

โรคราแคนดิดาในช่องปาก ตอนที่ 2: แนวทางการรักษาในปัจจุบัน

อรณาง มาตังคสมบัติ

อาจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนอังรีดูนังต์ ปทุมวัน กทม. 10330

โทรศัพท์: 02-2188685, 02-2188680

โทรสาร: 02-2188680

อีเมล: oranart@post.harvard.edu

บทคัดย่อ

อุบัติการณ์ของโรคราแคนดิดาในช่องปากเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วงกว่าทศวรรษที่ผ่านมา ทันตแพทย์จึงมีโอกาสมพบรอยโรคนี้ได้บ่อยและมีบทบาทในการดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำและสภาวะทางระบบที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อซึ่งมีจำนวนเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบันมียาต้านเชื้อราอยู่หลายกลุ่ม โดยยาที่ใช้รักษาโรคราแคนดิดาในช่องปากได้ผลดีจัดอยู่ในสองกลุ่มคือ กลุ่มโพลีเอินส์และกลุ่มเอโซล การรักษารอยโรคที่ไม่มีปัจจัยทางระบบเกี่ยวข้อง ส่วนใหญ่จะรักษาได้ด้วยยาเฉพาะที่ แต่หากมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องร่วมด้วย อาจจำเป็นต้องให้ยาทางระบบร่วมกับการรักษาภาวะภูมิคุ้มกันต่ำไปพร้อมกันการรักษาจึงจะประสบผลสำเร็จ บทความในตอนี่ 2 นี้จะกล่าวถึงยาต้านเชื้อราที่มีใช้ในปัจจุบันและแนวทางการรักษาและการป้องกันโรคราแคนดิดาในช่องปากสำหรับผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงกลุ่มต่าง ๆ โดยอาจสรุปได้ว่า ยาต้านเชื้อราที่มีในปัจจุบันมีประสิทธิภาพดี มีการพัฒนาให้เป็นพิษต่อร่างกายน้อยลง แต่ยังมีทางเลือกค่อนข้างจำกัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการติดต่อยาด้านเชื้อราที่มีใช้อยู่มากขึ้น เนื่องจากการใช้ยาต้านเชื้อราระยะยาวในการควบคุมและป้องกันโรคติดเชื้อราอาจก่อให้เกิดโอกาสในผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำซึ่งมีจำนวนสูงขึ้น การศึกษาวิจัยเพื่อค้นคว้าพัฒนายาใหม่ หรือหากกลวิธีในการให้ยาแบบใหม่ รวมทั้งการวิจัยเกี่ยวกับกลไกการดื้อยาของเชื้อจึงเป็นสิ่งสำคัญต่อการรักษาและป้องกันการติดเชื้อในอนาคต

บทนำ

อัตราการเกิดโรคราแคนดิดาในช่องปาก (oral candidiasis) ได้เพิ่มสูงขึ้นมากในปัจจุบัน¹ ทันตแพทย์จึงมีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยโรค และมีส่วนร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีสภาวะทางระบบที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันอ่อนแอลง

การติดเชื้ออาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดแสบปวดร้อนและรับประทานอาหารได้ลำบากส่งผลถึงสุขภาพโดยรวมและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งยังเพิ่มโอกาสติดเชื้อรุนแรงรุกรานเข้าสู่กระแสโลหิตได้ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อชีวิต ทันตแพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจและติดตามความก้าวหน้าเกี่ยวกับยาต้านเชื้อราและแนวทางการรักษาและป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพเพื่อนำไปใช้ได้อย่างเหมาะสมในคลินิก ทั้งนี้ ทันตแพทย์ต้องคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ทั้งปัจจัยเฉพาะที่และปัจจัยทางระบบที่ส่งผลต่อการติดเชื้อ เนื่องจากการรักษาต้องอาศัยการแก้ไขที่ต้นเหตุ คือ ปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละรายรวมกับการใช้ยาต้านเชื้อราที่เหมาะสมจึงจะประสบผลสำเร็จในการรักษาได้

ยาด้านเชื้อราที่มีในปัจจุบัน

เชื้อราเป็นสิ่งมีชีวิตพวกยูแคริโอต (eukaryote) ซึ่งมีคุณสมบัติหลายอย่างคล้ายกับเซลล์มนุษย์ ยาด้านเชื้อราที่ไม่เป็นพิษต่อร่างกายมนุษย์จึงมีค่อนข้างจำกัด ในปัจจุบัน ยาส่วนใหญ่จะมุ่งขัดขวางกระบวนการผลิตและการทำงานของเออร์โกสเตอรอล (ergosterol) ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของเชื้อราที่มีความแตกต่างจากเยื่อหุ้มเซลล์มนุษย์ อันมีโคเลสเตอรอล (cholesterol) เป็นส่วนประกอบ² ยาเหล่านี้ได้แก่ ยาในกลุ่มโพลีเอนส์ (polyenes) เอโซล (azoles) อัลลิลเอมีนส์ (allylamines) และมอร์โฟไลนส์ (morpholines) ส่วนยาที่ไม่ได้มุ่งขัดขวางการสร้างเออร์โกสเตอรอลที่ใช้รักษาโรคราแคนดิดาได้ในปัจจุบันมีเพียง 5-ฟลูโอไรโซโทซิน (5-Fluorocytosine, 5-FC) และยาที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมาใหม่ในกลุ่มไซคลิก โลโปเปปไทด์ส์ (cyclic lipopeptides) ยาด้านเชื้อราที่มีใช้ในปัจจุบัน ประกอบด้วย

1. โพลีเอนส์ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ แอมโฟเทริซิน บี (Amphotericin B) และ นิสทาติน (Nystatin) ซึ่งทำงานโดยการจับกับเออร์โกสเตอรอลโดยตรง ทำให้เกิดรูรั่วในเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา นำไปสู่การสูญเสียสารที่จำเป็นต่อการยังชีพของเซลล์ และทำให้เซลล์ตายในที่สุด² แอมโฟเทริซิน บี มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อราได้หลายชนิด และไม่พบเชื้อที่ดื้อต่อยานี้มากนัก แต่มีข้อเสียคือไม่สามารถให้โดยการรับประทานหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ ต้องให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น และยังมีพิษต่อร่างกายค่อนข้างสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งพิษต่อไต เนื่องจากยากกลุ่มนี้ยังสามารถจับกับโคเลสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์มนุษย์ได้บ้างจึงมีผลต่อเซลล์มนุษย์

ด้วย²

อย่างไรก็ตาม แอมโฟเทริซิน บีเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการฆ่าเชื้อราได้หลายชนิดประกอบกับความจำกัดในชนิดของยาด้านเชื้อราที่มีให้เลือกใช้ในปัจจุบัน ทำให้แอมโฟเทริซิน บียังคงเป็นยาที่นิยมใช้รักษาโรคติดเชื้อราที่รุนแรง (invasive fungal infection) เช่น การติดเชื้อในกระแสโลหิตและในสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) นอกจากนี้ ยังใช้ได้ผลในกรณีการติดเชื้อแคนดิดาซีส์ (species) ที่ดื้อต่อยาในกลุ่มเอโซล เช่น แคนดิดา กลาบราตา (*Candida glabrata*) และแคนดิดา ครุซีไอ (*Candida krusei*) หรือเมื่อเชื้อดื้อยาหลังได้รับยาเอโซล ซึ่งจะพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเอดส์^{2,3} ปัจจุบันได้มีการพัฒนาแอมโฟเทริซิน บีในรูปแบบไลโปโซม (liposome) หรือลิพิดคอมเพล็กซ์ (lipid complex) เพื่อลดความเป็นพิษของยาลง นอกจากนั้นยังมีแอมโฟเทริซิน บีในรูปแบบยาเฉพาะที่ เช่น ยาอม (lozenges) ยาน้ำแขวนตะกอน (oral suspension) หรือครีม ซึ่งอาจนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อแคนดิดาในช่องปากได้ แต่ไม่เป็นที่นิยมนัก^{2,4}

นิสทาตินเป็นยาที่นิยมใช้มากในการรักษาโรคราแคนดิดาในช่องปาก โดยให้ผู้ป่วยกลั้วปากด้วยยาน้ำแขวนตะกอน หรืออมยาชนิดเม็ดให้ละลายในปากช้า ๆ ซึ่งจะมีประสิทธิภาพดีกว่าเพราะคงอยู่ในช่องปากได้นานกว่า โดยอาจให้นิสทาตินในรูปแบบยาเม็ด (tablet) ยาอม (pastilles) หรือยาเม็ดเหน็บช่องคลอด (vaginal tablet) การใช้ยาเม็ดเหน็บช่องคลอดมีข้อดี คือ สามารถละลายในปากได้ง่ายกว่ายาเม็ดธรรมดา และมีประสิทธิภาพในการรักษาดี แต่มีรสขม ผู้ป่วยจึงมักไม่ค่อยร่วมมือในการใช้ตามคำสั่งแพทย์ นอกจากนี้ ยังควรชี้แจงให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงวัตถุประสงค์ของการใช้ยาในรูปแบบนี้ด้วย มิฉะนั้นผู้ป่วยอาจคิดว่าทันตแพทย์สั่งยาผิดได้ ส่วนรูปแบบยาอมสามารถละลายในปากได้ดีและมีรสชาติดีกว่า แต่การแต่งรสหวานด้วยน้ำตาลอาจส่งผลเสียในผู้ที่เกิดฟันผุได้ง่าย ยาน้ำแขวนตะกอนอาจใช้กับเด็ก ผู้ป่วยที่ไม่ยอมใช้ยาเม็ดอม หรือผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้ง^{4,5}

2. เอโซล เป็นยากกลุ่มที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุด ยากกลุ่มนี้มีหลายชนิดและอาจแบ่งได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ คือ พวกอิมิดาโซล (imidazole) เช่น คีโตโคนาโซล (ketoconazole) ไมโคนาโซล (miconazole) โคลไทรมาโซล (clotrimazole) และพวกไตรเอโซล (triazole) เช่น ฟลูโคนาโซล (fluconazole) ไอตราโคนาโซล (itraconazole) และยาใหม่ ๆ เช่น โฟซาโคนาโซล

(posaconazole) ราวูโคนาโซล (ravuconazole) และ วอริโคนาโซล (voriconazole) ซึ่งมีฤทธิ์กว้างกว่าเดิมและถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีขึ้น สามารถใช้ในการติดเชื้อราที่รุนแรงได้หลายชนิด²

ยาในกลุ่มเอโซลออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครม พี450 (cytochrome P450) ชนิดหนึ่ง ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการตัดกลุ่มเมทิลที่ตำแหน่ง 14-อัลฟา (14 α -demethylation) ของลาโนสเตอรอล (lanosterol) ในกระบวนการสร้างเออร์โกสเตอรอล² ยาแต่ละชนิดในกลุ่มนี้จะมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ และฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราชนิดต่างๆ แตกต่างกันไป

ยาในกลุ่มอิมิดาโซลที่ใช้ได้ผลดีในการรักษาโรคราแคนดิดาในช่องปาก ได้แก่ ยาโคลไทรมาโซลและไมโคนาโซล ซึ่งใช้ในรูปแบบยาเฉพาะที่เป็นยาอม (troche) วันละ 5 ครั้ง หรือเป็นยาเหน็บช่องคลอดซึ่งมีขนาดยาสูงกว่าจึงสามารถให้ยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง ทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาดีกว่าการใช้ยาอมหรือเป็นแบบครีมซึ่งมีประสิทธิภาพดีสำหรับรอยโรคมุมปากอักเสบ (angular cheilitis)⁴⁻⁶ ส่วนยาที่ใช้ทางระบบ เช่น คีโตโคนาโซล มีอัตราและปริมาณการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายน้อย ไม่สามารถให้ทางหลอดเลือดดำได้ ไม่ผ่านเข้าสมอง และมีผลข้างเคียงหลายอย่าง เช่น สามารถลดการสร้างฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) และ คอร์ติซอล (cortisol) ของมนุษย์ซึ่งเป็นสารพวกสเตอรอลได้ นอกจากนั้น คีโตโคนาโซลยังมีปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) กับยาอื่น^{6,7} โดยอาจเสริมฤทธิ์ยาบางชนิด เช่น ยาด้านการแข็งตัวของเลือดวาร์ฟาริน (warfarin) ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) ยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของไซโคลสปอริน (cyclosporine) ยาลดน้ำตาลในเลือดพวกซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonylureas) และยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีปีนส์ (benzodiazepines) ได้แก่ ไดอะซีแพม (diazepam) ซึ่งเป็นยาลดอาการวิตกกังวลที่นิยมใช้กันมาก หรือ ไมดาโซแลม (midazolam) ซึ่งใช้เป็นยานอนหลับ เป็นต้น การเสริมฤทธิ์ยาอื่นเกิดจากการที่คีโตโคนาโซลสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่สำคัญในการทำลายยาเหล่านั้น ส่งผลให้ปริมาณยาในเลือดสูงกว่าปกติและทำให้ผลข้างเคียงของยาเหล่านั้นเพิ่มขึ้นจนอาจเกิดอันตราย ในขณะเดียวกัน คีโตโคนาโซลอาจลดประสิทธิภาพของยาบางอย่าง เช่น ยาคุมกำเนิดและยาขยายหลอดลมทีโอฟีลลีน (theophylline) ดังนั้น จึงควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อรักษาโรคประจำตัวอื่นๆ อยู่ เพราะอาจเกิดอันตรายได้ ปัจจุบันไม่ค่อย

นิยมใช้คีโตโคนาโซลในการรักษาโรคติดเชื้อราทางระบบ แต่ยังคงมีการใช้ในการรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากและคอหอยอยู่บ้าง โดยใช้ในกรณีรอยโรคแบบทุติยภูมิ (secondary candidiasis) ซึ่งก็ได้มีการใช้ยาในกลุ่มไตรเอโซลแทนมากขึ้นเรื่อย ๆ

ยาในกลุ่มไตรเอโซล โดยเฉพาะฟลูโคนาโซล มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีกว่าพวกอิมิดาโซลมาก อีกทั้งยังสามารถให้ได้ทั้งทางปากและทางหลอดเลือดดำ และผ่านเข้าสมองและเนื้อเยื่อได้ดีจึงเป็นยาที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปาก และเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาและป้องกันการติดเชื้อราในผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี นอกจากนี้ ยังเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับรักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในทางระบบสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ^{2,3} ถึงแม้ผลข้างเคียงของยานี้จะมีค่อนข้างน้อย แต่ถ้าใช้ยาดูติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 2 สัปดาห์ ควรตรวจสอบการทำงานของตับเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังพิษต่อตับ นอกจากนั้น ฟลูโคนาโซลยังมีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาหลายชนิดคล้ายกับคีโตโคนาโซล แต่มีผลต่างกันบ้าง เช่น ฟลูโคนาโซลเพิ่มฤทธิ์ของอีโอฟิลลีน ตรงข้ามกับคีโตโคนาโซลซึ่งทำให้ฤทธิ์ของยานี้ลดลง⁷ ส่วนไอทราโคนาโซลมีฤทธิ์ต่อเชื้อแคนดิดา กลาบาตาตา และแคนดิดา ครูซิไอ ซึ่งดื้อต่อฟลูโคนาโซล จึงสามารถใช้เป็นยาหลักในการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อฟลูโคนาโซลได้ และยังมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาอื่นในกลุ่มเอโซลด้วย^{2,3}

สตรีมีครรภ์ไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้ทางระบบ หรือหากจำเป็นควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากพบว่ายาในกลุ่มนี้มีผลเสียต่อตัวอ่อนในสัตว์ทดลองถึงแม้จะยังไม่มีความชัดเจนในมนุษย์ก็ตาม^{6,7} องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, USFDA) จัดให้ทั้งคีโตโคนาโซล ฟลูโคนาโซล และไอทราโคนาโซล อยู่ในกลุ่มยาที่มีผลต่อการตั้งครรภ์กลุ่มซี (pregnancy category C)* (ภาคผนวก) ส่วนยาไมโคนาโซลและโคลไทรมาโซลซึ่งใช้เป็นยาเฉพาะที่จัดอยู่ในกลุ่มบี (pregnancy category B)* (ภาคผนวก) จึงสามารถใช้ได้ในสตรีมีครรภ์⁷

3. อัลลิลเอมีนส์ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ เทอร์บินาฟีน (Terbinafine) และ นาฟทิฟีน (Naftifine) ทำงานโดยยับยั้งเอนไซม์สควาลีน อีพอกซิเดส (Squalene epoxidase) ในกระบวนการสร้างเออร์โกสเตอรอล มักใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อราผิวหนัง (dermatomycoses) เนื่องจากมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อราในกลุ่มเดอร์มาโท-

ไฟต์ (dermatophytes) ได้ดี แต่มีฤทธิ์เพียงยับยั้งการเจริญของเชื้อแคนดิดาส่วนมากเท่านั้น²

4. มอร์โฟไลนส์ เช่น อะมอร์โอฟีน (Amorolfine) ยาในกลุ่มนี้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 2 ชนิด ในกระบวนการสร้างเออร์โกสเตอรอล และมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อราพวกเดอร์มาโทไฟต์ได้ดี แต่มีฤทธิ์เพียงยับยั้งการเจริญของเชื้อแคนดิดา เช่นเดียวกับกลุ่มอัลลิเลมินส์²

5. 5-ฟลูออโรไซโทซีน (5-FU) เป็นยาเลียนแบบสารนิวคลีโอไทด์พวกไพริมิดีน (pyrimidine nucleotide analogue) ยานี้จะถูกนำเข้าไปในเซลล์เชื้อราแล้วถูกเปลี่ยนเป็น 5-ฟลูออโรยูราซิล (5-Fluorouracil, 5-FU) ซึ่งจะถูกนำไปสร้างอาร์เอ็นเอ (RNA) แทนที่จะใช้ยูราซิล (uracil) ตามปกติ ทำให้เกิดการอ่านรหัสพันธุกรรมที่ผิดพลาดไป และยังสามารถยับยั้งการสร้างสารพันธุกรรมดีเอ็นเอ (DNA) อีกด้วย ยานี้มีความจำเพาะต่อเชื้อราเพราะเซลล์ของมนุษย์ไม่มีเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยน 5-ฟลูออโรไซโทซีน เป็น 5-ฟลูออโรยูราซิล ยานี้จึงมีพิษต่อร่างกายน้อย แต่เชื้อรามักเกิดการดื้อยาได้ง่าย จึงไม่ควรให้ยานี้เพียงชนิดเดียว แต่จะให้ร่วมกับยาด้านเชื้อรากลุ่มอื่นเช่น แอมโฟเทริซิน บี หรือฟลูโคนาโซล²

6. กริสอีโอฟุลวิน (Griseofulvin) เป็นยาที่ยับยั้งการแบ่งเซลล์โดยขัดขวางการทำงานของไมโครทิวบูล (microtubule) ยาชนิดนี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อราพวกเดอร์มาโทไฟต์ ได้ดี แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อพวกยีสต์ เช่น แคนดิดา²

7. ไซคลิก โลโปเพบไทด์ส ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีการพัฒนาขึ้นใหม่ ได้แก่ แคสโพฟิงจิน (caspofungin) วี-เอไคโนแคนดิน (V- echinocandin) และ มิคะฟิงจิน (micafungin) จัดอยู่ในกลุ่มเอไคโนแคนดิน (echinocandin) ซึ่งออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เบต้า-1,3 กลูแคน ซินเทส (β -1,3 glucan synthase) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อรา ยากลุ่มนี้สามารถฆ่าเชื้อแคนดิดาได้หลายชนิด และมีพิษน้อยเนื่องจากเซลล์มนุษย์ไม่มีผนังเซลล์ ยาจึงไม่มีผลต่อเซลล์มนุษย์² ยาเหล่านี้เป็นยาใหม่จึงมีราคาค่อนข้างแพงและยังไม่มีการใช้รักษาการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากมากนักนอกจากในกรณีที่โรคไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอื่นหรือไม่สามารถใช้ยาอื่นได้

นอกจากนี้ ยังมีการใช้คลอเฮกซิดีน (chlorhexidine) ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา ในรูปแบบน้ำยาบ้วนปากความเข้มข้นร้อยละ 0.2 ร่วมกับยาด้านเชื้อรา เพื่อรักษาโรคราแคนดิดาในช่องปาก เช่น ใช้ร่วมกับยาฟลูโคนาโซล 50 มก. ต่อวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าการใช้น้ำยาบ้วนปากคลอเฮกซิดีนร่วมด้วยให้ผลดีกว่าการให้ยาเพียงอย่างเดียว⁸⁻¹⁰ แต่มีข้อควรระวัง คือ คลอเฮกซิดีนสามารถจับกับยานิสทาตินทำให้เกิดตะกอน ส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดลดลงจึงไม่ควรใช้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน¹¹ นอกจากนั้นยังมีการใช้ คลอเฮกซิดีน ความเข้มข้นร้อยละ 2 เพื่อทำความสะอาดและฆ่าเชื้อราที่ติดอยู่ที่ฐานฟันปลอมในภาวะปากอักเสบเหตุฟันปลอม (denture stomatitis) โดยใช้แช่ฟันปลอมครั้งละ 15 นาที

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาโรคราแคนดิดาในช่องปากและคอหอยตามคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา†

Table 1 Infectious Diseases Society of America (IDSA) therapeutic guidelines for oropharyngeal candidiasis‡

Primary therapy	Clotrimazole 10 mg, 5 times/day; or Nystatin 200,000–400,000 Unit 5 times/day; or Fluconazole 100–200 mg./day per oral (PO)
Alternative therapy	Itraconazole 200 mg./day PO; or Amphotericin B 1 ml. 4 times/day, PO*; or Amphotericin B <0.3 mg./kg./day, intravenous (IV)*; or caspofungin 50 mg./day , IV#
Duration	7–14 days after clinical improvement
Note	Long-term suppression with Fluconazole (200 mg/day) in patients with AIDS and a history of oropharyngeal candidiasis is acceptable and does not appear to lead to Fluconazole resistance

†modified from Pappas et al. (2004) ³

#Amphotericin B IV and PO and Caspofungin IV are indicated for refractory oropharyngeal candidiasis

วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์อีกด้วย^{11,12} แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะบ่งชี้ว่าการรักษาด้วยยาชนิดใด หรือการทำ ความสะอาดฟันปลอมด้วยวิธีใดมีประสิทธิภาพดีที่สุดสำหรับรอยโรคชนิดนี้¹³ คลอเฮกซิดีนสามารถยึดติดกับเยื่อช่องปาก ทำให้คงออกฤทธิ์อยู่ได้เป็นเวลานาน หลังจากบ้วนปากแล้ว และช่วยลดการยึดเกาะของเชื้อแคนดิดาต่อเยื่อช่องปาก และฐานฟันปลอม จึงอาจมีส่วนช่วยในการลดปริมาณเชื้อในช่องปากลงได้ และบางครั้งสามารถทำให้รอยโรคหายได้โดยไม่ต้องใช้ยาต้านเชื้อรา เนื่องจากการยึดติดของคลอเฮกซิดีนต่อเยื่อช่องปากอาศัยแรงดึงดูดระหว่างประจุ ความเป็นกรดและปริมาณแคลเซียม (calcium) ที่สูงขึ้นในช่องปากจึงมีผลลดการยึดติดและการออกฤทธิ์ของยาได้ ยาสีฟันส่วนมากมักมีเกลือแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ดังนั้น จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วยน้ำยาหลังจากแปรงฟันแล้วอย่างน้อย 30 นาที เพื่อป้องกันผลของเกลือแคลเซียมต่อประสิทธิภาพของน้ำยา¹¹

แนวทางการรักษาในผู้ป่วยทั่วไป

สมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา (Infectious Diseases Society of America – IDSA) ได้ให้แนวทางในการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในช่องปากและคอหอย (Oropharyngeal Candidiasis) ไว้ดังแสดงในตารางที่ 1³ แนวทางการรักษานี้อาศัยข้อมูลจากการทดลองเชิงวิจัยที่มีการแบ่งกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่ม (randomized controlled trials) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ เป็นหลัก และแนะนำว่ายาที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรก ได้แก่ การให้ยาเฉพาะที่พวกโคลไทรมาโซล แบบยาอม (troches/lozenges) (เม็ดละ 10 มก. วันละ 5 ครั้ง) หรือ นิสทาทีน (ยาน้ำแขวนตะกอน 100,000 ยูนิต/มล. ครั้งละ 4-6 มล. วันละ 4 ครั้ง หรือ ยาอมเม็ดละ 200,000 ยูนิต ครั้งละ 1-2 เม็ด วันละ 4-5 ครั้ง) หรืออาจให้รับประทานยาฟลูโคนาโซล (วันละ 100 มก.) ซึ่งอาจได้ผลดีเท่าหรือดีกว่ายาเฉพาะที่ โดยให้ยาติดต่อกันเป็นเวลา 7-14 วันหลังจากอาการทางคลินิกดีขึ้น

ในกรณีของผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาฟลูโคนาโซล ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยเหล่านี้จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยไอโทราโคนาโซล (วันละ 200 มก. เป็นเวลา 7-14 วัน) หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อไอโทราโคนาโซล อาจให้แอมโฟเทริซิน บี (ยาน้ำแขวนตะกอน 100 มก./มล. กลั้วปากแล้วกลืน ครั้งละ 1 มล. วันละ 4 ครั้ง) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่ใช้รับประทาน อาจพิจารณาให้แอมโฟเทริซิน บี หรือแคสโปfung-

จินทางหลอดเลือดดำได้ ทั้งนี้ อาจต้องพิจารณาผลการตรวจวัดความไวของเชื้อที่แยกได้จากรอยโรคต่อยาต้านเชื้อราชนิดต่าง ๆ ด้วย การดื้อยาทางคลินิกอาจเป็นผลมาจากการติดเชื้อสปีชีส์ที่ไม่ใช่อัลบิแคนส์ (non-albicans species) หรือ อาจเป็นเชื้อแคนดิดา อัลบิแคนส์ (*Candida albicans*) ที่ดื้อต่อยาแล้ว

สำหรับการเลือกใช้ยาในประเทศไทย บัญชียาหลักแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2547¹⁴ ซึ่งแสดงในตารางที่ 2 แนะนำยาสำหรับการรักษาโรคราแคนดิดาในช่องปากไว้ 3 ชนิด คือ ยาอมโคลไทรมาโซล เจลทาปากไมโคนาโซล และยาน้ำแขวนตะกอนนิสทาทีน โดยบรรจุน้ำยาเหล่านี้ไว้ในบัญชี ก. ซึ่งเป็นรายการยามาตรฐานที่ใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาลักษณะที่พบบ่อย มีหลักฐานชัดเจนที่สนับสนุนการใช้ มีประสิทธิภาพการใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียง และเป็นยาที่ควรได้รับการเลือกใช้เป็นอันดับแรกตามข้อบ่งชี้ของยานั้น ยาในรายการนี้คล้ายคลึงกับคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา แต่สำหรับยาฟลูโคนาโซล บัญชียาหลักแห่งชาติยังแนะนำให้ใช้เป็นยาหลักในบัญชี ก. เฉพาะในกรณีการติดเชื้อราที่รุนแรงในทางระบบ (invasive fungal infection) และเป็นยาในบัญชี ข. ซึ่งเป็นยาที่ใช้สำหรับข้อบ่งชี้หรือโรคบางชนิดที่ใช้ยาในบัญชี ก. ไม่ได้ หรือไม่ได้ผล สำหรับโรคติดเชื้อราผิวหนังเท่านั้น หากผู้ป่วยมีภาวะระบบภูมิคุ้มกันต่ำ หรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเฉพาะที่ และควรได้รับการรักษาด้วยยาฟลูโคนาโซล ไอโทราโคนาโซล หรือแอมโฟเทริซิน บี ทันตแพทย์ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อขอความร่วมมือในการรักษาผู้ป่วย เนื่องจากยาเหล่านี้เป็นยาในบัญชี ค. อันเป็นรายการยาที่ต้องใช้ในโรคเฉพาะทาง โดยผู้ชำนาญ หรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลโดยมีมาตรการกำกับการใช้ เนื่องจากเป็นยาที่ถ้าใช้ไม่ถูกต้อง อาจเกิดพิษหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยหรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ง่าย หรือเป็นยาที่มีแนวโน้มในการใช้ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้หรือไม่คุ้มค่า หรือมีการนำไปใช้ในทางที่ผิด หรือมีหลักฐานสนับสนุนการใช้ที่จำกัด หรือมีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างจำกัด หรือมีราคาแพงกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน

ในการเลือกใช้ยา นอกจากจะคำนึงถึงลักษณะรอยโรคสภาวะทางสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย โรคประจำตัวและยาที่ได้รับสำหรับโรคเหล่านั้นแล้ว ยังควรคำนึงถึงความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะให้ความร่วมมือใช้ยาตามคำสั่งแพทย์ ระดับความเจ็บปวดความสามารถของผู้ป่วยในการใช้ยาเฉพาะที่ รวมถึงราคา

ตารางที่ 2 ยาด้านเชื้อราที่มีในบัญชียาหลักแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2547†

Table 2 Antifungal drugs listed in National List of Essential Drugs 2004†

Drug Name	Formulation	list [§]	Conditions
Oropharyngeal antifungal drugs			
1 Clotrimazole	Lozenge	A	
2 Miconazole Nitrate	Oral gel	A	
3 Nystatin	Oral suspension	A	
General Antifungal agents			
1 Fluconazole	Capsule	A	For some invasive fungal infections
2 Griseofulvin	Tablet	A	
3 Ketoconazole	Capsule, Tablet	A	
4 Nystatin	Oral suspension	A	
5 Fluconazole	Capsule	B	For dermatomycoses
6 Itraconazole	Capsule	C	
7 Amphotericin B	Sterile powder (not including liposomal)	C	For penicillosis marneffeii, cryptococcosis, vaginal candidiasis, and dermatomycoses
8 Fluconazole	Sterile solution	C	
9 Itraconazole	Oral solution	D	1. Use with patients unable to take capsules 2. Use as an alternative drug for invasive fungal infection

†adapted from National list of essential medicines 2004¹⁴

[§]Note: Adapted from the guidelines and criteria for selection of drugs into National list of essential medicines 2004 in “Philosophy and principles of National list of essential medicines development”¹⁴

List A: is the list of medicines for all levels of infirmaries and of standard medicines for the treatment and prophylaxis of common health problems with clear evidence supporting their use and enough using experience in Thailand and should be drug of first choice for their indications.

List B: is the list of medicines to be used for some indications or diseases that drugs in list A cannot be used, are not effective, or to be used temporarily when drugs in list A are not available.

List C: is the list of medicines to be used in specialized diseases by specialists or those authorized by the directors of the particular infirmaries with a usage protocol. Such infirmaries must be ready for diagnosis and following up after treatment since these drugs may be toxic to the patients, may easily cause drug resistance if not used correctly, are drugs with potential off-label uses, can be used unworthily, may be abused, with inadequate evidence supporting their use, limited using experience in Thailand, or are more expensive than other drugs in the same group.

List D: is the list of drugs with multiple indications but are suitable for only some indications, with potential misuse, or are expensive. Thus, it is necessary to specify indications and conditions of prescription for these drugs. Such information should be used when considering reimbursement based on National list of essential medicine.

Drugs in list D may be necessary for some patients but may be toxic to the patients or may lead to severe drug resistance problems. These drugs must be proved to be a rational and cost-effective treatment for the patients based on diagnosis by specialists who have been trained and certified by the Medical Council or the Dental Council. The hospitals must have a system of Drug Utilization Evaluation (DUE) with records for future inspection.

List E: is the list of drugs in special programs of the Ministries, Departments or other governmental organizations with specific usage and evaluation protocols according to the programs by responsible organizations.

และความพอใจของผู้ป่วยด้วย การเลือกชนิดของยาเฉพาะที่ควรพิจารณาใช้รูปแบบที่เหมาะสมกับสภาวะช่องปากของผู้ป่วย และลักษณะรอยโรค เช่น ในผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้ง ควรใช้น้ำยาแว่นตะกอน เพราะการให้ยาเม็ดอมอาจละลายยากทำให้ไม่ได้ผลและเกิดความระคายเคืองแก่เยื่อเมือกช่องปากมากขึ้น ถ้าเป็นรอยโรคมุมปากอักเสบ ควรใช้ยาชนิดครีมหรือเจลทา รอยโรคนี้มักมีการติดเชื้อราพร้อมกับแบคทีเรียในกลุ่มสแตฟฟีโรคอคคัส จึงควรใช้ยาโคลไทรมาโซลหรือไมโคนาโซลซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียกลุ่มนี้ด้วยจึงจะได้ผลดี โดยให้ทายาที่มุมปาก วันละ 3 ครั้ง^{4,6} ยาในรูปแบบครีมยังใช้ทาได้ฐานฟันปลอมเพื่อรักษาภาวะปากอักเสบเหตุฟันปลอม นอกจากนี้ ควรคำนึงถึงรสชาติของยาซึ่งจะมีผลต่อความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยา แต่ในขณะเดียวกันก็ควรคำนึงถึงปริมาณน้ำตาลที่มีในส่วนผสมของยาซึ่งจะมีผลทำให้ฟันผุได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้งด้วย⁵

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ

แนวทางการให้ยาเพื่อรักษาโรคติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากแก่ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ แบ่งตามกลุ่มผู้ป่วย ดังนี้

- **ผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี** พบว่าการใช้ยาเฉพาะที่ในกลุ่มเอโซลที่มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย คือ ฟลูโคนาโซล ไอโทรโคนาโซล ไมโคนาโซล ไนเตรต หรือโคลไทรมาโซล สามารถรักษาโรคราแคนดิดาในช่องปากและคอหอยได้อย่างมีประสิทธิภาพดี^{3,13} และมีรายงานวิจัยหนึ่งซึ่งแสดงว่า ฟลูโคนาโซลสามารถลดอาการของโรคราแคนดิดาได้ดีกว่านิสทาตินเฉพาะที่¹⁵ ในผู้ป่วยโรคเอดส์ การรักษาการติดเชื้อไวรัสด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) มีความสำคัญยิ่งในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อฉวยโอกาสในช่องปาก¹⁶
- **ผู้ป่วยทารกและเด็กทั้งที่มีระบบภูมิคุ้มกันปกติและภูมิคุ้มกันบกพร่อง** พบว่าการรักษาด้วยไมโคนาโซล หรือ ฟลูโคนาโซลมีประสิทธิภาพดีกว่านิสทาติน^{13,17-20}
- **ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่กำลังได้รับการรักษาด้วยรังสีหรือเคมีบำบัด** มีการทดลองเปรียบเทียบยาชนิดต่าง ๆ แต่ยังไม่มีความรู้มากพอที่จะสรุปได้ว่าการรักษาแบบใดมีประสิทธิภาพดีกว่ากัน^{3,13,21}

- **ผู้ป่วยเบาหวาน** ในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาเชิงทดลองที่มีการแบ่งกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาด้านเชื้อราในการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹³

แนวทางการป้องกันการติดเชื้อแคนดิดาในช่องปากในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ

สำหรับแนวทางในการให้ยาต้านเชื้อราในกลุ่มผู้มีความเสี่ยงสูง เพื่อป้องกันการติดเชื้อนั้น อาจแบ่งออกได้ตามกลุ่มของผู้ป่วยดังนี้

- **ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่กำลังได้รับการรักษาด้วยรังสีบำบัดหรือ เคมีบำบัด** มีหลักฐานว่าการให้ยาที่ถูกดูดซึม (absorbed drugs) พวกคีโตโคนาโซล ฟลูโคนาโซล และไอโทรโคนาโซล สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคติดเชื้อแคนดิดาในช่องปากได้ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาเฉพาะที่ที่ไม่ถูกดูดซึม เช่น นิสทาติน หรือแอมโฟเทริซิน บี หรือการไม่ได้รับยาใดเลย ส่วนยาที่ถูกดูดซึมบางส่วน เช่น ไมโคนาโซล หรือโคลไทรมาโซล ก็สามารถลดความเสี่ยงได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก หรือการไม่ได้รับยาใดเลย^{13,22}
- **ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน** มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้นิสทาตินกับฟลูโคนาโซล และนิสทาตินกับโคลไทรมาโซลในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ^{23,24} และการศึกษาเกี่ยวกับการใช้น้ำยาบ้วนปากคลอเฮกซิดีน อย่างเดียว หรือร่วมกับนิสทาตินในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก^{10,25} แต่หลักฐานยังไม่มากพอที่จะสนับสนุนการใช้ยาใดในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- **ผู้ป่วยทารกและเด็กที่มีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน** การวิจัยเชิงทดลองที่มีการแบ่งกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มขนาดใหญ่ พบว่า การให้ฟลูโคนาโซลในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถลดอุบัติการณ์ของโรคราแคนดิดาในช่องปากได้ เมื่อเปรียบเทียบกับนิสทาติน หรือแอมโฟเทริซิน บี หรือทั้งสองอย่าง²⁶
- **ผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี** การวิจัยเชิงทดลองที่มีการแบ่งกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มหลายการศึกษาพบว่า การให้ยา ฟลูโคนาโซล ไอโทรโคนาโซล หรือนิสทาติน เป็นประจำทุกวัน หรือทุกสัปดาห์ เพื่อป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากสามารถลดอุบัติการณ์และการกลับมาเป็นโรคใหม่ได้เมื่อ

เปรียบเทียบกับยาหลอก¹³ และมีการศึกษาหนึ่งที่พบว่า ฟลูโคนาโซลให้ผลลดการเกิดการติดเชื้อในช่องปากได้ดีกว่าโคลไทรมาโซล²⁷ การให้ฟลูโคนาโซลอย่างต่อเนื่องในระยะยาวสามารถลดอัตราการกลับเป็นโรคใหม่ได้ดีกว่าการให้ยาเฉพาะเมื่อมีอาการกลับมาใหม่เป็นระยะ ๆ และไม่พบว่าทำให้ผู้ป่วยดื้อยา แม้ว่าจะมีผลทำให้เชื้อมีความทนต่อยาสูงขึ้นในห้องทดลองก็ตาม²⁸

- **ผู้ป่วยเบาหวาน** ในขณะนี้ยังไม่มีการวิจัยเชิงทดลองที่มีการแบ่งกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มที่จะสนับสนุนการให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹³

บทวิจารณ์

ยาด้านเชื้อราในปัจจุบันมีประสิทธิผลดีและมีบางกลุ่มที่มีอัตราการติดเชื้อซ้ำเข้าสู่ร่างกายดีและเป็นพิษต่อร่างกายน้อย ผลการวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาชนิดต่าง ๆ ที่ผ่านมานำไปสู่การกำหนดแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อราแคนดิดาในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ โดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา การเลือกใช้ยาด้านเชื้อราเพื่อรักษาและป้องกันโรคราแคนดิดาในช่องปากในประเทศไทย ควรพิจารณาตามแนวทางการรักษานี้ประกอบกับปัญหยาหลักแห่งชาติ รวมทั้งควรเลือกรูปแบบของยาให้เหมาะสมกับรอยโรคและสภาวะในช่องปากของผู้ป่วย เพื่อเกิดประสิทธิผลสูงสุดและผลข้างเคียงน้อยที่สุด

การใช้ยาเพื่อรักษาและป้องกันการติดเชื้อราอย่างแพร่หลายมากขึ้นในปัจจุบันทำให้มีการดื้อยาในทางคลินิกเพิ่มขึ้น ในขณะที่ยาที่มีในปัจจุบันยังมีอยู่ค่อนข้างจำกัด ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการพัฒนายาด้านเชื้อราชนิดใหม่ที่มีกลไกในการยับยั้งเชื้อแตกต่างจากยาที่ใช้ในปัจจุบันเพื่อให้มีประสิทธิผลต่อเชื้อที่ดื้อต่อยาเดิม ยาที่จะมีประสิทธิผลดีควรสามารถยับยั้งหรือขัดขวางกระบวนการที่สำคัญต่อการดำรงชีวิตของเชื้อในร่างกายมนุษย์ และ/หรือกระบวนการต่าง ๆ ที่สำคัญต่อการก่อโรค เช่น การยึดเกาะของเชื้อต่อพื้นผิว ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และการสร้างเอนไซม์ที่สามารถย่อยสลายเนื้อเยื่อของมนุษย์ได้ เป็นต้น การค้นหาเป้าหมายของยาชนิดใหม่จึงต้องอาศัยความเข้าใจในกระบวนการเกิดโรค และการวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยศักยภาพก่อโรคของเชื้อในแง่ต่าง ๆ ในระดับโมเลกุล การใช้เทคโนโลยีใหม่ ๆ

โดยเฉพาะอย่างยิ่งความรู้จากการศึกษาจีโนมทั้งหมดในระดับจีโนม (genome) เป็นเครื่องมือสำคัญที่จะช่วยให้สามารถค้นพบเป้าหมายของยาใหม่ได้รวดเร็วขึ้น และจะนำไปสู่การออกแบบยากกลุ่มใหม่เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตหรือการก่อโรคของเชื้อราได้ดี การศึกษาเปรียบเทียบจีโนมของเชื้อราชนิดต่าง ๆ และเลือกเป้าหมายที่มีความสำคัญในเชื้อหลายชนิดจะช่วยให้สามารถพัฒนายาด้านเชื้อราที่มีฤทธิ์กว้างขึ้น นอกจากนั้น การเปรียบเทียบกับจีโนมของมนุษย์อาจช่วยให้สามารถพัฒนายาที่มีผลต่อร่างกายมนุษย์น้อยลงได้ด้วย

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเชื้อราเป็นสิ่งมีชีวิตพวุกยูแคริโอต และมีคุณสมบัติพื้นฐานคล้ายเซลล์ของมนุษย์ การคิดค้นยาด้านเชื้อราชนิดใหม่ที่ไม่เป็นพิษต่อร่างกายจึงทำได้ยาก นอกจากนั้น การพัฒนายามีหลายขั้นตอนในการทดสอบความเป็นพิษและประสิทธิผลของยาทั้งในห้องปฏิบัติการและในคลินิกซึ่งต้องใช้เวลาอันยาวนาน ดังนั้นการศึกษาถึงกลไกในการดื้อยาที่เกิดขึ้นในระดับโมเลกุลเพื่อความเข้าใจและเพื่อพัฒนากลวิธีที่จะแก้ไขการดื้อยา รวมทั้งการศึกษสาเหตุของการดื้อยาในระดับมหภาคเพื่อวางนโยบายในการใช้ยาให้เหมาะสมเพื่อป้องกันการดื้อต่อยาที่มีในปัจจุบันจึงเป็นสิ่งจำเป็นในยุคที่มีการติดเชื้อรามากขึ้นเรื่อย ๆ ในขณะที่ยังมียาด้านเชื้อราที่ดื้ออยู่จำกัดเช่นนี้

ในขณะเดียวกันข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของการรักษาในปัจจุบันก็ยังมีจำกัด¹³ การกำหนดแนวทางการรักษาจะอาศัยข้อมูลของการวิจัยเชิงทดลองที่มีการแบ่งกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มเป็นหลัก การวิจัยในลักษณะนี้จะให้ข้อมูลที่จำเป็นในการประเมินและเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาแบบต่าง ๆ^{3,13} ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาในลักษณะนี้เพิ่มเติม โดยเฉพาะในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ในผู้ป่วยเบาหวานก็ยังขาดข้อมูลที่พิจารณาการใช้ยาในการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ และในภาวะปากอักเสบเหตุฟันปลอม ซึ่งปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะกำหนดแนวทางการรักษาไม่ว่าจะเป็นในแง่ชนิดของยาด้านเชื้อรา รูปแบบขนาดยา หรือระยะเวลาที่ใช้ หรือน้ำยาและวิธีการที่จะกำจัดเชื้อจากฐานฟันปลอม จึงเป็นที่น่าสนใจสำหรับทันตแพทย์ซึ่งเป็นผู้ดูแลผู้ป่วยที่ในการรักษาโรคนี้โดยตรงที่จะทำการวิจัยในด้านนี้มากขึ้น ทั้งนี้ การออกแบบการวิจัยควรเป็นกรณีวิจัยเชิงทดลองที่มีการแบ่งกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มที่มีการเปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบต่าง ๆ หรือเปรียบเทียบกับยาหลอก หรือกับการไม่ได้รับการรักษาได้เลย ควรมีการควบคุมที่เหมาะสม และมีจำนวน

ผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างมากพอที่จะทำให้การศึกษามีอำนาจในการทดสอบสูงพอที่จะนำผลการวิจัยไปรวมกำหนดแนวทางการรักษาได้^{3,13}

นอกจากนี้ ข้อมูลที่จะเป็นประโยชน์ในการตัดสินใจเลือกใช้ยาอีกอย่างหนึ่งคือ ข้อมูลทางระบาดวิทยาของเชื้อแคนดิดาที่ก่อโรคในช่องปากและการดื้อยา ซึ่งมีผู้ทำการศึกษาด้านนี้ในประเทศไทยอยู่บ้างแต่ยังมีค่อนข้างจำกัด²⁹ ในปัจจุบันมีการใช้ยาฟลูโคนาโซลมากขึ้นในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีเพื่อรักษาและป้องกันการติดเชื้อราวยโอกาสจึงอาจส่งผลให้มีการดื้อยามากขึ้น ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาในลักษณะการเฝ้าระวังการดื้อยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีการใช้ยามากด้วย^{30,31}

บทสรุป

ในปัจจุบันมียาหลายชนิดที่อาจนำมาใช้รักษาโรคราแคนดิดาในช่องปากได้ดี การใช้ยาเฉพาะที่ด้วยยาโคลไทรมาโซล หรือนิสทาตินมีประสิทธิภาพดีในการรักษารอยโรคปฐมภูมิ แต่ในผู้ที่มีการวางระบบที่ทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำอาจจำเป็นต้องให้ยาต้านเชื้อราทางระบบรวมทั้งการรักษาภาวะทางระบบที่เป็นปัจจัยที่เอื้อให้เกิดโรค ในกรณีนี้ยาที่นิยมใช้ที่สุด คือ ฟลูโคนาโซล เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี ถูกดูดซึมได้ดี และค่อนข้างปลอดภัย แนวทางการรักษาและป้องกันโรคในปัจจุบันอาศัยข้อมูลจากการวิจัยเชิงทดลองเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาแบบต่าง ๆ ซึ่งยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่ม นอกจากนั้นปัจจุบัน

ยังมีด้านเชื้อราค่อนข้างจำกัดประกอบกับการดื้อยาที่มีมากขึ้น การศึกษาถึงกลไกการดื้อยาที่เกิดขึ้นและการศึกษาวิจัยเพื่อความเข้าใจในกลไกการก่อโรคเพื่อค้นหากลวิธีใหม่ในการรักษาจึงเป็นสิ่งสำคัญ

คำขอบคุณ

ขอขอบพระคุณ รศ.ภญ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ ที่กรุณาให้คำแนะนำด้านเภสัชวิทยา อานวิจารย์บทความ และเป็นกำลังใจ และ ขอขอบคุณคณาจารย์ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และผศ.ทพญ.ดร.วรานัฐ ปิติพัฒน์ ที่ให้การสนับสนุน คำแนะนำและกำลังใจในการจัดเตรียมบทความ

เอกสารอ้างอิง

1. Calderone RA. Introduction and Historical Perspectives. In: Calderone RA, editor. Candida and candidiasis. Washington, D.C. : ASM Press; 2002. p. 3-14.
2. Sanglard D, Bille J. Current Understanding of the Modes of Action of and Resistance Mechanisms to Conventional and Emerging Antifungal Agents for Treatment of Candida Infections. In: Calderone RA, editor. Candida and Candidiasis. Washington, D.C. : ASM Press; 2002.
3. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et

*ภาคผนวก การจัดกลุ่มของยาตามผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ (Pregnancy category labeling)⁷

กลุ่ม	ผลต่อตัวอ่อนในครรภ์
เอ (A)	การศึกษาในสัตว์ทดลองและในสตรีมีครรภ์แสดงว่าไม่มีผลร้ายต่อตัวอ่อนในครรภ์ (fetus)
บี (B)	การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบว่ามีผลร้ายต่อตัวอ่อนในครรภ์ แต่ยังไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ หรือ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ามีผลร้ายต่อตัวอ่อนในครรภ์ แต่การศึกษาในสตรีมีครรภ์แสดงว่าไม่มีผลดังกล่าว
ซี (C)	การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ามีผลร้ายต่อตัวอ่อนในครรภ์ แต่ยังไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ หรือ ยังไม่มีการศึกษาถึงผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ในสัตว์ทดลองหรือในสตรีมีครรภ์
ดี (D)	การศึกษาในสตรีมีครรภ์แสดงว่ามีผลร้ายต่อตัวอ่อนในครรภ์ แต่ประโยชน์จากการใช้ยาในการรักษาโรคอาจมากกว่าความเสี่ยงต่อผลร้ายที่อาจเกิดขึ้น
เอ็กซ์ (X)	การศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในสตรีมีครรภ์แสดงว่ามีผลร้ายต่อตัวอ่อนในครรภ์ และความเสี่ยงมีมากกว่าประโยชน์ ไม่ควรใช้ในสตรีมีครรภ์หรือสตรีที่อาจจะตั้งครรภ์

- al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38: 161-89.
4. Samaranayake LP, Cheung LK, Samaranayake YH. Candidiasis and other fungal diseases of the mouth. *Dermatol Ther* 2002;15:251-69.
5. Epstein JB, Silverman S, Jr., Fleischmann J. Oral fungal infections. In: Silverman S, Jr., Eversole LR, Truelove, editors. *Essentials of Oral Medicine* 2001. Hamilton: BC Decker; 2001.
6. Pallasch TJ. Antifungal and antiviral chemotherapy. *Periodontol* 2000 2002;28:240-55.
7. Riley MR, Kastrup EK, Burnham TH, Short RM. *Drug Facts and Comparisons* 2004. 58th ed. St.Louis: Facts and Comparisons; 2004.
8. Arian A, Kulak Y, Kadir T. Comparison of different treatment methods for localized and generalized simple denture stomatitis. *J Oral Rehabil* 1995;22:365-9.
9. Kulak Y, Arian A, Delibalta N. Comparison of three different treatment methods for generalized denture stomatitis. *J Prosthet Dent* 1994;72: 283-8.
10. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:331-8.
11. Ellepola AN, Samaranayake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis* 2001;7:11-7.
12. Budtz-Jorgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy, and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990;48:61-9.
13. Pankhurst C. Candidiasis (oropharyngeal). *Clin Evid* 2004;12:1-3.
14. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547. กรุงเทพมหานคร: องค์การอาหารและยาแห่งประเทศไทย; 2547.
15. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, McPhail L, Gallant JE, Tunkel A, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997;24:1204-7.
16. Ruhnke M. Skin and Mucous Membrane Infections. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis*. Washington, D.C. : ASM Press; 2002. p. 307-26.
17. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. The Antifungals Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:288-93.
18. Hoppe JE, Hahn H. Randomized comparison of two nystatin oral gels with miconazole oral gel for treatment of oral thrush in infants. Antimycotics Study Group. *Infection* 1996;24:136-9.
19. Goins RA, Ascher D, Waecker N, Arnold J, Moorefield E. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for treatment of oral candidiasis in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1165-7.
20. Flynn PM, Cunningham CK, Kerker T, San Jorge AR, Peters VB, Pitel PA, et al. Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. The Multicenter Fluconazole Study Group. *J Pediatr* 1995;127:322-8.
21. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001972.
22. Worthington HV, Eden OB, Clarkson JE. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003807.
23. Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, del Palacio A, Turrión VS, Barrios C, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of Candida infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996;174:583-8.
24. Ruskin JD, Wood RP, Bailey MR, Whitmore CK, Shaw BW. Comparative trial of oral clotrimazole and nystatin for oropharyngeal candidiasis prophylaxis in orthotopic liver transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:567-71.
25. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73: 682-9.
26. Ninane J. A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:330-7.
27. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, van der Horst C, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole tro-

- ches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. **N Engl J Med** 1995;332:700-5.
28. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Fothergill AW, Redding SW, et al. A randomized trial of continuous or intermittent therapy with fluconazole for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: clinical outcomes and development of fluconazole resistance. **Am J Med** 1998;105:7-11.
 29. Naenna P, Chindamporn A, Pongpech P, Dhiraputra C. Antifungal susceptibility and molecular typing of *Candida albicans* isolated from AIDS and non-AIDS Thai patients. **Siriraj Hosp Gaz** 2004;56:269-78.
 30. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. **J Clin Microbiol** 2002;40:3551-7.
 31. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of blood-stream isolates of *Candida*. **Clin Microbiol Infect** 2004;10 Suppl 1: 11-23.

R e v i e w

Oral Candidiasis Part 2: Current Therapeutic Guidelines

Oranart Matangkasombut

Lecturer

Department of Microbiology

Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University

Henry Dunant Rd, Pathumwan, Bangkok 10330

Tel: 02-218-8685, 02-2188680

Fax: 02-2188680

E-mail: oranart@post.harvard.edu

Abstract

The incidence of oral candidiasis is continually increasing during the past decades. Therefore, dentists may encounter this oral lesion more frequently and play an important role in the treatment and prophylaxis of such infection in an increasing number of immunocompromising patients at risk. Several groups of antifungal drugs are currently available. The most efficient ones for the treatment of oral candidiasis are the polyenes and the azoles. Topical antifungal drugs are effective against primary lesions without underlying systemic conditions. However, in immunocompromised patients, management of underlying conditions is required together with systemic antifungal therapy for successful treatment. This Part 2 article will give an overview of currently available antifungal drugs and guidelines for the treatment of oral candidiasis and for prophylaxis in high risk populations. Current antifungal agents are considered efficacious with some offering a good safety profile. However, the choices are still rather limited, especially when there is a rise in antifungal resistance due to an increase in the use of these drugs for the treatment and prevention of opportunistic fungal infection in HIV-infected and immunocompromised individuals. Research into new antifungal drug discovery, new drug delivery systems, and mechanisms of drug resistance is, therefore, of great importance to the fight against fungal infections in the future.

Key words: antifungal agents; Candida; oral candidiasis; treatment guidelines