

Bifonazole: antifungal with intrinsic anti-inflammatory activity for dermatophytosis

ผศ.ภก.ดร. กิตติยศ ยศสมบัติ

ผศ.ภญ.ดร. ภัณทิรา ปริญาารักษ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

โรคกลาก (dermatophytosis) เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อราที่ผิวหนังชั้นนอก (superficial fungal infections) ชนิดหนึ่ง ส่วนใหญ่พบได้บริเวณผิวหนัง เล็บ และเส้นผม โดยสาเหตุสำคัญในการก่อโรคคือเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes มีชื่อเรียกเฉพาะ ว่าโรคกลาก หรือ “tinea” โดยแต่ละตำแหน่งของผิวหนังที่ติดเชื้อราจะมีชื่อเรียกเป็นภาษาละตินแตกต่างกันไป เช่น tinea cruris-กลากที่ขาหนีบ tinea pedis-กลากที่เท้า tinea corporis-กลากที่ลำตัว โรคกลากเป็นโรคที่สามารถพบได้ในคนทั่วไป ทุกเพศ ทุกวัย จากรูปแบบการติดต่อของโรคที่อาศัยเพียงการสัมผัสบริเวณรอยโรคก็สามารถติดได้ อุบัติการณ์การเกิดโรคกลากจึงสูงถึงร้อยละ 20-25 ของจำนวนประชากรโลก¹ อาการของโรคกลากส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โรคกลากจึงเป็นอีกหนึ่งสาเหตุสำคัญที่นำผู้ป่วยเข้ามารับคำปรึกษาและรักษาในร้านยา เกสัชกรมีบทบาทสำคัญในการซักประวัติ ประเมินอาการเพื่อแยกโรคและวางแผนการรักษาให้กับผู้ป่วย การตัดสินใจเลือกใช้ยารักษาโรคกลากที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายให้มีประสิทธิภาพ เกิดอาการข้างเคียงน้อย และมีความสะดวกในการใช้ จึงเป็นสิ่งที่เกสัชกรควรพิจารณาให้ครอบคลุม

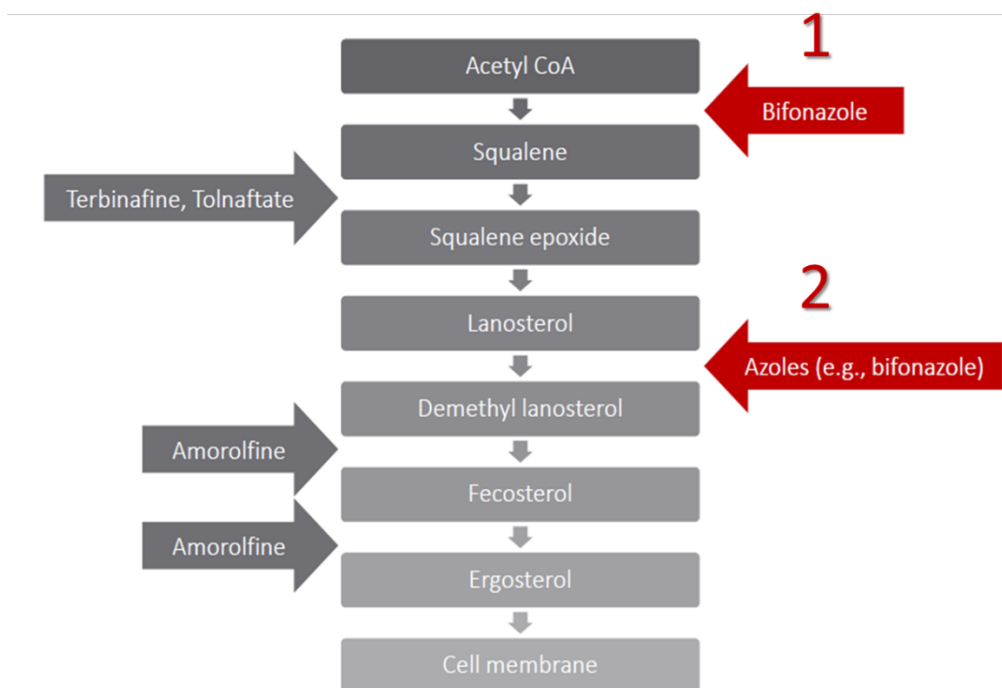
bifonazole เป็นยาต้านเชื้อราที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมเชื้อราหลายชนิดรวมถึงเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกบางชนิด และมีฤทธิ์ลดการอักเสบ จึงมีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคกลาก และโรคติดเชื้อที่ผิวหนังชั้นตื้นอื่น ๆ นอกจากนี้ยังเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย อาการข้างเคียงพบน้อยและไม่รุนแรง ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาดีเนื่องจากทาเพียงวันละหนึ่งครั้ง ทำให้มีความนิยมใช้ bifonazole เพิ่มขึ้นในปัจจุบัน บทความนี้จะกล่าวถึงประสิทธิภาพของ bifonazole ในผู้ป่วยโรคกลากและโรคติดเชื้อผิวหนังชั้นตื้นที่ตอบสนองกับยา bifonazole ที่พบได้บ่อยได้ร้านยา

เภสัชวิทยาของ bifonazole

กลไกการออกฤทธิ์ของ bifonazole

ฤทธิ์ต้านเชื้อรา bifonazole ออกฤทธิ์ต้านเชื้อราโดยยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา 2 ขั้นตอน คือ 1) ยับยั้งเอนไซม์ Acetyl CoA reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน Acetyl CoA เป็น squalene (รูปที่ 1 ตำแหน่งที่ 1) และ 2) ยับยั้งขั้นตอนการเปลี่ยน lanosterol ไปเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการสังเคราะห์เยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา (รูปที่ 1 ตำแหน่งที่ 2) กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ทั้งสองตำแหน่งทำให้ bifonazole มีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา ยีสต์ รวมถึงแบคทีเรียแกรมบวกบางชนิดได้² และแตกต่างจากยา

อื่นในกลุ่ม imidazole ที่โดยส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะขั้นตอนการเปลี่ยน lanosterol ไปเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการสังเคราะห์เยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา (รูปที่ 1 ตำแหน่งที่ 2)



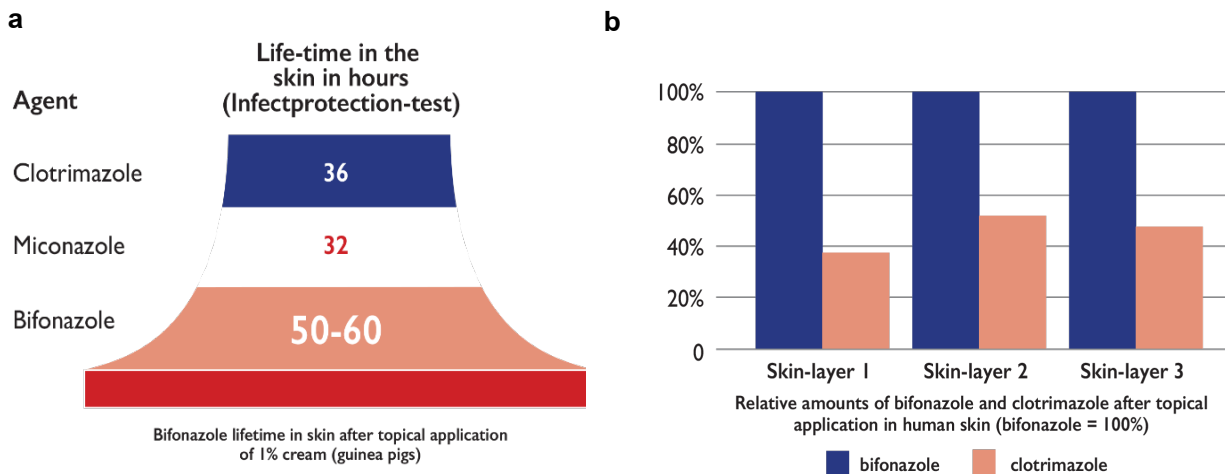
รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ต้านเชื้อราของ bifonazole³

ฤทธิ์ต้านการอักเสบ bifonazole ยับยั้งเอนไซม์เคราติเนส (keratinase) ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ ลดการสร้างและปลดปล่อยสารสื่อกลางการอักเสบ ได้แก่ leukotriene B4 และ prostaglandin E2 และยับยั้งการปลดปล่อย histamine จาก mast cell⁴ ฤทธิ์ในการต้านการอักเสบของ **bifonazole** มีประโยชน์ในโรคติดเชื้อราที่ผิวหนังชั้นตื้นที่รอยโรคมีการอักเสบร่วมด้วยโดยการทายา bifonazole มีประสิทธิภาพในการลดอาการแดง บวม และคันให้ดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง² จากการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบในผู้ป่วยที่ถูกกระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ด้วย histamine และรักษาด้วยการทายา bifonazole เพียงชนิดเดียวเปรียบเทียบกับทายา bifonazole ร่วมกับ 1% hydrocortisone และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา เมื่อติดตามผลการรักษาที่ 15 และ 30 นาทีพบว่าทายา bifonazole และ bifonazole ร่วมกับ 1% hydrocortisone มีประสิทธิภาพดีไม่แตกต่างกันในการลดรอยแดง บวม และคัน และทั้งสองกลุ่มสามารถลดอาการอักเสบที่ผิวหนังลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา⁴

จากฤทธิ์ในการต้านเชื้อรา ต้านการอักเสบ และต้านแบคทีเรียแกรมบวกบางชนิด (รูปที่ 3) ที่เป็นคุณลักษณะเด่นของ bifonazole จึงสามารถใช้นี้ได้ในหลายสถานการณ์ ได้แก่ โรคติดเชื้อราที่ผิวหนังส่วนตื้น เช่น โรคกลากที่ผิวหนัง โรคเกลื้อน โรคติดเชื้อแคนดิดา กลากที่เล็บ ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนังชั้นตื้น (erythrasma) และช่วยลดอาการอักเสบ บวม แดง และคันได้

เภสัชจลนศาสตร์ของยาทา bifonazole

ยา bifonazole ถูกดูดซึมเข้าสู่ชั้นผิวหนังได้อย่างรวดเร็วและคงอยู่ที่ผิวหนังได้นานหลังจากการทา โดยพบว่าใช้เวลาเพียง 20-30 นาทีที่ยาถูกดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังในระดับสูงสุด และมีปริมาณคงอยู่ที่ผิวหนังได้นานถึง 48-72 ชั่วโมง ทำให้สามารถทายาเพียงวันละหนึ่งครั้งได้ (รูปที่ 2a)³ เมื่อเปรียบเทียบกับยาทา bifonazole กับ clotrimazole ผลการทดสอบพบว่า bifonazole สามารถซึมผ่านเข้าสู่ชั้นผิวหนังได้ในระดับสูงกว่า และมีปริมาณของตัวยาที่อยู่ใต้ผิวหนังมากกว่า clotrimazole (รูปที่ 2b)⁵ จากคุณสมบัติการดูดซึมและการกระจายตัวที่ผิวหนังของ bifonazole ผู้ป่วยสามารถบริหารยาเพียงวันละหนึ่งครั้งได้ ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และเพิ่มอัตราการหายจากโรคได้ดียิ่งขึ้น² (ตารางที่ 2)



รูปที่ 2 a. แสดงระยะเวลาที่ยาคงอยู่ที่ผิวหนังหลังจากทายา bifonazole clotrimazole และ miconazole³,
b. ระดับยา bifonazole มีปริมาณสูงกว่าระดับยา clotrimazole ในชั้นผิวหนังทั้งสามชั้น⁵



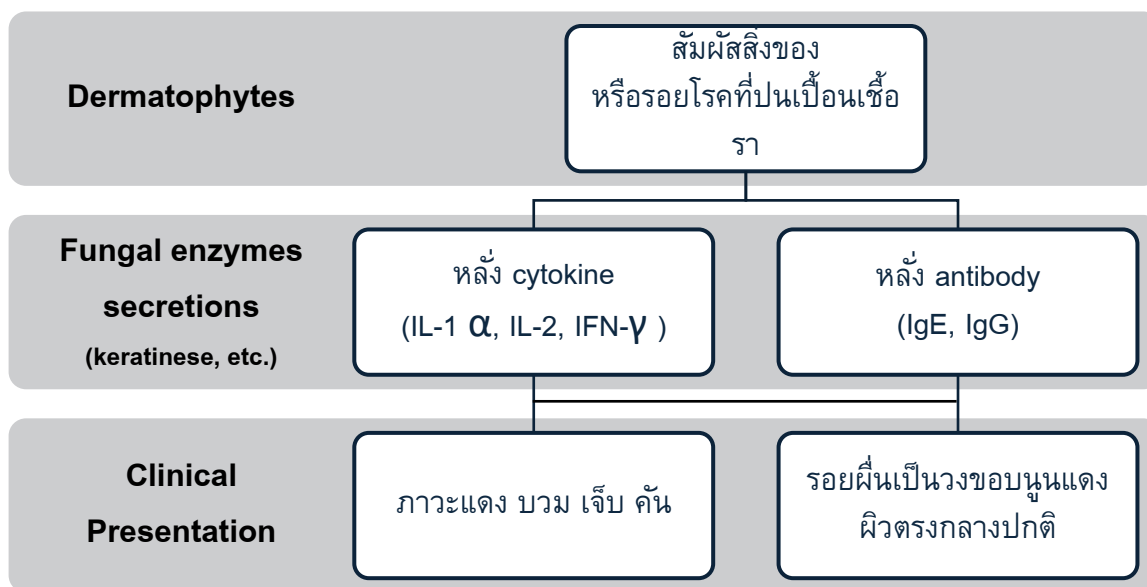
รูปที่ 3 ข้อมูลคุณสมบัติของยา bifonazole²⁻⁵

พยาธิกำเนิดของโรคกลาก

กลาก (ringworm หรือ dermatophytosis) เกิดจากการติดเชื้อรา dermatophyte โดยสายพันธุ์ที่มักก่อโรคในคน ได้แก่ *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, และ *Epidermophyton spp.* เชื้อกลุ่มนี้เจริญเติบโตได้ดีที่ผิวหนังบางส่วนของร่างกายโดยเฉพาะบริเวณที่มีการสร้างเคราติน ได้แก่ บริเวณผิวหนังกำพร้าชั้นซีไคล (stratum corneum) เล็บ และเส้นผม กลไกการเกิดโรคนั้นเริ่มต้นจากการสัมผัสกับเชื้อราที่ปนเปื้อนสิ่งของ เช่น ดิน สัตว์ เสื้อผ้า เครื่องใช้ส่วนตัว รวมถึงการสัมผัสโดนรอยโรคของผู้ป่วยเนื่องจากเชื้อราสามารถอาศัยอยู่ที่ขุยหรือสะเก็ดของผู้ป่วยได้นานถึง 15 เดือน การสัมผัสโดน ขุย สะเก็ด รอยถลอก หรือบาดแผลบนผิวหนังผู้ป่วยในขณะที่รอยโรคยังดำเนินไปจึงเป็นสาเหตุหลักในการแพร่กระจายของโรคกลากจากรูปแบบการติดต่อโรคกลากจึงมักมีอุบัติการณ์การเกิดโรคในคนที่อาศัยอยู่ในครอบครัวเดียวกันหรือกลุ่มคนที่ทำงานร่วมกัน เนื่องจากมีโอกาสสัมผัสหรืออาจต้องใช้สิ่งของร่วมกัน⁶⁻⁸

พยาธิกำเนิดของโรคกลาก (รูปที่ 4) เริ่มจากการสัมผัสเชื้อราที่ปนเปื้อน เมื่อเชื้อรากระจายเข้าสู่อวัยวะที่มีเคราติน (keratin) เชื้อราจะหลั่งเอนไซม์เคราติเนส (keratinase) และเอนไซม์อื่น ๆ เพื่อย่อยเคราตินซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่ในผิวหนังชั้นนอก เล็บ และเส้นผม การปลดปล่อยเอนไซม์ดังกล่าวส่งผลให้เกิดการอักเสบบริเวณที่ติดเชื้อ และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มีการหลั่งไซโตไคน์ (cytokine) ออกมาตอบสนอง

สภาวะที่ร่างกายมีการอักเสบ เช่น IL-1 α , IL-2, IFN- γ จึงอาจสังเกตเห็นได้จากอาการแสดง ได้แก่ ภาวะแดง บวม เจ็บหรือคัน พบว่าเชื้อรามีการเคลื่อนย้ายจากบริเวณตรงกลางจุดกำเนิดโรคออกไปยังด้านข้าง ในขณะที่จุดกลางของการติดเชื้อก็จะมีอาการสมานตัวของรอยโรค จึงมักจะสังเกตเห็นว่ารอยผื่นของโรคกลากมีลักษณะเป็นวงขอบนูนแดง (annular) แต่ผิวตรงกลางค่อนข้างปกติ ตำแหน่งที่เกิดพยาธิสภาพของโรคกลากเป็นตัวบ่งชี้ชื่อเรียกที่เฉพาะกับตำแหน่งของอวัยวะนั้น (ตารางที่ 1) และจะขึ้นต้นชื่อโรคด้วยคำว่า “tinea” ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราชนิดเรื้อรังอาจเกิดจากการที่เชื้อราสามารถกระตุ้นการหลั่งแอนติบอดีชนิด IgE และ IgG ซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นเมื่อเกิดอาการแพ้ (IgE) และเพื่อต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอม (IgG)⁶⁻⁸



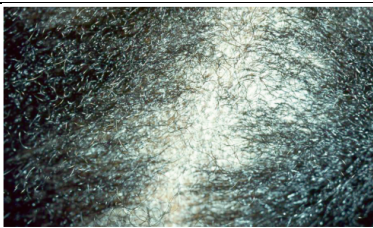
รูปที่ 4 พยาธิกำเนิดและอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคกลาก (dermatophytosis)⁷

อาการแสดงและลักษณะของโรคกลาก

ความรุนแรงของโรคกลากขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ ตำแหน่งของอวัยวะที่ติดเชื้อ ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม อุณหภูมิ รวมไปถึงพฤติกรรมในการรักษาความสะอาดของผู้ป่วย พบรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดโรคกลากในประเทศที่มีสภาพภูมิอากาศร้อนและชื้น เช่น ประเทศไทยพบรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดโรคกลากในประเทศที่มีสภาพภูมิอากาศแห้ง และยังพบว่าเชื้อราเจริญเติบโตอยู่ที่บริเวณเล็บได้นานหลายชั่วโมงถึงหลายวัน เนื่องจากช่องว่างระหว่างนิ้วซึ่งมีปัจจัยต่าง ๆ เช่น เหงื่อ การเสียดสี และ pH ที่แตกต่างกัน ทำให้เกิดสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมสำหรับการเจริญเติบโตของโรคเชื้อราเหล่านี้ ที่บริเวณขาหนีบเป็นอีกบริเวณหนึ่งของร่างกายที่เอื้อต่อการติดเชื้อเช่นกัน เนื่องจากมีความชื้น อุณหภูมิ และสารอาหารที่เหมาะสมสำหรับการเจริญเติบโตของเชื้อรา^{7,9} เมื่อพิจารณาปัจจัยที่ทำให้

เชื้อราเจริญเติบโตได้ดี โรคกลากจึงมักพบตามอวัยวะที่เอื้อต่อการเจริญเติบโตของเชื้อรา เช่น ศีรษะ ลำตัว ขาหนีบ เท้า เล็บ ซึ่งอาการแสดงของแต่ละอวัยวะอาจมีความแตกต่างกัน และอาจมีอาการคล้ายคลึงกับโรคผิวหนังชนิดอื่น (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ชื่อและอาการแสดงของโรคกลากที่พบตามอวัยวะต่าง ๆ¹⁰⁻¹²

ตัวอย่างรอยโรค	ชื่อโรคกลาก	อาการแสดงของโรค
	Tinea capitis	● จุดผมร่วงเป็นหย่อม ผมขาด หักง่าย ● ผื่นแดงมีขอบชัด ● อาจพบขุยสีขาว อาจพบเกล็ด ตุ่มหนอง ● อาจมีอาการกตเจ็บ อาการคัน
	กลากที่ศีรษะ เส้นผม	
	Tinea barbae Barber's itch	● ส่วนใหญ่พบในผู้ชาย ● ตุ่มแดง ตุ่มหนองตามรูขุมขน มีขุยสีขาว ● วงผื่นไม่ชัดเจน
	กลากที่หนวด-เครา	
	Tinea corporis Ringworm	● ส่วนมากพบในเด็ก ในผู้ใหญ่ที่ทำงานหนัก มีเหงื่อออกมาก ● ผื่นแดง ขอบชัดเจน ตรงกลางไม่มีรอยแดง ● มีขุยสีขาว อาจพบตุ่มหนองที่ขอบผื่น ● ผื่นกระจายหลายวง
	กลากที่ลำตัว คอ แขน ขา หลัง	
	Tinea cruris Jock itch	● พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ● อาจพบรอยโรคที่ถุงอัณฑะ/อวัยวะเพศชาย ● ผื่นวงสีแดง ขอบยกชัดเจน ตรงกลางไม่แดง ● ขอบผื่นอาจพบตุ่มหนอง หรือถุงน้ำเล็ก ๆ
	กลากที่ขาหนีบ ต้นขา สะโพก ก้น	

ตัวอย่างรอยโรค	ชื่อโรคกลาก	อาการแสดงของโรค
		อาจพบผิวหนังเปื่อย มีรอยดำคล้ำ
	Tinea pedis Athlete's foot กลากที่บริเวณเท้า	- พบในกลุ่มผู้ที่เท้ามีเหงื่อออกเยอะ หรือ ทำกิจกรรมที่มีเหงื่อ เช่น ออกกำลังกาย - ผิวหนังแห้ง ผื่นแดง ตกสะเก็ด มีรอยแยก บวม คันระหว่างนิ้วเท้าขยายไปถึงฝ่าเท้า ขอบและบริเวณหลังเท้า - มักเกิดร่วมกับกลากที่บริเวณมือ
	Tinea manuum กลากที่บริเวณมือ	- มักพบที่มือข้างใดข้างหนึ่ง - มือแห้ง มีขุยที่มือ - ผิวหนังแฉะ แดง เป็นแผลในรายที่เป็นรุนแรง - รอยผื่นไม่ชัดเจน
	Tinea unguium (onychomycosis) กลากที่เล็บ	- เล็บเปลี่ยนสี (ขาว เหลือง น้ำตาล) เล็บหนา - ผิวเล็บขรุขระ เล็บหักและเล็บหลุดบ่อย - อาจมีการทำลายฐานเล็บ บวม หนองใต้เล็บ ขอบเล็บอักเสบ บวม แดง

ตัวอย่างรอยโรค	ชื่อโรคกลาก	อาการแสดงของโรค
	Tinea incognito	ความผิดปกติของลักษณะผิวหนังที่ผิดปกติจากผิวหนังติดเชื้อราทั่วไป เกิดจากการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์ทาบริเวณพื้นที่ติดเชื้อรา

การวางแผนการรักษาการติดเชื้อราที่ผิวหนังในร้านยา

โรคกลากในระยะเริ่มต้นเป็นโรคที่สามารถหายเองได้แต่มักก่อให้เกิดความไม่สบายกายและใจของผู้ป่วยเนื่องจากรอยโรคที่เด่นชัดอาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกอาย ขาดความมั่นใจ รวมทั้งอาการคันและการเกาที่ส่งผลเสียต่อบุคลิกภาพ ในรายที่ปล่อยให้อาการเรื้อรังรอยโรคจะยากต่อการฟื้นคืนสภาพให้เป็นปกติ ผู้ป่วยที่มีอาการมานานหรือเกิดพยาธิสภาพค่อนข้างรุนแรงจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้อง

The Fungal CARE Guide เป็นแนวทางการซักประวัติเพื่อการรักษาโรคติดเชื้อราที่ผิวหนังในร้านยาพัฒนาขึ้นเพื่อเป็นเครื่องมือสำหรับช่วยให้เภสัชกรสามารถซักประวัติได้อย่างครอบคลุมและเลือกจ่ายยารักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อผิวหนังขั้นต้นได้อย่างถูกต้อง จากข้อมูลการสำรวจความคิดเห็นของเภสัชกรร้านยาในการใช้ The Fungal CARE Guide เพื่อเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อราที่ผิวหนังพบว่ากลุ่มตัวอย่างร้อยละ 92 เห็นว่าแนวทางดังกล่าวมีประโยชน์ในการช่วยเลือกการรักษาให้ผู้ป่วย และมากกว่าร้อยละ 95 ตั้งใจจะให้การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อราที่ผิวหนังตามแนวทางของ The Fungal CARE Guide⁹

The Fungal CARE Guide แบ่งขั้นตอนการพิจารณาเลือกจ่ายยาเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังขั้นต้นเป็น 4 ขั้นตอน (รูปที่ 4) ดังนี้

- 1. Categorize:** จำแนกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มโดยใช้ข้อมูลที่ได้จากการสอบถามอาการและความต้องการผู้ป่วย ในขั้นตอนนี้สามารถทำได้โดยการซักประวัติผู้ป่วยให้ครอบคลุมในประเด็นของการติดเชื้อ โดยพิจารณาว่าเป็นการติดเชื้อราหรือไม่ การติดเชื้อครั้งนี้เป็นการติดเชื้อครั้งแรกหรือกลับมาเป็นซ้ำ สอบถามการรับรู้ของผู้ป่วยเกี่ยวกับการติดเชื้อราในครั้งนี้ และสอบถามความต้องการด้านยาและการรักษาของผู้ป่วยหรือผู้ดูแล
- 2. Assess patient:** รวบรวมข้อมูลจากการซักประวัติผู้ป่วยร่วมกับการสังเกตรอยโรคและอาการของโรค เช่น อาการคัน มีรอยแดง หรือมีกลิ่น ในขั้นตอนนี้เภสัชกรสามารถดูรอยโรคของผู้ป่วยจากรูปหรือใช้รูปภาพรอยโรคที่ใกล้เคียงของผู้ป่วยมาช่วยเพิ่มความแม่นยำในการประเมินรอยโรคและความรุนแรงของโรคได้ เภสัชกรควรสอบถามความกังวลใจของผู้ป่วยเพื่อประเมินการรักษาและให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวที่สอดคล้องกับการใช้ชีวิตประจำวัน พฤติกรรมสุขภาพ การ

ประกอบอาชีพของผู้ป่วย และนำประวัติการใช้ยาก่อนหน้านี้มาร่วมพิจารณาเลือกแนวทางการรักษาด้วย

3. **Recommend appropriate management:** แนะนำการรักษาที่เหมาะสมกับโรคเชื้อราที่ผิวหนัง โดยเลือกการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรารูปแบบยาทาภายนอกเป็นทางเลือกแรก (ตารางที่ 2) เลือกชนิดของยารักษาให้เหมาะสมตามอาการที่ผู้ป่วยเป็น คือ ผู้ป่วยที่มีอาการคันจากการติดเชื้อราสามารถเลือกใช้ยาต้านเชื้อราชนิดทาในกลุ่ม azole เช่น clotrimazole, ketoconazole หรือยาทาในกลุ่ม non-azole เช่น tolnaftate, terbinafine ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการอักเสบของผิวหนังร่วมกับการติดเชื้อราแนะนำให้ใช้ยาที่มีคุณสมบัติลดการอักเสบร่วมด้วย เช่น bifonazole หรือ ยาต้านเชื้อราสูตรที่ผสมสเตียรอยด์
4. **Empower patient:** สร้างความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย สนับสนุนให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาเพื่อประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา ควรมีการติดตามการรักษาอย่างน้อย 2 ครั้ง หลังใช้ยา 7 วัน และ 14 วัน ซึ่งในกรณีที่อาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงหลังการรักษา 14 วัน ควรแนะนำให้ผู้ป่วยไปพบแพทย์ต่อไป

The FUNGAL CARE Guide

Facilitating pharmacist-led recommendation and counseling of Superficial Fungal Infection

1

C

A

T

E

G

O

R

I

Z

E

Patient by considering all the points below

☐ Is this a fungal infection?

☐ Does patient have a treatment/drug in mind?

☐ Is it first time sufferer or recurrent?

☐ Caregiver or patient?

☐ Is patient aware of what to do?

2

A

S

S

E

S

Patient

Observational information⁴

☐ Lesion appearance
 ☐ Area of Lesion
 ☐ Symptoms (itching/Redness/Odor)
 ☐ Patient Concern Rating

• Not concerned

• Concerned

• Very concerned

Individual related information⁴

☐ Occupation/Lifestyle
 ☐ Medical Condition

• Pre-existing conditions

• Medication use

☐ Hygiene Factors

• Family

• Social

Tool Support:

• Patient lesion picture if applicable

• Superficial fungal lesion picture catalog

• Woodlamp tool

Care-giver Tips: Ask for case pictures and telephone number when they cannot provide sufficient patient information



3

R

E

C

O

M

M

E

N

D

Appropriate management

☐ **TOPICAL TREATMENT**

First line for localized superficial fungal infection¹

Fungal Rash^{2,7}

- Topical azole: Clotrimazole, Ketoconazole
- Topical non-azole: Tolnaftate (except candidiasis), Terbinafine

☐ **ORAL ANTIFUNGAL TREATMENT**

Use for widespread infection or non-responsive for topical treatment

Precaution prior to prescribing¹⁰

- Liver function • Drug Interactions • Refer to doctor for further assessment

Fungal Rash + Inflammation^{2,7}

- Topical azole: Bifonazole
- Topical combination with steroid

(steroid should be used for 1-2 weeks only; do not use for prolonged period of time)

Remember To Counsel On³:

- Avoid trigger factors
- Recommend to apply 1-2 cm wider than actual affected area
- Treatment must persist until symptoms/lesions disappear
- Consider non-pharmacologic therapy

4

E

M

P

O

W

E

R

Patients

- Encourage follow up at least twice with pharmacist: **7 & 14 days**
- Offer credible sources of superficial fungal disease information
- Encourage compliance to treatment duration for best results
- Refer to dermatologist if no improvement or the condition worsens after 14 days

Care-giver Tips: Give pharmacy's contact number to encourage to call back if condition worsens or any questions within 14 days



รูปที่ 4 The Fungal CARE Guide แนวทางการซักประวัติเพื่อให้การรักษาโรคติดเชื้อราที่ผิวหนังในร้านยา⁹
ตารางที่ 2 ประเภทของยาต้านเชื้อราที่มีใช้ในประเทศไทย^{1,2,7,10}

กลุ่มยาต้านเชื้อรา	ยาต้านเชื้อราชนิดทา	โรคกลากที่ตอบสนอง	วิธีการใช้
azoles			
imidazoles	bifonazole	กลากที่ลำตัว	ทาวันละ 1 ครั้ง 2-4 สัปดาห์
	clotrimazole	กลากที่ขาหนีบ	ทาวันละ 2 ครั้ง 2-6 สัปดาห์
	ketoconazole	กลากที่มือ/เท้า	ทาวันละ 1-2 ครั้ง 2-6 สัปดาห์
	econazole		ทาวันละ 1-2 ครั้ง 2-6 สัปดาห์
	miconazole		ทาวันละ 1-2 ครั้ง 2-6 สัปดาห์

กลุ่มยาต้านเชื้อรา	ยาต้านเชื้อราชนิดทา	โรคกลากที่ตอบสนอง	วิธีการใช้
	sertaconazole		ทาวนละ 2 ครั้ง 2-6 สัปดาห์
non-azoles			
allylamines	terbinafine	กลากที่ลำตัว กลากที่ขาหนีบ กลากที่มือ/เท้า	ทาวนละ 2 ครั้ง 2 สัปดาห์ (กลากที่มือ/เท้า 4 สัปดาห์)
other agents	tolnaftate	กลากที่ลำตัว กลากที่ขาหนีบ กลากที่เท้า	ทาวนละ 2 ครั้ง 2-4 สัปดาห์
	ciclopirox	กลากที่เล็บ กลากที่ลำตัว กลากที่ขาหนีบ กลากที่มือ/เท้า	ทาวนละ 2 ครั้ง 2-4 สัปดาห์ (กลากที่เล็บ ทา lacquer วันละครั้ง 48 สัปดาห์)
	amorolfine	กลากที่ลำตัว	ทาวนละ 2 ครั้ง 4 สัปดาห์

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา bifonazole ชนิดทาภายนอก

การรักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนังขั้นต้น

จากกลไกการออกฤทธิ์ของยา bifonazole ทำให้ยามีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา ยีสต์ และแบคทีเรียแกรมบวกบางชนิด เมื่อรวมกับฤทธิ์ในการลดการอักเสบ ส่งผลให้มีการใช้นายา bifonazole มาใช้เพื่อรักษาอาการติดเชื้อราที่ผิวหนังในหลากหลายอาการ ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของการใช้ยา bifonazole เพื่อรักษาการติดเชื้อบริเวณผิวหนังขั้นต้นในผู้ป่วยโรคกลากเกลื้อน และแคนดิดา จำนวน 40 รายโดยให้ผู้ป่วยทายา bifonazole cream 1% บริเวณรอยโรค วันละหนึ่งครั้ง นาน 28 วันหรือจนกว่ารอยโรคจะหาย ประเมินประสิทธิภาพโดยตรวจหาเชื้อทางกล้องจุลทรรศน์ในวันที่ 3 และ 14 หลังจากครบระยะเวลาในการรักษา ผลการศึกษาพบว่าที่ 3 วันหลังจากหยุดการรักษา (ติดตามผลครั้งที่ 1) กลุ่มตัวอย่างที่เป็นโรคเกลื้อน โรคกลากที่ลำตัว และติดเชื้อแคนดิดา หายจากการเป็นโรคร้อยละ 100 โรคกลากที่เท้าหายจากโรคร้อยละ 90 สำหรับโรคกลากที่ขาหนีบกุ่มตัวอย่างหายจากการเป็นโรคร้อยละ 100 หลังจากการติดตามในวันที่ 14 (ครั้งที่ 2) ไม่พบรายงานการเกิดอาการแพ้หรือระคายเคืองในบริเวณที่ทายา และกลุ่มตัวอย่างให้ความร่วมมือในการทายา bifonazole cream (1%) อยู่ในระดับดีมาก¹³

การรักษา กลากที่ลำตัว กลากที่ขาหนีบ และอวัยวะเพศ

การรักษาโรคกลากที่ขาหนีบและอวัยวะเพศ แนะนำให้ใช้ยาต้านเชื้อราชนิดทาภายนอกเป็นทางเลือกแรกในการรักษา¹⁴ เช่นเดียวกับการรักษาโรคกลากที่ลำตัวที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราชนิดทาได้ดี¹¹ พบข้อมูลที่แสดงประสิทธิภาพที่ดีของยาทา bifonazole cream 1% ในการรักษาผู้ป่วยโรค

กลากที่ลำตัว กลากที่ขาหนีบและอวัยวะเพศ โดยพบว่าหลังจากที่ผู้ป่วยทายา bifonazole cream 1% วันละหนึ่งครั้ง ครึ่งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่างมีอาการโรคกลากดีขึ้นภายในเวลา 5 วัน และกลุ่มตัวอย่างเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 97) มีอาการดีขึ้นในวันที่ 12 ของการรักษา อาการที่ลดลงที่ 2 สัปดาห์ ได้แก่ อาการคัน รอยแดง สะเก็ด และผิวหนังถูกทำลาย (ลดลงหลังการรักษาร้อยละ 79, 71, 61, และ 100 ตามลำดับ) การประเมินประสิทธิผลการรักษาโดยการตรวจหาเชื้อทางกล้องจุลทรรศน์พบว่าผู้ป่วยทุกรายหายจากโรคกลากหลังจากรักษา และยังคงปราศจากโรคไปจนถึงช่วงติดตามผลการรักษา รูปแบบการทายาวันละหนึ่งครั้งเป็นผลให้กลุ่มตัวอย่างให้ความร่วมมือในการใช้ยาเป็นอย่างดี ข้อมูลจากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาทา bifonazole cream 1% ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี และมีโอกาสล้มเหลวจากการรักษา น้อย¹⁵

การรักษากลากที่เท้าและมือ

ยาในกลุ่ม allylamines และ azoles มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคกลากที่เท้าโดยไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการรักษาในยาทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพในการรักษากับราคาของยาทาในกลุ่ม allylamines ที่สูงมากกว่ายาทาในกลุ่ม azoles ถึง 5 เท่า หลายแนวทางการรักษาจึงแนะนำให้ใช้ยาทาในกลุ่ม azoles รักษาโรคกลากที่เท้าเป็นทางเลือกแรก และใช้ยาทาในกลุ่ม allylamines ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือรักษาด้วยยาทาในกลุ่ม azoles ไม่ได้ผล^{14,16} ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกลากบริเวณมือและเท้าเป็นกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงของการผลิตเหงื่อที่อวัยวะดังกล่าวในปริมาณมาก ซึ่งทำให้เกิดความอับชื้นสูง เช่นเดียวกับโรคกลากที่ขาหนีบซึ่งเป็นตำแหน่งของอวัยวะที่มีความอับชื้นเช่นกัน การพิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่ม azoles จึงควรคำนึงถึงตำแหน่งรอยโรคเพื่อให้การเลือกใช้ยามีความเหมาะสมและเกิดประสิทธิภาพสูงสุด

สรุป

bifonazole เป็นยาที่มีคุณสมบัติในการรักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนังชั้นตื้นหลากหลายข้อบ่งใช้ ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ต้านเชื้อรา ยีสต์ แบคทีเรียแกรมบวกบางชนิด และฤทธิ์ต้านการอักเสบ ยา bifonazole จึงมีประสิทธิภาพดีในการใช้เพื่อรักษาโรคกลากโดยเฉพาะกลากที่ลำตัว กลากที่ขาหนีบ และ กลากที่เท้า โรคเกลื้อน โรคติดเชื้อแคนดิดา นอกจากนี้ยายังออกฤทธิ์ที่ผิวหนังได้อย่างรวดเร็วและยาวนาน จึงสามารถบริหารยาด้วยการทาวันเพียงวันละหนึ่งครั้ง ผู้ป่วยทนต่อการใช้ยาได้ดี ดังนั้น เมื่อพิจารณาถึงข้อมูลประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ยา bifonazole จึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่เภสัชกรควรพิจารณาใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนังชั้นตื้น

เอกสารอ้างอิง

1. Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J.* Mar-Apr 2016;7(2):77-86. doi:10.4103/2229-5178.178099

2. Lackner TE, Clissold SP. Bifonazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs*. Aug 1989;38(2):204-25. doi:10.2165/00003495-198938020-00004
3. Plempel M, Berg D, Ritter W. Bifonazole, a New Topical Azole Antimycotic with Specific Properties. Springer Berlin Heidelberg; 1986:4-20.
4. Petri H, Tronnier H, Haas P. Investigations into the Anti-inflammatory Effect of Bifonazole. Springer Berlin Heidelberg; 1986:26-31.
5. Lückner PW, Beubler E, Kukovetz WR, Ritter W. Retention time and concentration in human skin of bifonazole and clotrimazole. *Dermatologica*. 1984;169 Suppl 1:51-5. doi:10.1159/000249639
6. Baldo A, Monod M, Mathy A, et al. Mechanisms of skin adherence and invasion by dermatophytes. *Mycoses*. May 2012;55(3):218-23. doi:10.1111/j.1439-0507.2011.02081.x
7. Luplertlop N, Suwanmanee S. Dermatophytosis: from bench to bedside. *J Trop Med Parasitol*. 2013;36(2):75-87.
8. Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. *Clin Dermatol*. Mar 4 2010;28(2):185-9. doi:10.1016/j.clindermatol.2009.12.015
9. Parinyarux P, Thavornwattanayong W, Soontornpas C, Rawangnam P. Towards Better CARE for Superficial Fungal Infections: A Consultation Guide for the Community Pharmacy. *Pharmacy*. 2022;10(1):29.
10. Kovitwanichkanont T, Chong AH. Superficial fungal infections. *Aust J Gen Pract*. Oct 2019;48(10):706-711. doi:10.31128/ajgp-05-19-4930
11. Ely JW, Rosenfeld S, Seabury Stone M. Diagnosis and management of tinea infections. *Am Fam Physician*. Nov 15 2014;90(10):702-10.
12. Noble SL, Forbes RC, Stamm PL. Diagnosis and management of common tinea infections. *Am Fam Physician*. Jul 1998;58(1):163-74, 177-8.
13. Soyinka F. Bifonazole in the treatment of fungal skin infections in the tropics: a clinical and mycological study. *Curr Med Res Opin*. 1987;10(6):390-6. doi:10.1185/03007998709111108
14. Nadalo D, Montoya C, Hunter-Smith D. What is the best way to treat tinea cruris? *J Fam Pract*. Mar 2006;55(3):256-8.
15. Hernández-Pérez E. Bifonazole Cream: Once-a-Day Application every Second Day in Tinea cruris and Tinea corporis. *Dermatologica*. 2009;169(Suppl. 1):93-97. doi:10.1159/000249646
16. Hart R, Bell-Syer SE, Crawford F, Torgerson DJ, Young P, Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *Bmj*. Jul 10 1999;319(7202):79-82. doi:10.1136/bmj.319.7202.79