

บทที่ 1

บทนำ



ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคเกลื้อน (Pityriasis versicolor) เกิดจากยีสต์ที่ชอบไขมัน ชื่อ *Malassezia furfur* (Rippon, 1988) ซึ่งสามารถพบได้ตาม ผิวหนังและรูขุมขนของคนปกติ ดังเช่นการศึกษาของ เสาวรส อิมวิทยาและเมระนี เทียนประสิทธิ์ ที่ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช โดยทำการเพาะ เชื้อราจากผิวหนังของอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 100 คน จากผิวหนังของเด็กแรกเกิดปกติ จำนวน 125 คน และจากผิวหนังของเด็กหญิงและเด็กชายปกติที่มีอายุตั้งแต่ 5-16 ปี จำนวน 50 คน พบว่าสามารถตรวจพบเชื้อราได้ตามผิวหนังเด็กทารกร้อยละ 47 (59 คน) ผิวหนังผู้ใหญ่ชาย ตรวจพบได้ร้อยละ 50 ส่วนตามผิวหนังผู้ใหญ่หญิงตรวจพบเชื้อได้ร้อยละ 20 และยังพบว่าเชื้อราที่ เพาะได้ในเด็กชายนั้นพบมากที่หน้าอกและต้นขา (ร้อยละ 19) แต่พบว่าในเด็กหญิงนั้นพบมากที่ บริเวณใบหน้า (ร้อยละ 39) (Saowarose Imwidthhaya and Merani Thianprasit, 1988) การก่อโรค ที่ผิวหนังจึงเชื่อว่าเป็นการมีภาวะบางอย่างที่ส่งเสริมให้เชื้อราที่อาศัยอยู่อย่างปกติบนผิวหนัง เกิด การแบ่งตัวและก่อให้เกิดรอยโรคขึ้น ซึ่งภาวะส่งเสริมที่กล่าวนี้ได้แก่ การรักษาสุขอนามัยไม่ดี ไม่ได้อาบน้ำชำระร่างกายสม่ำเสมอ ภาวะที่มีเหงื่อออกมาก การลอกตัวของผิวหนังชั้นขี้ไคลช้า เช่น รับประทานกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ (corticosteroid) ภาวะตั้งครรภ์ รวมทั้งพันธุกรรมก็มีส่วนในการ เกิดโรค (Burke, 1961)

อุบัติการณ์ของโรคพบได้มากในประเทศที่มีอากาศร้อน จากการศึกษาในประเทศไทย พบโรค นี้ในคนวัยเจริญพันธุ์ (เฉลี่ย 20 ปี) เช่น ขอทาน กรรมกร ทหารเกณฑ์ใหม่ (เสาวรส อิมวิทยา, 2527) และจากการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ที่แผนกโรคผิวหนังโรงพยาบาลศิริราช พบว่า สามารถพบโรคเกลื้อนได้ร้อยละ 1 ของผู้ป่วยโรคผิวหนังทั้งหมด (Imwidthhaya, Thianprasit and Srimuang, 1989) และจากการสำรวจพบว่าสามารถพบโรคนี้ในกลุ่มประชากรวัยหนุ่มสาวได้ ร้อยละ 49 ในประเทศซามัว (Maples, 1950) แต่พบอุบัติการณ์ของโรคนี้น้อยลงในประเทศที่มี

อากาศหนาวเย็น โดยจากการสำรวจสามารถพบโรคนี้ได้ร้อยละ 1.1 ในประเทศสวีเดน (Hellgren and Vincent, 1983)

ลักษณะทางคลินิกของโรคจะเป็นผื่นราบ มีสะเก็ดเป็นขุยละเอียด ผื่นมีสีแตกต่างกัน เช่น ขาว ดำ แดง พบได้มากที่บริเวณหน้าอก หลัง ค้นแขน โรคเปลี่ยนเป็นโรคเรื้อรัง มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง โดยเฉพาะการรักษาด้วยยาทาสามารถพบการกลับเป็นซ้ำได้ถึงร้อยละ 60 ถึง 80 (Silva-Lizama, 1995) จึงทำให้มีการศึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคมาโดยตลอด

การรักษาด้วยยาทาภายนอกหลายชนิด เช่น กรดซาลิซิลิก (Salicylic acid) ยาที่สลายตัวเป็นซัลไฟด์ เช่น 20% Sodium thiosulfate, 2.5% Selenium sulphide, Zinc pyrithione shampoo หรือยาทาในกลุ่ม Imidazole มีรายงานว่าได้ผลดีเมื่อได้รับการรักษาติดต่อกัน 2-4 สัปดาห์ แต่ยังมีปัญหาการกลับเป็นซ้ำสูง (Albright and Hitch, 1966) ปัญหาเรื่องกลิ่นเหม็นจากยา Sodium thiosulfate และ Selenium sulphide ปัญหา Sodium thiosulfate ที่มีกลิ่นติดเปื้อนบนเสื้อผ้าของผู้ป่วย ปัญหาการระคายเคืองจากยา และความลำบากในการทายาที่ต้องทาทั้งตัว จึงทำให้ไม่เป็นที่พึงพอใจของผู้ป่วย สำหรับการรักษาด้วยยารับประทาน เช่นยา Ketoconazole ขนาด 200 ถึง 400 มิลลิกรัม/วัน นาน 2-4 สัปดาห์หรือ 400 มิลลิกรัมรับประทานครั้งเดียวก็ได้ผลดีเช่นกัน (พรรณกร อัมวิทยา, 2538) และการรับประทานค่อนข้างสะดวก แต่มีผลข้างเคียงต่อดับ (hepatic toxicity) ซึ่งพบได้ในอัตรา 1 : 10,000 (Gupta, Sauder and Shear, 1994) ซึ่งทำให้ไม่เหมาะในการนำมารักษาซ้ำบ่อยๆ

เทอร์บินาฟีน (Terbinafine) เป็นยาใหม่ในกลุ่ม Allylamine มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Squalene epoxidase ซึ่งใช้ในขบวนการสร้าง Sterol ในผนังเยื่อหุ้มเซลล์ (Cell membrane) ของเชื้อรา ยาชนิดนี้ให้ผลการรักษาดีมากในการรักษาเชื้อราในกลุ่ม Dermatophytes แต่สำหรับการรักษาเชื้อราในกลุ่มยีสต์ พบว่าการรักษาขึ้นอยู่กับชนิดของสายพันธุ์ (Meith, 1993) พบว่ายาดังนี้ได้ผลดีมากต่อ *Candida albicans* (mycelial form), *C. parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans* and all dimorphic fungi และสำหรับ *M. furfur* พบว่าได้ผลดี (MIC 0.2-0.8 µg/ml.) ในการรักษาโรคเกลื้อน เคยมีการทดลองให้ยาเทอร์บินาฟีน ในรูปของยารับประทาน แต่พบว่าได้ผลไม่ดี แต่สำหรับในรูปยาทา พบว่าได้ผลดีพอสมควร (Hill et al, 1992)

ดังนั้น การศึกษาในครั้งนี้ทำเพื่อศึกษาการนำมาใช้จริงของยาทาเทอร์บินาฟีน (Terbinafine cream) ในการรักษาโรคเกลื้อนเทียบกับยาหลอกโดยวิธีการทา 2 สัปดาห์ในประเทศไทย ซึ่งมีภูมิอากาศที่ร้อนชื้น ต่างไปจากสถานที่ที่ทำการศึกษาไว้เดิม โดยใช้วิธี double-blinded placebo-controlled study ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาตัวนี้ด้วยระเบียบวิธีการวิจัยนี้มาก่อน โดยอาศัยข้อมูลเดิมที่ว่า พบเชื้อราโรคเกลื้อนอาศัยอยู่เฉพาะ 2 ใน 3 ส่วนบนของผิวหนังชั้นขี้ไคล (Tosti, Villardita and Fazzini, 1972) และระยะเวลาการเจริญของผิวหนังจนถึงชั้นบนสุดใช้เวลา 14 วัน (Holbrook and Wolff, 1993) ดังนั้นระยะเวลา 2 สัปดาห์ก็น่าจะเพียงพอสำหรับการรักษาโรคนี้ รวมทั้งจากการที่ Hill และคณะ (1992) ได้ทำการทดสอบยา 1% เทอร์บินาฟีนติดต่อกัน 7 วัน บนหลังของอาสาสมัคร ก็ยังสามารถพบยา 1%เทอร์บินาฟีนบนหลังของอาสาสมัครได้ในเวลา 7 วัน หลังจากหยุดทายา ในระดับยา 0-8 $\mu\text{g/ml}$ ซึ่งมีค่ามากกว่า MIC ของเชื้อราในโรคเกลื้อน ($\text{MIC} = 0.2-0.8 \mu\text{g/ml}$) รวมทั้งที่ Leeming, Sansom และ Burton (1997) ซึ่งศึกษาการทายา 1%เทอร์บินาฟีนบนผิวหนังของอาสาสมัคร เข้า-เย็น ติดต่อกันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก็ไม่พบว่ามี การลดลงของ *M. furfur* ในระดับที่น่าพอใจ ในช่วงหลังจากการทายา 2 สัปดาห์แรก การศึกษาโดยวิธีการนี้จะเป็นการกำจัดปัจจัยรบกวนต่างๆ ออกไป ถ้าหากผลการศึกษานี้ได้ผลดี ก็จะเป็นแนวทางใหม่ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเกลื้อนต่อไป

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคเกลื้อนเป็นโรคที่มีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัญหาคาบกลับเป็นซ้ำสูงมากโดยเฉพาะการรักษาด้วยยาทาสามารถพบการกลับเป็นซ้ำได้ถึงร้อยละ 60-80 (Silva-Lizama, 1995) ดังที่กล่าวข้างต้น ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาทั้งทางร่างกายและทางจิตใจต่อผู้ป่วยค่อนข้างมาก จึงได้มีการพัฒนาวิธีการรักษาเรื่อยมา ดังเช่น ในปี ค.ศ. 1965 Robinson และ Raskin ได้ทำการศึกษายา Tolnaftate ในการรักษาโรคติดเชื้อราระดับผิว (Superficial Mycotic Infection) โดยเปรียบเทียบผลการรักษาโรคด้วยยาที่มีความเข้มข้นต่างกัน (ร้อยละ 0.5 และร้อยละ 1.0) พบว่าผลการรักษาต่อโรคติดเชื้อราที่เกิดจาก *T. tonsuran*, *M. canis*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum*, *T. rubrum* และ *M. furfur* ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าในผู้ป่วยโรคเกลื้อน มีปัญหาคาบกลับเป็นซ้ำภายใน 2-4 เดือน แต่ก็สามารถรักษาได้อีกครั้งโดยใช้ยาเดิม

และด้วยเหตุผลการกลับเป็นซ้ำก็ได้มีการพัฒนารูปแบบการรักษาโดยใช้ยาตัวเดิมแต่เปลี่ยนรูปแบบวิธีการใช้ เช่น Selenium sulphide ซึ่งมีรายงานในปี ค.ศ.1966 Albright และ Hitch ทำ

การทดลองผู้ป่วยโรคเกลื้อนจำนวน 98 คนโดยใช้วิธีทายาครั้งเดียวและทิ้งไว้ตลอดคืน พบว่าในการติดตามผลครั้งแรก (ประมาณ 6-8 สัปดาห์) ได้ผลดีถึงร้อยละ 82 แต่พบว่าเมื่อมีการติดตามต่อไป 10 เดือน มีการกลับเป็นซ้ำทุกคน จึงอาจต้องมีการใช้ยาเดิมซ้ำ แต่มีข้อควรระวังว่าการใช้ยาชนิดนี้อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเฉียบพลันได้เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อ่อนเพลีย รวมทั้งเกิดอาการชักได้ หรือการใช้ยาดังกล่าวติดต่อกันเป็นระยะเวลานานอาจมีผลทำให้เล็บผิดปกติ หรือ เกิดผื่นแพ้แดดได้ แต่ก็ไม่มีปัญหารุนแรงเกิดขึ้นเลยในการทดลองครั้งนี้ จึงอาจสรุปได้ว่า ยา Selenium sulphide เป็นยาที่ได้ผลดีแต่มีปัญหาในแง่การกลับเป็นซ้ำ วิธีการใช้ยุ่งยาก มีกลิ่นเหม็น และในบางรายก็อาจเกิดระคายเคืองได้

ปี ค.ศ. 1984 Savin พบว่ายารับประทานในกลุ่ม Imidazole ได้ผลดีในการรักษาโรคเกลื้อน แต่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง และมีปัญหาผลข้างเคียงต่อดับโดยเฉพาะถ้าใช้ยาดังกล่าวติดต่อกันนานๆ

ในปีค.ศ. 1986 Savin และ Horwitz ได้ทำการศึกษายาทา 2% ketoconazole เทียบกับยาหลอกในการรักษาโรคเกลื้อน พบว่าได้ผลดีหลังจากให้ผู้ป่วยทายาติดต่อกัน 2 สัปดาห์ และปัญหาการกลับเป็นซ้ำใน 2 ปีต่ำ แต่เมื่อพิจารณาวิธีการทดลองพบว่า การติดตามผู้ป่วยในระยะเวลา 2 ปีนั้น ทำโดยการโทรศัพท์ จึงไม่แน่ใจถึงความถูกต้องของผลที่ได้

ต่อมาได้มีการพัฒนายาตัวใหม่ในกลุ่ม Allylamine โดยมีการเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างเคมี ทำให้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้ในรูปแบบรับประทาน และครอบคลุมเชื้อราได้หลากหลาย (Stutz, 1993) ชื่อยาเทอร์บินาฟีน ซึ่งยากลุ่มนี้เป็นยากลุ่มแรกที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์เชื้อรา ซึ่ง Ryder (1985) พบว่ายานี้มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง sterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ squalene epoxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ตัวหนึ่งที่ใช้ในขบวนการสร้าง sterol เช่นเดียวกับยาทา Naftifine แต่มีประสิทธิภาพดีกว่า และเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม Azoles พบว่ายานี้ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง lanosterol, 14 α -demethylation และ Cytochrome P-450 ดังเช่นยาในกลุ่ม Azoles เลย จึงทำให้ยานี้มีผลต่อร่างกายน้อยกว่า

Kan, Henderson และ Bennett (1986) ได้ทำการหาระดับยาเทอร์บินาฟีนในเลือดของผู้ป่วยที่มีอาการไซนัสอักเสบ ที่เกิดจากเชื้อรา (fungal sinusitis) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Amphotericin B โดยการให้ยา 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง พบว่าหลังเริ่มการรักษา ระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่า $1.27 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ และ ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยา-เวลา (AUC)

ซึ่งแสดงถึงปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตโดยเฉลี่ยมีค่า $4.06 \pm 1.62 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ และช่วงที่ระดับยาคงที่ ความเข้มข้นยาสูงสุดที่ $3.62 \pm 0.42 \mu\text{g}/\text{ml}$ และความเข้มข้นของยาดำสุดที่ $1.44 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{ml}$ โดยที่ค่า AUC โดยเฉลี่ยมีค่า $13.85 \pm 4.62 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ โดยเวลาที่ใช้จนถึงระดับยาสูงสุดมีค่า 2.67 ± 0.21 ชั่วโมง

Goudard และคณะ (1986) ศึกษาผลของยาทาเทอร์บินาฟีนในหลอดทดลอง พบว่า เชื้อราในกลุ่มยีสต์ที่มีการตอบสนองต่อยาแตกต่างกันแล้วแต่สายพันธุ์ (MIC 10-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อยานี้ไม่ดี เว้นแต่ *C. parapsilosis* (MIC 1-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) และพบว่าเชื้อราที่ตอบสนองต่อยาดีมากคือกลุ่ม molds (MIC 0.1-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) โดยเฉพาะ *Scopulariopsis brevicaulis* และ *Sporothrix schenckii* (MIC 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) สำหรับเชื้อรา dermatophytes ก็มีการตอบสนองดีเช่นกัน (MIC 0.001-0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Petranyl, Meingassner และ Mieth (1987) พบว่ายาทาเทอร์บินาฟีนได้ผลดีกว่า econazole และ tolnaftate เมื่อใช้ในการรักษาเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes ในหนูตะเภา แต่สำหรับการรักษาการติดเชื้อรา *C. albicans* และการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องคลอด (vaginal candidiasis) ในหนู พบว่าการใช้ยาเทอร์บินาฟีนก็ใช้ได้ผลเช่นกัน แต่ได้ผลน้อยกว่าเมื่อศึกษาเทียบกับยาทา clotrimazole และ miconazole

ปี ค.ศ. 1989 Kagawa ได้ทำการศึกษาผลของยาทาเทอร์บินาฟีนในโรคติดเชื้อราที่ผิวหนัง โดยให้ทายาวันละ 2 ครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์ใน tinea pedis และทายา 2 สัปดาห์ใน tinea corporis, tinea cruris, interdigital and intertriginous candidiasis และ pityriasis versicolor พบว่ามี mycological cure ร้อยละ 74 ในผู้ป่วย tinea pedis และร้อยละ 93 ในผู้ป่วย candida intertrigo และพบว่ามี global efficacy (clinical and mycologic response) ถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยโรคเกลื้อน (Kagawa, 1989)

Aste และคณะ (1991) ศึกษาทา 1% เทอร์บินาฟีน เทียบกับยาทา 1% bifonazole โดยการทายาติดต่อกัน 2-4 สัปดาห์ พบว่ายา 1% เทอร์บินาฟีนได้ผลดีกว่า โดยในสัปดาห์ที่ 3 ผู้ป่วยในกลุ่มเทอร์บินาฟีนหายร้อยละ 70 เทียบกับอัตราหายร้อยละ 25 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา bifonazole และเมื่อติดตามผลต่อไปในสัปดาห์ที่ 4 พบว่า ผู้ป่วยทุกคนเว้นแต่ผู้ป่วย 1 คนที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา bifonazole หายจากโรคเกลื้อน

ต่อมาได้มีการพัฒนายาทา 1% terbinafine emulsion gel ที่มีชื่อการค้าว่า Lamisil[®] Dermgel ซึ่งจะคงอยู่บนผิวหนังเป็นเวลาหลายเดือนหลังการทายาติดต่อกันทุกวันเป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยมี การศึกษา double-blinded study เทียบกับยาหลอก โดยให้ทายาวันละ 1 ครั้งติดต่อกัน 7 วัน พบว่า ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่ทายา 1% terbinafine emulsion gel ตอบสนองต่อการรักษาที่สัปดาห์ที่ 8 เทียบกับการทายาร้อยละ 14 ในยาหลอก (Faergemann, Hersle and Nordin, 1997)

Vermeer และ Staats (1997) ศึกษาทา Terbinafine 1% solution ในเกลืออื่นโดยการทายา วันละ 2 ครั้งติดต่อกัน 1 สัปดาห์ เทียบกับการทายาหลอก พบว่าได้ผลดีร้อยละ 70-80 ในกลุ่มที่ ทายา Terbinafine 1% solution เทียบกับการทายาร้อยละ 41 ในยาหลอก