

## Antimalarial Drugs: A Current Situation(ยาต้านมาลาเรีย : สถานการณ์ ปัจจุบัน)

Nantana Sittichai

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

---

*Review Article***Antimalarial Drugs: A Current Situation**

Nantana Sittichai

---

*Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Amphur Muang, Nonthaburi 11000***Abstract**

Malaria occurs throughout most of the tropical countries. Integrated approaches for prevention of malaria include chemoprophylaxis and other measures. Over the last decade has found the emergence of drug-resistant malarial parasites, especially among *Plasmodium falciparum*. Despite their high cost, artemisinin and its derivatives as well as combinations of artemether-lumefantrine and atovaquone-proguanil are effective for the treatment of malaria. There is a great need for the development of new drugs to reduce the expenditure on these drugs. WHO Roll back Malaria Project aims at reducing malaria burden at least 50% by the year 2010, and a global network of researchers to evaluate and improve the efficacy of traditional herbal antimalarials has been established.

**Key words**

Antimalarial drugs, Treatment and prophylaxis of malaria, Current situation.

## บทบรรณนิทัศน์

# ยาด้านมาลาเรีย : สถานการณ์ปัจจุบัน

นันทนา ลีทธิชัย

สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ อ. เมือง จ. นนทบุรี 11000

## บทคัดย่อ

มาลาเรียเป็นโรคที่พบในประเทศที่มีภูมิอากาศร้อนชื้น มาลาเรียป้องกันได้โดยยาและมาตรการอื่นๆ การบำบัดมาลาเรียในระยะหลังพบการดื้อยาของปรสิตโดยเฉพาะ *Plasmodium falciparum* ยากลุ่ม artemisinin และอนุพันธ์ใช้ได้ผลในการบำบัด เช่นเดียวกับยาผสม artemether-lumefantrine และ atovaquone-proguanil แต่ยาดังกล่าวมีราคาสูง การพัฒนายาใหม่เป็นสิ่งจำเป็นเพื่อลดต้นทุนด้านราคา ยา โครงการ Roll Back Malaria โดยองค์การอนามัยโลกตั้งเป้าหมายที่จะลดการระบาดของมาลาเรียลงครึ่งหนึ่งภายใน ค.ศ. 2010 และมีการสร้างเครือข่ายงานวิจัยเพื่อพัฒนายาสมุนไพรให้มีประสิทธิภาพในการบำบัดมาลาเรีย

## กุญแจคำ

ยาด้านมาลาเรีย, การป้องกันและบำบัดมาลาเรีย, สถานการณ์ปัจจุบัน

## บทนำ

มาลาเรียเป็นโรคที่เกิดจากโปรโตซัวและติดต่อโดยการกัดของยุงชนิด Anopheles เป็นโรคของปรสิตที่สำคัญและมีการแพร่ระบาดในกว่า 100 ประเทศ ในประชากรมากกว่าพันล้านคน เป็นโรคที่มักเกิดกับผู้ด้อยโอกาสในประเทศยากจน ร้อยละ 90 พบในแอฟริกา โดยเฉพาะในแถบ sub-Saharan พบผู้เสียชีวิตถึง 3,000 รายต่อวัน และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ถึงแม้ว่าในบางส่วนของโลก เช่น อเมริกาเหนือ ยุโรป รัสเซีย จะกำจัดมาลาเรียออกไปได้ แต่ในหลายพื้นที่ยังคงมีการระบาด เนื่องจากการดื้อยาด้านมาลาเรียของปรสิต และการดื้อยาฆ่าแมลงของพาหะนำโรค ในขณะที่ยังไม่มีวัคซีนที่มีประสิทธิภาพ ยาจึงเป็นสิ่งที่ดีที่สุดในการป้องกันและบำบัดผู้ป่วย การพัฒนายาใหม่เป็นสิ่งจำเป็นเพื่อลดการแพร่กระจายของปรสิตที่ดื้อยาและลดอัตราการเสียชีวิตของประชากรกลุ่มเสี่ยงได้แก่ เด็กเล็ก หญิงมีครรภ์

ในบทความนี้จะกล่าวถึงสมมูลวิทยาของโรค การระบาดของโรค การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงในมาลาเรียและการ

ตอบสนองของผู้ติดเชื้อ อาการทางคลินิก การใช้ยาด้านมาลาเรียในการป้องกันและบำบัด คุณสมบัติของยาด้านมาลาเรีย ความร่วมมือในระดับนานาชาติ และงานวิจัยและพัฒนาเพื่อต่อต้านมาลาเรีย

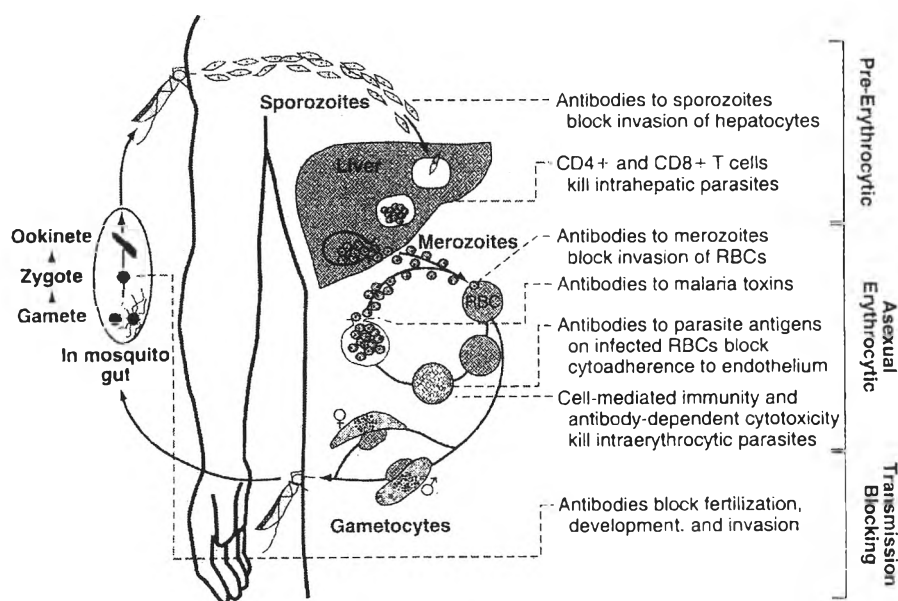
## สมมูลวิทยาและการเกิดโรค

มาลาเรียในคนเกิดจากเชื้อ Plasmodium 4 ชนิด ได้แก่ *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* และ *P. malariae* ชนิดที่ร้ายแรงและทำให้เสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากมาลาเรียชนิด *falciparum* การติดต่อเชื้อในคนเกิดจากยุงตัวเมียปล่อย plasmodial sporozoites จากต่อมน้ำลายในระหว่างดูดกินเลือดจากคน (รูปที่ 1) ปรสิตจะไหลไปตามกระแสโลหิตไปยังตับ เมื่อไปถึงตับปรสิตดังกล่าวจะรุกรานเซลล์ตับและเริ่มการสืบพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศ (asexual) ในการขยายพันธุ์นั้น sporozoite 1 ตัว สามารถผลิตปรสิตตัวแก่ (merozoites) ได้ประมาณ 10,000 ถึง 30,000 ตัว ในที่สุดเซลล์ตับจะบวมและแตกออก ปล่อย merozoites เข้าสู่กระแสโลหิตอีกครั้งซึ่งเป็น

จุดเริ่มต้นของการติดเชื้อ สำหรับ *P. vivax* และ *P. ovale* นั้น การแบ่งตัวและขยายพันธุ์ในตับจะไม่เกิดขึ้นทันที มีลักษณะพิเศษที่ต่างไปจาก *P. falciparum* กล่าวคือ เชื้อบางส่วนจะขยายพันธุ์ต่อไปจนได้ merozoites เข้าสู่กระแสโลหิต แต่บางส่วนจะสงบเป็นเวลาหลายเดือนหลายปีจึงจะขยายพันธุ์ต่อไป เรียกเชื้อในระยะนี้ว่า hypnozoites ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของการติดเชื้อจากปรสิตทั้ง 2 ชนิด และเป็นสาเหตุของการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse)

เมื่อเข้าสู่กระแสโลหิต merozoites จะรุกรานเข้าไปในเซลล์เม็ดเลือดแดงและเปลี่ยนสภาพเป็น trophozoites ในขั้นตอนของพัฒนาการของปรสิตในเซลล์เม็ดเลือดแดงนั้นสามารถตรวจพบปรสิตทั้ง 4 ชนิดในรูปของวงแหวนเมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ แต่เมื่อ trophozoites ขยายตัวขึ้นจะส่งผลกระทบต่อลักษณะเฉพาะของปรสิตแต่ละชนิดชัดเจนขึ้นทั้งรูปร่างและสี (pigment) ในระยะสุดท้ายของวงจรชีวิตในเม็ดเลือดแดง วงจรชีวิตของปรสิตแต่ละชนิดในเม็ดเลือดแดงจะไม่เท่ากันกล่าวคือ 72 ชั่วโมงสำหรับ *P. malariae* หรือ 48 ชั่วโมงสำหรับเชื้อชนิดอื่น ปรสิตที่รุกรานเข้า

ไปในเซลล์เม็ดเลือดแดง จะเกิดการแบ่งตัวของนิวเคลียสและเซลล์เม็ดเลือดแดงแตกออกได้ merozoites อีกประมาณ 6 ถึง 30 ตัว merozoites ที่เกิดใหม่ชนิด asexual merozoites จะไปรุกรานเซลล์เม็ดเลือดแดงเซลล์ใหม่และเกิดวงจรนี้ซ้ำอีกครั้ง อาการของโรคในคนเกิดจากการทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดงของปรสิตและจำนวนของปรสิตที่เพิ่มจำนวนขึ้นในกระแสโลหิตตลอดจนปฏิกิริยาโต้ตอบของร่างกาย หลังจากวงจรของการสืบพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศแล้ว ปรสิตบางส่วนจะพัฒนาตัวมันเองเป็น gametocyte หรือรูปแบบสืบพันธุ์ที่สามารถถ่ายทอดเชื้อมาลาเรียได้ หลังจากยุงตัวเมียดูดเลือดจากคนที่ gametocyte ดังกล่าว gametocyte เพศผู้และเพศเมียจะผสมพันธุ์เกิดเป็นตัวอ่อน (zygote หรือ sporont) ในลำไส้ส่วนกลางของยุง ตัวอ่อนดังกล่าวจะเจริญเติบโตเป็น ookinete และฝังตัวในผนังลำไส้เกิดเป็น oocyst และมีการขยายและแบ่งตัวภายในและแตกออกได้เป็น sporozoites ซึ่งเคลื่อนไหวไปสู่ต่อมน้ำลายยุงรอการเพาะตัวในคน เมื่อยุงตัวนั้นไปดูดกินเลือดจากคนและปล่อย sporozoites ออกไป



รูปที่ 1. Malaria transmission cycle (1)

## การระบาดของโรค

ส่วนใหญ่มาลาเรียจะพบในแถบร้อนชื้น *P. falciparum* พบมากในแอฟริกา นิวกินี และไฮติ *P. vivax* พบมากในอเมริกา กลางและอินเดีย ทั้ง *P. falciparum* และ *P. vivax* พบแพร่หลายเช่นกันในอเมริกาใต้ เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ *P. malariae* จะพบในบริเวณที่มีการระบาด โดยเฉพาะบริเวณ sub-Saharan ของแอฟริกา แต่พบน้อยกว่า Plasmodium ชนิดอื่น สำหรับ *P. ovale* จะพบในแอฟริกาเท่านั้น ในประเทศไทยจากรายงานการเฝ้าระวังโรคของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข (2) พบว่าในผู้เสียชีวิต 81 ราย ตรวจพบเชื้อ *P. falciparum* ร้อยละ 24.87 เชื้อ *P. vivax* ร้อยละ 23.59 เชื้อ *P. malariae* ร้อยละ 0.08 เชื้อผสมร้อยละ 0.76 และไม่ระบุเชื้อร้อยละ 50.70 การระบาดของมาลาเรียโดยทั่วไปจะเป็นโรคที่เกิดเฉพาะถิ่น (endemic) แต่ในบางส่วนของโลกที่พบมาลาเรียอาจมีการแพร่คล้ายโรคระบาด (epidemic) บริเวณเหล่านั้น ได้แก่ อินเดียตอนเหนือ ศรีลังกา เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แอฟริกาใต้ เอธิโอเปีย ปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นเนื่องจากมาตรการในการป้องกันและควบคุมโรคไม่ดีพอ ภัยธรรมชาติเช่นฝนตกหนัก การอพยพผู้คนจากบริเวณที่ปลอดโรคไปสู่บริเวณที่มีการติดต่อกันของโรคสูง เมื่อสภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นจะทำให้มีการเสียชีวิตของคนทุกวัย

ข้อบ่งชี้ที่สำคัญของการระบาดของโรคขึ้นกับความชุกชุมและอายุของยุงที่เป็นพาหะ เนื่องจากวงจรชีวิตของปรสิตที่เกิดขึ้นในยุงเริ่มจาก gametocyte จนกลายเป็น sporozoite นั้นใช้ระยะเวลา 8 ถึง 30 วัน ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิในระยะพักตัว ดังนั้นในการถ่ายทอดมาลาเรียยุงจะต้องมีชีวิตยาวนานกว่า 7 วัน อย่างไรก็ตาม ณ อุณหภูมิ 16-18 °C การเกิด sporozoite ไม่สมบูรณ์ ยุงชนิดที่เป็นพาหะที่สำคัญ ได้แก่ *Anopheles gambiae* และ *Anopheles dirus* ในประเทศไทย ยุงดังกล่าวมีชีวิตยาวนานจะพบชุกชุมในภูมิภาคเขตร้อนชื้น และชอบกัดคนมากกว่าสัตว์อื่น

## การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงในมาลาเรีย และการตอบสนองของผู้ติดเชื้อ

ปรสิตจะทำลายโปรตีนในเซลล์เม็ดเลือดแดงโดยเฉพาะ hemoglobin ทำให้เปลี่ยนสภาพ heme เป็น hemozoin หรือ

malaria pigment ปรสิตจะเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ทำให้เซลล์มีรูปร่างเปลี่ยนไป คุณสมบัติอื่นๆ เช่น การเป็น antigen เพิ่มมากขึ้น เซลล์ที่ติดเชื้อมักจะเกาะติดกับเซลล์ที่ไม่ติดเชื้อเป็นกลุ่ม (rosette) และเป็นกระบวนการสำคัญที่ทำให้เกิดโรค

ในส่วนของผู้ที่ติดเชื้อนั้นในระยะเริ่มต้นร่างกายจะมีปฏิกิริยาตอบสนองโดยม้ามจะทำงานเพิ่มขึ้นเพื่อขจัดเม็ดเลือดแดงที่มีปรสิตและเม็ดเลือดแดงปกติ มีการกระตุ้น macrophage และปล่อย cytokines ทำให้มีอาการไข้ในผู้ติดเชื้อ ผู้ที่มีความบกพร่องทางพันธุกรรมบางชนิด เช่น ผู้ที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia) ผู้ที่ขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) จะป้องกันไม่ให้เสียชีวิตด้วยมาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *P. falciparum* ได้ (1) การเกิดภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อมาลาเรียจะควบคุมการติดเชื้อและป้องกันจากภาวะการเกิดโรค ในผู้ใหญ่และเด็กที่อาศัยในบริเวณที่มีการระบาดของมาลาเรียอย่างนั้น จะพบปรสิตในกระแสโลหิต (parasitemia) และการติดเชื้อโดยไม่มีอาการป่วย

## อาการทางคลินิก

อาการเบื้องต้นที่พบจะคล้ายกับการติดเชื้อไวรัส โดยผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะแต่ไม่พบอาการคอแข็ง ปวดกล้ามเนื้อ เพลีย ไข้สูง หนาวสั่นและเกร็งเป็นระยะ ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยจะอาเจียน ในบางรายพบอาการท้องร่วง อาการไข้ไม่ปกติในระยะแรกอุณหภูมิสูงเกิน 40°C หัวใจเต้นเร็วและเพื่อเมื่ออาการของโรคกำเริบ ม้ามจะโตและคนไข้มีอาการช็อค ในผู้ใหญ่บางรายอาจพบอาการไตวาย ดีซ่านและปวดบวม ในเด็กพบอาการโลหิตจาง ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ กรณีของมาลาเรียขึ้นสมอง ผู้ป่วยจะหมดสติ ช็อค เลือดมีสีภาวะเป็นกรดและหยุดหายใจในที่สุด ในการตรวจปรสิตในกระแสโลหิตโดยกล้องจุลทรรศน์จะสามารถจำแนกชนิดของเชื้อได้ อย่างไรก็ตามถ้าไม่แน่ใจให้พิจารณาว่าอาจเป็น *P. falciparum* ก่อน (3) ระยะเวลาพักตัวของมาลาเรียประมาณ 2 สัปดาห์ อาการของมาลาเรียจะปรากฏภายในระยะเวลาอย่างน้อย 7-9 วัน หลังจากถูกยุงกัด

## การใช้ยาในการป้องกันโรค

การป้องกันไม่ให้ยุงกัดโดยสวมใส่เสื้อผ้ามิดชิด การนอนในมุ้งชุบน้ำยาฆ่าแมลงเป็นมาตรการหนึ่งในการป้องกันโรค นอกจากนี้ผู้เข้าไปในบริเวณที่มีการระบาดจะได้รับคำแนะนำให้รับประทานยาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนเดินทาง และต่อเนื่องไปอีก 4 สัปดาห์ หลังจากออกจากบริเวณที่มีการระบาด ศูนย์ควบคุมและป้องกันการระบาดของสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention) ได้แนะนำนักท่องเที่ยว (4, 5, 6) ที่เดินทางเข้าไปในเขตเสี่ยงในอเมริกาใต้ ออฟริกา อินเดีย เอเชียและแปซิฟิกใต้ให้นายาตัวโตตัวหนึ่ง ได้แก่ mefloquine, doxycycline หรือ Malarone® (atovaquone-proguanil) ติดตัวไปด้วย สำหรับผู้เดินทางเข้าไปในเม็กซิโก ไฮติ สาธารณรัฐโดมินิกัน และบางประเทศในอเมริกากลาง ตะวันออกกลาง และยุโรปตะวันออก ควรนำ chloroquine หรือ hydroxychloroquine sulfate ติดตัวไป

**Mefloquine** เป็นยาที่เลือกใช้ในการป้องกันการติดเชื้อจาก *P. vivax* และ *P. falciparum* โดยเฉพาะชนิดที่ดื้อยา chloroquine อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ เวียนหัว ไม่ควรใช้ยานี้เมื่อมีอาการชัก ชีมีเศร้าหรือผู้ที่มีประวัติป่วยเป็นโรคจิต และในเด็กน้ำหนักต่ำกว่า 15 กิโลกรัม

**Doxycycline** เป็นยาที่เลือกใช้แทน mefloquine ได้ในการป้องกันมาลาเรีย ใช้ป้องกันมาลาเรียชนิด *falciparum* ที่ดื้อยา chloroquine และ/หรือ sulfadoxine-pyrimethamine แต่อาจทำให้เกิดอาการท้องร่วง เชื้อราที่ช่องคลอด และไม่สามารถใช้กับเด็กอายุต่ำกว่า 8 ขวบ และหญิงมีครรภ์ เพราะทำให้ฟันเด็กเปลี่ยนสีถาวร

**Malarone®** พบว่าใช้ได้ผลดีเมื่อใช้แทน mefloquine ใช้ป้องกันมาลาเรีย *falciparum* ที่ดื้อยา chloroquine ยาดังกล่าวควรให้ร่วมกับอาหารหรือนมเนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น lipophilic เพื่อเพิ่มอัตราเร็วในการดูดซึมและปริมาณยา แต่ไม่ควรใช้กับผู้ที่มิได้เสื่อมขั้นรุนแรง หญิงมีครรภ์หรือมารดาที่ให้นมบุตรที่น้ำหนักตัวของทารกน้อยกว่า 11 กิโลกรัม

**Chloroquine และ Hydroxychloroquine sulfate** เป็นยาที่เลือกใช้แทน mefloquine และ doxycycline ใช้

ป้องกันมาลาเรียที่เกิดจาก *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* และ *P. falciparum* ชนิดที่ไวต่อยา chloroquine ไม่ควรรับประทานยาในขณะท้องว่างเพื่อลดอาการคลื่นไส้

## การบำบัดมาลาเรีย

การบำบัดมาลาเรียขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการติดเชื้อ อายุของผู้ป่วย ระดับของภูมิคุ้มกัน ความไวของยาที่ใช้ตลอดจนราคาและการเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยานั้น เมื่อพบอาการไข้ การตรวจโลหิตเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการตรวจชนิดของปรสิต ถ้าไม่แน่ใจว่าเชื้อดื้อยาระดับใดควรให้ quinine หรือ quinidine และในกรณีของมาลาเรียที่ไม่ร้ายแรงสาเหตุจาก *P. vivax*, *P. ovale* และ *P. malariae* ควรรักษาด้วย chloroquine ซึ่งไม่ค่อยพบอาการแพ้ นอกจากผื่นคัน คลื่นไส้

### มาลาเรียชนิดรุนแรง (severe malaria)

การรักษาด้วย chloroquine จะไม่ได้ผลเพราะเชื้อดื้อยา ในอเมริกาอาจใช้ยาฉีด quinidine ซึ่งมีฤทธิ์แรงกว่า quinine แต่เป็นพิษต่อหัวใจมากกว่าและราคาแพงกว่า อาจทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตลดต่ำ หัวใจเต้นผิดปกติ quinine ปลอดภัยกว่า quinidine ทั้ง quinine และ quinidine ใช้ได้ดีสำหรับมาลาเรียชนิด *falciparum* ที่ดื้อต่อ chloroquine สำหรับในแถบเอเชียยาที่เลือกใช้ลำดับแรก ได้แก่ ยากลุ่ม artemisinin และอนุพันธ์ เพราะได้ผลกับมาลาเรีย *falciparum* ที่ดื้อต่อยาหลายตัว และมีความปลอดภัยกว่า quinine หรือ quinidine (3, 8) การบำบัดมาลาเรียชนิดรุนแรงที่มีประสิทธิภาพคือ การให้ยาฉีด artesunate เข้าหลอดเลือดดำ (intravenous) ตามด้วย mefloquine หรือยาฉีด quinine เข้าหลอดเลือดดำตามด้วย tetracycline (9)

การรักษาด้วยยาที่แนะนำ (10-12) เริ่มจากการฉีด quinine หรืออนุพันธ์ของ artemisinin อาจจะเป็นยาฉีด artesunate ในขนาด 2.4 mg/kg ตามด้วยขนาด 1.2 mg/kg ที่ 12 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ทุกวันเป็นเวลา 5 วัน หรือให้ยาฉีด artemether ขนาด 3.2 mg/kg ตามด้วยขนาด 1.6 mg/kg ที่ 12 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง ทุกวันเป็นเวลา 5 วัน หรือให้ยาฉีด arteether ในขนาดเดียวกับ artemether หรือให้ยาเหน็บ artesunate หรือ dihydroartemisinin ขนาด 5 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วัน สำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยาได้ควร

ตารางที่ 1. ยาที่ใช้ในการป้องกันโรคมาลาเรีย

ชื่อยา	ประโยชน์	ขนาดยา
Mefloquine	ใช้ในบริเวณที่พบรายงานการดื้อยา chloroquine	250 mg สัปดาห์ละครั้ง
Doxycycline	ใช้แทน mefloquine	100 mg วันละครั้ง ครั้งแรก 1-2 วัน ก่อนเข้าไปในเขตเสี่ยง รับประทานวันละครั้ง เวลาเดียวกันขณะอยู่ในเขตเสี่ยง รับประทานวันละครั้งเป็นเวลา 4 วัน หลังออกจากเขตเสี่ยง
Chloroquine	ใช้ในบริเวณที่ไม่พบรายงานการดื้อยา chloroquine	500 mg สัปดาห์ละครั้ง ครั้งแรก 1 สัปดาห์ ก่อนเข้าไปในเขตเสี่ยง รับประทานสัปดาห์ละครั้งในวันเดียวกันของทุกสัปดาห์ ขณะอยู่ในเขตเสี่ยง รับประทานสัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังออกจากเขตเสี่ยง
Proguanil	ใช้ร่วมกับ chloroquine แทน mefloquine หรือ doxycycline	200 mg วันละครั้ง ร่วมกับ chloroquine
Malarone <sup>®</sup> หรือ Atovaquone-proguanil	ใช้แทน mefloquine	250/100 mg วันละครั้ง ครั้งแรก 1-2 วัน ก่อนเข้าไปในเขตเสี่ยง รับประทานวันละครั้ง เวลาเดียวกันขณะอยู่ในเขตเสี่ยง รับประทานวันละครั้งเป็นเวลา 7 วัน หลังออกจากเขตเสี่ยง
Hydroxychloroquine sulfate	เช่นเดียวกับ chloroquine แต่ผู้ป่วยทนยาได้ดีกว่า chloroquine	400 mg สัปดาห์ละครั้ง ครั้งแรก 1 สัปดาห์ ก่อนเข้าไปในเขตเสี่ยง รับประทานสัปดาห์ละครั้งในวันเดียวกันของทุกสัปดาห์ ขณะอยู่ในเขตเสี่ยง รับประทานสัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังออกจากเขตเสี่ยง

เปลี่ยนเป็นให้รับประทาน artesunate, artemether หรือ dihydroartemisinin ชนิดใดชนิดหนึ่งในขนาด 4 mg/kg ต่อวัน เมื่อสิ้นสุดการให้ยากลุ่ม artemisinin ควรให้ mefloquine ในขนาด 25 mg/kg โดยแบ่งให้ 2 ครั้งในระยะเวลาห่างกัน 8 ชั่วโมง เพื่อลดอาการกำเริบใหม่ของมาลาเรีย (recrudescence) ในการศึกษาผู้ป่วยคนไทย 803 คน (9) พบว่าเมื่อให้ mefloquine ร่วมกับยาฉีด artesunate จะลดอาการกำเริบใหม่ของมาลาเรียจากร้อยละ 24 เหลือร้อยละ 5 และลดจากร้อย

ละ 45 เหลือร้อยละ 20 เมื่อให้ mefloquine ร่วมกับยาฉีด artemether

### มาลาเรียชนิดไม่รุนแรง (uncomplicated malaria)

โดยทั่วไปเมื่อพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อ *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* และ *P. falciparum* ที่ไวต่อยาควรบำบัดด้วย chloroquine ซึ่งไม่ค่อยพบอาการแพ้ นอกจากผื่นคัน คลื่นไส้ กระวนกระวาย (3) ในแอฟริกา มาลาเรียชนิดที่ติดต่อ chloro-

quine จะไวต่อ sulfadoxine-pyrimethamine อย่างไรก็ตาม ถ้ามีการดื้อต่อยา 2 ชนิดดังกล่าวควรให้ quinine ร่วมกับ tetracycline หรือ doxycycline ในประเทศไทยได้มีการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยมากกว่า 1000 คน (13) พบว่าการรักษาด้วย artesunate และ artemether ได้ผลเร็วและปลอดภัย คนไข้หายได้ดี (14, 15) จากการศึกษาในหญิงมีครรภ์ 83 คน ที่เป็นมาลาเรีย falciparum ในประเทศไทย (14) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ artesunate และ artemether หายได้ดี ไม่มีอาการข้างเคียงของยาและจากการติดตามพัฒนาการของทารกที่คลอดในระยะเวลากว่า 1 ปีไม่พบความผิดปกติ เมื่อให้ยาดังกล่าวร่วมกับ mefloquine จะมีประสิทธิภาพสูงสำหรับบำบัดมาลาเรีย falciparum ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด (multidrug-resistant) อย่างไรก็ดีตามอาการข้างเคียงเมื่อให้ยาร่วมกันจะพบมากกว่าการให้ยากลับ artesunate อย่างเดียว (16, 17) ในการประเมินผู้ป่วย 1,967 คน ที่มีอาการของมาลาเรียชนิดไม่รุนแรง (18) โดยให้ artesunate และ mefloquine ในระยะเวลา 3 วัน พบว่าภายใน 48 ชั่วโมง ร้อยละ 96 ไม่พบปรสิตในเลือด และร้อยละ 94 หายจากอาการไข้ โดยมีอัตราการหายขาดเท่ากับร้อยละ 89 อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาเพื่อปรับลดระยะเวลาการให้ยาจาก 3 วัน เป็น 2 วัน และพบว่าเมื่ออัตราการหายขาดเท่ากับร้อยละ 97 (19) ยาผสมที่ใช้รักษามาลาเรียได้ในเวลา 3 วัน ได้แก่ ยาผสม artemether-lumefantrine (Coartem<sup>®</sup>) และ atovaquone-proguanil (Malarone<sup>®</sup>) ยาผสมดังกล่าวทั้งสองชนิดใช้ได้ดีกับมาลาเรีย falciparum ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด การตรวจปริมาณปรสิตในโลหิตถ้าพบว่าไม่ลดลงกว่าร้อยละ 25 ของปริมาณที่พบครั้งแรกภายใน 48 ชั่วโมง หรือไม่สามารกำจัดปรสิตได้ใน 7 วัน ควรเปลี่ยนแผนการรักษา (1)

การรักษาที่แนะนำ (10, 12, 18, 20) ให้เลือกใช้ artesunate ขนาด 4 mg/kgต่อวัน ร่วมกับ mefloquine ขนาด 8 mg/kgต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน หรือให้ยาเม็ด Coartem<sup>®</sup> (artemether 20 mg/lumefantrine 120 mg ใน 1 เม็ด) โดยรับประทาน 4 เม็ด วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 3 วัน สำหรับผู้ใหญ่ น้ำหนักตัวมากกว่า 35 กิโลกรัม หรือให้ quinine ขนาด 10 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมงร่วมกับ tetracycline 250 mg ทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 7 วัน ในกรณีของ tetracycline อาจเลือกใช้

doxycycline แทนได้โดยให้ doxycycline 200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน เช่นเดียวกัน ยาผสมที่แนะนำให้ใช้ได้แก่ Malarone<sup>®</sup> โดยให้ผู้ใหญ่รับประทาน 4 เม็ดทุกวันเป็นเวลา 3 วัน หรือ Artecom<sup>®</sup> ประกอบด้วย dihydroartemisinin (3.2 mg) กับ piperazine (320 mg) และ trimethoprim (90 mg) โดยให้รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน จากการศึกษาในผู้ป่วย 352 คน ที่ได้รับ Artecom<sup>®</sup> เปรียบเทียบกับ artesunate-mefloquine พบว่าผู้ที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการหายขาดร้อยละ 97 ยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพและผู้ป่วยหายได้ดีใกล้เคียงกัน (21)

สำหรับแบบแผนการให้ยาที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกามีรายละเอียดในตารางที่ 2

### คุณสมบัติของยาด้านมาลาเรีย

ยาด้านมาลาเรียมีทั้งที่ได้จากธรรมชาติและจากการสังเคราะห์ อัลคาลอยด์จากเปลือกต้นชิงโคนา (*Cinchona* spp.) ได้แก่ quinine และ quinidine ได้รับการยอมรับไว้ในตำรายา (Pharmacopoeia) เป็นเวลากว่า 30 ปีมาแล้ว ยากลุ่ม artemisinin ที่ได้จาก ginghao หรือ sweet wormwood (*Artemisia annua* L.) ใช้ในประเทศจีนและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้สำหรับมาลาเรีย falciparum ที่ดื้อยา ด้วย artemisinin และอนุพันธ์ที่มีฤทธิ์แรงกว่า ได้แก่ artesunate ซึ่งละลายได้ดีในน้ำและ artemether ซึ่งละลายได้ดีในน้ำมัน

### Quinine, Quinidine

เกลือของอัลคาลอยด์ทั้งสองชนิดมีจำหน่ายในรูปแบบยาฉีดและยาเม็ด เป็นยาที่ระบุในตำรายาของประเทศไทย สหรัฐอเมริกา อังกฤษ และตำราอินเตอร์เนชันแนลฟาร์มาโคเปียในบัญชียาหลักขององค์การอนามัยโลกและของประเทศไทย

Quinine มีกลไกการออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน อาจเกิดการสะสมของตัวยาในถุงอาหาร (food vacuole) ของปรสิตทำให้ pH เพิ่มขึ้นและขัดขวางฤทธิ์ของ phospholipase ด้วยน้ำดูตซึมได้ดีจากลำไส้เล็กส่วนต้นโดยความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดภายใน 1-3 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน quinine และ quinidine มี therapeutic ratio แคบ ในผู้ป่วยมาลาเรียค่า systemic clearance (Cl) และ volume of distribution



## ตารางที่ 2. ขนาดการใช้ยาด้านมาลาเรีย (5)

ยา	มาลาเรียชนิดไม่รุนแรง (ยารับประทาน)	มาลาเรียชนิดรุนแรง (ยาฉีด) <sup>a</sup>
Chloroquine	10 ม.ก./ก.ก. ตามด้วย 10 ม.ก./ก.ก. เมื่อครบ 24 ช.ม. และ 5 ม.ก./ก.ก. เมื่อครบ 48 ช.ม. หรือให้ 5 ม.ก./ก.ก. ที่ชั่วโมงที่ 12, 24 และ 36 (รวมทั้งหมด 25 ม.ก./ก.ก.); สำหรับเชื้อ <i>P. vivax</i> หรือ <i>P. ovale</i> ให้ primaquine (0.25 ม.ก./ก.ก. ต่อวัน นาน 14 วัน) <sup>c</sup> ร่วมด้วยเพื่อให้หายขาด	10 ม.ก./ก.ก. ในรูป constant-rate infusion ภายใน 8 ช.ม. ตามด้วย 15 ม.ก./ก.ก. ภายใน 24 ช.ม. หรือโดยฉีด 3.5 ม.ก./ก.ก. IM หรือ SC ทุก 6 ช.ม. (รวมทั้งหมด 25 ม.ก./ก.ก.) <sup>b</sup>
Sulfadoxine/pyrimethamine	25/1.25 ม.ก./ก.ก. รับประทานครั้งเดียว (3 เม็ดสำหรับผู้ใหญ่)	-
Mefloquine	15 ม.ก./ก.ก. หลังจากนั้น 8-12 ช.ม. รับประทานอีก 10 ม.ก./ก.ก.	-
Quinine dihydrochloride (ยาฉีด), quinine sulfate (ยารับประทาน)	10 ม.ก./ก.ก. ทุก 8 ช.ม. เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ tetracycline <sup>d</sup> (4 ม.ก./ก.ก. วันละ 4 ครั้ง) หรือ doxycycline (3 ม.ก./ก.ก. วันละครั้ง) หรือ clindamycin (10 ม.ก./ก.ก. วันละ 2 ครั้ง) เป็นเวลา 7 วัน	20 ม.ก./ก.ก. โดยให้เป็น IV infusion ภายใน 4 ช.ม. ตามด้วย 10 ม.ก./ก.ก. ภายใน 2-8 ช.ม. ทุกๆ 8 ช.ม.
Quinidine gluconate	-	10 ม.ก. ในรูป base/ก.ก. โดยให้เป็น constant-rate infusion ภายใน 1-2 ช.ม. ตามด้วย 0.02 ม.ก./ก.ก. ต่อหน้าที่ โดยตรวจวัด ECG ควบคู่ไปด้วย <sup>f</sup>
Artesunate	ใช้ร่วมกับ mefloquine 25 ม.ก./ก.ก. โดยแบ่งให้ 12 ม.ก./ก.ก. ภายในเวลา 3-5 วัน (ตัวอย่างเช่น 4 ม.ก./ก.ก. เป็นเวลา 3 วัน หรือ 4 ม.ก./ก.ก. ตามด้วย 2 ม.ก./ก.ก. ต่อวัน เป็นเวลา 4 วัน); ถ้าใช้เพียงชนิดเดียว ให้ใช้ติดต่อกัน 7 วัน (มักเริ่มด้วย 4 ม.ก./ก.ก. ตามด้วย 2 ม.ก./ก.ก. ต่อวัน)	2.4 ม.ก./ก.ก. IV หรือ IM ทันที ตามด้วย 1.2 ม.ก./ก.ก. เมื่อครบ 12 และ 24 ช.ม. จากนั้นให้ทุกวัน
Artemether	เช่นเดียวกับ artesunate	3.2 ม.ก./ก.ก. IM ทันที ตามด้วย 1.6 ม.ก./ก.ก. ต่อวัน

## ตารางที่ 2. (ต่อ)

ยา	มาลาเรียชนิดไม่รุนแรง (ยารับประทาน)	มาลาเรียชนิดรุนแรง (ยาฉีด) <sup>a</sup>
Atovaquone-proguanil	สำหรับผู้ใหญ่น้ำหนักตัวมากกว่า 40 ก.ก. รับประทานครั้งละ 4 เม็ด (แต่ละเม็ดมี atovaquone 250 ม.ก. กับ proguanil 100 ม.ก.) วันละครั้ง พร้อมอาหาร ติดต่อกัน 3 วัน	-
Artemether-lumefantrine	สำหรับผู้ใหญ่น้ำหนักตัว 35 ก.ก. ขึ้นไป รับประทานครั้งละ 4 เม็ดหลังอาหาร (แต่ละเม็ดมี artemether 20 ม.ก. กับ lumefantrine 120 ม.ก.) ที่ 0, 8, 24 และ 48 ช.ม. (semi-immunes) หรือที่ 0, 8, 24, 36, 48 และ 60 ช.ม. (nonimmunes)	-

<sup>a</sup> ควรเปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยารับประทานเมื่อผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้

<sup>b</sup> พบ *P. falciparum* ที่ดื้อยา chloroquine มากขึ้นในปัจจุบัน

<sup>c</sup> ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ขนาดยาควรเป็น 0.33 ถึง 0.5 ม.ก./ก.ก. และไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่ขาด G6PD รุนแรง

<sup>d</sup> tetracycline และ doxycycline ไม่ควรให้กับหญิงมีครรภ์หรือเด็กอายุต่ำกว่า 8 ปี

<sup>e</sup> อาจเลือกให้ infusion ในขนาด 7 ม.ก./ก.ก. ในเวลา 30 นาที ตามด้วย 10 ม.ก./ก.ก. ในเวลา 4 ช.ม.

<sup>f</sup> บางครั้งแนะนำให้ quinidine base 6.2 ม.ก./ก.ก. IV ในเวลา 1-2 ช.ม. ตามด้วย 0.0125 ม.ก./ก.ก./นาที

คำย่อ: IM, intramuscular; SC, subcutaneous; IV, intravenous; ECG, electrocardiogram; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase

(Vd) ลดลงแต่การจับกับพลาสมาโปรตีน ( $\alpha_1$  acid glycoprotein) เพิ่มขึ้นมากกว่า 90% ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาของ quinine เท่ากับ 16 ชั่วโมงในผู้ป่วยมาลาเรีย และ 11 ชั่วโมงในคนสุขภาพดี ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาของ quinidine เท่ากับ 13 ชั่วโมงในผู้ป่วยมาลาเรีย และ 8 ชั่วโมงในคนสุขภาพดี ฤทธิ์ในการต้านมาลาเรียจะออกฤทธิ์ส่วนใหญ่กับ trophozoite ในเลือด สามารถฆ่า gametocyte ของ *P. vivax*, *P. ovale* และ *P. malariae* ได้ แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อปรสิตในตับ ยาฉีด quinine และ quinidine ควรให้แบบ infusion ทางหลอดเลือดดำนั้น อาจเกิดความดันโลหิตลดต่ำจนเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ พบว่าทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หัวใจเต้นผิดจังหวะ จำนวนเกล็ดเลือดลดลง (thrombocytopenia) จึงห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ขาด G6PD และผู้ที่เป็โรคหัวใจร้ายแรง quinidine มีผลต่อหัวใจมากกว่า quinine 4 เท่าจึงต้องติดตาม electrocardiogram

เพื่อปรับลดอัตราการให้ยา ยาทั้งสองชนิดทำให้เกิดอาการ cinchonism ได้แก่อาการคลื่นไส้ หูอื้อ หูหนวกได้ (1, 5-7)

### Chloroquine

เกลือฟอสเฟตและซัลเฟตผลิตเป็นยาฉีดและยาเม็ด เป็นยาที่ระบุในตำรายาของประเทศไทย สหรัฐอเมริกา อังกฤษ และตำราอินเตอร์เนชันแนลฟาร์มาโคเปีย ในบัญชียาหลักขององค์การอนามัยโลก และของประเทศไทย

กลไกการออกฤทธิ์ไม่แน่ชัด คาดว่าตัวยายไปสะสมในถุงอาหารของปรสิต เพิ่มระดับ pH และขัดขวางการสร้างและสลาย phospholipid ตัวยากูดซึมได้ดีเมื่อรับประทานโดยระดับยาในเลือดสูงสุดใน 1-2 ชั่วโมง เมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนังจะดูดซึมเร็วมาก การเอื้อประโยชน์ของยา (bioavailability) เกิน 80% ค่า Cl และ Vd กว้าง มีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา 1-2 เดือน ตัวยานี้จัดออกช้าและสะสมในเนื้อเยื่อเป็นเวลานาน

ฤทธิ์ต้านมาลาเรียนั้นจะออกฤทธิ์กับปรสิตระยะที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงของ *P. vivax*, *P. malariae* และสายเชื้อส่วนใหญ่ของ *P. falciparum* แต่ไม่ออกฤทธิ์ต่อ gametocyte ของ *P. falciparum* ควรให้ chloroquine โดย infusion ทางหลอดเลือด เนื่องจากอาจเกิดอาการความดันโลหิตลดต่ำจนหมดสติ หัวใจเต้นผิดจังหวะ อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้เช่น อาการคลื่นไส้ อาการคัน และควรใช้ด้วยความระมัดระวังในคนไข้ที่ขาด G6PD (1, 5-7)

### Mefloquine

เกลือไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบของยาเม็ด เป็นยาที่มีระบุในตำรายาของอังกฤษและตำราอินเตอร์เนชันแนลฟาร์มาโคเปีย ในบัญชียาหลักขององค์การอนามัยโลกและของประเทศไทย

Mefloquine มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ไม่ชัดเจน แต่มีฤทธิ์ต้านมาลาเรียเช่นเดียวกับ quinine กล่าวคือออกฤทธิ์ฆ่าปรสิตตัวอ่อนในเลือด (schizonticide) ตัวยานี้ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อรับประทานโดยมีค่าครึ่งชีวิตในการดูดซึม 0.36 ถึง 2 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา 15 ถึง 33 วัน อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ เวียนศีรษะ ท้องเสีย อาเจียน ในบางรายพบอาการทางจิตประสาทรุนแรง อาทิ ประสาทหลอน เนื้อเยื่อสมองเสื่อม (encephalopathy) (1, 6-7)

### Artemisinin และอนุพันธ์

จากการศึกษา (22) พบว่า artesunate ใช้ได้ผลดีในการกำจัดปรสิตอย่างรวดเร็ว แต่จะกลับเป็นใหม่สูงถึง 50% การให้ร่วมกับ mefloquine จะลดการดื้อยาและอาการมาลาเรียจะไม่กำเริบ ผู้ป่วยมาลาเรียชนิด falciparum ที่ไม่รุนแรง สามารถทนยาได้ดี แม้แต่ในหญิงมีครรภ์ (14) artesunate ผลิตในรูปแบบของยาฉีดในลักษณะของผงแห้งของ artesunic acid พร้อมกับหลอดน้ำยาสารละลาย sodium bicarbonate ความเข้มข้น 5% artesunate ทั้งรูปแบบที่เป็นยาฉีดและยาเม็ดมีระบุในตำราอินเตอร์เนชันแนลฟาร์มาโคเปีย ในบัญชียาหลักขององค์การอนามัยโลกและของประเทศไทย artemether มีทั้งรูปแบบแคปซูลและยาฉีด มีระบุในตำราอินเตอร์เนชันแนลฟาร์มาโคเปียเช่นกัน arte-sunate, artemether และ dihydroartemisinin ในรูปแบบของยาเหน็บมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับยาฉีด

Dihydroartemisinin เป็น active metabolite ของ artesunate และ artemether ตัวยาดังกล่าวถูกกำจัดได้รวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิตน้อยกว่า 1 ชั่วโมง เมื่อรับประทานยาจะดูดซึมได้ดี ในการศึกษาในเด็กเวียดนาม 10 คน ที่ป่วยเป็นมาลาเรีย falciparum (23) และให้รับประทานยาเม็ด artesunate ขนาด 3 mg/kg พบระดับยาสูงสุดในเลือดมีปริมาณเฉลี่ยของ dihydroartemisinin เท่ากับ 664 ng/ml มีการดูดซึมเร็วมากโดยมีค่าเฉลี่ยเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดเท่ากับ 1.7 ชั่วโมง การกำจัดยามีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 1 ชั่วโมง ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเม็ด artesunate และยาฉีด quinine ในผู้ป่วยมาลาเรีย falciparum 60 คน (8) พบว่า artesunate ใช้เวลาในการลดใช้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ quinine (19 ต่อ 47 ชั่วโมง) การกำจัดปรสิตรวดเร็วกว่า (36 ต่อ 82 ชั่วโมง) และอัตราการตายขาดมากกว่า (70 ต่อ 39%) และในการศึกษาต่อมาในผู้ป่วยคนไทย 803 คน (9) พบว่ายาในกลุ่ม artemisinin (artesunate, artemether) มีค่าเฉลี่ยเวลากำจัดปรสิตรวดเร็วกว่า quinine (53-62 ต่อ 92 ชั่วโมง) และการกำจัดใช้ของยาฉีด artesunate ใช้เวลาเพียง 80-82 ชั่วโมงในขณะที่ยาฉีด quinine ใช้เวลา 107 ชั่วโมง

ตัวยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต่อปรสิตตัวอ่อนโดยป้องกันไม่ให้เกิดการรวมตัวเป็นกลุ่ม (rosette) ของเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื่อกับเซลล์ปกติ ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญของการเกิดโรค แต่ไม่มีผลต่อปรสิตเมื่อเข้าไปสู่ตับแล้ว อาการข้างเคียงที่พบได้แก่คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร เวียนศีรษะ ปัสสาวะมีสีคล้ำ (16) ในสัตว์ทดลองพบว่า ยาในกลุ่ม artemisinin ที่ละลายในน้ำมัน (artemether และ arteether) จะทำให้เกิดความเสียหายต่อแกนสมอง (brain-stem) และ artesunate ที่ละลายในน้ำจะมีพิษต่อระบบประสาทน้อยกว่า artemether เมื่อให้โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (24)

### Pyrimethamine

ผลิตในรูปแบบยาเม็ดทั้งที่เป็นยาเดี่ยวและยาผสมกับ sulfadoxine มีระบุในตำรายาของสหรัฐอเมริกา อังกฤษและตำราอินเตอร์เนชันแนลฟาร์มาโคเปีย

Pyrimethamine เป็น folic acid antagonist ออกฤทธิ์ขัดขวางเอนไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่

เร่งการเปลี่ยน dihydrofolate เป็น tetrahydrofolate ตัวยาคูกูดซึมได้ดีเมื่อรับประทานโดยระดับยาสูงสุดในพลาสมาใน 2-6 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา 4 วัน ในการต้านมาลาเรียจะออกฤทธิ์ต่อปรสิตตัวแก่ในเลือด ไม่ได้ทำลาย gametocyte แต่ระงับการสืบพันธุ์ในยุง พบอาการโลหิตจาง (megaloblastic anemia) และภาวะปัสสาวะมีโลหิต (hematuria) เมื่อใช้ในปริมาณมาก

### Primaquine

เกลือฟอสเฟตในรูปยาเม็ดมีระบุในตำรายาของประเทศไทย สหรัฐอเมริกา และตำราอินเตอร์เนชันแนลฟาร์มาโคเปีย มีในบัญชียาหลักขององค์การอนามัยโลกและของประเทศไทย

กลไกการออกฤทธิ์ไม่แน่ชัด คาดว่ายาไปขัดขวางการทำงานของดีเอ็นเอของปรสิต ยาถูกดูดซึมได้ดีโดยระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 6 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา 3.7-9.6 ชั่วโมง ฤทธิ์ในการต้านมาลาเรียจะออกฤทธิ์ต่อปรสิตระยะก่อนเข้าสู่ และหลังออกจากเซลล์เม็ดเลือดแดงของ *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* และ *P. vivax* และสามารถฆ่า gametocyte ของ *P. falciparum* ได้ ยาขนาดนี้ไม่ควรให้กับผู้ที่ขาด G6PD เพราะอาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจางโดยเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย (hemolytic anemia)

### Atovaquone และ Proguanil hydrochloride

เป็นยาที่ได้รับการรับรองจาก FDA สหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 proguanil hydrochloride ในรูปแบบยาเม็ดถูกคัดเลือกไว้ในตำรายาของอังกฤษ กลไกการออกฤทธิ์จะขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์ pyrimidines ที่ใช้ในการแบ่งตัวของกรด nucleic โดย atovaquone ขัดขวางการลำเลียงอิเล็กตรอนที่ mitochondria ขณะที่ cycloguanil ซึ่งเป็น metabolite ของ proguanil จะขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase และกระบวนการสังเคราะห์ deoxythymidylate เนื่องจาก atovaquone มีคุณสมบัติ lipophilic การให้ยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันจะเพิ่มการดูดซึมทั้งในแง่ของปริมาณและอัตราเร็ว ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาของ atovaquone คือ 2-3 วัน ขณะที่ proguanil มีค่าครึ่งชีวิต 12-

21 ชั่วโมง ทั้ง atovaquone และ proguanil ออกฤทธิ์ต่อปรสิตในระยะที่อยู่ในและหลังออกจากเซลล์เม็ดเลือดแดงแล้ว อาการข้างเคียงที่อาจพบได้แก่ ปวดท้อง ท้องเสีย อ่อนเพลียไม่มีแรง ปวดกล้ามเนื้อ

### Artemether และ Lumefantrine

เป็นยาที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ในการบำบัดมาลาเรียที่ไม่รุนแรง (25) ยาขนาดนี้มีข้อดีเหนือยากลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ artemisinin โดยมีระยะเวลาในการกำจัดยาสั้นกว่าและกำจัด gametocyte ได้ การดูดซึมของยาขึ้นกับปริมาณไขมันที่ได้รับ และ lumefantrine มีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา 3-4 วัน ออกฤทธิ์ต่อ trophozoite ในเลือด แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อปรสิตในตับ อาการข้างเคียงของ artemether ได้กล่าวมาแล้วในยากลุ่ม artemisinin และอนุพันธ์

### ความร่วมมือในระดับนานาชาติ

องค์การอนามัยโลกโดย Dr. Gro Harlem Brundtland ได้ริเริ่มโครงการ Roll Back Malaria ใน ค.ศ. 1998 เพื่อต่อสู้กับมาลาเรียที่ระบาดทั่วโลกโดยเฉพาะในแอฟริกา และตั้งเป้าหมายที่จะลดการระบาดให้ได้ร้อยละ 50 ภายใน ค.ศ. 2010 (26) โดยสร้างความเข้มแข็งให้แก่ระบบสุขภาพ เสริมสร้างการทำงานร่วมกันและให้ชุมชนมีส่วนร่วม หน่วยงานที่ร่วมในโครงการดังกล่าว ได้แก่ WHO, UNICEF, USAID, DFID (UK) และ World Bank มาตรการในการป้องกันที่ปฏิบัติในแอฟริกา เช่น การใช้มุ้งชุบน้ำยาฆ่าแมลง การใช้ยาป้องกันในหญิงมีครรภ์ เป็นต้น ในประเทศลุ่มแม่น้ำโขง ภายใต้โครงการ Mekong Roll Back Malaria มีความพยายามที่จะยกระดับมาตรฐานยาต้านมาลาเรีย และแก้ไขปัญหาความปลอดภัยแพร่กระจายในบางท้องถิ่น โดยจากรายงานการสำรวจยาปลอม artesunate ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (27) พบว่าร้อยละ 38 ของยาจำนวน 104 ตัวอย่าง ที่ซื้อจากร้านขายยาในประเทศเขมร ลาว พม่า และเวียดนามนั้น ตรวจไม่พบตัวยา artesunate และปัญหาความปลอดภัย artesunate ในประเทศไทย เขมร พม่า และเวียดนามเท่ากับร้อยละ 11, 25, 40 และ 64 ตามลำดับ จากการสำรวจในประเทศเขมร พบว่าร้อยละ 60 ของตัวอย่างยา 133 รายการ ที่ระบุว่าเป็น mefloquine นั้น กลับตรวจพบ

sulfadoxine-pyrimethamine ที่ราคาถูกกว่า การปลอม artesunate ในบางครั้งใช้ chloroquine ที่มีราคาถูกกว่า การดื้อยา artesunate ส่วนหนึ่งมาจากการใช้ยาปลอม (28)

การสร้างเครือข่ายงานวิจัยโดยมุ่งเน้นไปที่วิธีการบำบัดมาลาเรียแบบดั้งเดิมทำให้เกิดโครงการ Research Initiative on Traditional Antimalarial Methods (RITAM) โครงการนี้ริเริ่มตั้งแต่ ค.ศ. 1999 ประกอบด้วยนักวิจัยประมาณ 200 คน จาก 30 ประเทศ โดยความร่วมมือระหว่าง WHO's Tropical Disease Research Division (TDR) และ Global Initiative for Traditional Systems of Health (GIFTS) แห่งมหาวิทยาลัยออกซฟอร์ด RITAM มีจุดมุ่งหมายในการพิสูจน์ยาสมุนไพรที่ใช้ในท้องถิ่น เพื่อป้องกันและบำบัดมาลาเรีย ในเชิงวิทยาศาสตร์ และพัฒนาการศึกษาทางคลินิกที่ถูกต้อง

### งานวิจัยและพัฒนา

ได้มีการพัฒนางานในหลายด้านเริ่มจากการพัฒนาเทคนิคการตรวจวินิจฉัยมาลาเรีย เพื่อให้ได้วิธีภาคสนามที่รวดเร็ว เช่น การพัฒนาระบบ microfluid การศึกษาด้านพันธุกรรมของ Plasmodium เพื่อความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการดื้อยา การพัฒนาวัคซีนเพื่อให้ได้ผลกับคนทุกวัย โดยมีการศึกษาวิจัยวัคซีน (29) พบว่า วัคซีนที่ใช้ในขั้นก่อนที่เชื้อจะเข้าสู่เม็ดเลือดแดงมีแนวโน้มที่จะได้ผล และในอนาคตคาดว่าจะสามารถผลิตวัคซีนที่ปลอดภัยสำหรับเด็กได้

การควบคุมมาลาเรียส่วนใหญ่จะใช้ยาในกลุ่ม quinoline, antifolate และ artemisinin การพัฒนาสูตรยาผสมอนุพันธ์ของ artemisinin ได้ผลดีในการบำบัด เนื่องจาก artemisinin ออกฤทธิ์ฆ่าปรสิตส่วนใหญ่ได้เร็วและมีค่าครึ่งชีวิตสั้น (น้อยกว่า 1 ชั่วโมง) จึงป้องกันการดื้อยา ในขณะที่ยาที่ให้ร่วมซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาวจะฆ่าปรสิตที่หลงเหลืออยู่ ดังนั้นโอกาสที่ปรสิตกลายพันธุ์จะรอดชีวิตจึงเป็นไปได้ยาก นอกเหนือจาก Coartem<sup>®</sup> และ Artescom<sup>®</sup> ที่กล่าวถึงข้างต้น ได้มีการพัฒนา ยาผสม artesunate-pyronaridine เพื่อใช้บำบัดมาลาเรีย falciparum ที่ดื้อยา โดยผลิตในรูปแบบยาเม็ดและแคปซูลสำหรับยาเม็ดพบว่าใช้ได้ผลในอาฟริกา ในขณะที่ชนิดแคปซูลใช้ได้ผลดีร้อยละ 100 ในคนไทยที่มีอาการมาลาเรียชนิดไม่รุนแรง โดยให้ในขนาด 12 ม.ก./ก.ก. เป็นเวลา 3 วัน สูตรยาผสม

ดังกล่าว จะมีการศึกษาใน Phase II ต่อไป (30) ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 10-trifluoromethyl anhydrodihydroarte-misinin ชนิดใหม่พบว่าสารดังกล่าวเอื้อประโยชน์ในหนูขาวเป็น 25 เท่าของ artemether เมื่อให้ทางปากและสามารถบำบัดหนูถีบจักรที่ติดเชื้อ *P. berghei* จนหายขาดได้ด้วยขนาดยาต่ำกว่า 100 ม.ก./ก.ก. (31)

Tafenoquine ได้ถูกพัฒนาเพื่อนำมาใช้แทน primaquine ยาชนิดนี้เป็นยาในกลุ่ม quinoline ที่ออกฤทธิ์ยาว ใช้ได้ผลดีกว่าและมีพิษน้อยกว่า primaquine ออกฤทธิ์ต่อปรสิตทุกระยะรวมทั้งระยะหลังจากที่เชื้อออกจากเม็ดเลือดแดงแล้วในตับ ระยะที่เชื้ออยู่ในเม็ดเลือดแดง ระยะสืบพันธุ์ (gametocyte) และระยะการเกิด sporozoite เมื่อให้ tafenoquine ร่วมกับ artemisinin ในสัดส่วน 1:1 พบว่ามีการเสริมฤทธิ์กัน (32) สำหรับ artemisinin เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของ artemisinin ที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวและมีพิษน้อยกว่าอนุพันธ์ของ artemisinin ชนิดอื่น และออกฤทธิ์ฆ่า gametocyte ได้ดี ยาทั้ง 2 ชนิดอยู่ในระหว่างการทดสอบในคนและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จากการประเมินฤทธิ์ของยาในการฆ่าปรสิตทั้ง gametocyte และ sporont โดยใช้ยุงสายพันธุ์ *Anopheles dirus* ที่ติดเชื้อ *P. vivax* ในประเทศไทย พบว่า tafenoquine มีผลยับยั้งการเกิด sporozoite ในขนาดยา 25.0 และ 0.39 ม.ก./ก.ก. ของน้ำหนักตัวหนูถีบจักร ในขณะที่ artemisinin ไม่มีฤทธิ์ดังกล่าว (33)

การศึกษาฤทธิ์ในการป้องกันมาลาเรียในบริเวณที่มีการระบาดของ *P. falciparum* ในเคนยาตะวันตก พบว่าอาสาสมัคร 223 คน ที่ได้รับ tafenoquine 400 ม.ก. เป็นเวลา 3 วัน ตามด้วยขนาด 400 ม.ก. ต่อสัปดาห์พบว่ามีประสิทธิผลในการป้องกันสูงถึงร้อยละ 89 ดังนั้นการให้ tafenoquine ในขนาด 200 หรือ 400 ม.ก. ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 13 สัปดาห์หรือน้อยกว่าจะให้ผลดีในการป้องกันมาลาเรีย falciparum และคนไข้ทนยาได้ดี tafenoquine จึงมีแนวโน้มที่จะใช้เป็นยาป้องกันมาลาเรียได้ดีหลังจากการทดลอง Phase III แล้ว (34-36)

การวิจัยเพื่อใช้พืชสมุนไพรชนิดอื่นมาทดแทน artemisinin และอนุพันธ์ที่มีราคาสูงนั้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษา *in vitro* กับเชื้อ Plasmodium และ *in vivo* ใน

สัตว์ทดลองที่ติดเชื้อมีรายงานว่า verrucarin L acetate และ roridin E ซึ่งเป็นสาร sesquiterpene ที่แยกได้จากใบและเปลือกลำต้นของชิงช้า (Ficus fistulosa Reinw. ex Blume) และใบและลำต้นของตึงเครือ (Rhaphidophora decursiva Schott) ตามลำดับ มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของ *P. falciparum* โดยมีค่า  $IC_{50}$  ต่ำกว่า 1 น.ก./ม.ล. (37) การทดสอบสารสกัดหยาบของพืช 3 ชนิด คือ *Goniothalamus scortechinii*, ฟ้าทะลายโจร [ *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees] และคณฑกูด [ *Aralidium pinnatifidum* (Jungh. & Virese) Miq.] พบว่าสารสกัดหยาบจาก *Goniothalamus* มีฤทธิ์ฆ่าปรสิตตัวอ่อนในเลือดแรงที่สุด โดยมีค่า  $IC_{50}$  ที่ต่ำกว่าเมื่อทดลองกับ *P. falciparum* สายเชื้อที่ดื้อยา chloroquine (9 ไมโครกรัม/ม.ล.) เมื่อเปรียบเทียบกับสายเชื้อที่ไวต่อยา (40 ไมโครกรัม/ม.ล.) (38) สำหรับฟ้าทะลายโจร ได้มีการสกัดแยกสาร xanthone 4 ชนิดจากส่วนของราก และจากการทดลอง *in vitro* พบว่า 1,2-dihydroxy-6,8-dimethoxyxanthone มีฤทธิ์ต้าน *P. falciparum* โดยมี  $IC_{50}$  เท่ากับ 4 ไมโครกรัม/ม.ล. และเมื่อทดลองในหนูถีบจักรที่ติดเชื้อ *P. berghei* พบว่าทำให้ปรสิตในเลือดลดลงร้อยละ 62 เมื่อให้ในขนาด 30 ม.ก./ก.ก. (39) นอกจากนี้มีรายงานว่า diterpenoid lactone 4 ชนิดที่แยกได้จากพืชชนิดนี้ เมื่อนำมาทดสอบแบบ *in vitro* พบว่า andrographolide และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide มีฤทธิ์ต้านมาลาเรียมากกว่า neoandrographolide และ 3-deoxyandrographiside ประมาณ 100 เท่า และการทดสอบ *in vivo* ในสัตว์กัดแทะพบว่า สารสกัดหยาบมีความแรงกว่าสารบริสุทธิ์ (40) การศึกษาพืชที่ใช้ในยาพื้นบ้านของอาฟกานิสถานพบว่า สาร sesquiterpene lactone 2 ชนิด ได้แก่ lactucin และ lactucopicrin ที่สกัดจาก *Cichorium intybus* L. มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *P. falciparum* สายเชื้อ Honduras-1 (41) การศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดเอทานอลจากปิ่นกไล่ (*Bidens pilosa* L.) เมื่อทดสอบ *in vitro* กับเชื้อ *P. falciparum* 3 สายเชื้อ โดย 2 สายเชื้อดื้อต่อยา chloroquine และ 1 สายเชื้อดื้อต่อยา mefloquine และเปรียบเทียบระหว่างพืชที่ขึ้นตามธรรมชาติและพืชที่เพาะโดยใช้ดินดำพบว่าพืชธรรมชาติมีฤทธิ์แรงกว่า และเมื่อทดสอบ *in*

*vivo* ในหนูถีบจักรที่ติดเชื้อ *P. berghei* ในขนาดไม่เกิน 500 ม.ก./ก.ก. พบว่าจะลดจำนวนปรสิตในเลือดและลดอัตราการตายของหนู (42) สำหรับปลาไหลเผือก (*Eurycoma longifolia* Jack) พบว่า quassinoid 4 ชนิด (eurycomanone, 13,21-dihydroeurycomanone, 13- $\alpha$ -(21)-epoxyeurycomanone, eurycomalactone) และอัลคาลอยด์ 9-methoxycanthin-6-one ที่สกัดจากพืชดังกล่าวเมื่อทดลอง *in vitro* เปรียบเทียบกับ chloroquine จะมีฤทธิ์อ่อนกว่า chloroquine ในการต้านเชื้อ *P. falciparum* สายเชื้อที่ไวต่อยา chloroquine แต่มีฤทธิ์แรงกว่าในการต้านสายเชื้อที่ดื้อต่อยา chloroquine และโอกาสที่จะเกิดพิษต่อเซลล์ของ quassinoid 2 ชนิด ได้แก่ eurycomanone และ 13,21-dihydroeurycomanone น้อยกว่าสารอื่นที่ทดสอบในครั้งนี (43) จากรายงานการวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าการพัฒนาและค้นคว้าเพื่อนำพืชขึ้นมามาทดแทนนั้น มีพืชบางชนิดที่อาจนำมาใช้แทนได้ แต่จำเป็นต้องศึกษาและคำนึงถึงความเป็นพิษของพืชสมุนไพรเหล่านั้นด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. N. J. White and J. G. Breman. Malaria and babesiosis: Diseases caused by red blood cell parasites. In E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, and J. L. Jameson (eds.), *Principles of Internal Medicine*, 15<sup>th</sup> ed., Volume 1, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 1203-1212.
2. สำนักบรรณคดี กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. *สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค*, 2544, หน้า 195-196.
3. N. J. White. The treatment of malaria. *N. Engl. J. Med.* **335**: 800-806 (1996).
4. *CDC-Prescription Drugs for Preventing Malaria-Information for the Public*, 2003. Available at <http://www.cdc.gov/travel/malariadrugs.htm>.
5. *AHFS Drug Information*, American Society of Health-System Pharmacist, Maryland, 2002, pp. 739-764, 1719-1725.
6. *Drug Facts and Comparisons*, 58<sup>th</sup> ed., Facts and Comparison, Missouri, 2004, pp. 1585-1598.

7. *USP Drug Information*, 23<sup>rd</sup> ed., Volume I, Micromedex, USA, 2003, pp. 443-447, 788-792, 1813-1816, 2327-2328, 2335-2337.
8. C. Luxemburger, F. Nosten, Shotar, D. Raimond, T. Chongsuphajaisiddhi, and N. J. White. Oral artesunate in the treatment of uncomplicated hyperparasitemia falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **53**: 522-535 (1995).
9. S. Krudsood, P. Wilairatana, S. Vannaphan, S. Treeprasertsuk, U. Silachamroon, W. Phomrattanapapin, V. R. Gourdeuk, G. M. Brittenham, and S. Looareesuwan. Clinical experience with intravenous quinine, intramuscular quinine, intramuscular artemether and intravenous artesunate for the treatment of severe malaria in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **34**: 54-61 (2003).
10. S. Looareesuwan and P. Wilairatana. Clinical trials of new antimalarial drugs: For treatment of falciparum malaria, abstract presented at the International Conference on Malaria: Current Status and Future Trends, Bangkok, 2003, p. 33.
11. S. Looareesuwan, P. Wilairatana, W. Molunto, K. Chalermrut, P. Olliaro, and M. Andrial. A comparative clinical trial of sequential treatments of severe malaria with artesunate suppository followed by mefloquine in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **57**: 348-353 (1997).
12. P. Wilairatana, S. Krudsood, S. Treeprasertsuk, K. Chalermrut, and S. Looareesuwan. The future outlook of antimalarial drugs and recent work on the treatment of malaria. *Arch. Med. Res.* **33**: 416-421 (2002).
13. S. Looareesuwan. Overview of clinical studies on artemisinin derivatives in Thailand. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **88** (Suppl. 1): 9-11 (1994).
14. R. McGready, T. Cho, J. J. Cho, J. A. Simpson, C. Luxemburger, L. Dubowitz, S. Looareesuwan, N. J. White, and F. Nosten. Artemisinin derivatives in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **92**: 430-433 (1998).
15. R. Price, M. van Vugt, F. Nosten, C. Luxemburger, A. Brockman, L. Phaipun, T. Chongsuphajaisiddhi, and N. White. Artesunate versus artemether for the treatment of recrudescing multidrug-resistant falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **59**: 883-888 (1998).
16. R. Price, M. van Vugt, L. Phaipun, C. Luxemburger, J. Simpson, R. McGready, F. Ter Kuile, A. Kham, T. Chongsuphajaisiddhi, N. J. White, and F. Nosten. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **60**: 547-555 (1999).
17. R. Price, J. A. Simpson, P. Teja-isavatharm, M. M. Than, C. Luxemburger, D. C. Heppner, T. Chongsuphajaisiddhi, F. Nosten, and N. J. White. Pharmacokinetics of mefloquine combined with artesunate in children with acute falciparum malaria. *Antimicrob. Agents Chemother.* : 341-346 (1999).
18. R. N. Price, F. Nosten, C. Luxemburger, M. van Vugt, L. Phaipun, T. Chongsuphajaisiddhi, and N. J. White. Artesunate/mefloquine treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **91**: 574-577 (1997).
19. P. Wilairatana, S. Krudsood, W. Chokejinda-chai, V. Bussaratid, U. Silachamroon, P. Viriyavejakul, C. Hendriksen, M. W. Scheiwe, and S. Looareesuwan. A clinical trial of combination of artesunate and mefloquine in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria: A short and practical regimen. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **29**: 696-701 (1998).
20. R. N. Price, F. Nosten, C. Luxemburger, A. Kham, A. Brockman, T. Chongsuphajaisiddhi, and N. J. White. Artesunate versus artemether in combination with mefloquine for the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **92**: 430-433 (1998).
21. P. Wilairatana, S. Krudsood, K. Chalermrut, C. Pengruksa, S. Srivilairit, U. Silachamroon, S. Treeprasertsuk, and S. Looareesuwan. An open randomized clinical trial of Artecom VS

- artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* **33**: 519-524 (2002).
22. S. Looareesuwan, C. Viravan, S. Vanijanonta, P. Wilairatana, P. Suntharasamai, P. Charoenlarp, K. Arnold, D. Kyle, C. Canfield, and K. Webster. Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* **339**: 821-824 (1992).
  23. D. B. Bethell, P. Teja-isavadharm, C. Xuan Thanh Phuong, P. Thi Thu Thuy, T. Thi Tuyet Mai, T. Thi Nhu Thuy, N. Thi Thanh Ha, P. Tung Phuong, D. Kyle, N. P. J. Day, and N. J. White. Pharmacokinetics of oral artesunate in children with moderately severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **91**: 195-198 (1997).
  24. A. Nontprasert, M. Nosten-bertrand, S. Pukritta-yakamee, S. Vanijanonta, B. J. Angus, and N. J. White. Assessment of the neurotoxicity of parenteral artemisinin derivatives in mice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **59**: 519-522 (1998).
  25. A. A. Omari, C. Gamble, and P. Garner. Artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria: A systemic review. *Trop. Med. Int. Health* **9**: 192-199 (2004).
  26. J. H. Remme, F. Binka and D. Nabarro. Toward a framework and indicators for monitoring Roll Back Malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **64**: 76-84 (2001).
  27. P. Newton, S. Proux, M. Green, F. Smithuis, J. Rozendaal, S. Prakongpan, K. Chotivanich, M. Mayxay, S. Looareesuwan, J. Farrar, F. Nosten, and N. J. White. Fake artesunate in Southeast Asia. *Lancet* **357**: 1948-1950 (2001).
  28. P. Newton, N. J. White, J. A. Rozendaal, and M. D. Green. Murder by fake drugs. *BMJ* **324**: 800-801 (2002).
  29. A. V. S. Hill, S. J. Dunachie, D. P. Webster, S. J. McConkey, V. S. Moorthy, J. Vuola, W. H. H. Reece, G. Butcher, R. Anderson, K. Watkins, C. M. Hannan, S. Everaere, I. Poulton, J. Schneider, T. Peto, R. Sinden, T. Berthoud, and S. C. Gilbert. Prime-boost vaccination against malaria, abstract presented at the International Conference on Malaria: Current Status and Future Trends, Bangkok, 2003, p. 41.
  30. P. L. Olliaro and W. R. Taylor. Developing artemisin-based drug combinations for the treatment of drug resistant falciparum malaria: A review. *J. Postgrad. Med.* **50**: 40-44 (2004).
  31. F. Grellepois, F. Chorki, M. Ourevitch, S. Charneau, P. Grellier, K. A. Mcintosh, W. N. Charman, B. Pradines, B. Crousse, D. Bonnet-delpont, and J. P. Beque. Orally active antimalarials: Hydrolytically stable derivatives of 10-trifluoromethyl anhydrodihydroartemisinin. *J. Med. Chem.* **47**: 1423-1433 (2004).
  32. M. Ramharter, H. Noedl, K. Thimasarn, G. Wiedermann, G. Wernsdorfer, and W. H. Wernsdorfer. *In vitro* activity of tafenoquine alone and in combination with artemisinin against *Plasmodium Falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **67**: 39-43 (2002).
  33. N. Ponsa, J. Sattabongkot, P. Kittayapong, N. Eikarat, and R. E. Coleman. Transmission-blocking activity of tafenoquine (WR-238605) and artelinic acid against naturally circulating strains of *Plasmodium vivax* in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **69**: 542-547 (2003).
  34. G. D. Shanks, A. J. Oloo, G. M. Aleman, C. Ohrt, F. W. Klotz, D. Braitmen, J. Horton, and R. Brueckner. A new primaquine analogue, tafenoquine (WR238605), for prophylaxis against *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin. Infect. Dis.* **33**: 1968-1974 (2001).
  35. W. K. Milhous. Development of new drugs for chemoprophylaxis of malaria. *Med. Trop.* **61**: 48-50 (2001).
  36. R. S. Miller. Malaria chemoprophylaxis: Current options and future advances, abstract presented at the International Conference on Malaria: Current Status and Future Trends, Bangkok, 2003, p. 35.
  37. H. J. Zhang, P. A. Tamez, Z. Aydogmus, G. T. Tan, Y. Saikawa, K. Hashimoto, M. Nakata, N. V. Hung, T. le Xuan, N. M. Cuong, D. D. Soejarto, J. M. Pezzuto, and H. H. Fong. Antimalarial agents from plants. III Trichothecenes from *Ficus fistulosa* and



- Rhaphidophora decursiva*. *Planta Med.* **68**: 1088-1091 (2002).
38. M. J. Siti Najila, A. Noor Rain, A. G. Mohamad Kamel, S. I. Sued Zahir, S. Khozirah, S. Lokman Hakim, I. Zakiah, and A. K. Azizol. The screening of extracts from *Goniothalamus scortechinii*, *Aralidium pinnatifidum* and *Andrographis paniculata* for anti-malarial activity using the lactate dehydrogenase assay. *J. Ethnopharmacol.* **82**: 239-242 (2002).
39. V. K. Dua, V. P. Ojha, R. Roy, B. C. Joshi, N. Valecha, C. U. Devi, M. C. Bhatnagar, V. P. Sharma, and S. K. Subbarao. Anti-malarial activity of some xanthenes isolated from the roots of *Andrographis paniculata*. *J. Ethnopharmacol.* **95**: 247-251 (2004).
40. J. Satayavivad, J. Akanimanee, S. Suntararuks, S. Thongnest, S. Ruchirawat, and M. Ruchirawat. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of diterpenoid lactones isolated from *Andrographis paniculata*, abstract presented at the International Conference on Malaria: Current Status and Future Trends, Bangkok, 2003, p. 72.
41. T. A. Bischoff, C. J. Kelley, Y. Karchesy, M. Laurantos, P. Ngugen-Dinh, and A. G. Arefi. Antimalarial activity of lactucin and lactucopicrin: Sesquiterpene lactones isolated from *Cichorium intybus* L. *J. Ethnopharmacol.* **95**: 455-457 (2004).
42. V. F. Andrade-Neto, M. G. Brandao, F. Q. Oliveira, V. W. Casali, B. Njaine, M. G. Zalis, L. A. Oliveira, and A. U. Krettli. Antimalarial activity of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) ethanol extracts from wild plants collected in various localities or plants cultivated in humus soil. *Phytother. Res.* **18**: 634-639 (2004).
43. K. L. Chan, C. Y. Choo, N. R. Abdullah, and Z. Ismail. Antiplasmodial studies of *Eurycoma longifolia* Jack using the lactate dehydrogenase assay of *Plasmodium falciparum*. *J. Ethnopharmacol.* **92**: 223-227 (2004).