



บทที่ 2

บทสอบสวนเอกสาร

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อทริโคโมเนส ในสมัยเริ่มแรกเป็นการรักษาแบบเฉพาะที่ โดยมีการใช้ยาเฉพาะที่แบบต่างๆกัน เช่น แบบพ่นยา (aerosol spray) แบบผงโรยซึ่งมีตัวยาออรีโอมัยซิน (aureomycin) ผสมอยู่ วิธีการส่วนช่องคลอด ใช้น้ำส้มสายชู (vinegar douche) อาเนนิลอลและบิสมัท (arsenical and bismuth preparation) เข้าในช่องคลอด นอกจากนี้ยังได้มีการใช้ฮอร์โมนต่างๆ เช่น สติลโบเอสเทอรอล (Tinsley, 1954) ฮอร์ติโซน (Roland, Yeprocsky and Lenhart, 1956) เพื่อรักษาทริโคโมเนอิดีสด้วย

การรักษาแบบเฉพาะที่ที่ได้ผลบ้างในผู้ป่วยบางราย เพราะเป็นเพียงการบรรเทาอาการตกขาวและอาการคันเพียงชั่วคราวระยะเวลาหนึ่งเท่านั้น ภายหลังจากที่หยุดใช้ยาผู้ป่วยจะกลับมีอาการดังกล่าวอีก (Willcox, 1959, Cardia, 1961)

สาเหตุหลักของความล้มเหลวในการรักษาแบบเฉพาะที่ อาจเกิดจากสาเหตุดังนี้

1. ผู้ป่วยติดเชื้อซ้ำ (re-infection) ซึ่งอาจเป็นการติดเชื้อซ้ำที่ได้รับเชื้อจากทั้งภายนอกและภายในร่างกาย การติดเชื้อซ้ำจากภายนอกนั้น อาจได้รับเชื้อจากสามีซึ่งเป็นผู้นำเชื้อแต่ไม่แสดงอาการ (Ackers, 1975) หรือจากการใช้สิ่งของร่วมกับผู้ป่วยอื่น ๆ หรือจากเครื่องมือของแพทย์ที่ไม่สะอาด ส่วนการติดเชื้อซ้ำจากภายในร่างกายนั้น เกิดจากการที่ *T. vaginalis* สามารถกระจายตัวอยู่ตามเนื้อเยื่อส่วนอื่นของอวัยวะสืบพันธุ์ นอกเหนือไปจากการอยู่ที่ช่องคลอด เช่น อาจอยู่ในต่อมสคีน (Willcox, 1959) ในท่อทางเดินปัสสาวะหรือในอวัยวะสืบพันธุ์ส่วนที่อยู่เหนือช่องคลอดขึ้นไป (Whittington, 1957) และส่วนดังกล่าวนี้ยาที่ใช้เฉพาะที่จึงไม่สามารถเข้าไปถึงได้ การรักษาแบบเฉพาะที่นี้สามารถกำจัดเชื้อได้เฉพาะบริเวณช่องคลอดเท่านั้น ไม่สามารถกำจัดเชื้อที่อาศัยอยู่ในยูเรทราหรืออวัยวะข้างเคียงได้

จึงเป็นโอกาสให้เพื่อลูกหลานจากอวัยวะข้างเคียงมาซึ่งป้องกันได้อีก

2. ในปี ค.ศ. 1960 Durel และคณะ ได้ชี้ให้เห็นถึงข้อบกพร่องของ การรักษาแบบเฉพาะที่เพิ่มเติมว่า อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามอย่างสม่ำเสมอ การรักษาโรคเช่น หนองในยาก่อนกำหนดที่แพทย์สั่ง เป็นต้น และการรักษาทริโคโมนีเอซิส ในเพศชาย การรักษารูปแบบเฉพาะที่จะไม่ผลในการรักษาน้อยมาก

จากข้อสรุปถึงความล้มเหลวในการรักษาทริโคโมนีเอซิสแบบเฉพาะที่ดังกล่าวข้างต้นจึงทำให้มีการค้นหายาสำหรับรักษาโรคนี ในรูปแบบของยาที่สามารถออกฤทธิ์ต่อ ระบบอวัยวะที่ติดเชื้อได้ทั้งระบบ โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยาชนิดต่างๆ เช่น อามเพริน (Hammer, DeGroat and McGregor, 1954) สวาร์ทซ์เวลเดอร์ (Swartxwelder, Mule, Frye and Vella, 1955) ทริโคมายซิน (Catterall and Nicol, 1957) ไทรอยด์เอ็กซแทรค (Krieg, 1954) และเออีไนตราโซล (Willcox, 1957) ซึ่งพบว่ายาดังกล่าวข้างต้นนี้ ใช้ไม่ได้ผลยกเว้นเออีไนตราโซล ซึ่งในสมัยแรกๆที่มีการ เริ่มใช้ยานี้ก็ให้ผลในการรักษาเป็นอย่างดี แต่ก็ไม่สามารถรักษาผู้ป่วยให้หายขาดจาก โรคนีได้

ในปี ค.ศ. 1959 Cosar และ Julou ชาวฝรั่งเศส ได้ศึกษาหาออกฤทธิ์ ทวีระบบอีกชนิดหนึ่งคือ เมโทรไนดาโซล (metronidazole; 1-hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazole หรือที่รู้จักกันในนามของ "ฟลาจิล" (Flagyl) โดยการให้ยาแก่หนูทางปากตามน้ำหนักตัว ขนาดที่ใช้คือ 4.3 กรัมต่อกิโลกรัม พบว่ายา เมโทรไนดาโซลมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ T. vaginalis สูงมาก โดยไม่พบอาการ แทรกซ้อนใดๆในหนูทดลอง

ในปีเดียวกันนี้ Durel และคณะ ได้นำยามะโทรไนดาโซลรักษาผู้ป่วยเป็น ครั้งแรกในขนาด 200 มิลลิกรัม โดยใช้กับผู้ป่วยชายซึ่งสามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่ในผู้ป่วยหญิงนอกจากจะได้รับประทานยาโทรไนดาโซลแล้ว ยังต้องให้ยามะโทรไนดาโซล แบบเฉพาะที่ควบคู่กันไปจึงจะได้ผลดี

ในปีต่อมา ค.ศ. 1960 Durel และคณะ ได้ยืนยันถึงผลสำเร็จของการให้ ยามะโทรไนดาโซลในการรักษาผู้ป่วยทริโคโมนีเอซิส ในปีเดียวกัน Moffett และ

McGill ได้ใช้ยานี้ 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 10 วันกับผู้ป่วย 24 คน พบว่าสามารถรักษาให้หายขาดได้ทุกราย และในปีเดียวกันนี้ Ree ได้ใช้ยานี้กับผู้ป่วย 30 ราย โดยใช้ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ผลการรักษาปรากฏดังนี้คือ ผู้ป่วย 20 ราย (67%) หายเป็นปกติได้ภายในเวลา 7 วัน 2 ราย (27%) มีอาการดีขึ้นหลังจาก 7 วันแล้ว และ 2 ราย (6%) ไม่ได้ผล Nicol และคณะ (1960) ใช้ยานี้กับผู้ป่วยชาย 11 คน โดยให้วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดหายจากโรคนี้ได้

ในปีพ.ศ. 1960 Rodin และคณะ ได้ทดลองใช้เมโทรไนดาโซลขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา เป็นเวลา 7 วัน กับผู้ป่วยหญิง 82 คน ปรากฏว่า ได้ผลเป็นที่น่าพอใจในผู้ป่วย 78 ราย (95%) และยังได้ทดลองใช้ยานี้กับผู้ป่วยอีก 52 ราย โดยเพิ่มระยะเวลาการให้ยาถึง 3 เดือน พบว่าไม่ได้ผลในผู้ป่วย 3 ราย 6 รายกลับเป็นขึ้นมาอีก หรือคิดเป็นผลการรักษาได้ 83% และยังได้ใช้ยานี้รักษาผู้ป่วยชายในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 7 วัน ในผู้ป่วย 20 ราย สามารถรักษาให้หายได้ 13 ราย ซึ่ง Rodin วิเคราะห์ถึงสาเหตุที่การรักษาโรคโดยยาเมโทรไนดาโซลไม่ได้ผลในผู้ป่วยบางรายว่า อาจจะเกี่ยวข้องกับระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมต่ำ ซึ่งเกิดจากปัจจัยหลายประการ เช่น การดูดซึมยาไม่ดี ขัวยายออกมาทางน้ำส้วมเร็วเกินไป ผู้ป่วยได้รับยาเข้าไปในร่างกายไม่ครบขนาด เนื่องจากเกิดอาการอาเจียนอาเจียนบางส่วนออกมา หรือได้รับยาไม่สม่ำเสมอ

ในปี ค.ศ. 1961 Kane และคณะ ได้ทบทวนการศึกษาของ Rodin และคณะ (1960) ใหม่ และได้ตั้งข้อสังเกตว่า การที่ยาเมโทรไนดาโซลไม่สามารถรักษา ทริโคโมนิเอซิส ในผู้ป่วยบางรายนั้น เกิดจาก

1. ผู้ป่วยไม่สามารถรับยาได้ตามปกติ
2. ร่างกายผู้ป่วยไม่สามารถดูดซึมยาได้ดี
3. T. vaginalis เกิดการดื้อยาขึ้น
4. ยาที่ถูกดูดซึมเข้าไปไม่ถึงตัวปรสิต

5. ผู้ป่วยได้รับการติดเชื้อ T. vaginalis ซ้ำ

Kane, McFadzean และ Squires (1961) ได้ศึกษาในผู้ป่วย 8 ราย ซึ่งรักษาด้วยยาเมโทรไนดาโซลแล้วไม่ได้ผล โดยนำเอา T. vaginalis จากผู้ป่วยกลุ่มนี้มาเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อ แล้วทดสอบความไวต่อยาของ T. vaginalis โดยทดสอบกับสารละลายเจือจางตามลำดับชั้นของยาเมโทรไนดาโซล พบว่า T. vaginalis จากผู้ป่วยกลุ่มนี้ไวต่อยาในขนาดปกติ และผู้ป่วย 4 ใน 8 รายมีความเข้มข้นของยาในซีรัม ภายหลังจากที่กินยาเข้าไปแล้ว 1 ชั่วโมงต่ำมาก จึงสรุปว่า สาเหตุหนึ่งที่ทำให้การรักษาโรคนี้ไม่ได้ผลนั้น เกิดจากการที่ร่างกายผู้ป่วยไม่สามารถดูดซึมยาได้ดีเท่าที่ควร

ใน ค.ศ. 1961 นี้ Jennison และคณะ ได้ศึกษาความไวต่อยาเมโทรไนดาโซลของ T. vaginalis หลายสายพันธุ์ในหลอดทดลอง และยังได้ศึกษาถึง การเกิดภาวะต้านยาต่อยาเมโทรไนดาโซลด้วยทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง และ รายงานว่า ไม่พบการเกิดภาวะต้านยาขึ้นในทั้งสองกรณี การศึกษาการเกิดภาวะต้านยา ในหลอดทดลอง โดยอาหารเพาะเลี้ยง T. vaginalis ในอาหารเลี้ยงเชื้อ ซึ่งผสมยาเมโทรไนดาโซลที่มีความเข้มข้นต่ำกว่าความเข้มข้นของยาในระดับนี้ว่า ขนาดยับยั้งที่ลด ผลการทดลองพบว่า ความเข้มข้นของยาขนาดยับยั้งการเจริญของ T. vaginalis ได้ ถ้าให้เชื้อได้มีการพักตัวในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีขนาดยับยั้งที่ลดนี้ เป็นเวลานานกว่า 3 วัน

ในปี ค.ศ. 1962 Squires และคณะ ได้ศึกษาโดยนำ T. vaginalis จากผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทรไนดาโซลแต่ไม่ได้ผล มาศึกษาในหลอดทดลอง ก็พบว่าไม่มีสายพันธุ์ใดคือต่อยาเมโทรไนดาโซล จึงสรุปว่า การต่อยามิใช่สาเหตุ ของความล้มเหลวในการรักษาหรือโคโมนิเอซิสด้วยยาเมโทรไนดาโซล

ข้อสรุปนี้ได้รับการยืนยันอีกในปี ค.ศ. 1966 โดยการศึกษารายชื่อของ Nicol และคณะซึ่งนำ T. vaginalis จากผู้ป่วย 200 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ยาเมโทรไนดาโซลในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 7 วัน มาศึกษาความ ไวต่อยาในหลอดทดลองกลับพบว่าเชื้อทั้งหมดถูกทำลายด้วยยาเมโทรไนดาโซลตามปกติ

จึงสรุปว่า ผลการรักษาที่ล้มเหลวนี้มิได้เกิดจากการดื้อยาของ T. vaginalis แต่ประการใด หากแต่เกิดจากการดื้อยามีไม่อยู่ในผู้ป่วยเหล่านี้ ซึ่งเมื่อเพิ่มขนาดของยาที่ใช้ขึ้น 2 เท่าคือ 400 มิลลิกรัม ก็สามารถรักษาโรคนี้อีกได้ผลทันที นอกจากนี้ยังได้รายงานถึงผู้ป่วยรายหนึ่งซึ่งมีอาการตกขาวมาก และได้รับการรักษาด้วยยาเมโทรไนดาโซลแล้วซ้ำอีกแต่ไม่ไดผล โดยที่การดื้อยาก็เป็นไปอย่างปกติ เมื่อนำ T. vaginalis จากผู้ป่วยรายนี้มาเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อ พบว่ามีแบคทีเรียมากมายหลายชนิด รวมทั้ง Proteus spp. ปนอยู่ด้วย แบคทีเรียเหล่านี้สามารถทำลายประสิทธิภาพของยาเมโทรไนดาโซลในหลอดทดลอง ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาแบบสอดน้โอมยี่ขึ้นร่วมกับการรับประทานยาเมโทรไนดาโซล 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 7 วัน แต่ยังคงมีการตรวจพบ T. vaginalis อยู่จนกระทั่งสิ้นสุดระยะการรักษา

ตั้งแต่มีการค้นพบยาเมโทรไนดาโซลในปี ค.ศ. 1959 และนำยานี้มารักษาทริโคโมเนอซิสในคนในปีเดียวกันนี้ (Durel et al, 1959) และในระยะ 10 ปีต่อมาได้กลายเป็นยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย จนถึงขั้นจัดว่าเป็นยามาตรฐานแล้วก็ตาม (Durel et al, 1959, 1960, Rodin, 1960) แต่ผลที่ได้ก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ เพราะไม่สามารถรักษาผู้ป่วยให้หายขาดได้ (Rodin et al, 1960, Willcox, 1960) ดังนั้นจึงได้มีการวิจัยค้นคว้าเพื่อหาตัวยาที่มีประสิทธิภาพดีกว่ายาเมโทรไนดาโซลต่อมาเรื่อยๆ และได้มีการพบยาใหม่หลายชนิดเช่น ในซูราเทล (Arnold et al, 1965) ... ในทริมิดาซีน (Emanuelli et al, 1969) และทีไนด์ (ethyl[2-(2-methy-5-nitro-1-imidazole)ethyl]sulphone) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของอิมิดาโซล ในปี ค.ศ. 1969 Howes และคณะ ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาเมโทรไนดาโซลและยาทีไนด์ ในการยับยั้งการเจริญของ T. vaginalis ในหลอดทดลอง โดยพบว่ายาเมโทรไนดาโซลที่ความเข้มข้น 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และทีไนด์ที่ความเข้มข้น 2.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถยับยั้งการเจริญของ T. vaginalis ได้ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง จะเห็นได้ว่ายาทีไนด์จะมีประสิทธิภาพสูงกว่ายาเมโทรไนดาโซลมาก

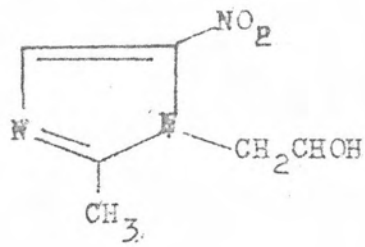
ต่อมาในปี ค.ศ. 1974 Forsgren และคณะ ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสองคือ T. vaginalis ในหลอดทดลอง พบว่ายาทีโนคาโซลที่ความเข้มข้น 1.25-2.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และยาเมโทรไนดาโซลที่ความเข้มข้น 1.68-10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถยับยั้งวงจรเจริญของ T. vaginalis ได้ ซึ่งยาทีโนคาโซลจะมีประสิทธิภาพสูงกว่ายาเมโทรไนดาโซล 1.3-8 เท่า ในปีเดียวกันนี้ได้เริ่มใช้ยาทีโนคาโซลรักษาผู้ป่วย โดยให้รับประทานขนาด 1.6 กรัมครั้งเดียวในผู้ป่วยหญิง 64 คน และขนาด 2 กรัมครั้งเดียวในผู้ป่วยหญิงอีก 51 คน พบว่าผู้ป่วยหายจากโรคนี้ได้ 94% และ 96% ตามลำดับ

Roy และคณะ (1975) ได้รวบรวมและสรุปอีกครั้งถึงปัญหา ซึ่งทำให้การรักษาโรคริดิโมนีเอซิสด้วยยาเมโทรไนดาโซลไม่ได้ผลว่าเกิดจาก

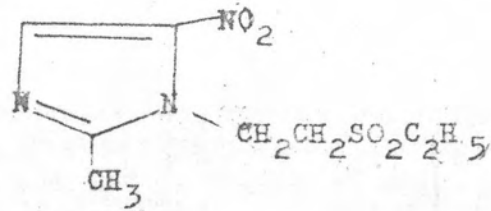
1. ปัญหาของผู้ป่วยเอง โดยที่ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้รักษา เช่น การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ
2. ปัญหาจากการดื้อยามี ซึ่งเกิดจากความผิดปกติภายในร่างกายของผู้ป่วยเองมีการศึกษายืนยัน โดยนำปัสสาวะของผู้ป่วยที่รักษาแล้วไม่ได้ผลมาตรวจ พบว่ามีการขับเมตาบอไลต์ของยาออกมาก นอกจากนี้ยาอาจถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย จนกลายเป็นสารที่ไม่มีประสิทธิภาพต่อการรักษา ก่อนที่ยาจะเข้าถึง T. vaginalis ที่ช่องคลอด
3. ขนาดของยาที่ให้ใช้กับผู้ป่วย จะต้องสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ซึ่งมักจะพบว่าความยุ่งยากมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยหญิง ที่มีรูปร่างใหญ่และมีน้ำหนักมากเกินไป การแก้ไขทำได้โดยการเพิ่มขนาดของยาขึ้นเป็นสองเท่าของขนาดปกติคือ จาก 200 มิลลิกรัมของยาเมโทรไนดาโซลเป็น 400 มิลลิกรัม
4. การดื้อยาของ T. vaginalis น่าจะเป็นสาเหตุอีกประการหนึ่ง ที่ทำให้การรักษาโรคริดิโมนีเอซิสไม่ได้ผล แต่จากการศึกษาเท่าที่ผ่านมา ยังไม่พบการดื้อยาใน T. vaginalis

ในปี ค.ศ. 1976 Korner และคณะ ได้นำ T. vaginalis บางสายพันธุ์ที่ได้จากผู้ป่วยซึ่งมีปัญหาเกี่ยวกับการรักษาโรคริดิโมนีเอซิส และสายพันธุ์เหล่านี้จะมีความไวต่อยา

ลดลง มาเปรียบเทียบกับความไวต่อยาของ T. vaginalis ในการทดลองอื่นๆ แต่ก็
ไม่พบความแตกต่างในความไวต่อยาในสายพันธุ์ที่ศึกษา จึงได้เสนอให้ยกเลิกความคิดเกี่ยวกับ
การดื้อยาใน T. vaginalis ที่จะป็นสาเหตุของความล้มเหลวในการรักษาโรคนี้เสีย
พร้อมกับเสนอว่าสาเหตุของความล้มเหลวในการรักษาไตรโคโมเนอซิส น่าจะเกิดจากการ
ติดเชื้อซ้ำ หรือจากความผิดปกติในการดูดซึมยาที่ลำไส้ (Kane et al, 1961) หรือ
จากการที่ยาถูกทำลายไปก่อน โดยลำไส้หรือแบคทีเรียที่อยู่ในช่องคลอด (Nicol et al,
1966)



เมโทรไนดาโซล (metronidazole)
 (1-hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazole)



ทีไนดาโซล (tinidazole)
 (ethyl [2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazole)ethyl]sulphone)

รูปที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของยาเมโทรไนดาโซลและ
 ยาทีไนดาโซล