

ยาไอเวอร์เมคตินกับการกำจัดโรคมาลาเรียในคน

บริมาส หาญบุญคุณูปการ^๑ และ เกศินี โชติวานิช^{๑,๒}

^๑ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

^๒ภาคีสมาชิก สาขาวิชาพยาธิวิทยา ประถมวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา,
nok@tropmedres.ac

บทนำ

ไอเวอร์เมคติน (ivermectin) เป็นยาฆ่าพยาธิที่มีประสิทธิภาพสูงต่อการฆ่าพยาธิหรือปรสิตทั้งชนิดภายในและภายนอกร่างกาย การค้นพบยานี้เริ่มจากในปี พ.ศ. ๒๕๑๕ โดย Satoshi Omura จากสถาบัน Kitasato ในประเทศญี่ปุ่นร่วมมือกับห้องทดลองวิจัยของ Merck, Sharpe และ Dohme (MSD) ในประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อค้นหาฆ่าเชื้อตัวใหม่ (Omura and Crump, 2024) พบว่าจุลินทรีย์ *Streptomyces avermectinius* (*Streptomyces avermitilis*) จากตัวอย่างดินที่ประเทศญี่ปุ่นให้สารที่มีชื่อว่า อะเวอร์เมคติน (avermectin) ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงต่อการฆ่าพยาธิและนำไปพัฒนาต่อเป็นยาไอเวอร์เมคติน ยานี้ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในคนตั้งแต่ พ.ศ. ๒๕๒๓ สำหรับรักษาโรคตาบอดแม่น้ำ (onchocerciasis /river blindness) และโรคเท้าช้าง ซึ่งทั้งสองโรคนี้เกิดจากพยาธิตัวกลมฟิลาเรีย ยาไอเวอร์เมคติน (ภาพที่ ๑) ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาใช้ในประเทศไทยครั้งแรกในปี พ.ศ. ๒๕๔๕ สำหรับการรักษาพยาธิตัวกลมในสัตว์ ต่อมาจึงขึ้นทะเบียนสำหรับการรักษาโรคพยาธิในคน และจัดเป็นรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๔ ขอบ่งใช้ของยาไอเวอร์เมคตินในประเทศไทย คือใช้รักษาโรคพยาธิตัวกลมหลายชนิด เช่น Strongyloidiasis ที่มีสาเหตุจากพยาธิตัวกลม *Strongyloides stercoralis* รวมไปถึงโรคจากปรสิตภายนอก เช่น หิด



ภาพที่ ๑ ตัวอย่างกล่องยาไอเวอร์เมคตินในประเทศไทย

ไอเวอร์เมคตินออกฤทธิ์โดยจะไปจับกับช่องทางขนส่งประจุคลอไรด์ของเซลล์ประสาทและเซลล์กล้ามเนื้อของพยาธิที่มีสารกลูตาเมตอยู่ (glutamate-gated Cl⁻ channels) ทำให้ประจุคลอไรด์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เพิ่มขึ้น เกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์เป็นขั้วลบมากกว่าปกติ เรียกว่า ภาวะไฮเปอร์โพลาไรเซชัน (hyperpolarization) จนมีผลยับยั้งการส่งกระแสประสาท ทำให้พยาธิเคลื่อนไหวไม่ได้และตายในที่สุด (Fritz et al., 2012; Fritz et al., 2009; Kobylinski et al., 2010) ผลข้างเคียงที่อาจพบได้บ่อย เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ผื่นคัน อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและข้อ ผลข้างเคียงเหล่านี้มักเป็นไม่รุนแรงและหายได้เองภายในไม่กี่วันหลังหยุดยา แม้จะจัดเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง แต่มีข้อห้ามหรือข้อควรระวังในการใช้ยานี้ในประชากรบางกลุ่ม เช่น หญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า ๑๕ กิโลกรัม หรืออายุน้อยกว่า ๕ ปี เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยเพียงพอ และ ผู้ป่วยโรคหอบหืด ผู้ที่มีโรคทางระบบประสาท และ ผู้ที่ใช้ยาบางประเภท เนื่องจากอาจมีผลกระทบต่อโรคประจำตัวหรือผลการรักษาได้ (Chaccour et al., 2017)

มีการศึกษาพบว่าไอเวอร์เมคตินอาจมีประโยชน์ในการควบคุมโรคมalaria เรียกว่า เป็นโรคติดเชื้อมาโดยยุงก้นปล่อง เชื้อก่อโรคเป็นปรสิตในเม็ดเลือดแดง ชนิดพลาสโมเดียม โดยเฉพาะเชื้อชนิดพลาสโมเดียมฟัลซิพารัม ซึ่งเป็นสายพันธุ์สำคัญที่ก่อโรคมalaria เรียกรุนแรงและมีปัญหาที่ยากที่สุด โดยไอเวอร์เมคตินมีผลทำให้อัตราการติดเชื้อมalaria เรียพลาสโมเดียมฟัลซิพารัมในยุงก้นปล่อง *Anopheles gambiae* ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Kobylinski et al., 2012; Kobylinski et al., 2017) และมีผลทำให้อัตราการตายของยุงก้นปล่องเพิ่มขึ้น ทำให้ความชุกของโรคมalaria เรียในคนลดลง ไอเวอร์เมคตินจึงได้ถูกนำเสนอให้ใช้ในการจ่ายยา รักษา กลุ่ม (mass drug administration) ในพื้นที่ระบาด เพื่อลดการแพร่กระจายของเชื้อมalaria เรีย และ อัตราการติดเชื้อมalaria เรีย (Kobylinski et al., 2017; Foy et al., 2023; Soumare et al., 2022) คณะผู้วิจัยจากคณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดลได้ศึกษาความปลอดภัยของไอเวอร์เมคตินเมื่อให้ร่วมกับยาต้าน malaria เรียที่สำคัญ คือ -piperazine และ primaquine พบว่าไม่มีผลข้างเคียงที่ร้ายแรง (Kobylinski et al., 2020) ซึ่งช่วยสนับสนุนความปลอดภัยของการใช้ยาไอเวอร์เมคตินในพื้นที่ระบาดของโรคมalaria เรีย นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยจากคณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดลได้ทำการศึกษาผลของไอเวอร์เมคตินและเมแทบอลิต์ต่อเชื้อพลาสโมเดียมฟัลซิพารัมระยะไม่อาศัยเพศ พบว่า ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นที่สามารถฆ่าเชื้อระยะไม่อาศัยเพศของไอเวอร์เมคติน เท่ากับ ๐.๘๑ ไมโครโมลาร์ ส่วนเมแทบอลิต์ของไอเวอร์เมคติน M1, M3 และ M6 มีผลในการยับยั้งเชื้อระยะไม่อาศัยเพศน้อยกว่าไอเวอร์เมคติน แต่มีส่วนให้ผลการยับยั้งเชื้ออยู่ได้นานขึ้น (Yipsirimetee et al., 2023) เมื่อศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาไอเวอร์เมคตินและยาต้าน malaria เรียอื่น ได้แก่ amodiaquine, atovaquone, artesunate, dihydroartemisinin, lumefantrine, mefloquine, piperazine และ pyronaridine พบว่า ไอเวอร์เมคตินและยาต้าน malaria เรียดังกล่าวไม่มีปฏิกริยาระหว่างกัน (Yipsirimetee et al., 2023) ในปี พ.ศ. ๒๕๕๒ พบรายงานการแพร่กระจายของเชื้อมalaria เรียฟัลซิพารัม ที่คือยากลุ่มอาร์ทีมิซินินในพื้นที่อนุภูมิภาคุ่มแม่น้ำโขง โดยเฉพาะบริเวณชายแดนประเทศไทย-กัมพูชา ซึ่งยากลุ่มอาร์ทีมิซินินนี้เป็นยาหลักในการรักษาโรคมalaria เรียจากเชื้อมalaria เรียฟัลซิพารัม ดังนั้นการวิจัยและ

พัฒนายาเพื่อใช้รักษาและควบคุมการแพร่กระจายของโรคจึงมีความสำคัญมาก ไอเวอร์เมคตินอาจเป็นหนึ่งในตัวเลือกที่จะใช้ในการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อมาลาเรียดังกล่าว (Sagna et al., 2023)

บทสรุป

ไอเวอร์เมคตินเป็นยาฆ่าพยาธิที่นำมาใช้เป็นเครื่องมือเสริมสำหรับควบคุมการติดเชื้อและการแพร่กระจายเชื้อมาลาเรียดี้อย่า เนื่องจากมีประสิทธิภาพฆ่ายุงก้นปล่องที่นำโรคมมาลาเรียได้ ทำให้ลดการเกิดโรคมมาลาเรียในพื้นที่ชุมชนที่มีการระบาดของโรคมมาลาเรีย

เอกสารอ้างอิง

- Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin: a success story. *Nat Rev Micro.* 2004;2(12):984–9.
- Kobylinski KC, Tiphara P, Wamaket N, Chainarin S, Kullasakboonsri R, Sriwichai P, Phasomkusolsil S, Hanboonkunupakarn B, Jittamala P, Gemmell R, Boyle J, Wrigley S, Steele J, White NJ, Tarning J. Ivermectin metabolites reduce *Anopheles* survival. *Sci Rep.* 2023;13(1):8131.
- Fritz ML, Walker ED, Miller JR. Lethal and sublethal effects of avermectin/milbemycin parasiticides on the African malaria vector, *Anopheles arabiensis*. *J Med Entomol.* 2012;49(2):326–31
- Fritz ML, Siegert PY, Walker ED, Bayoh MN, Vulule JR, Miller JR. Toxicity of bloodmeals from ivermectin-treated cattle to *Anopheles gambiae* s.l. *Ann trop med parasitol.* 2009;103(6):539–47.
- Kobylinski KC, Deus KM, Butters MP, Hongyu T, Gray M, da Silva IM, *et al.* The effect of oral anthelmintics on the survivorship and re-feeding frequency of anthropophilic mosquito disease vectors. *Acta Trop.* 2010;116(2):119–26.
- Chaccour C, Hammann F, Rabinovich NR. Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety. *Malar J.* 2017;16(1):161
- Kobylinski KC, Foy BD, Richardson JH. Ivermectin inhibits the sporogony of *Plasmodium falciparum* in *Anopheles gambiae*. *Malar J.* 2012;11(1):381.
- Kobylinski KC, Ubalee R, Ponlawat A, Nitatsukprasert C, Phasomkulsolsil S, Wattanakul T, *et al.* Ivermectin susceptibility and sporontocidal effect in Greater Mekong Subregion *Anopheles*. *Malar J.* 2017;16(1):280.

- Kobylinski KC, Sylla M, Chapman PL, Sarr MD, Foy BD. Ivermectin mass drug administration to humans disrupts malaria parasite transmission in Senegalese villages. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(1):3–5.
- Foy BD, Some A, Magalhaes T, Gray L, Rao S, Sougue E, Jackson CL, Kittelson J, Slater HC, Bousema T, Da O, Couliadiy AGV, Colt M, Wade M, Richards K, Some AF, Dabire RK, Parikh S. Repeat Ivermectin Mass Drug Administrations for Malaria Control II: Protocol for a Double-blind, Cluster-Randomized, Placebo-Controlled Trial for the Integrated Control of Malaria. *JMIR Res Protoc.* 2023;12:e41197.
- Soumare HM, Dabira ED, Camara MM, Jadama L, Gaye PM, Kanteh S, Jawara EA, Njie AK, Sanneh F, Ndiath MO, Lindsay SW, Conteh B, Ceesay S, Mohammed N, Ooko M, Bradley J, Drakeley C, Erhart A, Bousema T, D'Alessandro U. Entomological impact of mass administration of ivermectin and dihydroartemisinin-piperaquine in The Gambia: a cluster-randomized controlled trial. *Parasit Vectors.* 2022;15(1):435.
- Kobylinski KC, Jittamala P, Hanboonkunupakarn B, Pukrittayakamee S, Pantuwatana K, Phasomkusolsil S, Davidson SA, Winterberg M, Hoglund RM, Mukaka M, van der Pluijm RW, Dondorp A, Day NPJ, White NJ, Tarning J. Safety, Pharmacokinetics, and Mosquito-Lethal Effects of Ivermectin in Combination with Dihydroartemisinin-Piperaquine and Primaquine in Healthy Adult Thai Subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(5):1221–1230.
- Yipsirimetee A, Tiphara P, Hanboonkunupakarn B, Tripura R, Lek D, Kümpornsinn K, Lee MCS, Sattabongkot J, Dondorp AM, White NJ, Kobylinski KC, Tarning J, Chotivanich K. Activity of Ivermectin and Its Metabolites against Asexual Blood Stage Plasmodium falciparum and Its Interactions with Antimalarial Drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(7):e0173022.
- Sagna AB, Zéla L, Ouedraogo COW, Pooda SH, Porciani A, Furnival-Adams J, Lado P, Somé AF, Pannetier C, Chaccour CJ, Dabiré RK, Mouline K. Ivermectin as a novel malaria control tool: Getting ahead of the resistance curse. *Acta Trop.* 2023;245:106973.