

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บ

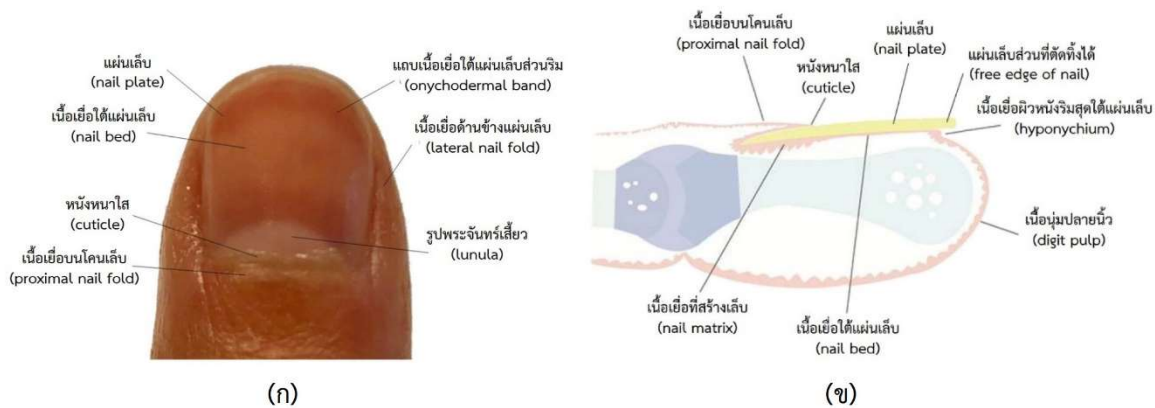
รองศาสตราจารย์ ดร. เกสิทธิ์กรหญิง นงลักษณ์ สุขวาณิชยศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เล็บเป็นโครงสร้างที่ค่อนข้างแข็ง ช่วยปกคลุมร่างกายส่วนปลายนิ้ว ในบรรดาโรคที่เกิดกับเล็บโรคติดเชื้อราพบได้มากที่สุด อาจเกิดที่แผ่นเล็บหรือเกิดที่โครงสร้างส่วนอื่น การรักษาทำได้ยากและใช้เวลานาน ยาหลักที่ใช้ในการรักษาเป็นยาต้านเชื้อราชนิดรับประทาน โดยเฉพาะเมื่อเป็นโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรง การใช้ยาเป็นเวลานานทำให้เสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยาและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย แม้จะมียาต้านเชื้อราชนิดรับประทานออกวางจำหน่ายมากมายแต่มียาเพียงไม่กี่ชนิดที่นำมาใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บ ในบทความนี้ให้ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคเชื้อราที่เล็บ ยาต้านเชื้อราชนิดรับประทานและชนิดที่ใช้ภายนอกสำหรับรักษาโรคเชื้อราที่เล็บ การออกฤทธิ์ของยา ผลไม่พึงประสงค์ และข้อแนะนำในการใช้ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บ

โครงสร้างเล็บ

เล็บ (nail) เป็นโครงสร้างที่ค่อนข้างแข็ง เปลี่ยนแปลงมาจากผิวหนัง ทำหน้าที่ปกคลุมร่างกายส่วนปลายนิ้วทั้งนิ้วมือและนิ้วเท้า โครงสร้างเล็บมีหลายส่วน (รูปที่ 1) ได้แก่ แผ่นเล็บ (nail plate) เป็นส่วนที่แข็งมากที่สุด มีลักษณะหนา แบนโค้งและกึ่งโปร่งใส (semitransparent) ประกอบด้วยเซลล์ที่ตายแล้วและเคราติน (keratin) ซึ่งเคราตินเป็นโปรตีนที่โครงสร้างมีลักษณะเป็นเส้นใย (fibrous structural protein) ช่วยเพิ่มความแข็งแรงของแผ่นเล็บ ถัดลงไปเป็นเนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ (nail bed) ซึ่งเป็นชั้นผิวหนังที่เปลี่ยนแปลงไป เนื้อเยื่อส่วนนี้มีเส้นประสาท น้ำเหลือง และแขนงเส้นเลือดฝอยกระจายอยู่ทำให้มองเห็นแผ่นเล็บเป็นสีออกชมพู ตรงโคนเล็บเนื้อเยื่อส่วนนี้ต่อกับเมทริกซ์ซึ่งทำหน้าที่สร้างเล็บ (nail matrix) โดยสร้างเซลล์ใหม่เติมลงในแผ่นเล็บ เซลล์บางชนิดในเมทริกซ์มีโปรตีนเคราโตไฮยาลิน (keratohyalin) อยู่เป็นแกรนูลซึ่งจะเปลี่ยนเป็นเคราตินในแผ่นเล็บ เมทริกซ์นี้มองเห็นได้ผ่านแผ่นเล็บบริเวณลูนูลา (lunula) หรือรูปพระจันทร์เสี้ยว ซึ่งลูนูลาเห็นได้ชัดที่นิ้วหัวแม่มือและนิ้วหัวแม่เท้า บนแผ่นเล็บส่วนโคนถัดจากลูนูลาเป็นชั้นหนังหนาใส (cuticle) ช่วยยึดโคนเล็บให้ติดกับเนื้อเยื่อบนโคนเล็บ (proximal nail fold) ส่วนแผ่นเล็บด้านข้างจะฝังตัวลงในเนื้อเยื่อด้านข้างแผ่นเล็บ (lateral nail fold) ทั้งสองด้าน บนแผ่นเล็บด้านปลายนิ้วมองเห็นแถบเนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บส่วนริม (onychodermal band) เป็นสีน้ำตาล ปลายแผ่นเล็บส่วนที่งอกพ้นเนื้อเยื่อผิวหนังริมสุดใต้แผ่นเล็บ (hyponychium) เป็นส่วนที่ตัดทิ้งได้ (free edge of nail) เล็บงอกใหม่ตลอดเวลาจากเมทริกซ์ที่อยู่โคนเล็บ เล็บมือแผ่นใหม่ใช้เวลาประมาณ 4-6 เดือน ส่วนเล็บเท้าแผ่นใหม่ใช้เวลาประมาณ 9-12 เดือน เล็บหัวแม่มือและเล็บหัวแม่เท้าใช้เวลานานกว่าเล็บอื่น และในเด็กเล็บงอกเร็วกว่าผู้ใหญ่



รูปที่ 1 ภาพปลายนิ้วแสดงโครงสร้างเล็บ

(ก) ภาพภายนอกด้านบน [ดัดแปลงจาก Johnson C, Sinkler MA, Schmieder GJ. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534769/>]

(ข) ภาพระนาบแนวตั้งผ่าครึ่ง [ดัดแปลงจาก de Berker D. Clin Dermatol 2013; 31:509-15]

โรคเชื้อราที่เล็บ

โรคเชื้อราที่เล็บ (onychomycosis) เป็นโรคที่เกิดกับเล็บชนิดที่พบได้มากที่สุด (พบไม่น้อยกว่า 50% ของโรคทั้งหมดที่เกิดกับเล็บ) อาจเกิดที่แผ่นเล็บ เนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ หรือเมทริกซ์ ในประชากรทั่วโลกพบโรคเชื้อราที่เล็บประมาณ 5.5% (ตามข้อมูลเมื่อไม่นานมานี้) ช่วงอายุและภูมิภาคที่ต่างกันค่าตัวเลขนี้แตกต่างกันได้ ผู้สูงอายุพบได้มากกว่าคนที่อายุน้อย เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นเชื้อราเส้นใย (molds หรือ moulds) ในกลุ่มเดอร์มาโตไฟต์ (dermatophytes) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อราในสกุล (genus) *Trichophyton* (*Trichophyton rubrum* และ *Trichophyton mentagrophytes* พบได้มาก) บางรายงานระบุว่าประมาณ 90% ของโรคเชื้อราที่เล็บเท้าและ 50-75% ของโรคเชื้อราที่เล็บมือเกิดจากเชื้อราในกลุ่มเดอร์มาโตไฟต์ ซึ่งพวกเดอร์มาโตไฟต์เป็นเชื้อราที่เจริญเติบโตโดยอาศัยเคราตินในหนังกำพร้า (กรณีเกิดโรคที่ผิวหนัง) และในเล็บเป็นอาหาร โรคเชื้อราที่เล็บซึ่งเกิดจากเชื้อราในกลุ่มนี้จัดอยู่ในกลุ่มโรค “ทีเนีย (tinea)” เช่นเดียวกับโรคกลากและเกลื้อนที่ผิวหนัง ในกรณีเกิดที่เล็บเรียกว่า “tinea unguium” หรือ “กลากที่เล็บ” ส่วนเชื้อรากลุ่มอื่นที่เป็นสาเหตุของโรคเชื้อราที่เล็บได้เช่นกันแต่พบน้อย ได้แก่ เชื้อราเส้นใยที่ไม่ใช่พวกเดอร์มาโตไฟต์ (เช่น *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum*) และยีสต์ (เป็นเชื้อราที่มีลักษณะกลมหรือรูปไข่ เช่น แคนดิดา (*Candida* spp.) ซึ่งเชื้อแคนดิดาเป็นสาเหตุได้ราว 1-2% ของโรคเชื้อราที่เล็บทั้งหมด แต่ในผู้ที่มีการติดเชื้อแคนดิดาบริเวณผิวหนังที่มีรอยพับหรือเยื่อเมือกแบบเรื้อรัง ตลอดจนผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกันจะพบการติดเชื้อแคนดิดาที่เล็บมือได้มากขึ้น โดยทั่วไปโรคเชื้อราที่เล็บเท้าพบได้บ่อยกว่าที่เล็บมือ 7-10 เท่า (คือประมาณ 90% เกิดกับเล็บเท้า) โดยเฉพาะหัวแม่เท้าและพบได้บ่อยว่าเกิดร่วมกับโรคกลากที่เท้า (หรือโรคน้ำกัดเท้า) โรคเชื้อราที่เล็บเท้าพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงในขณะที่โรคเชื้อราที่เล็บมือชนิดที่เกิดจากเชื้อแคนดิดาพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย

โรคเชื้อราที่เล็บอาจเกิดบริเวณแผ่นเล็บ เนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ หรือเมทริกซ์ (โครงสร้างเหล่านี้มีกล่าวแล้วข้างต้น) ลักษณะทางคลินิกของโรคเชื้อราที่เล็บมีได้หลายอย่าง (รูปที่ 2) เช่น แผ่นเล็บมีรอยด่างสีขาว สีเหลือง หรือ

สีน้ำตาล, ผิวหนังใต้เล็บหนาตัวเป็นขุย (subungual hyperkeratosis), แผ่นเล็บแยก (onycholysis), เล็บเจริญหนาผิดปกติ (onychauxis) มีการจำแนกโรคเชื้อราที่เล็บออกเป็นหลายรูปแบบตามลักษณะรอยโรคที่เกิดกับแผ่นเล็บ เนื้อเยื่อที่มีการติดเชื้อและความรุนแรงของโรค การยืนยันโรคเชื้อราที่เล็บด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการโดยใช้ตัวอย่างที่ได้จากการขูดหรือตัดเล็บตรงที่เป็นโรคทำได้หลายวิธี เช่น การนำไปหยดด้วยสารละลาย 10-20% โปแตสเซียมไฮดรอกไซด์และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์, การเพาะเชื้อ, การย้อมสีแบบพิเศษ (periodic acid-Schiff หรือ PAS), การวิเคราะห์ดีเอ็นเอด้วยวิธีพีซีอาร์ (PCR test หรือ polymerase chain reaction assay) โรคเชื้อราที่เล็บติดต่อโดยการสัมผัสกับเชื้อก่อโรคโดยตรง ซึ่งอาจพบเชื้อได้ที่พรมปูพื้นโรงแรม สถานที่อาบน้ำสาธารณะ พื้นสระว่ายน้ำ อุปกรณ์ทำเล็บของร้านเสริมสวย เป็นต้น กรณีของการเกิดโรคเชื้อราที่เล็บเท้า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องอาจเป็นสภาพอับชื้นประกอบกับมีแรงกดที่เล็บจนบอบช้ำจากการใส่รองเท้าและเกิดรอยแยกที่เล็บ สิ่งเหล่านี้เป็นเหตุให้เชื้อราเข้าภายในเล็บได้ ส่วนโรคเชื้อราที่เล็บมือมักเกิดจากการสัมผัสสิ่งที่เป็นประจำเนื่องจากการทำงาน อย่างไรก็ตามผู้ที่สุขภาพดีทั่วไปการติดเชื้อเกิดขึ้นไม่บ่อยนัก แต่การติดเชื้ออาจเกิดขึ้นหากเป็น ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคเบาหวานหรือโรคเรื้อรังอื่น ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น การเกิดโรคเชื้อราที่เล็บมักเริ่มก่อตัวที่ผิวหนังใต้แผ่นเล็บบริเวณด้านข้างแล้วลามไปยังเนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ และแผ่นเล็บ เชื้อราในกลุ่มเดอร์มาโทไฟต์มีเอนไซม์ที่สามารถย่อยสลายเคราตินและไขมัน เมื่อมีการกำจัดเคราตินออกไปแล้วเชื้อราสามารถแทรกเข้าไปในเล็บได้ดีขึ้นและเจริญอยู่ในนั้น ผู้ที่เป็นโรคกลากที่เท้า (หรือโรคน้ำกัดเท้า) ควรรักษาเนื่องจากเชื้อราอาจลุกลามไปที่เล็บได้



(ก)



(ข)

รูปที่ 2 (ก) โรคเชื้อราที่เล็บมือ [ที่มา: Westerberg DP, Voyack MJ. Am Fam Physician 2013; 88:762-70]

(ข) โรคเชื้อราที่เล็บเท้า [ที่มา: Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL, Barankin B, Leung AAM, et al. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2020; 14:32-45]

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บ

การรักษาโรคเชื้อราที่เล็บทำได้หลายวิธี เช่น การใช้ยาต้านเชื้อรา, การรักษาด้วยแสงเลเซอร์, การรักษาด้วยสารไวแสงซึ่งต้องใช้ร่วมกับแหล่งกำเนิดแสง (photodynamic therapy), การถอดแผ่นเล็บออกโดยการผ่าตัดหรือ

หรือใช้สารเคมี (เช่น ยูเรียเข้มข้น) ในกรณีที่รักษาด้วยยาจะใช้เวลานานจึงเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของยา และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย โดยเฉพาะโรคเชื้อราที่เล็บเท้าจะใช้เวลาในการรักษานานกว่าโรคเชื้อราที่เล็บมือ ด้วยเหตุนี้ ก่อนการรักษาควรผ่านการยืนยันโรคด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ เพราะรอยผิดปกติที่เกิดขึ้นบนแผ่นเล็บอาจเกิดจากเหตุอื่น ยาชนิดรับประทานเป็นยาที่เลือกนำมาใช้ในการรักษาโรคที่เป็นในระดับปานกลางถึงรุนแรง ยาที่ใช้ภายนอกใช้กับโรคที่เป็นเล็กน้อยจนถึงปานกลาง เนื่องจากมีประสิทธิภาพด้อยกว่าและต้องใช้นานกว่ายาชนิดรับประทาน อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยาชนิดที่ใช้ภายนอกมีบทบาทมากขึ้นในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บเมื่อใช้ร่วมกับวิธีการอื่น เช่น การใช้แสงเลเซอร์ การใช้สารเคมี การตัดเอาเล็บบางส่วนออก ซึ่งวิธีการเหล่านี้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยา นอกจากนี้อาจใช้ร่วมกับยาชนิดรับประทานเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บชนิดรับประทาน

ยาชนิดรับประทานเป็นยาที่เลือกนำมาใช้ในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บที่เป็นในปานกลางถึงรุนแรงทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาชนิดที่ใช้ภายนอกและใช้เวลารักษาสั้นกว่า แต่มีผลไม่พึงประสงค์มากกว่าอีกทั้งยังเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นได้มากหากมีการใช้ร่วมกัน ยาชนิดรับประทานใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บได้ทุกรูปแบบ โดยเฉพาะเมื่อเกิดที่เล็บเท้าหลายเล็บ (มากกว่า 50%) หรือโรคลุกลามไปยังเมทริกซ์ หรือมีรอยโรคบนแผ่นเล็บเป็นแนวยาวหรือเป็นปื้นสีขาวหรือสีเหลืองอันเกิดจากเส้นใยและสปอร์รา (dermatophytoma) ในการใช้ยาอาจใช้อย่างต่อเนื่องหรือใช้แบบเว้นระยะโดยมีช่วงที่หยุดยา ซึ่งขึ้นกับยาแต่ละชนิด การใช้ยาชนิดรับประทานร่วมกับชนิดที่ใช้ภายนอกอาจเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โดยใช้ไปพร้อมกันหรือยาชนิดที่ใช้ภายนอกใช้ภายหลังหยุดยาชนิดรับประทานเมื่อโรคมีอาการน้อยลงแล้ว ทั้งนี้ควรปรับการใช้ยาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย แม้ว่าขณะนี้จะมียาด้านเชื้อราหลายชนิดที่มีประสิทธิภาพดี แต่การใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บต้องใช้เวลานานทำให้มีข้อจำกัดด้านผลไม่พึงประสงค์ของยา จึงมียาเพียงไม่กี่ชนิดที่นำมาใช้ดังที่จะกล่าวถึงข้างล่างนี้ (สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบยา ความแรง และวิธีใช้ ให้ดูตารางที่ 1)

1. *กลุ่มอัลลิลามีน (allylamine antifungals)* ได้แก่ เทอร์บินาฟิน (terbinafine) ซึ่งยานี้เป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บ ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา (fungicidal) ให้ผลการรักษาดีมีอัตราหายสูง ผลการรักษาเห็นได้ชัดเจนหลังจากกำจัดเชื้อราและหยุดการรักษาแล้วหลายเดือนเมื่อมีเล็บใหม่งอกมาทดแทน

2. *กลุ่มเอโซล (azole antifungals)* เป็นยากลุ่มใหญ่ ยานำมาใช้มีทั้งยาพวกอิมิดาโซล (imidazole antifungals) และอนุพันธ์ไตรอะโซล (triazole antifungals) ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวนของเชื้อรา (fungistatic) อย่างไรก็ตามมียาชนิดรับประทานเพียงไม่กี่ชนิดที่นำมาใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บ ส่วนใหญ่เป็นพวกอนุพันธ์ไตรอะโซล ตัวอย่างได้แก่ ไอทราโคนาโซล (itraconazole) และฟลูโคนาโซล (fluconazole) ยาเหล่านี้มีผลไม่พึงประสงค์และเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นได้มากกว่าเทอร์บินาฟิน แต่ไอทราโคนาโซลออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้กว้างจึงเป็นยาที่นำมาใช้เมื่อไม่อาจใช้เทอร์บินาฟิน ส่วนฟลูโคนาโซลมีขอบเขตในการออกฤทธิ์ต่อเชื้อราแคบกว่าไอทราโคนาโซลแต่มีข้อดีที่ว่ายาออกฤทธิ์ได้นานจึงรับประทานเพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ฟลูโคนาโซลนำมาใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บเมื่อไม่อาจใช้เทอร์บินาฟินและไอทราโคนาโซล ส่วนยาอื่น ๆ มีความเสี่ยงที่จะเกิดผลไม่พึงประสงค์ได้มากกว่ารวมถึงคีโตโคนาโซล (ketoconazole) ซึ่งเป็นยาพวกอนุพันธ์อิมิดาโซล จึงควรหลีกเลี่ยงในการนำมาใช้รักษาโรคเชื้อราที่เล็บ

3 กริซิโอฟุลวิน (*griseofulvin*) เป็นยาที่มีใช้มานานแล้ว ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวนของเชื้อรา มีประสิทธิภาพด้อยกว่ายาที่กล่าวข้างต้นจึงต้องใช้เวลาในการรักษานานกว่ายาอื่น อีกทั้งมีผลไม่พึงประสงค์มากกว่าด้วย ปัจจุบันจึงใช้ยานี้น้อยลง

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บชนิดที่ใช้ภายนอก

เล็บเป็นโครงสร้างที่ค่อนข้างแข็งและหนาทำให้ยาชนิดที่ใช้ภายนอกผ่านเข้าเล็บได้ไม่ดี แม้ยาชนิดที่ใช้ภายนอกจะมีผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาชนิดรับประทานแต่ยามีประสิทธิภาพด้อยกว่าและใช้เวลาในการรักษานานกว่า จึงใช้ในรายที่มีอาการน้อยจนถึงอาการปานกลาง เช่น โรคเชื้อราชนิดเป็นที่ผิวเล็บ (*superficial onychomycosis* หรือ *white superficial onychomycosis*) ที่ไม่ลุกลามไปถึงเมทริกซ์ ให้ผลดีในการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อราในกลุ่มเดอร์มาโตไฟต์ อาจนำมาใช้เดี่ยวเมื่อมีข้อห้ามใช้ยาชนิดรับประทานหรือทนต่อผลไม่พึงประสงค์ของยาชนิดรับประทานไม่ได้ หรือนำมาใช้ร่วมกับยาชนิดรับประทานเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา อย่างไรก็ตามในการใช้ร่วมกับยาชนิดรับประทานบางผลิตภัณฑ์อาจไม่แนะนำเนื่องจากยังไม่มีผลการศึกษาสนับสนุน (เช่น ไซโคลพิร็อกซ์ชนิดแลกเกอร์ทาเล็บ 8%) การใช้ยาชนิดที่ใช้ภายนอกนี้เมื่อใช้ร่วมกับวิธีการอื่น เช่น การใช้แสงเลเซอร์ การใช้สารเคมี การตัดเอาเล็บบางส่วนออก จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยาดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ยาชนิดที่ใช้ภายนอกให้ผลการรักษาในเด็กดีกว่าผู้ใหญ่ เนื่องจากเด็กมีแผ่นเล็บบางกว่าและมีอัตราการเจริญของเล็บเร็วกว่าผู้ใหญ่จึงมีเล็บใหม่งอกทดแทนได้เร็ว ยาที่ใช้ภายนอกมีทั้งยาครีม ยาน้ำใส และยาแลกเกอร์ (อาจมีรูปแบบอื่น ๆ อีก) ซึ่งยาน้ำใสจะแทรกซึมได้ดีกว่ายาทุกรูปแบบอื่น ส่วนยาแลกเกอร์จะอยู่ที่เล็บได้นานกว่า การทายาครีมและยาน้ำใสให้ทาทั่วเล็บที่เป็นโรคและผิวหนังที่อยู่ติดกับเล็บ แต่ยาแลกเกอร์ให้ทาเฉพาะที่เล็บ (ไม่ทาผิวหนังที่อยู่ติดกับเล็บ) ยาชนิดที่ใช้ภายนอกที่จะกล่าวถึงมีดังนี้ (สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบยา ความแรงและวิธีใช้ ให้ดูตารางที่ 1)

1. กลุ่มเอโซล (*azole antifungals*) ชนิดที่นำมาใช้ภายนอกส่วนใหญ่เป็นยาพวกอนุพันธ์อิมิดาโซล เช่น ไมโคนาโซล (*miconazole*), ไบโฟนาโซล (*bifonazole*), ทิโอโคนาโซล (*tioconazole*), อีโคนาโซล (*econazole*) มีเป็นส่วนน้อยที่เป็นยาพวกอนุพันธ์ไตรอะโซล เช่น เอพินาโคนาโซล (*efinaconazole*)

2. กลุ่มมอร์โฟลีน (*morpholine antifungals*) เช่น อะมอร์โอฟิน (*amorolfine*)

3. กลุ่มไฮดรอกซีไพริดีน (*hydroxypyridine antifungals*) เช่น ไซโคลพิร็อกซ์ (*ciclopirox*)

4. กลุ่มออกซาบอโรล (*oxaborole antifungals*) เช่น ทาวาบอโรล (*tavaborole*)

ตารางที่ 1 ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บ รูปแบบยา ความแรงและวิธีใช้

ชื่อยา	รูปแบบยา (ความแรง)	วิธีใช้สำหรับผู้ใหญ่
ชนิดรับประทาน กริซีโอฟูลวิน (griseofulvin)	ยาเม็ด (125, 250, 500 มิลลิกรัม), ยาน้ำแขวนตะกอน (125 มิลลิกรัม/ 5 มิลลิลิตร)	รับประทานวันละ 0.5-1 กรัม ครั้งเดียวหรือแบ่งรับประทาน ใช้ยานาน 4-6 เดือน
เทอร์บินาฟีน (terbinafine)	ยาเม็ด (250 มิลลิกรัม)	รับประทาน 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หากเป็นที่เล็บมือใช้ยา นาน 6 สัปดาห์ และหากเป็นที่เล็บเท้าใช้ยานาน 12 สัปดาห์
ฟลูโคนาโซล (fluconazole)	ยาเม็ด ยาแคปซูล (50, 100, 150, 200 มิลลิกรัม)	รับประทาน 150 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ระยะเวลาที่ใช้ยา ขึ้นกับความรุนแรงของโรค แต่ไม่น้อยกว่า 24 สัปดาห์ไม่ว่าจะ เป็นที่เล็บมือหรือเล็บเท้า
ไอทราโคนาโซล (itraconazole)	ยาแคปซูล (100 มิลลิกรัม)	<i>ใช้ยาแบบต่อเนื่อง:</i> รับประทาน 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ใช้ยานาน 3-6 เดือน หรือรับประทาน 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ใช้ยานาน 3 เดือน ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงของโรค <i>ใช้ยาแบบเว้นระยะ:</i> รับประทาน 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ แล้วเว้น 3 สัปดาห์ก่อนเริ่มรอบใหม่ หากเป็น ที่เล็บมือให้รับประทาน 2 รอบ และหากเป็นที่เล็บเท้าให้ รับประทาน 3 รอบ
ชนิดใช้ภายนอก ไซโคลพิร็อกซ์ (ciclopirox)	แลกเกอร์ (8%)	ทาววันละ 1 ครั้ง ใช้จนรักษาหาย แต่ไม่เกิน 48 สัปดาห์ ใช้ได้ กับเล็บมือและเล็บเท้า
ทาวบอโรล (tavaborole)	ยาน้ำใส (5%)	ทาววันละ 1 ครั้ง ใช้ยานาน 48 สัปดาห์ ใช้กับเล็บเท้า
ทีโอโคนาโซล (tioconazole)	ยาน้ำใส (28%)	ทาทุก 12 ชั่วโมง ใช้ยานาน 6-12 เดือน ใช้ได้กับเล็บมือและ เล็บเท้า
ไบโฟนาโซล (bifonazole)	ยาน้ำใส (1%)	ทาววันละ 1 ครั้ง อาจป้ายด้วยยาเพสต์ยูเรีย (urea paste ความแรง 40%) เพื่อให้เล็บนุ่มก่อนทายา ใช้จนรักษาหาย ใช้ได้กับเล็บมือและเล็บเท้า
ไมโคนาโซล (miconazole)	ครีม (2%)	ทาววันละ 1 หรือ 2 ครั้ง ใช้จนรักษาหาย ใช้ได้กับเล็บมือและ เล็บเท้า
อะโมรอลฟีน (amorolfine)	แลกเกอร์ (5%)	ทาสัปดาห์ละ 1 หรือ 2 ครั้ง หากเป็นที่เล็บมือใช้ยาราว 6 เดือน และหากเป็นที่เล็บเท้าใช้ยานาน 9-12 เดือน หรือใช้จนรักษา หายและมีเล็บใหม่งอกมาแทนเล็บเดิม
อีโคนาโซล (econazole)	ครีม (1%)	ทาววันละ 1 ครั้ง และปิดเล็บไว้ ใช้ได้กับเล็บมือและเล็บเท้า
เอฟินาโคนาโซล (efinaconazole)	ยาน้ำใส (10%)	ทาววันละ 1 ครั้ง ใช้ยานาน 48 สัปดาห์ ใช้ได้กับเล็บมือและเล็บเท้า

หมายเหตุ (1) ชื่อยาเรียงตามลำดับตัวอักษร ไม่ได้เรียงตามลำดับในการเลือกใช้ และยาชนิดรับประทานที่มีหลายความแรงเนื่องจากนำไปใช้รักษาโรคติดเชื้อราที่อื่นด้วย, (2) รูปแบบและความแรงของผลิตภัณฑ์ในประเทศไทยอาจมีไม่ครบหรือมีแตกต่างจากที่ระบุ, (3) นอกเหนือจากไอทราโคนาโซลแล้ว ยารับประทานชนิดอื่นอาจมีการใช้แบบเว้นระยะเช่นกัน, (4) ก่อนทายา ควรตัดและตะไบเล็บ พร้อมทั้งทำความสะอาดและเช็ดเล็บให้แห้ง, (5) กรณีที่ทายาวันละ 1 ครั้งควรทาเวลาเดิมทุกวัน และอาจเลือกทาตอนก่อนนอน, (6) การทายาครีมและยาน้ำใสให้ทาทั่วเล็บที่เป็นโรคและผิวหนังที่อยู่ติดกับเล็บ แต่ยาแลกเกอร์ให้ทาเฉพาะที่เล็บ (ไม่ทาผิวหนังที่อยู่ติดกับเล็บ), (7) ภายหลังจากทายาชนิดน้ำใสให้หลีกเลี่ยงการสัมผัสน้ำสบู่เพราะน้ำสบู่อาจจะยาออกไป และภายหลังจากทายาแลกเกอร์หากต้องสัมผัสน้ำยาประเภทสารอินทรีย์ควรสวมถุงมือ, (8) ภายหลังจากใช้ยาจนรักษาหายแล้ว ควรใช้ต่อไปอีก 10 วันหรืออย่างน้อย 1 สัปดาห์ และ (9) ก่อนใช้ยาควรศึกษาวิธีใช้จากเอกสารที่เป็นข้อมูลของแต่ละผลิตภัณฑ์อย่างละเอียด [ที่มาของข้อมูล:

(1) MIMS drug information. <https://www.mims.com/thailand/>; (2) RxList – The Internet Drug Index for prescription drug information. <https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บออกฤทธิ์อย่างไร?

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บมีทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวนของเชื้อรา และชนิดที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา ยาในกลุ่มต่าง ๆ ที่กล่าวข้างต้นมีการออกฤทธิ์หลายอย่าง อาจรบกวนการสร้างหรือการทำหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane), ยับยั้งการสังเคราะห์สารสำคัญต่อการดำรงชีพของเชื้อรา เช่น กรดนิวคลีอิก, โปรตีน, สารเออร์โกสเตอรอล (ergosterol) เป็นต้น ซึ่งเออร์โกสเตอรอลมีบทบาทหลายอย่างต่อเซลล์ราและเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ ภาวะดำรงชีพไม่ได้ถ้าขาดสารนี้ การสังเคราะห์เออร์โกสเตอรอลอาศัยการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด เอนไซม์เหล่านั้นจึงเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาต้านเชื้อรา เช่น ยาในกลุ่มเอโซลไม่ว่าจะเป็นพวกอนุพันธ์อิมิดาโซลหรืออนุพันธ์ไตรอะโซล (ตัวอย่างยามีกกล่าวแล้วข้างต้น) ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ลานอสเตอรอล-14-แอลฟา-ดีเมทิลเลส (lanosterol 14-alpha-demethylase), อะโมรอลฟีนออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์สเตอรอล-เดลตา-14-รีดักเทส (sterol Δ 14-reductase) และเอนไซม์สเตอรอล-เดลตา 8-เดลตา 7-ไอโซเมอเรส (sterol Δ 8, Δ 7-isomerase), เทอร์บินาฟีนออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์สควาลีนโมโนออกซิจีเนส (squalene monooxygenase) หรือมีชื่ออื่นว่าสควาลีนอีพอกซิเดส (squalene epoxidase) เมื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้นอกจากทำให้ขาดเออร์โกสเตอรอลแล้ว ยังทำให้เกิดสะสมสารซึ่งไม่ถูกเอนไซม์นำไปใช้จนทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ราและทำให้ราตายได้ (เช่น เทอร์บินาฟีนที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อราได้) นอกจากนี้ยังมีการออกฤทธิ์อย่างอื่น เช่น อนุพันธ์อิมิดาโซลบางชนิดมีฤทธิ์ลดการอักเสบได้โดยลดการชุมนุมของเม็ดเลือดขาว, ลดการสังเคราะห์สารก่อการอักเสบพวกลิโคไทรอิน (leukotrienes) และพรอสตาแกลนดิน (prostaglandins), ลดการหลั่งฮิสตามีน (histamine) จากแมสต์เซลล์ (mast cells) ซึ่งฮิสตามีนทำให้หลอดเลือดขยายและยังเกี่ยวข้องกับอาการคัน ด้วยเหตุนี้นอกจากยาออกฤทธิ์กำจัดเชื้อราแล้วยังช่วยทุเลาอาการของโรคอีกด้วย

ส่วนการออกฤทธิ์ของยาอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับขั้นตอนการสังเคราะห์เออร์โกสเตอรอล เช่น กรณีของกรีซีโอฟูลวินซึ่งฤทธิ์ในการหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรานั้นอาจออกฤทธิ์รบกวนการทำหน้าที่ของไมโครทิวบูล (microtubule) ทำให้หยุดวงจรชีวิตของเชื้อรา, ทาวาบอรอลออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ลิวซิล-ทีอาร์เอ็นเอซินเทเทส (leucyl-tRNA synthetase) ทำให้เชื้อราสังเคราะห์โปรตีนไม่ได้, ไซโคลพิร์อกซ์อาจออกฤทธิ์รบกวนการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและการสังเคราะห์โปรตีน ตลอดจนอาจมีผลโดยตรงในการรบกวนคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์จนทำหน้าที่ไม่ได้

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบร่างกายได้มากหรือน้อยเพียงใด?

กรณีที่เป็นยาชนิดรับประทาน ต้องการให้ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร เพื่อให้ยาเข้าสู่กระแสเลือดและกระจายไปยังเมทริกซ์ เนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ และบริเวณอื่นที่ติดเชื้อรารวมถึงชั้นที่มีเคราตินในเล็บ (ยาบางชนิดสะสมอยู่ในแผ่นเล็บหลายเดือนหลังหยุดรับประทาน) ทำให้ยามีประสิทธิภาพดีแต่จะเกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบทั่วร่างกายได้ ซึ่งยาชนิดรับประทานตามที่กล่าวข้างต้น (เทอร์บินาฟีน ไอทราโคนาโซล ฟลูโคนาโซลและกรีซีโอฟูล

วิน) ล้วนถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร การรับประทานพร้อมอาหารไม่รบกวนการดูดซึมยาเหล่านี้ นอกจากนี้ อาหารยังช่วยเพิ่มการดูดซึมไอทราโคนาโซลและกรีซิโอฟูลวินโดยเฉพาะอาหารที่มีไขมันสูง

ส่วนยาชนิดที่ใช้ภายนอก ต้องการให้ยาสามารถแทรกซึมไปทั่วแผ่นเล็บที่เป็นโรครวมเนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ แต่ไม่ต้องการให้ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบทั่วร่างกาย ด้วยเหตุนี้ยาชนิดที่ใช้ภายนอกจึงให้ผลไม่เพียงพอในการรักษาโรคเชื้อราที่เล็บหากเป็นรุนแรง ยาที่ใช้ภายนอกที่กล่าวในบทความนี้หลายชนิดถูกดูดซึมเข้าผ่านผิวหนังได้น้อยหรือน้อยมากจนไม่มีนัยสำคัญที่จะทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบทั่วร่างกาย มีเพียงบางชนิดที่ถูกดูดซึมได้ดี อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ในรูปแบบ ความแรงและวิธีใช้ตามที่ระบุไว้ในตารางที่ 1 นั้น ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในปริมาณน้อยและมีผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบทั่วร่างกายเพียงเล็กน้อย

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บใช้นานเพียงใด?

โรคเชื้อราที่เล็บรักษาหายได้แต่จะใช้เวลานานหลายเดือนหรืออาจนานเป็นปี จึงควรใช้ยาตามขนาดและระยะเวลาที่กำหนดไว้สำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ กรณีที่เป็นยาชนิดรับประทานใช้นานราว 3-6 เดือน ส่วนยาที่ใช้ภายนอกใช้นานราว 6-12 เดือน ซึ่งขึ้นกับชนิดของยา เป็นโรคที่เล็บมือหรือเล็บเท้า บริเวณที่เกิดการติดเชื้อและความรุนแรงของโรค ภายหลังการรักษาจนเชื้อราหมดแล้วให้ใช้ยาต่อไปอีก 10 วันหรืออย่างน้อย 1 สัปดาห์ ส่วนสภาพเล็บจะเป็นปกติต่อเมื่อมีเล็บใหม่งอกมาทดแทน

ผลไม่พึงประสงค์ของยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บ

ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บไม่ว่าจะเป็นยาชนิดรับประทานหรือยาที่ใช้ภายนอกล้วนต้องใช้เป็นเวลานานหลายเดือนหรืออาจนานเป็นปี จึงอาจเกิดผลไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ได้

ผลไม่พึงประสงค์ของยาชนิดรับประทาน ยาชนิดรับประทานออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกายได้ จึงอาจเกิดผลไม่พึงประสงค์ได้หลายอย่าง เช่น

-- การแพ้ยา (เกิดผื่นขึ้น ลมพิษ ริมฝีปากบวม ขอบตาบวม เป็นต้น) อาจเกิดกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน (Steven-Johnson syndrome) ตลอดจนเกิดอาการทางผิวหนังรุนแรงในรูปแบบต่าง ๆ ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต แต่พบน้อย หากเกิดอาการดังกล่าวให้หยุดยาทันทีและเข้ารับการรักษ และไม่ใช่ยาชนิดนั้นอีก

-- การใช้ยาเป็นเวลานานอาจรบกวนการทำงานของตับและไต และยาบางชนิดอาจทำให้เม็ดเลือดขาวน้อยลง

-- อาการอื่น เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, เบื่ออาหาร, แสบอก, ทางเดินอาหารปั่นป่วน, ท้องเดินหรือท้องผูก, ปวดศีรษะ, การรับรสเปลี่ยนแปลง, เวียนศีรษะ, อ่อนล้า, ง่วงนอนหรือนอนไม่หลับ, สับสน, อารมณ์เปลี่ยนแปลง, การรับรู้สัมผัสสัมผัสผิดปกติ (paresthesia), ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง, ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, ปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น

-- นอกจากนี้ อาจเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน ซึ่งต้องระวังอย่างมากเมื่อใช้ร่วมกับยาบางชนิด เช่น ยาต้านการแข็งตัวของเลือด และยารักษาโรคเชื้อราอาจรบกวนประสิทธิภาพของยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน

ผลไม่พึงประสงค์ของยาชนิดที่ใช้ภายนอก ยาที่สัมผัสผิวหนังรอบเล็บอาจทำให้เกิดอาการระคายผิว ผิวแห้ง ผิวแดง แสบร้อน คัน ส่วนอาการที่รุนแรง เช่น ผิวหนังอักเสบจากการแพ้ยา (allergic contact dermatitis) ผื่นขึ้น ลมพิษ เกิดตุ่มพอง พบได้ยาก หากเกิดอาการที่รุนแรงเหล่านี้ไม่ควรใช้ยาชนิดนั้นอีก ส่วนที่แผ่นเล็บอาจพบว่า เล็บมีสีเปลี่ยนไป เล็บมีรอยแยก และเล็บหักง่าย สำหรับยาบางอย่างที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้บ้าง อาจมีผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบทั่วร่างกายเหมือนยาชนิดรับประทานที่กล่าวข้างต้นได้เล็กน้อย

ข้อแนะนำในการใช้ยารักษาโรคเชื้อราที่เล็บ

1. โรคเชื้อราที่เล็บรักษาหายได้แต่ต้องใช้เวลานานเป็นเดือนหรืออาจเป็นปี อีกทั้งยังกลับมาเป็นซ้ำได้ จึงควรให้ความร่วมมือในการรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยใช้ยาตามขนาดและระยะเวลาที่กำหนดไว้สำหรับยาแต่ละชนิด ไม่ว่าจะเป็ดยาชนิดรับประทานหรือยาที่ใช้ภายนอก

2. ควรแจ้งแพทย์หรือเภสัชกรหากมีการใช้ยาใดอยู่ก่อน เพราะอาจเกิดปฏิกิริยากับยารักษาโรคเชื้อราชนิดรับประทานหากใช้ร่วมกัน

3. การใช้ยาชนิดที่ใช้ภายนอกมีข้อควรปฏิบัติดังนี้

-- ก่อนทายา ควรตัดและตะไบเล็บ พร้อมทั้งทำความสะอาดและเช็ดเล็บให้แห้ง

-- การทายาครีมและยาน้ำใสให้ทาทั่วเล็บที่เป็นโรคและผิวหนังที่อยู่ติดกับเล็บ แต่ยาแล็กเกอร์ให้ทาเฉพาะที่เล็บ (ไม่ทาผิวหนังที่อยู่ติดกับเล็บ)

-- หากทายาวันละ 1 ครั้งควรทาเวลาเดิมทุกวัน และอาจเลือกทาตอนก่อนนอน

-- ภายหลังกายาชนิดน้ำใสให้หลีกเลี่ยงการสัมผัสน้ำสบู่เพราะน้ำสบู่อาจชะยาออกไป และภายหลังกายาแล็กเกอร์หากต้องสัมผัสน้ำยาประเภทสารอินทรีย์ควรสวมถุงมือ

-- อย่าให้ยาสัมผัสตา จมูก ปาก หรือเยื่อเมือกต่าง ๆ ไม่ว่าจะสัมผัสยาโดยตรงหรือสัมผัสยาที่ทาบนเล็บมือ

-- ยาอาจมีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ จึงไม่ควรอยู่ใกล้ความร้อนหรือเปลวไฟ ไม่ว่าจะเป็ยขณะที่ทายาหรือการเก็บยา

-- ผลิตรภัณฑ์แต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน ก่อนใช้ยาควรศึกษาวิธีใช้จากเอกสารที่เป็นข้อมูลของแต่ละผลิตภัณฑ์อย่างละเอียด

4. หากแพ้ยาชนิดใดไม่ให้ใช้ยานั้นอีก กรณีเป็นยาที่ใช้ภายนอกให้รีบเช็ดยาที่ทานั้นออกไป

5. ไม่ว่าจะเป็ดยาชนิดรับประทานและชนิดที่ใช้ภายนอก ภายหลังกายาจนรักษาหายแล้ว ควรใช้ต่อไปอีก 10 วันหรืออย่างน้อย 1 สัปดาห์

6. เข้ารับการตรวจร่างกายตามนัดแม้จะได้รับการรักษาแล้ว เพื่อเฝ้าระวังผลไม่พึงประสงค์ของยาที่อาจเกิดขึ้น

7. นอกเหนือจากการใช้ยา ควรรักษาสุขอนามัยส่วนบุคคล หมั่นตัดเล็บให้สั้นและตัดอย่างถูกวิธี (ไม่ตัดเซาะด้านข้าง) ดูแลเล็บไม่อับชื้น ใส่รองเท้าที่ระบายอากาศได้ดีและไม่ใช้รองเท้าร่วมกับผู้อื่น รักษาเท้าให้แห้งอยู่เสมอ หากต้องสวมถุงเท้าควรเป็นถุงเท้านุ่มที่ซับความชื้นได้ดี เชื้อราที่เล็บติดต่อกันได้โดยการสัมผัสจึงไม่ควรเดินเท้าเปล่า

โดยเฉพาะในสถานที่สาธารณะ และหากเป็นกลากที่เท้าหรือโรคน้ำกัดเท้า ควรรักษาเนื่องจากเชื้อราอาจลุกลามมาที่เล็บได้

เอกสารอ้างอิง

1. Fungal infections of the skin, hair, and nails. In: Wolff K, Johnson R, Saavedra AP, Roh EK, eds. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 8e. McGraw Hill, 2017. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2043§ionid=154894494>. Accessed: October 8, 2021.
2. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL, Barankin B, Leung AAM, *et al.* Onychomycosis: an updated review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2020; 14:32-45.
3. Kovitwanichkanont T, Chong AH. Superficial fungal infections. *Aust J Gen Pract* 2019; 48:706-11.
4. Bodman MA, Krishnamurthy K. Onychomycosis, updated: August 3, 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441853/>. Accessed: October 8, 2021.
5. Johnson C, Sinkler MA, Schmieder GJ. Anatomy, shoulder and upper limb, nails, updated: June 12, 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534769/>. Accessed: October 8, 2021.
6. Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2013; 88:762-70.
7. de Berker D. Nail anatomy. *Clin Dermatol* 2013; 31:509-15.
8. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Piraccini BM, Takwale A, Shemer A, *et al.* Global perspectives for the management of onychomycosis. *Int J Dermatol* 2019; 58:1118-29.
9. Gupta AK, Stec N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management. *F1000Res* 2019. doi: 10.12688/f1000research.18646.1. Accessed: October 8, 2021.
10. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A, *et al.* Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:1972-90.
11. Sprenger AB, Purim KSM, Sprenger F, Queiroz-Telles F. A week of oral terbinafine pulse regimen every three months to treat all dermatophyte onychomycosis. *J Fungi (Basel)* 2019. doi: 10.3390/jof5030082. Accessed: October 8, 2021.

12. Aggarwal R, Targhotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med* 2020. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100949. Accessed: October 8, 2021.
13. Shen JJ, Jemec GBE, Arendrup MC, Saunte DML. Photodynamic therapy treatment of superficial fungal infections: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101774. Accessed: October 8, 2021.
14. MIMS drug information. <https://www.mims.com/thailand/>. Accessed: October 8, 2021.
15. RxList - The Internet Drug Index for prescription drug information. <https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>. Accessed: October 8, 2021.