

## ความก้าวหน้าใหม่ ๆ ของเคมีบำบัดโรคเรื้อน

### New advances of chemotherapy in leprosy

อารดา โอวาทตระกูล พ.บ.\*  
ทวีฤทธิ สิริเวทิน พ.บ.\*\*

Arada Ovattrakul M.D. \*  
Thawerit Sittiwaekin M.D.\*\*

\*แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ  
\*\*สถานบำบัดโรคผิวหนังวัดมกุฏ กรมควบคุมโรค  
กระทรวงสาธารณสุข

\*Department of Medicine, Police Hospital  
\*\*Watmonkut Skin Clinic, Department of Disease Control,  
Ministry of Public Health

### บทคัดย่อ

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาทบทวนความก้าวหน้าใหม่ ๆ ของเคมีบำบัดโรคเรื้อน หลังจากได้มีการนำระบบการรักษาโรคเรื้อนด้วยยาเคมีบำบัดผสมแบบใหม่ตามข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลก (WHO – MDT) มาสามทศวรรษ ได้มีรายงานพบการเกิดการกลับเป็นโรคเรื้อนซ้ำใหม่หลังหยุดยา (Relapse) และเกิดการดื้อยา โดยได้ทบทวนยาเคมีบำบัดรองสายที่สองและยาใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโรคเรื้อนสูงเมื่อเทียบกับ WHO – MDT ได้แก่ ยาโอฟลอกซาซิน, ไมโนซัยคลิน, คลาริโทรมัยซิน, ม็อกซีฟลอกซาซิน และไรฟาแพนทีน โดยเฉพาะยาไรฟาแพนทีน พบว่ามีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโรคเรื้อนสูงมากกว่ายาไรแฟมพิซิน ทั้งจากการทดลองในหนูและในคน ผลการทดลองใช้ยาเคมีบำบัดผสมระหว่างไรฟาแพนทีน, แมกซ์ฟลอกซาซิน และไมโนซัยคลิน ครั้งเดียว สามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อนตายมากกว่าการใช้ยาไรแฟมพิซินครั้งเดียว ขณะที่การใช้ยาผสมระหว่างไรฟาแพนทีน, ม็อกซ์ฟลอกซาซิน และไมโนซัยคลินครั้งเดียวสามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อนได้มากกว่าการใช้ยาผสมระหว่างไรแฟมพิซิน, โอฟลอกซาซิน และไมโนซัยคลินถึง 50 เท่า นอกจากนั้นยังได้ศึกษาทบทวนการใช้ยาเคมีบำบัดผสมระยะสั้นนาน 4 สัปดาห์โดยยาผสมระหว่างโอฟลอกซาซินและไรแฟมพิซินทุกวัน เปรียบเทียบกับการใช้ยา WHO – MDT ในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมานานาน 12 ถึง 24 เดือน และกับการให้ยา WHO – MDT นาน 12 เดือน แล้วตามด้วยการให้ยาผสมระหว่างไรแฟมพิซิน และโอฟลอกซาซินทุกวันใน 4 สัปดาห์แรก รวมทั้งได้ทบทวนการรักษาในกรณีพิเศษโดยเฉพาะ และในผู้ป่วยที่กลับเป็นโรคเรื้อนซ้ำใหม่ด้วย

คำสำคัญ: ความก้าวหน้าใหม่ ๆ ยาเคมีบำบัด โรคเรื้อน

### Abstract

The aim of this article is to review recent advances of chemotherapy in leprosy after three decades of implementation of WHO – recommended multidrug therapy (WHO – MDT), a number of studies have reported of occurrence of relapse and drug resistance. In this article, authors have reviewed second – line and new effective antileprosy drugs as compared with WHO – MDT included ofloxacin, minocycline, clarithromycin, moxifloxacin and rifapantene. The latter, in particular, showed more potent bactericidal activity than rifampicin in mice and humans. Multidrug using rifapantene plus moxifloxacin and minocycline as single dose killed 20 times more *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) than a single rifampicin while a single dose of rifapantene plus moxifloxacin and minocycline combination killed 50 times more *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) than a single dose of

rifampicin plus ofloxacin and minocycline, In addition, authors also reviewed results of short term combined therapy with four weeks of daily ofloxacin and rifampicin as compared with 12 and 24 months of WHO – MDT for multibacillary leprosy (MB) and 12 months of WHO – MDT for MB leprosy with rifampicin plus ofloxacin daily during the initial 4 weeks. In addition, author also reviewed treatment regimens for specific situations and relapse.

**Keywords:** new advances, chemotherapy in leprosy

## บทนำ

โครงการควบคุมโรคเรื้อนตามแนวพระราชดำริของในหลวงรัชกาลที่ 9<sup>(1-3)</sup> ที่มุ่งค้นหาและรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อนที่สัมผัสสำรวจโดยองค์การอนามัยโลกในปี 2496 มีประมาณ 140,000 คน ด้วยอัตราความชุก 50 ต่อประชากร 1 หมื่นคน<sup>(4)</sup> ได้เริ่มขยายโครงการในปี 2500 ในรูปแบบโครงการชำนาญพิเศษที่ใช้ทีมเคลื่อนที่สำรวจค้นหาและรักษาผู้ป่วยที่บ้าน (Domiciliary approach) โดยใช้ยาแต่ปโซนตัวเดียวเป็นยารักษา (Dapsone Monotherapy)<sup>(5)</sup> จนสามารถขยายโครงการาและโอนมอบงานควบคุมโรคเรื้อนให้สถานบริการสุขภาพทุกจังหวัดได้ในปี 2519<sup>(6-8)</sup> ต่อมาในปี 2526 ได้ค้นพบว่าเกิดปัญหาเชื้อโรคเรื้อนต่อการรักษาด้วยยาแต่ปโซน (Dapsone resistant)<sup>(9)</sup> จึงได้เริ่มปรับเปลี่ยนระบอบการรักษารักษาเป็นการใช้ยาเคมีบำบัดผสมตามข้อเสนอแนะขององค์การอนามัยโลก (WHO Recommended Multidrug Therapy) (WHO-MDT) นับแต่ปี 2528<sup>(10-12)</sup> ซึ่งประกอบด้วยยา Dapsone, Clofazimine และ Rifampicin ซึ่งปลอดภัย และมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคเรื้อนและป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา<sup>(12)</sup> โดยเฉพาะยา Rifampicin จากเป็นยาฆ่าเชื้อ (Bactericidal drug) ที่มีประสิทธิภาพสูง การกินยานี้เพียงเม็ดเดียวขนาด 600 มก. สามารถฆ่าเชื้อที่มีชีวิต (Viable bacilli) ในผู้ป่วยโรคเรื้อนให้ตายไปร้อยละ 99.99 ภายใน 3 สัปดาห์<sup>(13)</sup> ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคเรื้อนมีความเชื่อมั่นมากขึ้นว่าโรคเรื้อนสามารถรักษาด้วยการกินยาในระยะเวลาที่แน่นอนและสามารถรักษาให้หายขาดได้และลดการหลบซ่อนปกปิดตนเองมารับการตรวจรักษามากยิ่งขึ้น โดยผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชือน้อย (Paucibacillary Leprosy: PB) ใช้เวลารับยารักษานาน 6 เดือน ส่วนผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมาก (Multibacillary

Leprosy: MB) ใช้เวลารับยารักษานาน 24 เดือน<sup>(10-12)</sup> การใช้ยาเคมีบำบัดผสม (MDT) จึงเป็นเครื่องมือและยุทธศาสตร์สำคัญของการควบคุมโรคเรื้อนมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเรื้อนสูง (Highly effective treatment)<sup>(12)</sup> ที่ส่งผลและกระทบให้ผู้ป่วยโรคเรื้อนซึ่งเป็นแหล่งแพร่โรคสามารถได้รับการรักษาหายเร็วมากขึ้น จำหน่ายออกจากทะเบียนรักษารวดเร็วและจำนวนมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้อัตราความชุก (Prevalence – rate) ลดลงอย่างรวดเร็ว<sup>(14-15)</sup> จนสู่ระดับต่ำกว่า 1 ต่อประชากร 1 หมื่นคน ในปี 2537 ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลกกำหนดว่าสามารถกำจัดโรคเรื้อนได้ไม่ปัญหาสาธารณสุข (Elimination of leprosy as a public health problem) สมดังพระราชปณิธาน ก่อนเป้าหมายปี 2548 ขององค์การอนามัยโลก<sup>(16-18)</sup> และกำจัดโรคเรื้อนได้สำเร็จอย่างยั่งยืนตามเกณฑ์ของ WHO (อัตราผู้ป่วยใหม่ที่พิการเกรด 2 ชัดเจนลดลงต่ำกว่า 1 ต่อประชากร 1 ล้านคน และไม่พบผู้ป่วยใหม่ เด็กที่พิการเกรด 2 ชัดเจน) ในปี 2555 ก่อนเป้าหมายปี 2563 ของ WHO<sup>(12,19-20)</sup>

การควบคุมและกำจัดโรคเรื้อนในระยะต่อไป ซึ่ง WHO กำหนดเป้าหมายปลอดโรคเรื้อนปี 2563<sup>(12)</sup> (Leprosy free) คงจำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยยา MDT ต่อไปแต่สถานการณ์ดังกล่าวอาจต้องเผชิญปัญหาวิกฤติจากรายงานการกลับเป็นโรคเรื้อนซ้ำใหม่ (Relapse) หลังหยุดยา MDT<sup>(21-22)</sup> และ Relapse จากเกิดเชื้อโรคเรื้อนดื้อยาไรแฟมพิซิน (Rifampicin resistance) ขึ้นแล้ว<sup>(12)</sup> แต่ด้วยข้อจำกัดของวิธีทดสอบการดื้อยาที่ยังต้องใช้การทดสอบเพาะเชื้อในอุ้งเท้าหนู (Mouse – foot pad inoculation technique) ข้อมูลเชื้อโรคเรื้อนดื้อยาจึงยังมีน้อยมากแต่ด้วยความก้าวหน้าใหม่ๆ ของ DNA Sequencing methods จึงพบว่ามียารักษาพบการดื้อยา dapsone,

rifampicin และ ofloxacin เพิ่มมากขึ้น<sup>(21)</sup> ในขณะที่เดียวกัน ก็มีรายงานการกลับเป็นโรคเรื้อนซ้ำใหม่หลังหยุดการรักษาแล้ว 10 ปี หรือมากกว่านั้นเนื่องจากการดื้อยา (Relapses due to drug resistance)<sup>(22)</sup>

จากความเป็นมาและปัญหาดังกล่าว ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาบทบาทในบทความพืชนีวิชาเพื่อศึกษาความก้าวหน้าใหม่ ๆ ของเคมีบำบัดโรคเรื้อน

### ตารางที่ 1 ขนาดของการใช้ยารักษาโรคเรื้อนตามมาตรฐานด้วยระบบยาเคมีบำบัดผสม (WHO – MDT)

#### ระบบการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB Leprosy):

Rifampicin	600 มก.	เดือนละครั้ง
Clofazimine	300 มก.	เดือนละครั้ง และ 50 มก. ต่อวัน
Dapsone	100 มก.	ต่อวัน

ระยะเวลา 6 เดือน (6 blister packs)

#### ระบบการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยชนิดเชือน้อย (PB Leprosy):

Rifampicin	600 มก.	เดือนละครั้ง
Clofazimine	300 มก.	ต่อวัน

ระยะเวลา 6 เดือน (6 blister packs)

#### ระบบการรักษามาตรฐานสำหรับเด็ก (อายุ 10 – 14 ปี) ที่เป็นผู้ป่วยชนิดเชื้อมาก (MB Leprosy):

Rifampicin	450 มก.	เดือนละครั้ง
Clofazimine	150 มก.	เดือนละครั้ง และ 50 มก. ต่อวัน
Dapsone	50 มก.	ต่อวัน

ระยะเวลา 24 เดือน (24 blister packs)

#### ระบบการรักษามาตรฐานสำหรับเด็ก (อายุ 10 – 14 ปี) ที่เป็นผู้ป่วยชนิดเชือน้อย (PB Leprosy)

Rifampicin	450 มก.	เดือนละครั้ง
Clofazimine	50 มก.	ต่อวัน

ระยะเวลา 6 เดือน (6 blister packs)

ที่มา: WHO Global Leprosy Strategy 2016 – 2020 : Accelerating Towards a leprosy free world, Operational Manual. WHO, 2016; P.26. (สถาบันราชประชาสมาสัย ปรับระยะเวลาการรักษาในผู้ป่วยชนิดเชื้อมากเป็น 24 เดือน)

หมายเหตุ: ในเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี ให้ลดขนาดยา ดังนี้

- Rifampicin 10 มก. ต่อน้ำหนักกิโลกรัมต่อวัน
- Dapsone 2 มก. ต่อน้ำหนักกิโลกรัมต่อวัน
- Clofazimine 1 มก. ต่อน้ำหนักกิโลกรัมให้ยารวันเว้นวันตามแต่ขนาดยา

**1. ระบอบการรักษาด้วยยา MDT ในปัจจุบัน**

ได้สรุปสาระสำคัญในตารางข้างล่าง

**2. ยาฆ่าเชื้อโรคเรื้อน (Bactericidal drugs) ชนิด**

**อื่นที่ผ่านการทดลองและวิจัยในคนและหนู**

**2.1 ยาที่สามารถฆ่าเชื้อมีชีวิตในหนูได้ใน 1**

**เดือน และมีความชั่งน้ำหนักเชื้อโรคเรื้อนได้สูงกว่า Dapsone ได้แก่**

1) ยากลุ่ม Fluoroquinolone ได้แก่ Pefloxacin และ Ofloxacin

2) ยากลุ่ม Macrolide ได้แก่ Clarithromycin และ Tetracycline (Minocycline)<sup>(23 - 25)</sup>

3) การใช้ยา single dose ด้วยยา Minocycline และ Clarithromycin สามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อนที่มีชีวิตได้ 96%

4) การใช้ยา single dose ด้วยยา Minocycline + Clarithromycin + Ofloxacin สามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อนที่มีชีวิตได้ 98.4% ซึ่งความชั่งในการฆ่าเชื้อ (Bactericidal effect) ใกล้เคียงกับการใช้ยา single dose ของ Rifampicin ที่ฆ่าเชื้อได้ 99.5%<sup>(26)</sup>

5) การทดลองใช้ยารักษาในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมาก (MB - Leprosy)

- Ofloxacin 400 มก. ต่อวันสามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อนที่มีชีวิตได้มากกว่า 99.99% ภายใน 4 สัปดาห์<sup>(27)</sup>

6) การทดลองใช้ยา Minocycline ร่วมกับ Clarithromycin ได้ผลเหมือนกันกับข้อ (5)<sup>(28)</sup>

7) การทดลองใช้ยา Single dose ของยา Minocycline + Clarithromycin + Ofloxacin รักษาผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมาก (MB) เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย Single dose ของ Rifampicin และยา MDT 4 สัปดาห์พบว่า Bactericidal effect ฆ่าเชื้อที่มีชีวิตได้ 98.4% เหมือนกับการทดลองในหนู

8) การทดลองใช้ยา Single dose ของ Ofloxacin 400 มก. + Minocycline 100 มก. + Ofloxacin + Minocycline 100 มก. สามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อนที่มีชีวิตได้มากกว่า 99%<sup>(29)</sup>

**3. คุณสมบัติเฉพาะของยารักษาโรคเรื้อนใหม่ ๆ ที่เป็นยารองสายที่สอง (second line drugs)**

**3.1 ยา Ofloxacin**

จัดเป็นยาในกลุ่ม Fluoroquinolone และเป็นยาชนิดแรกที่ได้รับความสะดวกในการใช้เส้นทางเลือกใหม่ของยาเคมีบำบัดผสม (MDT) ต่อไป ขนาดที่ใช้ในการทดลองทางคลินิกวันละ 400 มก. โดยหลังให้ยา 22 วัน สามารถฆ่าเชื้อโรคที่มีชีวิตได้ 99.99% ในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิด lepromatous

อาการข้างเคียงได้แก่ อาการคลื่นไส้, ท้องเดิน และอาการไม่ปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้รวมทั้งอาการทางระบบประสาทกลาง เช่น นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ตื่นเต้น และเกิดภาพหลอน อาการเหล่านี้ไม่รุนแรงและไม่จำเป็นต้องหยุดยา<sup>(29)</sup>

**3.2 ยา Minocycline**

จัดเป็นยาในกลุ่ม Tetracycline ซึ่งมีความชั่งในการฆ่าเชื้อโรคเรื้อนสูงมาก มากกว่า Clarithromycin แต่ต่ำกว่า Rifampicin จากการทดลองทางคลินิกให้ยาในขนาดมาตรฐานวันละ 100 มก. สามารถทำให้ระดับ peak serum สูงเกิน minimum inhibitory concentration (MIC) ถึง 10 - 20 Factors และมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโรคเรื้อนสูงตีมากในการรักษาในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิด เลโปรมาตัส

อาการข้างเคียงได้แก่ การเปลี่ยนสีของเนื้อฟันถ้าให้ยาในเด็กระยะฟันน้ำนมยังไม่หมด และอาการข้างเคียงของการเกิดผิวหนังและเยื่อปากคอมีสีเข้มมากขึ้น รวมทั้งอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น มึนงง เดี๋ยวใจ และห้ามใช้ยาในสตรีมีครรภ์ ในทารก และเด็ก

ส่วนอาการข้างเคียงที่รุนแรงที่มีรายงานเร็ว ๆ นี้ เช่น autoimmune hepatitis และ lupus erythematosus syndrome<sup>(30)</sup>

**3.3 Clarithromycin**

จัดเป็นยาในกลุ่ม Macrolide ซึ่งมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโรคเรื้อนสูง ทั้งการทดลองยาในหนู และในคน<sup>(31-32)</sup> โดยการให้ยาในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิด เลโปรมาตัส ในขนาด 500 มก. ต่อวัน สามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อนที่มีชีวิตได้มากกว่า 99.99% ใน 56 วัน

อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ การระคายเคืองของกระเพาะอาหารและลำไส้ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ซึ่งมีักพบเมื่อให้ยานี้ร่วมกับยา clarithromycin ขนาด 2000 มก.

#### 4. ยารักษาโรคเรื้อรังใหม่ ๆ ที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อมัยโคแบคทีเรียได้ดี

##### 4.1 Moxifloxacin

จัดเป็นยา broad spectrum antibiotic ในกลุ่มยารองสายที่สี่ (fourth generation synthetic fluoroquinolone) ที่ใช้รักษา Gram positive และ Gram negative bacteria โดยออกฤทธิ์ในการ inhibit bacterial topoisomerase II (DNA Gyrase) และ topoisomerase IV ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่จำเป็นสำหรับ bacterial DNA replication, transcription และการซ่อมแซม รวมทั้งการ inhibit cell replication

ยานี้มีคุณสมบัติการฆ่าเชื้อโรคเรื้อรังได้ดีทั้งทดลองยาในคนและในหนู โดยพบว่าการทดลองให้ยานี้ขนาด 150 มก. ต่อน้ำหนักกิโลกรัมในหนู ซึ่งเทียบได้กับขนาดยา 400 มก. ในคน สามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อรังได้เท่ากับการให้ยา Rifampicin และการให้ยานี้ขนาด 150 มก. ต่อน้ำหนักกิโลกรัมสามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อรังได้ 5 เท่าเทียบกับการให้ยา single dose ของ Ofloxacin ขนาด 150 มก. ต่อน้ำหนักกิโลกรัม รวมทั้งพบว่าการให้ยาขนาด 400 มก. ต่อวันในคนสามารถฆ่าเชื้อโรคได้มากกว่า 99% ภายใน 7 วัน โดยไม่ตรวจพบเชื้อโรคเรื้อรังที่มีชีวิตเหลืออยู่เลยนับจากวันที่ 28 หลังให้ยา ดังนั้นยานี้จึงมี potency สูงกว่า Ofloxacin, Minocycline และ Clarithromycin<sup>(33-34)</sup>

##### 4.2 Rifapentine

จัดเป็นยาในกลุ่ม semi - synthetic rifamycin ซึ่งออกฤทธิ์นาน โดยมี serum half life 15 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับ half life นาน 3 ชั่วโมงของยา Rifamycin จึงได้มีการทดลองนำไปใช้ผสมกับยาอื่น ๆ ในการรักษาวัณโรค โดยระบอบยาแบบสัปดาห์ละครั้ง

ยานี้ออกฤทธิ์ที่ DNA - dependent และ RNA polymerase ซึ่งจำเป็นต่อ RNA Synthesis และการผลิตโปรตีน การดื้อยามักเกิดได้เมื่อใช้ยาที่เป็น

Derivative ของ Rifamycin ทุกชนิด

ยานี้มีผลข้างเคียงคือทำให้ body fluid เช่น น้ำลาย ปัสสาวะ น้ำนม น้ำตา เหงื่อ รวมทั้งผิวหนัง ฟัน ลื่น มีสีส้มแกมแดงได้ รวมทั้งทำให้ลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดจึงไม่ควรใช้ร่วมกับยานี้

การให้ยานี้รักษาโรคเรื้อรัง พบว่าสามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อรังได้มากกว่าการให้ยา Rifampicin ทั้งในหนูและในคน โดยเฉพาะในหนูพบว่า การให้ยานี้ขนาด 10 มก. ต่อน้ำหนักกิโลกรัมเพียงครั้งเดียว สามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อรังได้ 20 เท่า เมื่อเทียบกับให้ยา Rifampicin ขนาด 10 มก. ต่อน้ำหนักกิโลกรัมครั้งเดียว และการทดลองให้ยา Rifapentine ร่วมกับ Moxifloxacin และ Minocycline สามารถฆ่าเชื้อโรคเรื้อรังได้ 50 เท่า เมื่อเทียบกับการให้ยา Rifampicin ผสมกับ Ofloxacin และ Minocycline<sup>(34)</sup>

#### 5. การทดลองทางคลินิกรักษาโรคเรื้อรังด้วยยาเคมีบำบัดผสมระยะสั้นที่ใช้ยา Ofloxacin Rifampicin นาน 4 สัปดาห์

การทดลองทางคลินิกรักษาโรคเรื้อรังด้วยยาเคมีบำบัดผสมที่ใช้ยา Ofloxacin และ Rifampicin ในระยะเวลาที่สั้นลงเพียง 4 สัปดาห์ ได้ดำเนินการในรูปแบบของ multicenter และ double - blind trial โดย Steering Committee on Chemotherapy of Mycobacterial Disease (THEMYC) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของโครงการพิเศษสำหรับการวิจัยและฝึกอบรมโรคเขตร้อน (Special Programme for Research and Training in Tropical Disease) ของ UNDP/World Bank และ WHO โดยผู้ป่วยโรคเรื้อรังชนิดเชื้อมัยโคแบคทีเรีย (Multibacillary Leprosy : MB) ได้รับการสุ่มตัวอย่างเป็น 4 กลุ่ม เพื่อรับการรักษาด้านระบอบยาเคมีบำบัดผสมระยะสั้นดังนี้

1) ระบอบยาเคมีบำบัดผสมมาตรฐานตามข้อแนะนำองค์การอนามัยโลกที่ประกอบด้วยยา Dapsone, Clofazimine และ Rifampicin ซึ่งใช้มานานับแต่ปี พ.ศ. 2524 สำหรับผู้ป่วยโรคเรื้อรังชนิดเชื้อมัยโคแบคทีเรีย (Standard WHO MDT) นาน 24 เดือน เพื่อเป็น Positive control

2) ระบอบยาตามข้อ 1) ซึ่งใช้เวลารักษานาน 12 เดือน

3) รับประทานตามข้อ 2 ร่วมกับ Rifampicin ขนาด 600 มก. ต่อวัน และ Ofloxacin 400 มก. ต่อวัน ในระยะเวลา 4 สัปดาห์แรก

4) รับประทานที่ใช้ Rifampicin ขนาด 600 มก. ต่อวัน ร่วมกับ Ofloxacin 400 มก. ต่อวัน นาน 4 สัปดาห์ ผลงานวิจัยนี้ได้รับการลงพิมพ์และสรุปผลการทดลองการใช้ระบบยาเคมีบำบัดผสมระยะสั้นด้วยการใช้ยา Rifampicin และ Ofloxacin นาน 4 สัปดาห์นี้ได้ว่า ยังไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจและยอมรับเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดต่อไป เพราะหลังหยุดยาผู้ป่วยเกิดเป็นโรคเรื้อนซ้ำใหม่อย่างยอมรับไม่ได้ (Unacceptable relapse) ในอัตราสูงถึงร้อยละ 13<sup>(35)</sup>

**6. การรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อนที่ไม่สามารถใช้ยา Rifampicin รักษาได้**

ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมากปฏิเสธไม่ยอมรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผสมซึ่งมียา clofazimine ด้วยเนื่องจากปัญหาผิวหนังเกิดสีน้ำตาลเข้ม สามารถเปลี่ยนจากยา Clofazimine เป็นยา ofloxacin ขนาด 400 มก. ต่อวัน หรือเปลี่ยนเป็นยา Minocycline ขนาด 100 มก. ต่อวัน นาน 24 เดือน และทำนองเดียวกัน ถ้ามีปัญหาใช้ยา Ofloxacin ไม่ได้สามารถเปลี่ยนเป็นยา Moxifloxacin ขนาด 400 มก. เดือนละครั้งนาน 24 เดือน

นอกจากนั้นคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญโรคเรื้อนขององค์การอนามัยโลกยังแนะนำในกรณีผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมาก (MB) ปฏิเสธไม่ยอมรับยา Clofazimine ให้ใช้ทางเลือกการรักษาด้วยระบบยาเคมีบำบัดผสมซึ่งประกอบด้วยยา Rifampicin ขนาด 600 มก. และ Minocycline ขนาด 100 มก. เดือนละครั้งนาน 24 เดือน<sup>(33)</sup>

**7. การรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อนที่ไม่สามารถใช้ยา Dapsone รักษาได้**

ในกรณีที่การรักษาด้วยยา Dapsone ในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อน้อย (PB) และเชื้อมาก (MB) และเกิดอาการเป็นพิษอย่างรุนแรง (Severe toxic effect) จำเป็นต้องหยุดยาทันที ยังไม่มีการปรับเปลี่ยนระบบยาใหม่ในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดเชื้อมาก (MB) แต่ในผู้ป่วยชนิดเชื้อน้อย (PB) สามารถทดแทนด้วยการใช้ยา Clofazimine

ตามขนาดที่ใช้ในระบบยาเคมีบำบัดผสมเดิม (ตามข้อแนะนำองค์การอนามัยโลก) ที่ใช้รักษาผู้ป่วยชนิดเชื้อมานาน 6 เดือน

**8. การเกิดเป็นโรคเรื้อนซ้ำใหม่ (relapse) หลังรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผสม (MDT) ครบแล้ว**

นับแต่ให้ยาเคมีบำบัดผสมตามข้อแนะนำองค์การอนามัยโลก (WHO-MDT) มานาน 30 ปีทั่วโลก ปัญหาการเกิด relapse หลังรับยาครบยังเกิดน้อยมาก แต่ก็มีรายงานบางแห่งแนะนำว่าความเสี่ยงของการเกิด relapse สูงมากขึ้นในกรณีทีก่อนให้ยา MDT ผู้ป่วยโรคเรื้อนกลุ่มที่ผลการตรวจเช็พบว่า Bacterial index (BI) สูงถึง 4 หรือมากกว่า ดังนั้นเมื่อไม่นานมานี้ องค์การอนามัยโลกจึงได้จัดทำคู่มือ (operational guidelines) ให้รักษาผู้ป่วยดังกล่าวด้วยยา WHO-MDT นานกว่า 12 เดือน (ดังที่ประเทศไทยใช้ในผู้ป่วยชนิดเชื้อมากทุกระยะ) นอกจากนั้นจากผลการศึกษาวิจัยหลายแห่งได้รายงานผลว่าการรักษาใหม่ซ้ำ (Retreatment) ด้วยยา WHO-MDT แก่ผู้ป่วยโรคเรื้อนที่เกิด relapse หลังรักษาด้วยยา Dapsone อย่างเดียว (Dapsone monotherapy) หรือยาเคมีบำบัดผสม (WHO-MDT) ครบแล้ว ได้ผลการรักษาดีมาก<sup>(36-38)</sup>

นอกจากนั้นยังมีรายงานการเกิดโรคเรื้อนด้วยยา Dapsone, Rifampicin, Clofazimine หรือ Quinolones ภายหลังจากผู้ป่วยรักษาด้วยยา (WHO-MDT) ครบแล้ว นักวิจัยส่วนใหญ่พิจารณาว่าการเกิด Relapse หลังรับยา WHO-MDT ครบแล้วน่าจะเกิดจากเชื้อปรับตัวทนต่อยา (Persisters) ที่พบน้อยมากที่จะติดต่อยา WHO-MDT โดยพิสูจน์จากการทดสอบทาง Molecular test ของ biopsies จากผู้ป่วย relapse<sup>(39)</sup>

นอกจากนั้นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด Relapse ในโรคเรื้อนได้รับการแนะนำว่าจะเกิดจาก Persisters, reinsection การติดยา การรับยาไม่สม่ำเสมอ การให้ยาตัวเดียว (Monotherapy) ผลการตรวจเช็ก่อนให้ยา พบ Bacterial Index สูง และในผู้ป่วยที่ผลการทดสอบ leproskin test ให้ผลลบ ส่วนความเสี่ยงของ relapse ในผู้ป่วย HIV ก็น่าจะเกิด relapse ได้ ซึ่งต้องศึกษาวิจัยต่อไป

การวินิจฉัย Relapse ในปัจจุบันพิจารณาจาก Clinical features เช่น การเกิดรอยโรคใหม่และตรวจพบเชื้อเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งการตัดสินใจตรวจทางจุลพยาธิวิทยา และการใช้ serological test เพื่อยืนยันการวินิจฉัย relapse ซึ่งต่อไปการพัฒนาด้าน molecular test เช่น PCR สามารถวินิจฉัย relapse ในระยะแรกได้มากขึ้น<sup>(33,39)</sup>

ยาเคมีบำบัดโรคเรื้อนใหม่ๆ ที่ได้ทบทวนมาทั้งหมดนี้ ได้ผ่านการพิจารณาตรวจสอบและรายงานโดยคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญโรคเรื้อน องค์การอนามัยโลกแล้ว<sup>(33)</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. พระราชดำรัสพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว พระราชทานแก่คณะกรรมการมูลนิธิราชประชานุเคราะห์ ในพระบรมราชูปถัมภ์ ณ ศาลาดุสิดาลัย สวนจิตรลดา พระราชวังดุสิต วันจันทร์ที่ 2 มิถุนายน 2540. กรุงเทพฯ : บริษัทอมรินทร์ พริ้นติ้ง แอนด์ พับลิชชิ่ง จำกัด (มหาชน); 2540.
2. อีระ รามสูต. โครงการควบคุมโรคเรื้อนตามแนวพระราชดำริ พระราชกฤษฎีกาพระราชทานสมัญญา: พระราชทานสถาบันราชประชานุเคราะห์/มูลนิธิราชประชานุเคราะห์ในพระบรมราชูปถัมภ์และโรงเรียนราชประชานุเคราะห์ ในพระบรมราชูปถัมภ์. ใน. อีระ รามสูต. ประวัติศาสตร์โรคเรื้อนในประเทศไทย. กรุงเทพฯ : บริษัทมาสเตอร์คีย์ จำกัด; 2559.
3. อีระ รามสูต, สมชาย รุ่งตระกูลชัย, รัชต์ วงศ์ตรึงคพันธ์, กฤษฏา มโหทาน. พระมหากษัตริย์คุณจากสถาบันราชประชานุเคราะห์ สืบสานสู่การพัฒนาโครงการควบคุมโรคเรื้อนตามแนวพระราชดำริสมเด็จพระราชดำริและพระราชปณิธาน. กรุงเทพฯ: บริษัทมาสเตอร์คีย์ จำกัด; 2553.
4. อีระ รามสูต. การริเริ่มโครงการควบคุมโรคเรื้อนแบบใหม่ที่มุ่งค้นหาผู้ป่วยที่บ้านตามข้อเสนอขององค์การอนามัยโลก :โครงการนำร่องที่ขอนแก่น. ใน. อีระ รามสูต. ประวัติศาสตร์โรคเรื้อนในประเทศไทย. กรุงเทพฯ : บริษัทมาสเตอร์คีย์ จำกัด; 2559.
5. อีระ รามสูต. การเริ่มขยายโครงการควบคุมโรคเรื้อนตามแนวพระราชดำริครั้งแรกที่มหาสารคาม กาฬสินธุ์และร้อยเอ็ด. ใน อีระ รามสูต. ประวัติศาสตร์โรคเรื้อนในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: บริษัทมาสเตอร์คีย์ จำกัด; 2559.
6. Teera Ramasoota. Development of leprosy control in Thailand : the integration and primary health care approach. Presented at the International Meeting of International Federation of Leprosy Organization (ILEP), Bangkok 14 December 1990.
7. อีระ รามสูต, ประจักษ์ โล่สุวรรณ, สมบูรณ์ ชุณหะเสวีรัฐ, เสรี รุ่งเรือง. รายงานผลการอบรมปฐมนิเทศก่อนโอนมอบงานควบคุมโรคเรื้อนระยะถาวรให้แก่ 67 จังหวัด. วารสารกรมการแพทย์และอนามัย 2516; 1 (1): 54-72.
8. อีระ รามสูต. การขยายโครงการควบคุมโรคเรื้อนตามแนวพระราชดำริครอบคลุมทุกจังหวัด และโอนมอบให้ระบบบริการสุขภาพดำเนินการอย่างถาวร. ใน. อีระ รามสูต. ประวัติศาสตร์โรคเรื้อนในประเทศไทย. กรุงเทพฯ : บริษัทมาสเตอร์คีย์ จำกัด; 2559.
9. Ramasoota T, Rungruang S, Sampatavanich S. Preliminary study on dapsone resistant leprosy in Thailand. J Public Health 1983 ; 2 : 116 - 22.
10. World Health Organization. WHO Technical Report Series No. 676, Chemotherapy of Leprosy for Control Programme : Report of a WHO Study Group, Geneva : WHO; 1982.
11. อีระ รามสูต. ความก้าวหน้าและข้อควรปฏิบัติเกี่ยวกับการใช้ยาเคมีบำบัดโรคเรื้อนผสมแบบใหม่ตามข้อเสนอขององค์การอนามัยโลก. แพทย์สภาสาร 2530; 10 (1) : 5 - 13.
12. World Health Organization. Enhanced Global Strategy for Further Reducing the Disease Burden Due to Leprosy (2011-2015). Operational Guidelines (Updated). WHO, SEARO, 2019; 27.

13. Levy L, Shepard CC, Fasal P. The bactericidal effect of rifampicin on *M. Leprae* in Man a) single doses of 600, 900 and 1200 mg ; and b) daily doses of 300 mg. Int J lepr 1976; 44: 183 – 7.
14. ทศนิยม อินทราทิตย์. ผลกระทบของการใช้ยาเคมีบำบัดผสมในระยะเวลา 5 ปีแรกของการเปลี่ยนแปลงภาวะผู้ป่วยโรคเรื้อนในประเทศไทย. วารสารโรคติดต่อ 2537; 20: 21 – 30.
15. ศรีสุนทร วิริยะวิภาต, รัชนี มาตภูธร, จิรพรรณ ศรีพงศ์กร. ผลกระทบของยาเคมีบำบัดผสมต่อการลดต่ำลงของอัตราความชุกและอัตราการค้นพบผู้ป่วยโรคเรื้อนใหม่ในจังหวัดขอนแก่น. วารสารโรคติดต่อ 2538; 21: 98 – 102.
16. อีระ รามสูต. 40 ปีของการบุกเบิกและพัฒนาสู่ความสำเร็จของการกำจัดโรคเรื้อนในประเทศไทย. กรุงเทพฯ : บริษัทศรีเมืองการพิมพ์จำกัด; 2541.
17. Noordeen SK. Elimination of leprosy as a public health problem. Lepr Rev 1997; 63 : 1 – 4.
18. World Health Organization. Report of the first meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy. Geneva : WHO; 2000.
19. อีระ รามสูต. 54 ปีแห่งการสืบสานโครงการควบคุมโรคเรื้อนตามแนวพระราชดำริสู่ความสำเร็จของการกำจัดโรคเรื้อนอย่างยั่งยืนสมดังพระราชปณิธาน. ใน. อีระ รามสูต. 50 ปีราชประชาสมาสัย แห่งการสนองพระราชปณิธาน. กรุงเทพฯ : บริษัทมาสเตอร์คีย์จำกัด; 2533.
20. อีระ รามสูต. ความสำเร็จการกำจัดโรคเรื้อนได้ไม่ เป็นปัญหาสาธารณสุขและพัฒนาสู่การกำจัดโรคเรื้อนอย่างยั่งยืนสมดังพระราชปณิธาน. ใน. อีระ รามสูต. ประวัติศาสตร์โรคเรื้อนในประเทศไทย. กรุงเทพฯ : บริษัทมาสเตอร์คีย์จำกัด; 2559.
21. Maeda S. multidrug resistant mycobacterial leprosy from patients with leprosy. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3635–9.
22. Genbre S, Saunderson P, Byase P. Relapse after fixed duration multidrug therapy : the AMFES cohort. Lepr Rev 2000; 71: 325–31.
23. Guelpa – Lauras CC. Activities of pefloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1987; 55: 70–7.
24. Grosset JH. Activity of ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in mouse. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1988; 56: 259–64.
25. Ji B, Perani EG, Grosset J H. Effectiveness of clarithromycin and minocycline alone and in combination against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 579–81.
26. Ji B. Bactericidal activities of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. Antimicrob, Agents Mycobact Dis 1990; 58: 12–8.
27. Grosset JH. Clinical trial of single dose of clarithromycin plus minocycline with or without ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in patients. Antimicrob Agents Chemother 1990; 580: 281–95.
28. Ji B. Bactericidal activity of single dose of clarithromycin plus minocycline with of without ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in patients. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2137–41.
29. Ji B. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 662–7.
30. Gelber DH. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. Br Med J 1992; 304: 91–2.
31. Ji B. Bactericidal activity of single dose of clarithromycin plus minocycline with or without ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in patients. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2137–41.

32. Ji B. Powerful bactericidal activity of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in lepromatous leprosy. J Infect Dis 1993; 168: 188–90.
33. World Health Organization. WHO Expert Committee on Leprosy, Eight Report WHO technical report series no. 968. Geneva : World Health Organization; 2012.
34. Consigny SA. Bactericidal activities of HMR 3647, moxifloxacin and rifapentine against *Mycobacterium leprae* in mice. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2919–21.
35. International Leprosy Associations Report of the International Leprosy Association Technical Forum. Int J Lepr 2002 ; 70 : suppl : 51 – 6.
36. Fijardo TT. A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long – term relapse rates of four different multidrug regimens. Am J Trop Med Hyg 2009; 81: 331–4.
37. Brito MFM, Gallo MEN. Retreatment of leprosy relapse. Anais Brasileiros Dermatol 2005; 80: 255 – 60.
38. Jing Z. Twenty five years follow up of MB Leprosy patients treated with a modified MDT regimen after a full course of dapsone monotherapy. Lep Rev 2008; 79: 302 – 10.
39. Wu Q. A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND – O – BSA based ELISA. Int J Lepr 2002; 70: 1 – 8.