

รูปแบบการส่งใช้ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานสำหรับรักษาโรคเชื้อราที่ผิวหนัง ในโรงพยาบาลชุมชน

อนุวิท กงคุคำ¹, ธนรรจ์ รัตนโชติพานิช², จุฬารณย์ ลิ้มวัฒนานนท์^{3*}

¹ นักศึกษาปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² ผู้ช่วยศาสตราจารย์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

³ รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ติดต่อผู้พิมพ์: รศ.ดร.จุฬารณย์ ลิ้มวัฒนานนท์, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

โทร/แฟกซ์: 043-362090 อีเมล: limw0002@kku.ac.th

บทคัดย่อ

รูปแบบการส่งใช้ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานสำหรับรักษาโรคเชื้อราที่ผิวหนังในโรงพยาบาลชุมชน

อนุวิท กงคุคำ¹, ธนรรจ์ รัตนโชติพานิช², จุฬารณย์ ลิ้มวัฒนานนท์^{3*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13(4) : 39-49

รับบทความ : 18 มิถุนายน 2560

ตอบรับ : 14 พฤศจิกายน 2560

ยารักษาเชื้อรา ketoconazole มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะตับอักเสบที่รุนแรง หลายประเทศประกาศเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าวแล้ว และแนะนำให้ใช้อื่นที่ปลอดภัยน้อยกว่า งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการส่งใช้ยารักษาเชื้อราที่ผิวหนังชนิดรับประทาน ได้แก่ ketoconazole, itraconazole, fluconazole และ griseofulvin และรูปแบบการตรวจติดตามการทำงานของตับ ในโรงพยาบาลชุมชน 1 แห่ง ซึ่งยาทั้ง 4 รายการ เป็นยาที่บรรจุในบัญชียาของโรงพยาบาลที่ศึกษา วิธีการดำเนินการวิจัย: ทบทวนข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ระหว่างปี 2554-2558 เกณฑ์การคัดเลือก คืออายุ 15 ปีขึ้นไป และได้รับยารักษาเชื้อราที่ผิวหนังชนิดรับประทานในช่วงปีที่ศึกษา กรณีผู้ป่วยได้รับการรักษามากกว่า 1 ครั้ง นับตั้งแต่วันที่เริ่มทำการรักษา จะศึกษาเฉพาะการรักษาเชื้อราในครั้งแรกเท่านั้น เกณฑ์คัดออก คือ มีประวัติเป็นวัณโรค หรือข้อมูลไม่ครบถ้วน ตัวแปรที่ศึกษา ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา ประวัติดื่มสุรา ประวัติโรคตับ โรคประจำตัว ประวัติใช้ยารักษาเชื้อรา ข้อบ่งใช้ ขนาดยา โดยใช้หน่วย defined daily dose (DDD) ระยะเวลาที่ได้รับยา ปฏิบัติการระหว่างยา การตรวจการทำงานของตับและความผิดปกติ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ผลการวิจัย: จำนวนผู้ป่วยรวม 227 ราย อายุเฉลี่ย 51.6 ปี ยารักษาเชื้อราที่มีการส่งใช้บ่อยคือ griseofulvin (ร้อยละ 44.1) และ ketoconazole (ร้อยละ 40.1) ข้อบ่งใช้ที่มีการส่งใช้บ่อยของยา ketoconazole คือ tinea cruris/corporis (23 ราย) และ onychomycosis (22 ราย) ข้อบ่งใช้ที่มีการส่งใช้บ่อยของยา griseofulvin คือ onychomycosis (56 ราย) ข้อบ่งใช้ที่ปริมาณการส่งใช้ยารวมสูงสุดและระยะเวลารักษานานที่สุดของยา ketoconazole (42 DDD และ 28.5 วัน) และ griseofulvin (141 DDD และ 143.5 วัน) คือ onychomycosis สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจการทำงานของตับในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนเริ่มส่งใช้ยา ระหว่างใช้ยา และภายในเวลา 3 เดือนหลังหยุดใช้ยา คือ ร้อยละ 5.7, 9.3 และ 7.1 ตามลำดับ สรุปผลการวิจัย: ยา ketoconazole และ griseofulvin มีการส่งใช้มากที่สุดสำหรับการรักษาเชื้อราที่ผิวหนัง ข้อบ่งใช้ที่มีความเสี่ยงต่อการได้รับยาปริมาณมากและระยะเวลานานคือ onychomycosis ในขณะที่การตรวจติดตามการทำงานของตับในผู้ที่ได้รับยามีสัดส่วนน้อย จึงมีความจำเป็นที่ควรทบทวนแนวทางในการส่งใช้ยา ketoconazole ซึ่งเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษต่อตับ

คำสำคัญ: ยาต้านเชื้อรา, รูปแบบการส่งใช้ยา, โรคเชื้อราที่ผิวหนัง

Prescribing Pattern of Antifungal Agents for Superficial Fungal Infection at a District Hospital

Anuwit Kongkookum¹, Thananan Rattanachotphanit², Chulaporn Limwattananon^{3*}

¹ Master student in Clinical Pharmacy Program, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

² PhD, Assistant Professor, Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

³ PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

* **Corresponding author:** Asso. Prof. Dr. Chulaporn Limwattananon, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Tel/FAX: 043-362090 E-mail: limw0002@kku.ac.th

Abstract

Prescribing Pattern of Antifungal Agents for Superficial Fungal Infection at a District Hospital

Anuwit Kongkookum¹, Thananan Rattanachotphanit², Chulaporn Limwattananon^{3*}

IJPS, 2017; 13(4) : 39-49

Received : 18 June 2017

Accepted : 14 November 2017

Ketoconazole is well known antifungal drug associated with potential risk of liver injury. Due to this side effect, oral ketoconazole has been withdrawn from the markets in several countries. This study aims to describe pattern of oral antifungal drug prescriptions including ketoconazole, itraconazole, fluconazole and griseofulvin for treatment of superficial fungal infections and pattern of liver function monitoring at a District Hospital. These four drugs are listed in hospital formulary of the study hospital. **Methods:** Outpatient medical records of the year 2011 to 2015 were reviewed. The study included patients 15 year of age or older who received the study antifungal drugs for treatment of superficial fungal infections. In case of patients who had more than one time of treatment since the first date of study period, only the first treatment course was considered. Patients who had history of tuberculosis and patients whose interested variables were not available were excluded. Study variables included gender, age, payment scheme, history of alcohol drinking, history of liver disease, underlying diseases, previous use of oral antifungal drugs, treatment indication, dose in unit of defined daily dose (DDD), duration, drug-drug interactions, liver function monitoring and abnormality. Descriptive statistics were used to describe characteristics of study samples, prescribing pattern, and liver function monitoring. **Results:** Of all 227 studied patients, their average age was 51.6 years. The most common prescribed drugs were griseofulvin (44.1%) and ketoconazole (40.1%). Ketoconazole was commonly prescribed for treatment of tinea cruris/corporis (n= 23) and onychomycosis (n= 22). Griseofulvin was major prescribed for treatment of onychomycosis (n= 56). Treatment indication with highest volume and longest duration of use of ketoconazole (42 DDD, 28.5 days) and griseofulvin (141 DDD, 143.5 days) was onychomycosis. Proportions of patients who were monitored for liver function within one week before treatment, during treatment, and within 3 months after drug discontinuation were 5.7% , 9.3% , and 7.1% , respectively. **Conclusion:** Ketoconazole and griseofulvin were the most common antifungal drugs used for superficial fungal infection. Treatment indication which was potential to expose high volume of drugs and long term used was onychomycosis. Liver function monitoring was rarely performed. Due to potential risk of hepatotoxicity, clinical guideline for prescribing ketoconazole should be revised.

Keywords: antifungal agents, prescribing pattern, superficial fungal infection

บทนำ

ความเสี่ยงของการใช้ยาด้านเชื้อรา ketoconazole ต่อการชักนำให้เกิดภาวะตับอักเสบที่รุนแรง เป็นเหตุให้หลายประเทศได้ประกาศเพิกถอนทะเบียนตำรับยา เช่น ฝรั่งเศส ออสเตรเลีย และสหภาพยุโรป (Health Product Vigilance Center, 2011; Health Canada, 2013; McNaughton *et al.*, 2014) เนื่องจากมีรายการยาตัวอื่นที่สามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อราและมีความปลอดภัยกว่า เช่น itraconazole และ fluconazole ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์จากหลายการศึกษาสนับสนุนข้อมูลความเป็นพิษต่อตับจากการใช้ยา ketoconazole (Yan *et al.*, 2013; Raschi *et al.*, 2014; Kao *et al.*, 2014) การศึกษาของ Yan และคณะ (2013) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์เชิงอภิมาน พบว่าอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา ketoconazole รูปแบบรับประทานมีค่า 3.6-4.2% เมื่อวิเคราะห์แยกกลุ่มย่อยตามรูปแบบการศึกษา การได้รับขนาดยาที่สูงและรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลานาน มีแนวโน้มเกิดพิษต่อตับสูงกว่าการได้รับยาในขนาดต่ำและใช้ยาต่อเนื่องไม่นาน อายุที่มากขึ้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับมากขึ้น นอกจากนี้การใช้ยานอกเหนือจากข้อบ่งใช้ (off-label use) (5.7%, 95% CI: 4.5-7.2%) มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับสูงกว่าการรักษาในข้อบ่งใช้สำหรับ systemic mycoses (2.5%, 95% CI: 1.3-4.5 %) และการรักษาในข้อบ่งใช้สำหรับโรคผิวหนัง เชื้อรา และเส้นผม (3.3%, 95% CI: 2.7-3.9%) ผลการทบทวนรายงานการเกิดพิษต่อตับจากยารักษาเชื้อราจากฐานข้อมูล FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) ระหว่างปี ค.ศ. 2004 - 2011 (Raschi *et al.*, 2014) พบว่ายาน ketoconazole มีความเสี่ยงต่อการเกิด overall liver injury (acute liver failure และ liver injury) โดยมีค่า reporting odd ratio (ROR) สูงถึง 1.7 เท่า (95% CI: 1.34-2.15) ในขณะที่ itraconazole และ fluconazole มีความเสี่ยงน้อยกว่า

หน่วยงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ในหลายประเทศ เช่น สหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา และแคนาดา (Gupta and Lyons, 2015; European Medicines Agency, 2013; U.S. Food and Drug Administration, 2013; Health Canada, 2013) มีข้อแนะนำการใช้ยาอย่างปลอดภัยในผู้ที่จำเป็นต้องใช้ยา ketoconazole รวมถึงจัดทำแนวทางการใช้ยา ketoconazole ไว้อย่างชัดเจน เช่น ตรวจเอนไซม์ตับ (aspartate aminotransferase (AST), alanine transferase (ALT), gamma- glutamyl transferase,

alkaline phosphatase) และ bilirubin ก่อนเริ่มยา ให้ข้อมูลผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับ และนัดผู้ป่วยตรวจเอนไซม์ตับซ้ำสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ของทุกเดือน หลังจากเริ่มยา และควรหยุดยาเมื่อมีค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นจากค่าปกติ 3 เท่า หรือมีอาการและอาการแสดงความผิดปกติของโรคตับ สำหรับประเทศไทยได้มีการเฝ้าระวังการใช้ยาและแจ้งเตือนไปยังหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง (Health Product Vigilance Center, 2011) แต่ยังไม่ได้มีการประกาศเพิกถอนทะเบียนตำรับยาหรือแก้ไขค่าเตือนเอกสารกำกับยาและฉลากยาแต่อย่างใด ขณะนี้ฉลากยาระบุว่า “ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้ ไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์ระยะให้นมบุตร ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายต่อตับได้”

ข้อมูลงานวิจัยประเมินการสั่งใช้ยารักษาเชื้อราในประเทศไทย ยังคงพบว่ามีการใช้ยาไม่เหมาะสม การศึกษาก่อนหน้าซึ่งประเมินความเหมาะสมในการใช้ยารักษาเชื้อราทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีด ซึ่งอ้างอิงตามเกณฑ์ที่ระบุในหนังสือ Principles and Practices of Infectious Diseases (Mandel GL *et al.*, 2005) ติดตามผู้ป่วยขณะให้ยาผู้ป่วยครั้งแรกระหว่างที่มีการนอนในโรงพยาบาล ระหว่างรอผลตรวจทางจุลชีววิทยา (72 ชั่วโมง ถึง 1 สัปดาห์ ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อราที่ก่อโรค และเมื่อจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล (Sutepvarnon *et al.*, 2008) พบว่าร้อยละ 7 ของการใช้ยาไม่เหมาะสม มีสาเหตุจากขนาดยาและระยะเวลาการรักษาไม่เหมาะสม

จากข้อมูลความเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับชนิดของยารักษาเชื้อรา การสั่งใช้ยารักษาทั้งการได้รับยาเป็นเวลานาน ขนาดยาที่ได้รับสูงเกินไป รวมถึงการปฏิบัติตามแนวทางสำหรับการป้องกันการเกิดพิษต่อตับ เช่น การตรวจเอนไซม์ตับที่เริ่มต้นใช้ยา และภายหลังใช้ยานอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น ประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคตับ การดื่มสุรา การใช้ยาอื่นร่วมและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ เป็นต้น งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยารักษาเชื้อราที่ผิวหนัง ชนิดรับประทาน 4 รายการ ซึ่งเป็นยาที่บรรจุในบัญชียาของโรงพยาบาลที่ศึกษา ได้แก่ ketoconazole, itraconazole, fluconazole และ griseofulvin ในด้านขนาดยาที่ได้รับต่อวัน ระยะเวลาที่ใช้ และรูปแบบการตรวจติดตามการทำงานของตับก่อนเริ่มใช้ยา ระหว่างใช้ยา และภายใน 3 เดือนหลังหยุดใช้ยา

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกทั้งจากแฟ้มเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ในผู้ที่ได้รับยารักษาเชื้อราที่ผิวหนัง ชนิดรับประทาน 4 รายการ ได้แก่ ketoconazole, itraconazole, fluconazole และ griseofulvin ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 ณ โรงพยาบาลชุมชน 1 แห่ง ขนาด 120 เตียง เกณฑ์คัดเลือกรวมตัวอย่างคือ อายุ 15 ปีขึ้นไป ได้รับยารักษาเชื้อราที่ผิวหนังชนิดรับประทานในช่วงปีที่ศึกษา กรณีผู้ป่วยได้รับการรักษามากกว่า 1 ครั้ง นับตั้งแต่วันที่เริ่มทำการรักษา จะศึกษาเฉพาะการรักษาเชื้อราในคอร์สแรกเท่านั้น และเป็นการส่งยาแบบรับประทานต่อเนื่องทุกวัน เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคหัวใจ และข้อมูลไม่ครบถ้วน งานวิจัยนี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ตัวแปรที่ศึกษา ได้แก่ เพศ อายุ สิทธิการรักษา ประวัติดื่มสุรา ประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคตับหรือพบความผิดปกติของการทำงานของตับในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา โรคประจำตัว ประวัติการรักษาด้วยยารักษาเชื้อรา 1 ปีที่ผ่านมา ข้อบ่งใช้การรักษาโรคเชื้อรา ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโดยคำนวณเป็นหน่วย Defined Daily Dose (DDD หมายถึง ปริมาณยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาต่อวัน ในขนาด maintenance dose) ขนาดยาสำหรับ 1 หน่วย DDD ของยา ketoconazole, itraconazole, fluconazole และ griseofulvin เท่ากับ 200, 200, 200, และ 500 มิลลิกรัม ตามลำดับ อ้างอิงจาก ATC/DDD index ในเว็บไซต์ขององค์การอนามัยโลก ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน) การส่งตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับ ได้แก่ AST หรือ ALT ใน 3 ช่วงเวลา ได้แก่ ภายใน 1 สัปดาห์ก่อนเริ่มยาระหว่างใช้ยา และเมื่อสิ้นสุดการใช้ยารักษาเชื้อราโดยกำหนดระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือนหลังหยุดยา โดยมีคำสั่งตรวจอย่างน้อย 1 ครั้ง ในแต่ละช่วงเวลาที่สนใจศึกษา ความผิดปกติของการทำงานของตับ ซึ่งหมายถึง AST หรือ ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติขอบบน (ค่าปกติขอบบนของ AST 40 ยูนิต/ลิตร, ค่าปกติขอบบนของ ALT 40 ยูนิต/ลิตร) โดยมีผลตรวจที่ผิดปกติอย่างน้อย 1 ครั้ง ในแต่ละช่วงเวลาที่สนใจศึกษา นอกจากนี้ ทบทวนปฏิกิริยาระหว่างยากกลุ่ม azoles ได้แก่ ketoconazole และ itraconazole กับ simvastatin เนื่องจากยา ketoconazole และ itraconazole มีคุณสมบัติเป็น strong

enzyme inhibitor ของ CYP3A4 ปฏิกิริยาดังกล่าวอาจก่อให้เกิดพิษต่อตับและ rhabdomyolysis ซึ่งมีระดับนัยสำคัญทางคลินิก (ความรุนแรงระดับ Major) โดยอ้างอิงข้อมูลจากหนังสือ Drug Interaction Facts 2015 (Tatro DS, 2015) และข้อแนะนำการส่งยาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน

บันทึกข้อมูลโดยใช้แบบเก็บข้อมูลที่พัฒนาขึ้น โดยนักวิจัย 1 ท่าน ซึ่งเป็นเภสัชกรที่มีประสบการณ์ทำงานบริบาลเภสัชกรรม 2 ปี และผ่านการทดสอบความสอดคล้องกับเภสัชกรและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญรวม 2 ท่าน ในการบันทึกข้อมูลผู้ป่วย 15 ราย โดยเป็นกลุ่มที่ไม่ได้ถูกนำมารวมกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในครั้งนี้ ใช้ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลและตรวจทานความถูกต้องนาน 3 เดือน

วิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา ตัวแปรลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาที่เป็นตัวแปรไม่ต่อเนื่อง นำเสนอเป็น ความถี่ ร้อยละ และตัวแปรต่อเนื่องนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ขนาดยา DDD และจำนวนวันที่ได้รับยา นำเสนอเป็น ค่ามัธยฐาน และเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินความเหมาะสมของการส่งยาตามแนวเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตาม ได้ทบทวนวรรณกรรมขนาดยาที่แนะนำในเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อราที่ผิวหนัง (Sindhuphak *et al.*, 2011; Dias *et al.*, 2013; Sahoo *et al.*, 2016; Ameen *et al.*, 2016) เพื่อประกอบการพิจารณาปริมาณการส่งยาที่พบในการศึกษาครั้งนี้ สำหรับปฏิกิริยาระหว่างยาที่พบ นำเสนอเป็น จำนวนผู้ป่วยที่พบ จำนวนวันที่ได้รับยาร่วมกัน จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจการทำงานของตับระหว่างใช้ยา และจำนวนผู้ป่วยที่พบความผิดปกติของการทำงานของตับ

สำหรับรูปแบบการส่งตรวจการทำงานของตับและความผิดปกติ วิเคราะห์โดยพิจารณาแยกตามชนิดของยา กลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะเวลาที่ได้รับยานาน 30 วันขึ้นไป รวมถึงวิเคราะห์แยกตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคตับ ประวัติดื่มสุราเคยดื่มสุรา และมีโรคไขมันในเลือดสูง ซึ่งอาจเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับ นำเสนอข้อมูลเป็นความถี่ ร้อยละ

ผลการวิจัย

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาเชื้อราชนิดรับประทานในช่วงปีที่ศึกษาและผ่านเกณฑ์การคัดเลือก รวม 227 ราย มี

สัดส่วนของเพศชายร้อยละ 42.7 อายุเฉลี่ย 51.6 ปี และร้อยละ 77.5 เป็นผู้ที่มิสิทธิการรักษาหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ลักษณะทางคลินิกพบว่า มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 59.8 กิโลกรัม ร้อยละ 1.8 เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ร้อยละ 2.5 มีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิด B หรือ C และร้อยละ 0.8 มีประวัติเอนไซม์ตับ (AST หรือ ALT) เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า ในช่วง 1 ปี ที่ผ่านมา โรคประจำตัวที่

พบบ่อยที่สุดคือ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 29.5) รองลงมาคือ ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 14.5) มีผู้ป่วยที่มีประวัติดื่มสุราหรือ เคยดื่ม ร้อยละ 17.3 ชนิดยารักษาเชื้อราที่มีสัดส่วนการใช้ มาก คือ griseofulvin (ร้อยละ 44.1) และ ketoconazole (ร้อยละ 40.1) ในขณะที่ การใช้ itraconazole และ fluconazole มี เพียงร้อยละ 13.2 และ 2.6 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (n = 78 ราย)

ลักษณะ	จำนวนราย (ร้อยละ)
หญิง	59 (75.6)
ชาย	19 (24.4)
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	67.4 ± 6.3
น้ำหนัก (กิโลกรัม) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	52.9 ± 11.8
ส่วนสูง (เซนติเมตร) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	157 ± 7.9
พื้นที่ผิว (ตารางเมตร) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1.51 ± 0.18
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	21.4 ± 4.5
ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
เม็ดเลือดขาว (จำนวนต่อลูกบาศก์เมตร)	7,031.3 ± 2,269.9
เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (จำนวนต่อลูกบาศก์เมตร)	4,446.2 ± 2,099.3
ฮีมาโตคริต (ร้อยละ)	34.6 ± 4.7
ฮีโมโกลบิน (กรัมต่อเดซิลิตร)	11.1 ± 1.6
เกล็ดเลือด (จำนวนเซลล์ต่อลูกบาศก์เมตร)	309,705.1 ± 118,074.6
การทำงานของไต (n=70) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
ยูเรียไนโตรเจนในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	12.1 ± 5.1
ครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	0.73 ± 0.24
อัตราการกรองผ่านกรวยไต * (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร)	87.7 ± 17.8
การทำงานของตับ (n=45) (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
อัลบูมินในเลือด (กรัมต่อเดซิลิตร)	3.1 ± 0.6
เอนไซม์แอลคาไลน์ฟอสฟาเตส (ALP) (หน่วยต่อลิตร)	98.6 ± 35.2
เอนไซม์อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (ALT) (หน่วยต่อลิตร)	31.1 ± 14.8
เอนไซม์แอสพาเทตอะมิโนทรานสเฟอเรส (AST) (หน่วยต่อลิตร)	31.8 ± 32.4

ข้อบ่งชี้ที่พบมากที่สุดคือ การรักษาโรคเชื้อราที่เล็บ (onychomycosis) (ร้อยละ 45.4) รองลงมาคือ tinea cruris/corporis (ร้อยละ 14.5) และเป็นการส่งไขยาสำหรับโรคเชื้อราที่ไม่สามารถระบุชนิดได้ (dermatophyte unclassified) คิดเป็น

ร้อยละ 24.7 (ตารางที่ 2) ยา griseofulvin มีการสั่งใช้บ่อย สำหรับรักษา onychomycosis (56 ราย) และ dermatophyte unclassified (28 ราย) ในขณะที่ ketoconazole มีการสั่งใช้บ่อย สำหรับรักษา tinea cruris/corporis (23 ราย) onychomycosis

(22 ราย) และ dermatophyte unclassified (22 ราย) พบการส่งใช้ griseofulvin และ ketoconazole สำหรับ tinea capitis 4 ราย และ 5 ราย ตามลำดับ สำหรับ itraconazole พบว่ามีการส่งใช้

มากที่สุดในการส่งใช้ onychomycosis (20 ราย) ในขณะที่การส่งใช้ยา fluconazole พบน้อยมาก

ตารางที่ 2 รูปแบบการส่งยาจำแนกตามการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรค	จำนวนคน	DDD, Median (p25, p75)	จำนวนวัน, Median (p25, p75)	ขนาดยาที่แนะนำในเวชปฏิบัติ
Griseofulvin (N= 100)				
Onychomycosis	56	141 (70, 240)	143.5 (70, 228.5)	เล็บมือ 0.5-1 กรัม/วัน นาน 4-6 เดือน (120-360 DDD) เล็บเท้า 0.5-1 กรัม/วัน นาน 8-12 เดือน (240-720 DDD)
Tinea pedis/manuum	4	95 (52.5, 123)	65 (47.5, 98)	0.5-1 กรัม/วัน นาน 4-8 สัปดาห์ (30-120 DDD)
Tinea barbae	3	35 (30, 340)	35 (30, 340)	0.5-1 กรัม/วัน นาน 4-6 สัปดาห์ (30-90 DDD)
Tinea cruris/corporis	5	30 (30, 60)	30 (30, 60)	0.5-1 กรัม/วัน นาน 2-4 สัปดาห์ (15-60 DDD)
Tinea capitis	4	62.5 (44, 100)	62.5 (40.5, 100)	0.5-1 กรัม/วัน นาน 6-8 สัปดาห์ (45-120 DDD)
Dermatophyte unclassified	28	60 (30, 90)	60 (30, 90)	
Ketoconazole (N= 91)				
Onychomycosis	22	42 (20, 70)	28.5 (10, 45)	ไม่แนะนำ
Tinea pedis/manuum	2	14 (14, 14)	14 (14, 14)	200-400 มิลลิกรัม/วัน นาน 4 สัปดาห์ขึ้นไป (30-60 DDD)
Tinea barbae	10	30 (15, 60)	22.5 (10, 30)	200 มิลลิกรัม/วัน นาน 4 สัปดาห์ (30 DDD)
Tinea cruris/corporis	23	20 (15, 34)	15 (14, 30)	200 มิลลิกรัม/วัน นาน 4 สัปดาห์ (30 DDD)
Tinea capitis	5	15 (10, 15)	15 (10, 15)	ไม่แนะนำ
Pityriasis versicolor	7	15 (14, 15)	14 (10, 15)	200 มิลลิกรัม/วัน นาน 10 วัน (10 DDD) หรือ 400 มิลลิกรัม ครั้งเดียว
Dermatophyte unclassified	22	22 (14, 30)	14 (10, 24)	
Itraconazole (N= 30)				
Onychomycosis	20	30 (28, 71.5)	15 (14, 50)	เล็บมือ 200 มิลลิกรัม/วัน นาน 8 สัปดาห์ (60 DDD) เล็บเท้า 200 มิลลิกรัม/วัน นาน 12 สัปดาห์ (90 DDD)
Tinea cruris/corporis	5	36.5 (14, 54.5)	37.5 (14, 61.5)	400 มิลลิกรัม/วัน นาน 1 สัปดาห์ (14 DDD) หรือ 100-200 มิลลิกรัม/วัน นาน 2-4 สัปดาห์ (7-30 DDD)
Pityriasis versicolor	1	7 (-)	7 (-)	200 มิลลิกรัม/วัน นาน 5-7 วัน (5-7 DDD) หรือ 100 มิลลิกรัม/วัน นาน 14 วัน (7 DDD)
Dermatophyte unclassified	4	17.5 (5.3, 42)	10.5 (7, 21)	
Fluconazole (N= 6)				
Onychomycosis	3	460 (120, 528)	250 (60, 528)	100-200 มิลลิกรัม/วัน จนกว่าเล็บจะออกเป็นปกติ
Tinea barbae	1	36 (-)	18 (-)	200 มิลลิกรัม/วัน นาน 3-4 สัปดาห์ (21-30 DDD)
Dermatophyte unclassified	2	33.5 (7, 60)	33.5 (7, 60)	

หมายเหตุ

1 หน่วย DDD ของยา ketoconazole, itraconazole, fluconazole และ griseofulvin เท่ากับ 200, 200, 200, และ 500 มิลลิกรัม ตามลำดับ
ขนาดยาที่แนะนำในเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อราที่ผิวหนังพบทวนวรรณกรรมจาก Sindhuphak *et al.*, 2011; Dias *et al.*, 2013; Sahoo *et al.*, 2016; และ Ameen *et al.*, 2016

ข้อบ่งใช้ที่มีค่ามัธยฐานปริมาณการสั่งใช้ยา ketoconazole สูงสุดใน 2 ลำดับแรก คือ onychomycosis (42 DDD) และ tinea barbae (30 DDD) สำหรับข้อบ่งใช้อื่นๆ พบว่ามีค่ามัธยฐานปริมาณการสั่งใช้ยา 14-22 DDD สำหรับ griseofulvin พบว่าข้อบ่งใช้ที่ปริมาณการสั่งใช้ยาสูงสุด คือ onychomycosis (141 DDD) รองลงมาคือ tinea pedis/manuum (95 DDD) สำหรับข้อบ่งใช้ tinea capitis มีค่ามัธยฐานปริมาณการสั่งใช้ 62.5 DDD สำหรับข้อบ่งใช้ tinea barbae และ tinea cruris/corporis มีค่ามัธยฐานปริมาณการสั่งใช้ 35 และ 30 DDD ตามลำดับ

ข้อบ่งใช้ที่มีระยะเวลาการสั่งใช้ยาสูงสุดคือ onychomycosis โดยมีค่ามัธยฐานการสั่งใช้ยา ketoconazole นานประมาณ 28.5 วัน มีค่ามัธยฐานการสั่งใช้ยา griseofulvin นาน 143.5 วัน รองลงมาคือข้อบ่งใช้ในการรักษา tinea barbae ซึ่งพบว่ามีค่ามัธยฐานการสั่งใช้ยา ketoconazole นาน 22.5 วัน และมีค่ามัธยฐานการสั่งใช้ยา griseofulvin นาน 35 วัน สำหรับยา itraconazole พบว่ามีค่ามัธยฐานการสั่งใช้ยานานที่สุดในข้อบ่งใช้ tinea cruris/corporis (37.5 วัน) รองลงมาในข้อบ่งใช้ onychomycosis (15 วัน)

มีเพียงร้อยละ 5.7 (13 ราย) ได้รับการตรวจการทำงานของตับในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนเริ่มสั่งใช้ยา (ตารางที่ 3) โดยพบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ketoconazole (6 ราย) รองลงมาคือ itraconazole (4 ราย) และไม่พบความผิดปกติ

แต่เมื่อเทียบสัดส่วนตามชนิดของยาที่ได้รับ พบว่า มีสัดส่วนสูงที่สุดในยา fluconazole (2 ใน 6 ราย หรือร้อยละ 33.3) รองลงมาคือ itraconazole (4 ใน 30 ราย หรือร้อยละ 13.3) สำหรับ ketoconazole และ griseofulvin พบร้อยละ 6.6 (6 ใน 91 ราย) และ 1.0 (1 ใน 100 ราย) ตามลำดับ สำหรับการตรวจติดตามการทำงานของตับระหว่างใช้ยา พบว่ามีร้อยละ 9.3 (21 ราย) และพบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ketoconazole (8 ราย) รองลงมาคือ griseofulvin (7 ราย) ซึ่งพบความผิดปกติใน 4 ราย โดย 3 ราย ได้รับยา griseofulvin และ 1 ราย ได้รับยา ketoconazole แต่เมื่อเทียบสัดส่วนตามชนิดของยาที่ได้รับ พบสัดส่วนสูงที่สุดในยา fluconazole (1 ใน 6 ราย หรือร้อยละ 16.7) และ itraconazole (5 ใน 30 ราย หรือร้อยละ 16.7) ในขณะที่ ketoconazole และ griseofulvin พบร้อยละ 8.8 (8 ใน 91 ราย) และ 7.0 (7 ใน 100 ราย) ตามลำดับ เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยานานกว่า 30 วัน พบว่ามีจำนวน 16 ราย จาก 21 ราย ที่ได้ตรวจการทำงานของตับ และทั้ง 4 รายที่ตรวจพบความผิดปกติเป็นผู้ที่ได้รับยานานกว่า 30 วัน พบว่ามี การตรวจติดตามการทำงานของตับภายในเวลา 3 เดือน หลังหยุดใช้ยา ร้อยละ 7.1 โดยพบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา griseofulvin (7 ราย) รองลงมาคือ ketoconazole (5 ราย) และ itraconazole (4 ราย) ทั้งนี้ พบความผิดปกติใน 1 ราย และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา ketoconazole ซึ่งเป็นผู้ป่วยคนละคนกับที่ตรวจพบระหว่างได้ยา

ตารางที่ 3 รูปแบบการส่งตรวจการทำงานของตับและความผิดปกติ

	จำนวนผู้ป่วย N (%)									
	ทั้งหมด		Ketoconazole		Fluconazole		Itraconazole		Griseofulvin	
	(N= 227)		(N= 91)		(N= 6)		(N= 30)		(N=100)	
	ตรวจ	ผิดปกติ	ตรวจ	ผิดปกติ	ตรวจ	ผิดปกติ	ตรวจ	ผิดปกติ	ตรวจ	ผิดปกติ
A. ส่งตรวจก่อนเริ่มยา (ภายใน 1 สัปดาห์)										
ทั้งหมด	13 (5.7)	0	6 (6.6)	0	2 (33.3)	0	4 (13.3)	0	1 (1.0)	0
B. ส่งตรวจระหว่างได้รับยา										
ทั้งหมด	21 (9.3)	4 (19.1)	8 (8.8)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	5 (16.7)	0	7 (7.0)	3 (42.9)
	n= 136		n= 29		n= 4		n= 9		n= 94	
ใช้ยา 30 วันขึ้นไป	16 (11.8)	4 (25.0)	6 (20.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	0	2 (22.2)	0	7 (7.5)	3 (42.9)
C. ส่งตรวจเมื่อสิ้นสุดการรักษา (หลังหยุดยาภายใน 3 เดือน)										
ทั้งหมด	16 (7.1)	1 (6.3)	5 (5.5)	1 (20.0)	0	0	4 (13.3)	0	7 (7.0)	0
	n= 136		n= 29		n= 4		n= 9		n= 94	
ใช้ยา 30 วันขึ้นไป	10 (7.4)	0	2 (6.9)	0	0	0	1 (11.1)	0	7 (7.4)	0

เมื่อพิจารณาในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อดัชนี พบว่ามีสัดส่วนต่ำกว่าร้อยละ 20 ที่ได้รับการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยา ระหว่างได้รับยา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา โดยกลุ่มที่มีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคตับจำนวน 8 ราย ได้รับการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยา 1 ราย ระหว่างได้รับยา 2 ราย ซึ่งทั้งสองรายพบว่ามีภาวะผิดปกติในกลุ่มที่มีประวัติดื่มสุรา 39 ราย มี 5 รายได้รับการตรวจก่อนเริ่ม

ยา 7 ราย ได้รับการตรวจระหว่างรับยา ซึ่งพบว่ามีภาวะผิดปกติ 2 ราย ในกลุ่มที่มีประวัติโรคไขมันในเลือดสูง จำนวน 33 ราย มี 4 ราย ได้รับการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยา และ 3 รายได้รับการตรวจระหว่างรับยา แต่ไม่พบภาวะผิดปกติ ในกลุ่มที่ได้รับยานานกว่า 30 วัน และมีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคตับ มีเพียงร้อยละ 33 ที่ได้รับการตรวจการทำงานของตับระหว่างได้รับยา (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 รูปแบบการส่งตรวจการทำงานของตับและความผิดปกติในกลุ่มเสี่ยง

	ประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคตับ (N=8)		ประวัติเคยดื่มสุรา (N=39)		ประวัติโรคไขมันในเลือดสูง (N=33)	
	ตรวจ	ผิดปกติ	ตรวจ	ผิดปกติ	ตรวจ	ผิดปกติ
A. ส่งตรวจก่อนเริ่มยา (ภายใน 1 สัปดาห์)						
ทั้งหมด	1 (12.5)	0	5 (12.8)	0	4 (12.2)	0
B. ระหว่างได้รับยา						
ทั้งหมด	2 (25.0)	2 (100.0)	7 (17.9)	2 (28.6)	3 (9.1)	0
	n= 6		n= 20		n= 27	
ใช้ยา 30 วันขึ้นไป	2 (33.3)	2 (100.0)	5 (25.0)	2 (40.0)	3 (11.1)	0
C. สิ้นสุดการรักษา (หลังยาภายใน 3 เดือน)						
ทั้งหมด	1 (12.5)	0	4 (10.3)	1 (25.0)	3 (9.1)	0
	n= 6		n= 20		n= 27	
ใช้ยา 30 วันขึ้นไป	1 (16.7)	0	2 (10.0)	0	3 (11.1)	0

มีจำนวนผู้ป่วย 8 ราย ที่ได้รับยาที่มีปฏิกิริยาระหว่างยา คือคูยา ketoconazole ร่วมกับ simvastatin (6 ราย) ซึ่งมีจำนวนวันที่ได้รับยาร่วมกันเฉลี่ย 37.2 วัน โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการตรวจการทำงานของตับระหว่างใช้ยา เพียง 2 ราย แต่

ไม่พบภาวะผิดปกติ คูยา itraconazole ร่วมกับ simvastatin (2 ราย) ซึ่งไม่พบว่ามีอาการส่งตรวจติดตามการทำงานของตับระหว่างใช้ยาดังกล่าว ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ปฏิกิริยาระหว่างยาที่พบของยาการรักษาเชื้อราในรูปแบบรับประทาน

คูยาที่พบปฏิกิริยาระหว่างยา	จำนวนผู้ป่วย (N= 8)	จำนวนวันที่ได้รับยาร่วมกัน		ตรวจการทำงานของตับระหว่างใช้ยา (คน)	พบการทำงานของตับผิดปกติ (คน)
		Mean (SD)	Min, Max		
ketoconazole-simvastatin (เพิ่มระดับยา simvastatin เสี่ยงต่อ liver damage, rhabdomyolysis)	6	37.2 (49.4)	3, 135	2	0
itraconazole- simvastatin (เพิ่มระดับยา simvastatin เสี่ยงต่อ liver damage, rhabdomyolysis)	2	51.8 (31.8)	42, 61.5	0	-

อภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้ พบว่ายาต้านเชื้อราสำหรับรักษาโรคเชื้อราที่ผิวหนังที่มีการสั่งใช้ในสัดส่วนที่สูงในช่วงปี 2554-2558 คือ griseofulvin (ร้อยละ 44.1) และ ketoconazole (ร้อยละ 40.1) ข้อบ่งใช้ที่มีการสั่งใช้บ่อยของยา griseofulvin และ ketoconazole คือ onychomycosis รวมถึงมีคำมัยฐานปริมาณการสั่งใช้ยาสูงสุดและระยะเวลาานานที่สุด (ketoconazole 42 DDD และนาน 28.5 วัน; griseofulvin 141 DDD และ นาน 143.5 วัน) ซึ่งข้อแนะนำการใช้ยาในเวชปฏิบัติไม่แนะนำให้ใช้ยา ketoconazole ในการรักษา onychomycosis ในขณะที่การศึกษาพบการสั่งใช้ยา 22 รายใน 91 ราย รวมถึงคำมัยฐานจำนวนวันที่ได้รับยานานเกือบ 30 วัน ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ นอกจากนี้ ยา ketoconazole มีการสั่งใช้บ่อยใน tinea cruris/corporis แต่คำมัยฐานจำนวนวันเท่ากับ 15 วัน สะท้อนให้เห็นว่า ยา ketoconazole ยังมีการสั่งใช้ค่อนข้างมากในการรักษาเชื้อราที่ผิวหนัง เมื่อเทียบกับยา itraconazole และ fluconazole ในขณะที่หลายประเทศได้เพิกถอนทะเบียนตำรับยา ketoconazole แล้ว ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไต้หวัน ซึ่งวิเคราะห์ฐานข้อมูลของ National Health Insurance (NHI) program ย้อนหลังตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002-2008 (Kao *et al.*, 2014) พบว่าการใช้ยารักษาเชื้อราต่อเนื่องโดยมีปริมาณยาที่ได้รับทั้งหมดอย่างน้อย 30 DDD เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด liver injury และเมื่อใช้ยารักษาเชื้อราต่อเนื่องต่อเนื่องโดยมีปริมาณยาที่ได้รับทั้งหมดอย่างน้อย 60 DDD พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดความเสี่ยงจากการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น (ยา ketoconazole itraconazole และ terbinafine จำนวน 1,709, 625 และ 361 ราย ต่อแสนประชากร ตามลำดับ) และการศึกษา Kao และคณะพบว่า ketoconazole เป็นยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในเนื่องจาก liver injury ที่เกี่ยวเนื่องจากการใช้ยารักษาเชื้อรา (ketoconazole 28 ราย fluconazole 12 ราย griseofulvin 8 ราย itraconazole 3 ราย และ terbinafine 2 ราย จากทั้งหมด 90,847 ราย)

จากการศึกษาครั้งนี้ แม้ว่าส่วนใหญ่การสั่งใช้ยาจะเป็นไปตามแนวทางที่เวชปฏิบัติแนะนำ แต่พบว่ายายังมีการสั่งใช้ยาบางส่วนที่มีระยะเวลาไม่สอดคล้อง แต่ด้วยข้อจำกัดที่การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังจึงไม่สามารถอธิบายถึงสาเหตุชัดเจน

หน่วยงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ในหลายประเทศ เช่น สหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา และแคนาดา (Gupta and Lyons, 2015; European Medicines Agency, 2013; U.S. Food and Drug Administration, 2013; Health Canada, 2013) แนะนำให้ตรวจเอนไซม์ตับ (AST, ALT, gamma GT, alkaline phosphatase) และ bilirubin ก่อนเริ่มยา ให้ข้อมูลผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับ และนัดผู้ป่วยตรวจเอนไซม์ตับซ้ำสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ของทุกเดือน หลังจากเริ่มยา แต่ในการศึกษานี้ พบว่ามีสัดส่วนน้อยมากที่ได้รับการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มสั่งใช้ยาระหว่างใช้ยา และภายหลังหยุดใช้ยาภายในเวลา 3 เดือน รวมถึงสัดส่วนน้อยมากที่ได้รับการตรวจการทำงานของตับในกลุ่มตัวอย่างที่มีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิด B หรือ C มีประวัติเอนไซม์ตับ (AST หรือ ALT) เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า ในช่วง 1 ปี ที่ผ่านมา หรือมีโรคร่วมไขมันในเลือดสูง รวมถึงมีประวัติดื่มหรือเคยดื่มสุรา ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงที่ต้องพิจารณาว่าเหมาะสมและปลอดภัย และพบว่ามีบางส่วนที่พบความผิดปกติของการทำงานของตับ โดยการศึกษาที่กำหนดที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติของบับน ซึ่งมีความจำเป็นที่จะต้องมีการทบทวนข้อมูลเพื่อประเมินผลว่าผู้ป่วยได้รับการจัดการอย่างไร เพื่อนำมาปรับใช้เป็นแนวทางในการเฝ้าระวังการใช้ยาต่อไป นอกจากนี้ พบการสั่งใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น ketoconazole ร่วมกับ simvastatin และส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจติดตามการทำงานของตับระหว่างใช้ยา อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์ในการประเมินความสัมพันธ์ของการใช้ยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับ ผลการศึกษานี้จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่พบมีความผิดปกติของตับ มีสาเหตุจากยารักษาเชื้อราที่ได้รับ หรือมีปัจจัยอื่นที่เป็นสาเหตุร่วมด้วย

การศึกษานี้ทำในโรงพยาบาลชุมชน 1 แห่ง ซึ่งยังมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสั่งใช้ยาที่ไม่ได้ศึกษาในครั้งนี้ เช่น ระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยการสั่งใช้ยาของโรงพยาบาล ซึ่งอาจแตกต่างกันในสถานพยาบาลแต่ละแห่ง การศึกษาในโรงพยาบาลจำนวนมากขึ้นจะเป็นข้อมูลที่ช่วยในการตัดสินใจว่าควรมีการเพิกถอนหรือควบคุมกำกับติดตามการสั่งใช้ยา ketoconazole ที่เข้มงวดมากขึ้น รวมถึงการจัดให้มีแนวปฏิบัติในการสั่งใช้ยาดังกล่าวในโรงพยาบาลเพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา

สรุปผลการวิจัย

ยา ketoconazole และ griseofulvin มีการสั่งใช้มากที่สุดสำหรับการรักษาเชื้อราที่ผิวหนัง โดยข้อบ่งใช้ที่มีความเสี่ยงต่อการได้รับยาปริมาณมากและระยะเวลานานคือ onychomycosis ในขณะที่การตรวจติดตามการทำงานของตับในผู้ที่ได้รับยามีสัดส่วนน้อย จึงมีความจำเป็นที่ควรทบทวนแนวทางในการสั่งใช้ยา ketoconazole ซึ่งเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษต่อตับ

References

- Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British association of dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol.* 2014; 171(5):937–58.
- Dias MFRG, Bernardes-Filho F, Quaresma-Santos MVP, Amorim AG da F, Schechtman RC, Azulay DR. Treatment of superficial mycoses: review. Part II. *An Bras Dermatol.* 2013; 88 (6):937–44.
- Dias MFRG, Quaresma-Santos MVP, Bernardes-Filho F, Amorim AGDF, Schechtman RC, Azulay DR. Update on therapy for superficial mycoses: review article part I. *An Bras Dermatol.* 2013; 88 (5):764–74.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole [Online]. 2013 July 26. [cited 2015 Sep 30]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Gupta AK, Lyons DC. The rise and fall of oral ketoconazole. *J Cutan Med Surg.* 2015; 19(4): 352–7.
- Health Canada. Health Canada endorsed important safety information on ketoconazole [Online]. 2013 June 19. [cited 2015 Sep 30]. Available from: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34173a-eng.php>
- Health Product Vigilance Center, Food and Drug Administration of Thailand. Ketoconazole and risk of hepatotoxicity. *Health Product Vigilance Center Newsletter.* September 12, 2011.
- Kao WY, Su CW, Huang YS, Chou YC, Chen YC, Chung WH, *et al.* Risk of oral antifungal agent-induced liver injury in Taiwanese. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(1): 180–9.
- Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2005.
- McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open.* 2014; 4(1) :e004221.
- National Drug Development Board. National list of Essential Medicines, 2016 [Online]. 2016 February 19. [cited 2016 Sep 9]. Available from <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/>
- Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Caraceni P, Ponti F De. Assessing liver injury associated with antimycotics: Concise literature review and clues from data mining of the FAERS database. *World J Hepatol.* 2014; 6(8): 601–12.
- Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatol Online J.* 2016; 7(2):77–86.
- Sindhuphak W, Niumpradit N, Ungpakorn R. Clinical practice guideline superficial fungal infection. *Thai J Dermatol* 2011; 112-29.

Sutepvarnon A, Apisarnthanarak A, Camins B, Mondy

K, Fraser VJ. Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (4): 370-3

Tatro DS. Drug Interaction Facts: The authority on drug interaction 2015. United States. Facts & Comparisons Publishing Group.

U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems [Online]. 2013 July 26. [cited 2015 Sep 30]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362444.pdf>

Yan JY, Nie XL, Tao QM, Zhan SY, Zhang Y De. Ketoconazole associated hepatotoxicity: a systematic review and meta- analysis. *Biomed Environ Sci.* 2013; 26(7): 605–10.

World Health Organization for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017 [Online]. [cited 2017 Jan 30]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/