

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

นอกจากการติดเชื้อแบคทีเรียแล้ว การติดเชื้อราเป็นเรื่องที่แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดต้องเผชิญอยู่เสมอ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดขนาดสูง และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก การติดเชื้อราที่เยื่อ (superficial fungal infection) และการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ (invasive fungal infection) ที่สำคัญเกิดจากเชื้อแคนดิดา และเชื้อแอสเพอจีลัส<sup>3,4</sup> โดยการติดเชื้อดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยต้องทุกข์ทรมานหรือตายจากการติดเชื้อ ได้รับผลข้างเคียงจากยาต้านเชื้อราแอมโฟเทอริซินที่ใช้รักษา และที่สำคัญทำให้แพทย์ผู้ดูแลไม่สามารถให้การรักษาที่จำเพาะต่อไปได้ เช่น การให้เคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นต้น ดังนั้นการติดเชื้อราเป็นเรื่องที่แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดทุกคน ไม่ปรารถนาให้เกิดขึ้น และพยายามหากวิธีต่าง ๆ มาปฏิบัติเพื่อป้องกันปัญหาดังกล่าว

บทความต่อจากนี้ผู้ศึกษาวิจัยจะขอทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับ เรื่องปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด การติดเชื้อราที่พบบ่อย และวิธีการป้องกันปัญหาดังกล่าวเป็นสำคัญ โดยจะขอเน้นการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาไอทราโคนาโซลเพื่อป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไว้ด้วย เพื่อความสมบูรณ์ของการทบทวนวรรณกรรมในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

#### การติดเชื้อราในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด

การติดเชื้อราและการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยหลาย ๆ ประการร่วมกันโดยมีความผิดปกติที่สำคัญ คือ ความผิดปกติในจำนวนและหน้าที่ของเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิล โดยมีปัจจัยเสริมที่สำคัญได้แก่ ความผิดปกติของเยื่อ และผิวหนัง ซึ่งปัจจัยเสริมนี้เป็นการทำลายปราการทางธรรมชาติที่สำคัญในการป้องกันการติดเชื้อในกระแสโลหิต<sup>3,4</sup>

#### ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล

เป็นที่ทราบกันดีว่า การติดเชื้อในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด มักพบเชื้อและแหล่งก่อโรคได้ยากเพราะเซลล์ที่ทำให้เกิดการอักเสบได้แก่เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลมีปริมาณและคุณภาพ

น้อยลง ดังนั้น แพทย์ผู้ดูแลจึงจำเป็นต้องแยกการติดเชื้อรา และการติดเชื้อแบคทีเรียออกจากกัน โดยการติดเชื้อรามีลักษณะสำคัญดังนี้

1. การติดเชื้อรามักพบเมื่อเม็ดเลือดขาวต่ำอยู่นานมากกว่า 2 สัปดาห์
2. การได้รับยากดภูมิอื่น ๆ เช่น ยาสเตียรอยด์เพิ่ม อัตราการติดเชื้อรามากขึ้น
3. การติดเชื้อรามักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่ออกฤทธิ์กว้างขวาง

Bodey GP และคณะ<sup>14</sup> ได้ทำศึกษาและรายงานความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อที่รุนแรง และการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเม็ดเลือดขาวไว้อย่างชัดเจนดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและการติดเชื้อรุนแรง<sup>14</sup>

จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (เซลล์ต่อไมโครลิตร)	ร้อยละของการติดเชื้อ ตามสัปดาห์ที่เกิดภาวะ เม็ดเลือดขาวต่ำ							
	สัปดาห์ที่							
	1	2	3	4	6	10	12	14
2,000	2							
1,500	5							
1,000	10	30	45	50	65	70	85	100
500	19							
<100	28	50	72	85	100			

จากการศึกษาของ Bodey GP และคณะ<sup>14</sup> พบว่าการที่เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำมากและเป็นเวลานาน เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการเกิดภาวะติดเชื้อที่รุนแรง

นอกจากนี้ Fauci และคณะ<sup>15</sup> พบว่ายาสเตียรอยด์ลดปฏิกิริยา chemotaxis ของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล นอกจากนั้นในการศึกษาต่อมาเฉพาะในหลอดทดลองพบว่ายาสเตียรอยด์ยังมีฤทธิ์ลดความสามารถของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลอีกหลายอย่าง เช่นลดความสามารถในการฆ่าจุลชีพโดยผ่าน แอนติบอดี (antibody dependent cytotoxicity) เป็นต้น

## ความผิดปกติของเยื่อและผิวหนัง

ความผิดปกติของเยื่อเช่น การเกิดแผลในช่องปากหรือหลอดอาหารนั้นอาจเกิดจากการได้รับเคมีบำบัดขนาดสูง หรือเคมีบำบัดจำเพาะบางชนิด เช่น methotrexate<sup>3,4</sup> ความผิดปกติดังกล่าวเพิ่มอัตราการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราในเลือด โดยเชื้อราที่พบบ่อยได้แก่ เชื้อราแคนดิดา

ความผิดปกติของผิวหนังที่สำคัญเกิดจากใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ ความผิดปกตินี้พบมากขึ้นตามความนิยมใช้ สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ โดยมีการรวบรวมงานศึกษาโดย Kluger และ Maki<sup>16</sup> พบว่าสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ที่มีการติดเชื้อมากที่สุด ได้แก่ สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ที่ใช้ทำการฟอกไตชนิด non - cuffed และพบว่าสายสวนหัวใจชนิดท่อเปิดได้ผิวหนัง (subcutaneous central venous ports) มีอัตราการติดเชื้อต่ำสุด โดยอัตราการติดเชื้อต่ำกว่าการใส่สายให้น้ำเกลือบริเวณหลอดเลือดส่วนปลายแขนขา

โดยพบว่าการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่น้อยกว่า 10 วัน มีเป็นการติดเชื้อราแคนดิดาเพียงร้อยละ 11 ในขณะที่ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อแกรมบวกได้แก่ Staphylococcus, coagulase negative ถึงร้อยละ 39 พบเชื้อแกรมลบเพียง ร้อยละ 14<sup>16</sup>

แต่เมื่อพิจารณาในกลุ่มที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่มากกว่า 10 วัน พบว่าเป็นแกรมลบส่วนใหญ่ถึงร้อยละ 45 พบเชื้อ Staphylococcus, coagulase negative เพียงร้อยละ 25 โดยพบการติดเชื้อราแคนดิดาเพียงร้อยละ 2 เท่านั้น<sup>16</sup>

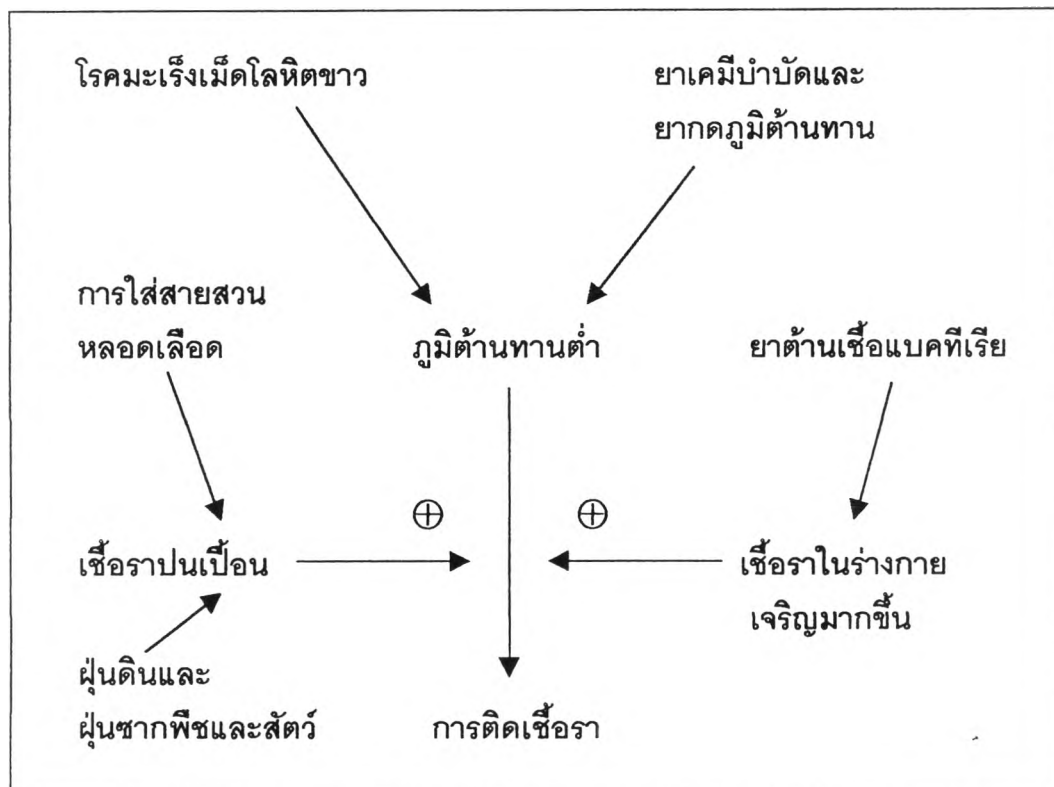
โดยสรุปอาจเขียนความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อรา ได้ดังรูปที่ 1 โดยการติดเชื้อรามีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำ โรคเดิมของผู้ป่วย ชนิดของยาเคมีบำบัด การได้รับยากดภูมิอื่น ๆ และการใส่สายสวนหลอดเลือดเป็นต้น

## การติดเชื้อราแคนดิดา

เชื้อราแคนดิดาเป็นเชื้อก่อโรคฉวยโอกาสประเภทยีสต์ (yeast) มักเจริญได้ดีในภาวะกรดอ่อน โดยทั่วไปการติดเชื้อแคนดิดา แบ่งได้เป็นการติดเชื้อบริเวณเยื่อ และ การติดเชื้อแบบแพร่กระจาย<sup>4,16</sup>

เชื้อราแคนดิดาก่อโรคมียหลายชนิดที่พบบ่อยได้แก่ *Candida albicans* *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* และ *Candida krusei* เป็นต้น<sup>4,17,18</sup> ส่วนใหญ่การติดเชื้อแคนดิดา เกิดจากเชื้อภายในตัวผู้ป่วยเอง โดยอาจติดต่อผ่านการสัมผัสจากบุคคลใกล้ชิดและมีบ้างที่เกิดจากการปนเปื้อนในสายสวนหลอดเลือด เชื้อราแคนดิดาส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาฟลูโคนาโซล ยกเว้น *Candida krusei* และ *Candida glabrata*<sup>4</sup>

รูปที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด



#### การติดเชื้อแคนดิดาบริเวณเยื่อ

การพบเห็นแผลเยื่อช่องปากซึ่งปกคลุมด้วย แผ่นสีขาวติดแน่นเมื่อลอกออกจะพบแผลที่มีเลือดซึมเป็นลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของการติดเชื้อบริเวณเยื่อในช่องปาก การตรวจพบดังกล่าวทำให้แพทย์ผู้ดูแลต้องคำนึงถึงความเป็นจริงอีก 3 ข้อ<sup>19</sup> ที่ตามมาได้แก่

1. แผลเกิดจากผลของยาเคมีบำบัดหรือการติดเชื้อ Herpes simplex ร่วมด้วย
2. เมื่อมีรอยโรคในช่องปากอาจมีรอยโรคในบริเวณอื่นๆ ของระบบทางเดินอาหาร เช่น หลอดอาหารส่วนปลาย เป็นต้น
3. การติดเชื้อในเยื่อดังกล่าวอาจก่อให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อราแคนดิดาเข้าสู่กระแสเลือดและแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น ๆ ได้

สำหรับการติดเชื้อราแคนดิดาบริเวณหลอดอาหารส่วนล่างนี้ อาการจะคล้ายกับการไหลย้อนกลับของกรดในกระเพาะและคล้ายกับการติดเชื้อ Herpes simplex ของหลอดอาหาร การส่องกล้องและพิสูจน์ชิ้นเนื้อสามารถทำได้อย่างปลอดภัยเมื่อเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยกลับมาสู่ระดับปกติ แต่ในกรณีที่รอให้เม็ดเลือดขาวกลับขึ้นมาเป็นปกติไม่ได้ อาจพิจารณาเพิ่มยาด้านเชื้อราก่อนถ้าอาการไม่ดีขึ้นจึงให้ยาด้านไวรัสร่วมด้วย พบว่าการตรวจด้วยการเอ็กซเรย์กินแป้งไม่ช่วยแยกโรคติดเชื้อทั้งสองออกจากกัน แต่แยกภาวะกรดไหลย้อนกลับมาขึ้นมากในหลอดอาหารได้<sup>4</sup>

### การติดเชื้อแคนดิดาแบบแพร่กระจาย<sup>4,20</sup>

การติดเชื้อแคนดิดาในเลือดทำให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อไปยังอวัยวะต่าง ๆ เช่น ผิวหนัง กล้ามเนื้อ ตา ลิ้นหัวใจ ตับ ม้าม และระบบประสาทส่วนกลาง<sup>4</sup>

การติดเชื้อราแคนดิดาในเลือดเป็นภาวะที่ยากต่อการวินิจฉัยเนื่องจากมีอัตราการเพาะเชื้อขึ้นในเลือดน้อยมาก ถึงแม้ว่าจะมีอาการติดเชื้อแบบแพร่กระจายชัดเจนแล้วก็ตาม การเพาะเชื้อราขึ้นในเลือดจากสายสวนหลอดเลือดควรพิจารณาด้วยว่าเชื้อที่เพาะขึ้นนั้นอาจเป็นแค่เชื้อราแคนดิดาที่เจริญเฉพาะในสายสวนหลอดเลือดเท่านั้น<sup>16</sup>

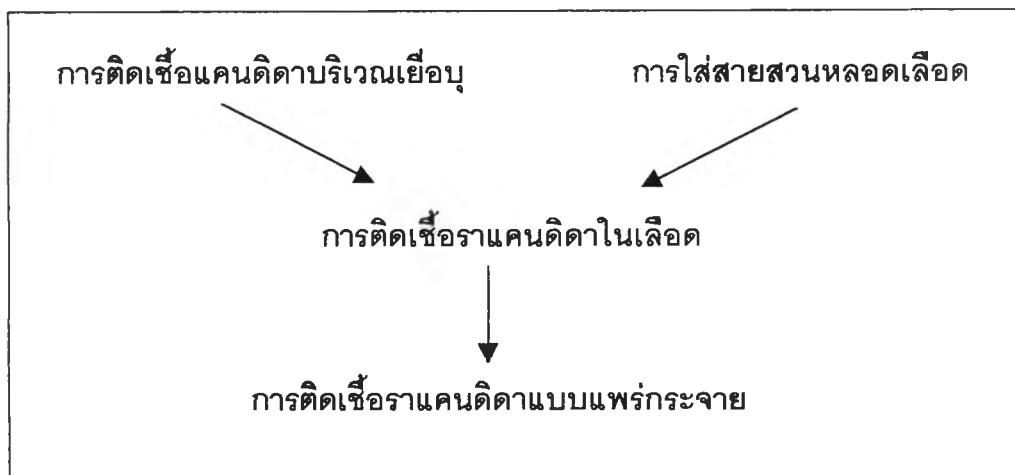
การติดเชื้อแคนดิดาในตามักพบในส่วนของ chorioretina และ vitreous โดยมากมักมีอาการและสามารถตรวจพบเมื่อผู้ป่วยพ้นจากช่วงที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำแล้ว เพราะเซลล์นิวโทรฟิลที่มากขึ้นจะทำให้อาการอักเสบชัดเจนขึ้น พบว่าเชื้อราแคนดิดาก่อโรคในตาบ่อย ๆ ได้แก่ *Candida albicans*<sup>4</sup>

การติดเชื้อราแคนดิดาในตับและม้ามมีลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะคือ ขณะที่พ้นช่วงเม็ดเลือดขาวต่ำ ผู้ป่วยจะเริ่มปวดท้องและมีไข้โดยไม่ตอบสนองต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรีย เมื่อตรวจเลือดจะพบการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวอย่างรวดเร็วประกอบด้วยระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase สูง โดยไม่พบเอนไซม์จากตับตัวอื่น ๆ เพิ่มสูงขึ้น การยืนยันวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และการนำชิ้นเนื้อตับมาเพาะเชื้อและตรวจทางพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่มักให้ผลการตรวจชิ้นเนื้อไม่พบเชื้อ ทำให้ส่วนใหญ่แล้วสามารถวินิจฉัยได้โดยใช้ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เท่านั้น<sup>4,20</sup>

การติดเชื้อราแคนดิดาในไตต้องแยกออกจากผลเพาะเชื้อในปัสสาวะลงซึ่งพบได้เป็นส่วนใหญ่ การวินิจฉัยที่สามารถยืนยันการติดเชื้อแคนดิดาแพร่กระจายไปสู่ไตได้แก่ การตรวจปัสสาวะพบ cast ของเชื้อแคนดิดา การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และการตรวจชิ้นเนื้อไต<sup>4</sup>

จากข้อมูลข้างต้นพอสรุปการติดต่อเชื้อราแคนดิดาได้ดังรูปที่ 2

รูปที่ 2 แสดงการก่อโรคของเชื้อแคนดิดา



### การติดเชื้อราแอสเพอจีลัสแบบลุกลาม

เชื้อก่อโรคแอสเพอจีลัสที่พบบ่อยได้แก่ *Aspergillus fumigatus* และ *Aspergillus flavus*<sup>4,17,18</sup> เชื้อราแอสเพอจีลัสโดยทั่วไปเจริญอยู่บนดินและซากพืชซากสัตว์ โดยสามารถสร้างสปอร์แขวนลอยแพร่ไปในอากาศได้ ดังนั้นการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสจึงเกิดที่ระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ในโพรงไซนัสและในเนื้อปอดเป็นต้น โดยมักมีลักษณะการดำเนินโรคลุกลามไปสู่หลอดเลือดและอวัยวะข้างเคียง เช่น ประสาทส่วนกลางบริเวณที่ติดกับโพรงอากาศไซนัสเป็นต้น<sup>21,22</sup>

นอกจากปัจจัยเสี่ยงเรื่องสิ่งแวดล้อมแล้ว การที่ผู้ป่วยมีระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานาน การที่ได้รับยาสเตียรอยด์และการเกิดภาวะเนื้อเยื่อต่อต้านผู้ป่วยแบบเรื้อรัง (chronic graft versus host) ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ<sup>16</sup>

โรคนี้มีอัตราการตายสูงมากประมาณร้อยละ 80 และอาจสูงถึงร้อยละ 100<sup>23</sup> ถ้ามีการลุกลามเข้าประสาทส่วนกลาง เนื่องจากยาด้านเชื้อราที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบันยังให้ผลการรักษาที่ไม่ดี ทำให้การป้องกันการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสเป็นเรื่องจำเป็นอย่างยิ่ง

ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสแบบลุกลามในปอด<sup>17-19,21-22</sup> ได้แก่ อาการเริ่มด้วยการเจ็บหน้าอกลักษณะ pleuritis นำมาก่อนการติดเชื้ออย่างชัดเจนประมาณ 3-6 วัน โดยอาจจะมีอาการของการติดเชื้อภายในโพรงไซนัสร่วมด้วยได้มากถึงหนึ่งในสาม ต่อมาจึงจะพบความผิดปกติของการตรวจเอกซเรย์ปอดตามมา โดยทั่วไปการตรวจเอกซเรย์ปอดในระยะแรกอาจจะไม่พบความผิดปกติ หรือในกรณีที่พบความผิดปกติก็มักแยกออกจากการติดเชื้อแบคทีเรียในปอดไม่ได้ การนำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มาช่วยในการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มต้น พบว่ามีความไวกว่าและมีลักษณะที่ตรวจพบจำเพาะกับเชื้อมากกว่าการตรวจด้วยเอกซเรย์ปอดธรรมดา

การวินิจฉัยให้ชัดเจนได้แก่การตรวจพบเชื้อราในชิ้นเนื้อ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักอยู่ในภาวะที่ไม่พร้อมต่อการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ การตรวจน้ำล้างท่อแขนงปอดหรือเสมหะแล้วพบเชื้อจะช่วยให้การวินิจฉัยชัดเจนขึ้น แต่การตรวจพบนี้พบได้เพียงร้อยละ 50 – 60 เท่านั้น<sup>4,22</sup>

การตรวจพบเชื้อแอสเพอจีลัสจากการเพาะเชื้อในเลือดมักเป็นผลจากการปนเปื้อนมากกว่าเป็นเชื้อก่อโรคจริง<sup>4</sup> การตรวจทางด้านซีโรโลยีจะได้กล่าวถึงต่อไป

การวินิจฉัยการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสที่ไซนัสก็เช่นเดียวกันต้องการพิสูจน์ชิ้นเนื้อ แต่ผู้ป่วยมักมีข้อจำกัดทำให้ยากต่อการวินิจฉัย อาการทางคลินิกที่สำคัญได้แก่ การปวดบริเวณโพรงไซนัส การมีแผลที่เพดานช่องปากและโพรงจมูก การบวมรอบๆลูกตา และการพบน้ำมูกมีลักษณะปนเลือด การตรวจเอชเรย์โพรงไซนัสจะพบการทำลายกระดูกร่วมกับลักษณะของการอักเสบของโพรงไซนัส<sup>21</sup>

#### การติดเชื้อราอื่น ๆ

การติดเชื้อราฟูซาเรียม (*fusarium*) พบได้บ่อยขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่เกิดเลือดขาวต่ำติดต่อกันนานมากกว่า 2 สัปดาห์ มีลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะคือ การพบผื่นผิวหนังร่วมด้วยได้บ่อย โดยอาจเป็นแค่ maculopapular หรืออาจเป็นตุ่มผิวหนัง การตรวจพบเชื้อในการเพาะเชื้อจากเลือดร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อพบเป็นสิ่งสำคัญในการวินิจฉัยพบว่าโรคนี้อัตราการตายเกือบร้อยละ 75 เนื่องจากเชื้อมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราในปัจจุบัน ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตพบในรายที่มีเม็ดเลือดขาวกลับมาสู่ระดับปกติแล้วเท่านั้น<sup>17-18</sup>

การติดเชื้อรามิวคอร์ (*Mucormycosis*) เป็นเชื้อราดำที่พบลักษณะทางคลินิก คล้ายคลึงกับการติดเชื้อแอสเพอจีลัสมาก มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ การมีเม็ดเลือดขาวต่ำ การเกิดภาวะคีโตแอสิโดซิส ในผู้ป่วยเบาหวาน การขาดสารอาหารประเภทโปรตีนอย่างรุนแรง และการได้รับยาขับเหล็กเป็นต้น เชื้อรามิวคอร์ก่อโรคที่พบบ่อยได้แก่ *Rhizopus arrhizus*, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus*<sup>4</sup>

การติดเชื้อราซีโดสปอเรีย (*Scedosporium*) ลักษณะการดำเนินโรคคล้ายการติดเชื้อราแอสเพอจีลัส ต้องแยกจากกันให้ได้ทางคลินิกเนื่องจากเชื้อ ซีโดสปอเรีย ไม่ตอบสนองต่อยาแอมโฟเทอริซินโดยเชื้อ *Scedosporium apiospermum* อาจตอบสนองได้ดีกับยากุ่ม ไมโคนาโซล (*miconazole*) และยากุ่ม เอโซล (*azole*) แต่เชื้อ *Scedosporium prolificans* มักดื้อยาทุกกลุ่ม<sup>4,18</sup>

การติดเชื้อราทริโคสปอรอน (*Trichosporon*) เป็นการติดเชื้อราประเภทยีสต์ โดยเชื้อเจริญมากในทางเดินอาหารแล้วแพร่กระจายทางกระแสเลือดคล้ายการติดเชื้อราแคนดิดา มีปัจจัยเสี่ยงที่คล้ายคลึงกับการติดเชื้อราแคนดิดาคือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ การใช้สเตอรอยด์ และการใช้สายสวน

หลอดเลือด มักพบรอยโรคบนผิวหนังมีลักษณะเป็นเนื้อตาย เมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาหรือเพาะเชื้อในเลือดมักให้ผลบวก การตรวจ Cryptococcal antigen อาจให้ผลบวกลงได้ เชื้อที่พบบ่อยได้แก่ *Trichosporon beigellii* และ *Blastoschizomyces capitatus* พบว่าเชื้อตอบสนองต่อยาฟลูโคนาโซลได้ดีกว่า ยาแอมโฟเทอริซิน<sup>4,18</sup>

Prentice HG.<sup>23</sup> ได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ ดังนี้ ความเสี่ยงต่ำได้แก่ โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบพลาสมาเซลล์ชนิดมัลพอยต์ในเด็ก และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดของผู้ป่วยเอง ความเสี่ยงปานกลางก่อนต่ำได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ การใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ เป็นต้น ความเสี่ยงปานกลางค่อนข้างสูงได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบพลาสมาเซลล์ชนิดมัลพอยต์ การฉายแสงทั้งตัว (total body irradiation) และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่น้อง เป็นต้น และ ความเสี่ยงสูงได้แก่ การที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตรมากกว่า 3 สัปดาห์ การที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตรมากกว่า 5 สัปดาห์ การใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง การได้รับเคมีบำบัดที่มี Ara C ขนาดสูง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากบุคคลอื่นที่ไม่ใช่พี่น้อง และ การเกิดภาวะเนื้อเยื่อของผู้ป่วยต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้ป่วย (graft versus host disease) เป็นต้น

Prentice HG ได้เน้นว่าการพิจารณาป้องกันการติดเชื้อราในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงน่า จะมีความคุ้มค่ากว่า อย่างไรก็ตามในแหล่งที่มีอัตราการติดเชื้อราสูงการพิจารณาการป้องกันในกลุ่ม ความเสี่ยงปานกลางน่าจะได้ประโยชน์ และอาจจะคุ้มค่าด้วย<sup>23</sup>

### วิธีการลดการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ

วิธีการลดการติดเชื้อราในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำสำคัญมากในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก และผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง เนื่องจากสองภาวะดังกล่าวผู้ป่วยจะมีระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำยาวนานมากกว่า 2 สัปดาห์

การลดการติดเชื้อราประกอบด้วย การควบคุมสิ่งแวดล้อมรอบตัวผู้ป่วย การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (primary prophylaxis) การให้ยาต้านเชื้อราในขณะที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย (empirical treatment) การเฝ้าระวังและหาวิธีการตรวจใหม่ ๆ เพื่อให้ได้วินิจฉัยและเริ่มรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มต้น (preemptive treatment) และการลดระยะเวลาการเกิด ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำด้วยการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว<sup>4</sup>



## การควบคุมสิ่งแวดล้อมรอบตัวผู้ป่วย

เนื่องจากเชื้อรากล่องโรคที่เป็นปัญหาบ่อยคือ เชื้อราแอสเพอจีลัสและเชื้อราแคนดิดาโดยเชื้อทั้งสองชนิดมีลักษณะการแพร่เชื้อที่แตกต่างกันคือ เชื้อราแอสเพอจีลัสแพร่มาทางอากาศ แต่เชื้อราแคนดิดา แพร่กระจายจากการสัมผัส การปนเปื้อนมาในอาหาร และการปนเปื้อนมาในอาหารและยาที่ให้ทางสายสวนหลอดเลือด ดังนั้นจึงขอแยกกล่าวถึงการควบคุมสิ่งแวดล้อมเพื่อลดการติดเชื้อราตามชนิดของเชื้อราดังกล่าว

### การลดการติดเชื้อราแอสเพอจีลัส

#### ระบบระบายอากาศ<sup>22,23</sup>

ท่อนำอากาศเข้าห้องผู้ป่วยควรถูกออกแบบมาให้ห่างไกลจากสัตว์ปีก ควรสามารถระบายอากาศได้มากกว่า 12 เท่าของปริมาตรในห้องต่อ 1 ชั่วโมง และควรมีเครื่องกรองอากาศที่มีความสามารถกรองสารแขวนลอยในอากาศได้ตั้งแต่ 0.3 ไมโครเมตร ขึ้นไป สำหรับการใช้เครื่อง Laminar air flow ในปัจจุบันพบว่า มีระดับของการศึกษาที่เห็นด้วยคือ C2 ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไขกระดูก

ตึกผู้ป่วยควรอยู่ห่างไกลจากบริเวณก่อสร้าง และควรวางแผนเลี้ยงบริเวณดังกล่าวเมื่อจะเคลื่อนย้ายผู้ป่วย พบว่าการใช้น้ำกากปิดปากและจุ่มกึ่งเช่นที่ใช้ในห้องผ่าตัด มีประโยชน์น้อยมากในการป้องกัน โดยมีระดับของการศึกษาที่เห็นด้วยคือ C2

#### เจ้าหน้าที่ผู้ดูแลผู้ป่วยและผู้เข้าเยี่ยม<sup>4,22</sup>

ก่อนเข้าเยี่ยมไม่ควรเดินทางผ่านบริเวณที่มีฝุ่นดินมากเช่นบริเวณก่อสร้าง ควรดูแลไม่ให้ดินหรือฝุ่นที่เปื้อนตามผม เสื้อผ้า และรองเท้า ตกหล่นในห้องผู้ป่วย ก่อนการล้างมือด้วยน้ำยาล้างมือที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อราได้ควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสโดยตรง

แม้ข้อมูลจากการติดเชื้อระหว่างผู้เข้าเยี่ยมที่อาจมีการเจริญของเชื้อแอสเพอจีลัสตามโพรงจมูก และผิวหนังไปสู่ผู้ป่วยยังไม่ชัดเจน จึงยังไม่มีข้อแนะนำการจัดการกับผู้ป่วยหรือผู้เยี่ยมที่เป็นพาหะดังกล่าว อย่างไรก็ตามการแยกห้องผู้ป่วยพบว่าเป็นสิ่งที่ปฏิบัติต่อ ๆ กันมาโดยมีระดับคำแนะนำตามการศึกษาต่ำกว่าระดับ A2 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก

### การลดการติดเชื้อรา แคนดิดา

เนื่องจากการติดเชื้อราแคนดิดาส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อในตัวผู้ป่วยเองที่เพิ่มอัตราการเจริญอย่างรวดเร็วเมื่อเสียสมดุลของแบคทีเรียเจ้าถิ่นจากยาต้านแบคทีเรียที่ออกฤทธิ์กว้างขวาง<sup>17,18</sup> โดยมีบ้างที่เชื้อก่อโรคติดต่อทางสายสวนหลอดเลือด และจากมือของบุคลากรทางการแพทย์การติดเชื้อจาก 2 กรณีหลัง เมื่อเกิดขึ้นแล้วมักจะเป็นเชื้อที่ื้อยา และอาจมีปัญหาจากการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรามาตรฐาน

การดูแลสายสวนหลอดเลือดเป็นสิ่งจำเป็น การปนเปื้อนเชื้อราในสายสวนอาหาร และยาที่ให้ผู้ป่วย อาจทำให้เกิดการติดเชื้อราแบบแพร่กระจายได้ในปัจจุบันพบว่าการใช้ยาทำความสะอาดที่มีส่วนประกอบของ chlorhexidine ถูกนิยมใช้มากขึ้น โดยมีการศึกษาชัดเจนว่าลดการขึ้นเชื้อราและเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่าการใช้ povidone-iodine เข้มข้น 10 เปอร์เซ็นต์ และลดการติดเชื้อได้ถึง 3 ใน 8 การศึกษา<sup>19</sup>

### การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (primary prophylaxis)

#### การกินยาด้านเชื้อราแบบไม่ถูกดูดซึม

การป้องกันวิธีนี้มุ่งเน้นการลดการติดเชื้อราแคนดิดาภายในทางเดินอาหารและช่องปากของผู้ป่วยเป็นสำคัญ โดยให้ยาด้านเชื้อราได้แก่ แอมโฟเทอริซินแบบกิน และ โคลไทรมาโซล (clotrimazole)

Vries-Hospers และคณะ ได้รายงานการใช้ยาแอมโฟเทอริซินแบบยาลูกอม แบบกิน และ แบบ ointment พบว่าสามารถลดการเจริญของเชื้อราแคนดิดาในช่องปากได้ สำหรับยาโคลไทรมาโซล พบว่าการใช้ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน ในรูปยาเหน็บในช่องปาก (oral troches) สามารถลดการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากได้ โดยถ้าลดเป็น 30 มิลลิกรัมต่อวัน จะให้ผลป้องกันได้เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ใช่มะเร็งทางโลหิตวิทยาเท่านั้น<sup>19</sup>

#### การใช้ยาพ่นสูดหายใจแอมโฟเทอริซิน

การใช้ยาพ่นสูดหายใจแอมโฟเทอริซินเพื่อป้องกันการติดเชื้อรา<sup>17</sup> พบว่ามีผลข้างเคียงสูง โดยเฉพาะอาการทางปอด และผู้ป่วยมักไม่สามารถทนยาได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืดหรือโรคถุงลมโป่งพองอยู่ก่อน ผลด้านการป้องกันเชื้อรายังไม่ชัดเจน ต้องการการศึกษาต่อไป

#### การกินยาด้านเชื้อรากลุ่มเอโซล

สำหรับยากลุ่มเอโซลนั้น ยาคีโตโคนาโซล (ketoconazole) สามารถใช้รักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากได้ดีในผู้ป่วยทั่วไป แต่พบว่ามีประสิทธิภาพต่ำ เมื่อนำมาใช้ป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด ยาฟลูโคนาโซล (fluconazole) ถูกศึกษาอย่างกว้างขวางเพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อรา ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด และในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่ายานขนาด 50-200 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดการติดเชื้อราแคนดิดาที่เยื่อเมือกได้เฉพาะเชื้อราแคนดิดาที่ไม่ดื้อต่อยาเช่น *Candida albicans* โดยยานขนาดดังกล่าวไม่ลดการติดเชื้อราแคนดิดาแบบแพร่กระจาย<sup>19,23</sup> เมื่อใช้ในขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดที่ไม่ใช่การปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าสามารถลดการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และลดการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อลงได้ร้อยละ 50 แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างชัดเจน<sup>23</sup> มี

การศึกษาการใช้ยาฟลูโคนาโซลขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติในการลดการติดเชื้อราแคนดิดาทั้งที่เยื่อหู และแบบแพร่กระจายได้ และลดการตายที่เกิดจากเชื้อราลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน<sup>23</sup>

ยาโทรโคนาโซลเป็นยาต้านเชื้อราสังเคราะห์ในกลุ่มเอโซล (azole) เช่นเดียวกัน ออกฤทธิ์ต้านเชื้อราได้ดีกว่าคีโตโคนาโซล ออกฤทธิ์ต้านเชื้อราแอสเพอจีลัส เชื้อราแคนดิดาที่ไม่ใช่เชื้อ *Candida albicans* และ ฮีสโตพลาสมา (*histoplasma*) ได้ดีกว่า ฟูโคนาโซล แต่ออกฤทธิ์ต้านเชื้อราแคนดิดา โดยเฉพาะ *Candida albicans* ได้ไม่ดีเท่า<sup>5,17</sup>

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง ergosterol ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อราผ่านเอนไซม์ sterol demethylase (P450DM) ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์เสียหายที่ และเซลล์หยุดเจริญเติบโต (fungistatic effect) พบว่าลักษณะการต้านเชื้อราขึ้นกับระยะเวลาที่ระดับยาเกินค่า FIC (fungal inhibiting concentration) ไม่ได้ขึ้นกับระดับยาสูงสุด (peak concentration, Cmax)<sup>5</sup>

ยาไอโทรโคนาโซลเริ่มผลิตในปี คศ. 1992 ในปัจจุบันในประเทศไทยมี 2 แบบคือ ยาเม็ดแคปซูลขนาด 100 มิลลิกรัม และยาน้ำขนาด 150 มิลลิกรัม (10 มิลลิกรัมต่อมิลลิกรัม) ราคาขายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ปกติได้แก่ยาเม็ดแคปซูลราคา 43.20 บาทต่อเม็ด และยาน้ำขนาด 150 มิลลิกรัมขวดละ 3020 บาท ปริมาณยาที่ใช้โดยทั่วไปคือ 200-400 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้สองเวลา

สำหรับยาฉีดไอโทรโคนาโซล ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ระดับยาในเลือดถึงระดับที่ใช้รักษาได้อย่างรวดเร็ว ขณะนี้ยามีราคาแพง และปัจจุบันมีการศึกษาผลข้างเคียงน้อย จึงยังไม่เหมาะนำมาใช้ป้องกันการติดเชื้อ<sup>23</sup> ในอนาคตอาจมีประโยชน์ในรายที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์เร็ว และผู้ป่วยมีปัญหาในการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร

ยามีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อนจึงแตกตัวและดูดซึมได้ดีในภาวะเป็นกรด การดูดซึมยาเม็ดแคปซูลมีความแตกต่างกันมากระหว่างการให้ก่อนและหลังอาหาร โดยพบว่าการให้ยาขณะท้องว่างจะลดการดูดซึมยาลงครึ่งหนึ่ง<sup>5</sup> ยาน้ำไอโทรโคนาโซลมีสาร hydroxypropyl-cyclodextrin ผสมอยู่ทำหน้าที่เพิ่มการดูดซึม มีการศึกษาพบว่ายาลดกรดไม่มีผลต่อการดูดซึมของยาน้ำไอโทรโคนาโซล การกินยาก่อนอาหารประมาณ 1 ชั่วโมง หรือกินขณะท้องว่าง ยาจะดูดซึมได้ดีกว่าการกินพร้อมอาหาร สำหรับ cyclodextrin เป็นสารประกอบประเภทน้ำตาล ก่อนการดูดซึมจะถูกแบคทีเรียในลำไส้เปลี่ยนเป็นน้ำตาลกลูโคสก่อน มีผลข้างเคียงคืออาการท้องเสีย<sup>5</sup>

ยาที่รบกวนการดูดซึมไอโทรโคนาโซล<sup>5</sup> ได้แก่ ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร, rifampicin, phenytoin, carbamazepine, didanosine ยาไอโทรโคนาโซลจะเพิ่มระดับยาของ digoxin, cyclosporine, phenytoin, terfenadine และ astemizole<sup>5</sup>

ยาไอทราโคนาโซลจะขนส่งในเลือดโดยจับกับอัลบูมิน<sup>5</sup> โดยถูกเมตาบอลิซึมที่ตับ ได้สารเมตาบอลิซึมหลายชนิด บางชนิดเช่น hydroxy-itraconazole มีฤทธิ์ต้านเชื้อราได้ hydroxy-itraconazole นี้เองที่ทำให้เกิดความแตกต่างกันระหว่างการศึกษานอกร่างกาย (in vitro) และในสิ่งมีชีวิต (in vivo) ยาขับออกทางไตน้อยมาก จึงไม่ต้องปรับขนาดในภาวะไตวาย

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย<sup>5</sup> ได้แก่ อาการปวดท้อง คลื่นไส้ และท้องเสีย ผลข้างเคียงที่พบได้บ้างได้แก่ อาการคัน อาเจียน ท้องผูก และ การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์จากตับ ผลข้างเคียงที่พบได้น้อยได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ โดยพบในผู้ป่วยที่ได้ยา 600 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>5</sup> ภาวะกล้ามเนื้อลายสลายตัว (rhabdomyolysis) พบในผู้ป่วยที่ได้ยา 600 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>5</sup> และภาวะผื่นผิวหนัง แพ้ยา

มีการศึกษาเพื่อติดตามผลข้างเคียง และ ความทนต่อยา<sup>7,8</sup> พบว่าการให้ยาขนาด 50-400 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 5-39 เดือน ในผู้ป่วย 238 คน พบว่ามีอาการคลื่นไส้อาเจียนร้อยละ 10.6 มีระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.5 มีความดันโลหิตสูงร้อยละ 1 มีเพียงร้อยละ 1 (3 คน) ที่ต้องหยุดยา โดยหยุดยาจากอาการอาเจียน 1 คน หยุดยาจากการมีความดันโลหิตสูงร่วมกับปัสสาวะมีโปรตีน 1 คน ทั้ง 2 คน อาการกลับเป็นปกติหลังหยุดยา มีเพียง 1 คนเป็นผู้ป่วยเอดส์มีหยุดยาจากการมีเม็ดเลือดขาวต่ำ หลังหยุดยาเม็ดเลือดขาวยังต่ำอยู่

ในด้านประสิทธิภาพของการใช้ยาไอทราโคนาโซลในการป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมี ไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัธยสถิตเฉียบพลัน<sup>9-11</sup> การศึกษาที่มีรายงานทั้งหมดเกือบทั้งหมดทำในกลุ่มมะเร็งทางโลหิตวิทยาซึ่งรวมมะเร็งชนิดอื่นๆเข้ามาด้วย การศึกษาใหญ่ๆที่เปรียบเทียบยาไอทราโคนาโซลเทียบกับยาหลอกได้แก่ (ดูตารางที่ 2 ประกอบ)

การศึกษาของ Menichetti และคณะในอิตาลี<sup>10</sup> พบว่าการใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา 201 คน เทียบกับยาหลอกโดยใช้ cyclodextrin 204 คน สามารถลดการติดเชื้อราแคนดิดาแบบแพร่กระจายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ลดการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสที่สามารถพิสูจน์ขึ้นเนื้อได้และไม่ลดอัตราการตายโดยรวม อย่างไรก็ตามยามีแนวโน้มที่จะลดการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสที่สามารถพิสูจน์ขึ้นเนื้อและที่สงสัยได้ ( $P=0.35$ ) ในการศึกษาดังกล่าวไม่ได้แสดงอัตราการเสียชีวิตจากเชื้อราในผู้ป่วยที่ได้รับยาไอทราโคนาโซลไว้ ในการศึกษาแม้ใช้ cyclodextrin เป็นยาหลอก แต่ผลข้างเคียงน้อยและผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนยาได้ดี

การศึกษาของ Harousseau และคณะ ในหลายประเทศในยุโรป<sup>11</sup> โดยเฉพาะในประเทศฝรั่งเศส พบว่าการใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

ในผู้ป่วย 281 คน เทียบกับการให้ยาเกินแอมโฟเทอริซินที่ไม่ดูดซึมในผู้ป่วย 276 คน พบว่ามีแนวโน้มที่จะลดอัตราการตายจากเชื้อรา (1 คนในกลุ่มยาไอทราโคนาโซล และ 5 คนในกลุ่มยาเปรียบเทียบกับ) ลดการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อโดยรวม (8 คน ในกลุ่มยาไอทราโคนาโซล และ 13 คนในกลุ่มยาเปรียบเทียบกับ) ลดการติดเชื้อราแอสเพอจีลล์ได้ดีกว่า (จาก 5 คนในกลุ่มยาน้ำไอทราโคนาโซลเทียบกับ 9 คนในกลุ่มที่ได้รับยาเกินแอมโฟเทอริซิน) และยามีแนวโน้มลดการใช้ยาแอมโฟเทอริซินได้ ( $P=0.066$ ) อย่างไรก็ดี ตัวชี้วัดทั้งหมดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Nucci และคณะ ในบราซิล<sup>9</sup> พบว่าการใช้ยาเม็ดไอทราโคนาโซลขนาด 100 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา 104 คน เทียบกับยาหลอก 106 คน พบว่ายามีประสิทธิภาพลดการใช้ยาแอมโฟเทอริซิน และลดการติดเชื้อราแบบแพร่กระจายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในกลุ่มที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่า 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และต่ำอยู่นานกว่า 7 วัน

มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาไอทราโคนาโซล และยาฟลูโคนาโซลในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้แก่ การศึกษาของ Morgenstern และคณะ<sup>24</sup> ในประเทศอังกฤษ ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาน้ำไอทราโคนาโซล เทียบกับยาน้ำฟลูโคนาโซล ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน ในการศึกษาที่มีการศึกษาตามจำนวนครั้งที่ให้ยาเคมีบำบัด ไม่พบการติดเชื้อราแอสเพอจีลล์ในกลุ่มยาไอทราโคนาโซล แต่พบ 6 ครั้งการศึกษาในกลุ่มยาฟลูโคนาโซล ( $P=0.016$ ) และพบว่ามีอัตราการตายจากการติดเชื้อราเฉพาะในกลุ่มยาฟลูโคนาโซล 7 คน ( $P= 0.024$ )

การศึกษาของ Huijgens และคณะ<sup>25</sup> ศึกษาเปรียบเทียบยาเม็ดไอทราโคนาโซล ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาเม็ดฟลูโคนาโซล 100 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด และปลูกถ่ายไขกระดูกจากตนเอง พบว่าให้ผลทางคลินิกเช่น อัตราการติดเชื้อราโดยรวม อัตราการตายโดยรวม และอัตราการใช้ยาแอมโฟเทอริซินไม่แตกต่างกันใน 2 กลุ่มการศึกษา

### การใช้ยาฉีดแอมโฟเทอริซิน

การใช้ยาฉีดแอมโฟเทอริซินเพื่อป้องกันการติดเชื้อรา ถูกจำกัดการศึกษาโดยผลข้างเคียงขณะให้ยา และผลข้างเคียงต่อไต การศึกษาส่วนใหญ่จึงให้ขนาดยาต่ำ ประมาณ 0.1–0.2 มิลลิกรัมต่อหน้าหนักตัวเป็นกิโลกรัมต่อวัน พบว่าบางการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้อื่น สามารถลดการติดเชื้อราแอสเพอจีลล์ได้เมื่อเทียบกับการศึกษาในอดีต แต่จากการศึกษาอื่นพบว่าไม่มี ความสำคัญทางคลินิก<sup>21</sup>

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของยาไอทราโคนาโซลเทียบกับยาหลอกในการศึกษาต่างๆ

	Menichetti <sup>10</sup>	Harousseau <sup>11</sup>	Nucci <sup>9</sup>
ชนิดของการศึกษา	Randomized, Double-blind, placebo -control, multicenter	Randomized, double blind, double placebo control, multicenter	Randomized, double blind, placebo control, two center
ประชากร	มะเร็งระบบโลหิตวิทยา	มะเร็งระบบโลหิตวิทยา	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาว ต่ำ
ชนิดยาไอทราโคนาโซล	ยาน้ำ	ยาน้ำ	ยาแคปซูล
ขนาดยา	2.5 mg/kg bid	2.5 mg/kg bid	100 mg bid
ชนิดยาเปรียบเทียบ	ยาหลอก	ยาเม็ดแอมโฟเทอริซิน	ยาหลอก
ตัวอย่างการศึกษา	201/204	281/276	104/106
เวลาเริ่มยาทดลอง	พร้อมเคมีบำบัด	1-3 วันก่อนเคมีบำบัด	พร้อมเคมีบำบัด
ติดตามผล	NA	4 สัปดาห์ หลังหยุดยาทดลอง	14 วัน หลังหยุดยาทดลอง
ยาปฏิชีวนะที่ใช้	ceftazidime + amikacin	NA	ceftazidime + amikacin
เริ่มแอมโฟเทอริซินหลังจากให้ยาเชื้อแบคทีเรีย	5 วัน	2 วัน	6 วัน
เวลาที่ติดตามศึกษา	Not report	4 สัปดาห์หลังหยุดยา ทดลอง	14 วันหลังหยุดยา ทดลอง
colonization ของเชื้อ แคนดิดา ในช่องปาก	-	-	73%/55%
colonization ของเชื้อ แอสเพอจีลัสในจมูก	-	-	8%/18%
การติดเชื้อมาแคนดิดาที่ เยื่อหู	5.4%/6.3%	0.7%/4.7%	1%/7%

ตารางที่ 2 (ต่อ) แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของยาไอทราโคนาโซลเทียบกับยาหลอกในการศึกษาต่างๆ

	Menichetti <sup>10</sup>	Harousseau <sup>11</sup>	Nucci <sup>9</sup>
การติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ	2.5%/4.4%	3.6%/9.4%	5%/8%
การติดเชื้อราแคนดิดาแบบแพร่กระจาย	0.5%/4%	1%/0.7%	2%/4%
การติดเชื้อราแอสเพอจิลีสแบบลุกลาม	2%/0.5%	1.8%/3.3%	0/1%
การป้องกันล้มเหลว	21.4%/28.9%	29%/29%	27%/41% <sup>***</sup>
อัตราการตายรวม	7%/9%	6%/10%	7.7%/6.6%
อัตราการตายจากการติดเชื้อรา	0.5%/2.5%	0.4%/1.8%	1.9%/0.9%
อัตราการหยุดยาก่อนจบการทดลอง	18%/13%	27%/28%	1.5%/2.0%

การให้ยาต้านเชื้อราในภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านแบคทีเรีย (empirical treatment in febrile neutropenia)

เนื่องจากภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานานอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงหรืออาการนำเพียงอย่างเดียวของการติดเชื้อรา มีทางเลือก 3 ทาง เมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านแบคทีเรียที่เหมาะสมแล้ว ได้แก่ 1. เริ่มการรักษาเชื้อรา 2. หาวีธีการวินิจฉัยที่มีความไวมากกว่าในปัจจุบันโดยพิจารณาการรักษาตามนั้น (preemptive treatment) และ 3. ติดตามดูอาการผู้ป่วยต่อไปโดยติดตามลักษณะทางคลินิกอย่างใกล้ชิด

มีการศึกษาที่ชัดเจนว่าการเริ่มยาต้านเชื้อราในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำ ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรีย คลินิกและลักษณะทางคลินิกไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรียที่ชัดเจน หลังจากเริ่มยาต้านแบคทีเรีย 4 วัน จะลดอัตราการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อได้อย่างชัดเจน<sup>26-27</sup> โดยยาต้านเชื้อราที่ใช้เป็นมาตรฐานคือ ยาแอมโฟเทอริซิน โดยมียาแอมโฟเทอริซินสูตรไขมัน (lipid formulation) เป็นทาง

เลือก<sup>28-29</sup> เนื่องจากให้ผลลดการติดเชื้อราได้ใกล้เคียงกัน ผลข้างเคียงทางไตและขณะให้นยาน้อยกว่า แต่มีราคาแพงกว่ามาก<sup>28-29</sup>

Walsh และคณะ<sup>30</sup> ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด เปรียบเทียบการใช้ยาโวริโคนาโซล (voriconazole) ซึ่งเป็นยากลับเอนโดพาทินชนิดใหม่ มีทั้งยากินและฉีด พัฒนามาจากยาฟลูโคนาโซล สามารถออกฤทธิ์ต้านเชื้อ *Aspergillus fumigatus* ได้ เทียบกับยาฉีดแอมโฟเทริซินชนิด liposomal พบว่า มีอุบัติการณ์การติดเชื้อราที่สามารถพิสูจน์ขึ้นเนื้อในขณะให้นยาต่ำกว่าในกลุ่มโวริโคนาโซล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 1.9 เทียบกับ ร้อยละ 5.0) แต่ยาแอมโฟเทริซินชนิด liposomal มีแนวโน้มของอัตราความสำเร็จมากกว่า ในแง่ผลข้างเคียงพบว่ายาโวริโคนาโซลมีอาการประสาทหลอนพบได้ร้อยละ 4.3 เทียบกับ ร้อยละ 0.5 ในกลุ่มยาแอมโฟเทริซินสูตร liposomal แต่ยาโวริโคนาโซลมีอาการข้างเคียงทางไต และผลข้างเคียงขณะให้นยาน้อยกว่า ปัจจุบันจึงมียาด้านเชื้อราที่ใช้ในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำ ที่ไม่ตอบสนองต่อยาด้านเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นอีกหนึ่งชนิดคือยาโวริโคนาโซล<sup>30</sup>

ปัจจุบันมียาด้านเชื้อราใหม่ๆ ออกมาเช่น caspofungin ยา caspotungin เป็นยาในกลุ่ม echinocandins<sup>33</sup> ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา แคนดิดา แอสเพอจีลัส และ *Pneumocystis carinii* โดยยับยั้งเอนไซม์ glucan synthase ซึ่งทำหน้าที่สร้างผนังเซลล์ ยามีเฉพาะแบบฉีด ประสิทธิภาพในการต้านเชื้อราขึ้นกับระดับยาสูงสุด แต่เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ยังอยู่ในช่วงการรักษา และการเฝ้าระวังผลข้างเคียง ยังไม่มีการศึกษาในแง่การป้องกันการติดเชื้อรา ในอนาคตอาจมีประโยชน์มากขึ้นในแง่การรักษาแบบ empirical treatment และการใช้ยาร่วมกับยาด้านเชื้อรามาตรฐานอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต้านเชื้อราที่เยื่อหุ้มเซลล์ เนื่องจากอาจเสริมฤทธิ์ต้านเชื้อราได้<sup>33</sup>

### การพิจารณาให้ยาด้านเชื้อราตามการตรวจพิเศษที่บ่งถึงความเสี่ยงในการติดเชื้อรา (preemptive treatment)

การพิจารณาให้ยาด้านเชื้อราแบบนี้ ปัจจุบันมีการศึกษามากขึ้นเรื่อยๆ บางชนิดเช่น การตรวจ galactomannan ในซีรัมในอนาคตอาจนำไปเป็นเครื่องมือในการใช้วินิจฉัยการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสได้ แต่มีข้อจำกัดคือต้องมีค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้นหลายชนิด เช่น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิด high resolution และ การตรวจ galactomannan. เทคโนโลยียังไม่แพร่หลาย การตรวจพิเศษดังกล่าวได้แก่ การเพาะเชื้อจากสิ่งคัดหลั่งของระบบทางเดินหายใจ การตรวจ galactomannan และ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิด high resolution เป็นต้น



การเพาะเชื้อจากสิ่งคัดหลั่งของระบบทางเดินหายใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเสมหะและน้ำล้าง  
 แขนงปอด (bronchoalveolar lavage) พบว่าการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อแคนดิดานั้นไม่มีความสำคัญทาง  
 คลินิก แต่การเพาะเชื้อขึ้นเชื้อราแอสเพอจีลัส ในภาวะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่าประมาณร้อยละ  
 50 ของผู้ป่วยจะมีลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสแบบลุกลามตามมา<sup>23</sup> แสดง  
 ถึงอัตราเสี่ยงการติดเชื้อที่สูงขึ้นชัดเจนเมื่อเพาะเชื้อขึ้นเชื้อราแอสเพอจีลัส ดังนั้นจึงควรเริ่มให้ยาต้าน  
 เชื้อราที่ออกฤทธิ์เร็วและสามารถคุมเชื้อแอสเพอจีลัสได้ดี

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิด high resolution ที่ปอด เมื่อเอ็กซเรย์ปอดปกติ โดยอาจ  
 พบลักษณะที่จำเพาะต่อการติดเชื้อราประเภท mold คือ halo sign<sup>4,17-18</sup> อย่างไรก็ตามการตรวจวิธีนี้มี  
 ประโยชน์น้อยทางคลินิกเนื่องจาก 1. ไม่จำเพาะกับเชื้อราแอสเพอจีลัส 2. ถูกบดบังประโยชน์จาก  
 การเริ่มยาต้านเชื้อราแบบ empirical ที่มีแนวโน้มให้เร็วขึ้นหลังจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาต้าน  
 แบคทีเรีย และ 3. ไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่าควรจะทำเมื่อไร สามารถลดอัตราการติดเชื้อรา หรืออัตราการ  
 ตายได้หรือไม่ และสุดท้ายสามารถลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยโดยรวมหรือไม่

การตรวจ galactomannan ในซีรัม<sup>23</sup> เป็นการตรวจแอนติเจนต่อเชื้อแอสเพอจีลัส พบว่ามี  
 ความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อราแอสเพอจีลัสมาก สามารถใช้ทำนายการติดเชื้อ และติดตามการตอบ  
 สอนต่อการรักษาได้ โดยการตรวจนี้จำเพาะต่อเชื้อแอสเพอจีลัสมาก โดยอาจมีผลตรวจเป็นบวกได้  
 ในการตรวจเชื้อราเพนิซิลเลียม (penicillium) ได้ แต่เนื่องจากการติดเชื้อราทั้งสองชนิดเกิดในผู้ป่วย  
 ต่างกลุ่มกันจึงไม่มีปัญหาในการตรวจวินิจฉัย ดังนั้นมีแนวโน้มนำมาใช้วินิจฉัยได้ดี แต่ไม่สามารถนำ  
 มาทดแทนการพิจารณาการให้ยาต้านเชื้อราแบบ empirical treatment ได้

การตรวจอื่น ๆ เช่น การตรวจน้ำตาล D-arabinitol<sup>23</sup> ที่จำเพาะต่อเชื้อราแคนดิดา การตรวจ  
 18s ribosomal DNA ของเชื้อรา โดยเทคนิค PCR<sup>34</sup> (polymerase chain reaction) และการตรวจ  
 D-glucan<sup>23</sup> เป็นต้น

ในอนาคตเนื่องจากยาด้านเชื้อราที่ออกฤทธิ์กว้าง และผลข้างเคียงน้อยน่าจะมีมากขึ้นและ  
 ราคาถูกลง การให้ยาต้านเชื้อราแบบ empirical จะมีมากขึ้นและอาจเริ่มยาเร็วขึ้น โดยอาจเกิดผล  
 กระทบเช่นเดียวกับยาด้านเชื้อแบคทีเรีย คือการต่อยาในโรงพยาบาล การให้ยาแบบ preemptive  
 อาจจะมีประโยชน์บ้าง โดยมีหลักการคือการพิจารณาให้ยาตามอัตราเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นรายๆไป

#### การลดการติดเชื้อราโดยการเพิ่มภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย

การให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวทั้ง granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) และ  
 granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) พบว่าสามารถลดจำนวนวันที่มี

เม็ดเลือดขาวต่ำได้ แต่ไม่ลดอัตราการตายโดยรวม<sup>31</sup> โดยไม่มีการศึกษาใดที่แสดงถึงการลดการติดเชื้อ อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาของ Bodey และคณะ<sup>35</sup>ได้ แสดงให้เห็นว่าการใช้ GM-CSF อาจมีประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อราแอสเพอจีลัส เช่นเดียวกับรายงานการศึกษาของ Richardson และคณะในหลอดทดลอง<sup>36</sup>

ปัจจุบันการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวเมื่อเกิดภาวะไขกระดูกกดไขกระดูกเม็ดเลือดขาวต่ำต้องพิจารณาเลือกใช้เป็นรายๆไป ควรเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติภาวะไขกระดูกกดไขกระดูกเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานานหรือ เคยติดเชื้อรุนแรงขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ นอกจากนี้ก็ควรเลือกให้เมื่อผู้ป่วยถูกสงสัยว่าติดเชื้อราในเนื้อเยื่อขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแล้วเป็นต้น<sup>31</sup>

นอกจากการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวแล้ว การป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัส และการให้ควบคุมภาวะ GVHD โดยการใช้ยากดภูมิที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ มีความสำคัญทางคลินิก ในการลดอัตราเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการติดเชื้อรา แอสเพอจีลัส และเชื้อราแคนดิดาลงได้<sup>23</sup>

โดยสรุปการป้องกันการติดเชื้อราประกอบด้วย การควบคุมสิ่งแวดล้อมรอบตัวผู้ป่วย การให้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (primary prophylaxis) การให้ยาต้านเชื้อราในขณะผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรีย (empirical treatment) การเฝ้าระวังและหาวิธีการตรวจใหม่ ๆ เพื่อให้ได้วินิจฉัยและเริ่มรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มต้น (preemptive treatment) และการลดระยะเวลาการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำด้วยการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว โดยการจะเลือกใช้วิธีใดวิธีหนึ่งหรือหลายๆ วิธีร่วมกันขึ้นกับประสิทธิภาพและความคุ้มค่าของวิธีการนั้นๆ