

บทที่ 2

โรคเกลื้อนและยา Itraconazole

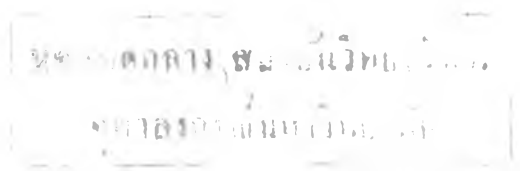
โรคเกลื้อน (Pityriasis versicolor) (Lizama ES, 1995)

ระบาดวิทยา

โรคเกลื้อนพบได้มากในเขตที่มีอากาศร้อนชื้น โดยเฉพาะประเทศในแถบเส้นศูนย์สูตร มากกว่า 50% ของรายงานทั้งหมดมาจากประเทศเม็กซิโก ฟิจิ กลุ่มประเทศอเมริกากลางและใต้ บางส่วนของทวีปแอฟริกา คิวบาและอินเดีย รายงานส่วนมากจะพบผู้ป่วยในช่วงฤดูร้อนและฤดูใบไม้ผลิ (Lizama ES, 1995)

สาเหตุการเกิดโรค

Malassezia furfur เป็นเชื้อราที่ต้องใช้สารไขมัน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเติมไขมันลงในสารเพาะเชื้อเพื่อให้เชื้อราโตได้ดีขึ้น โดยปกติจะเติบโตได้ดีที่อุณหภูมิ 32°C และ 37°C ที่อุณหภูมิ 37°C ถ้าใช้สารเพาะเชื้อที่เหมาะสม โคนโรนิกของเชื้อราจะเริ่มพบได้ในวันที่ 3 ลักษณะเป็นโคโรนิกกลม สีครีม ขอบยกเล็กน้อย ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 4-6 cm. เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบเชื้อราลักษณะเป็นทรงกลม ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 3-6 mm. และอาจจะพบมีการแตกหน่อได้ เชื้อราสามารถเติบโตได้ดีแม้ในบริเวณที่มีออกซิเจนเพียงเล็กน้อยแต่ถ้าไม่มีออกซิเจนเลยการเติบโตจะน้อยลง ในการเพาะเชื้อครั้งแรกๆของ *M.furfur* ส่วนมากจะพบลักษณะของท่อนสืบพันธุ์ให้เห็นได้ โดยปกติถ้าใช้สารเพาะเชื้อธรรมดาจะได้เชื้อราเป็นแบบยีสต์ แต่ถ้าใช้สารเพาะเชื้อพิเศษและทำในภาวะที่เหมาะสม จะได้เชื้อราแบบราสายแทน (Robert SOB, 1969) มีรายงานหลายฉบับสามารถที่จะเพาะเชื้อจากผื่นโรคเกลื้อนและพิสูจน์ได้ว่าเป็น *M.furfur* ในปี 1961, Burke สามารถทำให้เกิดโรคเกลื้อนได้ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอยู่ โดยการเพาะเชื้อ *M.furfur* ที่ผิวหนังของผู้ป่วย หลังจากนั้น 2-3 สัปดาห์จะปรากฏผื่นโรคเกลื้อนเกิดขึ้น แต่ไม่ได้ราย



งานว่าเกิดที่ตำแหน่งเพาะเชื้อหรือไม่ Faergemann ได้รายงานว่าสามารถที่จะทำให้เกิดผื่นโรคเก้ลื้อนได้ในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคเก้ลื้อนมาก่อนเช่นกัน

ข้อแตกต่างของ *P.orbicularis* และ *P.ovale* โดยทั้งคู่สามารถเปลี่ยนแปลงเป็น *M.furfur* ได้ในภาวะที่เหมาะสม ยังคงไม่เป็นที่ทราบแน่นอน จนกระทั่ง Faergeman และ Bemander เสนอว่าทั้ง *P.orbicularis* และ *P.ovale* อาจจะเป็นเชื้อเดียวกันแต่มีหลายรูปแบบ ต่อมา Faergeman และ Freddrikson (Faergemann J และ Freddrikson T, 1979) สามารถพิสูจน์ได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของเชื้อทั้ง 2 ชนิดสามารถพบได้ขึ้นอยู่กับสภาพภูมิศาสตร์ เช่นผู้ป่วยโรคเก้ลื้อนในประเทศอังกฤษและหลายส่วนของประเทศสหรัฐอเมริกา จะพบเชื้อราที่มีลักษณะเป็นรูปไข่ได้มาก ในขณะที่ในแถบอเมริกากลางและใต้ จะสามารถพบเชื้อแบบ *P.orbicularis* ได้มากกว่า (Borelli D. et al, 1991) ในปัจจุบันคณะผู้ศึกษาบางส่วนเชื่อว่าทั้งสองชนิดเป็นเชื้อราตัวเดียวกัน แต่ก็ยังมีผู้ที่คัดค้านอยู่ ดังนั้นจึงต้องทำการศึกษาเพื่อหาคำตอบต่อไป

กลไกการก่อให้เกิดโรค

ในผื่นโรคเก้ลื้อน เชื้อรา *M.furfur* จะเปลี่ยนรูปร่างจาก blastospore (ซึ่งมีรูปร่างกลมและสามารถแตกหน่อได้) เป็นราสายสั้นๆ (hyphal form) โดยอิทธิพลของปัจจัยภายในต่างๆ เช่น เบาหวาน การตั้งครรภ์ ภาวะขาดอาหาร การรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตอโรยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันของร่างกาย ภาวะหลังการผ่าตัดต่อมหมวกไตออกและการมีเหงื่อออกมาก (Borelli D และ Jacob PH. et al, 1991)

ภายใต้ภูมิอากาศปกติเชื้อราจะอาศัยอยู่ในบริเวณที่มีต่อมไขมันมาก (sebomtheric area) ที่บริเวณลำตัวซึ่งจะมีเชื้อสปอร์ปกคลุมอยู่ตลอดเวลา เมื่อมีภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมเช่น อุณหภูมิสูง ความชื้นสูงและภาวะคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ก็จะทำให้เกิดโรคขึ้น ภาวะที่มีอุณหภูมิสูงและความชื้นสูงจะสามารถอธิบายถึงการที่พบโรคเก้ลื้อนได้มากในเขตศูนย์สูตร ส่วนภาวะที่ถูกปิดกั้นอาจจากเสื้อผ้าและเกิดการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ก็เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดโรคเก้ลื้อน ดังนั้น Borelli ได้สรุปได้ว่าสภาพภูมิอากาศมีส่วนสำคัญที่สุด ในการกระจายของผื่นและการกลับมาเป็นใหม่ของโรค

ลักษณะทางคลินิก

ฝิ่นของโรคเกลื้อนส่วนมากจะเกิดขึ้นในบริเวณที่มีต่อมไขมันมากที่ลำตัว Belec รายงานว่าตำแหน่งของฝิ่นที่พบมากที่สุดได้แก่ลำตัวส่วนบน ส่วนการติดเชื้อที่ใบหน้าจะพบได้น้อยกว่า ตำแหน่งที่เป็นส่วนมากจะพบที่หน้าผาก และพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย (Terragni L. et al, 1991)

ลักษณะสีของฝิ่นจะขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆเช่นสีผิวเดิมของผู้ป่วย การถูกแสงแดดและความรุนแรงของการติดเชื้อ ในระยะแรกฝิ่นมักจะเป็นสีแดงหรือน้ำตาลอ่อน(Dolz W. et al, 1985) หลังจากนั้นส่วนใหญ่จะกลายเป็นฝิ่นดำขาวขึ้นมาแทน ฝิ่นอาจรวมกันเป็นวงขนาดใหญ่ อาจมีหลายสีในฝิ่นเดียวกันและมีสะเก็ดต่างๆปกคลุมอยู่ ในบางครั้งอาจจะพบลักษณะเป็นตุ่มนูนได้ และส่วนมากจะเป็นบริเวณรูขุมขน ฝิ่นส่วนใหญ่ไม่ค่อยอักเสบหรือมีการระคายแต่อาจจะมีการคันหรือบวมแดงได้เล็กน้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ค่อยทราบว่าฝิ่นเกิดขึ้นจนกระทั่งฝิ่นเห็นชัดขึ้นภายหลังจากโดนแสงแดด เหตุผลส่วนมากที่ผู้ป่วยต้องมาปรึกษาแพทย์เป็นเนื่องจากปัญหาเกี่ยวกับความสวยงาม เนื่องจากบริเวณสีของฝิ่นจะไม่เข้มขึ้นภายหลังจากโดนแดดทำให้เห็นเป็นรอยดำเกิดขึ้น สาเหตุที่ทำให้เกิดเช่นนี้อาจจะเป็นจากว่าตัวเชื้อราหรือสารที่เชื้อราสร้างขึ้นมากรองแสงที่มากกระตุ้นและรบกวนกระบวนการที่ทำให้ผิวหนังมีสีผิวเข้มขึ้น ทำให้สีผิวบริเวณฝิ่นจางกว่าผิวหนังปกติที่อยู่รอบๆ

การตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการ

1. Direct examination โดย KOH preparation ที่ผสม methylene blue จะพบกลุ่มของเชื้อราที่เป็น budding yeast cells ขนาดประมาณ 4 μm .ร่วมกับเชื้อราที่มีลักษณะเป็น short branch septate hyphae
2. การเพาะเชื้อ ปกติไม่ค่อยจำเป็นในการวินิจฉัยโรค เชื้อราจะเติบโตได้ดีที่อุณหภูมิ 37°C บน Malt agar หรือ Sabouraud agar ที่ผสม streptomycin, penicillin และ Actidione โดยจะต้องใส่น้ำมันมะกอกราดทับไว้ที่ผิวด้านบน ลักษณะโคโรเนียจะเป็นกลุ่มเชื้อราคล้ายยีสต์

การวินิจฉัยโรค

ในการวินิจฉัยโรคเกลื้อนสามารถทำได้ง่าย โดยขูดผิวหนังที่บริเวณฝิ่นหรือใช้แผ่นกาวใสแปะผิวหนังที่บริเวณฝิ่นเพื่อให้ได้ส่วนที่เป็นสะเก็ดออกมา จากนั้นนำไปหยดด้วยน้ำยา Potassium hydroxide ที่ผสม Methylene blue ไว้ โดยน้ำยา KOH จะช่วยละลาย keratin ทำให้สามารถเห็นเชื้อราได้ง่ายขึ้น ส่วน Methylene blue จะช่วยย้อมให้เห็นเชื้อราได้ง่ายหรืออาจใช้

Wood lamp ส่องที่บริเวณผื่น(Borelli D et al, 1991) ผิวส่วนนั้นจะเรืองแสงออกมาเป็นสีเหลืองทอง (Golden yellow fluorescence) แต่การทดสอบชนิดนี้มีข้อจำกัดเนื่องจากไม่พบในทุกราย โดยเฉพาะถ้าเชื้อราามีปริมาณน้อยรวมถึงการใช้น้ำมันทาผิวอาจจะรบกวนการทดสอบทำให้ได้ผลลบได้

การรักษา

โรคเกลื้อนไม่ใช่โรคติดต่อโดยตรง ในการเปลี่ยนสภาพเป็นเชื้อ *M.furfur* ที่สามารถก่อโรคได้จะต้องมีปัจจัยที่มากกระตุ้นดังนั้นเป็นการยากที่จะรักษาให้หายขาด ในการพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับตำแหน่งและการกระจายของโรค ผลดีผลเสียของการรักษา รวมถึงค่าใช้จ่ายจากการรักษาด้วย (Rezabek GH และ Friedman AC, 1992) การรักษาที่ได้ผลดีมีทั้งยาทาและรับประทาน (Faergemann J และ Maibach H, 1984) ในการรักษาโดยการใช้ยาทาจะพบปัญหาในการกลับมาเป็นใหม่ของโรคสูงค่อนข้างมากประมาณ 60-80% (Faergemann J และ Torsten F, 1982) โดยไม่พิจารณาถึงชนิดของตัวยา ส่วนผสมของยาควรใช้ในรูปแบบโลชั่นหรือแชมพูมากกว่าครีมหรือขี้ผึ้งเนื่องจากสามารถทาได้ง่ายกว่า ในการทายาควรทาให้ทั่วทั้งบริเวณลำตัว คอ แขน แม้ว่าจะตำแหน่งที่เป็นโรคจะมีเพียงเล็กน้อย ยาที่ใช้กันมากได้แก่ selenium disulfide และ Zinc pyrithione ในรูปของแชมพูฟอกให้ทั่วทั้งลำตัว คอ แขน อาจจะต้องใช้แปรงช่วยในบริเวณหลัง ใช้วันละ 2 ครั้งจนผื่นหายหมด หลังจากนั้นควรรักษาซ้ำทุก 2 สัปดาห์ ส่วนการใช้ 50% Propylene glycol ควรทาวันละ 2 ครั้งนาน 2 สัปดาห์ ส่วนมากจะได้ผลดีเนื่องจากมีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อราได้ดี(Faergemann J และ Maibach H, 1984) ส่วนยารับประทานที่ใช้กันอยู่ เช่น

Ketoconazole เป็นอนุพันธ์ในกลุ่ม azole ที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อราโดยขัดขวางการสร้าง ergosterol โดยไปจับกับ cytochrome P450 ดังนั้นจึงป้องกันการเปลี่ยนจาก lanosterol ไปเป็น ergosterol ทำให้มีการสะสมของ lanosterol และสารที่เป็นพิษต่อเซลล์อยู่ ผลจากนี้ทำให้มีการบวมของผนังเซลล์และเซลล์ถูกทำลายในที่สุด Ketoconazole สามารถทำให้เกิดตับอักเสบและมีระดับเอ็นไซม์ของตับเพิ่มขึ้นได้ โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 68,000 คน(Benfield P และ Clissol SP, 1988) ในการรักษาโรคเกลื้อนมีการศึกษาการใช้ยาในหลายรูปแบบเช่นการให้แบบ 200 mg/day นาน 5 วัน (Borelli D, 1980)จะให้อัตราการรักษาหายประมาณ 80% มีการศึกษาว่าการให้ยา ketoconazole 200 mg/day นาน 4 วัน(Hay RJ และ Midgeley G, 1984)ก็เพียงพอในการรักษาโรคเกลื้อนแต่ในรายที่กลับมาเป็นบ่อยๆอาจจะต้องให้นานกว่านั้น ในการศึกษาการใช้ยาเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นโรคใหม่ สรุปว่าเป็นการยากที่จะให้ยาเพื่อป้องกันโรค เนื่องจากไม่ทราบว่าโรคจะ

กลับมาเป็นเมื่อไรเพราะแม้แต่เวลาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อทั้งหมดยังใช้เวลานานถึง 8.2 เดือน (Rausch LJ และ Jacobs PH, 1984) จึงแนะนำให้ใช้ยาขนาด 400mg รักษาเมื่อพบว่าโรคกลับมาเป็นใหม่

Fluconazole จัดอยู่ในกลุ่ม imidazoles ซึ่งมีกลไกในการทำลายเชื้อเหมือนยาในกลุ่ม triazoles ที่กล่าวมาแล้ว มีการศึกษาโดยใช้ fluconazole 400mg แบบครั้งเดียวในการรักษาโรคเกื้อย พบว่าอัตราการหายถึง 74% ภายหลังกการรักษา 3 สัปดาห์ แต่เนื่องจากยามีผลข้างเคียงมาก พบถึง 16% ส่วนมากจะเป็นอาการทางระบบทางเดินอาหารเช่น คลื่นไส้(3.7%) ปวดท้อง(1.7%) อาเจียน(1.7%) ปวดศีรษะ(1.9%) และผื่น(1.8%) ประมาณ 1.5%ของผู้ป่วยต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงและผลตรวจเลือดที่ผิดปกติโดยเฉพาะเอ็นไซม์ของตับ

Itraconazole เป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม triazole มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อราผ่านทาง cytochrome P450 เช่นกัน แม้ว่า cytochrome P450 จะสามารถพบได้ทั้งเซลล์ของเชื้อราและในเซลล์ของคน แต่ Itraconazole ก็มีความสามารถออกฤทธิ์อย่างเฉพาะจำเพาะ (specificity) สูง เนื่องจากว่ามี long lipophilic tail ซึ่งสามารถจับกับ cytochrome P450 ของเชื้อราได้ดี (Rosseeuw D. et al, 1990) ส่วนรายละเอียดจะได้กล่าวในช่วงต่อไป มีการศึกษาการใช้ยา Itraconazole 200mg/day นาน 5-7 วัน (Delescluse J, 1990) ในการรักษาโรคเกื้อย พบว่าได้ผลดี ส่วนผลข้างเคียงที่พบส่วนมากเป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร สามารถพบการเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ของตับได้แต่ไม่เคยมีรายงานว่าเกิดตับอักเสบเลย

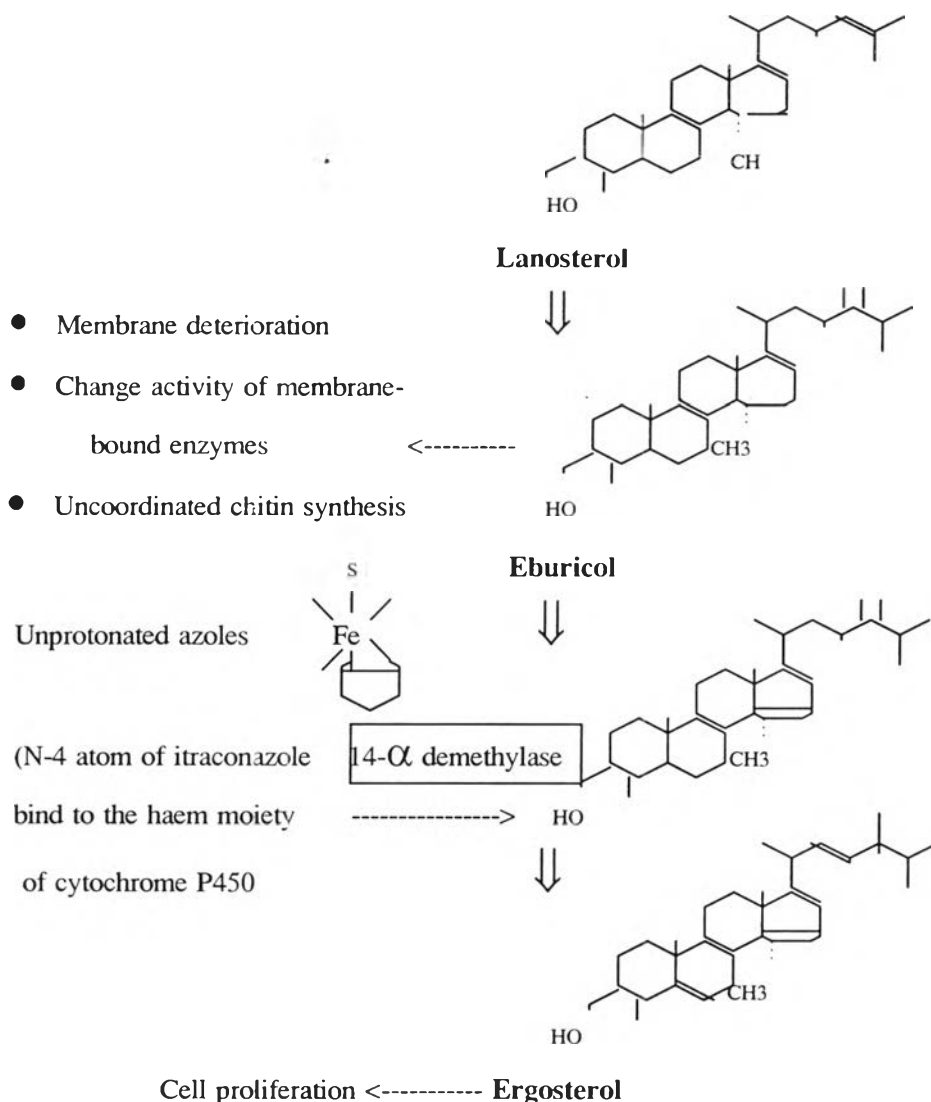
Terbinafine ในรูปแบบรับประทานไม่สามารถรักษาโรคเกื้อยได้เนื่องจากระดับยาในผิวหนังชั้น stratum comeum ไม่สูงพอที่จะทำลาย *P. orbiculare* ได้ ส่วนยาทาสามารถใช้ได้ผลดี (Balfour JA และ Faulds D, 1992)

Itraconazole (Greer DL และ Hay RJ, 1994)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Itraconazole เป็นยาด้านเชื้อราที่อยู่ในกลุ่ม azole มีกระบวนการในการออกฤทธิ์โดยการขัดขวางเอ็นไซม์ 14 α -demethylase ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่มีความสำคัญในการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักในไขมันที่ผนังของเชื้อราที่สามารถก่อโรคได้ส่วนมาก

ยาด้านเชื้อราที่อยู่ในกลุ่ม azole จะขัดขวาง cytochrome P450 โดยการจับกับตำแหน่งของ heme ในเอ็นไซม์ ซึ่งจะทำให้ความสามารถในการจับกับออกซิเจนได้น้อยลงและขัดขวางปฏิกิริยา cytochrome P450-catalysed reactions ดังนั้นการขัดขวางการสร้าง ergosterol จะ



รูปที่ 1. กระบวนการออกฤทธิ์ของ Itraconazole

ทำให้มีการสะสมของ 14-methylated sterols เช่น eburicol ซึ่งจะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขบวนการซึมผ่านของผนังเซลล์และการทำงานของเอนไซม์ที่ผนังเซลล์ จะทำให้เซลล์ของเชื้อราหยุดโตและตายไปในที่สุด ยาด้านเชื้อราในกลุ่ม Azole ยังสามารถที่จะขัดขวางเอนไซม์ fatty acid desaturase ของเชื้อรา *Candida albican* ได้บางส่วน ดังนั้นจะสามารถพบระดับของกรดไขมันอิ่มตัวเช่น palmitate เพิ่มมากขึ้นได้ภายในเซลล์ของเชื้อรา ซึ่งจะมีผลทำให้เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของผนังเซลล์ ทำให้เสริมฤทธิ์การทำงานของยาด้านเชื้อราในกลุ่ม Azole ในที่สุด

ยังคงมีปัจจัยอื่นนอกเหนือจากความสามารถในการจับกับ heme ของ cytochrome P450 ซึ่งมีความสำคัญต่อความสามารถในการออกฤทธิ์ (activity) และการเลือกออกฤทธิ์อย่าง

จำเพาะ (selectivity) ของยาด้านเชื้อราในกลุ่ม Azole ในปัจจุบันเป็นที่รู้กันว่าการเลือกออกฤทธิ์อย่างจำเพาะขึ้นอยู่กับตำแหน่ง lipophilic non-ligand "tail." ในโมเลกุลของยาในกลุ่ม Azole และการยึดจับกับส่วนปลายของ apoprotein ของ cytochrome P450. Itraconazole ยังสามารถขัดขวาง NADPH-dependent-3-ketosterol reductase ซึ่งพบในเซลล์ของเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* จากกระบวนการดังกล่าวทำให้ Itraconazole สามารถออกฤทธิ์ได้ต่อเชื้อราโดยเฉพาะ *H. capsulatum*

จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเชื้อราหลังจากทำปฏิกิริยากับ Itraconazole (Borgers M และ Van de Van, 1987) พบว่ามีการขยายตัวของแวกคิวโอ มีการแตกของผนังของเชื้อราและมีการสะสมของสารไขมันในเซลล์ของเชื้อรา ส่วนในเซลล์ของ *Malassezia furfur* จะพบมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในอย่างไม่เป็นระเบียบแต่ไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของผนังเซลล์ ดังนั้นเซลล์ที่ตายแล้วของ *Malassezia furfur* จะยังคงสามารถตรวจพบได้ภายหลังการรักษาโดยใช้ Itraconazole (Galimberti RL et al, 1987)

Itraconazole ยังมีความสามารถที่จะเสริมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยส่งเสริมความสามารถในการทำลายเชื้อของเม็ดโครฟาจ อาจเป็นจากตัวยาจะจับกับเซลล์เม็ดโครฟาจ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณยาที่ไปถึงเซลล์ของเชื้อรา

ความสามารถในการทำลายเชื้อราของ Itraconazole

ตารางที่ 1 เป็นการผลการทดสอบความสามารถในการต้านเชื้อราของ Itraconazole แม้ว่าค่าที่ได้จะมีค่าที่แตกต่างกันมากเนื่องจากการตอบสนองในชนิดต่างๆของเชื้อราจะไม่เท่ากัน ผลการทดสอบบ่งชี้ว่า Itraconazole มีความสามารถในการต้านเชื้อราสูงและออกฤทธิ์ได้อย่างกว้างขวางครอบคลุมเชื้อราสำคัญๆที่ก่อโรคในคนได้เกือบทั้งหมด (Van cutsem J et al, 1987)

ในการทดสอบเพื่อหาความไวต่อการตอบสนองของยาโดยใช้ diagnosis sensitivity agar medium พบว่า Itraconazole จะให้ผลดีต่อ *Malassezia (Pityrosporum) ovale* ที่ MIC 0.1-0.2 mg/L ซึ่งผลที่ได้ก็ได้รับการยืนยันโดยให้ผลคล้ายกันจากการทดสอบโดยใช้ Dixon broth

จลเภสัชวิทยา

ยาด้านเชื้อราในกลุ่ม azole ในระยะแรกที่พัฒนาขึ้นมา จะมีปัญหาที่ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารไม่ดีและจะถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วทำให้ไม่สามารถใช้ในรูปของยารับ

| Organism | Range of MIC(mg/ml) | | | | | | | No.of strains tested |
|--------------------------------------|---------------------|------|---------|---------|----|---------|-------|----------------------|
| | 0.001 | 0.01 | 0.1 | 1 | 10 | 100 | >100 | |
| Dermatophytes | | | | | | | | |
| <i>M.canis</i> | | | I-----I | | | | | 43 |
| <i>M.audouini</i> | | | I-----I | | | | | 4 |
| <i>M.gypseum</i> | | | I-----I | | | | | 2 |
| <i>T.rubrum</i> | I-----I | | | | | | | 312 |
| <i>T.mentagrophytes</i> | I-----I | | | | | | | 151 |
| <i>T.schoenleunii</i> | | | I-----I | | | | | 2 |
| <i>T.verrucosum</i> | | | I-----I | | | | | 8 |
| <i>T.violaceum</i> | | | I-----I | | | | | 9 |
| <i>T.t.onsurans</i> | | | | I-----I | | | | 3 |
| <i>E.floccusum</i> | I-----I | | | | | | | 10 |
| Yeasts | | | | | | | | |
| <i>C.albicans</i> | I-----I | | | | | | | 2258 |
| <i>C.stellatoides</i> | I-----I | | | | | | | 4 |
| <i>C.Tropicallis</i> | I-----I | | | | | | | 68 |
| <i>C.krusei</i> | I-----I | | | | | | | 69 |
| <i>C.glabrata</i> | I-----I | | | | | | | 50 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | I-----I | | | | | | | 327 |
| <i>Malassezia ovale</i> | | | I-----I | | | | | 67 |
| Dimorphic fungi | | | | | | | | |
| <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> | I-----I | | | | | | | 5 |
| <i>Histoplasma spp.</i> | I-----I | | | | | | | 2 |
| <i>Sporothrix schenckii</i> | | | | I-----I | | | | 34 |
| Zygomycetes | | | | | | | | |
| <i>Mucor sp</i> | | | | | | I-----I | | 2 |
| <i>Rhizopus sp.</i> | | | | | | | I---I | 1 |
| Other Eumycetes | | | | | | | | |
| <i>A.fumigatus</i> | | | | I-----I | | | | 243 |
| <i>A.nidulans</i> | | | | I-----I | | | | 17 |
| <i>Fonsecaea spp.</i> | I-----I | | | | | | | 13 |

ตารางที่ 1. ความสามารถในการทำลายเชื้อราของ Itraconazole

ประทานได้ อย่างไรก็ตามเมื่อมีการพัฒนา Ketocomazole ขึ้นมาซึ่งจัดเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม azole ที่สามารถใช้ในรูปยารับประทานได้ทำให้ได้รับการยอมรับและนำไปใช้อย่างกว้างขวาง Itraconazole ซึ่งเป็นอนุพันธ์ที่พัฒนาต่อมาก็สามารถนำมาใช้ในรูปยารับประทานได้เช่นกัน และจะดูดซึมได้ดีถ้ารับประทานพร้อมอาหารเนื่องจากพบว่าระดับยาในเลือดจะสูงกว่า

การดูดซึมของยา

| Itraconazole dose/formulation /fed or fasting state | C max (ug/L) | t max (hours) | AUC (mg/L*h) | F (%) | AUC ratio |
|--|-----------------|------------------|-----------------|----------|-----------|
| 50 mg, capsule, fed | 44.5 | 3.2 | 0.57 | | 0.32 |
| 100 mg, capsule, fasting | 38.4 | 3.3 | 0.72 | 40 | |
| 100 mg, capsule, fed | 132 | 4 | 1.9 | 102 | 1 |
| 200 mg, capsule, fed | 289 | 4.7 | 5.21 | | 3 |

ตารางที่ 2. เกณฑ์จลศาสตร์ของยา Itraconazole ขนาดต่างๆกัน

Itraconazole สามารถถูกดูดซึมได้ดีและรวดเร็วภายในทางเดินอาหาร ภายหลังจากรับประทาน Itraconazole 100 mg ครั้งเดียวจะพบระดับยาสูงสุดในเลือด (peak plasma concentration) $C_{max} = 38.4-132 \mu\text{g/L}$ ภายใน 3.3-4 ชม. ปัจจัยจากการกินพร้อมอาหารไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการดูดซึมของ Itraconazole จากแคปซูล แต่จะมีผลที่จะเพิ่มผลรวมทั้งพื้นที่และเวลาของการดูดซึมมากกว่า เช่นจากรูปที่ 3 จะพบว่าภายหลังจากให้ Itraconazole 100mg ค่า C_{max} เมื่อให้พร้อมอาหารมากกว่าเมื่อท้องว่างอย่างชัดเจน (132 และ 38.4 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบค่า Itraconazole AUC ratio ระหว่างขนาดยา 50-200 mg. จะพบว่าค่าเกณฑ์จลศาสตร์ของยาเพิ่มขึ้นเป็นอัตราส่วนมากขึ้น

มีการศึกษาเพื่อที่จะวัดระดับการเปลี่ยนแปลงของยาที่คงที่ (steady-state pharmacokinetics) จะพบได้หลังจากที่ให้ขนาด 100mg วันละหนึ่งครั้งนาน 2-4 สัปดาห์ โดยพบระดับการเปลี่ยนแปลงของยาที่คงที่ในวันที่ 14 มีค่า $C_{max} = 0.4-0.6 \text{ mg/L}$, AUC values = 5-9 mg/L*hr. ส่วนถ้าให้ Itraconazole 200 mg ครั้งเดียวจะพบค่า $C_{max} = 1.1 \text{ mg/L}$, AUC values =

15.4 mg/L*hr. แต่ถ้าแบ่งให้เป็นสองครั้งจะพบค่า $C_{max} = 2.0\text{mg/L}$, AUC values = 39.3mg/L*hr. ดังนั้นเป็นไปได้ที่ว่า Itraconazole ต้องมีผลต่อกระบวนการเปลี่ยนแปลง(saturate metabolic process) เนื่องจากว่าแม้มีการเพิ่มขนาดของยาจาก 100-400 mg จะทำให้มีการเพิ่มของระดับยาในอัตราส่วนที่เพิ่มขึ้น

ในคนไข้บางกลุ่มเช่นผู้ป่วยโรคเอดส์หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาว จะพบระดับการเปลี่ยนแปลงของยาที่คงที่มีระดับต่ำกว่าปกติ(Lyman CA และ Walsh TJ, 1992) อาจจะเป็นเนื่องจากว่าทานอาหารได้น้อยลงหรือการดูดซึมอาหารไม่ดีซึ่งอาจเกิดจากอาเจียนมากภายหลังการรักษาด้วยยาด้านมะเร็ง มีการทำลายเยื่อในทางเดินอาหารหรือมีการลดภาวะเป็นกรดในกระเพาะ ทำให้ในบางกรณีอาจจะต้องมีการเพิ่มขนาดของยาเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น

การกระจายของยา

| Fluid or tissue examined | Itraconazole dose | Ratio of fluid/tissue : plasma concentration |
|--------------------------|-------------------|--|
| CSF | 200 mg OD | <0.002 |
| Eye fluid | 200 mg OD | <0.007 |
| Saliva | 100 mg OD | <0.002 |
| Sputum | 200 mg OD | 0.07-0.38 |
| Pus | 200 mg OD | 1.3-3.4 |
| Vagina fluid | 200 mg SD | 0.12-0.48 |
| Vagina | 200 mg SD | 2.9-7.5 |
| Cervix mucus | 200 mg SD | 3.2-11.4 |
| Endometrium | 200 mg SD | 5.8-13.9 |
| Skin | 100 mg OD | 0.5-2.0 |
| Skin | 100 mg OD or BID | 3.1-10.5 |
| Lung | 200 mg OD or BID | 0.9-2.4 |

ตารางที่ 3. อัตราส่วนความเข้มข้นในเนื้อเยื่อต่างๆของ Itraconazole

Itraconazole สามารถที่จะจับกับโปรตีนได้ดี จากการศึกษพบว่า 99.8%ของ Itraconazole ถูกยึดจับอยู่โดยแบ่งเป็น 94.9% จับกับโปรตีนในเลือดส่วนใหญ่จะเป็นอัลบูมิน ส่วนอีก 4.9% จับกับเซลล์เม็ดเลือดแดง พบเป็นตัวยอิสระเพียง 0.2% เท่านั้นเนื่องจาก

Itraconazole สามารถจับกับไขมันได้ดีทำให้ยาสามารถกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆได้ดี ส่วนบริเวณที่เป็นของเหลวเช่นในน้ำไขสันหลังหรือน้ำลายจะพบระดับของยาค่อนข้างต่ำมากยกเว้นส่วนที่เป็นหนองจะพบระดับสูงมากถึง 3.5 เท่าของระดับในเลือดปกติ (Cauwenbergh G et al, 1988)

ค่าเฉลี่ยจำนวนการกระจายของ Itraconazole เท่ากับ 10.7 L/kg ซึ่งมีค่าสูงกว่าของ Fluconazole (<1 L/kg) มาก (Grant SM และ Clissold SP, 1990) บ่งชี้ว่าตัวยานี้สามารถกระจายในเนื้อเยื่อได้ดี จากคุณสมบัติของ Itraconazole ที่สามารถจับกับเคราตินได้ดี ทำให้สามารถพบระดับของยาได้สูงในผิวหนัง ช่องคลอดและเล็บ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการติดเชื้อราได้บ่อย (Cauwenbergh G et al, 1988)

ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ Candida ที่ช่องคลอด ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วย Itraconazole 200mg 2 ครั้งห่างกัน 12 ชม. จะพบระดับของยาสูงมากกว่า 100ng/g ในเนื้อเยื่อที่ช่องคลอด ซึ่งมากกว่าระดับยาในเลือด 2-3 เท่าและจะมีระดับสูงต่อเนื่องนาน 4 วันภายหลังจากการรักษา

ส่วนที่ผิวหนังจะมีการกระจายของยาแตกต่างจากเนื้อเยื่อบริเวณอื่น (Cauwenbergh G et al, 1988) โดยในระยะแรก Itraconazole จะกระจายมาถึงผิวหนังผ่านทางต่อมไขมันที่ผิวหนัง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Itraconazole จะพบความเข้มข้นของ sebum Itraconazole จะมากกว่าระดับในเลือด 5-10 เท่าในวันที่ 4 ภายหลังจากการรักษาและระดับของยาจะยังคงสูงอยู่ถึง 14 วันภายหลังจากการรักษาครบแล้ว โดยปกติสามารถพบระดับยาของ Itraconazole ในเหงื่อภายใน 24 ชม. ภายหลังจากได้รับยาแต่ระดับของยาจะเท่ากับระดับยาในเลือด ส่วนที่เล็บจะพบใน 7 วันภายหลังจากการรักษาโดยจะพบที่บริเวณส่วนปลายก่อน โดยยาอาจจะซึมผ่านทาง nail bed และ nail matrix ร่วมกัน (Willemsen et al, 1992) ในผิวหนังโดยเฉพาะชั้น basal layer Itraconazole จะจับกับ keratinocyte อย่างแข็งแรงทำให้สามารถพบระดับของยาที่ผิวหนังและผมก่อนข้างสูงได้ใน 2-4 สัปดาห์ภายหลังจากหยุดการรักษา ในระยะสุดท้าย Itraconazole จะไม่ซึมผ่านกลับไปในเลือดเพื่อไปกำจัด แต่จะถูกกำจัดไปพร้อมกับผมและผิวหนังที่หลุดลอกไป (Cauwenbergh G et al, 1988)

Willemsen (Willemsen et al, 1992) ได้ศึกษาโดยให้ Itraconazole ขนาด 100-200 mg/day นาน 3 เดือนในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราที่เล็บ พบว่าระดับของยาสูงอยู่ในเล็บนานถึง 6 เดือนหลังการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ 100mg/day พบมีความเข้มข้น 84-149ng/g ที่เล็บเท้าและ 35-115ng/g ที่เล็บมือ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ 200mg/day พบมีความเข้มข้น 490-990ng/g ที่เล็บเท้าและ 141-798ng/g ที่เล็บมือ สาเหตุที่มีความเข้มข้นของยาในเล็บเท้ามากกว่าเล็บมืออาจจากอัตราการงอกของเล็บที่ช้ากว่าทำให้มีการสะสมของยามากกว่า ในการรักษาแบบ intermittent โดยใช้ Itraconazole 200mg วันละ 2 ครั้งติดต่อกันนาน 1 สัปดาห์ในทุกเดือน เป็นระยะ 3-4 ครั้ง ก็สามารถพบระดับของยาที่สูงได้เช่นกัน

การกำจัดออกจากร่างกาย

Itraconazole จะถูกนำไปกำจัดที่ตับ ทำให้ได้สารต่างๆออกมามากมาย ซึ่งจะถูกขับออกมาทางน้ำดีและปัสสาวะ มีการศึกษาโดยใช้ ³H-Itraconazole ซึ่งได้ย้อมสารกัมมันตภาพรังสีไว้ ภายหลังจากการรับประทานแล้ว 7วันปรากฏว่า 54%ของสารกัมมันตภาพรังสีพบในอุจจาระ และ 35%พบในปัสสาวะ