วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 19 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน

เจ้าของ	สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย	
วัตถุประสงค์	เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป	
บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา	พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน	
บรรณาธิการผู้ช่วย	พญ.นุชา เนียมประดิษฐ์	
กองบรรณาธิการ	พญ.ชสุรี สีตกะลิน	นพ.วิวัฒน์ ก่อกิจ
	นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา	นพ.นภดล นพคุณ
	พญ.ปรียา กุลละวณิชย์	นพ.อภิชาติ ศิวยาธร
	พญ.พิมลพรรณ กฤดิยรังสรรค์	นพ.กฤษฎา ควงอุไร
	นพ.สมศักดิ์ ตันรัตนากร	นพ.จิโรจ สินธวานนท์
	พญ.ศิริเพ็ญ พัววิไล	พญ.จิตรลดา วิภากุล
	พญ.พรรณแข มไหสวริยะ	พญ.ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช
	พญ.กนกวลัย กุลทนันทน์	พญ.สิริยา อารีเจริญเลิศ
อดีตบรรณาธิการ	นพ.ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์	พ.ศ. 2528
	พญ.กนก บุณยะรัตเวช	พ.ศ. 2529-พ.ศ. 2531
	นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา	พ.ศ. 2531-พ.ศ. 2535
	นพ.หาญ วงศ์ไวศยวรรณ	พ.ศ. 2535-พ.ศ. 2537
	นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา	พ.ศ. 2538-พ.ศ.2539
	นพ.ป่วน สุทธิพินิจธรรม	พ.ศ. 2540-พ.ศ.2542
สำนักงานวารสาร	อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10320	
กำหนดออก	ปีละ 4 ฉบับ (มีนาคม, มิถุนายน, กันยายน, ธันวาคม)	
การบอกรับ	ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่า แก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทย สำหรับผู้สนใจติดต่อบอกรับได้ที่ พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน สำนักงานวารสาร (ในอัตราค่าสมาชิกปีละ 200 บาท ขายปลีกฉบับละ 70 บาท)	
ผู้จัดทำและรวบรวม	น.ส.ณียวรรณ หีตพัฒน์	
พิมพ์ที่	โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอัมรินทร์ โทร 02-411-1523	

Thai Journal of Dermatology

Vol.19 No.3 July-September

Editor	Porntip Puvabanditsin, MD	
Associate Editor	Nucha Niumpradit, MD	
Editorial Board	Chasuree Sitakalin, MD	Wiwat Korkij, MD
	Somyot Charuwichitratana, MD	Nopadon Noppakun, MD
	Preya Kullavanijaya, MD	Apichati Sivayathorn, MD
	Pimonpun Gritiyarangsan, MD	Krisada Duangurai, MD
	Somsak Tanrattanakorn, MD	Jirot Sindhvananda, MD
	Siripen Puavilai, MD	Chitralada Vibhagool, MD
	Punkae Mahaisavariya, MD	Srisupalak Singalavanija, MD
	Kanokvalai Kulthanan, MD	Siriya Areechareonlert, MD
Past-Editors	Thada Piamphongsant, MD	1985
	Kanok Bunyaratavej, MD	1986-1988
	Somyot Charuwichitratana, MD	1988-1992
	Harn Wongwaisayawan, MD	1992-1994
	Somyot Charuwichitratana, MD	1995-1996
	Puan Suthipinittharm, MD	1997-1999

Vol.19 No.3 July-September, 2003 Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster Send address change to Dr.Somyot Charuwichitratana
9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai, New Petchburi Rd, Bangkapi, Huaykwang, Bangkok 10320. Tel.02-7166857, 02-7166661-3 ext.9012

Annual subscription rate 200 Baht per year; 70 Baht per issue.

รายนามคณะกรรมการ
สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

ตั้งแต่มีนาคม 2545 ถึง วันที่ เมษายน 2547

นายกสมาคม	พญ.ปรียา	กุลละวณิชย์
อุปนายก	พญ.ชสุรี	สีตกะลิน
เลขาธิการ	นพ.นภดล	นพคุณ
เหรัญญิก	นพ.กฤษฎา	ดวงอุไร
ประธานฝ่ายวิชาการ	นพ.วิชิต	ลีนุตพงษ์
ปฏิคม	นพ.ประวิตร	อัศวานนท์
นายทะเบียน	นพ.สมศักดิ์	ตันรัตนากร
สาราณียกร	พญ.พรทิพย์	ภูวบัณฑิตสิน
ประชาสัมพันธ์	พญ.สุวิรากร	โอภาสวงศ์
กรรมการกลาง	พญ.พิมลพรรณ	กฤติยรังสรรค์
	นพ.ป่วน	สุทธิพินิจธรรม
	นพ.สมยศ	จารุวิจิตรรัตนา
	พญ.ณัฏฐา	รัชตะนาวิน

สำนักงานสมาคม

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่
ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10320
โทร. 02-7166857 หรือ 02-7166661-3 ต่อ 9012

วารสารนี้ได้รับเงินอุดหนุนค่าพิมพ์จากสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย เนื้อหาบทความหรือข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสารถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังฯ หรือกองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วยเสมอไป

The Council of Dermatological Society of The Thailand.

March 2002 — April 2004

President	Dr.Preya	Kullavanijaya
Vice President	Dr.Chasuree	Sitakalin
Secretary General	Dr.Nopadon	Noppakun
Treasurer	Dr.Krisada	Duangurai
Scientific	Dr.Vichit	Leenutaphong
Social	Dr.Pravit	Asawanonda
Registration	Dr.Somsak	Tanrattanakorn
Editor	Dr.Porntip	Puvabanditsin
Public Relations	Dr.Suwirakorn	Ophaswongse
Council Members	Dr.Pimonpun	Gritiyarangsan
	Dr.Puan	Suthipinittharm
	Dr.Somyot	Charuwichitratana
	Dr.Natta	Rajatanavin

Office

Dermatological Society of Thailand

9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai,

New Petchburi Rd, Bangkapi Huaykwang, Bangkok, 10320.

Tel.02-7166857, 02-7166661-3 ext. 9012

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย และมีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่ปนในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

บทความที่ส่งมาตีพิมพ์อาจเป็น นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) รายงานผู้ป่วย (case report) บทความฟื้นฟูวิชาการ (review article) บทความจากการประชุม ปกิณกะ บทบรรณาธิการจดหมายถึงบรรณาธิการและบทความประเภทอื่นที่เหมาะสม บทความที่ส่งมาให้พิจารณาเพื่อตีพิมพ์ใน "วารสารโรคผิวหนัง" ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสารอื่น

การเตรียมต้นฉบับ

การพิมพ์ต้นฉบับ ใช้กระดาษสีขาวขนาด $21^{1}/_{2}$x 28ซม. ($8^{1}/_{2}$ x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม.พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

1.1 ชื่อเรื่อง

1.2 ชื่อผู้นิพนธ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)

1.3 สถานที่ทำงาน

1.4 ชื่อและที่อยู่ของผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

2. เรื่องย่อ (Abstract) และ คำสำคัญ (Key words)

2.1 เรื่องย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรื่องย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150 คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรื่องย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ

2.2 ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ

3. เนื้อเรื่อง

3.1 นิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้

3.2 บทความฟื้นวิชา ใช้ภาษาไทยเท่านั้น

3.3 บทความนิพนธ์ต้นฉบับ ประกอบด้วย บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (materials and methods) ผล (results) วิจารณ์ (discussion)

3.4 บทความประเภทอื่น การเรียงหัวข้อของเนื้อเรื่อง ให้พิจารณาตามความเหมาะสม

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgemnts)

5. เอกสารอ้างอิง (References) การอ้างอิงเอกสาร ใช้ระบบ Vancouver ใส่หมายเลขเรียงลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง ไม่ใช่เรียงตามตัวอักษรของผู้นิพนธ์

การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตาม Index Medicus

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ตีพิมพ์ในวารสาร

5.1 บทความธรรมดาใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคนถ้ามีจำนวน 6 คน หรือน้อยกว่า (ถ้ามากกว่า 6 คน ให้ใส่ชื่อ 3 คนแรกตามด้วย et al.) โดยใส่ชื่อสกุลก่อนและใช้เครื่องหมายวรรคตอนดังตัวอย่าง

Sorter NA, Wasserman T1, Austen KF. Cold urticaria : release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med. 1976; 274 : 687-90.

ถ้าเอกสารเป็นภาษาไทย ให้เขียนชื่อก่อนนามสกุลดังนี้

สมพนธ์ บุณยคุปต์. ไวรัสตับอักเสบชนิดบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิดพยาธิสภาพ. แพทยสภาสาร 2518; 4 : 165-71.

5.2 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the determination of gamma-glutamyltransferase in blood. Scan J Clin Lab Invest 1976; 36 : 119-25.

หนังสือ

5.3 ผู้นิพนธ์คนเดียว

Osler AG. Complement : mechanisms and functions. Englewood Cliffs : Prentice-Hall, 1976.

5.4 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

American Medical Association Department of Drugs. AMA drug evalutions. 3rd ed. Littleton : Publishing Sciences Group, 1977.

5.5 ผู้นิพนธ์หลายคน แต่มีบรรณาธิการหรือหัวหน้าในการเขียนนั้น

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology : for students and practitioners of medicine and the other health sciences.5th ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1967.

5.6 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorgnisms. In : Sodemson WAJr, SodemanWA, eds. Pathologic physiology:mechanisms of disease. Philadelphia : WB Saunders. 1974 : 457-72.

5.7 รายงานของหน่วยงาน

National Center for Health Statistics. Acute conditions : incidence and associated disability, United States July 1968-June 1969. Rockville, Md : National Center for Health Statistics, 1972. (Vital and health statistics. Series 10 : Data from the National Health Survey, No 69)[DHEW publication No (HSM) 72-1036].

เอกสารอื่น ๆ

5.8 บทความจากหนังสือพิมพ์รายวัน

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain : discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal. 1977 Aug 12 : 1 (col 1), 10 (col 1).

5.9 บทความจากวารสารรายปักษ์ หรือวารสารรายเดือน

Rouche B. Annals of medicine : The Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept. 4 : 66-81.

6. ตาราง (table) พิมพ์เป็นแผ่นแยกต่างหาก แผ่นละตารางเรียงลำดับก่อนหลังตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง คำอธิบายเพิ่มเติมใส่ข้างใต้ตาราง โดยใช้เครื่องหมายสำหรับเชิงอรรถเรียงลำดับดังนี้ *,•,•,•,‖,¶,**,•• ,••,••,‖‖,¶¶

7. คำบรรยายภาพ ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่ง เรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ post card ขาว-ดำ ขนาด 3x5 นิ้ว (ทำเครื่องหมาย

แสดงขอบบนของภาพและลำดับที่ของภาพบน sticker พร้อมทั้งชื่อผู้นิพนธ์แล้วติดที่หลังภาพ) ในกรณีที่เป็นภาพสี ให้ส่งเป็นรูปสไลด์ ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพ ลำดับที่ของภาพ และชื่อผู้นิพนธ์บนกรอบรูปสไลด์ คำบรรยายใต้ภาพให้พิมพ์ในกระดาษอีกแผ่นหนึ่ง ส่งมาพร้อมกับภาพ สำหรับแผนภาพและกราฟให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษอาร์ต ท่านเจ้าของเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารจะได้รับสำเนาเรื่องละ 20 ฉบับ

การส่งบทความ ส่งต้นฉบับ 2 ชุด และแผ่นข้อมูล (diskette) พร้อมจดหมายแจ้งด้วยว่าเป็นบทความประเภทใด

มาที่

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน
สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทร.0-2256-4253 ต่อ 103 โทรสาร 0-2256-4253 ต่อ 102
E-mail: fmedphp@md2.md.chula.ac.th

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนัง
ย้ายที่อยู่ กรุณาแจ้ง

นายแพทย์สมศักดิ์ ตันรัตนากร
หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
ถนนพระราม 6 เขตพญาไท
กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2201-1141

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาชีวสมมูลของยาแคปซูลไอทราโคนาโซล 103-115

สยาม แก้ววิชิต

วรรณดี แต้โสตถิกุล

ชฎารัตน์ ดวงรัตน์

ศตวรรษ ทองสวัสดิ์

วิรัตน์ นิวัฒน์นันท์

กนกพร นิวัฒน์นันท์

โชคชัย วงศ์สินทรัพย์

ความพึงพอใจในชีวิตของผู้ป่วยโรคเรื้อน 117-130

ศิรามาศ รอดจันทร์

ชัยชนะ นิ่มนวล

บทความฟื้นฟูวิชาการ

ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทาน 131-148

นุชา เนียมประดิษฐ์

รายงานผู้ป่วย

การศึกษาการใช้ itraconazole (Sporlab®) ในการรักษาผู้ป่วย 149-158
ติดเชื้อ*Penicillium marneffei* ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

กฤชรัตน์ เดชาวรานุภาพ

สิริ เชี่ยวชาญวิทย์

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1 159-161

ธเนศ ติยวัฒนาโรจน์

พัชรินทร์ จันทร์จำรัสแสง

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 2

ภัทร วงพงศ์

พู่กลิ่น ตรีสุโกศล

Contents

Original articles

Bioequivalence Studies of Itraconazole Capsules 103-115

Sayam Kaewvichit
Wandee Taesotikul
Chadarat Duangrat
Satawat Thongsawat
Niwat Niwatananun
Kanokporn Niwatananun
Chokchai Wongsinsup

Life Satisfaction in Patients with leprosy 117-130

Siramas Rodchan
Chaichana Nimnuan

Review articles

Oral antifungal agents 131-148

Nucha Niumpradit

Case report

Itraconazole (Sporlab®) in the treatment of *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients 149-158

Kritrut Dachavaranupat
Siri Chiewchanvit

Continuing Medical Education (CME)

CME Patient I 159-161

Thaned Titawattanaroj
Patcharin Janjamratsang

Pat Wosapong

Poohglin Tresukosol

Bioequivalence Studies of Itraconazole Capsules

Sayam Kaewvichit PhD,

Wandee Taesotikul MSc,

Chadarat Duangrat PhD,

Satawat Thongsawat MD,

Niwat Niwatananun PhD,

Kanokporn Niwatananun PhD,

Chokchai Wongsinsup MSc.

ABSTRACT:

KAEWVICHIT S*, TAESOTIKUL W*, DUANGRAT C*, THONGSAWAT S, NIWATANANUN N*, NIWATANANUN K*, WONGSINSUP C*. BIOEQUIVALENCE STUDIES OF ITRACONAZOLE CAPSULES. THAI J DERMATOL 2003;19: 103-115.**

* *FACULTY OF PHARMACY, CHIANG MAI UNIVERSITY, CHIANG MAI, THAILAND.*

** *FACULTY OF MEDICINE, CHIANG MAI UNIVERSITY, CHIANG MAI, THAILAND.*

Objectives: To compare pharmaceutical properties and perform bioequivalence studies of two generic products with the innovative product, Sporal®.

Methods: The pharmaceutical properties; weight variation, content uniformity, percent labeled amount, and dissolution profile, of two itraconazole generic products (Product A and Product B) were investigated and compared with those of the innovative itraconazole capsule, Sporal®. Two bioequivalence

studies between product A or B with Sporal® were performed using 12 healthy Thai male volunteers for each study. A 200-mg single oral dose of itraconazole was administered immediately after breakfast. The study followed a double blind, two treatment, two period, two sequence randomized crossover design with at least a one-week wash out period between each formulation. Plasma concentrations of itraconazole were determined up to 36 hours after each dose using a validated high-performance liquid chromatography method.

Results: The itraconazole content of Product A was not uniform but no difference in dissolution profiles between Product A and Sporal® were shown. The dissolution profile of Product B was not similar to that of Sporal®. Statistical tests were carried out as stated in the USP 25 guidelines for bioequivalence studies and 90% confidence intervals of the log of the ratios of either C_{max} or $AUC_{0->last}$ between product A and Sporal®, and product B and Sporal® were outside the standard range 0.80 - 1.25.

Conclusion: In term of unchanged itraconazole, product A and B used in the studies was not bioequivalent to Sporal®. Bioequivalence studies with hydroxy-itraconazole, an active metabolite of itraconazole, should be performed to determine the overall therapeutic effects. Long term use in patients should also be determined to evaluate the therapeutic effects.

Key words: Itraconazole, Bioequivalence studies, Pharmaceutical properties

บทคัดย่อ:

สยาม แก้ววิชิต*, วรรณดี แต้โสตถิกุล*, ชฎารัตน์ ดวงรัตน์*, ศตวรรษ ทองสวัสดิ์, วิรัตน์ นิวัฒน์นันท์*, กนกพร นิวัฒน์นันท์*, โชคชัย วงศ์สินทรัพย์*** **การศึกษาชีวสมมูลของยาแคปซูลไอทราโคนาโซล วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 103-115.**

** หน่วยวิจัยชีวเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่*

*** คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่*

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาสมบัติทางเภสัชกรรมและชีวสมมูลของยาไอทราโคนาโซลระหว่างยาสามัญสองชนิดกับยาต้นแบบ สปอรัล

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาสมบัติทางเภสัชกรรม ได้แก่ ความแปรปรวนด้านน้ำหนัก ความสม่ำเสมอในปริมาณตัวยา ปริมาณเปอร์เซ็นต์ของตัวยาเทียบกับที่ระบุบนฉลาก และรูปแบบการละลาย ของยาสามัญสองชนิด คือ ผลิตภัณฑ์ เอ และ ผลิตภัณฑ์ บี เทียบกับยาแคปซูลต้นแบบ สปอรัล และทำการศึกษาชีวสมมูล สองการทดลองระหว่างยาสามัญสองชนิดคือ ผลิตภัณฑ์ เอ หรือ ผลิตภัณฑ์ บี กับยาแคปซูลต้นแบบ สปอรัล โดยศึกษาใน

อาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี การทดลองละ 12 คน ขนาดของยาที่ใช้คือให้รับประทานครั้งเดียวพร้อมอาหารในขนาด 200 มิลลิกรัม การทดลองออกแบบเป็นชนิดปกปิดสองด้าน ยารักษาสองชนิด สองช่วงเวลา สองลำดับแบบสุ่มไขว้สลับ โดยเว้นช่วงชำระอย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ วิเคราะห์หาความเข้มข้นของตัวยา ไอทราโคนาโซลในตัวอย่างพลาสมาที่เก็บตลอดช่วง 36 ชั่วโมงหลังรับประทานยาโดยวิธีไฮเพอร์ฟอร์มมานลิควิดโครมาโตกราฟีที่ผ่านการประเมินความถูกต้องแล้ว

ผลการศึกษา: ปริมาณตัวยาไอทราโคนาโซลในผลิตภัณฑ์ เอ ไม่เท่ากันในแต่ละแคปซูล แม้ว่าไม่พบความแตกต่างกับยาต้นแบบ สปอรัล ในรูปแบบการละลาย สำหรับผลิตภัณฑ์ บี พบว่ามีรูปแบบการละลายไม่เหมือนกับยาต้นแบบ สปอรัล สำหรับการศึกษาชีวสมมูลพบว่า ช่วงความเชื่อมั่น 90 เปอร์เซ็นต์ของลอการิทึมของสัดส่วนของ C_{max} หรือ $AUC_{0->last}$ ระหว่างผลิตภัณฑ์ เอ กับ สปอรัล และ ผลิตภัณฑ์ บี กับ สปอรัล ไม่อยู่ในช่วงมาตรฐาน 0.80–1.25

สรุปผลการศึกษา: สามารถระบุได้ว่า เมื่อพิจารณาเฉพาะยาไอทราโคนาโซลในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ผลิตภัณฑ์ เอ และ ผลิตภัณฑ์ บี ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ไม่แสดงชีวสมมูลกับ สปอรัล ควรมีการศึกษาชีวสมมูลของไฮดรอกซี อิตร้าโคนาโซลซึ่งเป็นเมตาบอไลท์ที่มีฤทธิ์ในการรักษาประกอบด้วยเพื่อประเมินฤทธิ์ในการรักษาทั้งหมด นอกจากนี้ควรคำนึงถึงผลการรักษาเมื่อใช้ในคนไข้ระยะยาวด้วย

คำสำคัญ: ไอทราโคนาโซล, การศึกษาชีวสมมูล, สมบัติทางเภสัชกรรม

Introduction

Itraconazole is a triazole antifungal agent that has a broad spectrum of activity and is well tolerated in humans[1]. It acts primarily by inhibiting biosynthesis of ergosterol, an essential component of fungal membranes. The drug binds more avidly to fungal cytochrome P450 than does ketoconazole and has little effect on mammalian cytochrome P450 enzyme systems[2]. The pharmacokinetics of itraconazole in man are characterized by; a good oral absorption, an extensive tissue distribution with tissue concentrations many times higher than in plasma, a relatively long elimination half-life of about one day and a biotransformation into a large number of metabolites[3,4,5]. The major metabolite, hydroxy-itraconazole, reaches higher plasma concentrations than the parent compound and has comparable antifungal activity to itraconazole.

Itraconazole is an extremely weak base (pKa=3.7) and is only ionized at low pH, such as found in gastric juice[5]. The log partition coefficient of itraconazole in a system of n-octanol and an aqueous buffer solution of pH 8.1 is 5.66 which indicates very high lipophilicity. Itraconazole is almost insoluble in water and in dilute acidic solution (less than 5 ug/mL). Early formulations contained itraconazole dissolved in a matrix of acidified high-molecular PEGs (PEG capsules).

Later, the formulation was replaced by capsules with itraconazole coated pellets (pellet capsules)[5,6].

Generic products of itraconazole capsules require sophisticated formulation techniques in order to achieve similar dissolution properties otherwise bioequivalence may not be obtained. Bioequivalence study is a tool to investigate the efficiency of a generic product compare with that of the reference product by looking at drug concentration in plasma of volunteers. An area under the concentration-time curve (AUC) and a maximum concentration (C_{max}), the pharmacokinetics parameters which represent the extent of drug that reach the blood circulation, are used as the comparing factors. The bioequivalence between the two products is able to be stated if 90% confidence interval of the ratio of the logarithm transformation of these factors is required to be in a range of 0.80 –1.25. This paper discussed the results of two bioequivalence studies performed in healthy Thai male volunteers between the innovative product, Sporal® capsule (Janssen-Cilag) with any of two generic itraconazole products made in Thailand.

Materials and Methods

Drug products:

The following itraconazole 100 mg capsules were used: Sporal® (Janssen Cilag, Batch No. 143007, MFD 14/6/2001, EXP. 14/6/2004, Janssen-Cilag), Product A (Lot No. C12028, MFD 9/3/2001, EXP. 9/3/2003, Company A) and Product B (Lot No. 911022, MFD 02/2001, EXP. 02/2003, Company B)

Pharmaceutical properties

The pharmaceutical properties, i.e. weight variation, content uniformity, % labeled amount, and dissolution profile, of these three products were investigated.

Weight variation

Ten 100 mg itraconazole oral hard gelatin capsules of each brand were used in the study. Each capsule with its contents was weighed using an analytical balance and then the empty capsule was weighed after washing with acetone. Weights of the contents in each capsule were then calculated. Means and coefficient of variations (CV) for 10 capsules of each brand were also determined.

Percent Labeled Amount

The itraconazole content of ten pooled 100 mg itraconazole oral hard gelatin capsules of each brand was triplicately determined using HPLC method with 20 μL of injection volume. HPLC system was the same as that in the topic "Plasma itraconazole content analysis method".

Content Uniformity

Each of 10 capsules were analysed for itraconazole content. The analytical protocol was similar to that of % labeled amount analysis, except the content was from a particular capsule.

Means, standard deviations and coefficient of variations were calculated. The itraconazole content of every capsule should be in the range of 85-115 % and % CV should be less than 6 %.

Dissolution Profile

The dissolution profiles of itraconazole hard gelatin capsules from generic products (A or B) were compared with the dissolution profile of Sporal®. Dissolution apparatus II (paddle method) was used. The dissolution medium consisted of 1% polysorbate 20 in simulated gastric fluid without pepsin[8]. A volume of 900 mL was controlled at 37.0 ± 0.5 °C. The rotation speed was 100 rpm. Samples (5 mL) of dissolution medium were withdrawn after 10, 20, 30, 45, and 60 minutes without replacement. Twelve capsules of each product were used. Each time, 3 capsules of either Product A, Product B or Sporal® were randomly placed in the vessels of a 6 hole dissolution apparatus. After 4 times of study, each hole was 2 times placed with either Product A, Product B or Sporal®. The itraconazole content for each sample was quantified using a validated UV spectroscopic assay at 255 nm. The percentage itraconazole dissolved at each sampling time was calculated.

Difference factor (f1) was then calculated from the equation[7]

$$f1 = [\{ \sum_{t=1}^{n} R_t - T_t \} / \{ \sum_{t=1}^{n} R_t \}] \times 100$$

and similarity factor (f2) was calculated from

$$f2 = 50 \times \log[\{1 + (1/n) \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2\}^{-0.5} \times 100$$

Where n is the number of a sampling time, R_t is the amount of dissolved drug from the reference product at time t and T_t is the amount of dissolved drug from the test or generic product at time t.

If the difference factor (f1) has a value outside the range 0 – 15, a difference in the dissolution profiles could be concluded. While if a similarity between dissolution profiles is obtained when the similarity factor (f2) are in the range of 50 – 100[7].

Bioequivalence studies

Two separate bioequivalence studies comparing Sporal® capsule with two generic products (A or B) were approved by the Ethical Review Committee, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University. Twelve healthy Thai male volunteers, aged between 20-24 years old and having a Body Mass Index between 19 - 24 kg/m^2, participated in each study.

A double blind, single dose, two treatment, two period, two sequence, randomized cross over design study with at least one week washout period

between each formulation was used. Two 100 mg itraconazole capsules were administered immediately after breakfast with 240 mL water. Blood samples (5 mL) were taken at times 0, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 12, 24, and 36 h after drug administration. Plasma was separated and kept at -40 °C before analysis for itraconazole content.

Plasma itraconazole content analysis method

Itraconazole content in plasma samples were analysed by validated High Performance Liquid Chromatography. Briefly, 500 μL of plasma sample was mixed with 50 μL of 0.3 N $Ba(OH)_2.8H_2O$ and then 50 μL of 0.4 N $ZnSO_4$ was added. A 1 ml quantify of acetonitrile fortified with 0.25 ug/ml internal standard (celecoxib, lot no. OCC021, Cadila Healthcare Ltd., India) was subsequently added and the contents were vortex-mixed for 10 minutes and centrifuged at 10,800 rpm for 10 minutes. The supernate was decanted to a clean test tube (16 x 100 mm, Kimax®, USA) and evaporated to dryness under reduced pressure at 60 °C. The residue in the tubes were reconstituted using 250 μL of mobile phase, vortex-mixed and centrifuged at 10,800 rpm for 5 minutes. The clear solution was then transferred to an injection vial and 50 μL of the solution was injected onto a reverse phase Hypersil® ODS column (C18, 125x4 mm, 5 μm) connecting with a Hewlett Packard Series 1100 HPLC system (G1356AA, Germany) equipped with UV detecter. The mobile phase was Acetonitrile : 0.05% Diethylamine pH 6.0 : Methanol (50:49:1) using with a flow rate of 1.0 mL/min. The UV detection was performed at 261 nm.

Standard curves were performed by preparing standard itraconazole (Janssen Pharmaceutica N.V., Lot no. ZR051211PUJ221, MFG. 10-06-2002, Exp. Date 10-06-2008) in plasma with a concentration over the range of 12.5 – 2000 ng/ml. The previously described sample preparation process was performed and the samples were injected into the HPLC system.

Linearities of the standard curves were found in the range of 12.5 – 2000 ng/ml (r^2>0.999). Specificity, accuracy, precision of the analysis method and stability of itraconazole were validated. The lower limit of quantification was 12.5 ng/ml.

Data Analysis

Blood concentration-time curves were plotted. Pharmacokinetic parameters were determined. C_{max} and T_{max} (time of maximum concentration) were taken from the raw data. AUC was determined using the trapezoidal rule and the 90% confidence intervals were calculated as follows :

90% confidence interval=$\Delta \pm t_{0.10,v}\sqrt{EMS(2/n)}$

Where Δ is the difference in means of log transformed pharmacokinetic parameters (C_{max} or AUC) between the test product and the reference,

$t_{0.10, \nu}$ is the tabulated two-tail t value for a 90 % confidence interval, V is the degree of freedom of the error mean square obtained from the ANOVA table, EMS is the error mean square from the ANOVA table and n is the number of subjects. Antilogarithm of the calculated confidence interval will yield an exact confidence interval for the ratio.

Bioequivalence between the test and reference products could be stated if the 90% confidence intervals of the ratio of the log transform of the pharmacokinetic parameters, i.e. C_{max} and AUC, were in the range of 0.80 –1.25 (USP25)[8]

Table 1 Weight variation of Sporal® and two itraconazole generic products

Products	Powder weight (mg)	
	Mean ± SD	CV (%)
Sporal®	467.98 ± 5.39	1.2
Product A	456.13 ± 2.52	0.55
Product B	457.22 ± 6.53	1.4

CV = Coefficient of variation

Table 2 Mean itraconazole content of Sporal® and two itraconazole generic products

Products	Content (mg)	
	Mean ± SD	CV (%)
Sporal®	94.70 ± 1.89	2.0
Product A	105.60 ± 7.01	6.6
Product B	99.91 ± 4.38	4.4

CV = Coefficient of variation

Table 3 Percent labeled amount of Sporal® and two itraconazole generic products

Products	Percent labelled amount	
	Mean ± SD	CV (%)
Sporal®	104.74 ± 3.58	3.4
Product A	99.25 ± 1.91	1.9
Product B	100.03 ± 1.65	1.7

CV = Coefficient of variation

Table 4 Difference factor (f1) and similarity factor (f2) for Sporal® compared with Product A and with Product B

Products	Product A and Sporal®	Product B and Sporal®	Standard Value
Difference factor (f1)	5.75	8.68	0 - 15
Similarity factor (f2)	50.56	48.82	50 - 100

Results

Pharmaceutical Properties

The weight variations of Sporal® and the two itraconazole generic products were acceptable since the relative standard deviation (%) of 10 capsules was very low (less than 2 %) (Table 1). The mean itraconazole content in each capsule of each product was 94.70 ± 1.89, 105.60 ± 7.01, and 99.91 ± 4.38 mg for Sporal®, Product A and Product B, respectively (Table 2). However, 1 of 10 capsules of Product A used had an itraconazole content over 115 % (data not shown). In addition, the relative standard deviation was over 6.0 %. Therefore, content uniformity of Product A is inadequate. The percent labeled amount of Sporal®, Product A and Product B were 104.74 ± 3.58, 99.25 ± 1.91 and 100.03 ± 1.65 %, respectively (Table 3). They were in the range of 85 – 115 %.

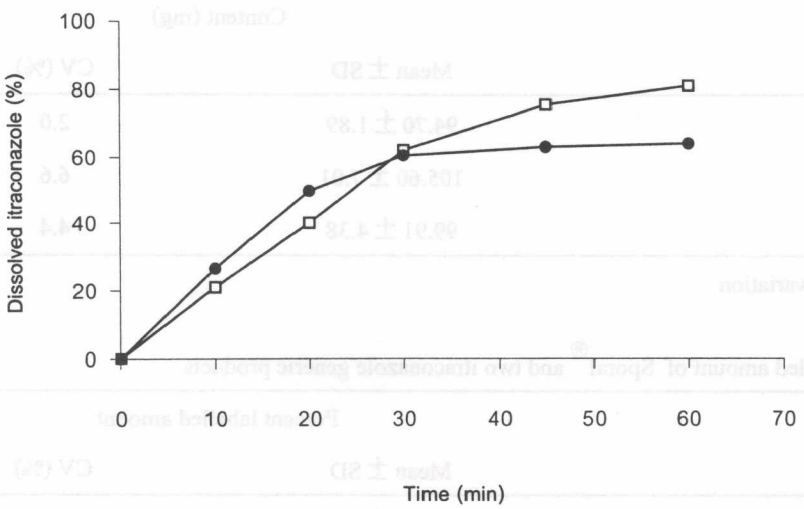


Figure 1 Dissolution profiles of Product A (●) and Sporal® (□)

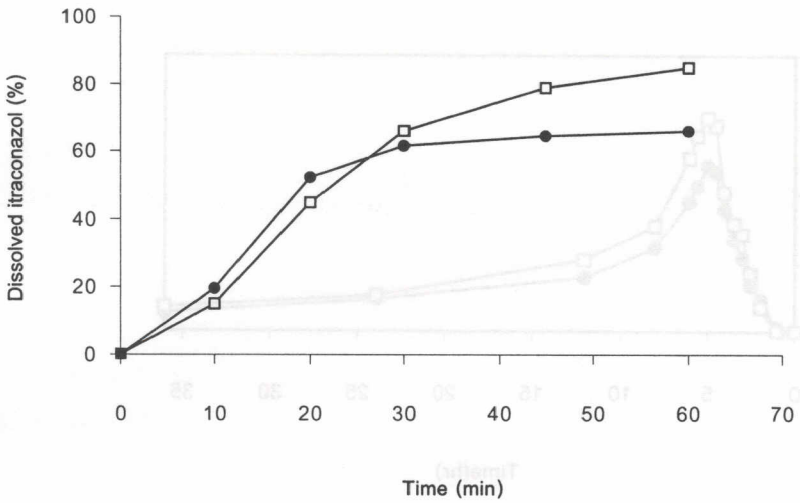


Figure 2 Dissolution profiles of Product B (●) and Sporal® (□)

The dissolution profiles for Sporal® compared with Product A and with Product B are shown in Figures 1 and 2, respectively. Itraconazole dissolved profiles up to the first 30 minutes were similar in all products. After 30 minutes the amount of itraconazole which dissolved from both Product A and Product B seemed to remain constant (about 60% at 60 minutes) while itraconazole continued to be dissolved from Sporal® (up to about 80% at 60 minutes).

Difference factor (f1) and similarity factor (f2) were calculated and the results are shown in Table 4. Difference factors were 5.75 for Product A and Sporal® and 8.68 for Product B and Sporal®. These values are in the range of 0 – 15, therefore, difference can not be stated between the dissolution profiles of either Product A and Sporal® or Product B and Sporal®. For similarity factor, the values of 50.56 were for Product A and Sporal® and 48.82 for Product B and Sporal®. Since the similarity factor of Product B and Sporal® was out of the range limit 50 – 100, it was evident that Product B and Sporal® did not have a similar dissolution profiles. However, it should be noted that the similarity factor for Product A and Sporal® was at the lower range limit.

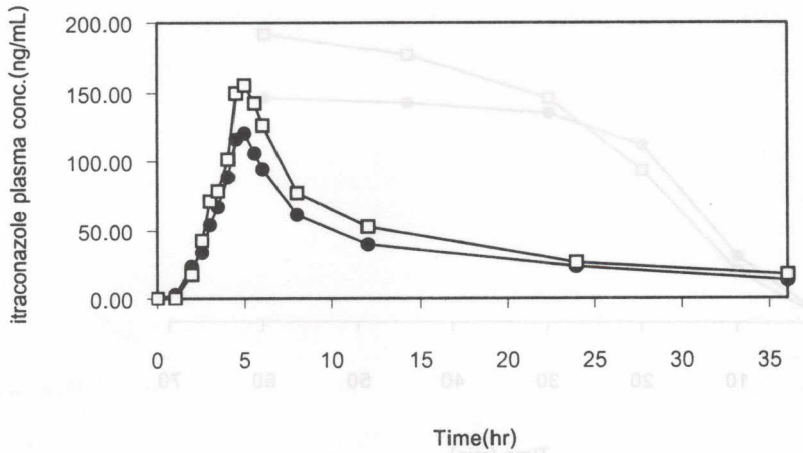


Figure 3 Itraconazole plasma concentration – time curves for Product A (●) and Sporal® (□).

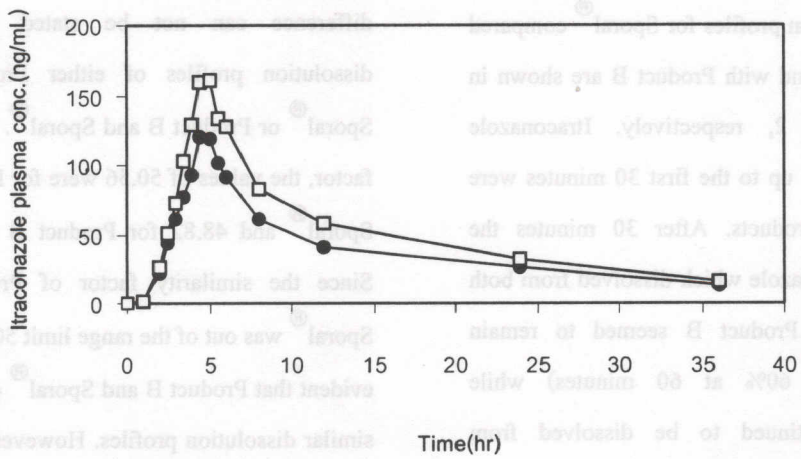


Figure 4 Itraconazole plasma concentration – time curves for Product B (●)and Sporal® (□).

Bioequivalence studies

No side effects were noticed in any of the volunteers receiving any of the itraconazole capsules. The average itraconazole concentration – time curves for Product A and Sporal® capsules, and Product B and Sporal® capsules are shown in Figures 3 and 4 respectively. Pharmacokinetic

parameters, ie. $AUC_{0\rightarrow last}$, C_{max}, T_{max}, are collated in Tables 5 and 6 respectively.

The T_{max} for volunteers who took Product A (4.75 ± 0.62 hr) was not significantly different from those who took Sporal® (4.79 ± 0.72 hr) ($p > 0.05$, t-test, Table 5). Table 6 also shows the T_{max} for volunteers who took Product B (5.04 ± 0.96 hr) was not significantly different from that of Sporal® (4.92 ± 0.47). The T_{max} at about 5 hr for Thais found in these studies was similar to that of previous reports (4.7 ± 1.4 hr)[5].

Table 5 Pharmacokinetic parameters for the bioequivalence study comparing Product A and Sporal®.

Pharmacokinetic Parameters	Product A	Sporal®	90% Confidence Interval
$AUC_{0\rightarrow last}$(ng.h/mL)	1214.15 ± 481.93	1558.04 ± 727.85	0.646 – 1.028
C_{max} (ng/mL)	139.71 ± 39.02	171.38 ± 59.69	0.690 – 1.041
t_{max}(h)	4.75 ± 0.62	4.79 ± 0.72	

Table 6 Pharmacokinetic parameters for the bioequivalence study comparing Product B and Sporal®.

Pharmacokinetic Parameters	Product B	Sporal®	90% Confidence Interval
$AUC_{0\rightarrow last}$(ng.h/mL)	1275.08 ± 973.12	1687.35 ± 1067.19	0.653 – 0.893
C_{max} (ng/mL)	130.27 ± 65.50	169.23 ± 80.50	0.656 – 0.904
t_{max}(h)	5.04 ± 0.96	4.92 ± 0.47	

$AUC_{0\rightarrow last}$ values were 1214.15 ± 481.93 and 1558.04 ± 727.85 ng.hr/mL and average C_{max} values were 139.71 ± 39.02 ng/mL and 171.38 ± 59.69 ng/mL for Product A and Sporal®, respectively (Table 5). The 90 % confidence intervals of the ratio of $AUC_{0->last}$ and C_{max} for Product A and Sporal® were 0.646 – 1.028 and 0.690 –1.041 respectively.

For Product B and Sporal®, $AUC_{0\rightarrow last}$ values were 1275.08 ± 973.12 and 1687.35 ± 1067.19 ng.hr/mL and the average C_{max} values were 130.27 ± 65.50 ng/mL and 169.23 ± 80.50 ng/mL, respectively (Table 6). The 90 % confidence intervals of the ratio of $AUC_{0->last}$ and C_{max} for Product B and Sporal® were 0.653 – 0.893 and 0.656 – 0.904 respectively.

Discussion

Product A did not pass the content uniformity. Even though there was no difference in the dissolution profiles of product A and Sporal®.

However, the difference factor and the similarity factors were at the lower range limit. For Product B, it was shown that the dissolution profile for Product B was not similar to that of Sporal®. It should be noticed that the dissolution of both Product A and Product B was limited to about 60 % while itraconazole continued to dissolve up to 80% from Sporal®. In fact, the data used in the calculation of f1 and f2 should be for dissolution data of more than 85%[7]. Therefore, if the dissolution profiles were extended until 85% itraconazole had dissolved from Sporal® it is possible that f1 and f2 would be out of the range limit.

Differences in formulation technology may be the reason for the above differences since the solubility of itraconazole is very low. Reference product, Sporal®, claimed to use a pelletizing technique using a coating of itraconazole-hydroxypropyl methylcellulose on sugar core (600–700 μm) which was seal coated with polyetylene glycol 20000. The low solubility of itraconazole was thus changed. A hydrophilic itraconazole was formed with an improved solubility[6].

Results of the determination of the pharmaceutical properties agreed with the results of the bioequivalence studies. The 90 % confidence intervals of the ratio of both $AUC_{0->last}$ and C_{max} between Product A and Sporal®, and Product B and Sporal® capsules were outside the range 0.80 to 1.25 which is required by the USP 25. Therefore, bioequivalence is not indicated between Product A or Product B and Sporal® 100 mg itraconazole capsules. However, it should be noted that this finding is at present limited to the lot that was used in the study.

Although, it can be concluded that both Product A and Product B, used in these studies are not bioequivalent to Sporal® capsules, it is only in terms of unchanged itraconazole. It is important to note this since itraconazole is extensively metabolized by the liver into a major active metabolite, i.e. hydroxy-itraconazole, which has a comparable antifungal activity to itraconazole. Therefore, it is important that a bioequivalence study using hydroxy-itraconazole should be performed to determine the overall therapeutic effect.

In addition, these studies were designed as a single dose administration in healthy volunteers, therefore long term use in patients should be investigated to determine the therapeutic effect.

Conclusion

It can be concluded that Product A and Product B used in these studies are not bioequivalent to Sporal® capsules. Differences in formulation techniques for improving the dissolution of itraconazole may be the reason. This conclusion relates specifically to unchanged itraconazole.

Since itraconazole is extensively metabolited in the liver to the active metabolite, hydroxy-itraconazole, a bioequivalence study of this active metabolite should be performed to determine the overall therapeutic effects. Long term use in patients should also be investigated to determine clinical efficacy.

Acknowledgment

The authors would like to thank Janssen–Cilag (Thailand) for providing the financial support for these studies.

References

1. Haria M, Bryson HM, Goa KL. Itraconazole: A Reappraisal of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in the Management of Superficial Fungal Infections. Drugs 1996; 51(4): 585-630.
2. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et. al. editors. Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach. 4th ed. Stanford, CTU: Appleton & Lange; 1999. p. 1862.
3. The American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: The institute; 2001. p. 113-9
4. Facts and Comparisons. Drug Facts and Comparisons 2000 edition, 54th edition, St. Louis, Mo: The institute; 2000. p. 1368-72.
5. Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, Van Rooy P., Meuldermans W., Laavrijsen K, et al. The Clinical Pharmacokinetics of Itraconazole. An Overview, Mycoses 1989; 32(Suppl. 1):67-87
6. Gilis PMV, Inventor; Janssen Pharmaceutica, assignee. Beads having a core coated with an antifungal and a polymer. European Patent EP 0 658 103 B1. 1996 Nov. 20.
7. Department of Drug Control, The office of Food and Drug Committee, Ministry of Public Health. Criteria and Guideline for the Bioequivalence Study of Generic Drugs, Bangkok: The institute; 2000. p. 8-15.
8. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 25: The National Formulary 20, Rockville, MD: The institute; 2002. p. 2160-70, 2347.

Life Satisfaction in Patients with leprosy

Siramas Rodchan BSW M.SC,

Chaichana Nimnuan PhD.

ABSTRACT:

RODCHAN S*, NIMNUAN C. LIFE SATISFACTION IN PATIENTS WITH LEPROSY. THAI J DERMATOL 2003; 19: 117-130.**

RAJPRACHASAMASAI INSTITUTE SAMUTHPRAKARN

****DEPARTMENT OF PSYCHIATRY, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.***

The purpose of the research is to determine level of life satisfaction and to examine factors influencing life satisfaction in patients with leprosy at Rajprachasamasai Institute. Using a stratified random sampling technique by gender,300 patients with leprosy were recruited from a total population of 947 .Life satisfaction questionnaire for leprosy, adapted from neugarten was used.

When using logistic regression and controlling for confounding factors,the result indicated only 3 factors influencing life satisfaction, namely, ability to read(Adjusted OR=2.2,p=0.02), sufficience of income(Adjusted OR=4.7,p<0.001) and problem in social relationship(Adjusted OR=0.3,p<0.001).

Socio - economic rehabilitation and increase reading ability may therefore be strategies to improve life satisfaction in patients with leprosy.

Key words: Life satisfaction, leprosy, Rajprachasamasai Institute

บทคัดย่อ:

ศิรามาศ รอดจันทร์* ชัยชนะ นิ่มนวล ความพึงพอใจในชีวิตของผู้ป่วยโรคเรื้อน วารสารโรคผิวหนัง 2545; 19: 117-130.**

สถาบันราชประชาสมาสัย จ.สมุทรปราการ

***ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย*

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาความพึงพอใจในชีวิตและปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยโรคเรื้อนสถาบันราชประชาสมาสัยที่ได้จากการสุ่มตัวอย่างตามเพศจำนวน 300 คน จาก 947 คน โดยใช้แบบสอบถามความพึงพอใจในชีวิตของผู้ป่วยโรคเรื้อนที่ปรับมาจาก แบบวัดความพึงพอใจในชีวิต ของนิวการ์เท็นและคณะ

ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกโดยทำการควบคุมปัจจัยของตัวแปรอื่นๆแล้วพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อความพึงพอใจในชีวิตได้แก่ การอ่านหนังสือได้ (Adjusted OR=2.2,p=0.02) ,การมีรายได้ที่พอดีหรือมากกว่ารายจ่ายเมื่อเทียบกับไม่มีรายได้ (Adjusted OR=4.7,p<0.001) และการมีปัญหาด้านความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นที่ไม่ได้อยู่ในครอบครัว (Adjusted OR=0.3,p<0.001) จะทำให้มีผลต่อความพึงพอใจในชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การฟื้นฟูสภาพทางเศรษฐกิจ – สังคม และการส่งเสริมการอ่าน ในรูปแบบและวิธีการที่เหมาะสม น่าจะทำให้ผู้ป่วยโรคเรื้อนมีความพึงพอใจในชีวิตตนเองที่ดีขึ้น

คำสำคัญ: ความพึงพอใจในชีวิต, โรคเรื้อน, สถาบันราชประชาสมาสัย

บทนำ

โรคเรื้อนเป็นโรคติดต่อเรื้อรังที่เกิดจากเชื้อ Mycobacterium leprae ที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิกได้ต่างๆกันทั้งอาการทางผิวหนัง และอาการเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลาย[1,2] สภาพร่างกายและรูปร่างหน้าตาที่เปลี่ยนแปลงไปอันเนื่องมาจากโรค ทำให้มีผลต่อความรังเกียจกลัวของบุคคลที่พบเห็นทั่วไป แม้กระทั่งครอบครัวของผู้ป่วยเอง เป็นผลให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองของสังคมต่อผู้ป่วยโรคเรื้อนในเชิงลบ[3] ซึ่งก่อให้เกิดผลกระทบต่อภาวะทางจิตใจมากมาย จนทำให้ผู้ป่วยหลายรายได้รับผลกระทบอื่นๆ ตามมา เช่น ไม่มีอาชีพ ถูกทอดทิ้ง ขาดโอกาสในการเข้าถึงบริการบางอย่างจากรัฐ ไม่สามารถใช้ชีวิตร่วมกับบุคคลอื่นในครอบครัวและสังคมได้ จนต้องมาอยู่รวมกันในสถานบำบัดโรคเรื้อนและนิคมต่างๆทั่วประเทศ

แม้ว่าปัจจุบันจากรายงานสถานการณ์โรคเรื้อนในประเทศไทยปี 2544 และ 2546[4] จะพบว่าอัตราความชุกของโรคได้ลดต่ำลงเหลือเพียง 0.36 และ 0.31/ 10,000 ประชากรตามลำดับ จนไม่ถือว่าเป็นปัญหาสาธารณสุขตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกแล้วก็ตาม แต่การตรวจค้นหาผู้ป่วยใหม่ระหว่างวันที่ 1 ต.ค. 2545–30 มิ.ย. 2546 พบว่ามีผู้ป่วยใหม่ที่ถูกตรวจพบจำนวนทั้งสิ้น 348

ราย โดยสามารถตรวจค้นพบผู้ป่วยใหม่ได้ทุกปี ซึ่งจำนวนตัวเลขที่ลดลงนี้ อาจจะแสดงให้เห็นถึงความรุนแรงการระบาดของโรคที่ลดลง แต่ปัญหาทางด้านจิตใจและสังคมของผู้ป่วยอาจไม่ได้ลดลงตามไปด้วย ซึ่งจะเห็นได้จากจำนวนการขอเข้ารับการสงเคราะห์ในผู้ป่วยใหม่ที่พบได้ทุกปี และผู้ป่วยเก่าที่ยังคงรับการสงเคราะห์อยู่ในสถาบันและนิคมต่างๆทั่วประเทศที่ไม่สามารถกลับออกไปใช้ชีวิตปกติในสังคมภายนอกได้ และยังคงเป็นภาระของรัฐบาลที่ต้องให้การสนับสนุน ช่วยเหลือเลี้ยงดูผู้ป่วยเหล่านี้ไปตลอดชีวิต อีกทั้งยังพบการเรียกร้องและร้องเรียนจากผู้ป่วยในเรื่องต่างๆอยู่เสมอ

ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษา ถึงความพึงพอใจในชีวิตและปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยโรคเรื้อนที่รับการสงเคราะห์อยู่ในสถาบันราชประชาสมาสัย เพื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาทำการปรับปรุงการให้บริการ การดูแล และส่งเสริมแก่ผู้ป่วยในเรื่องต่างๆเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ด้วยความสุข มีความพึงพอใจในชีวิตและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเรื้อนที่เข้ารับการรักษาและสงเคราะห์ที่อาศัยอยู่ในบ้านพักผู้ป่วย สถาบันราชประชาสมาสัย จ.สมุทรปราการ จำนวน 300 คน จาก 947 คน เป็นชาย 177 คน และหญิง 123 คน โดยเลือกด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบแบ่งชั้น (stratified random sampling) ตามเพศ และวิธี simple random sampling

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ใช้แบบสอบถามทั้งหมด 3 ชุดดังนี้

ชุดที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการรักษา ได้แก่ ชนิดของโรค ระดับความพิการระยะเวลาที่เป็นโรค สถานะการรักษา ระยะเวลาที่รับการสงเคราะห์อยู่ในสถาบัน การใช้เครื่องช่วยความพิการ และโรคประจำตัว

ชุดที่ 2 ส่วนที่ 1 แบบสอบถามข้อมูลทั่วไปส่วนบุคคล ได้แก่ เพศ อายุ ศาสนา สถานภาพสมรส ความสามารถในการอ่านหนังสือ ระดับการศึกษา อาชีพ รายได้ การอยู่อาศัยกับผู้อื่น และการเป็นโรคเรื้อนของสมาชิก

ชุดที่ 2 ส่วนที่ 2 แบบสอบถามความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันที่พัฒนามาจากแนวทางการ ศึกษาของ บราเคล[5] มีข้อคำถามทั้งสิ้น 12 ข้อ 6 ด้าน ได้แก่ การเดิน การนั่ง – ยืน การทำอาหาร กิจกรรมในบ้าน การแต่งตัว และการกิน – ดื่ม ลักษณะคำถามเป็นแบบ likert scale โดยมีการให้คะแนน 1 – 4 จาก “ทำไม่ได้เลย” ถึง “ทำได้โดยไม่ยากลำบาก” ค่าคะแนนรวมมีระหว่าง 12 – 48 คะแนน และใช้วิเคราะห์ในระดับของตัวแปร dichotomy โดยแบ่งจากค่าคะแนนที่ upper quartile ซึ่งมีความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันดีหรือไม่มีปัญหามีค่าเท่ากับ 1 และที่เหลือมีค่าเท่ากับ 0

ชุดที่ 3 แบบวัดความพึงพอใจในชีวิตของผู้ป่วยโรคเรื้อน โดยปรับมาจากแบบวัดความพึงพอใจในชีวิตของนิวการ์เท็นและคณะ (LSIA)[6] จำนวน 20 ข้อ ลักษณะคำถามเป็นแบบเลือกตอบ คือ เห็นด้วย และไม่เห็นด้วย โดยมีเกณฑ์การให้คะแนนเป็น 1 และ 0 ตัวแปรความพึงพอใจในชีวิตนี้มีค่าคะแนนได้ตั้งแต่ 0 – 20 คะแนน และจะใช้วิธีวิเคราะห์ตัวแปรเช่นเดียวกับ แบบวัดความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน

การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS / PC 10.0 และ STATA 6.0 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์คือ สถิติเชิงบรรยายและการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาจากกลุ่มตัวอย่าง พบผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปได้ในจำนวนที่มากกว่า ส่วนใหญ่อยู่กับคู่สมรส และเป็นครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคเรื้อนเช่นเดียวกัน นับถือศาสนาพุทธ สามารถอ่านหนังสือได้แม้ว่าจะมีการศึกษาในระดับต่ำกว่าประถมศึกษาปีที่ 6 ไม่มีรายได้และไม่ได้ประกอบอาชีพ

ส่วนด้านโรคและการรักษา พบว่าเกือบทั้งหมดอยู่ในสถานะจำหน่ายจากการรักษาโรคและพบว่าเป็นผู้ป่วยชนิด Lepromatous, Tuberculoid และ Borderline lepromatous ได้มากกว่าชนิดอื่นๆ และแม้ว่าส่วนใหญ่จะมีความพิการอยู่ในระดับ 2 ที่สามารถมองเห็นความพิการได้อย่างชัดเจน แต่ก็ไม่ได้ใช้เครื่องช่วยความพิการ โดยมีระยะเวลาที่เป็นโรคและระยะเวลาที่รับการสงเคราะห์กับสถาบันอยู่ในระหว่าง 26 – 40 ปี ซึ่งในด้านความสัมพันธ์ของผู้ป่วยกับบุคคลอื่นในครอบครัวและที่อยู่ในสังคมพบว่าส่วนใหญ่ไม่มีปัญหา และเนื่องจากตัวแปรด้านรายได้ที่คิดว่าเพียงพอ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถที่จะประเมินได้หรือมักไม่ให้ความร่วมมือในการตอบ ผู้วิจัยจึงไม่ได้นำตัวแปรนี้ไปวิเคราะห์ในขั้นต่อไป รวมทั้งตัวแปรด้านความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นในครอบครัวด้วย เนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ตอบว่ามีปัญหา มีอยู่เพียงร้อยละ 1 (ตาราง 1)

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ตัวแปรด้านต่างๆของกลุ่มตัวอย่าง (N = 300)

ตัวแปร	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคล		
เพศ		
ชาย	177	59.0
หญิง	123	41.0
อายุ		
ต่ำกว่า 60 ปี	138	46.0
60 ปีขึ้นไป	162	54.0
สถานภาพสมรส		
คู่	177	59.0
อื่นๆ (โสด,ม่าย,หย่า,แยกกันอยู่)	123	41.0
ศาสนา		
พุทธ	286	95.3
อื่นๆ (คริสต์,อิสลาม)	14	4.7

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ตัวแปรด้านต่างๆของกลุ่มตัวอย่าง (N = 300)

ตัวแปร	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ความสามารถในการอ่านหนังสือ		
ไม่ได้	71	23.7
ได้	229	76.3
ระดับการศึกษา		
ไม่ได้เรียนในโรงเรียน	77	25.7
เรียนแต่จบน้อยกว่าประถมศึกษาปีที่ 6	189	63.0
เรียนแต่จบระดับประถมศึกษาปีที่ 6	19	6.3
เรียนจบระดับมัธยมศึกษา	15	5.0
อาชีพ		
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	176	58.7
ประกอบอาชีพ	124	41.3
รายได้เทียบกับรายจ่าย		
ไม่มีรายได้	170	56.7
รายได้น้อยกว่ารายจ่าย	83	27.7
รายได้พอดีหรือมากกว่ารายจ่าย	47	15.7
รายได้ที่คิดว่าเพียงพอ		
0 (มีเหลือเก็บ)	5	1.7
2,000 - 4,000 บาท	212	70.7
5,000 – 7,000 บาท	69	23.0
8,000 บาทขึ้นไป	14	4.7
การพักอาศัย		
ครอบครัว	209	69.7
คนเดียว	69	23.0
อื่นๆ (ญาติ,เพื่อน)	22	7.3
มีสมาชิกอื่นในครอบครัวเป็นโรคเรื้อน		
ไม่มี	143	47.7
มี	157	52.3

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ตัวแปรด้านต่างๆของกลุ่มตัวอย่าง (N = 300)

ตัวแปร	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ส่วนที่ 2 ด้านโรคและการรักษา		
ชนิดของโรค		
Tuberculoid	89	29.7
Borderline Tuberculoid	27	9.0
Borderline	6	2.0
Borderline Lepromatous	80	26.7
Lepromatous	98	32.7
ระดับความพิการ		
ระดับ 0	7	2.3
ระดับ 1	25	8.3
ระดับ 2	268	89.3
ระยะเวลาที่เป็นโรค		
ต่ำกว่า 11 ปี	23	7.7
11 – 25 ปี	64	21.3
26 – 40 ปี	143	47.7
41 ปีขึ้นไป	70	23.3
สถานะการรักษาโรคเรื้อน		
กำลังรักษา	12	4.0
เฝ้าระวัง	5	1.7
จำหน่าย	283	94.3
ระยะเวลาที่รับการสงเคราะห์		
ต่ำกว่า 11 ปี	42	14.0
11 – 25 ปี	69	23.0
26 – 40 ปี	121	40.3
41 ปีขึ้นไป	68	22.7
การใช้เครื่องช่วยความพิการหรือกายอุปกรณ์		
ไม่ใช้เครื่องช่วยความพิการ	225	75.0
ใช้ 1 อย่างขึ้นไป	75	25.0

ตารางที่ 1 จำนวน ร้อยละ ตัวแปรด้านต่างๆของกลุ่มตัวอย่าง (N = 300)

ตัวแปร	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ส่วนที่ 3 ด้านความสัมพันธ์กับบุคคลอื่น		
โรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัว	150	50.0
มีโรคประจำตัว 1 โรคขึ้นไป	150	50.0
การเป็นโรคเรื้อนทำให้ความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นในครอบครัว		
ไม่มีปัญหา	297	99.0
มีปัญหา	3	1.0
การเป็นโรคเรื้อนทำให้ความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นที่ไม่ได้อยู่ในครอบครัว		
ไม่มีปัญหา	201	67.0
มีปัญหา	99	33.0
ส่วนที่ 4 ด้านการทำกิจวัตรประจำวัน		
ไม่มีปัญหา	91	30.3
มีปัญหา	209	69.7

ด้านความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันและ คะแนนค่อนข้างสูง (ตาราง 2 และ 3) ความพึงพอใจในชีวิตพบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีค่า

ตารางที่ 2 ค่าต่ำสุด – สูงสุด ค่ากลาง ค่าเฉลี่ย และ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของความสามารถ ในการทำกิจวัตรประจำวัน

ตัวแปร	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่ากลาง	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
คะแนนความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน	12	48	45	42.53	6.39

ตารางที่ 3 ค่าต่ำสุด สูงสุด ค่ากลาง ค่าเฉลี่ย และ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของความพึงพอใจในชีวิต

ตัวแปร	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่ากลาง	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
คะแนนความพึงพอใจในชีวิต	3	20	15	13.96	3.91

โดยตัวแปรที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับความพึงพอใจในชีวิต จากการวิเคราะห์เชิงคู่ (bivariate analysis) ด้วย Chi – square test ได้แก่ การอ่านหนังสือได้ การประกอบอาชีพ รายได้ ความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นในสังคม และความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน (ตาราง 4) แต่เมื่อนำตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ได้จากการวิเคราะห์ในระดับ bivariate analysis ในแต่ละด้านนี้ มาเข้าสมการ logistic regression ทีละ model โดยควบคุมปัจจัยของตัวแปรอื่นๆ แล้วพบว่า ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับความพึงพอใจในชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ การอ่านหนังสือได้ ที่พบว่าผู้ป่วยมีโอกาสที่จะพึงพอใจในชีวิตมากกว่าถึง 2.2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อ่านหนังสือไม่ได้ และผู้ป่วยที่มีรายได้พอดีหรือมากกว่ารายจ่าย มีโอกาสที่จะพึงพอใจในชีวิตตนเองมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีรายได้ถึง 4.7 เท่า โดยตัวแปร รายได้เทียบกับรายจ่ายทั้งตัวแปรมีความสัมพันธ์กับความพึงพอใจในชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ($\chi^2(2) = 18.83$, $p < 0.0001$) และการมีปัญหาความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นที่อยู่ในสังคมจะทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจในชีวิตเพียง 0.3 เท่า ของผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาด้านความสัมพันธ์ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆกับความพึงพอใจในชีวิต (Bivariate Analysis)

ตัวแปร	ความพึงพอใจในชีวิต: พอใจ	จำนวนทั้งหมด	%	χ^2	df	P – value
ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคล						
เพศ						
ชาย	56	177	31.6	0.02	1	0.89
หญิง	38	123	30.9			
อายุ						
< 60 ปี	50	138	36.2	2.85	1	0.09
≥ 60 ปี	44	162	27.2			
สถานภาพสมรส						
คู่	55	177	31.1	0.01	1	0.91
อื่นๆ	39	123	31.7			
ศาสนา						
พุทธ	88	286	30.8	0.91	1	0.34
อื่นๆ(คริสต์,อิสลาม)	6	14	42.9			

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆกับความพึงพอใจในชีวิต (Bivariate Analysis)

ตัวแปร	ความพึงพอใจในชีวิต พอใจ	จำนวนทั้งหมด	%	χ^2	df	P – value
ความสามารถในการอ่านหนังสือ						
ไม่ได้	14	71	19.7	5.83	1	0.02
ได้	80	229	34.9			
ระดับการศึกษา						
ไม่ได้เรียนในโรงเรียน	18	77	23.4	4.00	3	0.26
เรียนจบ < ป.6	62	189	32.8			
เรียนจบ ป.6	8	19	42.1			
เรียนจบระดับมัธยมศึกษา	6	15	40.0			
อาชีพ						
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	40	176	22.7	14.66	1	<0.001
ประกอบอาชีพ	54	124	43.5			
รายได้เทียบกับรายจ่าย						
ไม่มีรายได้	39	170	22.9	18.63	2	<0.001
รายได้น้อยกว่ารายจ่าย	29	83	34.9			
รายได้พอดีหรือมากกว่ารายจ่าย	26	47	55.3			
การพักอาศัย						
ครอบครัว	68	209	32.5	3.47	2	0.18
คนเดียว	23	69	33.3			
อื่นๆ(ญาติ,เพื่อน)	3	22	13.6			
มีสมาชิกอื่นในครอบครัวเป็นโรคเรื้อน						
ไม่มี	47	143	32.9	0.30	1	0.59
มี	47	157	29.9			

ตารางที่4 ความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆกับความพึงพอใจในชีวิต (Bivariate Analysis)

ตัวแปร	ความพึงพอใจในชีวิต พอใจ	จำนวนทั้งหมด	%	χ^2	df	P – value
ส่วนที่ 2 โรคและการรักษา						
ชนิดของโรคเรื้อน						
Tuberculoid	34	89	38.2	9.12	4	0.06
Borderline Tuberculoid	8	27	29.6			
Borderline	4	6	66.7			
Borderline Lepromatous	26	80	32.5			
Lepromatous	22	98	22.4			
ระดับความพิการ						
ระดับ 0	4	7	57.1	2.24	2	0.33
ระดับ 1	8	25	32.0			
ระดับ 2	82	268	30.6			
ระยะเวลาที่เป็นโรค						
< 11 ปี	6	23	26.1	1.82	3	0.61
11 – 25 ปี	19	64	29.7			
26 – 40 ปี	50	143	35.0			
> 41 ปีขึ้นไป	19	70	27.1			
สถานะการรักษาโรค						
กำลังรักษา	3	12	25.0	0.55	2	0.76
เฝ้าระวัง	1	5	20.0			
จำหน่าย	90	283	31.8			
ระยะเวลาที่รับการสงเคราะห์						
<11 ปี	9	42	21.4	3.30	3	0.35
11 -25 ปี	24	69	34.8			
26 – 40 ปี	42	121	34.7			
> 41 ปีขึ้นไป	19	68	27.9			

ตารางที่4 ความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆกับความพึงพอใจในชีวิต (Bivariate Analysis)

ตัวแปร	ความพึงพอใจในชีวิต พอใจ	จำนวนทั้งหมด	%	χ^2	df	P – value
การใช้เครื่องช่วยความพิการหรือกายอุปกรณ์						
ไม่ใช้เครื่องช่วยความพิการ	72	225	32.0	0.19	1	0.67
ใช้ 1 อย่างขึ้นไป	22	75	29.3			
โรคประจำตัว						
ไม่มีโรคประจำตัว	54	150	36.0	3.04	1	0.08
มีโรคประจำตัว 1 โรคขึ้นไป	40	150	26.7			
ส่วนที่ 3 ความสัมพันธ์กับบุคคลอื่น						
ความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นที่ไม่ได้อยู่ในครอบครัว						
ไม่มีปัญหา	75	201	37.3	10.12	1	0.001
มีปัญหา	19	99	19.2			
ส่วนที่ 4 การทำกิจวัตรประจำวัน						
การทำกิจวัตรประจำวัน						
ไม่มีปัญหา	39	91	42.9	8.06	1	0.005
มีปัญหา	55	209	26.3			

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับความพึงพอใจในชีวิตโดยควบคุมปัจจัยของตัวแปรอื่นๆ

ตัวแปร	Adjusted Odd Ratio (95 % CI)		p – value
ความสามารถในการอ่านหนังสือ			
ไม่ได้	reference		
ได้	2.2	(1.1, 4.3)	0.02
รายได้เทียบกับรายจ่าย			
ไม่มีรายได้	reference		
รายได้น้อยกว่ารายจ่าย	1.7	(.9 , 3.1)	0.08
รายได้พอดีหรือมากกว่ารายจ่าย	4.7	(2.3 , 9.6)	<0.001

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับความพึงพอใจในชีวิตโดยควบคุมปัจจัยของตัวแปรอื่นๆ

ตัวแปร	Adjusted Odd Ratio (95 % CI)		p – value
ความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นที่ไม่ได้อยู่ในครอบครัว			
ไม่มีปัญหา	reference		
มีปัญหา	0.3	(.2 , .6)	<0.001

วิจารณ์

จากผลการศึกษาที่พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่พึงพอใจในชีวิต โดยปัจจัยด้านการอ่านหนังสือได้มีผลต่อความพึงพอใจในชีวิตถึง 2.2 เท่าของผู้ป่วยที่อ่านหนังสือไม่ได้ ซึ่งความสามารถในการอ่านหนังสือนี้อาจเป็นปัจจัยพื้นฐานอย่างหนึ่งที่เป็นเครื่องสนับสนุนและส่งเสริมให้ผู้ป่วยโรคเรื้อน ได้มีทางเลือกและมีโอกาสต่อการเข้าร่วมหรือทำกิจกรรมต่างๆในสังคมที่จะสร้างความพึงพอใจในชีวิตของตนเองได้มากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อ่านหนังสือไม่ได้ โดยเป็นการลดข้อจำกัดของความด้อยโอกาสที่มีอยู่ จึงทำให้ผู้ป่วยมีเครือข่ายทางสังคมที่กว้างขวางขึ้น มีความสุข ความกระตือรือร้นในการดำรงชีวิต และนำไปสู่ความพึงพอใจในชีวิตของตนเอง

การมีรายได้ที่เพียงพอกับการดำรงชีพหรือมีรายได้ที่มากกว่ามีผลกับความพึงพอใจในชีวิต อาจเป็นเพราะความเพียงพอของรายได้เป็นปัจจัยหนึ่งที่สร้างความมั่นคง ปลอดภัยให้กับชีวิตของบุคคล โดยความต้องการความมั่นคงปลอดภัยนี้ ถือเป็นความต้องการอย่างหนึ่งของมนุษย์ตามทฤษฎีลำดับขั้นความต้องการของมาสโลว์[7] ซึ่งมีอยู่ในคนทุกคนไม่เว้นแม้แต่คนพิการ และแม้ว่าการมีรายได้ที่เพียงพอนี้จะไม่ได้มาจากการประกอบอาชีพ แต่อาจเป็นผลมาจากการมีแหล่งสนับสนุนอื่นๆคอยให้ความช่วยเหลือ เช่น เครือญาติผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ภายนอกชุมชน ก็น่าจะยังคงเป็นปัจจัยที่ควรจะทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจในชีวิตของตนเอง นอกจากนั้น เฟลนาแกน[8] ยังได้กล่าวไว้ว่า ความพึงพอใจในชีวิตของบุคคลคือการมีความสุขในชีวิตด้วยความพร้อมทางวัตถุ เช่นการมีทรัพย์สิน เงินทองที่เป็นความต้องการพื้นฐานของบุคคลโดยทั่วไปเช่นกัน และแม้ว่างานวิจัยนี้ จะไม่พบว่าอาชีพมีผลต่อความพึงพอใจในชีวิตเหมือนกับการศึกษาของ ศิริวรรณ ไกรสุรพงศ์ และเกียรติคุณ เผ่าทรงฤทธิ์[9] ที่ทำการศึกษาความพึงพอใจในชีวิตของผู้ติดเชื้อเอดส์ก็ตาม แต่อาชีพกับรายได้มักเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกันเสมอ เพราะการมีอาชีพมักนำมาซึ่งผลแห่งการมีรายได้ ที่จะนำไปสู่ความพึงพอใจในชีวิตของบุคคลเช่นกัน

การมีปัญหาความสัมพันธ์กับบุคคลอื่นในสังคมมีผลต่อความพึงพอใจในชีวิตที่ลดลงของผู้ป่วย เพราะบุคคลที่มีความพอใจในความสัมพันธ์ของตนเองที่มีกับบุคคลอื่น และสามารถมีกิจกรรมทางสังคมได้หลากหลายโดยเฉพาะกิจกรรมที่ต้องติดต่อสังสรรค์กับผู้อื่น เช่น การเข้าร่วมสมาคมหรือได้ทำงานที่เป็นประโยชน์ต่อสังคม การใช้เวลาว่างต่างๆ รวมทั้งการมีเพื่อนฝูงหรือได้รู้จักและสามารถสร้างความใกล้ชิดสนิทสนม สร้างมิตรภาพอันดีกับบุคคลอื่นทั้งในด้านร่างกายและอารมณ์ได้[6,8] ไม่ถูกรังเกียจหรือถูกแบ่งแยกเมื่ออยู่ในสังคม ล้วนเป็นสิ่งที่สร้างความพึงพอใจให้กับชีวิตของคนเราและมีแนวโน้มที่จะ

เป็นบุคคลที่มีความสุขมากกว่า ในทางกลับกันบุคคลที่อยู่อย่างโดดเดี่ยวอ้างว้างมักมีแนวโน้มที่จะไม่มีความสุข[10] และจากอาการของโรคที่แสดงออกให้เห็นทางรูปร่างหน้าตาที่ผิดแปลกไปจากบุคคลอื่น การกลัวติดโรค และมักถูกประเมินจากคนอื่นในสังคมว่าเป็นคนไร้ความสามารถ เป็นที่รังเกียจ และไม่คิดคบหา ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยโรคเรื้อนมีการประเมินตนเองตามนั้นด้วยจึงทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่พอใจในชีวิตของตน เพราะคนเรามักจะมีการประเมินตนเองโดยดูจากการที่คนอื่นประเมินตัวเราว่าเป็นอย่างไร[11] เมื่อผู้ป่วยมีการประเมินตนเองว่าไร้ค่าไม่น่าชื่นชม หรือมีอัตมโนทัศน์ต่อตนเองไปในทางลบก็จะส่งผลต่อความพึงพอใจในชีวิตที่ลดลงด้วยเช่นกัน ซึ่งผู้ป่วยโรคเรื้อนหรือผู้พิการทั้งหลายมักจะเป็นผู้ที่ได้รับการกระทบกระเทือนทางสังคมมาก เป็นผู้ที่สังคมไม่ยอมรับ ขาดความรัก ความผูกพันต่างๆจากครอบครัวและชุมชน[3] ดังนั้นหากผู้ป่วยคนใดก็ตามที่สามารถปรับตัวและสร้างความ สัมพันธ์ที่ดีให้เกิดขึ้นกับบุคคลอื่นได้ก็จะสามารถสร้างความพึงพอใจในชีวิตได้มากกว่า ซึ่งแอริค ฟรอมม์[8] กล่าวว่า มนุษย์ทุกคนมีความต้องการ อยู่ 5 ประการ และ หนึ่งในนั้นก็คือความต้องการมีสัมพันธภาพของบุคคล ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ มาริ กะเตากะ[12] ที่ศึกษาความพึงพอใจในชีวิตของผู้ป่วยโรคเรื้อนที่ประเทศญี่ปุ่นพบว่า ชีวิตทางด้านสังคมมีผลต่อความพึงพอใจในชีวิตของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยชายซึ่งการมีเครือข่ายทางสังคมที่ดี เช่น การมีคู่สมรส มีการติดต่อสัมพันธ์กับสมาชิกในครอบครัวที่อยู่ภายนอก มีกิจกรรมภายนอกบ้าน ได้เข้าสมาคมต่างๆ ร่วมกับบุคคลอื่นหรือมีลักษณะการดำเนินชีวิตแบบ active จะมีความพึงพอใจในชีวิตมากกว่า

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยโรคเรื้อนที่รับการสงเคราะห์และอาศัยอยู่ใน สถาบันราชประชาสมาสัย จึงอาจทำให้มีความพึงพอใจในชีวิตและปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยโรคเรื้อนที่อาศัยอยู่ในนิคมอื่นหรือชุมชนอื่น และอาจมีตัวแปรที่มีผลต่อความพึงพอใจในชีวิต ซึ่งงานวิจัยนี้ไม่ได้ครอบคลุมถึง เช่น ปัจจัยด้านบุคลิกภาพ การใช้เวลาว่างเป็นต้น ที่หากนำมาศึกษาร่วมด้วยอาจทำให้ความสัมพันธ์เปลี่ยนแปลงไป และถ้าเปลี่ยนแปลงการวิเคราะห์ตัวแปรตามในระดับ interval ก็อาจทำให้ผลการศึกษาที่ได้แตกต่างกันไปบ้าง

การปรับลดข้อคำถามที่คาดว่าจะให้ประโยชน์ต่อการวิจัยน้อยออกไปในการศึกษาครั้งหน้า ก็จะช่วยลดระยะเวลาในการตอบแบบสอบถามและไม่เป็นการรบกวนผู้ป่วยจนเกินไป นอกจากนั้นหากได้มีการขยายกลุ่มตัวอย่างโดยทำการ ศึกษาผู้ป่วยโรคเรื้อนที่อยู่ในชุมชนอื่น เช่น ในนิคมทั่วประเทศ ก็จะทำให้ได้ผลการศึกษาที่อาจนำมาสรุปเป็นลักษณะของประชากรได้ชัดเจนและมีความถูกต้องมากยิ่งขึ้น และการฟื้นฟูสภาพทางเศรษฐกิจ–สังคม เช่นการฟื้นฟูสภาพทางด้านอาชีพและการใช้กิจกรรมส่งเสริมการอ่านแทน กิจกรรมหรือโครงการที่ต้องใช้ความบกพร่องทางกาย ที่เหมาะสมจากเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงานและความร่วมมือจากชุมชน ก็น่าจะทำให้ผู้ป่วยโรคเรื้อนมีความพึงพอใจในชีวิตตนเองดีขึ้น

ดังนั้นถึงแม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่รับการสงเคราะห์อยู่ในสถาบันจะมีความพึงพอใจในชีวิตดีแล้วก็ตาม แต่ยังคงมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีความพึงพอใจในชีวิตต่ำ ที่จำเป็นจะต้องให้ความสนใจและแก้ไขปัญหาต่างๆในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

กิตติคุณประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านและสถาบันราชประชาสมาสัยที่มีส่วนสำคัญยิ่งที่ทำให้การวิจัยนี้สำเร็จลงได้

Reference

1. Bryceson A, Pfaltzgraff R. Leprosy .3 rd ed. Singapore: Longman Singapore ,1990.
2. กองโรคเรื้อน.คู่มือการวินิจฉัยและรักษาโรคเรื้อน.พิมพ์ครั้งที่2.กรุงเทพฯ :ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2544.
3. ธีระ รามสูตร.ตำราโรคเรื้อน.กรุงเทพฯ: นิวธรรมดา, 2535.
4. กองโรคเรื้อน.สถานการณ์โรคเรื้อนในประเทศไทย [ออนไลน์].Available from :http://www.thaileprosy.org [วันที่เข้าถึง 15 ก.ค.2546]
5. Brakel WH,Anderson AM,Wörpel FC et al. A scale to assess activities of daily living in person affected by leprosy. Lepr Rev.1999 ;70 : 314 – 23.
6. Neugarten BL,Havighurst RJ,Tobin SS. The measurement of life satisfaction. J Gerontol.1961; 16 : 134 – 43.
7. ศรีเรือน แก้วกังวาล.ทฤษฎีจิตวิทยาบุคลิกภาพ.พิมพ์ครั้งที่ 4.กรุงเทพฯ :เรือนแก้วการพิมพ์,2539.
8. Flanagan C.A research approach to improving our quality of life. American Psychologist. 1978; 31 : 138-47.
9. ศิริวรรณ ไกรสุรพงศ์, เกียรติคุณ เผ่าทรงฤทธิ์. ความพึงพอใจในชีวิตของผู้ติดเชื้อเอดส์ที่ได้รับการดูแลโดยชุมชน ของจังหวัดเชียงราย. วารสารโรคติดต่อ, 2542; 25 : 37 – 43.
10. Alexander T.Adjustment and human relation .Prentice – Hall,2000.
11. ควงกมล เวชบรรยงรัตน์.การมองตนเองของคนพิการในกระบวนการฟื้นฟูสมรรถภาพ.วิทยานิพนธ์สังคมวิทยามหาบัณฑิต สาขาวิชาสังคมสงเคราะห์ศาสตร์ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย,2522.
12. Kataoka M,Yasuda N,Toyota M,Fujimura T,Ohara H,Genda K. Life satisfaction and its related factor among institutionalized patients patients at Hansen sanatorium. Jpn J Hyg.1995; 50 : 939– 46.

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

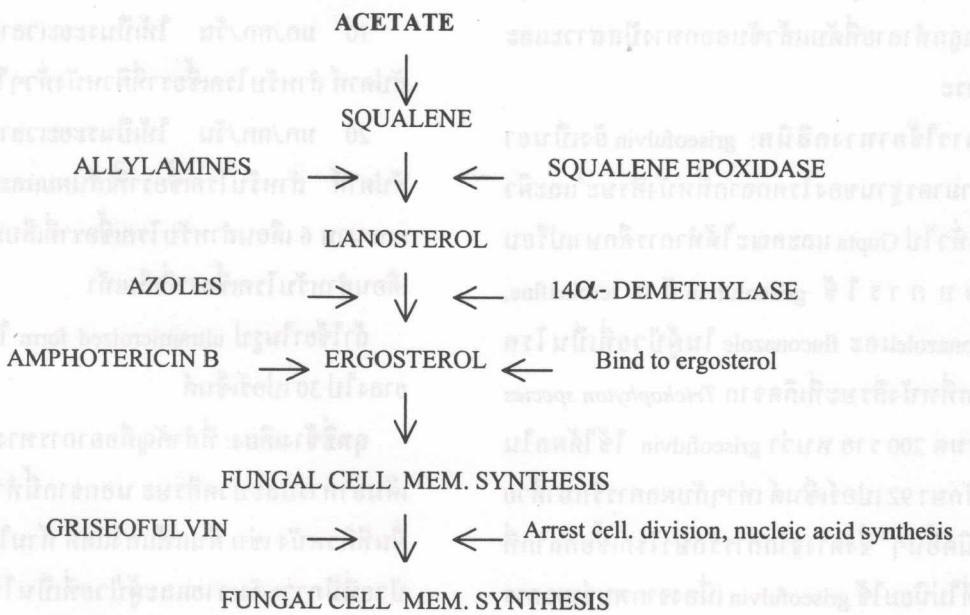
จัดเป็น pregnancy category C เพราะมี embryotoxic และ teratogenic effect ในสัตว์ทดลอง จึงไม่ควรให้ในผู้ที่ตั้งครรภ์ ในผู้หญิงควรงดยาอย่างน้อย 1 เดือนก่อนตั้งครรภ์ และผู้ชายควรงดยา 6 เดือนก่อนเจริญพันธุ์[6]

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.

Itraconazole (Sporlab®) in the treatment of *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients

Kritrut Dachavaranupat MD,

Siri Chiewchanvit MD.

ABSTRACT:

DACHAVARANUPAT K, CHIEWCHANVIT S. ITRACONAZOLE (SPORLAB®) IN THE TREATMENT OF *PENICILLIUM MARNEFFEI* INFECTION IN HIV-INFECTED PATIENTS. THAI J DERMATOL 2003; 19: 149-158

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHIANG MAI UNIVERSITY, CHIANG MAI, THAILAND.

Penicillium marneffei is the most common cause of systemic fungal infection in HIV-infected patients in Thailand. Amphotericin B and itraconazole are the treatment of choice. Afterwards the patients must continue itraconazole for life to prevent a relapse. This research was a preliminary, opened-trial study to evaluate the effectiveness of itraconazole (Sporlab®) in the treatment of moderately severe *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients. The patients received Sporlab® (100 mg) at a dose of 2 capsules 2 times daily after a meal for 8 weeks. Of 11 volunteers (5 male and 6 female), one female patient was excluded from the study in the 3rd week because of severe diarrhea. Of the 10 volunteers, 9 had skin lesions that disappeared within an average of 18 days (10-28 days), 6 had fever that vanished within an average of 9 days (4-14 days), and in 1 patient presenting with abdominal pain, the investigation revealed hepatosplenomegaly and intraabdominal lymphadenopathy. The severity of the abdominal pain decreased after 2 weeks of treatment

and the discomfort had gone completely within 1 month, although abdominal ultrasonography showed no significant change. After the treatment, all 10 patients gained weight at an average of 2.56 kg/month (1-5 kg/month). No other adverse side effects were found, except in 1 patient, who had elevated liver enzymes that became normal in the follow up of the secondary prophylaxis.

In conclusion, this preliminary, opened-trial study found that Sporlab® is effective in the treatment of moderately severe *Penicillium marneffei* infection in HIV-infected patients. The treatment does not warrant hospitalization and the cost is much lower than that for standard remedies.

Key words: Penicillium marneffei, HIV, itraconazole, Sporlab

บทคัดย่อ:

กฤชรัตน์ เดชาวรานุภาพ, สิริ เชี่ยวชาญวิทย์ การศึกษาการใช้ ITRACONAZOLE (SPORLAB®) ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ*PENICILLIUM MARNEFFEI*ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี วารสารโรคผิวหนัง 2545; 19: 149-158.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Penicillium marneffei เป็นโรคติดเชื้อราชนิดแพร่กระจายที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย ยาหลักที่นำมาใช้รักษาได้แก่ amphotericin B และ itraconazole หลังจากนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยา itraconazole ต่อไปตลอดชีวิตเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นชนิดเปิด เพื่อดูประสิทธิภาพของการใช้ยา itraconazole (Sporlab®) ในการรักษาโรคติดเชื้อ *Penicillium marneffei* infection ที่มีความรุนแรงปานกลางในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ในขนาดยา Sporlab®(100 mg) รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้งหลังอาหารทันทีต่อเนื่องนาน 8 สัปดาห์ อาสาสมัครจำนวน 11 ราย (ชาย 5 ราย และหญิง 6 ราย)ได้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โดยอาสาสมัครหญิง 1 รายได้ยกเลิกออกจากโครงการในสัปดาห์ที่ 3 เนื่องจากมีอาการท้องร่วงรุนแรง อาสาสมัครที่เหลือ 10 รายพบว่ารอยโรคผิวหนังที่ตรวจพบในอาสาสมัคร 9 รายหายภายในระยะเวลาโดยเฉลี่ย 18 วัน (พิสัย 10-28 วัน), อาการไข้ในอาสาสมัคร 6 ราย หายไปในระยะเวลาเฉลี่ย 9 วัน(พิสัย 4-14 วัน) และอาการปวดท้องในอาสาสมัคร 1 รายที่ตรวจพบมีตับม้ามและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องโตมีอาการปวดทุเลาลงหลังจากได้รับยา 2 สัปดาห์ และหายสนิทภายใน 1 เดือน แต่การตรวจคลื่นเสียงในช่องท้องยังไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ อาสาสมัครทั้ง 10 รายมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นหลังการรักษาโดยเฉลี่ย 2.56 กก./เดือน (พิสัย 1-5 กก./เดือน) ไม่พบผลข้างเคียงอย่างอื่นยกเว้นอาสาสมัคร 1 รายพบมีระดับเอนซัยม์ตับสูงขึ้นซึ่งกลับมาเป็นปกติเมื่อทำการตรวจซ้ำในช่วงมารับยาต่อเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค

โดยสรุป ผลการศึกษาวิจัยเบื้องต้นชนิดเปิดพบว่า ยา Sporlab® มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะติดเชื้อ *Penicillium marneffei* ที่มีอาการรุนแรงปานกลางในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยที่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลและสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลลงได้อย่างมากเมื่อเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐานอย่างอื่น

คำสำคัญ: เอชไอวี, เพนนิซิลเลียม มาเนฟฟีไอ, ไอทราโคนาโซล, สปอร์แลป

Penicillium marneffei เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อราชนิดแพร่กระจายที่พบบ่อยมากที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญอย่างหนึ่ง เชื้อนี้สามารถพบได้ในตัวอ้นโดยมีรายงานครั้งแรกจากประเทศเวียดนามในปี 1956[1] และมีรายงานเกิดโรคในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ครั้งแรกในปี1988[2] ในประเทศไทยพบมีการระบาดมากในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีในตอนเหนือของประเทศไทยเป็นส่วนใหญ่โดยเฉพาะจังหวัดเชียงใหม่[3] โดยพบเป็นอันดับสามของโรคติดเชื้อชนิดฉวยโอกาส

จากการศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยติดเชื้อ *Penicillium marneffei* จำนวน 74 ราย[4] พบมีอาการไข้ (96%), น้ำหนักลด (96%), อาการทางผิวหนัง (85%), ต่อมน้ำเหลืองโตทั่วไป (85%), ตับโต (65%), ม้ามโต (23%), ลักษณะทางผิวหนัง[5] ได้แก่ ตุ่มนูนหรือตุ่มนูนคล้ายหูดข้าวสุกบ่อยที่สุด, ตุ่มหนอง, ก้อนใต้ผิวหนัง, การอักเสบของขุมขน , และพบมีความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีที่ปอด 37%[6] ได้แก่ diffuse reticulonodular lesions 43%, localized alveolar lesions 40%,diffuse alveolar lesions 10%,localized interstitial infiltration 3%, และ right sided pleural effusion 3%การวิจัยโรคทางห้องปฏิบัติการสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การย้อมสีสิ่งส่งตรวจ, การเพาะเชื้อ หรือวิธีการตรวจทางด้านน้ำเหลืองวิทยา

ปัจจุบันยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อ *Penicillium marneffei* ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่พบได้ผลดี ได้แก่ amphotericin B ขนาด 0.7-1.0 มก./กก./วัน ในรูปยาฉีด หรือ itraconazole 400 mg/day เป็นเวลา 8-12 สัปดาห์ หรือ amphotericin B 0.7-1.0 มก./กก./วัน ในรูปยาฉีด 2 สัปดาห์ ต่อด้วย itraconazole 400 มก./วัน เป็นเวลา 10 สัปดาห์[7] หลังจากนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยาต่อเนื่องเพื่อป้องการกลับเป็นซ้ำโดยใช้ itraconazole วันละ 200 มก.ตลอดชีวิต[8] การรักษาด้วยยา amphotericin B ซึ่งมีเฉพาะในรูปยาฉีดจำเป็นต้องให้ในโรงพยาบาลและเป็นยาที่มีผลข้างเคียงมาก ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยเบื่ออาหาร พิษต่อไตและไขกระดูก สำหรับยา itraconazole มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราได้กว้างและมีผลข้างเคียงต่ำมาก ได้แก่ คลื่นไส้ , ปวดท้อง , ปวดศีรษะ,อาการคัน อาจมีอาการอืดแน่นท้อง, ท้องเสีย หรือเวียนศีรษะได้ ผู้ป่วยบางรายมีระดับเอนซัยม์ของตับสูงขึ้น และอาการแพ้จากยาแต่เป็นอาการข้างเคียงที่พบได้น้อย เมื่อเทียบกับ amphotericin B อีกทั้งยา itraconazole มีฤทธิ์ต้านเชื้อราทั้งชนิดยีสต์และสายใย เช่น aspergillosis, candidiasis,

cryptococcosis และ histoplasmosis[9-14] และสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ ในปัจจุบันมียา itraconazole ผลิตเลียนแบบยาต้นตำรับ itraconazole (Sporal®) ออกมาหลายบริษัทแต่การวิเคราะห์หาประสิทธิภาพ หรือ bioavailability เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา itraconazole ในปัจจุบันยังทำได้ยาก เนื่องจากยาดังกล่าวมี lipophilicity สูงมาก จึงทำให้ระดับยาในกระแสเลือดต่ำมาก แต่พบระดับยาในเนื้อเยื่อสูง ทำให้การวิเคราะห์ยาทำได้ยาก และมีค่าใช้จ่ายสูง[5]

ตารางที่ 1 ผลการตรวจของผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัย

เพศหญิง	D0	D7	D14
น้ำหนัก(kg)	34	33	33
Temperature(°C)	37.6	36.5	37
H/C for P. marneffei	+ve 2 specimens	Neg	+ve 1 specimen
Haemoglobin (g/dL)	7.2	6.3	5.2
WBC(/L)	4300	3800	3500
Alkaline Phosphatase(U/L)	77	81	87
AST/ALT(U/L)	82/24	199/33	43/20
Total protein(gm/dl)	7.3	7.5	7.9
Albumin/globulin(gm/dl)	3.4/3.9	3.5/4.0	4.2/3.7

วิธีวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณาเบื้องต้นแบบเปิด เพื่อดูประสิทธิภาพของยา itraconazole (Sporlab®) (ยาผลิตเป็นแกรนูลโดยบริษัท De Graaf ประเทศสวิสเซอร์แลนด์ และนำมาประกอบเป็นแคปซูลโดยบริษัทไบโอแลปจำกัด) ในการรักษาโรคติดเชื้อ *Penicillium marneffei* ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 10 ราย ซึ่งผ่านการรับรองแล้วโดยคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับประทานยา Sporlab® (100 mg) (Lot Ci6070, ผลิตบริษัทไบโอฟาร์ม เมื่อ 18/6/01, สิ้นอายุ 18/6/03) ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารทันที ต่อเนื่องกันนาน 8 สัปดาห์

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามผลการรักษาทั้งแง่ลักษณะอาการ, อาการแสดง เช่น ไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ตับม้ามโต และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 1-2 สัปดาห์ หรือมีลักษณะเลวลง ผู้ป่วยจะได้รับการพิจารณาปรับยาเป็นยาหลักที่เหมาะสม

ตารางที่ 2 รายละเอียดของอาสาสมัครที่รักษาจนครบกำหนดช่วงก่อนการรักษา (D0)

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
น้ำหนัก(kg)	39	46	55	54	51	40	48	36	38	45
Temp.(°C)	38.7	37.8	37.3	37.8	37	37.8	37.3	39.5	38.3	38
Hb (g/dL)	8.4	8.7	7.8	11.9	8.7	6.9	9.4	6.5	7.3	8.8
WBC(/cu.mm.)	3270	3160	4300	5200	3700	1600	3500	2170	3400	4620
Alk.Phos. (U/L)	201	169	158	137	224	86	403	116	56	257
AST/ALT(U/L)	80/37	35/10	159/80	92/99	36/18	47/11	58/47	456/77	45/10	104/48
Tot. prot.(gm/dl)	7.6	9	7	8.5	8.5	6.6	8	5.9	6.9	7.3
alb/glob(gm/dl)	3.6/4.1	3.5/5.5	3.4/3.6	4.2/4.3	3.8/4.7	3.3/3.3	3.6/4.4	2.6/3.3	2.8/4.1	2.4/4.9

ตารางที่ 3 รายละเอียดของอาสาสมัครที่รักษาจนครบกำหนดในวันที่ 28 ของการรักษา (D28)

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
น้ำหนัก(kg)	42	51	59	54.5	53	44	52	35.5	42	48
Temp.(°C)	37.3	37.4	37.3	36.8	38.1	37.4	37.3	37.2	37.3	36.5
Hb (g/dL)	10	8.3	8.9	10	8.1	8.7	9.7	8.1	7/8	7.8
WBC (/mm^3)	3700	2500	3600	2400	3340	3200	2900	2900	5000	3100
Alk.Phos. (U/L)	328	278	103	157	82	111	186	359	60	142
AST/ALT(U/L)	65/54	29/13	24/22	129/126	25/15	114/80	74/70	92/73	22/18	94/60
Tot. prot.(gm/dl)	8.6	9.6	7.7	8	9.2	7.5	8	9.4	8.4	7.5
Alb/glob(gm/dl)	4.3/4.3	4.2/5.4	3.9/3.8	3.8/4.2	4/5.2	3.8/3.7	3.2/4.8	3.3/6.1	3.4/5	2.6/4.9

กลุ่มตัวอย่างได้แก่ ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับป่วยเป็นโรค Penicilliosis โดยอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้ คือ พบลักษณะของเชื้อราที่พบมีลักษณะเป็นยีสต์ที่มีการแบ่งตัวเป็นแบบ planate septation ที่เป็นลักษณะจำเพาะของ *Penicillium marneffei* จากการขูดตรวจผิวหนังบริเวณรอยโรคมาย้อม Wright stain, การตัดชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรคมาตรวจ, การตัดต่อมน้ำเหลืองหรือ การเจาะไขกระดูก และ/หรือ เพาะเชื้อขึ้น *Penicillium marneffei* จากการเพาะเชื้อจากผิว

หนังหรือเนื้อเยื่ออื่น รวมทั้งกระแสเลือด หรือจากไขกระดูก

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร ได้แก่ 1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี, 2) วินิจฉัยว่าเป็น Penicilliosis, 3) เป็นผู้ป่วยที่สามารถรอการรักษาได้อย่างน้อย 2 สัปดาห์, 4) ผู้ป่วยเซ็นใบยินยอมรับการรักษา

เกณฑ์ในการคัดแยกอาสาสมัครได้แก่ 1) มีอาการแสดงของ penicilliosis ขั้นรุนแรง เช่น ภาวะหายใจล้มเหลว, ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว 2) เคยรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา ได้แก่ fluconazole, amphotericin B หรือ itraconzaole ชนิดอื่นมาก่อนต่อเนื่องนานมากกว่า 1 วัน ภายใน 2 สัปดาห์,3) ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร, 4)มีประวัติแพ้ azole compounds, 5) มีการติดเชื้อหรือมีโรคแทรกซ้อนอย่างอื่นที่ยังอยู่ในระยะกำเริบรุนแรง

เกณฑ์การให้เลิกจากการศึกษา ได้แก่ 1) ได้รับยาแล้วอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์, 2) ผู้ป่วยต้องการรับการรักษาด้วยวิธีอื่น, 3) ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยาหรือแพ้ยา

ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินว่าได้ผลดีต่อการรักษาถ้าอาการและอาการแสดงก่อนการรักษาหายไปรวมทั้งตรวจไม่พบเชื้อรา,ไม่ได้ผลเมื่อไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการและอาการแสดงและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรืออาการเลวลงใน 2 สัปดาห์หลังการรักษา

ตารางที่ 4 รายละเอียดของอาสาสมัครในวันที่รับการรักษาครบกำหนด (D56)

ผู้ป่วยรายที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
น้ำหนัก(kg)	49	52.5	59.5	58	53	44.5	55	38.5	45.5	48
Temp.(°C)	37.2	37.2	37.3	37	37.3	36.7	37.3	37.2	37.0	37
Hb (g/dL)	11.5	9.2	11.5	10	9.2	9.7	12.1	9.9	11.1	9.8
WBC(/mm^3)	5700	3000	3700	6200	3000	2800	3700	4200	6300	4100
Alk.Phos. (U/L)	163	185	76	81	76	138	103	186	62	99
AST/ALT(U/L)	29/15	34/32	20/15	42/39	27/20	189/171	39/31	22/14	23/23	66/68
Tot. prot.(gm/dl)	8.6	10	8.7	7.5	8.7	7.9	8.1	11.1	8.8	9.4
alb/glob(gm/dl)	4.5/4.1	4.3/5.9	4.6/4.1	3.6/3.9	4/4.7	3.9/4	3.6/4.5	4/7.1	3.7/5.1	3.6/5.8

ผลการศึกษา

อาสาสมัครจำนวน 11 ราย (ชาย 5 ราย และหญิง 6 ราย) ผู้ป่วยหญิง 1 รายได้ถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยนี้หลังจากรับการรักษาด้วยยา Sporlab ไปแล้ว 2 สัปดาห์ เป็นผู้ป่วยอายุ 32 ปี น้ำหนัก 34 กก. (จากเดิม 50 กก.) และมีภาวะท้องร่วงเรื้อรังเป็นๆหายๆมานาน การตรวจแรกรับพบมีไข้ 37.6°C และมีตุ่มที่

ผิวหนังซึ่งตรวจพบเข้าได้กับเชื้อ *Penicillium marneffei* ตับม้ามไม่โต หลังจากรักษาได้ 1 สัปดาห์ก็ไม่มีไข้อีก รู้สึกสบายขึ้นเรื่อยๆ และผื่นที่ผิวหนังยุบหมดหลังจากรับการรักษา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีท้องร่วงเล็กน้อยในช่วงสัปดาห์ที่ 2 และหายไปเองใน 2-3 วัน ในสัปดาห์ที่ 3 ผู้ป่วยมีอาการท้องร่วงรุนแรงจำเป็นต้องนอนรับการรักษาในโรงพยาบาลอำเภอตลอดสัปดาห์ และได้โทรศัพท์มาแจ้งว่าไม่ได้รับประทานยาและไม่สามารถมารับการตรวจตามกำหนดดังกล่าว จึงจำเป็นต้องคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัยนี้ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังตาราง1

อาสาสมัครที่เหลือ 10 ราย (ตารางที่2-4) มีอายุเฉลี่ย 29.5 ปี (พิสัย 23-42 ปี) ผู้ป่วยชายทุกราย มีประวัติมีเพศสัมพันธ์กับหญิงบริการในช่วง 4-5 ปีที่ผ่านมา , ผู้ป่วยหญิงทุกรายได้รับเชื้อเอชไอวี จากสามี ผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีประวัติฉีดยาเสพติดเข้าเส้นหรือได้รับเลือด ระยะเวลาเฉลี่ยที่ทราบว่าติดเชื้อเอชไอวี 2.6 ปี ผู้ป่วยทุกรายมีน้ำหนักลด น้ำหนักลดลงเฉลี่ย 3.1 กิโลกรัมต่อเดือน (พิสัย 1-5 กิโลกรัมต่อเดือน) , ผู้ป่วย 1 ราย (รายที่1) ได้รับยารักษาวัณโรคปอดมานาน 3 เดือนเศษ ขณะนี้ได้รับยา INH 300 มก./วัน, ethambutol 800 มก./วัน และวิตามินบี6, ผู้ป่วย 1 ราย(รายที่7) รักษาวัณโรคต่อมน้ำเหลืองมานาน 1 เดือน ขณะนี้ได้รับยา INH 300 มก./วัน, rifampicin 450 มก./วัน , ethambutol 500 มก./วัน, pyrazinamide 1000 มก./วัน, และวิตามินบี 1-6-12, ผู้ป่วย 1 ราย (รายที่ 8) ได้รับยา Gpovir (30mg) 2 เม็ด/วันมานาน 1 เดือน และได้รับยา ganciclovir ฉีดเข้าในลูกตาทุกสัปดาห์ เพื่อรักษา CMV retinitis และมีผู้ป่วย1 ราย (รายที่ 9) ได้รับยา amphotericin B 30 มก.เข้าหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง 1 วันก่อนเข้าร่วมวิจัย

อาการแสดงที่พบได้แก่ ไข้ 6 ราย, ซีด 10 ราย, ความผิดปกติทางผิวหนัง 9 ราย (ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 2) ได้แก่ ตุ่มนูนคล้ายหูดข้าวสุก 9 ราย ซึ่งพบร่วมกับตุ่มนูนใต้ผิวหนัง 1 ราย, ปวดท้อง 1 ราย (รายที่ 2), ต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว 6 ราย ผู้ป่วย 1 ราย รายที่ 2 พบร่วมกับมีตับโตเข้าได้กับ hepatic cirrhosis หรือ infiltrative liver disease และพบม้ามโต และต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติบริเวณ retroperitoneal และ mesenteric จำนวนมาก (ผลการตรวจ fine needle aspiration ผลเข้าได้กับ penicilliosis), ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยทุกรายให้ผลภาพรังสีปอดปกติยกเว้น 1 รายที่มีประวัติกำลังรักษาวัณโรคปอด, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มทำการวิจัย ทดสอบตุ่มที่ผิวหนังโดยขูดไปย้อมพบเชื้อ Penicillium marneffei สำหรับตุ่มใต้ผิวหนังได้ทำการตัดเชื้อเนื้อตรวจพยาธิสภาพพบเชื้อ Penicillium marneffei, ในผู้ป่วยทุกรายค่าเฉลี่ยของ haemoglobin 8.4 g/dL (พิสัย 6.5-11.9 g/dL), white blood cell 3.5×109/L (พิสัย 1.6×109/L-5.2×109/L), alkaline phosphatase 180.7 U/L (พิสัย 56-403 U/L), AST(GOT) 111.2 U/L (พิสัย 35-456 U/L), ALT(GPT) 43.7 U/L (พิสัย 10-80 U/L) , ผลเพาะเชื้อในเลือดพบ Penicillium marneffei 9 ราย

หลังการรักษา 8 สัปดาห์ รอยโรคผิวหนังหายเป็นปกติทั้ง 9 ราย โดยใช้เวลาในการรักษาโดยเฉลี่ยประมาณ 18 วัน (พิสัย 10-28 วัน), ผู้ป่วย 6 รายที่มีอาการไข้ก่อนเริ่มวิจัย มีอุณหภูมิเฉลี่ย 37.8°C หลัง

ให้การรักษาอุณหภูมิลดลงเป็นปกติ ใช้เวลาในการรักษาโดยเฉลี่ย 9 วัน (พิสัย 4-14 วัน) และไม่มีไข้ตลอดช่วง 8 สัปดาห์, ผู้ป่วย1 รายที่ไม่มีไข้ (รายที่5) พบมีไข้ขึ้นหลังจากได้รับ Sporlab(4-6 สัปดาห์ ผลเพาะเชื้อในเลือดพบ Salmonella enteritidis gr B หลังได้รับการรักษาด้วยยา Ofloxacin 400 มก.ต่อวัน ไข้ลดลงหลังรักษาประมาณ 5-7 วัน และไม่มีไข้ขึ้นอีก, ผู้ป่วยทั้งหมดมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 2.56 กิโลกรัมต่อเดือน (พิสัย 1-5 กิโลกรัมต่อเดือน), ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้อง 1 ราย ที่มีตับม้ามโตและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องโต หลังได้รับการรักษาพบว่าอาการปวดท้องเริ่มดีขึ้นภายใน 14 วัน และหายไปใน 1 เดือน ผู้ป่วยได้ทำการตรวจคลื่นเสียงซ้ำหลังได้รับการรักษาด้วย Sporlab(ประมาณ 30 วันพบไม่มีความเปลี่ยนแปลงของต่อมน้ำเหลืองที่ผิดปกติ และทำซ้ำหลังรักษา 60 วันพบว่ายังมี ตับโตและต่อมน้ำเหลืองโต

ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยของผลการศึกษาวิจัยในผู้ป่วย 10 ราย ก่อนและหลังการรักษา

ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 10 คน	D0	D56
น้ำหนัก(kgs)	45.2	50.3
Temperature(°C)	37.9	37.1
haemoglobin (g/dL)	8.4	10.4
WBC(/L)	3500	4270
alkaline phosphatase(U/L)	180.7	116.9
AST/ALT(U/L)	111.2/43.7	49.1/42.8
Total protein(gm/dl)	7.5	8.9
albumin/globulin(gm/dl)	3.3/4.2	3.9/5

หมายเหตุ ค่าปกติของผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ:Hemoglobin (10-15 g/dL),WBC (5,000-10,000 Per cu.mm),Total Protein (6.0-8.5 gm/dL), Albumin (3.2-5.0 gm/dL) ,Globulin (2.8-3.5 gm/dL), Alkaline Phosphatase (21-128 U/L),AST(GOT)(3-37 U/L) ,ALT(GPT)(7-42 U/L)

ผู้ป่วย 10 รายหลังการรักษา 8 สัปดาห์ (ตารางที่ 5) มีระดับ hemoglobin เฉลี่ย 10.4 g/dL (พิสัย 9.2-14.4 g/dL) เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 2.4 g/dl (พิสัย 0.5-3.7 g/dL), ระดับ white blood cell ในกระแสเลือดเฉลี่ย 4.27×109/L (พิสัย 2.8×109/L-6.3×109/L), ผู้ป่วย 6 ราย มีระดับ white blood cell เพิ่มขึ้นจากเดิมเฉลี่ย 1.62×109/L (พิสัย 0.20×109/L-2.43×109/L), และผู้ป่วย 4 ราย มีระดับ white blood cell ลดลงเฉลี่ย 0.49×109/L (พิสัย 0.16×109/L-0.70×109/L), ผู้ป่วย 10 รายมีระดับ alkaline phosphatase เฉลี่ย

116.9 U/L (พิสัย 62-186 U/L) มีผู้ป่วย 4 รายที่มีระดับ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 40 U/L (พิสัย 10-58 U/L) ,ผู้ป่วย 10 ราย มีระดับ AST เฉลี่ย 49.1 U/L(พิสัย 20-189U/L), ผู้ป่วย 9 รายมีระดับ AST เฉลี่ย 33.5 U/L (พิสัย 20-60U/L) ลดลงจากเดิมเฉลี่ย 85.4 U/L (พิสัย 1-434U/L) , ผู้ป่วย 1 ราย (รายที่6) มีระดับ AST เท่ากับ 189 U/L ซึ่งสูงกว่าค่าปกติ, ผู้ป่วย 10 ราย มีระดับ ALT เฉลี่ย 42.8 U/L (พิสัย 14-171 U/L), ผู้ป่วย 5 ราย มีระดับ ALT ลดลงเฉลี่ยประมาณ 45.2 U/L (พิสัย 16-65 U/L) โดยมีระดับ ALT(GPT) เฉลี่ย 22.8 U/L (พิสัย 15-39 U/L), ผู้ป่วย 4 ราย มีระดับ ALT เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 14.2 U/L (พิสัย 2-22U/L) โดยมีระดับ ALT(GPT) เฉลี่ย 35.7 U/L (พิสัย 20-68 U/L), ผู้ป่วย 1 ราย (รายที่6) มีระดับ ALT(GPT) 171 U/L ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ปกติ, ผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลลบหลังการรักษาโดยเฉลี่ย 18 วัน (พิสัย 10-28 วัน), และไม่พบมีผลแทรกซ้อนของการใช้ยาอย่างอื่นในช่วง 8 สัปดาห์

วิเคราะห์และสรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาวิจัยการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ Penicillium marneffei ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ในผู้ป่วย 10 ราย พบว่าผู้ป่วย 9 รายที่มีความผิดปกติทางผิวหนังรักษาหายเป็นปกติใช้เวลาเฉลี่ย 18 วัน (พิสัย 10-28 วัน), ผู้ป่วย 6 ใน 10 ราย ที่มีไข้ หลังให้การรักษาอุณหภูมิลดลงเป็นปกติ ใช้เวลาในการรักษาโดยเฉลี่ย 9 วัน (พิสัย 4-14 วัน) ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้อง 1 ราย ซึ่งตรวจพบมีตับม้ามและต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องโต หลังได้รับการรักษาอาการปวดท้องดีขึ้นใช้เวลาประมาณ 14 วันและอาการปวดท้องหายไปภายใน 1 เดือน แต่ผลการตรวจการตรวจคลื่นเสียงในช่องท้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงซึ่งจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยเป็นระยะต่อไป หลังการรักษา 8 สัปดาห์ผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 2.56 กิโลกรัมต่อเดือน (พิสัย 1-5 กิโลกรัมต่อเดือน)

ผู้ป่วยบางรายที่พบมีความผิดปกติของหน้าที่ของตับก่อนการรักษา พบว่าหลังการรักษาผลการตรวจหน้าที่ของตับในผู้ป่วยส่วนใหญ่ดีขึ้น ยกเว้นผู้ป่วย 1 ราย เกิดความผิดปกติของหน้าที่ของตับหลังได้รับยารักษา ซึ่งอาจเป็นผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม azole หรืออาจเป็นสาเหตุแทรกซ้อนอย่างอื่นที่สามารถพบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี เมื่อได้ติดตามผลเลือดของผู้ป่วยซึ่งยังรับประทานยา Sporlab (เพื่อป้องกันการกลับซ้ำของโรควันละ 2 แคปซูล พบว่าเอนซัยม์ของตับลดลงเกือบเป็นปกติ (ALT = 46 (ปกติ 3-37), AST = 32 (ปกติ 7-42)) ซึ่งก็ยังติดตามผลการรักษาต่อไป และในผู้ป่วยรายที่7 กำลังรับยา rifampicin ซึ่งอาจมีผลทำให้ระดับยา itraconazole ในเลือดต่ำลง ก็ยังได้ผลดีในการรักษาเช่นเดียวกัน

จากผลของการศึกษาในอดีต ที่มีการศึกษาประสิทธิภาพของยา Itraconazole (Sporal() ขนาด 200 มก.รับประทานหลังอาหารวันละ 2 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Penicillium marneffei จำนวน 10 คน โดย 9 คนมีการติดเชื้อเอชไอวี ผลการศึกษาพบว่าอาการ ไข้,ท้องเสีย,อาการทางผิวหนัง,แผลบริเวณอวัยวะเพศ,อาการไอ,ตับโต, ต่อมน้ำเหลืองโต ดีขึ้นหลังจากรักษาประมาณ 14 วัน และ ผลเพาะเชื้อในเลือดไม่พบ Penicillium marneffei หลังการรักษาโดยเฉลี่ย 57 วัน (พิสัย 24-

90 วัน) ซึ่งผลการรักษาไม่ได้แตกต่างกันอย่างชัดเจน มีผู้ป่วย 2 คน เสียชีวิตระหว่างการวิจัย โดยผู้ป่วยรายแรกเป็น cerebral toxoplasmosis และผู้ป่วยอีก 1 รายเสียชีวิตจากระบบทางเดินหายใจล้มเหลว ซึ่งผลเพาะเชื้อจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดด้านขวาขึ้นเชื้อ Penicillium marneffei) 15 ,มีผู้ป่วย 5 คน มีการติดเชื้อ Penicillium marneffei ซ้ำ ในช่วง 4 เดือนหลังหยุดยาเนื่องจากไม่ได้รับยารับประทานต่อไปเพื่อป้องกันการกลับซ้ำของโรค

Reference

1. Segretain G. Description d'une nouvelle espece de Penicillium:Penicillium marneffei n. sp. Bull Soc Mycol Fr 1959;75:412-6.
2. Piehl MR, Kaplan RL, Haber MH. Disseminated penicilliosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med 1988;112:1262-4.
3. Sirisanthana T, Supparatpinyo K. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9831676&dopt=Abstract" Epidemiology and management of penicilliosis in human immunodeficiency virus-infected patients. Int J Infect Dis 1998;3:48-53.
4. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffei* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 1998;26:1107-10.
5. Yuen KY, Wong SSY, Tsang DNC, Chau PY. Serodiagnosis of *Penicillium marneffei* infection. Lancet 1994;344:444-5.
6. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in Southeast Asia. Lancet 1994;344:110-3.
7. Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, Breslin BJ, Cooper CRJr, Kamwan C, et al. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated *Penicillium marneffei* infection and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:2407-11.
8. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1998;339:1739-43.
9. Tucker R, Williums PL,Arathoon EG,Wtevens DA,Treatment of mycoses with itraconazole. Ann NY Acad Sci 1988;544:451-70.
10. Philips P,Fetchick R, Weisman I, et al. Tolerance to and efficacy of itraconazole in treatment of systemic mycoses : Preliminary results. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl.1):S77-S79.
11. Lavelle P, Suchil P,de Ovando F, et al. Itraconazole for deep mycoses : Preliminary experience in Mexico. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl.1):S64-S70.
12. Borelli D. A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leischmaniasis. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl.1):S57-S63.
13. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton J, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. Arch Intern Med 1989;149:2301-04.
14. Viviani MA,Tortorano AM,Woenstenborghs R,et al. Experience with itraconazole in deep mycoses in northern Italy. Mykosen 1987;30:233-44.
15. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, Boasoung V, Uthammachai C, Chaimongkol B, Sirisanthana T. An efficacy study of itraconazole in the treatment of *Penicillium marneffei* infection. J Med Assoc Thai 1992;75:688-91.

CME Patient I

Thaned Titawattanaroj MD,

Patcharin Janjamratsang MD.

Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand.

History

A 19-year-old Thai man has developed asymptomatic brown papules on the chest for 2 years. The lesions have slowly progressed to be the patches and plaques with reticulated borders on the chest, abdomen, back and both upper arms.

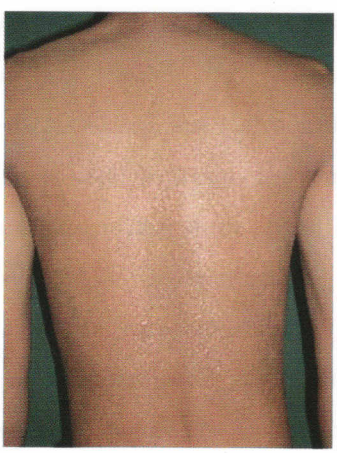


Fig 2

He had no underlying disease or history of drug allergy, and denied previously taking any medicines.

Dermatologic exam.: There are multiple thin brownish plaques with well-defined borders arranging in reticulated pattern peripherally on the chest, abdomen, back and both upper arms.

Investigation: KOH :- negative

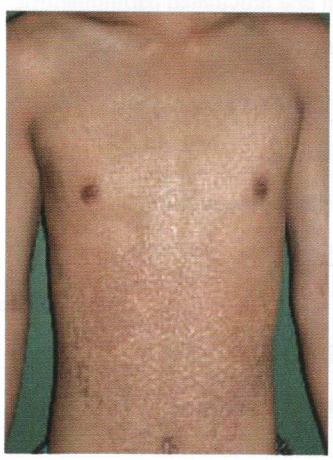


Fig 1

1. What is the most likely diagnosis ?
   a. Tinea versicolor
   b. Acanthosis nigricans
   c. Prurigo pigmentosa
   d. Confluent and reticulated papillomatosis
   e. Cutaneous amyloidosis

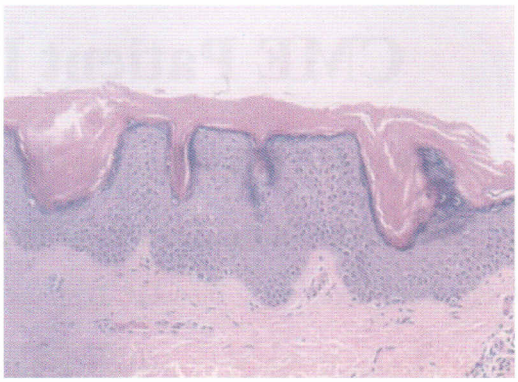


Fig 3

2. Where is the most common initial lesions in confluent and reticulated papillomatosis ?

a. Axilla
b. Intermammary region
c. Extremities
d. Intertriginous area
e. Face

3. All of the followings are the clinical pictures of this disease, **EXCEPT** ?

a. Benign condition
b. Unknown etiology
c. Majority of cases are sporadic
d. Begin during puberty
e. Pruritus

4. The histopathology of confluent and reticulated papillomatosis may be resemble to

a. acanthosis nigricans
b. verruca vulgaris
c. postinflammatory hyperpigmentation
d. Darier's disease
e. none of the above

5. The effective treatments for confluent and reticulated papillomatosis is/are

a. keratolytic agents
b. topical vitamin A and D
c. oral vitamin A and retinoids
d. minocycline
e. all of the above

Confluent and reticulated papillomatosis

Confluent and reticulated papillomatosis, first described by Gougerot and Carteaud in 1927, is a relatively rare dermatosis clinically characterized by grayish-brown hyperkeratosis patches and plaques with reticulated borders that evolved from the coalesce of initially asymptomatic erythematous, 1 to 2 mm, papules which enlarged to 4 to 5 mm and became confluent in the midline, arranging in reticulated pattern peripherally, and later to hyperpigmented, slightly verrucous lesions.[1,2] The intermammary region is usually affected first with subsequent spreading to the breast and abdomen. The interscapular area, neck, and axilla also may be involved. The eruption often begins during puberty, more commonly affects women and a black/white prevalence ratio of 2:1.[2,4] The majority of cases are sporadic, but there are occasional reports of its occurrence in two or more members of a family.[2] Although a series of patients has been reported. Its etiology

still remain unknown. Various hypotheses have been put forward including endocrine disturbance with obesity and diabetes mellitus, an abnormal reaction to Pityrosporum infections, a genetically determined defect of keratinization and a form of localized skin amyloidosis.[2,3,4]

Histopathology of this disease shows variable hyperkeratosis, papillomatosis and focal acanthosis, often with hypogranulosis and a sparse superficial perivascular lymphocytic infiltration.[4,5] Focal acanthosis usually be limited largely to the valleys between elongated papillae. Thus, the histologic changes are similar to but milder than those of acanthosis nigricans.[5]

A variety of treatment approaches have been reported, including topical(kerato-lytics, derivatives of vitamin A and D, antimicrobials) and systemic medication (antibiotics, vitamin A, and retinoids). Minocycline has been suggested as a first line treatment.[6]

References

1. Arnold ML, Anton-Lamprecht I. Confluent and reticulated papillomatosis. J Invest Dermatol 1997;109:478.
2. Jimbow M, Talpash O, Jimbow K. Confluent and reticulated papillomatosis: Clinical, light and electron microscopic studies. Int J Dermatol 1992;31:480-3.
3. Hamilton D, Tavafoghi V, Shafer JC, et al. Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud: Its relation to other papillomatoses. J Am Acad Dermatol 1980; 2:401-10.
4. Lee MP, Stiller MJ, McClain SA, et al. Confluent and reticulated papillomatosis: Response to high-dose oral isotretinoin therapy and reassessment of epidemiologic data. J Am Acad Dermatol 1994;31:327-31.
5. Maize J, Metcalf J. Metabolic disease of the skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Lever's Histopathology of the skin. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 395.
6. DiGiovanna JJ. Ichthyosiform Dermatoses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, vol.2. 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003:494-5.

CME Patient II

Pat Wosapong MD,

Poohglin Tresukosol MD.

Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand.

History

A 66 year old female from Bangkok has had recurrent pruritic vesicles on the neck, axillae, submammary area and both groins for 25 years. She has no underlying disease. Her daughter has similar skin lesion.

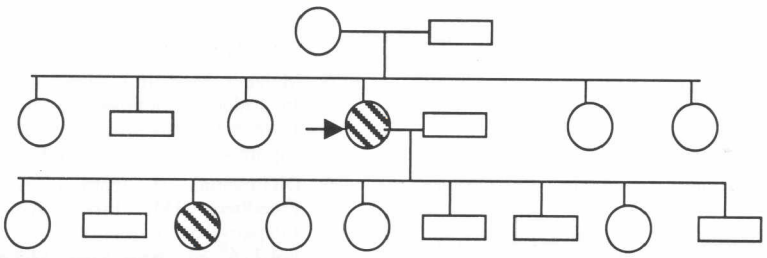




Fig 1 Clinical

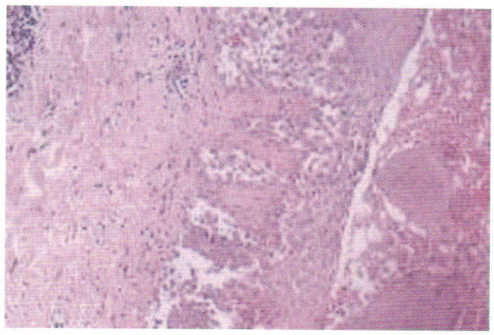


Fig 2 Histopathology

Self Assessment: Question 1-5

1. The most likely diagnosis is
   a. pemphigus vulgaris
   b. pemphigus foliaceus
   c. pemphigus vegetans
   d. Hailey-Hailey disease
   e. epidermolysis bullosa acquisita

2. The inheritance of this condition is
   a. autosomal recessive
   b. autosomal dominant
   c. autosomal dominant with variable penetrance
   d. X-linked dominant
   e. X-linked recessive
3. The underlying etiology of this condition is a mutation in the
   a. *ATP 2A2* gene
   b. *ATP 2C1* gene
   c. *desmoglein 1* gene
   d. *desmoglein 3* gene
   e. *desmoplakin 1* gene
4. Histopathology, shows a cleavage plane at the
   a. subcorneal layer
   b. granular layer
   c. spinous layer
   d. suprabasal layer
   e. subepidermal layer
5. The aggravating factors is/are
   a. sweating
   b. heat
   c. friction
   d. stress
   e. all of above

Hailey-Hailey disease

Hailey-Hailey disease (benign familial pemphigus) is a rare blistering disorder involving mainly the intertriginous areas. The sexes are affected equally, and it is inherited in an autosomal dominant fashion with variable penetrance (only 70% have a family history). The inherited defect is a mutation in the ATP2C1 gene[1], which encodes a Ca^{+2} pump localized to the Golgi apparatus. The impaired calcium homeostasis results in abnormalities in the adhesion molecules causing acantholysis of keratinocytes.[1]

The majority of patients present in the third or fourth decade with flaccid blisters on an erythematous base that may become eroded. The lesions are characterized by remittance and recurrence and are usually painful. There can be several aggravating or triggering factors preceding the lesions, including sweating, heat, friction, contact irritant, stress[2], or infection. Mucosal involvement is rare. Asymptomatic longitudinal white lines on The treatment is difficult. Many cases improve with the use of systemic antibiotics effective against Staphylococcus aureus, topical clindamycin, antifungal agents, mupirocin, topical tacrolimus, topical/systemic steroid. Cyclosporine, oral retinoids, and dapsone have been used in severe cases. Dermabrasion, photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and CO_2 laser vaporization have been shown to be effective. Grafting has also been helpful in the most severe forms of the disease.[3,4,5] the fingernails are seen in some patients.

On histopathologic examination, there is suprabasal cleavage with acantholysis and intercellular edema. A "dilapidated brick wall" appearance, similar to that seen in pemphigus vulgaris, can be seen. A negative direct and indirect immunofluorescence must be done to rule out pemphigus.

References

1. Dobson SC, Fairclough R, Dunne E, et al. Hailey-Hailey disease: Molecular and clinical characterization of novel mutations in the ATP2C1 gene. J Invest Dermatol 2002; 118: 338-351.
2. Rudolph CM, Kranke B, Turek TD. Contact irritation provoking Hailey-Hailey disease. Contact dermatitis 2001; 44: 371-373.
3. Rabeni EJ, Cunningham NM. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 797-798.
4. Ruiz RR, Alvarez JG, Acevedo A, Cordoba S. Photodynamic therapy wiyh 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benigh pemphigus(Hailey-Hailey disease). J Am Acad Dermatol 2002; 47: 740-742.
5. Fitzpatrick TB, Ortonne JP. Hailey-Hailey disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolffk. Fitzpatrick dermatology in general medicine, vol. 1.6th ed. New York: McGraw-Hill 2003: 622-624.

เฉลยแบบทดสอบ Continuing Medical Education (CME) ปีที่ 19ฉบับที่ 2

CME Patient I

1. E 2. D 3. C 4. A

CME Patient II

1. A 2. D 3. C 4. D

CME Patient III

1. D 2. E 3. E 4. D