# ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของโอเทเสโคนาโซลในการรักษาเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำ
# Clinical Efficacy and Safety of Oteseconazole in Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Management

นิพนธ์ปริทัศน์ | Review Article


พิรุณ คำลี* และ ศุทธินี ไชยช่อฟ้า

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700

* Corresponding author: piroon.kha@mahidol.ac.th



*วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2568;20(4):397-402.*



Piroon Khamlee* and Suttinee Chaichofa

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University, Bangkok 10700

* Corresponding author: piroon.kha@mahidol.ac.th



***Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2025;20(4):397-402.***



**บทคัดย่อ**

การติดเชื้อราในช่องคลอดแบบเป็นซ้ำสามารถพบได้ทั่วไปในผู้หญิงทั่วโลก โดยมีการอักเสบแบบซ้ำซากภายในช่องคลอดและอวัยวะเพศภายนอก ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อราแคนดิดาเป็นเชื้อก่อโรค “oteseconazole” เป็นยาต้านเชื้อราอะโซลชนิดใหม่ ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโดยลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำและเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา โดยการปรับแบบให้โมเลกุลยามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม P450 ในเชื้อราอย่างจำเพาะ จึงทำให้มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้ต่ำลงอีกด้วย จากคุณสมบัติเฉพาะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ เช่น ครึ่งชีวิตที่ยาวนาน และการกระจายยาในเนื้อเยื่อได้สูง ทำให้ผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้เพียงสัปดาห์ละครั้ง ส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรักษา จากข้อมูลทางคลินิกพบว่า oteseconazole มีประสิทธิผลที่ดีในการลดโอกาสการกำเริบของภาวะติดเชื้อราในช่องคลอด ในขณะที่รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมีอาการไม่รุนแรง เช่น อาการด้านทางเดินอาหาร และปวดศีรษะ



**คำสำคัญ:** เชื้อราในช่องคลอดและปากช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำ, เชื้อแคนดิดา, ยาต้านเชื้อรากลุ่มอะโซล, โอเทเสโคนาโซล



~~Editorial note~~

*Manuscript received in original form: January19, 2025;*
*Revision notified: February 19, 2025;*
*Revision completed: February 19,, 2025;*
*Accepted in final form: February 19,, 2025;*
*Published online: December 31, 2025.*



**Abstract**

Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is a chronic condition affecting millions worldwide, characterized by repeated episodes of vaginal and vulvar inflammation caused by *Candida species*. Oteseconazole, a novel oral azole antifungal, has been developed to address the limitations of existing therapies, including incomplete resolution and high recurrence rates. Oteseconazole demonstrates potent and selective inhibition of fungal cytochrome P450 enzymes, resulting in sustained antifungal activity and significantly reduced recurrence rates. Its unique pharmacokinetic properties, including long half-life and high tissue distribution, support once-weekly dosing for maintenance therapy and may enhance patient adherence. Clinical trials report high rates of mycological and clinical cures with minimal adverse events, primarily mild gastrointestinal symptoms, and headache. Importantly, oteseconazole's selective mechanism reduces the risk of drug-drug interactions and off-target effects. These findings suggest that oteseconazole might be a safe and effective option for managing RVVC, offering durable relief and reducing the burden of recurrent infections.



**Key words:** Recurrent vulvovaginal candidiasis, *Candida species*, novel oral azole antifungal, oteseconazole

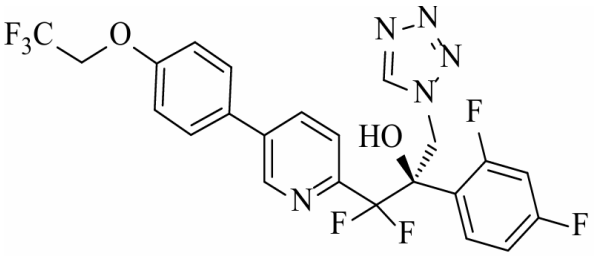
Journal website:
http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index


## บทนำ

การติดเชื้อราในช่องคลอดและปากช่องคลอดพบได้ร้อยละ 75 ในสตรี มักเกิดจากเชื้อแคนดิดา อัลบิแคนส์ (*Candida albicans*) และอาจพบจากสาเหตุการติดเชื้อแคนดิดาชนิดอื่น ๆ หรือยีสต์ได้เช่นกัน โดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะมีอาการคันในช่องคลอด เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ ปัสสาวะแสบขัด หรือ มีตกขาว เป็นต้น และมีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำได้อีกโดยพบได้ประมาณร้อยละ 40 - 50 สำหรับผู้ที่มีอาการติดเชื้อราในช่องคลอดตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปภายในระยะเวลา 1 ปีนั้น จัดได้ว่าเข้าเกณฑ์การติดเชื้อราในช่องคลอดชนิดกลับมาเป็นซ้ำ[1] ผู้ป่วยที่ประสบปัญหาการติดเชื้อราในช่องคลอดอย่างเรื้อรังและซ้ำซากพบว่า มีผลกระทบทางลบต่อคุณภาพชีวิตและสุขภาพทางเพศในสตรีกลุ่มดังกล่าว[2] เป็นเหตุของการสูญเสียผลิตภาพของงาน คิดเป็น 14.39 พันล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี และมีรายงานการศึกษาประมาณการเกิดภาวะเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำในผู้หญิงทั่วโลก ประมาณ 138 ล้านรายต่อปี ในอัตราความชุก 3,871 ครั้งต่อผู้หญิง 100,000 คน[3] แม้ว่าปัจจุบันการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา fluconazole แบบต่อเนื่องนั้น มีประสิทธิภาพในการควบคุมการติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำ แต่พบว่าผู้ป่วยยังไม่สามารถรักษาให้หายขาด[4] อีกทั้งยังพบว่า มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ fluconazole ในระยะเวลานาน เช่น ปวดศีรษะ ปวดท้อง คลื่นไส้[5] และอาจพบภาวะพิษต่อตับ ภาวะตอร์ซาดเดอปวงต์ (torsade de pointes) ลมชัก เม็ดเลือดขาวต่ำ[6,7] เป็นต้น ในขณะที่อัตราการกลับมาเป็นซ้ำของการติดเชื้อราในช่องคลอดยังพบได้อีก ประมาณร้อยละ 50 หลังครบระยะเวลา 6 เดือนจากการรักษาตามแบบแผนมาตรฐานด้วยยา fluconazole[4] ปัจจุบันพบว่า oteseconazole เป็นยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole ชนิดใหม่ที่ใช้ในการป้องกันการกำเริบภาวะติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำ อาจพิจารณาใช้เป็นทางเลือกในการป้องกันและรักษาโรคดังกล่าว โดยมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

ทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังรายละเอียดกล่าวในหัวข้อถัดไป

**Oteseconazole**



## ข้อมูลทั่วไป

Oteseconazole เป็นยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole ชนิดใหม่ รูปแบบแคปซูลรับประทานขนาด 150 มิลลิกรัม ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนยา จากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2565 ชื่อการค้า VIVJOA™ เพื่อใช้ป้องกันการกำเริบของการติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำ (recurrent vulvovaginal candidiasis; RVVC) ในผู้หญิงที่ไม่ได้กำลังมีบุตรหรือมีโอกาสจะมีบุตร (reproductive potential) ในระหว่างการใช้ยา oteseconazole และจากข้อมูลเอกสารกำกับยามีข้อห้ามใช้ในกลุ่มผู้ป่วย ดังนี้ ผู้หญิงที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือมีโอกาสจะตั้งครรภ์ ผู้หญิงที่อยู่ระหว่างการให้นมบุตร และผู้ที่แพ้ยา oteseconazole[8] โดยขนาดยาและวิธีบริหารยา สามารถให้การรักษาในแบบแผนที่ให้ร่วมกับยาต้านเชื้อรา fluconazole หรือ การรักษาโดยใช้เฉพาะยา oteseconazole เป็นยาเดี่ยวก็ได้ในระยะของการติดเชื้อราในช่องคลอดมีอาการกำเริบ และจะเริ่มให้ยา oteseconazole ต่อในขนาด 150 มิลลิกรัม ในความถี่สัปดาห์ละ 1 ครั้งพร้อมอาหาร ต่อเนื่องนานอีก 11 สัปดาห์เพื่อการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากการรักษาภาวะติดเชื้อราในช่องคลอดแบบเฉียบพลันเสร็จสิ้น[8]

**กลไกการออกฤทธิ์** (Mechanism of Action) oteseconazole จัดอยู่ในกลุ่ม azole metalloenzyme inhibitor มีเป้าหมายในการรบกวนการสร้าง fungal sterol โดยยับยั้งการทำงานของ 14α demethylase (CYP51) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการสังเคราะห์ ergosterol ให้สมบูรณ์เพื่อเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อรา การยับยั้ง CYP51 ดังกล่าวยังส่งผลให้เกิดการสะสมของสาร 14-methylated sterols ในเชื้อราเพิ่มมากขึ้นจนเกิดพิษต่อเซลล์เชื้อราเอง ด้วยลักษณะโครงสร้างทางโมเลกุลของ oteseconazole ที่มีความแตกต่างเฉพาะตัวแยกจาก azole อื่น ๆ โดยมีโครงสร้างแบบสี่วง (tetrazole) ทำให้ oteseconazole มีความจำเพาะต่อเอนไซม์ CYP ของมนุษย์ที่ต่ำ มีผลการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่า oteseconazole มีฤทธิ์ต่อเชื้อแคนดิดาที่เป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำได้หลายสปีชีส์ ได้แก่ *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. lusitaniae, และ C. dubliniensis*[8]

**เภสัชจลนศาสตร์** (Pharmacokinetics) มีลักษณะทางพารามิเตอร์ดังนี้

• การดูดซึมยา จากข้อมูลการใช้ยา oteseconazole ในขนาดตามเอกสารกำกับยา มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์; mean (± SD) ดังนี้ $C_{max}$ = 2.8 (1.25) μg/mL, $AUC_{24h}$ = 64.2 (29.4) h·μg/mL, $C_{min}$ = 2.5 (1.19) μg/mL, และ $t_{max}$ = 5 - 10 ชั่วโมง มีข้อมูลการรับประทานยาพร้อมมื้ออาหาร พบว่า เมื่อให้รับประทานร่วมกับมื้ออาหารที่มีปริมาณไขมันสูงในสัดส่วนร้อยละ 50 และมีพลังงานสูงประมาณ 800 – 1,000 แคลอรี่ มีค่า $C_{max}$ และ $AUC_{0\text{-}72h}$ เพิ่มขึ้นร้อยละ 45 และ 36 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับการรับประทานยาพร้อมอาหารประเภทไขมันต่ำและพลังงานต่ำ

• การกระจายยา oteseconazole มีปริมาตรการกระจายยาประมาณ 423 ลิตร จับกับพลาสมาโปรตีนประมาณ ร้อยละ 99.5 ถึง 99.7 จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบการกระจายของยา oteseconazole ในเนื้อเยื่อช่องคลอดในปริมาณเทียบเท่าได้กับที่พบในพลาสมา

• การเปลี่ยนแปลงยา ไม่พบกระบวนการเมแทบอลิสมใดต่อการขจัดยา oteseconazole อย่างมีนัยสำคัญ ค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยา ($t_{1/2}$) ของ oteseconazole มีระยะเวลายาวนานประมาณ 138 วัน

• การขับยาออกนอกร่างกาย จากการศึกษาการขับยา oteseconazole โดยการให้ยาที่ติดด้วยสารรังสี (radiolabeled) ทางปาก และเมื่อติดตามการขับยาออกจากร่างกาย พบว่า มีการขับยาทางอุจจาระผ่านออกจากทางน้ำดีร้อยละ 56 และทางปัสสาวะร้อยละ 26[8]

**เภสัชพลศาสตร์** (Pharmacodynamics) ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยากับการตอบสนองต่อยา oteseconazole (exposure-response relationships) และระยะเวลาในการให้ยาต่อผลลัพธ์ทางเภสัชพลศาสตร์[8]

## ผลการศึกษาทางคลินิกของยา oteseconazole

จาก VIOLET trial[9] ได้ทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ oteseconazole กับยาหลอกในการรักษาการติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำ จำนวน 2 การศึกษา (*n* = 656) ภายใต้ระเบียบวิธีวิจัยเดียวกัน โดยแบ่งเป็นการศึกษาย่อย CL-011 และ CL-012 ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของผู้ที่มีอาการติดเชื้อราในช่องคลอดกลับมาเป็นซ้ำอย่างน้อย 1 ครั้งในช่วงระยะเวลา 48 สัปดาห์ นั้น กลุ่มที่ได้รับยา oteseconazole กับกลุ่มยาหลอก มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อดูผลรวมของผู้ที่มีอาการติดเชื้อราในช่องคลอดกลับมาเป็นซ้ำในกลุ่มทดลองที่ได้รับยา oteseconazole

ทั้งการศึกษาของ CL-011 และ CL-012 พบจำนวน 22 ราย และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบจำนวน 84 ราย มีอัตราที่ผู้ป่วยกลับมาเป็นซ้ำของอาการติดเชื้อราในช่องคลอด โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ oteseconazole กับยาหลอก มีค่า hazard ratio (95% CI) เท่ากับ 0.11 (0.06 - 0.21) และ 0.08 (0.04 - 0.17) ในการศึกษาของ CL-011 และ CL-012 ตามลำดับ

นอกจากนี้พบว่ามีการศึกษา ultraVIOLET trial[10] ได้ทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (*n* = 219) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา oteseconazole ในการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของภาวะติดเชื้อราในช่องคลอดร่วมกับการยืนยันผลเพาะเชื้อ (recurrent culture-verified acute vulvovaginal candidiasis) โดยอาสมัครจะถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการรักษา induction phase แล้วต่อด้วยการรักษา maintenance phase ด้วยยา oteseconazole ต่อด้วย oteseconazole (OTE-ote) และ กลุ่มที่ได้รับยา fluconazole ต่อด้วยยาหลอก (FLU-pbo) ภายหลังอาสาสมัครได้รับยาทดสอบในช่วง induction phase ตามกลุ่มไปแล้ว 2 สัปดาห์ ผู้ที่ได้รับการประเมินว่าหายขาดจากการติดเชื้อราในช่องคลอดในระยะเฉียบพลันแล้ว จึงจะเข้าสู่การรักษาในระยะ maintenance phase ตามที่ได้สุ่มให้เข้ากลุ่มทดสอบไว้[9] ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ OTE-ote มีประสิทธิภาพโดยรวมเหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ FLU-pbo แต่มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายขาดจากการรักษาภาวะติดเชื้อราในช่องคลอดในระยะเฉียบพลันในช่วง induction phase ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาต้านเชื้อราชนิดใหม่ (OTE-ote) กับ กลุ่มที่ได้รับยารักษาแบบมาตรฐานปัจจุบัน (FLU-pbo) ร่วมกับการมีผลเพาะเชื้อ candida เป็นลบหลังครบการรักษาในช่วง induction phase เป็นเวลา 2 สัปดาห์ สำหรับผลการศึกษาด้านสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อราในช่องคลอดกำเริบร่วมกับการยืนยันด้วยผลเพาะเชื้อ > 1 รอบขึ้นไปในระยะ maintenance phase พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ OTE-ote มีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มยาหลอกและยังมีระยะเวลาป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำที่ยาวนานกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า hazard ratio (95% CI) เท่ากับ 0.08 (0.04 – 0.17) โดยมีสรุปผลการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพของยา oteseconazole ในการรักษาการติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำดังรายละเอียดใน**ภาคผนวกที่ 1.**

## ผลการศึกษาด้านจุลชีววิทยาในการทดสอบหาความเข้มข้นที่ยับยั้งขั้นต่ำ (Minimum Inhibitory Concentration, MIC)

จากการทวนวรรณกรรม พบข้อมูลการทดสอบประสิทธิภาพและความไวของเชื้อ *candida* โดยแยกจากเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อราในช่องคลอดแบบเรื้อรังต่อตัวยาทดสอบ ได้แก่ การศึกษาของ VIOLET[9] พบว่า oteseconazole มีค่า MIC ที่ต่ำมากในเกือบทุกสปีชีส์ที่ได้ทำการทดสอบรวมถึงสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยารักษามาตรฐานปัจจุบันคือ fluconazole และผลวิเคราะห์ค่า MIC รวมทุก isolates พบว่า oteseconazole มีค่าระหว่างช่วง 0.0005 ถึง 0.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (μg/ml) โดยมีค่า $MIC_{50}$ เท่ากับ 0.002 μg/ml และ $MIC_{90}$ เท่ากับ 0.06 μg/ml เปรียบเทียบกับ fluconazole ที่มีค่า MIC รวมทุก isolates ที่ได้ทำการทดสอบมีค่าระหว่างช่วง 0.06 ถึง 32 μg/ml โดยมีค่า $MIC_{50}$ เท่ากับ 0.25 μg/ml และ $MIC_{90}$ เท่ากับ 8 μg/ml ตามลำดับ และการศึกษาของ ultraVIOLET[10] พบว่า มีปริมาณเชื้อทั้งสิ้น 335 isolates และพบ *candida albicans* ได้มากสุดเป็นอันดับแรกในอัตราส่วนร้อยละ 76.1 และสปีชีส์อื่นพบได้รองลงมาได้แก่ *candida glabrata* พบร้อยละ 11.8 *candida parapsilosis* พบร้อยละ 5.4 และ *candida tropicalis* พบร้อยละ 4.1 ฯลฯ ผลการศึกษาความไวของเชื้อต่อยา oteseconazole รวมทุก isolates อยู่ในช่วงระหว่าง <0.0005 ถึง >0.25 μg/mL ในขณะที่ fluconazole มีผลความไวของเชื้ออยู่ในช่วงระหว่าง <0.06 ถึง 32 μg/mL ซึ่งทั้ง 2 การศึกษาดังกล่าวมีผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาที่มีแนวโน้มที่สอดคล้องไปในทางเดียวกัน และอาจเป็นข้อมูลสะท้อนถึงประสิทธิภาพของยา oteseconazole ต่อผลลัพธ์ทางคลินิกในการรักษาภาวะติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำได้ต่อไป

## ข้อมูลด้านความปลอดภัยยา oteseconazole

**ผลต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์** (embryo-fetal toxicity) จากเอกสารกำกับยามีข้อห้ามใช้ยาในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ หรืออยู่ในช่วงวางแผนที่จะตั้งครรภ์ เนื่องจากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า oteseconazole มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตัวอ่อนและทารกในครรภ์[8]

**ผลต่อสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ** (cardiac electrophysiology) มีข้อมูลการให้ยา oteseconazole แก่อาสาสมัครในขนาดสูงกว่าเอกสารกำกับยาแนะนำไว้กว่า 5 เท่า ไม่พบความผิดปกติของผลตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจลักษณะ prolong QT interval และอาการสำคัญทางคลินิก[8]

**อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา** จากการศึกษาทางคลินิก VIOLET และ ultraVIOLET[9,10] มีอาสาสมัครที่ได้รับยา oteseconazole ทั้งสิ้น 580 ราย พบว่า มีผู้ป่วย 1 รายที่ต้องถอนออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากภาวะผื่นแพ้ผิวหนังอักเสบ (allergic dermatitis) และเมื่อเปรียบเทียบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรง และอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา oteseconazole และกลุ่มควบคุม พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของสัดส่วนอาสาสมัครที่ต้องออกจากการศึกษาด้วยอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ทั้งนี้มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบได้บ่อย[8] ได้แก่ อาการปวดศีรษะ

(ปวดศีรษะทั่วไป, ปวดศีรษะไมเกรน, ปวดศีรษะไซนัส) พบร้อยละ 7.4 อาการคลื่นไส้ พบร้อยละ 3.6 เป็นต้น

**อันตรกิริยาระหว่างยา** oteseconazole มีข้อแตกต่างจากยาต้านเชื้อรากลุ่ม triazole ในด้านโอกาสการมีอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นที่ต่ำกว่ายาต้านเชื้อราในกลุ่มเดียวกัน เนื่องจากมีการพัฒนาโครงสร้างของโมเลกุลให้จำเพาะต่อเอนไซม์ CYP51 ในเชื้อรามากขึ้น โดยการเพิ่ม triazole iron-binding group ให้มีโครงสร้างเป็น 4 วง (tetrazole) ด้วยวงแหวนห้าเหลี่ยมที่บรรจุไนโตรเจนจำนวน 4 อะตอม ส่งผลให้มีความจำเพาะต่อ substrate-binding site ของ CYP51 ในเชื้อรา มากกว่ามนุษย์ประมาณ 2,000 เท่า นับว่าเป็นปัจจัยในการเพิ่มทั้งประสิทธิภาพของยา และลดโอกาสการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นลงได้อย่างมีนัยสำคัญ[11] มีข้อมูลเอกสารกำกับยา VIVJOA™ พบว่า oteseconazole เป็น Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) inhibitor และมีตัวยาที่เป็น BCRP substrates เช่น rosuvastatin ที่อาจมีอันตรกิริยาต่อกันและอาจส่งผลให้มีการเพิ่มระดับยาในร่างกายจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม BCRP substrates ได้ ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการรักษาด้วยยา oteseconazole เมื่อมีการใช้ยากลุ่มที่เป็น BCRP substrates ร่วมด้วย ควรเริ่มการรักษาด้วยยาที่เป็น BRCP substrates ดังกล่าวในขนาดต่ำก่อน หรืออาจพิจารณาลดขนาดยา BRCP substrates ลง เมื่อผู้ป่วยอยู่ระหว่างการใช้ยาคู่อันตรกิริยานี้ร่วมกันอยู่ นอกจากนี้ควรติดตามผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

## การพัฒนายาใหม่ของ oteseconazole จากโครงสร้าง triazole เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา

จากข้อมูลที่ได้กล่าวมาทั้งหมดแล้วข้างต้น พบว่า oteseconazole มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการรักษาภาวะการติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำได้ดี โดยอาจอธิบายได้จากลักษณะเคมีทางการแพทย์ และแบบโครงสร้างโมเลกุลของยา oteseconazole ต่อบทบาทสำคัญในด้านเภสัช-จลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และประสิทธิภาพโดยรวมในการแก้ไขข้อจำกัดในรักษาการติดเชื้อราในช่องคลอด ที่ดื้อต่อยา fluconazole ซึ่งเป็นปัจจัยที่ท้าทายทางด้านการแพทย์ในปัจจุบัน โดยมีรายละเอียดดังนี้

การออกฤทธิ์ของยาต้านเชื้อราในกลุ่มอะโซล จากกลไกการยับยั้งเอนไซม์ในเชื้อรานั้น จะอาศัยการจับกันใน 2 ตำแหน่ง ได้แก่ metal-binding group (MBG) และบริเวณ scaffold ซึ่งเป็น substrate-binding site[12] ยาต้านเชื้อรากลุ่มอะโซลรุ่นแรก เช่น ketoconazole นั้น พบว่า สามารถจับกับ 1-imidazole MBG ได้ดี แต่ไม่มีความจำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย เนื่องมีการจับกับ CYP เอนไซม์ในตับของมนุษย์ไปด้วย จึงส่งผลให้พบอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เช่น เกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยได้[13] ต่อมาจึงมีการพัฒนายาในกลุ่มอะโซลในรุ่นที่ 2 ได้แก่ fluconazole ฯลฯ โดยมีโครงสร้างประกอบด้วย 1-(1,2,4-triazole) MBG ให้จับกับ heme-iron ใน CYP เอนไซม์ได้ลดลง โดยมุ่งหวังเพื่อลดอันตรกิริยากับยาอื่นและผลข้างเคียงจากการใช้ยารุ่นแรก แต่ยังคงพบปัญหาดังกล่าวอยู่ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านเชื้อราอะโซลรุ่นที่ 2[14] ปัจจุบันพบว่า ยาต้านเชื้อราชนิดใหม่ เช่น oteseconazole นั้นมีความแตกต่างไปจากยาในกลุ่มอะโซลตัวอื่นๆ แต่ยังคงลักษณะสำคัญของโครงสร้างหลักที่เป็นวงแหวน triazole อยู่ โดยการแทนที่ด้วยวงแหวนห้าเหลี่ยมที่บรรจุไนโตรเจนจำนวน 4 อะตอม ทำให้โมเลกุลมีลักษณะเป็น tetrazole และมีความชอบต่อ heme-iron ลดลง นอกจากการเติมหมู่ฟังก์ชั่นดังกล่าวแล้ว โมเลกุลยายังมีการปรับ scaffold ทำให้เกิดการจับกันระหว่างตัวยา oteseconazole และเอนไซม์ CYP51 ที่มีความจำเพาะขั้นสูงต่อเชื้อราและลดการออกฤทธิ์ต่อเซลล์นอกเป้าหมาย (off-target effects) เช่น ในไมโครโซมตับของมนุษย์ และลดโอกาสการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นลงได้อย่างมีนัยสำคัญ[11]

นอกจากนี้ยังพบว่า การปรับโครงสร้างโมเลกุลยา oteseconazole ให้ใหญ่ขึ้นและมีความชอบในการละลายในไขมันด้วยการเติม aliphatic side chains เป็นปัจจัยที่ช่วยให้ยาสามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และออกฤทธิ์ได้ดี[15] จึงอาจอธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ปรากฏ เช่น ลักษณะของการกระจายยาจากข้อมูลที่ได้อธิบายค่าทางพารามิเตอร์ไว้แล้วในหัวข้อข้างต้น oteseconazole มีปริมาตรการกระจายที่กว้าง ซึ่งหมายความว่ายาสามารถผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อได้สูงในบริเวณที่ติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในเนื้อเยื่อช่องคลอด ซึ่งมีความสำคัญในการรักษาการติดเชื้อแบบเฉพาะที่ และการขับยาออกนอกร่างกาย ซึ่ง oteseconazole มีค่าครึ่งชีวิตมากกว่า 100 ชั่วโมงจึงช่วยให้ยาออกฤทธิ์ได้อย่างยาวนาน แม้จะใช้ยาในแบบแผนความถี่ของการให้ยาทางปากเพียงสัปดาห์ละครั้ง[8] ซึ่งเป็นประโยชน์ในการรักษาและควบคุมการติดเชื้อแบบเป็น ๆ หาย ๆ และสำหรับด้านเภสัช-พลศาสตร์ พบว่า การปรับแบบของวงแหวน triazole นั้น ทำให้ oteseconazole สามารถยับยั้งเอนไซม์ 14α-demethylase ในเชื้อราได้ดี โดยมีการจับกับตำแหน่งเป้าหมายได้อย่างแข็งแรงและเฉพาะเจาะจงมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยา fluconazole

ส่วนประเด็นด้านการออกฤทธิ์ของ oteseconazole ต่อเชื้อที่ดื้อต่อ fluconazole พบว่า การดื้อต่อ fluconazole มักเกิดจากการกลายพันธุ์ในเอนไซม์ 14α-demethylase หรือการแสดงออกมากเกินไปของ efflux pumps[16] ซึ่งด้วยโครงสร้างโมเลกุลของ oteseconazole ที่สามารถยึดเกาะกับรูปแบบการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ได้ดีกว่า จึงอาจทำให้ oteseconazole ยังมีประสิทธิภาพในการจัดการเชื้อที่ดื้อต่อ fluconazole[17] และอาจอธิบายได้จากกลไกของออกซิเจนอะตอมใน trifluoroethoxyphenyl ของ

oteseconazole ที่ยังสามารถจับกับ H377 และ S378 ใน CYP51 ของ *C. albicans* และยังมีหมู่ sulfonamide ที่สามารถจับกับ H377 และ S378 ได้อีกด้วยพันธะไฮโดเจน ซึ่ง S378 นั้นมักพบในเชื้อที่มีการกลายพันธุ์ดื้อยา นอกจากนี้ปัจจัยด้านการปรับแบบโครงสร้างโมเลกุลด้วยการเติม side chain ให้มีความไม่ชอบน้ำและยังสามารถจับกับ S378 ด้วยพันธะไฮโดรเจนจึงอาจเป็นกลไกหนึ่งในการยับยั้งไอนไซม์ CYP51 ในเชื้อรากลุ่มดังกล่าวได้อย่างมีประสิทธิภาพ[15] อีกทั้งยังพบว่า oteseconazole มีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้าง biofilm ได้ดีในเชื้อราก่อโรคอีกด้วย[18]

## บทสรุป

การติดเชื้อราในช่องคลอดสามารถพบได้ทั่วไปในผู้หญิงและมีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำได้สูง[1] จากการค้นคว้าข้อมูลประกอบนิพนธ์ปริทัศน์นี้ พบเฉพาะการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบ oteseconazole กับยาหลอก และยังไม่พบรายงานการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา oteseconazole และ fluconazole ในการรักษาการติดเชื้อราในช่องคลอดชนิดกลับมาเป็นซ้ำโดยตรง แต่พบว่า oteseconazole มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาภาวะติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำ และสามารถครอบคลุมเชื้อราก่อโรคได้หลากหลายชนิด รวมถึงสายพันธุ์ที่เดื้อต่อยารักษามาตรฐานเช่น fluconazole ได้[9,10] จากหลักฐานการศึกษายาต้านเชื้อรากลุ่ม azole ชนิดใหม่ เช่น oteseconazole ดังกล่าวมาแล้วนั้น อาจเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาประเมินยาทางเลือกให้แก่ผู้ป่วยที่ประสบปัญหาการติดเชื้อราในช่องคลอดแบบเรื้อรังอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีข้อจำกัดในการใช้ยา fluconazole ในแง่การมีประวัติเดื้อยาและการหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาระหว่างยาอื่น เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาและส่งเสริมให้ผู้ป่วยได้ใช้ยารักษาโรคแบบองค์รวมได้อย่างปลอดภัย

**ตารางที่** การศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพของยา oteseconazole ในการรักษาการติดเชื้อราในช่องคลอดแบบกลับมาเป็นซ้ำ

| คณะผู้วิจัย/<br>รูปแบบการวิจัย | กลุ่มตัวอย่าง/คุณลักษณะพื้นฐาน | การให้ยาทดสอบ | ผลการศึกษา<br>(วิเคราะห์แบบ intent-to-treat ) |
|---|---|---|---|
| **VIOLET CL-011**[9] (*n* = 326)<br>randomized, multicenter,<br>multinational double-blind, placebo-controlled trial (2:1)<br>• **ประชากรศึกษา**: ผู้ป่วย RVVC ≥ 3 ครั้ง/12 เดือน และมีผลแลบตรวจหาเชื้อเป็นบวก<br>• **เกณฑ์คัดออก**: โปรดดูหัวข้อ * ใน CL-012 | • **อายุ** – ปี, mean (SD): 34 (10.3)<br>• **เชื้อชาติ** (%) : ชาวผิวขาว 72, ชาวผิวดำ 12, ชาวเอเชีย 15, อื่น ๆ <1<br>• **ผลเพาะเชื้อที่พบวันคัดกรองมาก 2 อันดับแรก** n (%): *candica albicans* 166 (51), *candida glabrata* 18 (6)<br>• **ผลเพาะเชื้อที่พบวันสุ่มเข้ากลุ่มทดสอบมาก 2 อันดับแรก** n (%): *candica albicans 25* (8), *candida glabrata* 15 (5) | **Step 1**: induction phase ให้การรักษาด้วยยา fluconazole แบบไม่ปกปิด รับประทาน 150 mg วันที่ 1, 4 และ 7 ของการรักษา<br>**Step 2**: maintenance phase ในวันที่ 14 เมื่อผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราในช่องคลอดในระยะเฉียบพลันแล้วจะถูกสุ่มเข้ากลุ่มให้ได้รับยาทดสอบหรือยาหลอก (2:1) กลุ่มทดสอบจะได้รับ oteseconazole รับประทาน 150 mg วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วันและต่อไปให้ได้รับ oteseconazole รับประทาน 150 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง นาน 11 สัปดาห์ | • เหตุการณ์ RVVC ≥1 ครั้งในระยะเวลา 48 สัปดาห์ - % (พิสัย): **กลุ่ม oteseconazole** *vs* **placebo = 6.7** (6.5 – 7.4) *vs* **42.8** (41.3 – 45.0), chi-square test; *P*< 0.001<br>• ค่าเฉลี่ยระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำ – สัปดาห์: **กลุ่ม oteseconazole** *vs* **placebo = 45.7** *vs* **27.8**; hazard ratio (95% CI) **0.11** (0.06 - 0.21) |
| **VIOLET CL-012**[9] (*n* = 330)<br>รูปแบบเดียวกับ CL-011<br>***เกณฑ์คัดออก**<br>- มี RVVC แบบแทรกซ้อน<br>- ตั้งครรภ์/ให้นมบุตร<br>- เป็นเบาหวานแบบคุมน้ำตาลในเลือดไม่ได้<br>- ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน/ ยาต้านเชื้อราตัวอื่น/ ยาปฏิชีวนะ ร่วมด้วย | • **อายุ** – ปี, mean (SD): 34 (9.9)<br>• **เชื้อชาติ** (%) : ชาวผิวขาว 89, ชาวผิวดำ 10, ชาวเอเชีย <1, อื่น ๆ <1<br>• **ผลเพาะเชื้อที่พบวันคัดกรองมาก 2 อันดับแรก** n (%): *candica albicans* 162 (50), *candida glabrata* 16 (5)<br>• **ผลเพาะเชื้อที่พบวันสุ่มเข้ากลุ่มทดสอบมาก 2 อันดับแรก** n (%): *candica albicans* 21 (6), *candida glabrata* 8 (2) | รูปแบบเดียวกับ CL-011 | • เหตุการณ์ RVVC ≥1 ครั้งในระยะเวลา 48 สัปดาห์ - % (พิสัย): **กลุ่ม oteseconazole** *vs* **placebo = 3.9** (3.7 – 4.6) vs **39.4** (38.0 – 42.6), chi-square test; *P*< 0.001<br>• ค่าเฉลี่ยระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำ – สัปดาห์: **กลุ่ม oteseconazole** *vs* **placebo = 42.7** *vs* **33.1**; hazard ratio (95% CI) **0.08** (0.04 – 0.17) |
| **ultraVIOLET**[10]<br>(*n* = 219)<br>randomized, multicenter,<br>multinational double-blind, placebo controlled trial (2:1)<br>• **ประชากรศึกษา**:<br>- หญิงวัยมีประจำเดือนอายุ > 12 ปี<br>- ผู้ป่วย RVVC ≥ 3 ครั้ง/12 เดือน และมีผลแลบตรวจหาเชื้อเป็นบวกอย่างน้อย 1 ครั้ง<br>- คะแนนประเมิน ≥ 3 (ประเมินจากอาการ; คันระคายเคือง/แสบ และลักษณะของช่องคลอด; แดงบวม มีรอยจากการเกา)<br>- ผลแลบตรวจหาเชื้อเป็นบวก ณ วันคัดกรอง<br>• **เกณฑ์คัดออก**เช่นเดียวกับ VIOLET trial | • **อายุ** – ปี, mean (SD): 35 (11.0)<br>• **เชื้อชาติ** (%) : ชาวผิวขาว 59, ชาวผิวดำ 34, อื่น ๆ 11<br>• **ผลเพาะเชื้อที่พบวันคัดกรองมาก 2 อันดับแรก** n (%): *candica albicans* 88 (40), *candica albicans* ร่วมกับ *candida glabrata* 4 (2) | **Step 1**: induction phase ให้การรักษาด้วยยา<br>- **กลุ่ม oteseconazole** 600 mg รับประทานวันที่ 1 ตามด้วยขนาด 450 mg วันที่ 2<br>- **กลุ่ม fluconazole 150** mg รับประทานวันที่ 1, 4, และ 7<br>- ทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยาหลอกเสมือนให้มีรอบวันกินยาตรงกันในช่วง induction phase<br>**Step 2**: maintenance phase ในวันที่ 14 เมื่อผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราในช่องคลอดในระยะเฉียบพลันแล้ว<br>- **กลุ่ม oteseconazole (OTE-ote)** จะได้รับยา oteseconazole ต่อในขนาด 150 mg/ สัปดาห์ นาน 11 สัปดาห์<br>- **กลุ่ม fluconazole (FLU-pbo)** จะได้รับยาหลอก (placebo) สัปดาห์ละ 1 ครั้งนาน 11 สัปดาห์ | • เหตุการณ์ RVVC ≥1 ครั้งในระยะเวลา 50 สัปดาห์ - % (พิสัย): **กลุ่ม OTE-ote** *vs* **FLU-pbo = 5.1** (4.1 - 6.8) *vs* **42.2**(40.3 - 45.8), chi-square test; *P*< 0.001<br>• สัดส่วนผู้ป่วยที่รักษาหายในช่วง induction - % (พิสัย): **กลุ่ม OTE-ote** *vs* **FLU-pbo = 93.2** (93.2 - 93.2) *vs* **95.8** (95.8 - 95.8), ช่วงความแตกต่างของสัดส่วน 95% CI = -8.8, 3.5<br>• สัดส่วนของผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำในช่วง maintenance - % (พิสัย): **กลุ่ม OTE-ote** vs **FLU-pbo = 3.8** (3.0 - 6.0) *vs* **41.1** (38.5 - 44.6), chi-square test; *P*< 0.001)<br>• สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผล เพาะเชื้อ *candida* เป็นบวก ≥ 1 ครั้งช่วง maintenance - % (พิสัย): **กลุ่ม OTE-ote** *vs* **FLU-pbo = 23.6** (21.1 - 27.1) *vs* **79.7** (76.9 - 84.6), chi-square test; *P*< 0.001 |

## References


1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. U.S. Department of Health & Human Services. Vulvovaginal Candidiasis (VVC) Web site. https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm. Updated July 22, 2021. Accessed December 30, 2024, 2024.
2. Lietz A, Eckel F, Kiss H, Noe-Letschnig M, Farr A. Quality of life in women with chronic recurrent vulvovaginal candidosis: A sub-analysis of the prospective multicentre phase IIb/III Prof-001 study. *Mycoses.* 2023;66(9):767-773.
3. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):e339-e347.
4. Collins LM, Moore R, Sobel JD. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(1):48-52.
5. Lírio J, Giraldo PC, Amaral RL, Sarmento ACA, Costa APF, Gonçalves AK. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2019;9(5):e027489.
6. Govindarajan A, Bistas KG, Ingold CJ, Patel P, Aboeed A. Fluconazole. In: *StatPearls [Internet].* StatPearls Publishing; 2024: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158/.
7. Canadian Pharmacists Association. Diflucan prescribing information (revised 2001). Webcom Limited, Toronto. Compendium of pharmaceuticals and specialties: the Canadian drug reference for health professionals Web site. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019949s065,020090s047lbl.pdf. Published 2002. Accessed January 1, 2025, 2025.
8. U.S. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information VIVJOA™ . https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215888s000lbl.pdf. Published 2022. Updated April 2022. Accessed December 31, 2024, 2024.
9. Sobel JD, Donders G, Degenhardt T, et al. Efficacy and safety of oteseconazole in recurrent vulvovaginal candidiasis. *NEJM Evidence.* 2022;1(8):EVIDoa2100055.
10. Martens MG, Maximos B, Degenhardt T, et al. Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(6):880.e881-880.e811.
11. Wiederhold NP. Pharmacodynamics, mechanisms of action and resistance, and spectrum of activity of new antifungal agents. *J Fungi (Basel).* 2022;8(8).
12. Lepesheva GI, Waterman MR. Sterol 14α-demethylase cytochrome P450 (CYP51), a P450 in all biological kingdoms. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2007;1770(3):467-477.
13. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Drug safety assessment of oral formulations of ketoconazole. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):325-334.
14. Pitman SK, Drew RH, Perfect JR. Addressing current medical needs in invasive fungal infection prevention and treatment with new antifungal agents, strategies and formulations. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011;16(3):559-586.
15. Zhang R, Wang Y, Wu A, Wang J, Zhang J. Strategies of targeting CYP51 for IFIs therapy: Emerging prospects, opportunities and challenges. *Eur J Med Chem.* 2023;259:115658.
16. El-Kholy MA, Helaly GF, El Ghazzawi EF, El-Sawaf G, Shawky SM. Analysis of CDR1 and MDR1 gene expression and ERG11 substitutions in clinical *Candida tropicalis* isolates from Alexandria, Egypt. *Braz J Microbiol.* 2023;54(4):2609-2615.
17. Nishimoto AT, Wiederhold NP, Flowers SA, et al. In vitro activities of the novel investigational tetrazoles vt-1161 and vt-1598 compared to the triazole antifungals against azole-resistant strains and clinical isolates of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(6).
18. Maione A, Mileo A, Pugliese S, et al. VT-1161-A tetrazole for management of mono- and dual-species biofilms. *Microorganisms.* 2023;11(2).