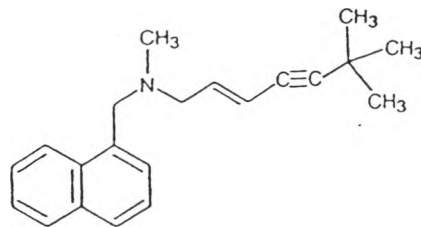


บทที่ 3

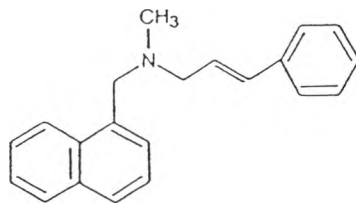
เทอร์บินาฟิน

1. เกสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic Properties)

ยาเทอร์บินาฟินเป็นยาที่อยู่ในกลุ่มยาด้านเชื้อรา Allylamines เป็นลำดับที่ 2 โดยมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับยาแนฟทิฟิน (Naftifine) ซึ่งเป็นยาตัวแรกของยาด้านเชื้อราในกลุ่มนี้ และเป็นยาที่ได้ผลเฉพาะในรูปแบบยาทาเท่านั้น โดยยาเทอร์บินาฟินจะมีการเปลี่ยนสูตรโครงสร้างโดยมีลักษณะเป็น triple bond และมี alkyl side chain ต่อจากพันธะนั้น ซึ่งการเปลี่ยนจาก phenyl ring ในแนฟทิฟิน มาเป็น tert-butylacetylene group นี้ทำให้ยาเทอร์บินาฟินมีฤทธิ์ทำลายเชื้อราได้ดีขึ้น มีประสิทธิภาพทั้งในรูปแบบยาทาและยารับประทาน และมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราได้หลากหลายขึ้น เช่น *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* และรวมทั้งเชื้อราในกลุ่ม Dermatophytes ด้วย (Birbaum, 1990)



Terbinafine



Naftifine

ภาพที่ 2 สูตร โครงสร้างของยาเทอร์บินาฟินเทียบกับแนฟทิฟิน

1.1 ฤทธิ์ในการต้านเชื้อรา (Antifungal Activity)

(1) การศึกษาในหลอดทดลอง (In vitro study)

พบว่ายาเทอร์บินาฟีนมีความสามารถในการต้านเชื้อราสูง ทั้งเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes, filamentous, dimorphic, dematiaceous fungi, เชื้อราในกลุ่ม *Candida* บางตัว และ *Malassezia furfur* โดยพบว่ายานี้ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดต่อเชื้อรา dermatophytes, *Aspergillus spp.*, *Acremonium*, *Curvularia*, *Hendersonula*, *Lasiodiplodia* และ *Scopulariopsis spp.* แต่สำหรับผลต่อเชื้อราในกลุ่มยีสต์นั้นพบว่า มีผลแตกต่างกันขึ้นกับสายพันธุ์ของเชื้อรา ยีสต์ที่ไวต่อยานี้ได้แก่ *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans* และ *Pityrosporum* แต่สำหรับ *C. albicans* (yeast form) (Schaude, Ackerbauer and Mieth, 1987), *C. tropicalis* และ *C. glabrata* เป็นเชื้อราที่ค่อนข้างดื้อต่อยานี้ ดังผลการทดสอบความสามารถในการต้านเชื้อราทั้งหมดได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 (Balfour and Faulds, 1992)

สำหรับผลของยาต่อเชื้อรา dermatophytes ในหลอดทดลองเมื่อเทียบกับยาอื่น จากการทดลองของ Clayton (1988) พบว่า

1. ยานี้ได้ผลดีกว่า econazole, ketoconazole และ Griseofulvin
2. ยานี้ได้ผลเท่ากับยา tolnaftate ในเชื้อรา *M. canis* แต่ได้ผลดีกว่า tolnaftate ในการติดเชื้อรา *T. rubrum*, *E. floccosum* และ *T. interdigitale*

นอกจากนี้ จากรายงานอื่นๆ ยังพบว่าผลของยานี้ต่อเชื้อรา dermatophytes พบว่าได้ผลดีกว่าผลจากยาแนฟทิฟีน 10-100 เท่า และดีกว่า triazole derivatives เช่น Itraconazole 10 เท่า (Birnbbaum, 1990)

สำหรับผลของยาต่อเชื้อราในกลุ่มยีสต์ ในหลอดทดลองเมื่อเทียบกับยาอื่น จากการทดลองของ Petranyl และคณะ (1987) พบว่า

1. ยานี้ได้ผลน้อยกว่า clotrimazole และ econazole ต่อเชื้อรา *Candida albicans* แต่ได้ผลดีกว่า clotrimazole และ econazole ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida parapsilosis*
2. ยานี้ได้ผลน้อยกว่า ketoconazole แต่ได้ผลดีกว่า clotrimazole ในการยับยั้งเชื้อรา *M. furfur*

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบความสามารถในการต้านเชื้อราในหลอดทดลองของยาเทอร์บีนาฟีน
(Balfour and Faulds, 1992)

Organism	MIC range (mg/ml)
Dermatophyte fungi	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.001 - 0.01
<i>Trichophyton rubrum</i>	0.001 - 0.01
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0.0015 - 0.006
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.001 - <0.06
<i>Microsporum canis</i>	0.005 - 0.01
<i>Microsporum gypseum</i>	0.005 - 0.01
<i>Microsporum persicolor</i>	0.002 - 0.003
Filamentous fungi	
<i>Aspergillus spp.</i>	0.005 - 5.0
<i>Aspergillus flavus</i>	0.001 - 0.5
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.02 - 5.0
<i>Aspergillus niger</i>	0.005 - 0.5
<i>Aspergillus terreus</i>	0.05 - 5.0
<i>Pseudallescheria boydii</i>	32.0 - >64.0
<i>Mucor, Rhizopus spp.</i>	64.0 - >128.0
<i>Acremonium spp.</i>	1.0 - 4.0
<i>Curvularia fallax</i>	0.25 - 0.5
<i>Fusarium spp.</i>	32.0 - >64.0
<i>Hendersonula toruloidea</i>	1.0 - 4.0
<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	0.25 - 0.5
<i>Paecilomyces spp.</i>	8.0 - 64.0
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	0.5 - 8.8
<i>Scytalidium hyalinum</i>	1.0 - 4.0
Dimorphic fungi	
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	≤ 0.05 - 0.39
<i>Histoplasma capsulatum</i>	≤ 0.05 - 0.2
<i>Sporothrix schenckii</i>	≤ 0.05 - 2.0

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบความสามารถในการต้านเชื้อราในหลอดทดลองของยาเทอร์บินาฟีน (ต่อ)

Pathogenic yeasts	
<i>Candida albicans</i> (yeast form)	6.25 - >128.0
<i>Candida albicans</i> (mycelial form)	0.098 - 0.78
<i>Candida parapsilosis</i>	0.25 - 3.13
<i>Candida tropicalis</i>	10.0 - 128.0
<i>Candida pseudotropicalis</i>	0.5 - 50.0
<i>Candida krusei</i>	50.0 - >100.0
<i>Candida guilliermondii</i>	6.25 - 100.0
<i>Candida glabrata</i> (<i>T. glabrata</i>)	> 100.0 - > 128.0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.25 - 2.0
<i>Pityrosporum spp.</i>	0.2 - 0.8
Dermatiaceous fungi	
<i>Pheohyphomycosis complex</i> ^a	<0.06 - 1.0
<i>Chromoblastomycosis complex</i> ^b	≤ 0.06 - 2.0

a : *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidis*, *Dactylaria constricta*, *Cladosporium bantianum*.

b : *Fonseceae pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*.

(2) การทดลองในสิ่งมีชีวิต

(2.1) Dermatophytes

1. โดยการทายา 1%เทอร์บินาฟีนวันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน เพื่อรักษาการติดเชื้อรา *Trichophyton mentagrophytes* ในหนูตะเภา Meith และ Petranyl (1989) พบว่า ยาสามารถลงลึกไปในรูขุมขนได้ดี และสามารถกำจัดเชื้อราไปได้หมดภายในวันที่ 2 ของการรักษา

2. โดยการรับประทานยาวันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 9 วันในขนาดยา 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม Meith และ Petranyl (1989) พบว่า สามารถรักษาหนูตะเภาที่ติดเชื้อ *Trichophyton mentagrophytes* หายทุกตัว นอกจากนี้ Petranyl และคณะ (1987) ยังพบว่า ยาเทอร์บินาฟีนได้ผลดีกว่ายา ketoconazole และยา Griseofulvin สำหรับรักษาการติดเชื้อ Trichophytosis และ

ดึกว่ายา Griseofulvin ในการรักษาการติดเชื้อ Microsporosis และดึกว่าทั้งยา Itraconazole และ ยา Fluconazole ในการรักษาการติดเชื้อ *T. mentagrophytes*

3. พบว่าทั้งยาทาและยารับประทาน สามารถลดอุณหภูมิของผิวหนัง ลงสู่ระดับปกติใน บริเวณที่มีการอักเสบจากการติดเชื้อรา ภายในเวลาไม่นานหลังการทายา และคงอยู่ในระดับนั้น ตลอด (Meith and Petranyl, 1989)

(2.2) Candidiasis

พบว่ายาเทอร์บินาฟีนได้ผลดีต่อการติดเชื้อ *Candida* ที่ผิวหนัง และในช่องคลอดของ หนูตะเภา เพียงแต่ต้องเพิ่มความเข้มข้น มากกว่าร้อยละ 1 ซึ่งเป็นการยืนยันผลการศึกษาใน หลอดทดลอง ที่พบว่า filamentous form ของ *Candida albicans* ซึ่งเป็นรูปแบบที่พบเมื่อเชื้อ ก่อโรค ตอบสนองต่อยาได้ดึกว่า yeast form (Meith and Petranyl, 1989, Petranyl et al, 1987)

(2.3) Systemic Mycoses

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการรักษาด้วยยาเทอร์บินาฟีน โดยการให้ยาขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม รับประทานทุกวัน นี้ไม่ได้ผลดีในการรักษาการติดเชื้อ murine septicemic candidiasis, aspergillosis, sporotrichosis, histoplasmosis, pheohyphomycosis, coccidioidomycosis, sporotrichosis และยังรวมทั้งการติดเชื้อ lung aspergillosis ในหนู และการติดเชื้อ systemic aspergillosis ในหนูตะเภาด้วย แม้ว่าเชื้อเหล่านี้จะเป็นเชื้อที่ได้เคยทำการทดลอง ในหลอดทดลองแล้วพบว่าได้ผลก็ตาม ซึ่งสาเหตุที่อาจทำให้ยานี้ไม่ได้ผลต่อการรักษาโรคเหล่านี้ ในสัตว์ทดลองที่กล่าวมา ก็อาจเป็นเพราะสัตว์บางชนิดมีการทำลายยาอย่างรวดเร็ว หรือ การที่สัตว์ เหล่านี้มีการดูดซึมผ่านของยาเข้าสู่ไขมันอย่างรวดเร็ว ทำให้ระดับยาในตำแหน่งที่ติดเชื้อ มีไม่ เพียงพอที่จะกำจัดเชื้อ หรือ อาจมีสารบางอย่างในเลือดที่รบกวนการทำงานของยา (Meith, 1993, Balfour and Faulds, 1992)

1.2 กลไกการออกฤทธิ์

1.) ยาเทอร์บินาฟีนออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ Squalene epoxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในขบวนการสร้างสาร ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของเชื้อรา (Ryder, 1985)

2.) ผลการยับยั้งเอนไซม์ Squalene epoxidase นั้น มีผลทำให้ระดับของสาร ergosterol ลดลง และระดับของ squalene ในเซลล์เพิ่มขึ้น โดยผลจากยาในเชื้อราต่างชนิด ยังมีความแตกต่างกัน

2.1) จากการศึกษาในหลอดทดลองของ Ryder (1989) พบว่า ในเชื้อราชนิดที่ถูกทำลายโดยการใช้ยาเทอร์บินาฟีนนั้น สามารถถูกทำลายได้แม้ว่าขบวนการสร้าง ergosterol ยังถูกยับยั้งได้ไม่สมบูรณ์ก็ตาม เขาจึงสรุปว่า การที่เชื้อราถูกทำลาย (fungicidal action) นั้นเกิดจากการที่มีสาร squalene เพิ่มขึ้นในเซลล์ ซึ่งเชื่อว่าจะทำให้เยื่อหุ้มเซลล์อ่อนตัวลงส่งผลให้รบกวนการทำงานของเอนไซม์และโครงสร้างของเซลล์ มากกว่าเกิดจากการขาดสาร ergosterol

2.3) แต่สำหรับผลของยาต่อเชื้อราที่ตอบสนองต่อยานี้ได้น้อย เช่น *C. albicans* ในหลอดทดลองนั้น Ryder (1989) พบว่า การยับยั้งเซลล์ต้องใช้ยาที่มีความเข้มข้นสูงขึ้น และได้ผลเพียงการยับยั้งเซลล์ (fungistatic action) เท่านั้น

3.) สำหรับความแตกต่างของผนังเซลล์ ในเชื้อราแต่ละชนิด มีผลต่อการรักษาด้วยยาเทอร์บินาฟีนหรือไม่นั้น Ryder (1985) ก็ได้ทำการศึกษาดังผลการยับยั้งเชื้อรา *T. mentagrophytes*, *C. parapsilosis*, *C. albicans* และ *T. glabrata* ด้วยยาเทอร์บินาฟีน โดยทำในหลอดทดลองในภาวะที่มีเซลล์และไม่ใช้เซลล์ ผลการศึกษาพบว่า การออกฤทธิ์ของยาในทั้งสองภาวะไม่มีความแตกต่างกัน จึงสรุปว่า ความแตกต่างของผนังเซลล์ของเชื้อราที่ส่งผลให้การผ่านเข้าเซลล์ของยาแตกต่างกัน นั้น ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา ความแตกต่างน่าจะเกิดจากการที่เชื้อราแต่ละชนิดอาจตอบสนองต่อการถูกยับยั้งการสร้าง sterol ต่างกัน หรือความสามารถในการที่ทนต่อการเพิ่มขึ้นของสาร squalene ที่ต่างกัน หรือเกิดจากทั้งสองอย่าง ดังเช่น เชื้อรา *T. glabrata* หรือ *Saccharomyces cerevisiae* เมื่ออยู่ในช่วง anaerobic growth สามารถปรับตัวให้ทนต่อภาวะที่มีระดับของสาร ergosterol ที่ต่ำ และมีระดับของสาร Squalene ที่สูงได้ดี ซึ่งเชื้อราเหล่านี้ก็ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม Allylamines ได้ไม่ดี

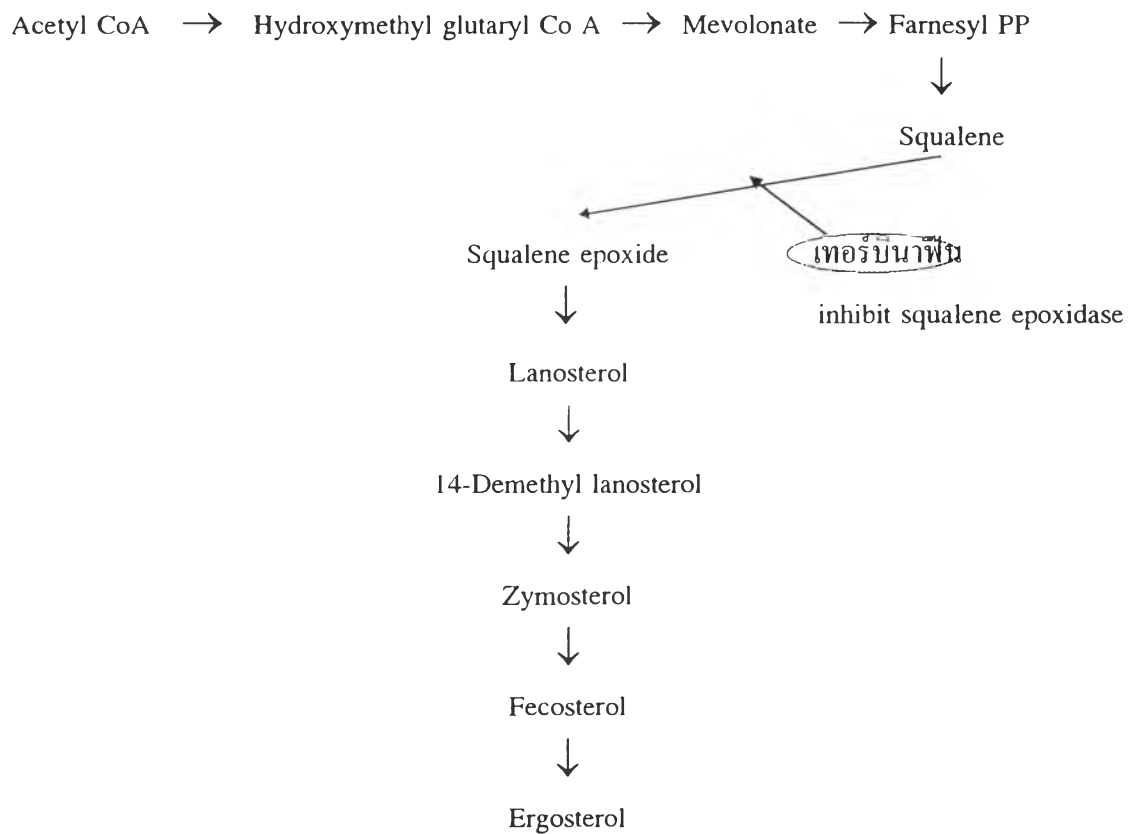
การตอบสนองต่อยาที่ยับยั้งกับ ความสามารถของเชื้อราที่จะยังคงสร้างสาร ergosterol ต่อไปในขณะที่ได้ยาในขนาดที่ยับยั้งการเกิดขบวนการ squalene epoxidation ได้อย่างสมบูรณ์ ซึ่งหมายถึง เชื้อราชนิดนั้นมีสารตัวต่อจากจุดที่โดนยับยั้งด้วยยาเทอร์บินาฟีน ในขบวนการสร้าง ergosterol สะสมอยู่อีกมากน้อยเพียงใด โดยพบว่า *C. albicans* และ *C. glabrata* สามารถสร้างต่อได้อีกหลายชั่วโมง ขณะที่การสร้างจะสิ้นสุดทันทีใน *T. rubrum* ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลทำให้ *T. rubrum* ตอบสนองต่อยาได้ดีกว่าเชื้อราอีก 2 ชนิด

4.) สำหรับผลของยาที่ยับยั้ง Mycelial growth form ของ *C. albicans* ซึ่งทำให้เกิดโรค ได้ดีกว่า Yeast form นั้น มีรายงานที่ไม่ได้ตีพิมพ์ของ Ryder และ Frank พบว่า

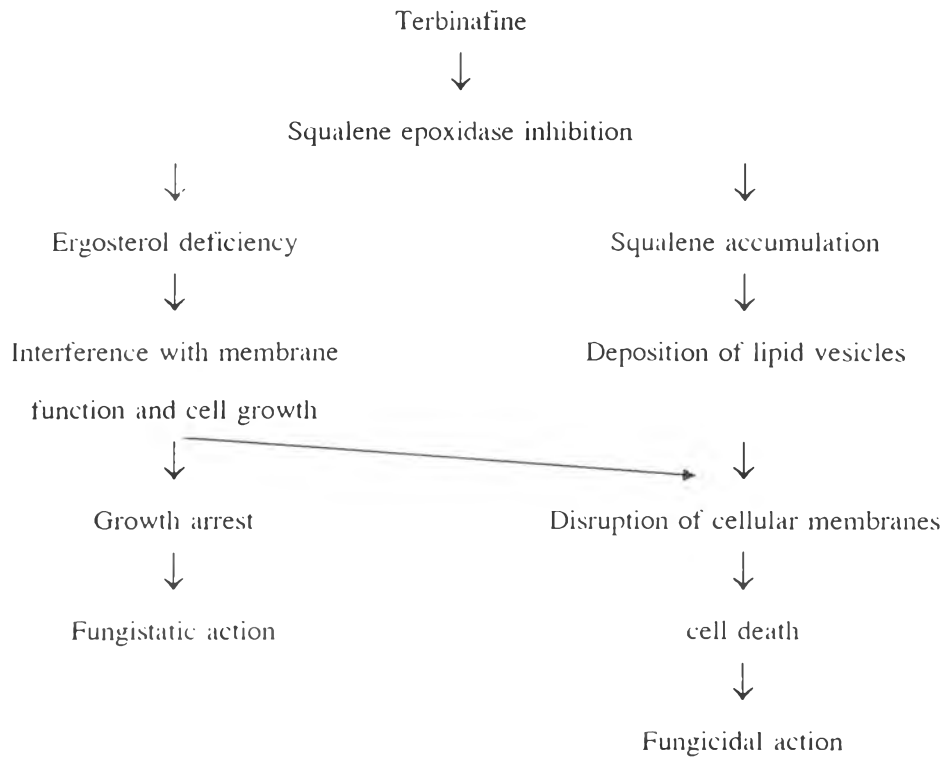
- การตอบสนองของเชื้อราต่อยา ไม่แตกต่างกันใน yeast และ mycelial form
- ความแตกต่างนั้นเกิดจากการที่ mycelial form มีแนวโน้มที่จะเกิดการฉีกขาดของเซลล์ เมื่อมีการยับยั้งขบวนการสร้าง ergosterol ได้มากกว่า yeast form

5.) พบว่าเอ็นไซม์ squalene epoxidase ที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม นั้นไม่ค่อยตอบสนองต่อการยับยั้งด้วยยาเทอร์บินาฟีน โดยมีการศึกษาความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการยับยั้งการสร้าง cholesterol ในคนเทียบกับ ความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการยับยั้งการสร้าง ergosterol ในเชื้อรา พบว่าต่างกันเป็นอัตราส่วนถึง 4000:1 ขณะที่อัตราส่วนนี้สำหรับยา ketoconazole มีความแตกต่างเพียง 160:1 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความจำเพาะต่อเชื้อราของยาเทอร์บินาฟีน และยังพบอีกว่าการยับยั้งเอ็นไซม์ชนิดนี้ทั้งในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและในเชื้อรา พบว่าเป็นแบบไม่ถาวร ซึ่งจากข้อมูลที่กล่าวมานี้ แสดงว่ายานี้สามารถใช้ได้ปลอดภัยในคน (Ryder, 1993)

6.) ยานี้ไม่มีผลต่อ cytochrome P-450 ในเนื้อเยื่อที่สร้าง Steroid จึงไม่มีผลยับยั้งการสร้าง cortisol หรือ testosterone แม้ว่าให้ยาในขนาดสูงก็ตาม (Birnbbaum, 1990)



ภาพที่ 3 แผนผังการสร้าง Ergosterol (Ergosterol biosynthesis)



ภาพที่ 4 แผนผังแสดงการเกิดการฆ่าเซลล์เชื้อรา (fungicidal action) และการเกิดการยับยั้งของเซลล์เชื้อรา (fungistatic action) ของยาเทอร์บินาฟีน

2. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Properties)

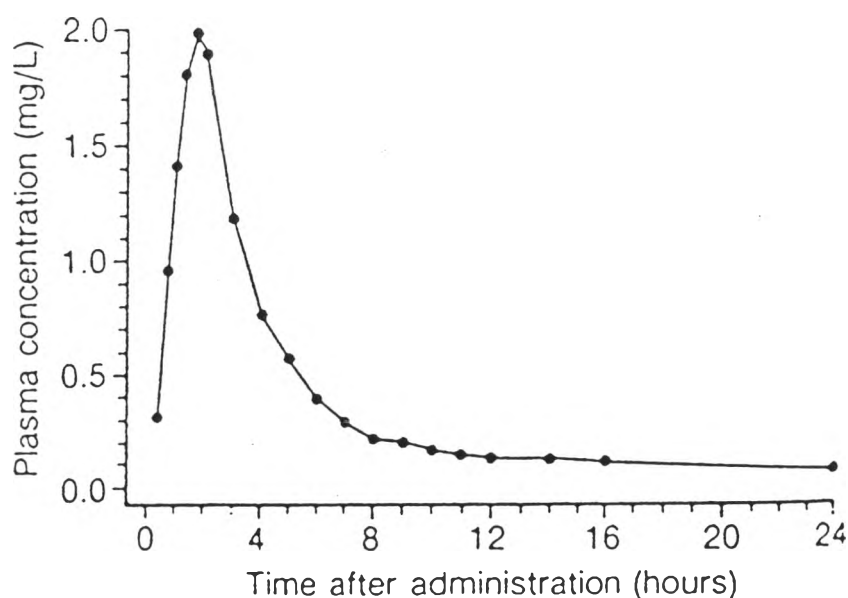
2.1 การดูดซึมยาและระดับยาในเลือด

(1) การให้ยาโดยวิธีรับประทาน

พบว่า การให้ยาโดยวิธีนี้มีการดูดซึมยาร้อยละ 70 ถึง 80 (Jensen, 1989) และพบว่า การดูดซึมของยานี้ไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร โดยพบว่า หลังการให้ยา 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียวแก่ผู้ที่มีสุขภาพดี พบว่ามีระดับยาสูงสุดในเลือดที่ระยะเวลา 2 ชั่วโมง โดยมีค่า 0.9 และ 1.7 ถึง 2.0 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (AUC) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดนั้น ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้เฉพาะในช่วง 50-750 มิลลิกรัม โดยพบว่า หลังจากให้ยา 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียวพบว่าค่า AUC

เฉลี่ย อยู่ระหว่าง 3.1-3.6 และ 9.6-10 มิลลิกรัมต่อลิตร. ชั่วโมง ตามลำดับ (Balfour and Faulds, 1992)

หลังจากให้ขนาด 125 มิลลิกรัม และ 250 มิลลิกรัม หลายครั้ง จะได้ระดับยาสูงสุดในเลือด 0.8 และ 1.3 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ ระดับยาในเลือดจะถึงระดับคงที่ประมาณวันที่ 10 ถึง 14 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากเชื้อรา ที่ได้รับยานี้วันละ 250 มิลลิกรัม จะมีระดับยาในเลือดในสภาวะคงที่ 1.44-3.62 มิลลิกรัมต่อลิตร (Balfour and Faulds, 1992)



ภาพที่ 5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาเทอร์บินาฟีนในเลือดในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีเทียบกับเวลาหลังจากการรับประทานยาเทอร์บินาฟีน 500 มิลลิกรัมครั้งเดียว

(2) การให้ยาโดยวิธีทา

การศึกษาในอาสาสมัครที่มีร่างกายปกติและผู้ป่วยโรคเกลื้อน โดยให้ทายาเทอร์บินาฟีน ติดต่อกัน 8 วันโดยมีการใช้อุปกรณ์ปิดทับเพื่อเพิ่มการดูดซึมยา พบว่าระดับยาในเลือดน้อยกว่า 11.4 ไมโครกรัมต่อลิตร และไม่พบว่า integrity of the stratum corneum มีผลต่อการดูดซึมยา และ

พบรายงานในผู้ป่วยที่ใช้ยาเทอร์บินาฟินทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาติดต่อกัน 28 วัน มีค่าระดับยาในเลือดสูงสุด 24.8 ไมโครกรัมต่อลิตร และยังไม่พบว่ามีภาวะสะสมของยานี้ในระยะยาว

(Balfour and Faulds, 1992)

2.2 การกระจายยา

ยาเทอร์บินาฟินเป็นยาที่ชอบไขมัน และมีการจับกับโปรตีนสูง (มากกว่าร้อยละ 99) ยานี้มีการกระจายของยาในร่างกายกว้างมาก มีการศึกษาโดย การให้ยา 250 มิลลิกรัม รับประทานในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี พบว่ามีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) เท่ากับ 220.6 ลิตรสำหรับส่วนกลาง และ 726.9 ลิตรสำหรับส่วนนอกและปริมาตรการกระจายยาที่ภาวะสมดุล เท่ากับ 947.5 ลิตร

หลังการให้ยาโดยวิธีรับประทาน ยาเทอร์บินาฟินสามารถไปสู่ผิวหนังได้ 2 วิธี คือ โดยการซึมจากระบบไหลเวียนโลหิตผ่านชั้นหนังแท้และชั้นหนังกำพร้า หรือ โดยการผ่านทาง sebum ที่หลังจากถูหมขนหรือผม โดยสามารถพบยานี้ได้ในชั้นซีไคล ภายในเวลา 2 ถึง 3 ชั่วโมงหลังรับประทานยาในคนปกติการให้ยารวันละ 250 มิลลิกรัม จะพบความเข้มข้นของยาในชั้นซีไคล เท่ากับระดับสูงสุดในเลือดที่เวลา 48 ชั่วโมง และมีค่าสูงกว่าระดับยาในเลือดหลังจากให้ยา 12 วัน ถึง 75 เท่า

พบว่ายาเทอร์บินาฟินมีความเข้มข้นของยาสูงสุดใน sebum (45.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) และระดับยายังคงสูงอยู่ขนาดนี้จนถึง 48 ชั่วโมงหลังหยุดการรักษา และ มีความเข้มข้นสูงที่ผิวหนังชั้นซีไคลและผม (9.1 และ 2.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ) แต่ไม่พบยานี้ผ่านมาทางเหงื่อ และพบว่ายานี้มีการขับผ่านทางน้ำนมด้วย

พบว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยานี้เมื่อขับยาผ่านทางผิวหนังชั้นซีไคลและ sebum ใช้เวลา 3 ถึง 5 วัน และในความเป็นจริงยังพบยานี้ในจำนวน 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ที่ผิวหนังชั้นซีไคล หลังจากหยุดยาแล้ว 5 วัน ซึ่งทำให้ยานี้ยังคงมีความเข้มข้นในระดับที่สามารถทำลายเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes หลังจากหยุดรับประทานยาแล้วถึง 2 ถึง 3 สัปดาห์

ยานี้สามารถตรวจพบในส่วนปลายของเล็บได้เมื่อ 4 สัปดาห์หลังการรักษาด้วยยาขนาด 250 มิลลิกรัม ต่อวัน แสดงว่ายานี้มีการซึมผ่านมาทางเนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ (nail bed) และยังพบว่าระดับยาเมื่อ 12 สัปดาห์หลังการรักษามีค่าเท่ากับที่ 4 สัปดาห์ แสดงว่าไม่มีการสะสมของยาในเล็บ

พบว่าหลังจากให้ยาโดยการทา ยาจะมีการซึมผ่านชั้นบนสุดของชั้นขี้ไคลและจับกับผิวหนังที่บริเวณนั้น เพราะเป็นยาที่ชอบไขมัน และพบว่ากรทาทุกวันละครั้งที่บริเวณหลังของผู้ป่วยเป็นเวลา 7 วันติดต่อกัน สามารถตรวจพบยาได้ในชั้นขี้ไคลหลังหยุดทา 7 วันในความเข้มข้นที่สูงกว่าความเข้มข้นที่สามารถทำลายเชื้อรา dermatophytes (Hill et al, 1992)

2.3 การขับถ่ายออกจากร่างกาย

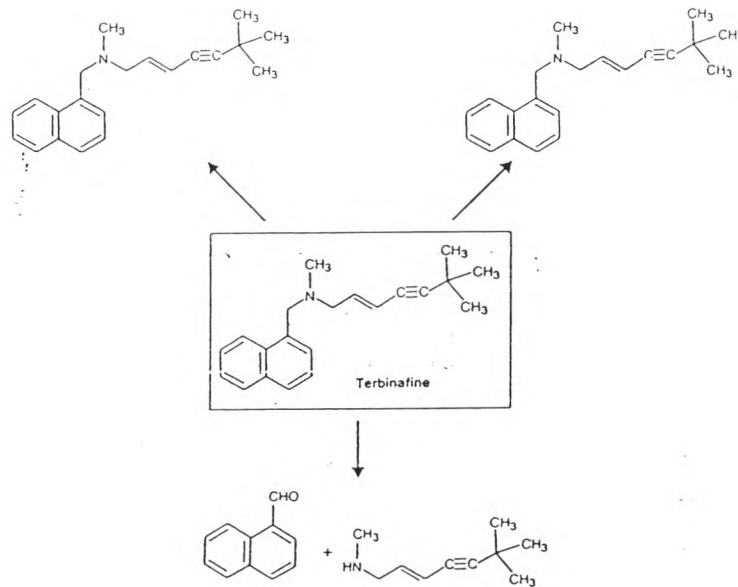
ยาเทอร์บินาฟีน จะถูกนำไปเปลี่ยนแปลง (metabolized) ที่ตับ โดยขบวนการต่างๆ หลายวิธี ได้แก่

- (1) N-demethylation of the central nitrogen atom
 - (2) Alkyl side-chain oxidation, i.e. oxidation of any of the three methyl groups
 - (3) Oxidation on the naphthalene ring
- (Birnbaum, 1990)

ซึ่งขบวนการเหล่านี้มีการใช้เอนไซม์ cytochrome P-450 น้อยมาก (< ร้อยละ 5) ในขณะที่ยา ketoconazole มีการใช้เอนไซม์ cytochrome-450 ถึงร้อยละ 60 (Birnbaum, 1990)

ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยานี้เมื่อตรวจด้วย ^{14}C -labeled drug มีค่าเท่ากับ 90 ถึง 100 ชั่วโมง ซึ่งการที่ยานี้มีการขับถ่ายช้า อาจเป็นเพราะยานี้ค่อยๆ ขับออกจากไขมัน ผลรวมการขับถ่ายยา จากร่างกายทั้งหมดในคนที่มีสุขภาพดีมีค่าประมาณ 76 ลิตรต่อชั่วโมง

พบว่ายานี้ร้อยละ 80 ขับถ่ายผ่านมาทางปัสสาวะ (metabolized form) และร้อยละ 20 ขับถ่ายผ่านมาทางอุจจาระ สามารถขับถ่ายยานี้ได้ร้อยละ 85 ภายในเวลา 72 ชั่วโมง และพบว่ากรให้ยาในรูปแบบยาทา จะสามารถพบยาในอุจจาระและปัสสาวะได้เพียงร้อยละ 3-5 เท่านั้น



ภาพที่ 6 แผนผังแสดงขบวนการกำจัดยาเทอร์บินาฟีนในร่างกายคน

2.4 ผลจากอายุ การทำงานของตับ และไตในการขับถ่ายยา

พบว่าในอาสาสมัครสูงอายุ (อายุตั้งแต่ 67 ถึง 73 ปี) มีเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่แตกต่างจากในคนที่มีอายุน้อยกว่า จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (Villars and Jones, 1993, Balfour and Faulds, 1992)

การทำงานของตับที่ลดลง ไม่มีผลต่อค่าระดับยาในเลือดสูงสุด และระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด แต่ทำให้การขับถ่ายยาลดลงร้อยละ 30 จากคนปกติ ซึ่งเป็นผลให้ปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมาก (Balfour and Faulds, 1992)

แม้ว่ายาเทอร์บินาฟินจับถ่ายยาที่อยู่ในรูปที่เปลี่ยนแปลงแล้วทางไต แต่ก็พบว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ในการกำจัดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจะมีค่ามากกว่าในคนปกติ (23.8 และ 16.4 ชั่วโมง) และปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดเพิ่มขึ้นเท่าตัว และยังคงพบว่ามีการทำลายยาลดลงด้วย ซึ่งอาจเป็นเพราะการที่ไม่สามารถขับถ่ายสารที่เกิดจากการกำจัดออกไป ทำให้กลับมาแย่งจับกับสารตัวที่ยังไม่ได้ทำลายในตับ (Balfour and Faulds, 1992)

3. ผลทางคลินิกของยา

(3.1) ยาทา

มีการทดสอบใน tinea cruris and corporis, tinea pedis, cutaneous candidiasis and tinea versicolor พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพพอๆกับยาทาการรักษาเชื้อราตัวอื่น เว้นแต่ในโรค tinea pedis ที่ยามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา clotrimazole (Villars and Jones, 1993)

Jones รายงานผลการรักษาใน tinea corporis/cruris, tinea pedis, cutaneous candidiasis และ pityriasis versicolor พบว่ามี mycological cure ตั้งแต่ร้อยละ 85-93 แต่มีอาการดีขึ้นเพียงร้อยละ 78-85 (Balfour and Faulds, 1992)

มีการศึกษาใน multicentre Japanese study ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ dermatophyte หรือ yeast ที่ผิวหนังจำนวน 614 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยาเทอร์บินาฟิน พบว่า มี mycological cure rate ร้อยละ 74 ใน tinea pedis และร้อยละ 93 ใน candida intertrigo และผลการรักษามี global efficacy (clinical and mycological response) ถึงร้อยละ 90 ในการรักษา pityriasis versicolor (Kagawa, 1989)

(3.2) ยารับประทาน

พบว่าการรักษา tinea corporis/cruris, tinea pedis ด้วยยาเทอร์บินาฟิน 250-500 มิลลิกรัม ต่อวัน เป็นเวลา 3-6 สัปดาห์ พบว่ามี mycological cure ถึงร้อยละ 90 (Balfour and Fauld, 1992) แต่สำหรับ skin candidiasis นั้น หลังการให้ยาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่ามี mycological และ clinical cure ประมาณร้อยละ 60 และในโรคเกลื้อน พบว่าไม่ได้ผลในการรักษาด้วยยา

เทอร์บินาฟินแบบรับประทาน ซึ่งต่างจากยาทา เชื่อว่าเป็นเพราะระดับยาในส่วนชั้นบนสุดของชั้น
ซีไคลไม่เพียงพอที่จะกำจัดเชื้อรา (Villars and Jones, 1993)

การติดเชื้อราในเล็บเท้า พบว่าการรักษาที่ 6 สัปดาห์ ได้ผลเพียงร้อยละ 40 แต่เมื่อเพิ่มระยะเวลา
เวลาการรักษาเป็น 3 เดือนหรือนานกว่านั้น จะได้ผลมากกว่าร้อยละ 70 และสำหรับเล็บมือ การ
รักษา 6 สัปดาห์ ได้ผลดีมากถึงร้อยละ 95 และการรักษานานกว่านั้นไม่พบว่าเพิ่มอัตราการหาย
มากกว่านี้ (Villars and Jones, 1993)

4. ผลข้างเคียงจากยา

(4.1) ยารับประทาน พบว่าอาจเกิดอาการข้างเคียงได้ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้
ดังต่อไปนี้ (Amichai and Grunwald, 1998)

(1) Gastrointestinal side-effects

เป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด มักพบมีอาการนิคหน้อยจนถึงปานกลาง โดยอาจพบ คลื่นไส้
อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ท้องผูก (Finlay, 1994) สำหรับอาการรบกวนในทางเดินอาหาร มักพบ
ในช่วงสัปดาห์แรกของการรับประทานยา ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ยาไปทำให้การทำงานของ
กระเพาะอาหารช้าลง ตามที่ได้เคยศึกษาในสัตว์กักตเพาะ (Balfour and Faulds, 1992)

(2) Cutaneous side-effects

มักพบลักษณะเป็น urticarial and erythematous eruption อาจพบอาการคัน Villars และ
Jones (1989) รายงานว่าพบการเกิดผื่นผิวหนังชนิดไม่รุนแรงนี้ไว้ร้อยละ 1.8 และยังสามารถพบผื่น
ชนิดรุนแรงเช่น erythema multiforme (15/110,000), toxic epidermal necrolysis และ stevens-
Johnson syndrome ซึ่งมักเกิดผื่นในช่วงเดือนแรกของการรักษา และอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยา
และยังสามารถพบผื่นผิวหนังชนิดอื่นได้อีกแต่น้อยมาก ได้แก่ erythema annulare-like eruption,
fixed drug eruption, hair loss and alopecia areata, desquamation and exacerbation of dermatitis
(Amichai and Grunwald, 1998)

(3) Hepatic side-effects

จากการตรวจระดับเอนไซม์ที่แสดงถึงการทำงานของตับ ไม่พบว่าการทำลายตับที่เกิดจากยา แต่อาจมีเพียงการเพิ่มของระดับเอนไซม์ของตับได้ชั่วคราว (ร้อยละ 3.3 ถึง 7) (alanine และ aspartate aminotransferases และ/หรือ γ -glutamyl transferase) แต่ก็มีรายงานตับอักเสบชนิดรุนแรงได้แก่ Cholestatic and Hepatocellular type ซึ่งเชื่อว่าเกิดจาก Idiosyncrasy (Amichai and Grunwald, 1998)

(4) Renal side-effects

อาจพบการทำงานของไตแย่งชั่วคราว ซึ่งสาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด มีรายงานพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้แต่ไย้อยมาก (Amichai and Grunwald, 1998)

(5) Sexual dysfunction

มีรายงานพบ Erectile dysfunction ในผู้ป่วย 1 คนหลังจากได้รับยา 1 สัปดาห์ แต่อาการก็ดีขึ้นหลังจากหยุดยา (Amichai and Grunwald, 1998)

(6) Hematologic side-effects

พบว่าอาจมีการลดลงของจำนวน lymphocyte ได้ชั่วคราว รวมทั้งมีรายงานเกร็ดเลือดต่ำ และเม็ดเลือดขาวต่ำลงในคนที่มีสุขภาพดีที่ได้รับยาเทอร์บินาฟีนได้ (Amichai and Grunwald, 1998)

(7) Taste disorder

พบการรับรสผิดไปซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 0.25 และอาการการรับรสอาจพบว่าเสียไปบางส่วนหรือเสียทั้งหมดได้ โดยอาการมักเริ่มที่เวลาหลายสัปดาห์หลังเริ่มให้ยา โดยกลับสู่ปกติได้ 2-6 สัปดาห์หลังหยุดยา (Roberts, 1997) และอาจพบสีของลิ้นเปลี่ยนไปได้ ดังมีรายงานสีเขียว น้ำเงิน และส้ม ในผู้ป่วยที่มีการรับรสเสียไป (Amichai and Grunwald, 1998)

(8) Vision problems

พบการเปลี่ยนแปลงที่ ocular lens และ retina พบว่าในลิงอาจเกิดจุดขาวในเรตินาหลังการรักษา 6 เดือน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ก็กลับสู่ปกติได้ และมีรายงานการเห็นภาพเป็นสีเขียวใน

ผู้หญิงที่ได้รับยาเป็นเวลา 3 สัปดาห์ ทั้งนี้ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของ visual acuity และผู้หญิง คนนี้ยังมีอาการคันและลมพิษอีกด้วย โดยอาการทั้งหมดหายไปเมื่อหยุดยาได้ 1 สัปดาห์

(Amichai and Grunwald, 1998)

(9) Teratogenicity effects in pregnancy

มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่พบความผิดปกติของลูกสัตว์ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษา ที่ดีในหญิงตั้งครรภ์ และไม่แนะนำให้ยานี้ในช่วงตั้งครรภ์ (Amichai and Grunwald, 1998)

(10) Nursing mothers

ไม่แนะนำให้ยานี้ในผู้หญิงที่ให้นมบุตร เนื่องจากยานี้สามารถขับออกมาทางน้ำนมได้

(Amichai and Grunwald, 1998)

(11) Neurologic side-effects

พบอาการปวดศีรษะชนิดน้อยได้บ่อย อาจพบอาการอ่อนเพลีย เวียนศีรษะ มึนงงได้น้อยกว่า ร้อยละ 5 ซึ่งอาการเหล่านี้จะดีขึ้นหลังการให้ยาไปประยะหนึ่ง (Amichai and Grunwald, 1998)

(12) Allergic reaction

อาจพบ anaphylaxis, hypersensitivity reaction และ serum sickness-like reactions ได้

4.2 ยาทา

การให้ยาทา 1% terbinafine cream พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาจพบอาการ ข้างเคียงได้ร้อยละ 2 คือ อาการระคายเคืองผิวหนังเฉพาะที่ รอยแดง แสบ และแห้งที่ผิวหนัง ซึ่ง อาการข้างเคียงเหล่านี้ก็สามารถพบได้ร้อยละ 1 ในยาหลอก (Balfour and Faulds, 1992)

5. ผลกระทบต่อยาตัวอื่น (Drug Interactions)

ยาเทอร์บินาฟีนเป็นยาที่ไม่ค่อยมีผลกระทบต่อยาตัวอื่นเพราะไม่ได้ใช้เอ็นไซม์ cytochrome P-450 เป็นหลักในการทำงาน แต่ก็พบว่ามี การจับแบบ type I binding ซึ่งเป็นการจับอย่างอ่อนๆ ดังนั้นยาที่มีผลต่อ cytochrome P-450 ก็ยังมีผลข้างต่อการทำลายยาเทอร์บินาฟีน โดยพบว่า

การขับถ่ายยาเทอร์บินาฟีนจะลดลง เมื่อให้ยาร่วมกับ cimetidine 400 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน แต่พบว่าค่าจะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยา rifampicin 600 มิลลิกรัมต่อวัน นำมาก่อน 6 วัน (Balfour, Faulds, 1992)

ตารางที่ 2 อัตราการเกิดและชนิดของอาการข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้รับยาเทอร์บินาฟีน ยาหลอก เทียบกับยารักษาเชื้อราตัวอื่น

Type of effect	Number of patient experiencing adverse effect					
	Terbinafine		Griseofulvin		Ketoconazole	Placebo
	250 mg. (n = 988)	500 mg. (n = 400)	500 mg. (n = 338)	1000 mg. (n = 74)	200 mg. (n = 225)	(n = 215)
Gastrointestinal	52(5.3%)	23(5.8%)	18(5.3%)	5(6.8%)	13(5.8%)	5(2.3%)
Liver	1(0.1%)	1(0.25%)	0(0%)	0(0%)	6(2.7%)	2(0.9%)
Skin	26(2.8%)	6(1.5%)	6(1.8%)	2(2.7%)	4(1.8%)	1(0.5%)
CNS	11(1.1%)	6(1.5%)	14(4.1%)	7(9.5%)	0(0%)	2(0.9%)
Other	13(1.3%)	10(2.5%)	6(1.8%)	1(1.4%)	7(3.1%)	2(0.9%)
Total (%)	103(10.4)	46(11.5)	44(13)	15(20.3)	30(13.3)	12(5.6)

6. ขนาดยาที่ใช้และวิธีการให้ยา

ขนาดที่แนะนำในผู้ใหญ่ คือ 250 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งอาจให้เป็นครั้งเดียวหรือแบ่งให้ 2 ครั้งต่อวันก็ได้ ระยะเวลาที่ให้คือ 2 ถึง 6 สัปดาห์ ใน tinea pedis (interdigital or plantar) และ 2 ถึง 4 สัปดาห์ สำหรับ tinea corporis/cruris หรือ cutaneous candidiasis โดยอาจพบว่า การหายของอาการอาจใช้เวลาหลายสัปดาห์หลังจากการตรวจเชื้อให้ผลลบ

สำหรับการติดเชื้อราที่เล็บมือและเล็บเท้า การให้ยาต้องใช้เวลานาน 6 สัปดาห์สำหรับเล็บมือ และ 12 สัปดาห์ในเล็บเท้า หรือในผู้ป่วยบางคนโดยเฉพาะการติดเชื้อที่เล็บเท้าอาจต้องใช้เวลานานถึง 12 เดือน

ในรายที่มีปัญหาทางตับหรือไตที่รุนแรง (creatinine clearance < 3 L/h หรือ serum creatinine > 300 μ mol/L) ควรลดขนาดยาลง และยานี้ขับออกได้ทางน้ำนม จึงไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่กำลังเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมมารดา

สำหรับยาทาเทอร์บินาฟิน ใช้ความเข้มข้น 1% ทาวันละ 2 ครั้ง โดยใช้เวลานาน 1 ถึง 2 สัปดาห์ในผู้ป่วย tinea corporis/cruris และ cutaneous candidiasis และ 2 ถึง 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วย tinea pedis และใช้เวลา 2 สัปดาห์สำหรับผู้ป่วยโรคเกลื้อน

7. การใช้ยาเทอร์บินาฟินในเด็ก

มีการศึกษาให้ยาเทอร์บินาฟิน 4 สัปดาห์ในเด็ก เทียบกับยา Griseofulvin 8 สัปดาห์ ในการรักษาเชื้อราในเด็ก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Tinea capitis พบว่า เทอร์บินาฟินได้ผลดีกว่า มีผลข้างเคียงน้อย อาจพบคลื่นไส้ ปวดท้อง eosinophilia และมีค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติได้เล็กน้อยแต่ไม่จำเป็นต้องหยุดยา และยังพบว่าการทำลายยาในเด็กจะเร็วกว่าในผู้ใหญ่ (Krafchik and Pelletier, 1997)

การรักษาการติดเชื้อราที่ผม แนะนำให้ขนาดยาดังนี้ (Krafchik and Pelletier, 1997)

- 1) ให้ขนาดยา 250 มิลลิกรัมต่อวันในเด็กที่มีน้ำหนักตัว > 40 กิโลกรัม
- 2) ให้ขนาดยา 125 มิลลิกรัมต่อวันในเด็กที่มีน้ำหนักตัว 20-40 กิโลกรัม
- 3) ให้ขนาดยา 62.5 มิลลิกรัมต่อวันในเด็กที่มีน้ำหนักตัว < 20 กิโลกรัม