



บทที่ 1

บทนำ

โรคเชื้อรากลากและแคนดิดาในประเทศไทยเป็นปัญหาที่พบได้ค่อนข้างบ่อยและทำให้เกิดรอยโรคที่ไม่น่าดู และมีอาการคันค่อนข้างมาก การรักษาอาจต้องอาศัยระยะเวลาพอสมควร และอาจมีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้โรคไม่หายขาด หรือกลับเป็นซ้ำขึ้นมาได้ โรคเชื้อราชนิดกลากที่มีในประเทศไทยนั้น เท่าที่มีรายงานพบว่ามีเชื้อ T RUBRUM , T MENTAGROPHYTES , M AUDOUINII , M CANIS , M GYPSEUM , T CONCENTRICUM , T MAGNINII , T VERRUCOSUM โดยเชื้อราที่พบที่ศีรษะส่วนมากจะพบในเด็ก เป็นเชื้อ M AUDOUINII , ส่วนเชื้อราที่พบที่ตัวส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อ T RUBRUM , T MENTAGROPHYTES , E FLOCCOSUM เชื้อราที่พบที่ขาหนีบตามรายงานมักจะเป็นเชื้อ E FLOCCOSUM ส่วนเชื้อราที่เท้าจะเป็นเชื้อ T RUBRUM และ T MENTAGROPHYTES [1] การติดต่อของเชื้อราพบที่มีการติดต่อได้หลายทาง จากคนไปสู่คน หรือจากสัตว์ไปสู่คนหรือจากสิ่งของเครื่องใช้ ก็ได้มีผู้รายงานเอาไว้ นอกจากนั้นคนหรือสัตว์ยังสามารถเป็นตัวพาเอาเชื้อมาติดได้โดยที่คนหรือสัตว์นั้นไม่ต้องเป็นโรคก็ได้ ซึ่งเรียกว่าเป็น carrier หลังจากคนได้รับเชื้อแล้วประมาณ 6 สัปดาห์ก็จะเกิดรอยโรคขึ้นได้ การติดของเชื้อเชื่อว่าอาจมีสาเหตุร่วมได้หลายประการ พบว่าการที่มีความชื้นอยู่นานๆ หรือผู้ป่วยเป็นโรคบางโรคก็อาจทำให้เกิดเป็นโรคนี้ได้ง่าย และเป็นจำนวนมากกว่าธรรมดาได้ [2]

โรคลกลากอาจมีได้หลายลักษณะ แล้วแต่นชนิดของเชื้อ ถ้าเป็นเชื้อที่เป็นเรื้อรัง เช่น T RUBRUM ก็จะมีอาการอักเสบไม่รุนแรง กว่าที่ผู้ป่วยจะมาหาอาจกินเวลานาน ซึ่งมักจะเป็นเชื้อที่ติดจากคนไปสู่คน ส่วนเชื้อที่มีอาการอักเสบรุนแรงมักเกิดจากเชื้อที่มาจากสัตว์ หรือดิน เช่น T MENTAGROPHYTES , M CANIS , M GYPSEUM แต่อาจมีข้อยกเว้นได้ เชื้อจะอยู่ที่ชั้น stratum corneum และจะเจริญเติบโตและแบ่งตัวอยู่ มีส่วนสำคัญอยู่ 2 ประการที่เป็นตัวกำหนดว่าเชื้อราจะเจริญเติบโตได้มากเท่าใดและใช้เวลานานเท่าใด ประการแรกก็คือ การเจริญเติบโตของเชื้อ และประการที่สองก็คือ epidermal turnover rate เชื้อราชนิดที่สามารถเจริญได้เร็วกว่า epidermal turnover rate มาก ก็จะทำให้รอยโรคขยายได้เร็วขึ้น และการอักเสบจะช่วยเพิ่มการ turnover rate พบว่าเชื้อ dermatophytes จะมี enzyme อยู่หลายตัว ได้แก่ keratinase , elastase , peptidase , proteinase ซึ่งอาจย่อย keratin และ elastin แต่กลไกยังไม่ทราบแน่นอน [3]

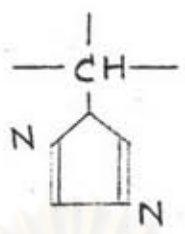
การเกิดภูมิคุ้มกันในโรคลกลากนั้น พบว่ากลไกสำคัญก็คือ cell mediated immunity

มากกว่า humeral immunity ซึ่งคิดว่า lymphocyte ได้ถูกกระตุ้นด้วย antigen จากตัวเชื้อและปล่อยสาร mediator บางอย่างออกมา และพบว่าอาจมีกลไกทาง non immunologic บางอย่างต่อต้านเชื้อเช่น serum inhibitory factor หรือกระตุ้นผ่าน complement ทาง alternative pathway [4] ส่วนเชื้อแคนดิดาเป็น yeast ซึ่งปกติเป็น normal flora อยู่ในปาก ในทางเดินอาหาร และในช่องคลอดได้ การเกิดโรคอาจมีเหตุสนับสนุนอยู่หลายประการ เช่น การขาดอาหาร ตั้งครรภ์ เป็นโรคทางระบบต่อมไร้ท่อบางอย่าง หรือได้รับยาบางอย่าง เช่นยาปฏิชีวนะ พบว่าเชื้อจะเข้าไปในตัวเซลล์ได้ เนื่องจากว่าเชื้อแคนดิดานี้มี enzyme อยู่หลายตัว นอกจากจะมี enzyme เหมือนเชื้อกลากแล้ว ยังมีenzyme coagulase, esterase, hemolysin, lipase, ซึ่งสามารถทำให้เกิดการขยายของโรคได้[3] ตัวแคนดิดา มี antigen เป็น polysaccharide ซึ่งสามารถจะกระตุ้น complement pathway ทาง alternative pathway ได้ ซึ่งอาจทำให้เกิดสารคล้ายกับ endotoxin ทำให้เกิดอาการทาง systemic ได้ คิดว่าการฆ่าเชื้อแคนดิดาส่วนใหญ่เกิดใน neutrophil และ macrophage และอาจมี serum factor บางตัวเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย การเกิดภูมิคุ้มกันต่อเชื้อแคนดิดา มีทั้ง cell mediated immunity และ humoral immunity แต่คิดว่า cell mediated จะมีความสำคัญมากกว่า รอยโรคที่ตรวจพบเชื้อที่ตัวมักอยู่ตามข้อพับมักจะเป็น erythematous patch with satellite lesion และ pustule

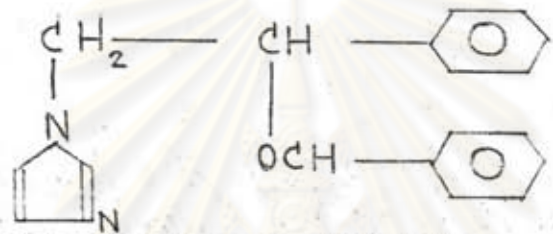
การรักษาเชื้อกลากและเชื้อ แคนดิดาที่ตัว อาจมีวิธีรักษาได้โดยการกินยา หรือทายาที่กินสำหรับ เชื้อกลากที่ตัวได้แก่ griseofulvin ส่วนยาในรูปรับประทานที่รักษาได้ทั้งเชื้อกลาก และเชื้อแคนดิดา ได้แก่ ketoconazole ส่วนยาทาที่ใช้รักษาเชื้อทั้งสอง มีอยู่ด้วยกันหลายตัว ที่ใช้รักษาเชื้อกลากได้อย่างเดียวได้แก่ยาพวก benzoic acid , undecylenic acid, tolnaftate ยาทาที่ใช้รักษาเชื้อ candida อย่างเดียว ได้แก่ยาพวก polyene คือ nystatin และ amphotericin B ส่วนยาที่ใช้รักษาได้ทั้งเชื้อกลากและเชื้อแคนดิดาก็คือยากลุ่ม imidazole group ซึ่งมีอยู่ด้วยกันหลายตัวและ ciclopirox olamine [2]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในการศึกษานี้ จะได้ศึกษาถึงยาในกลุ่ม imidazole ตัวหนึ่งก็คือ miconazole MICONAZOLE เป็น first generation ของอนุพันธ์ IMIDAZOLE ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังนี้ คือ



ส่วนสูตรโครงสร้างของ miconazole มีสูตรโครงสร้างดังนี้ คือ [5]



EMPIRICAL FORMULA C₁₈ H₁₄ Cl₄ N₂O .HNO₃ [6]

MOLECULAR WEIGHT 479.16

MELTING POINT 180 C

CHEMICAL FORMULA 1-[2,4-dichlororo-b-[2,4dichlorobenzyoxy] phenethyl] imidazole nitrate

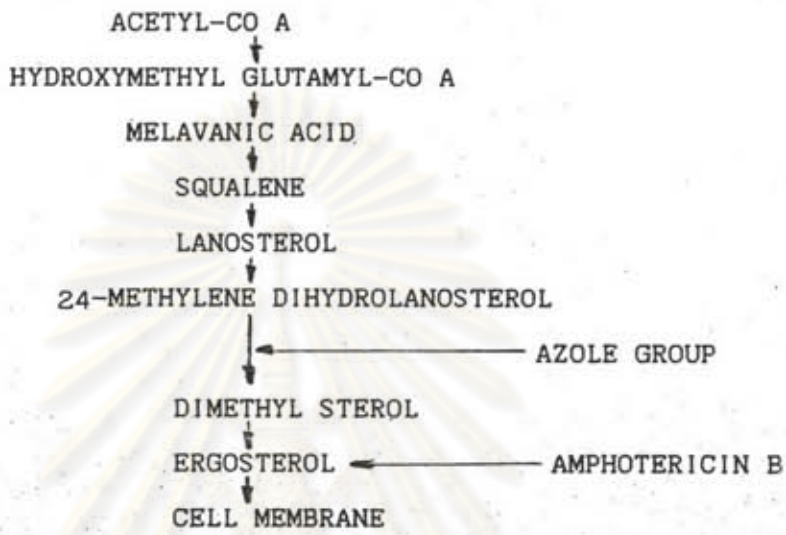
สร้างโดยGodefroi ในปีค.ศ. 1971 มีชื่อทางการค้าว่าbrentan,daktar,gyno-daktar gyno-daktarin dermonistat,monistat,micatin

ยาที่นำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้ คือยาที่มีชื่อทางการค้าว่า DAKTARIN ซึ่งประกอบด้วยตัวยาต่อไปนี้คือ ในตัวยา 1 GRAM จะประกอบด้วย miconazole 20 mg. ethyleneglycol ethylene glycol polyoxythyleneate , glyceride allic polyoxythyleate paraffin liquid , tert butylhydroxyanisol ,benzoic acid และถ้าผสม 10 mg ของ hydrocortisone จะมีชื่อทางการค้าว่า DAKTACORT

activity in vivo พบว่า มีฤทธิ์ต่อเชื้อ dermatophyte ต่อไปนี้คือ T MENTAGROPHYTES ,T RUBRUM ,T VIOLACEUM ,T VERRUCOSUM , E FLOCCOSUM M CANIS ,ความเข้มข้นสูงจะมีฤทธิ์ยับยั้งต่อ T TONSURANS , M AUDOUINII ,M GYPSEUM และมีฤทธิ์ต่อเชื้อ CANDIDA และเชื้อ CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS ด้วย เชื้ออื่น ๆที่ไวต่อ miconazole ได้แก่ ASPERGILLUS SPECIES , BLASTOMYCES ,HISTOPLASMOSIS , NOCARDIA ,MUCOR ,RHIZOPUS แต่ไม่มีผลต่อ TRICHOMONAS VAGINALIS

mode of action ของ miconazole[7].

1. action ที่ความเข้มข้นต่ำ จะมีผลต่อการสร้าง ergosterol biosynthesis โดย inhibit C 14 methylation



ซึ่งจะมีผลต่อ cell membrane ทำให้มีการleakage ของ sodium และ potassium

2. ที่ความเข้มข้นสูงจะมีผลต่อ microsomal enzyme เป็น direct membrane damage มีฤทธิ์เป็น fungicidal ผู้ที่ทำการทดลองที่เชื่อว่าเป็น direct effect ของยาที่มีผลต่อ membrane โดยตรงเนื่องจาก [8]

ก. ในแบคทีเรียแกรมบวกรูปกลม ซึ่งไม่พบว่ามี การสร้าง sterol พบว่า miconazole ยังมีฤทธิ์ต่อเชื้อได้

ข. การเติม demethylated sterol ลงไปในยา ไม่พบว่ามี effect ของ MIC ต่อเชื้อ CANDIDA

ค. พบว่า เชื้อ CANDIDA ที่ขาด demethylated sterol ยังสามารถมีชีวิตอยู่ได้

ง. จากการวัดระดับค่า potassium ที่ ออกมาจาก cell พบว่า มีค่า potassium สูงขึ้นทันทีที่ใส่ยาลงไป น่าจะเนื่องมาจาก direct effect มากกว่า ถ้าเป็นจาก sterol synthesis effect น่าจะใช้เวลานานกว่านี้

3. มีผลต่อ cytochrome 450 ใน yeast cell [9]

4. มีผลต่อ liposome disruption ซึ่งมี unsaturated fatty acid อยู่ ซึ่งจะทำให้ bacteria susceptible ต่อเชื้อนี้

5. มีผลต่อ membrane bound ATP-ase ใน yeast เป็น inhibitory effect

6. กด cellular ATP concentration

ผลของยาในข้อ 5 และข้อ 6 เป็น opposite effect ต่อกัน แต่ยาจะมีผลต่อข้อ 6 มากกว่าข้อ 5 นั่นคือ กด cellular ATP มากกว่า

form ของยาที่ใช้ มีชนิด ฉีด intravenous ,form กิน เป็นoral gel, เป็น vaginal tablet suppository, เป็น cream ทาภายนอก เป็น lotion ทาภายนอก , และเป็น spray สำหรับเท้า ขนาดของยาคิดฉีด 1 ampule มี 20 mg จำนวนที่ใช้ 600-1000mg ทุก 8 ชั่วโมง ส่วน oral gel มีความเข้มข้น 1 เปอร์เซ็นต์ lotion, spray และ cream มีความเข้มข้น 2 เปอร์เซ็นต์

พบว่ายา cream มีฤทธิ์ในการรักษาเท่านั้น ไม่มีผลในการ ป้องกันได้ เนื่องจากระดับยาไม่เพียงพอ (ในการทดลองให้ทายา miconazole ไว้ก่อน 4 วันแล้ว occlude ด้วยเชื้อ T MENTAGROPHYTES อีก 1 อาทิตย์ พบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิดของโรคได้) [10]

ส่วนรายงานเรื่องการดื้อของยาพบว่ามีการเกิด resistant ได้ในพวก CANDIDA species เมื่อใช้ไปเป็นระยะเวลาานาน ๆ แต่ยังพบเป็นจำนวนน้อย สาเหตุยังไม่แน่นอน แต่คิดว่าอาจเป็น primary resistant มากกว่า secondary resistant มีผู้ได้ทำการทดลองหา susceptibility ของเชื้อ CANDIDA ALBICANS ต่อ miconazole in vivo พบว่า ที่จำนวน colony เท่ากับ 10^4 นั้น miconazole ยังสามารถจะยับยั้งเชื้อ CANDIDA ได้ทั้งหมด resistant อาจเกิดจาก uptake ของ miconazole ในระยะ stationary ไม่ได้ หรืออาจมีการ rearrangement ของ cell wall และพบว่า oxygen, pH, และ น้ำ อาจมีส่วนทำให้การ susceptible ต่อเชื้อ CANDIDA ผิดไปได้ ได้เคยมีรายงานการทดลองว่าที่ pH 7 เท่านั้นที่ยาจะออกฤทธิ์ได้ผลดี เมื่อทดลองใช้ยาที่ pH 5 พบว่ายาออกฤทธิ์ต่อเชื้อ CANDIDA ได้ไม่ดี พบว่าถ้ามี oxygen, nitrogen มาก ในการทดลอง in vivo เชื้อจะมี resistant น้อย

นอกจากนี้ พบว่าการให้สาร mercaptoethanol และ N-ethylacetamide (iodoacetamide) ซึ่งเป็น SH reacting group จะช่วยลด resistant ได้ และการให้ enzyme บางอย่าง เช่น trypsin , lipase , chitinase , beta-glucuronase พบว่ามีผลช่วยลด resistant เหมือนกัน ส่วนพวก dermatophytes ยังไม่พบว่ามี resistant เนื่องจาก MIC ของยาต่อเชื้อน้อยมาก

สรุปผลของ MIC ของ miconazole ที่มีผลต่อเชื้อ dermatophyte และ CANDIDA [11]

| | |
|-------------------------|-----------------|
| <u>T MENTAGROPHYTES</u> | 0.1- 1.56 ug/ml |
| <u>T RUBRUM</u> | 0.2- 6.25 ug/ml |
| <u>M CANIS</u> | 0.7- 3.12 ug/ml |
| <u>M GYPSEUM</u> | 1.56-6.25 ug/ml |
| <u>E FLOCCOSUM</u> | 0.1 ug/ml |
| <u>CANDIDA SPICIES</u> | 0.78-25 ug/ml |

ยาที่มีฤทธิ์เป็น antagonist ได้แก่ amphotericin B ส่วนยาที่มีฤทธิ์เป็น synergistic ได้แก่ fluorocytosine [12] ส่วนใน nutrient medium antagonist ได้แก่ lipid mevalonic acid , organic acid จาก tricarboxylic acid และ certain amino acid เช่น histidine ส่วนในทาง topical พบว่ามีฤทธิ์เสริม polymyxin B และ bacitracin โดย miconazole และ bacitracin จะออกฤทธิ์ที่ biosynthesis ของ carrier lipid ซึ่งคือสาร undecaprenyl-phosphate เป็นผลให้เกิด impairment ของ cell wall และ miconazole กับ polymyxin จะมีฤทธิ์ synergistic กัน เนื่องจาก polymyxin จะ disturb permeability barrier และ stimulate uptake ของ miconazole ทำให้ miconazole เข้า cell ได้มากขึ้น [13] และมีรายงานว่า miconazole มีฤทธิ์ synergistic กับ benzoyl peroxide ในการฆ่าเชื้อ bacteria ซึ่งอาจมี mechanism เดียวกันกับ polymyxin [14] มีรายงานว่า miconazole oral form มีฤทธิ์เสริมต่อ warfarin ทำให้เกิด toxicity ของ warfarin ขึ้นได้ [15]

ผลข้างเคียงจากยาทา พบว่ามี irritation ได้ บางคนมี pruritus เกิดขึ้นได้ แต่พบได้เป็นจำนวนน้อย อาจพบว่าการเห่ออักเสบของผิวหนังได้หลังทายา 3-10 วัน และอาจมีการลอกเกิดขึ้นได้ ยังไม่มีการพิสูจน์ว่าการเกิดการแพ้เนื่องมาจากยา miconazole เอง หรือ จากตัวพา vehicle [16]

ส่วน miconazole ผสม hydrocortisone ได้มีการทดลองใช้ในโรคของผิวหนังที่มีการอักเสบค่อนข้างมากร่วมกับการติดเชื้อ โรคที่ได้มีผู้ทดลองไว้ได้แก่ โรคกลากที่มีการอักเสบรุนแรง, contact dermatitis, napkin dermatitis , seborrheic dermatitis, infected atopic eczema และในผู้ป่วยที่ต้องการหยุด high potency steroid ซึ่งอาจใช้ hydrocortisone เป็น maintenance หรือผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยง side effect ของ high potency steroid และใช้กับที่บางส่วนของร่างกาย เช่นที่ genitalia , periorbital region, perianal region , intertriginous area การที่ผสม hydrocortisone เพื่อหวังผลในเรื่อง antiinflammatory effect เพื่อ relieve

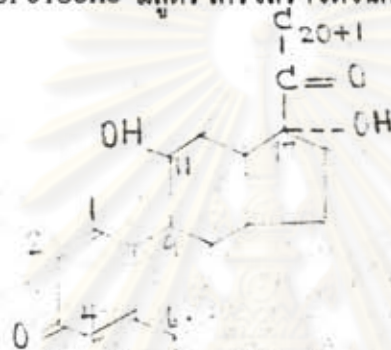
symptom ให้เร็วขึ้น action ของ hydrocortisone จะมีฤทธิ์ [17]

1 vasoconstriction ทำให้ลดอาการบวม
2 มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ polymorphonuclear cell ทำให้ inflammation ลดลง

3. มีฤทธิ์ antimitotic ซึ่งต้องเป็น potent corticosteroid

4. มีฤทธิ์ antiinflammatory effect โดย กลไกการออกฤทธิ์อยู่ที่ arachidonic acid และ prostaglandin synthesis

hydrocortisone มีสูตรโครงสร้างดังนี้คือ [18]



เป็น corticosteroid ที่มีฤทธิ์อ่อนที่สุด ซึ่งมีอยู่ 2 ตัวด้วยกัน คือ hydrocortisone กับ methyprednisolone cream (การวัดประสิทธิภาพของ steroid แบ่งออกเป็น 2 วิธีคือ vasoconstrictor assay เช่นวิธีของ Mackenzie-Stoughton ซึ่งดู dilution ที่ต่ำสุดของ alcoholic solution ของ steroid ที่ทดสอบที่จะทำให้เกิด constriction ที่บริเวณ forearm และวิธี antimitotic assay เช่น Well test โดยการทา steroid บนผิวหนังที่ถูกทำลาย และดูการหยุดการแบ่งตัวของเซลล์ [19])

นอกจากผสมกับ miconazole แล้ว ยังมีการ combined กับยาตัวอื่น ๆ ดังนี้ คือ

antibacteria [2]

neomycin

tetracycline

gentamycin

sodium fucidate

framycetin

polymyxin

bacitracin

chlorhexidine

cliquinol

antifungal

nystatin

clotrimazole

econazole

ตัวยาอื่น ๆ ที่ผสมกับ hydrocortisone ได้แก่ 10% urea cream ซึ่งจะเพิ่มการดูดซึมของ hydrocortisone in vitro ในผู้ป่วยที่มีผิวแห้ง allantoin และ coal tar ซึ่งใช้ใน atopic eczema และ psoriasis , crotamiton ในการรักษาอาการคัน และยังมี crymotrypsin และ heparin ซึ่งยังไม่ทราบผลที่แน่นอน พบว่าการรวมกับ antiinflammatory drug เช่น indomethacin ได้ผลดี แต่จากการทดลอง ยาที่ผสมกับ hydrocortisone แล้วให้ผลไม่ดีก็คือ salicylic acid คือทำให้มีการดูดซึมของยา hydrocortisone ลดลง แต่จากบางรายงานก็พบว่าให้ผลดีขึ้น แม้ว่าจะมีฤทธิ์เป็น antiinflammatory เหมือนกัน in vitro แต่ในคนไม่พบว่ามีผลแตกต่างกันระหว่างการเติม salicylic ลงไป หรือไม่ ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายกลไกที่แน่นอนได้ ส่วน solvent บางตัวที่ทำให้ฤทธิ์ของ hydrocortisone ลดลงได้แก่ tetrahydrofurfuryl alcohol , dimethyl acetamide base ที่แตกต่างกันอาจทำให้ potency ของยาเปลี่ยนไปได้

การดูดซึมและการขับถ่าย พบว่า hydrocortisone จะมีความแตกต่างกันได้มากขึ้นอยู่กับ [20,21,22]

1. individual พบว่าในคนที่ทายาที่เดียวกัน เมื่อวัดขนาดยา มีความแตกต่างกันได้มากหลายเท่า

2. อุณหภูมิ อุณหภูมิที่สูงขึ้นจะเพิ่มการดูดซึมของสารได้มากขึ้น

3. ตัวพา [vehicle] ถ้าเป็น DMSO จะเพิ่มขึ้น 4 เท่า ถ้าเป็น dimethylformamide จะเพิ่มขึ้น 2 เท่า และถ้าเป็น 10 % urea จะเพิ่มขึ้น 2 เท่า ส่วน propylene glycol และ mineral oil ไม่ช่วยในการ penetration .

4. anatomical site ที่ scrotum จะ absorb ได้มากที่สุดประมาณ 42 เท่า รองลงมาคือที่บริเวณหน้า โดยให้เทียบที่แขน [forearm] เท่ากับ 1 ซึ่งอาจอธิบายจากยาเข้าทาง hair follicle ซึ่งแต่ละที่จะมีจำนวนของขนไม่เท่ากัน และอาจเกี่ยวกับการที่ stratum corneum หน้าไม่เท่ากัน

5. ลักษณะของผิวหนัง ถ้าบริเวณที่ทายามีอาการถลอก อักเสบ หรือเป็นแผลอยู่ โอกาสที่ยาจะถูกดูดซึมก็มีมากขึ้น

6. ความเข้มข้นของยา ยาที่มีความเข้มข้นมากกว่า จะสามารถเข้าผิวหนังได้มากกว่า แต่ไม่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้น (เช่น ถ้าเพิ่มความเข้มข้นของยาเป็น 10 เท่า การซึมเข้าของยาจะเพิ่มขึ้นแต่ไม่ถึง 10 เท่า)

7. การทำให้ผิวหนังเปียกก่อนทายา อาจทำให้การซึมผ่านเพิ่มขึ้นได้ 5 เท่า

8. การ occlusion ทำให้การซึมซาบดีขึ้น จากเหตุผล 2 ประการคือ เนื่องมาจากอุณหภูมิของผิวหนังเพิ่มขึ้น และ hydration ของเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น

corticosteroid ในรูปของ ointment จะซึมผ่านผิวหนังได้ดีกว่า cream หรือ lotion การซึมผ่านของ stratum corneum ของ corticosteroid ขึ้นกับ

- สัดส่วนของ solubility ของ corticosteroid ระหว่างน้ำและไขมัน
- stability และ solubility ของ steroid ใน vehicle
- solubility ของ vehicle ใน stratum corneum[23]

ในการทดลอง เมื่อทายาที่แขน ยาจะถูกดูดซึมเพียง 1 % เท่านั้น ที่เหลืออีก 99% จะเสียไป แล้วส่วนใหญ่ของยาจะอยู่ใน stratum corneum เหมือน reservoir ใช้เวลานานหลายวันกว่ายาจะถูก excrete ออกมาใน urine ในรูปของ 17-oxo steroids การดูดซึมผ่านทาง stratum corneum เป็นไปได้ 3 ทางคือ

1. บริเวณขุมขน
2. ท่อต่อมเหงื่อ
3. stratum corneum

ทั้ง 3 ทางนี้ ทางใดดูดซึมเด่นที่สุดนั้นมียุหลายความเห็น บางคนว่า 2 ทางแรก แต่บางคนว่าทางที่ 3 ส่วนใหญ่ว่าเป็นบริเวณขุมขน และท่อต่อมเหงื่อมากกว่า เพราะได้จากการทดลองพบว่าการซึมผ่านอย่างรวดเร็วทางท่อต่อมเหงื่อ ซึ่งเมื่อมีการซึมผ่านเกิดขึ้น ในระยะแรกของการซึมผ่าน จะเป็น transient stage diffusion [shunt] ซึ่งมีการซึมผ่านทางรูขุมขน ต่อมาไขมัน และท่อต่อมเหงื่อ ซึ่งสำคัญมากในการผ่านของสารพวก steroid และสารที่มีโมเลกุลใหญ่ ๆ หลังจากนั้นช่วงระยะเวลาหนึ่ง จะเป็น steady stage diffusion ซึ่งมีการซึมผ่านทาง matrix ของ stratum corneum ต่อมาผู้สงสัยว่าการซึมผ่านทาง matrix ของ stratum corneum นั้น เกิดระหว่างเซลล์ หรือผ่านทางเซลล์ ซึ่งคิดว่าเป็นการผ่านทางเซลล์มากกว่า

ส่วนผลข้างเคียงของยาที่ผสม corticosteroid เท่าที่มีรายงานไว้ อาจเกิด [24]steroid addiction, steroid rosacea, perioral dermatitis, hypertrichosis, glaucoma (ถ้าใช้ที่ใกล้ตา), sodium retention and edema, purpura and ecchymoses, atrophy, ซึ่งมักพบในผู้หญิงอายุมาก และมักจะ stable เป็นอาการแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด telangiectasia, stellate pseudoscar, hypopigmentation, striae distensae, aggravation of acne, แต่มีรายงานว่า hydrocortisone ไม่มี acneigenicity, alteration of healing, granuloma gluteale infantum, pseudotumor cerebri, masking of infection or infestation, ulceration and necrosis, erythema craquele, and sensitization ต่อ vehicle หรือ active ingredient (s) ซึ่งส่วนใหญ่ผลข้างเคียง

มักเกิดจาก corticosteroid ที่มี high potency หรือ เป็นพวก fluorinated steroid ส่วน การเกิด hypersensitivity มีรายงานว่าเกิดได้แต่น้อย มีรายงานว่าผู้ป่วยเกิดแพ้ต่อ topical hydrocortisone ได้โดยที่อาจมี cross react กับ methyl prednisolone กับ 6 alpha chloroprednisolone ได้ และพบว่าบางคนก็แพ้สารที่เป็น impurifying agent หรือแพ้ ethylenediamine ที่ผสมอยู่ได้[25] ใน hydrocortisone อาจเกิดผลข้างเคียงคือเกิด irritation ได้ จาก propylene glycol หรือจาก anionic surfactant ได้ ส่วนการเกิด atrophy พบว่าหลังจากการใช้ยาไปนาน 12 สัปดาห์ไม่พบว่าเกิด atrophy ขึ้น

ส่วนผลทาง systemic ที่มีการกด pituitary - adrenal axis นั้น[26] พบว่าใน hydrocortisone จะพบอาการข้างเคียงนี้ เมื่อใช้ในรูปแบบของ ointment เท่านั้น ส่วนในเด็ก พบว่าถ้าใช้ hydrocortisone cream แล้วเจาะเลือดดูระดับของ cortisol ในเลือด ไม่พบว่ามีความผิดปกติเลย (ถ้าเป็น betamethasone valerate จะพบว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นได้ แต่มีรายงานการใช้ 1 % hydrocortisone ในเด็กอายุ 5 ปี นาน 16 เดือน เด็กเริ่มมีอาการปวดหัว อาเจียน papilledema ความดัน CSF ขึ้นสูง อาการต่าง ๆ หายไปหลังจากหยุดยา 2-3 วัน และอีกรายมีการหยุดการเจริญเติบโตอย่างสมบูรณ์ หลังจากใช้ ยานาน 6 เดือน เพราะฉะนั้น ถ้าจะมีการใช้ยานาน ควรตรวจการทำงานของ adrenal gland

ส่วนรายงานการเปรียบเทียบระหว่างยา antifungal drug ที่ผสม corticosteroid อยู่ด้วย กับที่ไม่มี corticosteroid ผสมอยู่ จากรายงานของที่มีผู้ทำมา แล้วพบว่าได้มีรายงานอยู่ 5 ฉบับ มีอยู่ 2 ฉบับที่ผสม antibiotic อยู่ด้วย[27,28] เป็น open study พบว่าได้ผลดี แต่ใช้ใน caseทั่ว ๆ ไปมีอีก 3 ฉบับเป็น double blind control study ซึ่งใช้ยา 2 ชนิด คือ daktacort และ lotrisone[29] ซึ่งเป็น clotrimazole 1% ผสมกับ betamethasone dipropionate ทำการทดลองในผู้ป่วย 45 คน เป็น double blind, control, randomized study ซึ่งเป็น tinea cruris ได้ให้ยาทานาน 2 สัปดาห์ และติดตามดูผลการรักษาอีก 2 สัปดาห์ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ ใช้ยา clotrimazole , กลุ่มที่ใช้ยา betamethasone dipropionate และกลุ่มที่ใช้ยาผสม [lotrisone] กลุ่มละ 15 คน พบว่า กลุ่มที่ใช้ยาผสมมีอัตราการหาย(ดูจากอาการ) ประมาณ 80 เปอร์เซ็นต์ ส่วนกลุ่มที่ใช้ยา clotrimazole มีอัตราการหาย เพียง 20 เปอร์เซ็นต์ เมื่อติดตามดูผู้ป่วยไปเป็น ระยะเวลา 2 สัปดาห์ ส่วนกลุ่มที่ได้ยา betamethasone dipropionate พบว่ามีอาการหายเป็นที่น่าพอใจเพียง 13 เปอร์เซ็นต์ ในสัปดาห์ที่ 4 เมื่อเปรียบเทียบผลเฉพาะเชื่อพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา clotrimazole ไม่มีเชื้อขึ้นเลย คิดเป็นอัตราเท่ากับ 100 เปอร์เซ็นต์ ส่วนผู้

ป่วยที่ได้ยาผสม มีเชื้อขึ้น 1 ราย ใน 15 ราย คิดเป็นอัตราการหายเท่ากับ 93 เปอร์เซ็นต์ ส่วนผู้ป่วยที่ได้ยา betamethasone มีอัตราการหายของเชื้อเท่ากับ 40 เปอร์เซ็นต์ เท่านั้นสรุปว่าในระยะเวลา 2 สัปดาห์ ยาผสมระหว่าง clotrimazole และ betamethasone ทำให้อัตราการหายของโรคดีกว่ายาอย่างเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนอีก 2 ฉบับ [30,31] เป็น miconazole เปรียบเทียบกับ miconazole ผสม hydrocortisone แต่ได้ทำการทดลองเพียง 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 63 คน ในผู้ป่วยโรคเชื้อราและผู้ป่วยโรคติดเชื้อแบคทีเรีย โดยจากรายงานพบว่า miconazole ผสม hydrocortisone จะมีการหายของอาการ อักเสบ แดง เร็วกว่า miconazole อย่างเดียวในระยะแรก และเมื่อเปรียบเทียบในระยะ 4 อาทิตย์ พบว่า miconazole ผสม hydrocortisone จะทำให้การหาย [cure] มากกว่า miconazole หรือ hydrocortisone อย่างเดียว อีกรายงานได้ศึกษาในผู้ป่วย 24 คน ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกลากที่ขาหนีบและที่เท้า พบว่า miconazole ผสม hydrocortisone ทำให้อาการโดยรวมดีขึ้นกว่าเมื่อใช้ miconazole อย่างเดียว เมื่อศึกษาไปเป็นเวลานาน 2-4 สัปดาห์ โดยที่ไม่พบผลข้างเคียงเลย และผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ ในการทดลองนี้ เพื่อจะทดสอบดูการหายของโรคทั้งในโรคกลากและโรคติดเชื้อแคนดิดาที่ตัว โดยเปรียบเทียบแต่รอยโรคที่ตัว เนื่องจากมีระยะการรักษาที่ค่อนข้างสั้น โดยจะศึกษาในระยะเวลา ประมาณ 4 สัปดาห์ และตรวจดูการหายของรอยโรค ผลแทรกซ้อนที่เกิดจากยา ตลอดจนติดตามผลของการรักษาว่าจะมีการกลับเป็นซ้ำขึ้นมาอีกแตกต่างกันหรือไม่ ในการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดนี้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย