

## Ketoconazole

จันทิมา ปโชติการ \*

**Pachotikarn C. Ketoconazole. Chula Med J 1984 Jan ; 29 (1) : 103-114**

*Ketoconazole, a new imidazole antifungal agent, is of special interest because of its broadspectrum activity and oral efficacy. Its antifungal spectrum ranges from Candida species and dermatophytes to systemic pathogenic fungi. Ketoconazole acts by inhibiting ergosterol synthesis in the fungal cell membrane. In man, peak serum concentration of 3.6 µg/ml is obtained at two hours after a 200 mg dose. It has been shown to be effective in the treatment of superficial and deep mycoses such as chronic mucocutaneous candidosis, paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. The side effects reported have been minor, such as nausea and pruritus. Hepatitis associated with ketoconazole therapy have been reported. Liver function values become transiently abnormal and symptomatic hepatitis occurred in some patients. However, the incidence is low. Periodic liver function tests should be performed during ketoconazole therapy.*

\* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Ketoconazole เป็นยาชนิดใหม่ล่าสุดที่ใช้รักษาโรคที่เกิดจากเชื้อรา ketoconazole เป็นอนุพันธ์ของ imidazole เช่นเดียวกับ clotrimazole และ miconazole มีฤทธิ์ต่อเชื้อราอย่างกว้างขวาง มีคุณสมบัติที่ดีเด่นกว่ายาตัวอื่นคือ เป็นยาที่ใช้รับประทานที่สามารถรักษา superficial และ systemic fungal infection ได้ และมีฤทธิ์ยาวนาน โดยให้วันละครั้งเท่านั้น นับเป็นยาที่สะดวกต่อการใช้เป็นอย่างยิ่ง

Ketoconazole ต่างจาก clotrimazole และ miconazole ที่ยา 2 ชนิดหลังนี้นิยมใช้เป็นยารักษาเฉพาะที่มากกว่า<sup>(1)</sup> ถึงจะมี clotrimazole ที่เป็นยาเม็ดสำหรับรับประทาน ก็มักจะก่อความระคายเคืองต่อลำไส้อย่างรุนแรง ส่วน miconazole นั้น ถึงแม้จะมีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยกว่า แต่ภายหลังรับประทานยาไปแล้ว ระดับของยาในเลือดมักจะไม่สูงพอที่จะให้ผลในการรักษา ครั้นเมื่อเพิ่มขนาดยาให้มากขึ้นก็จะพบกับปัญหาของฤทธิ์ข้างเคียงที่จะมากขึ้นด้วย อาจฉีด miconazole เข้าหลอดเลือดดำได้ แต่จะมีฤทธิ์ข้างเคียงที่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มีอาการคันอย่างรุนแรง มีการอักเสบของหลอดเลือดดำ thrombocytopenia และถ้าใช้ติดต่อกันนาน ๆ จะเกิดภาวะของ hyponatremia ได้

สำหรับ amphotericin B นั้น เดิมเป็นยาที่ดีที่สุดสำหรับรักษา systemic fungal infection แต่มีข้อเสียที่ต้องให้โดยการฉีดและเข้าสู่ CSF ได้น้อย การฉีด intrathecal มักทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียง

ที่รุนแรง<sup>(2)</sup> ส่วน flucytosine ถึงแม้จะมีทั้งยาเม็ดและยาฉีด แต่มีฤทธิ์จำเพาะต่อเชื้อราบางชนิดเท่านั้น

จากการที่ ketoconazole มีข้อได้เปรียบจากยาชนิดอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคจากเชื้อราดังกล่าวแล้ว จึงเป็นไปได้ที่ต่อไป ketoconazole จะถูกนำมาใช้รักษาโรคจากเชื้อราอย่างแพร่หลาย ผู้เขียนจึงเห็นประโยชน์ที่จะรวบรวมความรู้เกี่ยวกับยานี้มาเล่นอ

Ketoconazole หรือสารประกอบ R 41-400 ชื่อทางการค้าคือ Nizoral มีสูตรโครงสร้างต่างจากอนุพันธ์ของ imidazole ชนิดอื่น ที่มี dioxolan และ piperazine ring อยู่ในโมเลกุลด้วย มีน้ำหนักโมเลกุล 531.4 กรัม เป็น basic drug ละลายได้ในกรด เมื่อทำเป็นเกลือ hydrochloride จะละลายน้ำได้

Ketoconazole มีผลต่อเชื้อราหลายชนิด เช่น Microsporium, Trichophyton, Epidermophyton, Candida, Cryptococcus, Coccidioides, Paracoccidioides และ Histoplasma อย่างไรก็ตาม Paracoccidioides species จะไวต่อยามากที่สุด

Ketoconazole มีกลไกในการออกฤทธิ์เหมือน miconazole และ clotrimazole คือยับยั้งการสังเคราะห์ ergosterol<sup>(3)</sup> ซึ่งเป็น sterol ส่วนใหญ่ของ cell membrane ของเชื้อรา และมีผลต่อการสังเคราะห์ triglycerides และ

phospholipids ด้วย ตลอดจนมีผลต่อการทำงานของ oxidative และ peroxidative enzyme ทำให้เกิด hydrogen peroxide ขึ้นภายในเซลล์เป็นจำนวนมาก ถึงระดับเป็นพิษ มีผลทำให้ subcellular organelles เสียไป และเกิด cell necrosis นอกจากนี้ยังพบว่า ketoconazole ยับยั้งการเปลี่ยนแปลง blastopores ของ *Candida albicans* ไปเป็น invasive mycelium ทำให้ host defense cells สามารถกำจัดได้ง่าย

มีรายงาน<sup>(4)</sup> การพบ damaged hyphae จากตัวอย่างผิวหนังของผู้ป่วยภายหลังได้รับ ketoconazole ไปเพียง 9 วัน จำนวนของ hyphae ก็ลดลงด้วย

Activity ของ ketoconazole in vivo จะสูงกว่า in vitro มาก โดยเฉพาะต่อเชื้อ *C. albicans*<sup>(5)</sup>

นอกจาก antifungal effect แล้ว ketoconazole ยังมีผลต่อ cellular immune function และมี antimalarial activity อีกด้วยฤทธิ์ของ ketoconazole ที่มีต่อ immune function นั้นอาจเกี่ยวข้องกับ antifungal effect หรือตัว ketoconazole เองมี immunopharmacological effect อีกต่างหากก็เป็นได้ เมื่อพิจารณาจากโรคที่รักษาด้วย ketoconazole ได้ผลดีมากที่สุดคือ chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) ซึ่งเป็นโรคที่พบว่ามีคามผิดปกติของระบบ immune อาจเป็น primary หรือ secondary immune dysfunction จากโรค

เชื้อรา เป็นความผิดปกติของ leukocyte chemotaxis<sup>(6,7)</sup> ซึ่งจะกลับเป็นปกติเมื่อรักษา CMC ด้วย ketoconazole<sup>(8)</sup>

ในรายของ bone marrow aplasia และ acute leukemia จะมีภาวะของ severe immunocompromised และจะเกิดโรคเชื้อราตามมา เมื่อให้ ketoconazole เพื่อการป้องกันพบว่า ketoconazole สามารถป้องกันการเกิดโรคเชื้อราได้ดีกว่า amphotericin B หรือ Nystatin<sup>(9)</sup>

นอกจากนี้ฤทธิ์เภสัชวิทยาที่น่าสนใจของ ketoconazole คือ antimalarial effect เพราะ ketoconazole เป็นสารประกอบ imidazole ซึ่งต่างจาก quinine และ chloroquine ที่เป็นสารประกอบ quinoline *P. falciparum* จะ sensitive ต่อ ketoconazole ไม่ว่าจะเป็พวกดื้อหรือไวต่อ chloroquine<sup>(10)</sup> และภายหลังให้ ketoconazole 600 mg จะได้ระดับยาสูงสุดในเลือดถึง 10 µg/ml ซึ่งระดับของยาในเลือดเพียง 8 µg/ml ก็จะมีผลต่อเชื้อมาลาเรีย

### Pharmacokinetics

Ketoconazole เป็น base ถ้าให้รับประทานแล้วเมื่อลงไปถึงกระเพาะอาหารจะถูกเปลี่ยนไปเป็น ketoconazole hydrochloride ก่อนถูกดูดซึม เมื่อให้ยาขนาด 200 mg ไปพร้อมอาหารจะได้ระดับยาสูงสุดในเลือด 3.6 µg/ml ที่ชั่วโมงที่สอง ถ้าให้ 400 mg ระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นเป็นสองเท่า แสดงว่า bioavailability ของ

ketoconazole ขึ้นกับขนาดยาที่ให้<sup>(11)</sup>  
 ketoconazole จะถูกดูดซึมได้น้อยลง ถ้า  
 ให้พร้อมๆกับยาที่ลดการหลั่งน้ำย่อยอาหาร เช่น  
 cholinergic drugs antacids และ  
 cimetidine<sup>(12)</sup> การให้ยาตอนกระเพาะ  
 อาหารว่างทำให้ถูกดูดซึมได้น้อยลง ขนาด  
 ยา 200 mg จะได้ระดับสูงสุดในเลือด  
 เพียง 2.6 µg/ml<sup>(13)</sup> สิ่งควรให้ยา  
 พร้อมอาหาร การนำเม็ดยามาละลายใน  
 0.1 N HCl จะทำให้ยาถูกดูดซึมได้มากขึ้น  
 เมื่อนำยา เม็ดมาบดเป็นผงแล้วทำเป็นน้ำยา  
 แขนงตะกอน (suspension) ซึ่งเหมาะ  
 ที่จะนำมาใช้ในเด็ก หรือเด็กเล็ก พบว่า  
 ketoconazole ถูกดูดซึมได้ดีมาก<sup>(14)</sup>

ในเลือด ketoconazole จับกับ  
 โปรตีน 84% อยู่เป็นอิสระในพลาสมา 1%  
 อีก 15% อยู่ในเม็ดเลือด ketoconazole  
 กระจายไปอย่างกว้างขวางในร่างกายตรวจ  
 พบใน urine, saliva, sebum และ  
 cerumen เข้าไปในช่องท้องและ CSF ได้  
 น้อย ยังมีรายงานที่แตกต่างกันถึงระดับของ  
 ketoconazole ใน CSF แตกต่างกันเมื่อ  
 ให้ 200 และ 400 mg จะได้ความเข้มข้น  
 ใน CSF ต่ำมาก<sup>(15,16,17)</sup> การให้ยารวัน  
 ละครั้งจะไม่ทำให้เกิดการสะสมของยาในร่างกาย  
 ถึงแม้จะให้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ๆ

Ketoconazole ถูกเปลี่ยนแปลง  
 ที่ตับโดยกระบวนการ oxidation, o-deal-  
 kylation และ aromatic hydroxy-  
 lation เปลี่ยนไปเป็นสารที่ไม่มี anti-  
 fungal activity มีเพียง 2-4% ที่ถูก  
 ขับออกทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลง

## ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษา superficial mycoses  
 อย่างกว้างขวาง เช่น dermatophytosis  
 และ candidiasis

การใช้ ketoconazole รักษา  
 ผู้ป่วย dermatophytosis จำนวนทั้งหมดที่  
 มารับบริการ พบว่าได้ผลดีถึง 90%<sup>(12,18)</sup>  
 โดยใช้เวลานานในการรักษานาน 4-6 อาทิตย์  
 ทั้งพวก generalised Trichophyton  
 rubrum ที่รักษาด้วยยาอื่นไม่หาย ก็จะสามารถรักษาให้หายได้ด้วย ketoconazole  
 ความจริง fungal infection ของ  
 เล็บไม่ว่าจะเกิดจาก Trichophyton หรือ  
 Candida สามารถรักษาให้หายได้ด้วย  
 griseofulvin แต่ต้องใช้เวลาในการ  
 รักษานาน การรักษาด้วย ketoconazole  
 จะใช้เวลาสั้นกว่า และจากการศึกษาเปรียบ-  
 เทียบผลการรักษา onchomycosis ที่มี  
 สาเหตุจาก dermatophyte ด้วย ke-  
 toconazole (200 mg) และ griseo-  
 fulvin (250 mg) พบว่าได้ผล 61%  
 และ 39% ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา  
 ตามลำดับ

Oral candidiasis ที่เกิดในผู้ป่วย  
 ที่ได้รับ cytotoxic drug สามารถรักษา  
 ให้หายได้ใน 1-3 อาทิตย์ ในรายของ  
 vaginal candidiasis ก็เช่นเดียวกัน  
 สามารถรักษาให้หายได้ด้วย ketoconazole 200 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 3-5  
 วัน<sup>(20)</sup>

Chronic mucocutaneous candi-  
 diasis (CMC) เป็นโรคที่รักษาด้วย ke-

toconazole ได้ผลดีมาก<sup>(21,22)</sup> ในรายที่กลับเป็นอีกในภายหลังก็ยังสามารถรักษาให้หายได้ด้วย ketoconazole<sup>(23)</sup>

จากการรวบรวมผลการทดลองใช้ ketoconazole รักษา Pityriasis versicolor พบว่าได้ผลดีมาก<sup>(12)</sup> ให้ยาวันละ 200 mg ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจะหายภายใน 3 อาทิตย์ พวกที่เหลือจะหายในเวลา 6 อาทิตย์

สำหรับ systemic fungal infection นั้น สามารถรักษาด้วย amphotericin B, miconazole และ flucytosine amphotericin B ซึ่งมีข้อเสียที่ต้องให้โดยการฉีด มีฤทธิ์ข้างเคียงที่รุนแรงซึ่งอาจเป็นผลให้ต้องหยุดยากลางคัน ปริมาณของยาใน CSF ต่ำกว่าในเลือด เมื่อมี fungal meningitis จะต้องฉีดยาเข้าน้ำไขสันหลังโดยตรง ซึ่งอาจทำให้เกิด arachnoiditis ได้ ส่วน miconazole มีฤทธิ์ข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ flucytosine นั้น แม้เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร แต่จะมีผลต่อ Candida และ Cryptococcus neoformans เท่านั้น ซึ่งมักจะเกิดการดื้อยา ในการรักษา systemic candidosis หรือ cryptococcus meningitis จึงต้องให้ flucytosine ร่วมกับ amphotericin B เสมอ จะเห็นว่ายาทั้ง 3 ชนิดล้วนแต่มีข้อเสียทั้งสิ้น

เมื่อนำ ketoconazole มารักษา systemic หรือ deep fungal mycoses

พบว่าได้ผลดีในหลายโรคด้วยกัน เช่น paracoccidioidomycosis, histoplasmosis<sup>(24)</sup> และ coccidioidomycosis<sup>(25,26)</sup>

ในกรณีของ meningeal mycosis ต้องใช้ยาในขนาดสูงถึงวันละ 800 mg จึงจะได้ therapeutic level ในน้ำไขสันหลัง<sup>(27)</sup> และยังพบว่า ketoconazole สามารถผ่านเข้าสู่ lumbar fluid ได้ ในรายของ obstructive hydrocephalus ทำให้มั่นใจได้ว่ายาต้องซึมเข้าไปถึงตำแหน่งของโรคได้แน่นอน

ในรายงานการรักษา Blastomycotic osteomyelitis ด้วย ketoconazole ในเด็ก<sup>(28)</sup> พบว่าให้ยาวันละ 200 mg อาการหายเป็นปกติใน 3 เดือน

Ketoconazole ยังใช้เพื่อป้องกันการเกิด fungal infection ได้ด้วย คือ ผู้ป่วย leukemia ที่ได้รับ cytotoxic drug มักเกิด fungal infection ซึ่งมักเป็น Candida จึงพบ oral thrush ได้บ่อย และอาจลุกลามไปถึงปอดและไต<sup>(29)</sup> ให้ ketoconazole วันละ 200 mg จะสามารถป้องกันได้รวมทั้งในรายที่มี sever immunosuppression อื่น ๆ เช่น bone marrow aplasia และที่ทำ bone marrow graft<sup>(9)</sup>

การที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วย antifungal agent อื่นมาก่อนหรือเป็นผู้ที่มี immune deficiency หรือได้รับ immunosuppressive therapy จะไม่มี

ผลกระทบต่อการทำงานของ ketoconazole ของผู้ป่วยเลย ยกเว้นในรายที่เป็นเบาหวานร่วมกับ deep mycoses เท่านั้นที่จะตอบสนองต่อ ketoconazole น้อยลง (12)

เมื่อปี 1981 Pfaller และ Krogstad<sup>(10)</sup> แสดงให้เห็นว่า in vitro ketoconazole มีผลต่อ chloroquine-resistant และ chloroquine-sensitive Plasmodium falciparum เมื่อได้มีการศึกษาต่อไป ในอนาคตอาจต้องใช้ ketoconazole รักษา มาลาเรียที่เกิดจาก multidrug-resistant falciparum ก็ได้

ในปีเดียวกันนี้ Berman<sup>(30)</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าใน human cell culture ที่มีความเข้มข้นของยา 2.0 และ 2.5 µg/ml ketoconazole สามารถทำลาย Leishmania tropica ได้ถึง 80-90 % คาดว่าต่อไปเมื่อมีการศึกษา in vivo ก็อาจจะได้ยาใหม่ที่มีพิษน้อยกว่าสารประกอบ antimony และ amphotericin B มาใช้ในการรักษาโรค leishmaniasis

### พิษและฤทธิ์ข้างเคียง

โดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะทนต่อยาได้ดี อาการข้างเคียงที่อาจพบได้ คือ อาการคัน ปวดศีรษะ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และตับอักเสบ

การอักเสบของตับที่เกิดจาก ketoconazole ถือเป็นเรื่องที่ควรสนใจ มี

รายงานการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับ ketoconazole หลายรายด้วยกัน<sup>(31, 32, 33)</sup> ตัวจะเหลืองและตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของตับ bilirubin, serum alkaline phosphatase และ SGPT จะสูงขึ้น ภายหลังจากหยุดยาการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะกลับสู่ปกติ แต่เมื่อกลับให้ยาอีก จะตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของตับได้อีก<sup>(32)</sup> แสดงว่า ketoconazole อาจทำให้เกิดการอักเสบของตับได้ และน่าจะเป็น type II reaction ตาม NIH Classification

มีรายงานการใช้ ketoconazole รักษา CMC ในเด็กและเกิดการอักเสบของตับ<sup>(34)</sup> ภายหลังจากหยุดยาแล้ว 6 อาทิตย์ อาการและผลการตรวจการทำงานของตับจึงจะกลับสู่ปกติ อย่างไรก็ตาม Firebrace<sup>(35)</sup> ตรวจพบการทำงานของตับผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับ ketoconazole แต่กลับเป็นปกติได้ในเวลาต่อมาทั้ง ๆ ที่ยังไม่ได้หยุดยา ทำให้คิดว่าอาจเป็น idiosyncratic reaction นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่ได้รับ ketoconazole แล้วไม่แสดงอาการของการมีตับอักเสบให้เห็นเลย<sup>(36)</sup> ทราบได้จากการตรวจการทำงานของตับเท่านั้น และมีผู้ป่วยเป็นจำนวนไม่น้อยที่ได้รับ ketoconazole รักษาโรคจากเชื้อราเป็นเวลานานติดต่อกันโดยไม่เกิดการอักเสบของตับ แสดงว่ามีอุปนิสัยต่าง

อย่างไรก็ดี เพื่อความปลอดภัยควรทำการตรวจการทำงานของตับในผู้ป่วยก่อน และ

ระหว่างให้ ketoconazole เล่ม

Ketoconazole ทำให้ระดับ testosterone ในเลือดลดลง<sup>(37)</sup> มีรายงานการเกิด gynecomastia ในผู้ป่วยชายที่ได้รับ ketoconazole 400 และ 600 mg<sup>(35,39)</sup> เป็นผลจาก ketoconazole ไปยับยั้งการสังเคราะห์ testosterone หรือไปไล่ที่ estradiol ออกจาก binding globulin<sup>(40)</sup> และยังมีผู้พบว่ายาทำให้ sperm มีจำนวนลดลง<sup>(41)</sup> อย่างไรก็ดีผลของยาต่อระดับ testosterone ในร่างกาย ไม่ทำให้ประโยชน์ในการรักษาโรคของ ketoconazole ลดลง ยกเว้นในกรณีที่เชื้อราจะเกิดดื้อยาขึ้นมา ทำให้ต้องเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้นมาก ๆ และต้องให้มากกว่าวันละหนึ่งครั้ง ย่อมจะมีผลต่อระดับ testosterone มากขึ้นด้วยซึ่งคงจะต้องพิจารณาถึงผลเสียหายที่จะเกิดตามมาด้วย

Ketoconazole มีผลต่อต่อมหมวกไตด้วย ในขนาดสูงจะยับยั้งการสังเคราะห์ adrenal steroid ในหนูขาว<sup>(42)</sup> เป็นที่น่าสนใจที่จะติดตามว่า ketoconazole มีผลต่อการสังเคราะห์ adrenal cortical hormones ในคนด้วยหรือไม่

### Drug interactions

Ketoconazole มี interaction กับยาหลายชนิด เช่นมี interaction กับ cyclosporin พบในผู้ป่วยที่ทำ renal หรือ bone marrow transplant มีผลทำให้ระดับของ cyclosporin ใน

(42,43,44) เลือดสูงขึ้นจนถึงระดับเป็นพิษต่อไต เชื่อว่า ketoconazole ไปยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ cyclosporin ที่ระดับ แต่ Daneshmend<sup>(45)</sup> เชื่อว่า ketoconazole ไม่ยับยั้ง microsomal enzyme activity ในคน interaction น่าจะเกิดขึ้นโดยวิธีอื่น เช่น ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงในปริมาตรการกระจายตัว (Vd) ของ cyclosporin หรือเปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีนในเลือด หรือมีการแย่งกัน ในกระบวนการขับถ่ายออกจากร่างกาย ไม่ว่า interaction จะเกิดขึ้นโดยวิธีใด ย่อมจะมีผลทำให้ระดับของ cyclosporin ในเลือดสูงขึ้นจนอาจถึงขีดอันตราย เมื่อจำเป็นต้องใช้ ketoconazole เพื่อรักษาหรือป้องกันโรคจากเชื้อราในรายได้รับ cyclosporin ควรต้องลดขนาดของ cyclosporin ลง หรือเลือกใช้ immunosuppressive agent ตัวอื่น

เมื่อใช้ ketoconazole ร่วมกับ sulfamethoxazole จะได้ฤทธิ์เสริมกัน (synergism)<sup>(46)</sup> และเมื่อใช้ ketoconazole ร่วมกับ amphotericin B จะได้ผลของยาน้อยกว่าใช้ยาตัวหนึ่งตัวใด เพียงตัวเดียว (antagonism)<sup>(47)</sup>

นับได้ว่า ketoconazole เป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคเชื้อราได้อย่างกว้างขวางโดยเฉพาะ dermatophytosis, superficial candidiasis และ paracoccidioidomycosis รวมทั้งใช้ในการป้องกันมิให้เกิดโรคเชื้อราได้ด้วย การใช้ก็สะดวก ให้รับประทานวันละหนึ่งครั้งเท่านั้น

ฤทธิ์ข้างเคียงไม่รุนแรง อาจทำให้เกิดการ      สันนิษฐานว่าน่าจะมาจากรักษาโรคเชื้อรา และติดตาม  
 อักเสบของตับแต่พบอุบัติการณ์ต่ำ จึงเป็นยาที่น่า      ผลของการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับยาดีต่อไปอีก

## อ้างอิง

1. Sawyer PR, Broden RN, Pinder RM, Speight TM, Avery GS. Miconazole : a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* 1975; 9 : 406-8
2. Carnevale NT. Amphotericin B-induced myelopathy. *Arch Intern Med* 1980 Sep; 140(9) : 1189-1192
3. Borgers M. Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. *Rev Infect Dis* 1980 Jul; 2(4) : 520-534
4. Odds FC, Milne LJ, Gentles JC, Ball EH. The activity in vitro and in vivo of a new imidazole antifungal ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1980 Jan; 6(1) : 97-104
5. Dixon D, Shadomy S, Shadomy HJ, Espinel-Ingroff E. Comparison of the in vitro antifungal activities of miconazole and a new imidazole, R 41, 400. *J Infect Dis* 1978 Aug; 138(2) : 245-248
6. Kirkpatrick CH, Rich DR, Bennett JE. Chronic mucocutaneous candidiasis : model-building in cellular immunity. *Ann Intern Med* 1971 Jun; 74(6) : 955-978
7. Synderman R, Altman LC, Frankel A, Blaese RM. Defective mononuclear leukocyte chemotaxis : a previously unrecognized immune dysfunction : studies in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *Ann Intern Med* 1973 Apr; 78(4) : 509-513
8. Morison JG, Anderson R. Familial chronic mucocutaneous candidiasis successfully treated with oral ketoconazole. *Afr Med J* 1981; 59 : 237-9
9. Hann IM, Prentice HG, Corringham R. Ketoconazole vs Nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely



- immunocompromised patients. *Lancet* 1982 Apr 10; 1 (8276) : 826-829
10. Pfaller MA, Krogstad DJ. Imidazole and polyene activity against chloroquine-resistant plasmodium falciparum. *J Infect Dis* 1981 Oct; 144(4) : 372-374
  11. Daneshmend TK, Warnock DW, Turner A, Roberts CJ. Pharmacokinetics of ketoconazole in normal subject. *J Antimicrob Chemother* 1981 Oct; 8(4) : 299-304
  12. Symoens J, Moens M Dom J, Scheijgrond H, Dony J, Schuermans V. An evaluation of two years of clinical experience with ketoconazole. *Rev Infect Dis* 1980 Jul; 2(4) : 674-87
  13. Brass C, Galgiani JN, Campbell SC, Steven DA. Therapy of disseminated or pulmonary coccidioidomycosis with ketoconazole. *Rev Infect Dis* 1980 Jul; 2(4) : 656-660
  14. Ginsburg CM, McCracken JR GH, Olsen K. Pharmacology of ketoconazole suspension in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 May; 23(5) : 787-789
  15. Graybill JR, Lunberg D, Donovan W, Levine HB, Rodriguez MD. Treatment of coccidioidomycosis with ketoconazole : clinical and laboratory studies of 18 patients. *Rev Infect Dis* 1980 Jul; 2(4) : 661-673
  16. Brass C, Galgiani JN, Blaschke TF, Defelice R, O'Reilly RA, Steven DA. *Antimicrob Agents Chemother* 1982 Jan; 21(1) : 151-158
  17. Fibbe WE, Van Der Meer JWU, Thompson J, Mouton RP. Cerebrospinal fluid concentrations of ketoconazole (Letter). *J Antimicrob Chemother* 1980 Sep; 6(5) : 681
  18. Jones HE, Simpson JG, Artis WM. Oral ketoconazole : an Effective and safe treatment for dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1981 Mar; 117(3) : 129-134
  19. Galimberti R, Negroni R, Iglesia de Elias Costa MR, Casala AM. The activity of ketoconazole in the treatment of onchomycosis.

- Rev Infect Dis 1980 Jul; 2(4) : 596-598
20. Bisschop MPJM. Treatment of vaginal candidiasis with ketoconazole, a new orally active antimycotic. Eur J Obstet Gynecol & Repro Biology 1979; 9 : 253-259
  21. Tkach JR, Rinaldi MG. Severe hepatitis associated with ketoconazole therapy for chronic mucocutaneous candidiasis. Cutis 1982 May; 29(5) : 482-484
  22. Petersen EA, Alling DW, Kirkpatrick CH. Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole : a control clinical trial. Ann Intern Med 1980 Dec; 93(6) : 791-795
  23. Hay RJ, Clayton YM. The treatment of patients with chronic mucocutaneous candidosis and candida onychomycosis with ketoconazole. Clin Exp Dermatol 1982 Mar; 7(2) : 155-162
  24. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Tuculet MA, Galimberti R. Ketoconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis. Rev Infect Dis 1980 Jul; 2(4) : 643-649
  25. Brass C, Galgiani JN, Campbell SC, Stevens DA. Therapy of disseminated or pulmonary coccidioidomycosis with ketoconazole. Rev Infect Dis 1980 Jul; 2(4) : 656-660
  26. Welsh O, Gonzalez JG, Diaz M, Madero D, Gonzalez J. Therapeutic evaluation of ketoconazole in patients with coccidioidomycosis. Rev Infect Dis 1980 Jul; 2(4) : 651-655
  27. Craven PC, Graybill JR, Jorgensen JH, Dismukes WE, Levine BE. High-dose ketoconazole for treatment of fungal infections of the central nervous system. Ann Intern Med 1983 Feb ; 98(2) : 160-167
  28. Clafin K, Mibauer J, Sullivan B. Ketoconazole and blastomycotic osteomyelitis (Letter). Ann Intern Med 1983 Feb; 98(2) : 260
  29. Graybill JR, Galgiani JN, Jorgensen JH, Strandberg DA. Ketoconazole therapy for fungal urinary tract infections. J Urol 1983 Jan; 129(11) : 68-70

30. Berman JD. Activity of imidazole against leishmania tropica in human macrophage cultures. *Am J Med Hyg* 1981 May; 30(3) : 566-569
31. Horsburgh JR.CR, Kirkpatrick CH, Teutch CB. Ketoconazole and the liver. *Lancet* 1982 Apr 10; 1(8276) : 860-863
32. Heiberg JS, Svejgaard E. Toxic hepatitis during ketoconazole treatment. *Br Med J* 1981; 283(2295) : 825-826
33. Svejgaard E, Ranek L. Hepatic dysfunction and ketoconazole therapy (Letter). *Ann. Intern Med* 1982 Jun; 96(6 pt1) : 788-789
34. Tkach JR, Rinaldi MG. Severe hepatitis associated with ketoconazole therapy for chronic mucocutaneous candidiasis. *Cutis* 1982 May; 29(5) : 482-484
35. Firebrace DAJ. Hepatitis and ketoconazole (Letter). *Br Med J* 1981 Oct 17; 283 (6298) : 1058-1059
36. Robertson MH. Ketoconazole in griseofulvin-resistant dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol* 1982 Feb; 6(2) : 224-229
37. Schiirmeyer TH, Nieschlag E. Ketoconazole-induced drop in serum and saliva testosterone. *Lancet* 1982 Nov 13; 2(8307) : 1098-1099
38. De Felice R, Johnson DG, Galgiani JN. Gynecomastia with ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19 : 1073-1074
39. Pont A, Williams PL, Azhar S, Reitz RE, Bochra C, Smith ER. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982 Nov; 142(5) : 2137-2140
40. Grosso DS, Boyden TW, Pamerter RW, Johnson DG, Stevens DA. Ketoconazole inhibition of testicular secretion of testosterone and displacement of steroid hormones from serum transport proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 Feb; 23(2) : 207-212
41. Stevens DA, Williams PL, Sugar AM, Pont A. Ketoconazole effects. *Ann Intern Med* 1982 Aug; 97(2) : 284-285
42. Pont A, Williams PL, Loose DS, Feldman D, Reitz RE, Bochra C.

- Ketoconazole adrenal steroid synthesis. Ann Intern Med  
1982 Sep; 97(3) : 370-372
43. Dieperink H, Moller J. Ketoconazole and cyclosporin (Letter).  
Lancet 1982 Nov 27; 2(8309) : 1217
44. Ferguson RM, Sutherland DER, Simmons RL, Najarian JS. Ketoconazole, cyclosporin metabolism and renal transplantation (Letter). Lancet 1982 Oct 16; 2(8303) : 882-883
45. Daneshmend TK. Ketoconazole-cyclosporin interaction (Letter).  
Lancet 1982 Dec 11; 2(8311) : 1342-1343
46. Beggs WH. Combined activity of ketoconazole and sulphamethoxazole against *Candida albicans*. J Antimicrob Chemother 1982; 10(6) : 539-545
47. Sud IJ, Feingold DS. Effect of ketoconazole on the fungicidal action of amphotericin B in *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1983 Jan; 23(1) : 185-187

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 15 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2527