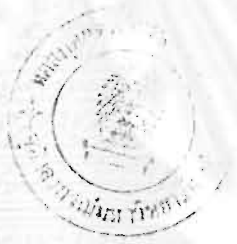
ประสิทธิภาพของการใช้ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine วิธีใหม่เปรียบเทียบกับการทายาวันละ 2 ครั้ง ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือ

นางสาว ภาวาส เทียมเศวต



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-333-135-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I18554343

THE EFFECTIVENESS OF NEW METHOD OF APPLYING 8% CICLOPIROX OLAMINE NAIL LACQUER COMPARED TO PREVIOUS TWICE DAILY APPLICATION IN THE TREATMENT OF FINGERNAIL ONYCHOMYCOSIS

Miss Pawas Tiamsavet

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic year 1999

ISBN 974-333-135-2

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิภาพของการใช้ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine วิธีใหม่เปรียบเทียบกับการทายาวันละ 2 ครั้ง ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือ
โดย	นางสาว ภาวาส เทียมเศวต
ภาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วัณณศรี สินธุภัค

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ ดร.สุชาดา กีระนันทน์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วัณณศรี สินธุภัค)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ กวี ภู่ไพบูลย์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช)

ภาวาส เทียมเศวต : ประสิทธิภาพของการใช้ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine วิธีใหม่ เปรียบเทียบกับการทายาวันละ 2 ครั้ง ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือ (THE EFFECTIVENESS OF NEW METHOD OF APPLYING 8% CICLOPIROX OLAMINE NAIL LACQUER COMPARED TO PREVIOUS TWICE DAILY APPLICATION IN THE TREATMENT OF FINGERNAIL ONYCHOMYCOSIS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. พญ. วัณณศรี สินธุภัค ; 50 หน้า. ISBN 974-333-135-2.

โรคเชื้อราที่เล็บเป็นปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป จนถึงปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาโรคนี้มากขึ้น นอกจากยารับประทานต้านเชื้อราที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาเป็นส่วนใหญ่แล้ว การรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การทำหัตถการ การรักษาด้วยยาทาภายนอกก็มีผู้พยายามนำมาใช้รักษาด้วย

ขณะนี้ได้มีการพัฒนายาทาภายนอกให้เหมาะสมและสะดวกในการใช้มากขึ้น ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine เป็นยาต้านเชื้อราในวงกว้าง จากการศึกษาเภสัชจลศาสตร์ของยานี้ พบว่า พบยาในชั้นของแผ่นเล็บในระดับที่มากพอที่จะยับยั้งการเจริญของเชื้อรา *Trichophyton mentagrophytes* ได้ โดยระดับของยาค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนมีระดับสูงสุดในวันที่ 30 ของการทายา และยังพบระดับยาดังกล่าวภายหลังจากหยุดการทายาแล้ว 7-14 วัน

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ ต้องการศึกษาผลการรักษาทางคลินิก และทางจุลชีววิทยาของยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine โดยเปรียบเทียบการบริหารยา 2 วิธี โดยการบริหารยาวิธีใหม่ (ทายาทุกวัน วันละ 1 ครั้งในเดือนแรก ทายาวันจันทร์และวันพฤหัส วันละ 1 ครั้งในเดือนที่ 2 และทายาวันจันทร์ วันละ 1 ครั้งในเดือนที่ 3) และการบริหารยาวิธีเดิม (ทายาทุกวัน วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน) โดยผลการรักษาจากการศึกษาการบริหารยาวิธีเดิม มีผลการรักษาดีขึ้นในเกณฑ์เฉลี่ย ร้อยละ 87 ซึ่งถ้าผลการรักษาด้วยการบริหารยาวิธีใหม่ ไม่แตกต่าง หรือ แตกต่างจากการศึกษาเดิมไม่เกินร้อยละ 20 อาจเป็นแนวทางในการนำการบริหารยาวิธีใหม่มาประยุกต์ใช้ต่อไป

ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์ของเล็บปกติที่ไม่มีรอยโรคที่เพิ่มขึ้นของทั้ง 2 กลุ่มการทดลอง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลการตรวจหาเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ภายหลังการรักษา 3 เดือนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p>0.05$)

จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า การรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือด้วยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ด้วยการบริหารยาวิธีใหม่ ให้ผลดีไม่แตกต่างจากการบริหารยาวิธีเดิม ซึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้สามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือต่อไป

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์/เวชวิทยา ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

3971301230 : MAJOR MEDICINE (DERMATOLOGY)
KEY WORD: CICLOPIROX OLAMINE / ONYCHOMYCOSIS

PAWAS TIAMSAVET : THE EFFECTIVENESS OF NEW METHOD OF APPLYING 8% CICLOPIROX OLAMINE NAIL LACQUER COMPARED TO PREVIOUS TWICE DAILY APPLICATION IN THE TREATMENT OF FINGERNAIL ONYCHOMYCOSIS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. WANNASRI SINDHUPHAK, M.D. 50 pp. ISBN 974-333-135-2.

Onychomycosis is a common problem found in general practice. Presently, there have been many treatments developed, besides oral antifungal agents, which are the most commonly used, including surgical procedure and topical agents.

Nowadays, topical agents have been developed for proper usage and convenience. 8% ciclopirox olamine nail lacquer is a broad-spectrum antifungal agent. This drug is found in layers of nail plate in concentration that is high enough to inhibit the growth of *Trichophyton mentagrophytes*. The concentration of the drug is gradually increased and reaches peak level at day 30 after application. The drug can also be detected in nail plate after stop using for 7-14 days.

The objective of this study is to determine the effectiveness of 8% ciclopirox olamine nail lacquer in clinical and biological aspects. The new method (applying once a day in the first month, once a day on Monday and Thursday in the second month and once a day only on Monday in the third month) and the previous method of drug administration (applying twice daily for 3 months) is being compared. According to study on the previous method of application, improvement rate of onychomycosis is 87 percent. If the new method can produce the same improvement rate or differ not more than 20 percent, the new method may be considered as appropriate for clinical use.

The result of this study shows that the average rate of increasing proportion of intact nail to total nail between 2 groups is not statistically significant. KOH preparation after treatment between 2 groups is also not statistically significant.

From this study, we conclude that the new method of applying 8% ciclopirox olamine nail lacquer in patients with onychomycosis can produce the same improvement rate not differing from the previous method. This new method can be considered as the alternative means for treating patients with fingernail onychomycosis.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์/ตจวิทยา ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

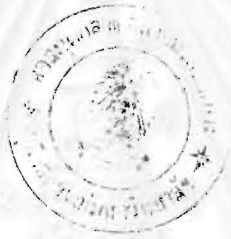
ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี ด้วยความกรุณาของ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วัณณศรี สินธุภัค อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ ที่มีประโยชน์ต่อการวิจัยมากมาย

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำเรื่องรูปแบบการวิจัยและสถิติในงานวิจัยนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณผู้ที่ได้มีส่วนช่วยเหลือให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ซึ่งได้แก่ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการแผนกผิวหนัง พยาบาลและเจ้าหน้าที่ผู้ป่วยนอกแผนกผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีมาตลอด จนงานวิจัยนี้สำเร็จลงอย่างสมบูรณ์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ซ

สารบัญรูป ..... ฌ

บทที่

1 บทนำ 1

2 โรคเชื้อราที่เล็บ (Tinea unguium And Onychomycosis) 7

3 Ciclopirox olamine 15

4 วิธีดำเนินการวิจัย 23

5 รายงานผลการวิจัย 31

6 อภิปรายผลการวิจัย 42

7 สรุปผลการวิจัย 46

รายการอ้างอิง 47

ประวัติผู้เขียน 50

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 Causative organisms according to anatomic site of infection 8
ตารางที่ 2 Common causative organisms for variants of onychomycosis 10
ตารางที่ 3 Nail diseases that may mimic onychomycosis 13
ตารางที่ 4 คำแนะนำในการดูแลรักษาเล็บในผู้ป่วยโรคเชื้อราที่เล็บ 14
ตารางที่ 5 In vitro antifungal activity 16
ตารางที่ 6 Fungicidal activity of Antifungal compounds in the Stratum Corneum of Pig Skin 18
ตารางที่ 7 In Vitro activity of Ciclopirox olamine, Clotrimazole and Miconazole against gram-positive and gram-negative bacteria and Mycoplasma 19
ตารางที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่แจกแจงตามจำนวนเล็บที่เป็นโรคในแต่ละกลุ่มการทดลอง 31
ตารางที่ 9 แจกแจงเพศตามกลุ่มการทดลอง 31
ตารางที่ 10 แสดงอายุเฉลี่ยของประชากรตัวอย่าง ตามกลุ่มการทดลอง 32
ตารางที่ 11 แสดงจำนวนของเล็บตัวอย่างที่พบสายใยเชื้อราในแต่ละกลุ่มการทดลองแยกตามเพศ 33
ตารางที่ 12 แสดงชนิดของเชื้อราที่ได้จากการเพาะเชื้อ แจกแจงตามผลการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ 34
ตารางที่ 13 แสดงสัดส่วนของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมดที่เพิ่มขึ้น หลังการรักษา 3 เดือน (Δ) 34
ตารางที่ 14 แสดงผลการตรวจพบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ภายหลังการรักษา 39
ตารางที่ 15 แสดงความพอใจต่อผลการรักษาของผู้ป่วยแจกแจงตามกลุ่ม 40

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูป

รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงภาพตัดตามยาวของเล็บ 9
รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ ciclopirox olamine.....15
รูปที่ 3 In vitro penetration: Inhibitory activity at the surface of the stratum corneum (3 strips) and stratum granulosum (10 strips) of antimycotic cream formulations tested in the pig skin model against *Trichophyton mentagrophytes*. 17
รูปที่ 4 Relative percentages of ciclopirox in four different layers of human fingernails after 7, 14 and 30 days of treatment with 8% ciclopirox lacquer formulation. 20
รูปที่ 5 scale วัดพื้นที่เล็บ 27
รูปที่ 6 รูปยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine และยาล้างเล็บและตะไบเล็บ 28
รูปที่ 7 แสดงเล็บตัวอย่างจากกลุ่มทดลอง ก่อนและหลังการรักษา 3 เดือน เรียงจากซ้ายไปขวา .37
รูปที่ 8 แสดงเล็บตัวอย่างจากกลุ่มควบคุม ก่อนและหลังการรักษา 3 เดือน เรียงจากซ้ายไปขวา 38

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคเชื้อราที่เล็บ เป็นปัญหาที่พบบ่อยมากที่สุดในบรรดาโรคที่เกิดขึ้นกับเล็บด้วยกัน และจำนวนของผู้ป่วยด้วยโรคนี้ได้เพิ่มจำนวนมากขึ้นในแต่ละปี[1] ถึงแม้ว่าเรายังไม่ทราบอุบัติการที่แน่นอนของโรค แต่พบว่ามีประชากรโลกประมาณร้อยละ 2 ถึง 18 ที่ป่วยด้วยโรคเชื้อราที่เล็บ[2] เมื่อเปรียบเทียบกับปีที่ผ่าน ๆ มาพบว่าอุบัติการของโรคติดเชื้อนี้มากขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีปัจจัยบางอย่างเปลี่ยนไป ซึ่ง ได้แก่ มีประชากรที่อยู่ในกลุ่มภูมิคุ้มกันต่ำเพิ่มจำนวนขึ้น และประชากรในวัยสูงอายุก็เพิ่มมากขึ้นด้วย[3] โรคเชื้อราที่เล็บเป็นโรคที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตทั้งทางด้านสังคม จิตวิทยา และมีผลกระทบต่อการงานอาชีพของผู้ป่วย[1] ดังนั้นเราควรให้ความสำคัญในการเฝ้าระวัง วินิจฉัย และตรวจรักษาผู้ป่วยโรคนี้

เชื้อรา 3 กลุ่มด้วยกันที่เป็นสาเหตุหลักของโรคเชื้อราที่เล็บ โดยสาเหตุส่วนใหญ่จะเกิดจากเชื้อราในกลุ่ม Dermatophytes โดยมักจะเกี่ยวเนื่องกับการติดเชื้อราชนิดนี้ที่บริเวณผิวหนังที่ใกล้เคียง นอกจากนี้เชื้อราในกลุ่ม Non-dermatophyte molds และ yeasts ก็เป็นสาเหตุสำคัญของโรคนี้ด้วย[3] เราพบว่าการหายเองจากโรคภายหลังการรักษาเป็นเรื่องยาก และอัตราการกลับเป็นซ้ำเป็นปัญหาที่พบบ่อย[4] การรักษาด้วยยารับประทานในสมัยก่อน ซึ่งได้แก่ Griseofulvin และ ketoconazole มีข้อจำกัดในเรื่องระยะเวลาการรักษาที่ยาวนานและให้ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ต่ำ นอกจากนี้ยังมีปัญหาเรื่องผลข้างเคียงของยา และ ปัญหาในการใช้ยารักษาโรคเชื้อรานั้น ๆ ร่วมกับยารักษาโรคอื่น ๆ อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันนี้มียารับประทานชนิดใหม่ ซึ่งได้แก่ ยา itraconazole และ terbinafine ซึ่งมีความปลอดภัยในการใช้ยามากกว่า และให้ประสิทธิภาพในการรักษามากกว่า[5] แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในเรื่องค่าใช้จ่ายในการรักษา เพราะยาดังกล่าวมีราคาค่อนข้างสูง

นอกจากยารับประทานที่ใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บแล้ว ยาต้านเชื้อราที่ใช้ในรูปยาทาภายนอกยังมีบทบาทในการรักษาด้วย ถึงแม้ว่าผลการรักษาด้วยยาทาภายนอกเพียงอย่างเดียวจะยังไม่เป็นที่น่าพอใจ แต่ก็มีผู้นำมารักษาในรายที่โรคเชื้อราที่เล็บอยู่ในระยะต้น ไม่ลุกลามมากนัก ยาต้านเชื้อราในกลุ่มนี้อาจอยู่ในรูป ครีม โลชั่น หรือ แล็คเกอร์เคลือบเล็บ ซึ่งยาที่นิยมนำมารักษาได้แก่ Amorolfine, tioconazole, bifonazole ร่วมกับ urea paste และ ciclopirox[6]

ยาทาเคลือบเล็บ Ciclopirox olamine เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บ ciclopirox olamine เป็นยาต้านเชื้อราที่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes, yeasts, actinomycetes, molds และเชื้อราชนิดอื่น ๆ[7] การทำงานของยาชนิดนี้ออกฤทธิ์โดยตรงที่ผนังเซลของเชื้อรา โดยยับยั้งการส่งผ่านขององค์ประกอบสำคัญที่มีผลต่อการดำรงชีวิตของเซล รวมถึงการรบกวนการสร้าง DNA, RNA และโปรตีนในเซลที่มีการแบ่งตัว[6] เคยมีผู้ทำการศึกษาโดยใช้ยาทาเคลือบเล็บ Ciclopirox 8% ทาเล็บมือวันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 4 เดือน ได้ผลการรักษาโดยรวมเฉลี่ยประมาณร้อยละ 87[8] ซึ่งนับว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจพอควร แต่ในปี 1991 Ceschin-Rogress CG. และคณะ[6] ได้ทำการวิจัยและพบว่า การทายาเคลือบเล็บ Ciclopirox 8% บนเล็บมือวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 45 วัน ยากระจายอยู่ทั่วทุกชั้นของเล็บ หลังวันที่ 14 และยังคงมีระดับยาที่ยับยั้งเชื้อราได้ หลังจากหยุดการรักษาไปแล้ว 7-14 วันจากข้อมูลข้างต้นดังกล่าว จึงได้ขอเสนอแนวทางการรักษาด้วยวิธีใหม่ โดยลดจำนวนครั้งและจำนวนวันที่ทายาเคลือบเล็บ Ciclopirox 8% ลง โดยหวังผลการรักษาเชื้อราที่เล็บมือในกลุ่มที่ติดเชื้อ dermatophytes, molds และ yeasts ในระยะเวลา 3 เดือน ถ้าการรักษาด้วยวิธีใหม่ได้ผลดีไม่แตกต่างกับการทายาตามวิธีเดิมที่มีผู้ทำการศึกษาไว้ (หรือผลการรักษาแตกต่างจากการรักษาเดิมไม่เกินร้อยละ 20) การรักษาด้วยวิธีใหม่อาจจะเป็นแนวทางในการดูแลรักษาที่สะดวกและได้ผลดีในโรคเชื้อราที่เล็บมือต่อไป

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันโรคเชื้อราที่เล็บพบได้ทั่วโลกมากถึงร้อยละ 30 ของโรคที่เกิดจากเชื้อราที่ผิวนอกทั้งหมด (ผิวหนังชั้นนอก ผม เล็บ)[9] แม้ว่าเรายังไม่ทราบอุบัติการที่แน่นอนของโรคนี้ แต่มีผู้ประมาณว่า ร้อยละ 2 ถึง 18 ของประชากรโลกป่วยด้วยโรคเชื้อราที่เล็บ โรคนี้พบได้น้อยในเด็กโดยเฉพาะอายุต่ำกว่า 12 ปี แต่พบอุบัติการมากขึ้นตามอายุ[2] โดยมีปัจจัยทางเศรษฐกิจ สังคม วัฒนธรรม อาชีพ ภูมิประเทศ รวมถึงพันธุกรรมเข้ามาเกี่ยวข้อง[10] เมื่อเปรียบเทียบกับปีที่ผ่าน ๆ มาพบว่ามีผู้ป่วยด้วยโรคนี้มากขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีจำนวนประชากรผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำเพิ่มขึ้น และจำนวนประชากรผู้สูงอายุก็เพิ่มขึ้นด้วย[3] เชื้อราที่เป็นสาเหตุหลักของโรคเชื้อราที่เล็บมี 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ เชื้อ Dermatophytes, Non-dermatophyte molds และ Yeasts โรคเชื้อราที่เล็บเท้าพบประมาณร้อยละ 80 ของโรคเชื้อราที่เล็บ และมักเกิดจากเชื้อ Dermatophytes โดยเฉพาะ *Trichophyton rubrum* ซึ่งเป็นสาเหตุของเชื้อราที่เล็บประมาณร้อยละ46ของเชื้อราที่เล็บทั้งหมด[11] ส่วนเชื้อราที่เล็บมือ พบว่าเกิดจากเชื้อ yeasts มากพอ ๆ กับ dermatophytes อุบัติการของโรคเชื้อราที่เล็บที่เกิดจากเชื้อราชนิดอื่น นอกเหนือจาก dermatophytes เช่น เชื้อในกลุ่ม molds โดยเฉพาะเชื้อ *Scytalidium* spp. พบมากขึ้นในบางภูมิประเทศ รวมถึงเชื้อ yeasts พบมากขึ้นว่าเป็น

สาเหตุของโรคเชื้อราที่ผิวหนังและเล็บในประเทศเขตร้อนชื้น มีรายงานพบอุบัติการของโรคที่เกิดจากเชื้อ Candida สูงในประเทศซาอุดิอาระเบีย อินเดีย และประเทศไทย[9] ในประเทศเขตอบอุ่นพบอุบัติการของโรคจากเชื้อราดังกล่าวน้อยกว่าร้อยละ 3 และพบว่าเชื้อ *Candida* spp. เป็นสาเหตุของเชื้อราที่เล็บมือเท่านั้น เชื้อราในกลุ่ม molds ชนิดอื่น ๆ เช่น Scopulariopsis, Acremonium, Fusarium และ Aspergillus ซึ่งมีกระจายอยู่ทั่วไปในบรรยากาศ มักเป็นสาเหตุของโรคเฉพาะในเล็บที่มีการบาดเจ็บหรือผิดรูปอยู่แล้ว โดยอาจไม่มีการติดเชื้อที่ผิวหนังบริเวณที่เกี่ยวข้องก็ได้[9]

เชื้อ dermatophytes เป็นเชื้อที่พบว่าเป็นสาเหตุของโรคมากที่สุด โดยส่วนใหญ่มักเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อราของผิวหนังใกล้เคียงด้วย เช่น เชื้อราที่เล็บเท้าร่วมกับโรคกลากที่เท้า ในเชื้อกลุ่มนี้ *Trichophyton rubrum* เป็นสาเหตุหลัก เชื้อ *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* พบรองลงมา และเชื้อ *Epidermophyton floccosum* พบทั่วโลก[11]ได้น้อยกว่าร้อยละ 3 ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้นในประเทศเขตร้อนชื้น ถือว่าเป็นแหล่งของเชื้อราในกลุ่ม molds และพบอุบัติการของโรคเชื้อราที่เกิดจากเชื้อในกลุ่มนี้มากขึ้น โดยเฉพาะเชื้อ *Scytalidium* spp. บางรายงานพบว่าในเขตที่เป็นแหล่งของโรค พบเป็นสาเหตุมากกว่าร้อยละ 40[9] เชื้อ *Candida* spp. โดยเฉพาะ *Candida albicans* สามารถทำให้เกิดรอยโรคโดยมีอาการแสดงของแผ่นเล็บแยก และผิวหนังรอบเล็บอักเสบ รวมถึงแผ่นเล็บเสียผิดรูป การติดเชื้อราในกลุ่ม yeasts พบว่าทำให้เกิดเชื้อราที่เล็บมือมากกว่าเล็บเท้า และในกลุ่มโรคเชื้อราที่เล็บมือ เชื้อราในกลุ่ม yeasts เป็นสาเหตุของโรคไม่แตกต่างจากเชื้อ dermatophytes ซึ่งในขณะที่โรคเชื้อราที่เล็บเท้า พบสาเหตุจากเชื้อ dermatophytes มากกว่า ยกเว้นในบางประเทศ เช่น ประเทศที่นับถือศาสนาอิสลาม ชาวมุสลิมมีประเพณีในการล้างเท้าบ่อยครั้ง ทำให้อุบัติการของเชื้อนี้เพิ่มมากขึ้นได้[9]

เราพบว่าการหายเองจากโรคภายหลังการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บเป็นเรื่องยาก และอัตราการกลับเป็นซ้ำยังเป็นปัญหาที่พบบ่อย[4] ยารับประทานต้านเชื้อรา 2 ชนิดที่มีบทบาทในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บในอดีต คือ Griseofulvin และ Ketoconazole ที่ถูกนำมาใช้เมื่อ 20-30 ปีก่อน ขณะนี้ได้มีบทบาทน้อยลงด้วยเหตุผลหลายประการ Griseofulvin เป็นยาที่สามารถต่อต้านเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes ได้ แต่ไม่มีผลในการต่อต้านเชื้อ yeasts หรือ non-dermatophyte molds ระยะเวลาในการรักษาเชื้อราที่เล็บมือใช้เวลาประมาณ 4-6 เดือน และ 10-18 เดือนสำหรับเล็บเท้า ซึ่งได้ผลการรักษาทางคลินิกประมาณร้อยละ 50-70 และร้อยละ15-30 ในโรคเชื้อราของเล็บมือและเล็บเท้าตามลำดับ ซึ่งยังอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่น่าพอใจ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังอาจประสบผลข้างเคียงของยาที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ อาการปวดศีรษะและคลื่นไส้อาเจียนอีกด้วย Ketoconazole เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อราในวงกว้าง สามารถต่อต้านเชื้อ dermatophytes และ yeasts ระยะเวลาในการรักษา และ ผลการรักษาใกล้เคียงกับยา Griseofulvin แต่สาเหตุหลักที่ทำให้

ketoconazole ไม่เป็นที่นิยมในการรักษาเชื้อราที่เล็บ คือ ผลข้างเคียงของยา และปัญหาในการใช้ยานี้ร่วมกับยารักษาโรคชนิดอื่น ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่สุดที่อาจเกิดได้ คือ การทำลายเซลตับ มีรายงานว่าผู้ป่วยสามารถปรากฏอาการแสดงของภาวะเซลตับถูกทำลายได้ภายหลังรับประทานยาเฉลี่ยประมาณ 28 วัน[13] และเนื่องจาก Ketoconazole ถูกทำลายที่ตับโดยอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 จึงทำให้มีผลกระทบต่อยาชนิดอื่นที่ต้องอาศัยการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้เหมือนกัน ดังนั้น Ketoconazole อาจมีผลในการเพิ่มหรือลดระดับยาชนิดอื่นในเลือดของผู้ป่วย ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงของยาชนิดนั้น ๆ หรือ ทำให้ประสิทธิภาพของยาชนิดนั้น ๆ หรือของ Ketoconazole เองไม่มีประสิทธิผลได้ นอกจากนี้บางรายงานยังพบว่าการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังใช้ยาทั้ง 2 ชนิดภายในเวลา 2 ปี สูงถึงร้อยละ 75[14] ข้อจำกัดต่าง ๆ ของยา Griseofulvin และ Ketoconazole ดังกล่าวข้างต้น ทำให้ความนิยมในการใช้ยา 2 ชนิดนี้น้อยลงในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บ[15] แต่อย่างไรก็ตามมีการผลิตยาต้านเชื้อราชนิดใหม่ขึ้น ได้แก่ ยา Fluconazole, Itraconazole และ Terbinafine ซึ่งในขณะนี้ itraconazole และ terbinafine ได้ถูกยอมรับให้ใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บในประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว itraconazole ให้ผลการรักษาเชื้อราที่เล็บเท้าโดยรวมถึงร้อยละ 82[14] และการกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาร้อยละ 14 ผลข้างเคียงของยาที่พบบ่อย คือ การรบกวนต่อระบบทางเดินอาหาร และ อาการปวดศีรษะ นอกจากนี้ยังไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยา cyclosporin, digoxin, phenytoin, rifampin, H_2 antagonists และข้อบ่งห้ามในการใช้ร่วมกับยา terfenadine, astemizole หรือ cisapride เคยมีผู้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บเท้าโดยใช้ยา terbinafine และ griseofulvin ผลการศึกษาพบว่าการหายจากโรคในกลุ่มที่ใช้ terbinafine ร้อยละ 76 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ griseofulvin เพียงแค่ร้อยละ 39[16] ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยา terbinafine คือ การรบกวนต่อระบบทางเดินอาหาร และ ปฏิกริยาทางผิวหนัง และมีรายงานพบว่าทำให้เกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโตรฟิลต่ำ และภาวะเม็ดโลหิตทุกชนิดต่ำลงได้[17] นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดอีกประการหนึ่ง คือ ค่าใช้จ่ายในการรักษา เนื่องจากยา itraconazole และ terbinafine มีราคาแพง ทำให้การเลือกใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีเศรษฐานะค่อนข้างต่ำเป็นไปได้ลำบาก ดังนั้นจากข้อจำกัดต่าง ๆ ที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น ทำให้ต้องพิจารณาเปรียบเทียบผลดีและผลเสียมากขึ้นในการจะเลือกใช้ยาชนิดใหม่ทั้ง 2 นี้

นอกจากการรักษาด้วยยารับประทานแล้ว โรคเชื้อราที่เล็บยังสามารถรักษาได้ด้วยยาต้านเชื้อราชนิดยาทาภายนอก ซึ่งอาจอยู่ในรูปของครีม โลชั่น หรือล่าสุด ในรูปของยาทาเคลือบเล็บ ยาทาภายนอกหลายชนิดถูกพยายามนำมาใช้รักษา ถึงแม้ผลการรักษาจะยังไม่ค่อยเป็นที่น่าพอใจ โดยเฉพาะในกลุ่มโรคเชื้อราที่แผ่นเล็บขั้นปานกลางถึงรุนแรงและโรคเชื้อราที่เกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อสร้างเล็บ (nail matrix)[6] ยาทาภายนอกจะให้ประสิทธิผลได้ก็ต่อเมื่อปริมาณของยาที่สามารถซึมผ่านแผ่นเล็บในระดับที่มากพอที่จะสามารถฆ่าเชื้อราที่เป็นสาเหตุได้ และยาทาภายนอกยังเป็น

ทางเลือกของผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการรักประทานยา ซึ่งได้แก่ ปฏิเสธการรับประทาน มีปัญหาแพ้ยา หรือมีปัญหาในการใช้ยาร่วมกับยาอื่น ๆ เป็นต้น ยาทาภายนอกที่ถูกนำมาใช้กันอยู่ทั่วไป ได้แก่ amorolfine, tioconazole, bifonazole ร่วมกับ 40% urea paste และ ciclopirox

Amorolfine เป็นอนุพันธ์ของ morpholine ทางห้องปฏิบัติการสามารถยับยั้งเชื้อ dermatophytes, yeasts และ molds ได้[18] ยาชนิดนี้ออกฤทธิ์โดยรบกวนขบวนการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของผนังเซลของเชื้อรา ประสิทธิภาพในการรักษาพบว่ายาทาเคลือบเล็บ 5% amorolfine ทาเล็บสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคเชื้อราที่เล็บเท้าขั้นรุนแรงน้อยถึงปานกลางเป็นเวลาเฉลี่ย 6 เดือน ภายหลังการรักษา 3 เดือน ผลการตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกร้อยละ 70 แต่อย่างไรก็ตามมีผู้รายงานว่าการรักษาโดยใช้ยาทาภายนอก amorolfine ร่วมกับยารับประทานต้านเชื้อราเช่น griseofulvin และ terbinafineให้ประสิทธิผลในการรักษาสูงกว่า[6]

Tioconazole เป็นยาต้านเชื้อราในวงกว้าง มีรายงานผลการรักษาด้วย 28% tioconazole solution เป็นเวลา 12 เดือน ผลการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 22[19] ส่วน 1% bifonazole ใช้ร่วมกับ 40% urea paste ให้ผลการรักษาในโรคเชื้อราที่เล็บ ร้อยละ 62.5ในเวลา 12 สัปดาห์[20]

Ciclopirox olamine เป็นอนุพันธ์ของ hydroxypyridone ทางห้องปฏิบัติการสามารถต่อต้านเชื้อ *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis* และ *Candida albicans* ในมนุษย์การติดเชื้อราทั้ง dermatophytes และ molds ซึ่งได้แก่ *Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus* และ *Scytalidium dimidiatum (Hendersonula toruloidea)* ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาเคลือบเล็บ ciclopirox olamine[21] ยาชนิดนี้ออกฤทธิ์ที่ผนังเซลของเชื้อรา โดยยับยั้งการส่งผ่านขององค์ประกอบที่จำเป็นต่อเซลเชื้อรา และรบกวนการสังเคราะห์ DNA, RNA และ โปรตีน ในความเข้มข้นสูง ความสามารถในการซึมผ่านของผนังเซลของเชื้อราจะถูกเปลี่ยนแปลงไป มีผู้ทำการศึกษาโดยใช้สารละลาย 1% ciclopirox olamine และครีมรักษาโรคเชื้อราที่เล็บพบว่าผู้ป่วยมีอาการแสดงหายจากโรคร้อยละ 57[6] Dompmartin D. และคณะ[22]ได้รายงานการรักษาผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง 10 รายที่มีโรคเชื้อราที่เล็บมือ โดยใช้ 1% ciclopirox olamine ครีม ทาวันละ 2-3 ครั้ง สภาพทางคลินิกของเล็บดีขึ้นหลังการรักษา 3 เดือน และผลการเพาะเชื้อราเป็นลบภายหลังการรักษา 2 เดือน การศึกษาเกี่ยวกับยาทาเคลือบเล็บ ciclopirox olamine ที่น่าสนใจการศึกษาหนึ่งคือ การศึกษาของ Yu B. และคณะในปี 1991[8] ได้ทำการศึกษาแบบไม่เปรียบเทียบในผู้ป่วย 100 รายที่เป็นโรคเชื้อราที่เล็บมือและเล็บนิ้วหัวแม่เท้า โดยให้ผู้ป่วยทายาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine วันละ 2 ครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 16 สัปดาห์สำหรับเล็บมือ และ 24 สัปดาห์สำหรับเล็บเท้า พบว่าผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดีเยี่ยมร้อยละ 36 โดยผลการรักษาหายโดยรวมเฉลี่ยร้อยละ 87 Yu B. และคณะสรุปว่าการที่ผลการรักษาขั้นดีเยี่ยมได้เพียงร้อยละ

36 นั้น อาจเป็นเพราะไม่จำกัดชนิดและความรุนแรงของรอยโรคทางคลินิก เพราะสภาพดังกล่าวย่อมให้ผลตอบสนองต่อการรักษาต่างกัน

ปี 1993 Effendy I. และคณะ ศึกษาผลการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บโดยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine เป็นเวลา 6 เดือน พบว่ารักษารอยโรคทางคลินิกหายร้อยละ 56.5 ปี 1994 Ulbricht H.[21] ได้ศึกษาการใช้ยาทาเคลือบเล็บ ciclopirox ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บที่ติดจากเชื้อ molds พบว่าภายหลังการรักษา การเพาะเชื้อเป็นผลลบร้อยละ 90 และการตรวจเชื้อทางจุลชีววิทยาให้ผลลบร้อยละ 85 และได้สรุปว่า ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox สามารถรักษาเล็บที่ติดเชื้อราชนิด molds ได้ดีพอ ๆ กับเชื้อ dermatophytes และ yeasts

ปี 1991 Ceschin-Roques CG. และ คณะ[23] ได้ศึกษาเภสัชจลศาสตร์ของยาทาเคลือบเล็บ ciclopirox olamine โดยทำการทดลองทั้งในห้องปฏิบัติการและในมนุษย์ การศึกษาในห้องปฏิบัติการโดยทายาทาเคลือบเล็บ ciclopirox olamine ในความเข้มข้นต่าง ๆ ลงบนผิวหนังของหมู ภายหลังทายา 30 นาที วัดระดับความเข้มข้นของยาในแต่ละชั้นของผิวหนังและดูความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Trichophyton mentagrophytes* พบว่า ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine สามารถตรวจพบได้ในทุกชั้นของผิวหนัง และสามารถยับยั้งเชื้อราชนิดนี้ได้ร้อยละ 100 ส่วนการศึกษาในมนุษย์นั้นใช้ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ทาเล็บมือของอาสาสมัครปกติ 9 ราย วันละ 1 ครั้ง หลังจากนั้นตัดแผ่นเล็บออกมาตรวจหาระดับความเข้มข้นของยา พบว่าระดับความเข้มข้นของ ciclopirox olamine เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ใน 30 วันของการทายา และระดับยาอยู่ในระดับคงที่ระหว่างวันที่ 30 ถึง 45 (ในขณะที่ทายาวันละ 1 ครั้งติดต่อกันทุกวัน) และพบว่าหลังจากทายาไปแล้ว 14 วัน ยาจะกระจายอยู่ทั่วทุกชั้นของเล็บและมีระดับความเข้มข้นสูงพอที่จะยับยั้งและฆ่าเชื้อรา เช่น *Trichophyton* spp. ได้ และยังคงมีระดับความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งเชื้อราดังกล่าวได้ต่อไปหลังจากหยุดการทายาไปแล้ว 7-14 วัน[23]

จากผลของการศึกษาข้างต้น นำมาสู่ความสนใจในการทำการศึกษาครั้งนี้ จากการศึกษาของ Yu B. และเภสัชจลศาสตร์ของยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine จะทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคเชื้อราที่เล็บมือที่ไม่จำกัดความรุนแรงของโรคโดยเปรียบเทียบการทายาวันละ 2 ครั้ง ตามที่ Yu B. และคณะได้ศึกษาไว้ กับการทายาด้วยวิธีใหม่ในระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งถ้าผลของการรักษาไม่แตกต่างกัน (หรือแตกต่างกันอย่างน้อยร้อยละ 20) จะสามารถนำการรักษาตามวิธีใหม่มาประยุกต์ใช้ต่อไป

บทที่ 2

โรคเชื้อราที่เล็บ (Tinea unguium And Onychomycosis)

"โรคเชื้อราที่เล็บ" เป็นคำรวมของโรคติดเชื้อของเล็บที่เกิดจากเชื้อรา ซึ่งถ้าแยกละเอียดลงไปอีกเราสามารถแยกเป็นสองคำใหญ่ ๆ คือ Tinea Unguium และ Onychomycosis โดย Tinea Unguium หมายถึง โรคเชื้อราที่เล็บที่เกิดจากเชื้อรา Dermatophytes ส่วนคำว่า Onychomycosis นั้นหมายถึงโรคเชื้อราที่เล็บที่เกิดจากเชื้อราชนิดใดก็ได้ ไม่ว่าจะเป็นเชื้อรา Dermatophytes, เชื้อรา non-dermatophyte molds หรือเชื้อ yeasts

ระบาดวิทยา

โรคเชื้อราที่เล็บเป็นโรคติดเชื้อที่พบได้ทั่วไปในเวชปฏิบัติ พบว่ามีผู้ป่วยด้วยโรคนี้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยด้วยโรคของเล็บทั้งหมด[24] และร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคเชื้อรา Dermatophyte บนร่างกายจะพบโรคเชื้อราที่เล็บ (Tinea unguium) ร่วมด้วย พบได้บ่อยที่ผู้ป่วยเป็นโรคเชื้อราที่เล็บเท้าภายหลังที่เป็นโรคเชื้อราที่เท้านำมาก่อน[25] และในขณะเดียวกันโรคเชื้อราที่เล็บมือพบได้ตามหลังโรคเชื้อราที่ขาหนีบหรือโรคเชื้อราที่เท้า โดยมักผ่านทางการเกาของผู้ป่วย[26] โรคเชื้อราที่เล็บเป็นโรคที่มักเกิดขึ้นในผู้ใหญ่ อุบัติการของโรคที่เพิ่มขึ้นอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยหลายประการ ซึ่งได้แก่ อายุ (อาจเป็นผลจากอัตราการงอกของเล็บที่ช้าลง) การบาดเจ็บต่อแผ่นเล็บ ภาวะการไหลเวียนของเลือดลดลง การเผชิญอยู่ในภาวะร้อนชื้นบ่อย ๆ ภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำลง ภาวะหมดประจำเดือน เชื่อว่าระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถป้องกันการเกิดโรคเชื้อราที่เล็บได้[2] ในทางกลับกัน ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนอาจจะสนับสนุนการเกิดโรคเพราะพบโรคบ่อยขึ้นในเด็กชายอายุมากกว่า 14 ปี พันธุกรรม อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งในผู้ป่วยบางราย โดยเชื่อว่าความเหมาะสมของผู้ป่วยที่จะเป็นโรค ถ่ายทอดทางสายพันธุ์เด่น (Autosomal dominant with incomplete penetrance) ผลทางพันธุกรรมอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรือเปลี่ยนรูปแบบของโปรตีนเคราติน (Keratin) ของแผ่นเล็บ ทำให้มีความไวต่อการติดเชื้อรามากขึ้นได้[10]

สาเหตุของโรคและพยาธิกำเนิด

เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคเชื้อราที่เล็บไม่เฉพาะแต่เชื้อรา dermatophytes แต่เชื้อ yeasts และ non-dermatophyte molds ก็สามารถเป็นสาเหตุของโรคได้ เชื้อ dermatophytes ที่พบบ่อยว่าเป็นสาเหตุของโรค Tinea unguium ได้แก่ *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* และ *Epidermophyton floccosum* ตารางต่อไปนี้แสดงเชื้อที่เป็นสาเหตุที่สัมพันธ์กับตำแหน่งของร่างกายที่เกิดโรคจากเชื้อ dermatophyte

ตารางที่ 1 Causative organisms according to anatomic site of infection[9]

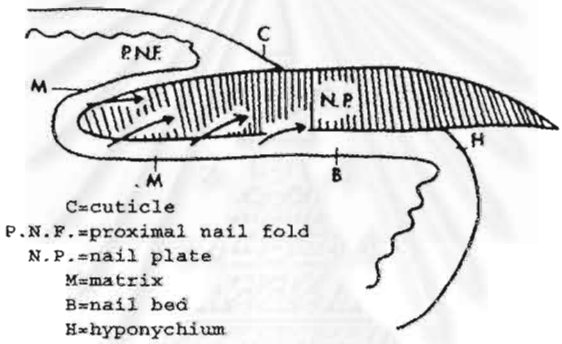
Tinea unguium + Tinea pedis /or Tinea manuum
T. rubrum
T. mentagrophytes var. interdigitale
E. floccosum
Tinea unguium + Tinea corporis and Tinea pedis
T. rubrum
T. mentagrophytes var. interdigitale
E. floccosum
Tinea unguium + Tinea capitis or favus
T. tonsurans
T. violaceum
T. megninii
T. schoenleinii
Tinea unguium + Tinea imbricata
T. concentricum

ประมาณร้อยละ 5-17 ของโรคติดเชื้อที่เล็บมีสาเหตุจากเชื้อ yeasts และในจำนวนนี้พบเชื้อ *Candida albicans* ได้มากกว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยทั้งหมด[2] *C. albicans* พบจากการเพาะเชื้อจากเชื้อราที่เล็บมือได้บ่อยมากกว่าพบจากเล็บเท้า เชื้อรา non-dermatophyte molds ได้แก่เชื้อ *Scopulariopsis*, *Scytalidium*, *Acremonium* และ *Fusarium* พบเป็นสาเหตุของโรคร้อยละ 3-5 ซึ่งมักติดเชื้อภายหลังที่เล็บติดเชื้อ dermatophytes แล้ว หรือเล็บที่มีการบาดเจ็บนำมาก่อน หรือสามารถลุกลามทำให้เกิดการติดเชื้อเข้าแผ่นเล็บด้วยตัวเอง[27] อย่างไรก็ตาม เชื้อ molds เหล่านี้มักเป็นสาเหตุของโรคตามแต่ละสภาพภูมิประเทศด้วย เช่น *Scytalidium* เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของโรคเชื้อราที่เล็บในประเทศเขตร้อนชื้น และประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้[28] ปัญหาสำคัญคือ ความจำเป็นที่จะต้องมีข้อบ่งชี้ที่แน่นอนในการวินิจฉัยว่าเชื้อราในกลุ่ม non-dermatophyte molds เป็นสาเหตุของโรคเชื้อราที่เล็บในผู้ป่วยรายใด ๆ เพราะเชื้อราดังกล่าวสามารถเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อได้ง่ายในฐานะเป็นเชื้อราปนเปื้อน และ

ถ้าได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสาเหตุของโรคอาจมีผลต่อการตัดสินใจในการเลือกการรักษาต่อไป ดังนั้นได้มีผู้ศึกษาบางรายได้พยายามสรุปข้อบ่งชี้ ดังนี้[29]

1. ถ้าพบเชื้อ dermatophytes เจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อ น่าจะพิจารณาว่าเชื้อนั้นเป็นเชื้อก่อเหตุ
2. ถ้าพบเชื้อ molds หรือ yeasts เจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อ จะมีความสำคัญก็ต่อเมื่อพบสายใยรา (hyphae) สปอร์ หรือเซลของ yeasts เมื่อนำมาดูโดยกล้องจุลทรรศน์
3. ยืนยันการวินิจฉัยได้ก็ต่อเมื่อ เชื้อ non-dermatophytes ถูกเพาะขึ้นได้ในอาหารเลี้ยงเชื้ออย่างน้อย 5 ใน 20 ครั้งของการเพาะเชื้อ โดยในจำนวนนี้ไม่พบการเจริญของเชื้อ dermatophytes เลย

Zaiaz[30] ได้แบ่งรอยโรคของโรคเชื้อราที่เล็บ (Onychomycosis) ออกเป็น 4 แบบด้วยกัน คือ



1. Distal subungual onychomycosis (DSO)
2. Proximal subungual onychomycosis (PSO)
3. White superficial onychomycosis (WSO)
4. Candidal onychomycosis

รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงภาพตัดตามยาวของเล็บ[19]

Distal subungual onychomycosis (DSO)

เป็นรอยโรคที่พบบ่อยที่สุด การติดเชื้อเริ่มจากการลุกลามของเชื้อราผ่านผิวหนังชั้น stratum corneum ของผิวหนังใต้เล็บ (hyponychium) และลุกลามผ่านเนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บส่วนปลาย (distal nail bed) เมื่อเชื้อเจริญลุกลามไปเรื่อย ๆ จะลามไปทางด้านโคนเล็บ และแผ่นเล็บด้านล่าง เนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ (nail bed) จะตอบสนองต่อการติดเชื้อโดยมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลมากขึ้น ทำให้เห็นเป็นชั้นหนาใต้แผ่นเล็บ (subungual hyperkeratosis) ถ้าเชื้อลุกลามต่อไปเรื่อย ๆ จะทำให้เล็บเสียผิดรูปในที่สุด (dystrophic nail)

Proximal subungual onychomycosis (PSO)

เป็นรอยโรคที่พบน้อยที่สุด การติดเชื้อเริ่มจากการลุกลามของเชื้อผ่านผิวหนังชั้น stratum corneum ของโคนเล็บ (proximal nail fold) และลุกลามต่อไปจนถึงเนื้อเยื่อใต้เล็บและแผ่นเล็บตามมา

White superficial onychomycosis (WSO)

รอยโรคชนิดนี้แตกต่างจากชนิดอื่น ๆ คือ การลุกลามของเชื้อเริ่มต้นที่แผ่นเล็บด้านนอก (dorsal surface) ดังนั้นเชื้อราที่เป็นสาเหตุจะต้องมีสายใยที่สามารถชอนไชทะลุผ่าน (eroding fronds or perforating organs) แผ่นเล็บซึ่งเป็นเคราตินชนิดแข็งได้[30]

Candidal onychomycosis

พบได้ในผู้ป่วย chronic mucocutaneous candidiasis ในคนปกติพบการติดเชื้อทั้งเล็บเท้าและเล็บมือ เชื้อจะลุกลามผ่านผิวหนังใต้เล็บ (hyponychium) และไปจนถึงแผ่นเล็บ มักพบการอักเสบของขอบเล็บ (paronychia) ร่วมด้วยเสมอ

ตารางต่อไปนี้แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงทางคลินิกกับเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรค

ตารางที่ 2 Common causative organisms for variants of onychomycosis[31]

1. Distal subungual onychomycosis (DSO)
A. Toenails
1. Dermatophytes: *T. rubrum, T. mentagrophytes, E. floccusum*
2. Molds: *Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus, Fusarium, Cephalosporium*
3. Yeasts: *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, Geotrichum candidum, Hendersonula toruloidea*
B. Fingernails
1. Dermatophytes: *T. rubrum*
2. Yeasts and molds: *C. albicans*

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. Proximal subungual onychomycosis (PSO)
   - A. Toenails
     1. Dermatophytes: *T. rubrum, T. megninii, T. schoenleinii, T. tonsurans, T. mentagrophytes*
     2. Molds and yeasts: not documented
   - B. Fingernails
     1. Dermatophytes: *T. rubrum, T. megninii*
     2. Molds and yeasts: not documented

3. White superficial onychomycosis (WSO)
   - A. Toenails
     1. Dermatophytes: *T. mentagrophytes*, rarely *T. rubrum*
     2. Molds: *Aspergillus, Cephalosporium, Fusarium*
   - B. Fingernails: WSO does not occur on fingernails

อาการและอาการแสดงของโรค

Distal subungual onychomycosis (DSO)

เริ่มจากแผ่นเล็บบริเวณส่วนปลายหรือด้านข้างเปลี่ยนสีเป็นสีขาวหรือสีเหลืองน้ำตาล เมื่อโรคดำเนินมากขึ้นจะเริ่มมีขุยหนาใต้แผ่นเล็บ (subungual hyperkeratosis) และอาจมีอาการแสดงของแผ่นเล็บแยกตัวจากเนื้อเยื่อใต้เล็บ (onycholysis) เล็บที่ติดเชื้อแล้วจะเปลี่ยนสี เปราะและผิดรูปในที่สุด

White superficial onychomycosis (WSO)

เริ่มจากผิวด้านนอกของแผ่นเล็บเปลี่ยนเป็นสีขาว ขอบเขตชัดเจน ผิวเล็บหยาบและเปราะง่าย

Proximal subungual onychomycosis (PSO)

เริ่มจากแผ่นเล็บส่วนโคนเปลี่ยนเป็นสีขาว หรือน้ำตาล อาการแสดงคล้าย DSO แต่ดำเนินโรคในทิศทางตรงกันข้าม จากโคนเล็บไปสู่ปลายเล็บ พบรอยโรคชนิดนี้ได้บ่อยในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง[12]

Candidal onychomycosis

อาการแสดงของโรคคล้าย DSO ผิวด้านนอกของเล็บจะเริ่มหยาบ ขุ่น ขรุขระ มักเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลหรือเหลืองน้ำตาล มักมีอาการขอบเล็บบวมอักเสบร่วมด้วย (paronychia)

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

เราสามารถยืนยันการวินิจฉัยโรคเชื้อราที่เล็บได้ก็ต่อเมื่อการตรวจทางจุลชีววิทยาให้ผลบวกโดยพบเชื้อราในเล็บที่เกิดรอยโรค และสามารถเพาะเชื้อดังกล่าวขึ้นในอาหารเลี้ยงเชื้อ[9] โดยทั่วไปอาศัยปฏิบัติการ 2 อย่างเป็นหลัก คือ

1. การเตรียมเศษเล็บหรือขุยที่ได้จากรอยโรคในสารละลายโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ (KOH) แล้วนำมาตรวจหาเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์
2. การเพาะเชื้อ (culture) โดยนำเศษเล็บหรือขุยจากรอยโรคมาเพาะในอาหารเลี้ยงเชื้อ (culture media)

แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจทางจุลชีววิทยาของเล็บมักให้ผลลบ เล็บที่เห็นเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์มักให้ผลการเพาะเชื้อเป็นลบ การวิจัยของสถาบัน St. John's ในเล็บที่ตรวจพบเชื้อทางกล้องจุลทรรศน์ 300 ราย พบว่าร้อยละ 40 ไม่สามารถพบเชื้อเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อได้[9] และมีการศึกษาที่พบว่าตัวอย่างเล็บที่ได้จากผู้ป่วยที่พบส่วนของเชื้อราอยู่จริง พบเป็นเชื้อราที่ตายแล้ว (dead branches) ถึงร้อยละ 20 ซึ่งตัวอย่างดังกล่าวส่งผลให้การเพาะเชื้อให้ผลลบลวงได้ (false negative)[26]

Shalley และ Wood[32] ได้เสนอแนะวิธีเก็บตัวอย่างเล็บเพื่อให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยเริ่มจากการเลือกบริเวณรอยโรคใหม่ สังเกตได้จากบริเวณสีขาวที่ปรากฏบนแผ่นเล็บ ใช้ใบมีดโกนปาดผิวเล็บที่อยู่เหนือสีขาวนั้นออก จากนั้นขูดขุยสีขาวซึ่งน่าจะเป็นบริเวณที่มีการติดเชื้อออกมาเตรียมด้วยสารละลายไซลีน (Xylene) แล้วนำมาส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์

แต่อย่างไรก็ตาม การเตรียมตัวอย่างเล็บด้วยสารละลายโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ (KOH preparation) เป็นวิธีที่ง่ายและใช้กันแพร่หลาย วิธีการนี้ช่วยแสดงว่ามีเชื้อราอยู่ในตัวอย่างนั้นหรือไม่ แต่ไม่สามารถบ่งบอกชนิดที่จำเพาะของเชื้อรานั้น ๆ ได้ นอกจากนี้การเติมสารละลาย เช่น Chlorazol black E หรือ Parker's blue-black ink สามารถทำให้เห็นโครงร่างของเชื้อราได้ง่ายขึ้น หรือการย้อมด้วย Fluorescent calcofluor ก็ช่วยเพิ่มความไวในการตรวจหาเชื้อราด้วย[33]

การบ่งชนิดของเชื้อราต้องอาศัยการเพาะเลี้ยงเชื้อ (Fungal culture) อาหารเลี้ยงเชื้อหลัก คือ Sabouraud's dextrose agar เนื่องจากโรคเชื้อราที่เล็บมีสาเหตุได้จากเชื้อทั้ง dermatophytes, yeasts และ molds ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเพาะเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud's dextrose agar ที่เติมและไม่เติมสาร cycloheximide เพราะสารนี้สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ non-dermatophytes ทั้งหมดได้ และมักเติม chloramphenicol เพื่อยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียด้วย

การตรวจทางพยาธิวิทยา (Nail Histopathology)

ในผู้ป่วยบางรายอาจจำต้องส่งตัวอย่างเล็บตรวจหาเชื้อทางพยาธิวิทยาเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค พยาธิสภาพที่เห็นจากชิ้นเนื้อจะเห็นสายใยราเป็นเส้น เรียงตัวขนานกับผิวหน้าของแผ่นเล็บ มักพบสายใยบริเวณชั้นstratum corneum ของเนื้อเยื่อใต้เล็บ (nail bed) ผิวหนังชั้น epidermis อาจแสดงภาวะ spongiosis และ focal parakeratosis ส่วนชั้น dermis มักมีภาวะการอักเสบเพียงเล็กน้อย แต่อย่างไรก็ดี การตรวจทางพยาธิวิทยานี้ช่วยยืนยันการวินิจฉัยการติดเชื้อรา แต่ไม่สามารถบ่งชนิดของเชื้อราได้

การวินิจฉัยโรค

โรคเชื้อราที่เล็บอาจให้อาการแสดงคล้ายคลึงกับโรคของเล็บอีกหลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Nail diseases that may mimic onychomycosis[2]

- psoriasis
- Traumatic onychodystrophies
- Lichen planus
- Exfoliative dermatitis
- Reiter's syndrome
- Darier's disease
- Norwegian scabies
- Contact dermatitis
- Pachyonychia congenita
- Nail bed tumors
- Yellow-nail syndrome
- Twenty nail dystrophy
- Idiopathic onycholysis

โรคต่าง ๆ ดังกล่าวสามารถวินิจฉัยแยกโรคจากโรคเชื้อราที่เล็บได้โดยอาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย โดยเฉพาะการตรวจหารอยโรคทางผิวหนังที่เกี่ยวข้อง รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา และพยาธิวิทยาเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง

การรักษา

โรคเชื้อราที่เล็บสามารถรักษาได้ด้วยวิธีต่าง ๆ ได้แก่ การทายาภายนอก (topical therapy) การทำหัตถการ การรักษาด้วยยารับประทานต้านเชื้อรา ซึ่งอาจใช้การรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งหรือใช้ร่วมกัน เช่น ยารับประทานร่วมกับยาทาภายนอก เป็นต้น ผู้ป่วยโรคเชื้อราที่เล็บควรได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตนดังนี้

ตารางที่ 4 คำแนะนำในการดูแลรักษาเล็บในผู้ป่วยโรคเชื้อราที่เล็บ[2]

- ตัดเล็บให้สั้นและรักษาความสะอาด
- ตะไบแผ่นเล็บที่หนาออก
- ป้องกันการบาดเจ็บ หรือการระคายเคืองต่อเล็บ
- ใช้ถุงมือผ้าสำหรับงานแห้ง
- ใช้ถุงมือไวนิลสำหรับงานที่เปียกชื้น
- ไม่ใช้อุปกรณ์ดูแลเล็บร่วมกันระหว่างเล็บดีและเล็บที่ติดเชื้อ
- ไม่ใช้อุปกรณ์ดูแลเล็บร่วมกับผู้อื่น
- หลีกเลี่ยงรองเท้าส้นสูง รองเท้าหัวแคบ และอับชื้นง่าย
- ใช้แป้งฝุ่นที่มีสารป้องกันเชื้อราสำหรับเท้า

ยาทาภายนอกที่ถูกนำมาใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บ เมื่อใช้เดี่ยว หรือใช้ร่วมกับวิธีการรักษาแบบอื่น มักให้ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ แต่อย่างไรก็ตามโรคที่มีความรุนแรงน้อย หรือที่มีรอยโรคแบบ white superficial onychomycosis อาจให้ผลตอบสนองต่อการรักษาได้ นอกจากนี้ยาทาภายนอกบางชนิดยังช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคกลากที่เท้า (chronic tinea pedis) ซึ่งมักเป็นเหตุของโรคเชื้อราที่เล็บเท้าอีกด้วย

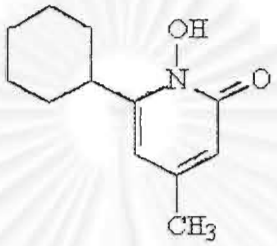
เนื่องจากยาทาภายนอกให้ประสิทธิภาพในการรักษาจำกัด ยารับประทานต้านเชื้อราจึงมีบทบาทสำคัญในการรักษา ในช่วง 20-30 ปีที่ผ่านมา ยา Griseofulvin และ Ketoconazole ถูกนำมาใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บอย่างแพร่หลาย แต่เนื่องจากผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ และเมื่อพิจารณาถึงข้อจำกัดต่าง ๆ เช่น ระยะเวลาในการรักษา ผลข้างเคียงของยา และปัญหาการใช้ยาร่วมกับยาชนิดอื่น ยาทั้ง 2 ชนิดนี้จึงถูกลดความนิยมลง ซึ่งในระยะหลังได้มียาชนิดใหม่ที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่า ระยะเวลาในการรักษาสั้นกว่า และความปลอดภัยในการรักษามากกว่า ซึ่งได้แก่ ยาชนิดใหม่ในกลุ่ม triazole คือ fluconazole และ itraconazole และยาในกลุ่ม allylamine คือ terbinafine ซึ่งการศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติและประสิทธิภาพของยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นถูกนำเสนอในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้แล้วในส่วนของบททบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

บทที่ 3

Ciclopirox olamine

Ciclopirox olamine เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม hydroxypyridone ซึ่งมีโครงสร้างแตกต่างจากยากลุ่ม imidazole หรือ ยาต้านเชื้อราชนิดอื่น ๆ[34]

สูตรโครงสร้างทางเคมี คือ 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone[35]



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ ciclopirox olamine

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

แตกต่างจากยาต้านเชื้อราชนิดอื่น ๆ ciclopirox olamine ไม่ได้ออกฤทธิ์รบกวนการสร้าง sterol ของผนังเซลเชื้อรา พบว่ากลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการรบกวนการส่งผ่านของสารที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิตของเซลเชื้อรา ผ่านผนังเซล และในความเข้มข้นของยาที่สูงขึ้นสามารถเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของผนังเซล (cell permeability) และทำให้เกิดผนังเซลรั่ว (cell leakage) ได้[34]

การทดลองในเซลมะเร็งเม็ดโลหิตขาว (promyeloid leukemia cell line HL-60) พบว่า ciclopirox olamine มีผลต่อการสังเคราะห์ DNA โดยขัดขวางวงจรของเซลในช่วงใกล้ G1/S phase จากการทดลองนี้จึงมีสมมติฐานว่ายาชนิดนี้สามารถยับยั้งเซลของ yeast โดยรบกวนการแปลรหัสของโปรตีน hypusine ในขบวนการ Posttranslational formation[34]

การทดลองทางชีวเคมีพบว่า ciclopirox olamine สามารถยับยั้งขบวนการสร้างกรด arachidonic ดังนั้นอาจทำให้มีผลในการยับยั้งภาวะการอักเสบ (anti-inflammatory activity) และภาวะการแพ้ (antiallergic activity) ได้[7]

ความสามารถในการต่อต้านเชื้อราทางห้องปฏิบัติการ

ciclopirox olamine เป็นยาต่อต้านเชื้อราในวงกว้าง (broad spectrum antifungal agent) มีความสามารถทั้งยับยั้งการเจริญเติบโต (fungistatic) และฆ่าเชื้อรา (fungicidal)[34] เชื้อราต่าง ๆ ได้แก่ เชื้อ dermatophytes, yeasts, actinomycetes, dimorphic fungi และ eumycetes ถูกยับยั้งได้ด้วยความเข้มข้นต่ำสุด (minimal inhibitory concentration: MIC) อยู่ในช่วง 0.9 ถึง 3.9 µg/mL เมื่อเชื้อเหล่านี้ถูกเพาะในอาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud's dextrose ที่ผสม beef peptone

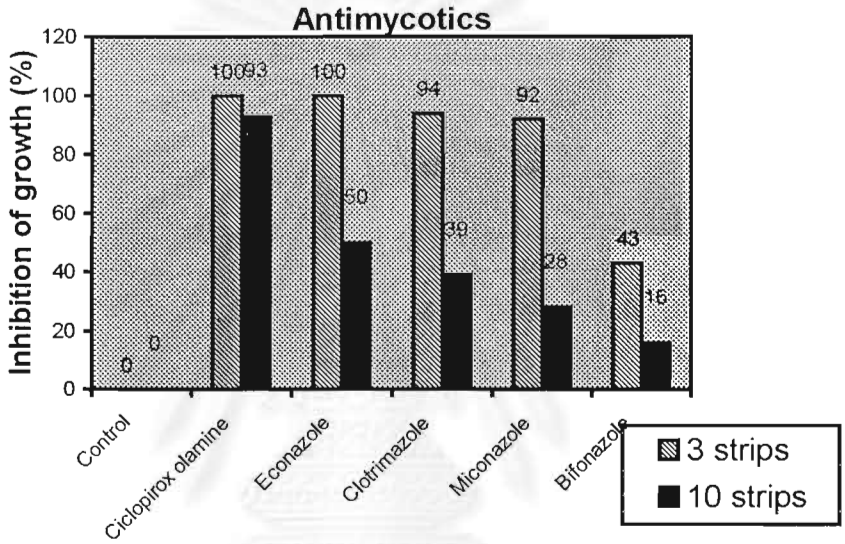
ตารางที่ 5 In vitro antifungal activity[7]

Organism	No. of strains or isolates	Range of MICs (mg/L)	Organism	No. of strains or isolates	Range of MICs (mg/L)
Dermatophytes			Dimorphic fungi		
Trichophyton mentagrophytes	36	0.9-3.9	*Blastomyces dermatitidis*	4	0.9-1.9
Trichophyton rubrum	45	0.5-3.9	*Histoplasma capsulatum*	6	0.9-3.9
Trichophyton verrucosum	18	1.9-3.9			
Trichophyton tonsurans	6	0.9-1.9	Eumycetes		
Trichophyton quinckeanum	4	1.9	*Madurella grisea*	6	1.9-3.9
Other *Trichophyton* species[a]	14	1.9	*Madurella mycetomi*	4	1.9
Microsporum canis	24	0.5-3.9	*Petriellidium boydii*	2	7.8
Microsporum gypseum	10	1.9-3.9			
Other *Microsporum* species[b]	7	0.9-3.9	Actinomycetales		
Epidermophyton floccosum	8	0.9-1.9	*Nocardia asteroides*	1	3.9
			Nocardia brasiliensis	2	3.9
Yeasts			Various fungi		
Candida albicans	50	0.9-3.9	*Aspergillus flavus*	4	7.8-15.6
Candida tropicalis	16	0.9-3.9	*Aspergillus fumigatus*	5	1.9-7.8
Candida krusei	15	0.9-3.9	*Aspergillus niger*	2	1.9
Candida parapsilosis	14	1.9-3.9	*Penicillium* species[d]	4	1.9
Candida pseudotropicalis	13	1.9-3.9	*Phialophora* species[e]	6	1.9-7.8
Other *Candida* species[c]	8	0.9-3.9	*Allescheria boundii*	2	7.8-15.6
Cryptococcus neoformans	6	0.9-3.9	*Fusarium solani*	2	31.3
Saccharomyces cerevisiae	2	1.9	*Pyrenochaeta romeroi*	2	7.8
Torulopsis glabrata	5	1.9	Other fungi[f]	16	1.9-15.6

a *T. equinum 3, T. concentricum 2, T. gallinae 1, T. schoenleinii 2, T. soudanense 2, T. terrestre 2, T violaceum 2.*
b *M. audouini 2, M. nanum 2, M. langeroni 2, M. ferrugineum 1.*c *C. guilliermondii 1, C. lipolytica 3, C. viswanthii 2, C. utilis 1, C. brumptii 1.*d *Penicillium notatum 2, P. crysogenum 2.*e *Phialophora jeanselmei 2, P. pedrosoi 2, P. gougerotii 2.*f *Absidia corymbifera 2, Hormodendrum dermatidis 2, Leptosphaeria senegalensis 2, Paecilomyces varioti 2, Mucor miehei 2, Torula bergeri 1, Cladosporum carrionii 4, Cladosporum trichoides 2.*

การศึกษาความสามารถในการฆ่าเชื้อรา *Trichophyton mentagrophytes* เปรียบเทียบระหว่าง ครีม 1% ciclopirox olamine กับโลชั่น 1% ciclopirox olamine ในผิวหนังหมู พบว่าความสามารถในการฆ่าเชื้อรา (fungicidal activity) เรียงจากมากไปหาน้อยได้ดังนี้ ครีม 1% ciclopirox olamine โลชั่น 1% ciclopirox olamine ครีม 1% naftifine ครีม 1% oxiconazole และครีม 1% bifonazole ตามลำดับ

รูปที่ 3 In vitro penetration: Inhibitory activity at the surface of the stratum corneum (3 strips) and stratum granulosum (10 strips) of antimycotic cream formulations tested in the pig skin model against *Trichophyton mentagrophytes*.[34]



การศึกษาแบบเดียวกันแต่พิจารณาความสามารถในการฆ่าเชื้อรา *Candida albicans* พบว่าความสามารถในการฆ่าเชื้อรามากที่สุดจาก ครีม 1% และโลชั่น 1% ciclopirox olamine ตามด้วยยา tioconazole, oxiconazole, miconazole, econazole, clotrimazole, bifonazole และ naftifine ตามลำดับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 Fungicidal activity of Antifungal compounds in the Stratum Corneum of Pig Skin[34]

Preparation (Trade Name)	% CFU Killed*	
	T. Metagraphytes	*C. albicans*
Ciclopirox olamine lotion 1% (Loprox)	92.86	100.00
Ciclopirox olamine cream 1% (Loprox)	95.89	99.87
Tioconazole cream 1%	--	99.69
Oxiconazole cream 1%	60	98.22
Miconazole cream 2%	--	98.14
Econazole cream 1%	--	96.19
Clotrimazole cream 1%		76.24
Bifonazole cream 1%	<0	70.79
Naftifine cream 1%	65.36	69.31
Lotion vehicle	--	34.65
Creamvehicle (Loprox)	--	8.42
Control (untreated)	0	0

*Compared with untreated control.

ความสามารถในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรียทางห้องปฏิบัติการ

ciclopirox olamine สามารถต่อต้านเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด เช่น gram-positive, gram-negative, Mycoplasma species และ *Trichomonas vaginalis* เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านเชื้อราชนิดอื่น ๆ แล้ว ยาชนิดนี้สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้มากกว่า โดยเฉพาะแบคทีเรียกลุ่ม gram-negative เชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ถูกยับยั้งด้วย ciclopirox olamine ที่มีความเข้มข้นประมาณ 7.8 ถึง 31.3 µg/mL

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 In Vitro activity of Ciclopirox olamine, Clotrimazole and Miconazole against gram-positive and gram-negative bacteria and Mycoplasma[34]

Organism	Number of Strains Tested	MIC Range (mg/L)		
		Ciclopirox	Clotrimazole	Miconazole
Staphylococcus aureus	8	7.8-15.6	0.98-3.9	0.49-1.95
Streptococcus pyogenes	4	3.9-15.6	1.95-15.6	0.49-15.6
Streptococcus species*	5	0.196-7.8	0.20-1.6	0.005-1.95
Corynebacterium diphtheriae	1	31.5	3.9	31.5
Corynebacterium pyogenes	1	31.5	62.5	125
Listeria monocytogenes†	1	15.6	0.98	0.24
Erysipelothrix insidiosa	1	7.8	0.391	0.05
Bacillus species†	5	3.9-7.8	0.49-1.95	0.24-1.95
Sarcina lutea	1	3.9	0.049	0.025
Pasteurella septica	1	0.8	>125	>125
Pasteurell pseudotuberculosis	1	7.8	>125	>125
Salmonella species‡	6	15.6-31.5	>125	>125
Shigella flexneri	1	7.8	>125	>125
Escherichia coli	7	7.8-31.5	>125	>125
Aerobacter cloacae	1	31.5	>125	>125
Aerobacter aerogenes	1	125	>125	>125
Paracolobactrum species§	3	7.8-15.6	>125	>125
Klebsiella pneumoniae	1	7.8	>125	>125
Proteus mirabilis	5	31.5-125	>125	>125
Pseudomonas aeruginosa	7	31.5-125	>125	>125
Mycoplasma species	6	7.8-31.5	62.5-125	62.5-125

S. agalactiae, S. equi, S. faecium, S. faecalis, S. durans (one each).

†*B. subtilis, B. mycoides, B. cereus, B. enthracis, B. megatherium (one each)*

‡*S. paratyphi A, S. typhimurium, S. oranienburg, S. typhi, S. orion, S. give (one each)*

§*P. hafnia, P. bethesda, P. providencia (one each)*

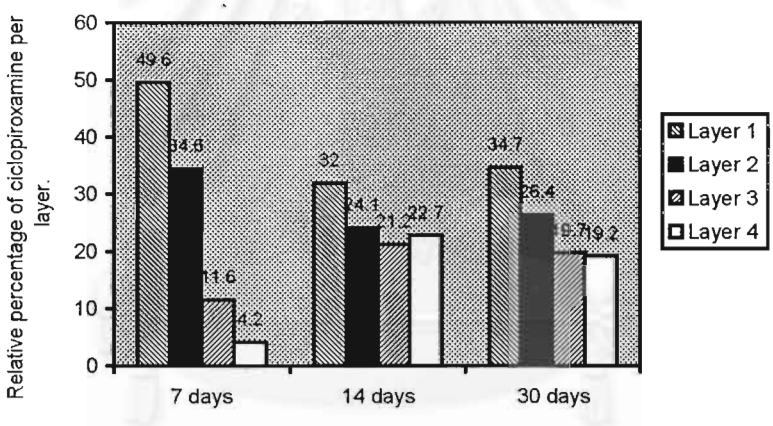
ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง (Penetration of skin)

ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังชั้น Stratum comeum และหนังกำพร้า (epidermis) ถูกศึกษาในผิวหนังของศพ พบว่า ciclopirox olamine สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ *T. mentagrophytes* ได้อย่างสมบูรณ์หลังจากทายาไปเพียง 4 ชั่วโมง ความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเชื้อรา *T. mentagrophytes* ยังถูกศึกษาในผิวหนังหมู โดยครีม 1% ciclopirox และโลชั่น 1% ciclopirox โดยลอกผิวหนังออกไปเพาะเชื้อรานี้ภายหลังการทายาตั้งแต่ 20 นาทีถึง 18

ชั่วโมง พบว่า ภายหลังทายาทั้ง 2 รูปแบบนี้ตั้งแต่ 1 ชั่วโมงขึ้นไปสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ *T. mentagrophytes* ได้เกือบสมบูรณ์ในชั้นกลางและชั้นลึกของ Stratum corneum และพบว่าภายหลังการทายา 3 ชั่วโมง ciclopirox olamine สามารถยับยั้งเชื้อ *T. mentagrophytes* ได้ร้อยละ 100 บนผิวหน้าของผิวหนัง และร้อยละ 93 ในผิวหนังชั้น Stratum granulosum[34]

ciclopirox olamine สามารถซึมผ่านเล็บมือ ในการศึกษาอาสาสมัคร 9 รายที่ทายาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine วันละ 1 ครั้ง พบว่าความเข้มข้นของยาในแผ่นเล็บค่อย ๆ สูงขึ้นจนถึงวันที่ 30 และระดับยาคงที่จนถึงวันที่ 45 ของการทายา ระดับของยาลดลงภายหลังหยุดการทายาในวันที่ 7 และพบระดับของยาน้อยมากหลังจากวันที่ 14 เป็นต้นไป การตัดชิ้นเนื้อแผ่นเล็บเพื่อตรวจหาระดับยาในชั้นต่าง ๆ พบว่า ยากระจายอยู่ทั่วทุกชั้นของแผ่นเล็บในวันที่ 30 ของการทายา โดยมีความเข้มข้นเฉลี่ยในอาสาสมัครรายต่าง ๆ ตั้งแต่ 0.95 ถึง 7.0 µg/mL ซึ่งสูงกว่า MIC ของเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรค

รูปที่ 4 Relative percentages of ciclopirox in four different layers of human fingernails after 7, 14 and 30 days of treatment with 8% ciclopirox lacquer formulation.[23]



การศึกษาทางคลินิก

โรคติดเชื้อราแคนดิดาที่ผิวหนัง (Cutaneous candidiasis) จากการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยครีม 1% ciclopirox olamine กับครีม 1% clotrimazole ในผู้ป่วย 96 ราย ผลการตอบสนองทางคลินิก พบว่าหายจากโรคร้อยละ 76 และ 63 โดยใช้ยา ciclopirox olamine และ clotrimazole ตามลำดับ[34]

การรักษาเปรียบเทียบระหว่างครีม 1% ciclopirox olamine และครีม 1% clotrimazole ในผู้ป่วยโรคเกลื้อน (Tinea versicolor) พบว่าภายหลังการรักษา 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยดีขึ้นจากโรคร้อยละ 95 และ 79 จากการทายา ciclopirox olamine และ clotrimazole ตามลำดับ[34]

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาภาวะการอักเสบในโรคกลากที่เท้า (Tinea pedis) ระหว่างการทายาครีม 1% ciclopirox olamine และครีม 1% clotrimazole พบว่าภายหลังทายา 1 สัปดาห์ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ทายา ciclopirox olamine ดีขึ้นร้อยละ 93 และ ร้อยละ 71 ในผู้ป่วยที่ทายา clotrimazole แต่พบว่าเมื่อรักษาครบ 4 สัปดาห์ และสัปดาห์ที่ 6 ภายหลังการรักษาผลการรักษาจากยาทั้ง 2 ชนิดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ[36]

การรักษาโรคเชื้อราที่เล็บโดยใช้โลชั่น 1% ciclopirox olamine ทาตอนกลางวันและครีม 1% ciclopirox olamine ทาเล็บตอนกลางคืน พบว่าหลังการรักษา 6 สัปดาห์ ร้อยละ 57 ของผู้ป่วย อาการและอาการแสดงของการติดเชื้อราที่เล็บหายไป[7] ในปี 1991 Yu B.และคณะ[8]ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเชื้อราที่เล็บ 100 ราย โดยทายาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine วันละ 2 ครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 16 สัปดาห์สำหรับเล็บมือ และ 24 สัปดาห์สำหรับเล็บเท้า ผลการรักษาพบว่ารอยโรคหายอยู่ในเกณฑ์เฉลี่ยร้อยละ 87 (อยู่ในเกณฑ์ดีเยี่ยมร้อยละ 36) แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบในการศึกษานี้ และยังไม่มีการศึกษาใดติดตามอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ของโรคภายหลังการรักษาด้วยยาทาภายนอก ciclopirox olamine เพียงชนิดเดียว

ผลข้างเคียงของยา

ยา ciclopirox olamine สามารถใช้ได้ดีทางผิวหนังและทางช่องคลอด โดยมีผลข้างเคียงต่ำ พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 1 ถึง 4 ของการศึกษาต่าง ๆ[7] แสดงอาการของผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อยเฉพาะบริเวณที่ทายา ซึ่งได้แก่ อาการระคายเคือง อาการแดงของผิวหนัง อาการปวดแสบปวดร้อน หรือ อาการคัน[7,8]

การศึกษาในอาสาสมัครชาย 142 ราย โดยทาครีม ciclopirox olamine บนผิวหนังเป็นเวลา 21 วัน ไม่พบอาสาสมัครรายใดปรากฏอาการแสดงดังต่อไปนี้ ได้แก่ อาการระคายเคือง ภาวะแพ้ยา (delayed type hypersensitivity) หรือ ภาวะไวต่อแสง (phototoxicity and photocontact sensitivity)[7]

การศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 240 รายโดยทายา ciclopirox olamine ในรูปครีม แป้ง และสารละลาย พบว่ามีผู้ป่วยเด็กเพียง 3 รายที่แสดงอาการของผลข้างเคียง ได้แก่ อาการคัน อาการแดงของผิวหนัง และผู้ป่วย 1 รายมีอาการของภาวะแพ้สารสัมผัส (contact dermatitis)[35]

Benefit/risk ratio

จากการศึกษาทางคลินิกต่าง ๆ บ่งบอกว่า ciclopirox olamine ปลอดภัยและมีประสิทธิผลในการรักษาโรคเชื้อราที่ผิวหนังและเยื่อบุ ผลข้างเคียงในการรักษาน้อย โดยอาจพบบ้างในบางรายงานที่แสดงภาวะแพ้สารสัมผัส (contact dermatitis)[37] ซึ่งนอกจากจะสามารถนำยานี้มาใช้ในผู้ใหญ่แล้วยังสามารถประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยเด็กอย่างปลอดภัยได้อีกด้วย

สรุป

ciclopirox olamine เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม hydroxypyridone ออกฤทธิ์บริเวณเยื่อหุ้มเซลของเชื้อรา โดยรบกวนการส่งผ่านของสารที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิตของเซล และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของประสิทธิภาพการซึมผ่านของผนังเซล จึงมีฤทธิ์ยับยั้งและฆ่าเชื้อรา ยานี้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในโรคที่เชื้อราต่าง ๆ บนผิวหนัง ได้แก่ โรคกลาก (tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis) โรคติดเชื้อ yeast บนผิวหนัง (cutaneous candidiasis) โรคเกลื้อน (tinea versicolor) และเริ่มนำมาใช้ในโรคเชื้อราที่เล็บ (onychomycosis)

การทดลองทางห้องปฏิบัติการพบว่า ciclopirox olamine สามารถซึมผ่านผิวหนังและแผ่นเล็บโดยระดับความเข้มข้นสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อราได้ นอกจากนี้พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้ดีและมีฤทธิ์ยับยั้งภาวะการอักเสบได้อีกด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

วิธีดำเนินการวิจัย

คำถามการวิจัย

การรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือโดยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ตามวิธีใหม่จะให้ประสิทธิภาพในการรักษาได้ไม่แตกต่าง (หรือแตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20) จากการทายาตามวิธีเดิมหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ตามวิธีใหม่ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือ ซึ่งเกิดจากเชื้อ Dermatophytes, molds และ yeasts โดยหวังว่าผลการรักษาจะแตกต่างจากการทายาตามวิธีเดิมอย่างน้อยไม่เกินร้อยละ 20

สมมติฐาน

การรักษาโรคติดเชื้อราที่เล็บมือโดยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ตามวิธีใหม่จะให้ผลการรักษาแตกต่างจากการทายาตามวิธีเดิมอย่างน้อยไม่เกินร้อยละ 20

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) แบบ single blinded randomized clinical trial

ระเบียบวิธีวิจัย

การวินิจฉัยโรคเชื้อราที่เล็บ (Onychomycosis)

ประวัติ

มีอาการแสดงของเล็บมือผิดปรกติ ได้แก่ สีเล็บเปลี่ยน เล็บขรุขระ เล็บหนามีขุยใต้เล็บ หรือแผ่นเล็บแยกตัวจากผิวหนังใต้เล็บ

การตรวจร่างกาย

ตรวจหารอยโรคของโรคเชื้อราที่เล็บ ซึ่งอาจพบรอยโรคได้ดังนี้

1. Distal subungual hyperkeratosis (ขุยเล็บหนาใต้แผ่นเล็บส่วนปลาย)
2. Proximal subungual hyperkeratosis (ขุยเล็บหนาใต้แผ่นเล็บส่วนโคน)
3. White superficial patch (ปื้นสีขาวบนแผ่นเล็บ)
4. Dystrophic nail plate (แผ่นเล็บขรุขระ)
5. Discoloration of nail plate (แผ่นเล็บเปลี่ยนสี)
6. Onycholysis (แผ่นเล็บแยกจากผิวหนังใต้เล็บ)
7. Erythematous swelling and/or tenderness of nail folds (ผิวหนังขอบเล็บแดง บวม และ/หรือ เจ็บ)

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยการวินิจฉัย

การตรวจหาเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์

ขูดขุยจากรอยโรคของเล็บ นำไปเตรียมบนแผ่นสไลด์ หยดสารละลาย 10% โปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ (10% KOH) แล้วนำไปตรวจหาเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์

การเพาะเชื้อ

นำขุยหรือแผ่นเล็บที่มีรอยโรคไปเพาะในอาหารเลี้ยงเชื้อ Sabouraud's dextrose agar ซึ่งผสมและไม่ผสม cycloheximide และผสม chloramphenicol

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประชากรเป้าหมาย

เล็บของผู้ป่วยโรคเชื้อราที่เล็บมือ (onychomycosis)

ประชากรตัวอย่าง

เล็บของผู้ป่วยนอก แผนกตจวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคเชื้อราที่เล็บ และได้มีการตรวจยืนยันว่าพบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์

1. เล็บของผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคเชื้อราที่เล็บ (onychomycosis)
2. พบเชื้อราได้จากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์

เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรืออยู่ในระยะให้นมบุตร
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารับประทานต้านเชื้อรา ภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือยาทาภายนอกภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนการศึกษา
3. ผู้ป่วยที่ใช้ยาทาชนิดอื่นบริเวณเล็บหลังจากเริ่มการศึกษา
4. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าการศึกษา
5. ผู้ป่วยไม่ติดตามการตรวจและวัดผลการรักษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากข้อมูลของการศึกษาเดิม[8] พบว่าผลการรักษาด้วย 8% ciclopirox olamine มี "overall cure rate" ร้อยละ 87

สูตรในการคำนวณ

$$n = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 2p(1-p)}{D^2}$$

ตามสมมติฐานกำหนดให้ ผลการรักษาแตกต่างกันร้อยละ 20

ดังนั้น $D = p_1 - p_2 = 0.20$

ถ้า $p_1 = 0.87$ ดังนั้น $p_2 = 0.67$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2} = 0.77 \text{ ดังนั้น } (1-p) = 0.23$$

$$\alpha = 0.05(one-sided), Z_\alpha = 1.64$$

$$\beta = 0.20(one-sided), Z_\beta = 0.84 \text{ (power ของการทดลอง = 80\%)}$$

$$\therefore n = \frac{(1.64+0.84)^2 2(0.77)(0.23)}{(0.2)^2}$$

$$= 54.462$$

ดังนั้น กำหนดจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม เป็น 55 เล็บ

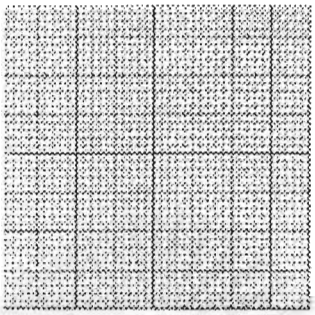
การสุ่มตัวอย่าง

simple randomization

วิธีดำเนินการวิจัย

1. รวบรวมเล็บของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเชื้อราที่เล็บมือ (fingernail onychomycosis) ที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. กรอกแบบสอบถาม ซักประวัติ และตรวจร่างกาย

3. บันทึกรายละเอียดของรอยโรค และวาดรูปรอยโรคของเล็บบนแผ่นพลาสติกใสที่มีสเกลขนาด ช่องละ 1 ตารางมิลลิเมตร และคำนวณพื้นที่ของเล็บที่ไม่มีรอยโรค ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 scale **วัดพื้นที่เล็บ**

4. ถ่ายรูปเล็บ เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา
5. ขูดขุยจากรอยโรค นำไปเตรียมบนแผ่นสไลด์แก้ว โดยหยดสารละลาย 10% โปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ (10% KOH) และตรวจหาเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ โดยทำก่อนการรักษา และทุก 1 เดือนหลังการรักษาเป็นเวลาติดต่อกัน 3 เดือน
6. ตัดเก็บตัวอย่างเล็บบริเวณรอยโรค เพื่อ
   1. ส่งเพาะเชื้อรา; ส่งตัวอย่างเล็บเพาะเชื้อรา 1 ครั้งก่อนการรักษา
   2. ตรวจทางพยาธิวิทยา (histopathology); ส่งตรวจ 1 ครั้งก่อนการรักษา
7. แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มเท่า ๆ กัน โดยการจับฉลากสุ่มตัวอย่างเพื่อให้การรักษาด้วย ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ในวิธีบริหารยาที่แตกต่างกัน
8. การรักษาด้วย ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine

   8.1 องค์ประกอบของยา: 8% ciclopirox nail lacquer 100.0 mg

Active ingredient:	ciclopirox olamine	8.0 mg
Excipients:	Polymer of methoxyethene with monobutylester of 2-butenedioic acid	15.0 mg
	Ethyl acetate	31.0 mg
	Isopropanol	46.0 mg

รูปที่ 6 รูปยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine และยาล้างเล็บและตะไบเล็บ

8.2 ก่อนการทายาแต่ละครั้ง ตะไบและตัดเล็บที่มีรอยโรคออกให้มากที่สุด

8.3 การบริหารยาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 (กลุ่มควบคุม) ทาเล็บวันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น ทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน

กลุ่มที่ 2 (กลุ่มทดลอง)

เดือนที่ 1 ทาเล็บทุกวัน วันละ 1 ครั้ง

เดือนที่ 2 ทาเล็บวันละ 1 ครั้ง เฉพาะวันจันทร์และวันพฤหัสของ สัปดาห์

เดือนที่ 3 ทาเล็บวันละ 1 ครั้ง เฉพาะวันจันทร์ของสัปดาห์

8.4 ล้างยาทาเล็บออกด้วยน้ำยาล้างเล็บหรือสารละลาย isopropyl alcohol สัปดาห์ละ 1 ครั้ง (ก่อนทายาครั้งใหม่ในสัปดาห์ถัดไป)

8.5 ระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เป็นเวลา 3 เดือน

การรวบรวมข้อมูล

นัดผู้ป่วยมาติดตามการรักษาทุกระยะ 1 เดือน เพื่อรับยาและบันทึกการเปลี่ยนแปลงในด้านต่าง ๆ ดังนี้

- สอบถามอาการของโรค ผลของการรักษา และผลข้างเคียง (ถ้ามี)

- วัดพื้นที่ของเล็บที่ไม่มีรอยโรค (คิดพื้นที่ตามสเกลบนแผ่นพลาสติก) และลักษณะของเล็บที่เปลี่ยนไปภายหลังการรักษา โดยการบันทึก และการถ่ายภาพ
- ขูดขุยจากรอยโรค เพื่อตรวจหาเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์

การประเมินผลการทดลอง

ประเมินผลการทดลองโดยเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ 2 กลุ่มการทดลอง ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิก
   1.1 เปรียบเทียบพื้นที่ของเล็บที่ไม่มีรอยโรค ก่อนและหลังการรักษา
   1.2 อาการของโรค และความพอใจของผู้ป่วย
2. การเปลี่ยนแปลงทางจุลชีววิทยา โดยวัดการหายไปของเชื้อราเมื่อตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ภายหลังการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

การเปลี่ยนแปลงทางคลินิก เราสนใจเปอร์เซนต์พื้นที่ของเล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมดที่เพิ่มขึ้นหลังการรักษา data summary เป็น mean การวิเคราะห์ข้อมูลจึงเป็น unpaired T-test

การเปลี่ยนแปลงทางจุลชีววิทยา สนใจสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ภายหลังการรักษา data summary เป็น proportion การวิเคราะห์ข้อมูลจึงเป็น chi-square

ปัญหาทางจริยธรรม

ในการศึกษาครั้งนี้ใช้การรักษาด้วย ยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ซึ่งเคยมีผู้ทำการศึกษาว่าได้ผลดี มีความปลอดภัยสูง และสะดวกในการใช้ ดังนั้นจึงไม่น่าจะมีผลเสียหายต่อผู้ป่วย รวมทั้งในการศึกษาต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วย และนำส่งคณะกรรมการจริยธรรมเพื่อพิจารณาเรียบร้อยแล้ว

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือ โดยสนใจการรักษาด้วยวิธีบริหารยาวิธีใหม่ ถ้าผลของการรักษาไม่แตกต่างจากการรักษาวิธีเดิมที่เคยมีผู้ทำการศึกษามาก่อนหน้านี้ หรือได้ผลตามวัตถุประสงค์ คือ แตกต่างจากการรักษาวิธีเดิมไม่เกินร้อยละ 20 เราก็สามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคเชื้อราที่เล็บมือ โดยจะเพิ่มความสะดวกในการบริหารยาได้มากขึ้น สามารถลดปริมาณการใช้ยา ลดค่าใช้จ่าย และสามารถเป็นทางเลือกใหม่ของผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้ยารับประทานต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ได้อีกด้วย

ข้อจำกัดในการวิจัย

การรักษาด้วยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ต้องใช้ระยะเวลานานในการติดตามการรักษา ดังนั้นจึงอาจมีปัญหาในการสูญเสียผู้ป่วยระหว่างการศึกษาด้วยสาเหตุต่าง ๆ ได้ จึงจำเป็นต้องชี้แจง ทำความเข้าใจแก่ผู้ป่วย เพื่อความร่วมมือในการทำการศึกษาโดยละเอียด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

รายงานผลการวิจัย

จำนวนประชากรตัวอย่าง เริ่มการศึกษา → 121 เล็บ

สิ้นสุดการศึกษา → 111 เล็บ

ในจำนวน 111 เล็บ จับฉลากแบ่งเป็น 2 กลุ่มการทดลองได้ดังนี้

กลุ่มทดลอง (ทายาวิธีใหม่) 56 เล็บ คิดเป็น 50.5%

กลุ่มควบคุม (ทายาวิธีเดิม) 55 เล็บ คิดเป็น 49.5%

เล็บตัวอย่าง 111 เล็บ เก็บได้จากผู้ป่วย 50 คน จากกลุ่มทดลอง 25 คน และกลุ่มควบคุม 25 คน ผู้ป่วยมีเล็บมือที่เป็นโรคจำนวนแตกต่างกันในแต่ละคน พบว่าผู้ป่วย 1 คน มีจำนวนเล็บที่เป็นโรคตั้งแต่คนละ 1 เล็บ จนถึงคนละ 8 เล็บ จากการสุ่มเลือกตัวอย่างเล็บของ 2 กลุ่มการทดลอง ได้ผลดังตาราง

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่แจกแจงตามจำนวนเล็บที่เป็นโรคในแต่ละกลุ่มการทดลอง

กลุ่ม	จำนวนผู้ป่วย		
	ผู้ป่วยที่มีเล็บที่เป็นโรค 1-2 เล็บ	ผู้ป่วยที่มีเล็บที่เป็นโรค 3-4 เล็บ	ผู้ป่วยที่มีเล็บที่เป็นโรค 5-8 เล็บ
ทดลอง	17	5	3
ควบคุม	18	4	3

จำนวนผู้ป่วยที่แจกแจงตามจำนวนเล็บที่เป็นโรคในแต่ละกลุ่มการทดลอง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

<u>เพศ</u>

เพศชาย (19 คน) 42 เล็บ เพศหญิง (31 คน) 69 เล็บ แจกแจงเพศตามกลุ่มการทดลองได้ดังนี้

ตารางที่ 9 แจกแจงเพศตามกลุ่มการทดลอง

		กลุ่ม		รวม
		ทดลอง	ควบคุม	
เพศ	ชาย	14 (7 คน)	28 (12 คน)	42 (19 คน)
	หญิง	42 (18 คน)	27 (13 คน)	69 (31 คน)
รวม		56 (25 คน)	55 (25 คน)	111 (50 คน)

จำนวนเพศชายและเพศหญิงที่แจกแจงตามเล็บตัวอย่างของแต่ละกลุ่มการทดลอง มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (X^2; $p=0.004$)

อายุ

ตารางที่ 10 แสดงอายุเฉลี่ยของประชากรตัวอย่าง ตามกลุ่มการทดลอง

กลุ่ม	จำนวน	อายุเฉลี่ย	มาตรฐานเบี่ยงเบน
ทดลอง	56	46.80	15.12
ควบคุม	55	44.49	18.44
รวม	111	45.66	16.81

ระยะเวลาที่เป็นโรค

กลุ่มทดลอง ระยะเวลาเฉลี่ย 26.20±22.17 เดือน

กลุ่มควบคุม ระยะเวลาเฉลี่ย 28.65±39.93 เดือน

พบว่าระยะเวลาที่เป็นโรคของทั้ง 2 กลุ่มทดลองไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.084$)

การบาดเจ็บต่อเล็บก่อนเป็นโรค

ผู้ป่วยให้ประวัติว่ามีการบาดเจ็บกระทบกระเทือนต่อเล็บด้วยสาเหตุต่าง ๆ ก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงของเล็บ พบ 20 เล็บ ในจำนวนนี้ มี 15 เล็บที่พบสายใยราชนิด pseudohyphae ทางกล้องจุลทรรศน์ และพบเชื้อ *Candida albicans* 14 เล็บ เชื้อ *Candida* spp. 1 เล็บ จากการเพาะเชื้อ เล็บตัวอย่างที่เหลือ 5 เล็บ พบสายใยราชนิด septate hyphae และไม่มีตัวอย่างใดให้การเจริญของเชื้อราในการเพาะเชื้อ

ภาวะการอักเสบของขอบเล็บ (paronychia)

ผู้ป่วยทั้งหมด 111 เล็บ พบว่ามีภาวะการอักเสบของขอบเล็บร่วมด้วย 64 เล็บ โดยเป็น 33 เล็บจากกลุ่มทดลองและ 31 เล็บจากกลุ่มควบคุม เล็บที่พบภาวะการอักเสบของขอบเล็บทั้งหมดนี้ ได้ผลของการเพาะเชื้อเป็น

- *Candida albicans* 33 เล็บ
- *Candida* spp. (not *C. albicans*) 7 เล็บ
- ไม่พบเชื้อรา 24 เล็บ

ผลการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์

ตัวอย่างเล็บ 111 เล็บ พบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ แบ่งเป็น 2 ลักษณะ คือ

1. septate hyphae พบ 26 เล็บ
2. pseudohyphae พบ 85 เล็บ

ตารางที่ 11 แสดงจำนวนของเล็บตัวอย่างที่พบสายใยเชื้อราในแต่ละกลุ่มการทดลองแยกตามเพศ

กลุ่ม			KOH		รวม
			Pseudo hyphae	Septate hyphae	
ทดลอง	เพศ	ชาย	10	4	14
		หญิง	39	3	42
	รวม		49	7	56
ควบคุม	เพศ	ชาย	15	13	28
		หญิง	21	6	27
	รวม		36	19	55

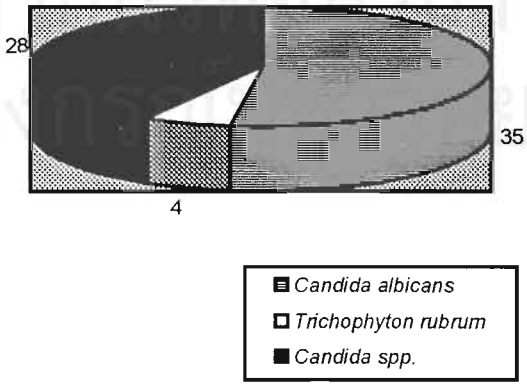
จำนวนสายใยราทั้ง 2 ชนิดที่พบในแต่ละกลุ่มการทดลอง มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (X^2; $p=0.006$)

ผลการเพาะเชื้อรา

เก็บตัวอย่างทั้งหมด 111 เล็บ ให้ผลการเพาะเชื้อราดังนี้

เพาะเชื้อราขึ้น	67 เล็บ คิดเป็น	60.36%
เพาะเชื้อราไม่ขึ้น	41 เล็บ คิดเป็น	39.64%

ในจำนวนเล็บที่เพาะเชื้อราขึ้น 67 เล็บ สามารถแจกแจงชนิดของเชื้อราได้ตามแผนภูมิ



แผนภูมิที่ 1 แสดงชนิดของเชื้อราที่ได้จากการเพาะเชื้อ

ตารางที่ 12 แสดงชนิดของเชื้อราที่ได้จากการเพาะเชื้อ แจกแจงตามผลการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์

ผล KOH	ผลเพาะเชื้อ			
	C. albicans	*Candida* spp. (not *C. albicans*)	*T. rubrum*	เพาะไม่ขึ้น
Pseudohyphae	35	28	0	22
Septate hyphae	0	0	4	22

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

เล็บตัวอย่างที่พบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ 111 เล็บ เมื่อนำไปตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่า มีสายใยเชื้อราในชิ้นเนื้อเพียง 28 เล็บ คิดเป็น 25.23%

ผลการรักษาด้วยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine

1. การเปลี่ยนแปลงของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรค

ตารางที่ 13 แสดงเปอร์เซนต์ของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมดที่เพิ่มขึ้น หลังการรักษา 3 เดือน (Δ)

กลุ่มทดลอง	พื้นที่เล็บทั้งหมด (ตร.มม.)	พื้นที่เล็บปรกติ		เปอร์เซนต์ของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมด		Δ
		ก่อนการรักษา (ตร.มม.)	หลังการรักษา 3 เดือน(ตร.มม.)	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา 3 เดือน	
1	144	109	136	75.69	94.44	18.75
2	91	71	86	78.02	94.51	16.48
3	86	54	67	62.79	77.91	15.12
4	164	138	154	84.15	93.90	9.76
5	139	100	125	71.94	89.93	17.99
6	106	72	92	67.92	86.79	18.87
7	183	138	157	75.41	85.79	10.38
8	117	66	98	56.41	83.76	27.35
9	76	10	53	13.16	69.74	56.58
10	72	50	68	69.44	94.44	25.00
11	116	68	103	58.62	88.79	30.17
12	138	56	129	40.58	93.48	52.90
13	87	29	63	33.33	72.41	39.08
14	59	35	50	59.32	84.75	25.42
15	55	35	48	63.64	87.27	23.64
16	88	39	78	44.32	88.64	44.32
17	52	22	40	42.31	76.92	34.62
18	53	32	46	60.38	86.79	26.42
19	166	106	122	63.86	73.49	9.64

ตารางที่ 13 แสดงเปอร์เซนต์ของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมดที่เพิ่มขึ้น หลังการรักษา 3 เดือน (Δ) (ต่อ)

กลุ่มทดลอง	พื้นที่เล็บทั้งหมด (ตร.มม.)	พื้นที่เล็บปรกติ		เปอร์เซนต์ของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมด		Δ
		ก่อนการรักษา (ตร.มม.)	หลังการรักษา 3 เดือน(ตร.มม.)	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา 3 เดือน	
20	97	62	70	63.92	72.16	8.25
21	119	77	108	64.71	90.76	26.05
22	135	84	124	62.22	91.85	29.63
23	85	56	75	65.88	88.24	22.35
24	115	55	110	47.83	95.65	47.83
25	129	92	119	71.32	92.25	20.93
26	124	90	124	72.58	100.00	27.42
27	186	171	186	91.94	100.00	8.06
28	46	0	10	.00	21.74	21.74
29	144	115	135	79.86	93.75	13.89
30	98	70	93	71.43	94.90	23.47
31	155	118	139	76.13	89.68	13.55
32	106	81	100	76.42	94.34	17.92
33	48	17	33	35.42	68.75	33.33
34	130	103	130	79.23	100.00	20.77
35	53	25	53	47.17	100.00	52.83
36	117	90	117	76.92	100.00	23.08
37	74	63	74	85.14	100.00	14.86
38	108	89	108	82.41	100.00	17.59
39	68	52	68	76.47	100.00	23.53
40	71	50	65	70.42	91.55	21.13
41	72	52	68	72.22	94.44	22.22
42	69	25	40	36.23	57.97	21.74
43	94	59	89	62.77	94.68	31.91
44	76	20	33	26.32	43.42	17.11
45	114	34	77	29.82	67.54	37.72
46	90	27	43	30.00	47.78	17.78
47	50	12	16	24.00	32.00	8.00
48	141	108	141	76.60	100.00	23.40
49	130	106	126	81.54	96.92	15.38
50	93	58	76	62.37	81.72	19.35
51	130	120	125	92.31	96.15	3.85
52	145	127	135	87.59	93.10	5.52
53	110	90	103	81.82	93.64	11.82
54	138	120	138	86.96	100.00	13.04
55	87	76	87	87.36	100.00	12.64
56	132	116	122	87.88	92.42	4.55

ตารางที่ 13 แสดงเปอร์เซนต์ของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมดที่เพิ่มขึ้น หลังการรักษา 3 เดือน (Δ) (ต่อ)

กลุ่มควบคุม	พื้นที่เล็บทั้งหมด (ตร.มม.)	พื้นที่เล็บปรกติ		เปอร์เซนต์ของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมด		Δ
		ก่อนการรักษา (ตร.มม.)	หลังการรักษา 3 เดือน(ตร.มม.)	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา 3 เดือน	
1	140	47	99	33.57	70.71	37.14
2	116	66	96	56.90	82.76	25.86
3	110	12	54	10.91	49.09	38.18
4	118	66	89	55.93	75.42	19.49
5	74	45	66	60.81	89.19	28.38
6	142	35	88	24.65	61.97	37.32
7	108	69	84	63.89	77.78	13.89
8	126	55	59	43.65	46.83	3.17
9	212	125	189	58.96	89.15	30.19
10	115	81	102	70.43	88.70	18.26
11	114	79	100	69.30	87.72	18.42
12	182	140	165	76.92	90.66	13.74
13	151	72	141	47.68	93.38	45.70
14	54	12	40	22.22	74.07	51.85
15	133	96	121	72.18	90.98	18.80
16	85	41	68	48.24	80.00	31.76
17	145	90	104	62.07	71.72	9.66
18	10	0	0	.00	.00	.00
19	10	0	0	.00	.00	.00
20	89	46	70	51.69	78.65	26.97
21	106	96	106	90.57	100.00	9.43
22	85	44	82	51.76	96.47	44.71
23	121	102	110	84.30	90.91	6.61
24	62	38	59	61.29	95.16	33.87
25	127	78	120	61.42	94.49	33.07
26	142	31	94	21.83	66.20	44.37
27	95	46	65	48.42	68.42	20.00
28	118	106	111	89.83	94.07	4.24
29	82	58	71	70.73	86.59	15.85
30	150	114	150	76.00	100.00	24.00
31	91	74	91	81.32	100.00	18.68
32	105	80	105	76.19	100.00	23.81
33	72	44	64	61.11	88.89	27.78
34	83	50	83	60.24	100.00	39.76
35	80	37	80	46.25	100.00	53.75
36	65	16	32	24.62	49.23	53.75
37	206	120	170	58.25	82.52	24.27

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 13 แสดงเบ่อร์เซนต์ของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมดที่เพิ่มขึ้น หลังการรักษา 3 เดือน (Δ) (ต่อ)

กลุ่มควบคุม	พื้นที่เล็บทั้งหมด (ตร.มม.)	พื้นที่เล็บปรกติ		เปอร์เซนต์ของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมด		Δ
		ก่อนการรักษา (ตร.มม.)	หลังการรักษา 3 เดือน(ตร.มม.)	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา 3 เดือน	
38	94	16	38	17.02	40.43	23.40
39	69	17	28	24.64	40.58	15.94
40	73	36	51	49.32	69.86	20.55
41	127	85	115	66.93	90.55	23.62
42	53	39	48	73.58	90.57	16.98
43	148	105	145	70.95	97.97	27.03
44	98	58	84	59.18	85.71	26.53
45	53	39	48	73.58	90.57	16.98
46	89	87	89	97.75	100.00	2.25
47	138	112	138	81.16	100.00	18.84
48	91	24	42	26.37	46.15	19.78
49	66	26	53	39.39	80.30	40.91
50	119	7	69	5.88	57.98	52.10
51	80	6	28	7.50	35.00	27.50
52	67	0	18	.00	26.87	26.87
53	61	0	14	.00	22.95	22.95
54	137	120	130	87.59	94.89	7.30
55	119	77	99	64.71	83.19	18.49

สัดส่วนของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมด ก่อนและหลังการรักษา

กลุ่มทดลอง: สัดส่วนของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมด หลังการรักษาเพิ่มขึ้น 22.44±12.10%

กลุ่มควบคุม: สัดส่วนของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมด หลังการรักษาเพิ่มขึ้น 24.10±13.15%

สัดส่วนของพื้นที่เล็บที่ไม่มีรอยโรคต่อพื้นที่เล็บทั้งหมด หลังการรักษาที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มการทดลอง มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.490$)

รูปที่ 7 แสดงเล็บตัวอย่างจากกลุ่มทดลอง ก่อนและหลังการรักษา 3 เดือน เรียงจากซ้ายไปขวา

ก. เล็บตัวอย่างหมายเลข 43 (ผลการตรวจด้วยสารละลาย KOH พบสายใย pseudohyphae)

ข. เล็บตัวอย่างหมายเลข 42 (ผลการตรวจด้วยสารละลาย KOH พบสายใย septate hyphae)

ค. เล็บตัวอย่างหมายเลข 46 (ผลการตรวจด้วยสารละลาย KOH พบสายใย pseudohyphae)

รูปที่ 8 แสดงเล็บตัวอย่างจากกลุ่มควบคุม ก่อนและหลังการรักษา 3 เดือน เรียงจากซ้ายไปขวา

ก. เล็บตัวอย่างหมายเลข 35 (ผลการตรวจด้วยสารละลาย KOH พบสายใย pseudohyphae)

ข. เล็บตัวอย่างหมายเลข 36 (ผลการตรวจด้วยสารละลาย KOH พบสายใย septate hyphae)

ผลการตรวจเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์

ตารางที่ 14 แสดงผลการตรวจพบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ภายหลังการรักษา

		ผลพบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์			
		กลุ่มทดลอง		กลุ่มควบคุม	
		septate hyphae	Pseudo hyphae	septate hyphae	Pseudo hyphae
ภายหลังการรักษา	1 เดือน	4	4	10	0
	2 เดือน	4	0	10	0
	3 เดือน	4	0	10	0

เล็บตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ 111 เล็บ พบเชื้อราจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ภายหลังการรักษา 3 เดือน รวมทั้งสิ้น 14 เล็บ แจกแจงตามกลุ่มการทดลองได้ดังนี้

กลุ่มทดลอง (56 เล็บ) พบ 4 เล็บ คิดเป็น 7.14%

กลุ่มควบคุม (55 เล็บ) พบ 10 เล็บ คิดเป็น 18.18%

ในจำนวนเล็บทั้งสิ้น 14 เล็บที่ยังคงให้ผลการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์เป็นบวก พบว่าเป็น septate hyphae 100%

ผลการพบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ภายหลังการรักษา 3 เดือนจากกลุ่มการทดลองทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (X^2; $p=0.08$)

2. อาการของผู้ป่วยภายหลังการรักษา

สอบถามความพอใจในการรักษาของผู้ป่วย ภายหลังการรักษาครบ 3 เดือน แสดงดังตาราง

ตารางที่ 15 แสดงความพอใจต่อผลการรักษาของผู้ป่วยแจกแจงตามกลุ่ม

<u>กลุ่มทดลอง</u>

ความพอใจ	ผล KOH (เล็บ)		รวม (เล็บ)
	pseudohyphae	septate hyphae	
ดีขึ้นมาก	39	0	39
ดีขึ้นปานกลาง	8	2	10
ดีขึ้นเล็กน้อย	2	4	6
ไม่ดีขึ้นเลย	0	1	1
รวม	49	7	56

<u>กลุ่มควบคุม</u>

ความพอใจ	ผล KOH (เล็บ)		รวม (เล็บ)
	pseudohyphae	septate hyphae	
ดีขึ้นมาก	25	4	29
ดีขึ้นปานกลาง	10	1	11
ดีขึ้นเล็กน้อย	1	7	8
ไม่ดีขึ้นเลย	0	7	7
รวม	36	19	55

3. ผลข้างเคียงของการรักษา

จากการติดตามผู้ป่วยทุก 1 เดือน เป็นเวลาครบ 3 เดือน ไม่พบอาการแสดงของผลข้างเคียง เช่น อาการคัน ผิวหนังแดง ปวดแสบปวดร้อน หรือผื่นผิวหนังจากผู้ป่วยรายใดที่เข้าร่วมการศึกษา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยขณะเริ่มการศึกษาทั้งหมด 121 เล็บ ผู้ป่วยที่ติดตามการรักษาจนสิ้นสุดการศึกษา 111 เล็บ ในจำนวนผู้ป่วยที่หายไปจากการศึกษา 10 เล็บ ผู้ป่วย 5 เล็บถูกจัดอยู่ในกลุ่มทดลอง (รับการรักษาด้วยการทายาวิธีใหม่) และผู้ป่วยอีก 5 เล็บถูกจัดอยู่ในกลุ่มควบคุม (รับการรักษาด้วยการทายาวิธีเดิม) เนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 10 เล็บไม่มาติดตามการรักษาภายหลังจากได้รับการรักษาในเดือนแรก จึงทำให้ไม่สามารถทราบถึงเหตุผลของผู้ป่วยแต่ละรายที่ออกจากการศึกษาได้

เนื่องจากตัวอย่างเล็บ 111 เล็บ เก็บได้จากผู้ป่วย 50 ราย จากการสุ่มตัวอย่าง แบ่งเป็นผู้ป่วยจากกลุ่มทดลอง 25 ราย และผู้ป่วยจากกลุ่มควบคุม 25 ราย พบว่าผู้ป่วยมีเล็บมือที่เป็นโรคจำนวนที่แตกต่างกันในแต่ละราย จำนวนเล็บที่เป็นโรคมีตั้งแต่ รายละ 1 เล็บ จนถึงรายละ 8 เล็บ เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ เล็บทุกเล็บที่เป็นโรคของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกจัดเป็นเล็บตัวอย่างในการศึกษา และเพื่อความสะดวกของผู้ป่วย ผู้ป่วย 1 รายจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มการทดลองเพียงกลุ่มใดกลุ่มเดียว เราได้คำนวณค่าทางสถิติ เพื่อหาความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่มีจำนวนเล็บที่เป็นโรคเท่า ๆ กัน ในแต่ละกลุ่มการทดลอง พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่แจกแจงตามจำนวนเล็บที่เป็นโรคในรายหนึ่ง ๆ ของทั้ง 2 กลุ่มการทดลอง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) จากผลดังกล่าวอาจช่วยได้บ้างในการลดอคติที่อาจเกิดขึ้นได้จากการกำหนดให้เล็บที่เป็นโรคทุกเล็บในผู้ป่วยรายเดียวกันอยู่ในกลุ่มการทดลองเดียวกัน

เล็บตัวอย่างทั้งหมด 111 เล็บ แบ่งเป็นกลุ่มการทดลอง 2 กลุ่มได้ดังนี้ กลุ่มทดลอง 56 เล็บ และกลุ่มควบคุม 55 เล็บ ในจำนวนเล็บทั้งหมด พบเป็นเล็บจากผู้ป่วยเพศหญิงถึง 69 เล็บ คิดเป็นร้อยละ 62.2 ทั้งนี้อาจเป็นเพราะปัจจัยทางอาชีพ และกิจวัตรประจำวันของเพศหญิงแตกต่างจากเพศชาย จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยหญิงส่วนใหญ่ที่ร่วมการศึกษา มีอาชีพและกิจวัตรที่เพิ่มโอกาสให้เกิดการติดเชื้อราที่เล็บมือ ซึ่งได้แก่ การทำงานบ้าน เช่น ซักผ้า ล้างจาน ทำความสะอาดบ้าน เป็นต้น ผู้ป่วยหลายรายมีอาชีพขายอาหาร หรือบางรายเป็นพนักงานทำความสะอาด และอีกเหตุผลหนึ่งที่ทำให้เราพบผู้ป่วยหญิงในการศึกษามากกว่าผู้ป่วยชาย น่าจะเป็นเพราะเพศหญิงมีความสนใจต่อการเปลี่ยนแปลงของรูปลักษณ์ภายนอกมากกว่า โรคเชื้อราที่เล็บมือเป็นโรคที่ทำให้เล็บผิดปรกติ ไม่สวยงาม เป็นที่สังเกตของผู้พบเห็น จึงทำให้ผู้ป่วยต้องการรับการรักษา

โรคเชื้อราที่เล็บพบน้อยในเด็ก แต่พบมากขึ้นในผู้ใหญ่[11] ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีอายุตั้งแต่ 19-74 ปี อายุเฉลี่ย 46.8 ปี (±15.12) กลุ่มควบคุมมีอายุตั้งแต่ 16-71 ปี อายุเฉลี่ย 44.49 ปี

(±18.44) จากผลการตรวจเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ 111 เล็บ พบสายใยรา 2 ชนิด สายใยส่วนใหญ่ที่พบเป็น pseudohyphae 85 เล็บ คิดเป็นร้อยละ 76.6 ที่เหลือพบเป็น septate hyphae 26 เล็บ คิดเป็นร้อยละ 23.4 จากข้อมูลนี้บ่งบอกว่าเชื้อที่น่าจะเป็นสาเหตุในผู้ป่วยของการศึกษาน่าจะเป็นเชื้อรากลุ่ม yeasts มากกว่ากลุ่ม dermatophytes หรือกลุ่ม molds ถึงแม้จะมีรายงานว่าเชื้อ *Trichophyton rubrum* เป็นสาเหตุของโรคเชื้อราที่เล็บมากที่สุด[12] แต่ในประเทศเขตร้อนชื้น พบเชื้อ Candida มากขึ้น โดยเฉพาะในโรคเชื้อราที่เล็บมือ พบสาเหตุมาจากเชื้อกลุ่ม candida ได้พอ ๆ กับเชื้อ dermatophytes[9]

เพื่อต้องการทราบชนิดของเชื้อราที่อาจเป็นสาเหตุของโรค จึงส่งตัวอย่างเล็บทั้ง 111 เล็บ ไปเพาะเชื้อราที่ห้องปฏิบัติการเชื้อรา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตัวอย่างเล็บที่เพาะเชื้อราขึ้นพบเพียง 67 เล็บ คิดเป็นร้อยละ 60.4 ส่วนใหญ่ของเชื้อราที่เพาะขึ้นเป็น *Candida albicans* พบ 35 เล็บ รองลงมาเป็นเชื้อ *Candida* spp. ที่ไม่ใช่ *C. albicans* 28 เล็บ และส่วนน้อยเป็นเชื้อ *Trichophyton rubrum* พบ 4 เล็บ จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเล็บที่พบเชื้อราจากกล้องจุลทรรศน์ให้ผลเพาะเชื้อขึ้นเพียงร้อยละ 50[31] สถาบัน St. John's[9] ศึกษาเล็บของผู้ป่วย 300 เล็บ พบว่าร้อยละ 40 ของเล็บตัวอย่างเพาะเชื้อราไม่ขึ้น ซึ่งมีผู้ให้เหตุผลว่าอาจเกิดจากการเลือกเก็บตัวอย่างไม่เหมาะสม ผู้ศึกษาหลายรายแนะนำให้เก็บตัวอย่างจากรอยโรคที่ใหม่ที่สุด และพยายามไม่เก็บจากขุยเล็บส่วนปลาย ๆ เพราะพบว่าร้อยละ 20 ของตัวอย่างเล็บที่พบส่วนของสายใยราทางกล้องจุลทรรศน์ เป็นสายใยที่ตายแล้ว "dead branches" ซึ่งส่งผลให้การเพาะเชื้อราให้ผลลบหรือเป็นผลลบลวงได้ (false negative)[26]

จากผลการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ที่พบสายใยรา pseudohyphae ถึงร้อยละ 76.6 และการเพาะเชื้อราพบเชื้อ yeast ถึง 63 เล็บ ทำให้เกิดข้อสงสัยที่ว่า เชื้อ yeast ดังกล่าวเป็นสาเหตุของโรคเชื้อราที่เล็บหรือไม่ เนื่องจากมีการศึกษาว่าไม่มีเชื้อ yeast ชนิดใดสามารถย่อยโปรตีนเคราตินได้ และไม่มี yeast ชนิดใดเจริญอยู่เป็นกลุ่ม (colonize) ในแผ่นเล็บปรกติได้ เชื้อ *C. albicans* ในแผ่นเล็บมักเป็นสาเหตุตามมาจากภาวะขอบเล็บอักเสบเรื้อรัง (chronic paronychia) เพราะภาวะการติดเชื้อของขอบเล็บส่วนโคน และเนื้อเยื่อใต้เล็บสามารถทำให้เกิดการทำลายต่อแผ่นเล็บ และเชื้อ yeast นี้ก็ลุกลามต่อไปจนสามารถตรวจพบเชื้อได้ในแผ่นเล็บ[29] ภาวะขอบเล็บอักเสบเรื้อรังพบได้บ่อยกว่าในเล็บมือ และพบมากในผู้ป่วยเพศหญิง จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ให้ประวัติการบาดเจ็บ กระทบกระเทือนต่อเล็บก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงของเล็บมีเพียง 20 เล็บ ในจำนวนนี้ 15 เล็บพบสายใยราชนิด pseudohyphae ทางกล้องจุลทรรศน์ 5 เล็บที่เหลือพบสายใยราชนิด septate hyphae เมื่อตรวจร่างกายของผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วย 111 เล็บมีภาวะการอักเสบของขอบเล็บร่วมด้วยขณะเริ่มการศึกษา 64 เล็บ ซึ่งการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์พบสายใย pseudohyphae ทั้งหมด ในจำนวนนี้ 33 เล็บจากกลุ่มทดลอง และ 31 เล็บจากกลุ่มควบคุม ซึ่งผล

การเพาะเชื้อราพบเชื้อ *C. albicans* 33 เล็บ *Candida* spp. (not *C. albicans*) 7 เล็บ และไม่พบเชื้อราจากการเพาะเชื้อ 24 เล็บ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะขอบเล็บอักเสบเรื้อรังดังกล่าวอาจมีสาเหตุมาจากการลุกลามของเชื้อ yeast โดยเฉพาะ *C. albicans* ก็เป็นได้

จากการเพาะเชื้อราของการศึกษานี้ ส่วนหนึ่งพบเชื้อราที่ขึ้นเป็น *Candida* spp. ซึ่งมีรายงานว่าการลุกลามของเชื้อราที่เล็บจากเชื้อ Candida นอกจากเชื้อ *Candida albicans* ที่พบมากกว่าร้อยละ 70 แล้ว[2] เชื้ออื่นที่มีความรุนแรงน้อยกว่า ได้แก่ *C. parapsilosis* และ *C. guilliermondii* ก็สามารถพบในรอยโรคของเล็บได้[12]

ถึงแม้ว่าการตรวจทางพยาธิวิทยาจะไม่สามารถบ่งบอกชนิดของเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรค แต่การตรวจทางพยาธิวิทยาสามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคได้มากขึ้น จากการศึกษานี้พบว่าเล็บตัวอย่างที่พบสายใยราในชิ้นเนื้อ พบเพียง 28 เล็บ คิดเป็นร้อยละ 25.2 ผลการตรวจพบที่ค่อนข้างต่ำนี้อาจเป็นเพราะความผิดพลาดต่าง ๆ ซึ่งได้แก่ ตำแหน่งที่เลือกเก็บตัวอย่างไม่เหมาะสม ตัวอย่างเล็บมีขนาดเล็กเกินไป ความผิดพลาดในขั้นตอนการเตรียมชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา รวมถึงการอ่านผลที่อาจผิดพลาดได้ ถ้ามีจำนวนเชื้อราอยู่น้อยมากในชิ้นเนื้อเล็บ

ผลการรักษาด้วยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine จากการศึกษานี้พบว่าเปอร์เซนต์ของเล็บปรกติที่เพิ่มขึ้นหลังการรักษา 3 เดือนในกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยเป็นร้อยละ 22.44 (±12.10) กลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยเป็นร้อยละ 24.10 (±13.15) จากการคำนวณทางสถิติพบว่า ค่าเฉลี่ยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.490$) ดังนั้นจึงพอสรุปได้ว่าการรักษาด้วยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ด้วยวิธีใหม่ในระยะเวลา 3 เดือน ให้ผลในการรักษาทางคลินิกได้ไม่แตกต่างหรือแตกต่างจากการทายาด้วยวิธีเดิมไม่เกินร้อยละ 20 ทั้งนี้ได้คำนึงถึงปัจจัยอีกประการหนึ่งที่อาจมีอิทธิพลต่อผลการรักษา คือ ระยะเวลาของการเป็นโรคก่อนได้รับการรักษา พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยเป็นโรคในกลุ่มทดลอง 26.20±22.17 เดือน และระยะเวลาเฉลี่ยในกลุ่มควบคุม 28.65±39.93 เดือน ซึ่งระยะเวลาเป็นโรคของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.084$) แต่อย่างไรก็ตามจากผลการตรวจเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ตามตารางที่ 11 ที่พบสายใยรา septate hyphae ในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้น (X^2; $p=0.06$) อาจส่งผลกระทบต่อผลการศึกษาข้างต้นดังกล่าวได้บ้าง เนื่องจากเชื้อราที่มีสายใย septate hyphae ตอบสนองต่อการรักษาได้น้อยกว่าเชื้อราสายใย pseudohyphae อยู่แล้ว ดังนั้นจึงต้องคำนึงถึงปัจจัยข้อนี้ด้วยว่าอาจมีผลทำให้ค่าเฉลี่ยเปอร์เซนต์ของเล็บปรกติในกลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้นได้น้อยกว่าค่าที่ควรจะเป็นหรือไม่

ผลของการศึกษาอีกด้านหนึ่งที่เราสนใจ คือ ผลการตรวจทางจุลชีววิทยาภายหลังการรักษา 3 เดือน พบว่ายังสามารถตรวจพบเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ได้ 4 เล็บในผู้ป่วยกลุ่มทดลอง และ 10 เล็บในกลุ่มควบคุม ซึ่งผลดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.08$) ซึ่ง

หมายความว่าการรักษาด้วยการทายาวิธีใหม่ ทำให้เชื้อราหายไปจากรอยโรคไม่แตกต่างจากการทายาวิธีเดิม แต่อย่างไรก็ตามผลการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์อาจให้ผลลบลวง (false negative) ได้ ซึ่งอาจเกิดจากการเก็บตัวอย่างที่ไม่เหมาะสม หรือความผิดพลาดของผู้อ่านผลเองก็เป็นได้ แต่เนื่องจากผู้เก็บตัวอย่างและผู้อ่านผลการตรวจเป็นบุคคลเดียวกันในทั้ง 2 กลุ่มการทดลอง จึงประมาณการณ์ว่าโอกาสของความผิดที่อาจเกิดขึ้นน่าจะใกล้เคียงกัน

เมื่อสอบถามผู้ป่วยถึงความพอใจที่มีต่อผลการรักษา โดยแบ่งเป็น อาการของโรคดีขึ้นมาก ดีขึ้นปานกลาง ดีขึ้นเล็กน้อย และไม่ดีขึ้น พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองรู้สึกดีขึ้นมาก 39 เล็บ (ร้อยละ 69.6) ดีขึ้นปานกลาง 10 เล็บ (ร้อยละ 17.9) ดีขึ้นเล็กน้อย 6 เล็บ (ร้อยละ 10.7) ไม่ดีขึ้น 1 เล็บ (ร้อยละ 1.8) กลุ่มควบคุม รู้สึกดีขึ้นมาก 29 เล็บ (ร้อยละ 52.7) ดีขึ้นปานกลาง 11 เล็บ (ร้อยละ 20) ดีขึ้นเล็กน้อย 8 เล็บ (ร้อยละ 14.5) ไม่ดีขึ้น 7 เล็บ (ร้อยละ 12.7) จากข้อมูลดังกล่าวพบว่าผู้ป่วยพอใจในผลการรักษาในเกณฑ์ดีขึ้นมากเป็นส่วนใหญ่ในแต่ละกลุ่ม แต่ก็มีผู้ป่วยบางส่วนจากทั้ง 2 กลุ่มการทดลองที่ได้รับผลการรักษาในระยะ 3 เดือนอยู่ในเกณฑ์ต่ำ ซึ่งจากการติดตามการตรวจหาเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์พบว่า เชื้อราที่ยังตรวจพบภายหลังการรักษา 3 เดือนเป็นสายใยราชนิด septate hyphae ทั้งหมด และพบว่าเป็นสายใย septate hyphae ที่ยังตรวจพบเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาร้อยละ 57.1 ในกลุ่มทดลอง และร้อยละ 56.6 ในกลุ่มควบคุม ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า การเปรียบเทียบผลการรักษาจากทั้ง 2 กลุ่มให้ผลใกล้เคียงกัน ทั้งผลด้านการตอบสนองต่อการรักษา และผลไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือตอบสนองน้อย โดยเฉพาะในเล็บที่ตรวจพบสายใย septate hyphae ซึ่งเป็นเชื้อที่ยากต่อการรักษาโดยวิธีต่าง ๆ อยู่แล้ว

จากการศึกษาหลายรายงานที่กล่าวว่า ยา ciclopirox olamine เป็นยาที่สามารถใช้รักษาโรคเชื้อราที่ผิวหนังและเยื่อบุได้อย่างปลอดภัยนั้น[35] จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดระบุหรือแสดงอาการของผลข้างเคียงของการรักษา ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม และไม่มีรายใดแสดงอาการผิวหนังอักเสบจากการแพ้ยา หรือ แสดงภาวะไวต่อแสงมากขึ้น จึงอาจกล่าวได้ว่าการศึกษานี้เป็นอีกการศึกษาหนึ่งที่ยืนยันถึงความปลอดภัยในการใช้ยา ciclopirox olamine โดยเฉพาะในรูปของยาทาเคลือบเล็บ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 7

สรุปผลการวิจัย

การรักษาโรคเชื้อราที่เล็บมือ (onychomycosis) โดยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine โดยทายาทุกวัน วันละ 1 ครั้ง ในเดือนแรก ทายาทุกวันจันทร์และวันพฤหัส ในเดือนที่ 2 และทายาทุกวันจันทร์ในเดือนที่ 3 ให้ผลการรักษาทางคลินิก เมื่อเปรียบเทียบจากเปอร์เซนต์ของเล็บปรกติที่ไม่มีรอยโรคที่เพิ่มขึ้น ได้ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยยาชนิดเดียวกัน โดยทายาทุกวันวันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา3 เดือน และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางจุลชีววิทยาโดยการตรวจหาเชื้อราทางกล้องจุลทรรศน์ภายหลังการรักษา 3 เดือน ให้ผลไม่แตกต่างกันอีกด้วย

ผลการตอบสนองในการรักษาจากทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันทั้งในด้านตอบสนองการรักษาได้ดี และไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือตอบสนองน้อย ซึ่งในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาพบว่าส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อราที่มีสายใยชนิด septate hyphae จากทั้ง 2 กลุ่มการทดลอง ซึ่งเชื้อราดังกล่าวน่าจะเป็นเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes หรือกลุ่ม molds ที่มีความยากต่อการักษาด้วยวิธีต่าง ๆ อยู่แล้ว ยิ่งโดยเฉพาะการใช้ยาทาภายนอกเพียงอย่างเดียวในการรักษาย่อมให้ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ต่ำได้

การรักษาเชื้อราที่เล็บมือด้วยยาทาเคลือบเล็บ 8% ciclopirox olamine ด้วยวิธีการทายาแบบใหม่ดังกล่าวข้างต้น น่าจะสามารถนำมาใช้แทนการรักษาด้วยการทายาแบบเดิมได้ โดยเฉพาะในรายที่ความรุนแรงของโรคไม่มากนัก หรือในรายที่พบเชื้อ yeasts จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งนอกจากจะมีความปลอดภัยในการใช้ยาแล้ว ยังเพิ่มความสะดวกในการบริหารยา ลดค่าใช้จ่ายในการรักษา ซึ่งอาจเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บ โดยอาจใช้ร่วมกับยารับประทานต้านเชื้อรา โดยจะช่วยลดค่าใช้จ่ายและผลข้างเคียงของยารับประทาน และระยะเวลาในการรักษา หรืออาจเป็น ทางเลือกที่ดีอีกทางหนึ่งในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดต่าง ๆ ในการรับประทานยาต้านเชื้อรา นอกจากนี้การใช้ยาทาภายนอกที่มีประสิทธิภาพภายหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยารับประทานแล้ว ยังอาจช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคเชื้อราได้อีกด้วย

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สิ้นสุดลงในช่วงระยะเวลาเพียง 3 เดือนเท่านั้น ซึ่งยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งยังไม่หายจากโรค ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจในการที่จะติดตามการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต่อไป และควรติดตามผลในระยะยาว โดยเฉพาะอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค และควรศึกษาว่าในแต่ละกลุ่มการทดลอง อัตราดังกล่าวจะแตกต่างกันหรือไม่ ซึ่งจะมีประโยชน์ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาต่อไป

รายการอ้างอิง

1. Drake LA, Scher RK, Smith EB, et al. Effect of onychomycosis on quality of life. J Am Acad Dermatol. 1998 May;38(5 Pt 1):702-4.
2. Elewski BE, Hay RJ. Update on the management of onychomycosis: highlights of the Third Annual International Summit on Cutaneous Antifungal Therapy. Clin Infect Dis. 1996;23(2):305-13.
3. Midgley G, Moore MK. Nail infections. Dermatol Clin. 1996;14(1):41-49.
4. Piérard GE, Arrese-Estrada J, Piérard-Franchimont C. Treatment of onychomycosis: traditional approaches. J Am Acad Dermatol. 1993;29(1):S41-5.
5. Roberts DT. Oral therapeutic agents in fungal nail disease. J Am Acad Dermatol. 1994;31(3 Pt 2):S78-81.
6. Gupta AK, Scher RK, De Doncker P. Current management of onychomycosis (an overview). Dermatol Clin. 1997;15(1):121-81.
7. Jue SG, Dawson GW, Brogden RN. Ciclopirox olamine 1% cream. A preliminary review of its antimicrobial activity and therapeutic use. Drugs. 1985;29(4):330-41.
8. Yu B, Zhou G, Wang B, et al. A clinical and laboratory study of ciclopirox olamine (8% Batrafen) in the treatment of onychomycosis. Chin Med Sci J. 1991;6(3): 166-8.
9. Midgley G, Moore MK, Cook JC, et al. Mycology of nail disorders. J Am Acad Dermatol. 1994;31(3 Pt 2):S68-74.
10. Zaias N, Tosti A, Rebell G, et al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by Trichophyton rubrum. J Am Acad Dermatol. 1996;34(2 Pt 1):302-4.
11. Clayton YM. Clinical and mycological diagnostic aspects of onychomycoses and dermatomycoses. Clin Exp Dermatol. 1992;17 Suppl 1:37-40.
12. Evans EGV. Causative pathogens in onychomycosis and the possibility of treatment resistance: a review. J Am Acad Dermatol. 1998;38(5 Pt 3):S32-56.
13. Gupta AK, Sauder Dn, Shear NH. Antifungal agents: An overview part I. J Am Acad Dermatol. 1994;30(5 Pt 1):677-98.

14. Odom RB. New therapies for onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 1996;35(3 Pt 2):S26-30.

15. Daniel CR. Traditional management of onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 1996;35(3 Pt 2):S21-5.

16. Haneke E, Tansch I, Bräutigam M, et al. Short-duration treatment of fingernail dermatolphytosis: a randomized double-blind study with terbinafine and griseofulvin. LAGOS III Study Group. J Am Acad Dermatol. 1995;32(1):72-7.

17. Villars VV, Jones TC. Special features of the clinical use of oral terbinafine in the treatment of fungal diseases. Br J Dermatol. 1992;126(Suppl 39):61-9.

18. Haria M, Bryson HM. Amorolfine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections. Drugs. 1995;49(1):103-20.

19. Hay RJ, Mackie RM, Clayton YM. Tioconazole nail solution- and open study of its efficacy in onychomycosis. Clin Exp Dermatol. 1985;10(2):111-5.

20. Hay RJ, Roberts DT, Doherty VR, et al. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. Clin Exp Dermatol. 1988;13 (3):164-7.

21. Ulbricht H, Wörz K. Therapy of onychomycosis due to moulds with ciclopirox nail lacquer. Mycoses. 1994;37 Suppl 1:97-100.

22. Dompmartin D, Dompmartin A, Deluol JP, et al. Onychomycosis and AIDS: treatment with topical ciclopirox olamine. Int J Dermatol. 1990;29(3):233.

23. Ceschin-Roques CG, Hänel H, Pruja-Bougaret SM, et al. Ciclopirox nail lacquer 8%: In vivo penetration into and through nails and in vitro effect on pig skin. Skin Pharmacol. 1991;4(2):89-94.

24. Rippon JW. Dermatophytosis and dermatomycosis. In: Medical Mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1988.169.

25. Zaias N. Onychomycosis. Dermatol Clin. 1985;3(3):445-60.

26. Summerbell RC. Epidemiology and ecology of onychomycosis. Dermatology. 1997;194 Suppl 1:32-6.

27. André J, Achten G. Onychomycosis. Int J Dermatol. 1987;26(8):481-90.

28. Kotrajaras R, Chongsathein S, Rojanavanich V, et al. Hendersonula foruloidea infection in Thailand. Int J Dermatol. 1988;27(6):391-5.

29. English MP. Nails and fungi. Br J Dermatol. 1976;94(6):697-701.

30. Zaias N. Onychomycosis. Arch Dermatol. 1972;105(2):263-74.

31. Norton LA. Nail disorders: a review. J Am Acad Dermatol. 1980;2(6):451-67.

32. Shalley WB, Wood MG. The white spot target for microscopic examination of nails for fungi. J Am Acad Dermatol. 1982;6(1):92-6.

33. Elewski BE. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 1996;35(3 Pt 2):S6-9.

34. Abrams BB, Hänel H, Hochler T. Ciclopirox olamine: a hydroxypyridone antifungal agent. Clin Dermatol. 1991;9(4):471-7.

35. Korting HC, Grundmann-Kollmann M. The hydroxypyridones: a class of antimycotics of its own. Mycoses. 1997;40(7-8):243-7.

36. Kligman AM, Bogaert H, Cordero C, et al. Evaluation of ciclopirox olamine cream for the treatment of tinea pedis: multicenter, double-blind comparative studies. Clin Ther. 1985;7(4):409-17.

37. Goitre M, Bedello PG, Cane D, et al. Contact dermatitis due to cyclopyrox olamine. Contact Dermatitis. 1986;15(2):94-5.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียน

แพทย์หญิง ภาวาส เทียมเศวต เกิดเมื่อวันที่ 19 พฤศจิกายน พ.ศ. 2512 สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเมื่อปี พ.ศ. 2537 ได้เข้ารับราชการในตำแหน่งแพทย์ใช้ทุน สังกัดกระทรวงกลาโหม กองทัพเรือ ที่โรงพยาบาลอาภากรเกียรติวงศ์ และโรงพยาบาลโรงเรียนนายเรือ เป็นเวลาแห่งละ 1 ปี ต่อมาได้เข้าศึกษาต่อระดับปริญญาโท ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2539

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย