

Update of Antimycotics

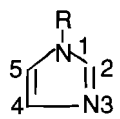
อภิชาติ ศิวาธร พ.บ.*

ความนำ

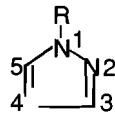
ในอดีต พัฒนาการของยาด้านเชื้อราเป็นไปอย่างเชื่องช้า ยิ่ง! ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดก็คือ potassium iodide และ Whitfield's ointment ตัวยาทั้ง 2 ชนิดนี้ได้ใช้ต่อเนื่องกันมานานเกือบ ศตวรรษแล้ว และก็ยังมีการใช้ในปัจจุบัน แม้กระทั่งในช่วงระหว่าง ปี ค.ศ. 1940-1960 ซึ่งกล่าวได้ว่าเป็นยุคเบ่งบานของสารปฏิชีวนะ นักวิทยาศาสตร์ในสมัยนั้นค้นพบยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียได้เป็นจำนวนมากมาย แต่ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อรากลับพบเพียง griseofulvin และกลุ่ม polyene antibiotics (ได้แก่ nystatin และ amphotericin B) ซึ่งยังใช้กันมาจนถึงทุกวันนี้เช่นกัน อุปสรรคทางชีวภาพเป็นสา

เหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความเชื่องช้าในการพัฒนายาด้านเชื้อรา เพราะเมื่อเปรียบเทียบกันแล้วเซลล์เชื้อรามีคุณสมบัติบางอย่างที่คล้ายกับเซลล์มนุษย์มากกว่าแบคทีเรีย ดังนั้นยาที่ทำอันตรายต่อเชื้อราได้จึงมักเป็นพิษต่อมนุษย์ด้วย ทำให้การพัฒนายาด้านเชื้อรามีความยากลำบากมากกว่า

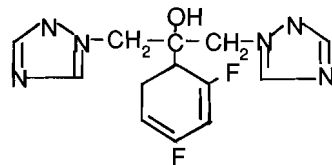
ในระยะสองทศวรรษเศษที่ผ่านมา ความก้าวหน้าทางวิทยาการได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ยุคใหม่ของยาด้านเชื้อราอย่างแท้จริง มีการค้นพบยาด้านเชื้อราใหม่ๆ ที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อราอย่างกว้างขวาง (broad-spectrum) และยาบางตัวยังสามารถนำมาใช้ตามระบบ (systemic administration) ได้อย่างปลอดภัย ที่นับว่ามีความสำคัญอยู่ในขณะนี้ได้แก่ยาในกลุ่ม azole และกลุ่ม allylamine (รูปที่ 1 และ 2)



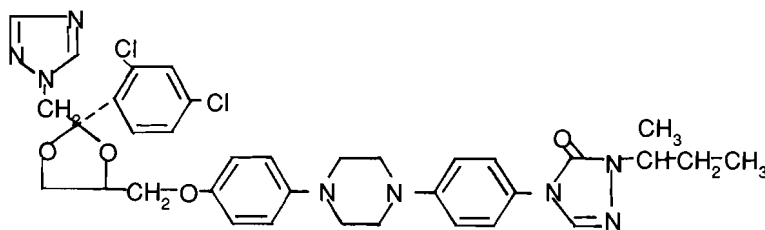
Imidazole



Triazole



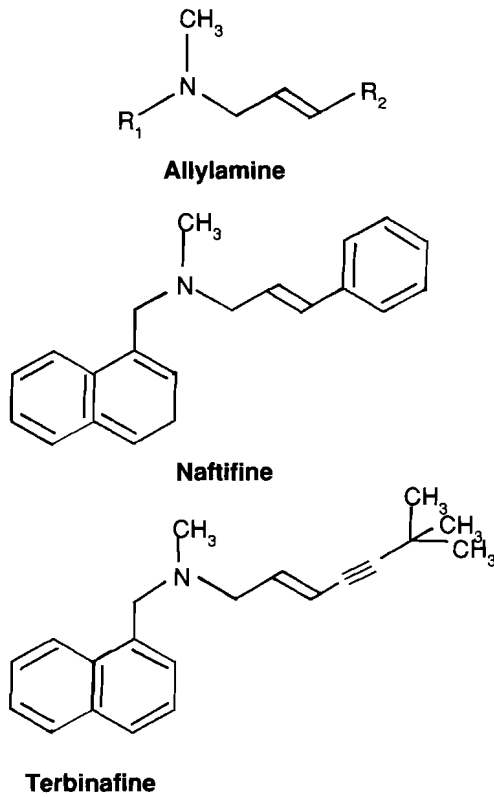
Fluconazole



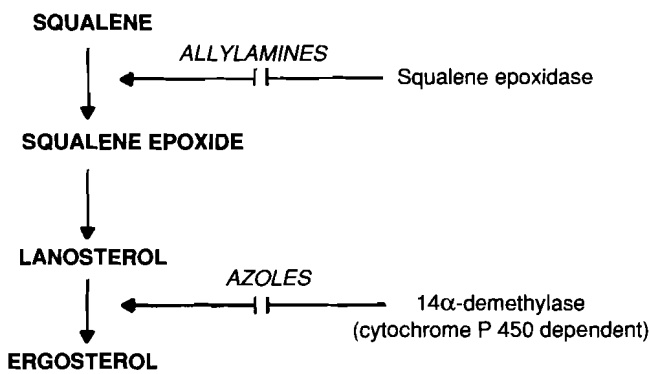
Itraconazole

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของยาด้านเชื้อราในกลุ่ม azole

* สาขาชีววิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของยาต้านเชื้อราในกลุ่ม allylamine



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azole และกลุ่ม allylamine

AZOLES

สารในกลุ่ม azole ทั้งหมดมีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกัน คือขัดขวางการสังเคราะห์ ergosterol ซึ่งเป็นสารที่มีความจำเป็นต่อการสร้าง cell membrane ของเชื้อรา (รูปที่ 3) โดยรบกวนการทำงานของ cytochrome P-450 ทำให้เอนไซม์ที่จะเปลี่ยน lanosterol มาเป็น ergosterol ทำงานไม่ได้²

ความแตกต่างระหว่างยาในกลุ่มคือ ยารุ่นแรกๆ เป็น

สารประเภท imidazole ซึ่งส่วนใหญ่ยังมีพิษสูง ไม่สามารถนำมาใช้ตามระบบได้ เพราะยาเหล่านี้มีส่วนรบกวนการทำงานของ cytochrome P-450 ในมนุษย์ได้ด้วย ในระยะหลังจึงได้มีการพัฒนามาเป็นสารพวก triazole ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อราสูงขึ้นและออกฤทธิ์จำเพาะต่อ cytochrome P-450 ของเชื้อรามากขึ้น จนมีความปลอดภัยในการใช้ยาดีกว่าเดิม

IMIDAZOLE GROUP

ยาในกลุ่มนี้เป็นยา azole รุ่นแรกที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นใช้ ความเด่นของยาในกลุ่มนี้อยู่ที่สามารถออกฤทธิ์กว้างขวางต่อเชื้อราหลายชนิด แต่ยังมีพิษสูง จึงนำมาใช้ได้ในรูปแบบของยาทาเท่านั้น ยาในรุ่นแรกเป็น fungistatic ใช้ได้ผลดีในการรักษาทั้งโรคกลากเกลื้อน และการติดเชื้อ candida ยาดัวแรกๆ ในกลุ่มนี้ได้แก่ clotrimazole, miconazole, econazole, และมีการสังเคราะห์ยาดัวใหม่ๆ เพิ่มตามมามาก (ตารางที่ 1) แม้ว่ายาในรุ่นหลังเช่น bifonazole และ tioconazole จะมีฤทธิ์ต้านเชื้อราแบบ fungicidal และสามารถใช้ได้ผลโดยทายาเพียงวันละครั้งเดียว³ แต่ค่า MIC (minimal inhibitory concentration) ของยาในกลุ่มนี้ต่อเชื้อราชนิดต่างๆ อยู่ในพิภักเดียวกันทั้งหมด⁴ โดยทั่วไปจึงถือได้ว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างยาในกลุ่มอย่างชัดเจน สำหรับยาดัว miconazole สามารถนำมาใช้เป็นยาฉีดเข้าเส้นเพื่อรักษาโรคติดเชื้อราตามระบบ แต่มีผลข้างเคียงสูงมาก⁵

การพัฒนาภายในกลุ่มนี้ได้แก่ความพยายามที่จะหาวิธีการที่น่ายามาใช้รักษาการติดเชื้อราที่เล็บ (onychomycosis) ไม่ว่าจะโดยการเพิ่มความเข้มข้นของยา⁶ หรือใช้ร่วมกับการถอดเล็บด้วยสารเคมี (chemical nail avulsion)⁷ แต่ผลที่ได้ยังไม่

ตารางที่ 1 ยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azole

Generic name	Tradename	Developed by
Clotrimazole	Canesten	Bayer
Miconazole	Daktarin	Janssen
Econazole	Pevaryl	Janssen, Cilag
Isoconazole	Travogen	Janssen, Schering
Ketoconazole	Nizoral	Janssen
Fenticonazole*	-	Recordati
Butoconazole*	-	Syntex
Oxiconazole	Oceral	Roche
Tioconazole	Trosyd	Pfizer
Bifonazole	Microspore	Bayer

*ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

แน่นอน⁸

KETOCONAZOLE

เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม imidazole ซึ่งใช้รับประทานได้ ถูกดูดซึมได้ดีจากกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อรับประทานยาพร้อมอาหาร ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดหรือยาจำพวก H₂ blocker เช่น cimetidine ร่วมด้วย จะทำให้การดูดซึมของ ketoconazole ลดน้อยลง เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายแล้ว สามารถกระจายไปยัง body fluid ต่างๆ ได้ดี ยกเว้นในน้ำหล่อไขสันหลังซึ่งจะมีระดับของยาดำ ยานี้ออกฤทธิ์กว้างจึงใช้รักษาโรคเชื้อราผิวหนังชนิดดื้อได้ทุกชนิด และได้ผลกับโรคติดเชื้อราตามระบบหลายชนิด ได้แก่ systemic candidosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis เป็นต้น⁹ ขนาดยาให้รับประทานวันละ 200-400 มก. ปัญหาสำคัญในการใช้ยาดังนี้คือผลข้างเคียงของยาได้แก่ตับอักเสบ ซึ่งแม้จะพบไม่บ่อยในอัตราประมาณ 1:15,000 แต่อาจมีอาการรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้¹⁰ นอกจากนี้การที่ยาออกฤทธิ์ต่อ cytochrome P-450 ของมนุษย์ได้บ้าง จะมีผลรบกวนการสังเคราะห์ฮอร์โมน testosterone ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงอยู่เป็นเวลานาน จะเกิด adrenal insufficiency และ hypoandrogenism ขึ้นได้¹¹

ITRACONAZOLE

เป็น triazole compound ตัวแรกซึ่งออกสู่ท้องตลาดและเป็นยารับประทาน ยาดังนี้ละลายในไขมันได้ดีเหมือน ketoconazole จึงถูกดูดซึมได้ดีพร้อมอาหาร หลังการรับประทานยา ระดับยาในเลือดไม่สูงนัก แต่ด้วยยาสามารถกระจายไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ดีและให้ระดับยาในเนื้อเยื่อต่างๆ สูงกว่าในเลือดมากโดยเฉพาะที่ผิวหนัง หลังจากหยุดให้ยานานเป็นสัปดาห์แล้วยังตรวจพบได้ว่ามียาเหลือค้างอยู่ แต่ยาผ่านเข้าน้ำหล่อไขสันหลังได้ไม่ดี ยาถูก metabolize ที่ตับขับออกทางน้ำดีและทางไต และมี elimination half life ประมาณ 20-30 ชั่วโมง¹²

ในโรคติดเชื้อราชนิดดื้อ การศึกษาผลการรักษาด้วย itraconazole ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่ไม่มีการเปรียบเทียบ (uncontrolled study) พบว่ายานี้ใช้ได้ผลดีเกินกว่าร้อยละ 80 ในการรักษาโรคกลาก เกื้ออื่น โรคติดเชื้อ candida ในปากและในช่องคลอด (ตารางที่ 2)

สำหรับโรคติดเชื้อราชนิดลึกและโรคติดเชื้อราตามระบบที่มีรายงานว่าใช้ itraconazole ได้ผลเกินกว่าร้อยละ 80 ได้แก่ histoplasmosis, sporotrichosis, paracoccidioidomycosis และ blastomycosis¹² แต่จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการทดลองยังมีไม่มาก

ตารางที่ 2 ขนาดยาของ itraconazole ที่ใช้ในการรักษาโรคเชื้อราชนิดดื้อ¹³

Diseases	Dosage
Dermatophytosis - glabrous skin	100 mg OD × 15d
Dermatophytosis - palmoplantar	100 mg OD × 30d
Dermatophytosis - scalp	100 mg OD × 4-6 wk
Pityriasis versicolor	200 mg OD × 5-7d
Candidosis - oral	100 mg OD × 15d
Candidosis - vaginal	200 mg bid single dose

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ azole ชนิดรับประทาน¹⁴

Properties	Fluconazole	Ketoconazole	Itraconazole
Solubility in water	Soluble	Non-soluble	Non-soluble
Polarity	Polar	Lipophilic	Lipophilic
Plasma binding (%)	11	99	99
Half-life (hrs.)	30	6-10	20-30
Metabolism (%)	10	99	99
Excretion	urine, bile	bile	bile

ขนาดยาที่ใช้คือ 200-400 มก./วัน ให้นานเป็นเวลาหลายเดือนจนอาการดีและเพาะเชื้อไม่ขึ้น นอกจากนี้ มีรายงานว่า itraconazole ใช้ได้ดีพอสมควรในโรค systemic candidosis, aspergillosis, coccidioidomycosis, chromomycosis และ cryptococcosis ด้วย¹²

ผลข้างเคียงของยาไม่รุนแรง ได้แก่ อาการคลื่นไส้ ปวดท้อง ปวดศีรษะ และพบประมาณร้อยละ 7 ของผู้รับยา ความปลอดภัยในการใช้สูงกว่า ketoconazole เพราะไม่มีผลเสียต่อดับ และไม่มีผลต่อการสร้างฮอร์โมน testosterone แต่ก็แนะนำว่ายังไม่ควรใช้ยานี้กับผู้ป่วยโรคตับและหญิงมีครรภ์¹³

FLUCONAZOLE

เป็น triazole compound เช่นกัน แต่มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาแตกต่างจาก azole ชนิดรับประทานสองตัวแรกที่กล่าวมาแล้ว เป็นอย่างมาก (ตารางที่ 3) คือตัวยาคือสารที่ละลายน้ำได้ดี จึงสามารถบริหารยาทางปากหรือฉีดเข้าเส้นได้ ยาถูกดูดซึม

ได้ดีในทางเดินอาหาร หลังจากเข้าสู่ร่างกายแล้วมีการจับกับโปรตีนเพียงส่วนน้อย จึงทำให้มีตัวยาสระในเลือดสูงถึงร้อยละ 90 ตัวยาผ่านเข้าสู่ระบบประสาทกลางได้ดี และขับถ่ายทางไต ในรูป active form และมี elimination half life ประมาณ 30 ชั่วโมง¹⁴

ผลการรักษาโรคติดเชื้อราขึ้นต้นด้วยยา fluconazole พบว่าได้ผลดีพอสมควรในโรคกลากและเกลื้อน แต่ด้อยกว่า itraconazole¹⁵ จุดเด่นของยาดังนี้อยู่ที่ฤทธิ์ต้านเชื้อ candida เมื่อให้ผู้ป่วยรับประทานยาในขนาด 150 มก.ครั้งเดียว ได้ผลในการรักษาโรคติดเชื้อ candida ที่ช่องคลอดสูงถึงร้อยละ 99¹⁶ นอกจากนี้ ยังใช้ได้ผลในโรคติดเชื้อ candida ของช่องปากในผู้ป่วยโรค AIDS¹⁷ และได้ผลในการรักษา chronic mucocutaneous candidiasis¹⁸ เนื่องจากยานี้ขับออกในรูป active form ทางปัสสาวะ จึงใช้รักษาการติดเชื้อ candida ที่ไตได้ด้วย¹⁹

ในด้านการติดเชื้อตามระบบ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายานี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อรากว้างขวาง และใช้รักษาโรคติดเชื้อราตามระบบได้หลายอย่าง ได้แก่ systemic candidiasis, histoplasmosis, cryptococcosis, coccidioidomycosis และ blastomycosis ส่วนโรค aspergillosis นั้นได้ผลไม่แน่นอน²⁰ การศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา ได้เน้นหนักไปในการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *Cryptococcus* ในผู้ป่วยโรค AIDS พบว่าให้ผลการรักษาใกล้เคียงกับการใช้ยา amphotericin B²¹

ผลข้างเคียงที่เกิดจากยาไม่รุนแรง พบว่าทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ (ร้อยละ 2.2) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 1.6) ปวดท้อง (ร้อยละ 1.4) เท่าที่มีการใช้ยามาจนถึงปัจจุบันยังไม่พบว่าทำให้เกิดตับอักเสบ และยานี้ไม่มีผลต่อการสร้าง steroid hormone ในมนุษย์²⁰

ALLYLAMINES

เป็นยาด้านเชื้อรากลุ่มใหม่ที่ได้รับการสังเคราะห์ขึ้น ยานี้ ออกฤทธิ์รบกวนการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของ cell membrane ของเชื้อรา โดยขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ squalene epoxidase²² ซึ่งช่วยเปลี่ยน squalene เป็น lanosterol ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น ergosterol ในที่สุด (รูปที่ 3) เนื่องจากยากลุ่มนี้รบกวนต่อเอนไซม์ของเชื้อเพียงชนิดเดียว และไม่มีผลต่อเอนไซม์อื่นๆ ของเชื้อราหรือมนุษย์ จึงน่าจะเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ในหลอดทดลองพบว่ายากลุ่มนี้ออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อราหลายชนิด คือทั้ง dermatophyte, mould และ dimorphic fungi²³

NAFTIFINE

เป็น allylamine ตัวแรกที่น่ามาใช้ทางคลินิก และใช้เป็นยาทาได้เพียงอย่างเดียว การศึกษาทางคลินิกพบว่ามียฤทธิ์เทียบเท่า clotrimazole ในการรักษาโรคกลากและโรคติดเชื้อ candida ที่ผิวหนัง²⁴⁻²⁵ แต่ยานี้ใช้ทาเพียงวันละครั้ง เนื่องจากยาออกฤทธิ์เป็น fungicidal drug

TERBINAFINE

ได้รับการพัฒนาต่อจาก naftifine โดยการเปลี่ยนแปลง side chain ทำให้ยามีฤทธิ์สูงขึ้น และสามารถใช้ได้ทั้งเป็นยาทาและยารับประทาน ในทางเภสัชวิทยา ยานี้เป็นสาร lipophilic ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ถูก metabolize ที่ตับและขับถ่ายทางน้ำดีและปัสสาวะ ยากระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี แต่ระดับใน plasma ไม่สูง ระดับยาสูงสุดพบที่ผิวหนังและไขมัน และมี elimination half-life ประมาณ 16 ชั่วโมง²⁶ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาตัวนี้ออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อราหลายชนิด และเป็น fungicidal drug ต่อเชื้อ dermatophyte และ dimorphic fungi²⁷

ผลของการใช้ยานี้ในทางคลินิกยังอยู่ในระยะเริ่มต้นและจำกัดอยู่เฉพาะโรคติดเชื้อราชนิดขึ้น การศึกษาผลการรักษาด้วยครีมยา 1% พบว่ายานี้ใช้ได้ผลดีเกินกว่าร้อยละ 80 ในการรักษาโรคกลากเกลื้อน โรคติดเชื้อ candida ที่ผิวหนัง ยกเว้นกลากที่เท้าที่ได้ผลเพียงร้อยละ 75²⁸ สำหรับผลการรักษาด้วยยารับประทานในขนาด 250-500 มก./วัน พบว่าได้ผลดีมากกว่ากลาก (ร้อยละ 80-90) ดีปานกลางกับ candidiasis ของผิวหนัง (ร้อยละ 60) และใช้ไม่ได้ผลกับเกลื้อน²⁹ ส่วนการศึกษาเปรียบเทียบกับยาด้านเชื้อราชนิดอื่นนั้น พบว่าได้ผลไม่แตกต่างจาก griseofulvin และ ketoconazole ในการรักษาโรคกลาก²⁹⁻³⁰

ผลข้างเคียงที่เกิดจากยาไม่รุนแรง ส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบลำไส้ (ร้อยละ 5) และผื่นผิวหนัง (ร้อยละ 3) และยังไม่พบว่าทำให้เกิดตับอักเสบหรือผลข้างเคียงร้ายแรงอย่างอื่น²⁹

ยาด้านเชื้อราที่อยู่ในระยะทดลอง

นอกจากยากลุ่มสำคัญสองกลุ่มที่ได้กล่าวไปแล้ว ยังมียาด้านเชื้อราใหม่ๆ ที่กำลังได้รับพัฒนา ให้นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกอีกหลายชนิด เช่น cilofungin, saperconazole และ liposome encapsulated amphotericin B ซึ่งคงจะมีความสำคัญมากขึ้นในอนาคต²⁰

สรุป

ในปัจจุบันนี้ วงการแพทย์ได้ก้าวเข้าสู่ยุคใหม่ของยาต้านเชื้อราอย่างแท้จริง การค้นพบยาในกลุ่ม imidazole เป็น การค้นพบที่ยิ่งใหญ่ เพราะจากยารุ่นแรกๆ ที่นำมาใช้ได้ผลดี อยู่แล้ว ยังสามารถพัฒนาต่อเนื่องจนเกิดยาด้านเชื้อรารุ่นใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้นไปเรื่อยๆ การค้นพบสารในกลุ่ม allylamine ซึ่งออกฤทธิ์เป็น fungicidal อาจช่วยให้ผลการรักษาโรคติดเชื้อราต่างๆ ดียิ่งขึ้นไปอีก นอกจากนี้ยังมียาด้านเชื้อราใหม่ๆ ที่อยู่ในระหว่างการทดลองอีกหลายชนิด การที่มียาให้ใช้มากขึ้น ทำให้แพทย์มีทางเลือกเพิ่มขึ้น ในบางกรณียาใหม่อาจไม่ได้ดีกว่ายาเดิมเสมอไป การติดตามผลการศึกษาทางคลินิกอย่างสม่ำเสมอจะช่วยให้ทราบข้อบ่งชี้ในการใช้ยาแต่ละตัว ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. อภิชาติ ศิวารรร. พัฒนาการของยาต้านเชื้อรา. วารสารโรคผิวหนัง 2530;3:7-14.
2. Rippon WP. A new era in antimycotic agents. Arch Dermatol 1986;122:399-402.
3. Stettendorf S. Bifonazole - a synopsis of clinical trials worldwide. Dermatologica 1984;169 (suppl 1):69-76.
4. Symoens J, Cauwenbergh G. Ketoconazole, a step in the management of fungal disease. Prog Drug Res 1983;27:63-84.
5. Fulton JE. Miconazole therapy for epidermic fungal disease. Arch Dermatol 1975;111:596-8.
6. Hay RJ, Mackie RM, Clayton YM. Tioconazole nail solution - an open study of its efficacy in onychomycosis. Clin Exp Dermatol 1985;10:111-5.
7. Hay RJ, Roberts DT, Doherty VR, et al. The topical treatment of onycho-mycosis using a new combined urea/imidazole preparation. Clin Exp Dermatol 1988;13:164-7.
8. Roberts DT. Current therapy for onychomycosis. J Dermatol Treatment 1990;1 (suppl 2):49-50.
9. Graybill JR, Craven PC. Antifungal agents used in systemic mycoses: Activity and therapeutic use. Drugs 1983;25:41-62.
10. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy: Analysis of 33 cases. Gastroenterology 1984;86:503-13.
11. Pont A, Graybill JR, Craven PC, et al. High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. Arch Intern Med 1984;144:2150-3.
12. Grant S?, Clissold SP. Itraconazole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. Drugs 1989;37:310-44.
13. Clinical use of itraconazole in fungal infections. J Am Acad Dermatol 1990;23:549-614.
14. Troke PF, Andrews RJ, Pye GW, Richardson K. Fluconazole and other azoles: Translation of in vitro activity to in vivo clinical efficacy. Rev Infect Dis 1990; 12 (suppl 3):S276-80.
15. Janssen PAJ, Cauwenbergh G. Antifungal therapy of the future. In: Jacobs PH, Nall L, eds. Antifungal drug therapy, a complete guide for the practitioner. New York: Marcel Dekker, 1990; 315-27.
16. International Multicentre Study Group. A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96:226-32.
17. DeWit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. Lancet 1989;1:746-8.
18. Hay RJ, Clayton YM. Fluconazole in the management of patients with chronic mucocutaneous candidosis. Br J Dermatol 1988;119:683-4.
19. Cohen J. Treatment of systemic yeast infection with fluconazole. J Antimicrob Chemother 1989;23:294-5.
20. Denning DW, Stevens DA. New drugs for systemic fungal infections. Br Med J 1989;299:407-8.
21. Stem JJ, Hartman BJ, Sharkey P, et al. Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis. Am J Med 1988;85:477-80.
22. Schuster I, Ryder NS. Allylamines: Mode and selectivity of action compared to azole antifungals and biological fate in mammalian organisms. J Dermatol Treatment 1990; 1(suppl 2):7-9.
23. Mieth H. The early development of allylamine antimycotics. J Dermatol Treatment 1990; 1(suppl 2):5-6.
24. Topical therapy of dermatomycosis. Mykosen 1987; 30(suppl 1):1-127.
25. อภิชาติ ศิวารรร, ชิตชัย ฉายวิโรจน์. Natifine in dermatomycosis: Double-blind comparison with clotrimazole. วารสารโรคผิวหนัง 2535; 8:1-7.
26. Jensen JC. Pharmacokinetics of Lamisil in humans. J Dermatol Treatment 1990; 1(suppl 2):15-8.
27. Clayton YM. In vitro activity of terbinafine. Clin Exp Dermatol 1989;14:101-3.
28. Kagawa S. Clinical efficacy of terbinafine in 629 Japanese patients with dermatomycosis. Clin Exp Dermatol 1989;14: 114-5.
29. Villars V, Jones TC. Present status of the efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil) used systemically in the treatment of dermatomycoses of skin and nails. J Dermatol Treatment 1990; 1(suppl 2):33-8.
30. DeWit RFE. A randomized double-blind multicentre comparative study of Lamisil (terbinafine) versus ketoconazole in tinea corporis. J Dermatol Treatment 1990; 1(suppl 2):41-2.