



บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคเกลื้อนเป็นการติดเชื้อราที่ผิวหนังชั้นบนชั้น *stratum corneum* เชื้อที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ *Malassezia furfur* ซึ่งเป็นเชื้อราที่เปลี่ยนแปลงมาจากเชื้อ *Pityrosporum ovale* หรือ *Pityrosporum orbiculare* โดยปกติเชื้อ *P.ovale* และ *P.orbiculare* เป็นเชื้อราที่ต้องอาศัยไขมันในการเติบโตขยายพันธุ์โดยการแตกหน่อ สามารถพบได้ในผิวหนังของคนปกติทั่วไปแต่จะสามารถเปลี่ยนเป็นเชื้อ *M.furfur* ซึ่งสามารถก่อให้เกิดโรคเกลื้อนได้ในภาวะที่เหมาะสมต่างๆเช่น มีปัจจัยทางพันธุกรรม การมีเหงื่อออกมาก การได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตออยด์ ภาวะขาดสารอาหารและการได้รับการรักษาด้วยยาที่กดระบบภูมิคุ้มกันต่างๆ (Hernanz A. et al, 1987)

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคเกลื้อนจะเป็นผื่นราบมีสะเก็ดเป็นขุยเล็กๆ อาจมีสีที่แตกต่างกันเช่น ขาว ดำ แดง แล้วแต่ลักษณะของผื่น พบได้มากที่บริเวณ หน้าอก หลัง ต้นแขน ส่วนมากผื่นจะไม่หายไปเองแต่จะเป็นมากขึ้นและกระจายออกไปถ้าไม่ได้รับการรักษา ในการรักษาโรคเกลื้อนสามารถใช้ได้ทั้งยารับประทานและยาทาเช่น Selenium sulfide, Keratolytic agents, Propylene glycol แต่เนื่องจากจะต้องทาทั้งตัวและใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานจึงจะได้ผลรวมทั้งมีอัตราการเกิดโรคใหม่ได้สูงทำให้ผลของการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร (Hey RJ, 1981) ส่วนยารับประทานที่ใช้อยู่ได้แก่ Ketoconazole ได้ผลในการรักษาโดยรับประทาน 200 มิลลิกรัม/วัน นาน 5-10 วัน(Savin RC, 1984)หรือใช้แบบ 400 มิลลิกรัมรับประทานครั้งเดียวก็ได้ผลดีเช่นกัน(Rausch L, Jacob P. 1984) แต่เนื่องจากยาเป็นพิษต่อดับจึงทำให้ต้องระวังในการใช้อย่างมาก

Itraconazole เป็นอนุพันธ์ตัวหนึ่งในกลุ่มยา triazole สามารถใช้ในรูปแบบของยารับประทานและมีผลในการรักษาเชื้อราได้อย่างกว้างขวางรวมทั้งกลุ่ม *Pityrosporum* ซึ่งทำให้เกิดโรคเกลื้อน มีกลไกการทำลายเชื้อราเช่นเดียวกับ ketoconazole โดยการขัดขวางขบวนการสร้าง ergosterol และกระตุ้นให้เกิดการสะสมของ 14 α -methylsterols เช่น lanosterol และอนุพันธ์อื่นซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการสร้าง sterols และในกระบวนการ 14 α -methylation จะทำให้มีการกระตุ้น

cytochrome P450 ที่ตำแหน่ง heme iron atom ซึ่งจะช่วยให้มีการทำลายต่อเชื้อราได้ (Borgers M. et al, 1987)

ตัวยา Itraconazole มีคุณสมบัติที่จะจับกับเนื้อเยื่อที่มีเคอราตินดีมาก ถ้าให้ยารับประทาน 100 มิลลิกรัม/วันนาน 1 เดือนจะทำให้มีระดับยาในเนื้อเยื่อได้สูงกว่าระดับยาในเลือดหลายเท่า เคยมีการศึกษาพบว่าระดับของยาที่สามารถทำลายเชื้อราจะคงอยู่ในผิวหนังชั้น stratum comeum ได้นานถึง 2-4 สัปดาห์ภายหลังจากหยุดไปแล้ว นอกจากนี้มีการศึกษาถึงขนาดของยา ระหว่างขนาด 100 กับ 200 มิลลิกรัม/วัน นาน 1 เดือนในการรักษาการติดเชื้อราในเล็บ (Willemssen M. et al. 1992) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ 200 มิลลิกรัม/วัน มีระดับยาในเล็บที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ 100 มิลลิกรัม/วัน (512 และ 365 $\mu\text{g/gm}$ ตามลำดับ) และมีผลการรักษาดีกว่าเช่นกัน (พบ 79% และ 26% ตามลำดับ) ส่วนการเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยา Itraconazole ขนาด 200 และ 400 มิลลิกรัม/วันกับ Terbinafine 250 มิลลิกรัม/วันนาน 1 สัปดาห์ จะพบมีระดับยาในเลือด 248 และ 1050 ng/ml ตามลำดับ และพบว่า Itraconazole ขนาด 400 มิลลิกรัม/วันจะมีความสามารถในการกำจัดเชื้อราได้ดีกว่าขนาด 200 มิลลิกรัม/วันและ Terbinafine ขนาด 250 มิลลิกรัม/วัน (Pierard GE, 1995)

ส่วนในการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา Itraconazole ขนาด 400 มิลลิกรัมแบบรับประทานครั้งเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรคเกลื้อน ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน โดยอาศัยสมมุติฐานที่ว่า การใช้ยา Itraconazole ขนาด 400 มิลลิกรัมรับประทานครั้งเดียวน่าจะทำให้ได้ระดับยาสูงที่ผิวหนังและอยู่ได้นานเพียงพอที่จะกำจัดเชื้อโรคเกลื้อนได้ โดยจะศึกษาแบบ double-blinded placebo controlled clinical trial ในการศึกษาครั้งนี้มีการทดลองเปรียบเทียบกับยาหลอกเพื่อป้องกันปัจจัยต่างๆและอคติที่อาจจะมีผลในการศึกษา รวมทั้งจะศึกษาถึงผลข้างเคียงต่างๆที่อาจพบจากการรักษาและอัตราการกลับเป็นโรคใหม่ภายหลังการรักษาด้วย

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Itraconazole เป็นอนุพันธ์ตัวใหม่ในกลุ่มยา triazole สามารถใช้ในรูปยารับประทาน ซึ่งมีผลในการรักษาเชื้อราได้อย่างกว้างขวางรวมทั้งกลุ่ม *Pityrosporum* ได้เคยมีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า Itraconazole มีผลการรักษาที่เหนือกว่า ketoconazole ประมาณ 10 เท่าและมีผลต่อเชื้อ *Pityrosporum* ชนิดต่างๆมากกว่า 90% ของเชื้อในระดับยา 0.1 μm . ในเลือด (Delescluse J. et al, 1990) มีการศึกษาที่ใช้ Itraconazole ในการรักษาโรคเกลื้อนมีจำนวนมาก สามารถแบ่งการออกเป็นกลุ่มๆได้ดังต่อไปนี้

1. การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา Itraconazole ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม/วัน

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Itraconazole ในการรักษาโรคเกลื้อน ในขนาดยา 50 และ 100 มิลลิกรัม/วันในกลุ่มตัวอย่าง 33 คน โดยไม่จำกัดระยะเวลาในการรักษา พบว่าได้ผลดีในการรักษามากกว่า 90% ในการรักษาทั้งสองขนาดยา เนื่องจากไม่มีการจำกัดเวลาในการรักษา จะให้ยาไปจนสิ้นหายไปทำให้ได้ผลค่อนข้างดี และได้มีการเสนอแนะว่าในขนาดยาต่ำๆ ก็อาจจะได้ผลในการรักษาเช่นเดียวกันดังที่เคยได้ผลดีในการทดลองใช้ Ketoconazole ขนาดต่ำๆ ในการรักษาโรคเกลื้อน(Delescluse J et al, 1986)

2. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก

เป็นการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพของการใช้ Itraconazole เปรียบเทียบกับยาหลอก ในการรักษาโรคเกลื้อน โดยจะศึกษาแบบ double-blind study การศึกษาของ Rosseeuw (Roseeuw et al, 1990) พบว่า Itraconazole ขนาด 100 มิลลิกรัม/วัน นาน 15 วันมีผลการรักษาถึง 88% ในขณะที่ยาหลอกมีผลการรักษาเพียงแค่ 0% และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะได้ผลดีจากการรักษาต่อด้วย Itraconazole ขนาด 100 มิลลิกรัม/วันนาน 15 วัน Faergemann ได้ศึกษายืนยันประสิทธิภาพของ Itraconazole ในการรักษาโรคเกลื้อน แม้ว่าในการศึกษาจะได้ติดตามเป็นเวลานาน แต่ก็ไม่สามารถคำนวณค่าการกลับมาเป็นใหม่ของโรคเกลื้อนภายหลังจากหยุดการรักษาได้ ส่วนการศึกษาที่ประเทศสหรัฐอเมริกาโดยศึกษาเปรียบเทียบ Itraconazole ขนาด 200 มิลลิกรัม/วันนาน 7 วัน กับยาหลอก พบว่า Itraconazole ได้ผลดีถึง 89% มากกว่ายาหลอก (6%)

3. การศึกษาเปรียบเทียบโดยการสุ่มตัวอย่างในการใช้ยาระยะสั้นขนาดต่างๆ

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ขนาดยาต่างๆกันของ Itraconazole ในการรักษาโรคเกลื้อน โดย Delescluse(Delescluse et al, 1986) ศึกษาในประเทศเบลเยียม ใช้ผู้ป่วยโรคเกลื้อน 73 ราย พบว่ายานขนาด 100 มิลลิกรัม/วันนาน 15 วันได้ผลการรักษา 100% แต่ถ้าใช้ขนาด 200 มิลลิกรัม/วันนาน 5 วัน จะได้ผลการรักษา 85% และพบการกลับมาเป็นใหม่จำนวน 2 รายภายใน 2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 50 มิลลิกรัม/วันนาน 14 วัน ส่วน Grant(Grant MS et al, 1989) ศึกษาพบว่าการใช้ Itraconazole ขนาด 200 มิลลิกรัม/วันนาน 5 วัน ให้ผลการรักษามากกว่า 90% ภายใน 3 สัปดาห์หลังการรักษา และยังอาจมีผลการรักษาต่อเนื่องได้ภายหลังการรักษาเพราะยาสามารถอยู่ได้นานในผิวหนัง ส่วนมากสีผิวที่บริเวณผื่นเดิมจะกลับมาเป็นปกติภายใน 2 เดือนหลังการรักษา ผื่นสีที่เข้มขึ้นมักจะกลับมาเป็นปกติได้ดีกว่าผื่นต่างขา(Galimberti RL et al, 1987)

4. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Itraconazole กับยาชนิดอื่นเช่น selenium sulfide, ciclopirox olamine และ clotrimazole

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาของ Itraconazole กับยาทารักษาภายนอกในการรักษาโรคเกลื้อน โดยการศึกษาของ Del Palacio(Del Palacio et al, 1987) ใช้ Itraconazole 200 มิลลิกรัม/วันนาน 5 วัน เปรียบเทียบกับการใช้ 2.5% Selenium sulfide shampoo ทาทิ้งไว้ 10 นาทีคืนละครั้งนาน 7 วัน ภายหลัง 3 สัปดาห์พบว่า Itraconazole ได้ผลดีกว่าและไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา แต่ในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Selenium sulfide shampoo พบมีการระคายเคืองมากถึง 40%และอาจพบอาการแพ้แบบรุนแรงได้ ต่อมาได้มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ Topical clotrimazole และ Topical ciclopirox olamine พบว่า Itraconazole 200 มิลลิกรัม/วันนาน 5 วัน ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า(86% และ 71% ตามลำดับ) โดยพบว่าการดีขึ้นของอาการคัน ผื่นแดงและสะเก็ด ภายในวันที่ 6 ของการรักษา ส่วนการตรวจพบเชื้อราและผิวหนังขาวมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในวันที่ 15 ภายหลังการรักษา ผลข้างเคียงที่สามารถพบได้คือการปวดศีรษะและอาการทางระบบทางเดินอาหารเช่นคลื่นไส้ อาเจียร ปวดท้อง แต่ไม่พบว่ามีผลต่อการทำงานของตับ ไม่เกิดตับอักเสบจากยา ดังที่เกิดภายหลังการใช้ Ketoconazole