

การรักษาโรคเท้าช้างในปัจจุบัน

ศิรญา ไชยะกุล*

สุรางค์ นุชประยูร*

Jaijakul S, Nuchprayoon S. Treatment of Lymphatic filariasis: An update. Chula Med J 2005 Jul; 49(7): 401 - 21

Lymphatic filariasis mainly caused by Wuchereria bancrofti and Brugia malayi is considered to be a major public health problem in the tropics and subtropics, including Thailand. The WHO set a goal to eliminate lymphatic filariasis by the year 2020. The program to get rid of this disease has also been launched in Thailand for 5 years. Recently, the control program which is recommended by the WHO is a strategy of repeated single annual dose of 6 mg/kg of DEC in order to destroy microfilariae and adult worms. Because DEC has partial macrofilaricidal effect and there are side effects from using DEC, other drugs such as ivermectin and albendazole have been developed so as to improve compliance and increase effectiveness of treatment. Moreover, the symbiosis of filarial nematodes and intracellular Wolbachia bacteria has recently been exploited as a new target for treatment of filariasis. Therefore, antibiotics such as tetracyclines and rifampicin have been used to combine with DEC in order to increase effects and suppress side effects of DEC.

Keyword : *Lymphatic filariasis.*

Reprint request : Nuchprayoon S. Lymphatic Filariasis Research Unit, Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 20, 2005.

วัตถุประสงค์:

เพื่อให้ผู้อ่านได้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคเท้าช้าง และแนวทางการรักษาในปัจจุบันรวมถึงแนวทางการรักษาใหม่ที่กำลังมีการศึกษาค้นคว้า พัฒนาและปรับปรุง เพื่อนำมาใช้ต่อไปในอนาคต

โรคเท้าช้างยังคงจัดเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขของหลายสิบประเทศในแถบเขตร้อนทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย โรคนี้เกิดจากเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้างที่สำคัญ คือ *Wuchereria bancrofti* และ *Brugia malayi* ทั้งนี้ทางองค์การอนามัยโลกได้กำหนดให้โรคเท้าช้างเป็นโรคที่ควรถูกกำจัดให้หมดไปภายในปี พ.ศ. 2563 โดยประเทศไทยเองได้มีโครงการกำจัดเมื่อ 5 ปีที่ผ่านมา ในปัจจุบันทางองค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ยาไดเอทิลคาร์บาไมซีน ซิเทรท (Diethylcarbamazine citrate; DEC) ขนาด 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยให้เพียงครั้งเดียวต่อปีสำหรับการรักษาหมู่ (mass treatment) ในพื้นที่ที่เป็นแหล่งโรคชุกชุม เพื่อทำลายไมโครฟิลาเรียและระยะตัวเต็มวัย อย่างไรก็ตาม ด้วยประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคเท้าช้างที่มีผลจำกัดในการทำลายระยะตัวเต็มวัย จึงจำเป็นต้องให้ยาหลายครั้งในการรักษา และเนื่องจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยา DEC ทำให้ประชาชนในแหล่งโรคชุกชุมปฏิเสธการรับยา ดังนั้นจึงมีการพัฒนาใช้ยาชนิดอื่นเพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคเท้าช้าง ได้แก่ ไอเวอเมคติน (ivermectin) และอัลเบนดาโซล (albendazole) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ในทศวรรษที่ผ่านมาการทราบถึงพยาธิกำเนิดของโรคว่ามีความสัมพันธ์กับแบคทีเรียไวลอบาเกีย (*Wolbachia* spp.) ที่อาศัยอยู่ในหนอนพยาธิโดยเป็น symbiont ทำให้มีการศึกษาผลของยาในกลุ่ม tetracyclines และ rifampicin เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของ DEC ตลอดจนลดผลข้างเคียงของ DEC ในการรักษาโรคเท้าช้าง

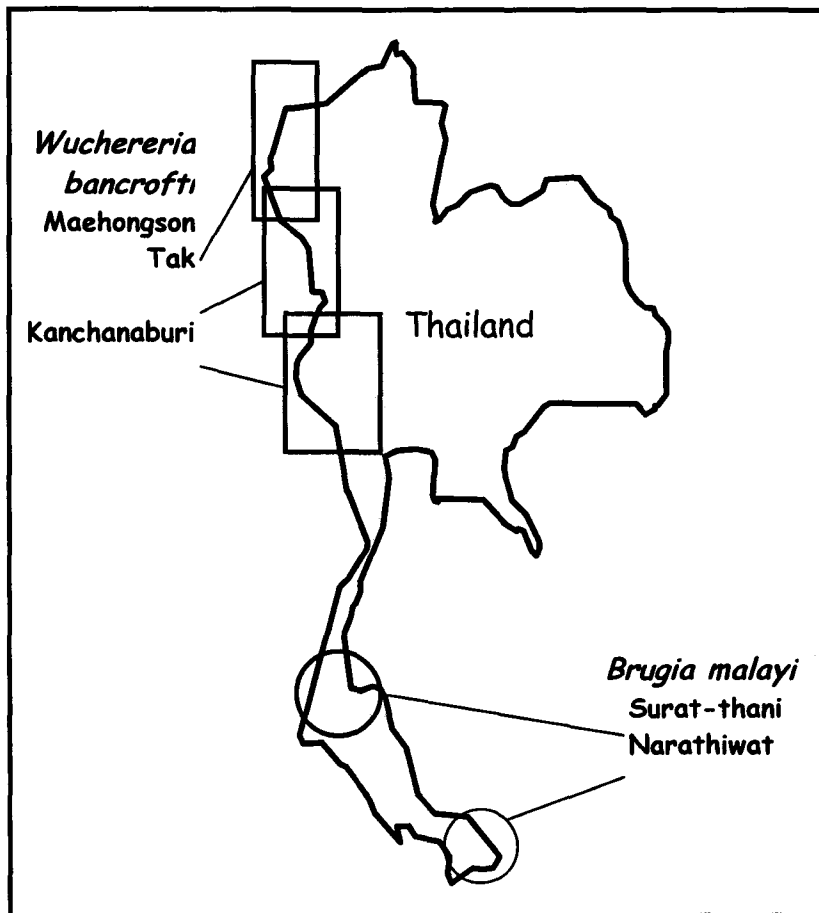
เนื้อหาวิชา

โรคเท้าช้าง (lymphatic filariasis หรือ elephantiasis) เกิดจากหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง (lymphatic filarial parasites) ที่สำคัญ คือ *Wuchereria bancrofti* และ *Brugia malayi* โรคเท้าช้างก่อให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคมไม่ต่ำกว่า 33,680 ล้านบาทต่อปี⁽¹⁾ โดยมีประชากรกว่าพันล้านคนที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อนี้ นอกจากนี้ยังพบผู้ติดเชื้อมากถึง 120 ล้านคนใน

80 กว่าประเทศทั่วโลก และมีผู้ป่วยที่ปรากฏอาการถึง 40 ล้านคน⁽²⁾ สำหรับในประเทศไทย โรคเท้าช้างยังคงจัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ทั้งนี้แม้ว่าสถานการณ์โรคเท้าช้างในคนไทยจะมีอัตราความชุกของโรค 0.53 ต่อแสนประชากร⁽³⁾ แหล่งโรคชุกชุม (endemic area) ของ *W. bancrofti* สายพันธุ์ไทย (rural type) พบที่ภาคตะวันตก ติดชายแดนไทย-พม่า โดยเฉพาะ จังหวัดตาก กาญจนบุรี และแม่ฮ่องสอน^(4,5) โดยมียุง *Aedes* spp. เป็นพาหะหลัก สำหรับทางภาคใต้จะพบเชื้อ *B. malayi* โดยเฉพาะจังหวัด นราธิวาส⁽⁶⁾ โดยมียุง *Mansonia* spp. เป็นพาหะหลัก

ที่สำคัญ ปัญหาโรคเท้าช้างในไทยยังสืบเนื่องมาจากแรงงานต่างด้าว โดยเฉพาะแรงงานชาวพม่าที่เข้ามาทำงานในประเทศไทย เนื่องจากพบว่าแรงงานเหล่านี้เป็นแหล่งรังโรคของ *W. bancrofti* (urban type) โดยพบว่ามีอัตราการตรวจพบเชื้อไมโครฟิลาเรียสูงถึง 2-8 %^(5,7,8) และจากการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะของเชื้อ 10 % และโดยการตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อ 42 %⁽⁵⁾ จากอัตราการตรวจพบโรคเท้าช้างที่สูงดังกล่าวประกอบกับผลการศึกษาในห้องปฏิบัติการที่พบว่ายุงรำคาญ (*Culex quinquefasciatus*) ของไทยมีความสามารถในการเป็นพาหะของ *W. bancrofti* สายพันธุ์พม่า (urban type) ได้⁽⁹⁾ ทั้งนี้ยุงรำคาญของไทยไม่เคยมีรายงานว่าเป็นพาหะนำโรคเท้าช้างมาก่อน ทำให้ประเทศไทยควรมีมาตรการควบคุมและป้องกันไม่ให้เชื้อพยาธิโรคเท้าช้างในแรงงานพม่าแพร่มาสู่คนไทย ซึ่งจะทำให้โรคเท้าช้างกลับมาระบาดใหม่ (re-emerging disease) ได้ โดยเฉพาะตามเมืองใหญ่ทั้งหลาย รวมทั้งกรุงเทพมหานครที่มีแหล่งน้ำเสียเป็นแหล่งเพาะพันธุ์ยุงรำคาญ

ทางองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ร่วมกับองค์การนานาชาติเพื่อการกำจัดโรค (International Task Force of Disease Eradication, ITFDE) ได้กำหนดให้โรคเท้าช้างเป็นโรคที่ควรกำจัดให้หมดไปภายในปี พ.ศ. 2563 (ค.ศ. 2020)⁽¹⁰⁾ สำหรับประเทศไทย ทางกองโรคเท้าช้าง กระทรวงสาธารณสุขได้จัดทำโครงการกำจัดโรคเท้าช้างเช่นกันและ



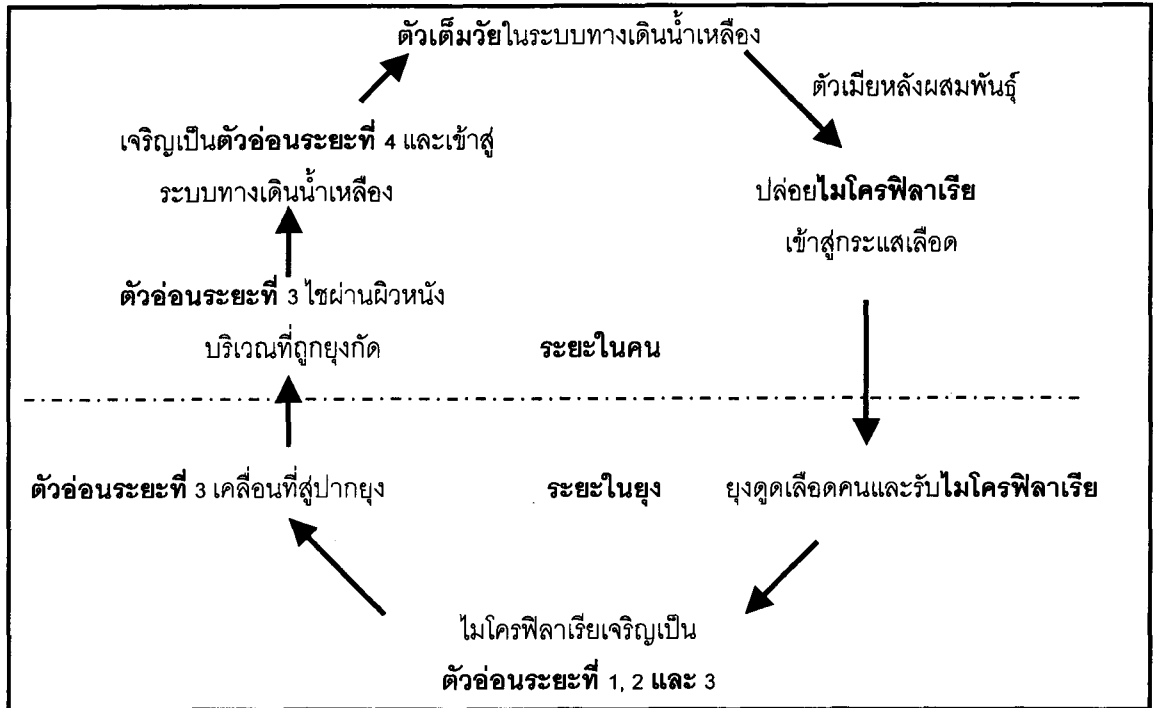
รูปที่ 1. แสดงการกระจายตัวทางภูมิศาสตร์ของโรคเท้าช้างในประเทศไทย

ได้รับอนุมัติเมื่อปี พ.ศ. 2543 โดยมีการวางแผนระยะยาวในการควบคุมป้องกันการแพร่ระบาดของโรคโดยมีการเฝ้าระวังและสำรวจโรคเท้าช้างอย่างใกล้ชิดทั้งในคน สัตว์รังโรค และยุงพาหะควบคู่กันไป

วงจรชีวิตของหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง⁽⁹⁾

เมื่อยุงพาหะได้รับเชื้อไมโครฟิลาเรียที่อยู่ในกระแสเลือดของผู้ป่วย ไมโครฟิลาเรียจะไชทะลุผ่านกระเพาะอาหารของยุงไปสู่กล้ามเนื้อบริเวณทรวงอกภายใน 1-2 ชั่วโมง พร้อมกับมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและมีการลอกคราบ 2 ครั้งเพื่อเจริญจากตัวอ่อนระยะที่ 1 เป็นตัวอ่อนระยะที่ 2 และ 3 ตามลำดับ โดยใช้เวลาในการเจริญในยุงประมาณ 2 สัปดาห์ จากนั้นตัวอ่อนระยะที่ 3 ซึ่งเป็นระยะติดต่อ (infective stage) จะเคลื่อนที่ไป

อยู่บริเวณปากของยุงและเข้าสู่คนเมื่อคนโดนยุงกัดโดยตัวอ่อนระยะที่ 3 จะไชผ่านแผลที่ยุงกัดเข้าสู่กระแสเลือดและระบบทางเดินน้ำเหลือง เพื่อเจริญต่อไปเป็นตัวอ่อนระยะที่ 4 และระยะตัวเต็มวัยต่อไป ตัวเต็มวัยที่อาศัยอยู่ในระบบทางเดินน้ำเหลืองจะมีการสืบพันธุ์และปล่อยไมโครฟิลาเรียเข้าสู่กระแสเลือดนับล้านตัว เพื่อรอเวลาที่ยุงพาหะจะมากัดผู้ป่วยและรับไมโครฟิลาเรียเข้าไปเจริญเป็นระยะติดต่อภายในตัวยุงต่อไป ระยะเวลาตั้งแต่ตัวอ่อนระยะที่ 3 เข้าสู่คนจนสามารถตรวจพบระยะไมโครฟิลาเรีย (pre-patent period) ในกระแสเลือดประมาณ 9 เดือนสำหรับ *W. bancrofti* และ 3 เดือนสำหรับ *B. malayi* ระยะไมโครฟิลาเรียสามารถมีชีวิตอยู่ในกระแสเลือดของคนได้นานถึง 6-12 เดือนและระยะตัวเต็มวัยจะมีชีวิตอยู่ในระบบทางเดินน้ำเหลืองนานกว่า 5 ปี⁽¹¹⁾



รูปที่ 2. วงจรชีวิตของหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง

พยาธิสภาพ ลักษณะทางคลินิกและแนวทางการรักษาในแต่ละระยะของโรค (2, 9, 13-15)

พยาธิสภาพและลักษณะทางคลินิกของโรคติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้างในผู้ป่วยแต่ละรายจะมีความรุนแรงแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อและการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันของแต่ละคน สามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 4 ระยะ ดังนี้

1. ระยะที่ไม่แสดงอาการ (asymptomatic)

ระยะไม่แสดงอาการนี้พบได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง ระยะนี้สามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 2 กลุ่มตามการตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด คือ

1.1. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงของโรคและตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (asymptomatic amicrofilareemics)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถตรวจพบโรคจากการตรวจพบความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำเหลืองโดยการใช้คลื่น

เสียงความถี่สูง (ultrasonography) หรือตรวจพบแอนติเจนของหนอนพยาธิในกระแสเลือดของผู้ป่วย โดยเชื่อว่าเกิดจากการตรวจพบผู้ป่วยในกลุ่มที่ยังอยู่ในระยะ pre-patent period จากการที่พยาธิระยะตัวเต็มวัยไม่ปล่อยไมโครฟิลาเรีย หรือปล่อยไมโครฟิลาเรียออกมาจำนวนน้อยมากจนไม่สามารถตรวจพบได้

1.2. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงของโรคแต่สามารถตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (asymptomatic microfilareemics)

โดยมักพบผู้ป่วยกลุ่มนี้จากการตรวจเลือด ในระยะนี้จะพบความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำเหลืองโดยจะมีลักษณะคดเคี้ยวและขยายตัวขึ้นแต่จะไม่พบการอักเสบของระบบทางเดินน้ำเหลือง นอกจากนี้ในปัสสาวะยังอาจตรวจพบเม็ดเลือดแดง (hematuria) และ/หรือโปรตีน (proteinuria) ซึ่งบ่งว่าเริ่มมีพยาธิสภาพที่ใดบางส่วนแล้ว

เนื่องจากผู้ป่วยในระยะไม่แสดงอาการนี้เป็นกลุ่มที่พบได้มากที่สุดและเป็นระยะที่ก่อให้เกิดการแพร่ระบาดของเชื้อได้มาก ดังนั้นจึงจำเป็นต้องให้การรักษาแก่ผู้ป่วยโดยการให้ยา DEC ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาโรคเท้าช้างที่มีฤทธิ์ทำลายไมโครฟิลาเรียแต่ยังคงออกฤทธิ์จำกัดในการทำลายระยะตัวเต็มวัย^(16, 17) ผู้ป่วยในระยะนี้จำเป็นต้องรับการรักษาเพื่อชะลอการดำเนินโรค ซึ่งจะก่อให้เกิดการทำลายของระบบทางเดินน้ำเหลืองและมีพยาธิสภาพอื่น ๆ ตามมา และยังเป็นการลดอัตราการแพร่ระบาดของโรค โดยเฉพาะในพื้นที่ที่เป็นแหล่งโรคชุกชุมอีกด้วย

2. ระยะเฉียบพลัน (acute manifestation)

ระยะเฉียบพลัน คือระยะที่พยาธิตัวเมียมีการเจริญเติบโตเต็มที่ และปล่อยระยะไมโครฟิลาเรียเข้าสู่กระแสเลือด ส่วนตัวเต็มวัยจะอาศัยในระบบทางเดินน้ำเหลืองก่อให้เกิดการระคายเคืองและเกิดพยาธิสภาพในระยะนี้ขึ้น ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีใช้ร่วมกับการอักเสบของต่อม และ/หรือ หลอดน้ำเหลือง (lymphadenitis, lymphangitis) เกิดขึ้นซ้ำ ๆ เรียกว่า adenolymphangitis (ADL) ในท้องที่ที่เป็นแหล่งโรคชุกชุมของ *W. bancrofti* จะแบ่งระยะเฉียบพลันนี้เป็น 2 กลุ่ม คือ (1) ADL ที่เกิดจากนอนพยาธิโดยตรง (Acute filarial lymphangitis; AFL) และ (2) ADL ที่เกิดตามหลังการติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา (Acute dermatolymphangioadenitis; ADLA)

พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในระยะเฉียบพลันสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

2.1. Acute filarial adenolymphangitis (AFL)

พยาธิสภาพในระยะ AFL นี้เชื่อว่าเกิดจาก 1) สารที่พยาธิตัวเต็มวัยหลังออกมา หรือ 2) ผลจากแบคทีเรีย *Wolbachia* spp.) ที่อาศัยอยู่ในเซลล์ของนอนพยาธิโรคเท้าช้าง โดยพบว่าเมื่อนอนพยาธิตายแบคทีเรีย *Wolbachia* จะปล่อยสาร Lipopolysaccharide (LPS) หรือ endotoxin ออกมากระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก่อให้เกิดการอักเสบของระบบทางเดินน้ำเหลืองขึ้น นอกจากนี้พบว่าเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้นซ้ำ ๆ จะก่อให้เกิด

การทำลายของระบบทางเดินน้ำเหลืองและเกิดการขจัดภูมิไว (desensitization) ของระบบภูมิคุ้มกันชนิดที่มีมาแต่กำเนิด ทำให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสได้ง่ายขึ้น ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิด ADLA^(18, 19)

อาการและอาการแสดงในระยะนี้ ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองโตและอักเสบ หลอดน้ำเหลืองอักเสบแบบ descending lymphangitis และคลำพบได้เป็นเส้น (palpable cord) ตามตำแหน่งที่นอนพยาธิอาศัยอยู่ โดยตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ เต้านม แขน ขา และสายรั้งอัณฑะ (spermatic cord) ซึ่งก่อให้เกิดภาวะอัณฑะอักเสบ (orchitis) เอพิไดโดไมสอักเสบ (epididymitis) หลอดน้ำกามอักเสบ (funiculitis) หรือถุงอัณฑะบวมน้ำ (hydrocele) ตามมา นอกจากนี้มักพบร่วมกับอาการไข้ต่ำ ๆ ปวดเมื่อยตามตัวหรือปวดศีรษะ และบางครั้งอาจพบร่วมกับ lymphedema อาการในระยะนี้สามารถหายได้เองภายใน 3-5 วัน และเมื่อหายแล้วอาจกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดิมได้อีก โดยเกิดได้ประมาณ 5-10 ครั้งต่อปี อย่างไรก็ตามยังไม่มีผู้ศึกษาถึงพยากรณ์ที่แน่นอน

การรักษาในระยะนี้แนะนำให้ใช้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) ได้แก่ การพักผ่อนนอนยกขาสูง ประคบเย็นบริเวณที่มีการอักเสบ ร่วมกับการให้ยาลดไข้หรือยาแก้ปวดตามอาการ ไม่ควรให้ยารักษาโรคติดเชื้อนอนพยาธิในขณะที่มีการอักเสบกำเริบอยู่ เนื่องจากจะทำให้นอนพยาธิตายและกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและมีอาการมากขึ้น ภายหลังจากการหายจากการอักเสบกำเริบจึงพิจารณาให้ยา DEC ในผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในเลือด หรือมีแอนติเจนต่อพยาธิตัวเต็มวัย แต่ในบางพื้นที่ที่ไม่สามารถตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ แนะนำให้ DEC 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ครั้งเดียวและติดตามผลการรักษาซึ่งอาจพบอาการจากปฏิกิริยาหลังการรักษาจากการให้ยา DEC (drug-associated adverse reaction) ในผู้ป่วยได้

2.2. Acute dermatolymphangioadenitis (ADLA)

พยาธิสภาพในระยะนี้เป็นผลที่เกิดตามมาจากจากระบบทางเดินน้ำเหลืองมีการอักเสบเกิดขึ้นแบบซ้ำ ๆ

ทำให้เกิดการทำลายผนังและเกิดการขยายตัวของระบบทางเดินน้ำเหลืองก่อให้เกิดการคั่งของน้ำเหลืองในเนื้อเยื่อต่าง ๆ และเมื่อมีปัจจัยอื่นร่วมด้วยจะก่อให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อนตามมา เชื้อแบคทีเรียที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ Beta-hemolytic *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. และ *Bacillus* spp.⁽²⁰⁾ ส่วนปัจจัยที่มากกระตุ้นให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อน ได้แก่ ภาวะการบาดเจ็บต่าง ๆ เช่น การถูกสารเคมี การฉายรังสี การถูกแมลงกัด โดนไฟไหม้ หรือการติดเชื้อรา โดยเฉพาะ

บริเวณง่ามนิ้วเรียกว่า onychomycosis เชื้อราที่พบบ่อย ได้แก่ *Candida* spp. และ *Tinea pedis*

ในระยะนี้จะพบอาการและอาการแสดงที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ อาการเกิดขึ้นเฉพาะที่ เช่น เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ (cellulitis) ต่อมน้ำเหลืองอักเสบเฉพาะที่ และ ascending lymphangitis ผู้ป่วยจะมาด้วยผื่นที่ผิวหนังซึ่งมีลักษณะเป็นผื่นแดงนูนหนา (plaque-like lesions) ร่วมกับการอักเสบของชั้นผิวหนัง (diffuse cutaneous inflammation) บางครั้งอาจพบเป็นตุ่มน้ำใส

ตารางที่ 1. แสดงความแตกต่างระหว่าง AFL และ ADLA ดัดแปลงมาจาก Dreyer et al., 1999

	AFL	ADLA
ประวัติ	- ไม่มี	- ส่วนใหญ่มีประวัติการบาดเจ็บหรือการอักเสบติดเชื้อรานานมาก่อน
บริเวณที่มีอาการ	- พบทั้งที่ขา แขนและเด้านม	- พบเฉพาะที่ขา
อาการเฉพาะที่		
- อาการนำ	- Isolated nodule หรือ cord-like lesion	- ผิวหนังมีลักษณะเป็น plaque-like lesion
- รูปแบบการกระจายตัวของโรค	- มีการอักเสบเฉพาะบริเวณหลอดน้ำเหลือง และ/หรือ ต่อมน้ำเหลือง	- Diffuse cutaneous inflammation
- ลักษณะของหลอดน้ำเหลืองอักเสบ (lymphangitis)	- descending lymphangitis (linear pattern)	- ascending lymphangitis (reticular pattern)
- satellite adenopathy	- พบน้อยมาก	- อาจมีหรือไม่มีก็ได้
- ทางเข้าของเชื้อแบคทีเรีย	- ไม่พบทางเข้าของเชื้อแบคทีเรีย	- มักพบทางเข้าของเชื้อแบคทีเรีย และผิวหนังบริเวณนั้นมักมีเซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ บางครั้งอาจพบฝี แผล ulcer และเกิดแผลเป็นตามมา
- concomitant distal edema	- พบน้อยมาก	- พบบ่อย
- residual distal edema	- พบน้อยมาก	- พบบ่อย
- เกิดภาวะเท้าช้างตามมา	- พบน้อยมาก	- พบบ่อย
อาการทั่วไป ได้แก่ ใช้ หนาวสั่น	- อาการไม่รุนแรงมาก	- อาการทั่วไปมีความรุนแรงกว่า AFL
ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว		
อาการหลังการให้ยา DEC	- ไม่ดีขึ้น	- ไม่ดีขึ้น
อาการหลังการดูแลความสะอาด	- ไม่ดีขึ้น	- ดีขึ้น
อื่น ๆ		- มักพบในผู้ป่วย bancroftian filariasis

(vesicles) เป็นแผล (ulcers) หรือเกิดสีเข้มขึ้น (hyperpigmentation) นอกจากนี้ยังมักพบร่วมกับอาการทั่วไปซึ่งเกิดจากการมีเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ได้แก่ ไข้สูง หนาวสั่น ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว การเกิด ADLA ซ้ำ ๆ เป็นปัจจัยสำคัญที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในระยะเรื้อรัง ได้แก่ การเกิด lymphedema และเกิดภาวะเท้าช้างตามมา⁽²¹⁾

อาการในระยะเฉียบพลัน ได้แก่ AFL และ ADLA นี้สามารถแยกออกจากกันได้โดยอาศัยประวัติ อาการและอาการแสดง (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยคนเดียวก็สามารถเกิดภาวะทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกันได้

การรักษาภาวะ ADLA นี้มีหลักการเช่นเดียวกับการรักษาผู้ป่วย AFL คือให้การรักษแบบประคับประคองตามอาการ ได้แก่ การพักผ่อน นอนยกขาสูง และประคบเย็นบริเวณที่มีการอักเสบ ร่วมกับการให้ยาลดไข้หรือยาแก้ปวดตามอาการ นอกจากนี้เนื่องจากผู้ป่วยมีการอักเสบติดเชื้อแบคทีเรียจึงจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะ เช่น เพนนิซิลิน (penicillin) ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย โดยไม่จำเป็นต้องรอผลการเพาะเชื้อ พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการดูแลเท้าสามารถลดการเกิด ADLA ได้ดีกว่าการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียว สำหรับการให้ยา DEC หรือ ivermectin พบว่าไม่ช่วยลดอาการหรือความถี่ของการเกิด ADLA⁽²²⁾

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่สำคัญที่สุดคือการป้องกันการเกิดภาวะ ADLA เนื่องจากการเกิดภาวะนี้ซ้ำ ๆ จะทำให้อาการขาบวมมากขึ้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการดูแลรักษาความสะอาดผิวหนังอย่างสม่ำเสมอ โดยการใช้สบู่ล้างทำความสะอาดอวัยวะที่เกิดการบวม ร่วมกับการนวดบริเวณที่บวม และอาจพิจารณาใช้ยาฆ่าเชื้อราทาเฉพาะที่ร่วมด้วยเมื่อมีการติดเชื้อ โดยเฉพาะบริเวณง่ามนิ้วเท้า หรือในกรณีผู้ป่วยเกิด ADLA ซ้ำ ๆ มากกว่า 1 ครั้งในระยะเวลา 12 เดือน อาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะขนาดต่ำ ๆ ในระยะยาวเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

3. ระยะเรื้อรัง (chronic manifestation)

ระยะเรื้อรัง คือระยะที่มีการอุดตันของระบบทาง

เดินน้ำเหลือง เชื่อว่าอาการที่เกิดขึ้นในระยะนี้เป็นผลมาจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งเป็นผลตามมาจากภาวะ AFL และ ADLA ซ้ำ ๆ ก่อให้เกิดพยาธิสภาพและเกิดการอุดตันของระบบทางเดินน้ำเหลืองทำให้เกิดการบวมของอวัยวะต่าง ๆ ตามมา การเกิดพยาธิสภาพในระยะนี้ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ การติดเชื้อหนองพยาธิโรคเท้าช้างปริมาณมาก มีการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อน หรือเกิดภาวะ silicate toxicity ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคเท้าช้างที่ไม่ได้เกิดจากหนองพยาธิโรคเท้าช้างร่วมด้วย⁽²³⁾ นอกจากนี้เมื่อการทำงานของระบบทางเดินน้ำเหลืองเสียไปจะส่งผลต่อระบบไหลเวียนเลือดดำด้วย เนื่องจากผู้ป่วยโรคเท้าช้างเมื่อมีอาการขาบวมจะทำให้มีการเคลื่อนไหวอวัยวะส่วนนั้นลดลง ส่งผลให้เกิดการคั่งของเลือดดำบริเวณขา ความดันในหลอดเลือดดำสูงขึ้น และทำให้ขาบวมมากขึ้น

อาการระยะเรื้อรังของโรคติดเชื้อหนองพยาธิโรคเท้าช้าง ได้แก่ อาการบวมตามอวัยวะต่าง ๆ ที่เกิดจากความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำเหลือง อวัยวะที่พบบ่อย ได้แก่ หน้าอก แขน ขาและอวัยวะสืบพันธุ์ โดยองค์การอนามัยโลกได้แบ่งระดับความรุนแรงของอาการบวมตามอวัยวะต่าง ๆ ⁽¹²⁾ (ตารางที่ 2)

นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง โดยทำให้เกิดผิวหนังหนา (skin fold thickening, hyperkeratosis, pachydermia) ภาวะขนบางหรือขนดก (hypo/hypertrichinosis) มีการเปลี่ยนแปลงของสีผิว เกิดแผลแบบเรื้อรัง หรือมีก้อนที่ชั้นหนังกำพร้าหรือชั้นใต้หนังกำพร้า (epidermal/ subepidermal nodules) เป็นต้น

3.1. ภาวะการอุดตันของหลอดเลือดของแขนขา

อาการบวมของขาเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยระยะเรื้อรัง พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *W. bancrofti* มักมีอาการบวมทั้งขา ขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Brugia* spp. มักบวมตั้งแต่ระดับใต้เข่าหรือบริเวณต่ำกว่าข้อศอกลงไป

ตารางที่ 2. ระดับความรุนแรงของอาการบวมตามอวัยวะต่าง ๆ

ลักษณะอาการ	ระดับความรุนแรงของอาการ
Elephantiasis of limb	0. ปกติ 1. เสียรูปร่าง หรือ เกิด lymphedema 2. ผิวหนังหนา และ/หรือ ขาดความยืดหยุ่น 3. เกิด elephantiasis
Hydrocele	0. ปกติ 1. spermatic cord บวม 2. ถุงอัณฑะมีขนาดไม่เกิน 10 เซนติเมตร 3. ถุงอัณฑะมีขนาดมากกว่า 10 เซนติเมตร
Scrotal elephantiasis	0. ปกติ 1. Lymphedema 2. ผิวหนังหนา และ/หรือ ขาดความยืดหยุ่น 3. เกิด elephantiasis

การรักษาในระยะนี้ ได้แก่ การดูแลรักษาความสะอาดบริเวณผิวหนัง⁽²⁴⁾ เช่น การทำความสะอาดด้วยน้ำ และสบู่ ทาครีมบำรุงเพื่อความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง และพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะหรือยาฆ่าเชื้อราทาเฉพาะที่เมื่อมีการติดเชื้อร่วมด้วย นอกจากนี้ยังมีการรักษาแบบประคับ



รูปที่ 3. พยาธิสภาพในระยะเรื้อรังของโรคเท้าช้าง จะพบอาการบวมของขาซึ่งก่อให้เกิดทุพพลภาพในผู้ป่วย

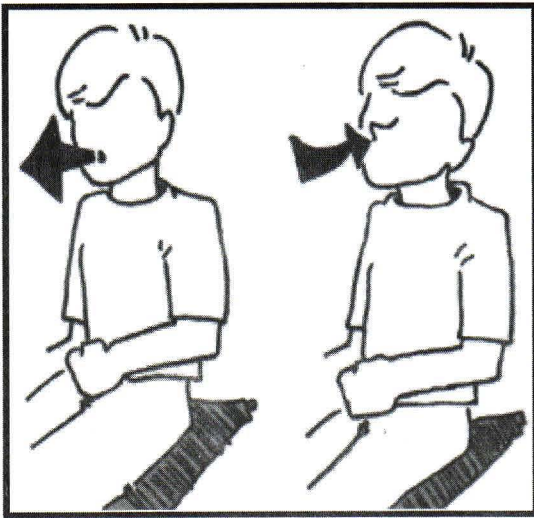
ประคับตามอาการอื่น ๆ ได้แก่

1) การยกขาสูงเพื่อเพิ่มการไหลเวียนของเลือดดำ และลดความดันของหลอดเลือดดำบริเวณขา โดยยกขาสูง 30 เซนติเมตรเหนือระดับหัวใจ นาน 30 นาทีวันละ 2-4 ครั้ง

2) การขยับขาที่บวมเพื่อเพิ่มการไหลเวียนของเลือดดำและน้ำเหลือง โดยการขยับบริเวณข้อเท้าแบบ passive หรือ active movement

3) การฝึกการหายใจ (Breathing exercise) โดยการหายใจเข้าทางจมูกลึก ๆ กลั้นหายใจสักครู่หนึ่งแล้วค่อย ๆ ปล่อยลมหายใจออกทางปากโดยเชื่อว่าการหายใจโดยวิธีนี้จะช่วยให้น้ำเหลืองเกิดการไหลเวียนได้ดีขึ้น จากการที่เมื่อหายใจเข้า กระบังลมจะเคลื่อนตัวต่ำลงทำให้ความดันในช่องอกลดลงและความดันในช่องท้องเพิ่มขึ้น น้ำเหลืองจะเกิดการไหลเวียนจากช่องท้องเข้าสู่ช่องอก และเมื่อหายใจออก ความดันช่องอกที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ น้ำเหลืองไหลเวียนผ่าน thoracic duct เข้าสู่ upper thorax และเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดดำได้มากขึ้น

4) การพันผ้า (bandage) รอบขาและการนวดขา เพื่อเพิ่มการไหลเวียนของน้ำเหลือง



รูปที่ 4. การฝึกหายใจเพื่อช่วยให้น้ำเหลืองเกิดการไหลเวียนได้ดีขึ้น

5) การบำบัดด้วยความร้อน เช่น การแช่ขาในน้ำอุ่น หรือ การใช้ไมโครเวฟเพื่อเพิ่มการไหลเวียนของเลือดดำ

นอกจากนี้ยังมีการรักษาโดยใช้การผ่าตัด เช่น lymphangioplasty, lymphovenous anastomosis และ excision fibrotic subcutaneous tissue

3.2. ภาวะการอุดตันของระบบทางเดินน้ำเหลืองของระบบขับถ่ายปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์

ในระยะเรื้อรัง ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการทางระบบอวัยวะสืบพันธุ์ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญก่อให้เกิดผลกระทบด้านจิตใจ โดยมักพบในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *W. bancrofti* มากกว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ *B. malayi* ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการ lymphedema, elephantiasis, lymph scrotum, hydrocele, chylocele หรือ chyluria พยาธิสภาพดังกล่าวเป็นผลตามมาจากอาการอักเสบซึ่งมีกลไกคล้ายกับการเกิดพยาธิสภาพที่ขา และเมื่อระบบทางเดินน้ำเหลืองเกิดการขยายตัวอาจเกิดการแตกและทำให้ของเหลวภายในออกมาตั้งอยู่ในเนื้อเยื่อของร่างกายและก่อให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อนได้เช่นกัน

พยาธิสภาพต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น ได้แก่

1. Lymphedema และ elephantiasis

ผู้ป่วยจะมาด้วยอัมตะบวมและอาจพบร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังซึ่งมีลักษณะคล้ายผิวส้ม (peau d' orange)

การรักษาในระยะนี้เช่นเดียวกับการรักษา lymphedema ที่ขา คือ การดูแลรักษาความสะอาดเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อน หรือพิจารณาการผ่าตัด

2. Lymph scrotum (acquired lymphangioma)

ภาวะนี้เกิดจากการที่มีภาวะ lymphedema หรือระบบทางเดินน้ำเหลืองโป่งพอง (lymphangiectasia) บริเวณผนังของถุงหุ้มอัณฑะทำให้เกิดเป็น lymphatic vesicles ที่ผิวหนัง เรียกว่า acquired lymphangioma เมื่อระบบทางเดินน้ำเหลืองแตกจะทำให้มีน้ำเหลืองคั่งตามผิวหนังบริเวณถุงหุ้มอัณฑะและก่อให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อนได้

การรักษาในระยะนี้ต้องดูแลรักษาความสะอาดร่วมกับการป้องกันการติดเชื้อซ้ำซ้อน สำหรับการรักษาดังกล่าววิธีที่ผ่าตัดพบว่าจะได้ผลไม่ดีพอในการรักษา

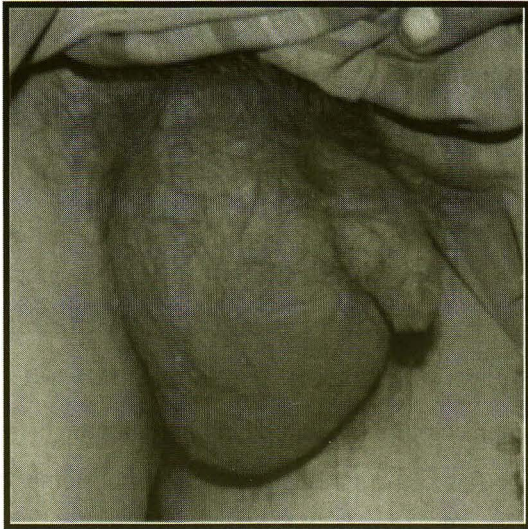
3. Hydrocele

Hydrocele หรือภาวะถุงอัณฑะบวมน้ำอาจเกิดตามหลัง AFL เรียกว่า hot hydrocele หรือไม่พบ AFL นำมาก่อน เรียกว่า cold hydrocele ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดพยาธิสภาพของภาวะนี้ที่แน่นอน

การรักษาภาวะนี้ได้แก่ การเจาะและดูดสารน้ำภายในถุงอัณฑะออกโดยวิธีใช้เข็มดูด แต่พบว่าการรักษาโดยวิธีนี้จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง นอกจากนี้ยังมีการรักษาโดยการฉีด sclerosing agents เช่น antazoline, polidocanol, quinacrine, ethanolamine, tetracycline, phenol และ bismuth phosphate อย่างไรก็ตามการรักษาที่จำเพาะต่อภาวะถุงอัณฑะบวมน้ำ คือ การผ่าตัด และพิจารณาให้ยา DEC ร่วมด้วย

4. Chylocele

ภาวะนี้เกิดจากการแตกของหลอดน้ำเหลืองที่ขยายตัวบริเวณถุงหุ้มอัณฑะทำให้เกิดการรั่วของน้ำเหลือง



รูปที่ 5. พยาธิสภาพระยะเรื้อรังของอวัยวะสืบพันธุ์เพศชายจะพบอาการบวมของอัณฑะ

เข้าสู่ testicular tunica vaginalis น้ำเหลืองมีลักษณะเป็นสีขาวขุ่น หรืออาจมีเลือดปนได้ เรียกว่า hematochylocele และอาจตรวจพบไมโครฟิลาเรียหรือระยะตัวเต็มวัยได้ภาวะ chylocele นี้ไม่สามารถแยกจากภาวะถุงอัณฑะบวมน้ำ โดยอาศัยเพียงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยได้

การรักษา chylocele นี้อาศัยการผ่าตัดโดยการตัด tunica vaginalis ออก และพิจารณาให้ยา DEC ร่วมด้วย

5. Chyluria

ภาวะ chyluria หรือการมีน้ำเหลืองในปัสสาวะมีกลไกการเกิดคล้ายกับการเกิด chylocele แต่มีพยาธิสภาพบริเวณระบบขับถ่ายปัสสาวะ คือเกิดการอุดตันของระบบทางเดินน้ำเหลืองบริเวณ retroperitoneum ทำให้มีความดันสูงขึ้นและเกิดการแตกเข้าสู่ไต ทำให้ปัสสาวะมีสีขาวขุ่นจากการที่มีน้ำเหลืองปนมากับปัสสาวะ และอาจมีน้ำเหลืองในช่องท้องได้ ผู้ป่วยจะมีอาการเป็น ๆ หาย ๆ จากการที่ภายในน้ำเหลืองมี fibrinogen ซึ่งก่อให้เกิด clot มาอุดระบบทางเดินน้ำเหลืองบริเวณที่มีการแตกและเมื่อ clot หลุดจะทำให้เกิดอาการซ้ำได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการถ่ายปัสสาวะลำบากหรือปวดเบ่งขณะถ่าย

ปัสสาวะ

การรักษา chyluria ได้แก่ การให้ผู้ป่วยนอนพักรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของไขมันต่ำ ๆ ให้ดื่มน้ำให้เพียงพอเพื่อให้ถ่ายปัสสาวะบ่อย ๆ และลดการเกิด clot ในกระเพาะปัสสาวะ อาจพิจารณาการผ่าตัดในผู้ป่วยบางราย และพิจารณาให้ยา DEC ร่วมด้วย

4. ระยะเวลาที่มีอาการแสดงทางปอดที่เรียกว่า Tropical pulmonary eosinophilia (TPE)

ระยะ TPE คือ ระยะที่ผู้ป่วยมีอาการของระบบทางเดินหายใจคล้ายกับเป็นโรคหอบหืด เชื่อว่าเป็นผลมาจากการตอบสนองของชนิดภูมิไวเกินของร่างกาย (hypersensitivity) ต่อแอนติเจนของไมโครฟิลาเรีย ผู้ป่วยจะมีอาการจำเพาะ คือ ไอมากช่วงกลางคืน หอบเหนื่อย หายใจลำบาก ตรวจพบเสียงหวีด (wheezing) และภาพรังสีปอดมีลักษณะเป็น diffuse pulmonary interstitial infiltration ในระยะนี้จะตรวจไม่พบระยะไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด แต่จะมีเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงทั้งในกระแสเลือดและในปอด ตับ ม้ามหรือต่อมน้ำเหลือง นอกจากนี้ยังอาจพบ Immunoglobulin E (IgE) สูง ร่วมกับมีแอนติเจนของหนอนพยาธิโรคเท้าช้างในกระแสเลือด

ผู้ป่วยภาวะนี้จะไม่ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมหรือสเตียรอยด์ แต่เมื่อให้ DEC พบว่าอาการจะดีขึ้นอย่างรวดเร็ว แนะนำให้ยาขนาด 6 mg/kg นาน 2-4 สัปดาห์⁽²⁾ เพื่อกำจัดไมโครฟิลาเรีย อย่างไรก็ตามยังมีการติดเชื้ออื่น ๆ ที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกับภาวะ TPE ได้ เช่น การติดเชื้อหนอนพยาธิในลำไส้อื่น ๆ เช่น *Strongyloides stercoralis* เป็นต้น

การรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง

องค์การอนามัยโลกได้แนะนำการรักษาโรคติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้างโดยเฉพาะในท้องที่ที่มีการระบาด โดยมีวัตถุประสงค์ในการลดปริมาณไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดเพื่อที่จะลดการแพร่กระจายของโรค

การรักษาที่จำเพาะจะแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ การรักษาผู้ป่วยแต่ละราย และการรักษาหมู่ โดยยาและ

ขนาดที่จะแตกต่างกันไป คือ

1. การรักษาผู้ป่วยแต่ละราย การรักษาที่จำเพาะในปัจจุบันยังคงเป็นการรักษาด้วยยา โดยยาที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ คือ DEC 6 mg/kg นาน 6 วัน สำหรับ brugian filariasis และ 12 วัน สำหรับ bancroftian filariasis⁽²⁾

2. การรักษาหมู่ สำหรับการรักษาหมู่จะให้ยาผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อ โดยปัจจุบันจะให้ยา 2 ชนิดร่วมกันระหว่าง DEC ขนาด 6 mg/kg หรือ ivermectin ขนาด 200 µg/kg ร่วมกับ albendazole ขนาด 400 mg ครั้งเดียว (single dose) ทุกปี นาน 4-6 ปี ซึ่งเป็นระยะเวลาที่สัมพันธ์กับ reproductive lifespan ของหนอนพยาธิ โดยการเลือกให้ยา ivermectin จะแนะนำให้ใช้ในพื้นที่ที่การระบาดร่วมกันกับ onchocerciasis และ loiasis เช่น ประเทศในแถบแอฟริกา เนื่องจากการให้ DEC จะมีผลให้อาการของผู้ป่วยโรคดังกล่าวแย่ลง นอกจากนี้ เนื่องจาก albendazole มีฤทธิ์ในการทำลายพยาธิในลำไส้หลายชนิด ดังนั้น การให้ยานี้ร่วมกับการรักษาหมู่จึงมีประโยชน์ในการช่วยควบคุมโรคติดเชื้อพยาธิในลำไส้อื่น ๆ อีกด้วย⁽¹²⁾

อย่างไรก็ตามนอกจากการรักษาโดยการให้ยาแล้ว ควรมีการดูแลรักษาความสะอาด ป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราซ้ำซ้อนซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดพยาธิสภาพและทำให้การดำเนินโรคแย่ลง

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อหนอนพยาธิเท้าช้าง^(2, 12, 25, 26)

1. Diethylcarbamazine (DEC)

Diethylcarbamazine หรือ N, N-diethyl-1-(4-methyl-1-piperazinesorboxamine dihydrogen citrate เป็นอนุพันธ์ของ piperazine DEC ใช้เป็นยาหลักในการรักษาและควบคุมโรคติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้างมากกว่า 50 ปี และเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการกำจัดไมโครฟิลาเรีย แต่ในผู้ป่วยที่มีปริมาณไมโครฟิลาเรียในเลือดสูงมาก พบว่ายานี้ได้ผลไม่ทัน และยามีฤทธิ์จำกัด

ในการทำลายระยะตัวเต็มวัย นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา คือ เมื่อไมโครฟิลาเรียและระยะตัวเต็มวัยตายจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมากขึ้นและเป็นสาเหตุการเกิดเป็นก้อนตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย

เภสัชจลศาสตร์

DEC เป็นยาที่ละลายได้ในน้ำ ถูกดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหารจึงให้โดยการรับประทานได้ ยาจะมีระดับสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 1-2 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมง ในกรณีที่เป็นโรค แต่ถ้าเป็นโรคต่าง ยาจะอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้นโดยอาจมีค่าครึ่งชีวิตนานถึง 10 ชั่วโมง และระดับยาจะค่อย ๆ ลดลงจนหมดไปจากกระแสเลือดภายใน 48 ชั่วโมง ยานี้สามารถเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดียกเว้นในเนื้อเยื่อไขมัน ส่วนใหญ่ ยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิมประมาณ 50 % และในรูป metabolite คือ DEC-N-oxide ประมาณ 10% ซึ่ง DEC-N-oxide มีผลในการทำลายไมโครฟิลาเรีย ดังนั้น จึงควรลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องไต

กลไกการออกฤทธิ์

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่แน่นอนต่อตัวพยาธิ แต่เชื่อว่าการทำงานของ DEC อาจเกี่ยวข้องกับกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายชนิดที่มีมาแต่กำเนิด (innate immunity) ในอดีตเชื่อว่า DEC ไม่มีผลต่อหนอนพยาธิ in vitro แต่ปัจจุบันมีการศึกษาถึงโครงสร้างระดับ ultrastructure โดยอาศัยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่ายา DEC นี้ทำให้ปลอกหุ้มของตัวอ่อนระยะไมโครฟิลาเรียของ *W. bancrofti* เกิดการหลุดลอกออก จึงทำให้เกิดการแสดงออกของแอนติเจนของหนอนพยาธิมากระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมาทำลายเชื้อ โดยทำให้เกิดการเกาะติดกันของเซลล์ (cellular adherence) ระหว่างไมโครฟิลาเรียกับ endothelial cells และเซลล์เม็ดเลือดขาว กระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ arachidonic acid metabolism รวมถึงก่อให้เกิดการทำลายของส่วนประกอบต่าง ๆ ภายในเซลล์

ของไมโครฟิลาเรียทั้ง in vitro และ in vivo⁽²⁷⁻²⁹⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของยา DEC ในตัวอ่อนระยะที่ 3 ซึ่งเป็นระยะติดต่อของหนอนพยาธิโรคเท้าช้างพบว่ายาจะมีผลต่อโครงสร้างของตัวอ่อนในระยะนี้เช่นกัน โดยจะพบการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทและกล้ามเนื้อของหนอนพยาธิ ทำให้มีการเคลื่อนไหวลดลง⁽³⁰⁾

นอกจากนี้ DEC ยังสามารถทำลายระยะตัวเต็มวัยของ *W. bancrofti* โดยศึกษาจากการตรวจร่างกายดูรอยโรคเฉพาะที่ที่เกิดขึ้นหลังการให้ยา การกำจัดตัวอ่อนระยะไมโครฟิลาเรียจากกระแสเลือดเป็นเวลานาน การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงตรวจดูการเคลื่อนไหวที่มีลักษณะจำเพาะของหนอนพยาธิ (filarial dance sign) รวมถึงการใช้ Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) เพื่อดูการลดลงของแอนติเจนที่จำเพาะต่อหนอนพยาธิระยะตัวเต็มวัย พบว่ายาจะมีฤทธิ์ในการทำลายระยะนี้ได้เมื่อให้ยาในขนาดตั้งแต่ 6 mg/kg ขึ้นไป ผลในการทำลายดังกล่าวจะไม่ขึ้นกับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น และผลที่ได้ยังคงมีข้อจำกัดคือไม่สามารถทำลายระยะตัวเต็มวัยได้ทั้งหมด^(16,17) (ตารางที่ 3)

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

ขนาดยาที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายที่มีไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดหรือมีระยะตัวเต็มวัยของหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง คือ DEC ขนาด 6 mg/kg ต่อเนื่องกัน 6 วัน ในผู้ป่วย brugian filariasis และ 12 วัน ในผู้ป่วย bancroftian filariasis และสามารถให้ยา DEC ซ้ำได้ทุก 1-6 เดือน หรืออาจให้ DEC ขนาด 6-8 mg/kg ติดต่อกัน 2 วัน ทุกเดือนต่อไปอีก 1 ปี ส่วนการรักษาภาวะ TPE นั้นจะให้ DEC ขนาด 6 mg/kg เช่นกันแต่ระยะเวลาสั้นกว่า คือ 2-4 สัปดาห์⁽²⁾

นอกจากนี้กองโรคเท้าช้างยังมีการให้ยา DEC สำหรับการรักษากลุ่มหรือที่เรียกว่า Mass Drug Administration (MDA) ในพื้นที่ที่พบ microfilarial rate มากกว่า 1% ปัจจุบันพบว่าการให้ DEC ครั้งเดียว ในขนาด 6 mg/kg ได้ผลการรักษาในระยะยาว 12 เดือน ไม่แตกต่างจากการให้ยาในขนาด 6 mg/kg 12 ครั้งทั้งแบบที่ให้ต่อเนื่องกันหรือแบ่งให้^(31, 32) ถึงแม้ว่าการให้ยาแบบต่อเนื่องกัน 12 วันจะสามารถลดปริมาณไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดได้เร็วกว่า แต่เมื่อพิจารณาถึงราคา ความ

ตารางที่ 3. ผลของยา DEC ต่อหนอนพยาธิฟิลาเรียที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในคน ดัดแปลงมาจาก Maizels *et al.*, 1992

ชนิดของหนอนพยาธิฟิลาเรีย	ฤทธิ์ในการทำลายไมโครฟิลาเรีย (microfilaricidal effect)	ฤทธิ์ในการทำลายระยะตัวเต็มวัย (macrofilaricidal effect)	ฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดโรค (prophylactic effect)
<i>W. bancrofti</i>	+	+	+
<i>B. malayi</i>	+	+	+
<i>B. timori</i>	+	+	+
<i>Loa loa</i>	+	+	+
<i>Onchocerca volvulus</i>	+	-	-
<i>Mansonella streptocerca</i>	+	+	?
<i>M. ozzardi</i>	-	-	?
<i>M. perstans</i>	-	-	?

หมายเหตุ +: มีฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิ
 -: ไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิ
 ?: ยังไม่ทราบฤทธิ์ที่แน่นอน

สะดวก และความร่วมมือในการทานยาของผู้ป่วยแล้ว พบว่าการให้ยาแบบครั้งเดียว จึงมีความเหมาะสมมากกว่า และยังสามารถให้ยาซ้ำได้ทุก 6-12 เดือนในกรณีที่ผู้ป่วยยังคงมีการติดเชื้ออยู่ โดยพบว่าเมื่อให้ DEC ซ้ำทุก 6 เดือน จนครบ 2 ปี สามารถลดปริมาณไมโครฟิลาเรียได้ถึง 90% และมีผลยาวนานถึง 12-18 เดือน⁽³²⁾ ดังนั้นขนาดของยา DEC ที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ในการรักษาหมู่ ในปัจจุบัน คือ 6 mg/kg ครั้งเดียว และให้ albendazole ร่วมด้วย

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ผลข้างเคียงโดยตรงจากยา DEC พบน้อยมาก เมื่อให้ยาในขนาดต่ำ คือ ไม่เกิน 6 mg/kg แต่ถ้าให้ยาในขนาดสูงขึ้นอาจพบผลข้างเคียง เช่น ง่วง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ หรือ อาการจากการระคายเคืองระบบทางเดินอาหารได้ ในประเทศบราซิลมีการนำยาแก้แพ้ (antihistamine) มาใช้บรรเทาอาการข้างเคียงที่เกิดจาก DEC อย่างไร ก็ตามมีการศึกษาพบว่าไม่ควรให้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกัน เนื่องจากจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึมซึ่งเป็นผลข้างเคียงจาก ยาแก้แพ้มากขึ้น⁽³³⁾ นอกจากนี้ ยังมีการนำสเตียรอยด์มาใช้ในการรักษาอาการข้างเคียงดังกล่าว แต่พบว่าเมื่อให้ สเตียรอยด์ร่วมกับ DEC พบว่าฤทธิ์ในการทำลาย ไมโครฟิลาเรียของ DEC ลดลง⁽³⁴⁾ ดังนั้นปัจจุบันจึงยังไม่ มียาที่นำมาใช้บรรเทาอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยา DEC

ปฏิกิริยาหลังการรักษาจากการให้ยา DEC

เป็นปัญหาที่สำคัญจากการให้ยา ซึ่งส่งผลให้ ได้รับความร่วมมือในการรักษาลดลงถึงกว่า 50 % โดย สามารถเกิดได้ทั้ง (1) แบบเฉพาะที่จากการตายของตัว เต็มวัย และ (2) แบบทั่วไปทั้งร่างกายจากการตายของ ไมโครฟิลาเรีย พบว่าความรุนแรงของอาการข้างเคียงจะเพิ่ม มากขึ้นตามปริมาณของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด^(35, 36) นอกจากนี้การเกิดผลข้างเคียงยังมีความแตกต่างกันไป ตามชนิดของหนอนพยาธิ ซึ่งจะพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *B. malayi* ได้บ่อยกว่า *W. bancrofti* คือ จากการศึกษ

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดที่ได้รับการ รักษาด้วยยา DEC จะพบอาการเฉพาะที่ในผู้ป่วยติดเชื้อ *B. malayi* 47 % และจาก *W. bancrofti* 45 % ส่วน อาการทั่วไปพบในผู้ป่วยติดเชื้อ *B. malayi* ได้ 89 % และ จาก *W. bancrofti* 72 % ตามลำดับ⁽³⁷⁾

อาการที่พบสามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1) อาการแบบเฉพาะที่มักเกิดภายใน 2-4 วันหลัง จากรับ DEC ครั้งแรก อาการที่พบ ได้แก่ อาการปวดและ อักเสบเฉพาะที่ เกิดก่อนกดเจ็บตามร่างกาย ต่อมน้ำเหลือง อักเสบและหลอดน้ำเหลืองอักเสบแบบ retrograde lymphangitis ซึ่งเป็นอาการของ AFL ในผู้ป่วยบางราย อาจพบ acute lymphedema หรือถุงอัมชะบวมน้ำใต้ซึ่ง ส่วนใหญ่มักหายได้เอง อาการที่เกิดขึ้นในระยะนี้สามารถ บรรเทาโดยการให้ยาแก้ปวด ประคบเย็นและพักผ่อน

2) อาการทั่วไปที่เกิดตามหลังการให้ยา DEC ได้แก่ ไข้ ซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด⁽³⁷⁾ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปัสสาวะมีเลือดปน อาการ มักเกิดภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากให้ยา และมักมีอาการ นาน 1-3 วัน

ข้อห้ามในการให้ยา DEC

ห้ามให้ DEC ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหนอน พยาธิฟิลาเรีย *Onchocerca volvulus* ซึ่งก่อให้เกิดโรค onchocerciasis หรือ River blindness เนื่องจากจะทำให้ อาการทางตาแยลงซึ่งเป็นผลมาจากไมโครฟิลาเรียที่ตาย กระตุ้นให้เกิดการอักเสบมากขึ้น และห้ามให้ในผู้ป่วยที่ ติดเชื้อ *Loa loa* ซึ่งก่อให้เกิดโรค loiasis โดยเฉพาะในราย ที่มีปริมาณไมโครฟิลาเรียสูง ๆ เนื่องจากอาจก่อให้เกิด ภาวะสมองอักเสบ (encephalitis) ได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้อง แยกผู้ป่วยในแหล่งโรคชุกชุมที่มีการติดเชื้อ 2 ชนิดนี้ออก ก่อนที่จะให้การรักษาด้วย DEC นอกจากนี้ยังห้ามให้ยา นี้ในคนท้องและในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 เดือน เนื่องจาก พบว่ายา DEC สามารถเพิ่มฤทธิ์ของยา oxytocin และ Acetylcholine ในการกระตุ้นการหดตัวของมดลูกได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานว่ายานี้ทำให้เกิดการแท้งหรือ

มีผลให้ทารกผิดปกติในครรภ์ (teratogenic effect)

2. Ivermectin

Ivermectin เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของ macrocyclic lactone ยานี้เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อหนอนพยาธิ strongyloidiasis, onchocerciasis และ gnathostomiasis⁽³⁸⁾

เภสัชจลศาสตร์

ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอย่างรวดเร็ว หลังจากการรับประทาน ระดับยาจะขึ้นสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 4 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 16 ชั่วโมง ivermectin และ metabolite ของยาจะถูกขับออกทางอุจจาระ

กลไกการออกฤทธิ์

Ivermectin ออกฤทธิ์โดยยาจะไปจับกับ glutamate-gated chloride channels ที่เส้นประสาทและเซลล์กล้ามเนื้อของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ทำให้เกิดการเพิ่ม cellular permeability เกิด hyperpolarization ของเซลล์ประสาท ทำให้เกิดอัมพาตและตายในที่สุด ivermectin ออกฤทธิ์ฆ่าไมโครฟิลาเรียเท่านั้น ยานี้ไม่สามารถทำลายระยะระยะตัวเต็มวัยได้แม้จะให้ในขนาด 400 µg/kg ดังนั้นจึงเชื่อว่าการให้ยา ivermectin ไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

ขนาดของยา ivermectin ที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง คือ 200-400 µg/kg ครั้งเดียวต่อปี พบว่าสามารถลดปริมาณไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดได้นานถึง 6-24 เดือน แต่เนื่องจาก ivermectin ไม่สามารถทำลายระยะระยะตัวเต็มวัยได้ แม้จะให้ยาในขนาด 400 µg/kg ต่อเนื่องกัน 2 สัปดาห์ ห่างกัน 6 เดือน⁽¹²⁾ จึงไม่นำมาใช้เป็นยาหลักในการรักษา ยกเว้นในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคร่วมกับ onchocerciasis และ loiasis ซึ่งมีข้อจำกัดในการให้ยา DEC อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีการ

ทดลองนำยานี้มาให้ร่วมกับ DEC พบว่ามีเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการให้ยา DEC หรือ ivermectin เพียงตัวเดียว^(39, 40)

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ผลข้างเคียงจากยา ivermectin เองพบน้อยมาก อาการที่เกิดขึ้นมักเป็นผลมาจากการตายของไมโครฟิลาเรีย อาการที่เกิดขึ้น ได้แก่ ไข้ ปวดศีรษะ มึนงง ง่วงนอน อ่อนเพลีย มีผื่นคัน ท้องเสีย ปวดข้อหรือกล้ามเนื้อ หัวใจเต้นเร็ว หลอดน้ำเหลืองอักเสบ และเกิดอาการบวมบริเวณส่วนปลาย อาการมักเกิดขึ้นในวันแรกของการรักษาและจะมีอาการมากที่สุดในวันที่ 2 หลังการรักษา ไม่นแนะนำให้ใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีหรือในคนท้อง และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ blood-brain barrier เนื่องจากเมื่อยาเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึม เดินเซ มือสั่น (tremor) และอาจเสียชีวิตได้

3. Albendazole

Albendazole หรือ benzimidazole carbamate เป็นยาฆ่าพยาธิที่ออกฤทธิ์แบบ broad-spectrum สามารถนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อพยาธิได้หลายชนิด เช่น hydatid cysts, cysticercosis, pinworm infection, hookworm infection, ascariasis, trichuriasis และ strongyloidiasis⁽²⁶⁾ ซึ่งปัจจุบันมีการทดลองพบว่าเมื่อนำยานี้มาให้ร่วมกับ DEC หรือ ivermectin พบว่าเพิ่มประสิทธิภาพของยาในการลดปริมาณไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดได้ดีกว่าการให้ albendazole เพียงอย่างเดียว^(41, 42) อย่างไรก็ตามจากรายงานของ Cochrane Database Systemic Review ปี 2004 พบว่าผลของ albendazole เพียงตัวเดียวหรือให้ร่วมกับยาอื่นในการรักษาโรคติดเชื้อหนอนพยาธิเท้าชั่งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เนื่องจากมีหลายรายงานผลการศึกษาพบว่ายานี้ไม่มีผลต่อไมโครฟิลาเรีย⁽⁴³⁾

เภสัชจลศาสตร์ และกลไกการออกฤทธิ์

Albendazole ดูดซึมไม่ค่อยดีจึงตกค้างอยู่นานในระบบทางเดินอาหาร และสามารถออกฤทธิ์ฆ่าพยาธิ

ในลำไส้ได้ดี ยานี้สามารถเพิ่มการดูดซึมได้โดยการให้รับประทานร่วมกับอาหารประเภทไขมันสูง ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อพยาธิในลำไส้จึงควรให้ขณะท้องว่าง และจะให้ร่วมกับอาหารประเภทไขมันสูงเมื่อต้องการใช้ ในการรักษาโรคติดเชื้อพยาธิที่อาศัยในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย หลังจากนั้นยานี้จะผ่านไปยังตับอย่างรวดเร็ว โดยเกิด first-pass metabolism ที่ตับและได้ metabolites คือ albendazole sulfoxide ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิ จับกับโปรตีนได้ดีและสามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อ น้ำดี น้ำไขสันหลังและ hydatid cysts ได้ดี ระดับยาในกระแสเลือดสูงสุดภายใน 3 ชั่วโมงและมีค่าครึ่งชีวิต 8-12 ชั่วโมง จากนั้นจะถูกขับออกทางปัสสาวะ

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้างเมื่อให้ albendazole อย่างเดียว คือ 400 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์ หรือขนาด 400-600 mg ครั้งเดียวเมื่อให้ร่วมกับ DEC หรือ ivermectin เมื่อติดตามผลการรักษาในระยะยาว 18 เดือน พบว่า albendazole สามารถลดระดับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดได้ดีเท่า ๆ กับ DEC แต่ยา albendazole เองไม่มีฤทธิ์ทำลายระยะตัวเต็มวัยแต่จะช่วยเพิ่มฤทธิ์ของ DEC ในการทำลายตัวเต็มวัยได้⁽⁴¹⁾

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยมาก อาจพบก้อนบริเวณถุงหุ้มอัณฑะ (scrotal nodule) ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *W. bancrofti* อาการอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น ปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดศีรษะ เมื่อใช้ยานี้เป็นระยะเวลานานอาจพบระดับเอนไซม์จากตับสูงขึ้น เม็ดเลือดขาวต่ำ หรือผมร่วงได้ ห้ามใช้ยานี้ในคนท้องเนื่องจากทำให้เกิดภาวะทารกผิดปกติในสัตว์ทดลอง

4. ยาปฏิชีวนะ (Antibiotics)

ยาปฏิชีวนะเริ่มมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรค

เท้าช้าง เนื่องจากมีการศึกษาพบแบคทีเรียโวลบาเกีย ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการสืบพันธุ์ และการเจริญเติบโตของหนอนพยาธิฟิลาเรีย

ความสำคัญของแบคทีเรียโวลบาเกียในหนอนพยาธิฟิลาเรีย

โวลบาเกียเป็นแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในเซลล์พบได้เฉพาะในสัตว์ขาข้อและหนอนพยาธิฟิลาเรียเท่านั้น แบคทีเรียโวลบาเกียอาศัยอยู่ร่วมกับหนอนพยาธิฟิลาเรียแบบพึ่งพาอาศัยกัน (mutualism) สามารถพบได้ในหนอนพยาธิทุกระยะ แบคทีเรียนี้จะมีผลต่อการสืบพันธุ์และการเจริญเติบโตของหนอนพยาธิ นอกจากนี้ยังมีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคด้วย โดยมีการศึกษาบทบาทของแบคทีเรียโวลบาเกียต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายพบว่าแบคทีเรียสามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบได้ โดยพบว่า LPS จากโวลบาเกียจะกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวแมคโครฟาจหลั่งสาร tumour necrosis factor (TNF) ซึ่งก่อให้เกิดไข้ภายหลังการให้ ivermectin ในการรักษา *B. malayi* และพบว่าแบคทีเรียโวลบาเกียจะถูกปล่อยออกมาสู่กระแสเลือดภายหลังการให้ยา DEC ภายใน 2-48 ชั่วโมง ซึ่งสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา^(18,19,44) นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ *Wolbachia* surface protein (WSP) ซึ่งสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อและการเกิดพยาธิสภาพของโรค ปัจจุบันนี้มีการศึกษาถึงบทบาทและหน้าที่ของแบคทีเรียชนิดนี้มากขึ้น เพื่อนำมาใช้เป็นเป้าหมายในการวินิจฉัยและการรักษาโรคติดเชื้อหนอนพยาธิเท้าช้างเสริมกับการรักษาเดิมที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อทำลายแบคทีเรียจะมีผลต่อหนอนพยาธิด้วย คือ ทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของระยะตัวอ่อน ยับยั้งการเจริญจากตัวอ่อนระยะที่ 3 เป็นตัวเต็มวัย ยับยั้งการปล่อยไมโครฟิลาเรียรวมถึงการทำลายไมโครฟิลาเรียและระยะตัวเต็มวัย⁽⁴⁵⁾

ยาปฏิชีวนะที่มีการทดลองและเริ่มมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อหนอนพยาธิเท้าช้าง ได้แก่

1) ยาในกลุ่ม Tetracyclines⁽⁴⁶⁾

ยาในกลุ่มนี้ที่นำมาทดลองใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง ได้แก่ tetracycline และ doxycycline

Tetracyclines เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ bacteriostatic โดยการจับกับไรโบโซมของแบคทีเรีย (Bacterial ribosome 30S subunit) แบบ reversible ทำให้เกิดการยับยั้งการจับกันของ aminoacyl-tRNA กับ mRNA-ribosome complex จึงทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างโปรตีน ยาในกลุ่มนี้จะถูกดูดซึมหลังจากรับประทาน ยาด้วยปริมาณที่ต่างกันตามชนิด เช่น tetracycline สามารถถูกดูดซึมได้ 60-70 % ขณะที่ doxycycline ถูกดูดซึมถึง 95-100 % ยาส่วนที่เหลือจะตกค้างในลำไส้ และขับออกมาทางอุจจาระ ส่วนใหญ่ยานี้จะถูกดูดซึมบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น และการดูดซึมจะลดลงเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร ยกเว้น doxycycline ประมาณ 40-80 % ของยาจะจับกับโปรตีนในเลือด tetracyclines สามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อและสารน้ำในร่างกายได้ดี ยกเว้นในน้ำไขสันหลัง ยานี้สามารถผ่านรก และขับออกทางน้ำนมได้และสามารถทำให้เกิด chelation ของแคลเซียมตามกระดูกและฟันทำให้เกิดความผิดปกติ เช่น discoloration, enamel dysplasia หรือเกิด growth inhibition ได้ tetracyclines ถูกขับออกทางน้ำดีและปัสสาวะ ยกเว้น doxycycline ที่จะถูกขับออกทางอื่น นอกเหนือจากไต ดังนั้นจึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องโรคไต และเนื่องจาก doxycycline มี long-acting half life คือ 16-18 ชั่วโมง จึงสามารถให้ยารวันละครั้งได้

Doxycycline มีที่ใช้ในการรักษา onchocerciasis⁽⁴⁷⁾ จากการศึกษาของ Hoerauf และคณะพบว่า doxycycline สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *W. bancrofti* ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่ม long-lasting microfilaremia เช่น ใน TPE หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องไต ซึ่งเกิดจากไมโครฟิลาเรีย ในการศึกษาให้ doxycycline ขนาด 200 mg/day เพียงตัวเดียว นาน 6 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดปริมาณ ไมโครฟิลาเรียได้นานถึง 12 เดือน และเมื่อให้

ivermectin ขนาด 150 µg/kg ตามหลังจากให้ doxycycline ไปแล้ว 4 เดือนพบว่าสามารถกำจัดไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดได้หมด โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการที่ doxycycline มีผลในการยับยั้ง embryogenesis⁽⁴⁸⁾

สำหรับ tetracycline ยังอยู่ในการศึกษาทดลองโดยพบว่ายานี้มีผลในการยับยั้งการเจริญของระยะตัวอ่อน ของ *B. pahangi*, *B. malayi*⁽⁴⁹⁾ และ *Dirofilaria immitis*^(45, 50)

2) Rifampin⁽⁵¹⁾

Rifampin เป็นอนุพันธ์ของ Rifamycin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่สร้างจากแบคทีเรีย *Streptomyces mediterranei* ยา Rifampin นี้เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคและมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียหลายชนิด ได้แก่ gram positive และ gram negative cocci, enteric bacteria และ *Chlamydia* นอกจากนี้จากการศึกษา in vitro พบว่ายานี้มีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรียโวลบาเกีย ซึ่งพบร่วมกับหนอนพยาธิฟิลาเรียอีกด้วย^(44, 52 - 55)

Rifampin ถูกดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร ยานี้จะมีการกระจายไปสู่สารน้ำและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ทั่วร่างกาย สามารถจับกับโปรตีนได้ดี (89 % ของยา) มีค่าครึ่งชีวิตในร่างกาย 3.5 ชั่วโมง ส่วนใหญ่ยานี้จะถูกขับออกทางน้ำดีและปนออกมากับอุจจาระ มีเพียงส่วนน้อยที่ขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องไต

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา Rifampin ที่พบบ่อย ได้แก่ ปัสสาวะ เหลือง น้ำตาและคอนแทคเลนส์มีสีส้ม ผลอื่น ๆ ที่พบได้บ้าง ได้แก่ ผื่น เกร็ดเลือดต่ำ ไตอักเสบ ตับอักเสบ (cholestatic jaundice) ตับอักเสบและมีโปรตีนในปัสสาวะ (light chain proteinuria) นอกจากนี้พบว่าถ้าให้ยาไม่เกิน 2 ครั้งต่อสัปดาห์จะทำให้เกิดการคล้ายไข้หวัด ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ภาวะช็อค เกร็ดเลือดต่ำและ Acute tubular necrosis

กล่าวโดยสรุป การรักษาโรคเท้าช้างในปัจจุบัน แม้ว่าจะมียาหลายชนิด เช่น DEC, ivermectin หรือ albendazole ที่มีฤทธิ์ในการทำลายตัวอ่อนระยะไมโครฟิลาเรียได้ดี แต่ฤทธิ์ของยาดังกล่าวยังคงมีข้อจำกัดใน

การทำลายระยะตัวเต็มวัยของหนอนพยาธิ ซึ่งจำเป็นในการรักษาโรคให้หายขาด และยังพบปัญหาจากปฏิกิริยาหลังการรักษาของยาทำให้ได้ผลการรักษายังไม่ดีนัก ดังนั้นจากการศึกษาทั่วโลกการเกิดโรค โดยเฉพาะการพบความสัมพันธ์ และบทบาทของแมคทีเรียไวลบาเกียที่มีต่อหนอนพยาธิฟิลาเรีย และพยาธิสภาพของโรคเท้าช้าง จึงเป็นประโยชน์ในการนำไปประยุกต์ใช้ในการผลิตยาชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการทำลายหนอนพยาธิมากขึ้น และนำมาใช้เสริมหรือทดแทนการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม นอกจากการรักษาโดยการให้ยาแล้ว ในการกำจัดโรคเท้าช้างให้หมดไปก่อนปี พ.ศ. 2563 ตามแผนงานที่องค์การอนามัยโลกได้วางไว้ ยังจำเป็นต้องอาศัยการควบคุมและการป้องกันการแพร่ระบาดของโรค รวมถึงการเฝ้าระวังการเกิดโรคใหม่ทั้งในคนไทย และแรงงานชาวพม่า ตลอดจนการควบคุมสัตว์รังโรคและยุงพาหะอีกด้วย

อ้างอิง

1. Ramaiah KD, Das PK, Michael E, Guyatt H. The economic burden of lymphatic filariasis in India. *Parasitol Today* 2000 Jun; 16(6): 251-3
2. World Health Organization. Index of /ctd/filariasis/diseases [online]. 17 Jul 2003 [cited 2005 Apr 8]. Available from: URL: <http://www.who.int/ctd/filariasis/diseases/>
3. กระทรวงสาธารณสุข กรมควบคุมโรค กองโรคเท้าช้าง. รายงานประจำปี 2545. นนทบุรี: กองโรคเท้าช้าง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2545
4. Bhumiratana A, Koyadun S, Suvannadabba S, Karnjanopas K, Rojanapremsuk J, Buddhirakkul P, Tantiwattanasup W. Field trial of the ICT filariasis for diagnosis of *Wuchereria bancrofti* infections in an endemic population of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999 Sep; 30(3): 562-8
5. Triteeraprapab S, Nuchprayoon I, Porksakorn C, Poovorawan Y, Scott AL. High prevalence of *Wuchereria bancrofti* infection among Myanmar migrants in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 2001 Jul; 95(5): 535-8
6. Triteeraprapab S, Karnjanopas K, Porksakorn C, Sai-Ngam A, Yentakam S, Loymak S. Lymphatic filariasis caused by *Brugia malayi* in an endemic area of Narathiwat province, southern of Thailand. *J Med Assoc Thai* 2001 Jun; 84(Suppl 1): S182-8
7. Triteeraprapab S, Thumpanyawat B, Sangprakarn S. *Wuchereria bancrofti*- specific circulating antigen for diagnosis of bancroftian filariasis. *Chula Med J* 1998 Apr; 42(4): 267-77
8. Triteeraprapab S, Songtrus J. High prevalence of bancroftian filariasis in Myanmar-migrant workers: a study in Mae Sot district, Tak province, Thailand. *J Med Assoc Thai* 1999 Jul; 82(7): 735-9
9. Triteeraprapab S. Update in lymphatic filariasis: a re-emerging disease of Thailand. *Chula Med J* 1997 Aug; 41(8): 611-22
10. Behbehani K. Candidate parasitic diseases. *Bull World Health Organ* 1998; 76 Suppl 2: 64-7
11. Vanamail P, Ramaiah KD, Pani SP, Das PK, Grenfell BT, Bundy DA. Estimation of the fecund life span of *Wuchereria bancrofti* in an endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 Mar-Apr; 90(2): 119-21
12. Melrose W. Control of lymphatic filariasis. In: Melrose W, ed. *Lymphatic Filariasis: A Review 1862-2002*. Killarney Qld, Australia: Warwick Educational Publishing, 2004: 46-50
13. Kumaraswami V. The clinical manifestations of

- lymphatic filariasis. In: Nutman TB, ed. Lymphatic filariasis. Maryland: Imperial college press, 2000: 103-25
14. Mitre E, Nutman TB. Lymphatic filariasis. Current Treatment Options in Infectious Diseases 2001 Jul; 3(4): 337-44
 15. Addiss DG, Dreyer G. Treatment of lymphatic filariasis. In: Nutman TB, ed. Lymphatic Filariasis. Maryland: Imperial college press, 2000: 151-81
 16. Ismail MM, Weil GJ, Jayasinghe KS, Premaratne UN, Abeyewickreme W, Rajaratnam HN, Sheriff MH, Perera CS, Dissanaikie AS. Prolonged clearance of microfilaraemia in patients with bancroftian filariasis after multiple high doses of ivermectin or diethylcarbamazine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996 Nov-Dec; 90(6): 684-8
 17. Noroes J, Dreyer G, Santos A, Mendes VG, Medeiros Z, Addiss D. Assessment of the efficacy of diethylcarbamazine on adult *Wuchereria bancrofti* in vivo. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997 Jan-Feb; 91(1): 78-81
 18. Taylor MJ, Cross HF, Bilo K. Inflammatory responses induced by the filarial nematode *Brugia malayi* are mediated by lipopolysaccharide-like activity from endosymbiotic *Wolbachia* bacteria. J Exp Med 2000 Apr 17; 191(8): 1429-36
 19. Taylor MJ, Hoerauf A. A new approach to the treatment of filariasis. Curr Opin Infect Dis 2001 Dec; 14(6): 727-31
 20. Olszewski WL, Jamal S, Manokaran G, Pani S, Kumaraswami V, Kubicka U, Lukomska B, Tripathi FM, Swoboda E, Meisel-Mikolajczyk F, et al. Bacteriological studies of blood, tissue fluid, lymph and lymph nodes in patients with acute dermatolymphangioadenitis (DLA) in course of 'filarial' lymphedema. Acta Trop 1999 Oct 15; 73(3): 217-24
 21. Dreyer G, Medeiros Z, Netto MJ, Leal NC, Castro LG, Piessens WF. Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: differentiation of two syndromes. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999 Jul-Aug; 93(4): 413-7
 22. Badger C, Seers K, Preston N, Mortimer P. Antibiotics / anti-inflammatories for reducing acute inflammatory episodes in lymphoedema of the limbs. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD003143
 23. Dreyer G, Noroes J, Figueredo-Silva J, Piessens WF. Pathogenesis of Lymphatic Disease in Bancroftian Filariasis: A Clinical Perspective. Parasitol Today 2000 Dec; 16(12): 544-8
 24. Vaqas B, Ryan TJ. Lymphoedema: Pathophysiology and management in resource-poor settings – relevance for lymphatic filariasis control programmes. Filaria J. 2003 Mar 12; 2(1): 4
 25. Silva N, Guyatt H, Bundy D. Anthelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology. Drugs 1997 May; 53(5): 769-88
 26. Rosenthal PJ, Goldsmith RS. Clinical pharmacology of the anthelmintic drugs. In: Katzung BG, ed. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: McGraw Hill, 2004: 886-97
 27. Maizels RM, Denham DA. Diethylcarbamazine (DEC): immunopharmacological interactions of an anti-filarial drug. Parasitology 1992;

- 105 Suppl: S49-60
28. Peixoto CA, Alves LC, Brayner FA, Florencio MS. Diethylcarbamazine induces loss of microfilarial sheath of *Wuchereria bancrofti*. *Micron* 2003; 34(8): 381-5
29. Peixoto CA, Rocha A, Aguiar-Santos A, Florencio MS. The effects of diethylcarbamazine on the ultrastructure of microfilariae of *Wuchereria bancrofti* in vivo and in vitro. *Parasitol Res* 2004 Apr; 92(6): 513-7
30. Alves LC, Brayner FA, Silva LF, Peixoto CA. The ultrastructure of infective larvae (L3) of *Wuchereria bancrofti* after treatment with diethylcarbamazine. *Micron* 2005; 36(1): 67-72
31. Andrade LD, Medeiros Z, Pires ML, Pimentel A, Rocha A, Figueredo-Silva J, Coutinho A, Dreyer G. Comparative efficacy of three different diethylcarbamazine regimens in lymphatic filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 May-Jun; 89(3): 319-21
32. Kimura E, Mataika JU. Control of lymphatic filariasis by annual single-dose diethylcarbamazine treatments. *Parasitol Today* 1996 Jun; 12(6): 240-4
33. Dreyer G, Andrade L. Inappropriateness of the association of diphenhydramine with diethylcarbamazine for the treatment of lymphatic filariasis. *J Trop Med Hyg* 1989 Feb; 92(1): 32-4
34. Schofield FD, Rowley RE. The effect of prednisone on persistent microfilaremia during treatment with diethylcarbamazine. *Am J Trop Med Hyg* 1961 Nov; 10: 849-54
35. Francis H, Awadzi K, Ottesen EA. The Mazzotti reaction following treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine: clinical severity as a function of infection intensity. *Am J Trop Med Hyg* 1985 May; 34(3): 529-36
36. Haarbrink M, Terhell AJ, Abadi GK, Mitsui Y, Yazdanbakhsh M. Adverse reactions following diethylcarbamazine (DEC) intake in 'endemic normal', microfilaraemics and elephantiasis patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 Jan-Feb; 93(1): 91-6
37. Fan PC. Diethylcarbamazine treatment of bancroftian and malayan filariasis with emphasis on side effects. *Ann Trop Med Parasitol* 1992 Aug; 86(4): 399-405
38. Kraivichian K, Nuchprayoon S, Sitichalemchai P, Chaicumpa W, Yentakam S. Treatment of cutaneous gnathostomiasis with ivermectin. *Am J Trop Med Hyg* 2004 Nov; 71(5): 623-8
39. Bockarie MJ, Alexander ND, Hyun P, Dimber Z, Bockarie F, Ibam E, Alpers MP, Kazura JW. Randomised community-based trial of annual single-dose diethylcarbamazine with or without ivermectin against *Wuchereria bancrofti* infection in human beings and mosquitoes. *Lancet* 1998 Jan; 351(9097): 162-8
40. Bockarie MJ, Tisch DJ, Kastens W, Alexander ND, Dimber Z, Bockarie F, Ibam E, Alpers MP, Kazura JW. Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea. *N Engl J Med* 2002 Dec; 347(23): 1841-8
41. Ottesen EA, Ismail MM, Horton J. The Role of albendazole in orogrammes to eliminate lymphatic Filariasis. *Parasitol Today* 1999 Sep; 15(9): 382-6

42. Rajendran R, Sunish IP, Mani TR, Munirathinam A, Abdullah SM, Arunachalam N, Satyanarayana K. Impact of two annual single-dose mass drug administrations with diethylcarbamazine alone or in combination with albendazole on *Wuchereria bancrofti* microfilaraemia and antigenaemia in South India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004 Mar; 98(3): 174-81
43. Addiss D, Critchley J, Ejere H, Garner P, Gelband H, Gamble C, International Filariasis Review Group. Albendazole for lymphatic filariasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003753
44. Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf AM, Lazdins J. *Wolbachia* bacteria of filarial nematodes: a target for control? *Parasitol Today* 2000 May; 16(5): 179-80
45. Bandi C, McCall JW, Genchi C, Corona S, Venco L, Sacchi L. Effects of tetracycline on the filarial worms *Brugia pahangi* and *Dirofilaria immitis* and their bacterial endosymbionts *Wolbachia*. *Int J Parasitol* 1999 Feb; 29(2): 357-64
46. Chambers HF. Tetracyclines: chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, clindamycin, and streptogramins. In: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9th ed. New York: McGraw Hill, 2004: 755-8
47. Hoerauf A, Mand S, Volkmann L, Buttner M, Marfo-Debrekyei Y, Taylor M, Adjei O, Buttner DW. Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis: kinetics of *Wolbachia* endobacteria reduction and of inhibition of embryogenesis in female *Onchocerca* worms. *Microbes Infect* 2003 Apr; 5(4): 261-73
48. Hoerauf A, Mand S, Fischer K, Kruppa T, Marfo-Debrekyei Y, Debrah AY, Pfarr KM, Adjei O, Buttner DW. Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2003 Nov; 192(4): 211-6
49. Rajan TV. 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 Jul; 71(1): 24-8
50. Chirgwin SR, Nowling JM, Coleman SU, Klei TR. *Brugia pahangi* and *Wolbachia*: the kinetics of bacteria elimination, worm viability, and host responses following tetracycline treatment. *Exp Parasitol* 2003 Jan-Feb; 103(1-2): 16-26
51. Chambers HF. Antimycobacterial drugs. In: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9th ed. New York: McGraw Hill, 2004: 782-91
52. Townson S, Hutton D, Siemienska J, Hollick L, Scanlon T, Tagboto SK, Taylor MJ. Antibiotics and *Wolbachia* in filarial nematodes: antifilarial activity of rifampicin, oxytetracycline and chloramphenicol against *Onchocerca gutturosa*, *Onchocerca lienalis* and *Brugia pahangi*. *Ann Trop Med Parasitol* 2000 Dec; 94(8): 801-16
53. Rao R, Well GJ. In vitro effects of antibiotics on *Brugia malayi* worm survival and reproduction. *J Parasitol* 2002 Jun; 88(3): 605-11

54. Fenollar F, Maurin M, Raoult D. Wolbachia pipientis growth kinetics and susceptibilities to 13 antibiotics determined by immunofluorescence staining and real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 May; 47(5): 1665-71
55. Volkmann L, Fischer K, Taylor M, Hoerauf A. Antibiotic therapy in murine filariasis (*Litomosoides sigmodontis*): comparative effects of doxycycline and rifampicin on Wolbachia and filarial viability. *Trop Med Int Health* 2003 May; 8(5): 392-401