

Review Article

บทปริทัศน์

วิทยาการทันยุคในการรักษาโรคสะกัดเงิน

วิทยา นันทิกุล

หน่วยโรคผิวหนัง กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช สุพรรณบุรี

บทคัดย่อ

โรคสะกัดเงิน เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่พบได้บ่อยในตจวชปฏิบัติและเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขของไทย การรักษาโรคสะกัดเงินมีหลายแบบเริ่มตั้งแต่การใช้ยาทาเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่เป็นโรคน้อยจนไปถึงการใช้ยาแบบ systemic ในผู้ป่วยที่โรคเป็นบริเวณกว้าง แม้จะมีวิธีการรักษาโรคหลายแบบแต่ยังไม่มีวิธีรักษาให้หายขาด และยังประสบปัญหาเรื่องผลข้างเคียงของยา มีการนำสารชีววัตถุมาใช้รักษา พบว่าได้ผลน่าพอใจแต่ต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพของยาเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ต่อไป บทความนี้ได้รวบรวมแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพทั้งในปัจจุบันและอนาคต ตลอดจนการให้คำแนะนำในการควบคุมโรค เพื่อเป็นความรู้พื้นฐานในการนำไปใช้ประโยชน์ทางตจวชปฏิบัติ

คำสำคัญ:

โรคสะกัดเงิน, การรักษา

บทนำ

โรคสะกัดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่พบบ่อย สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด ในอดีตเข้าใจว่าเกิดจากความผิดปกติของการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง แต่ปัจจุบันมีข้อพิสูจน์ว่าเกิดจากการปรวนแปรของระบบภูมิคุ้มกัน จึงทำให้การรักษาเปลี่ยนรูปแบบจากยาเพื่อลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง เป็นยาเพื่อปรับสภาพภูมิคุ้มกัน ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาด ยาเพียงช่วยประคับประคองอาการเท่านั้น มีการนำสารชีววัตถุ (biologic agent) สารกระตุ้นและสารต่อต้านซึ่งพบในรอยผื่นมารักษาโรคสะกัดเงิน ซึ่งการทดลอง

ใช้ทางคลินิกพบว่าได้ผลน่าพอใจแต่ต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพของยาเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ต่อไป ในอนาคตคงต้องศึกษาข้อแตกต่างและการตอบสนองในผู้ป่วยแต่ละเชื้อชาติ แต่ละชนิดของผื่น (subtype) มาช่วยประเมินเพื่อเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

อุบัติการณ์⁽¹⁻⁴⁾

โรคสะกัดเงินพบแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 0.5-4.6 ของประชากร พบในเพศชายเท่ากับเพศหญิงในทุกอายุ ร้อยละ 85 ของผู้-

ป่วยอายุน้อยกว่า 30 ปี ช่วงอายุที่พบบ่อยคือ อายุประมาณ 22.5 ปี และอายุ 55 ปี ในหญิงผื่นแสดงออกครั้งแรกที่อายุน้อยกว่าชาย ส่วนในเด็กอายุเฉลี่ยที่พบคือ 8.1 ปี ผื่นในเด็กจะรุนแรงควบคุมยากและมักมีประวัติผื่นสะเก็ดเงินในครอบครัว

สาเหตุ

โรคสะเก็ดเงินถ่ายทอดทางพันธุกรรม⁽⁵⁻⁷⁾ มีหลายหน่วยพันธุกรรมควบคุม 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีประวัติในครอบครัว ถ้าบิดาหรือมารดาเป็นโรคสะเก็ดเงินบุตรมีโอกาสเป็นร้อยละ 8.1 และถ้าทั้งบิดาและมารดาเป็น บุตรมีโอกาสเป็นร้อยละ 41 ผู้ป่วยที่มี HLA-Cw6 มีโอกาสเกิดโรคสะเก็ดเงินมากกว่าคนทั่วไป 9-15 เท่า

พยาธิกำเนิดโรคสะเก็ดเงินในปัจจุบันเชื่อว่า เป็นการแปรปรวนของระบบภูมิคุ้มกันของ T cell⁽⁴⁾ (T-cell mediated immune disorder)⁽⁸⁻¹²⁾ ในภาวะปกติชั้นผิวหนังจะมี CD4 + T cell ในชั้นหนังแท้ และพบ CD8+ T cell ในชั้นหนังกำพร้า ส่วน CD4+ และ CD8+ T cell ซึ่งอยู่ในกระแสโลหิตก็จะหมุนเวียนผ่านเข้าในชั้นผิวหนังตลอดเวลา เมื่อมีสารก่อภูมิแพ้เกิดขึ้นในชั้นหนังกำพร้าหรือได้รับสารก่อภูมิแพ้จากภายนอก Langerhan cell (antigen presenting cell : APC) ในชั้นหนังกำพร้ารับสัญญาณสารก่อภูมิแพ้จะกระตุ้นสร้าง activated T cell ขึ้นภายในชั้นผิวหนังและ activated T cell เคลื่อนเข้าต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง มีการกระจายของเซลล์นี้ร่วมกับมี memory T cell (CD45 RO+) เกิดขึ้นทั่วร่างกาย และเมื่อผิวหนังได้รับสารก่อภูมิแพ้ตัวเดิมอีกครั้งในภายหลังก็เกิด activation ของ specific T cell ที่เคยรับรู้มาก่อนขึ้นอย่างรวดเร็วเกิดการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง ขบวนการกระตุ้นให้เกิดรอยผื่นโรคสะเก็ดเงินแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน (รูปที่ 1)

1. Signal 1 APC นำแสดงสารก่อภูมิแพ้ซ้ำใหม่ (MHC I / II antigen) ให้ activated T cell โดยเกาะจับกับ receptor ของ T cell (TCR)
2. Signal 2 มีปัจจัยช่วย (costimulatory factor)

ให้มีการเกาะจับกันหลายแห่ง คือ

ICAM-1 ของ APC เกาะจับกับ LFA-1 ของ T cell (LFA-1 ประกอบด้วย CD11a และ CD 18)

LFA-3 ของ APC เกาะจับกับ CD2 ของ T cell และ

B7 (CD80) ของ APC เกาะจับกับ CD28, CD152 (CTLA-4) ของ T cell

- MHC : major histocompatibility complex
- ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1
- LFA : leukocyte function associated antigen
- CTLA : cutaneous T cell lymphocyte antigen

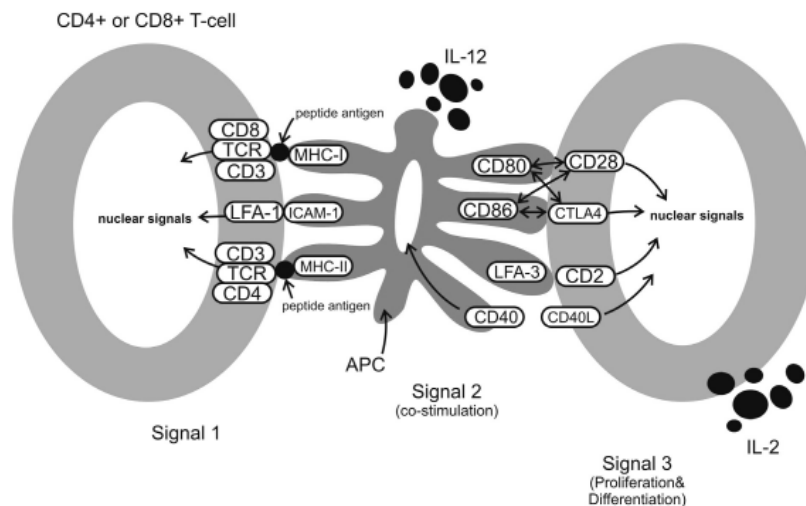
การเกาะจับของ APC และ T cell ในตำแหน่งดังกล่าวข้างต้นต้องมีครบถ้วนทั้ง 2 signal จึงจะเกิดขบวนการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน พบว่าเมื่อมีสารก่อภูมิแพ้เข้าไปกระตุ้น signal 1 แต่ถ้าขาด signal 2 จุดใดจุดหนึ่ง T cell จะสลายตัวเอง (apoptosis) หรือไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น (anergy)

3. Signal 3 เมื่อ activated T cell ถูกกระตุ้น มีการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้นและมีการคัดหลั่ง cytokine Th1 คือ interferon gamma (IFN- γ), IL-2 และ TNF- α ส่วนเซลล์ผิวหนังและเซลล์อื่น ๆ จะหลั่ง TNF- α (alpha tumor necrosis factor) และ transforming growth factor (TGF)- β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-20, IL-22, IL-23 ซึ่งเป็น Th2 cytokine

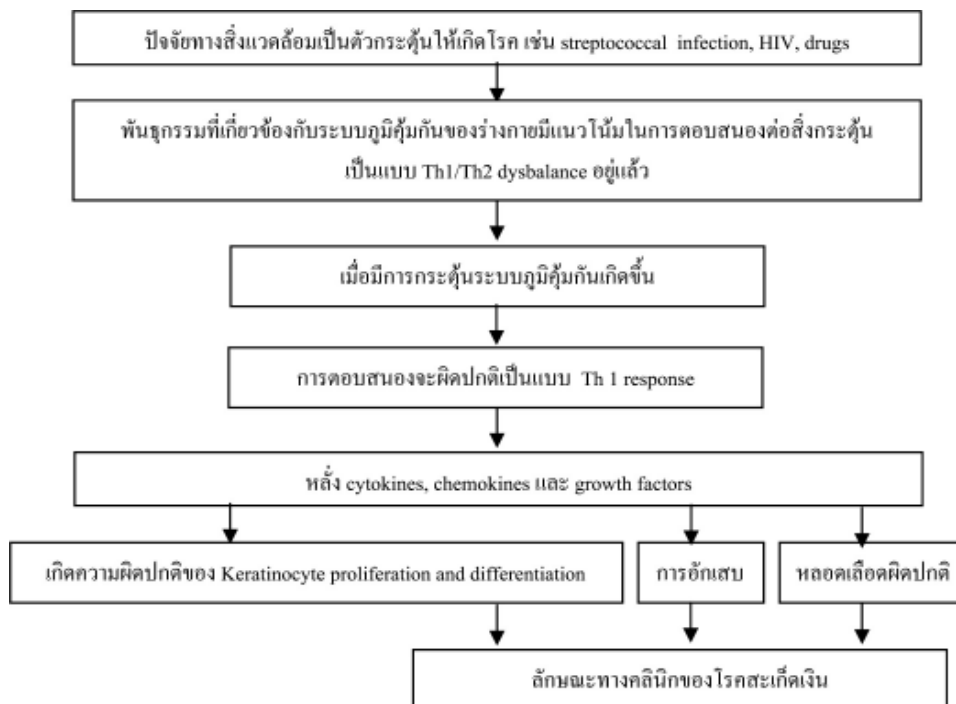
ระบบ cytokine และ chemokine ในบริเวณรอยผื่นจะซับซ้อนออกฤทธิ์โดยตรง โดยอ้อมหรือประสานฤทธิ์กัน และเชื่อว่าส่วนหนึ่งของ CD4+ T-cell คือ Th17 จะเป็นตัวสร้าง IL-17 และ IL-22 ซึ่งทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อเนื่อง สารต่าง ๆ ดังกล่าวจะกระตุ้นให้เซลล์ผิวหนังแบ่งตัวเพิ่มขึ้น (hyperproliferation) แต่เซลล์

ผิวหนังกลุ่มนี้สร้างสารเคราตินได้ไม่สมบูรณ์ (incomplete keratinization) สารคัดหลั่งเหล่านี้ยังทำให้เซลล์ผิวหนัง และ/หรือ APC และ/หรือ monocyte หลั่ง cytokine อื่น ๆ อีกหลายชนิดเพิ่มขึ้นตามมา สารดังกล่าวก็ยังจะมีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรค นอกจากนี้

นั้นยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่กระตุ้นให้เกิดรอยผื่นสะเก็ดเงินได้ เช่น ขบวนการเกิด cell-cell interaction ซึ่งทำให้ T cell เกาะกับเซลล์ผนังหลอดเลือดฝอยและมีผลให้เกิดการเคลื่อนย้ายของ T cell ออกนอกหลอดเลือด ฯลฯ



รูปที่ 1 กระบวนการกระตุ้นให้เกิดรอยผื่นโรคสะเก็ดเงิน



แผนภูมิที่ 1 สรุปกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน

การดำเนินของโรค⁽¹⁻³⁾

รอยผื่นโรคสะเก็ดเงินปรากฏครั้งแรกในช่วงใดของวัยก็ได้ หลังจากนั้นผื่นกำเริบเป็น ๆ หาย ๆ ตลอดชีวิต พบว่าอากาศร้อนและแสงแดดช่วยให้ผื่นสงบ อากาศหนาวทำให้ผื่นเห่อ ส่วนผื่นแบบตุ่มหนองจะขึ้นและเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว

ลักษณะทางคลินิก⁽¹⁻⁴⁾

ผื่นโรคสะเก็ดเงินจะไม่พบอาการผิดปกติประมาณร้อยละ 20 บางรายมีอาการคันร่วมด้วย ในระยะแรกเป็นผื่นราบหรือตุ่มนูนแบบแดงขนาดเล็ก (erythematous macule, flat-top papule) มีขุยสีขาว (silvery scale) เมื่อโรคลุกลามผื่นขยายออกรวมเป็นปื้นหนา (plaque) มีขอบเด่นชัด ผื่นโรคสะเก็ดเงินส่วนใหญ่เป็นด้านนอกของร่างกาย (extensor) เมื่อขูดขุยสีขาวที่ปกคลุมรอยผื่นจนหมดจะพบหนังบางมันสีแดง และมีเลือดซึมเป็นจุดเล็ก ๆ เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า Auspitz's sign เป็นวิธีทดสอบเพื่อยืนยันว่าเป็นโรคสะเก็ดเงิน รอยผื่นเมื่อหายเป็นผิวนวลบางรายอาจเป็นรอยขาวจางหรือเป็นรอยคล้ำ สีผิวย่อยปรับเป็นสีผิวปกติภายหลัง

โรคสะเก็ดเงินนี้มีการกระจายของผื่นได้หลายรูปแบบ⁽¹³⁻¹⁶⁾

- Chronic plaque type หรือ psoriasis vulgaris ผื่นลักษณะนี้พบบ่อยในผู้ใหญ่ถึงร้อยละ 90 ผื่นปื้นกลมหรือหยัก รอยโรคพบกระจายบริเวณศอก เข่า มือ และก้นกบ

- Recalcitrant chronic plaque type เป็นผื่นที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

- Eruptive (guttate) type มักพบในเด็กตามหลังจากการติดเชื้อ *Streptococcal tonsillitis* หลังจากทุเลาจากการติดเชื้อ 2 สัปดาห์จะเกิด guttate psoriasis ตามมา ลักษณะผื่นเป็น ตุ่มแดงมีขุยบางสีขาว

- Exfoliative type (psoriatic erythroderma) ผื่นกระจายทั่วตัว

- Pustular psoriasis ผื่นชนิดนี้ในขยุจะมีหนองซึ่งเป็นตุ่มหนอง (sterile pustule) มีอาการใช้อ่อนเพลียร่วมด้วย

ในโรคสะเก็ดเงินนอกจากผื่นผิวหนัง ยังมีการเปลี่ยนแปลงของแผ่นเล็บและอาการปวดข้อร่วมด้วยความผิดปกติของแผ่นเล็บโรคสะเก็ดเงิน พบประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีหลายแบบคือ หลุมลึกขนาดเล็กกระจายบนแผ่นเล็บ (Pitted nail) แผ่นเล็บเป็นสีขาว (leukonychia) แผ่นเล็บหนากว่าปกติ (subungual hyperkeratosis) แผ่นเล็บเป็นดวงสีเข้มกว่าสีเล็บปกติ (Oil spot) ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะในโรคสะเก็ดเงิน

ข้ออักเสบในโรคสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis)⁽¹⁷⁻²⁰⁾ พบประมาณร้อยละ 25-39 ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน อาการปวดและความผิดปกติของข้อคล้ายโรครูมาตอยด์ แต่ rheumatoid factor ให้ผลลบเสมอ (seronegative arthritis) ตรวจไม่พบ rheumatoid nodule ซึ่งเป็นข้อแยกจากโรครูมาตอยด์ ข้ออักเสบมักเป็นข้อ peripheral และ asymmetrical และมักมีอาการปวดกระดูกสันหลังร่วมด้วย อาการปวดข้อของโรคสะเก็ดเงินพบในหญิงมากกว่าชายอายุระหว่าง 30-40 ปี มักมีอาการอักเสบของเอ็นยึดข้ออักเสบร่วมด้วย

การวินิจฉัยผื่นโรคสะเก็ดเงิน⁽¹⁾

อาศัยหลัก 2 ประการ คือ

1. ประวัติและลักษณะผื่นทางคลินิก โรคสะเก็ดเงินเป็นผื่นเรื้อรัง ผื่นสีแดงคล้ำ คลุมด้วยขุยสีขาว (erythematous, usually sharply marginated plaques that often have silvery scales) ผื่นกระจายบริเวณลำตัว ศอก เข่า ก้นกบ มี Auspitz's sign และอาจพบความผิดปกติของเล็บและข้อร่วมด้วย และอาจมีประวัติผื่นแบบเดียวกันในครอบครัว

2. พยาธิวิทยา ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของผื่นโรคสะเก็ดเงิน คือ บริเวณรอยโรคพบชั้นหนังกำพร้าหนา มี parakeratosis และ neutrophil microabscess, acanthosis, elongation ของ rete ridge, clubbing ของ

dermal papillae และพบมีการขยายตัวของหลอดเลือดในชั้น dermal papillae

การรักษา

ในปัจจุบันไม่มีการรักษาที่ทำให้หายขาดได้ ดังนั้นก่อนรักษาจึงควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยอาจแนะนำถึงการป้องกัน ปัจจัยกระตุ้น โดยไม่ต้องใช้ยา

ข้อบ่งชี้ในการรักษา

1. มีอาการเฉพาะที่มาก คือ มีอาการคัน เจ็บ ผื่นปริมาณมาก อาการทางข้อมีมากจนทำงานไม่ได้หรือเกิดการติดยึดของข้อ

2. ปัญหาด้านความสวยงาม โดยเฉพาะที่ใบหน้า แขน ขา

เป้าหมายของการรักษา คือลดความรุนแรง ปริมาณผื่น ทำให้โรคไม่รบกวนต่ออาชีพ ชีวิตส่วนตัว และสังคม

การรักษามีหลายวิธี คือ

1. การรักษาทั่วไป (general treatment)

แพทย์ควรอธิบายให้ความรู้เกี่ยวกับการดำเนินของโรคแก่ผู้ป่วยและญาติทราบ

1. สะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรัง เป็นๆหายๆ ไปตลอดชีวิต บางครั้งอาจสงบเองได้ ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้แต่สามารถควบคุมโรคได้ ในบางรายอาจมีผื่นตลอดชีวิต และโรคอาจจะมีความรุนแรงเป็นช่วง ๆ

2. เป็นโรคไม่มีอันตราย ไม่เป็นโรคติดต่อ

3. มีปัจจัยภายนอกกระตุ้นให้โรคกำเริบได้ คือ

3.1 ผิวน้ำบาดเจ็บ (physical trauma) เชื่อว่า ภาวะที่มีการทำลายผิวน้ำบาดทุกอย่าง เกิดผื่นอักเสบหรือรอยแผลบาดเจ็บ เมื่อรอยแผลหายจะมีผื่นโรค สะเก็ดเงินเกิดซ้ำในรอยเดิม เรียกปรากฏการณ์ Koebner's phenomenon หรือ isomorphic response

3.2 ภาวะติดเชื้อ มีโรคติดเชื้อหลายชนิดที่เป็นตัวกระตุ้นได้คือ การติดเชื้อ *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytic streptococcus grA) พบร้อยละ 56-85 ของผู้ป่วยผื่นโรคสะเก็ดเงินแบบ guttate กำเริบ

หลังจากทุเลาจากอาการเชื้อดังกล่าว ส่วนการเจ็บป่วยอื่นเช่น ไข้หวัดใหญ่ การติดเชื้อในช่องหูส่วนกลาง ก็พบพื่นกำเริบกระจายทั่วตัวในระยะพักฟื้น 1-2 สัปดาห์ ส่วนการติดเชื้อ HIV พบว่าเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญ⁽²¹⁾ โดยอาจพบเป็นอาการจากการติดเชื้อ HIV ได้ และการติดเชื้อทำให้เพิ่มความรุนแรงของโรค

3.3 ความเครียด⁽²²⁾ พบว่าในภาวะเครียด ผื่นเลวลง พบร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วย ผื่นมักเห่อหลังเครียด 1 เดือน ครอบครัวและเพื่อนควรมีส่วนร่วมในการช่วยเสริมกำลังใจไม่ให้ผู้ป่วยหมกมุ่นกับโรค ซึ่งมีผลต่อสุขภาพจิต ทำให้เศร้าหมอง ซึมเศร้า จะทำให้โรค สะเก็ดเงินควบคุมยากขึ้น การดำรงชีวิตแบบมีสติ ไม่ประมาท พักผ่อน ออกกำลังกายให้พอเหมาะ ควบคุม น้ำหนัก กินอาหารให้ครบ 5 หมู่ ควบคุมอารมณ์ ลดความเครียด มีความสุขกับการทำงาน มีงานอดิเรกที่ชอบ และการเจริญสติปัญญาจะช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตร่วมกับโรค สะเก็ดเงินอย่างสงบ

3.4 แอลกอฮอล์ กระตุ้นการกำเริบของโรคได้ทุกกลุ่มอายุ⁽²³⁾ ซึ่งอาจเกิดจากผลทางลดภูมิคุ้มกันจากแอลกอฮอล์ หรือหลังจากดื่มสุราเกิดการกระทบกระเทือนหรือเกิดจากการติดเชื้อ กระตุ้นให้เกิดโรค จึงควรงดดื่มสุรา

3.5 ตำแหน่ง บางบริเวณเกิดมากกว่าที่อื่น เช่น หนังศีรษะ เช้า คอก สาเหตุอาจเกิดจากการเจริญเติบโตของผิวน้ำบาดบริเวณนั้นเร็วกว่าที่อื่น ๆ และมีการบาดเจ็บผิวน้ำบาดมากกว่าบริเวณอื่น

3.6 ยาบางขนานอาจทำให้โรคกำเริบจึงควรหลีกเลี่ยงการซื้อยากินหรือทาเอง เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ เมื่อหยุดยาหลังจากใช้ยาต่อเนื่องมานาน ทำให้โรคกำเริบ

ส่วนยาอื่น ๆ ที่มีรายงานทำให้โรคกำเริบคือ antimalaria, lithium, beta-adrenergic blocker, ACE inhibitor, calcium channel blocker

4. ยาและวิธีรักษามีหลายแบบ แพทย์ต้องทราบชนิดของยา หลักการใช้และผลข้างเคียงของยา

แต่ละชนิด และต้องเข้าใจการดำเนินของโรค การตอบสนองของผื่นต่อยาแต่ละชนิดและอธิบายผลดีผลเสียของยาให้ผู้ป่วยเข้าใจเพื่อให้ความร่วมมือในการรักษาอย่างต่อเนื่อง ยามีทั้งชนิดกิน ชนิดทา ยาฉีด และการรักษาด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต การรักษาอาจใช้ยาชนิดเดียว (monotherapy) หรือใช้ยาผสม (combination therapy) หรือหมุนเวียนวิธีการรักษา (rotational therapy) จุดประสงค์เพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้น ควบคุมโรคได้เร็ว ระยะโรคสงบนานและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

2. การรักษาตามมาตรฐาน (Standard treatment)

เนื่องจากผื่นสะเก็ดเงินมีหลายรูปแบบฉะนั้นการรักษาจึงมีแนวทางแตกต่างกันไป จำแนกตามชนิดและความรุนแรงของผื่น

2.1 ยาทา

2.1.1 น้ำมันดิน (coal tar)⁽²⁴⁾ เป็นส่วนเหลือจากการเผาไหม้เชื้อเพลิงถ่านหินในอุตสาหกรรมเหล็ก ผลิตไฟฟ้า ฯลฯ ส่วนประกอบในน้ำมันดินแตกต่างกันตามแหล่งของวัตถุดิบ วิธีการเผาและอุณหภูมิที่เผา ถ่านหิน น้ำมันดินเป็นยาตำรับโบราณยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์เพราะมีส่วนผสมสารเคมีมากกว่า 10,000 ชนิด ในปริมาณไม่แน่นอน เข้าใจว่าน้ำมันช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นทำให้ผิวหนังนุ่มขึ้น ส่วนประกอบอื่น เช่น phenolic acid และ cresylic acid ช่วยลดอาการคัน สาร cresol สาร phenol และสารกลุ่ม phenolic ช่วยละลายขุย เนื่องจากความแตกต่างของชนิดและปริมาณสารเคมีในแต่ละแหล่งวัตถุดิบและบางชนิดยังไม่ทราบโครงสร้างจึงทำให้ไม่สามารถพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์ได้ชัดเจน

น้ำมันดินจากการกลั่นครั้งแรก คือ crude coal tar (CCT) เป็นน้ำมันเหนียวปรุงตำรับยาได้ยาก จึงนำน้ำมันมาสกัดด้วยแอลกอฮอล์เป็น purified tar (Liquor carbonis detergens : LCD) กลิ่นลดลงปรุงเป็นครีมหรือขี้ผึ้งได้ง่าย ทาได้สะดวกขึ้น แต่ปริมาณและชนิดของสารลดลง

ยาทาน้ำมันดิน มีฤทธิ์กดการสร้าง DNA ทำให้การแบ่งตัวของเซลล์ลดลง และช่วยกระบวนการ differentiation ของชั้นหนังกำพร้า ลดอาการคัน อาการอักเสบและฆ่าเชื้อโรคได้เล็กน้อยมีประสิทธิภาพดีพอควร ราคาถูกจึงยังเป็นยาทาหลักในการรักษา chronic plaque type psoriasis⁽²⁵⁾

ยาทาน้ำมันดินไม่มียาสำเร็จรูปจำหน่าย แพทย์จึงต้องปรุงยาเอง นิยมใช้ในความเข้มข้น ร้อยละ 2-5 ของ CCT และ LCD ผสมในยาพื้นฐานให้เหมาะสมกับลักษณะผื่นและให้สะดวกใช้ในแต่ละส่วนของร่างกาย เช่น

1. ผสมในน้ำ (coal tar solution) เพื่อใช้ทาผื่นหรือผสมน้ำแช่ตัว (tar bath) ใช้ coal tar solution 80 มล. ความเข้มข้น 20% ผสมน้ำ 80 ลิตร แช่ในอ่างอาบน้ำนาน 10 นาที พบว่าถ้ารักษาแบบผสม โดยใช้ 2-5% CCT หรือ 5-10% LCD ทาบริเวณผื่นก่อนนอน แล้วอาบน้ำล้างออกตอนเช้า หลังจากนั้นจึงฉายรังสี UVB หลังจากฉายรังสีแล้วจึงทาด้วยน้ำมันดินอีกครั้ง (Goeckerman therapy) ผลการรักษาดีขึ้น ผื่นทุเลาภายใน 4-51 วัน ในชายและ 6-64 วันในหญิง ระยะปลอดโรคนาน 1 ปีในชายและ 1.4 ปีในหญิง

2. ครีมหรือขี้ผึ้ง น้ำมันดินทาผื่นก่อนนอน ยาเนื้อครีมทาง่ายและไม่เหนอะหนะ ส่วนยาขี้ผึ้งเหนียวไม่นำใช้ แต่ช่วยให้ผิวหนังชุ่มชื้นมากกว่าครีม (3-5% LCD cream, ointment) (2-5% CCT cream, ointment)

3. ผสมในแชมพูเพื่อใช้สระผม (tar shampoo)

4. ผสมร่วมกับยาอื่น เช่น กรดซาลิซิลิกเพื่อลอกขุยที่หนังศีรษะหรือฝ่ามือฝ่าเท้า หรือผสมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อเสริมประสิทธิภาพยา (5% LSA, 5% LCD in TA, 5% LCD in Bet)

การใช้ยาทาน้ำมันดินร่วมกับการรักษาอื่น

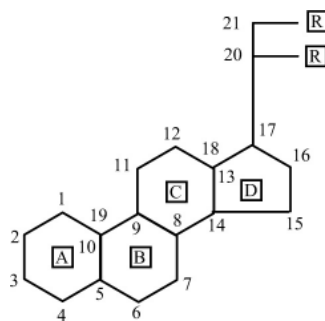
1. ใช้ร่วมกับยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์
2. แช่ tar bath 15-30 นาที ตามด้วยการฉาย UVB หรืออาบแดด
3. ใช้ 5% tar ตรงบริเวณผื่น ทิ้งไว้ประมาณ

8-12 ชั่วโมง ล้างยาออกตามด้วยฉายรังสี UVB หรืออาบแดด

ผลข้างเคียง คือ ยาอาจระคายผิวหนัง แดง แสบและคัน จึงไม่ควรใช้ยานี้ทาบริเวณหน้าหรือข้อพับ และในบริเวณรุ่มผ้า (genital area) ยามีสีและกลิ่นไม่น่าใช้ ยาอาจอุดตันทำให้รูขุมขนอักเสบ (folliculitis) ในบางรายมีผื่นคล้ายสิว (acneiform eruption) อาจทำให้เกิดการแพ้แสง UVA (phototoxic reaction) หรือแพ้แบบภูมิแพ้สัมผัส แต่พบน้อย⁽²⁶⁾

2.1.2 คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทา⁽²⁷⁻³¹⁾

คอร์ติโคสเตียรอยด์มีโครงสร้างเป็น pregnane ring ไม่ละลายในน้ำ นิยมละลายยาใน propylene glycol ก่อนผสมรวมในเนื้อครีม



โครงสร้างของคอร์ติโคสเตียรอยด์

ความแรงของยาจะเกี่ยวข้องกับโครงสร้างของคอร์ติโคสเตียรอยด์ เช่นการเพิ่มสาร halogen (fluorinated steroid) ในตำแหน่ง 6 และ/หรือ 9 ทำให้ฤทธิ์ยาแรงขึ้น 25 เท่าและเพิ่มประสิทธิภาพในการเกาะจับกับ receptor มากขึ้น คอร์ติโคสเตียรอยด์ในรูป ester โดยเพิ่ม alcohol chain ในตำแหน่งที่ 16, 17 และ 21 จะเพิ่มการละลายของยาในไขมันเป็นปัจจัยเสริมการดูดซึมของยาและช่วยให้ยาจับกับ steroid receptor ดีขึ้น ยาจึงออกฤทธิ์สูงในชั้นผิวหนัง แต่ลดต่ำเมื่อดูดซึมเข้ากระแสเลือด

คอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นสารต้านการอักเสบ กดการทำงานของภูมิคุ้มกัน ลดการแบ่งตัวของเซลล์ และทำให้เส้นเลือดหดตัว แต่ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชัดเจน ทราบแต่เพียงว่าเมื่อ

ยาซึมผ่านผนังเซลล์ ยาจะจับกับ receptor ซึ่งอยู่ภายในเซลล์เป็น steroid receptor complex เข้าไปสะสมในนิวเคลียสและไปเกาะกับ glucocorticoid responsive element (GRE) กระตุ้น transcription gene ซึ่งอาจกดหรือกระตุ้นการสร้างโปรตีนชนิดต่าง ๆ เช่น lipocortin, interleukin-1 และ lymphokines สารเหล่านี้กีดการสร้าง eicosanoids ทำให้การอักเสบของผิวหนังลดลง คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์แรงลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง โดยลดการสร้าง DNA ลดการทำงานของ cytokine gene transcription ลดจำนวน langerhan cell ลดการทำงานของ fibroblast, endothelial cell และเซลล์เม็ดเลือดขาว

ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ได้ผลกับโรคสะเก็ดเงิน ต้องมีหมู่ฮาโลเจน (halogen) และเป็นชนิดออกฤทธิ์แรง จะมีประสิทธิภาพควบคุมโรคสะเก็ดเงินทุกชนิดได้ดี ยามีผลข้างเคียงถ้าใช้ติดต่อกันเป็นระยะยาว ผื่นจะเห่อมากขึ้น กลายเป็นรุนแรงหรือเปลี่ยนเป็น pustular psoriasis เมื่อหยุดยา จึงควรใช้ร่วมกับยาทา calcipotriol, CCT หรือ LCD หรือยากินชนิดอื่นหรือร่วมกับการอาบรังสีอัลตราไวโอเล็ต มีการพัฒนาวิธียาแบบทาเป็นช่วง ๆ (intermittent maintenance) เพื่อให้ได้ผลในระยะยาว เช่น ทาเฉพาะวันเสาร์และอาทิตย์ หรือทาทุก 12 ชั่วโมง 3 ครั้ง สัปดาห์ละครั้ง พบว่าทำให้โรคสงบร้อยละ 74 นาน 12 สัปดาห์ หรือยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์แรงจนควบคุมโรคได้และเปลี่ยนเป็นยาออกฤทธิ์อ่อนหรือทาห่างออกอาจช่วยให้ระยะปลอดโรคนานขึ้น จากการศึกษาพบว่ายาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีประสิทธิภาพสูงสุดในเวลาเที่ยงคืน จึงแนะนำให้ทาในเวลากลางคืน (6 โมงเย็น) เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ในเวลาเที่ยงคืน

ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในประเทศไทยมีให้เลือกใช้ในรูปแบบเนื้อยาต่างกันหลายขนาน ควรเลือกด้วยยาพื้นฐานให้เหมาะสมกับลักษณะและตำแหน่งของผื่น เช่น ผื่นแห้งควรใช้ชนิดขี้ผึ้ง บริเวณหนังศีรษะควรเป็นน้ำ ในบริเวณรอยพับควรเป็นครีม การทายาหลังอาบ

น้ำหรือการปิดรอยผื่นด้วยแผ่นฟิล์มบาง ๆ จะช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นและอุณหภูมิที่รอยผื่น ทำให้ยาดูดซึมเพิ่มขึ้น แต่ผลข้างเคียงก็สูงเพิ่มขึ้น ถ้าใช้ต่อเนื่องผิวหนังบริเวณใบหน้า รอยพับและอวัยวะเพศซึ่งดูดซึมยาได้ดี ควรเลือกใช้ชนิดแรงปานกลาง ส่วนบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า การดูดซึมต่ำกว่าควรเลือกใช้ชนิดออกฤทธิ์แรงและผสมยาละลายขุย เช่น กรดซาลิซิลิกหรือสารยูเรียจะช่วยให้การดูดซึมของยาดีขึ้นและช่วยลดขุยให้บางลง พบว่าการผสมน้ำมันดินในยา betamethasone valerate กลับทำให้ฤทธิ์ ของยาลดลง⁽³¹⁾ (ตารางที่ 1)

ผลข้างเคียงของยา⁽²⁸⁻³²⁾

1. ผิวหนังบางลง (epidermal atrophy) หลังใช้ยาติดต่อกัน 3-4 สัปดาห์ หลอดเลือดใต้ผิวหนังขยายชัดเจน

(telangiectasia) สีผิวจางลง (hypopigmentation) ลดการสร้างใย collagen และ hyaluronic acid ทำให้เกิดเป็นรอยแยกของผิวหนัง (striae)

2. หลอดเลือดใต้ผิวหนังเปราะแตกง่าย โดยเฉพาะในผู้สูงอายุพบรอยถลอกและเลือดออกใต้ผิวหนัง บริเวณที่โดนกระแทก

3. ขนยาวขึ้นบริเวณท่ายา (hypertrichosis)

4. ลิวและผื่นอักเสบรอบปาก (perioral dermatitis)

5. แพ้สารผสมในเนื้อครีม เช่น สารกันบูด (paraben, benzyl alcohol) บางรายแพ้ propylene glycol หรือแพ้คอร์ติโคสเตียรอยด์

6. เกิดภาวะติดยา (steroid addict) เมื่อหยุด

ตารางที่ 1 การจำแนกยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ตามความแรงเรียงตามลำดับจากมากไปหาน้อยโดยวิธี Vasoconstriction assay

	Generic name	Trade name
Super-potent (ความแรงสูงมาก)	Clobetasol propionate 0.05%	Dermovate cream
	Augmented betamethasone dipropionate 0.05%	Diprotop cream, ointment
Potent (ความแรงสูง)	Betamethasone dipropionate 0.05%	Diprosone ointment
	Desoximetasone 0.25%	Topicort Esperson
Moderately Potent (ความแรงปานกลาง)	Betamethasone dipropionate 0.05%	Diprosone Cream
	Amcinonide 0.1%	Visderm cream, lotion
	Triamcinolone acetonide 0.1%	Arisocort A 0.1% TA cream 0.1%
	Mometasone furoate 0.1%	Elomet cream
	Betamethasone valerate 0.1%	Betnovate cream
	Fluocinolone acetonide 0.025%	Synalar cream
	Prednicarbate 0.1%	Dermatop cream
	Triamcinolone acetonide 0.02%	TA cream 0.02% Aristocort 0.02%
	Clobetasone butyrate 0.5%	Eumovate
MILD (ความแรงต่ำ)	Hydrocortisone 1-2%	Hydrocortisone cream
	Prednisolone 0.5%	Prednisil cream

หมายเหตุ - ตารางนี้เป็นเพียงตัวอย่างของยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีใช้ในประเทศไทย
- ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดเดียวกัน แต่เมื่ออยู่ในรูปแบบที่แตกต่าง อาจให้ความแรงไม่เท่ากันโดยทั่วไปซึ่งแรงกว่าครีม ครีมแรงกว่าโลชั่น

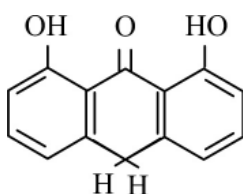
ยาจะเกิดผื่นแดงเห่อขึ้น (tachyphylaxis) เพราะยานี้ทำให้หลอดเลือดฝอยหดตัว การติดยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์บ่อยขึ้น เพราะราคายาลดลง และมีการส่งเสริมทางการตลาดสูงจึงใช้กันแพร่หลายและพร่ำเพรื่อการใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลาอันยาวนานโดยเฉพะบริเวณหน้าจะทำให้เกิดภาวะติดยาได้ง่าย

7. ถ้าใช้ยาออกฤทธิ์แรงในปริมาณสูงมากกว่า 30 กรัมต่อวัน หรือทาผิวเด็ก ยาอาจดูดซึมเข้ากระแสโลหิต กัดการทำงานของต่อมหมวกไต ในผิวหนังเด็กและผู้สูงอายุ พบการดูดซึมของยาเพิ่มขึ้น ผื่นผิวหนังเด็กโดยรวมมีขนาดกว้างเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวทั้งระบบการทำลายยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ของเด็กยังทำได้ไม่สมบูรณ์ จึงมีรายงานผลข้างเคียงของยาต่อต่อมหมวกไตในผู้ป่วยเด็ก

8. ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดความแรงสูงมาก (super potent) มีโอกาสทำให้เกิด pustular psoriasis

2.1.3 แอนทราลินหรือดิทรานอล (anthralin, dithranol) (1-8 dihydroxy-9-anthrone)

โครงสร้าง anthralin หรือ dithranol เป็น benzene ต่อกันดังภาพ ประสิทธิภาพในการรักษาสะเก็ดเงิน สารต้องมี hydroxy group ในตำแหน่งที่ 1 carbonyl group ในตำแหน่งที่ 9 และ methylene group ในตำแหน่งที่ 10 ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่งดังกล่าวประสิทธิภาพจะหมดไป ยาแอนทราลินเสื่อมคุณภาพง่าย



โครงสร้างของแอนทราลิน

กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เข้าใจว่า แอนทราลินทำให้เกิดอนุมูลอิสระขึ้นภายในเซลล์ อนุมูลอิสระมีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ เชื่อว่าแอนทราลินมีฤทธิ์ใน mitochondria โดยตรงทำให้การสร้าง ATP ลด

ลง จึงทำให้เซลล์ neutrophil และ monocyte ไม่ทำงาน การสร้าง leukotriene จึงลดลงและแอนทราลิน ยังมีฤทธิ์ต่อต้าน cytokine IL-6, IL-8 และ TNF- α (33-35)

ยาแอนทราลินละลายในน้ำมัน ยานี้ไม่มีจำหน่ายต้องผสมใช้เอง ความเข้มข้นตั้งแต่ร้อยละ 0.01-5 มี 2 รูปแบบคือ ขี้ผึ้งและครีม ขี้ผึ้งมีความเข้มข้น 0.1-3% ครีมมีความเข้มข้น 1-3% นิยมผสมกรดซาลิซิลิก ร้อยละ 1-2 เพื่อป้องกันการเสื่อมของยา จากดินและแสงแดด

ยาทาแอนทราลินใน petrolatum ดำรับขี้ผึ้งทาง่ายแต่หลังทาขี้ผึ้งจะหลอมเหลวแพร่กระจายออกนอกรอยผื่น ทำให้ผิวหนังปรกติระคายอักเสบแดง ผิวเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเข้มจากสาร anthraquinone และ dimer (36) และพบการสร้างเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้นหลังผิวระคาย ในกรณีผิวดำหลังทายา ให้ใช้ขี้ผึ้งกรดซาลิซิลิกทานาน 2 สัปดาห์ สีผิวจะกลับปรกติ ยาผสมใน Lassar paste (zinc paste) เพื่อให้ยาเกาะเฉพาะรอยผื่นไม่ไหลเป็นอนผิวหนังปรกติ จะได้ผลดีที่สุด

ยาแอนทราลินดูดซึมเข้าชั้นผิวหนังภายใน 60-300 นาที มีประสิทธิภาพสูงสามารถควบคุมผื่นสะเก็ดเงินแบบเรื้อรังได้ (chronic plaque type psoriasis, guttate psoriasis) แต่ไม่ควรใช้แอนทราลินในรายซึ่งผื่นกำลังกำเริบใหม่ หรือผื่นซึ่งเปลี่ยนแปลงเร็ว (unstable)

ปัจจุบันการรักษาด้วยยาแอนทราลินใช้วิธี short contact therapy โดยทายาแอนทราลินความเข้มข้น 0.1-1% ทาทิ้งไว้ 15-30 นาที แล้วเช็ดออกด้วยน้ำมันมะกอกถ้าใช้ในรูปขี้ผึ้ง ถ้าใช้ยาในรูปแบบของครีมให้ใช้น้ำเปล่าล้างออก งดใช้สบู่ล้างออก ถ้าไม่มีอาการระคายเคืองให้ค่อย ๆ เพิ่มความเข้มข้นของยาสัปดาห์ละครั้ง เพราะผิวหนังสามารถทำลายฤทธิ์ยาเพิ่มขึ้น โดยใช้เกณฑ์ว่าต้องทายาในความเข้มข้นที่ทำให้คุณหมอมิผิวหนังเพิ่มขึ้นและเกิดการระคายเล็กน้อย แล้วค่อย ๆ เพิ่มความเข้มข้นโดยปรับตามความเหมาะสมในแต่ละคน สูงสุดได้ถึง 5% จนผื่นหายไป อีกวิธีหนึ่งใช้แอนทราลินความเข้มข้นสูง (1.5-3%) ในรูปละลายน้ำได้ทาทิ้งไว้ 10-20 นาที แล้วล้างออก เพิ่มเวลาทิ้งไว้ทุกสัปดาห์จน

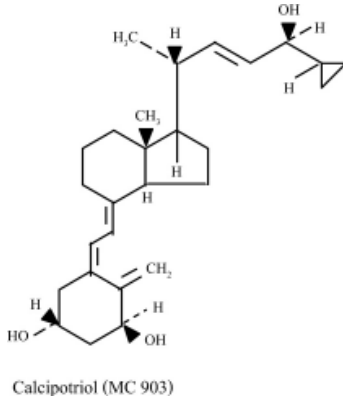
พื้นหาย พื้นโรคสะเก็ดเงินไม่ตื้อยาแอนทราลิน จะตอบสนองดีเท่ากันทุกครั้งที่ทำยา และมีระยะสงบนาน

การรักษาแบบ Ingram โดยใช้ 20% tar solution 80 มิลลิกรัม ผสมน้ำอุ่น 80 ลิตร ทาบริเวณพื้นแล้วล้างออกตอนเช้า ตามด้วยการฉายรังสี UVB และทาแอนทราลิน (0.1-4%) ก่อนนอนทุกวัน การให้ยาทาแอนทราลินร่วมกับการฉายรังสีอัลตราไวโอเล็ตไม่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ แต่ช่วยลดอาการระคายเคืองได้

ผลข้างเคียง คือระคายเคืองผิวหนังและเปราะบางของผิวหนัง ทำให้รอยโรคและผิวหนังปรกติมีสีคล้ำเข้มขึ้น ผื่นแพ้สัมผัส พบในคนที่แพ้ง่ายหรือเพิ่มความเข้มข้นสูงเร็วเกินไป ถ้าทาบนหนังศีรษะจะติดเป็นสีม่วงเขียว ดังนั้นจึงไม่ควรใช้กับรอยโรคที่อยู่บนหนังศีรษะ ยาแอนทราลิน ไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง

2.1.4 ยาทาวิตามินดี และอนุพันธ์

วิตามินดี (1,25 dihydroxy vitamin D₃: 1,25 (OH)₂D₃) นอกจากมีหน้าที่สำคัญช่วยรักษาสมดุลของแคลเซียมภายในร่างกาย ยังพบว่าวิตามินดีช่วยควบคุมการแบ่งตัว การเจริญเติบโตของเซลล์หลายชนิดและยังช่วยรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกัน มีการพัฒนายาวิตามินดีชนิดที่รักษาโรคสะเก็ดเงินหลายขนาน เช่น metabolite ของวิตามินดี คือ calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี เช่น calcipotriol ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย



โครงสร้างของ calcipotriol

กลไกการออกฤทธิ์ในเซลล์ พบว่าวิตามินดี (1,25 (OH)₂ D₃) และอนุพันธ์จะเกาะจับกับ vitamin D receptor (VDR) ก่อให้เกิด gene transcription ได้ specific DNA sequence คือ vitamin D response element (VDRE) หลายแบบ วิตามินดีเมื่อจับกับ receptor จะเกิดการเปลี่ยนแปลง มี cyclic quanosine monophosphate เพิ่มขึ้น กระตุ้นการสร้าง phospholipase C และมีการเพิ่มขึ้นของ cytosolic free calcium การศึกษาในหลอดทดลองพบวิตามินดีเพิ่มระดับ VDR ในเซลล์ผิวหนังมีผลต่อเซลล์ monocyte ซึ่งมีความสำคัญในการกระตุ้น activated T cell และกระตุ้นให้ T cell แบ่งตัว

Calcipotriol ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีมีฤทธิ์ต่อเซลล์ผิวหนังเหมือนวิตามินดีสามารถเกาะจับกับ VDR เท่าเทียมกัน พบว่า calcipotriol^(37,38) ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของ keratinocyte ทำให้การ differentiation ของเซลล์กลับสู่ภาวะปรกติ ลดการสร้าง cytokines ของ keratinocyte และ lymphocyte ทำให้ลดการอักเสบของผิวหนัง ยับยั้ง IL-2, IL-6 และลดการทำงานของ langerhan cell การทำงานภูมิคุ้มกันจึงลดลง calcipotriol มีฤทธิ์ต่อระบบ calcium metabolism น้อยกว่าวิตามินดี 100-200 เท่า และเปลี่ยนเป็นสารซึ่งหมดสภาพได้รวดเร็วกว่า จึงไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในเลือดหรือปัสสาวะในขนาดยาเท่ากับยาวิตามินดี ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินดีในเซลล์ผิวหนังโรคสะเก็ดเงิน ยังไม่ทราบแน่ พบระดับของ VDR ในเซลล์ผิวหนังและระดับวิตามินดีในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปรกติในขณะที่มีการตอบสนองของโรคสะเก็ดเงิน

ยาทา calcipotriol 50 µg/gm เป็นยามาตรฐานรักษาพื้นโรคสะเก็ดเงินชนิดรุนแรงหรือปานกลาง ราคาต่อก่อนข้างแพงจึงใช้เฉพาะในบางราย โดยทาวันละ 2 ครั้ง นาน 4-8 สัปดาห์ ในผู้ใหญ่ไม่ควรใช้มากกว่า 100 กรัม/สัปดาห์ เพราะจะเกิดแคลเซียมในเลือดสูงได้ ในเด็กอายุ 6-12 ปี ไม่ควรใช้เกิน 50 กรัม/สัปดาห์ เด็กอายุมากกว่า 12 ปีให้ใช้ไม่เกิน 75 กรัม/สัปดาห์ ส่วนเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปียังไม่มียาที่แน่นอน การ

ทายาในปริมาณตามที่กล่าวข้างต้น มีความปลอดภัยสูง ไม่จำเป็นต้องทาในระดับแคลเซียมในเลือดหรือปัสสาวะ

ยา calcipotriol อาจระคายผิวหนัง ไม่ควรทายา calcipotriol บริเวณใบหน้าและควรล้างมือหลังทายา เพื่อป้องกันการเปื้อนยาบริเวณใบหน้าจากยาที่ติดค้างที่มือ และในผู้ป่วยซึ่งมีความผิดปกติของระดับแคลเซียม อาจเกิดภาวะแคลเซียมสูงกว่าปกติได้ ยังไม่มีข้อมูล ความปลอดภัยการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ ไม่ควรทายา ร่วมกับยาทากรดซาลิซิลิกเพราะยา calcipotriol อาจ เสื่อมคุณภาพ หลังทายา calcipotriol 50 µg/gm 1 สัปดาห์ ผื่นจะเริ่มทุเลาและเห็นเด่นชัดภายใน 8 สัปดาห์

ยาทา calcipotriol มี 3 ตำรับ คือชนิดขี้ผึ้ง ครีม และน้ำมันทาหนังศีรษะ พบว่ายาในตำรับขี้ผึ้งจะมี ประสิทธิภาพสูงกว่าครีมและน้ำมัน แต่ชนิดครีมระคาย น้อยกว่า ควรใช้ครีมทาบริเวณใบหน้าหรือรอยพับของ ผิวหนัง ส่วนชนิดน้ำมันใช้ทาหนังศีรษะจะสะดวกกว่า ชนิดขี้ผึ้ง การทา calcipotriol 50 µg/gm วันละ 2 ครั้ง นาน 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 ตอบสนองต่อยา ดีปานกลาง มีบางรายงานใช้ยาติดต่อกันนานปี พบได้ ผลดีพอควรและไม่มีผลข้างเคียง พบร้อยละ 10 ไม่ ตอบสนองต่อยา

ยา calcipotriol มีประสิทธิภาพเท่ากับ betame- thasone dipropionate แต่ไม่ทำให้ผื่นเห่อหลังหยุดใช้ และไม่มีการดื้อยา ผิวหนังไม่บาง จึงปลอดภัยเมื่อใช้ใน ระยะยาว อาจใช้ calcipotriol อย่างเดียวทาผื่น psoriasis ชนิด plaque วันละ 2 ครั้ง หรือใช้ผสมกับยา อื่นเพื่อลดผลข้างเคียงระยะยาว การรักษาแบบผสมกับ ยาอื่นมีหลายวิธีที่นิยม เช่น

1. การรักษาแบบผสมผสานร่วมกับยาอื่น (combination therapy) ในผื่นสะเก็ดเงินแบบรุนแรง ซึ่งต้องกินหรือฉายรังสีอัลตราไวโอเล็ต การใช้ยาทา calcipotriol ร่วมทำให้ควบคุมโรคได้ดีขึ้น สามารถลด ขนาดของยาหรือรังสีอัลตราไวโอเล็ตจึงช่วยลดผลข้าง เคียงระยะยาวได้ นิยมใช้ร่วมกับ UVB, PUVA จะช่วย ให้ผื่นหายเร็วขึ้นและลดปริมาณรังสี UVB และ UVA

ถ้าใช้ร่วมกับการฉายแสง UV ควรทายาหลังฉายแสง เนื่องจากมีคุณสมบัติดูดซับแสง UV ได้มาก ยาทา คอร์ติโคสเตียรอยด์จะช่วยลดการระคายเคืองจาก calci- potriol ยาผสมสำเร็จรูป calcipotriol ผสม beta- methasone dipropionate ร้อยละ 0.05 พบยามีการ ส่งเสริมประสิทธิภาพกันจึงใช้เพียงวันละครั้งจะได้ ประสิทธิภาพเท่ากับการทายา calcipotriol อย่างเดียว วันละ 2 ครั้ง จึงอาจรักษาโดยทายาผสมดังกล่าวในระยะ 2 สัปดาห์ และเปลี่ยนเป็นยาทา calcipotriol เพื่อ ควบคุมผื่นในระยะยาว⁽³⁹⁾ นอกจากนี้ อาจใช้ร่วมกับ cyclosporine A, methotrexate และ acitretin ได้

2. การรักษาแบบ pulse therapy ใช้ยา calcipotriol ทาเช้าและเย็นเป็น 5 วันติดต่อกัน และ ทายาคอร์ติโคสเตียรอยด์สลับ 2 วันเฉพาะเสาร์และอาทิตย์ พบว่าได้ผลดีขึ้นและลดผลข้างเคียงของยาทาคอร์ติโค สเตียรอยด์ลง

3. การทายาสลับแบบสืบเนื่อง (sequential therapy) ใช้ยาซึ่งมีประสิทธิภาพสูง ผลข้างเคียงสูง ในระยะแรก เพื่อให้ผื่นหายอย่างรวดเร็ว (clearing phase) และปรับยาลงหรือให้ยาชนิดปลอดภัยควบคุม โรคในระยะยาว (maintenance phase) เช่น ผื่น สะเก็ดเงินในระยะแรกให้ยา calcipotriol ทาเช้า และ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์แรงதாக่อนนอนนาน 2 สัปดาห์ และเปลี่ยนเป็นรักษาแบบ pulse therapy คือ ทายา calcipotriol เช้าและเย็น 5 วัน/สัปดาห์ และทา ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์วันละ 2 ครั้งเฉพาะวันเสาร์และ อาทิตย์ พบร้อยละ 76 ของผู้ป่วยมีระยะสงบของผื่นนาน 6 เดือน แต่ถ้าใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างเดียว 2 วัน/ สัปดาห์ พบโรคทุเลาเพียงร้อยละ 40 แสดงว่าการเพิ่ม ยาทา calcipotriol ช่วยให้ระยะสงบของโรคนานขึ้น และ ในระยะยาวควรควบคุมโรคด้วย calcipotriol อย่างเดียว

ผลข้างเคียงคือทำให้ผิวหนังระคายเคือง พบร้อยละ 15 ใน 1-2 สัปดาห์หลังใช้ยา เมื่อทาต่ออาจค่อยๆทุเลา หายไป ควรหลีกเลี่ยงพื้นที่หน้าและบริเวณรอยพับ ถ้า ต้องใช้ยาทา calcipotriol มากกว่า 100 กรัม/สัปดาห์

ควรเจาะระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ถ้าฮอร์โมนลดต่ำลงแสดงว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงของสมดุลของแคลเซียม ส่วนในผู้ป่วยซึ่งไตทำงานบกพร่องก็อาจทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น

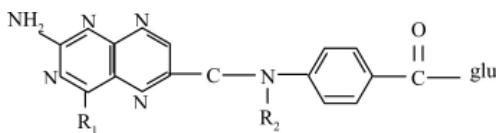
2.1.5 Tazarotene

เป็นอนุพันธ์ของเรตินอยด์ยับยั้งการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของชั้นผิวหนัง⁽⁴⁰⁾ ปัจจุบันยาทาเจล tazarotene 0.05-1 % ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน plaque type ที่มีรอยโรคไม่เกินร้อยละ 20 พบว่ายาที่มีความเข้มข้น 0.1% บรรลุผลการรักษามากกว่าร้อยละ 50 และดีกว่ายาที่มีความเข้มข้น 0.05% ผลข้างเคียงคือระคายเคือง คัน ผิวหนังแดงลอก ทำให้ไม่สามารถใช้ในระยะเวลาได้ จึงควรใช้ร่วมกับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาเพื่อเพิ่มผลการรักษาและลดอาการระคายเคือง หรืออาจใช้ร่วมกับน้ำมันดินหรือ UVB จะทำให้ผื่นหายเร็วขึ้น มักจะเห็นผลหลัง 2 สัปดาห์ และดีขึ้นชัดเจนหลัง 6-12 สัปดาห์ แต่ไม่ควรใช้ในหญิงซึ่งอยู่ในระหว่างที่มีโอกาสตั้งครรภ์สูง ยานี้ยังไม่ใช้ในประเทศไทย

2.2 ยากิน

First line drug

2.2.1 Methotrexate (MTX) ยามีฤทธิ์ต้านกรดโฟลิก (folic acid antagonist)^(41,42) ซึ่งใช้สังเคราะห์ RNA และ DNA ยา MTX ยับยั้ง DNA synthesis (ระยะ S phase) ทำให้เซลล์ไม่สามารถสังเคราะห์ RNA และ DNA ได้ การแบ่งตัวของเซลล์จึงลดลง ในปลายปี ค.ศ.1971 คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้อนุญาตให้ใช้ยา MTX รักษาโรคสะเก็ดเงินซึ่งมีอาการรุนแรงได้



Folic Acid : R₁ = OH, R₂ = H

Aminopterin : R₁ = NH₂, R₂ = H

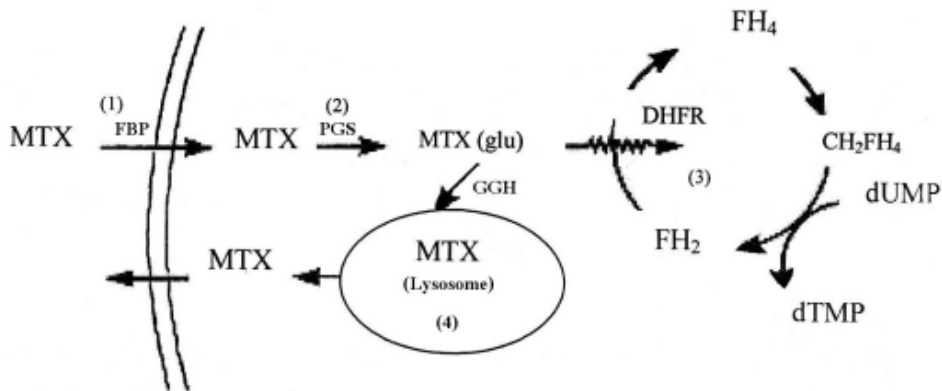
Methotrexate : R₁ = NH₂, R₂ = CH₃

โครงสร้างของกรดโฟลิกและยาด้านกรดโฟลิก

ยา MTX (4-amino,10-methyl pteroylglutamic acid) มีสูตรโครงสร้างคล้ายกรดโฟลิก มีเพียงตำแหน่ง 4 และ 10 ที่แตกต่างกัน คุณสมบัติทางฟิลิกส์และเคมีของ MTX จะเหมือนกรดโฟลิก หลังกิน MTX ร้อยละ 67 ของยาถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต ระดับยาสูงภายใน 1-2 ชั่วโมง ร้อยละ 60 จับกับอัลบูมินและระดับยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว ถ้ากิน MTX ขนาดสูงกว่า 25 มิลลิกรัม พบการดูดซึมของยาไม่แน่นอน ดังนั้นถ้าจำเป็นต้องให้ยาในขนาดสูงควรเปลี่ยนเป็นยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อแทน ยา MTX ถูกกำจัดออกทางไตร้อยละ 60-95 โดย MTX ในโครงสร้างเดิมกรองผ่าน glomerular และขับออกทาง proximal renal tubule ภายใน 48 ชั่วโมง บางส่วนของ MTX เปลี่ยนเป็น 17-hydroxy MTX (17-OH MTX) โดยเอนไซม์ hepatic aldehyde oxidase สาร 17-OH MTX ไม่ค่อยละลายน้ำจึงมีพิษต่อไต

MTX ส่วนใหญ่เข้าไปแทนที่กรดโฟลิกภายในเซลล์ โดย MTX เกาะกับ folate protein binding (FBP) บนผนังเซลล์แล้วผ่านเข้าภายในเซลล์และเปลี่ยนเป็น polyglutamate MTX โดยเอนไซม์ polyglutamate synthetase (PGS) สาร polyglutamate MTX มีประสิทธิภาพแรงกว่าและออกฤทธิ์นานกว่า mono-glutamate MTX โดยแย่งเกาะ dihydrofolate reductase (DHFR) และกีดการทำงานของเอนไซม์ในระบบกรดโฟลิก 3 ระบบคือ glycinamide ribonucleotide (GAR), aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylases (AICAR) และ thymidylate synthetase ขัดขวางการสร้าง polyglutamate folate การแบ่งตัวของเซลล์จึงลดลง polyglutamate MTX ส่วนหนึ่งจะเปลี่ยนเป็น MTX ใน lysosome โดยเอนไซม์ gamma glutamyl hydrolase (GGH) (รูปที่ 2)

การเปลี่ยนแปลงเป็น polyglutamate MTX จะมากหรือน้อยมีหลายปัจจัยเกี่ยวข้องคือ ระดับยาในเลือด ระยะเวลาที่เซลล์สัมผัสยาและชนิดของเซลล์ พบว่าเซลล์ในแต่ละอวัยวะของร่างกายมี FBP ต่างกัน MTX จึงผ่านเข้าเซลล์ไม่เท่ากัน ระดับยาในเซลล์จึงแตกต่างกัน



MTX (glu) : polyglutamate MTX, FH₂ : dihydrofolate, FH₄ : tetrahydrofolate, CH₂FH₄ : N₅, N₁₀-methylene tetrahydrofolate, dUMP : deoxyuridylate monophosphate, TMP : thymidine monophosphate

รูปที่ 2 การออกฤทธิ์ของ MTX และ polyglutamate MTX ภายในเซลล์

ไตและตับมีปริมาณยาสูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นจึงพบผลข้างเคียงของยาต่อดับและไตสูง

กลไกการออกฤทธิ์

1. MTX ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ในเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวเร็ว โดยยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ที่ทำให้การสร้างโปรตีนและ nucleic acid ผิดปรกติ proliferation lymphoid cell ในโรคสะเก็ดเงินไวต่อยา MTX มากกว่าคนปรกติ 1,000 เท่า ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี ระดับยาสูงสุด 1-2 ชั่วโมง หลังกิน MTX ถูกขับออกทางไต มียาจำนวนน้อยกระจายในตับไตได้ต่อไปอีกหลายสัปดาห์

2. จากการศึกษาในระดับสาร adenosine ในรอยผื่นสะเก็ดเงินพบว่า MTX ขนาดต่ำสัปดาห์ละครั้งจะเพิ่มสาร adenosine และลดการคั่งของเซลล์เม็ดเลือดขาวในชั้นผิวหนัง และถ้าให้สารต้าน adenosine A2 receptor ประสิทธิภาพ MTX จะหมดไป พบว่า MTX ลดการสร้าง S-adenyl methionine (SAM) โดยกุดการทำงานของเอนไซม์ methionine synthetase ซึ่งเปลี่ยน homocysteine เป็น methionine และ SAM ตามลำดับ สาร SAM เป็นสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ดังนั้นยา MTX ช่วยลดการอักเสบของผิวหนัง

3. MTX กุดการแบ่งตัว macrophage และ T

cell มากกว่าเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) 1,000 เท่า และทำให้เกิด apoptosis ของ lymphocyte โดยเฉพาะ activated T cell ในระยะ S phase สาร polyglutamate MTX ที่สะสมอยู่ใน T cell ทำให้การสังเคราะห์ TMP จาก dUMP ลดลง และ polyglutamate MTX ยังกุดการทำงานของ AICAR ซึ่งใช้สังเคราะห์ purine ดังนั้น MTX จึงมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน

สรุปได้ว่า MTX มีฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบลดจำนวน activated T cell และมีผลต่อการปรับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunomodulator)

ข้อบ่งชี้^(43,44)

แพทย์ผิวหนังนิยมใช้ยา MTX รักษาผื่นสะเก็ดเงินทุกแบบ รวมทั้งโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน เพราะประสิทธิภาพดี วิธีบริหารง่ายและราคาถูก ควรใช้ MTX เมื่อผื่นรุนแรง ผื่นกระจายทั่วตัวมากกว่าร้อยละ 20 ของร่างกาย หรือผื่น pustular psoriasis ซึ่งรุนแรงหรือเรื้อรังเฉพาะที่ ผื่นที่มีอาการปวดข้อร่วมด้วย ผื่นที่มีผลต่อการทำงานในชีวิตประจำวัน หรือผื่นไม่ตอบสนองต่อยาอื่น เช่น ที่ฝ่ามือและฝ่าเท้าที่รุนแรง

ข้อห้ามใช้

1. หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร (ห้ามใช้อย่างเด็ดขาด) ผู้ป่วยต้องไม่ตั้งครรภ์ในระหว่างรักษา ถ้าต้องการ

มีบุตรต้องหยุดยา 3 เดือนในชายและคุมกำเนิดอีก 1 เดือน
หลังจากมีประจำเดือนในหญิง ในระหว่างได้รับยา MTX
ต้องเฝ้าระวังการติดเชื้อโรคอื่น

2. ห้ามใช้ในผู้ป่วย

- โรคตับแข็ง โรคไต โรคเลือด หรือตรวจทาง
ห้องปฏิบัติการพบความผิดปกติของตับไตหรือเม็ดเลือด
- โรคกระเพาะ โรคเบาหวาน โรควัณโรค และ
การให้ยาจะต้องประเมิน ผลข้างเคียงในผู้ป่วยเบาหวาน
และผู้ป่วยอ้วน

- โรคตับอักเสบระยะแสดงอาการและระยะสงบ
- มีความผิดปกติทางชีวเคมีของตับ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติดื่มเหล้าจัด
- ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกัน
- ผู้ป่วยซึ่งไม่ยินยอม และผู้ป่วยซึ่งแพทย์
สงสัยว่าไม่เข้าใจวิธีใช้ยา

- ส่วนผู้สูงอายุต้องให้ยาอย่างระมัดระวัง เพราะ
ผู้ป่วยอาจกินยาหลายขนาน ซึ่งส่งผลต่อระดับยา MTX
และการทำงานของไตเสื่อมตามวัย อาจเกิดพิษ MTX ง่าย
ยาชนิดกิน เม็ดละ 2.5 มก. ยาฉีด IM, IV 50 mg/
5 cc

ขนาดยา : ควรเริ่มที่ขนาดน้อยที่สุด เพื่อหลีกเลี่ยง
เสี่ยงพิษที่จะเกิดขึ้น เมื่อตรวจร่างกายและผลการตรวจ
ทางห้องปฏิบัติการปกติ ควรให้ยากินขนาดต่ำเริ่มจาก
2.5-25 มก.สัปดาห์ละครั้ง อาจจะให้ครั้งเดียวหรือแบ่ง
ให้เป็น 3 ครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ (triple dose
therapy) ซึ่งได้ผลเท่ากับการฉีดยาสัปดาห์ละครั้ง เมื่อครบ
1 สัปดาห์ให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการซ้ำ (เพราะการแพ้
MTX อาจเป็นแบบ idiosyncrasy) เมื่อผลทดสอบ
ปกติจึงให้ยาต่อ ถ้าไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นให้ค่อย ๆ เพิ่ม
ปริมาณยาได้ตามความรุนแรงของโรค ในขนาดยา 15-
25 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง และตรวจทางห้องปฏิบัติ
การซ้ำทุก 1-2 เดือน โดยตรวจเลือดหลังกินยาอย่างน้อย
5 วัน หรือก่อนให้ยาครั้งต่อไป เมื่อพื้นที่ผิวให้ลดขนาด
ยาลง ถ้าผู้ป่วยไม่ทุเลาในขนาดยา 25 มิลลิกรัม/สัปดาห์
ควรเปลี่ยนใช้ยาอื่นแทน หรืออาจใช้ร่วมกับยาเฉพาะที่

อื่น ๆ เช่น ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือ calcipotriol เพื่อ
ลดจำนวนผื่น ในรายที่ดื้อต่อยา การให้ MTX ร่วมกับ UV
จะทำให้ลดขนาด UV ลงได้ MTX ควบคุมผื่นทุกแบบ
ได้ภายใน 8-12 สัปดาห์ ใน chronic plaque type พบ
ร้อยละ 85-90 ของผู้ป่วย รอยผื่นจะทุเลามากกว่า
ร้อยละ 75 (PASI 75) เมื่อพื้นที่ผิวลดขนาดยา
หรือกินยาให้ห่างเพื่อลดการสะสมของยา

การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ

1. ตรวจ Complete blood count, urinalysis, bun,
creatinine, creatinine clearance, liver function test,
hepatitis A, B and C ก่อนให้ยาและสัปดาห์ที่สอง
หลังกินยา หลังจากนั้นตรวจทุก 1-3 เดือนหรือถี่กว่านั้น
ถ้ามีผลการตรวจที่ผิดปกติ

2. ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง ให้เจาะ HIV เพื่อดูภาวะ
Immunosuppression ก่อนการให้ยา

3. การตรวจภาพรังสีปอด

4. ในต่างประเทศถ้าผู้ป่วยกินยาติดต่อกันเป็นเว
นาน จะให้ทำ liver biopsy เพื่อตรวจพยาธิวิทยาของ
ตับ ครั้งแรกเมื่อได้รับยาสะสม 1.5 กรัม และตรวจซ้ำ
เมื่อมีการสะสมของยาเพิ่มขึ้นทุก 1-1.5 กรัม หรือ
เปลี่ยนการรักษา ถ้าผู้ป่วยไม่ยินยอมให้ทำ liver biopsy

ผลข้างเคียง

อาการทั่วไป : หลังกิน MTX ผู้ป่วยอาจมี
อาการไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวด
ศีรษะ ผม่ว้ง ลับสน การเกิดพิษจาก MTX ไม่มีความ
สัมพันธ์กับระดับยาหรือระดับกรดโฟลิกในเลือด

ระบบทางเดินอาหาร : ยาในขนาดสูงจะเกิด
อาการคลื่นไส้ อาเจียน บางรายมีแผลในช่องปากหลัง
ได้ยา 3-5 วัน ซึ่งอาจเป็นอาการนำของพิษยาและถ้า
ขนาดยาสูงมากอาจพบแผลบริเวณรอยผื่นผิวหนัง ใน
บางรายมีอาการรุนแรงแม้จะใช้ในขนาดต่ำ การเกิด
แผลในช่องปากไม่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด

ตับ : ยา MTX ก่อให้เกิดการอักเสบของตับ ใน
บางรายไม่มีอาการและตรวจเลือดก็ไม่พบความผิด

ปรกติแต่มีการอักเสบของตับเรื้อรังแฝงกลายเป็นโรคตับแข็งตามมา การเกิด hepatotoxicity ขึ้นกับปริมาณยารวมที่ได้รับ ระยะเวลาในการรักษา อายุของผู้ป่วย และการดื่มเหล้า

ไขกระดูก : ระดับยา MTX ซึ่งสูงกวดการทำงานของไขกระดูก ทำให้มีโอกาสเกิดการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น ควรตรวจหาระดับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด เป็นระยะ ในบางราย มีการเปลี่ยนแปลงของไขกระดูกในขนาดยาต่ำ จึงต้องระมัดระวังในระยะเริ่มให้ยาครั้งแรกโดยทั่วไปยาทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำใน 10 วัน เมื่อหยุดยาระดับเม็ดเลือดขาวจะกลับปรกติภายใน 14-21 วัน

ไต : ยาขับออกทางไต ถ้าการทำงานของไตลดลงจากการเจ็บป่วยหรือเสื่อมตามวัยหรือได้รับยาอื่นซึ่งลดการทำงานของไตร่วม ระดับยาในเลือดอาจสูงจนเกิดพิษได้ และพบว่า metabolite ของ MTX คือ 17-OH MTX จะตกผลึกในไตทำให้ไตทำงานลดลง

ระบบสืบพันธุ์ : ยา MTX ทำให้การสร้างไข่จากรังไข่ผิดปกติ ประจำเดือนผิดปกติ อาจทำให้แท้งบุตรในระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ในหญิงต้องคุมกำเนิดระหว่างกินยา ส่วนในชายควรหยุดยาก่อน 3 เดือนเมื่อต้องการมีบุตร

ปอด : มีรายงานการเกิดพังพืด (fibrosis) ของปอดหลังได้รับ MTX รักษาโรคสะเก็ดเงิน

การติดเชื้อฉวยโอกาส : มีรายงานพบน้อย

การก่อมะเร็ง : MTX ไม่ทำให้เกิดกลายพันธุ์หรือมะเร็ง จากสถิติการติดตามการรักษา choriocarcinoma ด้วย MTX ไม่พบการเกิดมะเร็งซ้ำซ้อนเพิ่มขึ้น

การแก้ไขพิษของยา MTX

ให้ยา leucovorin (folinic acid) เป็น antidote 10-20 มิลลิกรัมกินหรือ 25 มิลลิกรัมฉีดทางกล้ามเนื้อทันทีที่เกิดพิษ และอาจให้ซ้ำได้ทุก 6 ชั่วโมง พบว่าการแก้ไขพิษจะต้องให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงเท่านั้น เพราะ MTX เข้าภายในเซลล์อย่างรวดเร็ว

แพทย์ผิวหนังแบ่งผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ซึ่งกินยา

MTX เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกมีโอกาสเสี่ยงเกิดตับอักเสบคือ ผู้ป่วยมีประวัติดื่มสุราจัด มีความผิดปกติของตับเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกครั้งที่ตรวจ เคยเป็นไวรัสตับอักเสบนิด บี และซี มีประวัติโรคตับแบบถ่ายทอดทางพันธุกรรม เป็นเบาหวาน โรคอ้วน หรือเคยได้รับสารหรือยาซึ่งมีพิษต่อตับ หลังจากรักษาด้วยยา MTX 2-4 เดือน ถ้าตรวจเลือดไม่พบผลข้างเคียง แพทย์จะต้องวางแผนรักษาในระยะยาวคือ ตรวจพบยาอิพิทยาตับเพื่อเป็นมาตรฐานและตรวจซ้ำเมื่อได้รับยาสะสมถึง 1-1.5 กรัม และต้องตรวจตับซ้ำอีกทุก 1 กรัมของยาที่สะสมเพิ่ม แต่ในผู้ป่วยกลุ่มที่สองซึ่งไม่ใช่กลุ่มเสี่ยง ไม่จำเป็นต้องเจาะตับเพื่อเป็นมาตรฐาน แต่เจาะตับตรวจหลังได้รับยาสะสม 1-1.5 กรัม และเจาะซ้ำอีกทุก 1 กรัมของยาที่สะสมเพิ่ม

จากการศึกษาโรคตับแข็งจาก MTX ในแต่ละรายงานมีความแตกต่างกัน พบว่าเกิด liver fibrosis ร้อยละ 1-50 และตับแข็ง (liver cirrhosis) ร้อยละ 0-20 ถ้าพยาธิวิทยาของตับมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มตั้งแต่ระดับ moderate to severe fibrosis ขึ้นไปต้องหยุดยา MTX ทันที การดำเนินของโรคตับแข็งจากยา MTX พบว่าไม่รุนแรงเหมือนโรคตับแข็งจากสาเหตุอื่น และถ้าหยุดยาได้ทัน ร่างกายสามารถซ่อมแซมให้ตับดีขึ้นได้

ในประเทศไทยแพทย์ผิวหนังใช้ MTX รักษาโรคสะเก็ดเงินมานาน แต่การเจาะตับตรวจคงทำได้ยากเพราะทั้งแพทย์และผู้ป่วยต่างมีเหตุผลส่วนตัว เช่น แพทย์ผิวหนังเกรงผลข้างเคียง แพทย์ระบบทางเดินอาหารก็ไม่ยินดีที่จะทำ และผู้ป่วยก็กลัวความเสี่ยง ปัญหาโรคตับแข็งในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในประเทศไทยพบน้อยอาจเพราะพันธุกรรมซึ่งต่างกัน และการดื่มสุราของคนไทยน้อยกว่าชาติตะวันตก ปัจจุบันเสริมการเกิดโรคตับแข็งจึงลดลง

ในปัจจุบันบางประเทศตรวจเลือดหาระดับ amino-terminal propeptide ของ type III Procollagen (PIIINP)^(45,46) เพื่อวัดการเกิดอันตรายต่อตับ ทำให้ลดความจำเป็นในการทำ liver biopsy ลง ถ้าPIIINP สูง

อย่างต่อเนื่องแสดงว่าตับอักเสบและมีการซ่อมแซมภายในตับ (fibrogenesis) พบความสัมพันธ์ของระดับสาร PIIINP ที่สูงนี้กับการเกิดโรคตับแข็งเมื่อตรวจพยาธิวิทยาของตับ แต่ผู้ป่วยซึ่งมีอาการข้ออักเสบร่วมด้วยก็มีระดับ PIIINP สูงขึ้นได้จึงต้องเจาะตรวจขณะไม่มีอาการข้ออักเสบ

ข้อควรระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น (Drug interaction)

ระดับของ methotrexate ในเลือดจะเพิ่มขึ้นถ้าให้ร่วมกับ alcohol, salicylates, cotrimoxazole, trimethoprim, probenecid, phenytoin, retinoids, pyrimethamine และ furosemide จะทำให้เกิดพิษยา MTX ได้ง่าย

การให้กรดโฟลิกเสริม

เมื่อกินกรดโฟลิกเสริม กรดโฟลิกจะเข้าไปในเซลล์โดยไม่ลดประสิทธิภาพของยา MTX กรดโฟลิกช่วยลดผลข้างเคียงของยา MTX เช่น อาการคลื่นไส้อาเจียน การอักเสบในช่องปาก ช่วยลดอาการข้ออักเสบของตับ ลดการกดไขกระดูกทำให้ไม่เกิด megaloblastic anemia ดังนั้นการให้กรดโฟลิกวันละ 1-5 มิลลิกรัมช่วยลดผลข้างเคียงของยา และมีรายงานกรดโฟลิกช่วยลดระดับ homocysteine⁽⁴⁷⁾ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจได้ แต่กรดโฟลิกไม่ช่วยลดการเกิดโรคตับแข็ง

การใช้ยาอื่นร่วมหรือการสลับยา (combination and rotational therapy)^(48,49)

ควรใช้ยา MTX ในขนาดต่ำ ควรมียาอื่นเสริมบางส่วนและใช้เป็นเกณฑ์ช่วยปรับยาให้อยู่ในระดับต่ำพอควบคุมโรคได้ และการให้ยาอื่นสลับหมุนเวียนให้ตับพักซ่อมแซมก็คงช่วยให้การเกิดโรคตับแข็งช้าลง ปัจจุบันนิยมใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เพื่อเพิ่มพูนการรักษาและลดผลข้างเคียง เช่น MTX ร่วมกับ cyclosporine พบได้ผลดีเพิ่มขึ้น แต่ต้องระวังผลข้างเคียงต่อไตจาก cyclosporine ซึ่งทำลายเนื้อไตและการขับถ่ายยา MTX ทางไตอาจลดลง การให้ยา MTX ร่วมกับรังสีอัลตราไวโอเล็ต Narrow band UVB หรือ PUVA

หรือกินเรตินอยด์หรือการใช้ biologic drugs กับ MTX ก็ช่วยเสริมประสิทธิผลการรักษา

สรุป

MTX เป็นยาเก่าใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินมานานกว่า 40 ปี มีประสิทธิภาพสูง ราคาถูก มีฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบและลดจำนวน activated Tcell ยา MTX ยังคงเป็นยาหลักในการรักษาโรคสะเก็ดเงินต่อไป โดยใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ เพื่อลดผลข้างเคียงระยะยาว การวิจัยหาวิธีทดสอบใหม่ ๆ ที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดภายในตับ จะทำให้ยา MTX มีความปลอดภัย และเป็นยาอดนิยมนต่อไปอีกนาน

2.2.2 เรตินอยด์ (retinoid)

เรตินอยด์พัฒนามาจากวิตามิน เอ (retinol) ประกอบด้วย hydrocarbon ring, hydrocarbon polyene side chain และ polar end group เรตินอยด์เมื่อผ่าน cell membrane จะจับกับ cytosolic binding protein แล้วจะเคลื่อนย้ายไปยังนิวเคลียส จับกับ receptor ในนิวเคลียสได้ hormone response elements (HRE) หรือ retinoid hormone response element (RARE) จะกระตุ้นการทำงานของ gene แต่ retinoid receptor complex ก็ยังอาจต่อต้านการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์โดยสร้าง activator protein 1 (AP1) หรือ nuclear factor interleukin 6 (NF-IL-6) ซึ่งแย่งที่โปรตีนที่กระตุ้นการทำงานของเซลล์ ทำให้เซลล์ไม่สร้างโปรตีนโดยไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม⁽⁵⁰⁻⁵⁶⁾

กลไกการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์

- ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง
- ทำให้ differentiation ของเซลล์ผิวหนังกลับสู่สภาวะปรกติ
- มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันทั้ง CMI และ HMI
- ลดการอักเสบ

ข้อบ่งชี้ในการใช้

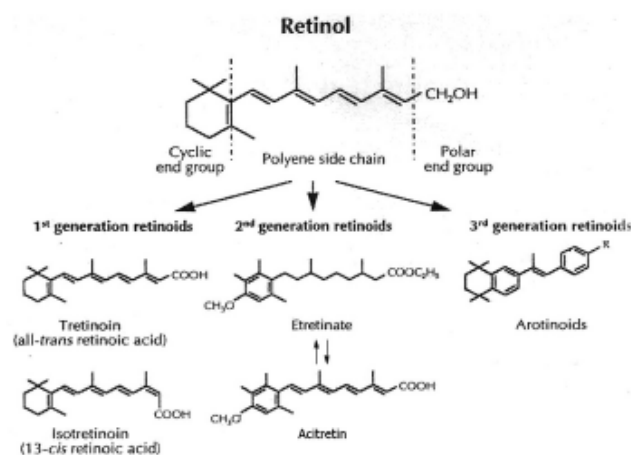
1. Pustular psoriasis
2. Extensive plaque type psoriasis ให้ใช้รักษา ร่วมกับการรักษาอื่น

3. Erythrodermic psoriasis ให้เป็นทางเลือกทางเลือกทางหนึ่งของการรักษา

ข้อห้ามใช้

- ผู้หญิงที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร
- ผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ (แต่อาจใช้ได้ถ้าการรักษาอื่น ๆ ไม่ได้ผล และผู้ป่วยยินดีที่จะคุมกำเนิดขณะกินยาและหลังจากหยุดยาแล้ว 3 ปี)
- ผู้ที่มีไขมันในเลือดสูง
- ผู้เป็นโรคตับ เช่น ตับแข็ง ไวรัสตับอักเสบ ผล liver function test ผิดปรกติ
- มีความผิดปกติของไต

เรตินอยด์ที่ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน คือ etretinate, acitretin และในรายซึ่งอยู่ในวัยเจริญพันธุ์อาจใช้ isotretinoin ส่วนยาทาคือ tazarotene มีรายงานใช้ได้ผลในผื่นชนิดไม่รุนแรง



ลักษณะการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเรตินอยด์ทั้ง 3 รุ่น

ยา etretinate (Ro10-9359) เป็นยารักษาโรคสะเก็ดเงิน ยา hydrolysis ในตับได้ acitretin ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ etretinate ละลายได้ดีในไขมัน ละลายได้สูง 50 เท่าของ acitretin และยังคงเกาะกับโปรตีน โดยเฉพาะ lipoprotein และอัลบูมิน ยาสะสมในไขมัน อายุครึ่งชีวิตของยายาวถึง 120 วัน และสามารถตรวจพบ etretinate ในร่างกายนาน 6-12 เดือนหลังหยุดยา แต่ acitretin จะสามารถกำจัดออกได้ภายใน 2 วันโดย

กระบวนการ isomerization เป็น cis-isomer ไม่มีการสะสมในตับและสามารถกระตุ้น retinoic acid receptor (RARs) ทั้ง 3 ชนิด แต่ไม่เกาะติด receptor ในปัจจุบัน จึงใช้ acitretin รักษาโรคสะเก็ดเงินแทน etretinate

พบว่าถ้าร่างกายได้รับแอลกอฮอล์พร้อม acitretin จะเกิด esterification ของ acitretin เปลี่ยนเป็น etretinate จึงต้องคุมการตั้งครรภ์นาน 3 ปีหลังหยุดยา acitretin และแนะนำให้งดแอลกอฮอล์ในระหว่างกินยาและหลังจากหยุดยานาน 2 เดือน

ยาเรตินอยด์ชนิดกินที่มีประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับโรคสะเก็ดเงินคือ etretinate ส่วน acitretin ก็ได้ผลใกล้เคียงกัน ผลข้างเคียงเหมือนกัน และเมื่อหยุดยา etretinate และ acitretin จะไม่เกิดการเห่อของผื่น การตอบสนองเมื่อใช้ยาแต่ละครั้งจะคงที่ ไม่มีการดี้อยา ใน chronic plaque type การตอบสนองต่อยาไม่แน่นอน มีเพียงร้อยละ 30 ผื่นจางหายสนิท ร้อยละ 50 ผื่นบรรเทา ลงมี PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score ลดลงร้อยละ 60-70 และร้อยละ 20 จะไม่ได้ผล

ยา etretinate และ acitretin (บรรจุแคปซูลละ 25 มิลลิกรัม) ขนาด 0.5-1 มก/กก/วัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นเพื่อลดการขยายของผื่น เมื่ออาการดีขึ้นให้ลดขนาดลงเหลือ 0.25-0.5 มก/กก/วัน และให้ต่อเนื่องประมาณ 3 เดือนหลังจากนั้นควรพิจารณาที่จะหยุดยาเมื่อกินยา acitretin ทั้งในขนาด 25-50 หรือ 50-75 มิลลิกรัม/วัน ในระยะแรกผื่นสะเก็ดเงินราบลงแต่ขยายกว้างขึ้นมีขุยเป็นแผ่นใหญ่ผื่นค่อยสงบลงหลังกินยาติดต่อกัน 2 เดือน แต่ไม่ได้ผลในขนาดยาต่ำ 10 มิลลิกรัม/วัน การรักษาโรคสะเก็ดเงินแบบเรื้อรัง (chronic plaque type) ด้วยยาเรตินอยด์ ควรใช้ยาอื่นร่วมด้วย เช่น ยาทา คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาทาแอนทราลิน ยาทาวิตามินดี หรือ PUVA therapy เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา วิธีการรักษาแบบผสม Re-PUVA^(57,58) ให้ PUVA ร่วมกับ etretinate หรือ acitretin โดยให้ผู้ป่วยกิน etretinate หรือ acitretin 50 มิลลิกรัม/วัน นาน 2 สัปดาห์ก่อน และให้ฉายรังสี UVA 3 ครั้ง/สัปดาห์ และลด etretinate

หรือ acitretin ลงเหลือ 25 มิลลิกรัม/วัน พบว่าการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิด chronic plaque type ด้วย RePUVA ได้ผลดีฟื้นฟูเลาเร็วขึ้น เมื่ออาการดีขึ้นให้ลด PUVA ลงช้า ๆ และคงเรตินอยด์ไว้อย่างน้อย 6 เดือน พบว่าสามารถลดปริมาณรังสี UVA สะสมได้ร้อยละ 42 ผลข้างเคียงของยาและรังสีลดลง ส่วนการรักษาด้วย UVB ร่วมกับยา etretinate หรือ acitretin พบว่าได้ผลดีกว่าการรักษาแบบเดี่ยว

ในผู้ป่วย pustular psoriasis จะตอบสนองต่อยาที่ดีที่สุดขนาดยา acitretin 0.75-1 มก./กก./วัน ฟื้นฟูเลาภายใน 10-14 วัน ค่อยลดยาเป็น 0.125 - 0.5 มก./กก./วัน โดยให้นาน 3-4 เดือน พบว่า pustules จะดีขึ้นก่อนใน 7-10 วัน สะเก็ดดีขึ้นใน 2-3 สัปดาห์ อาการแดงและ infiltration จะดีขึ้นช้า ๆ และหายไปภายใน 2-3 เดือน ส่วนผื่นสะเก็ดเงินทั้งตัว (erythroderma) ควรให้ยาในขนาดต่ำ 0.25- 0.4 มก./กก./วัน และพิจารณาเพิ่มยาได้ทุก 3-4 สัปดาห์จนถึง 0.75 มก./กก./วัน ถ้าดีขึ้นให้คงยาต่อ 3-6 เดือนเป็นอย่างน้อย

ยาเรตินอยด์ในขนาดต่ำอาจช่วยให้เล็บที่หนา (subungual hyperkeratosis) ทุเลา ส่วนอาการปวดข้อจะไม่ค่อยได้ผล ประสิทธิภาพของยาเรตินอยด์ต่ำกว่ายาชนิดอื่น ข้อดีคือ ยาไม่กดภูมิคุ้มกัน ใช้รักษาผู้ป่วยซึ่งมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันได้ ยามีพิษต่อดับและไตน้อยกว่ายา methotrexate และ cyclosporine แต่ไม่ควรให้ยาร่วมกัน เพราะอาจเพิ่มผลข้างเคียงของยา

ผลข้างเคียงของยาเรตินอยด์⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾

ปัญหาที่สำคัญที่สุด คือ ก่อให้ทารกพิการ ผลข้างเคียงอื่นก็เหมือนภาวะจากพิษวิตามินเอซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มอาการ

กลุ่มที่ 1 อาการที่ผิวหนังและเยื่อเมือกซึ่งพบในผู้ป่วยเกือบทุกราย

กลุ่มที่ 2 อาการเกิดภายในร่างกาย เช่น ความผิดปกติของกระดูก ตับอักเสบ หรือ ความดันในสมองสูง ผลข้างเคียงนี้พบในผู้ป่วยบางราย

อาการผิวและเยื่อเมือก :

เรตินอยด์ทำให้การสร้าง sebum ลดลง ผนังซีโคลบางลง และเกาะคู้กัน (barrier) ของผิวหนังลดลง ผิวหนังจึงแห้ง แตก โดยเฉพาะริมฝีปาก พบในผู้ป่วยซึ่งได้รับ isotretinoin ทุกรายและบางรายผิวไวต่อแสงแดด กระจายน้ำ เลือดกำเดาออก ยา isotretinoin ทำให้เยื่อเมือกแห้ง อาจทำให้เชื้อโรค Staphylococcus เพิ่มสูงเกิดการติดเชื้อของผิวหนังได้ มีผู้ป่วยหลายรายคันฝ่ามือและฝ่าเท้า บางรายผิวหนังบริเวณปลายนิ้ว ลัมผัสลอก เปราะแตกเป็นร่องจนไม่สามารถปฏิบัติงานได้ บางรายคันทั้งตัว มีผู้ป่วยบางรายผิวจะเหนียวทำให้ต้องหยุดยา ผลข้างเคียงเหล่านี้ขึ้นกับปริมาณยาและอาการเหล่านี้ จะหายไปเมื่อหยุดยา

ตา :

เยื่อบุตาแห้ง ควรดใส่เลนส์สัมผัสชั่วคราว เข้าใจว่ายาเรตินอยด์โดยเฉพาะ isotretinoin ลดปริมาณไขมันจากต่อม meibomian บริเวณเยื่อบุตา ควรใช้น้ำตาเทียมเพื่อช่วยหล่อลื่นดวงตา มีบางรายงานพบการมองเห็นในเวลากลางคืนลดลง หรือเห็นสีเปลี่ยนไป

ผมและเล็บ :

etretinate ขนาดสูงทำให้ผมร่วงและเล็บเปราะบาง บางรายเกิดอักเสบที่ขอบเล็บ (paronychia) หรือเกิด periungual granuloma

กระดูก :

อาจพบอาการปวดกระดูกโดยหาสาเหตุไม่ได้ และในผู้ป่วยซึ่งได้กินยา etretinate หรือ isotretinoin ในระยะยาวอาจทำให้พบหินปูนไปจับที่เอ็นเกิดภาวะกระดูกงอก (spur) และอาจเกิดกระดูกงอกบริเวณกระดูกสันหลังเรียกว่า diffuse interstitial skeletal hyperostosis (DISH syndrome-like bone change) ในบางรายอาจมีแคลเซียมเกาะบริเวณเอ็นข้อเท้าหรือ anterior spinal ligament แคลเซียมซึ่งเกาะเอ็นยึดของกระดูกสันหลังอาจเบียดที่เนื้อไขสันหลังเกิดอัมพาตได้ และมีรายงานการเกิดโรคเสื่อมของกระดูก เกิดภาวะกระดูกพรุน ในเด็กเกิด epiphyseal plate ของกระดูกปิดก่อนกำหนดในรายที่ต้องใช้ยาในระยะเวลานานเป็นปี

ควรเอกซเรย์ฉายภาพรังสีกระดูกสันหลัง เพื่อดูว่าไม่มีภาวะ hyperostosis และ calcified ligament หลังจากนั้นถ้าต้องใช้ยาต่อเนื่องให้ฉายรังสีซ้ำทุกปี และควรตรวจ bone density เพื่อประเมินความหนาแน่นของกระดูกผู้ป่วยในกรณีที่ต้องให้ยาคติดต่อกันเป็นเวลานานหลายปี

กล้ามเนื้อ :

อาการปวดกล้ามเนื้อและตะคริว อาจพบหลังการออกกำลังกายอย่างรุนแรง มีรายงานภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากยา etretinate และ acitretin

สมองและจิตเวช :

ความดันในสมองสูงขึ้นเกิดอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ บางรายตรวจพบ pseudotumor cerebri จึงไม่ควรให้ยาซึ่งมีผลข้างเคียงแบบเดียวกันร่วมกัน เช่น ยากลุ่มเตตราไซคลิน ส่วนอาการซึมเศร้ายังเป็นข้อถกเถียงว่าเกิดจากยา isotretinoin หรือเป็นบุคลิกของผู้ป่วยเอง แต่มีรายงานผู้ป่วยผันเปลี่ยนแปลงจากเดิมหลังกินยา

ตับอ่อน :

มีรายงานการเกิดตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยซึ่งกินยา acitretin เข้าใจว่าเกิดจากระดับ triglyceride สูงขึ้น

ไต :

ยา isotretinoin ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยโรคไต แต่มีรายงานการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตซึ่งกิน etretinate

ลำไส้ :

ผู้ป่วยลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) การกินเรตินอยด์ จะทำให้โรครำไส้กำเริบได้

การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ⁽⁵⁰⁻⁵⁶⁾

- ต้องให้ลงนามยินยอม (ทั้งผู้ป่วยหญิงและชาย)
- ทดสอบก่อนการรักษาตรวจ pregnancy test, complete blood count, liver function test, cholesterol, triglyceride, HDL
- ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ต้องคุมกำเนิดควบคุมไม่ให้ตั้งครรภ์ในช่วงการรักษา และ ต่อเนื่องหลังจากหยุดยาอีกอย่างน้อย 3 ปี เพราะเรตินอยด์ทำให้ทารกพิการ

ผิดปกติสูง (teratogenicity) เนื่องจากยาสะสมในชั้นไขมันได้

ระดับไขมัน :

หลังจากกิน isotretinoin หรือ etretinate พบ triglyceride สูงขึ้นร้อยละ 50 และ cholesterol สูงขึ้นร้อยละ 30

- ระหว่างการรักษาควรเจาะ liver function test และ ไขมันในเลือดทุก 1-3 เดือน

- ภาวะที่มี triglyceride สูงขึ้นสามารถแก้ไขได้โดยลดอาหารมันและอาหารจำพวกแป้ง มีผู้ป่วยน้อยรายที่จำเป็นต้องใช้ยาลดไขมันในเลือด

การทำงานของตับ :

ร้อยละ 20 มีระดับเอนไซม์ transaminase สูงขึ้นส่วนใหญ่เกิดจาก etretinate หรือ acitretin บางรายมีความผิดปกติของ alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase และ bilirubin ร่วมด้วย เกิด periportal fibrosis, hepatitis, cirrhosis ได้หลังจากใช้ยาประมาณ 5 ปี จึงควรแนะนำผู้ป่วยไม่ให้ดื่มสุราช่วงการรักษา

Drug interaction

- การกินยาเตตราไซคลิน ร่วมกับเรตินอยด์จะอาจเพิ่มความดันในสมองและการแพ้แสงแดด
- การดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับ acitretin ยาจะเปลี่ยนเป็น etretinate
- การกินวิตามินเอและ methotrexate ร่วมทำให้ตับอักเสบเพิ่มขึ้น

2.3 Supportive treatment

มีความสำคัญ เนื่องจากช่วยให้ระยะโรคสงบ ยาวขึ้นและลดปริมาณยาที่เป็นต้องให้

2.3.1 ยาทา

- emollient เพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวหนัง เช่น น้ำมันมะกอก, petrolatum (vasalin), liquid paraffin (mineral oil), cream base ฯลฯ
- ยาละลายขุย เช่น 3-10 % salicylic acid, 3-10 % urea cream

- wet dressing ในกรณีตุ่มหนอง
- แชมพูที่มีส่วนผสมของ tar, ketoconazole, selenium sulfide, zinc pyrithion

2.3.2 ยากิน

- antihistamine ในกรณีที่มีอาการคัน
- ยาปฏิชีวนะ ในกรณีที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย
- NSAID ในกรณีที่มีปวดข้อ

2.3.3 psychotherapy (การปรับระดับประคองทางจิตใจ)

2.4 การลดปัจจัยกระตุ้น

เช่น หลีกเลี่ยงการติดเชื้อ การแกะเกา (trauma) การอาบแดดแรงจัดเป็นเวลานาน การลดความเครียด (stress) งดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และยาบางชนิด เช่น antimalarial, beta-blocker, lithium ฯลฯ

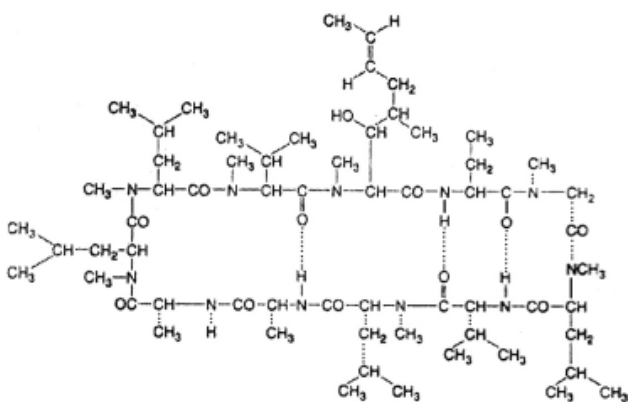
3. การรักษาทางเลือก (Alternative treatment)

ควรทำการรักษาโดยแพทย์เฉพาะทางผิวหนัง

Second line drug

3.1 ยากิน

3.1.1 cyclosporine A (C₅A)^(59,60,61) เป็น neutral lipophilic cyclic polypeptide ประกอบด้วยกรดอะมิโน 11 ตัวต่อกันเป็นวงแหวน น้ำหนักโมเลกุล 1203 Da เป็นเมตาบอไลต์ที่สกัดได้จากเชื้อรา *Tolypocladium inflatum* gams และ *Cyclindrocarpum lucidum* เป็นสารที่ละลายได้ดีในไขมันไม่ละลายในน้ำ พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1969 ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ C₅A ได้



สูตรโครงสร้างทางเคมี C₅A

ยา calcineurin inhibitor เป็น immunomodulator ซึ่งอยู่ในกลุ่มของ macrolide สกัดได้จากเชื้อราในดิน ยาซึ่งใช้ในปัจจุบันประกอบด้วย cyclosporine, tacrolimus และ pimecrolimus

cyclosporine ออกฤทธิ์ยับยั้งภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunosuppressive properties) โดยจับกับ receptor คือ 17-Kda immunophilin รวมเป็น cyclosporine-immunophilin complex ปิดกั้นขบวนการ dephosphorylation ไม่ให้ calmodulin และ calcineurin เคลื่อนย้าย phosphate ออกจาก nuclear factor ของ activated T cell (NFATc) ทำให้ NFATc ไม่สามารถซึมผ่านนิวเคลียสได้ จึงไม่มีการกระตุ้นการสร้าง cytokines จาก T cell การทำงานของ T cell จึงลดลง

ผลอื่นของ cyclosporine ต่อโรคสะเก็ดเงินคือไปยับยั้ง antigen presenting capacity ของ langerhan cell และขัดขวางการทำงานของ mast cell ยับยั้งการแบ่งตัวของ keratinocyte

ปัจจุบัน C₅A เป็นยามาตรฐานรักษาผื่นโรคสะเก็ดเงิน ยามีขนาดโมเลกุลใหญ่ไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีจึงมีเฉพาะยากินและยาฉีด

ตำรับยาพัฒนาเป็น microemulsion โดยละลาย C₅A ในน้ำผสมน้ำมันและสารลดแรงประจุ บรรจุในแคปซูล (neoral) 25 และ 100 มิลลิกรัม ส่วนยาฉีดทางหลอดเลือดขนาด 50 มก./ซีซี. การดูดซึมของยาเพิ่มอย่างรวดเร็ว พบระดับยาในเลือดร้อยละ 25-35 สูงภายใน 1.3-4 ชั่วโมง ระดับยาสูงในไขมัน ตับ และตับอ่อน ร้อยละ 99 ถูกสันดาบในตับโดยเอนไซม์ P450 3A ยาร้อยละ 90 ขับออกทางน้ำดี มีการดูดซึมและขับถ่าย หมุนเวียนยาในตับ (entero-hepatic recycling) ยาอีกร้อยละ 6 ถูกขับออกทางไต ค่าครึ่งชีวิตของยา 6-12 ชั่วโมง ปริมาณยา C₅A ในเซลล์เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว (41-58%) สูงมากกว่าพลาสมา (33-47%) การตรวจระดับยาในเลือดจึงแน่นนอนกว่า ยาผ่านรกและน้ำนมแม่ได้

ข้อบ่งชี้การใช้ยา C_sA

ยา C_sA มีผลข้างเคียงสูงควรใช้เฉพาะผู้ป่วยโรค สะเก็ดเงินชนิดรุนแรงไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี อื่น ๆ และใช้ระยะสั้น ๆ ขนาดของยาในในระยะแรก 3 มก./กก./วัน แบ่งกินวันละ 2 ครั้ง ถ้าไม่ดีขึ้น ค่อย ๆ เพิ่ม ยาครั้งละ 0.5-1 มก./กก./วัน ทุก 2 สัปดาห์ แต่ไม่ควร เกิน 5 มก./กก./วัน การมีรอยผื่นเหลือบางส่วนใน ระหว่างรักษาจะช่วยควบคุมให้ระดับยาเกินความ จำเป็น ถ้าผื่นดีขึ้นสามารถลดยาลงได้ถึง 0.5-1 มก./กก./ วัน แต่ส่วนมากอยู่ที่ขนาด 2.5-3 มก./กก./วัน ระยะ เวลาการรักษาไม่ควรเกิน 2 ปี ถ้าใช้ C_sA 5 มก./กก./วัน เป็น เวลานาน 6 สัปดาห์ แล้วยังไม่ดีขึ้นให้พิจารณาการใช้ ยาตัวอื่นร่วมด้วย เช่น calcipotriol หรือแอนทราลิน จะ เพิ่มประสิทธิภาพและลดขนาดยาของ cyclosporine ต้อง ระวังความดันโลหิต ตรวจระดับยาในเลือด ตรวจระดับ creatinine ในเลือดทุก 2 สัปดาห์ใน 3 เดือนแรก และ ต่อมาทุก 4-6 สัปดาห์ ถ้าพบว่าระดับ creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 ควรลดขนาดยาลง 0.5-1 มก./ กก./วันใน 4 เดือน และตรวจเลือดซ้ำใน 4 สัปดาห์ ถ้า ระดับ creatinine ลดลงให้คงระดับยาไว้ที่ต่ำสุด ใน รายที่ระดับ creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 ควร หยุดยา หลังหยุดยาถ้าระดับ creatinine กลับปกติ อาจลองกลับมาใช้ยาใหม่

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วย โรคไต ความดันโลหิตสูง ประวัติ เป็นมะเร็ง มีการติดเชื้อ ตั้งครรภ์ อยู่ในระหว่างให้นมบุตร กินยากดภูมิอื่น ภูมิคุ้มกันผิดปกติหรือมีประวัติแพ้ยา ผู้ป่วยที่เคยได้ยาหรือสารอื่นที่เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการ เป็นมะเร็งผิวหนัง เช่น สารหนู ในระหว่างกินยา C_sA ควรงดดื่มสุรา

ประสิทธิภาพของ C_sA^(59,60,61)

ยา C_sA ควบคุมโรคสะเก็ดเงินได้ทุกแบบ ยาออก ฤทธิ์เร็ว ผื่นโรคสะเก็ดเงินชนิดเรื้อรังได้ผลภายใน 2 สัปดาห์ PASI ลดลงร้อยละ 60-70 ใน 4 สัปดาห์ ประสิทธิภาพยา C_sA สัมพันธ์โดยตรงกับขนาดของยา

เมื่อควบคุมผื่นได้ให้ลดยาลงทุก 4 สัปดาห์ โดยปกติ จะเริ่มลดในสัปดาห์ที่ 16 เนื่องจากยามีพิษเรื้อรังต่อไต แบบถาวรจึงควรใช้ C_sA เท่าที่จำเป็น โดยอาจให้สลับ กับยาอื่น ไม่ควรใช้ยาติดต่อกันเกิน 2 ปี ต้องระวัง การใช้ยาร่วมเพราะอาจเพิ่มผลข้างเคียงของยาได้

เนื่องจากยาขับถ่ายออกรวดเร็ว หลังหยุดยา อาการผื่นกำเริบใน 2-4 เดือน ระยะปลอดโรคสั้นกว่า ยาอื่น ได้ผลทุกครั้ง ไม่มีการติดยา แต่การรักษาซ้ำอาจ ต้องใช้ยาในขนาดสูงขึ้น

C_sA ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินแบบเรื้อรัง ส่วน pus- tular และ erythroderma ก็ได้ผลดี ส่วนรอยโรคที่ เล็บดีขึ้นได้ และได้ผลใน psoriatic arthritis การใช้ cyclosporine ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้ โรค จะกลับมาเป็นอีก หลังหยุดยาในระยะเวลาเป็น วัน-สัปดาห์ แต่เนื่องจากผลข้างเคียงของยา จึงควรใช้ เป็นยาระยะสั้น พยายามลดและหยุดยาให้เร็วที่สุด

การประเมินผู้ป่วยก่อนใช้ C_sA

ต้องตรวจสอบสุขภาพก่อนให้ยาเพราะยามีพิษต่อไต และ ก่อให้เกิดมะเร็งโดยเฉพาะในรายเคยได้รับสารก่อ มะเร็งอื่นสะสมมาก่อน การซักประวัติต้องละเอียด ตรวจ ร่างกาย วัดความดันโลหิต ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนให้ยาและตรวจเป็นระยะในระหว่างได้รับยา ยา หลายขนานทำให้ระดับยา C_sA ปรวนแปรผู้ป่วยต้อง รายงานการใช้ยาอื่นให้แพทย์ทราบทุกครั้ง

ข้อควรระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น (Drug interactions ของ ยา cyclosporine)⁽⁶²⁾

- ยาที่ส่งผลให้ระดับยา C_sA ในเลือดเพิ่มขึ้นเช่น ketoconazole, erythromycin, oral contraceptives, diltiazem, nifedipine, verapamil, doxycycline, methylprednisolone, amiodarone, allopurinol, bromo- criptine, colchicines, grapefruit and its juice, metoclopramide, preopafenone, tacrolimus, dana- zol

- ยาที่ทำให้ระดับยา C₅A ในเลือดลดลง เช่น phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, octreotide, ticlopidine, nafcillin

- ยาที่มีผลต่อไตทำให้การขับถ่าย C₅A ลดลง เช่น aminoglycoside, vancomycin, ketoconazole, amphotericin B, ciprofloxacin, trimethoprim, acyclovir, melphalan, tacrolimus, non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine และ cimetidine

tacrolimus (FK 506)⁽⁶³⁾ ยากลุ่ม cyclosporine A และ pimecrolimus (ASM 981)⁽⁶⁴⁾ ยากลุ่ม cyclosporine S จะรวมกับ FK binding protein 12 เป็น FK BP -FK506 ทำให้การทำงานของ calcineurin ถูกยับยั้ง ขนาดโมเลกุลของ tacrolimus (822 Da) และ pimecrolimus (810 Da) มีขนาดเล็กสามารถซึมผ่านผิวหนังได้จึงนิยมใช้เป็นยาทาเพื่อทดแทนยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาในกลุ่มนี้ไม่ค่อยได้ผลในผื่นโรคสะเก็ดเงิน เพราะการดูดซึมของยายังไม่สูงพอ มีรายงานการใช้ยาบริเวณผิวหนังหรือทาหลังลอกขุยออก และการปิดด้วยแผ่นพลาสติกใสเพื่อเพิ่มการดูดซึมพบว่าช่วยให้พื้นที่ผลการศึกษายา tacrolimus ชนิดกินในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 27 ราย ขนาดยาวันละ 0.05 มก./กก./วัน นาน 6-9 สัปดาห์ พบว่า PASI score ดีขึ้นแต่มีผลข้างเคียงเหมือนยา cyclosporine ส่วนยา pimecrolimus ชนิดกินขนาด 20-30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่าช่วยควบคุมโรคสะเก็ดเงินได้ร้อยละ 60 และ 70 ผลข้างเคียงของ pimecrolimus น้อย คงต้องมีการศึกษาผลของยานี้ต่อไป

ผลข้างเคียงของ C₅A ในระยะแรก คือ ความดันโลหิตสูงพบบ่อยถึงร้อยละ 30 ให้ควบคุมความดันโลหิตด้วย calcium channel antagonist พบว่าถ้าความดันโลหิต diastolic ก่อนให้ยาสูงกว่า 75 มิลลิเมตรปรอท โอกาสที่ความดันโลหิตสูงขึ้นพบได้บ่อย ความดันสูงจะกลับสู่ระดับปกติเมื่อหยุดยา

ในระยะยาว ยา C₅A มีผลเสียต่อไต ทำให้การทำงานของไตลดลง ส่วนพิษต่อไตหลังได้ยานานกว่า 1 ปี

มีการทำลายเนื้อไตแบบถาวรเป็น interstitial fibrosis, tubular atrophy และ vasculopathy

การเกิดมะเร็งร่วมอาจพบได้บ่อย เช่น มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma (SCC) หรือ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ถ้าเคยได้รับยาหลายขนานซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งยิ่งมีโอกาสเสี่ยงมากขึ้น

ขนยาวกว่าปกติทั่วร่างกายพบทุกราย ขนจะยาวมากขึ้นตามระยะเวลาที่ใช้ยา เมื่อหยุดยาขนจะกลับเป็นปกติ C₅A ไม่ก่อความพิการในทารก แต่ยาผ่านรกและออกทางน้ำนม ส่วนโอกาสติดเชื้อในระหว่างใช้ยา C₅A ยังมีข้อถกเถียงจึงควรเฝ้าระวัง

อาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เหนื่อย อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ตัวลั่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง ภาวะทุพพุน บางรายระดับไขมันสูงขึ้น transaminase สูงขึ้น

3.2 การรักษาด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต (phototherapy, photochemotherapy) และ heliotherapy (การตากแดด)

3.2.1 การรักษาด้วยการอาบแดด (balneophototherapy หรือ heliotherapy)

รังสีอัลตราไวโอเล็ต (UV) ได้นำมาใช้รักษาผื่นผิวหนังตั้งแต่สมัยโบราณ แต่การอาบแดดจะต้องมีสถานที่และเวลาที่จำกัดจึงไม่สะดวก ควรแนะนำผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินให้มีกิจกรรมและการพักผ่อนในแสงแดด เช่น การท่องเที่ยวชายทะเล หรือการออกกำลังกายกลางแจ้ง จากการศึกษาพบว่ารังสีที่มีความยาวช่วงคลื่น 304 และ 315 นาโนเมตร (narrow band UVB) มีผลดีต่อโรค

climatotherapy คือการตากแดดร่วมกับการแช่น้ำทะเล โดยเฉพาะที่ทะเล Dead Sea ในประเทศอิสราเอลหรือจอร์แดน ซึ่งมีรังสีช่วง 315 นาโนเมตร ช่วยรักษาผื่นในปริมาณสูง ร่วมกับการทา emollient ได้ผลดีในผู้ป่วยบางราย

3.2.2 phototherapy ด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ตบี (UVB)

กลไกการออกฤทธิ์ของ UVB ต่อเซลล์ผิวหนังโรคสะเก็ดเงินยังไม่ทราบแน่ โดยปรกติรังสี UVB จะลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังในระยะแรก แต่กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังในระยะต่อมา UVB อาจทำให้เกิด apoptosis ของ T cell ทำให้ cytokine ซึ่งก่อให้เกิดโรคลดลง และกระตุ้นการสร้างวิตามินดี

หลักเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยรังสี UVB คือ

1. มีรอยโรคมากกว่าร้อยละ 20 ของผิวหนัง
2. เป็น guttate psoriasis ซึ่งทายายากลำบาก เพราะผื่นกระจายทั่วตัว
3. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาชนิดต่าง ๆ ในคลินิกผิวหนังขนาดใหญ่จะมีเครื่องฉายแบบอัตโนมัติโดยมีหลอดกำเนิดรังสี UVB มี 2 ระบบ คือ

1. หลอดรังสีอัลตราไวโอเล็ตบีช่วงกว้าง (broad band UVB) ความยาวช่วงคลื่น 290-320 นาโนเมตร เป็นวิธีรักษามาตรฐานใช้มานาน อาจให้ร่วมกับยาทาน้ำมันดินแล้วฉายด้วยแสง UVB ต่ำกว่าปริมาณที่ทำให้ผิวอักเสบแดง (suberythemic dose) เรียกวินิ Goeckerman therapy หรือให้ร่วมกับยาทาแอนทราลินและน้ำมันดิน เรียกวินิ Ingram therapy ทั้ง 2 วิธีรักษาได้ผลดี โรคจะสงบเป็นเวลานาน แต่การรักษาค่อนข้างยุ่งยาก และเสียเวลา

ในปัจจุบันนิยมให้ UVB^(65,66) ร่วมกับยาทาน้ำมันดินโดยให้ปริมาณรังสี UVB ต่ำกว่าปริมาณที่ทำให้ผิวอักเสบแดง (suberythema dose) สัปดาห์ละ 3-5 ครั้ง และเพิ่มรังสีร้อยละ 10 ในแต่ละครั้งเป็นเวลา 2-3 เดือนเป็นอย่างน้อย แต่เนื่องจากยาน้ำมันดินมีกลิ่นเหม็นไม่น่าใช้ บางคลินิกใช้ UVB ร่วมกับการทาน้ำมันมะกอกหรือวาสลีน ใช้ UVB ในปริมาณรังสีทำให้ผิวแดงเรื่อ (minimal erythema dose : MED) สัปดาห์ละ 2 ครั้งก็ได้ผลเช่นเดียวกัน แต่ปริมาณรังสีสะสมจะสูงกว่า ผื่นทุเลาหลังรักษา 20 ครั้ง ระยะผื่นสงบ 8 เดือน ผลเสียคือการไหม้แดดและการสะสมของรังสีอาจก่อให้เกิดมะเร็งของผิวหนัง อาจต้องใช้ปริมาณรังสีสะสมมากกว่า

1,000 เท่าของ MED ในบางคลินิกนิยมให้อาบน้ำ UVB ให้ห่างขึ้นเพื่อควบคุมผื่นต่อเนื่อง

2. หลอดรังสีอัลตราไวโอเล็ตบีช่วงแคบ (narrow band UVB : NUVB) พบว่า NUVB ช่วง 311 นาโนเมตรช่วยให้ผื่นโรคสะเก็ดเงินสงบเร็วกว่า UVB ช่วงกว้างและการไหม้แดดก็น้อยกว่า โอกาสเกิด phototoxic และ photocarcinogenic น้อยกว่า แต่ต้องใช้รังสีในปริมาณสูงกว่า UVB ช่วงกว้างกว่า 10 เท่า ราคาหลอดแพง (หลอด TL01 ของบริษัทฟิลลิป) อายุการใช้งานของหลอดสั้นเพราะในผู้ป่วยแต่ละรายต้องใช้ปริมาณรังสีสูงแต่ผลการรักษาดีเท่ากับ PUVA สามารถนำมารักษาผู้ป่วยเด็กและสตรีมีครรภ์ได้ ไม่ต้องกินยา psoralen ทำให้เสียค่าใช้จ่ายต่ำ ไม่มีผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียนและต่อกระจกและไม่ต้องใส่แว่นกันรังสีหลังรักษา อาจให้เป็น monotherapy หรือให้ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์หรือ calcipotriol หรือ แอนทราลิน

3.2.3 photochemotherapy การรักษาด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต (UVA) ร่วมกับการกินยา psolaren (PUVA)⁽⁶⁵⁾

กลไกการออกฤทธิ์ของ PUVA คือ ตัวยาจะไปแทรกกระหว่างสาย DNA และจะเกิด cross-link ระหว่างสาย DNA เมื่อได้รับพลังงานแสง UVA จะเกิด photoproduct ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA และการแบ่งเซลล์ PUVAทำให้เกิด apoptosis ของ T cell ได้ผลรวดเร็วและระยะสงบของโรคนานกว่าการรักษาด้วย UVB

วิธีการรักษา คือ กินยา 8-methoxy-psoralen(8-MOP) ขนาด 0.6 มก./กก. หลังกินยา 1.5-2 ชั่วโมงให้ฉาย UVA ความยาวช่วงคลื่น 320-400 นาโนเมตรในปริมาณพอเหมาะ (minimal phototoxic dose) ตามปรกติ เริ่มที่ 1 J/cm² ปรับเพิ่มตาม skin type UVA dose จะปรับเพิ่มขึ้นโดยพิจารณาจาก suberythematous ประมาณ 0.5-1.5 J/cm² ซึ่ง dose ของ UVA ต้องไม่สูงจนทำให้เกิดผิวอักเสบแดง ควร

รักษาติดต่อกันสัปดาห์ละ 3-4 ครั้ง

PUVA⁽⁶⁷⁾ ใช้ได้ผลดีใน plaque type psoriasis และพื้นที่ฝ่ามือฝ่าเท้า ซึ่งหลังการรักษา 19-25 ครั้ง พบร้อยละ 80 ผื่นหายใน 2 เดือน และค่อยลดความถี่ของการฉายรังสี การรักษาโดยยากินจะสะดวกและง่าย ไม่เสียเวลาทายา ในบางคลินิกนิยมใช้ชนิดทาโดยแช่ผิวหนังในน้ำผสม 8-MOP ความเข้มข้น 0.5 มิลลิกรัม/ลิตร (bath PUVA) นาน 15 นาทีแล้วฉายรังสี UVA ในปริมาณต่ำกว่าแบบกิน (0.2-0.5 J/cm²) สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เพิ่มรังสี UVA ร้อยละ 20-40 ทุกครั้ง ในพื้นที่ซึ่งเรือรังเฉพาะที่อาจแช่บริเวณรอยผื่นในน้ำยาหรือทาครีม psoralen พบว่าได้ผลดีเช่นกัน

การประเมินผู้ป่วยก่อนรักษาด้วย PUVA

ผู้ป่วยควรอายุมากกว่า 12 ปี มีผื่นกระจายมากกว่าร้อยละ 20 ของผิวหนัง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาหรือ UVB phototherapy ต้องตรวจร่างกายและตรวจเม็ดเลือด การทำงานของไต ดับ ก่อนการรักษา ผู้ป่วยต้องร่วมมือและมีเวลาที่จะมารักษาตามกำหนด

ข้อห้ามไม่ให้รักษาด้วย PUVA คือ

1. มีโรคแพ้แสงชนิดรุนแรง เช่น xeroderma pigmentosum หรือ SLE
2. ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ ดับ ไต ไม่สามารถยืนในตู้รักษาได้
3. กินยาที่ทำให้ผิวหนังไวต่อแสง
4. มีประวัติมะเร็งผิวหนัง หรือมะเร็งอวัยวะภายใน
5. เด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี หรือหญิงมีครรภ์ หรือให้นมบุตร
6. ผู้ป่วยเคยได้รับแสง UVA สะสมรวมมากกว่า 1,000 J/cm²
7. ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น AIDS หรือได้รับยากดระบบภูมิคุ้มกัน

ผลข้างเคียง

8-MOP อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ คันตามตัว พบร้อยละ 12 ส่วน รังสีอัลตราไว-

โอเล็ตทำให้ผิวคล้ำลง และถ้าให้ปริมาณรังสีสูงมากเกินไป จะเกิดการไหม้แดด มีรายงานว่าอาการระคายเคืองของรังสีก่อให้เกิดต่อกระจก ผิวหนังเสื่อม (photoaging) ตกกระ และมะเร็งผิวหนังได้ วิธีรักษานี้ผู้ป่วยต้องเสียเวลาเดินทางมาคลินิกฉายรังสีและเสียค่าใช้จ่ายแพง PUVA อาจให้ร่วมกับยาทา เช่น แอนทราลิน calcipotriol tazarotene คอร์ติโคสเตียรอยด์ น้ำมันดินและ emollients หรือยากินเรตินอยด์ (Re-PUVA) เพื่อลดปริมาณแสงลดผลข้างเคียงระยะยาว และเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาให้มากขึ้น

3.3 การรักษาด้วยสารชีววัตถุ (biologic therapy)

โรคสะเก็ดเงินเกิดจากการแปรปรวนของระบบภูมิคุ้มกัน พบมีการตอบสนองของ T cell ผิดปกติ มีการหลั่งของ cytokine แบบ Th1⁽⁶⁸⁾ มีรายงานการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยสารชีววัตถุครั้งแรกด้วยสาร DAB389IL2 แต่ยาให้ผลข้างเคียงสูง จึงมีการใช้สารอื่นแทน ในระยะ 3-4 ปีที่ผ่านมา มีการพัฒนาหาสารชีววัตถุหลายชนิดเพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงิน

สารชีววัตถุ⁽⁶⁹⁾ เป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์อาจเป็นฮอร์โมน neuroactive compounds หรือ immunoreactive compound สารนี้จะออกฤทธิ์ในระดับเซลล์เพื่อปรับระบบภูมิคุ้มกันหรือทดแทนสารที่ขาดภายในร่างกาย ในปัจจุบันสามารถสกัดได้จากเซลล์เพาะเลี้ยงและนำมารักษาโรค เรียกว่าวิธีการรักษาด้วยสารชีววัตถุนี้ว่า biologic therapy

การสังเคราะห์สารชีววัตถุ^(69,70) ในขั้นแรกเป็นการตัดต่อ DNA recombinant ให้ได้สารที่ต้องการก่อน แล้วนำไปขยายปริมาณในเซลล์เพาะเลี้ยง เมื่อมีปริมาณมากจึงสกัดเป็นสารที่ต้องการ สารสังเคราะห์มี 3 แบบ คือ

1. สารสังเคราะห์โปรตีน (recombinant human protein) เป็นสารสังเคราะห์เหมือนโปรตีนของคน และนำไปใช้ทดแทนในโรคซึ่งขาด เช่น อินซูลิน growth hormone

2. สารสังเคราะห์แบบสารต้านภูมิชนิดบริสุทธิ เพื่อยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (monoclonal antibody : mab) ในปัจจุบันได้มีการนำสารนี้มารักษาโรคที่มีการแปรปรวนของระบบภูมิคุ้มกัน โดยสารนี้เมื่อเกาะเกี่ยวกับส่วนประกอบโมเลกุลภายในเซลล์ ซึ่งหมุนเวียนในกระแสโลหิตหรือเซลล์ภายในเนื้อเยื่อ จะทำให้การทำงานของเซลล์ดังกล่าวเสื่อมลง สารกลุ่มนี้ใช้ชื่อ mab ต่อท้าย

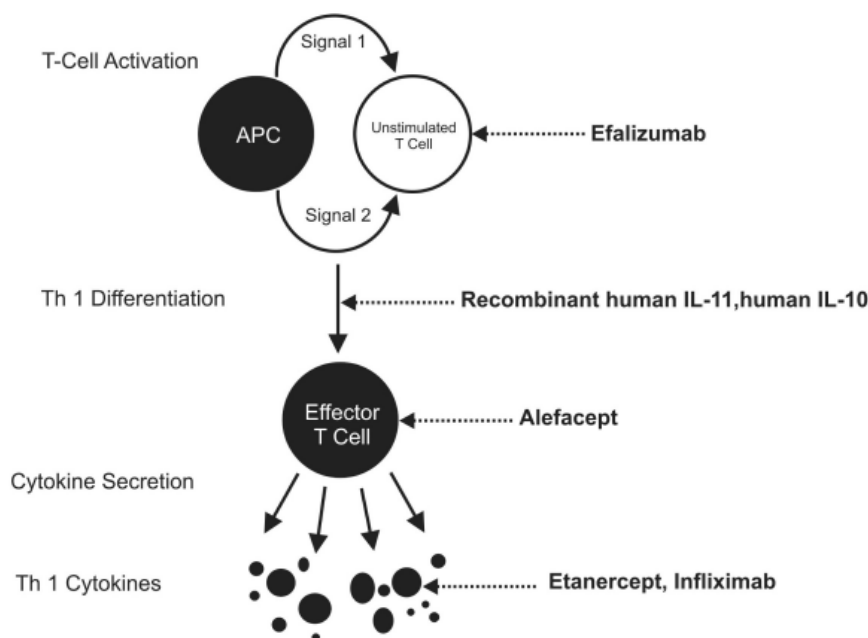
3. fusion protein เป็นโมเลกุลของสารเกาะกับสารซึ่งมีพิษ (toxin) เมื่อโมเลกุลผ่านเข้าไปในเซลล์ สารพิษจะแยกเป็นอิสระทำลายเซลล์ สารกลุ่มนี้จะใช้ชื่อ cept ต่อท้าย

การรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยสารชีววัตถุ (biologic therapy) ชนิดออกฤทธิ์เฉพาะระบบคุ้มกันซึ่งผิดปกติของโรคสะเก็ดเงิน มีการทดลองใช้อยู่มากกว่า 40 ชนิด แบ่งยาเป็น 4 กลุ่ม ตามขั้นตอนการออกฤทธิ์ คือ

1. ลดจำนวน activated T cell⁽⁷¹⁾

ในรอยพื้นโรคสะเก็ดเงินพบ memory T cell

(CD45RO+) เพิ่มขึ้น ดังนั้นถ้าให้สารชีววัตถุซึ่งสามารถเลือกทำลายเฉพาะ CD45RO+ ของโรคสะเก็ดเงินได้โดยไม่กดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ อาการของผื่นจะทุเลาและคงอยู่ได้ในระยะยาวนาน เพราะขบวนการสร้าง memory T cell ขึ้นใหม่ต้องใช้เวลายาว ยาที่ใช้คือ alefacept (LFA-3 TIP)⁽⁷²⁾ เป็น fusion protein ของ LFA-3 (Lymphocyte function-associated antigen-3) กับ Fc portion ของ human IgG สาร alefacept จะออกฤทธิ์จำเพาะกับ CD2 receptor ของ T lymphocyte และ natural ligand ของ LFA-3 ยับยั้งการกระตุ้น T cell และทำให้ T cell เกิด apoptosis พบว่าเมื่อรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินด้วย alefacept จำนวน memory T cell ลดลง ขนาดยา alefacept 7.5-15 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ฉีดเข้าหลอดเลือดติดต่อกัน 12 สัปดาห์ พบว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วย ผื่นทุเลามากกว่าร้อยละ 70 และมีระยะสงบนาน 8 เดือน โดยไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง หลังจากนั้นต้องเว้นช่วง 12 สัปดาห์แล้วจึงเริ่ม course ใหม่ หนึ่งในสองของผู้ป่วยรอยผื่นทุเลาร้อยละ 50 และหนึ่ง



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของสารชีววัตถุ (Biologic agents)

ในห้าปีที่ผ่านมา ร้อยละ 75 ยา alefacept ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินได้แต่ไม่ใช่เกิน 3 course

2. ให้สารชีววัตถุกระตุ้นการกระตุ้น activated T cell^(73,74)

ผื่นสะเก็ดเงินเกิดจาก activated T cell ถูกกระตุ้นซ้ำ ดังนั้นการให้สารระงับการติดต่อระหว่าง APC กับ T cell ใน signal 1 และ signal 2 จะมีผลให้ T cell ไม่ถูกกระตุ้นและสารดังกล่าวยังอาจปิดกั้นไม่ให้ T cell เกาะเซลล์ผนังหลอดเลือดฝอย และระงับการเคลื่อนตัวของ T cell เข้าไปในชั้นผิวหนัง มีสารชีววัตถุหลายชนิดทำให้การเกาะจับของ APC และ T cell ไม่สมบูรณ์ เช่น efalizumab (anti-CD11a)^(75, 76) เป็น humanized monoclonal Ab จะจับกับ CD11a บน T cell เนื่องจาก CD11a cell เป็นส่วนประกอบภายใน LFA-1 ซึ่งจะเกาะกับ ICAM-1 ของ APC ทำให้เกิด costimulatory signal 2 ในชั้นผิวหนัง และยังพบว่าเมื่อ activated T cell ของผู้ป่วยสะเก็ดเงินเคลื่อนมาในกระแสโลหิต LFA-1 ของ T cell จะเกาะกับ ICAM-1 ในบริเวณผนังหลอดเลือดฝอยที่จะเกิดรอยผื่นและ LFA-1 ยังช่วยให้มีการเคลื่อนตัวของ T cell เข้าในรอยผื่น ยา efalizumab ทำให้ LFA-1 ไม่เกาะกับ ICAM-1 จึงมีฤทธิ์ 3 จุด คือ ในเซลล์ APC ผนังหลอดเลือดฝอยและเซลล์ผิวหนัง ยา efalizumab สามารถลด surface expression ของ CD11a ลงประมาณ 90% ขนาดยา efalizumab 1 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวกิโลกรัม ฉีดเข้าชั้นไขมัน สัปดาห์ละครั้งพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยรอยผื่นทุเลาลดลงร้อยละ 75 (PASI 75) พบร้อยละ 62 ของผู้ป่วยรอยผื่นทุเลาลดเหลือร้อยละ 50 (PASI 50) ผลข้างเคียงของยาคือปวดศีรษะเล็กน้อย มีไข้ และหนาวสั่นแต่อาการไม่รุนแรง ยานี้ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้รักษาโรคสะเก็ดเงินได้ ส่วน anti-CD80 (IDEC-114) และ anti-CD25 (Daclizumab) กำลังอยู่ในระยะทดลองใช้ phase 2

3. สารชีววัตถุเบี่ยงเบนภาวะภูมิคุ้มกัน (immune deviation)

เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงในผื่นสะเก็ดเงินเป็น Th1 cytokine (IL2, IFN- γ)^(77,78) ดังนั้น การทำให้ Th2 cytokine สูงขึ้นอาจช่วยลดการทำงานของ Th1 cytokine ลงได้ Recombinant human IL-11 เป็น Th2 cytokine ใช้รักษา thrombocytopenia และกำลังนำมาใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน ยาอยู่ในระหว่างทดลอง phase 2 ส่วน recombinant human IL-10 (anti-TNF- α)⁽⁷⁹⁾ จะทำให้ Th 1 response ลดลง พบว่าช่วยรักษาสะเก็ดเงินได้ ยาอยู่ในระยะทดลอง phase 2

4. สารชีววัตถุปิดกั้นการออกฤทธิ์ของ inflammatory cytokine

รอยผื่นเกิดจาก cytokine หลายชนิดซึ่งสร้างจาก T cell, dendritic cell, monocyte และเซลล์ผิวหนังในบริเวณรอยผื่น เช่น TNF- α หรือ IL-8 ฯลฯ cytokine เหล่านี้ทำให้มี angiogenesis และส่งเสริมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น ดังนั้นการให้สารต่อต้าน cytokine เหล่านี้จะช่วยลดความรุนแรงของผื่นได้ เช่น etanercept และ infliximab^(78,79)

ยา etanercept⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ เป็น fusion protein ของ Fc portion ของ human IgG1 และ extracellular TNF-receptor ขนาดยา 25-50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง รวม 12 สัปดาห์ ต่อมาลดเหลือ 50 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง ยาจะลด TNF- α ซึ่งได้ผลดีในผื่นสะเก็ดเงินชนิด plaque และชนิดผื่นหนอง ข้ออักเสบรูมาตอยด์และข้ออักเสบสะเก็ดเงินอีกด้วย สามารถใช้ร่วมกับยาทาง systemic และยาทาเฉพาะที่อื่น ๆ ได้ดี

ผลข้างเคียง ที่พบได้บ่อยคือ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดยา ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงแต่พบน้อยคือ aplastic anemia, demyelinating disorders เช่น multiple sclerosis ยานี้คณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้เพื่อควบคุมอาการของโรคข้อสะเก็ดเงิน (ตารางที่ 2)

ส่วน infliximab⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾ เป็น IgG1, anti-TNF- α monoclonal antibody ขนาดยา 3มก./กก. ให้ทางหลอดเลือดซ้ำ ๆ มากกว่า 2 ชั่วโมง ให้สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และต่อไปให้ทุก 8 สัปดาห์ ใช้รักษา rheumatoid arthritis และ Crohn's disease และพบว่าช่วยให้อาการปวดข้อและผื่นของโรคสะเก็ดเงินทุเลาได้เช่นกัน โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น การติดเชื้อ ยานี้ คณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน

พบสาร IL-8 ในรอยผื่นสะเก็ดเงินเพิ่มขึ้น สารนี้จะกระตุ้นให้ neutrophil และ lymphocyte เข้ามาในรอยผื่น สารซึ่งต่อต้าน IL-8 คือ ABX-IL-8 (anti-IL-8) เป็น human anti-IL-8 antibody ที่สร้างจากเซลล์ผิวหนังและ T cell จะยับยั้งไม่ให้ neutrophil และ lymphocyte เคลื่อนที่มายังรอยผื่น ทำให้การอักเสบลดลง ยายังอยู่ในระยะการทดลอง phase 2

เนื่องจากสารชีววัตถุมีขนาดโมเลกุลใหญ่ ไม่สามารถดูดซึมผ่านผิวหนัง และถูกย่อยสลายได้ด้วยน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหาร ยาส่วนใหญ่ต้องบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าหลอดเลือดเป็นระยะ ๆ ในปัจจุบันมีความพยายามพัฒนาสารบางตัวให้เป็นยากิน

ผลข้างเคียงในระยะยาวของการรักษาด้วยสารชีวโมเลกุลคงจะต้องเฝ้าติดตาม แต่เนื่องจากสารชีวโมเลกุลจะออกฤทธิ์เฉพาะที่ และมีความจำเพาะกับชนิดของเซลล์ ผลข้างเคียงจึงต่ำมาก โดยสารเหล่านี้จะไม่มีผลข้างเคียงต่อดับไต หรือไขกระดูกเหมือนยากิน methotrexate, cyclosporine หรือ acitretin และเนื่องจากยาเป็นโปรตีนจึงมีการสันดาปเช่นเดียวกับโปรตีนที่สร้างในร่างกาย ยากลุ่มนี้ไม่พบ drug interaction กับยาอื่น ยาไม่ก่อให้เกิดมะเร็งและไม่มีผลต่อทารกในครรภ์ ผลข้างเคียงของยาเท่าที่มีรายงานคือ

1. cytokine release syndrome จะพบอาการไข้ ปวดศีรษะ ผื่น ปวดท้องและความดันโลหิตต่ำลง แต่อาการนี้พบน้อยและพบเฉพาะสารชีวโมเลกุล

ซึ่งเกาะกับ CD3 เท่านั้น

2. การปรวนแปรของระบบภูมิคุ้มกัน เพราะสารชีวโมเลกุลลดการทำงานของภูมิคุ้มกัน จึงอาจมีผลต่อเซลล์บางตัว เช่น alefacept จะลด memory T cell หรือ infliximab ซึ่งลด TNF อาจมีผลให้เกิดการติดเชื้อไวรัสโรคเพิ่มขึ้น แต่ถ้าการเปลี่ยนแปลงเป็นเฉพาะจุดที่ก่อให้เกิดผื่นสะเก็ดเงินจริงก็คงไม่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันอื่น ๆ

สรุป

ยากลุ่มสารชีววัตถุ ยังเป็นยาใหม่มีการทดลองใช้กันอย่างกว้างขวางเพราะใช้สะดวกค่อนข้างปลอดภัย เพราะเป็นการรักษาเฉพาะจุด โดยมีเป้าหมายกับเซลล์ซึ่งผิดปกติเท่านั้น มีผลข้างเคียงต่ำไม่มีพิษต่ออวัยวะภายใน ยาบางชนิดปลอดภัยมากสามารถใช้รักษาแบบยาเดี่ยว (monotherapy) ได้ ช่วยลดความรุนแรงของโรคได้ดี แต่ยังไม่สามารถทำให้ผื่นราบลงเหมือนยา MTX หรือ cyclosporine ยากลุ่มนี้ยังมีราคาแพง^(87,88) และการตอบสนองในผู้ป่วยยังไม่แน่นอน คงต้องรอการศึกษาประสิทธิภาพของยาเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ในแต่ละเชื้อชาติ แต่ละชนิดของผื่นต่อไป ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้เฉพาะในผู้ป่วยซึ่งเป็นผื่นชนิดเรื้อรัง (moderate to severe plaque psoriasis)

3.4 การรักษาแบบผสมผสาน (combination therapy)

การใช้ยาหลายกลุ่มซึ่งออกฤทธิ์ต่างกันร่วมกัน จะลดผลข้างเคียงและเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และลดปริมาณยาที่ใช้ในการรักษา เช่น น้ำมันดินและคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือ คอร์ติโคสเตียรอยด์และ calcipotriol หรือการใช้ยาทา ร่วมกับการฉายแสง เช่น น้ำมันดินและ UVB calcipotriol และ UVB หรือการใช้ยากิน ร่วมกับการฉายแสง เช่น เรตินอยด์และ PUVA หรือการใช้ยากินร่วมกับยาทา เช่น methotrexate และน้ำมันดิน เป็นต้น

3.5 การหมุนเวียนวิธีการรักษา (rotational

therapy)

คือการหมุนเวียนการรักษาชนิดต่าง ๆ เพื่อลดผลข้างเคียงของการใช้ยาแต่ละประเภท หรือการเปลี่ยนตัวยาหลักในการรักษาทุก 2-4 เดือน เพื่อลดผลข้างเคียงของยา โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องรับการรักษาติดต่อกันอย่างต่อเนื่อง และไม่สามารถหยุดการรักษาได้ เพราะโรคกำเริบ

การติดตามผล

เนื่องจากสะกดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรัง จึงต้องติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง เพื่อประเมิน

ประสิทธิภาพของการรักษาและผลข้างเคียงของการใช้ยา โดยเฉพาะในรายที่ได้รับการรักษาด้วยยากินและการฉายรังสีอัลตราไวโอเล็ต ถ้าการรักษาให้ผลน้อยกว่า 50% ภายใน 3 เดือนควรพิจารณาเพิ่มหรือปรับเปลี่ยนวิธีการรักษา

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ รศ.พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน เป็นอย่างสูงที่ได้กรุณาเอื้อเฟื้อข้อมูลและคำแนะนำอันเป็นประโยชน์ต่อบทความนี้

ตารางที่ 2 ตัวอย่างสารชีววัตถุที่นำมาใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน

สารชีววัตถุ	Alefacept	Efalizumab	Etanercept	Infliximab
คุณลักษณะ	เป็น fusion protein ของ Human LFA-3 และ Fc portion ของ IgG1	เป็น Humanized monoclonal Antibody ที่ต่อต้าน CD11a	เป็น fusion protein ของ Fc portion ของ Human IgG1 และ extracellular TNF receptor	เป็น IgG1 anti-TNF- α monoclonal Antibody
กลไกการออกฤทธิ์	ยับยั้งการกระตุ้นและการเพิ่มจำนวนของ T cell โดย block ปฏิกริยาระหว่าง LFA-3 กับ CD2 receptor ทำให้ T cell เกิด apoptosis	ยับยั้งการกระตุ้น T cell และไม่ให้ T cell จับกับ keratinocyte โดย block ไม่ให้ LFA-1 จับกับ ICAM-1	จับกับ TNF และ block ไม่ให้เกิดปฏิกริยากับ cell surface receptor	จับกับ TNF- α
ข้อบ่งใช้	moderate to severe plaque psoriasis in adults	moderate to severe plaque psoriasis in adults	moderate to severe plaque psoriasis in adults, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis	Crohn's disease, rheumatoid arthritis
ขนาดยา	7.5-15 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 12 สัปดาห์หลังจากนั้นหยุด 12 สัปดาห์แล้วจึงเริ่ม course ที่ 2	เริ่ม 0.7 มก./กก. ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง แล้วเพิ่มเป็น 1 มก./กก. สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์	25-50 มก. ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง รวม 12 สัปดาห์ ต่อมาลดเหลือ 50 มก. สัปดาห์ละครั้ง	3 มก./กก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ให้ยานานกว่า 2 ชั่วโมงในสัปดาห์ที่ 0, 2, 6 ต่อมาให้ทุก 8 สัปดาห์
การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการติดตามผล	<ul style="list-style-type: none"> • เจาะ CD4 ก่อนให้ยา • Tuberculin test • เอ็กซเรย์ปอด • β-HCG 	<ul style="list-style-type: none"> • เจาะนับเกล็ดเลือดก่อนการรักษาและทุกเดือน ต่อไปทุก 3 เดือน • Tuberculin test • เอ็กซเรย์ปอด • β-HCG 	<ul style="list-style-type: none"> • BUN/CT • SGOT, SGPT • Hepatitis C • Tuberculin test • เอ็กซเรย์ปอด • β-HCG 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC ก่อนให้ยาและทุก 3 เดือน • BUN/CT • SGOT, SGPT • Hepatitis C • Tuberculin test • เอ็กซเรย์ปอด • β-HCG
ผลข้างเคียง	พบบ่อย : ไข้ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ คออักเสบ หนาวสั่น ปวดเมื่อย คัน ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดยา transaminitis	พบบ่อย : ปวดหัว ไข้หนาวสั่น คลื่นไส้ ปวดเมื่อย คลื่นไส้ ติดเชื้อ ระดับ ALP \uparrow	พบบ่อย : ปวดหัว ไข้ ติดเชื้อ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดยา ANA positive	พบบ่อย : คลื่นไส้ ปวดหัว ปวดหลัง ปวดข้อ ปวดท้อง

ตารางที่ 2(ต่อ) ตัวอย่างสารชีววัตถุที่นำมาใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน

สารชีววัตถุ	Alefacept	Efalizumab	Etanercept	Infliximab
	รุนแรง : ติดเชื้อ lymphopenia มะเร็ง ภาวะหัวใจและหลอดเลือด อาการแพ้ยา	รุนแรง : ติดเชื้อ เกิด เลือดลดลง มะเร็ง	รุนแรง : อาการแพ้ยา ติดเชื้อ pancytopenia leukopenia lymphoma multiple sclerosis	รุนแรง : อาการแพ้ยา ติดเชื้อ TB และเชื้อรา ชนิดรุนแรง อาการ หัวใจวายแย่ง lupus-like syndrome
ข้อห้ามใช้	ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี ประวัติแพ้ยาหรือส่วน ประกอบอื่นๆ ของยา (หยุดยาถ้า CD4 น้อย กว่า 250 เซลล์/ μ L)	• ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี ประวัติแพ้ยาหรือส่วน ประกอบอื่นๆ ของยา • ห้ามใช้ร่วมกับ Natalizumab	• ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี ประวัติแพ้ยาหรือส่วน ประกอบอื่นๆ ของยา • ภาวะติดเชื้อใน กระแสโลหิต • ได้รับ live vaccines • ภาวะหัวใจวาย • เมทริกซ์ที่คั่งน้ำตา ไม่ดี • ได้รับยากดภูมิคุ้มกันอยู่	• ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี ประวัติแพ้ยาหรือส่วน ประกอบอื่นๆ ของยา • ภาวะหัวใจวาย (NYHA III / IV)
ข้อควรระวัง	• การติดเชื้อ • ประวัติเคยเป็นมะเร็ง • ได้รับ live vaccines	• การติดเชื้อ • ประวัติเคยเป็นมะเร็ง • ได้รับ live vaccines • เกล็ดเลือดต่ำ • ได้ยากดภูมิคุ้มกัน	• ห้ามใช้ร่วมกับ Natalizumab, Anakinra, TNF blocking agents • ตั้งครรภ์ • ไตเสื่อม • หอบหืด • โรคเลือด • โรคเชื้อหุ้มเส้นประสาท เสื่อม	• การติดเชื้อ • ได้รับ live vaccines • โรคเชื้อหุ้มเส้นประสาทเสื่อม • โรคลมชัก
ประสิทธิภาพในการรักษา	21% ของผู้ป่วยผื่นตุเลา ร้อยละ 75 (PASI 75) และ 42% ของผู้ป่วยผื่นตุเลา ร้อยละ 50 (PASI50) ในเวลา 14 สัปดาห์	30% ของผู้ป่วยผื่นตุเลา ร้อยละ 75 (PASI 75) และ 62% ของผู้ป่วยผื่นตุเลา ร้อยละ 50 (PASI50) ใน เวลา 12 สัปดาห์ ผื่นจะดีขึ้น ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2	47% ของผู้ป่วยผื่นตุเลา ร้อยละ 75 (PASI 75) และ 71% ของผู้ป่วยผื่น ตุเลาร้อยละ 50 (PASI50) ในเวลา 3 เดือน	33% ของผู้ป่วยผื่นตุเลา ร้อยละ 75 (PASI 75) และ 40% ของผู้ป่วยผื่นตุเลา ร้อยละ 50 (PASI50) ในเวลา 26 สัปดาห์ (ขนาดยา 5 มก./กก.) ผื่นดีขึ้นหลังจากใช้ยา 2-3 สัปดาห์แรก
การใช้ร่วมกับการรักษาอื่นๆ	ใช้ร่วมกับ phototherapy ได้	-	ใช้ร่วมกับ MTX ได้	ใช้ร่วมกับ MTX, steroid, salicylate และ NSAIDS ได้

หมายเหตุ ยา Alefacept, Efalizumab, Etanercept ได้รับอนุญาตจาก US FDA ให้ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน
ยา Infliximab กำลังรออนุญาตจาก US FDA ให้ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน

ตารางที่ 3 สรุปวิธีการรักษาโรคสะเก็ดเงิน
เอกสารอ้างอิง**ยาทา (Topical therapy)**

tars
corticosteroids
dithranol (Anthralin)
calcipotriol
tazarotene

ยากิน (Systemic therapy)

methotrexate
retinoids
cyclosporine

Phototherapy, Photochemotherapy

heliotherapy, climatotherapy
UVB : broad band UVB, narrowband UVB
PUVA, bath-PUVA

Combination therapy

tars + corticosteroids
tars + UVB (Goeckerman therapy)
tars + dithranol + UVB (Ingram therapy)
Tars + methotrexate
calcipotriol + corticosteroids
calcipotriol + UVB
methotrexate + UVB
methotrexate + cyclosporine
retinoids + UVB
retinoids + PUVA (Re-PUVA)
PUVA + UVB

Experimental therapy

alefacept
efalizumab
etanercept
infliximab
topical methotrexate

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA and Katz SI. editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York : McGraw-Hill; 2003. p. 421-25.
2. Farber EM, Nall ML. Epidemiology: natural history and genetics, In: Roenigk HH Jr, Maibach HI, editors. *Psoriasis* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 209-58.
3. Grob JJ, Folchetti G. Epidemiology. *Textbook of psoriasis*. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 57-67.
4. Naldi L, Cainelli T. Epidemiology and heredity. *Psoriasis*. Brescia, Italy: ISED; 1994. p. 3-9.
5. Van de Kerkhof PCM. Clinical features. *Textbook of psoriasis*. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 3-29.
6. Traupe H. The complex genetics. In: Van de Kerkhof PCM. *Textbook of psoriasis*. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 68-78.
7. Wongplyabovorn J. Psoriasis. *Thai J Dermatol* 2004; 20:10-25.
8. Mehlig S, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S44-50.
9. Gudjonsson JE, Elden JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 7th ed; New York: McGraw-Hill; 2008. p. 169-93.
10. Watson W, Cann HM, Farber EM, Nall ML. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1972; 105:197-207
11. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of dermatology*. 7th ed. Oxford: Blackwell Science; 2004;. p. 35.1-35.7.
12. Lotti T, Teofoli P, Panconesi E. Precipitating factors. *Psoriasis*. Brescia, Italy: ISED; 1994. p. 14-7.
13. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361:1197-204
14. Kenney J. Psoriasis in the American black. In :Faber EM, Cox AJ, editors. *Psoriasis: proceedings of the second international symposium*. New York: Yorke Medical books; 1997. p. 331-3.
15. Leigheb G, Gattoni M. *Psoriasis*. Brescia, Italy: ISED. 1994. p. 98-101.
16. Van de Kerkhof PCM. Clinical features. In: van de Kerkhof PCM. *Textbook of psoriasis*. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 3-29.
17. Winchester R. Psoriatic arthritis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 194-

หมายเหตุ : เรียบเรียงตาม *Clinical Practice Guideline for Psoriasis* ของสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

- 207.
18. Franssen MJAM, van den Hoogen FHJ, vande Putte LBA. Psoriatic arthropathy. Textbook of psoriasis. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 57-67.
 19. Finzi AF, Pigatto PD, Gibelli E. Psoriatic arthritis. Psoriasis. Brescia, Italy: ISED; 1994. p. 208-16.
 20. Epstein E, Maibach HI, Eczematous psoriasis: What is it?. In: Roenigk HH Jr, Maibach HI, editors. Psoriasis 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 9-14.
 21. Dubertret L. What to explain our patient. Psoriasis. Brescia, Italy: ISED; 1994. p. 97.
 22. Dubertret L. Therapeutic strategy. Psoriasis. Brescia, Italy: ISED; 1994. p. 192-4.
 23. Hjort N, Norgaard M. Tars. In: Roenigk HH Jr, Maibach HI, editors. Psoriasis. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 476-9.
 24. Berth-Jones J. Tars: Topical therapy. In: Rook's textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 75.43-75.45.
 25. Tami GP, Sarkar R. Coal tar, past, present and future. Clin Exp Dermatol 2002; 27:99.
 26. Schubert B, Juillard J. In Dubertret L: Tars. Psoriasis. Brescia, Italy: ISED; 1994. p. 116-22.
 27. Hughes J, Rustin MHA. Corticosteroids. Textbook of psoriasis. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 148-59.
 28. Berth-Jones J. Corticosteroid. Topical therapy. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 75.16-75.21.
 29. Cornell RC, Stoughton RB. Topical corticosteroids. In: Roenigk HH Jr, Maibach HI, editors. Psoriasis. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 501-18.
 30. Higgins EM, duVivier A. Glucocorticoid steroids. Psoriasis. Brescia, Italy: ISED; 1994. p. 102-11.
 31. พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน. กลูโคคอร์ติคอยด์ชนิดทา (Topical glucocorticoids). ใน: ปรียา กุลละวณิชย์, ประวีตร พิศาลบุตร, บรรณาธิการ. โรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน. Dermatology 2010. กรุงเทพมหานคร: โฮลิสติก; 2548. หน้า 643-46.
 32. วิจิต สีนุดพงษ์, กนกวลัย กุลทนนท์, เพ็ญพรรณ วัฒนไกร, สุวีรากร โอภาสวงศ์. Clinical practice guideline for topical steroid usage. Thai J Dermatol 2000; 16:204-8.
 33. Shroot B. Anthralin. In: Roenigk HH Jr, Maibach HI, editors. Psoriasis. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 481-99.
 34. Gerritsen MJP. Dithranol. Textbook of psoriasis. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 160-78.
 35. Runne U, Kunze J. Short duration (minutes) therapy with dithranol for psoriasis. Br J Dermatol 1982; 106: 135-40.
 36. Verschoore M, Shroot B. Dithranol. Psoriasis. Brescia, Italy: ISED; 1994. p. 112-5.
 37. Fogh K, Kragbelle K. Vitamin D3 analogues. Textbook of psoriasis. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 121-47.
 38. Murdoch D, Glissold SP. Calcipotriol: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in psoriasis vulgaris. Drugs 1992; 43:415-29.
 39. Guenther L, Cambazard F, Van de Kerkhof PCM. Therapeutic efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. Br J Dermatol 2002; 147:316-23.
 40. Orfanos CE. The retinoids. A review of their pharmacology and therapeutic use. Drugs 1987; 34:459.
 41. Cassetty CT, Shupack JL, Washenik K. Cytotoxic and antimetabolic agents In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2398-403.
 42. Chu E, Mota AC. Fogarasl; antimetabolites. In: Devita VT, Hellaman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincotte Williams & Wilkin; 2001. p. 388-98.
 43. Roenigk HH, Auerbach HI. Methotrexate. In: Roenigk HH, Maibach HI, editors. Psoriasis. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1990. p. 563-75.
 44. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998; 38:478-85.
 45. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of aminoterminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. Br J Dermatol 2001; 143: 100-3.
 46. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Buijs WCAM. The value of dynamic hepatic scintigraphy and serum aminoterminal propeptide of type III procollagen for early detection of methotrexate-induced hepatic damage in psoriasis patients. Br J Dermatol 1996; 134: 481-8.
 47. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. J Rheumatol 1988; 25:441-6.
 48. Weinstein GD, White GM. An approach to the treat-

- ment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:454-9.
49. Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M, et al. Proceedings of the combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:315-21.
 50. Karg S, Voorhees JJ. Topical retinoids. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2328-34.
 51. Kuengli S, Saurat JH. The retinoids. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2409-20.
 52. Dicken CH. Retinoids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:541-42.
 53. Gollnick HPM, Bonnek B. Topical and systemic retinoids. *Textbook of psoriasis*. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 233-56.
 54. Chandraratna RA. Future trends: a new penetration of retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(4 pt 2): s149-52.
 55. Orfanos CE, Zoubooulis CC, Almond-Roesler B, Gellen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997; 53 (3):358-88.
 56. Gollnick HPM, Orfanos CE. Clinical efficacy of etretinate and acitretin: European experience. In: Roenigk HH Jr, Meibach HI, editors. *Psoriasis*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 725-48.
 57. Grupper C, Berretti B. Retinoid combinations. In: Roenigk HH Jr, Mainach HI, editors. *Psoriasis*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 775-84.
 58. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:s22.
 59. Tharp M. Calcineurin inhibitors. *Dermatologic Therapy* 2003; 15:325-32.
 60. Dunn C, Wagstaff A, Peny CM, Plosker GL, Goce KL. Cyclosporine: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61:11-3.
 61. Nousari C, Anhalt G. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2448-55.
 62. Grebenau MD. Drug interaction. *Cyclosporine manual*. 2004. p. 1-43.
 63. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol therapy* 1998; 5:74-84.
 64. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: A review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; 62:817-40.
 65. Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16(5):202-6.
 66. Hofer A, Fink Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138(1):96-100.
 67. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:728-32.
 68. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345:248-55
 69. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: a new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138:657-63.
 70. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis in biological immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S44-50.
 71. Krueger CG, Gottlieb AB. Immunobiologicals in dermatology. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2457-63.
 72. Gerald GK, Kristina PC. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2):s87-97.
 73. Gottlieb A, Krueger LG, Bright R, Ling M, Lebwohl M, Kang S, et al. Effects of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 428-35
 74. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP, et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:665-74.
 75. Gottlieb AB, Krueger LG, Wttkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease. Immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138: 591-600.
 76. Craig LL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2):s104.
 77. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M. Interleukin 10

- treatment of psoriasis: clinical results of a phase II trial. Arch Dermatol 1999; 135:187-93.
78. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dolley LT, Baker DG. Efficiency and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis. Lancet 2001; 357:1842-7.
79. Alice BG. Infliximab for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003; 49(2):s112-7.
80. Ben G, Jennifer CC. Etanercept: an overview. J Am Acad Dermatol 2003 ; 49(2):s105-11.
81. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003; 349:2014-22.
82. Papp KA. Etanercept in psoriasis. Expert Opin 2004; 5:2139-60.
83. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 2003; 139:1627-36.
84. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaque, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. J Exp Med 2000; 192:681-94.
85. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomized trial. Lancet 2001; 357:1842-7.
86. Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor, infliximab. J Am Acad Dermatol 2002; 46:886-91.
87. Mark C, Melodie Y. Integrating biologic therapies into a dermatology practice: practical and economic considerations. J Am Acad Dermatol 2003; 49(2):s139-48.
88. Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003; 49(2):s57-61.

Abstract The Update Treatments of Psoriasis
Witaya Nuntiyagul

Dermatologic Unit, Department of Medicine, Chaoprayayommaraj hospital, Suphan Buri
Journal of Health Science 2008; 17:SV1504-37.

Psoriasis has long been a common chronic inflammatory hyperproliferative skin disease in dermatological practice. The treatment of psoriasis has many methods including topical and systemic treatments but unacceptable toxicity is the main problem. The biologic therapy was approached with satisfactory result but more clinical trials should be done to confirm the effectiveness of biologic agents. Currently, the update treatments of psoriasis including adverse effects were reviewed.

Key words: psoriasis, treatments