นิพนธ์ต้นฉบับ

การใช้ยา Artesunate & Mefloquine รักษามาลาเรียในสตรีที่ตั้งครรภ์

สมพงษ์ กิตติพิบูลย์ พ.บ.*

Abstract **The Use of Artesunate& Mefloquine in Pregnancy**

Sompong Kittipibul M.D.*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Trat Hospital, Trat, Thailand.

J Prapokklo Hosp Clin Med Educat Center 2005;22:65–69.

A retrospective study of the outcome of Artesunate & Mefloquine was carried out on 16 complicated malaria pregnancies in Trat hospital since April 1998–May 2003. These infected cases were treated with the combination of Artesunate & Mefloquine and treated other medical complications. The maternal mortality rate were 0 percent. The fetal outcome were abortion 7.6 percent, premature deliveries 7.6 percent, term delivery 84.6 percent. It was noted that the undesirable outcome of the fetus can't be concluded because of many other risk factors. The clinical study has demonstrated the general safety and efficacy of Artesunate& Mefloquine in pregnant mother with their desirable clinical properties such as rapidly of action and maintained activity even in patients carrying multidrug resistant parasites. So their use in pregnancy has been left for decision by the physician making a risk–benefit assessment in the individual patient.

บทนำ

ภาวะติดเชื้อมาลาเรียในสตรีมีครรภ์เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงซึ่งทำให้มีอัตราการตายสูงกว่าคนปกติและทารกในครรภ์ก็มีภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย เช่น แท้ง คลอดก่อนกำหนด ตายคลอด หรือน้ำหนักแรกเกิดต่ำ โรคมาลาเรียนี้เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในจังหวัดภาคตะวันออกของประเทศไทย เช่น ตราด จันทบุรี ซึ่งเป็นเขตระบาดของโรค และมีอัตราการดื้อยาต้านเชื้อมาลาเรียที่ใช้มานาน เช่น quinine,chloroquine เป็นต้น ได้ทำการศึกษายาอีกกลุ่มหนึ่ง คือ artesunate & mefloquine ในการรักษามาลาเรียในผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์ ซึ่งยา artesunate เป็นอนุพันธ์ของartemisinin ซึ่งสกัดมาจากสมุนไพรชิงเฮา (ainghao) หรือ sweet wormwood (artemesia annua) ผลิตในประเทศจีน มีฤทธิ์ต่อเชื้อมาลาเรียทุกชนิด ใช้รักษามาลาเรีย falciparum ชนิดร้ายแรง ยากลุ่มนี้ทำลายเชื้อได้ดีตั้งแต่ระยะโทรโฟ-ซ้อยต์ ตัวอ่อนจึงลดเชื้อได้เร็วกว่ายาต้านมาลาเรียตัวอื่น

* กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด

และมีระยะกึ่งชีพประมาณ 1 ชั่วโมง ส่วน mefloquine เป็นยาที่ให้ร่วมกับ artesunate เพื่อรักษามาลาเรีย falciparum ระยะกึ่งชีพนาน 2–3 สัปดาห์ ระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุด 5–24 ชั่วโมง ผู้ป่วยทนยาได้ดีพอควร ไม่นิยมใช้ mefloquine อย่างเดียวในการรักษามาลาเรีย falciparum เพราะว่าพบเชื้อดื้อยาสูง[1]

รายงานนี้เป็นการศึกษาผลการใช้ยา artesunate & mefloquine ในหญิงมีครรภ์กลุ่มหนึ่ง ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อมาลาเรีย falciparum หรือใช้ quinine แล้วไม่ตอบสนองต่อยา หรือมีปัญหาของโรคทางอายุรกรรมอื่น ๆ โดยศึกษาการตอบสนองของโรคต่อยา artesunate & mefloquine โดยศึกษาการตอบสนองของโรคและผลลัพธ์ที่เกิดกับแม่และทารก เพื่อนำผลการศึกษานี้มาเป็นแนวทางการดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อมาลาเรียในแหล่งระบาดเพื่อลดอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารกต่อไป

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ retrospective descriptive study

วิธีการศึกษา

ได้ทำการศึกษาย้อนหลังและรวบรวมผู้ป่วยซึ่งเป็นสตรีตั้งครรภ์ซึ่งติดเชื้อ มาลาเรีย falciparum และมีอาการรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อนหรือได้รับการรักษาโดยใช้ยาอื่นแล้วไม่ตอบสนองต่อยา ที่โรงพยาบาลตราด ในช่วงเดือนเมษายน พ.ศ. 2542 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2547 ผู้ป่วยได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจครรภ์ ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาเชื้อมาลาเรียและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ผู้ป่วยซึ่งมีอาการแทรกซ้อนจากมาลาเรีย เช่น มาลาเรียขึ้นสมอง ภาวะปอดบวมน้ำ metabolic acidosis, hypoglycemia, severe anaemia, ดื้อต่อยามาลาเรียอื่น เป็นต้น ผู้ป่วยนี้จะได้รับการรักษาโดยยา artesunate & mefloquine ร่วมกับการรักษาอาการอื่น ๆ และโรคแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น

การให้ยาต้านมาลาเรีย

Artesunate : ให้ยาครั้งแรก 2 หลอด (หลอดละ 60 มก.) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ต่อไปครั้งละ 1 หลอด ทุก 12 ชั่วโมงจนครบ 600 มก. ตามด้วย

Mefloquine : ครั้งแรก 3 เม็ด ครั้งที่สอง 2 เม็ด ห่างกัน 6 ชั่วโมง

ขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดเป็นระยะ เมื่ออาการดีขึ้นและไม่พบเชื้อในเลือด ก็จะได้รับการอนุญาตให้กลับบ้าน พร้อมกับคำแนะนำในการดูแลตนเอง เพื่อไม่ให้เกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อน หลังกลับบ้านทางโรงพยาบาลจะนัดผู้ป่วยกลับมาเพื่อค้นหาการติดเชื้อซ้ำซ้อน ติดตามการตั้งครรภ์และผลลัพธ์ที่เกิดกับทารก

ผลการศึกษา

ในการศึกษาการใช้ยา artesunate & mefloquine ในสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ มาลาเรีย falciparum ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนของโรง พยาบาลตราด ระหว่าง เดือนเมษายน พ.ศ. 2542 ถึงเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2547 ตรวจพบผู้ป่วยซึ่งมีอาการดังกล่าว 16 ราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงได้รับการรักษาด้วยยา artesunate & mefloquine

ภายหลังการรักษาและติดตามผู้ป่วยจนกระทั่งคลอดได้รวบรวมรายละเอียดของผู้ป่วยและผลลัพธ์ของทารกได้ดังนี้ ผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าวมีระยะเวลาอยู่ในโรงพยาบาลเฉลี่ยประมาณ 4–5 วัน ยกเว้นผู้ป่วย 3 ราย ซึ่งอยู่ในโรงพยาบาลประมาณ 8–12 วัน เพราะว่าเป็นผู้ป่วยซึ่งมีอาการแทรกซ้อนทางอายุรกรรมอื่น เช่น pneumonia, syphilis เป็นต้น และไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต

ส่วนผลลัพธ์ซึ่งเกิดกับทารกไม่สามารถติดตามได้หมด เพราะเนื่องจากจังหวัดตราดเป็นจังหวัดชายแดนติดกับกัมพูชา ในรายงานนี้จึงมีผู้ป่วยเป็นชาวกัมพูชา 3 ราย ซึ่งไม่สามารถติดตามจนคลอดได้ คาดว่าผู้ป่วยคงจะกลับไปคลอดที่ประเทศกัมพูชา ส่วนผลลัพธ์ของทารกที่สามารถติดตามได้มีดังนี้

ตารางที่ 1 ผลลัพธ์ที่เกิดกับทารกแบ่งกลุ่มตามลำดับของการตั้งครรภ์

ผลลัพธ์ที่เกิดกับทารก	ครรภ์แรก	ครรภ์หลัง	รวม
แท้ง	1*	–	1
ตายในครรภ์	–	–	–
คลอดก่อนกำหนด	1**	–	1
คลอดครบกำหนด	1	10	11
คลอดที่อื่น	2	1	3
รวม	**5**	**11**	**16**

* มารดา VDRL : 1 : 2, TPHA : positive

** มารดา resist to Quinine, anaemia

จากตารางที่ 1 พบว่า ผู้ป่วยที่คลอดทารกก่อนกำหนด(1 ราย) และผู้ป่วยที่แท้งบุตร (1 ราย) เป็นผู้ป่วยซึ่งตั้งครรภ์แรก ส่วนทารกซึ่งเกิดจากผู้ป่วยตั้งครรภ์หลังจะคลอดทารกครบกำหนดและไม่พบความผิดปกติของทารก

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ที่เกิดกับทารกแบ่งตามอายุครรภ์เมื่อได้รับการวินิจฉัยโรคและรับการรักษา

ผลลัพธ์ที่เกิดกับทารก	อายุครรภ์ (สัปดาห์)				รวม
	< 20	21 –28	29 – 36	> 37	
แท้ง	1*	–	–	–	1
ตายในครรภ์	–	–	–	–	–
คลอดก่อนกำหนด	–	1**	–	–	1
คลอดครบกำหนด	1	3	4	3	11
คลอดที่อื่น	1	2	–	–	3
รวม	**3**	**6**	**4**	**3**	**16**

* มารดา : VDRL : 1 : 2, TPHA : reactive

** มารดา : resist to Quinine, anaemia

จากตารางที่ 2 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีอายุครรภ์น้อยกว่า 20 สัปดาห์ ที่ติดตามได้ (2 คน) 1 คนแท้งบุตร อีก 1 คนคลอดครบกำหนด กลุ่มผู้ป่วยอายุครรภ์ 21 – 28 สัปดาห์ ที่ติดตามได้ (4 คน) 1 คนคลอดก่อนกำหนด อีก 3 คนคลอดครบกำหนด ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มอายุครรภ์มากกว่า 29 สัปดาห์ (7 คน) ผู้ป่วยทั้งหมดคลอดครบกำหนดและทารกปกติดี

ตารางที่ 3 สรุปผลลัพธ์ที่เกิดกับทารกทั้งหมด

ผลลัพธ์ที่เกิดกับทารก	จำนวนผู้ป่วย
แท้ง	1*
ตายในครรภ์	–
คลอดก่อนกำหนด	1**
คลอดครบกำหนด	11
คลอดโรงพยาบาลอื่น	3
รวม	**16**

จากตารางที่ 3 สรุปได้ว่าทารกส่วนใหญ่ที่ติดตามได้ร้อยละ 84.6 (13 ราย) คลอดครบกำหนด ทารกปกติร้อยละ 7.6 (1 ราย) แท้งบุตร (ผู้ป่วยครรภ์แรก อายุครรภ์ 8 สัปดาห์, TPHA : reactive), ร้อยละ 7.6 (1 ราย) คลอดก่อนกำหนด (ผู้ป่วยครรภ์แรก, resist to quinine, มีภาวะ anaemia)

วิจารณ์

จากการศึกษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้พบว่า artesunate & mefloquine เป็นยาต้านมาลาเรียที่ใช้ได้ผลดี[1-3] เหมาะสำหรับ มาลาเรีย falciparum ในเขตระบาด ซึ่งมีการดื้อต่อยาต้านมาลาเรียตัวอื่น ผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาทั้งหมดตอบสนองต่อยาได้ดีไม่มีอาการข้างเคียงหรือ toxicity ระยะเวลารักษาตัวในโรงพยาบาลสั้น ผลลัพธ์ของทารกส่วนใหญ่จะคลอดครบกำหนดและปกติดี โดยเฉพาะในรายที่อายุครรภ์มากกว่า 29 สัปดาห์ขึ้นไป มีผู้ป่วยซึ่งมีปัญหา 2 ราย รายหนึ่งแท้งบุตร ซึ่งอาจมีผลมาจากปัจจัยอย่างอื่นด้วย คือเป็น

ผู้ป่วยครรภ์แรก มีปัญหาทางอายุรกรรมคือซิฟิลิส และมีอายุครรภ์อยู่ใน first trimester, ส่วนผู้ป่วยอีกรายคลอดก่อนกำหนด ผู้ป่วยคนนี้ก็มีปัญหาโดยรวมหลายอย่าง คือ เป็นครรภ์แรก ดื้อต่อยา quinine, มีภาวะ anaemia ร่วมด้วย

ผลที่ได้จากการศึกษายา artesunate & mefloquine ในรายงานนี้ ตรงกับรายงานอื่น[4] ที่เคยทำไว้ กล่าวคือยาทั้ง 2 ตัวนี้เป็นยาต้านมาลาเรียซึ่งใช้ได้ผลดีกับ มาลาเรีย falciparum ทำลายเชื้อได้เร็วและ effective ไม่มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย ผลลัพธ์ที่เกิดกับทารกก็ค่อนข้างดี ยกเว้นในบางรายซึ่งมีภาวะเสี่ยงหลายอย่าง แต่ข้อจำกัดของรายงานนี้คือ จำนวนผู้ป่วยไม่มาก และบางรายไม่สามารถติดตามจนคลอดได้

สรุป

ในจังหวัดซึ่งเป็นเขตระบาดของเชื้อมาลาเรีย การติดเชื้อในสตรีตั้งครรภ์เป็นภาวะที่มีอัตราตายสูงกว่าคนปกติที่เป็นมาลาเรีย และทารกในครรภ์ก็มีภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย เช่น แท้ง คลอดก่อนกำหนด ตายคลอด น้ำหนักแรกเกิดต่ำ ทั้งนี้เป็นเพราะสาเหตุใหญ่ 2 ประการคือ ภูมิต้านทานต่อมาลาเรียต่ำขณะมีครรภ์และรกเป็นแหล่งเก็บเชื้อมาลาเรียเป็นจำนวนมาก[5] ดังนั้นการรักษาให้ได้ผลดีขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยที่รวดเร็วถูกต้อง ประกอบการดูแลรักษาได้ทันท่วงที ซึ่งจะลดสาเหตุในการเสียชีวิตได้ และในแหล่งระบาด การดื้อยาจะพบได้บ่อยครั้ง ทางเลือกในการใช้ยาอีกตัวหนึ่ง คือ artesunate& mefloquine ซึ่งเป็นยาที่ได้ผลดี การตอบสนองต่อโรคเร็ว และไม่มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย รวมทั้งได้รับการยืนยันว่าปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยตั้งครรภ์ใน second trimester และ third trimester ส่วนการใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ใน first trimester ยังไม่มีรายงานความปลอดภัยของทารกได้ชัดเจน อย่างไรก็ตาม การใช้ยาตัวนี้ก็ขึ้นอยู่กับวิจารณญาณของแพทย์แต่ละคนที่จะเลือกใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลดอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนต่างๆของแม่และทารก ซึ่งเกิดจากเชื้อมาลาเรียได้ทันท่วงที

เอกสารอ้างอิง

1. Looreesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, et al. Randomized trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparun malaria.Lancet 1992;339:821-4.

2. Nosten F, Luxemburger C, Ter Kuile FO, et al. Treatment of multidrug-resistant Plasmodium Falciparum malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. J Infect Dis 1994; 170:971-7.
3. Dayan A, Sultivan F, Greenwood B, et al. Assessment of the safety of Artemisinin compounds in pregnancy. Meeting on Treatment of MDR Malaria in Border Areas May 22-23, 2003. Chiangmai Province, Thailand.
4. McGreadyl R, Chol T, Looareesuwan S, et al. Artemisinin Derivatives in the Treatment of Falciparum Malaria in Pregnancy. Trans Roy Soc Trop Med Hyg. 1999.
5. McGregor IA,Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa : its incidence and relationship to stillbirth, birthweight, and placental weight. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983;77:232-44.
6. Kittipibul S, The Effect of Malaria in Pregnancy. J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 1993;10:61-7.
7. มนัส คณาวงษ์. การรักษาผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่เป็นมาลาเรียและมีอาการแทรกซ้อนรุนแรง. วารสารการแพทย์ 2526;8:331-8.
8. โฉมพิลาศ จงสมชัย. ภาวะติดเชื้อระหว่างการตั้งครรภ์. ใน: กนก สีจร. และคนอื่นๆ.บรรณารักษ์สูติศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 2 ขอนแก่น : คณะแพทย์ศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2542:665-7.
9. ศรชัย หลูอารีย์สุวรรณ. มาลาเรียในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะและการรักษา. ใน : ศรชัย หลูอารีย์สุวรรณ, ดนัย บุนนาค, บรรณาธิการตำราอายุรศาสตร์เขตร้อน. กรุงเทพฯ : บริษัทรวมทรรศน์ จำกัด, 2533: 103-5.
10. ธีระ ทองสง. โรคติดเชื้อในสตรีตั้งครรภ์. ใน : ธีระ ทองสง, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์; บรรณาธิการ. สูติศาสตร์ ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 4.เชียงใหม่ : คณะแพทย์ศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2541 : 471-2.