

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
และสำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียในประเทศไทย พ.ศ.2557

ศาสตราจารย์ นายแพทย์สมิง เก่าเจริญ
ศาสตราจารย์ นายแพทย์พลรัตน์ วิไลรัตน์*
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศรีวิชา ครุฑสูตร
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงยุพิน สุพุทธมงคล
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเพลินจันทร์ เขษฐ์โชติศักดิ์
พลตรี รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิชัย ประยูรวิวัฒน์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นพดล ตั้งภักดี
นายแพทย์ อภิญญา นิรมิตสันติพงศ์
นางเสาวนิต วิชัยทัตะ

*Corresponding author: ศาสตราจารย์ นายแพทย์พลรัตน์ วิไลรัตน์ ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน
คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล 420/6 ถนนราชวิถี ราชเทวี กทม 10400
e-mail: polrat.wil@mahidol.ac.th

ระบาดวิทยา

ปัจจุบันโรคมาลาเรียในคน มีสาเหตุมาจากเชื้อ protozoa 5 ชนิดได้แก่ *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* และ *P. knowlesi* ซึ่ง *P. knowlesi* ขณะนี้ พบได้มากในประเทศมาเลเซีย และอินโดนีเซีย สำหรับประเทศไทยพบ *P. knowlesi* ได้บ่อยขึ้น ในหลายจังหวัด เช่น จันทบุรี ประจวบคีรีขันธ์ ยะลา และกระบี่ สถานการณ์ของโรคในประเทศไทยที่ผ่านมาพบว่าลดลงอย่างต่อเนื่อง แต่ในปีงบประมาณ พ.ศ.2556 กลับพบผู้ป่วยมาลาเรียเพิ่มขึ้นจากปีที่ผ่านมา 5.9 %¹ โดยมีการระบาดเป็นหย่อม ๆ ในพื้นที่สวนยางพาราที่ปลูกใหม่ทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคเหนือของประเทศ จากข้อมูลกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ณ วันที่ 12 พ.ย. พ.ศ.2556 พบผู้ป่วยทั้งสิ้น 29,317 ราย ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยคนไทย 55% คนต่างชาติ 45% เป็นเชื้อชนิดพลาสโมเดียม 42.5% ชนิดไวแวกซ์ 56.8% ที่เหลือเล็กน้อยเป็นเชื้อชนิดอื่น ๆ พื้นที่แพร่เชื้อมีความสัมพันธ์กับยุงพาหะซึ่งเป็นยุงก้นปล่องบางชนิดที่มีแหล่งเพาะพันธุ์ในป่าหรือสภาพใกล้เคียงกับป่าเท่านั้น ปัจจุบันพบผู้ป่วยมาลาเรียตามชายแดนของประเทศไทยที่ติดกับประเทศพม่า ได้แก่ แม่ฮ่องสอนลงมาจนถึงจังหวัดระนอง ชายแดนไทย-กัมพูชา บริเวณชายแดนจังหวัดอุบลราชธานี ศรีสะเกษ สุรินทร์ ลงมาจนถึงตราด และเนื่องจากปัญหาความไม่สงบในสี่จังหวัดภาคใต้ทำให้เชื้อกลับมาแพร่ระบาดเพิ่มขึ้นในจังหวัดยะลา นราธิวาส และสงขลา กลุ่มเสี่ยงที่จะเป็นโรคมาลาเรียได้แก่ ประชาชนที่ประกอบอาชีพเกี่ยวกับป่า คนงานสวนยางและสวนผลไม้ ทหาร ตำรวจตระเวนชายแดน และนักท่องเที่ยวนิคมธรรมชาติตามชายแดนที่ติดกับประเทศเพื่อนบ้าน

ถึงแม้ว่าสถานการณ์โรคมาลาเรียจะลดลงอย่างต่อเนื่องจนพื้นที่ส่วนใหญ่ในภาคของประเทศปลอดจากการแพร่เชื้อแล้ว แต่โรคก็ยังคงมีความสำคัญสูงอยู่ เนื่องจากปัญหาเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียมคือต่อยาเพิ่มขึ้นทำให้ต้องใช้เวลาในการรักษาเพิ่มขึ้น อัตราส่วนการพบเชื้อไวแวกซ์เพิ่มขึ้นมากกว่าพลาสโมเดียมและมีแนวโน้มว่าจะมีอาการทางคลินิกรุนแรงเพิ่มขึ้นจนถึงขั้นเสียชีวิตก็มี และประการสุดท้ายที่ต้องระวังคือ กลุ่มนักท่องเที่ยวนิคมธรรมชาติที่ไม่มีภูมิคุ้มกันมาลาเรีย เมื่อติดเชื้อพลาสโมเดียมจะมีอาการแทรกซ้อนรุนแรงได้เร็วและเสียชีวิตได้ง่ายกว่าผู้อาศัยในแหล่งแพร่เชื้อ

พยาธิกำเนิด

ผู้ป่วยมาลาเรียจะมีไข้ สาเหตุของไข้ในผู้ป่วยมาลาเรียเกิดจากเชื้อมาลาเรียไปกระตุ้น inflammatory cytokines จาก monocytes และ macrophages ในขณะที่เป็นมาลาเรียม้ามจะถูกกระตุ้นให้มีการจับกินเม็ดเลือดแดงที่มีและไม่มีเชื้อมาลาเรียทำให้ผู้ป่วยซีดลง ในผู้ป่วยมาลาเรียพลาสโมเดียม เชื้อมาลาเรียในเม็ดเลือดแดงจะสร้าง knobs ที่ผิวเม็ดเลือดแดงไปเกาะติดบนหลอดเลือดฝอย เรียกว่าเกิด cytoadherence เม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดจะเคลื่อนที่ลำบาก เกิด sequestration และทำให้เกิด hypoxia หรือ anoxia ของอวัยวะนั้น ๆ นอกจากนี้ cytokines ทำให้เกิดการกำบังปิดกั้นของอวัยวะต่าง ๆ ด้วย ในผู้ป่วยมาลาเรียชนิดอื่น จะไม่พบ cytoadherence ดังนั้นพยาธิสภาพต่าง ๆ ที่เกิดน่าจะเป็นกลไกของ cytokines

ลักษณะทางคลินิก

หลังจากถูกยุงกัดอาการที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ไข้ ระยะพักตัว (ระยะเวลาการเกิดอาการหลังจากถูกยุงกัด) จะแตกต่างกัน แล้วแต่ชนิดของมาลาเรีย โดยประมาณ 1-2 สัปดาห์ ยกเว้นระยะพักตัวของ *P. malariae* ที่อาจนานได้ถึง 1 เดือน อาการของมาลาเรียจะไม่มีลักษณะจำเพาะ เช่น ปวดศีรษะ ปวดเมื่อย แน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ใจ รู้สึกหน้ามืดเมื่อเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension)² ชีต ดับม้ามโต ถ้าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงก็จะพบความผิดปกติตามระบบของอวัยวะที่สำคัญ (vital organ dysfunction) เช่น ชัก หมดสติ (ในมาลาเรียขึ้นสมอง) หอบ (ในมาลาเรียที่มีน้ำท่วมปอด หรือมีเลือดเป็นกรด)³⁻⁵ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ลักษณะมาลาเรียรุนแรง*

ลักษณะทางคลินิก

- สติสัมปชัญญะลดลงหรือหมดสติ
- อ่อนเพลียมาก
- ชัก
- หอบ
- น้ำท่วมปอด
- ชี้ออก
- ไตวาย
- ดีซ่าน ร่วมกับอวัยวะที่สำคัญทำงานผิดปกติ
- เลือดออกผิดปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ

- น้ำตาลในเลือดต่ำ
- เลือดเป็นกรด
- ชีดมาก
- ปัสสาวะดำ (hemoglobinuria)
- แลคเตทในเลือดสูง
- ไตวาย
- เอกซัยพบน้ำท่วมปอด

*จากเอกสารอ้างอิงที่ 3-5 ขององค์การอนามัยโลก

ลักษณะผู้ป่วยมาลาเรียรุนแรงดังตารางที่ 1 อาจพบมากกว่า 1 อย่างก็ได้

อาการของมาลาเรียรุนแรงที่มักพบในผู้ใหญ่ ได้แก่ ดีซ่าน น้ำท่วมปอด ไตวาย⁶ หมดสติและ เลือดเป็นกรด พบว่า เพศหญิง อัลบูมินในเลือดต่ำ BUN-Creatinine ratio >20 เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยช็อก⁷ ในประเทศไทยผู้ป่วยมีโอกาสเป็นมาลาเรียรุนแรงได้มากเมื่อ parasitemia $\geq 5\%$ ⁴ แต่ผู้ป่วยหลายรายอาจเป็นมาลาเรียรุนแรงได้โดยมี parasitemia ต่ำกว่านี้⁸ นอกจากนี้พบว่า shizontemia สัมพันธ์กับความหนาแน่นของเชื้อมาลาเรียในเลือด จากการศึกษาที่โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อนในผู้ป่วยมาลาเรียรุนแรง พบ shizontemia 39.6% แต่ไม่พบ shizontemia ในผู้ป่วยมาลาเรียไม่รุนแรง⁹

ผู้ป่วยมาลาเรียส่วนใหญ่ติดเชื้อมาลาเรียชนิดเดียว ผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งติดเชื้อมาลาเรียมากกว่า 1 ชนิด (mixed infection) เช่น *P. falciparum* ร่วมกับ *P. vivax* เป็นต้น

การติดเชื้ออื่นๆที่พบในมาลาเรียรุนแรง

ในผู้ป่วยมาลาเรียรุนแรง เช่น ช็อก หรืออาการทางคลินิกเลวลง ไข้ไม่ลดถึงแม้ไม่พบเชื้อมาลาเรียในเลือดแล้ว อาจพบการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย เช่น melioidosis, leptospirosis หรือ scrub typhus

มาลาเรียรุนแรงจาก non-falciparum malaria

มาลาเรียรุนแรงส่วนใหญ่มักเกิดจาก *P. falciparum* มีรายงานหลายแห่งพบว่า *P. vivax* อาจทำให้เกิดปอดบวม นอกจากนี้อาจเกิด หมดสติ ไตวาย ช็อก ดีซ่าน เลือดออกผิดปกติ น้ำตาลในเลือดต่ำได้ นอกจากนี้ *P. falciparum* และ *P. vivax* แล้ว *P. knowlesi* ก็ทำให้เกิดมาลาเรียรุนแรงได้

มาลาเรียในหญิงตั้งครรภ์

หญิงตั้งครรภ์มีโอกาสสูงที่จะเป็นมาลาเรียรุนแรง ซึ่งมีอัตราการตายสูงมาก (ประมาณ 50%) พบเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อสูง ซีด น้ำตาลในเลือดต่ำ และน้ำท่วมปอดบ่อยในหญิงตั้งครรภ์มากกว่าหญิงไม่ตั้งครรภ์ หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นมาลาเรียรุนแรงมักพบ fetal distress, premature labour และ stillbirth เพิ่มขึ้น

หญิงตั้งครรภ์ที่เป็น *P. vivax* พบน้อยมาก นอกจากนี้อัตราการตายของลูกสูงถ้าหญิงตั้งครรภ์เป็นมาลาเรียตอนใกล้คลอด โอกาสหญิงตั้งครรภ์ตายขณะคลอดสัมพันธ์กับภาวะซีดจากมาลาเรีย

การวินิจฉัย

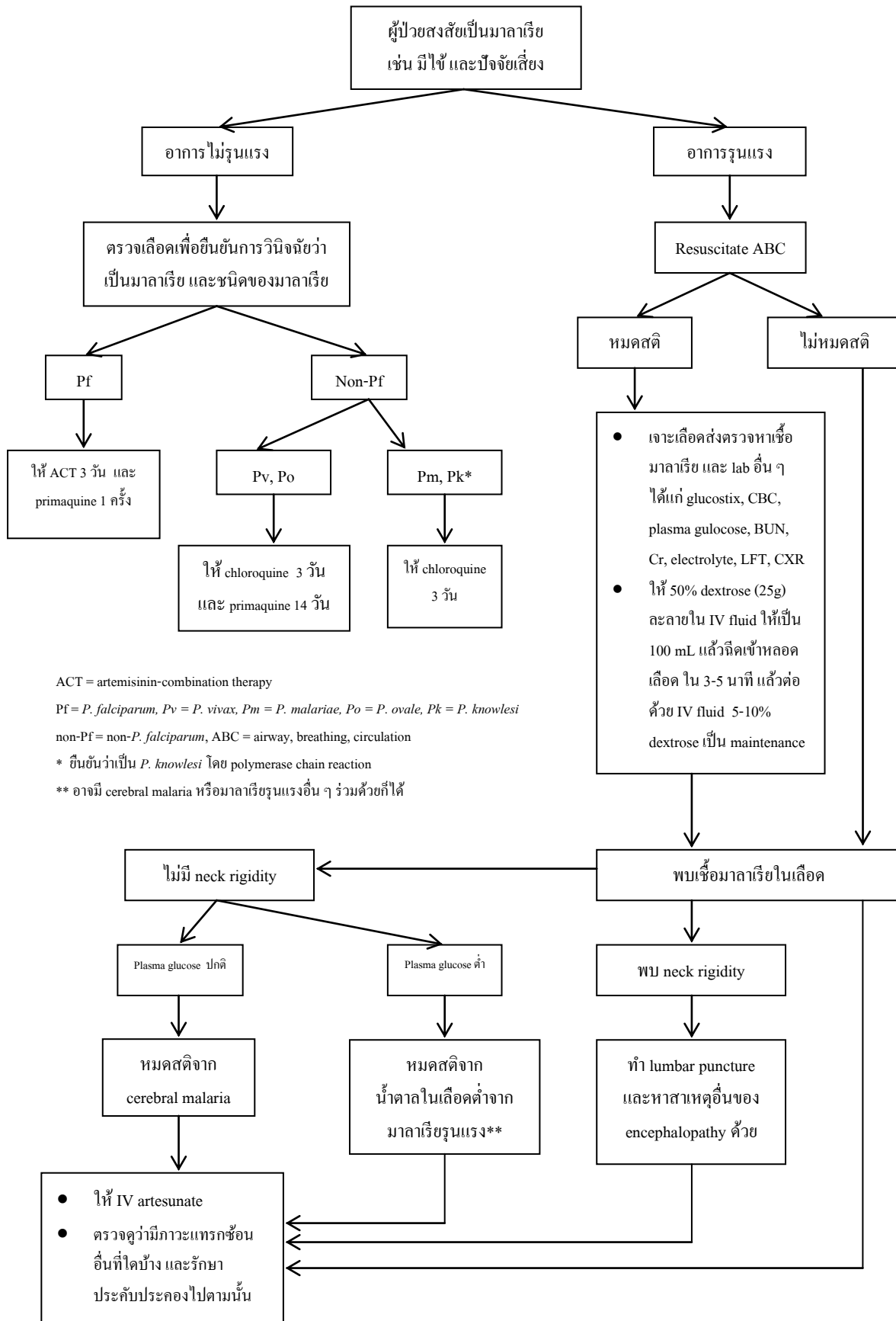
การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นมาลาเรีย ต้องยืนยันด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเสมอ การตรวจสไลด์ thick และ thin blood smear เป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยมาลาเรีย ซึ่งต้องใช้ผู้ชำนาญในการดูสไลด์ และการดูสไลด์สามารถนับการนับปริมาณการติดเชื้อมาลาเรียในเลือดได้ด้วย (ภาคผนวกที่ 1)

ในกรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยโดยสไลด์ได้ อาจใช้วิธีอื่นที่ง่ายกว่า และใช้เวลาในการวินิจฉัยยืนยันน้อยกว่า เช่น การตรวจโดยใช้ชุดตรวจ (rapid diagnostic test)¹⁰ แต่ชุดตรวจ PfHRP2 สำหรับ *P. falciparum* จะยังให้ผลบวกนานหลายสัปดาห์หลังติดเชื้อเฉียบพลัน ถึงแม้จะไม่มีเชื้อมาลาเรียที่มีชีวิตอยู่ในกระแสเลือดแล้ว ชุดตรวจ PfHRP2 มีชนิดที่ตรวจ *P. falciparum* ได้อย่างเดียว และชนิดที่สามารถตรวจได้ทั้ง *P. falciparum* และ non-*P. falciparum*

นอกจากชุดตรวจ PfHRP2 ที่ให้ผลดีเหมือนตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ในการวินิจฉัย *P. falciparum* แล้ว ยังมีชุดตรวจ pLDH ที่สามารถตรวจแยก *P. falciparum* และ non-*P. falciparum* ได้ ถึงแม้ความไวของการพบ *P. vivax* จะลดลงเมื่อจำนวนเชื้อ <200/μL ก็ตาม นอกจากนี้ชุดตรวจ pLDH จะให้ผลลบถ้าไม่มีเชื้อมาลาเรียที่มีชีวิตอยู่ในกระแสเลือดแล้ว

ในการวินิจฉัยยืนยันการติดเชื้อ *P. knowlesi* ต้องใช้วิธี polymerase chain reaction (PCR) เนื่องจากรูปร่างของ *P. knowlesi* คล้าย ring form ของ *P. falciparum* เมื่อเป็นตัวอ่อนและ band form ของ *P. malariae* เมื่อเป็นตัวแก่

การรักษาผู้ป่วยมาลาเรีย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. ขั้นตอนการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมาลาเรีย

การรักษาผู้ป่วยมาลาเรีย มีดังนี้

1. การรักษาผู้ป่วยมาลาเรียไม่รุนแรง (ตารางที่ 2)

- 2.1) ถ้ารู้ชนิดของมาลาเรียว่าเป็น *P. falciparum*: ให้ artemisin-combination therapy¹¹ เป็นยาขนานแรก และ quinine ร่วมกับ doxycycline หรือ quinine ร่วมกับ clindamycin เป็นยาขนานที่สอง (กรณีถ้าไม่มี artemisinin-combination therapy)
- 2.2) ถ้ารู้ชนิดของมาลาเรียว่าเป็น non-falciparum (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*): ให้ยา chloroquine เป็นยาขนานแรก
- 2.3) ถ้าไม่รู้ชนิดของเชื้อมาลาเรียให้ artemisinin-combination therapy ทุกราย
- 2.4) ในผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพารัม ถ้าผู้ป่วยมีเชื้อกลับภายใน 2 เดือนหลังได้รับยา artesunate-mefloquine แล้ว ไม่ควรให้ mefloquine ซ้ำ แต่แนะนำให้ใช้ยารักษาขนานที่สองคือ quinine ร่วมกับ doxycycline /clindamycin หรือ artesunate ร่วมกับ doxycycline /clindamycin นาน 7 วันแทน
- 2.5) หลังรักษามาลาเรียจนได้รับยาครบแล้ว ถ้าผู้ป่วยมีไข้ช็อกถึงแม้ไม่ได้เข้าป่า แนะนำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์เพื่อตรวจว่ามีเชื้อมาลาเรียกลับหรือไม่

ตารางที่ 2. การให้ยารักษามาลาเรียไม่รุนแรง (ภาคผนวกที่ 2)

<i>P. falciparum</i>	ยาขนานแรก	Artesunate 4 mg/kg/day นาน 3 วัน + mefloquine 25 mg /kg แบ่งให้ใน 2-3 วัน
	ยาขนานที่สอง	Quinine 10 mg /kg + doxycycline 3 mg/kg วันละครั้ง (หรือแบ่งให้ bid) หรือ clindamycin 10 mg/kg bid /วัน นาน 7 วัน หรือ Artesunate 2 mg/kg/day + doxycycline 3 mg/kg วันละครั้ง (หรือแบ่งให้ bid) หรือ clindamycin 10 mg/kg bid /วัน นาน 7 วัน
Non- <i>P. falciparum</i>		Chloroquine 25 mg/kg แบ่งให้ใน 3 วัน

ตัวอย่าง:

ผู้ป่วยชายเป็นมาลาเรียชนิด *P. falciparum* น้ำหนัก 50 kg

ยาขนานแรก

วันที่ 1 ให้ artesunate 4 เม็ด และ mefloquine 3 เม็ด
วันที่ 2 ให้ artesunate 4 เม็ด และ mefloquine 2 เม็ด
วันที่ 3 ให้ artesunate 4 เม็ด และ primaquine (15 mg) 2 เม็ด (เพื่อฆ่า gametocytes)

ยาขนานที่สอง

วันที่ 1-7 ให้ quinine 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ doxycycline 100 mg วันละ 2 ครั้ง หรือ clindamycin 300 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน

วันที่ 7 ให้ primaquine (15 mg) 2 เม็ด (เพื่อฆ่า gametocytes)

ผู้ป่วยชายเป็นมาลาเรียชนิด *Non-P. falciparum* น้ำหนัก 60 kg

วันที่ 1 มื้อที่ 1 ให้ chloroquine 2 เม็ด

มื้อที่ 2 ให้ chloroquine 2 เม็ด

มื้อที่ 3 ให้ chloroquine 2 เม็ด

วันที่ 2 ให้ chloroquine 2 เม็ด

วันที่ 3 ให้ chloroquine 2 เม็ด

และ primaquine (15 mg) 1 เม็ด/วัน นาน 14 วัน (เพื่อฆ่า hypnozoites ในกรณี *P. vivax* หรือ *P. ovale*) ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจหาว่า G-6-PD พร่องหรือไม่ก่อนให้ยา primaquine

- Artesunate ปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 -3
- หลังจากรักษา *P. falciparum* แล้ว อาจให้ primaquine (0.25 mg /kg) (หรือ 15 mg) ครั้งเดียวหลังให้ artemisinin-combination therapy ครบแล้วเพื่อฆ่า gametocytes (แต่ในประเทศไทยหลายแห่งใช้ primaquine 30 mg ครั้งเดียวมานาน โดยไม่มีปัญหา) การใช้ primaquine ครั้งเดียวนั้นไม่จำเป็นต้องตรวจหา G-6-PD ก่อน อย่างไรก็ตามห้ามให้ primaquine ในหญิงตั้งครรภ์ถึงแม้ จะให้เพียงครั้งเดียว ก็ตาม
- หลังจากรักษา *P. vivax* แล้ว อาจให้ primaquine (0.5 mg /kg) (หรือ 30 mg/วัน) วันละครั้ง นาน 14 วัน เพื่อป้องกัน relapse (ในประเทศไทยหลายแห่งให้ primaquine (0.25 mg/kg) (หรือ 15 mg/วัน) วันละครั้ง นาน 14 วัน โดยไม่ตรวจหาว่า G-6-PD พร่องหรือไม่ก่อน ซึ่งอาจจะเสี่ยงการเกิด hemolysis ในผู้ป่วยที่พร่อง G-6-PD ได้)
- สำหรับ *P. ovale* ควรให้ primaquine (0.25 mg /kg) (หรือ 15 mg/วัน) วันละครั้ง นาน 14 วัน เพื่อป้องกัน relapse
- การให้ primaquine เป็นระยะเวลานาน 14 วัน ควรตรวจว่าผู้ป่วยมี G-6-PD พร่องหรือไม่ เนื่องจาก primaquine จะทำให้เกิด hemolysis ได้ในผู้ป่วยที่มี G-6-PD พร่อง ในผู้ป่วยที่พบว่า G-6-PD พร่องอย่างอ่อน อาจจะให้ primaquine (0.75 mg /kg) (45 mg) สัปดาห์ละครั้ง นาน 8 สัปดาห์

- หญิงตั้งครรภ์ที่เป็น *P. vivax* หรือ *P. ovale* ห้ามให้ primaquine แต่ให้ suppressive prophylaxis ด้วย chloroquine (5 mg /kg/สัปดาห์) (หรือ 300 mg/สัปดาห์) จนคลอด หลังจากนั้นจึงให้ primaquine ได้ หญิงให้นมบุตรสามารถรับประทาน primaquine ได้ถ้าบุตรมี G-6-PD ปกติ
- การให้ยารับประทานในขณะที่ผู้ป่วยมีไข้สูง อาจทำให้ผู้ป่วยอาเจียนยาออกทำให้ได้รับยาไม่เต็มขนาด ควรลดไข้ให้ผู้ป่วยก่อน เช่น รับประทานยาพาราเซตามอล หรือเซ็ดตัว

1. การรักษาผู้ป่วยมาลาเรียรุนแรง (ตารางที่ 3)

1.1) การรักษาจำเพาะ

- ให้ยาฉีด artesunate เข้าหลอดเลือดดำเป็นยาขนานแรก ต้องให้ยาฉีดอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และต้องให้เป็น bolus injection ไม่ให้ infusion หรือ continuous drip ยา artesunate ให้ใช้ครั้งเดียว ยาที่เหลือจากการฉีดให้ทิ้งไป ห้ามเก็บไว้ใช้ต่อ เนื่องจากยาไม่คงตัวหลังผสมกับ NaHCO_3 แล้ว¹²⁻¹³ (ภาคผนวกที่ 3) ถ้าผู้ป่วยอาการดีขึ้นและรับประทานได้แล้ว จึงเปลี่ยนเป็นยารับประทาน artemisinin-combination therapy 3 วัน คือ artesunate-mefloquine
- ถ้าไม่มี artesunate ให้ยาฉีด quinine เป็นยาขนานที่สองฉีดเข้าหลอดเลือดดำและต้องให้ยาฉีด อย่างน้อย 24 ชั่วโมง การให้ quinine ต้องให้ infusion ใน 4 ชั่วโมง ห้ามให้ bolus injection เพราะอาจเกิด cardiotoxic effect เช่น หัวใจหยุดเต้นได้ ให้ยาจนกว่าผู้ป่วยรับประทานได้ จึงเปลี่ยนเป็นยารับประทาน

ตารางที่ 2. ขนาดยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยมาลาเรียรุนแรง

ยาขนานแรก:	Artesunate 2.4 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ แล้วตามด้วย 2.4 mg/kg ที่ 12 และ 24 ชั่วโมง ต่อจากนั้นฉีดวันละครั้งจนกว่ารับประทานได้แล้วจึงเปลี่ยนเป็นยา artemisinin-combination therapy รับประทาน นาน 3 วัน
ยาขนานที่สอง:	Quinine dihydrochloride 20 mg /kg ฉีดใน 4 ชั่วโมง แล้วตามด้วย 10 mg /kg ฉีดใน 2-4 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง เมื่อรับประทานยาได้แล้วจึงเปลี่ยนเป็นยา artemisinin-combination therapy รับประทาน นาน 3 วัน หรือ quinine-doxycycline หรือ quinine-clindamycin หรือ artesunate-doxycycline หรือ artesunate-clindamycin รับประทานนาน 7 วัน

- แนะนำให้เลือกใช้ artesunate มากกว่า quinine เนื่องจาก artesunate ลดอัตราการตายในผู้ป่วยมาลาเรียรุนแรงได้มากกว่า quinine
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีตับทำงานผิดปกติหรือไตวายหรือหรืออาการทั่วไปทรุดลง

- ไม่ต้องปรับขนาดยา artesunate
- ปรับขนาดยา quinine เหลือ 1/2 - 1/3 ในวันที่ 3 ของการให้ยา maintenance dose
- ห้ามให้ doxycycline ในหญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร
- การให้ยารับประทานในขณะที่ผู้ป่วยมีไข้สูง อาจทำให้ผู้ป่วยอาเจียนยาออกทำให้ได้รับยาไม่เต็มขนาด ควรลดไข้ให้ผู้ป่วยก่อน เช่น รับประทานยาพาราเซตามอลหรือเซ็ดตัว

1.2) การรักษาประคับประคอง

ให้การรักษาประคับประคองในผู้ป่วยที่มีอวัยวะสำคัญล้มเหลว เช่น

- หมดสติ: ดูแลทางเดินหายใจ ดูแลเหตุอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยหมดสติด้วย เช่น น้ำตาลในเลือดต่ำ ห้ามให้ยา corticosteroid หรือ mannitol ในผู้ป่วยหมดสติ ถ้าจำเป็นอาจต้องใส่ท่อช่วยหายใจหรือเครื่องช่วยหายใจ
- ชัก: ดูแลทางเดินหายใจ ให้ยากันชัก เช่น diazepam
- น้ำตาลในเลือดต่ำ: ตรวจ plasma glucose ทุก 6 ชั่วโมง รักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และให้ IV fluid ที่มีน้ำตาล เช่น 5-10% dextrose/ NSS
- ซีด: ให้ packed red cells ถ้าผู้ป่วยซีดมี hematocrit < 24% (hemoglobin < 8 g/dl) หรือมีอาการจากภาวะซีด
- น้ำท่วมปอด: ให้ผู้ป่วยนอนหัวตั้ง 45°, ให้ออกซิเจน, ให้ยาขับปัสสาวะ, ลดหรือหยุด IV fluid อาจต้องใช้ positive end-expiratory pressure / continuous positive airway pressure ในผู้ป่วย adult respiratory distress syndrome
- ไตวาย: หากสาเหตุว่า ผู้ป่วยที่มีปัสสาวะน้อยจากอะไร ถ้าผู้ป่วยขาดน้ำ ให้ IV fluid; ถ้าผู้ป่วยมีไตวายให้ hemofiltration หรือ hemodialysis¹⁴ หรือ peritoneal dialysis
- เลือดออกง่าย: ตรวจหาสาเหตุมีเลือดออกง่ายจาก ขาด blood component ใด แล้วให้ blood component therapy ตามสาเหตุนั้น ๆ เช่น ให้ platelet concentrate หรือ fresh frozen plasma
- เลือดเป็นกรด: แก้ไขภาวะพร่องน้ำ (hypovolemic) ในผู้ป่วยขาดน้ำ hemofiltration หรือ hemodialysis หรือ peritoneal dialysis; ไม่ให้ NaHCO₃ ยกเว้นเลือดเป็นกรดรุนแรง เช่น pH_a < 7.15
- ช็อก: หากสาเหตุของความดันต่ำ อาจเกิดจาก ภาวะพร่องน้ำ ขาดน้ำตาล หรือติดเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย หรือจากมาลาเรียเอง ควรเจาะเลือดไปเพาะเชื้อแบคทีเรียและให้ยาปฏิชีวนะฆ่า

แบคทีเรียด้วย ถ้าผู้ป่วยช็อกหรือมีอาการทรุดลง ตลอดจน
รักษาความดันเลือดให้ปกติ

ยาป้องกันมาลาเรีย

นักท่องเที่ยวที่จะไปในพื้นที่ที่มีมาลาเรียชุกชุม (โดยดูจาก Annual Parasite Index หรือ อัตราการเกิดโรคในรอบปีต่อประชากร 1,000 คน) ถ้า $API > 10$ ต่อปี แสดงว่า จะว่าพื้นที่นั้น ๆ มีมาลาเรียชุกชุม) นักท่องเที่ยวจะประโยชน์จากยาป้องกันป้องกันมาลาเรียมากกว่าความเสี่ยงจากฤทธิ์ข้างเคียงของยา แต่ในประเทศไทยพบว่า $API < 1$ ต่อปีในหลายๆพื้นที่ที่มีป่า ดังนั้นโดยทั่วไปจึงไม่แนะนำให้รับประทานยาป้องกันมาลาเรียในประเทศไทย แต่จะแนะนำว่าถ้ามีไข้ภายใน 1 สัปดาห์ -2 เดือนหลังออกจากป่า ต้องคิดถึงมาลาเรียด้วยว่าอาจเป็นสาเหตุให้เกิดไข้ ให้ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลและแจ้งให้แพทย์ทราบถึงประวัติการเดินทางในพื้นที่ที่เสี่ยงจะเป็นมาลาเรียด้วยเพื่อจะได้ตรวจเลือดวินิจฉัยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์โรคมาลาเรียประจำสัปดาห์ พ.ศ. 2556.
2. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuo OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet* 2013. doi:pii: S0140-6736(13)60024-0. 10.1016/S0140-6736(13)60024-0.
3. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(suppl 1): S1/5.
4. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
5. World Health Organization. Management of severe malaria: a practical handbook. 3rd ed. Geneva. World Health Organization; 2012.
6. Tangpukdee, Elshiekh SB, Phumratanaprapin W, Krudsood S, Wilairatana P. Factors associated with acute renal failure in falciparum malaria infected patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42:1305-12.
7. Arnold BJ, Tangpukdee N, Krudsood S, Wilairatana P. Risk factors of shock in severe falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013 ;44:541-50.
8. Tangpukdee N, Krudsood S, Kano S, Wilairatana P. Falciparum malaria parasitemia index for predicting severe malaria. *Int J Lab Hematol* 2012;34:320-7.
9. Tangpukdee N, Krudsood, Wilairatana P. Schizontemia as an indicator of severe malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013;44:740-3.

10. Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. Malaria diagnosis: a brief review. *Korean J Parasitol* 2009;47:93-102.
11. Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, Wilairatana P, Suntharasamai P, Charoenlarp P, Arnold K, Kyle D, Canfield C, Webster K. Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1992;339:821-4
12. Medicines for Malaria Venture. Injectable artesunate for severe malaria.
http://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/access/Injectable_Artesunate_Tool_Kit/InjectableArtesunatePoster.pdf
13. Wilairatana P, Tangpukdee , Krudsood S. Practical aspects of artesunate administration in severe malaria treatment. *Trop Med Surg* 2013;1:1000e109.
14. Wilairatana P, Westerlund EK, Aursudkij B, Vannaphan S, Krudsood S, Viriyavejakul P, Chocejindachai W, Treeprasertsuk S, Srisuriya P, Gordeuk VR, Brittenham GM, Neild G, Looareesuwan S. Treatment of malarial acute renal failure by hemodialysis. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:233-7.

ภาคผนวกที่ 1: การนับปริมาณการติดเชื้อมาลาเรียในเลือด (Quantitative parasite count)

- 1. Number of parasites/ μL of blood (thick film)** วิธีนี้เป็นการตรวจหาความหนาแน่นของเชื้อมาลาเรียเมื่อนับเม็ดเลือดขาว (WBC) ครบ 200 ตัว นอกจากนี้ยังต้องทราบจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด 1 μL ด้วย ถ้าไม่ทราบ hemogram ให้สมมติว่าผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาว 8,000 ตัว

$$\text{Malarial parasites}/\mu\text{L of blood} = \frac{\text{Number of observed asexual parasites}/200 \text{ WBC} \times \text{total WBC count}/\mu\text{L}}{200}$$

ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมี WBC $5.7 \times 10^9/\text{L}$ และพบ malaria parasites 4 ตัว/200 WBC

$$\text{Malaria parasites}/\mu\text{L} = \frac{4 \times 5.7 \times 10^9 / \mu\text{L}}{200} = 114 / \mu\text{L}$$

- 2. Number of parasites/ μL of blood (thin film)** วิธีนี้ต้องทราบจำนวนเม็ดเลือดแดง (RBC) ใน average microscopic film ที่ตรวจ โดยทั่วไปประมาณ 1,000 ตัว แต่อย่างไรก็ตามอาจคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากคุณภาพการ smear และกำลังขยายของกล้องจุลทรรศน์ที่ใช้ นอกจากนี้ยังต้องทราบจำนวนเม็ดเลือดแดงที่นับด้วย ถ้าไม่ทราบ hemogram ให้สมมติว่าผู้ป่วยมีเม็ดเลือดแดง 5,000,000 ตัว/ μL (ในผู้ชาย) และ 4,500,000 ตัว/ μL (ในผู้หญิง) ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยมาลาเรียมักมี anemia ได้มากกว่าปกติ ซึ่งอาจทำให้การสมมติไม่ถูกต้องนักก็ตาม

$$\text{Malarial parasites}/\mu\text{L of blood} = \frac{\text{Number of observed asexual parasites}/1000 \text{ RBC} \times \text{total RBC count}/\mu\text{L}}{1,000}$$

ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมี RBC $4.06 \times 10^{12}/\text{L}$ และพบ malaria parasites 4 ตัว/1,000 RBC

$$\text{Malaria parasites}/\mu\text{L} = \frac{4 \times 4.06 \times 10^{12} / \mu\text{L}}{1,000} = 16,240 / \mu\text{L}$$

- 3. Proportion of parasitized red blood cell count (thin film)** วิธีนี้ต้องทราบจำนวนเม็ดเลือดแดงใน average microscopic field ซึ่งมักประมาณ 200 หรือ 1,000 ตัว แต่อาจคลาดเคลื่อนได้มากจากการไล smear และกำลังขยายของกล้องจุลทรรศน์ที่ใช้ จำนวน parasitized red blood cells (asexual forms)หารด้วยจำนวน เม็ดเลือดแดงใน field เหล่านั้น คูณด้วย 100 จะได้เปอร์เซ็นต์ของ parasitized red blood cells
-

ภาคผนวกที่ 2: ยารักษามาลาเรีย

ยารับประทาน

Artesunate: เม็ดละ 50 mg

Atovaquone-proguanil: 1 เม็ด ประกอบด้วย atovaquone 250 mg และ proguanil 100 mg

Chloroquine: เม็ดละ 150 mg

Clindamycin: เม็ดละ 300 mg

Doxycycline: เม็ดละ 100 mg

Mefloquine: เม็ดละ 250 mg

Primaquine: เม็ดละ 15 mg

Quinine sulphate: เม็ดละ 300 mg

ยานีด

Artesunate: vial ละ 60 mg

Quinine dihydrochloride: ampule ละ 600 mg

ขนาดยารับประทาน artesunate

ให้ยาในขนาด 4 mg/kg/day

ยา 1 เม็ด มี artesunate 50 mg

น้ำหนัก (kg)	จำนวนเม็ดยา
21 – 23	1 ¾
24 – 26	2
27 – 28	2 ¼
29	2 ¼
30 – 32	2 ½
33 – 34	2 ¾
35	2 ¾
36 – 39	3
40	3 ¼
41 – 42	3 ¼
43 – 45	3 ½
46	3 ¾
47 – 48	3 ¾
49 – 51	4
52 – 53	4 ¼
54	4 ¼
55 – 57	4 ½
58 – 59	4 ¾
60	4 ¾
61 – 64	5
65	5 ¼
66 – 67	5 ¼
67 – 70	5 ½

ขนาดยารับประทาน mefloquine

ให้ยาขนาด 25 mg/kg โดยให้ 15 mg/kg 1 ครั้ง ในวันแรก และอีก 10 mg/kg 1 ครั้ง ในวันที่ 2

ยา 1 เม็ด มี mefloquine 250 mg

น้ำหนัก (kg)	จำนวนเม็ดยา วันแรก (15 mg/kg)	จำนวนเม็ดยา วันที่สอง (10 mg/kg)
20 – 21	1 ¼	¾
22 – 23	1 ½	¾
24 – 26	1 ½	1
27 – 28	1 ¾	1
29 – 31	1 ¾	1 ¼
32 – 33	2	1 ¼
34 – 36	2	1 ½
37 – 38	2 ¼	1 ½
39 – 41	2 ½	1 ½
42 – 43	2 ½	1 ¾
44 – 46	2 ¾	1 ¾
47 – 48	2 ¾	2
49 – 51	3	2
52 – 53	3 ¼	2
54 – 56	3 ¼	2 ¼
57 – 58	3 ½	1 ¼
59 – 61	3 ½	2 ½
62 – 63	3 ¾	2 ½
64 – 66	4	2 ½
67 – 68	4	2 ¾
69 – 71	4	3
72	4 ¼	3
73 - 77	4 ½	3
78	4 ¾	3
79 -81	4 ¾	3 ¼

ขนาดยารับประทาน primaquine สำหรับฆ่า hypozoites ในมาลาเรียไวเวกซ์

- ถ้า G-6-PD ปกติให้ขนาดยา 0.5 mg/kg/day นาน 14 วัน
- ถ้าไม่ทราบว่า G-6-PD พร่องหรือไม่ ให้ primaquine ขนาด 0.25 mg/kg/day นาน 14 วัน พร้อมกับแนะนำคนไข้ ว่าถ้ามีปัสสาวะค้ำหรือดำ หรือรู้สึกซีดลง ให้หยุดยา primaquine ทันที แล้วมาพบแพทย์
- ยา 1 เม็ด มี primaquine 15 mg

น้ำหนัก (kg)	จำนวนเม็ดยา (ขนาด 0.5 mg/kg)	จำนวนเม็ดยา (ขนาด 0.25 mg/kg)
21 – 26	0.75	0.5
27 – 34	1	0.5
35 – 40	1.25	0.75
41 – 48	1.5	0.75
49 – 56	1.75	1
57 – 65	2	1
66 – 80	2.5	1.25
81 – 100	3	1.5

ใช้มีดตัดเม็ดยา (tablet cutter) ตัดยา

ภาคผนวกที่ 3: การเตรียมยาฉีด artesunate เข้าหลอดเลือดเพื่อรักษามาลาเรียรุนแรง¹²

- ชั่ง น้ำหนักผู้ป่วย
- ให้ artesunate ขนาด 2.4 mg/kg/dose
- ตรวจสอบจำนวน vials ของยาที่ต้องการ เช่น

น้ำหนัก 26-50 kg ใช้ 2 vials

น้ำหนัก 51-75 kg ใช้ 3 vials

น้ำหนัก 76-100 kg ใช้ 4 vials

- ผสมยา artesunic acid (60 mg/vial) กับ sodium bicarbonate 1 mL ใน ampoule ที่อยู่ในกล่องยา แล้วเขย่าจนยาเข้ากันเป็น artesunate solution
- เจือจางยาด้วย sodium saline หรือ 5% dextrose 5 mL จนได้ปริมาณยา 6 mL ทำให้ยามีความเข้มข้น 10 mg/mL
- คำนวณปริมาณ ยาเป็น mL ที่ต้องใช้

ตัวอย่าง: ผู้ป่วยน้ำหนัก 60 kg ต้องใช้ยา artesunate ความเข้มข้น 10 mg/mL จำนวน $2.4 \times 60/10 = 14.4$ mL หรือประมาณ 15 mL

- ฉีดยาเข้าหลอดเลือดแบบ bolus injection

ตารางปริมาณ (mL) ของ artesunate (ความเข้มข้น 10 mg/mL) ที่ต้องใช้

น้ำหนักผู้ป่วย (kg)	ขนาดยา artesunate	
	mg	mL
21-25	60	6
26-29	70	7
30-33	80	8
34-37	90	9
38-41	100	10
42-45	110	11
46-50	120	12
51-54	130	13
55-58	140	14
59-62	150	15
63-66	160	16
67-70	170	17

71-75	180	18
76-79	190	19
80-83	200	20
84-87	210	21
88-91	220	22
92-95	230	23
96-100	240	24
