

บทความพิเศษ

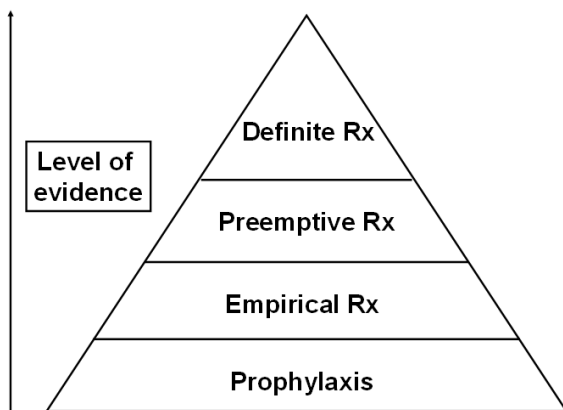
ยาต้านเชื้อราในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยา

อภิชัย ลีละสิริ

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

การติดเชื้อราเป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยา ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อราได้แก่ การมีเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานาน (prolonged neutropenia) จากเคมีบำบัด การลดลงของภูมิคุ้มกันระบบเซลล์ (cell-mediated immunity) การเกิด colonization ของเชื้อราในร่างกายหลังได้รับยาปฏิชีวนะ อาจแบ่งการติดเชื้อราเป็น 2 ชนิดได้แก่ การติดเชื้อราบริเวณเยื่อเมือก (mucocutaneous) และการติดเชื้อราแบบลุกลาม (invasive fungal infection, IFI) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากผู้อื่น (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) จะมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ เนื่องจากได้รับเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษาขนาดสูง ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและภาวะ graft-versus-host disease (GVHD) ซึ่งทำให้ต้องได้รับเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันมากขึ้น^{1,2} นอกจากนี้การที่จะวินิจฉัยการติดเชื้อราให้แน่นอน (definite diagnosis) ยังเป็นไปได้ยากเพราะผู้ป่วยมักมีการตอบสนองต่อการติดเชื้อต่ำและผู้ป่วยเหล่านี้มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรงพอ ไม่ทนต่อการสืบค้นที่ invasive จึงทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีอัตราเสียชีวิตสูงจากการติดเชื้อรา

ในปัจจุบันมียาต้านเชื้อราที่มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราเจ็บป่วยและเสียชีวิตลดลง การให้ยาต้านเชื้อราอาจให้ได้เป็น 4 กรณี ดังรูปที่ 1 ได้แก่



รูปที่ 1 แสดงการให้ยาต้านเชื้อราในผู้ป่วย

1. การให้เพื่อป้องกันการติดเชื้อรา (prophylaxis)^{3,4} คือการให้ยาในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีการติดเชื้อราในอนาคต ได้แก่ผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนานกว่า 7-10 วัน เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (induction และ consolidation chemotherapy) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ทั้งจากตนเองหรือผู้อื่น ผู้ที่ได้รับ CD52 monoclonal antibody (alemtuzumab) และผู้ป่วยที่เกิดภาวะ GVHD (graft versus host disease) ที่จะต้องได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสูง ยาต้านเชื้อราที่นิยมใช้ได้แก่ fluconazole ขนาด 400 มก.ต่อวัน หรือ itraconazole ชนิดน้ำขนาด 5 มก.ต่อ กก.ต่อวัน รับประทานภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มยาเคมีบำบัด

2. การให้ในผู้ป่วยที่มีไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ซึ่งได้ยาปฏิชีวนะ 3-5 วัน แล้วอาการยังไม่ดีขึ้น ไข้ยังไม่ลงและเม็ดเลือดขาวยังต่ำอยู่ ซึ่งกรณีนี้มีโอกาสจะเกิดการติดเชื้อราได้แม้ว่าในขณะที่ให้ยายังไม่มีความชัดเจนว่ามีการติดเชื้อรา เรียกการให้ในกรณีนี้ว่าเป็น empirical therapy⁵ จุดประสงค์ของการรักษาเพื่อลดการเสียชีวิตจากการติดเชื้อราชนิด IFI ยาต้านเชื้อราที่นิยมใช้ได้แก่ amphotericin B ขนาด 0.7-1.0 มก.ต่อ กก.ต่อวัน เข้าหลอดเลือดดำ

3. การให้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราสูง ร่วมกับมีหลักฐานที่สนับสนุนทางคลินิกว่าน่าจะติดเชื้อรา เช่นผู้ป่วย febrile neutropenia และมีลักษณะต่างๆ ดังนี้⁶⁻¹⁰

- มีอาการและความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีว่าเป็น pneumonia หรือ acute sinusitis
- มีการอักเสบของเยื่อเมือก (mucositis) ตั้งแต่ grade 3 ขึ้นไป
- Septic shock
- มีรอยโรคที่ผิวหนังที่สนับสนุน IFI
- มีอาการทางสมองที่ไม่ทราบสาเหตุ
- มีการอักเสบรอบตา (periorbital inflammation)
- มีฝีที่ตับหรือม้าม

- ท้องเสียอย่างรุนแรง
- มี colonization ของเชื้อ aspergillus

การตรวจ serum galactomannan ด้วยวิธี ELISA ให้ผลบวก เรียกการให้ยาต้านเชื้อราในกรณีนี้ว่าเป็น **preemptive therapy** ซึ่งเป็นการให้ยาที่มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีการติดเชื้อราที่มากขึ้นกว่า **empirical therapy**

4. การให้ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานชัดเจนว่ามีการติดเชื้อรา เช่นผู้ป่วยที่มีผลการเพาะเชื้อในเลือด น้ำในช่องปอด หรือน้ำไขสันหลัง พบเชื้อรา หรือผลการตรวจชิ้นเนื้อ (histo pathology) พบเชื้อรา เรียกการให้ในกรณีนี้ว่าเป็น **definite treatment**¹¹

เนื่องจากยาต้านเชื้อราแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกันแล้วยังมีผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน และในปัจจุบันยังมีราคาค่อนข้างสูง (โดยเฉพาะยาใหม่ๆ) ดังนั้นการเลือกให้ยาจึงควรพิจารณาถึงความคุ้มค่าด้วย (cost-effectiveness) ดังตารางที่ 1 ซึ่งแสดงยาต้านเชื้อราที่มีใช้ในในประเทศไทย รวมทั้งยาที่ยอมรับในบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคายาในประเทศไทย ซึ่งอ้างอิงตามราคาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เดือนกันยายน 2554 โดยเปรียบเทียบกับราคายาในประเทศสหรัฐอเมริกา

ชนิดของเชื้อรา แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ได้แก่^{13, 14}

1. Yeasts มีลักษณะเป็นเซลล์เดี่ยวรูปร่างกลม หรือเป็นเซลล์ที่กำลังแบ่งตัวแบบ asymmetric เรียก budding ตัวอย่างของ yeasts ที่มีความสัมพันธ์ทางการแพทย์ได้แก่ candida และ cryptococcus เป็นต้น

ตารางที่ 1 แสดงยาต้านเชื้อราที่มีใช้ในปัจจุบัน¹²

ชื่อยา	ED	SO	สปสข.	เบิกได้	ราคา (บาท) รพ.ร. 6	ราคา (บาท) สรอ.
Amphoreicin B (50 mg) vial	Y	Y	Y	Y	270	735
Liposomal Ampho B (Ambisome 50 mg) vial	Y	N		Y	8860	5880
Fluconazole (200 mg) cap	Y	Y	Y	Y	4.50	444*
Fluconazole (Diflucan 100 mg/50 ml) vial	Y	N		Y	528	3210**
Itraconazole (100 mg) cap	Y	Y	Y	Y	9	279
Itraconazole (Sporal 100 mg) cap	Y	N		Y	48	NA
Itraconazole (Sporal10 mg/mL) bottle 150 mL	Y	N		Y	3099	5412
Itraconazole (Sporal 10 mg/mL) vial 25 mL	N	N		Y	11596	NA in สรอ.
Caspofungin (Cancidas 70 mg) vial	N	N		Y	8890	13158
Anidulafungin (Eraxis 100 mg) vial	N	N		Y	7358	6750
Micafungin (Mycamine 50 mg) vial	N	N		Y	3003	3506
Voriconazole (Vfend 200 mg) vial	N	N		Y	6770	4270
Voriconazole (Vfend 200 mg) tab	N	N		Y	1826	1452
Posiconazole (Noxafil 40 mg/mL) bottle 105 mL	N	N			19656***	19512

ED = บัญชียาหลักแห่งชาติ; SO = ประกันสังคม; สปสข. = ประกันสุขภาพ; Y = ใช่; N = ไม่ใช่; *ยา original; **ขนาด 200 มก.;

***ราคาของโรงพยาบาลเอกชน (เนื่องจากยังไม่เข้าโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า); สรอ = สหรัฐอเมริกา; NA = not available;

รพ.ร.6 = โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

2. Molds มีลักษณะเป็นเส้น (filamentous forms) หรือเรียก hyphae ตัวอย่างของ molds ได้แก่ aspergillus, rhizopus, mucor, penicillium, fusarium และ dermatophytes เป็นต้น

3. Dimorphic fungus เป็นเชื้อราที่มีทั้ง 2 ลักษณะคือ yeast และ hyphae โดยจะมีลักษณะ hyphae ที่อุณหภูมิห้อง (25°C) และเป็น yeast เมื่ออยู่ในร่างกาย (37°C) ตัวอย่างของเชื้อราที่มีลักษณะดังกล่าวได้แก่ *Candida albicans*, *Penicillium marneffeii*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* และ *Sporothrix schenckii* เป็นต้น

ประเภทของยาต้านเชื้อราที่ใช้ในปัจจุบัน

อาจแบ่งยาต้านเชื้อราเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้

1. Amphotericin B^{12,15} เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม polyenes ซึ่งแรกเริ่ม สกัดจากเชื้อราชนิด *Streptococcus nodosus* ยาออกฤทธิ์โดยจับกับ ergosterol ใน cell membrane ทำให้เกิดความผิดปกติของ permeability มีรูรั่วของผนังเซลล์และเซลล์ตายในที่สุด Amphotericin B เป็นยาต้านเชื้อราที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง สามารถใช้รักษาเชื้อราได้หลายชนิด ได้แก่ aspergillus, cryptococcus, blastomyces, candida, histoplasma และ zygomycetes เชื้อราที่ดื้อต่อ amphotericin B ได้แก่ *Candida lusitanae*, *Scedosporium prolificans* และ *Aspergillus terreus* ในปัจจุบันยานี้มีใช้ 4 รูปแบบ (preparation) ได้แก่

Amphotericin deoxycholate (AmB-D) เป็นยาในรูปแบบดั้งเดิมที่มีใช้ตั้งแต่แรกสุดจนในปัจจุบันก็ยังใช้อยู่ เนื่องจากเป็นยาที่มีผลข้างเคียงสัมพันธ์กับขนาดยา ซึ่งพบประมาณ 1/3 ของผู้ป่วยจึงมีการผลิตยาในรูปแบบ lipid compound เพื่อลดผลข้างเคียง แต่คงประสิทธิภาพไว้ดังเดิม ได้แก่

- Liposomal amphotericin B (L-AMB)
- Amphotericin B lipid complex (ABLC)
- Amphotericin B colloidal dispersion หรือ
- Amphotericin B cholesteryl sulfate complex (ABCD)

ในปัจจุบัน ประเทศไทยมียาในรูปแบบ AmB-D และ L-AMB ที่ใช้แพร่หลาย

ข้อบ่งใช้ทางคลินิกของยากลุ่ม amphotericin B

เนื่องจากมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราได้มาก ยากลุ่ม amphotericin B ใช้ในการรักษาการติดเชื้อราได้หลายชนิด ได้แก่ esophageal candidiasis, invasive candidiasis, candidemia, aspergillosis และใช้ป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลาม (IFI) ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันต่ำ ร่างกายบอบพร่อง แต่เนื่องจากผลข้างเคียงของยาและในปัจจุบันมี ยาต้านเชื้อราใหม่ๆ ที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าจึงเก็บ amphotericin B ไว้ใช้รักษา severe disseminated histoplasmosis, moderate to severe disseminated blastomycosis, cryptococcal meningitis (โดยให้ร่วมกับ flucytosine) ในประเทศไทยเนื่องจากยาใหม่ๆ ยังมีราคาสูงจึงอาจอนุญาตให้ใช้ amphotericin B

ตารางที่ 2 แสดงข้อบ่งชี้และขนาดของยา amphotericin B (US FDA-approved)

ชื่อยา	ข้อบ่งชี้	ขนาด (มก. ต่อกก.ต่อวัน)
Amphotericin B deoxycholate	Aspergillosis. Invasive pulmonary or extrapulmonary	1.0-1.5
	Candida esophagitis	0.3-0.7
	Candidemia or disseminated deep organ infection (add flucytosine 100 mg/kg/day in endocarditis, meningitis and endophthalmitis)	0.7-1.0
	Histoplasmosis, sporotrichosis	0.7-1
	Cryptococcosis	
	● mild/moderate or non-CNS infection	0.5-1
	● severe or CNS infection	0.7-1
	● meningitis (+HIV)	0.7
Liposomal amphotericin B	Empirical therapy in febrile neutropenia	3-5
	Cryptococcal meningitis (+HIV)	6
	Invasive aspergillosis	5
	Candidemia	3-5

ต่อไปได้ ข้อบ่งชี้และขนาดของยา amphotericin B แสดงในตารางที่ 2

ผลข้างเคียงของยา amphotericin B

อาการระหว่างให้ยาที่สำคัญได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน หายใจไม่สะดวก โลหิตจางชนิด normocytic normochromic เส้นเลือดอักเสบ (phlebitis) hypokalemia, hypomagnesemia, hypernatremia, metabolic acidosis, nephrotoxicity และไตวายเฉียบพลันเนื่องจากยามีผลโดยตรงต่อ renal tubule และ arterial vasoconstriction โดยทั่วไปมักจะให้ยาเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงมากจึงอาจให้ยาให้นานขึ้น นอกจากนั้นการให้เกลือแร่ชดเชยและให้ปริมาณน้ำให้เพียงพอ (ให้มีปัสสาวะอย่างน้อยวันละ 4 ลิตร) อาจช่วยป้องกันไตวายเฉียบพลันได้ ผู้ที่มี GFR (glomerular filtration rate) น้อยกว่า 10 มล.ต่อนาทีควรพิจารณาให้ชนิด lipid formulation มากกว่า ยาในรูปแบบ lipid formulation ทั้ง 3 ชนิดมีผลข้างเคียงต่อไตน้อยกว่า และมีอาการระหว่างให้ยาน้อยกว่า ยกเว้น amphotericin B colloidal dispersion (ABCD) ที่พบผลข้างเคียงมากกว่า amphotericin B

2. กลุ่ม triazoles^{16,17} เป็นยาต้านเชื้อราที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ lanosterol 14- α demethylase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง lanosterol เป็น ergosterol เป็นสารที่จำเป็นต่อโครงสร้างของ cell membrane ของเชื้อรา ทำให้มีการเพิ่มของ permeability เกิดการทำลายของเซลล์ เมื่อเทียบกับ amphotericin B ยากลุ่ม

triazoles มีผลข้างเคียงน้อยกว่าและยังสามารถครอบคลุมเชื้อราได้หลายชนิด จึงมีผู้นิยมใช้มากขึ้น ยาที่ใช้ในประเทศไทยได้แก่ **fluconazole, itraconazole, voriconazole และ posaconazole** อย่างไรก็ตามข้อเสียเปรียบของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ drug interaction จึงต้องระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นๆ และปัญหาการดูดซึมยา ในด้านผลข้างเคียง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักทนต่อยาได้ดี ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย hepatotoxicity ซึ่งขึ้นกับขนาดยา มีได้ตั้งแต่ mild transaminitis จนถึง hepatitis, cholestasis และอาจถึง fulminant hepatic failure แต่พบได้น้อยมาก ยาในกลุ่มนี้ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์เพราะอาจเป็นอันตรายต่อทารก (Pregnancy Category C) ยาทุกตัวในกลุ่มนี้ยังถูกทำลายโดย cytochrome P450 นอกจากนี้ ยายังเป็น potent inhibitors ของ cytochrome P450 จึงควรระวังเมื่อใช้ร่วมกับ calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), statins และ benzodiazepines ต่อไปจะกล่าวถึงยาแต่ละชนิด ดังนี้

Fluconazole

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้ดีต่อเชื้อ *Candida spp.* เกือบทุกตัว ยกเว้น *C. krusei* และ *C. glabrata* นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ดีต่อ *Cryptococcus spp.* และ *Coccidioidomycetes* ยาถูกดูดซึมได้ดี มี bioavailability มากกว่า 90% และสามารถกระจายเข้าสู่ส่วนต่างๆของร่างกาย โดยเฉพาะในน้ำไขสันหลัง ซึ่งมีระดับยา 60-80% ของระดับในเลือด ยาถูกขับออกทางปัสสาวะ (มากกว่า 80%) ดังนั้นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตวาย

ผลข้างเคียงของยาที่พบบ่อยได้แก่ agranulocytosis, เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำ อาจเกิด angioedema, anaphylaxis, QT prolongation ผื่น และ Steven Johnson syndrome การให้ยาเป็นเวลานานอาจเกิด alopecia ได้

ข้อบ่งชี้ของ fluconazole ได้แก่ ใช้ป้องกันการติดเชื้อ candida ในผู้ป่วยที่จะทำการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ หรือได้รับเคมีบำบัด/รังสีรักษา ขนาดที่ใช้ได้แก่วันละ 400 มก.

ใช้รักษา oropharyngeal และ esophageal candidiasis, disseminated candidiasis รวมทั้ง peritonitis, pneumonia และการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ, chronic mucocutaneous candidiasis, disseminated cryptococcosis รวมทั้ง cryptococcal meningitis (ในระยะ maintenance), mild to moderate coccidioidomycosis ในสมอง ที่อาการคงที่ ขนาดที่ใช้ได้แก่วันละ 400 มก.

Itraconazole

สามารถครอบคลุมเชื้อราได้กว้างกว่า fluconazole ออกฤทธิ์ดีต่อ *Candida spp.* รวมทั้ง *C. glabrata* ที่ดื้อต่อ fluconazole นอกจากนี้ยังได้ผลดีต่อ *Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Aspergillus spp., Sporothrix spp., Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Para coccidioides brasiliensis, Pseudallescheria boydii* และ dermatophytes ที่สำคัญยานี้ไม่มีผลต่อเชื้อ **Zygomycetes** และ **Fusarium spp.**

ยานี้ดูดซึมได้ไม่แน่นอน ยามีทั้งชนิดแคปซูลและชนิดน้ำ (oral suspension) ยาในรูปแบบดื่มน้ำหรือเม็ดไม่แนะนำให้รับประทานในผู้ป่วยไตวายหรือโรคไตเรื้อรัง อาจดูดซึมได้ถึง 55% จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มโคคาโคลา หรือน้ำ cranberry และหลีกเลี่ยงใช้ยาร่วมกับยาลดกรดชนิดต่างๆ ยาชนิดน้ำดูดซึมได้ดีกว่าในรูปแบบแคปซูล ถึง 30% และไม่มีผลจากภาวะเป็นกรด ดังนั้นจึงเป็นที่นิยมมากกว่าแบบแคปซูล แนะนำให้แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง การตรวจเลือดเพื่อตรวจระดับยาแนะนำให้ทำในผู้ที่ติดเชื้ออย่างรุนแรง (life-threatening) เริ่มตรวจเมื่อระดับยาอยู่ใน steady-state คือประมาณ 14-21 วันหลังจากเริ่มยา

Itraconazole ถูกทำลายโดย cytochrome P450 ที่ตับ (ส่วนใหญ่เป็น CYP3A4) ได้ active metabolite (hydroxyitraconazole) ทั้งยาและ active metabolite จับกับโปรตีนมากกว่า 99% และกระจายเข้าสู่ส่วนต่างๆของร่างกายได้ดี ยกเว้นในน้ำไขสันหลัง **จึงไม่แนะนำให้ใช้รักษาการติดเชื้อสมอง (meningitis)** ผลข้างเคียงของยาได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งเกิดจากสาร cyclodextrin ซึ่งเป็นตัวทำละลาย นอกจากนี้ยาในขนาดสูงยังทำให้เกิด aldosterone-like effect ได้แก่ บวม ความดันเลือดสูงและ hypokalemia มีรายงานผู้ป่วยเกิดหัวใจวาย จึงควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มี ventricular dysfunction

ยา itraconazole ใช้รักษา aspergillosis ในผู้ป่วยที่ดื้อหรือไม่สามารถทนต่อ amphotericin B, mild-to-moderate chronic histoplasmosis และ blastomycosis ในผู้ป่วยที่อาการหนักควรให้ยา amphotericin B ก่อน เป็น induction therapy, oropharyngeal และ esophageal candidiasis (ชนิด oral suspension) และในผู้ป่วยที่มีไข้ เม็ดเลือดขาวต่ำ ที่สงสัยว่าจะติดเชื้อรา (ชนิด oral suspension) ส่วนใน onychomycosis ใช้ชนิดแคปซูล

Voriconazole¹⁸

เป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้างกว่า fluconazole และ itraconazole ยานี้ยังมีฤทธิ์ต่อ *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium apiospermum*, *C. glabrata* และ *C. crusei* ที่สำคัญคือ zygomycetes จะดื้อต่อยานี้

ข้อดีของยานี้คือมีทั้งแบบรับประทานและยาฉีด แบบรับประทานดูดซึมได้ดี มี bioavailability มากกว่า 90% ควรรับประทานยาขณะท้องว่างเนื่องจากถ้ารับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง การดูดซึมจะลดลง 30% ยามี volume of distribution สูง และสามารถกระจายเข้าสู่ร่างกายได้ดี โดยเฉพาะในน้ำไขสันหลัง ยาถูกทำลายโดย cytochrome P450 ชนิด CYP2C9 ซึ่งในคนเอเชียราว 15-20% จะขาด cytochrome ชนิดนี้ จึงอาจเกิดผลข้างเคียงได้ ยาถูกขับออกในปัสสาวะน้อยกว่า 2% ในรูปยาเดิม จึงไม่เหมาะที่จะใช้รักษาการติดเชื้อราในทางเดินปัสสาวะ การตรวจหาระดับยาจึงควรพิจารณาเนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยาเป็นแบบ nonlinear จาก saturable clearance และ genetic polymorphism ของ CYP2C9 ระดับยาตั้งแต่ 2 ไมโครกรัมต่อมล. ถือว่าได้ผลต่อการรักษา

ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญมี 4 อย่างได้แก่ 1) ผื่นซึ่งเป็นชั่วคราวและหายได้เอง บางรายเกิด photosensitivity และอาจเป็นมากจนถึง Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis 2) การมองเห็นผิดปกติชั่วคราวซึ่งขึ้นกับขนาดยา มักเกิดภายใน 30 นาทีหลังได้ยาทั้งแบบรับประทานและแบบฉีดได้แก่ เห็นเป็นแสงไฟวาบ (photopsia), photophobia และการเปลี่ยนแปลงของสี มักเป็นประมาณ 30 นาที 3) ผลทางระบบประสาท มักพบเมื่อระดับยาสูงกว่า 5.5 ไมโครกรัมต่อมล. ผู้ป่วยจะมีอาการของ auditory และ visual hallucination บางรายมีอาการสั่น กระตุก (myoclonic movements) และกระวนกระวาย และ 4) ตับอักเสบ

Voriconazole ใช้เป็น first line รักษา invasive aspergillosis นอกจากนั้นยังใช้รักษาการติดเชื้อ *P. boydii* (*S. apiospermum*), *Fusarium spp.*, (รวมทั้ง *F. solani*) ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาอื่น ยา ยังได้ผลดีในภาวะ candidemia ในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวไม่ต่ำ และ esophageal candidiasis

Posaconazole^{19, 20}

เป็นยากลุ่ม triazoles ใหม่ที่สุดและที่มีฤทธิ์กว้างขวางที่สุดในปัจจุบัน ออกฤทธิ์ดีทั้ง yeasts และ molds รวมถึง

zygomycetes, *C. krusei* และ *A. terreus* ยามีเฉพาะแบบรับประทาน (oral liquid) ดูดซึมได้ดีถ้ารับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง และจะดีขึ้นอีกถ้าแบ่งเป็นวันละ 2 ครั้ง ยาจับกับโปรตีนได้มากกว่า 98% มี large volume of distribution จึงกระจายสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี ยาถูกทำลายที่ตับโดยวิธี gluco ronation ราว 70% ของยาถูกขับออกทางอุจจาระในรูปเดิม

ผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ที่พบไม่บ่อย ได้แก่ hepatotoxicity และ QT prolongation

เนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้กว้างจึงเหมาะในการใช้เพื่อป้องกัน IFI ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันต่ำ เช่นผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำ และผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ นอก จากนั้นยังใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ aspergillosis, zygomycosis, fusariosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, phaeoophomycoses ที่มีอาการรุนแรงและต้องต่อการรักษา ปัจจุบันองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ได้ยอมรับ posaconazole ในการป้องกันการติดเชื้อ invasive aspergillosis และ disseminated candidiasis ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำเช่นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์และเกิด GVHD หรือผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาที่เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด โดยใช้ขนาด 200 มก. (5 มล.) รับประทานทุก 8 ชั่วโมง และใช้รักษา oropharyngeal candidiasis ขนาด 100 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ในวันแรก ต่อมาให้ 100 มก. ทุก 24 ชั่วโมง อีก 13 วัน ส่วนผู้ที่ดื้อต่อ itraconazole และ/หรือ fluconazole ให้ขนาด 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมง

3. กลุ่ม echinocandin^{21,22} เป็นยาต้านเชื้อรากลุ่มใหม่ล่าสุด ในขณะนี้มีผลยับยั้งการสร้างเอนไซม์ 1,2-β-D และ 1,6-β-D glucan synthase (noncompetitive inhibitor) ซึ่งจำเป็นต่อการสร้าง glucan ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ cell wall ทำให้เซลล์ไม่สามารถคงรูปร่างและความแข็งแรง ทำให้เกิด osmotic stress และการทำลายเซลล์ เนื่องจาก glucan ไม่พบในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้ยามีผลต่อเชื้อราแต่ไม่มีผลต่อคน ยากลุ่มนี้ที่ใช้ในประเทศไทยได้แก่ caspofungin, micafungin และ anidulafungin ยาในกลุ่มนี้ได้ผลดีและออกฤทธิ์เป็น fungicidal ต่อ *Candida spp.* นอกจากนั้นยังออกฤทธิ์ดีต่อ *Aspergillus spp.*, *P. carinii*, *Scedosporium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora bantiana*, *Phialophora spp.*, *Exophiala spp.*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Paecilomyces variotti*, *Acremonium strictum* และ

ตารางที่ 3 แสดงข้อบ่งชี้และขนาดของยากลุ่ม triazoles

ชื่อยา	ข้อบ่งชี้	ขนาด (มก.) ต่อวัน
Fluconazole	Candidiasis prophylaxis in HSCT pts	400 PO
	Oropharyngeal candidiasis	100-200 x 7-14 วัน PO
	Esophageal candidiasis	100-200 x 14-21 วัน PO
	Candidemia	800 x 1 วัน ต่อไป 400 PO
	Cryptococcal meningitis	
	<ul style="list-style-type: none"> ● Induction ● Consolidation ● Maintenance 	800-1,200 x 10-12 สัปดาห์ PO + flucytosine 6 สัปดาห์ 400 x 8 สัปดาห์ PO 200 until CD4 > 200 x > 6 เดือน PO
Itraconazole	Aspergillosis	200 BID (cap)
	Candida esophagitis	200 x 14 วัน (cap)
	Prophylaxis of IFI in neutropenic pts	200 BID (cap) 200 (cap) = 100 (liquid)
Voriconazole	Invasive aspergillosis	6 มก. ต่อ กก. IV ทุก 12 ชม. x 1 วัน ต่อไป 4 มก. ต่อ กก. IV ทุก 12 ชม. หรือ 200 มก. PO ทุก 12 ชม.
	Candida esophagitis	200 มก. PO ทุก 12 ชม. x 14 วัน หรืออีก 7 วันหลังจากอาการดีขึ้น
Posaconazole	Prophylaxis of IFI in neutropenic pts	200 (5 มล.) ทุก 8 ชม.
	Treatment of IFI	200 ทุก 6 ชม. หรือ 400 ทุก 12 ชม.
	Oropharyngeal candidiasis	100 ทุก 12 ชม. x 1 วัน ต่อไป 100 ต่อวัน x 13 วัน
	Oropharyngeal/esophageal candidiasis ที่คือต่อ fluconazole และ itraconazole	400 ทุก 12 ชม.

ตารางที่ 4 แสดงข้อบ่งชี้และขนาดของยากลุ่ม echinocandins

ชื่อยา	ข้อบ่งชี้	ขนาดยา (มก.) ต่อวัน IV
Caspofungin	Invasive aspergillosis	} 70 x 1 วัน ต่อไป 50
	Candidemia และ intraabdominal/intrapleural	
	Empirical Rx in febrile neutropenia	
Micafungin	Esophageal candidiasis	150
	Invasive candidiasis	100-150
	Candida prophylaxis in HSCT	50
Anidulafungin	Candidemia	200 x 1 วัน ต่อไป 100 x 14 วัน จาก last positive culture
	Esophageal candidiasis	100 x 1 วัน ต่อไป 50 x 7-14 วัน หลังจากอาการดีขึ้น

Blastomyces dermatididis ที่สำคัญคือยาไม่มีผลต่อ *Fusarium spp.*, *zygomycetes*, *Trichosporon spp.* และ *C. neoformans* ยาทั้ง 3 ชนิดได้ผลดีต่อ oropharyngeal และ esophageal candidiasis, invasive candidiasis และ candidemia สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย (IDSA, Infections Diseases Society of Americas) ได้แนะนำให้ใช้ยาเป็นตัวเลือกใน candidemia ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงในผู้ที่เคยได้รับ triazoles มาก่อน หรือ

ในผู้ที่เสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ *C. glabrata* ได้แก่ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคมะเร็ง และผู้ป่วยเบาหวาน ยาดูดซึมจากทางเดินอาหารไม่ดี จึงมีเฉพาะแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาทั้ง 3 ชนิดจับกับโปรตีนได้ดี

Caspofungin

US-FDA ยอมรับให้ใช้รักษา candidemia, esophageal candidiasis และ peritonitis, intra-abdominal abscesses และการติดเชื้อในช่องปอดจาก *Candida spp.* ใช้รักษา invasive

aspergillosis ที่ต้องการรักษา นอกจากนี้ยังใช้เป็น empirical treatment ในผู้ป่วย febrile neutropenia

ยาถูกทำลายโดย N-acetylcysteine และ peptide hydrolysis จึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องเล็กน้อย แต่ผู้ที่ไตบกพร่องปานกลางถึงมาก ต้องลดขนาดยาลง

Micafungin

US-FDA ยอมรับให้ใช้รักษา candidemia, acute disseminated candidiasis, candida peritonitis และ intra-abdominal abscesses esophageal candidiasis และใช้ป้องกันการติดเชื้อ Candida ในผู้ที่ทำการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์

ยาถูกทำลายทางตับ น้อยกว่า 1 % ถูกขับในปัสสาวะในรูปเดิม ยาขับออกในรูป inactive ทางน้ำดี จึงไม่ต้องลดขนาดลงในผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง

Anidulafungin

US-FDA ยอมรับให้ใช้รักษา candidemia และการติดเชื้อ Candida อย่างอื่น เช่น peritonitis และ intra-abdominal infections รวมทั้ง esophageal candidiasis ยาไม่ถูกทำลายที่ตับแต่ถูกทำลายในพลาสมาบ้าง (biotransformation) จึงไม่ต้องลดขนาดลงในผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง

Drug interactions

ยากุ่ม echinocandins มี drug interaction น้อยระดับยา caspofungin จะลดลงเมื่อให้ร่วมกับยา efavirenz, nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenytoin และ carbamazepine จึงต้องเพิ่มขนาดยา caspofungin ส่วนยา micafungin และ anidulafungin ไม่ถูกทำลายด้วย CYP450 จึงไม่พบ drug interactions

การให้ combination antifungal drugs²³⁻²⁷

การให้ยาต้านเชื้อราร่วมกันมีจุดประสงค์คล้ายกับการใช้ยาปฏิชีวนะรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียคือเพื่อให้ได้ฤทธิ์เป็น fungicidal หรือ เพื่อลดขนาดยาแต่ละชนิดลงทำให้ผลข้างเคียงลดลง และเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาและทำให้ครอบคลุมเชื้อได้กว้างขึ้น ข้อเสียของการให้ยาต้านเชื้อราด้วยกันคือมีค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้นและเกิด drug interaction รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเพิ่มขึ้น และทำให้แพทย์เกิดความมั่นใจที่คิดว่าจะสามารถกำจัดเชื้อราได้หมด มีการศึกษาให้ยา caspofungin ร่วมกับ voriconazole หรือ amphotericin B

ในผู้ป่วย disseminated aspergillosis ที่ติดต่อ single therapy ซึ่งคงต้องอาศัยการศึกษาต่อไป

สรุป

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อราชนิดลุกลาม พบเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อรา มักพบว่ามีผลข้างเคียงของภูมิคุ้มกันต่ำเนื่องจาก การปลูกถ่ายอวัยวะ เคมีบำบัด โรคมะเร็ง และผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอาการหนัก amphotericin B มักใช้เป็นยาตัวแรก ต่อมามีการใช้ triazoles แต่ยามีผลข้างเคียงและอาจออกฤทธิ์ได้ไม่ครอบคลุม นับเป็นโรคติดเชื้อราใหม่ๆ ที่ออกฤทธิ์กว้างขวางขึ้น ทำให้แพทย์มีโอกาสรักษาผู้ป่วยIFI ได้ผลดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Omrum Uzun O, Anaissie EJ. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: A reappraisal. *Blood* 2003;2063-72.
2. Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3398-09.
3. Robenshtok E, Gafer-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-Cell transplantation: Systematic review and meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5471-89.
4. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immuno compromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:974-90.
5. Bow EJ. Of Yeasts and Hyphae: A Hematologist's approach to antifungal therapy. *Hematology* 2006;2006:361-7.
6. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: A prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-50.
7. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-Risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:1042-51.
8. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, et al. Preemptive antifungal therapy: Still a way to go. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:551-6.
9. Penack O, Rempf P, Graf B, et al. Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: Implications for clinical management. *Ann Oncol* 2008;19:984-9.
10. Girmenia C, Micozzi A, Gentile G, et al. Clinically driven diagnostic antifungal approach in neutropenic patients: A prospective feasibility study. *J Clin Oncol*, 2010;28:667-74.
11. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy.

- Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy. J Antimicrob Chemother* 1997;40:779-88.
12. Pham PA, Bartlett JG. Antifungal in Johns Hopkins ABX Guide Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, 2nd edition. Bartlett JG, Auwaerter PG and Pham PA (Eds). Jones & Bartlett Learning, MA 2010:609-42.
 13. Larone DH. Medically Important Fungi: A Guide to Identification, 4th Edition Wormser GP, Ryan KJ (Eds). Washington, DC: American Society for Microbiology Press 2002.
 14. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: Current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006;43:S3-14.
 15. Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparation and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1205-25.
 16. Cronin S, Chandrasekar PH. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:410-6.
 17. Bruggemann RJM, Alfenaar JWC, Blijlevens NMA, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009;48:1441-58.
 18. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: Clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006;43:1060-68.
 19. Nagappan V, Deresinski S. Posaconazole: A broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2007;45:1610-17.
 20. Vehreschild JJ, Ruping MJGT, Wisplinghoff H, et al. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1466-71.
 21. Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and emerging antifungal therapies. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:222-8.
 22. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:513-21.
 23. Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy—what value are they? *J Antimicrob Chemother* 2004;54:854-69.
 24. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, Ghannoum MA. Combination Treatment of invasive fungal infections. *Clin Microb Rev* 2005;18:163-94.
 25. Vazquez JA. Combination antifungal therapy for mold infections: Much ado about nothing? *Clin Infect Dis* 2008;46:1889-901.
 26. Graybill JR, Bocanegra R, Gonzalez GM, Najvar LK. Combination antifungal therapy of murine aspergillosis: liposomal amphotericin B and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:656-62.
 27. Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, Graninger W, Presterl E. In vitro activity of antifungal combinations against *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:271-4.