) เก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ได้รับการ ตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SAR CoV-2) ด้วย เทคนิค real time RT-PCR รายงานผลการวิเคราะห์เป็น detected เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาลลานกระบือ ช่วงเดือน กรกฎาคม-เดือนกันยายน 2564 คำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร ประมาณค่าสัดส่วน (Wayne WD, 1995) โดยกำหนด $\alpha = .05$, p เป็น 0.47 (ข้อมูลจากการศึกษา systematic review โดย Olalekan Lee (ค.ศ. 2021) พบว่ามีอาการเหนื่อยล้าหลังจากการ ติดเชื้อโควิด 19 เป็นร้อยละ 47) (d) เป็นค่าความคลาดเคลื่อนไม่เกิน 15% ของค่า p คำนวณกลุ่มตัวอย่างได้ 196 คน และเพื่อป้องกันการ สูญหายของข้อมูลจึงเพิ่มขนาดของกลุ่มตัวอย่างอีก 10% ใช้ จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 220 คน เกณฑ์คัดเข้า (include criteria) ได้แก่ อายุ 18 ปีขึ้นไป สามารถสืบค้นเวชระเบียนได้และ ติดต่อกับทางโทรศัพท์หรือวิธีอื่น ๆ ยินดีเข้าร่วมโครงการ เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ มีปัญหาเรื่องการสื่อสาร เช่น หูหนวก ปัญญาอ่อน โรคจิตประสาท หรือติดต่อภาษาไม่ได้ ผู้วิจัยเก็บข้อมูล 2 ส่วน ส่วนที่ 1 ข้อมูลจากเวชระเบียน (ข้อมูล ส่วนบุคคล) ดังนี้ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว และระดับ ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (เก็บข้อมูลโดย แยกระดับความรุนแรงตามคำนิยามระดับความรุนแรงของระบบ Co-ward กระทรวงสาธารณสุข ได้แก่ asymptomatic: ไม่มี อาการ, mild: ภาพถ่ายรังสีปอดปกติที่ไม่มีภาวะเสี่ยงหรือโรคร่วม สำคัญ, moderate: ภาพถ่ายรังสีปอดปกติ แต่มีปัจจัยเสี่ยงโรคร่วม สำคัญข้อใดข้อหนึ่งหรือมีตัวชี้วัดโรครุนแรง ข้อใดข้อหนึ่ง, severe: มีอาการ หรืออาการแสดงเข้าได้กับปอดอักเสบ และ SpO_2 ที่ room air < 95% จำเป็นต้องรักษาด้วยการช่วยหายใจขั้นสูง หรือ การรักษาเพื่อช่วยพองอวัยวะ)⁹ ประวัติการรักษาพยาบาล, การ ได้รับยา favipiravir ขนาดที่ได้ จำนวนวันที่ได้รับยา การได้รับยา lopinavir/ ritonavir (LPV/RTV) ขนาดที่ได้ จำนวนวันที่ได้รับยา, การได้รับยา dexamethazone ขนาดที่ได้ จำนวนวันที่ได้รับยา, ประวัติการได้รับวัคซีนโควิดก่อนมีการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ส่วนที่ 2 สัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ที่บ้านที่ลงในแบบบันทึกการติดตามอาการผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จำนวน 2 ครั้งหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล 2 และ 12 สัปดาห์ (เก็บข้อมูล 15 กรกฎาคม 2564-31 ธันวาคม 2564) ใช้แบบสัมภาษณ์ที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรมจำแนกจากอาการที่มีโอกาสเกิดขึ้นหลังการติดเชื้อคำถามปลายปิด 19 อาการ และคำถามปลายเปิดผู้ตอบสามารถตอบอาการที่เกิดขึ้นอื่น ๆ ที่ไม่มีใน 19 รายการเพิ่มเติมได้ ไม่จำกัดจำนวนอาการตามจริง การวินิจฉัยว่ามีภาวะ Long COVID หมายถึงกลุ่มตัวอย่างยังคงมีอาการหลงเหลืออย่างน้อย 1 อาการ โดยก่อนการสัมภาษณ์ผู้วิจัยได้ชี้แจง รายละเอียด แจ้งวัตถุประสงค์ และขั้นตอนของการเก็บข้อมูลโดยไม่ปิดบัง พร้อมทั้งแจ้งให้ทราบถึงลักษณะการเก็บข้อมูล ระยะเวลา และกลุ่มตัวอย่างสามารถยกเลิกการเข้าโครงการได้ตลอดเวลาและขอความยินยอมในการเก็บข้อมูล

ข้อมูลที่เก็บรวบรวมทั้งหมดนำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลสำเร็จรูป (SPSS version 26) โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในการบรรยายลักษณะกลุ่มตัวอย่าง วิเคราะห์และนำเสนอในรูปแบบ ค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุดและค่าต่ำสุด วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID โดยใช้สถิติ chi-square test และ binary

logistic regression และรายงานความเสี่ยงด้วย OR (95%CI) ทุกการทดสอบกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value <.05 งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองโครงการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดกำแพงเพชร เลขที่โครงการ 65 02 03

ผล

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 220 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 112 คน (ร้อยละ 50.9) ช่วงอายุ 18-30 ปี จำนวน 75 คน (ร้อยละ 34.09) ค่าดัชนีมวลกาย 18.50 - 22.90 (ปกติ) เป็นผู้ติดเชื้อที่ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย (asymptomatic/ mild symptomatic) จำนวน 138 คน ร้อยละ 62.7 รองลงมาเป็นกลุ่มมีอาการปานกลาง (moderate symptomatic) จำนวน 56 คน ร้อยละ 25.5 ในกลุ่มมีอาการปานกลาง (moderate symptomatic) ได้รับการรักษาด้วยยา favipiravir จำนวน 56 คน ร้อยละ 100 ได้รับยา lopinavir/ritonavir จำนวน 19 คน ร้อยละ 33.9 ได้รับยา dexamethasone จำนวน 20 คน ร้อยละ 35.7 และกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ยังไม่ได้รับวัคซีนก่อนการติดเชื้อ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณลักษณะทั่วไปและปัจจัยด้านการรักษาของกลุ่มตัวอย่าง (n = 220)

ปัจจัยส่วนบุคคล	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	108	49.1
หญิง	112	50.9
อายุ		
≤ 30 ปี	75	34.1
31-40 ปี	57	25.9
41-50 ปี	49	22.3
51-60 ปี	27	12.3
60 ปี ขึ้นไป	12	5.4
ปัจจัยด้านการรักษา		
ระดับความรุนแรงของการติดเชื้อ		
Asymptomatic/mild symptomatic	138	62.7
Moderate	77	35.0
Severe	5	2.3

ตารางที่ 1 คุณลักษณะทั่วไปและปัจจัยด้านการรักษาของกลุ่มตัวอย่าง (n = 220) (ต่อ)

ปัจจัยด้านการรักษา	จำนวน	ร้อยละ
การได้รับยา		
ไม่ได้รับ	164	74.5
ได้รับ	56	25.5
ชนิดยา (n=220)		
Favipiravir	56	100.0
LPV/RTV	19	33.9
Dexamethasone	20	35.7
ประวัติการได้รับวัคซีนโควิดก่อนการติดเชื้อ		
ได้รับ	25	11.4
ไม่ได้รับ	195	88.6

LPV/RTV = Lopinavir/ Ritonavir

ตารางที่ 2 ความชุกของการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ และ หลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์ เรียงลำดับจากมากไปหาน้อย

ลำดับที่	อาการที่เกิด	หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์		หลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์	
		จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
1	เหนื่อยง่าย	79	35.9	29	13.2
2	หายใจไม่อิ่ม	65	29.5	18	8.2
3	อ่อนเพลีย	29	13.2	9	4.1
4	นอนไม่หลับ	25	11.4	4	1.8
5	ปวดเมื่อยตามตัว	25	11.4	4	1.8
6	หายใจเหนื่อยหอบ	25	11.4	4	1.8
7	ผมร่วง	24	10.9	15	6.8
8	มีผื่นคันคัน	21	9.5	5	2.3
9	ปวดศีรษะ	20	9.1	5	2.3
10	ไอเรื้อรัง	17	7.7	2	0.9
11	หายใจลำบาก	15	6.8	6	2.7
12	เครียด วิตกกังวล	14	6.4	4	1.8
13	การรับรสและได้กลิ่นผิดปกติ	9	4.1	2	0.9
14	ความจำไม่ดี ไม่มีสมาธิ	9	4.1	2	0.9
15	เจ็บหน้าอก	8	3.6	4	1.8
16	กล้ามเนื้อลีบ กล้ามเนื้อไม่มีแรง	8	3.6	3	1.4
17	ท้องอืด	8	3.6	2	0.9
18	ไข้	7	3.2	2	0.9
19	แน่นหน้าอก	5	2.3	0	0.0

ตารางที่ 2 ความชุกของการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ และ หลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์ เรียงลำดับจากมากไปหาน้อย (ต่อ)

ลำดับที่	อาการที่เกิด	หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์		หลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์	
		จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
20	ท้องเสีย	5	2.3	0	0.0
21	ใจสั่น	4	1.8	0	0.0
22	มีผื่นขึ้นตามร่างกาย ผิวลอก	3	1.4	0	0.0
23	อาการแพ้ภายในผู้ที่ไม่เคยแพ้ หรือแพ้มากขึ้น	1	0.5	0	0.0

จากตารางที่ 2 ความชุกของการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ พบว่าส่วนใหญ่มีอาการเหนื่อยง่าย หายใจไม่อิ่ม อ่อนเพลีย ร้อยละ 35.9 29.5 และ 13.2 ตามลำดับ และเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์พบว่าส่วนใหญ่มีอาการ เหนื่อยง่าย หายใจไม่อิ่ม ผื่นขึ้น ร้อยละ 13.2 8.2 และ 6.8 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์

ปัจจัย	ไม่เกิดอาการ (n=92)		เกิดอาการ (n=128)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ					.016*
ชาย	54	50.0%	54	50.0%	
หญิง	38	33.9%	74	66.1%	
อาการแสดง					.039*
Asymptomatic/Mild	65	47.1%	73	52.9%	
Moderate/ Severe	27	32.9%	55	67.1%	
Favipiravir					.003*
ไม่ได้ยา	78	47.6%	86	52.4%	
ได้ยา	14	25.0%	42	75.0%	
LPV/RTV					.016*
ไม่ได้ยา	89	44.3%	112	55.7%	
ได้ยา	3	15.8%	16	84.2%	
Dexamethasone					.011*
ไม่ได้ยา	89	44.5%	111	55.5%	
ได้ยา	3	15.0%	17	85.0%	

จากตารางที่ 3 พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ ได้แก่ เพศ อาการแสดง และการได้รับยา favipiravir, lopinavir/ritonavir และ dexamethasone โดยผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เพศหญิงที่มีอาการหลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ มากกว่าเพศชาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = .016) กลุ่มที่มีอาการแสดงระดับ moderate symptomatic และกลุ่มที่มีอาการระดับ severe มีอาการหลงเหลือหลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์มากกว่าผู้ติดเชื้อที่มีอาการระดับ asymptomatic หรือ mild symptomatic อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = .039)

ส่วนการได้รับยา favipiravir เป็นปัจจัยที่อาจทำให้เกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = .003) การได้รับยา Lopinavir/Ritonavir เป็นปัจจัยที่อาจทำให้เกิดอาการหลงเหลือหลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = .016) และการได้รับยา dexamethasone เป็นปัจจัยที่อาจทำให้เกิดอาการหลงเหลือหลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = .011)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์

ปัจจัย	Total	ไม่เกิดอาการ (n=179)		เกิดอาการ (n=51)		p-value
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
อาการแสดง						.048*
Asymptomatic/ Mild	138	112	81.2%	26	18.8%	
Moderate/ Severe	82	57	69.5%	25	30.5%	

จากตารางที่ 4 พบว่าหลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์ มีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เพียงปัจจัยเดียวคือ อาการแสดงระดับ moderate และ severe symptomatic (อาการระดับปานกลางและรุนแรง)

เกิดภาวะ Long COVID มากกว่าผู้ติดเชื้อที่มีอาการและอาการแสดงระดับ asymptomatic/ mild symptomatic (ไม่มีอาการหรืออาการเล็กน้อย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = .048)

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ (วิเคราะห์โดยสถิติวิเคราะห์การถดถอย binary logistic regression)

ปัจจัย	B	S.E.	Adjusted OR	95.0% CI		p-value
			Exp (B)	Lower	Upper	
เพศหญิง	0.666	0.28	1.946	1.124	3.369	.017*
อาการ moderate/ severe	0.595	0.294	1.813	1.018	3.226	.043*

Significance p-value <.05 by logistics regression

จากตารางที่ 5 จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ โดยใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอย (binary logistic regression) พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ ได้แก่ เพศหญิงมีโอกาสดังภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ มากกว่าเพศชาย 2 เท่า (OR 1.946 95% CI

1.124, 3.369, p-value = .017) และผู้ติดเชื้อที่มีอาการแสดงระดับ moderate symptomatic / severe symptomatic มีโอกาสเกิดภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ มากกว่าระดับอาการ asymptomatic หรือ mild 1.8 เท่า (OR 1.813 95% CI 1.018, 3.226, p-value =.043) ดังแสดงในตารางที่ 5 (หลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์ ไม่มี significance (p-value <.05)

วิจารณ์

การศึกษาผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาลลานกระบือในช่วงเดือน กรกฎาคม-กันยายน 2564 จำนวน 220 คน ความชุกของการเกิดภาวะ Long COVID พบว่ามีอาการหลงเหลืออย่างน้อย 1 อาการหลังจากการได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ร้อยละ 58.2 และยังมีอาการหลงเหลือหลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์ร้อยละ 23.2 ซึ่งสอดคล้องกับผลงานการทบทวนอย่างมีระบบเกี่ยวกับผลกระทบระยะยาว 50 อาการ ของโรค COVID 19 ของ Sandra Lopez-Leon และคณะพบว่าจากรายงานการศึกษา 2 ฉบับมีผู้ป่วยอย่างน้อย 100 ราย ที่ได้รับผลกระทบจากโรค COVID 19 มีผู้ป่วยร้อยละ 80 ที่มีอาการระยะยาวอย่างน้อย 1 อาการ¹⁰

ผลการศึกษาความชุกของอาการที่เกิดขึ้น มีความสอดคล้องกับผลงานของ Olalekan Lee และคณะ ที่ได้ ศึกษา systemic review เรื่อง symptoms, complications and management of Long COVID: โดยรวบรวมข้อมูลจาก Pubmed, EMBASE, MedRxiv และ BioRxiv ผลการศึกษาพบอาการที่เกิดสอดคล้องกันกับผลงานของ Olalekan Lee และคณะ ใน 5 อันดับแรก ได้แก่ เหนื่อยง่าย หายใจไม่อิ่ม หายใจลำบาก ปวดกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นกลุ่มอาการทั่วไปและกลุ่มอาการระบบทางเดินหายใจ¹¹ ในการศึกษานี้ทุกระบบหรืออาการจะพบจำนวนลดลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป 12 สัปดาห์ อาการส่วนใหญ่ลดลงร้อยละ 60-70 ยกเว้นระบบผิวหนัง (อาการผมร่วง) ที่ยังคงหลงเหลือมากที่สุดพบมากกว่าร้อยละ 50 อาการผมร่วงฉับพลัน (telogen effluvium) เป็นหนึ่งในผลที่ตามมาของโรคโควิด 19 consequence) สามารถพบได้ในผู้ป่วยหรือผู้ที่หายป่วยจากโรคโควิด 19 ร้อยละ 30 โดยเฉพาะในผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย¹²

การศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID พบว่าเพศหญิง มีอาการหลงเหลือจากการติดเชื้อมากกว่าเพศชาย¹³ ทั้งหลังได้รับเชื้อ 4 และ 12 สัปดาห์ และผู้ที่มีอาการรุนแรงขณะติดเชื้อ COVID 19 พบมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ Long COVID มากกว่าผู้ติดเชื้อที่มีอาการน้อยซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Shin Jie Yong ที่ทำการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีอาการหลงเหลือมากกว่าเพศชาย¹⁴

ผู้เชี่ยวชาญได้ตั้งสมมติฐานว่า ปัจจัยที่ทำให้พบในเพศหญิงมากกว่า ที่พอจะสามารถอธิบายได้คือแนวคิดที่เรียกว่า Pregnancy Compensation Hypothesis หรือ ภาวะชดเชยการตั้งครรภ์ เป็นพันธุกรรมของสตรีที่ออกแบบมาเป็นพิเศษเพื่อการอุ้มท้องมีบุตร มีความเกี่ยวข้องกับการทำงานของภูมิคุ้มกัน และอาการป่วยเรื้อรัง แม้หายจากการติดเชื้อแล้วได้ ข้อมูลจากศาสตราจารย์อะกิโกะ อิवाซากิ จากคณะแพทยศาสตร์แห่งมหาวิทยาลัยเยลของสหรัฐฯ ระบุว่า เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ (T-cell) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของภูมิคุ้มกันร่างกายในผู้หญิงจะทำงานได้ดีกว่าของผู้ชาย เมื่อเกิดการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ระยะแรก เพราะผู้หญิงมีโครโมโซม X สองชุด ยีนหลายตัวที่กำกับควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันอยู่บน

โครโมโซม X ทำให้ผู้หญิงส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันที่แข็งแกร่งกว่าผู้ชาย นอกจากนี้ ภูมิคุ้มกันในร่างกายของผู้หญิงจะมีปฏิกิริยาต่อต้านเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมสูงกว่าผู้ชายเป็นพิเศษ เนื่องจากภูมิคุ้มกันของสตรีมีวิวัฒนาการมาเพื่อปกป้องตัวอ่อนในครรภ์ที่บอบบางด้วยนั่นเอง อย่างไรก็ตามแม้จะภูมิคุ้มกันที่แข็งแกร่ง แต่มั่นก็อ่อนไหว และสามารถตอบสนองต่อเชื้อโรคได้เร็ว ทำให้หลังรักษาหายจากโรคโควิด-19 แล้วพวกเขากลับขึ้นส่วนของเชื้อไวรัสที่ยังตกค้างอยู่ตามแหล่งกักเก็บในอวัยวะต่าง ๆ กลายเป็นสาเหตุที่กระตุ้นให้ร่างกายเกิดการอักเสบขึ้นมาได้ใหม่ นอกจากสมมติฐานเรื่อง ภาวะชดเชยการตั้งครรภ์ ที่ทำให้ผู้หญิงมีระบบภูมิคุ้มกันที่ตื่นตัวอย่างสูง จนอาจกลายเป็นสิ่งกระตุ้นให้เกิดอาการจากภาวะ Long COVID แล้ว ยีนของผู้หญิงบางตัวและฮอร์โมนเอสโตรเจนก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ภูมิคุ้มกันทำงานตอบสนองมากเกินไป จนเกิดโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmune disease) ขึ้นมาได้ด้านนักวิทยาศาสตร์หลายคนเชื่อว่า ลอนโควิดเป็นรูปแบบหนึ่งของโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง ซึ่งพบในผู้หญิงได้มากกว่าผู้ชายเช่นกัน¹⁵

การทบทวนแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโควิด 19 หลังรักษาหาย Long COVID สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับวันที่ 23 ธันวาคม 2564 โดยกรมการแพทย์ ระบุข้อความเกี่ยวกับสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงไว้ว่าปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุและพยาธิสภาพของการเกิดภาวะ Long COVID ที่ชัดเจน มีเพียงสมมติฐาน ที่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับ fragments of viral genome or viral antigens ซึ่งไม่ส่งผลต่อการติดเชื้อแล้ว แต่สามารถส่งผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดภาวะการอักเสบในระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ในส่วนของ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ Long COVID ยังไม่ทราบแน่ชัด มีเพียงข้อสังเกตว่ามีปัจจัยที่พบได้ในหลาย ๆ การศึกษา อาทิ เพศหญิง อายุมาก ภาวะอ้วน มีโรคประจำตัว มีอาการมากกว่า 5 อาการในช่วง 1 สัปดาห์แรก ของการเจ็บป่วย และความรุนแรงของโรคมกในในระยะแรก เป็นต้น¹⁶ และ Centers for Disease Control and Prevention รายงานว่าความรุนแรงของการติดเชื้อ COVID 19 เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด Long COVID¹⁷ ซึ่งการศึกษาวิจัยนี้ พบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ Long COVID มากกว่าเพศชายและความรุนแรงของการติดเชื้อในระดับ moderate symptomatic และ severe ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ Long COVID มากกว่าผู้ติดเชื้อกลุ่ม asymptomatic และ mild symptomatic และผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการระดับปานกลาง moderate symptomatic เป็นกลุ่มเสี่ยงที่เป็นผู้สูงอายุ มีภาวะอ้วน มีโรคประจำตัวและได้รับยา favipiravir และหรือ lopinavir/ritonavir, dexamethasone ผลการศึกษายาเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ Long COVID หลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์เท่านั้นแต่ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์จนถึงระยะ 12 สัปดาห์ คือ ผู้ได้รับเชื้อที่แสดงอาการระดับปานกลางและระดับรุนแรงซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ได้รับยา favipiravir และหรือ lopinavir/ritonavir, dexamethasone จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอว่ายาเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ

Long COVID และการวิเคราะห์ย้อนหลังของผู้ป่วยโควิด-19 จำนวน 744 รายในประเทศไทยพบว่า ปัจจัยสำคัญที่ลดความเสี่ยงของภาวะรุนแรงของการติดเชื้อ (ต้องให้ high flow oxygenation มีการใส่ท่อช่วยหายใจต้องได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตหรือเสียชีวิต) คือ การได้รับการรักษาด้วย favipiravir เร็วภายใน 4 วัน ตั้งแต่เริ่มมีอาการ เนื่องจากยา favipiravir เป็นยาต้านไวรัสที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส SARS CoV-2 มีความปลอดภัยและเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ตามแนวทางการดูแลรักษา COVID-19 โดยกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และในผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบ อาการรุนแรงยังคงแนะนำการใช้ corticosteroid (dexamethasone)¹⁸ ส่วน lopinavir/ritonavir ยกเลิกการใช้แล้ว จากเหตุผลดังกล่าวการใช้ยาน่าจะเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยมากกว่า

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัด ได้แก่ การเก็บข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มติดเชื้อโควิด 19 ที่แสดงอาการระดับ severe มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยทำให้การแยกวิเคราะห์หาปัจจัยสัมพันธ์ไม่น่าเชื่อถือ จึงวิเคราะห์รวมกับกลุ่มตัวอย่างที่แสดงอาการระดับ moderate ทำให้ไม่สามารถแสดงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะ Long COVID ของผู้ติดเชื้อที่มีอาการระดับรุนแรงเฉพาะได้ การได้รับวัคซีนก่อนการติดเชื้อ (ในขณะที่เก็บข้อมูลประชาชนยังได้รับวัคซีนน้อย) และมีปัจจัยบางอย่างที่ไม่ได้เก็บข้อมูลให้ครอบคลุม เช่น ประวัติโรคประจำตัว และการศึกษานี้ใช้ระยะเวลาเพียง 12 สัปดาห์

เท่านั้น แต่แนวโน้มการเกิดภาวะ Long COVID พบว่ายาวนานเกิน 1 ปี ดังนั้นในการเก็บข้อมูลปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID ในระยะเวลาการศึกษาที่นานเกิน 12 สัปดาห์จึงมีความสำคัญกับการศึกษาอื่น ๆ ต่อไป

สรุป

ความชุกของการเกิดภาวะ Long COVID ผู้ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้ารับการรักษารูปแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาล ลานกระบือ พบมีอาการหลงเหลือจากการติดเชื้อในระยะหลังได้รับเชื้อ 4 สัปดาห์ร้อยละ 58.2 และยังมีอาการหลงเหลือจนกระทั่งหลังได้รับเชื้อ 12 สัปดาห์ร้อยละ 23.2 อาการที่ยังหลงเหลือเกิดขึ้นทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Long COVID คือ เพศหญิงและผู้ที่มีอาการรุนแรงขณะติดเชื้อ COVID 19

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีจากการสนับสนุนให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ ของ ศ.คลินิก นายแพทย์วิรัชศักดิ์ ศรีนภการ, รศ.ดุสิต สุจิรารัตน์, ดร.จากรวรรณ หมั่นมี, นส.กฤษณา อาษายศ กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยี โรงพยาบาลราชวิถี ที่ปรึกษาโครงการวิจัย ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

References

- World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID).[Internet].2021.[cited 2022 March 12] Available from: <https://www.who.int/srilanka/news/detail/16-10-2021-post-covid-19-condition>
- Rapeepan R. Long COVID (long COVID) when the coronavirus disease 2019 is not with you for a short time. [Internet]. 2021. [cited 2022 March 5] Available from: <https://www.rama.mahidol.ac.th/ramachannel/article>
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. E Clinical Medicine. 2021; 38:101019.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021; 397:220-32.
- COVID-19 (Coronavirus) Long-term effects. Mayo Clinic. [Internet]. 2021.[cited 2022 Jan 7] Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>
- Chailek C. Know the symptoms of 'Long COVID the long-term effects on the health of those who have experienced COVID-19. [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://thestandard.co/long-covid-symptoms-long-term-effects-for-people-who-have-had-covid-19/>
- Wikipedia. Long COVID. [Internet]. [cited 2022 May 5] Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Long_COVID
- Chatyingmongkol T. Long COVID Hurts... but it dose not end- Long COVID, a chronic symptom that follow people who have been infected with COVID -19. [Internet]. [cited 2022 March 7] Available from: <https://www.sikarin.com/health/covid19/long-covid>
- Ministry of Public Health. CO-Ward System User Manual (Covid-19 Patient Information Integration System) [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 15] Available from: https://drive.google.com/drive/folders/13C86_2bF7JYdkpx_u0r0mAgSfGX3Pak9
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2021.

11. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021; 114:428-42.
12. Sgubbi P, Savoia F, Calderoni O, Longo R, Stinchi C, Tabanelli M. Alopecia areata in a patient with SARS-Cov-2 infection. *Dermatol Ther.* 2020; 33:e14295.
13. Check out the symptoms of fatigue, the effects of “Long COVID” and the causes that have a severe impact on woman. *Hfocus.* [Internet]. [update 2022 Jan 28; cited 2022 March 12]. Available from: <https://www.hfocus.org/content/2022/01/24330>
14. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021; 53:737-54.
15. Geddes L. Nine factors that could boost your risk of Long COVID. [Internet]. 2022.[cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.gavi.org/vaccineswork/nine-factors-could-boost-your-risk-long-covid>
16. Department of Medical Services. Post COVID syndrome. [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 12] Available from: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/2.4.pdf
17. Center for Disease Control and Prevention. Long COVID or Post-COVID Conditions. [Internet]. 2022 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
18. Department of Medical Services. Guidelines for medical practice, diagnosis, care and prevention of infection in hospitals. Case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 15] Available from: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25650712140709PM_CPG_COVID-19_v.24.1.n_20220711.pdf