



## การทบทวนยารักษาโรคเท้าช้างชนิดบรูเกีย

A Systematic Review of Drugs for Brugian filariasis Treatment

คันสนีย์

โรจนพนัส

Sunsanee Rojanapanus

ธนพร

ตู้ทอง

Tanaporn Toothong

สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง

Bureau of Vector Borne Diseases,

Department of Disease Control

### Abstract

#### Background

Lymphatic filariasis elimination was launched in Thailand since declaration of World Health Assembly resolution (WHA 50.29) to eliminate LF as a public-health problem by 2020. We can declare LF elimination in most part of the country except Narathiwat province where transmission has been interrupted and in the process of post-MDA surveillance. Transmission re-assessment will be done to declare elimination for the whole country soon. Updated, standardized guideline will be necessary for provincial public health system on LF surveillance control and prevention after that. Treatment is one issue that needed to be reviewed. Diethylcarbamazine (DEC) is a drug for treatment LF in country, both types of infection. DEC treatment dosage was recently changed for only bancroftian filariasis. So this study will be focused on drugs regimen for brugian filariasis only.

#### Objective

To conduct a systemic review of drug treatment studies for brugian filariasis in order to guide national drug policy.

#### Method

A systemic review of the literature was conducted in scope of related LF post market drugs

for brugian filariasis treatment which was published from January 1984–December 2012.

### Result

The electronic databases Sciendirect, Pubmed and Google scholar were searched and also for bibliographies of cited literatures. There were 6,001 articles in the origin search. Suitable data was available in 28 papers to identify 1) drugs for brugian filariasis treatment in vitro and vivo 2) drugs for human brugian filariasis and adverse reaction and 3) drugs for brugian affected person.

### Conclusion

Filariacidal drugs (DEC, Ivermectin), some antibiotics (Tetracycline, Doxycycline, Rifampicin, Azithromycin) and drugs for helminth treatment (Albendazole) are effective for brugian treatment in vitro and vivo. DEC and ivermectin are effective drugs to reduce microfilaria in brugian infection and more effective when combined with albendazole. Doxycycline is effective for Wolbachia reduction with less side effects but it takes long duration of treatment. Foot care is effective method for brugian affected persons while filariacidal drugs and oral antibiotics are not necessary.

**Keyword :** lymphatic filariasis, brugian filariasis, antifilarial drug

## บทคัดย่อ

### บทนำ

ประเทศไทยเข้าร่วมดำเนินงานกำจัดโรคเท้าช้าง ตามข้อตกลงขององค์การอนามัยโลกที่จะให้โรคเท้าช้างเป็นโรคที่จะถูกกำจัดไปภายในปี 2563 การกำจัดโรคในประเทศดำเนินมาถึงระยะที่สามารถกำจัดโรคเท้าช้างได้แล้ว ยกเว้นในราธิวาสที่อยู่ในระยะเฝ้าระวังหลังหยุดการจ่ายยารักษากลุ่ม รอกการประเมิน เพื่อประกาศการกำจัดโรคทั้งประเทศ การเฝ้าระวัง ควบคุม ป้องกันโรคเท้าช้างหลังจากนี้ จะเป็นบทบาทหน้าที่ของระบบบริการสาธารณสุขระดับจังหวัด ที่มีความต้องการแนวทางในการดำเนินงานที่มีความถูกต้อง ทันสมัย มีมาตรฐาน การรักษาเป็นเรื่องหนึ่งที่ต้องได้มีการดำเนินการดังกล่าว ไตเอทิลคาร์บามาซีน ซิเตรท (ดีอีซี) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคเท้าช้าง ทั้ง 2 ชนิดที่พบในประเทศไทย ได้มีการปรับเปลี่ยนขนาดยารักษาในการติดเชื้อชนิดวุเซอเรอเรีย ไปแล้วจากผลการศึกษาใหม่ๆ ในขณะที่ในการติดเชื้อชนิดบรูเกีย ยังคงไม่ได้ดำเนินการใดๆ จึงได้มุ่งเน้นที่จะทบทวนเฉพาะการรักษาด้วยยาในการติดเชื้อชนิดบรูเกีย เท่านั้น

### วัตถุประสงค์

รวบรวมผลของการใช้ยารักษาผู้พบเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างชนิดบรูเกีย เพื่อเป็นข้อมูลในการกำหนดนโยบายการใช้ยา

### วิธีการศึกษา

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง และเอกสารการศึกษาเฉพาะที่มีการผลิตและจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว ในการรักษาโรคเท้าช้างชนิดบรูเกีย ที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ มกราคม 2527-ธันวาคม 2555

### ผลการศึกษา

บทความ 6,001 เรื่อง จากการค้นเอกสารอิเล็กทรอนิกส์จากฐานข้อมูลของ Scindirect, Pubmed, Google scholar และค้นหาเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิง มีจำนวน 28 เรื่องที่ผ่านเกณฑ์การเลือกและการประเมินคุณภาพบทความ เพื่อทบทวนในหัวข้อดังนี้ 1) ยาที่มีผลในการรักษาโรคเท้าช้างในสภาพห้องทดลอง 2) ยาที่มีผลต่อผู้ป่วยพยาธิโรคเท้าช้าง และอาการไม่พึงประสงค์ของยา 3) ยาที่มีผลต่อผู้ปรากฏอาการโรคเท้าช้าง

### สรุป

ยาด้านพยาธิโรคเท้าช้าง (DEC, Ivermectin) ยาฆ่าเชื้อที่มีผลต่อโวลบาเกีย แบคทีเรียที่อาศัยอยู่กับพยาธิโรคเท้าช้าง (Tetracycline, Doxycycline, Rifampicin, Azithromycin) และยาฆ่าพยาธิ (กลุ่ม Albendazole) มีความสามารถในการเป็นยารักษาโรคเท้าช้างในสภาพห้องทดลอง DEC, Ivermectin ยังคงเป็นยาที่มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้าง ด้วยการลดไมโครฟิลาเรีย และให้ประสิทธิผลที่ดีกว่าเมื่อให้ร่วมกับ Albendazole นอกจากนี้ยาฆ่าเชื้อ Doxycycline มีประสิทธิผลในการทำลายแบคทีเรียที่อาศัยอยู่กับพยาธิโรคเท้าช้างและมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ แต่ต้องใช้ในระยะเวลารักษานาน การดูแลรักษาเท้าที่โตจากพยาธิโรคเท้าช้างชนิด *Brugia malayi* มีผลในการลดการติดเชื้อซ้ำ โดยไม่จำเป็นต้องให้ยารักษาโรคเท้าช้าง หรือ ยาฆ่าเชื้อกิน

**คำสำคัญ :** โรคเท้าช้าง, บรูเกีย, ยารักษาโรคเท้าช้าง

### บทนำ

โรคเท้าช้างเป็นโรคติดต่อที่มีสาเหตุจากพยาธิโรคเท้าช้างโดยมีขุมเป็นพาหะนำโรค โรคนี้ทำให้เกิดความพิการและก่อให้เกิดความสูญเสียทางด้านสังคมและเศรษฐกิจ<sup>1</sup> แม้ว่าผู้เป็นโรคนี้จะไม่เสียชีวิตแต่จัดว่าเป็นหนึ่งในโรคที่ก่อให้เกิดความพิการยาวนานและถาวร<sup>2</sup> ก่อนมีการกำจัดโรคเท้าช้าง (พ.ศ. 2539) คาดว่ายังคงมีผู้ที่เสี่ยงต่อโรคเท้าช้าง

1.34 พันล้านคนในแหล่งแพร่โรค 80 ประเทศทั่วโลก โดยพบว่าประมาณ 120 ล้านคนมีการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างไปแล้ว และประมาณ 40 ล้านคนปรากฏอาการและมีความพิการ<sup>3,4</sup> ในระยะ 30 ปีที่ผ่านมาได้มีการเปลี่ยนแปลงใหญ่เกิดขึ้นในเรื่องโรคเท้าช้างด้านการวินิจฉัยและการรักษา<sup>5</sup> โดยก่อนหน้านี้วิธีการวินิจฉัยโรคเท้าช้างยังคงต้องพึ่งพากล้องจุลทรรศน์

เพื่อตรวจหาไมโครฟิลาเรียหรือตัวอ่อนของพยาธิโรคเท้าช้าง และการรักษาจะใช้ยาต้านไมโครฟิลาเรียเพียงชนิดเดียว คือ Diethylcarbamazine หรือ DEC ในขนาดแนะนำ 6 mg ต่อน้ำหนักตัว 1 kg ต่อวันเป็นเวลา 12 วัน สำหรับเชื้อชนิด *Wuchereria bancrofti* และตั้งแต่ 3-6 mg/kg/day จนถึงสูงสุด 18-72 mg/kg สำหรับเชื้อชนิดบรูเกีย<sup>6</sup> แม้ว่ายาในขนาดดังกล่าวจะทำได้เพียงลดระดับของจำนวนไมโครฟิลาเรียลง และยังมีข้อโต้แย้งกันอีกมากมายในเรื่องของยาชนิดนี้ว่าสามารถกำจัดพยาธิตัวแก่ได้ด้วยหรือไม่<sup>7</sup>

การเปลี่ยนแปลงใหญ่เกิดขึ้นระหว่างปีพ.ศ. 2523-2533 ในเรื่องการดูแลรักษาโรคเท้าช้าง คือ การศึกษาที่พบว่าการใช้ยา DEC ในการรักษาโรคเท้าช้างชนิด *W. bancrofti* 6 mg/kg/day ครั้งเดียว มีประสิทธิภาพเท่ากับการรักษาขนาดแนะนำเดิมที่ให้ครั้งละ 12 วัน<sup>8</sup> และยังพบว่ายารักษาพยาธิอีก 2 ชนิดมีฤทธิ์ในการทำลายพยาธิโรคเท้าช้างได้ด้วยในเวลาต่อมา คือ Ivermectin และ Albendazole และการให้ยาร่วมกันให้ประสิทธิภาพในการกำจัดไมโครฟิลาเรียในโลหิตที่มากกว่าการให้ยาเพียงตัวเดียว<sup>9</sup> การไม่มีไมโครฟิลาเรียในคนจะตัดวงจรการติดต่อจากคนไปยุงพาหะ รวมไปถึงการพบวิธีการวินิจฉัยใหม่ๆ องค์การอนามัยโลกจึงได้ประกาศให้โรคเท้าช้างเป็นโรคที่สามารถกำจัดได้ และมีเป้าหมายการกำจัดทั้งโลกภายในปีพ.ศ. 2563<sup>10</sup>

ประเทศไทยเข้าร่วมในการดำเนินการกำจัดโรคเท้าช้าง ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2544<sup>11</sup> ด้วยวัตถุประสงค์เพื่อตัดการแพร่โรคเท้าช้าง และลดความทุกข์ทรมานของผู้ปรากฏอาการ พื้นที่ในประเทศได้ถูกจัดแบ่งออกเป็นพื้นที่แพร่โรคและไม่แพร่โรค

ประชากรในพื้นที่แพร่โรคทุกคน จะได้รับการจ่ายยารักษาตามมาตรการหลักของการกำจัดโรค ปีละครั้ง ทุกปีอย่างน้อย 5 ปี การประเมินการแพร่โรค (transmission assessment) จะถูกดำเนินการเพื่อหยุดการจ่ายยารักษากลุ่ม เฝ้าระวังหลังหยุดการจ่ายยา และเพื่อประกาศการกำจัด ตามลำดับในแต่ละระยะของการดำเนินโครงการกำจัด ผลจากการประเมินในปีพ.ศ.2555-2556 พบว่าประเทศไทยสามารถกำจัดโรคเท้าช้างได้แล้ว ยกเว้นจังหวัดนราธิวาส ที่ยังอยู่ในระยะเฝ้าระวังหลังหยุดการจ่ายยารักษากลุ่ม เพื่อรอการประเมินการแพร่โรคก่อนประกาศการกำจัดโรคเท้าช้างทั้งประเทศต่อไป หลังจากนั้น งานการเฝ้าระวัง ควบคุม ป้องกันโรคเท้าช้างทั้งหมดจะถูกดำเนินการในระบบบริการสุขภาพของจังหวัดอย่างเต็มรูปแบบ ในขณะที่แนวทางในการรักษาโรคเท้าช้างในประเทศยังคงมีความหลากหลาย จึงควรได้มีการทบทวนเพื่อให้การรักษา ได้ถูกกำหนดให้เป็นไปในแนวทาง มาตรฐานเดียวกันทั้งประเทศ

ปัจจุบันยา DEC ยังคงเป็นยามาตรฐาน ที่ใช้ในการควบคุมและรักษาโรคเท้าช้างของหลายประเทศ ด้วยขนาด ความถี่และเวลาทั้งหมดในการรักษาที่หลากหลายแตกต่างกันออกไป สำหรับประเทศไทยได้กำหนดยาที่ใช้รักษาโรคเท้าช้าง โดยกองโรคเท้าช้าง กรมควบคุมโรคติดต่อ ในขณะนั้น<sup>12</sup> ด้วยขนาด 6 mg/kg/day 12 วันสำหรับเชื้อชนิด *W. bancrofti* (ปรับเปลี่ยนเป็นครั้งเดียวในเวลาต่อมา) และ 6 วันในการติดเชื้อชนิดบรูเกีย ทั้งหมดให้ด้วยความถี่ทุก 6 เดือน เป็นไปตามขนาดแนะนำขององค์การอนามัยโลก ปีพ.ศ. 2528 ที่แม้จะไม่ได้มีการกำหนดถึงความถี่ของการรักษาในแต่ละครั้ง และเวลาที่

ใช้ทั้งหมดในการรักษา แต่มีคำแนะนำว่าในขนาดแนะนำนั้น สามารถที่จะกำจัดไมโครพลาเรียในผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ และควรจะต้องให้ซ้ำอีกเพื่อรักษาให้หายขาด<sup>6,13</sup>

การทบทวนการใช้ยารักษาโรคเท้าช้างทั้งหมดจะเป็นการใช้ยาในการติดเชื้อชนิด *W. bancrofti* อาจจะเป็นเพราะก่อให้เกิดประโยชน์ในวงกว้างมากกว่า เนื่องจากประมาณร้อยละ 90 ของการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างทั้งโลกจะเป็นชนิด *W. bancrofti* ในขณะที่ประเทศไทยสัดส่วนการพบเชื้อทั้ง 2 ชนิดมีความใกล้เคียงกัน และในปัจจุบันยังเหลือคนไทยที่มีเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างชนิดบรูเกียในบางพื้นที่ในภาคใต้เท่านั้น การศึกษาครั้งนี้จึงได้เน้นไปที่การทบทวนการใช้ยารักษาโรคเท้าช้างชนิดบรูเกีย เพื่อให้ได้ข้อมูลช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ยารักษาโรคเท้าช้างของประเทศ นำไปสู่การพัฒนาเป็นคู่มือแนวทางในการใช้ยารักษาโรคเท้าช้าง สำหรับผู้มีส่วนเกี่ยวข้องในการเฝ้าระวัง ควบคุม ป้องกันโรคเท้าช้างต่อไป

## วิธีการศึกษา

เป็นรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องอย่างมีระบบ

### การสืบค้นและการคัดเลือกข้อมูล

ทำการสืบค้นบทความจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของ Scienedirect, PubMed, Google Scholar เฉพาะเอกสารภาษาอังกฤษและภาษาไทย ที่ได้รับการตีพิมพ์ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2527 ซึ่งเป็นปีที่มีการค้นพบยาและขนาดของยารักษาโรคเท้าช้าง แนะนำจากองค์การอนามัยโลก ถึงเดือนธันวาคม ปีพ.ศ. 2555 จากคำสำคัญหรือดัชนีคำค้น ที่มีคำว่า

*Brugia malayi* และ *Brugia timori* หรือ บรูเกีย มาลาโย และบรูเกีย ทิมอไร และรวมถึงการค้นหาเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิงที่มีความเกี่ยวข้อง เอกสารที่สืบค้นทั้งหมดได้ถูกอ่านอย่างอิสระจากผู้ทบทวนแต่ละคน ตามเกณฑ์การคัดเลือก ดังนี้

### เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

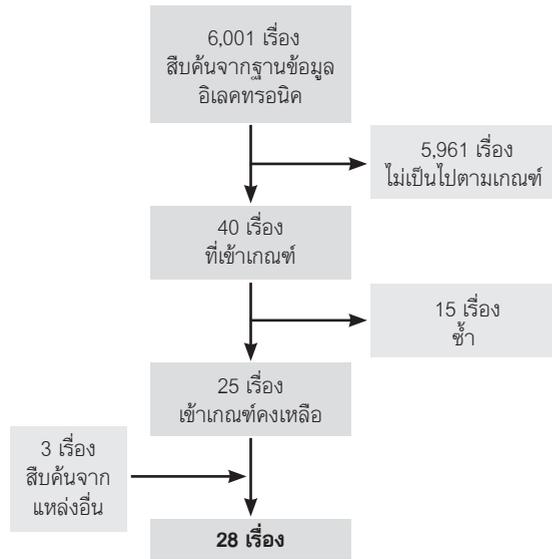
คัดกรองเลือกการศึกษา หรือส่วนหนึ่งของการศึกษา หรือรายงานการใช้ยาที่มีการผลิตและจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว ไม่นับรวมในรูปของสารที่มีฤทธิ์ในการรักษาที่ยังไม่มีการผลิตและออกจำหน่าย เนื่องจากเป็นการทบทวนการใช้ยาเพื่อนำไปปรับเปลี่ยนนโยบายการเลือกใช้ยา

### เกณฑ์การคัดเลือกออก

คัดออกสำหรับการศึกษาที่ใช้ในการรักษาโรคเท้าช้างชนิด *Brugia spp.* ที่ไม่ใช่ *B. malayi* และ *B. timori* เนื่องจากเป็นพยาธิโรคเท้าช้าง ที่ก่อให้เกิดโรคในแหล่งโรคจำเพาะอื่นที่มีไข่มนุษย์ พบได้ในคนเฉพาะการติดเชื้อโดยบังเอิญ และพยาธิที่เข้าสู่ร่างกายคนจะตายไปในที่สุด โดยไม่สามารถแพร่ต่อได้แม้ไม่ได้รับการรักษา

## ผลการศึกษา

จากการสืบค้นบทความจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ จากคำค้น ในเบื้องต้นทั้งหมดจำนวน 6,001 เรื่อง ทำการคัดกรองเลือกตามเกณฑ์ เหลือเอกสารจำนวน 40 เรื่อง และคัดออกเรื่องที่เกี่ยวข้อง 15 เรื่อง และค้นหาเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิง 3 เรื่อง คงเหลือจำนวนเอกสารทั้งหมดที่ถูกเลือกนำมาใช้ในการศึกษาค้นครั้งนี้ 28 เรื่อง (ดังแผนภูมิ)



แผนภูมิที่ 1 กระบวนการคัดเลือกบทความ

### ความสามารถของยาชนิดต่างๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อพยาธิโรคเท้าช้างชนิดบรูเกียในท้องทดลอง

ยาหลายตัวได้ถูกทดสอบเพื่อหายาตัวใหม่ที่มีความเป็นไปได้ในการออกฤทธิ์ต่อพยาธิโรคเท้าช้างเพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาโรคเท้าช้างที่ใช้เพียง DEC มามากกว่า 60 ปี ทั้งที่กลไก การออกฤทธิ์ยังไม่ชัดเจน และมีผลต่อไมโครฟิลาเรียเท่านั้น มีผลต่อตัวแก่น้อย อาการข้างเคียงพบในอัตราที่สูง แม้ว่าส่วนใหญ่จะเป็นอาการไม่ร้ายแรง

การศึกษาการทดสอบยาที่ใช้ในการรักษาโรคเท้าช้างชนิดบรูเกียในท้องทดลอง เพื่อดูผลที่มีต่อพยาธิโรคเท้าช้าง สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มคือ ยาที่มีผลต่อ 1) ไมโครฟิลาเรีย หรือ ตัวอ่อน 2) ตัวแก่ 3) ไวลบาเกีย แบคทีเรียที่อาศัยแบบพึ่งพากับพยาธิโรคเท้าช้าง

### ยาที่มีผลต่อไมโครฟิลาเรีย

DEC เป็นยาที่ทดสอบแล้วว่า มีผลต่อไมโครฟิลาเรีย กลไกการออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน ไม่มีผลโดยตรงต่อไมโครฟิลาเรีย อาจเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันในรังโรคที่มีความจำเพาะ<sup>14,15</sup> ยาในรูปแบบ liposomal formulation จะออกฤทธิ์ในการลดจำนวนไมโครฟิลาเรียได้ดีกว่า free formulation<sup>16</sup> ยาตัวอื่นที่มีผลต่อไมโครฟิลาเรียคือ Ivermectin ด้วยการลดจำนวนไมโครฟิลาเรียในสัตว์ทดลอง ยับยั้งการพัฒนาการของไมโครฟิลาเรียในยุงไม่ให้เข้าสู่ระยะแพร่เชื้อ<sup>17,18</sup>

### ยาที่มีผลต่อตัวแก่

suramin, benzimidazoles, arsenical ทดสอบแล้วว่า มีผลต่อพยาธิตัวแก่ และ benzazole derivatives, nitrophenylamines มีผลทั้งไมโครฟิลาเรียและตัวแก่<sup>19</sup>

### ยาที่มีผลต่อไวลบาเกีย

จากการพบไวลบาเกีย แบคทีเรียที่อาศัยแบบพึ่งพากับพยาธิโรคเท้าช้าง ยาฆ่าเชื้อหลายตัวได้ถูกทดสอบเพื่อหาความสามารถในการกำจัดแบคทีเรียดังกล่าว ส่งผลต่อไปยังการฆ่าพยาธิด้วยพบว่า Doxycycline Tetracycline, Rifampicin, Azithromycin เป็นยาที่มีผลต่อการผลิตไมโครฟิลาเรียและฆ่าพยาธิตัวแก่ในความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่ Chloramphenicol ไม่มีผลดังกล่าว<sup>20</sup> และในการทดสอบที่ความเข้มข้นของยาที่แตกต่างกัน พบว่า Tetracycline Rifampicin และ Chloramphenicol ในความเข้มข้นต่ำยับยั้งการพัฒนาการของตัวอ่อนระยะที่ 3 สู่ระยะที่ 4<sup>21,22</sup> ในขณะที่ความเข้มข้นที่สูงขึ้นมีผลต่อการเคลื่อนไหวและมีชีวิตของพยาธิ<sup>22</sup>

เฉพาะ Tetracycline ได้มีการทดสอบว่าทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไวลบาเกียและตายในเวลาต่อมา<sup>23</sup> เมื่อให้ในรูปแบบ liposomal formulation จะลดระยะเวลาในการฆ่าไวลบาเกียกว่าการให้ในรูปแบบ free formulation<sup>24</sup> และเพิ่มประสิทธิผลต่อไมโครพลาเรียตัวแก่เมื่อให้ก่อนยา DEC<sup>25</sup> และยังพบว่า Doxycycline เป็นยาชนิดเดียวที่มีผลต่อไวลบาเกียเมื่อประเมินด้วย MEC (minimum effective concentration) และ IC50 (inhibit bacteria growth by 50%) ในการทดสอบยาฆ่าเชื้อ 3 ตัว Doxycycline, Rifampicin, Ciprofloxacin<sup>26</sup>

**ยาอื่นๆ** Nitazoxanide และ Tizoxanide ยาต้านโปรโตซัว แบคทีเรีย และพยาธิลำไส้ พบว่ามีผลต่อพยาธิโรคเท้าช้างในตัวแก่ในสภาพทดลองทั้งหมดทั้งหยุดการเคลื่อนไหวและตายในที่สุด รวมทั้งขัดขวางการผลิตไมโครพลาเรีย แต่ไม่สามารถกำจัดทั้งพยาธิตัวแก่และไมโครพลาเรียในสัตว์ทดลองที่มีเชื้อ และไม่มีผลต่อไวลบาเกีย<sup>27</sup>

## การใช้ยารักษาผู้พบพยาธิโรคเท้าช้าง

### 1. การใช้ยาชนิดเดียว

#### 1.1 DEC alone

การศึกษาประสิทธิภาพของยา DEC ที่มีต่อพยาธิโรคเท้าช้างชนิดบรูเกีย พบว่าขนาดแนะนำ 6 mg/kg เป็นขนาดที่มีการศึกษาเป็นส่วนใหญ่ Krishnamoorthy และคณะ (ค.ศ.1992) ศึกษาการให้ DEC ในผู้ที่มีไมโครพลาเรียในขนาดต่างๆ กัน คือ 6, 9 และ 12 mg/kg ให้ทุกวัน 12 วัน ติดต่อกัน พบว่าขนาด 6 mg/kg ส่งผลต่อการลดจำนวนผู้พบไมโครพลาเรียลงมากที่สุดทันทีหลังได้

รับยา (100, 91, 85%) และการกลับมาพบไมโครพลาเรียอีกในการติดตาม 11 เดือนน้อยที่สุดยังคงเป็นในกลุ่มที่ได้รับในขนาด 6 mg/kg (ทั้งหมด 72 mg/kg)<sup>28</sup>

การศึกษา DEC ขนาด 6 mg/kg พบว่าขนาดสูงสุดที่ทำการศึกษาใน 1 ขนาน คือ 72 mg/kg โดยให้วันเว้นวัน 24 วัน<sup>29</sup> รองลงมาคือ 36 mg/kg ด้วยการให้ 6 วันติดต่อกัน<sup>30, 31</sup> และขนาดที่น้อยที่สุดคือการให้ single dose 6 mg/kg<sup>31, 32, 33</sup> จำนวนยาทั้งหมด 72 mg/kg ให้ผลในการลดความหนาแน่นของไมโครพลาเรียลงได้ดีใน 1 ปี และจะคงระดับใกล้เคียงเดิมถ้าไม่มีการให้ยาซ้ำ ขนาดที่ได้รับทั้งหมด 36 mg/kg ห่างกันทุก 6 เดือน พบว่าไม่พบผู้มีไมโครพลาเรียในวันที่ 7 หลังให้ยาและคงไม่พบไปกระทั่ง 1 ปี 6 เดือน<sup>31</sup> แต่ในการศึกษาย้อนหลังที่มีกลุ่มตัวอย่างสูงขึ้นพบว่าระยะเวลาสั้นที่สุดที่จะไม่พบผู้มีไมโครพลาเรียคือ 2 ปี<sup>30</sup> ส่วนในขนาด 6 mg/kg ครั้งเดียว Shernoy และคณะ (ค.ศ.1993) ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยา DEC และ ivermectin ครั้งเดียวและกระจายขนาด ในผู้ที่พบไมโครพลาเรียชนิดบรูเกีย ที่ได้รับยา DEC 6 mg/kg หรือ ivermectin 220 µg ครั้งเดียว จำนวน 20 ราย (DEC 10 ราย, IVM 10 ราย) เปรียบเทียบกับการกระจายแยกจ่ายเป็น 2 วัน (ห่างกัน 4 วัน) 30 ราย (DEC 9 ราย, IVM 220 µg 10 ราย 420 µg 11 ราย) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในระดับไมโครพลาเรียเมื่อติดตาม 1 ปี การให้ยา DEC ครั้งเดียวกับ 6 วันมีการเปรียบเทียบในการศึกษาของ Kob-a-sa และคณะ (ค.ศ. 2000) ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ DEC และ Albendazole ที่มีต่อพยาธิโรคเท้าช้าง *B. malayi* ด้วยการให้ยาโรคเท้าช้างในขนาดที่แตกต่างกันในผู้ที่พบเชื้อพยาธิ

โรคเท้าช้างชนิด *B. malayi* จำนวน 18 ราย ที่มีจำนวนเฉลี่ยของไมโครฟิลาเรียเริ่มต้น 14 mf/60  $\mu$ l (DEC 6 mg/kg ครั้งเดียว 6 ราย, DEC 6 mg/kg 6 วัน จำนวน 6 ราย และ DEC 6 mg/kg + ALB 400 mg ครั้งเดียว 6 ราย) เปรียบเทียบกัน พบว่าการให้ DEC ครั้งเดียวลดความหนาแน่นของไมโครฟิลาเรียลงได้ 91.2% ในวันที่ 3 ในขณะที่การให้ 6 วันลดลงได้ 99% ในขณะที่การศึกษาของ Supali และคณะ (ค.ศ.2002) ที่ศึกษาประสิทธิภาพของยา DEC และ DEC+ALB ในการรักษาผู้ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างชนิด *B. timori* และ *W. bancrofti* จำนวน 30 ราย (เฉพาะ *B. timori* ในการทดลองในโรงพยาบาล DEC 6 mg/kg single dose 15 ราย, DEC 6 mg/kg + ALB 400 mg 15 ราย) พบว่าการให้ยา DEC ครั้งเดียวลดความหนาแน่นของไมโครฟิลาเรียลงได้ 93%, 98% และ 97% ของก่อนให้ยาในวันที่ 1, 3 และ 7 ตามลำดับ

### 1.2 Ivermectin alone

Ivermectin เป็นยาที่พบในภายหลัง Mak และคณะ (ค.ศ.1993) ได้ทำการศึกษาด้วยยา ivermectin ครั้งเดียวแก่ผู้ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างชนิด *B. malayi* ในผู้พบเชื้อจำนวน 40 ราย ที่ได้รับยาในขนาดต่างๆ กัน 20, 50, 100, 200  $\mu$ g/kg จำนวน 9, 11, 10 และ 10 ราย ตามลำดับพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในการกำจัดไมโครฟิลาเรีย<sup>34</sup> และในการศึกษาของ Shenoy และคณะ (ค.ศ.1993) ที่ได้กล่าวถึงแล้ว นอกจากการให้ยา DEC และ IVM ในขนาดต่างๆ ครั้งเดียวและกระจายขนาด ไม่มีความแตกต่างกันในการลดไมโครฟิลาเรียแล้ว เมื่อเปรียบเทียบการให้ IVM 420  $\mu$ g กับกลุ่มที่ได้ DEC พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน แต่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) และขนาดของ IVM ที่ให้ประสิทธิผลในการลดไมโครฟิลาเรียสูงสุดคือ 420  $\mu$ g/kg ด้วยการให้ 20  $\mu$ g/kg ในวันแรกและตามด้วย 400  $\mu$ g/kg ตามในวันที่ 2<sup>32</sup>

### ตารางที่ 1 การศึกษาการให้ยารักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้างชนิดบรูเกีย

การศึกษา	ชื่อยา	ขนาดยา	ความถี่	ระยะเวลาที่ให้ยา	ความหนาแน่นของไมโครฟิลาเรียเริ่มต้น	ความหนาแน่นของไมโครฟิลาเรียหลังให้ยา	การไม่พบผู้มีไมโครฟิลาเรียหลังให้ยา	อาการไม่พึงประสงค์ของยา
<b>Alone</b>								
Kim, 1987 Korea	DEC	6 mg/kg 12 doses (alternate day)	Every 2 days	24 days	Median density (mfD-50) = 25.3/20 mm <sup>3</sup>	1 Y mfD-50 = 4.2/20 mm <sup>3</sup> 10Y mfD-50 = 4.5/20 mm <sup>3</sup>	92% in 1 year 82.5% in 10 years	NA
Krishna-moorthy, 1992 India	DEC DEC IVM	i. 6 mg/kg ii. 9 mg/kg iii. 12 mg/kg	daily	12 days	NA	NA	100% in D12, 71% in 1yr 91% in D12 85% in D12, 33% in 1 yr	GMC สูง AR มากกว่า

การศึกษา	ชื่อยา	ขนาดยา	ความถี่	ระยะเวลา ที่ให้ยา	ความหนาแน่น ของไมโครพลาเรีย เริ่มต้น	ความหนาแน่น ของไมโครพลาเรีย หลังให้ยา	การไม่พบผู้มี ไมโครพลาเรีย หลังให้ยา	อาการไม่ พึงประสงค์ ของยา
Weena, 1998 Thailand		6 mg/kg  6 days	6 month	2 years	NA	NA	93.02% (120/129)  in 6 m  97.67% (126/129)  in 1 y  99.2% (128/129)  in 1.5 y  100% in 2 years	NA
Mak, 1993 Malaysia		i. 20 µg/kg ii. 50 µg/kg iii. 100 µg/ kg iv. 200 µg/ kg	-	1 day	GMC 136.7 mf/ ml (N=9)  GMC 102.2 /ml (N=11)  GMC 112.8/ml (N=10)  GMC 79.7/ml (N=10)	NA	33.3% (3/9)  in 2 weeks  18.2% (2/11)  in 2 wks  30% (3/10) in 2 wks  30% (3/10) in 2 wks  no difference in w4,12,24	
Shenoy, 1993 India	DEC         IVM	i. 6 mg/kg single dose  ii. 6mg/kg split dose 1 mg primer  iii. 220 µg/ kg single dose  iv. 200 µg/ kg preceded 20 µg/kg	once    once    once    once	1 days (D5)  2 days (D1, D5)  1 day (D5)  2 days (D1, D5)	1 days (D5) 2 days (D1, D5)  1 day (D5) 2 days (D1, D5) 2 days (D1, D5)	12.58, 11.2, 3.83% (N=10) in 1, 6, 12 month  9.89, 5.6, 2.95% (N=9) in 1, 6, 12 month  1 month-IVM group mf 2.60-8.19%	20% (2/10) in 1 year    44.44% (4/9) in 1 year    10% (1/10) in 1 year    10% (1/10) in 1 year	18.5±4.39    23.9±7.7    AR; IVM group<DEC group  5.6±1.67    8.0±2.72

การศึกษา	ชื่อยา	ขนาดยา	ความถี่	ระยะเวลา ที่ให้ยา	ความหนาแน่น ของไมโครพลาเรีย เริ่มต้น	ความหนาแน่น ของไมโครพลาเรีย หลังให้ยา	การไม่พบผู้มี ไมโครพลาเรีย หลังให้ยา	อาการไม่ พึงประสงค์ ของยา
		v. 400 µg/ kg preceded 20 µg/kg	once	2 days (D1, D5)		5.18, 4.6% (N=11) in 6, 12 months	40% (4/10) in 1 year	6.27±2.13
<b>Alone and combined</b>								
Shenoy, 1999 India	IVM+ D EC	i. 200 µg/ kg + 6 mg/kg	once	1 day	GMC 912/ml (N=16)	Mf clearance 99.56%(12hrs)	31.25, 64% in 12 hrs, 1 yr	75%
	IVM+ ALB	ii. 200 µg/ kg + 400 mg			GMC 482/ml (N=16)	GMC 0.33% in 1 year Mf clearance 78.87%(12hrs)	0, 14% in 12 hrs, 1 yr	75%
	DEC+ A LB	iii. 6mg/kg + 400 mg			GMC 374/ml (N=16)	Mf clearance 96.16%(12hrs)	6.25, 47% in 12 hrs, 1 yr	94%
	ALB	iv. 400 mg			GMC 306/ml (N=3)	GMC 1.51% in 1 year Mf clearance 0% in 12hrs	0% in 12 hrs, 1 yr	67%
Shenoy, 2000 India	IVM+ D EC	i. 200 µg/ kg + 6 mg/kg	1 year	2 years	GMC 1002/ml (N=13)	GMC= 3/ml in 1 year 1-2% reduction in 2 yrs	9/11 (82%)	38%
	IVM+ A LB	ii. 200 µg/ kg + 400 mg			GMC 516/ml (N=12)	GMC=79/ml in 1 year 65% increase in 2 yrs	3/9 (33%)	50%
	DEC+ ALB	iii. 6mg/kg + 400 mg			GMC 357/ml (N=15)	GMC= 5/ml in 1 year 1-2% reduction in 2 yrs	13/15 (87%)	27%
Kob-a-sa, 2000 Thailand	DEC	i. 6mg/kg single dose	6 months once	2 years	GMC12 mf/60µl (N=6)	1.2 mf/µl (91.2% reduction) in day3	100% in 7 month	No AR
	DEC+ ALB	ii. DEC 6mg/kg 6 days			GMC 15 mf/60µl (N=6)	0.35 mf/µl (99% reduction) in days 3	100% in D7	No AR

การศึกษา	ชื่อยา	ขนาดยา	ความถี่	ระยะเวลา ที่ให้ยา	ความหนาแน่น ของไมโครพลาเรีย เริ่มต้น	ความหนาแน่น ของไมโครพลาเรีย หลังให้ยา	การไม่พบผู้มี ไมโครพลาเรีย หลังให้ยา	อาการไม่ พึงประสงค์ ของยา
		iii. DEC 6mg/ kg+ALB 400mg			GMC 15 mf/60µl (N=6)	1.5 mf/µl (93.1% reduction) in day3	100% in 3 month	1 ราย (6.66%) Nausea
Supali, 2002 Indonesia	DEC	i. 6mg/kg (100mg on D1- rest inD3)	once	2 days	GMC 234 mf/ml (N=15)	93, 98, 97% reduction in D1, 3, 7	D1 42.59% neg	7-fever (for2days)
	DEC+ ALB	ii. 6mg/kg single dose on D3+ ALB 400mg		1 days	GMC 257mf/ml (N=15)	95, 96.88% reduction in 12Hr, D7		5-fever (for 1day) 100% got 1 AR AR 10%
	DEC +ALB	iii. 6mg/kg single dose +400mg in community		1 day	NA	48% (<100mf/ml), 42% 101-500), 10% (>500mf/ml) in D7		
Fischer, 2003 Indonesia	DEC+ ALB	6 mg/kg+ 400mg	once	once	GMC 150mf/ml (N=96)	GMC 3mf/ml in 1 year	72% in 1 year	NA

การศึกษา	ชื่อยา	ขนาดยา	ความถี่	ระยะเวลา ที่ให้ยา	ความหนาแน่น ของไมโครฟิลาเรีย เริ่มต้น	ความหนาแน่น ของไมโครฟิลาเรีย หลังให้ยา	การไม่พบผู้มี ไมโครฟิลาเรีย หลังให้ยา	อาการไม่ พึงประสงค์ ของยา
<b>Alone and combined</b>								
Oqueka, 2005	DEC +A LB	6mg/kg+ 400mg	1 year	3 year	GMC 148.6 mf/ ml (N=42)	11.6, 47.4 ,1.3 mf/ml in Y 1, 2, 3	71.43% (Rx100%), 88.09% (Rx 88.09%), 92.85% (Rx 92.85%) in Y 1, 2, 3	
Supali, 2008 Indonesia	Doxy  Doxy +DEC +ALB  DEC +ALB	i. 100mg daily for 6wks  ii. 100mg daily 6 wks  +DEC +ALB single dose after 4 month  iii. DEC+ ALB single dose started at M4	once		GMC 328/ml  GMC 506/ml  GMC 373/ml	271,37,2 mf/ml in 2,4, 12 mo  455, 89, 1 mf/ml  403, 227, 13 mf/ml	3,8, 20.4, 77.1% in 2, 4, 12 mo  9,8, 7.1, 87.5%  0, 0, 26.7%	

### 1.3 Albendazole alone

ส่วนการศึกษา ยา Albendazole โดย Shenoy และคณะ (ค.ศ.1999) ศึกษาการรักษา ผู้พบไมโครฟิลาเรีย ชนิดบรูเกีย ด้วยยา DEC, Ivermectin และ Albendazole ในผู้ป่วย 51 ราย ด้วยการจ่ายยา ALB อย่างเดียว, DEC + ALB, ALB + IVM และ IVM + DEC จำนวน 3, 16, 16 และ 16 ราย

ตามลำดับ พบว่าการให้ ALB อย่างเดียวไม่มีผลต่อ ระดับไมโครฟิลาเรีย<sup>35</sup>

## 2. การใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน

การศึกษาในการใช้ยาด้านพยาธิร่วมกัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ DEC ทั้ง 2 กลุ่มไม่ว่าจะเป็น DEC + IVM หรือ DEC + ALB ให้ผลในการลดระดับ

ไมโครฟิลาเรียสูงกว่า IVM + ALB เมื่อติดตามใน 1 ปี หรือแม้แต่ให้ซ้ำขนาดและติดตามต่ออีก 1 ปี ขณะที่อาการไม่พึงประสงค์สูงมากกว่าในกลุ่มอื่นๆ สำหรับกลุ่มที่ได้รับ DEC + IVM<sup>35, 36</sup>

การศึกษาของ Fischer และคณะ (ค.ศ. 2003) ที่ศึกษาผลระยะยาวของการให้ยา DEC และ Albendazole ในการรักษาผู้พบเชื้อ *B. timori* ในผู้พบเชื้อ 76 รายด้วยการให้ยา DEC 6 mg/kg + ALB 400 mg ครั้งเดียว พบว่าลดระดับความหนาแน่นของไมโครฟิลาเรียจากก่อนให้ยา 150 mf/ml เป็น 3 mf/ml ในการติดตาม 1 ปี<sup>37</sup> ส่วนการศึกษาการให้ยา DEC ร่วมกับ ALB ของ Kob-a-sa และคณะ (ค.ศ.2000) พบว่าการให้ DEC อย่างเดียว และ DEC + ALB ครั้งเดียวให้ผลในการลดความหนาแน่นของไมโครฟิลาเรียใกล้เคียงกัน (91.2% และ 93.1% ในวันที่ 3 ตามลำดับ) แต่จะเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 3 ในกลุ่มที่ได้เฉพาะ DEC แต่กลับพบอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะในผู้ที่ได้รับ DEC + ALB ด้วยอาการคลื่นไส้ ในขณะที่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ DEC อย่างเดียว<sup>31</sup> ส่วนการศึกษาของ Supali และคณะ (ค.ศ.2002) ที่ศึกษาการให้ยา DEC หรือ DEC ร่วมกับ Albendazole ในการรักษาการติดเชื้อชนิด *B. timori* และ *W. bancrofti* ในโรงพยาบาล พบว่าในการรักษาในผู้พบเชื้อชนิด *B. timori* ด้วย DEC หรือ DEC + ALB ครั้งเดียว มีผลในการลดระดับไมโครฟิลาเรียไม่แตกต่างกันในวันที่ 7 แต่การเกิดอาการข้างเคียงในการศึกษานี้มากกว่าคือทุกคนที่ได้รับยาจะมีอาการทุกคนอย่างน้อย 1 อาการ และพบเพียงร้อยละ 10 เมื่อจ่ายยาขนาดนี้แก่ผู้พบเชื้อ ในชุมชน<sup>33</sup> และ Oqueka และคณะ (ค.ศ. 2008) ศึกษาผลกระทบของการได้รับยา DEC และ

Albendazole ในปีต่อมาต่อพยาธิโรคเท้าช้างและหนอนพยาธิอื่นๆ พบว่าในรายผู้พบไมโครฟิลาเรียมีระดับความหนาแน่นเฉลี่ยลดลงในระดับที่สูง 11.6, 47.4, 1.3 mf/ml ในปีที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ

มีเพียง Supali และคณะ (ค.ศ.2008) ที่ศึกษาถึงการให้ doxycycline ในการรักษาผู้ติดเชื้อ *B. malayi* 161 ราย ด้วยขนาด 100 mg/วันทุกวันเป็นเวลา 6 อาทิตย์ 119 ราย เปรียบเทียบกับได้ยาหลอก 42 ราย พบว่าจำนวนโวลบาเกียลดลงร้อยละ 98 และลดอัตราการพบไมโครฟิลาเรียลงอย่างมีนัยสำคัญ ในเดือนที่ 2, 4 และ 12 ( $p < .001$  ในทุกช่วงเวลา) และมีการให้ยา DEC + ALB 4 เดือนหลังจากได้รับ Doxycycline จำนวน 57 ราย และ 42 รายที่ไม่ได้รับ doxycycline มาก่อน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา DEC + ALB 62 ราย พบว่าการลดลงของไมโครฟิลาเรียสูงในกลุ่มที่ได้รับ Doxycycline และ Doxycycline + DEC + ALB และอาการข้างเคียงจะลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 3 ตัว

### การใช้ยารักษาโรคเท้าช้างในผู้ปรากฏอาการ

การอักเสบของต่อมน้ำเหลือง (adenolymphangitis-ADL) ในผู้ปรากฏอาการที่ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างชนิดบรูเกีย มีอาการปรากฏของขาหรือแขนโต ส่วนใหญ่จะพบที่ขา ลักษณะการโตจะเป็นตั้งแต่เช้าหรือข้อศอกลงมา ซึ่งมีแตกต่างกันกับลักษณะที่ปรากฏในการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างชนิดที่มักจะพบอ้วนทู่โต ถ้าพบที่ขาหรือแขนจะโตทั้งขาหรือแขน การอักเสบดังกล่าวจะเกิดขึ้นตลอดหลังจากมีการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง และหลังจากที่พยาธิตายแล้ว จากมีการเสียหายของระบบน้ำ

เหลืองอย่าง ถาวร การติดเชื้อซ้ำดังกล่าวจะก่อให้เกิดความเจ็บปวดและทรมานแก่ผู้ปรากฏอาการจากโรคเท้าช้าง

## ตารางที่ 2 การศึกษาการให้ยาในผู้ปรากฏอาการเท้าช้างชนิดบรูเกีย

ผู้แต่ง ปีศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบ การศึกษา	ขนาดยา	ผลลัพธ์
Shenoy et al. 1998	ทดลอง	i. DEC 10mg/kg + foot care ii. IVM 400 µg/kg+ foot care ii. foot care โดยไม่มียากิน	ความถี่ของการเกิดอัสเสบซ้ำลดลงอย่างมีนัยสำคัญทุกกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม
Shenoy et al. 1999	ทดลอง	i. Penicillin1600000u+ foot care ii. DEC 2mg/kg 5 วัน + foot care iii. Penicillin+DEC + foot care iv. Local antibiotic + foot care v. foot care	ความถี่ของการเกิดการอัสเสบซ้ำลดลงอย่างมีนัยสำคัญทุกกลุ่ม แต่เพิ่มขึ้นทุกกลุ่ม 1 ปีหลังจากให้ยา ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และมีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับเพนนิซิลิน

ในประเทศอินเดีย Shenoy และคณะ (ค.ศ.1998) ได้ศึกษาการป้องกันการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอัสเสบเฉียบพลันในผู้ติดเชื้อชนิดบรูเกีย ด้วยการให้ยารักษาโรคเท้าช้างในผู้ป่วยขาโต 74 ราย (ivermectin 400 µg/kg 37 ราย, DEC 10 mg/kg 37 ราย) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 39 ราย ทุกเดือนเป็นเวลา 12 เดือน

เสริมจากการดูแลรักษาเท้าด้วยการล้างเท้าด้วยสบู่และน้ำ ทุกวันอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง และใช้ยาทาเท้าเมื่อมีความจำเป็น พบว่าความถี่ของการเกิดการอัสเสบลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ยา ในแต่ละกลุ่ม ( $p < 0.001$ ) และไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่กินยาโรคเท้าช้างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา<sup>28</sup> สอดคล้องกับการศึกษาต่อมาของ Shenoy และคณะ (ค.ศ. 1999) ที่ศึกษาประสิทธิผลของยารักษาโรคเท้าช้าง ยาฆ่าเชื้อ และการดูแลเท้าในผู้ที่มีขาโตจากเชื้อบรูเกียในการป้องกันการอาการต่อมน้ำเหลืองอัสเสบ ด้วยการให้ยาในผู้ป่วยขาโต 112 ราย วันละ 2 ครั้ง 5 วัน เป็นเวลา 1 ปี (penicillin 800000 unit 26 ราย, DEC 1mg/kg 28 ราย, penicillin + DEC 29 ราย, framytecin cream 29

ราย) เปรียบเทียบกับยาหลอก 28 ราย เสริมจากการให้การดูแลรักษาเข้าด้วยการทำความสะอาดตัดเล็บ ทายาป้องกันเชื้อราระหว่างร่องนิ้วเท้า พบว่าความถี่ของการเกิดการอักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทุกกลุ่ม เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนศึกษา ( $p < 0.001$ ) และความถี่ของการเกิดอักเสบเพิ่มขึ้นในทุกกลุ่มยกเว้นกลุ่มที่ไม่ได้ยา ในปีถัดมาหลังการให้ยาเมื่อเปรียบเทียบกับปีที่ให้ยา และเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาฆ่าเชื้อเท่านั้น ( $p < 0.007$ ,  $< 0.001$  ในกลุ่มเพนิซิลิน และ DEC กับเพนิซิลิน)<sup>29</sup>

## สรุป

ยาต้านพยาธิโรคเท้าช้าง (DEC, Ivermectin) ยาฆ่าหนอนพยาธิ (Albendazole) และยาฆ่าเชื้อที่มีผลต่อไวรัสแบคทีเรียที่อาศัยอยู่กับพยาธิโรคเท้าช้าง (Doxycycline, Tetracycline, Rifampicin, Azithromycin) และยาฆ่าพยาธิ (กลุ่ม Albendazole) มีความสามารถในการเป็นยารักษาโรคเท้าช้างในสภาพห้องทดลอง DEC และ Ivermectin มีผลต่อไมโครพลาเรีย โดย DEC ไม่มีโดยตรงต่อไมโครพลาเรีย ต้องอาศัยระบบภูมิคุ้มกันของรังโรคช่วย ในขณะที่ Ivermectin มีผลโดยตรงต่อไมโครพลาเรีย และยาในกลุ่มของ Albendazole มีผลต่อตัวแก่ของพยาธิ ส่วน Nitazoxanide, Tizoxanide มีผลต่อตัวแก่โดยตรง แต่ไม่มีผลต่อพยาธิในสัตว์ทดลอง

การใช้ยาตัวเดียวในการรักษาโรคเท้าช้าง ไม่ว่าจะเป็น DEC, Ivermectin หรือยาในกลุ่มยาฆ่าเชื้อ Doxycycline มีประสิทธิภาพสูงและใกล้เคียงกันในการรักษาโรคเท้าช้างชนิดบรูเซีย ในขณะที่ Albendazole ไม่มีผลดังกล่าว

DEC ในขนาด 6 mg/kg 12 วัน (72 mg/kg) ไม่ว่าจะเป็น การให้ติดต่อกันหรือวันเว้นวัน หรือ การให้ 36 mg/kg 2 ครั้งในระยะห่างกัน 6 เดือน มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนผู้พบไมโครพลาเรียที่แตกต่างกันไป 1 ปี (71%<sup>28</sup>, 92%<sup>29</sup>, 97.67%<sup>30</sup> และ 100%<sup>31</sup>) ในขณะที่การให้ครั้งเดียว รวม 6 kg/kg ให้ผลในการลดจำนวนผู้พบไมโครพลาเรียลง 100%<sup>31</sup> และ 97%<sup>37</sup> ใน 7 วัน ทั้งนี้ในการศึกษาที่พบว่าลดลง 100% นั้นมีข้อสังเกตว่าค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของไมโครพลาเรียก่อนให้ยานั้นอยู่ในระดับที่ต่ำมาก (12 mf/60 µl) และให้ผลแตกต่างกันในการลดจำนวนผู้พบไมโครพลาเรียเพียง 20% ในการติดตาม 1 ปี<sup>32</sup> ทั้งนี้การศึกษาทั้งหมดดังกล่าวมีเพียงการศึกษาย้อนหลังเดียวที่มีการติดตามผลการให้ยาในระยะยาว คือ การให้ในขนาด 6 mg/kg 6 วัน ด้วยความถี่ทุก 6 เดือน<sup>30</sup> ที่พบว่าจะไม่พบผู้มีไมโครพลาเรียเมื่อต้องให้ยาในขนาด และความถี่ดังกล่าว ในระยะเวลาต่ำสุด 2 ปีหรือ 5 ครั้ง ส่วนในขนาดที่ให้ครั้งเดียวนั้น การศึกษาที่มีในปัจจุบันยังคงไม่สามารถสรุปได้ว่าให้ประสิทธิภาพที่เทียบเท่า

ส่วนยา Ivermectin นั้น ขนาดที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุด คือ 400 µg และเทียบเท่าการให้ DEC 6 mg/kg ขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า<sup>32</sup> การศึกษาในระยะยาวว่าจะต้องให้ในความถี่ และระยะเวลาทั้งหมดที่ต้องใช้ในการรักษายังไม่มี สำหรับใน

ประเทศไทยที่ยังไม่มีการขึ้นทะเบียนยาชนิดนี้เพื่อใช้ในคน การใช้ DEC คงมีความเหมาะสมมากกว่า อาจจะสามารถนำมาพิจารณาใช้ในรายที่มีปัญหาในการใช้ยา DEC เช่น มีอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง ซึ่งทั้งนี้การใช้ในกรณีนี้ยังคงต้องมีขั้นตอนการขึ้นทะเบียนก่อน

ส่วนการใช้ยาในรูปของ 2 ชนิดร่วมกัน พบว่า Albendazole ร่วมกับ DEC ให้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีกว่าร่วมกับ Ivermectin<sup>36</sup> และใกล้เคียงการให้ DEC alone single dose ใน 7 วันหลังได้รับยา<sup>31,33</sup> และเมื่อเปรียบเทียบกับ DEC 6 mg/kg 6 วัน พบว่าประสิทธิผลใกล้เคียงกัน แต่เป็นการศึกษาในกลุ่มที่มีความหนาแน่นของไมโครฟิลาเรียก่อนให้ยาต่ำ

ส่วนยาฆ่าเชื้อ Doxycycline แม้ว่าจะมีประสิทธิผลในการรักษาสูง อาการไม่พึงประสงค์ต่ำ แต่ใช้ระยะเวลาในการรักษานาน ต้องให้ทุกวันถึง 6 อาทิตย์

ดังนั้นจากการทบทวน จะพบว่า DEC ในขนาด 6 mg/kg ด้วยความถี่ทุก 6 เดือนเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี หรือ 5 ครั้ง ยังคงเป็นขนานที่มีประสิทธิผลและเหมาะสมที่จะใช้ในการรักษาโรคเท้าช้างชนิดบรูเกียในประเทศไทยต่อไป และการดูแลรักษาเท้าที่โตจากพยาธิโรคเท้าช้างชนิด *B. malayi* เป็นวิธีที่มีประสิทธิผลสูงในการลดการติดเชื้อซ้ำ โดยไม่จำเป็นต้องให้ยารักษาโรคเท้าช้าง หรือยาฆ่าเชื้ออื่น การดูแลรักษาเท้าดังกล่าวประกอบด้วย การล้างเท้าด้วยสบู่และน้ำ และใช้ยาทาเท้าเมื่อมีความจำเป็น

## เอกสารอ้างอิง

1. Evans DB, Gelband H, Vlassoff C. Social and economic factors and the control of lymphatic filariasis: a review. *Acata Trop.* 1993; 53(1): 1-26.
2. World Health Organization. Bridging the gaps. *World Health Report 1995.* WHO, Geneva. 1995.
3. World Health Organization. Progress report 200-2009 and strategic plan 2010-2020 of the global programme to eliminate lymphatic filariasis: halfway towards eliminating lymphatic filariasis. WHO, Japan. 2010.
4. World Health Organization. Lymphatic Filariasis. *Weekly Epidemiological Record.* 2001; 20(1): 149-156.
5. Weil GL, Lammie PJ, Weiss N. The ICT Filariasis Test: a rapid format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis. *Parasitol. Today.* 1997; 13(10): 401-404.
6. World Health Organization. Expert committee on Filariasis: fourth report. WHO Technical Report Series 402. WHO, Geneva. 1984.
7. Ottesen EA. Efficacy of diethylcarbamazine in eradicating infection with lymphatic dwelling filariasis in humans. *Rev. Infect. Dis.* 1995; 7(3): 341-356.
8. Noroes J, Dreyer G, Santos A, Mendes VG, Mediros Z, Addiss D. Assessment of the efficacy of diethylcarbamazine on adult *Wuchereria bancrofti* in vivo. *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997; 91(1): 78-81.
9. Ottesen EA, Ismail MM, Horton J. The role of Albendazole in Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis. *Parasitol. Today.* 1999; 15(9): 382-386.
10. World Health Organization. Elimination of Lymphatic Filariasis as a public health problem. *World Health Organization, Geneva.* 1997.
11. กองโรคเท้าช้าง. โครงการกำจัดโรคเท้าช้าง. บริษัทอามีโก้สตูดิโอจำกัด, กรุงเทพฯ. 2543.
12. กองโรคเท้าช้าง กรมควบคุมโรคติดต่อ. โรคเท้าช้าง. *โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์.* 2541.
13. World Health Organization. Expert committee on

- Filariasis: fifth report. WHO Technical Report Series 821. WHO, Geneva. 1992.
14. R. M. Maizels and D. A. Denham. Diethylcarbamazine (DEC): immunopharmacological interactions of an anti-filarial drug. *Parasitology*. 1992; 105, S49-S60.
  15. Helen F McGarry, Leigh D Plant and Mark J Taylor. Diethylcarbamazine activity against *Brugia malayi* microfilariae is dependent on inducible nitric-oxide synthase and the cyclooxygenase pathway. *Filaria journal*. 2005; 4:4.
  16. Anil Dangi, Varun Dwivedi, Satish Vedi, Mohammad Owais and Shailja Misra-Bhattacharya. Improvement in the antifilarial efficacy of doxycycline and rifampicin by combination therapy and drug delivery approach. *Journal of Drug Targeting*. 2010; 18(5): 343-350.
  17. U. R. Rao, B. H. Kwa, J. K. Nayar, A. C. Vickery. *Brugia malayi* and *Brugia pahangi*. Transmission blocking activity of Ivermectin and Brugian filarial infection in *Aedes aegypti*. *Experimental parasitology*. 1990; 71:259-266.
  18. J. B. Tompkins, L. E. Stitt and B. F. Ardelli. *Brugia malayi*. In vitro effects of Ivermectin and moxidectin on adults and microfilariae. *Experimental Parasitology*. 2010; 124: 394-402.
  19. Horst Zahner and Gereon Schares. Experimental chemotherapy of filariasis: comparative evaluation of the efficacy of filarial compounds in *Mastomys coucha* infected with *Litomosoides carinii*, *Acanthocheilonema viteae*, *Brugia malayi* and *B. pahangi*. *Acta Tropica*. 1993; 52:221-266.
  20. R. Rao and Gary J. Weil. In vitro effects of antibiotics on *Brugia malayi* worm survival and reproduction. *J. parasitol.* 2002; 88(3):605-611.
  21. Ramakrishna U. Rao, Hanaa Moussa and Gary J. Weil. *Brugia malayi*: effects of antibacterial agents on larval viability and development in vitro. *Experimental Parasitology*. 2002; 101:77-81.
  22. T. V. Rajan. Relationship of anti-microbial activity of tetracyclines to their ability to block the L3 to L4 molt of the human filarial parasite *Brugia malayi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004; 71(1):24-28.
  23. Elodie Ghedin, Tiruneh Hailemariam, Jay V. DePasse, Xu Zhang, Yelena Oksov, Thomas R. Unnasch and Sara Lustigman. *Brugia malayi* gene expression in response to the targeting of the *Wolbachia* Endosymbiont by tetracycline treatment. *Plos Negl Trop Dis*. 2009; 3(10): e525.
  24. Preeti Bajpai, Satish Vedi, Mohammad Owais, Sharad K. Sharma, Prabh N. Saxena and Shailja Misra-Bhattacharya. Use of liposomized tetracycline in elimination of *Wolbachia* endobacterium of human lymphatic filariid *Brugia malayi* in a rodent model. *Journal of drug targeting*. 2005; 13(6): 375-381.
  25. Shilpy Shakya, Preeti Bajpai, Sharad Sharma, Shailja Misra-Bhattacharya. Prior killing of intracellular bacteria *Wolbachia* reduces inflammatory reactions and improves antifilarial efficacy of diethylcarbamazine in rodent model of *Brugia malayi*. *Parasitol Res*. 2008; 102:963-972.
  26. Sivapong Sungpradit, Tanittha Chatsuvan and Surang Nuchprayoon. Susceptibility of *Wolbachia*, an endosymbiont of *Brugia malayi* microfilariae, to doxycycline determined by quantitative PCR assay. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012; 43:841-850.
  27. Ramakrishna U. Rao, Yuefang Huang, Kerstin Fischer, Peter U. Fischer and Gary J. Weil. *Brugia malayi*. Effects of nitazoxanide and tizoxanide on adult worms and microfilariae of filarial nematodes. *Experimental parasitology*. 2008; 121: 38-45.
  28. Krishnamoorthy K., Sabesan S., Panicker K. N. and Prathiba J. Daily diethylcarbamazine for the treatment of *Brugia malayi* microfilaria carriers. *Natl Med J India*. 1992; 5(3): 104-107.
  29. J. S. Kim, B. U. No and W. Y. Lee. Brugian filariasis: 10 year follow-up study on the effectiveness of selective chemotherapy with diethylcarbamazine on Che Ju island, Republic of Korea. *Bulletin of World Health Organization*. 1987; 65(1): 67-75.

30. วิณา สันตะบุตร, ศันสนีย์ โจรนพนัส. การศึกษาประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสโลหิตด้วยยา Diethylcarbamazine citrate ที่จังหวัดนราธิวาส. กองโรคเท้าช้าง กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข. 2541.
31. วีระยศ กอบอาษา, สุวิษ ธรรมปาโล และสุมาศ ลอยเมฆ. ประสิทธิภาพ Diethylcarbamazine citrate และ Albendazole ต่อ *Brugia malayi*. สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง กรมควบคุมโรค. 2543.
32. R. K. Shenoy, V. Kumaraswami, K. Rajan, S. Thankom and Jalajakumari. A comparative study of the efficacy and tolerability of single and split doses of ivermectin and diethylcarbamazine in periodic brugian filariasis. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 1993; 87(5): 459-467.
33. Taniawati Supali, Is Suhariah Ismid, Paul Ruckert and Peter Fischer. Treatment of *Brugia timori* and *Wuchereria bancrofti* infections in Indonesia using DEC or a combination of DEC and albendazole: adverse reactions and short-term effects on microfilariae. *Tropical Medicine and International Health*. 2002; 7(10):894-901.
34. J. W. Mak, V. Navaratnam, J. S. Grewel, S. M. Mansor and S. Ambu. Treatment of subperiodic *Brugia malayi* infection with a single dose of Ivermectin. *Am J. Trop. Med. Hyg.* 1993; 48(4): 591-596.
35. R. K. Shenoy, S. Dalia A. John, T. K. Suma and V. Kumaraswami. Treatment of the microfilariaemia of asymptomatic brugian filariasis with single doses of ivermectin, diethylcarbamazine or albendazole, in various combinations. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 1999; 93(6): 643-651.
36. R. K. Shenoy, A. John, B. S. Babu, T. K. Suma and V. Kumaraswami. Two-year follow-up of the microfilaraemia of asymptomatic brugian filariasis, after treatment with two annual, single doses of ivermectin, diethylcarbamazine and albendazole, in various combinations. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2000; 94(6): 607-614.
37. Peter Fischer, Yenny Djurdi, Is S. Ismid, Paul Rucker, Mark Bradley and Taniawati Supali. Long-lasting reduction of *Brugia timori* microfilariae following a single dose of diethylcarbamazine combined with albendazole. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003; 97: 446-448.
38. Tim Oqueka, Taniawati Supali, Is Suhariah Ismid, Purnomo, Paul Ruckert, Mark Bradley and Peter Fischer. Impact of two rounds of mass drug administration using diethylcarbamazine combined with albendazole on the prevalence of *Brugia timori* and of helminthes on Alor Island, Indonesia. *Filaria journal*. 2005; 4:5 doi:10.1186/1475-2883-4-5.
39. Taniawati Supali, Yenny Djurdi, Kenneth M. Pfarr, Heri Wibowo, Mark J. Tayl, Achim Hoerauf, Jeanine J. Houwing-Duistermaat, M. Yazdanbakhsh and Erliyani Sartono. Doxycycline treatment of *Brugia malayi*-infected persons reduces microfilaremia and adverse reactions after diethylcarbamazine and albendazole treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46:1385-1393.
40. R. K. Shenoy, T. K. Suma, K. Rajan and V. Kumaraswami. Prevention of acute adenolymphangitis in brugian filariasis: comparison of the efficacy of ivermectin and diethylcarbamazine, each combined with local treatment of affected limb. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 1998; 92(5): 587-594.
41. R. K. Shenoy, V. Kumaraswami, T. K. Suma, K. Rajan and G. Radhakuttyamma. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of oral penicillin, diethylcarbamazine or local treatment of the affected limb in preventing acute adenolymphangitis in lymphoedema caused by brugian filariasis. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 1999; 93(4): 367-377.