Oral antifungal agents

Nucha Niumpradit MD.

ABSTRACT:

NIUMPRADIT N. ORAL ANTIFUNGAL AGENTS. THAI J DERMAOL 2003;19:131-148.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

Oral antifungals advanced greatly since the introduction of griseofulvin, a drug with narrow-spectrum of activity against dermatophytes. The following era is the discovery of the azole antifungals including ketoconazole, itraconazole and fluconazole that have broard-spectrum of activities. Terbinafine is the first oral antifungal that has fungicidal effect and enables us to treat many kinds of fungal infections successfully. However, there is still no " ideal" drug that could cover all kinds of fungal infections. At present, there are many drug-resistance organisms, various side effects of the drugs as well as drug interactions. Antifungals such as voriconazole, ravuconazole and posaconazole are new members of the azoles. A new group of antifungal with unique mechanism of action such as the echinocandins were developed in attempt to "fix" all the antifungal pitfalls. The mode of action, pharmacokinetics, clinical use, side effects and drug interactions of these drugs were reviewed in this article.

Key words: antifungal agents, griseofulvin, ketoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, ravuconazole, posaconazole, ecchinocandins

บทคัดย่อ:

นุชา เนียมประดิษฐ์ ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทาน วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 131-148.

แผนกผิวหนัง กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานมีการพัฒนาไปมากตั้งแต่มีการค้นพบยาในยุคแรกๆ คือ griseofulvin ซึ่งออกฤทธิ์แคบครอบคลุมเฉพาะเชื้อกลากเท่านั้น ยาในยุคต่อมาคือยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azole ได้แก่ ketoconazole, itraconazole และ fluconazoleซึ่งมีการออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราได้กว้างขวางมากขึ้น การค้นพบ terbinafine ซึ่งเป็นยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานตัวแรกที่มี fungicidal effect ทำให้สามารถรักษาโรคเชื้อราหลายชนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มียาชนิดใดที่สามารถรักษาโรคเชื้อราได้ทุกชนิด และปัจจุบันพบมีจำนวนเชื้อราที่ดื้อต่อยาเพิ่มขึ้นและยาบางชนิดมีฤทธิ์ข้างเคียงหรือ drug interaction มาก ยาต้านเชื้อราตัวใหม่ๆ เช่น voriconazole, ravuconazole, posaconazole ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม azoles หรือยากลุ่มใหม่เช่น echinocandins ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างจากยาในกลุ่มเดิมจึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้แก้ปัญหาเหล่านี้ บทความนี้เป็นการทบทวนเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ แนวทางการใช้ยา ฤทธิ์ข้างเคียงและปฏิกริยากับยาชนิดอื่นๆของยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานเหล่านี้

คำสำคัญ: ยาต้านเชื้อรากริซิโอฟูลวิน, คีโตโคนาโซล, ไอทราโคนาโซล, ฟลูโคนาโซล, วอริโคนาโซล, ราวูโคนาโซล, โพซาโคนาโซล, เอติโนแคนติน

ยุคปัจจุบันเป็นยุคของเทคโนโลยีที่ก้าวหน้า มียาต้านเชื้อราตัวใหม่ๆเกิดขึ้นมากมายเพื่อให้สามารถใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อราที่นับวันจะมีการพัฒนาตัวเองให้ดื้อยามากขึ้นเรื่อยๆ ในขณะที่ยาต้านเชื้อราเดิมมีการนำมาใช้ในโรคต่างๆเพิ่มขึ้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานเท่านั้น

ยาต้านเชื้อราจะแบ่งได้เป็น กลุ่มใหญ่ๆ ตามกลไกการออกฤทธิ์ได้แก่

1. พวกที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อรา ได้แก่ griseofulvin
2. พวกที่มีผลต่อการสร้าง cell membrane ของเชื้อราได้แก่
   a. polyene: nystatin
   b. azoles:
   - imidazole: ketoconazole
   - triazoles: itraconazole, fluconazole, voriconazole, ravuconazole, posaconazole
   c. allylamine: terbinafine
3. พวกที่ยับยั้งการสร้าง cell wall ของเชื้อรา

Griseofulvin

เป็นยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานตัวแรกที่ใช้ในการรักษาโรคเชื้อราที่ผิวหนังและเล็บ สกัดได้จากเชื้อรา *Penicillium griseofulvum* ในปี ค.ศ. 1939[1]

กลไกการออกฤทธิ์: ยับยั้งการสร้าง nucleic acid และขัดขวางการสร้าง microtubule spindle ของเชื้อรา ทำให้มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะ metaphase จัดเป็น fungistatic drugใช้ได้ผลในการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อกลากเท่านั้น

เภสัชจลศาสตร์ (pharmacokinetics): ยาละลายน้ำได้ไม่ดีจึงถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อย แต่เนื่องจากยาละลายได้ดีในไขมันจึงเพิ่มการดูดซึมได้โดยให้รับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง หรือใช้ยาในรูป micronized หรือ ultramicronized form ยาจะเข้าสู่ผิวหนังโดยผ่านทางเหงื่อ และ epidermal diffusion และผ่านเข้าเล็บทาง nail matrix เนื่องจากยาจับกับ keratin ได้ไม่ดี ระดับยาในผิวหนังจะสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ในเล็บระดับยาจะคงอยู่ได้นานเพียง 1-2 สัปดาห์หลังหยุดยา ยาถูกทำลายที่ตับแล้วขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ

การใช้ยาทางคลินิก: griseofulvin ยังเป็นยารักษามาตรฐานของโรคกลากที่หนังศีรษะ[2]และผิวหนังทั่วไป Gupta และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ griseofulvin กับ terbinafine, itraconazoleและ fluconazole ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกลากที่หนังศีรษะที่เกิดจาก *Trichophyton species* ทั้งหมด 200 ราย พบว่า griseofulvin ใช้ได้ผลในการรักษา 92 เปอร์เซ็นต์ เท่าๆกับผลการรักษาด้วยยาชนิดอื่นๆ[3] ซึ่งต่างจากการรักษาโรคเชื้อกลากที่เล็บที่ไม่นิยมใช้ griseofulvin เนื่องจากพบว่าผลการรักษาไม่ดีนัก กล่าวคือมีผลการรักษาหาย 40-100% ในโรคเชื้อราที่เล็บมือและ3-38% ในโรคเชื้อราที่เล็บเท้า ยกเว้นในกรณีที่ทำการถอดเล็บร่วมไปกับการให้ griseofulvin จะเพิ่มอัตราการหายของเชื้อราที่เล็บเท้าได้เป็น 47-82 เปอร์เซ็นต์[4]

Hofman และคณะ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่เป็นโรคเชื้อราที่เล็บเท้า 195 ราย เปรียบเทียบการใช้ griseofulvin 1000 มก./วัน เป็นเวลานาน 48 สัปดาห์ กับ terbinafine 250 มก./วัน เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ เมื่อวัดผลที่ 48 สัปดาห์พบว่า griseofulvin และ terbinafine มี mycological cure rate 82%และ 88% ตามลำดับ แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 24 สัปดาห์ พบว่า mycological cure rate ในกลุ่มที่รักษาด้วย griseofulvin ลดลงเหลือเพียง 62% ส่วนในกลุ่มที่รักษาด้วย terbinafine ลดลงเหลือ 81% แสดงว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย griseofulvin มีอัตราการกลับเป็นซ้ำใหม่สูง[5]

ขนาดยา:

10 มก./กก./วัน ให้เป็นระยะเวลานาน 2-4 สัปดาห์ สำหรับโรคเชื้อราที่ผิวหนังทั่วๆไป

20 มก./กก./วัน ให้เป็นระยะเวลานาน 6-8 สัปดาห์ สำหรับโรคเชื้อราที่เส้นผมและหนังศีรษะ และนาน 6 เดือนสำหรับโรคเชื้อราที่เล็บมือ นาน 6 เดือนสำหรับโรคเชื้อราที่เล็บเท้า

ถ้าใช้ยาในรูป ultramicroized form ให้ลดขนาดยาลงไป 30 เปอร์เซ็นต์

ฤทธิ์ข้างเคียง: ที่สำคัญคืออาการทางระบบทางเดินอาหารและปวดศีรษะ นอกจากนี้ทำให้แพ้เกิดผื่นที่ผิวหนัง เช่น ผื่นแพ้แสงแดด ห้ามให้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายและผู้ป่วยที่เป็นโรคในกลุ่ม porphyria โดยเฉพาะ acute intermittent porphyria และควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่งในผู้ป่วย

ที่เป็นโรค systemic lupus erythematosus เพราะยาจะกระตุ้นทำให้โรคเลวลง

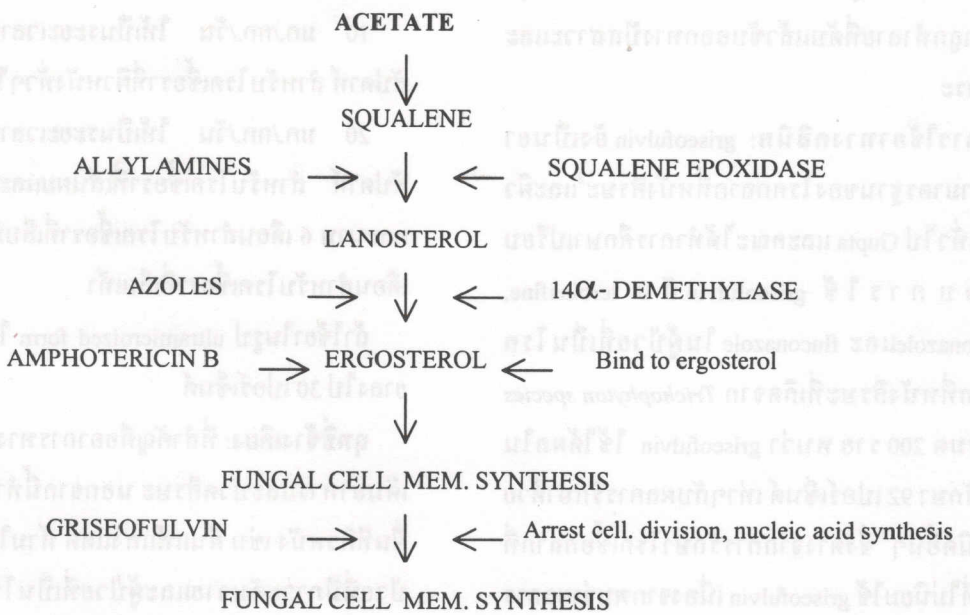
จัดเป็น pregnancy category C เพราะมี embryotoxic และ teratogenic effect ในสัตว์ทดลอง จึงไม่ควรให้ในผู้ที่ตั้งครรภ์ ในผู้หญิงควรงดยาอย่างน้อย 1 เดือนก่อนตั้งครรภ์ และผู้ชายควรงดยา 6 เดือนก่อนเจริญพันธุ์[6]

drug interaction: griseofulvin กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P4503A4 (CYP3A4) จะทำให้ระดับของยา cyclosporine, oral contraceptive pills และanticoagulant ลดลง ส่วน barbiturates จะลดการดูดซึมของ griseofulvin

Polyenes

ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย amphotericin B ซึ่งมีแต่ในรูปของยาฉีดและ nystatin ซึ่งอยู่ในรูปยารับประทาน ยาในกลุ่ม polyenes ออกฤทธิ์โดยจับกับ ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ cell membrane ของเชื้อรา มีฤทธิ์เป็น fungicidal แต่ยากลุ่มนี้ใช้รักษาโรคผิวหนังน้อยเนื่องจากไม่ครอบคลุมเชื้อกลาก ใช้ได้เฉพาะการติดเชื้อ *Candida* spp. ที่ผิวหนังเท่านั้น

Nystatin: ถ้าให้รับประทานไม่มีการดูดซึม ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ *Candida* spp. ที่บริเวณเยื่อบุปากเท่านั้น ไม่มี parenteral form เนื่องจากมีพิษต่อไต นิยมใช้ในรูป oral suspension ขนาด 400,000-600,000 unit อมกลั้วคอแล้วกลืนวันละ 4 ครั้ง นาน 7-14 วัน



แผนภูมิที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านเชื้อรา

Azoles

ลักษณะโครงสร้างของยาในกลุ่มนี้จะเหมือนกันตรงที่มี five-membered azole ring ยาในกลุ่ม imidazole เช่น ketoconazole จะมี ไนโตรเจน 2 อะตอมใน azole ring ส่วนในกลุ่ม triazole เช่น itraconazole, fluconazole, voriconazole จะมี 3 ไนโตรเจนอะตอม ซึ่งจะทำให้ยาจับกับเอนไซม์ cytochromeP450(CYP) ได้ดีขึ้น fluconazoleจะต่างจาก itraconazole ตรงที่มี hydrophilic side chain ทำให้ละลายน้ำได้ดีขึ้น

ยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์คล้ายกันคือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ lanosterol 14-α-demethylase ของเชื้อรา เอนไซม์นี้เป็น CYP -dependent ใช้ในการเปลี่ยน lanasterol ไปเป็น ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ cell membrane (ดูแผนภูมิที่ 1) การขาด ergosterol ทำให้มีความผิดปกติของการซึมของสารต่างๆผ่าน cell membrane เข้าสู่เซลล์ จัดเป็น fungistatic drug ข้อดีของ fluconazole และ itraconazole ที่เหนือกว่าketoconazole คือยาจะรบกวนการทำงานของเอนไซม์ lanosterol 14-α-demethylase ที่พบในมนุษย์ได้น้อย ทำให้มีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยกว่า

Ketoconazole(Nizoral®)

กลไกการออกฤทธิ์: มีฤทธิ์กว้างขวาง ใช้ได้ผลต่อเชื้อกลาก เกลื้อน *Candida* spp. และ เชื้อราตัวอื่นๆ แต่ไม่ได้ผลต่อเชื้อ *Aspergillus* spp. และ เชื้อที่ทำให้เกิด mucormycoses นอกจากนี้ไม่ค่อยได้ผลต่อเชื้อ *Sporothrix schenckii, Cryptococcus* spp., *non-albicans Candida* spp.

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics): การดูดซึมจะต้องอาศัยภาวะที่เป็นกรด จึงไม่ควรให้ร่วมกับยาที่เพิ่มgastric pH ได้แก่ยาลดกรด H_2antihistamines และ proton pump inhibitors ในเลือดยาส่วนใหญ่(99%) จะจับกับ albumin ผ่านเข้าไปในผิวหนัง เนื้อเยื่อต่างๆ ปัสสาวะ น้ำลายและไขข้อได้ดี แต่ผ่านเข้าน้ำไขสันหลังน้อยมาก ยาถูก metabolized ที่ตับโดยเอนไซม์ CYP แล้วขับออกส่วนใหญ่ทางน้ำดี การซึมเข้าสู่ผิวหนังส่วนใหญ่โดยทางเหงื่อ(eccrine sweat) Half life 6.5 - 9.6 ชม. เพราะฉะนั้น ให้ยาวันละครั้งก็พอ

การใช้ยาทางคลินิก: การใช้ยา ketoconazole ในการรักษาโรคเชื้อราที่ผิวหนังปัจจุบันใช้น้อยเนื่องจากระยะเวลาที่ต้องใช้ในการรักษาส่วนใหญ่มักเกิน 2 สัปดาห์ซึ่งอาจพบผลข้างเคียงจากยาได้บ่อย ยกเว้นในการรักษาโรคเกลื้อนและการติดเชื้อรา *Candida* spp. ที่เยื่อบุที่ยังใช้ยานี้อยู่เนื่องจากเวลาที่ใช้ในการรักษาสั้นและยาราคาไม่แพง

Gupta และคณะศึกษาในห้องทดลองหา minimal inhibitory concentrations (MICs) ของยาต้านเชื้อราต่อ *Malassezia* species จำนวน 7 ชนิด พบว่า ketoconazole และ itraconazole มี MICs ต่อเชื้อ *Malassezia* species ต่ำกว่า voriconazole และ terbinafine[7]

ในการรักษาโรคเกลื้อนมีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ ketoconazole 200มก./วัน เป็นเวลานาน 5 และ 7 วัน เทียบกับการให้ยาหลอกพบว่า มี mycological cure 84%และ 90%ในผู้ป่วยกลุ่มแรกและกลุ่มที่สอง ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่า มี mycological cure 17%[8] นอกจากนี้มีการศึกษา

เปรียบเทียบการให้ยา ketoconazole 400 มก. รับประทานครั้งเดียวกับการให้ยา 200 มก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 10 วันในการรักษาโรคเกลื้อน พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่มีรายงานว่าการให้ยาแบบรับประทานครั้งเดียวมีอัตราการกลับเป็นซ้ำใหม่มากกว่าการให้ยาทุกวัน[9] ส่วนการป้องกันการกลับเป็นซ้ำใหม่ให้ ketoconazole 200 มก./วัน ติดต่อกัน 3 วันในแต่ละเดือน[10] หรือ 400 มก. ครั้งเดียวเดือนละครั้งและเนื่องจากยาจะถูกขับทางเหงื่อผลการรักษาจะดีขึ้นถ้าให้ผู้ป่วยออกกำลังกายให้เหงื่อออกและงดอาบน้ำ ประมาณ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

ฤทธิ์ข้างเคียง: เนื่องจาก ketoconazole นอกจากจะยับยั้งการทำงานของ CYP ของเชื้อราแล้วยังรบกวนการทำงานของ CYP enzyme system ในมนุษย์ซึ่งจะพบที่ตับ ต่อมหมวกไต อัณฑะ รังไข่ และไตด้วย ทำให้มีพิษต่อตับ มีผลต่อการสร้างฮอร์โมนทำให้เกิด gynecomastiaและimpotenceได้ พบว่าผลต่อการสร้างฮอร์โมนนี้จะขึ้นกับขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับคือจะพบเมื่อได้รับ ketoconazole มากกว่า 800 มก./วัน ส่วนผลเสียต่อตับพบประมาณ 1:10,000 ราย เป็น idiosyncratic reaction คือไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับหรือ cumulative dose ส่วนใหญ่ symptomatic hepatoxicity มักจะพบมากในเพศหญิงโดยเฉพาะผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี และพบน้อยมากถ้าได้รับยาไม่เกิน 2 สัปดาห์[11] มีรายงานทำให้เกิด fulminant hepatitis ด้วย จึงควรให้ยาด้วยความระมัดระวัง ไม่ควรใช้ยานี้ในการรักษาเชื้อราที่เล็บเนื่องจากต้องให้ยาเป็นระยะเวลานาน ไม่ควรใช้ในคนตั้งครรภ์เพราะผ่านรกได้และมีรายงานทำให้เกิดความพิการของทารกในหนูทดลอง

Itraconazole (Sporal®)

เป็น broad spectrum triazole

กลไกการออกฤทธิ์: ออกฤทธิ์กว้างขวางและเป็น fungistatic drug เช่นเดียวกับ ketoconazole แต่สามารถครอบคลุมเชื้อได้มากว่า ใช้ได้ผลต่อเชื้อ *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii, Cryptococcus* spp. แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้ผลกับเชื้อที่ทำให้เกิด mucormycoses เช่นเดียวกับ ketoconazole และ fluconazole และไม่ค่อยได้ผลต่อเชื้อ *non-albicans Candida* spp.

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics): ยาที่อยู่ในรูปของแคบซูลละลายได้ดีในไขมันและไม่ละลายในน้ำยกเว้นในภาวะที่เป็นกรดมากๆ เพราะฉะนั้นควรรับประทานยาพร้อมกับอาหารหรือหลังอาหารทันทีหรือรับประทานร่วมกับเครื่องดื่มที่เพิ่มกรดในกระเพาะเช่นน้ำอัดลมที่มีระดับ pH ต่ำๆเช่นโคลา เป๊ปซี่ แต่ถ้าอยู่ในรูปของยาน้ำชนิดรับประทาน itraconazole จะละลายใน cyclodextrin ซึ่งทำให้ยาถูกดูดซึมได้ดีขึ้นและแนะนำให้รับประทานก่อนอาหาร มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่ขาดกรดในกระเพาะเช่นผู้ป่วยที่เป็นโรคเอดส์

ประมาณ 95 เปอร์เซ็นต์ของยาที่รับประทานจะจับกับโปรตีนในเลือดแต่พบว่ายาเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆได้ดี การเข้าสู่ผิวหนังส่วนใหญ่ผ่านทาง sebum การเข้าสู่เล็บผ่านจากทั้ง nail matrix และจากทางเส้นเลือดที่บริเวณ nail bed เนื่องจากมีระดับยาวัดได้ในเล็บภายในเวลาเพียง 1 สัปดาห์หลังให้ยา ไม่พบยาใน body fluid

Itraconazole จะถูก metabolize ที่ตับ โดย enzyme CYP3A4 ได้ metabolite ที่สำคัญคือ hydroxyl-itraconazole ซึ่งจะมีผลต่อเชื้อราได้เช่นเดียวกับ itraconazole หลังจากนั้นยาจะถูกขับออกทางน้ำดี ปัสสาวะและอุจจาระ ระดับของยาไม่ขึ้นกับการทำงานของไต

ข้อดีของ itraconazole ที่ต่างจาก ketoconazole คือจะจับกับ keratinocyteและ lipid ได้อย่างแน่นหนาทำให้ระดับยาใน keratinized tissue สูงกว่าในเลือดประมาณ 3-10 เท่า นอกจากนี้มี reservior effect คือจะคงอยู่ในผิวหนัง เล็บ เส้นผมได้นานหลังหยุดยาจึงไม่จำเป็นต้องให้ยาทุกวันให้เป็น intermittent regimen ได้ ในการรักษาเชื้อราที่เล็บหลังจากให้ยาแบบ pulse therapy (คือให้ยาขนาด 200 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลานาน 7 วัน แล้วหยุดยาเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์จึงเริ่มต้นให้ยาใหม่) เป็นเวลานาน 2 เดือนสำหรับรักษาเชื้อราที่เล็บมือและ3 เดือนสำหรับรักษาเชื้อราที่เล็บเท้า พบว่าหลังหยุดยายังคงมีระดับยาสูงกว่า therapeutic level อยู่ในเล็บนานถึง 9 และ 11 เดือนตามลำดับ[12] อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบระดับของยาในเล็บของการให้ยาแบบ pulse therapy และแบบรับประทานทุกวันวันละ 200 มก.พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาทุกวันจะมีระดับยาในเล็บสูงกว่ากลุ่มที่ได้ pulse therapy เช่น ในเล็บเท้าเมื่อวัดระดับยาที่ 48 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาทุกวันจะยังคงมีระดับยาในเล็บสูงประมาณ 2-3 เท่าของกลุ่มที่ได้ pulse therapy(419 ng/g vs 154 ng/g)[13]

การใช้ยาทางคลินิก: เนื่องจากออกฤทธิ์ได้กว้างจึงมีการนำ itraconazole มาใช้ในการรักษาโรคเชื้อราทั้งที่ผิวหนัง และการติดเชื้อชนิดแพร่กระจาย

ในด้านผิวหนังมีการใช้ในการรักษาเกลื้อนโดยใช้ยาขนาด 200 มก./วัน ติดต่อกันนาน 5-10วัน พบว่ามี mycological cure rate ประมาณ 80-100%[14,15] Faergemann และคณะทำการทดลอง การป้องกันการกลับเป็นซ้ำใหม่ของโรคเกลื้อนโดย ให้ itraconazole 200 มก. สองครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมง เดือนละครั้งเทียบกับยาหลอกเป็นเวลานาน 6 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา itraconazole การตรวจเชื้อให้ผลเป็นลบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (88% ต่อ 57%)[16]

นอกจากนั้นมีการใช้ในการรักษาการติดเชื้อราที่ผิวหนังชนิดอื่นๆเช่น โรคติดเชื้อ Candida โรคกลาก ในการรักษาโรคกลากที่หนังศีรษะถ้าเชื้อก่อโรคเป็นจาก *Microsporum canis* อาจต้องให้ยาเป็นระยะเวลานานกว่าปกติ[17] การรักษาเชื้อราที่เล็บนิยมให้ยาเป็นแบบ pulse therapy ทำให้ผู้ป่วยสะดวกในการรับประทาน มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ multicenter, double-blind โดยแบ่งผู้ป่วยที่เป็นเชื้อราที่เล็บเท้าออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกให้ยาแบบ pulse therapy และกลุ่มที่สองให้ยารับประทานแบบต่อเนื่องขนาด 200 มก./วัน เป็นเวลานาน 3 เดือน และติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน อีก 6 เดือนพบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษามี mycological cure rate 66% และ 69% ตามลำดับ[18] อย่างไรก็ตามองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกายังไม่รับรองให้ pulse therapy pulse therapy เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับโรคเชื้อราที่เล็บเท้า แต่แนะนำให้รับ

ประทานยาทุกวันอย่างต่อเนื่องโดยให้ itraconazole ขนาด 200 มก./วัน เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์[19]

ในการรักษา subcutaneous mycosis เช่น chromoblastomycosis มีรายงานการใช้ itraconazole 100-400 มก./วัน พบว่าได้ผลดี[20]และมีรายงานผู้ป่วย 1 รายที่รักษาหายโดยการให้ itraconazole pulse regimen เช่นเดียวกับที่ใช้ในการรักษาเชื้อราที่เล็บโดยให้ยานาน 7 เดือน[21]

ตารางที่ 1 ขนาดยา itraconazole ในการรักษาโรคเชื้อรา

Drug	Indication	Dose	Duration
Itraconazole	Vulvovaginal candidiasis	200 mg twice daily	1 day
	Balanitis/balanoposthitis		
	Oral candidiasis	100 mg daily	15 days
	Pityriasis versicolor	200 mg daily	7 days
	Dermatophytosis	100 mg daily	15 days
	Tinea pedis, manum	100 mg daily	30 days
	Sporotrichosis	100 mg daily	3 months
	Chromomycosis	100-200 mg daily	6 months

ตารางที่ 2 แนวทางการตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างการให้ยาต้านเชื้อรา

Drug	Recommended Laboratory test
Griseofulvin	none
Terbinafine	LFT, initially and after 6 weeks of use
Itraconazole	LFT, initially and after 4 weeks of use
Ketoconazole	LFT, initially and after 6 weeks of use
Fluconazole	LFT

ขนาดยา: ดูตารางที่ 1

ฤทธิ์ข้างเคียง: เนื่องจากยารบกวนการทำงานของ CYP enzyme systemในมนุษย์ได้แต่น้อยกว่า ketoconazole มาก จึงมีพิษต่อตับตลอดจนผลต่อการสร้างฮอร์โมน และdrug interactionน้อย ยกเว้นถ้าให้ยาในขนาดสูง (600 มก./วัน) พบว่าทำให้มีระดับโปตัสเซียมในเลือดลดลงและกดการทำงานของต่อมหมวกไตได้ ซึ่งฤทธิ์ข้างเคียงนี้จะไม่พบถ้าให้ยาขนาดต่ำกว่า 400 มก./วัน[22] ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งพบว่า oral bioavailability ไม่เปลี่ยนแปลง[23] แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคตับหรือมีปัญหาตับอักเสบจากยาตัวอื่นๆ และถ้าต้องใช้ยาติด

ต่อกันนานกว่า 30 วันแนะนำให้ตรวจ liver function test ทุกๆเดือน (ดูตารางที่ 2)

ในรูปของยาน้ำเคยมีรายงานว่าไม่ควรให้ในเด็ก เพราะ cyclodextrin ที่ใช้เป็น vehicleในยา ทำให้เกิดมะเร็งของตับอ่อนในหนูทดลอง(rat) เมื่อใช้ขนาดของยาเท่ากับที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ นอกจากนี้ทำให้เกิดความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารเช่นท้องเสียอย่างรุนแรงได้ แต่การศึกษาต่อมาพบว่าการเกิดมะเร็งของตับอ่อนนั้นเป็น species-specific เนื่องจากไม่พบฤทธิ์ข้างเคียงนี้ในสุนัขและหนู(mice)[24] และพบว่าเมื่อได้ยาชนิดน้ำมีการดูดซึมของ cyclodextrin น้อยมากและจะถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ในทางเดินอาหารอย่างรวดเร็วแล้วไป metabolizeที่ตับ ทำให้ใช้ในเด็กได้[15,16]

นอกจากนี้พบว่า itraconazole มี negative inotopic cardiac effect ไม่ควรให้ยานี้ในผู้ป่วยที่มี ventricular dysfunction เช่นในผู้ป่วยที่เคยมีหรือมีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือได้รับยาที่มี negative inotopic cardiac effect ได้แก่ พวก calcium channel blockerเช่น nifedipine, verapamil[17]

Itraconazole จัดเป็น pregnancy category type C ไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ เพราะว่ามี teratogenic effect ในสัตว์ทดลอง และมารดาควรงดให้นมบุตร

Fluconazole (Diflucan®)

กลไกการออกฤทธิ์: เป็น broad spectrum triazole เช่นเดียวกับ itraconazole ปัจจุบันพบว่ามีเชื้อราหลายชนิดที่ดื้อต่อยานี้ เช่น *Aspergillus* spp. และ *non-albicans Candida* spp.[28] เป็นต้น

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics): ยาละลายได้ดีมากในน้ำเมื่อเทียบกับ azole ตัวอื่นๆ และการดูดซึมไม่ขึ้นกับภาวะที่เป็นกรดในกระเพาะจึงให้ยาร่วมกับยาลดกรดและ cimetidine ได้ ข้อดีของยาตัวนี้คือ เข้าสู่ body fluid ได้ดีมาก พบว่าระดับยาในเสมหะ peritoneal fluid และ vaginal tissue จะเท่ากับในเลือด ส่วนระดับยาในปัสสาวะจะสูงประมาณ 10 เท่าของในเลือดและยาเข้าน้ำไขสันหลังดีมากพบว่าระดับยาจะสูงประมาณ 50-90 เปอร์เซ็นต์ของระดับยาในเลือด จึงนิยมใช้ในการรักษา cryptococcal meningitis

Metabolism ของยาจะต่างกับ azole ตัวอื่นๆคือไม่ได้ถูก metabolized ที่ตับ แต่ส่วนใหญ่ (80%) จะถูกขับในรูป unchanged form ทางปัสสาวะเพราะฉะนั้นการขับออกจึงขึ้นกับการทำงานของไต ในผู้ป่วยที่ creatinine clearance ต่ำกว่า 50มล./นาที จะต้องลดขนาดของยาลงครึ่งหนึ่ง

ผมและเล็บจะมีระดับ fluconazole สูงหลังได้รับยา โดยยาเข้าสู่ผิวหนังผ่านทางเหงื่อและซึมผ่านทาง dermis และ epidermis และจะถูกขับออกจากผิวหนังช้ากว่าในเลือด พบระดับยาในผิวหนังได้นานถึง 10 วันหลังจากหยุดยา ส่วนการซึมผ่านเข้าเล็บจะผ่านทาง nail bed ข้อดีอีกอย่างของ fluconazole คือแทบจะไม่รบกวนการทำงานของเอนไซม์ CYPในมนุษย์เลยจึงมีพิษต่อตับน้อยและไม่มีผลต่อระบบต่อมไร้ท่อ นอกจากนี้มี plasma half life นาน 30-37 ชั่วโมง จึงให้ยาเป็นวันละครั้งได้

การใช้ยาทางคลินิก: นิยมใช้ในการรักษา การติดเชื้อแคนดิดาในช่องปาก หลอดอาหาร ช่องคลอด และเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดจากเชื้อ *Cryptococcus neoformans*

ในการรักษาโรคเกลื้อนให้ยาขนาด 300 มก. ครั้งเดียวต่อหนึ่งสัปดาห์ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ พบว่ามี mycological cure rate 87% ถึง 98%

ในการรักษาโรคกลากที่ลำตัวและขาหนีบให้ยาขนาด 150 มก.อาทิตย์ละครั้งเป็นเวลา 2-6 สัปดาห์ และนาน 4-6 สัปดาห์สำหรับโรคกลากที่ลำตัวและขาหนีบ ส่วนโรคกลากที่หนังศีรษะให้ยาขนาด 8 มก./กก.สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 8-12 สัปดาห์หรือ 6 มก./กก./วัน นาน 3-6 สัปดาห์

การใช้ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บ ผลการรักษาสู้ยาตัวอื่นไม่ได้และต้องใช้เวลารักษานาน พบว่าถ้าให้ยาแบบ pulse therapy คือให้ fluconazole 150 มก. สัปดาห์ละครั้ง ไปจนกว่าเล็บจะงอกปกติจะมี mycological cure rate สำหรับเชื้อราที่เล็บเท้า 67 แปอร์เซ็นต์[29] และเชื้อราที่เล็บมือ 89 เปอร์เซ็นต์หลังจากรักษานาน 9 เดือน[30]

ฤทธิ์ข้างเคียง: พบน้อยและไม่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ปวดท้อง ผื่นผิวหนังและ ท้องเดิน เป็นต้น

Voriconazole[31]

เป็น Second-generation synthetic triazole ที่มีลักษณะโครงสร้างคล้าย fluconazole แต่ออกฤทธิ์คล้าย itraconazole ยานี้มีทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีดเข้าเส้น

กลไกการออกฤทธิ์: ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 14-α-demethylase ของเชื้อรา *C. albicans* และ *A. fumigatus* ได้มากกว่า fluconazole 16 เท่า และ 160 เท่าตามลำดับ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 24- ethylene dihydrolanosterol demethylase ของเชื้อยีสต์และราสายบางชนิดได้ ทำให้ใช้ในการรักษาเชื้อราบางชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อ fluconazole ได้ กล่าวคือออกฤทธิ์ได้รุนแรงและครอบคลุมเชื้อราได้กว้างกว่า fluconazole และยานี้มีข้อดีกว่า itraconazole คือสามารถดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารโดยการดูดซึมไม่ขึ้นกับภาวะความเป็นกรดของกระเพาะอาหาร

มีการศึกษาเปรียบเทียบ MICs ของยานี้ต่อเชื้อโรคกลาก พบว่า voriconazole มี MICs ต่ำกว่า ketoconazole, griseofulvin และ fluconazole แต่สูงกว่า itraconazole และ terbinafine[32]

ในการศึกษาในห้องทดลองพบว่าได้ผลดีต่อเชื้อรา *Candida spp.* ที่ดื้อต่อยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azole และ amphotericin B นอกจากนั้นพบว่าได้ผลดีมากต่อ *Cryptococcus neoformans, Aspergillus spp., Malassezia spp., Fusarium spp., B. dermatitidis, C. immitis, H. capsulatum, Bipolaris species, Scedosporium apiospermum(P. boydii) , Ascomycetes* ผลต่อ *S. schenckii, Absidia corymbifera* ไม่ค่อยดีสู้ยาตัวอื่นๆไม่ได้

มีการนำยานี้มาใช้ในรักษาโรคติดเชื้อราชนิดแพร่กระจายพบว่าได้ผลดี

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics): ยาจะถูก metabolize ที่ตับโดยเอนไซม์ CYP ตัวที่สำคัญคือ CYP2C9 และ CYP3A4 จึงควรระมัดระวังถ้าต้องให้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่ต้องใช้เอนไซม์นี้ในการ metabolize หลังจากนั้นยาจะถูกขับถ่ายออกทางไต ในผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติถ้าได้ยาชนิดรับประทานไม่จำเป็นต้องลดขนาดของยา แต่ในรายที่

ได้ยานี้ในรูปของยาฉีดจะต้องลดขนาดยาเนื่องจากจะทำให้เกิดการสะสมของ inactive ingredient ได้

การใช้ยาทางคลินิก: มีรายงานการใช้ยานี้ในผู้ป่วย invasive aspergillosis ที่ดื้อต่อamphotericin B องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Fusarium spp.*, *Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii)* ที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยาชนิดอื่น

ฤทธิ์ข้างเคียง: ที่สำคัญคือ ทำให้เกิดความผิดปกติของการมองเห็นพบได้ 30 เปอร์เซ็นต์แต่จะเป็นแบบชั่วคราวและขึ้นกับขนาดของยา นอกจากนี้อาจมีผลต่อตับ ทำให้แพ้แสงเกิดผื่นคล้าย discoid LE มีบวมที่แขนขา ผื่นที่ผิวหนัง ไตวายและปวดท้องได้

Ravuconazole(ER-30346, BMS-207147)

เป็น triazole ที่ลักษณะโครงสร้างคล้าย fluconazole มีแต่ในรูปยารับประทานเท่านั้น ข้อดีคือ มี half life ยาวถึง 100 ชั่งโมง ยาวกว่า azole ตัวอื่นๆ ขณะนี้อยู่ใน phase II clinical trial ในการศึกษาทางห้องทดลองพบว่าออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *Candida* spp. ดีกว่า itraconazole 2 ถึง4 เท่าและดีกว่า fluconazole 40เท่า และมี fungicidal effect ต่อเชื้อ *Cryptococcus neoformans* ผลต่อเชื้อกลากดีกว่า itraconazole สองถึงแปดเท่าและดีกว่า fluconazole 32 เท่าตามลำดับ[33] ผลต่อเชื้อ *Aspergillus* spp. เท่าๆกับ itraconazole และได้ผลต่อเชื้อ ราดำ และราสายชนิดอื่นๆ แต่ไม่ได้ผลต่อเชื้อ Zygomycetes, *Sporothrix* spp., *Pseudallescheria* spp. และ *Fusarium* spp.

Posaconazole(SCH-56592)

เป็น analoque ของ itraconazoleมีแต่ในรูปยารับประทานเท่านั้น มีการศึกษาในห้องทดลองพบว่ามีฤทธิ์ต่อเชื้อกลากเท่าๆกับ itraconazole และ terbinafine แต่ผลต่อเชื้อยีสต์และ non-dermatophyte ดีกว่า[34] นอกจากนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ lanosterol demethylase ของ *Aspergillus* spp. ดีกว่า itraconazole ถึง 10 เท่า ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างพอๆกับ voriconazole แต่ผลต่อยีสต์น้อยกว่าขณะที่ผลต่อเชื้อ *Rhizopus* spp. ดีกว่า ขณะนี้ยายังอยู่ใน phase III clinical trial'

Terbinafine(Lamisil®)

เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม allylamine ถูกค้นพบตั้งแต่ ปี ค.ศ.1974

กลไกการออกฤทธิ์: ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ squalene epoxidase ซึ่งใช้ในการเปลี่ยน squalene ไปเป็น lanosterol และ ergosterol ตามลำดับ ergosterol เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ cell membrane ของเชื้อรา ยานี้ต่างจากยาที่ยับยั้งการสร้าง cell membrane ของเชื้อราตัวอื่นๆคือทำให้มีการคั่งของ squalene ซึ่งมีพิษต่อเชื้อราด้วยทำให้มีฤทธิ์เป็น fungicidal

จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่ามี fungicidal effect ต่อเชื้อกลากโดยพบว่ามีค่า MIC ระหว่าง 0.001 ถึง 0.01 μgm/ml ซึ่งต่ำกว่ายารักษาเชื้อราชนิดอื่นๆ[35] นอกจากนี้มี fungicidal effect ต่อเชื้อราพวก dimorphic fungi และราสายหลายชนิดเช่น *Aspergillus spp., Fusarium spp.* ส่วนเชื้อยีสต์ผลไม่แน่นอน พบว่ามี fungicidal effect ต่อเชื้อ *Candida*

parapsilopsis แต่มี fungistatic effect ต่อเชื้อ *Candida albicans* และใช้ไม่ได้ผลต่อเชื้อเกลื้อน

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics): ถ้าให้รับประทานประมาณ 80% ของยาจะถูกดูดซึมโดยไม่ขึ้นกับอาหาร ยาจับกับไขมันและ keratin ทำให้เข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆโดยเฉพาะในผิวหนัง ผม เล็บ ได้ดีมาก ทางเข้าสู่ผิวหนังที่สำคัญคือผ่านทาง sebum ส่วนการเข้าสู่เล็บจะเป็นจากทั้งทาง nail matrix และ nail bed และถึงแม้จะหยุดยาแล้ว 2-3 สัปดาห์ระดับยาในผิวหนังจะยังคงสูงกว่า MICs ต่อเชื้อกลาก ในการรักษาเชื้อราที่เล็บเมื่อให้ยาวันละ 250 มก./ วัน ไปครบ 6 และ12 สัปดาห์ จะยังคงมีระดับยาในเล็บต่อไปอีกนาน 30 และ36 สัปดาห์ตามลำดับ[36]

ยาจะถูก metabolize ที่ตับหลังจากนั้นถูกขับออกทางไต ถ้าผู้ป่วยมีการทำงานของตับผิดปกติควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้หรือปรับขนาดของยาลง ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับcreatinine clearance ต่ำกว่า 50 มล./นาที หรือระดับcreatinine ในเลือดเกิน 300 μmol/L ต้องลดขนาดของยาลงครึ่งหนึ่ง

การใช้ยาทางคลินิก: นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อกลากโดยเฉพาะพวกที่ดื้อต่อการรักษาด้วย griseofulvin เช่น กลากที่เล็บเท้าและกลากที่เท้าชนิดchronic hyperkeratotic เป็นต้น สามารถใช้ในโรคกลากที่หนังศีรษะในเด็กได้ผลดี โดยให้ยาขนาด 62.5 มก./ วันในเด็กที่น้ำหนักตัวอยู่ระหว่าง 10-20 กก. ให้ขนาด 125 มก./ วัน ในเด็กที่น้ำหนักตัวอยู่ระหว่าง 20-40 กก. และให้ขนาด 250 มก./ วัน ในเด็กที่น้ำหนักตัวมากกว่า 40 กก. ถ้าเชื้อที่เป็นสาเหตุเป็น *Trichophyton* spp. ให้ยานาน 4 สัปดาห์ ถ้าเกิดจาก *Microsporum canis* อาจจะต้องให้ยาเป็นเวลานานกว่า 6 สัปดาห์[37]

การรักษาเชื้อราที่เล็บเท้าพบว่า terbinafine ให้ผลในการรักษาดีกว่า itraconazole[38,39] และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำกว่า[40,41] โดยใช้ยาขนาด 250 มก./ วัน นาน 6 สัปดาห์สำหรับเล็บมือและ 12 สัปดาห์สำหรับเล็บเท้า ในผู้ป่วยที่เล็บงอกช้าควรให้ยานานขึ้นเช่นถ้าเป็นที่เล็บเท้าควรให้ยานาน 4 เดือน[42]

ปัจจุบันมีการนำ terbinafine มาใช้ในการรักษา subcutaneous และ systemic mycoses มากขึ้น เช่น ในการรักษา chromoblastomycosis โดยให้ยาขนาด 500 มก./วัน นาน 6-12 เดือนพบว่าได้ผลดีโดยอาการเริ่มดีขึ้นอย่างชัดเจนหลังจากได้ยา 2-4 เดือน และมีรายงานการใช้ terbinafine (250-750มก./วัน) ร่วมกับitraconazole (200-400มก./วัน)ในการรักษา chromoblastomycosis พบว่าออกฤทธิ์ส่งเสริมกัน ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งหรือการรักษาวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผลได้[43] นอกจากนี้ใช้ได้ผลดีในการรักษา cutaneous sporotrichosis[44], cutaneous mucormycosis, subcutaneous zygomycosis ที่เกิดจาก *Conidiobolus* spp. , mucocutaneos paracoccidioidomycosis, การติดเชื้อ *Scedosporium* spp.ที่ปอด เป็นต้น เมื่อใช้ยาร่วมกับ ยาในกลุ่ม azole จะออกฤทธิ์ส่งเสริมกันใช้ในการรักษาโรคเชื้อราที่ดื้อเช่น *Candida* spp. ได้[45]

ฤทธิ์ข้างเคียง: ที่พบบ่อยคืออาการทางระบบทางเดินอาหารพบประมาณ 5.2 % นอกจากนี้มีความผิดปกติของการรับรู้รส (taste disturbance) ซึ่งมักเกิดหลังได้รับยา 4-8 สัปดาห์และจะกลับมาเป็นปกติได้หลังหยุดยา ส่วนพิษต่อตับพบน้อยมาก มี

รายงานว่าทำให้เกิดผื่นที่ผิวหนังได้ประมาณ 2-4% ส่วนใหญ่เป็นผื่นไม่รุนแรงแต่มีรายงานทำให้เกิด Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis[46], acute generalized exanthematous pustulosis[47,48], subacute lupus erythematosus-like eruption[49]ได้ จากสถิติที่ประเทศอังกฤษพบว่าเกิดผื่น erythema multiforme ในผู้ป่วยที่ได้รับยา terbinafine ถึง 13.6 ต่อ 100,000 ราย ซึ่งมากกว่าที่เกิดจาก ampicillin และ sulfamethoxazole-trimethoprim[50] ผลต่อระบบอื่นๆที่พบน้อยมากแต่รุนแรงคือผลต่อระบบโลหิต ทำให้เกิด neutropenia, agranulocytosis, pancytopenia และ thrombocytopenia ได้

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง cell wall ของเชื้อรา

เป็นยาต้านเชื้อรากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ต่างจากยาต้านเชื้อรากลุ่มอื่นๆ ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือทำลายเฉพาะเชื้อราเท่านั้นเนื่องจาก cell wall ของเชื้อราจะประกอบด้วยสารสำคัญ ได้แก่ glucans, mannoprotein และ chitin ซึ่งไม่พบในเซลล์ของมนุษย์ ข้อดีอีกอย่างคือไม่มี cross-resistance กับยาต้านเชื้อราตัวอื่นๆ[51]โดยเฉพาะกับยาในกลุ่ม azoles หรือ amphotericin B ซึ่งออกฤทธิ์ต่อ cell membrane

ปัจจุบันมีเฉพาะยาที่ยับยั้งการสร้าง glucans เท่านั้นที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง ยาตัวที่สำคัญได้แก่ กลุ่ม echinocandins ซึ่งจะออกฤทธิ์ ยับยั้งเอนไซม์ (1-3)-β-D- glucan synthase ทำให้ไม่สามารถสร้าง (1-3)-β-D- glucan ได้ทำให้ cell wall อ่อนแอลงและเชื้อราตายในที่สุด จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่ามีฤทธิ์เป็น fungicidal ต่อเชื้อ *Candida* spp. รวมทั้งพวกที่ดื้อต่อ amphotericin B และ fluconazole นอกจากนี้ ได้ผลต่อเชื้อ *Aspergillus* spp. และ dimorphig fungi เช่น *Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii* และราสายตัวอื่นๆ แต่ไม่ได้ผลต่อเชื้อ *C. neoformans* และ เชื้อราในกลุ่ม mucorales

ยาตัวที่สำคัญในกลุ่ม echinocandins ที่มีขายในท้องตลาด คือ Caspofungin ยานี้ละลายน้ำได้ดี แต่ดูดซึมได้น้อยจากทางเดิน อาหาร มีแต่ในรูปของยาฉีดเข้าเส้นเท่านั้น จึงไม่ขอกล่าวถึงในบทความนี้

ตารางที่ 3 ยาที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ cytochrome P450 3A4

Enzyme	Substrates	Inducers	Inhibitors
CYP3A4	Simvastatin*	Isoniazid	**Itraconazole**
	Lovastatin*	Rifampicin	**Ketoconazole**
	Digoxin	Carbamazepine	**Fluconazole** (>200mg/d)
	Quinidine*	Phenobarbital	Cimetidine
	Dofetilide*	Phenytoin	Clarithromycin
	Carbamazepine	Nevirapine	Erythromycin
	Astemizole*	Griseofulvin	Grape fruit juice
	Terfenadine*		Indinavir
	Pimozide*		Nelfinavir
	Alprazolam		Ritonavir
	Diazepam		Saquinavir
	Oral midazolam*		Amiodarone
	Triazolam*		
	Cisapride*		
	Cyclosporine		
	Tacrolimus		
	Oral hypoglycemics		
	Indinavir		
	Ritonavir		
	Saquinavir		
	Warfarin		
	Oral contraceptive		
	Vinblastine		
	Vincristine		
	Ketoconazole		
	Quinidine		
	Quinine		

* ยาที่ห้ามให้ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors

Drug interaction

ยาส่วนใหญ่เมื่อมีการดูดซึมจากทางเดินอาหารแล้วจะต้องมี biotransformation คือเปลี่ยนจากยาที่เป็น lipophilic form ให้ละลายน้ำได้ดีขึ้นเพื่อจะได้มีการขับออกจากร่างกายโดยไตหรือตับผ่านทางน้ำดีได้ ขบวนการนี้มักเกิดในตับโดยใช้ CYP enzyme systemซึ่งประกอบด้วยเอนไซม์หลายตัว ที่สำคัญที่สุดเพราะใช้ในการ metabolize ยามากที่สุดคือ CYP3A4 ส่วนตัวอื่นๆที่พบได้แก่ CYP2D6, CYP2C9 ยาที่กระตุ้นการทำงาน (inducer) ของ CYP จะทำให้ยาที่เป็น substrate ถูกขับออกเร็วขึ้น ถ้าให้ยาในขนาดปกติอาจใช้ไม่ได้ผลในการรักษา ส่วนยาที่ไปยับยั้ง (inhibitor) การทำงานของ CYP จะทำให้มียาที่ metabolize ไม่ได้มีระดับในโลหิตสูง ต้องให้ยาด้วยความระมัดระวังมากเนื่องจากยาบางชนิดมี therapeutic window แคบคือเกิดพิษได้ง่ายเมื่อมีการเพิ่มของระดับยาแม้เพียงเล็กน้อย

ยาต้านเชื้อราโดยเฉพาะกลุ่ม azole มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP 3A4 โดยตัวที่มีฤทธิ์มากที่สุดคือ ketoconazole รองลงมาคือ itraconazole ส่วน fluconazole จะยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 เมื่อให้ยาในขนาดที่สูงกว่า 200 มก./วัน เท่านั้น ถ้าให้ในขนาดปกติ fluconazole จะยับยั้งการทำงานของ CYP2C ส่วน terbinafine มีข้อดีที่ต่างจากยาในกลุ่ม azole คือไม่ได้ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 เลย จึงทำให้มี drug interaction น้อย และถึงแม้ปัจจุบันจะพบว่า terbinafine สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 ได้[52] แต่ยาที่ใช้เอนไซม์นี้ในการ metabolize มีน้อย จึงไม่ค่อยพบ drug interaction จาก terbinafine

Drug interaction ที่สำคัญของketoconazole และ itraconazole (ดูตารางที่ 3)

1. ถ้าให้ร่วมกับ phenytoin, rifampicin, isoniazid จะทำให้ระดับของยาในเลือดลดลง

2. ห้ามให้ร่วมกับ

- terfenadine, astemizole, cisapride เพราะจะทำให้ระดับของยาเหล่านี้สูงขึ้นทำให้เกิด fatal cardiac arrythmia ได้

- lovastatin, simvastatin เพราะจะทำให้ระดับของยาเหล่านี้สูงขึ้นทำให้เกิด rhabdomyolysis ได้

- oral midazolam, triazolam, pimozide เพราะจะทำให้ระดับของยาเหล่านี้สูงขึ้นทำให้เกิดง่วงซึมมาก

- ยาในกลุ่ม antiarrythmic drug ได้แก่ quinidine, dofetilide

3. ถ้าให้ร่วมกับ warfarin, cyclosporineและ digoxin จะทำให้ระดับยาเหล่านี้สูงขึ้นอาจเกิดอันตรายต้องลดขนาดของยาลง

Drug interaction ที่สำคัญของ fluconazole (ดูตารางที่ 4)

1. ห้ามให้ cisapride, terfenadine เมื่อให้ fluconazole ขนาดสูงกว่าหรือเท่ากับ 400 มก./วัน

2. ถ้าให้ร่วมกับ cimetidine, rifampicin จะทำให้ระดับของ fluconazole ในเลือดลดลง

3. ถ้าให้ร่วมกับ cyclosporine, astemizole, tolbutamide, glipizide, phenytoin, tacrolimus, theophylline, zidovudine, terfenadine จะทำให้ระดับยาเหล่านี้สูงขึ้น ต้องระมัดระวัง

ตารางที่ 4 ยาที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ cytochrome P450 2C

Enzyme	Substrates	Inducer	Inhibitors
CYP2C	Amitriptyline	Rifampicin	**Fluconazole**
	Celecoxib		Amiodarone
	Desogestrel		Fluoxamine
	Diclofenac		Gemfibrozil
	Fluoxetine		Isoniazid
	Fluvastatin		Trimethoprim
	Glyburide		Lovastatin
	Ibuprofen		Phenylbutazone
	Mefenamic acid		Imatinib mesylate
	Naproxen		
	Nateglinide		
	Phenytoin		
	Piroxicam		
	Tamoxifen		
	Tolbutamide		
	Warfarin		

ตารางที่ 5 ยาที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ cytochrome P450 2D6

Enzyme	Substrates	Inhibitors
CYP2D6	Amitriptyline	**Terbinafine**
	Imipramine	Cimetidine
	Nortriptyline	Amitriptyline
	Phenelzine	Clomipramine
	Perphenazine	Haloperidol
	Thioridazine	Quinidine
		Ritonavir
	Risperidone	Paroxetine
	Flecainide	Propafenone
	Propafenone	Fluoxetine

Drug interaction ที่สำคัญของ terbinafine (ดูตารางที่ 5)

1. ถ้าให้ร่วมกับ theophylline, beta-blocker, donepezil จะทำให้ระดับของยาเหล่านี้ในเลือดสูงขึ้น

2. ทำให้มีการขับยา cyclosporine, codeiene เพิ่มขึ้น

3. Rifampicin ทำให้มีการขับ terbinafine ออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น 100% แต่ cimetidine และ terfenadinc ทำให้มีการขับของ terbinafineออกจากร่างกายลดลง

References

1. Oxford AE, Raistrick H, Simonart P. Studies in biochemistry of micro-organisms: griseofulvin $C_{17}H_{17}O_6Cl$ a metabolic product of *Penicillium griseofulvum*. Biochem J 1939; 33: 240-8.
2. Bennett ML, Fleischer AB, Loveless JW, et al. Oral griseofulvin remains the treatment of choice for tinea capitis in children. Pediatr Dermatol 2000; 17: 304-9.
3. Gupta AK, Adam P, Dlova N, et al. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by *Trichophyton species*: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole, and fluconazole. Pediatr Dermatol 2001; 18: 433-8.
4. Korting H.C., Korting M.S. Is tinea unguium still widely curable? A review three decades after the introduction of griseofulvin. Arch Dermatol 1992; 128: 243-8.
5. Hofmann H, Brautigam M, Weidinger G, et al. Treatment of toenail onychomycosis. A randomized, double-blind study with terbinafine and griseofulvin. Arch Dermatol 1995; 131: 919-22.
6. Reynolds JEF, Parfitt K, eds. Martindale. The extra pharmacopoeia. 35th ed. London: Royal pharmaceutical society 1996.
7. Gupya AK, Kohli Y, Li A, et al. In vitro susceptibility of the seven Malassezia species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. Br J Dermatol 2000; 142: 758-65.
8. Zias N. Pityriasis versicolor with ketoconazole. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 703-4.
9. Sadeque JB, Shahidullah M, Shah OR, et al. Systemic ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. Int J Dermatol. 1995; 34: 504-5.
10. Faergemann J, Djarv L. Tinea versicolor: treatment and prophylaxis with ketoconazole. Cutis. 1982; 30: 542-5.
11. Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. BMJ. 1987; 294: 419-22.
12. Mackay-Wiggan J, Elewski BE, Scher RK. The diagnosis and treatment of nail disorders: systemic antifungal therapy. Dermatol Ther. 2002; 15:78-88.
13. Havu V, Brandt H, Heikkila H, et al. Continuous and intermittent itraconazole dosing schedules for the treatment of onychomycosis: a pharmacokinetic comparison. Br J Dermatol 1999; 140: 96-101.
14. Hickman JG. A double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 785-7.
15. Del Palacio Hernandez A, Frias-Iniesta J, Gonzalez-Vello O, et al. Itraconazole therapy in pityriasis versicolor. Br J Dermatol 1986; 115: 217-25.
16. Faergemann J, Gupta AK, Mofadi AA, et al. Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis versicolor. Arch Dermatol 2002; 138: 69-73.
17. Ginter G. *Microsporum canis* infections in children: results of a new oral antifungal therapy. Mycoses 1996; 39: 265-9.
18. Havu V, Brandt H, Heikkila H, et al. A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe-nail onychomycosis. Br J Dermatol 1997; 136: 230-4.
19. Gupta AK, Ryder JE. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. Dermatol Clin 2003; 21: 469-79.
20. Queiroz-Telles F. Purim KS, Fillus JN, et al. Itraconazole in the treatment of chromoblastomycosis due to Fonsecaea pedrosoi. Int J Dermatol 1992; 31: 805-12.
21. Kumarasinghe SP, Kumarasinghe MP. Itraconazole pulse therapy in chromoblastomycosis. Eur J Dermatol. 2000; 10: 220-2
22. Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, et al. High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 707-13.
23. Beule KD. Itraconazole: pharmacology, clinical picture and future development. Int J Antimicrob agents 1996; 6: 175-81.
24. Janssen-Ortho. Investgator's brochure: sporonox oral solution R051211.3RD edition. Titusville, NJ:Janssen Pharmaceutica 1996.
25. Gupta AK, Solomon RS, Adam P. Itraconazole oral solution for the treatment of tinea capitis. Br J Dermatol 1998; 139: 104-6.

26. Willems L, Gees R, Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics 2001; 26: 159-69.
27. Sporonox(itraconazole). Package insert information.Titusville, NJ. Janssen Pharmaceutica 2001.
28. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of Candida species to fluconazole. Antimicrob agents chemother 1995; 39:1-8.
29. Scher RK, Brenneman D, Rich P, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blind trial of once-weekly fluconazole(150, 300 and 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. J Am Acad Dermatol 1998; 38: S77-86.
30. Drake L, Bebel D, Stewart DM, et al. Once weekly fluconazole (150, 300 and 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the fingernail. J Am Acad Dermatol 1998; 38: S87-94.
31. Jeu LA, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. New Drugs: Voriconazole. Clin Ther 2003; 25: 1321-81.
32. Perea S, Fothergill AW, Sutton DA, et al. Comparison of in vitro activities of voriconazole and five established antifungal agents against different species of dermatophytes using a broth microdilution method. J Clin Microbiol 2001; 39: 385-8.
33. Hata K, Kimura J, Miki H, et al. In vitro and in vivo antifungal activities of ER-30346, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2237-42.
34. Gupta AK, Tomas E. New antifungal agents. Dermatol Clin 2003; 21: 565-76.
35. Balfour JA, Faulds D. Terbinafine: a review of its pharmacodynamic and pharmakokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. Drugs 1992; 43: 259-84.
36. Schatz F, Brautigam M, Dobrowolski E, et al. Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. Clin Exp Dermatol 1995; 20: 377-83.
37. Dragos V, Lunder M. Lack of efficacy of 6-week treatment with oral terbinafine for tinea capitis due to *Microsporum canis* in children. Pediatr Dermatol 1997; 14: 46-8.
38. Haugh M, Helou S, Boissel JP, et al. Terbinafine in fungal infections of the nails: a meta-analysis of randomized clinical trials. Br J Dermatol 2002; 147: 118-21.
39. Crawford F, Young P, Godfrey C, et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. Arch Dermatol 2002; 138: 811-6.
40. Cribier BJ, Paul C. Long-term efficacy of antifungals in toenail onychomycosis: a critical review. Br J Dermatol 2001; 145: 446-52.
41. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson J, et al. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis. Arch Dermatol 2002; 138: 353-7.
42. Gupta AK, Shear NH. Terbinafine: An update. J Am Acad Dermatol1997; 37: 979-88.
43. Gupta AK, Taborda PR, Sanzovo AD. Alternate week and combination itraconazole and terbinafine therapy for chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* in Brazil. Med Mycol 2002; 40: 529-34.
44. Hull PR, Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. Br J Dermatol 1992; 126: 51-5.
45. Hay RJ. Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses. Br J Dermatol 1999; 141: 36-40.
46. Gupta AK, Kopstein J, Shear NH. Hypersensitivity reaction to terbinafine. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 1018-9.
47. Lombardo M, Cerati M, Pazzaglia A. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 158-9.
48. Taberner R, Puig L, Gilaberte M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. Eur J Dermatol 2003; 13: 313-4.
49. Hill VA, Chow J, Cowley N, et al. Subacute lupus erythematosus-like eruption due to terbinafine: report of three cases. Br J Dermatol 2003; 148: 1056.
50. McGregor JM, Rustin MHA. Terbinafine and erythema multiforme. Br J Dermatol 1994; 131: 587-8.
51. Canuto MM, Rodero FG. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. Lancet Infect Dis 2002; 2: 550-63.
52. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: Proteins, pumps, and P450s. J Am Acad Dermatol 2002: 47: 467-84.