

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% คีโตโคนาโซลครีม กับ 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไพมิโครลิมูสครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังซึ่งบอเร็คเดอมาไตติสในระยะยาว

ปริญาณิพนธ์
 ของ
 แพทย์หญิง ปิยะมาศ สิงห์ว้าะนนท์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
เมษายน 2550

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% คีโตโคนาโซลครีม กับ 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไพมิโครลิมูสครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังซึ่งบอเร็คเดอมาไตติสในระยะยาว

ปริญญาโท

ของ

แพทย์หญิง ปิยะมาศ สิงห์วาहनนท์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
เมษายน 2550
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยดีเพราะผู้วิจัยได้รับความกรุณาอย่างยิ่งจาก คณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ ศาสตราจารย์นายแพทย์ ปิติ พลังวชิรา กรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์ที่ได้เสียสละเวลาอันมีค่าเพื่อให้คำปรึกษาชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัย แนะนำแนวทางการอภิปรายและสรุปผล เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด รวมถึงแนะนำข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัยมาโดยตลอดอย่างใกล้ชิด

ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.โกสุม จันทร์ศิริ กรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำและเสนอแนะสิ่งที่มีประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์นายแพทย์ ไพศาล รัชนีธร ที่กรุณาร่วมเป็นกรรมการสอบปากเปล่าวิทยานิพนธ์ตลอดจนให้คำแนะนำแก้ไขวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านในศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดจนให้คำแนะนำตลอดการวิจัย ขอขอบคุณ คุณลำไย ม่วงกล้วยและเจ้าหน้าที่ในศูนย์ผิวหนังทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยมาโดยตลอดการศึกษา

ท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษา รวมถึงขอขอบคุณ คุณยุทธเดช วงษ์ท่าเรือ ผู้ช่วยเหลือให้คำแนะนำในการจัดทำรูปเล่มและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยโดยตลอดจนสำเร็จการศึกษา

แพทย์หญิง ปิยะมาศ สิงห์วาहनนท์

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	2
ความมุ่งหมายของการวิจัย.....	3
ความสำคัญของการวิจัย.....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส.....	5
อุบัติการณ์.....	5
สาเหตุของการเกิดโรคและพยาธิกำเนิด	5
ลักษณะทางคลินิก	7
ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา	8
การรักษา	9
ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์.....	10
กลไกการออกฤทธิ์.....	11
เภสัชจลนศาสตร์.....	12
ผลทางเภสัชวิทยาจากยารับประทาน หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	12
อาการข้างเคียงจากการให้ยาสูดซึมเข้าสู่ร่างกาย	14
ผลข้างเคียงจากการใช้ยาทาภายนอก	17
ผลทางเภสัชวิทยาของการใช้ยาทาภายนอก	18
การเลือกใช้ยาทา glucocorticoid ที่มีความแรงแตกต่างกัน	19
ยาทาต้านเชื้อรา.....	23
ยากลุ่มโพลีอิน.....	24
ยากลุ่มอิมิดาโซล.....	25
ยากลุ่มอะซีลาไมน์.....	28
ยากลุ่มเบนซิลลามีน์.....	29
ยากลุ่มไฮดร็อกซีไพรีโดน	29
ยาอื่นๆ.....	30
สารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันร่างกาย.....	30
ยากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์.....	31

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
2 (ต่อ)	
กลไกการออกฤทธิ์.....	32
ไซโคลสปอริน.....	32
ไพมิโครลิมุส.....	36
ทาโครลิมุส.....	41
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	48
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	51
รูปแบบการวิจัย.....	51
กลุ่มเป้าหมาย.....	51
อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	51
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	52
ขั้นตอนการวิจัย.....	53
การประเมินผล.....	55
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	55
4 ผลการวิจัย.....	56
ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	56
ผลการวิจัย.....	61
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	81
อภิปรายผล.....	81
อภิปรายข้อมูลทั่วไป.....	82
อภิปรายผลการทดลอง.....	84
สรุป.....	87
ข้อเสนอแนะ.....	88
บรรณานุกรม.....	89
ภาคผนวก.....	98

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	108

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงระดับความแรงของยาากลูโคคอร์ติคอยด์.....	20
2 แสดงการตอบสนองของโรคผิวหนังชนิดต่างๆต่อยาทากลูโคคอร์ติคอยด์.....	22
3 แสดงยาทาต้านเชื้อราชนิดต่างๆ.....	24
4 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย (Demographic data).....	56
5 แสดงปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นของผู้ป่วยจากประวัติที่เคยผ่านมา (Precipitating factors).....	57
6 แสดงอาการบริเวณรอยโรคของผู้ป่วย (Symptoms).....	58
7 แสดงความรุนแรงบริเวณรอยโรค (Severity).....	59
8 แสดงโรคประจำตัวของผู้ป่วย.....	59
9 แสดงผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory drugs) โดยแยกตามระดับความรุนแรง.....	60
10 แสดงชนิดของยาที่ให้ผู้ป่วยทาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์หลังจากผื่นดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90.....	61
11 แสดงการตรวจสอบการแจกแจงอายุของกลุ่มผู้ป่วยด้วยสถิติ Kolmogorov - Smirnov test.....	61
12 แสดงความรุนแรงของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสโดยแยกตามเพศ.....	62
13 แสดงระยะเวลาในการทายาต้านการอักเสบแยกตามชนิดของยา.....	63
14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาต้านการอักเสบและระยะเวลาในการทายาเพื่อให้ผื่นหาย หรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90.....	64
15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาและระยะเวลาในการทายา โดยแยกตามระดับความรุนแรงของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสขณะก่อนทำการรักษา.....	65
16 แสดงผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจาก 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีมและ 1% ไพมิโครลิมูสครีม.....	66
17 แสดงอาการข้างเคียงของผู้ป่วยที่ทายา 1% ไพมิโครลิมูสครีมในช่วงที่กำลังมีผื่นกำเริบ.....	67
18 แสดงเหตุผลที่ผู้ป่วยไม่มาทำการรักษาต่อเนื่อง.....	68
19 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ในระหว่างที่ทายาต่อเนื่อง แยกตามชนิดของยา.....	70

บัญชีตาราง(ต่อ)

ตาราง	หน้า
20 แสดงปัจจัยที่ทำให้เกิดผื่นกำเริบระหว่างทายาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์.....	70
21 แสดงผลการศึกษาหลังจากหยุดทายาต่อเนื่องเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์.....	72
22 แสดงปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นก่อนทำการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา.....	73
23 แสดงปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นก่อนทำการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายาไม่ถึง 12 สัปดาห์.....	74
24 แสดงประเภทยปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำไม่ถึง 12 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา.....	76
25 แสดงปัจจัยกระตุ้นใหม่ที่ผู้ป่วยสังเกตได้ในการมีส่วนให้เกิดผื่น.....	76
26 แสดงการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยแยกตามประเภทของยาที่ได้รับ.....	77
27 แสดงความถี่เดิมในการเกิดโรคและการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายาที่ 12 สัปดาห์.....	78
28 แสดงผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากยา 2%คีโตโคนาโซลครีม 1%โคลไทรมาโซลครีม และ 1%ไพมิโครลิมูสครีม.....	78
29 แสดงอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระหว่างการใช้ยาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์.....	79

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 โครงสร้างพื้นฐานของสเตอรอยด์.....	11
2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของคอร์ติซอล.....	11
3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของโคเลสเตอรอล.....	26
4 สูตรโครงสร้างทางเคมีของมัยโคนาโซล.....	27
5 สูตรโครงสร้างทางเคมีของคีโตโคนาโซล.....	27
6 กลไกการออกฤทธิ์ของยากุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์.....	32
7 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไซโคลสปอริน.....	33
8 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไฟมิโครลิมุส.....	37
9 สูตรโครงสร้างทางเคมีของทาโครลิมุส.....	42
10 แสดงอาการตุ่มนูนแดงที่เกิดจากการใช้ยา 1%ไฟมิโครลิมุสครีม.....	69
11 แสดงอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ 2%คีโตโคนาโซลครีมในผู้ป่วยคนที่ 1.	73
12 แสดงอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ 2%คีโตโคนาโซลครีมในผู้ป่วยคนที่ 2.	73

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% คีโตโคนาโซลครีม กับ 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไฟมิโครลิมูสครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังซึ่งบอเร็คเดอมาไตติสในระยะยาว

ปริญญาโท

ของ

แพทย์หญิง ปิยะมาศ สิงห์วาहनนท์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
เมษายน 2550
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% คีโตโคนาโซลครีม กับ 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไพมิโครลิมูสครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังซึ่งบอโรคเดมาโตติสในระยะยาว

บทคัดย่อ
ของ
แพทย์หญิง ปิยะมาศ สิงห์วาहनนท์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
เมษายน 2550

ปิยะมาศ สิงห์วาทะนนท์. (2550). การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% คีโตโคนาโซลครีม กับ 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไพมิโครลิมุสครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนัง ซึบอเรอิคเดอมาไตติสในระยะยาว. ปริญญาานิพนธ์ วท.ม.(ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. คณะกรรมการควบคุม: รองศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล, ศาสตราจารย์นายแพทย์ปิติ พลังวชิรา.

ภูมิหลัง: โรคผื่นผิวหนังซึบอเรอิคเดอมาไตติสจัดเป็นโรคผิวหนังอักเสบที่มีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย พยาธิกำเนิดในการเกิดโรคยังไม่ชัดเจน หลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเชื้อยีสต์ฟิโทโรสปอร์โมวาลเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดโรค การรักษาดั้งเดิมคือการใช้ยาทาในกลุ่มสเตอรอยด์เพื่อบรรเทาอาการอักเสบ แต่การใช้ยาดังกล่าวเป็นเวลานานก่อให้เกิดอาการข้างเคียงหลายอย่าง การนำคีโตโคนาโซลซึ่งเป็นยาในกลุ่มอิมิดาโซลมาใช้ทาภายนอกพบว่าให้ผลการรักษาที่ดีและช่วยให้มีระยะในการหายจากโรคได้นานขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลภายในกลุ่มยาเดียวกันเพื่อรักษาโรคดังกล่าวยังมีการกล่าวถึงน้อย ไพมิโครลิมุสเป็นยาใหม่อีกชนิดหนึ่งซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรคซึบอเรอิคเดอมาไตติสเช่นกัน การดูแลผู้ป่วยให้มีระยะเวลาที่หายจากโรคได้นานขึ้น นอกจากการหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นในการเกิดโรคแล้ว ในด้านการใช้ยารักษาต่อเนื่องยังไม่มีการศึกษามาก่อน

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2% คีโตโคนาโซลครีม 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไพมิโครลิมุสครีม ในการลดการกลับเป็นซ้ำของโรคซึบอเรอิคเดอมาไตติสหลังหายจากอาการอักเสบของโรค

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาแบบวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยโรคซึบอเรอิคเดอมาไตติสที่มีอาการบริเวณใบหน้าจำนวน 90 คน โดยการรักษาแบบสุ่ม ให้ผู้ป่วยได้รับยาทาในช่วงแรกเพื่อบรรเทาอาการอักเสบของผื่นด้วย 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม หรือ 1% ไพมิโครลิมุสครีม เป็นเวลานาน 1-2 สัปดาห์ เนื่องจากโคลไตรมาโซลครีมมีข้อจำกัดในด้านลดการอักเสบเมื่อเทียบกับคีโตโคนาโซลครีมและไพมิโครลิมุสครีม จากนั้นแบ่งผู้ป่วยที่เหลือเป็น 3 กลุ่ม แต่ละกลุ่มได้รับยา 2% คีโตโคนาโซลครีม 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไพมิโครลิมุสครีม โดยทาที่บริเวณรอยโรคเดิมซ้ำ-เย็น ติดต่อกันนาน 2 สัปดาห์ ติดตามผลหลังหยุดการรักษาเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ ประเมินผลการรักษาโดยเปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยที่มีอาการกลับขึ้นใหม่ในระหว่างทายาต่อเนื่อง และผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ในแต่ละกลุ่มโดยใช้สถิติทดสอบไคสแควร์

ผลการทดลอง: พบผู้ป่วยจำนวน 77 คนที่หายจากอาการของโรคหรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90 ที่ยังคงมาติดตามการรักษาต่อเนื่อง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ 2% คีโตโคนาโซลครีม

1%โคลไตรมาโซลครีม และ 1%ไพมิโครลิมุสครีม พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีผื่นเกิดขึ้นใหม่ในขณะทายาต่อเนื่องอยู่ คิดเป็นประมาณร้อยละ 15.6 แต่กลุ่มที่ใช้ไพมิโครลิมุสครีมมีสัดส่วนดังกล่าวน้อยกว่าสองกลุ่มแรก โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.333$) ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่มีอาการผื่นเกิดขึ้นระหว่างทายาต่อเนื่อง พบมีประวัติเกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีผลกระตุ้นการเกิดโรคได้ และหลังจากหยุดยาเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ใช้โคลไตรมาโซลครีมมีสัดส่วนการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มอื่น แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($p = 0.429$) สำหรับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นพบว่ายา 1%ไพมิโครลิมุสครีมมีอาการมากกว่าในกลุ่มอื่น พบอาการแสบร้อนในบริเวณที่ทายามากที่สุด โดยมีอาการเพียงเล็กน้อยและชั่วคราว ไม่มีผู้ป่วยคนใดที่ตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการข้างเคียงดังกล่าว

สรุป: 1%โคลไตรมาโซลครีมเป็นยาอีกชนิดหนึ่งในกลุ่มอิมิดาโซลที่สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสได้ แต่อาจต้องใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบอื่น เนื่องจากคุณสมบัติดังกล่าวเป็นข้อจำกัดของโคลไตรมาโซล จากการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพของ 1%โคลไตรมาโซลครีมใกล้เคียงกับ 2%คีโตโคนาโซลครีม และมีข้อดีกว่าในด้านการประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษา 1%ไพมิโครลิมุสครีมเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลับเป็นซ้ำบ่อยของโรค เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์อันเกิดจากการใช้สเตียรอยด์เป็นเวลานานได้ อย่างไรก็ตาม นอกจากการใช้ยาที่มีผลต่อเชื้อยีสต์ฟิโทโรสปอร์มโอวาเลแล้ว ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นอื่นที่มีผลต่อการเกิดโรคร่วมด้วย

EFFECTIVENESS OF KETOCONAZOLE CREAM 2% COMPARED WITH
CLOTRIMAZOLE CREAM 1% AND PIMECROLIMUS CREAM 1%
IN THE LONG TERM TREATMENT OF SEBORRHEIC DERMATITIS

AN ABSTRACT
BY
PIYAMAS SINGVAHANONT

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science Degree in Dermatology
at Srinakharinwirot University
April 2007

Piyamas Singvahanont. (2007). *Effectiveness Of Ketoconazole Cream 2% Compared With Clotrimazole Cream 1% And Pimecrolimus Cream 1% In The Long Term Treatment Of Seborrheic Dermatitis*. Master Thesis, M.S.(Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Assoc.Prof. Montree Udompataikul, Prof. Piti Palungwachira.

Background : Seborrheic dermatitis is a chronic inflammatory disease with remissions and exacerbations. Although the pathogenesis is controversial, multiple studies suggest that it represents an inflammatory reaction to the lipophilic yeast, *Pityrosporum ovale*. Topical corticosteroids are the mainstay of therapy but limited by several side effects. 2%Ketoconazole cream has been found as effective as glucocorticoids and often results in more prolonged remissions. However, comparative studies of topical imidazoles are lacking. Recently pimecrolimus has been used successfully in patients with seborrheic dermatitis. Studies in remission of the disease with medications also remain lacking.

Objective: To compare effectiveness of 2%ketoconazole, 1%clotrimazole and 1%pimecrolimus cream in reducing exacerbations of seborrheic dermatitis after the patients have clinical improvement.

Method: 90 patients with seborrheic dermatitis on face were enrolled in randomized double-blind clinical trial. First, all patients were randomly assigned to treatment with 0.02%triamcinolone or 1%pimecrolimus cream for 1-2 weeks to relief acute symptoms by every consecutive group of 2 patients to 1 patient in each group. After clinical improvement $\geq 90\%$, the patients were divided into 3 groups, treating with 2%ketoconazole, 1%clotrimazole and 1%pimecrolimus cream for 2 weeks and follow up 12 weeks later after cessation of the treatment. The results were evaluated by compared percent of exacerbations in each groups. Statistical analysis was performed by chi-square test.

Results: 77 patients had clinical improvement and maintained with 2%ketoconazole, 1%clotrimazole and 1%pimecrolimus cream. The disease exacerbated while continuing maintenance drugs was found in all groups about 15.6% with the least in pimecrolimus but not statistically significant.(p = 0.333) 75% of exacerbated cases had exposed to the precipitating factors while continuing drugs. In the period of 12 weeks after cessation of the treatment, clotrimazole group has the best results in the lowest exacerbation rate but not statistically significant.(p = 0.429) Among the drugs, pimecrolimus had more side effects

than other groups, especially burning sensation with mild and transient effects. No discontinuation of treatment was found because of this adverse event.

Conclusion: 1%Clotrimazole is one of the treatment for seborrheic dermatitis that possess antifungal activity against *P.ovale*. However with weak anti-inflammatory effect, we may be started with other anti-inflammatory drugs. In this study, clotrimazole cream has been found as effective as ketoconazole cream with the advantage in cost-effectiveness. 1%pimecrolimus cream is an alternative therapeutic modality for these patients who have problems from long-term side effect in using corticosteroids. However, avoidance of the precipitating factors were important in management the patients with seborrheic dermatitis.

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

โรคผิวหนังในปัจจุบันมีหลายประเภท สามารถแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่คร่าวๆได้ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เกิดจากการอักเสบ และ กลุ่มก้อนเนื้องอก สำหรับโรคผิวหนังที่เกิดจากการอักเสบนั้น มีเป็นจำนวนมาก พยาธิสภาพและสาเหตุก็แตกต่างกันไป เมื่อดูตามระยะเวลาในการเป็นโรคแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ เป็นเฉียบพลันและเป็นเรื้อรัง ซึ่งในกลุ่มหลังนี้ จำเป็นจะต้องได้รับการรักษาในระยะยาว

การรักษาโรคในปัจจุบัน เราสามารถแบ่งได้เป็นการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง (Specific treatment) ตามสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค และการรักษาตามอาการดูแลทั่วไป (Symptomatic treatment) ในกลุ่มของโรคผิวหนังอักเสบที่เป็นเรื้อรัง ส่วนใหญ่มักไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริง จึงอาจรักษาได้แต่ตามอาการ ทำให้มีปัญหาการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย

การรักษาอาการอักเสบของผิวหนังในปัจจุบันและอดีตที่ผ่านมา ยาที่นิยมใช้ คือ ยาที่มีฤทธิ์ลดอาการอักเสบกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoids) มีทั้งแบบที่ใช้ทาภายนอก และโดยการกิน หรือ ฉีดแล้วแต่ความรุนแรงของอาการ ซึ่งได้ผลในการรักษาค่อนข้างดี นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติอื่นๆอีก เช่น ทำให้หลอดเลือดฝอยหดตัว ทำให้ลดอาการแดงของผื่นได้ ซึ่งคุณสมบัตินี้จะสัมพันธ์กับความสามารถในการลดการอักเสบของยา⁽¹⁾ คุณสมบัติในการต้านการแบ่งตัวและกดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น

การใช้ยา glucocorticoid รักษาโรคผิวหนัง ส่วนใหญ่มักใช้เป็นยาทาภายนอกเพื่อลดการดูดซึมยาเข้าสู่ระบบภายในร่างกาย แต่การใช้อย่างนี้ก็ยังสามารถพบผลข้างเคียงได้เช่นกัน โดยขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ ความแรงของยา (Potency), ระยะเวลาในการใช้, ตำแหน่งหรือความหนาของผิวหนังบริเวณที่ทายา และใช้ภายใต้การปิดทับ⁽¹⁾ พบว่าอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ ผิวหนังฝ่อบางลง (Skin atrophy) ซึ่งสามารถหายกลับเป็นปกติได้หากหยุดใช้ยา และผิวหนังแตกลาย (Striae) ซึ่งถึงแม้หยุดใช้ยาแล้ว มักไม่สามารถหายกลับมาเป็นปกติ⁽¹⁾ อาการข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ เส้นเลือดฝอยขยายผิดปกติ (Telangiectasia), สิวจากสเตียรอยด์ (Steroid acne) รวมถึงสามารถกดแกนทำงานของต่อมใต้สมอง-ต่อมพิทูอิทารี-ต่อมหมวกไต (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis) เป็นต้น

โรคผื่นผิวหนังอักเสบเรื้อรังเรื้อรัง (Seborrheic dermatitis) หรือที่เรียกกันสั้นๆว่า “เซ็บเดิม” จัดว่าเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยชนิดหนึ่ง และมีอาการเรื้อรัง เกิดการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย ทำให้มีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากได้รับผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันจากโรคดังกล่าว ในปัจจุบัน ยังไม่ทราบสาเหตุในการเกิดโรคที่แท้จริง แต่พบว่ามีหลายปัจจัยสำคัญที่มีความเกี่ยวข้อง

อยู่ โดยเฉพาะยีสต์ที่มีลักษณะชอบไขมัน (Lipophilic yeast) ชื่อ พิโทโรสปอรัม โอวาเล หรือ พิโอวาเล (*Pityrosporum ovale*) พยาธิกำเนิดในการเกิดโรคจากยีสต์ชนิดนี้ เกิดจากปริมาณของพิโอวาเลที่มากเกินไป ทำให้ร่างกายเกิดการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ มีการอักเสบเกิดขึ้น⁽²⁾ การรักษาที่ผ่านมา จึงมีการนำยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์มาใช้เพื่อลดอาการอักเสบ ซึ่งพบว่าตอบสนองต่อยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ได้ค่อนข้างดี และใช้ยาในกลุ่มต้านเชื้อรา (Antifungals) เพื่อลดปริมาณพิโอวาเล ทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น แต่จากธรรมชาติของโรคผิวหนังซึ่งบอโรคเดมาโตติสที่มีลักษณะเป็นเรื้อรัง และ/หรือกลับเป็นซ้ำได้บ่อย ทำให้อาจต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน และจากที่กล่าวข้างต้น เนื่องจากยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์หากใช้ต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน ย่อมมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้มาก จึงมีการหันมาใช้ยาในกลุ่มต้านเชื้อราแทน ซึ่งพบว่า ยาในกลุ่มอิมิดาโซล (Imidazoles) โดยเฉพาะ 2% คีโตโคนาโซลครีม (Ketoconazole cream) สามารถนำมาใช้ในการรักษาได้ผลดี นอกจากนี้หลายการศึกษาที่ผ่านมายังพบว่า 2% คีโตโคนาโซลครีมมีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบได้ผลดีพอๆ กับการใช้ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์⁽²⁾ ซึ่งช่วยให้เกิดการสงบของโรคในระยะยาวได้ แต่พบว่าการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในกลุ่มอิมิดาโซลต่อการรักษาโรคซึ่งบอโรคเดมาโตติสด้วยตนเองกลับยังน้อยอยู่

สำหรับในประเทศไทย การเลือกใช้ยาในสถานพยาบาล และโรงพยาบาลทั่วไป ยังเลือกใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติอยู่ เพื่อให้เกิดความเหมาะสมกับภาวะเศรษฐกิจของประเทศ ในกลุ่มของยาต้านเชื้อราในบัญชี ก. ที่เป็นกลุ่มอิมิดาโซล จะใช้เป็น 1% คลอไตรมาโซลครีม (Clotrimazole cream) ซึ่งที่ผ่านมาการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับการรักษาโรคซึ่งบอโรคเดมาโตติสในกลุ่มยาต้านเชื้อราที่มีข้อมูลหลักฐานทางการวิจัยที่เชื่อถือได้ มีเพียงข้อมูลของคีโตโคนาโซล และ มัยโคนาโซล (Miconazole) ที่ได้ผลในการรักษา ยังไม่พบข้อมูลการวิจัยเกี่ยวกับยาโคลไตรมาโซล ในขณะที่มีข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลอง (In vitro) ที่ดูผลของยาต่างๆ ในกลุ่มเอโซล (Azoles) และกลุ่มที่ไม่ใช่ยาต้านเชื้อรา (Non-antimycotic drugs) ต่อการต้านพิโอวาเล⁽³⁾ ซึ่งเป็นตัวที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคซึ่งบอโรคเดมาโตติส โดยดูค่า “Minimal Inhibitory Concentrations” (MIC) คือ ความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุดในหลอดทดลองที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ ด้วยวิธีเจือจางยาให้มีความเข้มข้นต่างกันใส่ลงไปในอาหารเลี้ยงเชื้อ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า ยาที่ได้ผลดีที่สุดคือ คีโตโคนาโซล โดยมีค่า MIC=0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ($\mu\text{g/ml}$) สำหรับโคลไตรมาโซลเองก็มีค่า MIC ต่ำ ซึ่งบ่งถึงการเป็นยาต้านต่อพิโอวาเลได้ดีเช่นกัน ในอีกหนึ่งการศึกษาดูผลของยากลุ่มอิมิดาโซล 6 ชนิด เพื่อดูความสามารถต่อการต้านยีสต์มาลัสเซีย (*Malassezia yeast*) หรือ พิโทโรสปอรัม ทำการศึกษาในหลอดทดลองและในหนูตะเภา (guinea pig)⁽⁴⁾ ได้ผลการศึกษาในหลอดทดลองเหมือนการศึกษาแรก คือ คีโตโคนาโซล ยังคงเป็นตัวที่มีความสามารถในการต้านต่อยีสต์นี้ได้มากที่สุด โดยมีค่า MIC =0.51 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ขณะที่ MIC ของมัยโคนาโซลและโคลไตรมาโซล เท่ากับ 14,15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ แต่เมื่อดูในหนูตะเภา พบว่าทั้ง คีโตโคนาโซล, มัยโคนาโซล และ โคลไตรมาโซลสามารถลดความ

รุนแรงของผื่นผิวหนังที่เกิดจากยีสต์มาลัสซีเซียได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาใดเลย จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นที่ MIC ของโคลไตรมาโซลและมัยโคนาโซลที่ใกล้เคียงกันมาก ร่วมกับมีหลักฐานทางการศึกษาแล้วว่า มัยโคนาโซลชนิดทาได้ผลในการรักษาโรคผิวหนังเรื้อรังเดอมมาไตติส⁽⁵⁾ ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จึงให้ความสนใจในการนำยาโคลไตรมาโซลมาใช้ เพื่อดูประสิทธิภาพในการรักษาโรคผิวหนังเรื้อรังเดอมมาไตติสเปรียบเทียบกับการรักษาเดิมที่ใช้คีโตโคนาโซล โดยดูความสามารถของยาในการควบคุมให้เกิดการสงบของโรคในระยะยาว สำหรับโคลไตรมาโซลเองปัจจุบันมีหลักฐานการใช้ในการรักษาโรคผิวหนังเรื้อรังเดอมมาไตติสในแพทย์เวชศาสตร์ครอบครัวของอเมริกา⁽⁶⁾ (American Academy of Family Physicians) โดยการนำรูปแบบครีม 1%มาใช้ในการรักษาที่บริเวณใบหน้าและลำตัว

ขณะเดียวกันในปัจจุบัน ได้มีการนำยากกลุ่มใหม่มาใช้รักษาโรคผิวหนังที่มีอาการอักเสบเรื้อรัง โดยเฉพาะ โรคภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) ซึ่งเกิดผลข้างเคียงได้มากจากการใช้ยาทาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ในระยะยาว ยาใหม่ดังกล่าว คือ กลุ่มแมโครแลคแตม (Macrolactam immunomodulators) ซึ่งมีอยู่หลายชนิด แต่ที่สามารถนำมาใช้ในรูปแบบยาทาได้ มีอยู่ 2 ชนิด คือ ไพมิโครลิมูสรูปแบบครีม (Pimecrolimus cream) และ ทาโครลิมูสรูปแบบขี้ผึ้ง (Tacrolimus ointment) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งแคลซินูริน (Calcineurin inhibitor) ทำให้สามารถลดการอักเสบที่จะเกิดขึ้นได้ พบว่าได้ผลในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังอยู่ในเกณฑ์ดีทั้งในการศึกษาแบบระยะสั้นและระยะยาว⁽⁷⁻¹⁰⁾ และไม่พบผลข้างเคียงเหมือนอย่างในการใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ที่ใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังแล้ว พบว่าเริ่มมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนังเรื้อรังเดอมมาไตติสด้วย⁽¹²⁾ เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาสำหรับกลุ่มที่มีปัญหาจากการใช้ยากลุ่มคอร์ติคอยด์ เนื่องจากในการศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาคีโตโคนาโซลและโคลไตรมาโซลรูปแบบครีมในการรักษาโรคผิวหนังเรื้อรังเดอมมาไตติส ประกอบกับมียาในกลุ่มใหม่ดังกล่าวข้างต้น ผู้วิจัยจึงเลือกทำการศึกษเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาตัวใหม่นี้ด้วย โดยเลือกใช้ที่เป็นรูปแบบครีมเหมือนกัน คือ ยาไพมิโครลิมูส

ความมุ่งหมายของการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ตั้งความมุ่งหมายไว้ดังนี้

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 3 ชนิดในการทาป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคผิวหนังเรื้อรังเดอมมาไตติส ได้แก่ 2%คีโตโคนาโซลครีม, 1%โคลไตรมาโซลครีม และ 1%ไพมิโครลิมูสครีม
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทาต้านการอักเสบ 2 ชนิดคือ 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม (0.02% Triamcinolone cream) กับ 1%ไพมิโครลิมูสครีม ในการรักษาโรคผิวหนังเรื้อรังเดอมมาไตติสขณะที่กำลังมีอาการกำเริบอยู่

3. เพื่อศึกษาถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถเกิดขึ้นได้ในกลุ่มยาที่นำมาใช้รักษาโรคซึบอเรอิคเดอมาไตติส

ความสำคัญของการวิจัย

1. ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาทาในกลุ่มต้านเชื้อรา 2 ชนิดคือ คีโตโคนาโซลและโคลไตรมาโซล กับยาทาในกลุ่มแคลซินูลริน อินฮิบิเตอร์คือไพมิโครลิมุส เพื่อนำมาใช้ในการรักษาป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคซึบอเรอิคเดอมาไตติส และสามารถเลือกใช้ยาได้เหมาะสมกับเศรษฐกิจในผู้ป่วยแต่ละคนได้อย่างเหมาะสม
2. สามารถลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการนำยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์มาใช้ในระยะยาวได้
3. ได้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาทาในกลุ่มแคลซินูลริน อินฮิบิเตอร์กับบทบาทในการนำมาใช้รักษาโรคผิวหนังที่เกิดจากการอักเสบนอกเหนือไปจากโรคภูมิแพ้ผิวหนัง
4. ทำให้ผู้ป่วยได้ทราบถึงธรรมชาติของโรคซึบอเรอิคเดอมาไตติส และปัจจัยที่เป็นตัวกระตุ้นให้มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรค เพื่อให้ผู้ป่วยมีช่วงที่สงบจากโรคได้นานขึ้น ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาได้

ขอบเขตของการวิจัย

โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคซึบอเรอิคเดอมาไตติสที่มีอาการของผื่นรอยโรคอยู่ขณะมารับการรักษาครั้งแรก จำนวน 90 คนที่เข้ามารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาทายาป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคด้วย 2%คีโตโคนาโซลครีม, 1%โคลไตรมาโซลครีม และ 1%ไพมิโครลิมุสครีม

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis)
2. ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoids)
3. ยาต้านเชื้อรา (Topical antifungal agents)
4. สารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันร่างกาย (Immunomodulatory agents)

1. โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis)⁽²⁾

โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis) จัดอยู่ในกลุ่มโรคผิวหนังที่มีการหลุดลอกของผิวเป็นสะเก็ดร่วมกับมีผื่นแบบเรียบหรือหูนูน (Papulosquamous dermatosis) ที่พบได้บ่อยโรคหนึ่ง สามารถพบได้ทั้งในวัยเด็กทารกและผู้ใหญ่ มักพบร่วมกับการสร้างไขมันที่ผิวหนัง (Sebum) มากกว่าปกติหรือเรียกว่า Seborrhea ที่บริเวณหนังศีรษะและใบหน้า ความรุนแรงของโรคพบได้ตั้งแต่เป็นเล็กน้อยจนถึงรุนแรงมาก ความสำคัญของโรคนี้ คือ เป็นภาวะเรื้อรัง, เป็นๆหายๆ, มีการกลับเป็นซ้ำบ่อย ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมากและรบกวนต่อชีวิตประจำวันของผู้ป่วยในกลุ่มโรคนี้

1.1 อุบัติการณ์ (Incidence)

พบได้มากใน 2 ช่วงอายุ คือ ในวัยเด็กแรกเกิด พบได้ใน 1-3 เดือนแรกหลังคลอด และในวัยผู้ใหญ่อายุ 30-80 ปี หรืออาจเริ่มพบได้ตั้งแต่ช่วงเริ่มเข้าสู่วัยรุ่นเป็นต้นมา สำหรับอุบัติการณ์การเกิดโรคในช่วงวัยเด็กแรกเกิดยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน แต่สามารถพบได้บ่อย ขณะที่ในวัยผู้ใหญ่พบอุบัติการณ์การเกิด 3% ของกลุ่มประชากรทั่วไป แต่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องผิดปกติ (Acquired Immunodeficiency Syndrome) จะสามารถพบได้สูงถึง 85%^(2,6) นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติ เช่น โรคพาร์กินสัน (Parkinsonism) ก็มีแนวโน้มที่จะพบความผิดปกติของโรคดังกล่าวได้มากเช่นกัน^(2,6)

1.2 สาเหตุของการเกิดโรคและพยาธิกำเนิด (Etiology and Pathogenesis)

สาเหตุของการเกิดโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามียูหลายปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ได้แก่

1.2.1 ไขมันที่ผิวหนังมากกว่าปกติ (Seborrhea)

เนื่องจากโรคนี้มักพบร่วมกับผิวหนังที่มีลักษณะมัน ตำแหน่งที่มีไขมันมักเป็นตำแหน่งที่พบรอยโรค แต่ไม่ได้เป็นโรคของต่อมไขมัน (Sebaceous gland) แต่อย่างใด

อุบัติการณ์การเกิดโรคที่สูงในวัยเด็กแรกเกิดเป็นสิ่งที่ช่วยสนับสนุน เป็นเพราะในวัยนี้มีต่อมไขมันขนาดใหญ่และมีอัตราการหลั่งไขมันที่สูงเหมือนในผู้ใหญ่ เนื่องจากได้รับอิทธิพลของฮอร์โมนจากมารดาซึ่งผ่านมาทางรก ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของต่อมไขมันขึ้น แต่หลังจากนั้นการทำงานของต่อมไขมันจะเริ่มกลับสู่ภาวะปกติ ซึ่งพบว่าในวัยเด็กจะไม่ค่อยพบเป็นโรคนี้ จนกระทั่งเมื่อเข้าสู่วัยรุ่นจะเริ่มมีการทำงานของต่อมไขมันมากขึ้น มีการสร้างไขมันที่ผิวหนังมากขึ้น ก็จะเริ่มกลับมาพบผู้ป่วยมากขึ้นในช่วงจากนี้ไปอีกครั้ง แต่ก็มีหลักฐานที่พบว่าการสร้างไขมันที่ผิวหนังมากขึ้นไม่ได้พบเสมอไปในผู้ป่วยโรคนี้⁽¹⁴⁾ อย่างไรก็ตาม พบว่าความผิดปกติในส่วนประกอบของไขมันที่ผิวหนังก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีส่วนเกี่ยวข้องต่อการเป็นโรคได้

โรคชิบอเรอิกเดอมาไตติสพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยพาร์กินสัน เป็นได้จากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการหลั่งไขมันที่เป็นองค์ประกอบของผิวหนังมากกว่าปกติ เมื่อนำยาลีโวโดปา (Levodopa) มาใช้ในการรักษาพาร์กินสัน พบว่ายาทำให้มีการสร้างไขมันที่ผิวหนังลดลงและพบว่าอาการของผื่นผิวหนังชิบอเรอิกเดอมาไตติสดีขึ้นตามไปด้วย

1.2.2 ยีสต์ฟิโทโรสปอรัม (*Pityrosporum*)

ฟิโทโรสปอรัมเป็นยีสต์ที่มีลักษณะชอบไขมัน พบได้เป็นจำนวนมากในผิวหนังคนปกติทั่วไป มีอยู่ประมาณ 504,000 ตัว/ตารางเซนติเมตร ขณะที่ในผู้ป่วยโรคชิบอเรอิกเดอมาไตติสพบมีจำนวนมากขึ้น⁽¹⁵⁾ เป็น 665,000 ตัว/ตารางเซนติเมตร สำหรับในคนที่เป็นรังแคด้วยพบ 922,000 ตัว/ตารางเซนติเมตร มีหลายการศึกษาในปัจจุบันที่อ้างถึงว่าเชื้อตัวนี้เป็นพยาธิกำเนิดของการเกิดโรค แต่ก็มีบางกลุ่มที่ไม่เห็นด้วย โดยให้เหตุผลว่า *Pityrosporum ovale* หรือ ฟิโอะวาเลไม่ใช่สาเหตุของโรค เพียงแต่พบว่ามีจำนวนมากร่วมด้วย เนื่องจากในคนปกติบางคนสามารถพบเชื้อนี้ได้เป็นจำนวนมากที่ผิวหนัง แต่ก็ไม่ได้มีอาการแสดงของโรคนี้แต่อย่างใด นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่าการใช้ซิลิเนียมซัลไฟด์และใช้ยาแอมโฟเทอริซินบีทาต่อเนื่องเพื่อลดจำนวนฟิโอะวาเล ยังคงพบมีการกลับเป็นซ้ำของโรคอยู่⁽¹⁶⁾ และพบว่าระดับแอนติบอดีในเลือดของผู้ป่วยต่อฟิโอะวาเลมีทั้งที่อยู่ในระดับปกติและสูงขึ้น แต่ฟิโอะวาเลยังคงได้รับความสนใจอย่างมากในระยะไม่กี่ปีมานี้ เนื่องจากหลายการศึกษาพบว่าเชื้อตัวนี้มีส่วนเกี่ยวข้อง หลังให้ยารักษาอาการของโรคดีขึ้นและทำการเพาะเชื้อหาฟิโอะวาเลซ้ำพบว่ามีความลดลง เมื่อมีอาการกลับเป็นซ้ำ ทำการเพาะเชื้อดูอีกครั้งพบว่าจำนวนเชื้อกลับมามีจำนวนมากขึ้นอีกครั้ง⁽¹⁷⁾

ปัจจุบันจึงเชื่อว่าเชื้อฟิโทโรสปอรัมเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีส่วนเกี่ยวข้องต่อการเป็นโรค แต่ยังมีหลายปัจจัยร่วมอื่นที่เข้ามามีส่วนเกี่ยวข้องด้วยเช่นกัน (co-factor) การที่ฟิโอะวาเลมียจำนวนมากเกินไปทำให้มีการอักเสบเกิดขึ้นตามมาได้ ทั้งจากตัวมันเองหรือเมตาโบไลต์ที่เชื้อสร้างขึ้นมาเมื่อผลต่อผิวหนังชั้นบน กลไกที่ทำให้มีการอักเสบ เกิดขึ้นจากฟิโอะวาเลหรือเมตาโบไลต์ของมันกระตุ้นผ่านเม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมโฟไซด์และแลงเกอฮานส์เซลล์ การกระตุ้นผ่านคอมพลีเมนต์ทั้งโดยตรงและโดยอ้อมก็มีส่วนที่ทำให้เกิดการอักเสบขึ้นได้⁽¹⁸⁾ แต่ก็พบได้เช่นกันว่าอาจเกิดจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติต่อเชื้อนี้ โดยไม่จำเป็นที่ต้องมีปริมาณเชื้อที่มากขึ้น^(14,17)

อีกหนึ่งความเป็นไปได้ที่เชื่อว่าเชื้อตัวนี้เป็นพาริกำเนิดในการเกิดโรค เนื่องจากในสัตว์ทดลองที่ถูกฉีดเชื้อพีโอวาเลเข้าไปในร่างกาย พบว่าเกิดรอยโรคที่เหมือนในโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส⁽¹⁷⁾

1.2.3 ความผิดปกติของสารสื่อประสาท (Neurotransmitter abnormalities)

เนื่องจากพบโรคนี้ร่วมกับความผิดปกติทางระบบประสาทหลายอย่าง ได้แก่ โรคพาร์กินสัน, โรคลมชัก (Epilepsy) เป็นต้น นอกจากนี้ที่สำคัญพบว่า การมีภาวะเครียดหรืออารมณ์ที่แปรปรวน เป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดโรคได้

1.2.4 ปัจจัยทางกายภาพ (Physical factors)

การเปลี่ยนแปลงตามฤดูกาลเกี่ยวกับอุณหภูมิและความชื้นมีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรค ในช่วงฤดูหนาวอากาศเย็นและภาวะที่ความชื้นต่ำ พบว่าทำให้มีอาการของโรคได้และมักมีอาการแย่กว่าในช่วงอื่น พบว่าในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการฉายแสงด้วยอัลตราไวโอเลต A (PUVA) มีอยู่ 8% ที่หลังได้รับการฉายแสง มีอาการของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสที่หน้าเกิดขึ้นภายในไม่กี่วันถึง 2 สัปดาห์⁽¹⁹⁾ โดยที่ผู้ป่วยไม่มีประวัติการเป็นโรคนี้มาก่อน เมื่อใส่หน้ากากเพื่อปิดกั้นแสงรังสีที่อาจได้รับ อาการที่เป็นอยู่ก็หมดไป พบว่าแสงแดดหรือความร้อนที่มากเกินไป มีส่วนที่ทำให้อาการของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสแย่ลงได้เช่นกัน

1.2.5 ยา (Drugs)

มียาหลายตัวที่เคยมีการรายงานไว้ว่าทำให้เกิดผื่นลักษณะเหมือนโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ได้แก่ ไซเมทีดีน (Cimetidine), ยากลุ่มต้านอาการทางจิต (Antipsychotics), เมทิลโดปา (Methyldopa), อาร์เซนิก (Arsenic)

1.2.6 ความผิดปกติของสารอาหาร (Nutritional disorders)

ยังไม่พบเกี่ยวข้องกับชัดเจน มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่ขาดสังกะสี (Zinc) ที่เกิดอาการโรคผิวหนังจากภาวะนี้ (Acrodermatitis enteropathica) พบผื่นหนังอักเสบที่มีอาการคล้ายผื่นของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis-like lesions) ที่หน้าร่วมด้วย แต่เมื่อตรวจในผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสไม่พบว่ามีภาวะขาดสังกะสีแต่อย่างใดและการให้สังกะสีเพิ่มไม่ได้ทำให้อาการดีขึ้น

แต่ในเด็กแรกเกิดที่เป็นโรคนี้ พบว่าการขาดไบโอติน (Biotin deficiency) จากการขาดเอนไซม์โฮโลคาร์บอกซิเลส (Holocarboxylase) หรือขาดไบโอติไนเดส (Biotinidase) และเมตาบอลิสมที่ผิดปกติของกรดไขมันที่จำเป็น มีความเป็นไปได้ที่เป็นพาริกำเนิดโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในเด็ก⁽²⁰⁾

1.3 ลักษณะทางคลินิก (Clinical findings)

1.3.1 โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในเด็กแรกเกิด

พบมากใน 1 เดือนแรกหลังคลอด มีอาการอักเสบเด่นที่บริเวณศีรษะและข้อพับต่างๆ พบเป็นสะเก็ดขุย ดูเป็นมัน ต่อมาจะมีลักษณะแดงมากขึ้น ขอบเขตผื่นแดงชัดเจน เมื่อ

เป็นมากขึ้นที่หนังศีรษะพบมีลักษณะมัน สะเก็ดแห้งกรังหนาเป็นแผ่น มักมีรอยแยกแตกด้านบน (Cradle cap) ผื่นรอยโรคมักพบขยายมาที่บริเวณใบหน้าได้ บริเวณอื่นๆที่พบ ได้แก่ ใบหู รอยพับหลังหู คอ หูชั้นนอกอักเสบเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วมได้บ่อย

พยากรณ์โรคดีในระยะนี้ การดำเนินโรคจะเป็นนานแค่สัปดาห์ถึงเดือน มักหายได้เองเมื่ออายุ 6-12 เดือน เนื่องจากฮอร์โมนที่ได้รับจากแม่ผ่านมาทางรกเริ่มลดลง ทำให้ไม่มีปัจจัยในการกระตุ้นต่อมไขมันอีก

ในเด็กแรกเกิดที่มีอาการของโรคดังกล่าวที่รุนแรง ผิวหนังมีลักษณะสะเก็ดแดงทั่วทั้งตัว (Erythroderma) เป็นในระยะเวลาที่รวดเร็ว ร่วมกับมีอาการระบบอื่นร่วมด้วย เช่น ท้องเสีย อาเจียน ชีต ต้องคิดถึง Leiner's disease ซึ่งเกิดจากการขาดคอมพลีเมนต์ C₅ ไปด้วย

1.3.2 โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในผู้ใหญ่ พบได้ตั้งแต่ความรุนแรงน้อยจนถึงมาก

1.3.2.1 ลักษณะเหมือนเอดซิมา (Seborrheic eczematid) เป็นรูปแบบที่รุนแรงน้อยที่สุด พบมีลักษณะผิวหนังเป็นสะเก็ดแดงเล็กน้อย มักมีอาการคันร่วมด้วย พบเป็นตามบริเวณหนังศีรษะ, คิ้ว, ร่องข้างจมูก, ร่องพับหลังหู, หน้าอก พบรังแค (Dandruff) ปกคลุมที่หนังศีรษะได้

1.3.2.2 ลักษณะเป็นแผ่น (Patchy seborrheic dermatitis) เป็นลักษณะที่พบได้บ่อยในกลุ่มที่มีอาการเรื้อรัง เป็นๆหายๆบ่อย รอยโรคมีลักษณะแดงเล็กน้อยจนถึงมาก เริ่มแรกมีลักษณะนูนแดงบริเวณรูขุมขนและโดยรอบก่อน จากนั้นเริ่มขยายออกกว้างขึ้น เป็นแผ่นแดงขอบเขตชัดเจน มีสะเก็ดเป็นมันหนาสีเหลืองปกคลุมอยู่บนแผ่นรอยโรค มักพบที่บริเวณหนังศีรษะ ร่องพับหลังหู, รูหูชั้นนอก, หัวคิ้ว, หน้าผาก, ร่องข้างจมูก, หน้าอกและหลังด้านบน แต่ไม่ค่อยพบที่บริเวณข้อพับต่างๆ ปกติมักไม่มีอาการคัน ยกเว้นที่บริเวณศีรษะและรูหูที่มักพบมีอาการคันร่วมได้บ่อย

การดำเนินของโรคในผู้ใหญ่มักเป็นแบบเรื้อรัง โดยอาการจะดีขึ้นในช่วงหน้าร้อน แต่เมื่อเข้าสู่ฤดูหนาวมักพบอาการกำเริบกลับเป็นซ้ำได้บ่อย การได้รับแสงแดดเป็นปริมาณมากเกินไปทำให้อาการของโรคแย่ลงได้เช่นกัน สำหรับรูปแบบที่เป็นรุนแรงที่สุด คือมีการกระจายเป็นลักษณะสะเก็ดขุยแดงลอกทั้งตัว (Seborrheic erythroderma)

1.4 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (Histopathology)

แบ่งได้เป็นระยะต่างๆ ขึ้นกับลักษณะของรอยโรคที่เกิดขึ้น

ในระยะที่เป็นเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลัน (Acute and subacute stage) พบเป็นรูปแบบที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์และอีโอไซต์ อยู่รอบหลอดเลือดเป็นจำนวนเล็กน้อยในชั้นหนังแท้ระดับตื้น มี สpongiosis (Spongiosis) เล็กน้อยถึงปานกลาง พบการหลุดตันที่รูขุมขนจากออโรเคราโตซิส (Orthokeratosis) และพาราเคราโตซิส (Parakeratosis) มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ปลายเปิดของรูขุมขนในบริเวณที่รอยโรคเป็นลักษณะสะเก็ดแห้งกรัง (crust)

ในระยะที่เป็นเรื้อรัง (Chronic stage) พบมีการขยายตัวของหลอดเลือดฝอยและหลอดเลือดดำขนาดเล็กมากขึ้นชัดเจน ร่วมกับภาวะต่างๆดังกล่าวข้างต้น

การเปลี่ยนแปลงที่เป็นขอเรียซิฟอรัม (Psoriasiform pattern) จะวินิจฉัยได้ยากจากโรคสะเก็ดเงิน ซึ่งในบางครั้งอาการแสดงทางคลินิกไม่สามารถแยก 2 โรคนี้ออกจากกันได้ชัดเจน เมื่อการดำเนินโรคผ่านไปนานมากขึ้น ในโรคสะเก็ดเงินอาจมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นที่เล็บ มีการกระจายตามตัวเป็นบริเวณที่มากขึ้นได้

1.5 การรักษา (Therapy)

1.5.1 ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoids)

พบว่ายาในกลุ่มนี้ให้ผลในการรักษาที่ดี มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ แต่จากการที่โรคนี้มีการดำเนินโรคที่เป็นเรื้อรัง ตำแหน่งของรอยโรคมักเป็นที่บริเวณใบหน้า การเลือกใช้ยาจึงควรเป็นกลุ่มที่ออกฤทธิ์ไม่แรงก่อน และเลือกใช้รูปแบบยาที่เหมาะสมกับตำแหน่งในการเกิดโรค

ที่หนังศีรษะ เลือกใช้ยาในรูปแบบที่เป็นครีมที่ทำมาสำหรับหนังศีรษะหรือโลชัน สามารถเลือกใช้ยาที่มีความรุนแรงปานกลางได้ ถ้ายังไม่ดีขึ้นให้เพิ่มยารับประทานเพรดนิโซโลน (Prednisolone) ขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ส่วนการทายาให้เพิ่มการปิดทับเข้าไป

ที่ใบหน้า ให้หลีกเลี่ยงยาในรูปแบบขี้ผึ้ง เนื่องจากมีลักษณะเป็นมันเยิ้ม การเลือกใช้ยาที่หน้าให้เป็นกลุ่มที่มีความแรงน้อย เช่น 1% ไฮโดรคอร์ติโซน (Hydrocortisone) เนื่องจากหากใช้ยาในกลุ่มที่มีความแรงมากเป็นระยะเวลานาน มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้สเตอรอยด์ได้มาก

ที่ใบหู เลือกใช้ยาที่มีความแรงน้อยในรูปแบบครีมหรือขี้ผึ้ง ไม่ควรใช้กลูโคคอร์ติคอยด์ที่ผสมอยู่กับนิโอไมซินหรือยาปฏิชีวนะอื่นๆ เนื่องจากมีโอกาสที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดการแพ้จากส่วนประกอบอื่นได้ ถ้าเป็นอยู่ในบริเวณรูหูให้ใช้ยาในรูปแบบขี้ผึ้งหรือเจลเพนโทรลาตัมทาแทนได้

1.5.2 ยาต้านเชื้อรา (Antifungals)

พบว่าในรูปแบบยาทาให้ผลการรักษาที่ดี โดยเฉพาะในกลุ่มอิมิดาโซล มีรายงานการศึกษาว่าหลังจากใช้ยา 4 สัปดาห์มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 62⁽²¹⁾ ถึง 90⁽²²⁾ ยาในกลุ่มนี้ตัวที่พบว่ามีประสิทธิภาพที่สุด คือคีโตโคนาโซล (Ketoconazole) มีอยู่หลายการศึกษาที่พบว่า 2% คีโตโคนาโซลครีมให้ผลในการรักษาที่ดีเทียบเท่ากับยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์รูปแบบครีม และมีระยะเวลาในการหายจากโรคได้นานกว่าการใช้กลูโคคอร์ติคอยด์^(21,23) แต่ปัจจุบันการศึกษาเปรียบเทียบกันเองในกลุ่มยาต้านเชื้อราที่เป็นยาทาภายนอกยังน้อยอยู่ ยาในกลุ่มอื่นที่พบว่าได้ผล คือ 1% บิวทีนาฟีนครีม (1% Butenafine cream) เป็นอนุพันธ์ของเบนซิลลามีน (Benzylamine derivative) ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซิบบอเรอิคเดอมาไตติสที่ดีเช่นกัน ใน

กรณีที่เป็นที่หนังศีรษะ สามารถเลือกใช้ยาที่พบอยู่ในรูปแบบของยาสระผมได้ เช่น 2% คีโตโคนาโซลแชมพู เป็นต้น

สำหรับรูปแบบยารับประทานที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ คีโตโคนาโซลและเทอบินาฟีน (Terbinafine) แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่มากและค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงกว่า จึงควรนำมาใช้ต่อเมื่อกรณีเป็นรุนแรงมาก หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอื่น ๆ

ยาในกลุ่มต้านเชื้อราสามารถรักษาโรคเชื้อราเรื้อรังได้ผล จากคุณสมบัติในการลดปริมาณเชื้อฟิโทโรสปอร์ที่ผิวหนัง โดยการยับยั้งการสร้างไขมันที่เป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์เชื้อรา นอกจากนี้ยาดังกล่าวยังมีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบได้ด้วย

1.5.3 ยาเมโทรนิดาโซล (Metronidazole)

ในรูปแบบที่เป็นยาทา สามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาโรคเชื้อราเรื้อรังได้ ขนาดยาที่ใช้คือ 0.75% เจล, ครีม หรือโลชั่น และ 1% ครีม ใช้ทาบริเวณรอยโรค 1-2 ครั้งต่อวัน ในการศึกษาที่ใช้เมโทรนิดาโซลเจลบเปรียบเทียบกัวยาลอกในการรักษาโรค พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁴⁾

1.5.4 ลิเทียมซัคซิเนต (Lithium succinate)

เป็นยาทาอีกชนิดหนึ่งที่ได้ผลในการรักษา เนื่องจากยามีคุณสมบัติในการต้านเชื้อรา⁽²⁵⁾

1.5.5 ยากลุ่มคล้ายวิตามิน D (Vitamin D₃ analogues)

มีที่ใช้เป็นรูปแบบยาทาหลายชนิด ทั้งแบบครีม, ซีฟิงและโลชั่น ยามีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ ทำให้ได้ผลในการรักษา นำมาเลือกใช้ในบางกรณีแทนการรักษาหลัก⁽²⁶⁾

1.5.6 ไอโซเตรติโนอิน (Isotretinoin)

ในรูปแบบยารับประทานที่เป็น cis แต่ยังไม่มีการอนุมัติในการใช้อย่างชัดเจน ในรายที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยาอื่น ๆ สามารถให้ยาไอโซเตรติโนอินในขนาดต่ำ (0.05-0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) พบว่าได้ผลในการรักษา แต่ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์

1.5.7 การฉายแสง (Phototherapy)

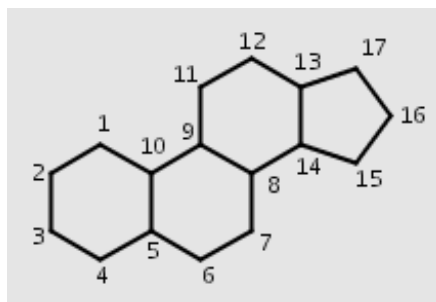
โดยใช้แสงอัลตราไวโอเล็ต B (Narrow-band UVB) ในผู้ป่วยที่มีอาการเป็นรุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ พบว่าปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี⁽²⁷⁾ ในกรณีที่เป็นแบบสะเก็ดลอกแดงทั้งตัว สามารถเลือกใช้อัลตราไวโอเล็ต A (PUVA) ได้⁽²⁸⁾

2. ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoids)^(1,29)

ปกติต่อมหมวกไตชั้นนอกทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนสเตอรอยด์ ซึ่งแบ่งได้เป็นคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroids) มีคาร์บอน 21 ตัว และแอนโดรเจน (Androgens) มีคาร์บอน 19 ตัว สำหรับคอร์ติโคสเตอรอยด์เองยังแบ่งได้อีก เป็นกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoids) มีหน้าที่

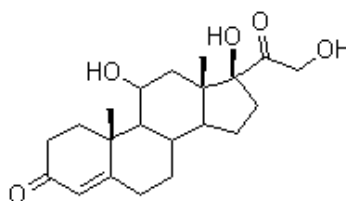
ควบคุมเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โปรตีน และไขมันในร่างกาย ขณะที่มินเนอรอลโคर्टิคอยด์ (Mineralocorticoids) จะทำหน้าที่รักษาสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย

โครงสร้างพื้นฐานทางเคมีของฮอร์โมนสเตอรอยด์จากต่อมหมวกไต ประกอบด้วยคาร์บอน 17 ตัว มาเรียงกันเป็นวงแหวน 4 วง ดังภาพประกอบ 1



ภาพประกอบ 1 โครงสร้างพื้นฐานของสเตอรอยด์

กลูโคคอร์ติคอยด์ตัวสำคัญที่มีอยู่ในร่างกายตามธรรมชาติ คือคอร์ติซอล (Cortisol or Hydrocortisone) มีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังภาพประกอบ 2 เป็นสารที่มีคุณสมบัติที่สำคัญเกี่ยวกับฤทธิ์ด้านการอักเสบและฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันด้วย ปัจจุบันสามารถสังเคราะห์กลูโคคอร์ติคอยด์ได้ โดยการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีในตำแหน่งต่างๆ การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งพื้นฐานทางโมเลกุลของคอร์ติซอล (Cortisol) ซึ่งเป็นสารสำคัญตัวสุดท้ายที่ได้ในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ จะทำให้ได้สารที่มีคุณสมบัติแตกต่างกันไปในด้านความแรงของยาและผลข้างเคียงสามารถนำไปใช้ทดแทนในกรณีที่ร่างกายขาดฮอร์โมนดังกล่าว และยังสามารถนำไปใช้รักษาโรคต่างๆได้หลายชนิด



ภาพประกอบ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของคอร์ติซอล

2.1 กลไกการออกฤทธิ์

กลูโคคอร์ติคอยด์มีการแพร่กระจายโดยไม่ใช้พลังงาน (Passive diffusion) ผ่านผนังเมมเบรนเข้าไปจับกับโปรตีนที่เป็นตัวรับในไซโตพลาสซึม จากนั้นคอมเพล็กซ์ที่เกิดขึ้นเข้าไปยังนิวเคลียสต่อ ออกฤทธิ์โดยการควบคุมโปรตีนชนิดต่างๆ เกิดผลทางเภสัชวิทยาหลายอย่างต่อมา

2.2 เกสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

คอร์ติซอล รวมทั้งสารสังเคราะห์ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการรับประทาน เอสเทอร์ (Ester) ของคอร์ติซอลและสารสังเคราะห์ที่ละลายน้ำได้ดีจะให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อให้ระดับยาในเลือดสูงอย่างรวดเร็ว ถ้าให้ในรูปสารละลายแขวนตะกอนโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ผลของยาจะอยู่นานขึ้น กลูโคคอร์ติคอยด์ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้เป็นยาทาเฉพาะที่ที่ผิวหนัง ซึ่งเมื่อให้เป็นเวลาาน การดูดซึมของยาอาจมากพอที่จะทำให้เกิดผลทั่วร่างกาย รวมทั้งกีดการทำงานของต่อมหมวกไตได้

การกระจาย การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่าย

คอร์ติซอลจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ถึง 90% หรือมากกว่านี้ โดยส่วนใหญ่จับกับกลอบบูลิน หรืออัลบูมิน ซึ่งเป็นรูปแบบที่ไม่ไวต่อการทำงาน ส่วนที่อยู่เป็นอิสระเป็นส่วนของยาที่ออกฤทธิ์ โดยมีอยู่น้อยกว่า 5% ค่าครึ่งชีวิตของคอร์ติซอลในกระแสเลือดประมาณ 90 นาที อาจนานขึ้นเมื่อได้รับยาในปริมาณมากหรือมีภาวะเครียดและโรคตับ

คอร์ติโคสเตอรอยด์จากต่อมหมวกไตและที่ได้จากการสังเคราะห์จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ ถูกขับออกมาในปัสสาวะและทางตับ สำหรับคอร์ติโคสเตอรอยด์ที่สังเคราะห์ขึ้นที่มีพันธะคู่ที่ตำแหน่งระหว่างคาร์บอน 1 และ 2 มีอะตอมของฟลูออรีนในโมเลกุล และมี $-CH_3$ ที่ตำแหน่งคาร์บอน 16 การเปลี่ยนแปลงจะช้าลง ทำให้ค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น

2.3 ผลทางเภสัชวิทยาจากยารับประทาน หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

2.3.1 ฤทธิ์ด้านการอักเสบและฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน

2.3.1.1 ฤทธิ์ด้านการอักเสบ ออกฤทธิ์ด้วยกลไกหลายชนิด

-ลดการสร้างโมเลกุลสารตั้งต้นที่ทำให้เกิดการอักเสบ ได้แก่ ซัยโตไคน์ (Cytokines), อินเตอร์ลิวคิน (Interleukins) และองค์ประกอบต่างๆที่มีผลเพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือดฝอย การขยายตัวของหลอดเลือดแดงและการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบนอกหลอดเลือด เป็นผลให้การตอบสนองของเซลล์เหล่านี้ต่อแอนติเจนลดลง รวมถึงยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส 2 (Cyclooxygenase-2) ซึ่งเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ

-เพิ่มการสร้างแอนเนกซิน 1,2 (Annexin 1,2) ซึ่งลดการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสเอ 2 (Phospholipase A₂) → ลดการหลั่งกรดอะราคิโดนิก (Arachidonic acid) จากไขมันบนเมมเบรน → เกิดการยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandins), ลิวโคไตรอิน (Leukotrienes)

2.3.1.2 ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน

-กลูโคคอร์ติคอยด์ในขนาดรักษาไม่มีผลลดแอนติบอดีในเลือดอย่างชัดเจน แต่ยาในขนาดสูงจะยับยั้งการสร้างแอนติบอดี ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของกลูโคคอร์ติคอยด์เกี่ยวข้องกับองค์ประกอบต่างๆ คือกลูโคคอร์ติคอยด์มีผลต่อเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ทำให้การสร้างอิมมูโน

กลอบบูลิน (Immunoglobulin) จากลิมโฟไซต์ชนิดบีและลิมโฟไคน์ (Lymphokines) จากลิมโฟไซต์ชนิดทีเสียไป อื่นๆนอกจากนี้ ได้แก่ ขัดขวางการทำงานของแมโครฟาจ (Macrophage) ทำให้การปล่อยเอนไซม์จากไลโซโซมลดลง ลดกระบวนการอักเสบของนิวโทรฟิลซึ่งเป็นกระบวนการจับกินแบคทีเรีย ทำให้การเคลื่อนตัวไปหาสิ่งแปลกปลอม (Chemotaxis) ของโมโนไซต์เสียไป ผลต่างๆดังที่กล่าวมามีผลกระทบต่อภาวะภูมิไวเกินแบบช้า (Delay hypersensitivity) และแบบกะทันหัน (Immediate hypersensitivity) ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายขึ้นด้วย

2.3.2 ผลต่อระบบเม็ดเลือด

มีผลเพิ่มฮีโมโกลบินและเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งเป็นผลจากความสามารถในการต้านการทำลายเม็ดเลือดแดง ขณะที่ทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ โมโนไซต์ เบโซฟิล อีโอซิโนฟิล ลดลง โดยไม่ได้ทำลายเซลล์ แต่สามารถทำลายเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนของลิวคีเมียที่อยู่ในระยะเลือดและเซลล์ของมะเร็งระบบต่อมน้ำเหลืองอื่นๆได้ ผลต่อเม็ดเลือดขาวพีเอ็มเอ็นกลับพบว่าสูงขึ้น เพราะเซลล์ดังกล่าวออกจากไขกระดูกมากขึ้น แต่อัตราการออกจากกระแสเลือดกลับลดลง นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของแอนเน็กซิน1 ยังยับยั้งการทำลายของพีเอ็มเอ็นด้วย

2.3.3 ผลต่อเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โปรตีน ไขมัน

กลูโคคอร์ติคอยด์กระตุ้นการสร้างน้ำตาลกลูโคส (Glucogenesis) ที่เนื้อเยื่อต่างๆ และตับ โดยเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ต่างๆ และนำกรดอะมิโนจากเนื้อเยื่อต่างๆมายังตับเพื่อสร้างน้ำตาลกลูโคส กลูโคคอร์ติคอยด์สามารถเพิ่มระดับกลูคากอน (Glucagon) ในเลือดเมื่อใช้เป็นเวลานาน ซึ่งฮอร์โมนนี้สามารถกระตุ้นการสร้างน้ำตาลกลูโคสได้เช่นกัน นอกจากนี้กลูโคคอร์ติคอยด์ยังลดการใช้น้ำตาลกลูโคสในเนื้อเยื่อต่างๆ จากทั้งหมดข้างต้น กลูโคคอร์ติคอยด์จะทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น แต่ก็สามารถเพิ่มการเก็บน้ำตาลกลูโคสไว้ในรูปกลัยโคเจน (Glycogen) ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์เฮพาทิกกลัยโคเจนซินเทส (Hepatic glycogen synthase)

การให้กลูโคคอร์ติคอยด์ในขนาดสูงเป็นเวลานาน จะกระตุ้นให้มีการทำลายโปรตีนและไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้น เพื่อให้เซลล์ต่างๆในร่างกายมีพลังงานใช้เพียงพอกับความ ต้องการ จึงพบมีการสูญเสียไขมันจากบริเวณแขนขา มาสะสมบริเวณต้นคอ ไหล่บ่า และหน้า ทำให้หน้าอ้วนกลม หลังเป็นหนอก

2.3.4 ผลต่อสมดุลย์ของเกลือแร่และน้ำในร่างกาย

คอร์ติซอลสามารถเก็บโซเดียมไว้ในร่างกายได้ แต่ฤทธิ์แรงน้อยกว่าแอลโดสเตอโรน (Aldosterone) แต่บางสภาวะที่มีโซเดียมในร่างกายมากเกินไป คอร์ติซอลจะเพิ่มการขับโซเดียม โดยเพิ่มอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส ในกรณีที่ขาดกลูโคคอร์ติคอยด์ ปริมาณของเลือดที่กรองผ่านไตจะลดต่ำลง และปริมาณแอนไทไดูเรติกฮอร์โมน (Antidiuretic hormone) จะเพิ่มขึ้น ทำให้ร่างกายไม่สามารถขับน้ำออกทางปัสสาวะได้เป็นปกติ ซึ่งการทดแทนฮอร์โมนนี้จะช่วยให้ทำให้การขับน้ำออกกลับมาเป็นปกติได้

กลูโคคอร์ติคอยด์มีผลลดการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้เล็ก และเพิ่มการขับถ่ายแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ทำให้ปริมาณแคลเซียมในร่างกายลดลง

2.3.5 ผลต่อการเจริญและการแบ่งตัวของเซลล์

กลูโคคอร์ติคอยด์ในขนาดรักษามีผลขัดขวางการเจริญเติบโตของเด็ก ซึ่งเป็นผลของยาต่อแนวเจริญของกระดูกอ่อน (Epiphyseal cartilage) กลูโคคอร์ติคอยด์สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง เนื่องจากยามีผลต่อเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอในไทโมไซต์ (Thymocytes) ยับยั้งการเจริญของตับ ปอด และสมอง

2.3.6 ผลต่อระบบการหมุนเวียนโลหิต

ช่วยให้การทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตเป็นปกติ โดยกลูโคคอร์ติคอยด์มีผลเสริมฤทธิ์การหดตัวของหลอดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสารแคทีโคลามีน (Catecholamine) หรือยาที่ออกฤทธิ์เหมือนสารนี้ กลไกการออกฤทธิ์นี้ยังไม่เป็นที่แน่นอน เมื่อไม่มีกลูโคคอร์ติคอยด์ จะทำให้การตอบสนองในการหดตัวของหลอดเลือดลดลง เกิดความดันโลหิตต่ำ ผังหลอดเลือดฝอยจะยอมให้สารต่างๆ ซึมผ่านเพิ่มขึ้น การตอบสนองของหลอดเลือดเล็กต่อแคทีโคลามีนลดลง ทำให้ปริมาณเลือดออกจากหัวใจลดลงเช่นกัน

2.3.7 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

สเตอรอยด์มีผลต่ออารมณ์ ลักษณะการนอนหลับ และการทำงานของคลื่นสมอง ซึ่งบทบาทของกลูโคคอร์ติคอยด์ต่อระบบประสาทส่วนกลางนั้น ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ายามีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต สมดุลย์ของเกลือแร่ และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง ในภาวะที่ขาดฮอร์โมนนี้ ผู้ป่วยจะมีอารมณ์เปลี่ยนแปลงในรูปของอาการซึมเศร้า ถ้าได้กลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนจะทำให้ภาวะดังกล่าวกลับเป็นปกติ

2.3.8 ผลต่อระบบกล้ามเนื้อ

ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อเป็นปกติ ในภาวะที่ขาดฮอร์โมนจะมีการอ่อนเปลี้ยของกล้ามเนื้อ ซึ่งผลของกลูโคคอร์ติคอยด์ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อนั้น น่าจะเป็นผลสืบเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต สมดุลย์เกลือแร่ และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อมากกว่าที่จะเป็นผลโดยตรง

2.4 อาการข้างเคียงจากการให้ยาดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย

2.4.1 อาการถอนยา (Withdrawal symptom)

การหยุดใช้กลูโคคอร์ติคอยด์อย่างกะทันหันหลังจากใช้ยามาเป็นเวลานาน ทำให้เกิดภาวะขาดฮอร์โมนอย่างเฉียบพลัน มีอาการคลื่นไส้ เบื่ออาหาร ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้ออ่อนเพลีย เพราะการที่ได้ยาเป็นเวลานานจะทำให้การทำงานของต่อมใต้สมองและต่อมหมวกไตถูกกด และอาจต้องใช้เวลาเกินกว่า 9 เดือนที่การทำงานของต่อมเหล่านี้จะกลับมาเป็นปกติ ในช่วงนี้หรือหลังจากช่วงนี้ไป 1-2 ปีถ้ามีภาวะเครียด เช่น มีการผ่าตัด มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง เป็นต้น จำเป็นต้องป้องกันโดยการให้ยาเข้าไปใหม่ด้วย

2.4.2 ผลแทรกซ้อน (Complication of systemic glucocorticoids)

ส่วนใหญ่พบเมื่อใช้ยาในขนาดสูงเป็นเวลานาน แต่ในบางกรณีอาจพบหลังจากการใช้ยาในระยะเวลาสั้นได้เช่นกัน ผลแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่

2.4.2.1 ภาวะกระดูกพรุน (Osteoporosis)

เป็นอาการแทรกซ้อนที่รุนแรง พบได้ในทุกอายุที่ใช้ยา แต่จะพบได้บ่อยในเด็กและหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยที่ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีประวัติกระดูกสันหลังหักหลังจากการใช้ยามาเป็นระยะเวลานาน 5-10 ปี โดยสัดส่วนนี้จะสูงขึ้นในหญิงวัยหมดประจำเดือนไปแล้วมวลกระดูกที่ลดลงจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วใน 6 เดือนแรกของการใช้ยา จากนั้นอัตราการลดเริ่มช้าลงแต่ยังดำเนินต่อไป โดยส่วนใหญ่พบลดลง 3-10% ต่อปี บางส่วนของมวลกระดูกที่ลดลงในวัยเด็กสามารถกลับมาเป็นปกติได้หลังจากหยุดใช้ยา

กลูโคคอร์ติคอยด์จะยับยั้งการทำงานของเซลล์ที่สร้างกระดูก (Osteoblasts) กระตุ้นการทำงานของเซลล์ที่ทำลายกระดูก (Osteoclasts) เพิ่มการขับถ่ายแคลเซียมออกทางไต ลดการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหาร นอกจากนี้กลูโคคอร์ติคอยด์เองยังทำให้ระดับของเอสโตรเจนและเทสโทสเตอโรนลดลง ซึ่งนับเป็นพยาธิกำเนิดที่สำคัญในการเกิดภาวะกระดูกพรุน

2.4.2.2 เนื้อกระดูกที่ข้อตาย (Avascular necrosis)

ผู้ป่วยจะมีอาการปวดและเคลื่อนไหวข้อได้ลำบาก เมื่อเกิดอาการแล้วไม่สามารถหายกลับเป็นปกติ พบเป็นมากกว่า 1 ข้อได้ เนื่องจากกระดูกบริเวณข้อขาดเลือด และมีการตายเกิดขึ้น จากการที่ยาทำให้เซลล์สร้างไขมัน (Lipocytes) มีการขยายตัว จึงทำให้ความดันในกระดูกมากขึ้น ร่วมกับการที่กลูโคคอร์ติคอยด์เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์สร้างกระดูกได้ด้วย ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นเอสแอลอี มีโอกาสที่จะเกิดเนื้อกระดูกที่ข้อตายได้มากขึ้นจากการได้รับกลูโคคอร์ติคอยด์

2.4.2.3 หลอดเลือดแดงมีไขมันสะสม (Atherosclerosis)

กลูโคคอร์ติคอยด์ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง มีการดื้อต่ออินซูลิน ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ ไขมันในเลือดสูง อ้วนแบบกลางตัว (Central obesity) เหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยโรคคุชชิง (Cushing disease) ที่ไม่ได้รับการรักษา พบอัตราการตายสูงขึ้น 4 เท่าจากโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ยังคงอยู่อย่างน้อย 5 ปีหลังจากระดับของคอร์ติซอลในเลือดกลับมาสู่ระดับปกติ

2.4.2.4 กดแกนการทำงานของต่อมไฮโปธาลามัส ต่อมพิทูอิทารี และต่อมหมวกไต (Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis)

การให้กลูโคคอร์ติคอยด์ในขนาดสูงจะมีผลให้การทำงานของระบบอวัยวะที่ทำหน้าที่สร้างและควบคุมการหลั่งฮอร์โมนชนิดนี้ในร่างกาย (HPA axis) ถูกกด ซึ่งมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้รับทั้งหมดและระยะเวลาในการรักษา โดยสามารถเกิดขึ้นได้แม้ให้ยาเพียงครั้งเดียว กลูโคคอร์ติคอยด์ที่ให้ในขนาดที่เทียบได้กับเพรดนิโซน 5 มก.ต่อวัน แทบจะไม่มีผลกดระบบนี้เลย แต่ถ้าให้ในขนาดที่เทียบได้กับเพรดนิโซน 15 มก.ต่อวัน เป็นเวลานานกว่า

1-2 เดือน จะมีผลลดการสร้างฮอร์โมนได้มาก ดังนั้นเมื่อหยุดยา ระบบนี้จะไม่สามารถทำงานได้ เป็นปกติ หลังฮอร์โมนออกมาไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน ภาวะที่ร่างกายมีสิ่งกดดัน อาการและอาการแสดงจากต่อมหมวกไตถูกกด ได้แก่ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า น้ำตาลในเลือดต่ำ น้ำหนักลด

2.4.2.5 กดภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunosuppression)

เป็นคุณสมบัติหนึ่งที่พบได้ในยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ แต่มีทั้งข้อดี-ข้อเสีย จากคุณสมบัตินี้ ข้อเสียคือ ทำให้ติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส และเชื้อราได้ง่าย เนื่องจากยาอาจบดบัง อาการแสดงของโรคติดเชื้อ ทำให้ตรวจพบโรคเมื่ออาการรุนแรงแล้ว การรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดขึ้น ควรให้ยาที่มีผลทำลายเชื้อเหล่านั้นก่อน และถ้าเป็นไปได้ให้หยุดใช้ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ก่อน แต่ ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออยู่ ก็สามารถให้ได้โดยใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

2.4.2.6 เลือดออกในกระเพาะอาหาร (Gastric bleeding)

กลูโคคอร์ติคอยด์มีผลทำให้เยื่อกระเพาะอาหารบางตัวและยับยั้งการสร้าง เนื้อเยื่อใหม่ขึ้นมาทดแทนเนื้อเยื่อเก่าที่หลุดออกไป ในผู้ป่วยบางรายยังพบว่าการหลังกรดใน กระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นด้วย ถึงแม้ว่ายังไม่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่ากลูโคคอร์ติคอยด์เองมีผลทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น แต่อย่างน้อยที่สุด ในขณะที่ผู้ป่วยกำลังได้รับยา อยู่ อาจมีกระเพาะทะลุ หรือเลือดออกในกระเพาะอาหารโดยไม่มีอาการปวดท้องมาก่อน ดังนั้น ถ้ามีประวัติได้รับยาเป็นเวลานาน ควรได้รับการตรวจหาเลือดในอุจจาระเป็นระยะ ในผู้ป่วยที่เป็น โรคตับและโรคไตบางชนิดที่มีโปรตีนในเลือดต่ำ พบว่ามีโอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหารและ ลำไส้เล็กมากกว่าผู้ป่วยอื่นๆ ทั้งนี้เป็นผลจากการที่มีระดับของยาในรูปที่เป็นอิสระเพิ่มขึ้นกว่าปกติ

2.4.2.7 กล้ามเนื้อตอนต้นอ่อนแรง (Proximal muscle weakness)

ทำให้กล้ามเนื้อลีบ อ่อนแรง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อตอนต้นของแขน หัวไหล่ ขา เข่า กราม อาจเกิดขึ้นได้ทันทีหลังใช้ยา หรือหลังจากใช้ยามาเป็นเวลานานก็ได้ การหยุดยาจะ ทำให้อาการอ่อนแรงกลับคืนสู่สภาพปกติได้ แต่ต้องใช้เวลาหลายเดือน

2.4.2.8 ยับยั้งการเจริญเติบโตในเด็ก (Growth retardation)

การให้กลูโคคอร์ติคอยด์ในเด็ก จะมีผลยับยั้งหรือหยุดการเจริญเติบโตของ เด็กได้ โดยยามีผลต่อกระดูกอ่อน และไม่สามารถแก้ไขด้วยฮอร์โมนได้ การให้ยาในเด็กใน ขนาดสูงจึงไม่ควรให้ติดต่อกันทุกวันเป็นเวลานาน ควรให้ยารวันเว้นวัน จะทำให้มีผลการไม่พึง ประสงค์นี้น้อยกว่า

จากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ พบว่าสามารถนำมารักษา โรคได้หลายชนิด รวมถึงความผิดปกติของโรคผิวหนัง แต่การให้ยาโดยวิธีรับประทานจะทำให้มี การดูดซึมของยาเข้าสู่ระบบภายในร่างกาย ก่อให้เกิดอาการข้างเคียง ผลแทรกซ้อนต่างๆได้มาก ดังที่กล่าวข้างต้น และจากเภสัชจลนศาสตร์พบว่ายาทาภายนอกสามารถดูดซึมผ่านผิวหนังได้ดี จึงทำให้ส่วนใหญ่โรคผิวหนังมีการเลือกให้ยาทาภายนอกแทน สารที่นำมาใช้เป็นยาทาตัวแรกและ

พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษา คือไฮโดรคอร์ติโซน (Hydrocortisone) ซึ่งเริ่มมีการรู้จักกันในปี 1952⁽¹⁾ และได้มีการพัฒนา glucocorticoids อื่นๆที่มีความแรงของยามากขึ้นในลำดับต่อมา ปัจจุบันยาทาภายนอกในกลุ่ม glucocorticoids นับว่าเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการนำมาใช้รักษาโรคทางผิวหนังหลายชนิด การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งพื้นฐานทางโมเลกุลของคอร์ติซอล จะทำให้ได้สารที่มีคุณสมบัติแตกต่างกันไปในด้านความแรงของยาและผลข้างเคียง การเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งคาร์บอน 1,2,6,9,16 จะได้คอร์ติโคสเตอรอยด์ที่มีฤทธิ์ glucocorticoids เพิ่มขึ้น และมีฤทธิ์มินเนอรอลโลคอร์ติคอยด์ลดลง เช่น ฟลูออรีเนชัน (Fluorination) ที่ตำแหน่งคาร์บอน 6 และ/หรือ คาร์บอน 9 จะทำให้ความแรงของ glucocorticoids มากขึ้น แต่ขณะเดียวกันก็มีฤทธิ์มินเนอรอลโลคอร์ติคอยด์เพิ่มขึ้นด้วย แต่ถ้าเมทิลเลชัน (Methylation) หรือ ไฮดรอกซิเลชัน (Hydroxylation) เพิ่มที่ตำแหน่งคาร์บอน 16 จะสามารถเพิ่มความแรงของ glucocorticoids โดยไม่เพิ่มฤทธิ์มินเนอรอลโลคอร์ติคอยด์จึงไม่มีการเก็บสะสมโซเดียมไว้ในร่างกาย เช่น Triamcinolone, Betamethasone, Dexamethasone การนำ glucocorticoids มาใช้เป็นยาต้านการอักเสบในปัจจุบันจะเป็นสารประกอบที่มี 17-ไฮดรอกซี (17-hydroxy) อยู่ด้วย การที่ตำแหน่งคาร์บอน 21 ของ Betamethasone มีไฮดรอกซิเลชันและมีคลอไรด์ร่วมอยู่ด้วย จะได้เป็น Clobetasol 17-propionate ซึ่งเป็นตัวที่มีความแรงมากที่สุดในปัจจุบัน⁽¹⁾

2.5 ผลข้างเคียงจากการใช้ยาทาภายนอก (Adverse effects of topical glucocorticoids)

อย่างไรก็ตาม ยังสามารถพบผลข้างเคียงจากการใช้สเตอรอยด์แบบทาภายนอกได้ อยู่เช่นกัน โดยเฉพาะเมื่อให้ยาที่มีความแรงมากขึ้น และอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงพบได้มากขึ้นในการใช้ยาบนผิวหนังที่บาง ใช้ในคนสูงอายุหรือในเด็กเล็ก ใช้ภายใต้การปิดทับ โดยผลข้างเคียงที่พบจากการใช้ยาทาที่ผิวหนัง ได้แก่

2.5.1 ผิวหนังแตกลาย (Striae)

2.5.2 ผิวหนังฝ่อบางลง (Skin atrophy)

ทั้ง 2 กรณีข้างต้น จัดเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด⁽¹⁾ โดยลักษณะผิวบางลง มักพบหลังจากใช้ยาไปแล้ว 3-4 สัปดาห์ สามารถกลับมาเป็นปกติได้หลังจากหยุดใช้ยา (reversible) ขณะที่ผิวหนังแตกลายจะยังคงเป็นอยู่ตลอดถึงแม้ว่าจะหยุดใช้ยาแล้วก็ตาม (irreversible)

2.5.3 เส้นเลือดฝอยขยายตัว (Telangiectasia)

มักเห็นได้ชัดในผู้ป่วยผิวขาว หรือมีการใช้ยาในกลุ่มฟลูออรีเนตสเตอรอยด์ (Fluorinated steroids) โดยเฉพาะที่บริเวณใบหน้า หายเองได้หลังจากหยุดใช้ยา 2-3 เดือน

2.5.4 สิวจากสเตอรอยด์ (Steroid acne)

พบหลังจากการใช้ยาเป็นเวลานาน เป็นสิ่วที่มีรูปร่างลักษณะเดียวกัน ส่วนใหญ่เป็นหนองที่มีอาการอักเสบ ขึ้นบริเวณที่มีการทาสเตอรอยด์มาก่อน

2.5.5 การอักเสบรอบปาก (Perioral dermatitis)

เป็นตุ่มนูนแดงขนาดเล็กและมีตุ่มหนองปกคลุมอยู่ด้านบน ผิวหนังด้านล่างเป็นสีชมพูอ่อนได้ ไม่ค่อยพบลักษณะเส้นเลือดฝอยขยายตัว โดยบริเวณที่อยู่ถัดจากริมฝีปากออกมาโดยรอบมักไม่พบความผิดปกติข้างต้น รูปแบบอื่นที่อาจพบได้ คือ มีการอักเสบรอบเปลือกตา มักพบสัมพันธ์กับการใช้ยาทาสเตอรอยด์มาก่อน อาการดีขึ้นเมื่อหยุดใช้ยา

2.5.6 จุดจ้ำเลือดซ้ำ (Purpura)

มักพบในการใช้สเตอรอยด์ทาบริเวณผิวหนังที่บาง

2.5.7 ผิวหนังสีจางลง (Hypopigmentation)

จากการที่ยามีผลต่อการส่งผ่านต่อของเม็ดสีจากเมลานोไซต์ให้ไปยังเคราติโนไซต์ ทำให้เม็ดสีที่สะสมบริเวณที่มีการทายาลดลง

2.5.8 การกลับเป็นซ้ำของโรคที่มากขึ้น (Rebound phenomenon)

หลังจากหยุดทาสเตอรอยด์จะมีอาการของโรคกลับเป็นมากขึ้น เช่น ในโรซาเซีย (Rosacea) ผู้ป่วยที่ได้รับการทาสเตอรอยด์มาเป็นเวลานาน ช่วงแรกมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี แต่หลังจากทายานานมากขึ้น ทำให้มีลักษณะผิวหนังบางลงและเห็นเส้นเลือดฝอยขยายตัวมากขึ้น เมื่อหยุดใช้ยาอาการของโรคเดิมจะกลับขึ้นมาได้อีก

2.5.9 ผื่นแพ้สัมผัสภูมิแพ้และผิวหนังอักเสบระคายเคือง (Allergic and irritant contact dermatitis)

มักเป็นจากส่วนประกอบอื่นในยา แต่ในบางครั้งอาจเกิดจากสเตอรอยด์เองได้ ถ้าเป็นยาในรูปแบบขี้ผึ้ง มักไม่มีสารกันเสีย (Preservatives) ผสมอยู่ จึงทำให้โอกาสเกิดผื่นแพ้สัมผัสน้อยกว่ายาในรูปแบบอื่น

สารกันเสียที่มักทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัสภูมิแพ้ ได้แก่ พาราเบน (Parabens) โพลีเอทิลีนไกลคอล (Polyethylene glycol) เบนซิลแอลกอฮอล์ (Benzyl alcohol) นอกจากนี้ สารที่มีกลิ่นหอมที่ใส่ลงไปในยา (Fragrance) สามารถทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัสภูมิแพ้ได้เช่นกัน

2.5.10 กดการทำงานของ HPA axis

สามารถพบได้จากการใช้ยาทาเช่นกัน แต่โอกาสเกิดน้อยมาก ต้องระวังการทายาในเด็กเล็กแรกเกิด เนื่องจากการใช้ยาทาสามารถดูดซึมเข้าสู่ระบบภายในร่างกายได้มากพอกับการให้ยารับประทาน

2.6 ผลทางเภสัชวิทยาของการใช้ยาทาภายนอก

ประสิทธิภาพของยาทางคลินิก ขึ้นกับคุณสมบัติ 4 อย่าง⁽¹⁾ คือ

2.6.1 ทำให้หลอดเลือดหดตัว

ยาทาสเตอรอยด์ทำให้หลอดเลือดฝอยที่อยู่ในชั้นหนังแท้ส่วนบนหดตัวได้ ทำให้อาการแดงลดลง สามารถลดการซึมผ่านของน้ำเลือดออกไปในบริเวณผิวหนังและลดอาการบวม คุณสมบัติในการทำให้หลอดเลือดหดตัวนี้ จะสอดคล้องกับคุณสมบัติในการต้านการอักเสบด้วย

2.6.2 ความสามารถในการต้านการแบ่งตัว

การควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์เป็นกระบวนการที่ซับซ้อน อาศัยการกระตุ้นจากหลายปัจจัย กลูโคคอร์ติคอยด์เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีบทบาทยับยั้งการสร้างสารทางพันธุกรรม (DNA) และการแบ่งตัวของเซลล์ (Mitosis) ทำให้ลดการหนาตัวของผิวหนัง และอาจทำให้ผิวหนังฝ่อตัวด้วย

2.6.3 ฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกัน

กลไกการทำงานยังไม่เป็นที่เข้าใจมากนัก จากหลายการศึกษาพบว่า กลูโคคอร์ติคอยด์ทำให้แมสเซลล์ (Mast cell) ที่ผิวหนังลดลง จึงสามารถนำกลูโคคอร์ติคอยด์มาใช้รักษาโรค Urticaria pigmentosa ได้ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาทำให้เกิดการยับยั้งคีโมแทกซิสของนิวโตฟิลแบบเฉพาะที่ได้ ทำให้ไม่มีนิวโตฟิลมาขึ้นสิ่งแปลกปลอม ส่วนในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถลดแลงเกอร์ฮานเซลล์ (Langerhans cell) นอกจากนี้ไซโตไคน์หลายชนิดเองก็ถูกผลกระทบจากยา เช่น อินเตอร์ลิวคิน-1,8 (IL-1, IL-8), ทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์- α (TNF- α) เป็นต้น

2.6.4 ฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ

ยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินและสารอื่นๆที่ได้จากเส้นทางการผ่านของกรดอะแรคชิโดนิก (Arachidonic acid pathway) โดยกลูโคคอร์ติคอยด์จะยับยั้งการหลั่งของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส เอทู (Phospholipase A_2) จากการเหนี่ยวนำให้เกิดการเติมฟอสเฟต (Phosphorylation) กลไกอื่นในการต้านการอักเสบ ได้แก่ การยับยั้งการกิน (Phagocytosis) ของเซลล์ที่สามารถทำหน้าที่ดังกล่าวได้ การมีผนังของไลโซโซมที่คงตัว

2.7 การเลือกใช้ยาหากกลูโคคอร์ติคอยด์ที่มีความแรงแตกต่างกัน

ปัจจุบันมีการแบ่งยาหาสเตอรอยด์ตามความแรงของยา (Potency) ออกเป็นระดับชั้นทั้งหมด 7 ระดับ โดยในระดับ 1 เป็นยาที่มีความแรงมากที่สุด ไล่ลดลงตามลำดับ จนถึงระดับ 7 ซึ่งยาที่มีความแรงน้อยที่สุด ดังตาราง 1

ตาราง 1 แสดงระดับความแรงของยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ แบ่งได้เป็น 7 ระดับ

Class 1 (Superpotent)

- 0.05% Clobetasol propionate ointment/cream
- 0.05% Halobetasol propionate ointment/cream

Class 2 (Potent)

- 0.1% Amcinonide ointment
- 0.05% Betamethasone dipropionate ointment/cream
- 0.1% Mometasone furoate ointment
- 0.05% Diflorasone diacetate ointment
- 0.1% Halcinonide cream
- 0.05% Fluocinonide ointment/cream/gel
- 0.25% Desoximetasone ointment/cream/gel

Class 3 (Potent)

- 0.1% Triamcinolone acetonide ointment
- 0.05% Fluticasone propionate ointment
- 0.1% Amcinonide cream/lotion
- 0.05% Betamethasone dipropionate cream
- 0.05% Diflorasone diacetate cream
- 0.1% Diflorasone diacetate ointment

Class 4 (Mid-strength)

- 0.05% Flurandrenolide ointment
- 0.1% Mometasone furoate cream
- 0.1% Triamcinolone acetonide cream
- 0.12% Betamethasone valerate foam
- 0.25% Fluocinolone acetonide ointment
- 0.2% Hydrocortisone valerate ointment

ตาราง 1 (ต่อ)

Class 5 (Mid-strength)

0.05%Flurandrenolide cream/lotion
 0.05%Fluticasone propionate cream
 0.05%Betamethasone dipropionate lotion
 0.1%Triamcinolone acetonide lotion
 0.1%Hydrocortisone butyrate cream
 0.25%Fluocinolone acetonide cream
 0.1%Betamethasone valerate cream
 0.2%Hydrocortisone valerate cream

Class 6 (Mild)

0.05%Alclometasone dipropionate ointment/cream
 0.02%Triamcinolone acetonide cream
 0.05%Desonide cream
 0.01%Fluocinolone acetonide cream/solution
 0.1%Betamethasone valerate lotion

Class 7 (Mild)

Topicals with hydrocortisone
 Dexamethsone, flumethasone,
 Prednisolone and methylprednisolone

ที่มา: Valencia IC, Kerdel FA. Topical glucocorticoids. In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2324-7.

การนำยาทาสเตอรอยด์มาใช้รักษาโรคทางผิวหนัง ต้องพิจารณาถึงปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่

2.7.1 การตอบสนองในแต่ละโรคต่อยา

พบว่าโรคผิวหนังแต่ละชนิดมีการตอบสนองการรักษาต่อยาทาสเตอรอยด์ที่แตกต่างกันไป ทั่วไปแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มดังตาราง 2 คือ กลุ่มที่ตอบสนองได้ดีมาก, กลุ่มที่ตอบสนอง

ได้ปานกลาง และกลุ่มที่ตอบสนองได้น้อยมาก โรคที่ตอบสนองได้ดีต่อยา สามารถเลือกใช้ยาที่มีความแรงในระดับต่ำได้ ขณะที่โรคที่ตอบสนองต่อยาทาสเตอรอยด์ได้ปานกลางและน้อย อาจต้องเลือกใช้ยาที่มีความแรงในระดับปานกลางและสูง ตามลำดับ

ตาราง 2 แสดงการตอบสนองของโรคผิวหนังชนิดต่างๆต่อยาทากลูโคคอร์ติคอยด์

ตอบสนองดี	ตอบสนองปานกลาง	ตอบสนองน้อย
Psoriasis (intertriginous)	Psoriasis (body)	Palmoplantar psoriasis
Atopic dermatitis (children)	Atopic dermatitis (adults)	Psoriasis of nails
Seborrheic dermatitis	Nummular eczema	Dyshidrotic eczema
Intertrigo	Primary irritant dermatitis	Lupus erythematosus
	Papular urticaria	Pemphigus
	Parapsoriasis	Lichen planus
	Lichen simplex chronicus	Granuloma annulare
		Allergic contact dermatitis, acute phase
		Insect bites

ที่มา: Valencia IC, Kerdel FA. Topical glucocorticoids. In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2324-7.

2.7.2 ตำแหน่งบนผิวหนังที่เป็นรอยโรค

บริเวณตำแหน่งของร่างกายที่มีรอยโรคในตำแหน่งที่ต่างกัน ต้องเลือกใช้ยาที่มีความแรงต่างกันไปด้วย การแทรกซึมของยาผ่านเข้าไปในผิวหนังขึ้นกับความหนาของผิวหนังชั้นนอกสุด (Stratum corneum) และหลอดเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณนั้น เช่น การซึมผ่านของยาที่บริเวณเปลือกตาและอวัยวะเพศชาย (Scrotum) จะเพิ่มขึ้นเป็น 4 เท่าของบริเวณหน้าผาก และเป็น 36 เท่าของฝ่ามือและฝ่าเท้า บริเวณที่มีผิวหนังบางจะเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงได้มากกว่าที่บริเวณผิวหนังหนา

2.7.3 ลักษณะภายนอกของรอยโรค

ผิวหนังที่มีการอักเสบ เปียกชื้น หรือผิวลอกจะมีการซึมผ่านของยาที่มากขึ้น จึงไม่ควรเลือกใช้ยาที่มีความแรงมากเกินไป เนื่องจากทำให้มีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงได้มากขึ้น

2.7.4 การใช้ยาในเด็ก

ควรใช้ยาทาสเตอรอยด์ที่มีความแรงต่ำและใช้ในระยะเวลาสั้นๆ ไม่ควรมีการปิดทับบริเวณที่ทายา เนื่องจากในเด็กมีอัตราส่วนของพื้นที่ผิวร่างกายต่อน้ำหนักตัวที่สูง ทำให้การทายาสามารถดูดซึมได้มากเหมือนการให้ยารับประทานที่มีการดูดซึมเข้าสู่ภายในร่างกาย นอกจากนี้ในเด็กเล็ก ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงเมตาโบไลต์ของกลูโคคอร์ติคอยด์ยังทำได้น้อย เนื่องจากอวัยวะภายในยังทำงานได้ไม่เต็มที่ ทำให้ยาสามารถอยู่ในร่างกายได้นานมากขึ้น

การใช้ยาทาที่บริเวณตำแหน่งผ้าอ้อม ต้องระวังการปิดทับจากผ้าอ้อม ซึ่งจะทำให้ยาที่มีการดูดซึมที่มากขึ้นได้ การดูดซึมกลูโคคอร์ติคอยด์ที่มากเกินไป มีผลต่อการสร้างคอร์ติซอลปกติในร่างกายได้ ดังนั้นการหยุดทายาหลังจากที่ได้ใช้มาเป็นเวลานาน ทำให้เกิดภาวะวิกฤติ(Adrenal crisis) เด็กจะมีอาการคลื่นไส้ อ่อนเพลีย ความดันโลหิตต่ำ และเกิดภาวะช็อคได้ มีรายงานว่าพบการตายจากภาวะวิกฤตินี้ได้จากการใช้ยาทาสเตอรอยด์ การกีดการสร้างคอร์ติซอลเป็นเวลานานจะทำให้เด็กมีการเจริญเติบโตที่ช้าลง การเจาะเลือดตรวจระดับคอร์ติซอลในตอนเช้าเป็นการคัดกรองเบื้องต้นในกรณีที่สงสัยต่อมหมวกไตถูกกด ถ้าพบภาวะดังกล่าว ต้องคอยเฝ้าระวังการใช้ยาสเตอรอยด์ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนข้างต้น

2.7.5 การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ในผู้สูงอายุ ลักษณะผิวหนังจะเริ่มบางลงในทุกบริเวณ ทำให้มีการแทรกซึมผ่านของยาทาได้มาก ดังนั้นจึงควรระวังในการเลือกใช้ยาทาจากกลูโคคอร์ติคอยด์เหมือนในเด็กเล็ก คือควรใช้ยาในระยะเวลาสั้นๆ เลือกที่ความแรงของยาไม่มาก และสังเกตอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างใกล้ชิด

2.7.6 การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

การศึกษาในหญิงตั้งครรภ์เกี่ยวกับการใช้ยาทาสเตอรอยด์ยังมีค่อนข้างน้อย การศึกษาในสัตว์ ทดลองพบว่า ยาทาสเตอรอยด์สามารถดูดซึมเข้าสู่ระบบภายในร่างกายและทำให้ลูกอ่อนเกิดความผิดปกติได้ โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาเป็นปริมาณมาก ใช้ยาที่มีความแรง นาน ติดต่อกัน และใช้ภายใต้การปิดทับ แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาเป็นจำนวนมากในหญิงที่รับประทานยากลูโคคอร์ติคอยด์ขณะตั้งครรภ์ ไม่พบอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของความผิดปกติในทารกแต่อย่างใด องค์การอาหารและยาของอเมริกา (FDA) ได้จัดให้ยาทาสเตอรอยด์อยู่ในกลุ่ม C ดังนั้นจึงควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในหญิงตั้งครรภ์ ขณะนี้ยังไม่ทราบว่ายาทาในกลุ่มนี้จะมีการขับออกมากับน้ำนมแม่หรือไม่ ดังนั้นจึงควรระวังในการให้กับหญิงที่กำลังให้นมบุตรด้วย และไม่ควรรักษาที่บริเวณเต้านมก่อนให้นมบุตร

3. ยาต้านเชื้อรา (Topical antifungal agents)⁽³⁰⁾

ปัจจุบันยาต้านเชื้อรามีอยู่หลายประเภท เมื่อแบ่งตามรูปแบบในการให้ยา พบว่ามีแบบที่ใช้เป็นยาทาภายนอก และยาที่ใช้เพื่อให้ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย อาจให้โดยวิธีรับประทาน หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การเลือกให้ยาในรูปแบบใดขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ขอบเขตของการติดเชื้อ

เชื้อ ความรุนแรงของโรค ตำแหน่งของการติดเชื้อ โรคประจำตัวของผู้ป่วย ผลข้างเคียงของยา ความสะดวกในการใช้ยา เป็นต้น โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีขอบเขตของโรคเป็นบริเวณจำกัด จะเหมาะสำหรับการใช้ยาทาภายนอก ขณะที่ผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคเป็นบริเวณกว้าง หรือมีการติดเชื้อที่หนังศีรษะ เล็บ จะเหมาะสำหรับการให้ยาแบบดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ในบางกรณีอาจเลือกให้การรักษาแบบใช้ยาทาภายนอก หรือให้แบบดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ แต่การให้ยาแบบทาภายนอกมีข้อดีกว่า คือ ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ยาในกลุ่มอิมิดาโซล (Imidazoles) เมื่อให้โดยการรับประทานทำให้เกิดตับอักเสบได้ เป็นต้น นอกจากนี้ยังไม่มีปฏิกิริยาต่อกันกับยาอื่น (Drug interaction) รวมถึงไม่ต้องการการเจาะเลือดตรวจเป็นระยะในระหว่างที่มีการใช้ยานาน

สำหรับประเภทของยาต้านเชื้อรา (Topical antifungals) เมื่อแบ่งตามสูตรโครงสร้าง และคุณสมบัติทางเคมีสามารถแบ่งได้เป็น⁽³¹⁾ ดังตาราง 3

ตาราง 3 ยาต้านเชื้อราชนิดต่างๆ

Polyenes	Allylamines
Amphotericin B	Naftifine
Nystatin	Terbinafine
Imidazoles	Benzylamine
Clotrimazole	Butenafine
Miconazole	
Ketoconazole	Hydroxypyridone
Econazole	Cyclopirox olamine
Oxiconazole	
Sulconazole	Miscellaneous
	Tolnaftate

ที่มา: Fitzpatrick JE. Topical antifungal agents. In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2339-43.

3.1 ยากลุ่มโพลีอิน (Polyenes)

ยาที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ นิสแตตินและแอมโฟเทอริซิน บี

3.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

โดยจับกับเอโกสเตอรอล (Ergosterol) ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อรา มีการจับแบบถาวร (Irreversible) ทำให้เกิดความผิดปกติขึ้น ในภาวะปกติเอโกสเตอรอลจะทำให้เยื่อหุ้มเซลล์เชื้อรามีคุณสมบัติในการซึมผ่านที่ปกติ สามารถดูดซึมอาหารที่จำเป็นสำหรับเชื้อรา และมีความคงตัวที่ดี เมื่อนิสแตตินจับกับเอโกสเตอรอล ทำให้เชื้อราไม่สามารถเจริญเติบโตได้ (Fungistatic) แต่ถ้าให้ยาในขนาดที่สูงจะสามารถมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อราได้ (Fungicidal) เช่นกัน

3.1.2 นิสแตติน (Nystatin)

เป็นยาที่สกัดได้จากเชื้อรา *Streptomyces noursei* เชื้อที่ไวต่อยานี้ ได้แก่ แคนดิดา (*Candida* species) ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาที่ผิวหนังและเยื่อเมือกต่างๆ เช่น ในปาก, หลอดอาหาร, ช่องคลอด โดยจะมีรูปแบบยาที่แตกต่างไปจากครีมที่ใช้ทาผิวหนัง ในช่องคลอดจะเป็นยาที่ใช้สอดเข้าไปด้านในได้ ในปากหรือหลอดอาหารจะใช้เป็นยาอมแล้วกลืน ไม่สามารถใช้ในการต้านต่อเชื้อในกลุ่มเดอมาโตไฟต์ได้ (Dermatophytes)

อาการข้างเคียง พบได้ไม่บ่อย ส่วนใหญ่เป็นเล็กน้อยและเพียงชั่วคราว ได้แก่ ระคายเคืองบริเวณที่ทายา

3.1.3 แอมโฟเทอริซิน บี (Amphotericin B)

เป็นสารพวกโพลีอินแนมโคโรไลด์ สกัดจากเชื้อรา *Streptomyces nodosus* ยาตัวนี้ในรูปแบบที่ให้โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ จะมีขอบเขตในการต้านจุลชีพกว้างกว่ายาต้านเชื้อราตัวอื่นๆ แต่ที่อยู่ในรูปแบบยาทาจะตรงข้าม คือมีข้อจำกัดในการใช้ สามารถใช้ได้เฉพาะการติดเชื้อแคนดิดาที่ผิวหนัง ยาทาภายนอกจะมีการดูดซึมที่ไม่ดี ไม่พบมีผลต่อระบบภายในอื่น

อาการข้างเคียง พบได้ไม่บ่อย มักมีอาการระคายเคืองเมื่อมีการใช้ตามข้อพับต่างๆ

3.2 ยากลุ่มอิมิดาโซล (Imidazoles)

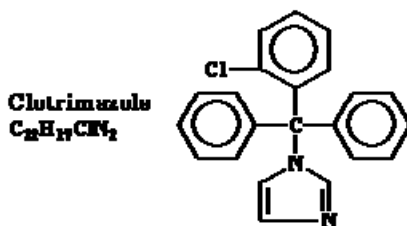
เป็นกลุ่มยาด้านเชื้อราที่ออกฤทธิ์กว้าง ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ได้แก่ โคลไตรมาโซล, มัยโคนาโซล, อีโคนาโซล, ซัลโคนาโซล, อ็อกซิโคนาโซล, ไทโอโคนาโซล เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีคีโตโคนาโซล ซึ่งมีในรูปแบบยารับประทานด้วย นำมาใช้เพื่อให้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายสำหรับยาทาที่มีการใช้บ่อยในประเทศไทย ได้แก่ โคลไตรมาโซล, คีโตโคนาโซล, มัยโคนาโซล และอีโคนาโซล

3.2.1 กลไกการออกฤทธิ์

ลดการสร้างเอโกสเตอรอล โดยอิมิดาโซลจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แลโนสเตอรอลดีเมทิลเลส (Lanosterol 14 α -demethylase) ทำให้แลโนสเตอรอลไม่สามารถเปลี่ยนเป็นเอโกสเตอรอลได้ เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อรา (Fungistatic) แต่ในขณะเดียวกันเอน

โกสเทอรอลยังสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเชื้อราได้ ดังนั้นถ้าเอโกสเทอรอลลดลงอย่างมาก คือ มากกว่า 99% จะทำให้มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อราได้ (Fungicidal)⁽³²⁾ โดยยาจะมีผลต่อเฉพาะเยื่อเซลล์ของเชื้อรา เพราะสเตอรอลของคนตัวที่สำคัญคือ โคลเลสเตอรอล ซึ่งเป็นคนละชนิดกันกับเชื้อรา

3.2.2 โคลไตรมาโซล (Clotrimazole) มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังภาพประกอบ 3

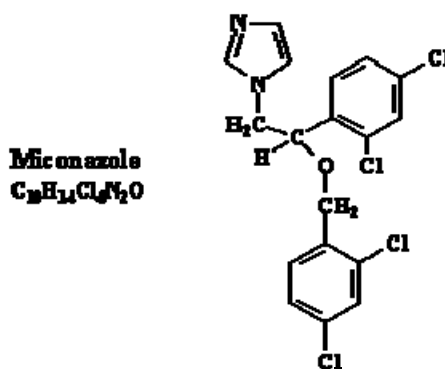


ภาพประกอบ 3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของโคลไตรมาโซล

ใช้ในการรักษาการติดเชื้อกลุ่มเดอมาโตไฟต์ ที่ทำให้เกิดโรคกลาก รักษาโรคเกลื้อนที่เกิดจากการติดเชื้อ *Malassezia furfur* ซึ่งเป็นยีสต์ที่ก่อให้เกิดโรค โดยมีลักษณะเป็นเส้น (Hyphal form) เปลี่ยนแปลงมาจากยีสต์ที่พบได้บนผิวหนังปกติคือ *Pityrosporum orbiculare* นอกจากนี้ยังได้ผลในการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาที่ผิวหนังและเยื่อเมือกบริเวณต่างๆ มีรูปแบบในการใช้ที่แตกต่างกันในเยื่อต่างๆ ถ้ามีการติดเชื้อในช่องคลอด สามารถใช้ยาที่อยู่ในรูปยาเหน็บช่องคลอด หรือใช้เป็นยาทาที่บริเวณรอยต่อผิวหนังที่มีรอยโรคได้ การติดเชื้อในช่องปากหรือในหลอดอาหารที่มีความรุนแรงเล็กน้อยมียาที่เป็นรูปแบบยาอม (Troche) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกันอยู่ สามารถนำยาอมมาใช้ป้องกันการติดเชื้อแคนดิดาในปากหรือหลอดอาหารได้

อาการข้างเคียง พบอาการแดง ผื่นลอก คัน แสบร้อน ในบริเวณที่ทายา ถ้ามีอาการระคายเคืองมากพบเป็นตุ่มพองน้ำได้ อาจพบผื่นลมพิษ การใช้ยาในบริเวณรอบตาต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง การศึกษาในหนู เมื่อให้ยาเป็นปริมาณ 100 เท่าของคน (mg/kg) ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อนได้ (Embryotoxic) ซึ่งน่าจะเป็นจากเกิดความเป็นพิษกับแม่ก่อน แต่ไม่พบเทอราโตเจนิก (Teratogenic) FDA จัดให้ยานี้อยู่ในกลุ่ม B (Category B) ไม่ได้เป็นข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์

3.2.3 มัยโคนาโซล (Miconazole) มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังภาพประกอบ 4

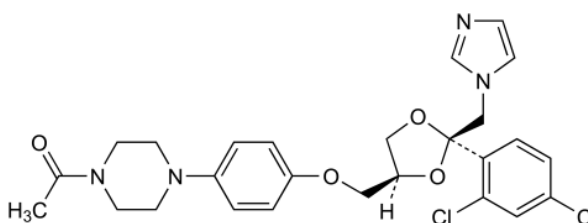


ภาพประกอบ 4 สูตรโครงสร้างทางเคมีของมัยโคนาโซล

การใช้ยาทาเฉพาะที่ มีการดูดซึมผ่านชั้นนอกสุดของผิวหนังได้ดี อยู่ได้นานกว่า 4 วันหลังให้ยา มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย (<1%) ใช้ได้ผลในการรักษาโรคเกลื้อนและการติดเชื้อกลุ่มเดอมาโตไฟต์บริเวณผิวหนังและซอกพับต่างๆ แต่ใช้ไม่ได้ผลที่บริเวณเล็บ, หนังศีรษะ, หนอง ใช้รักษาการติดเชื้อแคนดิดาที่ผิวหนังและในช่องคลอดได้เหมือนโคลไตรมาโซล เนื่องจากมีรูปแบบที่ใช้สำหรับช่องคลอดด้วย

อาการข้างเคียง พบอาการระคายเคือง คัน แสบร้อน ผิวเปื่อยได้ การใช้ยาบริเวณตาให้ด้วยความระมัดระวัง มีความปลอดภัยสูงในการใช้รักษาการติดเชื้อแคนดิดาในช่องคลอดแม้ในภาวะที่ตั้งครรภ์ แต่ควรระวังและหลีกเลี่ยงการใช้ยาในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์

3.2.4 คีโตโคนาโซล (Ketoconazole) มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังภาพประกอบ 5



ภาพประกอบ 5 สูตรโครงสร้างทางเคมีของคีโตโคนาโซล

นอกจากกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวข้างต้นที่เหมือนกับยาอื่นๆในกลุ่มอิมิดาโซลแล้ว คีโตโคนาโซลยังมีฤทธิ์ต้านอักเสบด้วย^(2,33) มียาในรูปแบบรับประทาน เนื่องจากมีการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้ดี แต่พบผลไม่พึงประสงค์มากเช่นกัน โดยเฉพาะตับอักเสบ ในรูปแบบยาทาสามารถใช้รักษาการติดเชื้อราที่อยู่ระดับตื้นได้เหมือนกับโคลไตรมาโซลและมัยโคนาโซล นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้รักษาโรคซิบบอเรอิคเดอมาโตติสได้ด้วย⁽²⁾ มีรูปแบบที่เป็นแชมพูสามารถใช้ในผู้ที่เป็หนังแคะและโรคเกลื้อนได้เช่นกัน

อาการข้างเคียง ไม่พบความผิดปกติในร่างกายอื่นจากการใช้ยาทาภายนอก⁽³⁴⁾ เนื่องจากไม่มีการดูดซึมเข้าสู่ระบบภายในร่างกาย อาการระคายเคืองบริเวณที่ทายาพบได้เหมือนยาอื่นในกลุ่ม แต่พบได้ไม่บ่อย (<5%) ไม่พบพิษจากแสงหรืออาการไวต่อแสงจากการใช้ยาทา

3.2.5 อีโคนาโซล (Econazole)

เมื่อใช้ยาทาภายนอก พบมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อยมาก (<1%) ส่วนใหญ่ยาจะอยู่เฉพาะที่ชั้นนอกสุดของผิวหนังกำพร้า (Stratum corneum) ดังนั้นจึงใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อราในชั้นตื้นเช่นกัน ได้แก่ เติมาโตไฟต์ โรคกลาก แคนดิดาที่ผิวหนัง

อาการข้างเคียง พบได้ไม่บ่อย มีอาการคัน แสบร้อน แดง ระคายเคืองบริเวณที่ทายา ยังไม่พบภาวะยาเกินขนาดจากการใช้ในคน ในสัตว์ทดลองพบว่าเกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อนได้เมื่อให้แม่ขณะท้องโดยพบในการให้ยาขนาด 40-80 เท่าของขนาดที่ใช้กับผิวหนังในคน FDA จัดให้ยานี้อยู่ในกลุ่ม C (Category C)

3.3 ยากลุ่มอะลีลามีน (Allylamines)

จัดเป็นยาที่ค่อนข้างใหม่ในกลุ่มของยาทาภายนอก ยาที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ แนฟที่ฟินและเทอบีนาฟิน

3.3.1 กลไกการออกฤทธิ์

มีผลลดการสร้างเอโกสเตอรอลเหมือนในกลุ่มอิมิดาโซล แต่ตำแหน่งในการออกฤทธิ์ต่างกัน ยาในกลุ่มนี้จะมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์สควอรีน อีพอกซิเดส (Squalene epoxidase) ทำให้เกิดการสะสมของสควอรีนภายในเซลล์ นำไปสู่การตายของเซลล์ในที่สุด (Fungicidal)⁽³⁵⁾ ขณะนี้ยังไม่พบปัญหาเชื้อดื้อยาในยากลุ่มนี้

นอกจากนี้ ยาในกลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบด้วย มาจากการศึกษาที่พบว่ายาทาทั้ง 2 ชนิดสามารถลดอาการแดงที่เกิดจากการอัลตราไวโอเลต B จากแสงแดดได้^(33,35)

3.3.2 แนฟที่ฟิน (Naftifine)

นำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อกลุ่มเติมาโตไฟต์ ได้ผลในโรคกลากที่เป็นตามตัวหรืออวัยวะเพศ แต่ไม่ค่อยได้ผลที่บริเวณเท้า ไม่สามารถรักษาการติดเชื้อในกลุ่มแคนดิดาได้ พบว่าแนฟที่ฟินในรูปแบบยาทา สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ โดยชนิดครีมพบมีการดูดซึมได้ร้อยละ 6 และเจล มีการดูดซึมร้อยละ 4.2 ยาและเมตาโบไลต์จะถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระโดยมีค่าครึ่งชีวิต 2-3 วัน

อาการข้างเคียง พบได้เหมือนในกลุ่มอิมิดาโซล คือ มีอาการปวดตึงและแสบร้อน, ผิวแห้ง, แดง, คัน บริเวณที่ทายา มีรายงานว่าพบการแพ้สัมผัสแบบภูมิแพ้ได้ (Allergic contact dermatitis) แต่ไม่บ่อย

3.3.3 เทอบีนาฟิน (Terbinafine)

สามารถออกฤทธิ์ในการฆ่าทำลายเชื้อในกลุ่มเติมาโตไฟต์ได้ จากคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์สควอรีน อีพอกซิเดส สามารถรักษาโรคกลากในตำแหน่งต่างๆ ได้ผลดี ถ้าเป็น

บริเวณเล็บอาจต้องให้ยารับประทานแทน แต่สิ่งที่แตกต่างจากแนฟทีฟินคือ เทอปีนาฟินสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแคนดิดาได้จากการที่เออโกสเตอรอลลดลง และนำมาใช้ในการรักษาโรคเชื้อราเรอิคเดอมาโตติสได้ทั้งในรูปแบบยาทาภายนอกและยารับประทาน โดยพบว่าการศึกษาในหลอดทดลองและยาที่เป็นรูปแบบยาทาภายนอกมีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ แต่ไม่พบคุณสมบัติในรูปแบบของยารับประทาน⁽³⁶⁾

อาการข้างเคียง เหมือนในแนฟทีฟิน

3.4 ยากลุ่มเบนซิลลามีน (Benzylamine)

เป็นยากลุ่มใหม่ล่าสุดในขณะนี้ สูตรโครงสร้างคล้ายกับในกลุ่มอะลีลามีน ปัจจุบันยาที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้มีเพียงตัวเดียว คือ บิวทีนาฟิน

3.4.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์สควออริน อีพอกซิเดส (Squalene epoxidase) เหมือนในกลุ่มอะลีลามีน สามารถออกฤทธิ์ได้ทั้งแบบยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราและฆ่าเชื้อราได้⁽³⁷⁾ โดยการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อรา *Malassezia furfur* และเดอมาโตไฟต์ แต่ความสามารถในการฆ่าเชื้อรายังน้อยกว่าในกลุ่มอะลีลามีน 4-130 เท่า⁽³⁸⁾ และยับยั้งการเจริญเติบโตของแคนดิดา

สามารถออกฤทธิ์ในการต้านการอักเสบได้เช่นกัน⁽³⁹⁾

3.4.2 บิวทีนาฟิน (Butenafine)

นำมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนังที่เกิดจากการติดเชื้อราได้เหมือนกับเทอปีนาฟิน มีการศึกษาที่พบว่าสามารถตรวจพบยาในผิวหนังระดับลึกได้ที่ 300-500 ไมโครเมตร ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีต่อมไขมันอยู่ และนำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกรักษาโรคเชื้อราเรอิคเดอมาโตติสได้ด้วย⁽²⁾ ที่ความลึก 1300-1600 ไมโครเมตรยังสามารถตรวจพบระดับยาได้เล็กน้อย บ่งบอกว่ายาสามารถดูดซึมผ่านกระเปาะขนได้⁽³⁴⁾

3.5 ยากลุ่มไฮดร็อกซีไพริโดน (Hydroxypyridone)

ยาที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ ซัยโคลไพร์ออกซ์ โอลามีน

3.5.1 กลไกการออกฤทธิ์

โดยเป็นคีเลตจับกับไอออนประจุบวก เช่น Fe^{3+} ทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ต้องอาศัยโลหะร่วมด้วย เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อเซลล์ ความสามารถในการผ่านของสารอาหารต่างๆผิดปกติ ปัจจุบันยังไม่พบปัญหาเชื้อดื้อยาในกลุ่มนี้

พบว่ายายังมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบด้วย โดยยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินและลิพโคไทรอิน ซัยโคลไพร์ออกซ์ โอลามีนมีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบมากกว่าแนฟทีฟินและเทอปีนาฟิน⁽³³⁾

3.5.2 ซัยโคลไพร์ออกซ์ โอลามีน (Ciclopirox olamine)

สามารถนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อราในกลุ่มเดอมาโตไฟต์ แคนดิดา และโรคเกลื้อน สามารถใช้รักษาโรคกลากที่เล็บได้ โดยใช้ยาที่เป็นรูปแบบ 8%แลคเกอร์ (8%Ciclopirox nail lacquer) จะสามารถซึมผ่านแผ่นเล็บได้ เป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่เป็นเชื้อราที่เล็บแต่ไม่สามารถใช้รับประทานด้านเชื้อรา พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ร้อยละ 21⁽⁴⁰⁾

นอกจากนี้ยังพบว่ายาซัยโคลไพร์ออกซ์ โอลามีนยังมีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบที่ดี⁽³³⁾ โดยยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินและลิโคไตรอีน และมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไลโปอกซิจีเนส (5-Lipoxygenase) และ ไซโคลออกซิจีเนส (Cyclooxygenase) พบมีประสิทธิภาพที่ดีในการนำมาใช้รักษาโรคซิมบอเรียคเดอมาโตติสที่มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางได้

อาการข้างเคียง พบได้ไม่บ่อย ส่วนใหญ่จะเป็นอาการคัน แสบร้อน ยังไม่พบรายงานการแพ้ยา

3.6 ยาอื่น ๆ

ได้แก่ โทลนาฟเตต (Tolnaftate) เป็นอนุพันธ์ของไทโอคาร์บาเมต (Thiocarbamate derivative) ซึ่งไม่เข้ากับยากกลุ่มใด กลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับในกลุ่มอะลีลามีน คือยับยั้งเอนไซม์สควอรีน อีพอกซิเดส การศึกษาในระยะแรกๆพบว่า อัตราการหายจากโรคสูงร้อยละ 73-93 แต่ในภายหลังพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาไม่ค่อยดีนัก มี 1 รายงานการศึกษาที่น่ายามารักษาโรคกลากที่เท้า พบว่าไม่มีใครที่หายจากโรคเลย⁽⁴¹⁾ นอกจากนี้ยังไม่สามารถนำมาใช้รักษาการติดเชื้อแคนดิดาได้ ในระยะหลังจึงไม่นิยมนำมาใช้

4. สารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันร่างกาย (Immunomodulatory agents)⁽⁴²⁾

ปัจจุบันมียากกลุ่มหนึ่งเป็นสารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันร่างกาย (Immunomodulatory agents) จัดว่าเป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่นเดียวกันที่สามารถนำมารักษาความผิดปกติในกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันต่อตัวเองและโรคที่มีการอักเสบผิดปกติ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. สารกดภูมิคุ้มกันร่างกาย (Immunosuppressive agents) เป็นสารป้องกันการเกิดภูมิคุ้มกันหรือกดภูมิคุ้มกันที่ร่างกายไม่ต้องการ

2. สารเสริมสร้างภูมิคุ้มกันร่างกาย (Immune enhancing agents) มีการนำสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันหลายตัวมาทดลองใช้ทางคลินิก แต่ส่วนใหญ่ได้ผลไม่แน่นอน บางตัวมีฤทธิ์ข้างเคียงสูง การใช้ทางคลินิกจึงไม่แพร่หลายอย่างซัยโตไคน์

หลักสำคัญในการนำสารกดภูมิคุ้มกันร่างกายมาใช้ คือ ควรเป็นสารที่สามารถออกฤทธิ์ได้เฉพาะเจาะจงมากที่สุดและมีความเป็นพิษน้อยที่สุด ขณะนี้กำลังวิจัยเพื่อที่จะได้ยาที่มีคุณสมบัติตรงตามนี้ให้ได้มากที่สุด แต่สิ่งที่ได้และมีประโยชน์มากในขณะนี้คือ การนำสารกดภูมิคุ้มกันร่างกายมาใช้ สามารถลดการใช้ยากูโคคอร์ติคอยด์ ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการใช้กูกูโคคอร์ติคอยด์ในขนาดยาที่สูง ช่วยลดผลข้างเคียงต่างๆที่อาจเกิดจากการใช้ยากกลุ่มนี้ได้

สารที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันร่างกาย มีทั้งที่เป็นแบบยาทาภายนอกและแบบให้โดยรับประทาน ให้มีการดูดซึมเข้าสู่ภายในร่างกาย ในส่วนที่เป็นสารกดภูมิคุ้มกันร่างกายที่เป็นรูปแบบยาทาในปัจจุบัน ทั้งหมดจัดอยู่ในกลุ่มแมโครแลคแตม (Macrolactam immunomodulators) สำหรับสารเสริมภูมิคุ้มกันร่างกายในรูปแบบยาทา ขณะนี้มีเพียงตัวเดียวคือกลุ่มที่มีการเหนี่ยวนำอินเตอร์เฟียร์รอน (Interferon-inducing agent) ได้แก่ อิมิกวิโมด (Imiquimod)

สารกลุ่มแมโครแลคแตมได้มาจากพวกจุลินทรีย์ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มแคลซินูลริน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin inhibitors) และกลุ่มที่ไม่เกี่ยวกับแคลซินูลริน อินฮิบิเตอร์ (Non-calcineurin inhibitors) ส่วนที่เริ่มเข้ามามีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน สำหรับที่เกี่ยวข้องกับการนำมาใช้รักษาโรคผิวหนังหลายชนิด จะอยู่ในกลุ่มของแคลซินูลริน อินฮิบิเตอร์ ที่สำคัญมีอยู่ 3 ชนิด ได้แก่ ไซโคลสปอริน (Cyclosporin), ไพเมโครลิมุส (Pimecrolimus) และทาโครลิมุส (Tacrolimus)

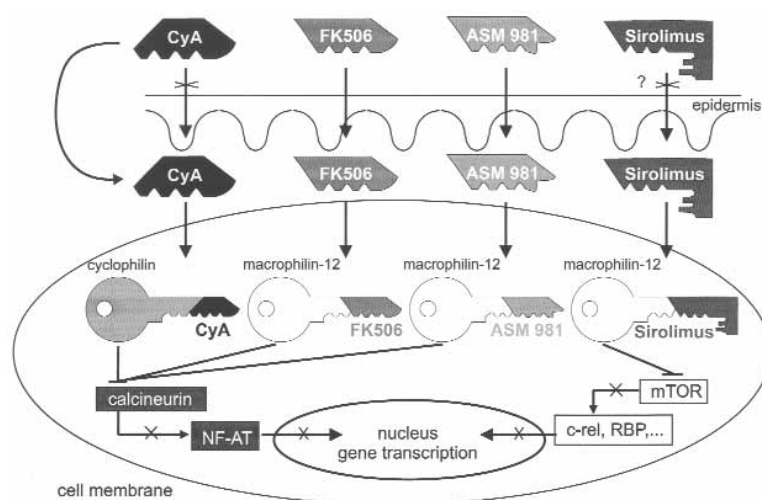
4.1 ยากลุ่มแคลซินูลริน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin inhibitors)

การอักเสบในโรคผิวหนัง ส่วนใหญ่เกิดจากเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดที่ถูกเหนี่ยวนำจากไซโตไคน์หลายชนิดที่มีผลเบี่ยงต่อการอักเสบ (Proinflammatory cytokines) ทำให้มีการตอบสนองต่อสารแปลกปลอม (Antigen) โดยแอนติเจนจะจับกับ Major Histocompatibility Complex (MHC) ที่อยู่บนเซลล์แอนติเจนพรีเซนติ่ง (Antigen Presenting Cell) และถูกนำเสนอต่อตัวรับที่อยู่บนผิวของทีลิมโฟไซต์ เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ไทโรซิเนสไคเนส (Tyrosinase kinase) ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาการเติมฟอสเฟต (Phosphorylation) และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสซี (Phospholipase C) เพิ่มระดับแคลเซียมภายในเซลล์ให้สูงขึ้น แคลเซียมจะไปจับกับแคลโมดูลิน (Calmodulin) และกระตุ้นแคลซินูลรินซึ่งเป็นเซรีน/ทรีโอนีน โปรตีเอส (Serine/Threonine protease)⁽⁴³⁾

แคลซินูลรินเป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่ง ประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย คือ แคลซินูลรินเอ (Calcineurin A) และแคลซินูลรินบี (Calcineurin B) แคลซินูลรินจะทำให้ฟอสเฟตหลุดออกไป (Dephosphorylation) จากสารที่กระตุ้นที่เซลล์ชื่อ NFAT (Nuclear factor of activated T-cell) ซึ่งควบคุมการแปลรหัสพันธุกรรมของยีน โดย NFAT เป็น Heterodimer Complex ประกอบด้วย 2 โมเลกุล คือ ส่วนที่อยู่ในนิวเคลียส (NFATn) และส่วนที่อยู่ในไซโตพลาสซึม (NFATc) แคลซินูลรินจะทำให้ฟอสเฟตที่จับกับหน่วยย่อยของ NFATc หลุดออกไป (Dephosphorylation) ทำให้ NFATc สามารถผ่านเข้าไปในนิวเคลียสและจับกับ NFATn กลายเป็น NFAT Complex ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้างไซโตไคน์ได้หลายชนิด โดยเฉพาะอินเตอร์ลิวคิน 2 (IL-2) ซึ่งเป็น Autocrine growth factor มีฤทธิ์ทำให้ทีเซลล์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้น นอกจากนี้ยังสร้างอินเตอร์ลิวคิน 3, 4, 8, 10 (IL-3, IL-4, IL-8, IL-10) Tumor Necrosis Factor α (TNF α), Interferon γ ⁽⁴⁴⁾ นอกจากนี้แคลซินูลรินยังทำให้ทีเซลล์ชนิดไซโตท็อกซิก (Cytotoxic T Lymphocyte) เกิดการตายและสลายสารที่อยู่ในอีกด้วย

4.2 กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งเอนไซม์แคลซินูริน โดยยาแต่ละชนิดจะจับกับตัวรับ (Receptors) ที่จำเพาะต่อยา ดังภาพประกอบ 6 ทำให้ NFAT ไม่สามารถเข้าสู่นิวเคลียสได้ เนื่องจากฟอสเฟตยังคงอยู่ที่ NFATc จึงไม่มีการกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์จากทีเซลล์ เกิดการยับยั้งการตอบสนองของทีเซลล์อย่างจำเพาะเจาะจงตามกลไกการส่งสัญญาณข้างต้น ซึ่งต้องอาศัยแคลเซียมภายในเซลล์ร่วมด้วย



ภาพประกอบ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ ;

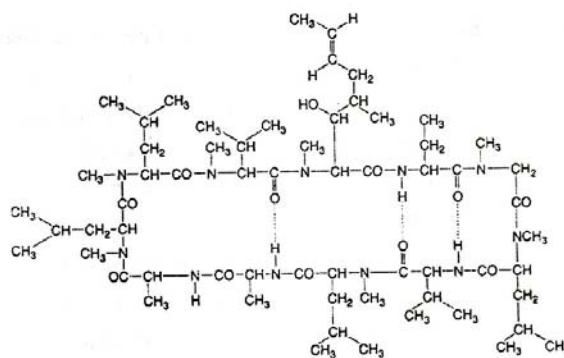
CyA:Cyclosporine; FK506:Tacrolimus; ASM981:Pimecrolimus;

NFAT:nuclear factor of activated T cells

ที่มา: Bornhovd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2001;45:736-43.

4.3 ไซโคลสปอริน (Cyclosporine A :CsA)^(45,46)

ไซโคลสปอรินเป็นสายของโพลีเปปไทด์ (Cyclic Polypeptide) ประกอบด้วย กรดอะมิโน 11 ตัวต่อกันเป็นวงแหวน สูตรโครงสร้างเคมีดังภาพประกอบ 7 น้ำหนักโมเลกุล 1,203 ดาลตัน สกัดได้จากเชื้อรา *Tolypocladium inflatum* หรือ *Beauveria mivea* ถูกค้นพบโดยบังเอิญ ขณะนักวิทยาศาสตร์ชาวนอร์เวย์ทำการวิจัยหายาฆ่าเชื้อรา ยาไซโคลสปอรินเป็นสารที่ละลายได้ดีในไขมัน ไม่ละลายในน้ำ ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ขึ้นมาได้



ภาพประกอบ 7 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไซโคลสปอริน

4.3.1 กลไกการออกฤทธิ์

เป็นแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ โดยยาจับกับตัวรับ คือ ไซโคลฟิริน (Cyclophilin A) ขนาด 17 กิโลดาลตัน ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน Cyclosporine-Cyclophilin ซึ่งจะไปปิดกั้นไม่ให้แคลซินูรินเคลื่อนย้ายฟอสเฟตออกจาก NFATc ได้

4.3.2 เกสัชจลนศาสตร์⁽⁴⁷⁾

ไซโคลสปอรินที่ผลิตจำหน่ายในครั้งแรก คือ Sandimmun เป็นยาละลายในไขมัน แต่การดูดซึมของยาดำและไมแนนอน จำเป็นต้องตรวจระดับยาในเลือดและปรับระดับยาเพื่อให้ได้ระดับที่เหมาะสม ดังนั้นกลางปี 1990 จึงมีการพัฒนารูปแบบของไซโคลสปอรินให้เป็น Microemulsion-based formulation (Neoral) เพื่อให้ยาดูดซึมได้ดีขึ้น ยาสูตรนี้ไม่ถูกรบกวนจากอาหารที่รับประทาน สามารถใช้ได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร ไซโคลสปอรินสามารถให้ทางหลอดเลือดได้ในขนาด 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

4.3.2.1 การดูดซึมและการกระจาย

หลังจากไซโคลสปอรินถูกดูดซึมแล้ว ยาจะกระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อและสารน้ำภายในร่างกาย โดยส่วนใหญ่จะกระจายอยู่นอกกระแสเลือด และประมาณร้อยละ 90 ของไซโคลสปอรินในกระแสเลือดจะรวมอยู่กับโปรตีน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นไลโปโปรตีน ไซโคลสปอรินในรูปของยาทาจจะมีประสิทธิภาพไม่ดี เนื่องจากมีโมเลกุลขนาดใหญ่จึงไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้

การกระจายตัวของยาในกระแสเลือด ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับเข้าไป โดยพบว่าไซโคลสปอรินที่อยู่ในกระแสเลือด ร้อยละ 33-47 อยู่ในพลาสมา, ร้อยละ 4-9 อยู่ในลิพโพรไซต์ ร้อยละ 5-12 อยู่ในแกรนูโลไซต์ (Granulocyte) และร้อยละ 41-58 อยู่ในเม็ดเลือดแดง⁽⁶⁰⁾ ไซโคลสปอรินมีการกระจายยาร้อยละ 25-35 โดยระดับยาสูงสุดในเลือดหลังการรับประทานยา 1.3-4 ชั่วโมง

4.3.2.2 การเปลี่ยนแปลงและการขับถ่าย

ไซโคลสปอรินจะถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ เป็นสารเมตาบอไลต์มากกว่า 30 ชนิด โดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ (Cytochrome P450 3A) ที่ตับ โดยเชื่อว่าสารเมตาบอไลต์เหล่านี้ยังคงมีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีพิษอยู่บ้าง⁽⁶¹⁾ ยามีค่าครึ่งชีวิต 6-12 ชั่วโมง ส่วนใหญ่

มากกว่าร้อยละ 90 ถูกขับออกทางน้ำดี ร้อยละ 6 ถูกขับออกทางปัสสาวะ ยาสามารถผ่านรกและน้ำนมแม่ได้⁽⁶⁰⁾

4.3.3 อาการข้างเคียง^(43,44)

4.3.3.1 ระบบไต เกิดพิษต่อไตได้ 3 แบบ

4.3.3.1.1 เกิดขึ้นทันทีที่ทันใจหลังปลูกถ่ายไต โดยเกิดในไตซึ่งได้รับบาดเจ็บมาก่อนแล้วจากการขาดเลือดมาหล่อเลี้ยง

4.3.3.1.2 ระดับไซโคลสปอรินที่สูงในเลือดทำให้มีการลดลงของอัตราการกรองของไต (Glomerular Filtration Rate) อย่างค่อยเป็นค่อยไป ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิตและหน้าที่ของท่อไตบกพร่อง (Renal Tubular Acidosis) ทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงและการขับโซเดียมออกลดลง การเปลี่ยนแปลงนี้อาจกลับคืนสู่ปกติได้เมื่อลดขนาดยาลง

4.3.3.1.3 พิษต่อไตแบบเรื้อรัง อาจเกิดขึ้นโดยไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินีนหรือความดันโลหิต ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบการเกิดพังผืดในเนื้อไต (Interstitial fibrosis) การฝ่อของท่อไต (Tubular Atrophy) และความผิดปกติของหลอดเลือด แม้ว่าการทำงานของไตอาจดีขึ้นหลังหยุดยา แต่พิษต่อไตแบบนี้โดยทั่วไปมักไม่กลับคืนสู่ปกติ ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังพบพิษต่อไตแบบนี้ได้บ่อยที่สุด

ความดันโลหิตสูงเป็นอาการที่พบได้บ่อยมาก โดยพบประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยสะกดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยไซโคลสปอริน

4.3.3.2 ระบบทางเดินอาหาร

อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสียพบได้บ่อย นอกจากนี้ยังทำให้ระดับบิลิรูบินในเลือดและเอนไซม์ในตับสูงขึ้น หากระดับเอนไซม์ในตับสูงขึ้นจากระดับเดิมมากกว่า 1 เท่า ควรลดระดับยาไซโคลสปอรินลงร้อยละ 25 ต่อสัปดาห์จนระดับเอนไซม์ในตับกลับคืนสู่ปกติ

4.3.3.3 ระบบประสาทส่วนกลาง

อาการปวดศีรษะพบได้บ่อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไมเกรนร่วมด้วย แต่มีแนวโน้มที่จะหายได้เองถึงแม้ว่าการรักษายังคงดำเนินต่อไป อาการชักที่เกิดขึ้นมักพบว่าสัมพันธ์กับระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำและพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ในระดับสูงร่วมด้วย

4.3.3.4 ระบบโลหิต

มีหลักฐานว่าไซโคลสปอรินทำให้การละลายลิ่มเลือดบกพร่องและนำไปสู่การแข็งตัวของหลอดเลือด และทำลายโกลเมอรูลัส (Glomerulus) มีรายงานการลดต่ำลงของเซลล์เม็ดโลหิตในเลือดแต่พบน้อยมาก

4.3.3.5 เมตาบอลิก

ยาทำให้ระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงได้ ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดชัดเจน ควรระมัดระวังในการใช้ยาลดระดับไขมันร่วมกับไซโคลสปอริน เนื่องจาก HMG-

COA Reductase Inhibitor ทำให้เกิด Rhabdomyolysis และ Bile Acid Binding Resin จะรบกวนการดูดซึมของไซโคลสปอรินได้

4.3.3.6 การเกิดมะเร็ง

พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น มีรายงานว่าพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's B cell เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาไซโคลสปอริน ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น อุตการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยโรคผิวหนังที่ได้รับไซโคลสปอรินพบน้อยกว่าร้อยละ 0.2 โดยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's B cell

4.3.3.7 ระบบผิวหนังและเยื่อ

ขนยาวผิดปกติพบในผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับไซโคลสปอรินเป็นระยะเวลานาน ส่วนใหญ่เกิดในคนผิวดำ โดยขนที่ยาวไม่ได้พบเฉพาะบริเวณที่ได้รับอิทธิพลจากฮอร์โมนแอนโดรเจน อาการขนยาวผิดปกติจะเป็นมากขึ้นหากยังการรักษาต่อและไม่มีแนวโน้มจะหายเอง เหงือกบวมพบได้ร้อยละ 8-70 โดยจะพบเริ่มแรกที่เยื่อเหงือกด้านหน้า และส่วนใหญ่จะพบภายใน 6 เดือนแรกหลังเริ่มรักษา พบบ่อยในเด็กและผู้ที่มีสุขภาพช่องปากไม่ดี

นอกจากนี้ยังพบสิวเห่อ (Acneiform Eruption), ต่อมไขมันโต (Sebaceous Hyperplasia), ซีสต์ของหนังกำพร้า (Epidermal Inclusion Cyst), หน้าแดง (Flushing), เนื้อเยื่อผิวหนังบวมจากปฏิกิริยาการแพ้ (Angioedema), ผื่นลมพิษ (Urticaria) และภาวะอะนาฟลาแลกซิก (Anaphylaxis)

4.3.3.8 ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

พบภาวะกระดูกพรุน ซึ่งเป็นผลจากยาออกฤทธิ์ต่อออสทีโอเบลาสต์ (Osteoblast) และออสทีโอคลาส (Osteoclast) และเปลี่ยนแปลงการหลั่งของลิโมนโคไนด์ ระดับกรดยูริกในเลือดสูงพบร้อยละ 15 โดยเป็นผลจากการขับยูเรตออกจากไต พบกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับไซโคลสปอรินขนาดสูงได้

4.3.3.9 ระบบสืบพันธุ์

ไม่พบว่าไซโคลสปอรินเป็นสาเหตุก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (Mutagen) หรือมีผลต่อทารกในครรภ์ (Teratogen) แต่พบอุบัติการณ์ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกเจริญเติบโตช้า แท้ง หรือความดันโลหิตสูงในมารดา ยาสามารถผ่านทางรกและถูกขับออกทางน้ำนมได้

4.3.3.10 ระบบภูมิคุ้มกัน

แนะนำให้เฝ้าระวังการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับไซโคลสปอริน ถึงแม้ว่าจะยังมีข้อถกเถียงว่าการให้ไซโคลสปอรินในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจะเพิ่มอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่รุนแรงหรือไม่

4.3.4 การใช้ยารักษาโรคผิวหนังต่างๆ

4.3.4.1 สะเก็ดเงิน (Psoriasis)⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

ใช้แบบหมุนเวียนในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีอาการรุนแรง ขนาดยาเริ่มแรก คือ 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง การเพิ่มขนาดยาควรเพิ่มหลังจาก รักษาไปแล้ว 4 สัปดาห์ การลดขนาดยาสามารถทำได้ตลอด ไม่ควรให้ขนาดยาเกิน 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่การรักษาได้ผลดี โดย PASI score ลดลงมากกว่าร้อยละ 75 ควรลดขนาดยาลงทุก 4 อาทิตย์ โดยปกติจะเริ่มลดในสัปดาห์ที่ 16

ควรตรวจวัดระดับครีเอตินีนในเลือดอย่างสม่ำเสมอ ถ้าพบว่าเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 ของระดับปกติ ควรลดขนาดยาลง 1-2 สัปดาห์ หลังจากนั้นถ้าระดับครีเอตินีนลดลงต่ำกว่าร้อยละ 30 ของระดับที่เพิ่มขึ้น ให้คงระดับยาไว้ที่ต่ำสุด ในรายที่ระดับครีเอตินีนยังคงสูงมากกว่าร้อยละ 30 ควรหยุดใช้ยา

4.3.4.2 โรคภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis)

ใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่เป็นรุนแรงทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ขนาดยาแนะนำ คือ 3-5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน^(51,52) การกลับเป็นซ้ำของโรคพบได้บ่อยหลังหยุดยา

4.3.4.3 Lichen planus

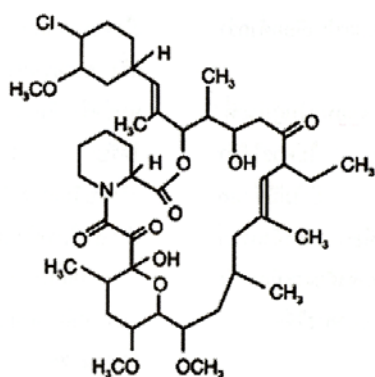
มีข้อบ่งชี้ในรายที่เป็นรุนแรงและต้องการรักษา ขนาดยาที่ใช้คือ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยจะได้ผลใน 4 สัปดาห์ โดยการเกิดโรคในช่องปากเป็นเพียงโรคเดียวที่สามารถใช้ไซโคลสปอรินในรูปแบบยาทารักษาได้ผลและปลอดภัย⁽⁵³⁾

4.3.4.4 อื่นๆ

พบมีการใช้ใน Pyoderma gangrenosum⁽⁵⁴⁾, Paraneoplastic pemphigus⁽⁵⁵⁾, Bechet's disease⁽⁵⁶⁾

4.4 ไพมิโครลิมุส (Pimecrolimus : ASM981)^(45,46)

ไพมิโครลิมุส หรือ ASM981 เป็นอนุพันธ์ของแอสโคไมซิน (Ascomycin) เริ่มแรกค้นพบตั้งแต่ต้นปี 1960 มีน้ำหนักโมเลกุล 810 ดาลตัน โดยแยกได้จากเชื้อ *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomyceticus* ซึ่งมีคุณสมบัติในการต้านเชื้อราด้วย⁽⁵⁷⁾ สูตรโครงสร้างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับยาทาโครลิมุส ดังภาพประกอบ 8



ภาพประกอบ 8 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไพมิโครลิมุส

4.4.1 กลไกการออกฤทธิ์

จัดอยู่ในกลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ โดยยาจับกับตัวรับแมคโครฟิลลิน 12 (Macrophillin-12) ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน Pimecrolimus-Macrophillin12 ซึ่งจะไปปิดกั้นไม่ให้แคลซินูรินเคลื่อนย้ายฟอสเฟตออกจาก NFATc ได้ ผลทางคลินิกค่อนข้างเหมือนในทาโครลิมุส แต่สิ่งที่แตกต่างคือไพมิโครลิมุส จะมีผลต่อเฉพาะ (Selective action) ที่เซลล์และแมสเซลล์ (Mast cell)⁽¹²⁾ ผลต่อทีเซลล์คือ ยับยั้งการแบ่งตัวและการทำงานของทีเซลล์ โดยปิดกั้นซัยโตไคน์ของ T_H1 ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน 2, อินเตอร์ฟิรอนแกมมา และปิดกั้นซัยโตไคน์ของ T_H2 ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน 4, 10 ผลต่อแมสเซลล์คือ ยับยั้งการหลั่งสารสื่อกลางที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ ฮิสตามีน (Histamine), ทริปเทส (Tryptase), อัยโคซานอยด์ (Eicosanoids)

สิ่งที่เหมือนกันในไพมิโครลิมุสและทาโครลิมุส แต่ต่างจากกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ คือ ยาไม่มีผลต่อเซลล์เยื่อของหลอดเลือด (Endothelial cells) และไฟโบรบลาสต์ ดังนั้นจึงไม่ทำให้เกิดหลอดเลือดฝอยขยายตัวและผิวหนังบางลงแต่อย่างใด⁽¹¹⁾

4.4.2 เกสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าอัตราการดูดซึมของยาทาไพมิโครลิมุสผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือดต่ำกว่ายากุ่มอื่นๆ ระดับไพมิโครลิมุสในเลือดหลังทาผิวมีค่าต่ำมาก จึงไม่สามารถตรวจหาเมตาบอไลต์ของยาได้ ความสามารถของไพมิโครลิมุสในการซึมผ่านผิวหนังน้อยกว่ากลุ่มสเตอรอยด์และทาโครลิมุส เท่ากับ 90,9 เท่าตามลำดับ⁽⁵⁸⁾ เป็นเหตุผลที่ต้องใช้ไพมิโครลิมุสที่มีความเข้มข้นสูงกว่าในรูปแบบยาทา ความแตกต่างของการซึมผ่านยาที่ผิวหนังอธิบายได้จาก การที่ยามีความแตกต่างกันในความสามารถของการละลายได้ในน้ำและไขมันภายในโมเลกุล และน้ำหนักโมเลกุลที่ต่างกัน น้ำหนักโมเลกุลของไพมิโครลิมุสและทาโครลิมุสประมาณ 800 ดาลตัน ในขณะที่กลูโคคอร์ติคอยด์มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยเพียง 470 ดาลตัน ทำให้ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังชั้นนอกสุด (S.corneum) ของไพมิโครลิมุสน้อยกว่ายากุ่มอื่น แต่ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ได้ผลทางคลินิกอยู่

4.4.3 ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง⁽⁵⁹⁾

ยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ปัจจุบันอยู่ในรูปครีม ความเข้มข้น 1% ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง เชื่อว่าโมเลกุลของไฟมิโครลิมุสจับกับไขมันใต้ผิวหนังทำให้ยาจับกับผิวหนังได้ดีกว่าและไม่ค่อยถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด มีการศึกษาในทารกที่อายุนาน 3-23 เดือน พบว่าร้อยละ 98 ของทารกมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และร้อยละ 71 ของทารกมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 0.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดของยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ไม่ควรใช้ทาบริเวณผิวหนังที่กำลังมีการติดเชื้อ ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในทารกอายุต่ำกว่า 3 เดือน, หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร ดังนั้นการใช้ยาจึงต้องระมัดระวังและเปรียบเทียบกับข้อดีและข้อเสียจากการใช้ยาด้วย

4.4.4 อาการข้างเคียง

พบบริเวณที่ทายา โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการแสบร้อน คัน ผิวหนังแดงมากขึ้น มักพบใน 1-5 วันแรกของการทายา จากนั้นอาการต่างๆดังกล่าวจะดีขึ้นจนหายไป ความรุนแรงที่เป็นเพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง

การศึกษาระยะสั้น 6 สัปดาห์ในเด็กที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis) อายุ 2-17 ปี พบอาการอุ่น/แสบร้อน/ตึงยิบๆ (Warmth/Burning/Stinging) ร้อยละ 20 และอาการแดง/คัน (Erythema/ Itching) ร้อยละ 80 โดยมีระยะเวลาในการเป็นน้อยกว่า 30 นาที การศึกษาระยะยาวในผู้ใหญ่ที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนัง พบร้อยละ 50-60 มีอาการข้างเคียงใน 4 วันแรกของการทายา สามารถหายได้เองใน 7 วัน ส่วนใหญ่พบที่บริเวณใบหน้าและลำคอ โดยอาการข้างเคียงที่พบมากที่สุด คือ อาการแสบร้อนบริเวณที่ทายา คิดเป็นร้อยละ 26 ที่ทาไฟมิโครลิมุส

อุบัติการณ์การติดเชื้อบริเวณที่ทายา จากเชื้อไวรัส แบคทีเรีย และเชื้อรา เมื่อเปรียบเทียบกับตัวทำละลาย (Vehicles) พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ในกลุ่มของการติดเชื้อไวรัสที่พบได้บ่อย คือ เริม⁽⁶¹⁾

มีการศึกษาการใช้ยาทาไฟมิโครลิมุสรวมกับการได้รับแสงแดดในหนูมิวรีน (Standard murine model) โดยทายาทุกวันทีละระยะเวลา 40 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับตัวทำละลาย ไม่พบมีอุบัติการณ์รอยโรคเบื้องต้นในการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งแต่อย่างใด (Precancerous lesion)

ไม่พบอาการผื่นแพ้แสงหรือพิษจากแสงแดด ไม่พบผิวหนังฝ่อบาง, เส้นเลือดฝอยขยายตัว เนื่องจากยามีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันน้อยกว่าไซโคลสปอรินและทาโครลิมุสมาก จึงไม่มีปัญหาเรื่องการกดภูมิคุ้มกันของร่างกายและไม่ก่อให้เกิดมะเร็งผิวหนังหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

4.4.5 การใช้ยารักษาโรคผิวหนังต่างๆ

4.4.5.1 โรคภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis)

ยาไฟมิโครลิมุสได้รับการอนุมัติจาก Food and Drug Administration (FDA) และ European Medicines Agency ให้สามารถนำมาใช้รักษาระยะสั้นและระยะยาวแบบเป็นครั้ง

คราวในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง ที่มีภูมิคุ้มกันร่างกายที่ปกติ และเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป⁽¹²⁾ มีการศึกษาจำนวนมากที่พบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยานี้ในการนำมารักษาผู้ป่วย

การศึกษาในระยะสั้น

การวิจัยเชิงทดลองที่มีกลุ่มควบคุม (Clinical trial) ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ 1% ไซโคลลิซิมูสครีมเปรียบเทียบกับสารให้ความชุ่มชื้น โดยทายาวันละ 2 ครั้ง ติดตามดูผลที่ 6 สัปดาห์ พบว่า 35% ในกลุ่มที่ได้ไซโคลลิซิมูสอาการดีขึ้นเกือบทั้งหมดหรือหายจนหมด ยามีการออกฤทธิ์เร็ว พบอาการดีขึ้นอย่างชัดเจนหลังจากใช้ยาไปได้ 8 วันและดีขึ้นจากนั้นตามลำดับ⁽⁸⁾ พบว่าเชื้อชาติและความรุนแรงของโรคก่อนเริ่มทำการรักษาที่แตกต่างกัน ไม่มีผลต่อการรักษาที่เกิดขึ้น⁽⁶²⁾

การศึกษาเปรียบเทียบ 1% ไซโคลลิซิมูสครีม กับ 0.03% ทาโครลิมูสแบบขี้ผึ้ง ในการรักษาผู้ป่วยเด็กอายุ 2-17 ปีที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังความรุนแรงปานกลางถึงมาก ทั้งหมด 170 คน โดยให้ทายาวันละ 2 ครั้งจนกว่าอาการจะหายไปหมด หรือนาน 6 สัปดาห์ พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้งสองตัวไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ได้ไซโคลลิซิมูสพบอาการข้างเคียงบริเวณที่ทายาได้บ่อยกว่าและเป็นระยะเวลานานกว่า สำหรับการติดเชื้อไวรัสหรือการติดเชื้อแบคทีเรียพบน้อยกว่าร้อยละ 3 ของผู้ป่วยและไม่ได้แตกต่างกันในระหว่าง 2 กลุ่ม แต่ผู้ป่วยมีความพึงพอใจกับรูปแบบของยาที่เป็นครีมของไซโคลลิซิมูส มากกว่า⁽⁶⁰⁾

การศึกษาในระยะยาว

การศึกษาร่วมกันหลายที่ ในเด็กทารกอายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 251 คน ที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง 1% ไซโคลลิซิมูสครีมกับยาหลอก (Vehicle) สำหรับการรักษาระยะยาวเป็นเวลา 1 ปี พบว่าไซโคลลิซิมูสลดอุบัติการณ์การเกิดผื่นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยที่ระยะเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยที่ไม่มีผื่นเกิดขึ้นเลย คิดเป็นร้อยละ 68 และ 30 และเมื่อติดตามผลการรักษาครบ 12 เดือน พบไม่มีผื่นขึ้นเลยเป็นร้อยละ 57 และ 28 ในกลุ่มที่ได้ไซโคลลิซิมูสและยาหลอกตามลำดับ การใช้สเตียรอยด์ในกลุ่มที่ได้ไซโคลลิซิมูสมีน้อยกว่า⁽⁷⁾ จากข้อมูลต่างๆ พบว่าการใช้ไซโคลลิซิมูสในช่วงที่เพิ่งเริ่มมีอาการของภูมิแพ้ผิวหนัง สามารถช่วยลดการเกิดอาการกำเริบของโรคได้มาก

การศึกษาในผู้ใหญ่โรคภูมิแพ้ผิวหนังแบบรุนแรงปานกลาง เป็นระยะเวลา 6 เดือน ให้ยาตั้งแต่ระยะแรกๆ เมื่อเริ่มเกิดอาการ พบว่าไซโคลลิซิมูสสามารถป้องกันการดำเนินของโรคไม่ให้เห่อขึ้นเมื่อเทียบกับสารให้ความชุ่มชื้น และมีความจำเป็นที่ต้องใช้สเตียรอยด์น้อยกว่า

จากการศึกษาในระยะยาวข้างต้น ชี้ให้เห็นว่าไซโคลลิซิมูสสามารถชะลอหรือหยุดการดำเนินของโรคลงได้ และสามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ทั้งในเด็กเล็กและผู้ใหญ่โดยไม่มีผลข้างเคียงที่อันตราย

4.4.5.2 โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis)

ไพมีโครลิมูสใช้ได้ผลในการรักษาสะเก็ดเงินที่เป็นตามข้อพับ (Inverse psoriasis) มีการศึกษาการวิจัยเชิงทดลองที่มีกลุ่มควบคุม ในผู้ใหญ่ 57 คนที่เป็นสะเก็ดเงินตามข้อพับ ได้รับการรักษาด้วย 1% ไพมีโครลิมูส พบว่าอาการดีขึ้นมากจนถึงดีเกือบทั้งหมดหลังจากรักษาได้ 8 สัปดาห์ อาการดีขึ้นเร็วโดยสามารถพบหลังจากใช้ยาในวันที่ 3 ไม่พบลักษณะผิวยางเส้นเลือดฝอยขยาย และการติดเชื้อบริเวณที่ทายาแต่อย่างใด

อีกหนึ่งการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ 1% ไพมีโครลิมูสแบบขี้ผึ้ง กับ 0.05% แคลซิโพโตรอล (0.05% Calcipotriol), 0.05% โคลเบทาซอล โพรพิโอเนต (0.05% Clobetasol 17-propionate) และยาหลอก ในการรักษาสะเก็ดเงินแบบนูนหนา (Plaque psoriasis) พบว่าหลังทายาวันที่ 21 กลุ่มที่ได้ไพมีโครลิมูสแบบขี้ผึ้งได้ผลดีกว่ายาหลอก แต่ได้ผลน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาอีก 2 ชนิดที่เหลือ ทั้งเรื่องความแดง ความเป็นสะเก็ดขุย และความแข็ง⁽⁶³⁾

แสดงว่าไพมีโครลิมูสเหมาะสำหรับการรักษาสะเก็ดเงินตามข้อพับ ที่เป็นบริเวณผิวหนังที่ไม่ได้มีความหนามากกว่าปกติ แต่เมื่อนำมารักษาสะเก็ดเงินที่นูนหนามากจะไม่ค่อยได้ผล เนื่องจากผิวหนังที่นูนหนาจะทำให้ยาที่มีการดูดซึมที่ลำบากมากขึ้น

4.4.5.3 โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis)

การศึกษาวินิจฉัยเชิงทดลองที่มีกลุ่มเปรียบเทียบแบบเปิด เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ 1% ไพมีโครลิมูส กับ เบต้าเมทาโซนวาเลเอท (Betamethasone 17-valerate) ในผู้ป่วย 22 คนที่มีอาการของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส พบว่าประสิทธิภาพในการลดความแดง ความเป็นสะเก็ดขุย และอาการคัน จากยาทั้ง 2 ตัวใกล้เคียงกัน โดยอาการต่างๆหายไปทั้งหมดในวันที่ 9 หลังจากรักษา โดยยากกลุ่มสเตอรอยด์สามารถลดอาการได้เร็วกว่าไพมีโครลิมูส แต่หลังจากหยุดใช้ยาพบการกลับเป็นซ้ำ (Relapse) โดยพบเป็นมากกว่าและรุนแรงกว่าในกลุ่มที่ได้สเตอรอยด์เมื่อเทียบกับไพมีโครลิมูส⁽⁶⁴⁾

4.4.5.4 โรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่มือ (Chronic hand dermatitis)

การศึกษาวินิจฉัยเชิงทดลองที่มีกลุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยทั้งหมด 294 คนที่มีผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่มือ ให้การรักษาด้วยไพมีโครลิมูสเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ไพมีโครลิมูสอาการดีขึ้นจนเกือบหมดมืออยู่ร้อยละ 30 หลังจากใช้ยาได้ 22 วันโดยทาต่อเนื่องและมีการปิดทับบริเวณที่ทายาในเวลากลางคืน⁽⁶⁵⁾ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยไพมีโครลิมูสดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่ทางสถิติไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้มีอาการที่ฝ่ามือจะตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่ากลุ่มที่เป็นโรคบริเวณฝ่ามือด้วย เป็นเพราะว่าไพมีโครลิมูสมีการดูดซึมที่ไม่ดีในผิวหนังที่มีความหนาของผิวหนังชั้นนอกสุดมาก (Stratum corneum) การทายาแล้วปิดทับไว้ทั้งคืนไม่ได้ช่วยให้การซึมผ่านของยาที่ผิวหนังมากขึ้น เนื่องจากพบว่าความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำตลอดการศึกษา⁽⁶⁶⁾

4.4.5.5 อื่นๆ

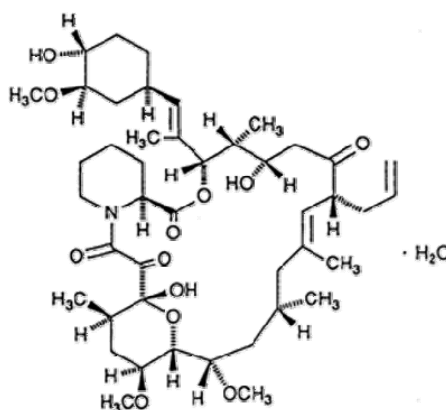
นอกจากนี้ยังมีผู้ทดลองใช้ 1% ไซโครลิมุสครีมรักษาโรคผิวหนัง (Cutaneous Lupus Erythematosus) พบว่าได้ผลดี⁽⁶⁷⁾

ปัจจุบันได้มีการทดสอบประสิทธิภาพของไซโครลิมุสในรูปแบบยารับประทาน สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินและภูมิแพ้ผิวหนังซึ่งกำลังอยู่ในขั้นตอนดำเนินการศึกษาอยู่ ข้อมูลปัจจุบันพบว่าไซโครลิมุสใช้ได้ผลดีในการรักษาโรคสะเก็ดเงินแบบแผ่นหนาที่เป็นเรื้อรัง (Chronic plaque psoriasis) โดยขึ้นอยู่กับระดับยาที่ใช้รักษา (Dose-dependent) ที่สัปดาห์ 12 ค่ากลางในการลดลงของดัชนีที่บ่งถึงความรุนแรง (PASI) เมื่อใช้ยา 60,40 มิลลิกรัมต่อวันเป็นร้อยละ 80,58 ตามลำดับ มีความปลอดภัยเมื่อให้ยาในการรักษาระยะสั้น พบเพียงอาการข้างเคียงเดียวคือ มีความรู้สึกอ่อนชาที่หน้าอกด้านบน เกิดหลังจากทานยา 40 นาทีและเป็นอยู่นานประมาณ 90 นาที ไม่พบการตรวจทางห้องปฏิบัติการว่ามีความผิดปกติใด มีการทดสอบภายใต้ผิวหนังเพื่อดูปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่มีการตอบสนองแบบช้า (Delayed hypersensitivity reaction) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญหลังจากใช้ยา⁽⁶⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาว ระยะเวลาที่เริ่มเป็นหลังจากหยุดยา และความปลอดภัยในระยะยาว ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอยู่

สรุปคือ ไซโครลิมุสครีมเป็นยาที่ให้ผลในการรักษาที่ดีและมีความปลอดภัยในการใช้รักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังโดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง และเป็นตำแหน่งใบหน้าและลำคอ เมื่อให้ยาตั้งแต่ระยะแรกเมื่อเกิดอาการกำเริบซ้ำ สามารถช่วยป้องกันการดำเนินโรคไม่ให้รุนแรงได้ ทำให้สามารถลดการใช้ยาทาสเตียรอยด์ได้เช่นกัน นอกจากนี้ยังนำมาใช้รักษาโรคผิวหนังอักเสบชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะในรอยโรคที่ไม่ได้มีลักษณะแข็งหนาเกินไป (Keratotic) และเป็นตำแหน่งหน้า ข้อพับซึ่งเป็นบริเวณที่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้มากจากการใช้สเตียรอยด์ทาต่อเนื่อง เช่น ในโรคซีบอร์เรอิกเดอมาไตติส โรคสะเก็ดเงินที่เป็นตามข้อพับ

4.5 ทาโครลิมุส (Tacrolimus : FK506)^(45,46)

เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มแมโครไลด์ มีการค้นพบครั้งแรกในปี 1984 สกัดได้จากเชื้อราในดินชื่อ *Streptomyces tsukubaensis* มีน้ำหนักโมเลกุล 822 ดาลตัน มีคุณสมบัติไม่เข้ากับน้ำ (Hydrophobic) ยามีสูตรโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกับไซโครลิมุส ดังภาพประกอบ 9 ทาโครลิมุสมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของทีเซลล์อย่างมาก ทำให้เริ่มมีการนำมาใช้อย่างแพร่หลาย มีการใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะเหมือนในไซโคล สปอริน ซึ่งได้ผลในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน หรือภูมิแพ้ผิวหนังที่เป็นรุนแรงมาก หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น แต่ไซโคลสปอรินมีขนาดโมเลกุลใหญ่มาก ทำให้ไม่สามารถนำมาใช้ในรูปแบบยาทาได้และการให้ยารับประทานก็พบอาการข้างเคียงได้มาก ในขณะที่ทาโครลิมุสมีทั้งรูปแบบที่เป็นยาทาและรับประทาน จึงมีการนำมาใช้รักษาโรคดังกล่าวข้างต้นแทน



ภาพประกอบ 9 สูตรโครงสร้างทางเคมีของทาโครลิมุส

4.5.1 กลไกการออกฤทธิ์

จัดอยู่ในกลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ โดยยาจับกับตัวรับแมโครฟิลิน 12 (Macrophillin-12) หรือ FK506-binding protein 12 (FKBP-12) ทำให้เกิดการปิดกั้นไม่ให้แคลซินูรินเคลื่อนย้ายฟอสเฟตออกจาก NFATc ได้ สุดท้ายเกิดการยับยั้งการสร้างอินเตอร์ลิวคิน 2,3,4,5 อินเตอร์ฟีรอนแกมมา และทูเมอร์เนคโครติคแฟกเตอร์แอลฟา ผลทางคลินิกค่อนข้างเหมือนในไฟมิโครลิมุส แต่ทาโครลิมุสมีผลต่อเซลล์เป้าหมายหลายชนิด ซึ่งแตกต่างจากไฟมิโครลิมุส

นอกจากนี้ยังมีกลไกการออกฤทธิ์อื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับแคลซินูริน ได้แก่

-การจับกับตัวรับของอิมมูโนโกลบูลินอี (FcεR1) ซึ่งพบอยู่บนแลงเกอร์ฮานส์เซลล์ แมคโครฟาจ แมสเซลล์ และเบโซฟิล การที่อิมมูโนโกลบูลินอีจับกับตัวรับนี้จะเกิดการเหนี่ยวนำให้มีสารสื่อกลางของการอักเสบเกิดขึ้นหลายชนิด ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน 6,8,12, ทูเมอร์เนคโครติคแอลฟา ดังนั้นทาโครลิมุสจะเข้าไปมีส่วนในการลดการตอบสนองของตัวรับดังกล่าว ทำให้การตอบสนองต่อสารแปลกปลอมลดลง

-ยับยั้งการหลั่งฮีสตามีน เซโรโทนิน (Serotonin) จากแมสเซลล์ที่ผิวหนัง

-เพิ่มระดับ p53 (p53) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญที่มีส่วนในการควบคุมการเจริญและการตายของเซลล์

-เพิ่มการทำงานของตัวรับของอินเตอร์ลิวคิน 10 ทำให้เกิดการยับยั้งการตายของเซลล์ผิวหนังได้

-ยับยั้งการแสดงออกของตัวรับอินเตอร์ลิวคิน 2 และโมเลกุลร่วมอื่นที่มีส่วนเกี่ยวข้องคือ CD80, CD40 ทำให้แลงเกอร์ฮานส์เซลล์ไม่สามารถกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ได้

-ผ่านการกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ TGF-β ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่มีคุณสมบัติหลายอย่าง มีความสามารถในการกดภูมิคุ้มกันที่แรง จึงเกิดการยับยั้งการแบ่งตัวของที

เซลล์และบีเซลล์ที่ต้องอาศัยอินเตอร์ลิวคิน 2 และยับยั้งการสร้างทูเมอร์เนคโครติคแอลฟาและเบต้าอินเตอร์ฟีรอนแอมมา⁽⁶⁹⁾

4.5.2 เกสัชจลนศาสตร์

4.5.2.1 ยารับประทานและยานี้ด⁽⁴³⁾

การดูดซึมของทาโครลิมุสจากทางเดินอาหารต่ำและไม่แน่นอน พบเพียงประมาณร้อยละ 6-56 เนื่องจากยาถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหารได้ต่ำ จึงควรรับประทานยาก่อนอาหารหรือตอนท้องว่าง โดยพบระดับยาสูงสุดในเลือดที่ 1-4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ทาโครลิมุสถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเกือบทั้งหมดโดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450-3เอ และเมตาบอไลต์จะถูกขับออกทางน้ำดี ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง และมีปริมาณการกระจายตัวดีกว่าไซโคลสปอรินเล็กน้อย

4.5.2.2 ยาทา

ทาโครลิมุสสามารถดูดซึมผ่านผิวหนังได้อย่างดีและมีการดูดซึมผ่านเข้าสู่ภายในร่างกายได้เล็กน้อย พบว่าการใช้ยาทา 0.1% ทาโครลิมุส 5 กรัมต่อวันจะมีการดูดซึมของยาเท่ากับการรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน^(70,71) มีหลายการศึกษาในช่วงเวลาที่ต่างกันตั้งแต่ 3 สัปดาห์ถึง 1 ปีในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก พบว่าระดับยาในเลือดต่ำกว่าที่กำหนดไว้ โดยมี 2 การศึกษาที่พบว่าระดับยาต่ำกว่า 0.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร นอกนั้นพบว่าระดับต่ำกว่า 0.025 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่งพบในผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 75-90⁽⁷⁰⁻⁷³⁾ เมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ พบผลข้างเคียงที่อันตรายเมื่อระดับยาในเลือดมากกว่า 20 นาโนกรัมต่อ มิลลิลิตร ความเป็นพิษจะมากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของระดับยาในเลือดมากกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

พบว่าในผิวหนังที่อักเสบเป็นผื่นจะมีการดูดซึมของยามากขึ้นเป็น 7 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับในผิวหนังปกติ ดังนั้นผิวหนังที่เริ่มมีการหายแล้วจะสามารถแสดงคุณสมบัติในการป้องกันการซึมผ่านของยาที่ผิวหนังได้⁽⁷⁴⁾ เป็นการควบคุมระดับยาไปในตัวเองได้ส่วนหนึ่ง

4.5.3 ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง⁽⁴³⁾

ทาโครลิมุสถูกผลิตออกมาในรูปของซีฟี่ขนาดความเข้มข้น 0.03 และ 0.1% โดย FDA อนุญาตให้ใช้ความเข้มข้น 0.03% สำหรับการรักษาในเด็ก ผลการรักษาจะได้ผลดีในผื่นบริเวณผิวหนังที่บาง เช่น ใบหน้า คอ และอวัยวะเพศ บริเวณผิวหนังหนา เช่น ฝ่ามือและฝ่าเท้า มักได้ผลช้าและผื่นหายไม่หมด ควรทายาวันละ 2 ครั้ง เมื่ออาการดีขึ้นอาจลดเหลือทาววันละ 1 ครั้งหรือทาววันเว้นวัน หลังหยุดทาผื่นอาจเกิดขึ้นอีกได้ พบว่าหลังทายา 1 สัปดาห์มักไม่พบระดับยาในเลือด ผู้ป่วยน้อยรายมากที่จะมีระดับยาในเลือดเกิน 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเมื่อเทียบกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประทานซึ่งจะพบระดับยาในเลือด 5-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายได้เป็นสิ่งที่ต้องเฝ้าระวัง เนื่องจากแคลซิโนลินเป็นตัวเป้าหมายของทาโครลิมุสและพบได้ทั่วไปในร่างกาย โดยเฉพาะที่ระบบประสาทส่วนกลางและไต และทาโครลิมุสไม่ได้มีผลต่อเฉพาะบางเซลล์เหมือนในไพมิโครลิมุส จึงต้องระวังในการใช้ยาทาที่มีปริมาณมากเกินไปด้วย

ในรูปยารับประทานใช้ขนาด 150-200 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ และ 200-300 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในเด็ก ในรูปแบบยาฉีดใช้ขนาด 20-50 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ และ 50-100 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในเด็ก

4.5.4 อาการข้างเคียง

ยารับประทานและยาฉีด พบสัมพันธ์กับขนาดยาและความเข้มข้นของยาในเลือดได้แก่

4.5.4.1 ระบบไต

ระดับครีเอตินีนและยูเรียไนโตรเจนในเลือดสูงขึ้น โดยสัมพันธ์กับขนาดยา

4.5.4.2 ระบบหัวใจและหลอดเลือด

พบความดันโลหิตสูง เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและหัวใจ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจพิการ (Cardiomyopathy) ในเด็ก และภาวะบวมหน้า

4.5.4.3 ระบบประสาทส่วนกลาง

ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ วิตกกังวล ซึมเศร้า และความพิการทางสมอง (Encephalopathy)

4.5.4.4 ระบบทางเดินอาหาร

เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ตับอ่อนอักเสบ การทำงานของตับผิดปกติ และตับแข็ง

4.5.4.5 ระบบโลหิต

พบระดับเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำลง

4.5.4.6 เมตาบอลิก

ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับไซโคลสปอริน พบว่าทาโครลิมุสทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ หรือทำให้เบาหวานกำเริบได้มากกว่า

4.5.4.7 การเกิดมะเร็ง

มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งผิวหนัง สำหรับในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะและได้รับทาโครลิมุสในรูปแบบยารับประทาน ร้อยละ 45 พบว่าเกิดมะเร็งผิวหนังใน 10 ปีถัดมา ดังนั้นจึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง

4.5.4.8 ระบบผิวหนัง

พบว่ายาทำให้เกิดอาการคัน ผื่นแดง ขนยาวเพิ่มขึ้น และผมร่วง
ยาทา^(59,75-77)

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด คือ กลุ่มอาการระคายเคืองในตำแหน่งที่ทายาได้แก่ อาการแสบร้อน (รวมถึงความรู้สึกปวด ตึงยิบๆ) คันและแดง พบได้มาร้อยละ 30-40 โดยพบมากในช่วง 1-4 วันแรกหลังทายา อาการดังกล่าวสามารถหายไปเองในเวลาไม่กี่วันหลังใช้ยา ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องหยุดใช้ยา⁽⁷⁸⁾ แต่อาการแสบร้อนอาจพบได้นานถ้าผิวหนังบริเวณนั้นมีการ

สัมผัสกับความร้อนและพบว่าอาการแสบร้อนและคันพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรงหรือเป็นในบริเวณกว้าง

อาการอื่นๆที่พบได้แต่ไม่บ่อย ได้แก่ การติดเชื้อที่ผิวหนังจากเชื้อไวรัสแบคทีเรีย, รุขมขนอักเสบ, เป็นสิ่ว, ผื่นผิวหนังแบบราบ-ตุ่มแดง (Maculopapular rash), ผื่นตุ่มหนอง (Pustular rash), ความทนต่อเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ได้น้อยลง (Alcohol intolerance)

ไม่พบการเกิดผื่นแพ้สัมผัส พืชจากแสงหรือการแพ้แสงแต่อย่างใด

การศึกษาระยะยาวเป็นเวลา 1 ปีเกี่ยวกับความปลอดภัยของยาทาโครลิมูส ไม่พบการสะสมในเลือดเมื่อมีการนำมาใช้รักษาซ้ำๆในระยะยาว^(72,78) การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ประเมินการทำงานของตับ ไต เกลือแร่ในเลือด และระดับอิมมูโนโกลบูลินอีในเลือด ไม่พบความผิดปกติใด⁽⁷⁸⁾

ข้อห้ามใช้ ได้แก่

- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ต่อยาในกลุ่มแมโครไลด์
- ผู้ป่วยที่มีการลอกของผิวหนังมาก เช่น Netherton's syndrome เนื่องจากมีโอกาสที่ยาจะดูดซึมเข้าสู่ระบบภายในร่างกายได้มาก⁽⁷⁸⁾
- ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร เนื่องจากยาสามารถผ่านรกและมีการขับออกทางน้ำนมได้

โอกาสในการเกิดมะเร็ง (Carcinogenic potential)

มีการศึกษาถึงผลที่เกี่ยวข้องต่อการเป็นมะเร็ง โดยทำการศึกษา 2 ปีในหนู (Mice) มีการใช้ยาโครลิมูสแบบขี้ผึ้งที่ความเข้มข้นต่างๆ 5 ระดับ ตั้งแต่ 0.03-3.0%⁽⁷⁹⁾ ไม่พบอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของมะเร็งผิวหนังแต่อย่างใด แต่พบมีการเพิ่มขึ้นของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในทาโครลิมูสที่มีความเข้มข้นมากขึ้น โดยระดับยาที่ใช้พบว่ามีความเข้มข้นสูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่ได้รับ การอนุญาตให้ใช้ในคน ซึ่งผลดังกล่าวไม่พบเมื่อใช้ยาที่ความเข้มข้น 0.03, 0.1% ในหนู อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าข้อมูลล่าสุด จะยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาทาโครลิมูสในระยะยาวกับอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของมะเร็งผิวหนัง แต่ควรแนะนำให้ผู้ป่วยให้หลีกเลี่ยงแสงแดดจัดและไม่ควรรักษาร่วมกับการฉายแสงอื่น^(79,80)

4.5.5 การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง

4.5.5.1 โรคภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis)

พบว่าสามารถนำมาใช้รักษาทั้งผู้ใหญ่และเด็กได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี พบข้อมูลหลายการศึกษาในปัจจุบัน

การศึกษาในระยะสั้น

การศึกษาในผู้ใหญ่ อายุ 15-79 ปี ทั้งหมด 632 คนจาก 41 แห่งในอเมริกาที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ด้วยการใช้ยาทาขี้ผึ้งทาโครลิมูสความเข้มข้น 0.03, 0.1%⁽⁸¹⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้ทาโครลิมูส หายจากอาการร้อยละ 75 ขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกหายเพียงร้อยละ 32 สัดส่วนของผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นอย่างน้อย

90% พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทาโครลิมุสที่ความเข้มข้น 0.03, 0.1% เป็น 27.5, 36.8% ตามลำดับซึ่งได้ผลมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในความเข้มข้นที่มากกว่าพบอัตราการหายของผื่นมากกว่า

การศึกษาในเด็กที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังรุนแรงปานกลางถึงมาก จำนวน 351 คน อายุ 2-15 ปี โดยใช้ทาโครลิมุสแบบทาความเข้มข้น 0.03, 0.1% เปรียบเทียบกับยาหลอก ประเมินผลที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้ยาความเข้มข้น 0.03 และ 0.1%

การศึกษาในระยะยาว

การศึกษาในผู้ใหญ่อายุ 18-70 ปีที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังรุนแรงปานกลางถึงมาก และได้รับการรักษาด้วย 0.1% ซีฟิงทาโครลิมุส ติดตามดูผลที่ระยะเวลา 6 เดือนถึง 1 ปี⁽⁷²⁾ พบว่าทำให้อาการต่างๆดีขึ้นเหมือนในการศึกษาระยะสั้น พบว่าเมื่อมีอาการกลับเป็นซ้ำจะมีพื้นที่ในการเป็นผื่นน้อยกว่าและใช้ปริมาณยาน้อยกว่าการเป็นผื่นในครั้งแรก

การศึกษาในเด็กอายุ 2-15 ปีจำนวน 255 คนที่เป็นภูมิแพ้ผิวหนังรุนแรงปานกลางถึงมาก จากศูนย์ต่างๆ 31 แห่งในอเมริกา⁽⁸²⁾ ติดตามดูการรักษา 1 ปี พบว่าไม่สามารถทำให้อาการของโรคหายสนิทได้ ยังคงเกิดอาการกลับเป็นซ้ำอยู่ พบว่าค่าเฉลี่ยในการหยุดใช้ยาในการรักษาอยู่ที่ 92 วัน

4.5.5.2 โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis)

เริ่มแรกมีการนำมาใช้ในรูปของยารับประทาน พบว่าตอบสนองดีต่อการรักษาร้อยละ 63⁽⁸³⁾ และสามารถนำมาใช้ได้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคแบบรุนแรง แต่พบมีอาการข้างเคียงหลายอย่าง ได้แก่ ท้องเสีย นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ มีอาการชา เจ็บคอ⁽⁸³⁾

ปัจจุบันมีการนำทาโครลิมุสในรูปแบบยาทาใช้ในการรักษาแทน พบว่าได้ผลดีในรอยโรคที่เป็นบริเวณใบหน้าซึ่งมีผิวหนังค่อนข้างบาง⁽⁸⁴⁾ และมีความปลอดภัยเมื่อนำมาใช้บริเวณเปลือกตา ไม่ทำให้ความดันในตาเพิ่มขึ้น ซึ่งต่างจากในกลูโคคอร์ติคอยด์ นอกจากนี้ยังใช้ได้ผลในสะเก็ดเงินที่เป็นบริเวณข้อพับ ไม่ทำให้เกิดผิวหนังฝ่อบาง แต่ถ้าเป็นชนิดผื่นนูนหนาแบบเรื้อรังพบว่าให้ผลในการรักษาที่ไม่ดี⁽⁸⁵⁾ เนื่องจากโรคมีความหนามาก ทำให้ยา มีการซึมผ่านที่ไม่ดี มีรายงานว่าในผื่นขนาดเล็กถ้าแกะขูดออกก่อนแล้วทายาโครลิมุสร่วมกับคลุมทับด้วยพลาสติก จะทำให้ผื่นดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

4.5.5.3 Pyoderma gangrenosum

นำมาใช้กับผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์และไซโคลสปอริน โดยให้รับประทานขนาด 0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน พบว่าอาการดีขึ้น⁽⁸⁶⁾ รูปแบบยาทา 0.3% แบบที่ใช้ทาในปาก สามารถนำมาใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มีรอยโรคในช่องปากได้ โดยผลจะดีขึ้นภายใน 8 สัปดาห์ แต่เมื่อใช้เป็นแบบ 0.1% พบว่าไม่ได้ผลในการรักษา ยังไม่พบอาการข้างเคียงใดจากการศึกษาในกลุ่มเล็ก การที่ทาโครลิมุสนำมาใช้ได้ผลในการรักษา

Pyoderma gangrenosum เนื่องจากยับยั้งการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมของนิวโตฟิล ซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดที่สำคัญของโรค

4.5.5.4 Lichen planus

เนื่องจาก Lichen planus ที่เป็นในช่องปากมีการตอบสนองที่ดีต่อยาทาไฮโดรคอร์ติโซน จึงมีการนำยาทาไฮโดรคอร์ติโซนมาใช้ในการรักษา ขนาดความเข้มข้น 0.1% ทาวันละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลดีในกรณีที่มีการลอกของผิวชั้นบนหายไป (Erosion) ทำให้มีอาการดีขึ้น 50% ของผู้ป่วย และอาการหายจนหมด 50%⁽⁸⁷⁾ แต่มักพบอาการกลับเป็นซ้ำที่ 3-8 สัปดาห์หลังจากหยุดการรักษา สามารถนำมาใช้รักษารอยโรคที่เป็นบริเวณริมฝีปากได้เช่นกัน

4.5.5.5 Graft-versus-host disease

เป็นโรคที่มีอาการแสดงที่ผิวหนังได้ พบอุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้น 10-15% ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก^(88,89) พยาธิกำเนิดเกิดจากที่เซลล์เข้ามามีส่วนเกี่ยวข้อง ดังนั้นยาที่มีการปิดกั้นแคลซินูรินจึงน่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะนี้ แต่พบว่าการนำยาทาไฮโดรคอร์ติโซนมาใช้ในการรักษาอย่างเดียวไม่เพียงพอ ควรใช้ร่วมกับการรักษาอื่นด้วย เช่น การฉายแสงPUVA ยาไฮโดรคอร์ติโซนมีประโยชน์ในการควบคุมอาการให้ดีขึ้นได้อย่างรวดเร็วก่อนที่จะมีการรักษาอื่นจะเริ่มเห็นผล⁽⁹⁰⁾

4.5.5.6 ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม (Alopecia areata)

มีการทดลองในสัตว์พบว่ายาไฮโดรคอร์ติโซนชนิดทาทำให้ขนขึ้นได้ โดยยาไฮโดรคอร์ติโซนมีผลกระตุ้นโดยตรงต่อต่อมขนและเหนี่ยวนำให้มีการเจริญเติบโตของผม⁽⁹¹⁾ แต่จากรายงานทางการแพทย์พบว่าการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะผมร่วงเป็นหย่อมด้วยยาไฮโดรคอร์ติโซนกลับไม่ได้ผล มีการพยายามนำยาไฮโดรคอร์ติโซนมาผสมรวมกับโคลเบทาซอล (Clobetasol) ชนิดใช้ที่ศีรษะ เพื่อให้เกิดผลในการเสริมฤทธิ์กัน แต่ยังคงพบว่าไม่ได้ผลในการรักษาแต่อย่างใด

4.5.5.7 ผื่นแพ้สัมผัสแบบภูมิแพ้ (Allergic contact dermatitis)

มีรายงานการศึกษาว่าไดไนโตรคลอโรเบนซีนสามารถชักนำให้เกิดผื่นแพ้จากสารเคมีได้ (Dinitrochlorobenzene-induced allergic contact dermatitis) แต่สามารถป้องกันได้โดยการทาไฮโดรคอร์ติโซนไว้ก่อน สามารถใช้ได้ทั้ง 0.01, 0.1, 1%⁽⁹²⁾ มีการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาร่วมด้วย ในตำแหน่งที่มีการทาไฮโดรคอร์ติโซนไว้ก่อน ไม่พบลักษณะของการอักเสบแต่อย่างใด ต่างจากตำแหน่งที่ไม่มีการทาไฮโดรคอร์ติโซนไว้ก่อน

4.5.5.8 อื่นๆ

มีรายงานว่ายาไฮโดรคอร์ติโซนชนิดทาได้ผลในการรักษาโรซาเซีย (Acne rosacea)⁽⁹³⁾, โรคซีบอเรียคเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis)⁽¹³⁾, โรคด่างขาว (Vitiligo)⁽⁹⁴⁾, ผื่นแพ้เรื้อรังที่มือ (Chronic hand eczema) ซึ่งยังคงต้องติดตามดูผลการรักษาที่ได้กันต่อไป

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับยาทาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนังเรื้อรังคือโรคสะเก็ดเงิน ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในระยะสั้น เพื่อดูประสิทธิภาพของยาหลังการรักษาว่าเป็นอย่างไรเมื่อเปรียบเทียบกับยารักษาแต่ดั้งเดิม (Conventional therapy) คือยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ ซึ่งโรคนี้ตอบสนองต่อยากลุ่มดังกล่าวได้เป็นอย่างดีอยู่แล้ว แต่เนื่องจากลักษณะของโรค มีการดำเนินของโรคแบบเรื้อรัง การที่จะนำยากลุ่มสเตอรอยด์มาทาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ย่อมทำให้มีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ตามมา โดยเฉพาะบริเวณใบหน้าซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบผื่นของโรคผิวหนังเรื้อรังได้ค่อนข้างบ่อย

ในปี 1989 Katsambas A. และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของ 1% ไฮโดรคอร์ติโซนครีม (1% Hydrocortisone cream) กับ 2% คีโตโคนาโซลครีม (2% Ketoconazole cream) ในการรักษาโรคผิวหนังเรื้อรัง (23) โดยศึกษาในผู้ป่วย 50 คน ให้ทายาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ โดยทั้งผู้ป่วยและผู้ทำการศึกษามิทราบว่าเป็นยาใด พบว่ากลุ่มที่ได้ไฮโดรคอร์ติโซนอาการดีขึ้น 87.2% ขณะที่กลุ่มที่ได้คีโตโคนาโซลอาการดีขึ้น 81.6% แต่สิ่งที่แตกต่างกันคือ จำนวนเชื้อฟิโอมาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากทา คีโตโคนาโซลเมื่อเปรียบเทียบกับไฮโดรคอร์ติโซน ในส่วนของอาการข้างเคียงพบได้น้อยในทั้ง 2 กลุ่ม จากการศึกษาครั้งนี้ ยังไม่มีข้อมูลในส่วนที่ติดตามหลังการรักษาว่าผู้ป่วยเริ่มมีอาการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาได้นานเท่าไร แต่ในส่วนของคุณภาพที่ได้จากการรักษาในระยะสั้น พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดให้ผลในการรักษาที่ดี

สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Stratigos JD. และคณะ ในปี 1988 ที่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคผิวหนังเรื้อรัง 72 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ 1% ไฮโดรคอร์ติโซนครีม 36 คน และกลุ่มที่ได้ 2% คีโตโคนาโซลครีม 36 คน ให้ผู้ป่วยทายาวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้ไฮโดรคอร์ติโซนอาการดีขึ้น 94.4% ขณะที่กลุ่มที่ได้คีโตโคนาโซลอาการดีขึ้น 80.5% อาการข้างเคียงในทั้ง 2 กลุ่มพบได้น้อยเช่นกัน (95)

ดังนั้น คีโตโคนาโซลซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งในยาด้านเชื้อรากลุ่มอิมิดาโซล จึงสามารถนำมาใช้เป็นการรักษาหลักในโรคผิวหนังเรื้อรังได้ เนื่องจากคีโตโคนาโซลมีคุณสมบัติทั้งในการต้านเชื้อรา สามารถลดจำนวนฟิโอมาลได้ และยังมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบด้วย จึงสามารถนำมาใช้ทาบริเวณรอยโรคในขณะที่มีอาการกำเริบเพื่อช่วยลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้สเตอรอยด์ได้

ในการศึกษาดูฤทธิ์ด้านการอักเสบของกลุ่มยาด้านเชื้อราโดย Ted Rosen และคณะ ปี 1997 (33) ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 20 คน อายุ 25-53 ปี เปรียบเทียบดูผลในการต้านการอักเสบของยาต่างๆ 7 ชนิด โดยทำการทายาที่ท้องแขน (Ventral forearm) 7 ตำแหน่งแรก ทายาแต่ละชนิดลงไปในช่องที่กำหนดไว้ด้วยปริมาณที่เท่ากัน $= 0.05 \text{ cm}^3$ ในช่องที่ 8 เป็นตำแหน่งควบคุมเพื่อใช้ในการดูเปรียบเทียบผล โดยทายาในช่องที่กำหนดไว้วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 วัน ในวันที่ 3 หลังจากทายาครั้งสุดท้ายไปนาน 10-12 ชั่วโมงและได้ทำความสะอาดบริเวณที่ทายาไป

เรียบร้อยแล้ว ให้หาแทนที่ได้ทายาไว้เดิมไปฉายแสง UVB ขนาด MED จากนั้นทายาต่อทันทีและที่ 12 ชั่วโมงหลังฉายแสง พบว่ายาที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบที่มากที่สุด คือ ไซโคลไพร์อกซ์ โอลามีน (Cyclopirox olamine) และยาในกลุ่มอะลิลามีน (Allylamines) ได้แก่ เทอบีนาฟีน (Terbinafine) และแนฟทีฟีน (Naftifine) ขณะที่คีโตโคนาโซลมีฤทธิ์ด้านการอักเสบในขนาดปานกลาง แต่ยังคงมากกว่าอ็อกซิโคนาโซล (Oxyconazole) อีโคนาโซล (Econazole) และ 2.5% ไฮโดรคอร์ติโซน ยังไม่มีข้อมูลกลุ่มยาอิมิดาโซลแบบยาทาชนิดอื่น ๆ ถึงฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ

ในการรักษาโรคเชื้อราเรื้อรังเดอมมาโตติส สามารถนำยาทาในกลุ่มอิมิดาโซลมาใช้ได้ แต่จากการศึกษาเท่าที่ผ่านมา ข้อมูลจากยาตัวอื่นที่นำมาใช้ นอกเหนือจากคีโตโคนาโซลยังมีน้อยอยู่ จากพยาธิกำเนิดของโรค การเจริญเติบโตที่มากเกินไปของฟีโอวาเล จะทำให้เกิดการอักเสบตามมา ดังนั้นหากใช้ยาเพื่อควบคุมและลดปริมาณฟีโอวาเลได้ ก็จะสามารถลดโอกาสเกิดการอักเสบที่จะตามมาได้เช่นกัน

การศึกษาของ Faergemann J. และคณะ ในปี 1986⁽⁵⁾ ได้เปรียบเทียบการใช้ยา 3 ชนิด คือ 2% มัยโคนาโซล (2% Miconazole) ผสมกับ 1% ไฮโดรคอร์ติโซน หรือแด็กทาโคต (Daktacort), 2% มัยโคนาโซล, 1% ไฮโดรคอร์ติโซน ทั้งหมดเป็นรูปแบบน้ำ (Solution) โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาโรคเชื้อราเรื้อรังเดอมมาโตติสที่หนังศีรษะของยาแต่ละตัว ทำการศึกษาในผู้ป่วย 70 คน ให้ใช้ยาแต่ละตัวทาทั่วศีรษะ วันละ 1 ครั้งตอนเย็น เป็นเวลา 3 สัปดาห์ จากนั้นนัดตรวจซ้ำอีก 5 วันถัดมา กรณีที่รอยโรคหายหมดแล้วจะให้ผู้ป่วยใช้ยาเดิมทาต่อเป็นแบบป้องกัน โดยทาเดือนละ 2 ครั้งนาน 3 เดือน แต่ถ้าหากรอยโรคยังไม่หมด จะให้ผู้ป่วยทายาแบบเดิมตอนแรกต่อไปอีก 3 สัปดาห์ จากนั้นเริ่มใช้ยาทาแบบเดียวกับที่เป็นการทำเพื่อป้องกันต่อไปอีก 3 เดือน ทำการประเมินผลที่ 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้แด็กทาโคต, มัยโคนาโซล, ไฮโดรคอร์ติโซน พบหายจากรอยโรคร้อยละ 90.5, 68.2, 70.8 ตามลำดับ ทำการเพาะเชื้อหาปริมาณฟีโอวาเลเพื่อเปรียบเทียบก่อนรักษาและหลังรักษา พบว่าในทุกกลุ่มมีจำนวนเชื้อลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มที่ได้ไฮโดรคอร์ติโซนยังคงมีจำนวนมากกว่าอีก 2 กลุ่ม ประเมินผลอีกครั้งหลังจากทายาป้องกันเป็นเวลา 3 เดือน พบว่ายังมีผู้ป่วยที่ยังคงไม่มีรอยโรคอยู่ในกลุ่มที่ได้แด็กทาโคต, มัยโคนาโซล, ไฮโดรคอร์ติโซน คิดเป็นร้อยละ 84.2, 66.6, 17.6 ตามลำดับ ประเมินดูจำนวนฟีโอวาเลอีกครั้ง พบว่ายังต่ำอยู่ในกลุ่มที่ได้แด็กทาโคตและมัยโคนาโซล แสดงว่าการที่อาการกลับเป็นซ้ำเกิดจากการมีปริมาณฟีโอวาเลเพิ่มขึ้นใหม่อีก

เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองของโคลไตรมาโซล (Clotrimazole) และมัยโคนาโซล เพื่อดูผลในการยับยั้งฟีโอวาเล พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีค่า MIC ที่ใกล้เคียงกันมาก⁽⁴⁾ และจากการศึกษาข้างต้น พบว่ามัยโคนาโซลสามารถนำมาใช้รักษาโรคเชื้อราเรื้อรังเดอมมาโตติสได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้วยการใช้โคลไตรมาโซลในผู้ป่วยที่เป็นผื่นผิวหนังอักเสบของต่อมไขมัน ดังนั้นหากมีการศึกษาที่พบว่าโคลไตรมาโซลสามารถนำมาใช้รักษาได้ผลก็จะเป็นประโยชน์อย่างมาก เนื่องจากยามีราคาถูกกว่าคีโตโคนาโซลและมัยโคนาโซล แต่

โคลไตรมาโซลไม่มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ หากจะนำมาใช้ในแง่ของการลดจำนวนเชื้อพีโอวาเล ก็จะทำให้สามารถลดการกำเริบกลับเป็นซ้ำของโรคได้

ปัจจุบันได้มียากกลุ่มใหม่ที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันร่างกายและฤทธิ์ในการต้านการอักเสบในรูปแบบยาทา ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังทั้งแบบระยะสั้นและระยะยาว ขณะเดียวกันเริ่มมีข้อมูลในการนำมาใช้รักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส ยาในรูปแบบครีมสามารถที่จะนำมาใช้ได้สะดวกกับรอยโรคที่บริเวณใบหน้า นั่นคือ 1% ไซมิโครลิมูสครีม การศึกษาเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังคงเป็นการศึกษาในระยะสั้นอยู่

การศึกษาของ Rigopoulos D. และคณะ ปี 2004⁽⁶⁴⁾ เปรียบเทียบประสิทธิภาพ 1% ไซมิโครลิมูสครีมกับ 0.1% เบตาเมทาโซนวาเลอเรตครีม (0.1% Betamethasone 17-valerate) ในการรักษาโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติส โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 20 คน เป็นการศึกษาแบบเปิด (Open label clinical trial) ให้ทายาที่รอยโรควันละ 2 ครั้งและหยุดทาเมื่ออาการหมดไป ติดตามดูผลวันที่ 3, 7, 9, 15, 21, 24 หลังจากเริ่มทายา พบว่าระยะเวลาที่เร็วที่สุดที่รอยโรคหายหมดในทั้ง 2 กลุ่มคือวันที่ 7 และในผู้ป่วยทุกคนสามารถหยุดทายาได้ในวันที่ 9 เมื่อติดตามการรักษาไป พบว่ากลุ่มที่ได้ ไซมิโครลิมูสเริ่มกลับมามีอาการของโรคในวันที่ 21 ขณะที่กลุ่มที่ได้สเตอรอยด์เริ่มมีอาการกลับมา ก่อน คือในวันที่ 15 และเมื่อติดตามไปจนถึงวันที่ 21 พบอาการเป็นมากขึ้น แต่ในทั้ง 2 กลุ่มอาการที่เกิดขึ้นใหม่จะเป็นรุนแรงน้อยกว่าในตอนแรกก่อนได้รับการรักษาโดยกลุ่มที่ได้ ไซมิโครลิมูส มีความรุนแรงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้สเตอรอยด์ ในส่วนของอาการข้างเคียงพบในกลุ่ม ไซมิโครลิมูสมากกว่าคือมีอาการแสบร้อนบริเวณที่ทายา แต่สามารถหายเองได้ และไม่มีผู้ป่วยคนไหนที่หายไปจากการศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

ดังนั้น นอกจากการหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นต่างๆ ที่อาจทำให้โรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสมีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อยแล้ว หากมีการนำยาที่มีประสิทธิภาพดี ได้ผลเร็วในการรักษาช่วงที่มีผื่นกำเริบ ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้เป็นระยะเวลานานและสามารถช่วยให้ผู้ป่วยอยู่ในช่วงที่สงบจากอาการของโรคได้นานที่สุด จะเป็นประโยชน์อย่างมากในระยะยาวที่จะนำมาใช้ในการจัดการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนี้ต่อไปในอนาคต

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในผู้ป่วย โดยมีกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง เลือกให้การ
รักษาแบบสุ่ม (Clinical trial or Randomized control trial)

กลุ่มเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคผิวหนังซึ่งบอโรคีเดอมาไตติส (Seborrheic dermatitis) ที่มีอาการเรื้อรัง หรือ
กลับเป็นซ้ำบ่อยอย่างน้อย 3 ครั้ง/ปี ที่เข้ามารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ณ ศูนย์ผิวหนัง
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ตัวแปรที่ต้องการศึกษาคือ
จำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรค โดยไม่มีช่วงที่ผื่นกลับเป็นซ้ำใหม่ในแต่ละกลุ่มหลังจากหยุดทายาที่เวลา
12 สัปดาห์

จำนวนผู้ป่วยคำนวณได้จาก สูตร

$$n/\text{group} = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2P_c Q_c} + Z_{\beta} \sqrt{P_t Q_t + P_c Q_c})^2}{(P_t - P_c)^2}$$

โดยกำหนดให้ค่า

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.10} = 1.28$$

P_c = อัตราการหายจากโรคของผู้ป่วยที่ใช้ยาคลีโตโคนาโซล

P_t = อัตราการหายจากโรคของผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลไตรมาโซล

เนื่องจากในการศึกษาต่างๆที่ผ่านมา มีเพียงการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทาในการ
รักษาโรคผิวหนังซึ่งบอโรคีเดอมาไตติสในช่วงที่มีอาการของโรคอยู่ ยังไม่มีการใช้ในด้านป้องกันการ
กลับเป็นซ้ำของโรคที่เป็นบริเวณใบหน้า การวิจัยครั้งนี้จึงได้ทำเป็นการศึกษานำร่อง (Pilot study)
ทำการศึกษาในผู้ป่วย 3 กลุ่มๆละ 30 คน โดยการสุ่มให้การรักษา ดังนั้นรวมผู้ป่วยที่ทำการศึกษา
ในครั้งนี้เป็น 90 คน

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. กล้องถ่ายภาพดิจิทัล
2. แบบสอบถามในการประเมินผลของผู้ป่วยและแพทย์
3. ยาทา 0.02% Triamcinolone acetonide cream
4. ยาทา 2% Ketoconazole cream
5. ยาทา 1% Clotrimazole cream

6. ยาทา 1% Pimecrolimus cream

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

Inclusion criteria

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป ไม่จำกัดเพศ
2. ขณะเริ่มต้นเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยมีอาการของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสอยู่ โดยพบอย่างน้อย 1 ตำแหน่งในบริเวณดังต่อไปนี้ คือ บริเวณใบหน้า หรือใบหู
3. ผู้ป่วยมีประวัติของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสกลับเป็นซ้ำบ่อย อย่างน้อย 3 ครั้ง/ปี หรือมีอาการเป็นเรื้อรังอยู่ตลอด
4. หลังจากที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดังกล่าว ต้องสามารถมาติดตามผลการรักษาหลังจากทายาชุดที่ 1 ไปแล้ว 1 สัปดาห์ และ 2 สัปดาห์ในกรณีที่ผื่นยังไม่หาย และที่เวลา 1,12 สัปดาห์ หลังจากทายาชุดที่ 2 ครบ 2 สัปดาห์ตามลำดับ หรือ ณ เวลาใดๆที่มีอาการของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสกลับเป็นซ้ำในช่วงระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย
5. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมรับการรักษา (Inform consent)

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยที่มีรอยโรคผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสเฉพาะที่ตำแหน่งศีรษะเพียงบริเวณเดียว
2. ผู้ป่วยมีประวัติผื่นแพ้สัมผัสต่อยาทาที่ต้องใช้ในการรักษา ในกลุ่ม Glucocorticoids, Ketoconazole cream หรือ Clotrimazole cream
3. ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ต่อยากลุ่ม Macrolides
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาบริเวณผื่นผิวหนังโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยการทายาก่อนมาเข้าร่วมโครงการ ในระยะเวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์
5. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาบริเวณผื่นผิวหนังโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสด้วยการทานยามาก่อนเข้าร่วมโครงการ ในระยะเวลาไม่เกิน 4 สัปดาห์
6. ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องผิดปกติ, มีประวัติ HIV infection
7. โรคผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสที่มีลักษณะการติดเชื้อแบคทีเรีย, ไวรัส หรือ เชื้อราร่วมอยู่ด้วย
8. ผู้ป่วยที่เป็นโรคผื่นผิวหนังซีบอเรอิคเดอมาไตติสอย่างรุนแรง เป็นกระจายในบริเวณกว้างที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยารับประทาน
9. หญิงที่กำลังอยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร

ขั้นตอนการวิจัย

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าได้กับข้อกำหนดข้างต้น
2. ให้ข้อมูลและอธิบายถึงขั้นตอนการปฏิบัติในช่วงระหว่างการเข้าร่วมโครงการวิจัยอย่างละเอียด
3. ให้ผู้ป่วยกรอกประวัติส่วนตัวในแบบสอบถาม และลงลายลักษณ์อักษรยินยอมเข้าร่วมโครงการ (Inform consent)
4. แพทย์ผู้วิจัยทำการตรวจร่างกายผู้ป่วย บันทึกลักษณะรอยโรคและตำแหน่งลงในแบบบันทึกก่อนเริ่มทำการรักษา ในส่วนของอาการ (Symptoms) ให้ผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินเอง
5. แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่าน ประเมินความรุนแรงรอยโรคของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาในแต่ละตำแหน่ง เพื่อหาค่าเฉลี่ยความรุนแรงของความแดงและสะเก็ดขุย
6. แพทย์ผู้วิจัยถ่ายภาพบริเวณรอยโรคด้วยกล้องดิจิทัลก่อนเริ่มทำการรักษา เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบกับผลการรักษาในครั้งต่อไป
7. แพทย์ผู้วิจัยอธิบายวิธีการทายา โดยให้ทายาชุดที่ 1 บริเวณรอยโรควันละ 2 ครั้ง เวลาเช้า-เย็น เป็นเวลานาน 1 สัปดาห์
8. แพทย์ผู้วิจัยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มๆละ 30 คน โดยวิธีการสุ่ม ให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ได้รับยาทาในช่วงแรกเพื่อลดอาการอักเสบเป็นผื่นชนิดเดียวกัน ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ได้รับยาอีกชนิดดังตาราง

กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	กลุ่มที่ 3
<u>ในช่วงที่มีอาการของโรคอยู่</u> ได้รับการรักษาด้วยยาทา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม (ยาชุดที่ 1) ทาที่บริเวณผื่น วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์	<u>ในช่วงที่มีอาการของโรคอยู่</u> ได้รับการรักษาด้วยยาทา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม (ยาชุดที่ 1) ทาที่บริเวณผื่น วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์	<u>ในช่วงที่มีอาการของโรคอยู่</u> ได้รับการรักษาด้วยยาทา 1% ไพมิโครลิมูสครีม (ยาชุดที่ 1) ทาที่บริเวณผื่น วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์
<u>ในช่วงที่ผื่นหายแล้ว</u> ได้รับการรักษาด้วยยาทา 2% คีโตโคนาโซลครีม (ยาชุดที่ 2) ทาที่รอยโรคเดิม วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น ติดต่อกัน 2 สัปดาห์	<u>ในช่วงที่ผื่นหายแล้ว</u> ได้รับการรักษาด้วยยาทา 1% โคลไตรมาโซลครีม (ยาชุดที่ 2) ทาที่รอยโรคเดิม วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น ติดต่อกัน 2 สัปดาห์	<u>ในช่วงที่ผื่นหายแล้ว</u> ได้รับการรักษาด้วยยาทา 1% ไพมิโครลิมูสครีม (ยาชุดที่ 2) ทาที่รอยโรคเดิม วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น ติดต่อกัน 2 สัปดาห์

9. เจ้าหน้าที่ผู้ช่วยเป็นผู้จ่ายยาทาให้ผู้ป่วยแต่ละคน อธิบายขั้นตอนการใช้ยาซ้ำอีกครั้ง โดยผู้ป่วยและแพทย์ผู้วิจัยไม่ทราบว่าในแต่ละกลุ่มได้รับยาทาสชนิดใด

10. นัดผู้ป่วยทุกคนดูอาการที่ 1 สัปดาห์หลังทายาชุดที่ 1 โดย

10.1 แพทย์ผู้วิจัยบันทึกการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคในผู้ป่วยแต่ละคน ถ่ายภาพการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณรอยโรคเดิมด้วยกล้องดิจิทัล

10.2 แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่าน ประเมินความรุนแรงของรอยโรคเปรียบเทียบกับก่อนได้รับการรักษาในผู้ป่วยที่ยังมีผื่นรอยโรคเหลืออยู่

10.3 ผู้ป่วยที่หายจากอาการผื่นรอยโรคแล้ว หรือความรุนแรงลดลงอย่างน้อยร้อยละ 90 ให้รับยาชุดที่ 2 ไปทาต่อในบริเวณเดิมวันละ 2 ครั้ง เวลาเช้า-เย็น เป็นเวลานาน 2 สัปดาห์

10.4 ผู้ป่วยที่ยังมีผื่นรอยโรคเหลืออยู่และความรุนแรงลดลงน้อยกว่าร้อยละ 90 ให้ใช้ยาเดิมทาต่อเนื่องในลักษณะเดิมอีก 1 สัปดาห์

10.5 ผู้ป่วยทุกคนตอบแบบสอบถามในการมาติดตามผลการรักษาครั้งที่ 1

11. นัดผู้ป่วยที่ใช้ยาชุดที่ 1 ทาต่อเนื่องไปอีก 1 สัปดาห์มาดูผลหลังครบตามกำหนด โดย

11.1 ผู้ป่วยที่หายจากอาการผื่นรอยโรคแล้ว หรือความรุนแรงลดลงอย่างน้อยร้อยละ 90 ให้รับยาชุดที่ 2 ไปทาต่อในบริเวณเดิมวันละ 2 ครั้ง เวลาเช้า-เย็น เป็นเวลานาน 2 สัปดาห์

11.2 ผู้ป่วยที่ยังคงมีผื่นรอยโรคเหลืออยู่ โดยความรุนแรงยังลดลงน้อยกว่าร้อยละ 90 จะได้รับการประเมินการวินิจฉัยใหม่อีกครั้งและตัดออกจากโครงการวิจัยไป โดยแพทย์ผู้วิจัยให้การดูแลรักษาด้วยวิธีอื่นแทน

12. นัดผู้ป่วยทุกคนดูผลที่ 1 สัปดาห์หลังจากทายาชุดที่ 2 ครบตามกำหนด โดยให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถาม ประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยา และความพึงพอใจภายหลังการรักษาด้วยยาชุดที่ 2

13. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของผื่นกลับเป็นซ้ำระหว่างที่เข้าร่วมโครงการอยู่ นัดดูผลการรักษาอีกครั้งที่ 12 สัปดาห์หลังจากทายาชุดที่ 2 ครบตามกำหนด ให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจโดยรวมทั้งหมดหลังจากเสร็จสิ้นโครงการวิจัย

14. ผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำก่อน 12 สัปดาห์หลังจากทายาชุดที่ 2 ครบ ให้กลับมาติดตามการรักษาอีกครั้ง โดย

14.1 แพทย์ผู้วิจัยบันทึกการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคลงในแบบบันทึก วันที่เริ่มกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายาชุดที่ 2 และถ่ายภาพรอยโรคด้วยกล้องดิจิทัล

14.2 แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่าน ประเมินความรุนแรงของรอยโรคที่กลับเป็นซ้ำ โดยไม่ทราบว่าผู้ป่วยแต่ละคนได้รับการรักษาด้วยยาใดมาก่อน

14.3 ผู้ป่วยตอบแบบสอบถาม ประเมินลักษณะอาการและสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการของผื่นกลับเป็นซ้ำในระหว่างเข้าร่วมโครงการ

14.4 ผู้ป่วยได้รับยาทาเพื่อรักษาอาการกลับเป็นซ้ำ โดยได้รับยาตัวใดตัวหนึ่งที่กำหนดไว้ในยาชุดที่1 แล้วแต่ความสมัครใจของผู้ป่วย ทาบริเวณรอยโรควันละ 2 ครั้งจนกว่าผื่นจะหายหมด จากนั้นนัดตรวจอาการซ้ำอีกครั้ง

15. ผู้ป่วยทุกคนได้รับทราบข้อมูลจากแพทย์ผู้วิจัยเกี่ยวกับยาทาที่ได้รับในระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด

การประเมินผล

1. ประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาว ประเมินจากจำนวนผู้ป่วยที่ผื่นรอยโรคหาย โดยไม่มีช่วงที่ผื่นกลับเป็นซ้ำใหม่ในแต่ละกลุ่มผู้ป่วยหลังจากทายาชุดที่2 ครบตามกำหนดทั้งหมดที่ 12 สัปดาห์

2. ประสิทธิภาพในการรักษาของยาในขณะที่มีผื่นกำเริบอยู่ ประเมินจากจำนวนผู้ป่วยที่ผื่นรอยโรคหาย หรือความรุนแรงลดลงอย่างน้อยร้อยละ 90 ขณะที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่ สัปดาห์แรกหลังทายาชุดที่1

3. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา ประเมินจากแพทย์ผู้วิจัยและตัวผู้ป่วยเองโดยการกรอกในแบบสอบถามที่ได้รับ

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาว ประเมินจากจำนวนผู้ป่วยที่ผื่นรอยโรคหาย โดยไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำในระหว่างที่เข้าร่วมโครงการหลังจากทายาชุดที่2 ครบตามกำหนดแล้วที่ 12 สัปดาห์ ใช้สถิติทดสอบไคสแควร์ในระหว่างกลุ่มที่ใช้คีโตโคนาโซล, โคลไตรมาโซล และไพมิโครลิ มุสครีม ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

2. ประสิทธิภาพในการรักษาขณะที่มีผื่นกำเริบอยู่ ประเมินจากจำนวนผู้ป่วยที่หายจากผื่น รอยโรค หรือความรุนแรงลดลงอย่างน้อยร้อยละ 90 เมื่อมาติดตามการรักษาที่ สัปดาห์แรกหลัง ทายาชุดที่1 โดยใช้สถิติทดสอบไคสแควร์ระหว่างกลุ่มที่ใช้สเตอรอยด์ (0.02%ไตรแอมซิโนโลน) และไม่ใช้สเตอรอยด์ (ไพมิโครลิมุส) ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

3. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาแต่ละชนิด ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

เมื่อเริ่มต้นการวิจัย มีผู้ป่วยโรคผิวหนังซึ่งบอโรคเดอมาไตติสทั้งหมดจำนวน 90 คน เป็นเพศชาย 34 คน เพศหญิง 56 คน และเมื่อมาถึงขั้นตอนการศึกษาเริ่มให้ยาทาต่อเนื่องเพื่อให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาในการหายจากโรคได้นานขึ้น เหลือผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 77 คนที่ยังคงมารับการรักษา

ตาราง 4 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย (Demographic data)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย(N = 90)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	34	37.80
หญิง	56	62.20
อายุ (ปี)		
อายุเฉลี่ย ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	31.84 ($\pm$ 9.98)	
พิสัยอายุ	36 (18-54)	
ฐานนิยม	21	
ความถี่ในการเกิดโรค		
มีอาการบ่อยกว่า 1 เดือน / ครั้ง	45	50.00
มีอาการบ่อย 1 – 2 เดือน / ครั้ง	33	36.67
มีอาการบ่อย 3 – 4 เดือน / ครั้ง	12	13.33

จากตาราง 4 พบเป็นผู้ป่วยเพศชายร้อยละ 37.80 เพศหญิงร้อยละ 62.20 ในส่วนอายุของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย พบตั้งแต่ 18-54 ปี โดยอายุเฉลี่ยเท่ากับ 31.84 ปี ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 9.98 ปี) ส่วนอายุที่พบจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดคือ อายุเท่ากับ 21 ปี เนื่องจากสถานที่เก็บข้อมูลทำการวิจัยตั้งอยู่ภายในมหาวิทยาลัย จึงพบกลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นนักศึกษา ทำให้กลุ่มอายุที่พบจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดตรงกับอายุดังกล่าว สำหรับความถี่เดิมในการเกิดอาการของโรค พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการของโรคบ่อยกว่า 1 เดือน/ครั้งมีจำนวน 45 คน คิดเป็นร้อยละ 50.00 ผู้ป่วยที่มี

อาการบ่อย 1-2 เดือน/ครั้งมีจำนวน 33 คน คิดเป็นร้อยละ 36.67 และผู้ป่วยที่มีอาการบ่อย 3-4 เดือน/ครั้งมีจำนวน 12 คน คิดเป็นร้อยละ 13.33

จากแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย ข้อมูลขณะเริ่มต้นทำการรักษา ยังมีในส่วนของปัจจัยที่มีส่วนกระตุ้นการเกิดผื่นจากประวัติที่เคยผ่านมา (Precipitating factors) อาการบริเวณรอยโรค (Symptoms) ของผู้ป่วยในครั้งนี้ และความรุนแรงบริเวณรอยโรค (Severity) ดังแสดงในตาราง 5-7 ตามลำดับ

ตาราง 5 แสดงปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นของผู้ป่วยจากประวัติที่เคยผ่านมา (Precipitating factors)

ปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่น	จำนวนคำตอบ(N = 256)	ร้อยละ
พักผ่อนน้อย	41	16.02
เครียดจากงาน / การเรียน	37	14.45
อากาศเย็นตามฤดูกาล	41	16.02
แสงแดดจัด	41	16.02
การเดินทางไป – กลับต่างประเทศ	5	1.95
การใช้น้ำอุ่นล้างหน้า	19	7.42
การอยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน	18	7.03
การเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ที่ใช้บนใบหน้า	15	5.86
ดื่มแอลกอฮอล์	4	1.56
อาหารมัน / ของทอด / แป้ง	8	3.13
ฝุ่นละออง	5	1.95
เป็นไข้	1	0.39
การล้างหน้าบ่อย	1	0.39
การใช้โยเกิร์ตผสมมะนาวพอกหน้า	1	0.39
ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใด	9	3.52
ไม่เคยสังเกตมาก่อน	10	3.91

จากตาราง 5 พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 90 คน สามารถเลือกคำตอบในแบบสอบถามเกี่ยวกับปัจจัยในการกระตุ้นการเกิดผื่นได้มากกว่า 1 ข้อ ได้จำนวนปัจจัยในการกระตุ้นการเกิดผื่นรวมทั้งหมด 256 ข้อ โดยปัจจัยที่มีส่วนกระตุ้นมากที่สุดมีเท่ากันอยู่ 3 ปัจจัย ได้แก่ การพักผ่อนน้อย สัมผัสกับอากาศเย็นตามฤดูกาล และสุดท้ายคือสัมผัสกับแสงแดดจัด แต่ละปัจจัยคิดเป็นร้อยละ

16.02 อันดับรองลงไป ได้แก่ เครียดจากเรื่องงานหรือการเรียน คิดเป็นร้อยละ 14.45 ส่วนปัจจัยที่เหลือ พบมีส่วนกระตุ้นในการเกิดโรคน้อยกว่า 4 ปัจจัยดังกล่าวข้างต้น โดยเรียงตามลำดับจากมากไปน้อยได้ ดังนี้ การใช้ห้องน้ำสาธารณะ การอยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน การเปลี่ยนหรือใช้ผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ บนใบหน้า การทานอาหารในกลุ่มของทอดหรือแป้งที่มากเกินไป การเดินทางไป-กลับต่างประเทศซึ่งเท่ากับการสัมผัสฝุ่นละออง ลำดับถัดไป ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์ และอันดับสุดท้าย มีอยู่ 3 ปัจจัยที่มีส่วนกระตุ้นคิดเป็นร้อยละที่เท่ากัน ได้แก่ เป็นไข้ การล้างหน้าบ่อย และการใช้โยเกิร์ตผสมมะนาวพอกหน้าบ่อย คิดเป็นร้อยละ 0.39 พบว่ามีผู้ป่วยอยู่ 9 คนที่บางครั้งไม่สามารถบอกได้ว่าปัจจัยใดเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดผื่น เนื่องจากไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใดอย่างชัดเจน และมีผู้ป่วยจำนวน 10 คน ที่ไม่เคยสังเกตมาก่อนว่าปัจจัยใดเป็นปัจจัยกระตุ้นในการเกิดผื่น

ตาราง 6 แสดงอาการบริเวณรอยโรคของผู้ป่วย (Symptoms)

อาการ	จำนวนผู้ป่วย (N = 90)	ร้อยละ
แสบ	12	13.33
คัน	9	10.00
ทั้งแสบและคัน	11	12.22
ไม่มีอาการใด	58	64.44

จากตาราง 6 พบว่า ขณะที่เริ่มต้นทำการรักษา ผู้ป่วยมีอาการแสบ หรือ คัน หรือ ทั้งแสบและคันที่บริเวณรอยโรค คิดเป็นร้อยละ 35.55 ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการผดผื่นใดที่บริเวณรอยโรค คิดเป็นร้อยละ 64.44

ดังได้กล่าวแล้วในบทที่ 3 การประเมินความรุนแรงบริเวณรอยโรคได้จากการให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่านซึ่งไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำวิจัยเป็นผู้ประเมินให้คะแนนในส่วนของความแดงและความเป็นสะเก็ดขุยในแต่ละตำแหน่งที่มีรอยโรค โดยค่าเฉลี่ยของความแดงได้จากผลรวมของอาการดังกล่าวในแต่ละตำแหน่งหารด้วยจำนวนตำแหน่งทั้งหมดที่เป็น ส่วนค่าเฉลี่ยของความเป็นสะเก็ดขุยสามารถหาได้จากวิธีดังกล่าวเช่นเดียวกัน จากนั้นนำผลรวมของค่าเฉลี่ยทั้งสองมาเปรียบเทียบเป็นระดับความรุนแรง โดยกำหนดให้

ผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินคะแนนอยู่ระหว่าง 0-2	จัดอยู่ในกลุ่มความรุนแรงเล็กน้อย
คะแนนมากกว่า 2 ถึง 4	จัดอยู่ในกลุ่มความรุนแรงปานกลาง
คะแนนมากกว่า 4 ถึง 6	จัดอยู่ในกลุ่มความรุนแรงมาก

ตาราง 7 แสดงความรุนแรงบริเวณรอยโรค (Severity)

ระดับความรุนแรง	จำนวนผู้ป่วย (N = 90)	ร้อยละ
เล็กน้อย	44	48.90
ปานกลาง	44	48.90
มาก	2	2.20

จากตาราง 7 พบว่าผู้ป่วยที่มีความรุนแรงเล็กน้อยมีอยู่จำนวน 44 คน คิดเป็นร้อยละ 48.90 ซึ่งเท่ากับจำนวนผู้ป่วยที่มีความรุนแรงปานกลาง ขณะที่ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากมีจำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 2.20

ในส่วนของคุณข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัว พบข้อมูลดังต่อไปนี้

ตาราง 8 แสดงโรคประจำตัวของผู้ป่วย

โรคประจำตัว	จำนวนผู้ป่วย (N=90)	ร้อยละ
ไม่มี	69	76.67
มี	21	23.33
ภูมิแพ้	9	
ความดันโลหิตสูง	3	
ไขมันในเลือดสูง	2	
ปวดศีรษะ	3	
โรคหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	1	
โรคต่างขา	1	
โรคธัยรอยด์	1	
โรคกระเพาะอาหาร	1	

จากตาราง 8 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว มีอยู่จำนวน 69 คน คิดเป็นร้อยละ 76.67 และผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอื่นรวมด้วยมี 21 คน คิดเป็นร้อยละ 23.33 สำหรับในกลุ่มที่มีโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือโรคภูมิแพ้ มีจำนวน 9 คน (จากแบบสอบถามที่ให้ผู้ป่วยตอบ เป็นคำถามเปิด ไม่ได้ระบุโดยละเอียดว่าเป็นภูมิแพ้ทางอากาศหรือภูมิแพ้ผิวหนัง) โรคอื่นๆ ได้แก่ ความดัน

โลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ปวดศีรษะ โรคหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (Supraventricular tachycardia) โรคต่างชาว โรคธัยรอยด์ และโรคกระเพาะอาหาร

ในช่วงเริ่มต้นของการวิจัย ขณะที่ผู้ป่วยกำลังมีอาการของโรคซิบอเรอิคเดมาไตติสที่บริเวณใบหน้า หรือใบหูอยู่ ได้กำหนดให้ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับยาทาเพื่อรักษาอาการอักเสบของโรคก่อน โดยให้ผู้ป่วยทายาสนิท หรืออาการดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90 ภายในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ จึงจะพิจารณาเริ่มให้ยาเพื่อทำการรักษาในส่วนของการให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาหายจากโรคได้นานขึ้น ในการศึกษาครั้งนี้เลือกให้ยาในกลุ่มด้านการอักเสบที่จัดอยู่ใน 2 กลุ่มใหญ่ คือ ยาในกลุ่มสเตอรอยด์ และกลุ่มที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ เนื่องจากตำแหน่งของรอยโรคส่วนใหญ่เป็นที่บริเวณใบหน้า และโรคซิบอเรอิคเดมาไตติสเองจัดอยู่ในกลุ่มโรคที่ตอบสนองดีต่อยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้เลือกให้ยาสเตียรอยด์เป็น 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม ซึ่งจัดอยู่ในความแรงระดับ 6 จากที่มีการแบ่งทั้งหมดเป็น 7 ระดับ สำหรับยาในกลุ่มที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ ได้เลือกทำการรักษาในยา กลุ่มแคลซินูลินอินฮิบิเตอร์ ซึ่งจัดเป็นยาด้านการอักเสบกลุ่มใหม่ และได้มีการศึกษาจากหลายแห่งที่สนับสนุนว่าสามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคนี้ได้ โดยเลือกใช้ 1% ไพมิโครลิมุสครีม เพื่อให้ยาทั้งหมดมีลักษณะเป็นครีมเบสเหมือนกัน

การศึกษานี้ได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 และ 2 ได้รับยาด้านการอักเสบเป็น 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม จากนั้นเมื่อเข้าสู่ช่วงที่หายดีจากโรคและเริ่มให้ยาทาในกลุ่มอิมิดาโซล ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จะได้รับยา 2% คีโตโคนาโซลครีม และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยา 1% โคลไตรมาโซลครีม สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ให้ได้รับยา 1% ไพมิโครลิมุสครีมตั้งแต่วันที่เริ่มทาจนกระทั่งช่วงที่ให้ยาทาต่อเนื่อง ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ยังคงได้รับยาทาเป็นตัวเดิม

ตาราง 9 แสดงผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการอักเสบ (Anti-inflammatory drugs) โดยแยกตามระดับความรุนแรง

ระดับความรุนแรง	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม (N = 60)	ร้อยละ	1% ไพมิโครลิมุสครีม (N = 30)	ร้อยละ
เล็กน้อย	27	45.00	17	56.67
ปานกลาง	31	51.67	13	43.33
มาก	2	3.33	0	0.00

จากตาราง 9 เมื่อเริ่มต้นการวิจัย ผู้ป่วยที่ได้รับยา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม มีทั้งหมด 60 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่มีระดับความรุนแรงของโรคเล็กน้อย ปานกลาง และมาก คิดเป็นร้อยละ 45

51.67 และ 3.33 ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา 1% ฟูมิโครลิมุสครีม มีทั้งหมด 30 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่มีระดับความรุนแรงของโรคเล็กน้อย และปานกลาง คิดเป็นร้อยละ 56.67 และ 43.33 ตามลำดับ โดยไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมมากและได้รับการสุ่มให้ได้รับยา 1% ฟูมิโครลิมุสครีม

จากตอนเริ่มต้นทำการวิจัยมีผู้ป่วยอยู่จำนวน 90 คน แต่เมื่อมาถึงขั้นตอนการพิจารณาให้ยาทาต่อเนื่องอีก 2 สัปดาห์ โดยทาเช้า-เย็น ที่บริเวณเดิมที่เคยมีรอยโรคอยู่ เพื่อการศึกษาถึงระยะเวลาที่ทำให้ผู้ป่วยสามารถหายได้นานขึ้นจากเดิมหรือไม่ ขณะนี้เหลือผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 77 คน ในขั้นตอนนี้แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา 2% คีโตโคนาโซลครีม 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ฟูมิโครลิมุสครีม

ตาราง 10 แสดงชนิดของยาที่ใช้ผู้ป่วยทาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์หลังจากผื่นดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90

ชนิดของยา	จำนวนผู้ป่วย (N = 77)	ร้อยละ
2% คีโตโคนาโซลครีม	25	32.47
1% โคลไตรมาโซลครีม	25	32.47
1% ฟูมิโครลิมุสครีม	27	35.06

จากตาราง 10 ผู้ป่วยที่ได้รับยา 2% คีโตโคนาโซลครีม และ 1% โคลไตรมาโซลครีม มีจำนวนเท่ากันคือ 25 คน คิดเป็นร้อยละ 32.47 ในแต่ละกลุ่ม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา 1% ฟูมิโครลิมุสครีม มีจำนวน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 35.06

ผลการวิจัย

เมื่อทำการตรวจสอบการแจกแจงอายุของกลุ่มผู้ป่วย ได้ผลดังต่อไปนี้

ตาราง 11 แสดงการตรวจสอบการแจกแจงอายุของกลุ่มผู้ป่วยด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov test

	อายุ (N = 90)
Kolmogorov-Smirnov Z	1.10
Asymp.sig. (2-tailed)	0.18

จากตาราง 11 ได้ค่าสถิติทดสอบ One-sample Kolmogorov-Smirnov test เท่ากับ 1.10 คำนัยสำคัญโดยประมาณของการทดสอบเท่ากับ 0.177 ซึ่งมากกว่าระดับนัยสำคัญที่กำหนด (p -value = 0.05) แสดงว่า ยอมรับสมมติฐานว่าง (H_0) สรุปได้ว่า อายุของกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการวิจัยครั้งนี้ มีการแจกแจงแบบปกติ

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้ทำการประเมินความรุนแรงของโรคช็อบเรอิคเดอมาไตติสดังได้กล่าวแล้วในตาราง 7 จากการศึกษาที่ผ่านมาได้กล่าวถึงปัจจัยที่มีผลทำให้ความรุนแรงของโรคมากขึ้น คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคพาร์กินสัน (Parkinson disease) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ (AIDS) ร่วมด้วย แต่ในการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวดังกล่าวเข้ามา เมื่อทำการศึกษาถึงปัจจัยอื่นที่อาจมีผลทำให้ความรุนแรงของโรคแตกต่างกันไป เช่น เพศ พบได้ผลดังต่อไปนี้

ตาราง 12 แสดงความรุนแรงของโรคช็อบเรอิคเดอมาไตติสโดยแยกตามเพศ

ระดับความรุนแรง	เพศชาย (N = 34)	ร้อยละ	เพศหญิง (N = 56)	ร้อยละ
เล็กน้อย	12	35.29	32	57.14
ปานกลาง	20	58.82	24	42.86
มาก	2	5.88	0	0.00

	Value	df	Exact sig.(2-sided)
Pearson Chi-square	0.46	2	0.03

จากตาราง 12 พบว่าผู้ป่วยที่เป็นเพศชาย ส่วนใหญ่มีความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับปานกลาง คิดเป็นร้อยละ 58.82 ขณะที่ความรุนแรงระดับเล็กน้อยและมาก คิดเป็นร้อยละ 35.29 และ 5.88 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิง ส่วนใหญ่มีความรุนแรงของโรคเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 57.14 และความรุนแรงปานกลางคิดเป็นร้อยละ 42.86 โดยไม่พบระดับความรุนแรงมากในผู้ป่วยเพศหญิงเลย เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างเพศและระดับความรุนแรงของโรค จากสมมติฐาน

H_0 : เพศไม่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคช็อบเรอิคเดอมาไตติส

H_1 : เพศมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคช็อบเรอิคเดอมาไตติส

จากสมมติฐานข้างต้น เมื่อหาความสัมพันธ์โดยใช้สถิติไคสแควร์ในการทดสอบ พบว่ามีค่า Exact sig.(2-sided) = 0.03 ซึ่งน้อยกว่าค่าระดับนัยสำคัญที่กำหนดไว้ (p -value = 0.05) แสดงว่า

ปฏิเสธ H_0 นั่นคือ เพศมีผลต่อความรุนแรงของโรคซึบอโรคเดอมาไตติส โดยจากข้อมูลที่ได้พบว่า เพศชายมักมีความรุนแรงของโรคในระดับปานกลางและระดับมากกว่าเพศหญิง ซึ่งได้ผล เหมือนกับการศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมา คือ ในเพศชายมักมีความรุนแรงของโรคมกกว่าเพศหญิง⁽¹⁾

ต่อจากนี้จะได้ทำการวิเคราะห์ผลที่ได้จากการศึกษาตามจุดประสงค์ที่เคยได้กล่าวถึง

จากขั้นตอนการวิจัย กำหนดให้ผู้ป่วยแต่ละคนสามารถใช้ระยะเวลาในการท่ายาต้านการ อักเสบได้นาน 1-2 สัปดาห์จนกว่าผื่นจะหาย หรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90

ตาราง 13 แสดงระยะเวลาในการท่ายาต้านการอักเสบแยกตามชนิดของยา

ระยะเวลาใน การท่ายา	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม (N = 60)	1% ไพมิโครลิมุสครีม (N = 30)	จำนวนรวม (N = 90)	ร้อยละ
1 สัปดาห์	47	22	69	76.67
2 สัปดาห์	12	7	19	21.11
อื่นๆ	1	1	2	2.22

จากตาราง 13 ผู้ป่วยที่ใช้ระยะเวลาในการท่ายานาน 1 และ 2 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 76.67 และ 21.11 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ใช้ระยะเวลาในการท่ายานาน 1 สัปดาห์ ยังแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มแรก คือผู้ป่วยที่หายจากอาการของโรค หรือผื่นดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90 หลังจาก ทายาไปได้นาน 1 สัปดาห์ และกลุ่มที่สอง คือผู้ป่วยที่อาการยังไม่ดีขึ้น แต่ไม่สมควรใจในการท่ายา ต่อ (ได้แก่ ผู้ป่วยลำดับที่ 17 และ 46) หรือ ผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากยาทา ซึ่งจำเป็นต้องหยุด การท่ายาต่อเนื่อง (ได้แก่ ผู้ป่วยลำดับที่ 30) โดยผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มหลังนี้มีอยู่ทั้งหมดจำนวน 3 คน สำหรับผู้ป่วยอีก 2 คนที่ไม่ได้ท่ายาตามระยะเวลาที่ 1 หรือ 2 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยคนแรก ได้รับยา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม มีอาการผื่นหายหมดภายในระยะเวลา 3 วันหลังจากท่ายา แต่ ไม่สมควรใจในการท่ายาต่อเนื่องจนครบ 1 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยคนที่สองได้รับยา 1% ไพมิโครลิมุส ครีม หลังจากท่ายาไปเพียง 1 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยไม่พอใจในกลิ่นของยาที่ได้รับและหลังจากนั้นผู้ป่วย จึงหยุดใช้ยาไปเอง โดยที่ไม่ได้มีความผิดปกติอื่นของโรคซึบอโรคเดอมาไตติสแต่อย่างใด สำหรับ ผู้ป่วยทั้ง 2 คนได้ถูกตัดออกจากโครงการวิจัยไปตั้งแต่ขั้นตอนนี้

เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาต้านการอักเสบที่เริ่มให้ผู้ป่วย ตั้งแต่ในช่วงแรกและระยะเวลาในการท่ายาจนหาย หรืออาการดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90 พบได้ผล ดังต่อไปนี้

ตาราง 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาต้านการอักเสบและระยะเวลาในการทายา เพื่อให้ผื่นหาย หรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90

ระยะเวลาในการทายา	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม (N = 58)	ร้อยละ	1% ไพมิโครลิมูสครีม (N = 27)	ร้อยละ
1 สัปดาห์	46	79.31	20	74.07
2 สัปดาห์	12	20.69	7	25.93

	Value	df	Asymp.sig. (2-sided)
Pearson Chi-square	0.29	1	0.59

จากตาราง 14 เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ในการทดสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาต้านการอักเสบและระยะเวลาในการทายาตามข้อกำหนด เพื่อให้ผื่นหายหรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 85 คน พบว่า ส่วนใหญ่ใช้ระยะเวลาในการทายาที่ 1 สัปดาห์ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม 46 คน คิดเป็นร้อยละ 79.31 และได้รับ 1% ไพมิโครลิมูสครีม 20 คน คิดเป็นร้อยละ 74.07 ขณะที่ผู้ป่วยที่ผื่นดีขึ้นที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม 12 คน คิดเป็นร้อยละ 20.69 และได้รับ 1% ไพมิโครลิมูสครีม 7 คน รวมคิดเป็นร้อยละ 25.93 เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์จากสมมติฐาน

H_0 : ชนิดของยาต้านการอักเสบไม่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ทำให้ผื่นหายหรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90

H_1 : ชนิดของยาต้านการอักเสบมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ทำให้ผื่นหายหรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90

จากสมมติฐานข้างต้น ค่า Asymp.sig (2-sided) ที่ได้จากสถิติทดสอบไคสแควร์เท่ากับ 0.59 ซึ่งมากกว่าค่าระดับนัยสำคัญที่กำหนดไว้ แสดงว่า ยอมรับ H_0 นั่นคือ ยา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม และ 1% ไพมิโครลิมูสครีม ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายหรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90 พบว่าสามารถเลือกใช้ได้ทั้ง 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม หรือ 1% ไพมิโครลิมูสครีมในเบื้องต้นขณะพบผู้ป่วยกำลังมีอาการอักเสบของผื่นผิวหนังซึ่งบอเรอิกเดอมาไตติสอยู่

เนื่องจากในตอนเริ่มต้นของการสุมให้การรักษา ผู้ป่วยแต่ละคนมีระดับความรุนแรงของโรคแตกต่างกันไป (เล็กน้อย ปานกลาง มาก) ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการหายหรือดีขึ้นจากโรคที่แตกต่างกันได้ ดังนั้นจึงทำการวิเคราะห์ภายในกลุ่มที่มีความรุนแรงเดียวกันกับผลจากยาทั้ง 2 ชนิด ดังจะได้แสดงผลต่อไป

ตาราง 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาและระยะเวลาในการหายา โดยแยกตามระดับความรุนแรงของโรคชิบอโรคเดมาไตติสขณะก่อนทำการรักษา

ระดับความรุนแรง	ยาที่ได้รับ	ระยะเวลาหายา (N = จำนวนคน)		จำนวน รวม (N = 85)	ร้อยละ
		1 สัปดาห์	2 สัปดาห์		
เล็กน้อย	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	23	3	26	30.59
	1% ไพมิโครลิมูสครีม	11	4	15	17.65
ปานกลาง	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	21	9	30	35.29
	1% ไพมิโครลิมูสครีม	9	3	12	14.12
มาก	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	2	0	2	2.35
	1% ไพมิโครลิมูสครีม	0	0	0	0.00

	Value	df	Asymp.sig. (2-sided)
Pearson Chi-square (mild)	1.54	1	0.39
Pearson Chi-square (moderate)	0.11	1	1.00

จากตาราง 15 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงเล็กน้อยและได้รับยาทา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม พบว่าอาการดีขึ้นภายใน 1 และ 2 สัปดาห์ เป็น 23 และ 3 คนตามลำดับ รวมคิดเป็นร้อยละ 30.59 ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงเล็กน้อยและได้รับยาทา 1% ไพมิโครลิมูสครีม พบว่าอาการดีขึ้นภายใน 1 และ 2 สัปดาห์ เป็น 11 และ 4 คนตามลำดับ รวมคิดเป็นร้อยละ 17.65 สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงปานกลางและได้รับยาทา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม พบว่าอาการดีขึ้นภายใน 1 และ 2 สัปดาห์ เป็น 21 และ 9 คนตามลำดับ รวมคิดเป็นร้อยละ 35.29 ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงปานกลางและได้รับยาทา 1% ไพมิโครลิมูสครีม พบว่าอาการดีขึ้นภายใน 1 และ 2 สัปดาห์ เป็น 9 และ 3 คนตามลำดับ รวมคิดเป็นร้อยละ 14.12 สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากและได้รับยาทา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม มีอยู่จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 2.35 และทั้งหมดพบว่าอาการดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์ โดยไม่พบผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากและได้รับยา 1% ไพมิโครลิมูสครีม

เมื่อใช้สถิติทดสอบไคสแควร์ทดสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาด้านการอักเสบและระยะเวลาในการหายา เพื่อให้หายหรือดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 90 โดยแยกตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงต่างกัน ได้ค่า Asymp.sig. (2-sided) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงเล็กน้อยเท่ากับ 0.39

และในกลุ่มที่มีความรุนแรงปานกลางเท่ากับ 1.00 ซึ่งค่า Asym.sig. ของทั้งสองกลุ่มมีค่ามากกว่าค่าระดับนัยสำคัญที่กำหนด แสดงว่า ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงเล็กน้อยและปานกลาง สามารถเลือกใช้ได้ทั้ง 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม หรือ 1% ไพมิโครลิมุสครีม ในขณะที่มีอาการกำเริบของผื่นซิมบอเรอิคเดอมาไตติสอยู่ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมาก เนื่องจากจากการสุ่มพบมีเพียงผู้ป่วยที่ได้รับยา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีมเท่านั้น จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์หาค่าทางสถิติได้ สำหรับอาการข้างเคียงจากยาต้านการอักเสบทั้ง 2 ชนิด พบดังต่อไปนี้

ตาราง 16 แสดงผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจาก 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม และ 1% ไพมิโครลิมุสครีม

อาการข้างเคียง	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม (N = 60)	ร้อยละ	1% ไพมิโครลิมุสครีม (N = 30)	ร้อยละ
ไม่มี	59	98.33	11	36.67
มี	1	1.67	19	63.33

	Value	df	Asymp. sig. (2-sided)
Pearson Chi-square	44.00	1	0.00

จากตาราง 16 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับยา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม ไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงใด โดยมีอยู่จำนวน 59 คน มีเพียง 1 คนที่พบอาการข้างเคียง คิดเป็นร้อยละ 1.67 คือมีอาการคันมากขึ้นเล็กน้อยในบริเวณที่ทายา โดยมีอาการเป็นพักๆ หลังจากทายาได้นาน 10 นาที และอาการดังกล่าวเป็นอยู่นานประมาณ 7 วัน สามารถหายได้เอง แตกต่างจากในกลุ่มที่ได้รับยา 1% ไพมิโครลิมุสครีม ซึ่งมีผู้ป่วยเพียง 11 คน ที่ไม่พบมีอาการข้างเคียงใด แต่ผู้ป่วยอีก 19 คน คิดเป็นร้อยละ 63.33 ที่กลับพบอาการข้างเคียงจากการใช้ยาดังกล่าว จากสมมติฐาน

H_0 : อาการข้างเคียงที่พบไม่มีความสัมพันธ์กับชนิดยาต้านการอักเสบที่เลือกใช้

H_1 : อาการข้างเคียงที่พบมีความสัมพันธ์กับชนิดยาต้านการอักเสบที่เลือกใช้

เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ในการทดสอบ หาค่าความสัมพันธ์ระหว่างอาการข้างเคียงที่พบกับชนิดของยาต้านการอักเสบ ได้ค่า Asymp. sig. (2-sided) = 0.00 ซึ่งน้อยกว่าระดับนัยสำคัญที่กำหนด แสดงว่า ปฏิเสธ H_0 นั่นคือ อาการข้างเคียงที่พบมีความสัมพันธ์กับชนิดยาต้านการอักเสบ โดยพบว่า กลุ่มที่ใช้ 1% ไพมิโครลิมุสครีมมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยามากกว่ากลุ่มที่ใช้ 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม

ตาราง 17 แสดงอาการข้างเคียงของผู้ป่วยที่ทายา 1%โพมีโครลิมุสครีมในช่วงที่กำลังมีผื่นกำเริบ

ผู้ป่วยลำดับที่	อาการข้างเคียงบริเวณที่ทายา	เวลาที่เริ่มมีอาการหลังทายา	เวลาที่มีอาการแต่ละครั้งนาน	จำนวนวันที่มีอาการ
3	แสบร้อน	1 ชั่วโมง	เป็นตลอดวัน	2 สัปดาห์
5	แสบร้อน	2-3 นาที	1-2 นาที	1 สัปดาห์
25	แสบร้อน	10 นาที	20 นาที	3 วัน
26	แสบร้อน	30 นาที	2 ชั่วโมง	2 วัน
30	ตุ่มนูนแดง	5 วัน	เป็นอยู่ตลอด	6 วัน
34	แสบร้อน	10 นาที	เป็นพักๆ	3 วัน
46	แสบร้อน	2-3 ชั่วโมง	เป็นพักๆ	4 วัน
52	แสบร้อน	เป็นเวลาโดนแอร์	30 นาที	3 วัน
61	แสบร้อน	10 นาที	ครึ่งวัน	3 วัน
63	ตึงยิบๆ	20 นาที	45 นาที	4 วัน
66	แสบร้อน	15 นาที	4-5 ชั่วโมง	3 วัน
67	แสบร้อน	5 นาที	ครึ่งวัน	2 วัน
73	แดงมากขึ้น	1 ชั่วโมง	ครึ่งวัน	3 วัน
76	ผิวแห้งเล็กน้อย	6 วัน	เป็นอยู่ตลอด	3 วัน
79	ตึงยิบๆ	2-3 นาที	30 นาที	3 วัน
80	ตึงยิบๆ	ไม่ได้สังเกต	เป็นพักๆ	5 วัน
82	ตึงยิบๆ	5 นาที	เป็นพักๆ	1 วัน
83	แสบร้อน	1 ชั่วโมง	ตลอดวัน	3 วัน
84	คันมากขึ้น	ไม่ได้สังเกต	เป็นพักๆ	5 วัน

จากตาราง 17 จะเห็นได้ว่า อาการข้างเคียงจากการใช้ยา 1%โพมีโครลิมุสครีมที่พบมากที่สุด คือ อาการแสบร้อนบริเวณที่ทายา (Burning) โดยพบผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวจำนวน 11 คน พบเริ่มมีอาการหลังทายานาน (Onset) ตั้งแต่ในไม่กี่นาทีจนถึง 2-3 ชั่วโมง โดยส่วนใหญ่มีอาการอยู่ประมาณ 3 วัน และหายไปได้เอง มีผู้ป่วยอยู่เพียง 2 คนที่มีอาการนานเป็นสัปดาห์ อาการข้างเคียงที่พบรองลงไป ได้แก่ อาการตึงยิบๆบริเวณที่ทายา (Stinging) พบผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าว 4 คน ส่วนอาการอื่นๆที่พบ ได้แก่ แแดงมากขึ้น คันมากขึ้นบริเวณที่ทายา ผิวแห้งขึ้นเล็กน้อย และตุ่มนูนแดง (Folliculitis) โดยแต่ละอาการข้างเคียงพบเพียงผู้ป่วยกลุ่มละ 1 คน

จากตอนเริ่มต้นทำการวิจัยมีผู้ป่วยอยู่จำนวน 90 คน แต่เมื่อมาถึงขั้นตอนการพิจารณาให้ยาทาต่อเนื่องอีก 2 สัปดาห์ เพื่อทำการศึกษาระยะเวลาที่ทำให้ผู้ป่วยสามารถหายได้นานขึ้นจากเดิมหรือไม่ ขณะนี้เหลือผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 77 คน

ตาราง 18 แสดงเหตุผลที่ผู้ป่วยไม่มาทำการรักษาต่อเนื่อง

ผู้ป่วยลำดับที่	ยาที่ได้รับ	เหตุผลที่ไม่มาทำการรักษาต่อเนื่อง	ความพึงพอใจจากการใช้ยา
9	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	เดินทางมาไม่สะดวก	พอใจ
14	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	ไม่สะดวกมาตามนัด	เฉยๆ
17	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	อาการเป็นมากขึ้น	ไม่พอใจ
27	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	เดินทางมาไม่สะดวก	พอใจ
29	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	เดินทางมาไม่สะดวก	เฉยๆ
30	1% ไพมิโครลิมูสครีม	มีตุ่มหนองแดงบริเวณที่ทายา	ไม่พอใจ
35	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	เดินทางมาไม่สะดวก	พอใจ
37	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	ไม่สมัครใจทายาต่อเนื่อง	เฉยๆ
40	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	เดินทางมาไม่สะดวก	พอใจ
46	1% ไพมิโครลิมูสครีม	อาการไม่ดีขึ้น	ไม่พอใจ
50	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	เดินทางมาไม่สะดวก	เฉยๆ
64	0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม	เดินทางมาไม่สะดวก	เฉยๆ
70	1% ไพมิโครลิมูสครีม	ไม่สมัครใจทายาต่อเนื่อง	ไม่พอใจ

จากตาราง 18 พบผู้ป่วยที่ไม่มาทำการรักษาต่อเนื่องในช่วงแรกจำนวน 13 คน โดยเหตุผลส่วนใหญ่เกิดจากการเดินทางมาไม่สะดวก รวม 8 คน ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้มีอาการดีขึ้นหลังจากทายา มีผู้ป่วยจำนวน 2 คนที่อาการไม่ดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษา โดยผู้ป่วยลำดับที่ 17 มีอาการเป็นมากขึ้นที่บริเวณหนังศีรษะ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาอื่นเพิ่มเติม จึงได้ตัดออกจากการศึกษาไป ส่วนผู้ป่วยลำดับที่ 46 หลังจากทายา 1% ไพมิโครลิมูสครีมไปได้ 1 สัปดาห์อาการยังดีขึ้นช้า ซึ่งผู้ป่วยไม่สมัครใจในการทายาตัวเดิมต่อเนื่อง ผู้ป่วยจำนวน 1 คนเกิดอาการข้างเคียงจากยาทา โดยผู้ป่วยลำดับที่ 30 พบอาการตุ่มหนองแดงเกิดขึ้นในบริเวณที่ทายา ดังภาพประกอบ 10 ซึ่งหลังจากหยุดทายาตุ่มหนองดังกล่าวค่อยๆ ดีขึ้น ส่วนผู้ป่วยลำดับที่ 70 ได้กลืนหมิ่นผิดปกติจากยาทาหลังจากทายาไปได้เพียง 1 ครั้ง ซึ่งเป็นกลืนที่ผู้ป่วยรู้สึกไม่ชอบโดยส่วนตัวอยู่แล้ว ทำให้ผู้ป่วยไม่

สมัครใจในการทายาต่อ ผู้ป่วยลำดับที่ 37 อาการดีขึ้นหลังจากทายาไปได้ 3 วัน แต่ไม่สมัครใจทายาต่อเนื่องจากข้อกําหนดที่ให้ไว้ จึงได้ตัดออกจากการศึกษาไปเช่นกัน



ภาพก่อนการรักษา



ภาพหลังการรักษา

ภาพประกอบ 10 แสดงอาการตุ่มนูนแดงที่เกิดจากการใช้ยา 1% ไพมิโครลิมูสครีม

ในช่วงของการทายาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วยบางคนที่เกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ในระหว่างที่ยังคงทายาอยู่

ตาราง 19 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ในระหว่างที่ทายาต่อเนื่อง แยกตามชนิดของยา

ชนิดของยา	ผื่นกำเริบระหว่างทายา (N = 12)	ร้อยละ (จาก N = 77)
2% คีโตโคนาโซลครีม	5	6.49
1% โคลไทรมาโซลครีม	5	6.49
1% ไพมิโครลิมูสครีม	2	2.60

	Value	df	Exact sig. (2-sided)
Pearson Chi-square	2.11	2	0.33

จากตาราง 19 พบมีผู้ป่วยที่เกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ในระหว่างทายาต่อเนื่องทั้ง 3 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับยา 2% คีโตโคนาโซลครีม และ 1% โคลไทรมาโซลครีม มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นกำเริบใหม่เท่ากัน คือกลุ่มละ 5 คน คิดเป็นร้อยละ 6.49 ของผู้ป่วยทั้งหมด 77 คน และกลุ่มที่ได้รับยา 1% ไพมิโครลิมูสครีม มีจำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 2.60 ซึ่งน้อยกว่า 2 กลุ่มดังกล่าวข้างต้น แต่เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ทางสถิติ โดยสมมติฐาน

H_0 : ยาทั้ง 3 ชนิดไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ในระหว่างที่ยังคงทายาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์

H_1 : ยาทั้ง 3 ชนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ในระหว่างที่ยังคงทายาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์

เมื่อใช้สถิติทดสอบไคสแควร์หาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยากับการเกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ในช่วงที่ทายาต่อเนื่องอยู่ ได้ค่า Exact sig. (2-sided) = 0.33 ซึ่งมากกว่าค่านัยสำคัญที่กำหนดแสดงว่า ยอมรับ H_0 นั่นคือ ยาทั้ง 3 ชนิดคือ 2% คีโตโคนาโซลครีม 1% โคลไทรมาโซล และ 1% ไพมิโครลิมูสครีม ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ในระหว่างทายาต่อเนื่อง

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยทั้ง 12 คนที่เกิดผื่นกำเริบระหว่างทายาต่อเนื่อง พบว่า มีทั้งกลุ่มที่เกิดผื่นใหม่เนื่องจากมีปัจจัยกระตุ้นชัดเจนและกลุ่มที่ไม่สามารถบอกได้ว่าเหตุใดจึงเกิดผื่นขึ้น

ตาราง 20 แสดงปัจจัยที่ทำให้เกิดผื่นกำเริบระหว่างทายาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์

ผู้ป่วยลำดับที่	ยาที่ได้รับ	ปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่น	อาการเมื่อยังคงทายาต่อ
1	2% คีโตโคนาโซลครีม	อยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน	ดีขึ้น

ตาราง 20 (ต่อ)

ผู้ป่วย ลำดับที่	ยาที่ได้รับ	ปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่น	อาการเมื่อยังคง ทายาต่อ
2	1%โคลไตรมาโซลครีม	อยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน	ดีขึ้น
3	1%ไพมิโครลิมุสครีม	ดื่มแอลกอฮอล์	ดีขึ้น
4	1%ไพมิโครลิมุสครีม	ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใด	ดีขึ้น
19	2%คีโตโคนาโซลครีม	ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใด	ไม่ดีขึ้น
31	1%โคลไตรมาโซลครีม	ใช้เครื่องสำอางแต่งหน้าจัด	ไม่ดีขึ้น
41	2%คีโตโคนาโซลครีม	อยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน	ไม่ดีขึ้น
47	1%โคลไตรมาโซลครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล	ไม่ดีขึ้น
69	2%คีโตโคนาโซลครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล	ไม่ดีขึ้น
72	1%โคลไตรมาโซลครีม	ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใด	ไม่ดีขึ้น
85	2%คีโตโคนาโซลครีม	ใช้เครื่องสำอางแต่งหน้าจัด	ไม่ดีขึ้น
89	1%โคลไตรมาโซลครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล	ไม่ดีขึ้น

จากตาราง 20 พบว่า มีผู้ป่วยอยู่จำนวน 9 คนที่มีปัจจัยกระตุ้นให้เกิดผื่นของโรคซิบบอเรอิคเดอมาไตติสขึ้นมาใหม่ในระหว่างที่ทายาต่อเนื่องอยู่ โดยส่วนใหญ่เป็นปัจจัยที่เกี่ยวกับความเย็น คือ สัมผัสกับอากาศเย็นตามฤดูกาลและการอยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน ส่วนปัจจัยกระตุ้นอื่นที่พบ ได้แก่ การใช้เครื่องสำอางแต่งหน้าจัด และการดื่มแอลกอฮอล์ สำหรับผู้ป่วยที่เหลืออีก 3 คน ไม่สามารถบอกได้ว่าเกิดผื่นกำเริบขึ้นระหว่างทายาเนื่องจากสาเหตุใด เนื่องจากไม่มีปัจจัยใดเป็นปัจจัยกระตุ้นที่ชัดเจน พบว่า ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นกำเริบขึ้นใหม่ อาการไม่ดีขึ้นถึงแม้จะยังคงทายาต่อเนื่องอยู่ก็ตาม มีจำนวน 8 คน เนื่องจากไม่สามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นจากอากาศหนาวเย็นตามฤดูกาลได้ ที่เหลืออีก 4 คน คือผู้ป่วยลำดับที่ 1 2 3 และ 19 ผื่นที่กำเริบใหม่สามารถหายได้หมด เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวสามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดผื่นร่วมด้วยได้ คือ หลีกเลี่ยงการอยู่ในห้องปรับอากาศเย็น และหยุดดื่มแอลกอฮอล์

ระยะเวลาที่กำหนดไว้ในการศึกษาครั้งนี้ คือ ประเมินดูหลังจากผู้ป่วยหยุดทายาที่เวลา 12 สัปดาห์ ว่าระยะเวลาที่ทำให้ผู้ป่วยหายจากผื่นของโรคซิบบอเรอิคเดอมาไตติสเมื่อให้ผู้ป่วยทายาต่อเนื่องไปอีก 2 สัปดาห์หลังจากอาการของโรคเริ่มดีขึ้นแล้ว จะทำให้ผู้ป่วยมีช่วงหายจากโรคได้นานขึ้นหรือไม่ (Prolong remission) พบว่าได้ผลการศึกษาดังต่อไปนี้

ตาราง 21 แสดงผลการศึกษาหลังจากหยุดทายาต่อเนื่องเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์

ผลที่ได้รับ	จำนวนผู้ป่วย (N = 77)	ร้อยละ
เกิดผื่นของโรคกลับเป็นซ้ำใหม่	56	72.73
ไม่พบการกลับเป็นซ้ำ	15	19.48
ไม่ได้มารับการรักษาต่อเนื่อง		
มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา	2	2.60
ไม่สะดวกในการเดินทางมารับการรักษา	2	2.60
ไม่สะดวกในการทายาต่อเนื่อง	2	2.60

จากตาราง 21 หลังจากทำการรักษาต่อเนื่องครบตามกำหนด พบว่า ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย ยังคงเกิดโรคซึบอโรคีเดอมาไตติสกลับเป็นซ้ำก่อนถึงเวลาที่กำหนด 12 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 72.73 ขณะที่ผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการปกติ ไม่พบการกลับเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละ 19.48 ส่วนผู้ป่วยที่เหลือไม่ได้มารับการรักษาต่อเนื่องตามที่กำหนด มีจำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 7.80 โดย 2 คนมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาซึ่งจำเป็นต้องหยุดทายาต่อเนื่อง 2 คนทายาครบตามกำหนดแต่ไม่สะดวกในการเดินทางมารับการรักษาต่อเนื่อง และ 2 คนไม่สะดวกในการทายาต่อเนื่องให้ครบ 2 สัปดาห์ สำหรับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา 2% คีโตโคนาโซลครีมทั้ง 2 คนและอาการที่พบคล้ายกัน คือ มีตุ่มหนองเกิดขึ้นหลังจากทายาได้นาน 3 วัน ดังแสดงในภาพประกอบ 11 และ 12 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้ง 2 คนไม่มีประวัติการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ได้รับจากการวิจัย หลังจากให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาดังกล่าว พบว่า ตุ่มหนองที่เกิดขึ้นสามารถหายไปได้เอง



ภาพก่อนการรักษา



ภาพหลังการรักษา

ภาพประกอบ 11 แสดงอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ 2% คีโตโคนาโซลครีมในผู้ป่วยคนที่ 1



ภาพก่อนการรักษา



ภาพหลังการรักษา

ภาพประกอบ 12 แสดงอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ 2% คีโตโคนาโซลครีมในผู้ป่วยคนที่ 2

เมื่อพิจารณาถึงผู้ป่วยจำนวน 15 คนที่มีช่วงการหายจากผื่นโรคซิโบริคเดอมาไตติสได้นานถึง 12 สัปดาห์หลังจากหยุดทายา พบว่า มีปัจจัยกระตุ้นในการเกิดโรคก่อนทำการรักษา ดังนี้

ตาราง 22 แสดงปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นก่อนทำการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำ

ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา

ปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่น	จำนวนคำตอบ (N = 39)	ร้อยละ
พักผ่อนน้อย	3	7.69
เครียดจากงาน/การเรียน	4	10.26
อากาศเย็นตามฤดูกาล	7	17.95
แสงแดดจัด	5	12.82
การเดินทางไป-กลับต่างประเทศ	1	2.56
การใช้น้ำอุ่นล้างหน้า	6	15.38
การอยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน	4	10.26
การเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ที่ใช้บนใบหน้า	4	10.26
ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใด	3	7.69
ไม่เคยสังเกตมาก่อน	2	5.13

จากตาราง 22 มีปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นก่อนทำการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำรวม 8 ปัจจัย โดยมีคำตอบที่เลือกรวม 34 ข้อ เรียงลำดับจากมากไปน้อยได้ดังนี้ คือ การสัมผัสอากาศเย็นตามฤดูกาล เป็นปัจจัยที่มีผลมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้ คิดเป็นร้อยละ 17.95 ถัดไปได้แก่ การใช้น้ำอุ่นล้างหน้า คิดเป็นร้อยละ 15.38 การสัมผัสกับแสงแดดจัด คิดเป็นร้อยละ 12.82 เครียดจากงาน/การเรียน การอยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน และการเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ที่ใช้บนใบหน้า มีส่วนในการกระตุ้นที่เท่ากัน คิดเป็นร้อยละ 10.26 ในแต่ละกลุ่ม ปัจจัยกระตุ้นที่เหลือได้แก่ การพักผ่อนน้อย และการเดินทางไป-กลับต่างประเทศ มีผู้ป่วยอยู่ 3 คนที่พบว่าบางครั้งการเกิดผื่นไม่ได้สัมพันธ์กับปัจจัยใด และผู้ป่วย 2 คนที่ไม่เคยสังเกตมาก่อนว่าปัจจัยใดที่มีส่วนกระตุ้นในการเกิดโรค

เมื่อพิจารณาในผู้ป่วยที่มีผื่นกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาไม่ถึง 12 สัปดาห์ พบมีจำนวน 56 คน พบว่า มีปัจจัยกระตุ้นในการเกิดโรคก่อนทำการรักษา ดังนี้

ตาราง 23 แสดงปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นก่อนทำการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาไม่ถึง 12 สัปดาห์

ปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่น	จำนวนคำตอบ (N = 155)	ร้อยละ
พักผ่อนน้อย	25	16.13

ตาราง 23 (ต่อ)

ปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่น	จำนวนคำตอบ (N = 155)	ร้อยละ
เครียดจากงาน/การเรียน	23	14.84
อากาศเย็นตามฤดูกาล	25	16.13
แสงแดดจัด	27	17.42
การเดินทางไป-กลับต่างประเทศ	4	2.58
การใช้น้ำอุ่นล้างหน้า	9	5.81
การอยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน	9	5.81
การเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ที่ใช้บนใบหน้า	10	6.45
ดื่มแอลกอฮอล์	3	1.94
อาหารมัน / ของทอด / แป้ง	3	1.94
ฝุ่นละออง	3	1.94
เป็นไข้	1	0.65
การใช้โยเกิร์ตผสมมะนาวพอกหน้า	1	0.65
ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใด	5	3.23
ไม่เคยสังเกตมาก่อน	7	4.52

จากตาราง 23 มีปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นก่อนทำการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายาไม่ถึง 12 สัปดาห์รวม 13 ปัจจัย โดยมีคำตอบที่เลือกรวม 143 ข้อ เรียงลำดับจากมากไปน้อยได้ดังนี้ คือ การสัมผัสแสงแดดจัด เป็นปัจจัยที่มีผลมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้ คิดเป็นร้อยละ 17.42 ถัดไป ได้แก่ การสัมผัสกับอากาศเย็นตามฤดูกาล และการพักผ่อนน้อย คิดเป็นร้อยละ 16.13 ในแต่ละกลุ่ม เครียดจากงาน/การเรียน คิดเป็นร้อยละ 14.84 ปัจจัยที่เหลือ ได้แก่ การเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ที่ใช้บนใบหน้า การใช้น้ำอุ่นล้างหน้า การอยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน การเดินทางไป-กลับต่างประเทศ การดื่มแอลกอฮอล์ การทานอาหารในกลุ่มของทอดหรือแป้งที่มากเกินไป การสัมผัสฝุ่นละออง เป็นไข้ การใช้โยเกิร์ตผสมมะนาวพอกหน้า ตามลำดับ มีผู้ป่วยอยู่ 5 คนที่พบว่าบางครั้งการเกิดผื่นไม่ได้สัมพันธ์กับปัจจัยใด และผู้ป่วย 7 คนที่ไม่เคยสังเกตมาก่อนว่าปัจจัยใดที่มีส่วนกระตุ้นในการเกิดโรค

เมื่อทำการประเมินใหม่ในผู้ป่วยกลุ่มข้างต้นถึงปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำ พบว่าส่วนใหญ่ยังคงได้รับปัจจัยกระตุ้นลักษณะเดิม แต่ผู้ป่วยบางคนสามารถสังเกตปัจจัยใหม่ที่มีส่วนกระตุ้นการเกิดโรคได้เช่นกัน ดังข้อมูลต่อไปนี้

ตาราง 24 แสดงประเภทปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำไม่ถึง 12 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา

ปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่น	จำนวนผู้ป่วย (N = 56)	ร้อยละ
ปัจจัยเดิม	35	62.50
ปัจจัยใหม่	13	23.21
ไม่แน่ใจ	8	14.29

จากตาราง 24 พบว่าในผู้ป่วย 56 คน ที่มีการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำไม่ถึง 12 สัปดาห์หลังจากหยุดการรักษา ส่วนใหญ่ยังคงมีปัจจัยลักษณะเดิมที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดผื่นคิดเป็นร้อยละ 62.50 มีผู้ป่วยอยู่ 13 คน ที่ได้รับประโยชน์เพิ่มเติมในด้านการสังเกตได้ถึงปัจจัยใหม่ที่มีส่วนกระตุ้นการเกิดผื่นคิดเป็นร้อยละ 23.21 แต่ยังคงมีผู้ป่วยร้อยละ 14.29 ที่ยังคงมีผื่นเกิดขึ้นโดยที่ไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าเกิดจากปัจจัยใด

สำหรับปัจจัยใหม่ที่มีส่วนกระตุ้นการเกิดโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสในผู้ป่วย 13 คนที่สังเกตได้เพิ่มเติม มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

ตาราง 25 แสดงปัจจัยกระตุ้นใหม่ที่ผู้ป่วยสังเกตได้ในการมีส่วนให้เกิดผื่น

ผู้ป่วยลำดับที่	ยาที่ได้รับ	ปัจจัยใหม่ที่กระตุ้นให้เกิดผื่น
5	1%โพมีโครลิมุสครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล
31	1%โคลไตรมาโซลครีม	ใช้ผลิตภัณฑ์บนใบหน้า (เครื่องสำอาง)
32	1%โคลไตรมาโซลครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล
34	1%โพมีโครลิมุสครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล
38	1%โคลไตรมาโซลครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล
41	2%คีโตโคนาโซลครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล
47	1%โคลไตรมาโซลครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล
65	1%โคลไตรมาโซลครีม	ดื่มแอลกอฮอล์
66	1%โพมีโครลิมุสครีม	ฝุ่นละออง
71	2%คีโตโคนาโซลครีม	อากาศเย็นตามฤดูกาล
73	1%โพมีโครลิมุสครีม	เครียดจากการเรียน
80	1%โพมีโครลิมุสครีม	เป็นไข้ไม่สบาย
85	2%คีโตโคนาโซลครีม	ใช้ผลิตภัณฑ์บนใบหน้า (เครื่องสำอาง)

จากตาราง 25 ผู้ป่วยส่วนใหญ่สัมผัสกับอากาศเย็นตามฤดูกาลซึ่งเป็นปัจจัยที่มีส่วนกระตุ้นให้เกิดผื่นที่พบได้ค่อนข้างบ่อยมีจำนวน 7 คน ปัจจัยที่เหลือได้แก่ การใช้ผลิตภัณฑ์บนใบหน้าโดยเกิดจากการใช้เครื่องสำอางแต่งหน้ามากเกินไปมีจำนวน 2 คน สำหรับการดื่มแอลกอฮอล์ ผื่นลอก แครีจากการเรียน และเป็นไข้ไม่สบาย มีจำนวนประเภทละ 1 คน

สำหรับผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาต่อเนื่องตามที่กำหนดไว้เหลือทั้งหมดจำนวน 71 คน ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้

ตาราง 26 แสดงการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยแยกตามประเภทของยาที่ได้รับ

ชนิดของยา	พบผื่นกลับเป็นซ้ำ (N = 56)	ร้อยละ	ไม่พบผื่นกลับเป็นซ้ำ (N = 15)	ร้อยละ
2% คีโตโคนาโซลครีม	19	26.76	3	4.23
1% โคลไตรมาโซลครีม	17	23.94	7	9.86
1% ไพมิโครลิมูสครีม	20	28.17	5	7.04

	Value	df	Asymp. sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.69	2	0.43

จากตาราง 26 ผู้ป่วยที่เกิดผื่นกลับเป็นซ้ำก่อน 12 สัปดาห์จำนวน 56 คน แบ่งเป็นผู้ที่ได้รับยา 2% คีโตโคนาโซลครีม คิดเป็นร้อยละ 26.76 ยา 1% โคลไตรมาโซลครีม คิดเป็นร้อยละ 23.94 และยา 1% ไพมิโครลิมูสครีม คิดเป็นร้อยละ 28.17 สำหรับผู้ป่วย 15 คนที่ไม่พบผื่นกลับเป็นซ้ำ แบ่งเป็นผู้ที่ได้รับยา 2% คีโตโคนาโซลครีม คิดเป็นร้อยละ 4.23 ยา 1% โคลไตรมาโซลครีม คิดเป็นร้อยละ 9.86 และยา 1% ไพมิโครลิมูสครีม คิดเป็นร้อยละ 7.04

H_0 : ชนิดของยาไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำเมื่อประเมินที่ 12 สัปดาห์

H_1 : ชนิดของยามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำเมื่อประเมินที่ 12 สัปดาห์

เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาและการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำเมื่อประเมินที่ 12 สัปดาห์ ได้ค่า Asymp. sig. (2-sided) = 0.43 ซึ่งมากกว่าค่านัยสำคัญที่กำหนดไว้ แสดงว่า ยอมรับ H_0 นั่นคือ ยาทั้ง 3 ชนิดที่ได้กล่าวถึงข้างต้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำเมื่อประเมินที่ 12 สัปดาห์ โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยังคงเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำก่อน 12 สัปดาห์

เมื่อประเมินความถี่การเกิดผื่นก่อนได้รับการรักษาและหลังจากให้การรักษาโดยใช้ยาทาต่อเนื่องข้างต้นได้ผลดังต่อไปนี้

ตาราง 27 แสดงความถี่เดิมในการเกิดโรคและการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายาที่ 12 สัปดาห์

ที่ 12 สัปดาห์ หลังหยุดยา	ความถี่เดิมในการ เกิดโรค > 1 ครั้ง/เดือน (N = 39)	ร้อยละ	ความถี่เดิมในการ เกิดโรค ≤ 1 ครั้ง/เดือน (N = 32)	ร้อยละ
พบผื่นกลับเป็นซ้ำ	33	46.48	23	32.39
ไม่พบผื่นกลับเป็นซ้ำ	6	8.45	9	12.68

	Value	df	Asymp. sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.71	1	0.19

จากตาราง 27 พบว่าผู้ป่วยที่มีความถี่เดิมในการเกิดโรค > 1 ครั้ง/เดือน พบผื่นกลับเป็นซ้ำก่อน 12 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 46.48 และไม่พบผื่นกลับเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละ 8.45 สำหรับผู้ป่วยที่มีความถี่เดิมในการเกิดโรค ≤ 1 ครั้ง/เดือน พบผื่นกลับเป็นซ้ำก่อน 12 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 32.39 และไม่พบผื่นกลับเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละ 12.68

H_0 : ความถี่เดิมในการเกิดโรคไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายา

H_1 : ความถี่เดิมในการเกิดโรคมีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายา

เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ในการทดสอบ หาค่าความสัมพันธ์ระหว่างความถี่เดิมในการเกิดโรคและการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายาที่ 12 สัปดาห์ ได้ค่า Asymp. sig. (2-sided) = 0.19 ซึ่งมากกว่าค่านัยสำคัญที่กำหนดไว้ แสดงว่า ยอมรับ H_0 นั่นคือ ความถี่เดิมในการเกิดโรคไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำหลังหยุดทายา

ตาราง 28 แสดงผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากยา 2% คีโตโคนาโซลครีม 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไพมิโครลิมุสครีม

ชนิดของยา	พบอาการข้างเคียง (N = 12)	ร้อยละ	ไม่พบอาการข้างเคียง (N = 65)	ร้อยละ
2% คีโตโคนาโซลครีม	3	3.90	22	28.57
1% โคลไตรมาโซลครีม	1	1.30	24	31.17
1% ไพมิโครลิมุสครีม	8	10.39	19	24.68

ตาราง 28 (ต่อ)

	Value	df	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6.84	2	0.04

จากตาราง 28 พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการข้างเคียงจากยา พบผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากการทายาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์ทั้งหมดจำนวน 12 คน โดยผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจาก 2% คีโตโคนาโซลครีม คิดเป็นร้อยละ 3.90 จาก 1% โคลไตรมาโซลครีม คิดเป็นร้อยละ 1.30 และจาก 1% ไฟมิโครลิมูสครีม คิดเป็นร้อยละ 10.39 ซึ่งเป็นกลุ่มที่พบอาการข้างเคียงจากการใช้ยามากที่สุด

H_0 : อาการข้างเคียงที่พบไม่มีความสัมพันธ์กับชนิดยาที่เลือกใช้

H_1 : อาการข้างเคียงที่พบมีความสัมพันธ์กับชนิดยาที่เลือกใช้

เมื่อใช้สถิติไคสแควร์ในการทดสอบ หาความสัมพันธ์ระหว่างอาการข้างเคียงที่พบกับชนิดของยาที่ใช้ทาต่อเนื่องเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ได้ค่า Exact sig. (2-sided) = 0.04 ซึ่งน้อยกว่าระดับค่านัยสำคัญที่กำหนดไว้ แสดงว่า ปฏิเสธ H_0 นั่นคือ อาการข้างเคียงที่พบมีความสัมพันธ์กับชนิดยาที่เลือกใช้ โดยพบว่า กลุ่มที่ใช้ 1% ไฟมิโครลิมูสครีมมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยามากที่สุด

ตาราง 29 แสดงอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระหว่างการใช้ยาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์

ผู้ป่วยลำดับที่	ยาที่ได้รับ	อาการข้างเคียงที่พบ
3	1% ไฟมิโครลิมูสครีม	แสบร้อน
5	1% ไฟมิโครลิมูสครีม	ตึงยิบๆ
13	1% โคลไตรมาโซลครีม	คันเป็นพักๆ
20	2% คีโตโคนาโซลครีม	ตุ่มหนองบริเวณที่ทายา
25	1% ไฟมิโครลิมูสครีม	ตึงยิบๆ
33	2% คีโตโคนาโซลครีม	ผิวแห้ง
42	2% คีโตโคนาโซลครีม	ตุ่มหนองบริเวณที่ทายา
52	1% ไฟมิโครลิมูสครีม	แสบร้อน
61	1% ไฟมิโครลิมูสครีม	แสบร้อน
81	1% ไฟมิโครลิมูสครีม	แสบร้อน
83	1% ไฟมิโครลิมูสครีม	แสบร้อน
84	1% ไฟมิโครลิมูสครีม	คันเป็นพักๆ

จากตาราง 29 แสดงอาการข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยทั้งหมด 12 คน ในกลุ่มที่ใช้ 1%ไฟมิโครลิมุสครีม ส่วนใหญ่มีอาการแสบร้อนจากการทายา (Burning) พบจำนวน 5 คน และมักมีอาการมากขึ้นเมื่อโดนแสงแดด อาการอื่นๆ ได้แก่ ตึงยิบๆ (Stinging) และคันบริเวณที่ทายา (Itching) โดยผู้ป่วยทั้งหมดยังคงสามารถทายาต่อเนื่องได้ถึงแม้จะมีอาการข้างเคียงต่างๆดังกล่าว สำหรับอาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ 2%คีโตโคนาโซลครีม ได้แก่ การเกิดตุ่มหนองบริเวณที่ทายา พบในผู้ป่วย 2 คน โดยอาการดังกล่าวสามารถหายได้เองหลังจากหยุดทายา และมีผู้ป่วย 1 คนที่รู้สึกผิวแห้งมากขึ้นบริเวณที่ทายา ในกลุ่มที่ใช้ 1%โคลไตรมาโซลครีม พบเพียง 1 คนที่มีอาการจากการทายา คือ มีอาการคันเป็นพักๆหลังจากทายา

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาวิจัยนำร่อง (Pilot study) โดยมีรูปแบบการทำวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยโรคซิอบเรอิคเดอมาไตติส โดยให้การรักษาผู้ป่วยแบบสุ่ม (Clinical trial or Randomized control trial) เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาทาในกลุ่มอิมิดาโซล 2 ชนิด (คีโตโคนาโซลและโคลไตรมาโซล) และยาไพมิโครลิมูสครีมซึ่งเป็นยาในกลุ่มแคลซินูลรินอินฮิบิเตอร์ โดยประเมินจากจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เกิดผื่นกลับเป็นซ้ำภายใน 12 สัปดาห์หลังจากหยุดทายาในกลุ่มดังกล่าวต่อเนื่องเป็นเวลานาน 2 สัปดาห์

จากความรู้พื้นฐานของโรคซิอบเรอิคเดอมาไตติส พบว่า ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุในการเกิดโรคที่แท้จริง แต่ปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญที่หลายการศึกษากล่าวถึงว่ามีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดโรค ได้แก่ ยีสต์ที่มีลักษณะชอบไขมันชนิดหนึ่ง (Lipophilic yeast) คือ *Pityrosporum ovale* (*P.ovale*) เชื่อว่าพยาธิกำเนิดในการเกิดโรคจากยีสต์ชนิดนี้ เนื่องจากปริมาณของเชื้อ *P.ovale* ที่มากเกินไป ทำให้ร่างกายเกิดการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ ก่อให้เกิดการอักเสบตามมาภายหลัง ทำให้พบอาการแสดงของโรคซิอบเรอิคเดอมาไตติสขึ้น

การรักษาดั้งเดิม มีการเลือกใช้ยาทาใน 2 กลุ่มที่พบว่าได้ผลในการรักษาที่ดี โดยกลุ่มแรกคือ ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ โดยหวังผลในการลดอาการอักเสบที่เกิดขึ้น และยาในกลุ่มหลังคือ ยาในกลุ่มต้านเชื้อรา (Antifungals) เพื่อลดปริมาณเชื้อ *P.ovale* ทำให้กลไกการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติลดลง ผู้ป่วยจึงมีอาการดีขึ้น พบว่า 2%คีโตโคนาโซลครีมซึ่งเป็นยาในกลุ่มอิมิดาโซล เป็นยาที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาได้ผลค่อนข้างดี นอกจากนี้หลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า 2%คีโตโคนาโซลครีมมีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบได้ผลดีพอกับยาทาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์⁽²⁾ ซึ่งช่วยให้เกิดการสงบของโรคในระยะยาวได้ (Prolonged remissions) แต่การเปรียบเทียบผลของยาในกลุ่มอิมิดาโซลด้วยกันต่อการรักษาโรคซิอบเรอิคเดอมาไตติสเองกลับยังน้อยอยู่ ซึ่งในประเทศไทยยาที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน คือ 2%คีโตโคนาโซลครีม ซึ่งมีราคาแพงกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน

จากความสำคัญของโรคซิอบเรอิคเดอมาไตติส ซึ่งจัดเป็นโรคผิวหนังชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป และมีอาการเรื้อรัง ทำให้ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย แต่การใช้ยาทาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวได้มาก จึงมีการหันมาใช้ยาในกลุ่มต้านเชื้อราก็มากขึ้น

การศึกษาวิจัยที่ผ่านมาได้มีการกล่าวถึงประสิทธิผลของยาเกี่ยวกับการลดอาการอักเสบที่เกิดขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่ให้ผลการรักษาขณะเกิดผื่นได้ค่อนข้างดี แต่ยังไม่พบการศึกษาใดที่กล่าวถึงการ

ใช้ยาทาเพื่อควบคุมปริมาณเชื้อ *P.ovale* หรือเพื่อลดการอักเสบให้สามารถหายจากโรคได้นานขึ้นในระยะยาว ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ได้ให้ความสนใจในการเก็บข้อมูลดังกล่าว

อภิปรายข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง มีความแตกต่างกันในรายละเอียด ดังต่อไปนี้

เพศ จากการศึกษาวิจัย พบผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย คิดเป็นประมาณ 3:2 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่พบโรคนี้ในเพศชายได้บ่อยกว่าเพศหญิง⁽⁹⁶⁾ โดยอาจเป็นได้จากอาการของโรคที่พบส่วนใหญ่เป็นที่บริเวณใบหน้า ซึ่งทั่วไปแล้วผู้หญิงมักจะดูแลตนเองและให้ความสำคัญกับบริเวณดังกล่าวมากกว่าเพศชาย จึงทำให้พบผู้ป่วยเพศหญิงที่เข้ามารับการรักษาเองที่ศูนย์ผิวหนังได้มากกว่า

อายุ เนื่องจากได้จำกัดเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษา โดยเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป ทำให้ผลที่ได้แตกต่างจากการศึกษาอื่นที่พบอุบัติการณ์ของโรคใน 2 ช่วงอายุ คือ ในเด็กแรกเกิด โดยเฉพาะในช่วง 1-3 เดือนแรกหลังคลอด และ เริ่มพบได้อีกครั้งเมื่อเริ่มเข้าสู่วัยรุ่น^(2,96) เนื่องจากสถานที่ที่ทำการเก็บข้อมูลการวิจัยตั้งอยู่ภายในมหาวิทยาลัย กลุ่มผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาส่งส่วนใหญ่จึงอยู่ในช่วงอายุของนักศึกษามากกว่าช่วงอายุอื่น โดยพบฐานนิยมของอายุมากที่สุด (Mode) ที่อายุ 21 ปี พบจำนวนผู้ป่วยอยู่ 9 คน ซึ่งแตกต่างจากค่าอายุเฉลี่ยซึ่งเท่ากับ 31.84 ปี แต่จากการใช้สถิติในการตรวจสอบการแจกแจงอายุของกลุ่มตัวอย่างว่ามีการแจกแจงแบบปกติหรือไม่ เพื่อจะได้นำข้อมูลที่ได้อ้างอิงในประชากรต่อไป พบว่า ได้ค่าสถิติทดสอบ One-sample Kolmogorov-Smirnov test ที่มีการแจกแจงแบบปกติ

ความรุนแรงบริเวณรอยโรค เนื่องจากยังไม่มีข้อกำหนดในการประเมินความรุนแรงของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสที่ชัดเจน การศึกษาที่ผ่านมาได้ประเมินความรุนแรงของโรคจากอาการต่างๆของผู้ป่วย ได้แก่ ความแดง (Erythema) ความเป็นสะเก็ดขุย (Scaling) และ/หรือ อาการคัน (Pruritus) ในบริเวณต่างๆที่มีอาการดังกล่าวและนำมาหาค่าเฉลี่ยของแต่ละอาการภายหลัง⁽⁶⁴⁾ ในบางการศึกษานำผลรวมเฉลี่ยของแต่ละอาการมาประเมินเป็นระดับความรุนแรง⁽¹³⁾ เนื่องจากอาการคันเป็นอาการแบบ Subjective ขึ้นอยู่กับความรู้สึกของผู้ป่วยแต่ละคน ทำให้ยากต่อการนำมาประเมินในส่วนของความรุนแรง ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ จึงได้ตั้งข้อกำหนดในการประเมินความรุนแรงของผื่นจากความแดง และความเป็นสะเก็ดขุยใน 6 ตำแหน่ง ได้แก่ ที่บริเวณหน้าผาก/คิ้ว แก้ม/ร่องข้างจมูก รอบปาก/คาง บริเวณหู ไหล่ และบริเวณขมับ โดยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่านที่ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำวิจัยเป็นผู้ประเมินให้คะแนนตามข้อกำหนดที่ได้กล่าวไปแล้ว นำมาหาค่าเฉลี่ยของความแดงและความเป็นสะเก็ดขุย จากนั้นนำผลรวมของคะแนนดังกล่าวมาเปรียบเทียบกับระดับความรุนแรงที่กำหนดไว้ ดังนั้นข้อมูลเกี่ยวกับความรุนแรงของโรคที่ได้จากการวิจัยนี้ อาจยังไม่สามารถนำไปเปรียบเทียบกับทุกการศึกษาที่ผ่านมา แต่พอที่จะสามารถใช้ในการ

อ้างอิงได้ เนื่องจากวิธีการประเมินคล้ายกับบางการศึกษาที่ผ่านมาที่ได้รับการตีพิมพ์แล้ว⁽¹³⁾ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับเล็กน้อยและปานกลาง

เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกัน ในการศึกษาพบความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽¹³⁾ ส่วนหนึ่งอธิบายได้จากไขมันที่ผิวหนังซึ่งเป็นพารากาเนตที่สำคัญอย่างหนึ่ง พบว่าเมื่อให้ยาที่มีผลต่อการหลั่งไขมันที่ลดลง ทำให้อาการของโรคซิบอเรอิคเดอมาไตติสดีขึ้น เชื้อฟิโทโรสปอรัมมีการทำงานของเอนไซม์ไลเปสอยู่ (Lipase activity) ซึ่งก่อให้เกิดกรดไขมันอิสระ (Free fatty acid) ที่เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดกลไกการอักเสบต่างๆตามมา⁽⁹⁷⁾ เมื่อควบคุมปัจจัยนี้ได้จึงทำให้อาการของโรคดีขึ้น ในเพศชายมีฮอร์โมนแอนโดรเจนมากกว่าซึ่งเป็นตัวที่ควบคุมการทำงานของต่อมไขมันเซบัส (Sebaceous gland) การที่พบความรุนแรงในเพศชายได้มากกว่าจึงสามารถอธิบายได้จากเหตุผลดังข้างต้น

โรคประจำตัว เนื่องจากสถานที่ที่ทำการวิจัย เน้นการตรวจผู้ป่วยแบบผู้ป่วยนอก (OPD case) ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ค่อยมีโรคประจำตัวที่รุนแรง และเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยได้ระบุไว้เฉพาะผู้ป่วยที่มีภูมิต้านทานทั่วไปแข็งแรงปกติดี ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ค่อยพบปัญหาในลักษณะที่ต้องการรักษา ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไม่พบมีโรคประจำตัวอื่นใด สำหรับโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือโรคภูมิแพ้ มีอยู่ 9 คน คิดเป็นร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในการศึกษาที่ผ่านมา พบความสำคัญของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย (Central nervous system disorders) เช่น โรคพาร์กินสัน เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในระบบดังกล่าวมักมีความรุนแรงของโรคซิบอเรอิคเดอมาไตติสที่มากและยากต่อการรักษา เป็นไปได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมักไม่ค่อยมีการเคลื่อนไหว ช่วยเหลือตัวเองไม่ค่อยได้ จึงมีการสะสมของไขมันที่บริเวณผิวหนังมาก เอนไซม์ไลเปสในเชื้อฟิโทโรสปอรัมจึงมีการทำงานมากขึ้น⁽⁶⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรค พบมีอยู่หลายปัจจัย ในการศึกษานี้ได้ผลสรุปว่า มีอยู่ 4 ปัจจัยที่มีผลอย่างมากต่อการกระตุ้นให้เกิดโรคในผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่

- การสัมผัสกับอากาศเย็นตามฤดูกาล (Seasonal variations in temperature and humidity) อุณหภูมิและความชื้นที่ต่ำทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลงได้^(2,97) พบความชุกของการเกิดโรคมากขึ้นได้ในช่วงเวลาดังกล่าว ในการวิจัยครั้งนี้ ได้ทำการเก็บข้อมูลศึกษาตั้งแต่ กันยายน 2549 ถึง มีนาคม 2550 ซึ่งตรงกับช่วงฤดูหนาว ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสในการเกิดอาการเป็นซ้ำใหม่มากขึ้นได้อีกปัจจัยที่ก่อให้เกิดผลกระทบคล้ายกัน คือ การอยู่ในห้องปรับอากาศเย็นเป็นเวลานาน แต่พบว่ามีผลกระทบต่อผู้ป่วยในการศึกษานี้น้อยกว่าอากาศเย็นตามฤดูกาล

- การสัมผัสแสงแดดจัด (Sun light) เนื่องจากประเทศไทยเป็นเมืองร้อน ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยดังกล่าวแตกต่างจากในบางการศึกษา ในการศึกษาที่ผ่านมาได้กล่าวไว้ว่า แสง UV-A และ UV-B ช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *P.ovale* และพบรายงานว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้นในช่วงฤดูร้อน⁽⁶⁾ แต่ขณะเดียวกัน แสงแดดหรือความร้อนที่มากเกินไปกลับส่งผลให้โรคแย่ลงได้เช่นกัน⁽¹⁹⁾

สำหรับในประเทศไทย แสงแดดที่พบเป็นแสงแดดจัดและร้อนมากกว่าในต่างประเทศ ดังนั้นจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้อาการของผู้ป่วยแย่ลงได้

- พักผ่อนน้อย
- เครียดจากงาน/การเรียน

ทั้ง 2 ปัจจัยดังกล่าว ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์ (Emotional state) และฮอร์โมนที่ผิดปกติไปจากเดิม ส่งผลให้มีการกระตุ้นต่อการเกิดโรคได้ ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยดังกล่าวมีผลกระทบอย่างมากต่อผู้ป่วย และเนื่องจากความเครียดเป็นปัจจัยภายในที่บางคนไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคดังกล่าวได้บ่อยขึ้น

อภิปรายผลการทดลอง

ประสิทธิผลของยาต้านการอักเสบ

เนื่องจากเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ามาทำการศึกษากำหนดไว้ว่า ขณะเริ่มต้นทำการรักษา ผู้ป่วยต้องกำลังมีอาการของผื่นโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสอยู่ที่หน้า หรือใบหู ดังนั้นจึงได้เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยไปก่อนด้วยยาทาต้านอักเสบ เนื่องจากยาที่สนใจเพื่อทำการศึกษาประสิทธิผลในการลดความถี่ของการเกิดโรค มีข้อจำกัดในด้านการต้านการอักเสบที่แตกต่างกัน (ยาโคลไทรมาโซลมีความสามารถในการลดการอักเสบได้น้อยกว่ายา คีโตโคนาโซลและไพมิโครลิมูส)

ในการศึกษานี้เลือกให้ยาต้านการอักเสบที่แตกต่างกัน 2 ชนิด คือ ยาในกลุ่มสเตอรอยด์เลือกใช้เป็น 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม และยาในกลุ่มที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ เลือกใช้เป็น 1% ไพมิโครลิมูสครีม เพื่อหวังผลการรักษาของยาตัวนี้ในการทาต่อเนื่องระยะยาวด้วย

ผลที่ได้ พบว่า ทั้งยา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม และ 1% ไพมิโครลิมูสครีม ไม่ได้ทำให้ระยะเวลาในการรักษาการอักเสบของโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสแตกต่างกัน (Sig.= 0.59) ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มสามารถใช้ยาทารักษาโรคให้หายได้ภายในเวลา 1 สัปดาห์มากกว่า 2 สัปดาห์

เมื่อแยกพิจารณาในแต่ละกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคต่างกัน พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวยังคงให้ผลการรักษาที่คล้ายกันในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคเล็กน้อยและปานกลาง แต่สำหรับในกลุ่มที่มีความรุนแรงมาก ไม่ได้ทำการวิเคราะห์ เนื่องจากมีผู้ป่วยเพียง 2 คน และทั้งคู่ได้รับยาทา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนเหมือนกัน ไม่มีผู้ที่ได้รับยา 1% ไพมิโครลิมูสครีมเลย

แต่ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ กำหนดให้ผู้ป่วยทายา เช้า-เย็น ติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลานาน 1 หรือ 2 สัปดาห์แล้วแต่อาการของผู้ป่วยแต่ละคน ไม่ได้นัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง เช่น หลังทายาไปได้ 1 3 5 7 วัน เป็นต้น เนื่องจากไม่สะดวกในทางปฏิบัติ ซึ่งในผู้ป่วยบางรายหลังจากทายาไปได้เพียงไม่กี่วัน อาการของผื่นที่เป็นอยู่สามารถหายไปได้หมด ทำให้ผลที่ได้ว่า ยาทั้ง 2 ชนิดไม่มีความแตกต่างกันในด้านของระยะเวลาในการทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์ แต่อาจไม่ใช่ที่ระยะเวลาน้อยกว่านี้ได้ ในการศึกษาของ Rigopoulos D. และคณะ⁽⁶⁴⁾ เปรียบเทียบผลของยา 0.1% เบต้าเมทาโซนวาเลอเรทครีม (Betamethasone 17-

valerate cream) กับ 1% ฟูมิโครลิมุสครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคซีสบอเรอิคเดอมาไตติส นัดผู้ป่วยดูอาการที่วันที่ 3 7 9 15 21 24 หลังทายา พบว่า ยาในกลุ่มสเตอรอยด์สามารถลดอาการแดง เป็นสะเก็ดขุย และอาการคันให้หายได้เร็วกว่า โดยอาการเริ่มดีขึ้นในวันที่ 3 หลังทายา แต่ผลดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาฟูมิโครลิมุส

สำหรับอาการข้างเคียง พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา 1% ฟูมิโครลิมุสครีม พบอาการข้างเคียงได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 0.02% ไตรแอมซิโนโลนครีม โดยส่วนใหญ่มีอาการแสบร้อนในบริเวณที่ทายา (Burning) อื่นๆ ได้แก่ อาการตึงยิบๆ (Stinging) อาการแดง คัน ผื่นแห้ง โดยอาการทั้งหมดส่วนใหญ่เป็นอยู่เพียงไม่กี่วัน สามารถหายไปได้เอง ไม่จำเป็นต้องหยุดใช้ยา สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^(45,46,64) แต่มีผู้ป่วยอยู่ 1 คน ที่เกิดตุ่มหนองแดงในบริเวณที่ทายา (Folliculitis) ที่ต้องหยุดใช้ยาต่อเนื่อง อาการดังกล่าวจึงค่อยๆ ดีขึ้น พบว่า การใช้ยาฟูมิโครลิมุสทำให้มีโอกาสต่อการติดเชื้อที่ผิวหนังเพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย เช่น ภูมิแพ้ (Folliculitis) เริมและหูดข้าวสุกที่ผิวหนัง (Infections of herpes simplex and molluscum contagiosum) เป็นต้น

ประสิทธิผลของยาในการทำให้ผู้ป่วยมีช่วงสงบจากโรคได้นานขึ้น

โดยทำการเปรียบเทียบผลของยา 3 ชนิด คือ 2% คีโตโคนาโซลครีม 1% โคลไทรมาโซลครีม และ 1% ฟูมิโครลิมุสครีม โดยการประเมินจากจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำภายใน 12 สัปดาห์หลังหยุดยา โดยหวังผลจากการที่ยาในกลุ่มอิมิดาโซลออกฤทธิ์ในการลดการเจริญเติบโตของ *P. ovale* ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันร่างกายที่อาจถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนจากเชื้อลดลง (*P. ovale* protein extract) ทำให้โอกาสที่จะเกิดการอักเสบจากเชื้อลดลงตามมา เป็นลำดับ⁽⁹⁸⁾ ขณะที่ยาฟูมิโครลิมุสออกฤทธิ์ในการต้านการอักเสบได้เลยโดยตรง จากการยับยั้งการแบ่งตัวและการทำงานของทีเซลล์^(45,46)

ผลที่ได้ พบว่า ในช่วงระหว่างที่ทายาต่อเนื่องเป็นเวลาติดต่อกัน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มที่ได้รับยาแตกต่างกัน ยังคงพบว่ามีผื่นกำเริบขึ้นใหม่ (Exacerbation) ในระหว่างที่ทายา แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อประเมินถึงสาเหตุที่ทำให้มีผื่นขึ้นใหม่ พบว่าผู้ป่วย 9 ใน 12 คน คิดเป็นร้อยละ 75 ที่ยังคงได้รับปัจจัยที่ส่วนกระตุ้นในการเกิดโรคอยู่ โดยเฉพาะปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอากาศเย็น สำหรับผู้ป่วยอีก 3 คนที่ไม่สามารถบอกได้ว่า เกิดผื่นขึ้นใหม่เนื่องจากปัจจัยใด เป็นได้จากหลายกรณี ดังนี้

- เนื่องจากพบว่า ปัจจัยที่เกี่ยวกับพันธุกรรม (Genetic factor) มีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคนี้^(6,97) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่จำเป็นต้องได้รับปัจจัยใดกระตุ้นอย่างชัดเจน ย่อมมีแนวโน้มในการเกิดโรคได้ง่ายกว่าคนทั่วไป เนื่องจากมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติอยู่แล้วต่อเชื้อ *P. ovale* ซึ่งเป็นเชื้อที่สามารถพบได้ในผิวหนังคนปกติทั่วไป

- ผู้ป่วยอาจได้รับปัจจัยอื่นเพิ่มเติมเข้ามาที่มีส่วนกระตุ้นในการเกิดโรค แต่ไม่ทราบว่าเป็นปัจจัยนั้น จึงไม่ได้ให้ความสำคัญในการสังเกตว่า เป็นปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหรือไม่อย่างไร

- เนื่องจากความเครียด (Stress) เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีส่วนกระตุ้นให้เกิดโรคได้ การเปลี่ยนแปลงหลายอย่างในร่างกายสามารถก่อให้เกิดภาวะ Stress ขึ้นได้ แต่ตัวผู้ป่วยเองอาจไม่รู้สึกรถึงความเปลี่ยนแปลง หรือความผิดปกติที่เกิดขึ้น

พบว่า ผู้ป่วยที่สามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดผื่นขึ้นใหม่ในระหว่างที่ทายาต่อเนื่องอยู่ สามารถทำให้อาการของโรคค่อยๆดีขึ้นตามมาเป็นลำดับ แต่หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นได้ และอาการที่พบเป็นมากขึ้น อาจจำเป็นต้องให้ผู้ป่วยกลับไปใช้ยาต้านการอักเสบใหม่อีกครั้ง จากข้อมูลที่ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มอิมิดาโซลทาตและไม่สามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นในการเกิดโรคซิมบอเรคเดอมาไตติสได้ ส่วนใหญ่ไม่สามารถควบคุมให้อาการของโรคดีขึ้นต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยา 1% ไซมิโครลิมูสครีม ที่ถึงแม้ว่าจะไม่ทราบว่าเหตุใดจึงเกิดผื่นขึ้นใหม่ กลับสามารถควบคุมให้หายจากผื่นได้ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้สรุปผลมาจากผู้ป่วยเพียง 12 คนเท่านั้น ทำให้ยังไม่สามารถวิเคราะห์ผลได้ละเอียดมากกว่านี้

เมื่อประเมินผลที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังหยุดทายา พบผู้ป่วยเพียงส่วนน้อย คือ 15 คน คิดเป็นร้อยละ 21.13 ที่ไม่เกิดผื่นกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงเกิดอาการกลับเป็นซ้ำ โดยร้อยละ 85.71 พบมีปัจจัยกระตุ้นที่เข้ามาเกี่ยวข้องกับการเกิดผื่นขึ้นใหม่ ขณะที่ผู้ป่วยที่เหลือร้อยละ 14.29 ไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าเกิดผื่นขึ้นใหม่เนื่องจากสาเหตุใด และเมื่อทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของยาที่ใช้กับการเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มยังคงเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำ โดยกลุ่มที่ได้รับยาทา 1% โคลไตรมาโซลครีมเกิดผื่นกลับเป็นซ้ำน้อยที่สุด แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติแต่อย่างใด (Sig.=0.43)

เมื่อทำการประเมินปัจจัยที่มีส่วนกระตุ้นในการเกิดโรคก่อนเริ่มทำการรักษา แยกกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการกลับเป็นซ้ำและไม่เกิดอาการกลับเป็นซ้ำที่เวลา 12 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่เกิดอาการกลับเป็นซ้ำ ปัจจัยที่มีผลมากต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ แสงแดดจัด อากาศเย็นตามฤดูกาลเท่ากับพักผ่อนน้อย และเครียดจากงาน/การเรียน ตามลำดับ ต่างจากกลุ่มที่ไม่เกิดอาการกลับเป็นซ้ำ พบปัจจัยที่มีผลมากต่อผู้ป่วยในกลุ่มหลังนี้ ได้แก่ อากาศเย็นตามฤดูกาล การใช้น้ำอุ่นล้างหน้า และแสงแดดจัด สำหรับปัจจัยด้านความเครียดมีผลต่อผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้น้อยมาก จะเห็นได้ว่า สิ่งเหมือนกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ คือ ปัจจัยในการสัมผัสกับอากาศเย็นตามฤดูกาล มีผลในการกระตุ้นต่อการเกิดโรคของผู้ป่วย และเหตุผลหนึ่งที่ปัจจัยนี้พบมากกว่าปัจจัยอื่น เนื่องจากระยะเวลาในการเก็บข้อมูลวิจัยตรงกับในช่วงฤดูหนาวพอดี ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับผลกระทบจากส่วนนี้ด้วย

จากตาราง 19 จะเห็นได้ว่า ปัจจัยกระตุ้นส่วนใหญ่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำเป็นปัจจัยที่ผู้ป่วยสามารถหลีกเลี่ยงในการเกิดโรคได้ และภาวะเครียดจากงาน/การเรียน รวมถึงการพักผ่อนน้อย เป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดผลกระทบค่อนข้างน้อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งจากทั้งหมดข้างต้น

อาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วย 15 คนในการวิจัยครั้งนี้ สามารถมีช่วงที่สงบจากโรคได้นานมากกว่า 12 สัปดาห์ แตกต่างจากในผู้ป่วยที่เกิดอาการกลับเป็นซ้ำก่อน 12 สัปดาห์ จากตาราง 20 จะเห็นได้ว่า การพักผ่อนน้อย และเครียดจากงาน/การเรียน เป็นปัจจัยที่มีผลกระทบอย่างมากในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ซึ่งเป็นปัจจัยที่ผู้ป่วยบางคนหลีกเลี่ยงได้ยาก จึงทำให้พบผื่นกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้บ่อยขึ้น

สำหรับอาการข้างเคียงจากการใช้ยาทาต่อเนื่องเป็นเวลานาน 2 สัปดาห์ พบว่า ส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 1%โคลไตรมาโซลครีมไม่ค่อยพบอาการผดผื่นจากการใช้ยา คล้ายกับในกลุ่มที่ได้รับยา 2%คีโตโคนาโซลครีม แต่แตกต่างกันตรงที่ ผู้ป่วย 2 ใน 3 คนที่เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาคีโตโคนาโซล พบลักษณะตุ่มหนองสีขาวในบริเวณที่ทายาซึ่งจำเป็นต้องหยุดใช้ยาหลังจากเกิดอาการข้างต้น เมื่อทำการตรวจเพิ่มเติมโดยนำตุ่มหนองที่บริเวณผิวหนังผู้ป่วยมาย้อมแกรม (Gram stain) ไม่พบมีเชื้อผดผื่นใด พบเพียงเม็ดเลือดขาวจำนวนเล็กน้อยเท่านั้น ซึ่งหลังจากหยุดทายา ผู้ป่วยทั้ง 2 คนมีอาการดีขึ้น ค่อยหายเองจากตุ่มหนองได้ตามลำดับ โดยมีอาการอยู่ประมาณ 3 วัน เมื่อพิจารณาถึงสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าว อาจเกิดจากส่วนผสมของยาบางชนิดซึ่งมีความมันเกินไป ทำให้เกิดการอุดตันตามรูขุมขน เกิดมีตุ่มหนองดังกล่าวขึ้น

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 1%ไพมิโครลิมูสครีมทาต่อเนื่องในช่วงหลัง ยังคงพบอาการข้างเคียงได้เช่นกัน โดยอาการที่พบยังคงคล้ายเดิม คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแสบร้อนหลังจากทายา โดยสัมผัสรับรู้ชัดเจนเมื่อโดนแสงแดด จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการมากขึ้น เนื่องจากยาไพมิโครลิมูสทำให้ผิวหนังไวต่อแสงยูวี แต่ไม่พบอาการผื่นแพ้แสงแต่อย่างใด อาการข้างเคียงอื่น ได้แก่ อาการตึงยิบๆ และคันเป็นพักๆ ดังนั้น เมื่อพิจารณาใช้ยาตัวนี้ในการรักษาผื่นผิวหนังชนิดใดก็ตาม ควรให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้น รวมถึงแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงแสงแดดจัดในขณะที่ใช้ยาดังกล่าวด้วย

สรุป

จากการวิจัย การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ 2%คีโตโคนาโซลครีม กับ 1%โคลไตรมาโซลครีม และ 1%ไพมิโครลิมูสครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังอักเสบเรื้อรังเรื้อรังมาแต่ต้น ในระยะยาว พบว่า การให้ยาทาต่อเนื่องหลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจากโรคแล้ว เพื่อหวังผลให้ผู้ป่วยสามารถมีช่วงที่สงบ หายจากโรคได้นานขึ้น ให้ผู้ป่วยสามารถลดการใช้ยาเป็นประจำได้นั้น จำเป็นต้องอาศัยการดูแลจัดการในหลายปัจจัย การให้ความรู้แนะนำผู้ป่วยถึงลักษณะโดยธรรมชาติของโรคเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ เนื่องจากโรคผิวหนังเรื้อรังเรื้อรังมาแต่ต้นนั้นจัดอยู่ในกลุ่มโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจน จึงยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ส่วนหนึ่งเกิดจากปัจจัยภายใน (Endogenous factors) เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมในบางส่วน ทำให้ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันโรคแตกต่างกันไป⁽⁹⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีอีกหลายปัจจัยภายนอกที่พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค เช่น อากาศหนาวเย็นตามฤดูกาล แสงแดดที่ร้อนจัดเกินไป การดื่มแอลกอฮอล์ การโดน

ฝุ่นละออง การพักผ่อนไม่เพียงพอ เป็นต้น ซึ่งหากผู้ป่วยสามารถสังเกตได้ว่า ปัจจัยใดเป็นตัวที่มีผลต่อการกระตุ้นในการเกิดโรคของตนเอง และสามารถหลีกเลี่ยงได้ ย่อมทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสนในการเกิดโรคลดลง แต่สภาพชีวิตความเป็นอยู่ในปัจจุบันของผู้ป่วยบางคนไม่สามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยบางอย่างได้ เช่น การทำงานที่อยู่ในห้องรวม ไม่สามารถหลีกเลี่ยงจากห้องปรับอากาศที่เย็นเป็นเวลานานได้ หรือ บางคนมีลักษณะการทำงานที่ทำให้เกิดความเครียดอยู่บ่อยครั้ง ซึ่งเมื่อใดก็ตามที่เกิดผื่นโรคผิวหนังเรื้อรังขึ้นมาได้ทันทีแล้ว ขั้นตอนต่อไปคือการเลือกใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการอักเสบที่เกิดขึ้น โดยเลือกยาที่ได้ผลดีในการรักษาและเกิดอาการข้างเคียงน้อยที่สุด

การใช้ยาด้านการอักเสบในแต่ดั้งเดิม มักนิยมเลือกใช้ในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ เพื่อบรรเทาอาการอักเสบที่เกิดขึ้น ซึ่งพบว่าได้ผลในการรักษาที่ดี แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน หรือใช้ยาที่มีความแรงเกินไป ย่อมก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ โดยเฉพาะการใช้ยาที่ใบหน้าซึ่งเป็นบริเวณที่ผิวหนังบางกว่าบริเวณอื่น อาการที่พบบ่อย ได้แก่ เส้นเลือดฝอยขยายตัว ผิวหนังลอก การอักเสบรอบปาก เป็นต้น ยาไพมิโครลิมุสซึ่งเป็นยาด้านการอักเสบชนิดใหม่ในกลุ่มแคลซินูรินอินฮิบิเตอร์ พบว่าสามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังเรื้อรังได้ทันที และผลการใช้ยาดังนี้ในระยะยาว ยังไม่พบรายงานการศึกษาใดที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เหมือนยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ แต่ข้อเสียในขณะนี้ คือ ยายังมีราคาแพง และก่อให้เกิดอาการแสบร้อนในช่วงแรกที่ทายาได้ ซึ่งอาจทำให้เกิดความไม่พอใจในผู้ป่วยบางราย ดังนั้น ยาไพมิโครลิมุสจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ต้องการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสเตอรอยด์ต่อเนื่องเป็นเวลานาน เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่เกิดผื่นบ่อยเป็นๆหายๆ

สำหรับการใช้ยาทาต่อเนื่อง เพื่อหวังผลในการควบคุมการเจริญเติบโตของเชื้อ *P.ovale* จากยาคีโตโคนาโซลและโคลไตรมาโซลครีม ให้ร่างกายมีกลไกการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติต่อเชื้อตัวนี้ลดลง หรือใช้ยาไพมิโครลิมุสที่มีผลในการลดการอักเสบได้โดยตรงจากการยับยั้งการหลั่งของซัยโตไคน์หลายชนิด เมื่อประเมินผลที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา พบว่าสัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยที่มีอาการใหม่ ส่วนใหญ่ยังคงมีปัจจัยกระตุ้นในการเกิดโรคอยู่ สำหรับกลุ่มที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำ เมื่อเปรียบเทียบกับความถี่เดิมในการเกิดโรค พบมีผู้ป่วยอยู่ประมาณร้อยละ 10 ที่ได้รับประโยชน์จากการวิจัยนี้ ดังนั้น การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังเรื้อรังได้ทันทีนั้น นอกจากการใช้ยาช่วยบรรเทาอาการอักเสบที่เกิดขึ้น การนำยาในกลุ่มอิมิดาโซลหรือยาไพมิโครลิมุสมาทาต่อเนื่องเพื่อให้ผู้ป่วยมีช่วงที่หายจากโรคได้นานขึ้นนั้น ควรเป็นการรักษาที่ควบคู่กับการให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงปัจจัยที่เป็นตัวกระตุ้นการเกิดโรคร่วมด้วย ซึ่งเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นได้เลยทีเดียวทั้งหมด เนื่องจากช่วยให้ผู้ป่วยสามารถมีช่วงที่สงบจากโรคได้นานขึ้นกว่าเดิมได้

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้ พบมีหลายข้อแนะนำเพิ่มเติมซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการสร้างองค์ความรู้ใหม่เพิ่มเติมต่อไปในอนาคต ดังนี้

1. ในการเก็บข้อมูลสำหรับการทำวิจัยครั้งนี้ ได้จำกัดช่วงระยะเวลาในการเก็บข้อมูล ตั้งแต่เดือน กันยายน 2549 ถึง มีนาคม 2550 ซึ่งจะเห็นได้ว่า ในช่วงเวลาดังกล่าวตรงกับช่วงที่เป็นฤดูฝน และฤดูหนาว ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับผลกระทบจากปัจจัยดังกล่าว ผลที่ได้จึงทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นกลับเป็นซ้ำได้มากขึ้น ดังนั้น หากมีโอกาสในการเก็บข้อมูลต่อยอดเพื่อทำการศึกษารายละเอียดผู้ป่วยเฉลี่ยทั้งปี อาจทำให้ได้ผลการวิจัยที่แตกต่างไปจากการศึกษานี้

2. เนื่องจากปัจจัยทางด้านพันธุกรรม การมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวเนื่องกับเซลล์ (Defective cell-mediated immunity) เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสในการเกิดโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสได้มากขึ้น จากการศึกษาในต่างประเทศที่ผ่านมาได้ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการไว้แล้วหลายอย่าง แต่ยังไม่ค่อยมีการสรุป หรือกล่าวถึงประวัติโรคนี้ของคนในครอบครัว ว่ามีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องกับแนวโน้มการพบโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสมากขึ้นหรือไม่อย่างไร ดังนั้นหากมีการศึกษาเกี่ยวกับโรคนี้ในครั้งต่อไป การเก็บประวัติข้อมูลการเกิดโรคของคนในครอบครัว แล้วนำมาวิเคราะห์สรุปผลหาความสัมพันธ์ น่าจะช่วยให้เกิดประโยชน์ต่อไปในภายภาคหน้าได้

3. ในการวิจัยครั้งนี้ การประเมิน หรือสรุปผลต่างๆ ส่วนใหญ่กล่าวถึงอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ไม่ได้เน้นการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ถึงแม้ว่าการศึกษาในต่างประเทศได้สรุปไว้แล้วว่า ปริมาณเชื้อ *P.ovale* ที่ได้จากการเพาะเชื้อในผู้ป่วยโรคซีบอเรอิคเดอมาไตติสกับคนปกติไม่ได้มีความแตกต่างกัน แต่หากมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมยืนยันคู่ไปกับอาการทางคลินิก จะทำให้ข้อมูลที่ได้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น เช่น การที่ผู้ป่วยเกิดอาการกลับเป็นซ้ำ มีความเกี่ยวเนื่องกับปริมาณเชื้อ *P.ovale* ที่เพิ่มขึ้นหรือไม่ และทำให้ได้ข้อมูลพื้นฐานทางการวิจัยโรคในประเทศไทยด้วยส่วนหนึ่ง

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Valencia IC, Kerdel FA. Topical glucocorticoids. In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2324-7.
2. Plewig G, Lansen T. Seborrheic dermatitis. In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1198-1204.
3. Nenoff P, Haustein UF. Effect of anti-seborrhea substance against *Pityrosporum ovale* in vitro [abstract]. *Hautarzt* 1994;45:464-7.
4. Van GF, Odds FC. The anti-*Malassezia furfur* activity in vitro and in experimental dermatitis of six imidazole antifungal agents: bifonazole, clotrimazole, flutrimazole, ketoconazole, miconazole and sertaconazole [abstract]. *Mycoses* 1995;38:389-93.
5. Faergemann J. Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare*: treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1986;114:695-700.
6. Johnson BA, Nunley JR. Treatment of seborrheic dermatitis. *American Family Physician* 2000;61:2703-18.
7. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
8. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
9. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Folster-Holst R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152:1282-89.
10. Reitamo S, Van-Leent EJM, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: 539-46.

11. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144:507-13.
12. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clinical Practice* 2005;59:969-74.
13. Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2003;148:1242-4.
14. Burton JL, Pye PJ. Seborrhea is not a feature of seborrheic dermatitis. *Br Med J* 1983;286:1169-70.
15. McGinley K, Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1975;64:401-5.
16. Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM. Role of microorganism in dandruff. *Arch Dermatol* 1976;112:333-8.
17. Faergemann J, Fredriksson T. Experimental infections in rabbits and humans with *Pityrosporum orbiculare* and *P. ovale*. *J Invest Dermatol* 1981;77:314-8.
18. Sohnle PG, Collins-Lech C. Activation of complement by *Pityrosporum orbiculare*. *J Invest Dermatol* 1983;80:93-7.
19. Tegner E. Seborrheic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. *Acta Derm Venereol Suppl* 1983;63:335-9.
20. Tolleson A, Frithz A, Berg A, Karlman G. Essential fatty acids in infantile seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:957-61.
21. Pari T. Randomized double blind controlled trial of 2% ketoconazole cream versus 0.05% clobetasol 17-butyrate cream in seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:89-90.
22. Green CA, Farr PM, Shuster S. Response of seborrheic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. *Br J Dermatol* 1987;116:217-21.
23. Katsambas A, Antoniou C, Frangoule E, Avgerinou G, Michailidis D, Stratigos J. A double-blind trial of treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream compared with 1% hydrocortisone cream. *Br J Dermatol* 1989;121:353-7.
24. Parsad D. Topical metronidazole in seborrheic dermatitis-A double-blind study. *Dermatology* 2001;201:35-7.
25. Cuelenaere C, De Bersaques J, Kint A. Use of topical lithium succinate in the

- treatment of seborrheic dermatitis. *Dermatology* 1992;184:194-7.
26. Nakayama J. Four cases of seborrheic dermatitis of the face and scalp successfully treated with 1 α -24 (R)-dihydroxycholecalciferol (tacalcitol) cream. *Eur J Dermatol* 2000;10:528-32.
 27. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;143:964-8.
 28. Dahl KB, Reymann F. Photochemotherapy in erythrodermic seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol* 1977;113:1295-6.
 29. พยงค์ วณิกเกียรติ. ยาสเตอรอยด์. ใน: ยุพิน สังวรินทะ, สุภินันท์ อัญเชิญ, พยงค์ วณิกเกียรติ, นพมาศ วงศ์วิทย์เดชา, บรรณาธิการ. เกสซ์วิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: ภาควิชา เกสซ์วิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2539. หน้า 630-41.
 30. American Medical Association. Drugs used for superficial infections of the skin and mucous membranes. In: Ambre JJ, Bennett DR, Cranston JW, Dickinson BD, McCann MA, Pang DC. et al. editors. *Drug evaluation annual* 1995. 5th ed. USA; 1995. p. 1650-61.
 31. Fitzpatrick JE. Topical antifungal agents. In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2339-43.
 32. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:40-79.
 33. Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997;36:788-92.
 34. Brennan B, Leyden JJ. Overview of topical therapy for common superficial fungal infections and the role of new topical agents. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S3-8.
 35. Petranyi G, Ryder NS, Stutz A. Allylamine derivatives: a new class of synthetic antifungal agents inhibiting squalene epoxidase. *Science* 1984;224:1239-41.
 36. Faergamann J. Treatment of seborrheic dermatitis with oral terbinafine. *Lancet* 2001; 358:170.
 37. Maeda T, Takase M, Ishibashi A. Synthesis and antifungal activity of butenafine hydrochloride (KP-363), a new benzylamine antifungal agent. *Yakugaku Zasshi* 1991;111:126-37.
 38. Mcneely W, Spencer CM. Butenafine. *Drugs* 1998;55:405-12.
 39. Nahm WK, Orengo I, Rosen T. The antifungal agent butenafine manifests anti-

- inflammatory activity in vivo. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:203-6.
40. Gupta AK. Pharmacoeconomic analysis of ciclopirox nail lacquer solution 8% and the new oral antifungal agents used to treat dermatophyte toe onychomycosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S81-95.
 41. Smity EB. New topical agents for dermatophytosis. *Cutis* 1976;17:54-8.
 42. วัชรวิ ลิมปนสิทธิกุล. Immunomodulating agents. ใน: คณาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา1. พิมพ์ครั้งที่ 6. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล; 2542. หน้า 406-18.
 43. Tharp M. Calcineurin Inhibitors. *Dermatologic Therapy* 2003;15:325-32.
 44. Noursari 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.
 45. Sidbury R, Hanifin JM. Topical immunomodulators. In: Freedberg IM, Aisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2359-61.
 46. Bornhovd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:736-43.
 47. Dunn C, Wagstaff A, Peny CM, Plosker GL, Goce KI. 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.
 48. Ho VC, Griffiths CE. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
 49. Berth-Jones J, Henderson CA. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-30.
 50. Lowe NJ, Wieder JM. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:710-19.
 51. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporine. *Br J Dermatol* 1996;35:21-4.
 52. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Wuite J, Zeegelaar J. The long-term safety and efficacy of cyclosporine in severe refractory atopic dermatitis: A comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996;135:15-20.

53. Eison D, Griffiths CEM, Ellis CN, Duell E, Voorhees JJ. Cyclosporine swish and spit improves oral lichen planus: A double-blind analysis. *N Eng J Med* 1990;323:290.
54. Elgart G, Stover P, Larson K, Sutter C, Scheibner S, Davis B, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine: Results in seven patients. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:83-6.
55. Noursari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and pemphigoid. *Lancet* 1999;345:667-8.
56. BenEzra D. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine-A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc* 1988;20:136-43.
57. Arai T, Koyama Y, Suenaga T, Honda H. Ascomycin, an antifungal antibiotic. *J Antibiot Ser* 1962;15:231-2.
58. Billich A, Aschauer H, Aszòdi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than CS and tacrolimus. *Int J Pharmacol* 2004;269:29–35.
59. Korkij W. Topical immunomodulator. In: Intarakamthonchai T, Saunkratai C, editors. *Highlights in clinical medicine*. Bangkok: Chulalongkorn university printing house; 2004. p. 50-4.
60. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarratt M, Pariser D, Stewart D, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:515–25.
61. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004;208: 365-72.
62. Eichenfield LF, Lucky AW, Langley RG, Lynde C, Kaufmann R, Todd G, et al. Use of pimecrolimus cream 1% (Elidel) in the treatment of atopic dermatitis in infants and children: the effects of ethnic origin and baseline disease severity on treatment outcome. *Int J Dermatol* 2005;44:70–5.
63. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, Graeber M, Brautigam M, Luger T. An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol* 2003;83:351–3.
64. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus cream 1% and betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2004;151:1071-5.

65. Belsito DV, Fowler JF Jr, Marks JG Jr, Pariser DM, Hanifin J, Duarte IA. Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis* 2004; 73:31-8.
66. Thaci D, Steinmeyer K, Ebelin ME, Scott G, Kaufmann R. Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe, and effective. An open study. *Dermatology* 2003; 207:37-42.
67. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Pawlak FM, Stücker M, Bader A, et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:407-10.
68. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, Scott G, Burtin P, Greig G, et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol* 2002;119:876-87.
69. Cheer SM, Plosker GL. Tacrolimus ointment: a review of its therapeutic potentials as a topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:389-406.
70. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S39-46.
71. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S47-57.
72. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
73. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997;337:816-21.
74. Russell JJ. Topical tacrolimus: a new therapy for atopic dermatitis. *Am Fam Physician* 2002;66:1899-902.
75. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Therapy* 1998;5:74-84.
76. Marsland AM, Griffiths CEM. Therapeutic potential of macrolide immunosuppressants in dermatology. *Expert Opin Investig Drug* 2004;13:125-37.
77. Singalavanija S. Topical immunomodulators in atopic dermatitis. *Thai J Dermatol* 2003;19:175-83.

78. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:100-14.
79. Fujisawa. Protopic[®] (tacrolimus) ointment 0.03% and 0.1%. Summary of product characteristics. Fujisawa Ltd, June, 2004.
80. Thestrup-Pederson K. Tacrolimus treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:359-62.
81. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S28-38.
82. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S58-64.
83. Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1996;132:419-23.
84. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus is effective for facial lesions of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2000;80:451.
85. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis: a pilot study. *Arch Dermatol* 1998;134:1101-2.
86. Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, Thomson AW, Rilo H, Nikolaidis N, et al. Efficacy of FK 506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplant Proc* 1991;23:3328-9.
87. Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *BrJ Dermatol* 1999;140:338-42.
88. Nghiem P. The "drug vs graft-vs-host disease" conundrum gets tougher, but there is an answer: the challenge to dermatologists. *Arch Dermatol* 2001;137:75-6.
89. Horowitz M. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, et al, editors. *Hematopoietic cell transplantation*. 2nd ed. Malden (MA): Blackwell Science; 1998. p. 12-8.
90. Choi C, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol* 2001;137:1202-6.
91. Yamamoto S, Kato R. Hair growth-stimulating effects of cyclosporin A and FK506,

- potent immunosuppressants. *J Dermatol Sci* 1994;Suppl 7:S47-54.
92. Lauerma AI, Maibach HI, Granlund H, Erkkö P, Kartamaa M, Stubb S. Inhibition of contact allergy reactions by topical FK506. *Lancet* 1992;340:556.
 93. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:995-8.
 94. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005;15:88-91.
 95. Stratigos JD, Antoniou C, Katsambas A, Bohler K, Fritsch P, Schmolz A, et al. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A double-blind comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:850-3.
 96. Information from your family doctor. Seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician* 2003;68:1611-2.
 97. Bergbrant IM. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* yeasts. *Curr Top Med Mycol* 1995;6:95-112.
 98. Bergbrant IM, Faergemann J. The role of *Pityrosporum ovale* in seborrheic dermatitis. *Semin Dermatol* 1990;9:262-8.

ภาคผนวก

ลงชื่อ.....(ผู้มีอำนาจทำการแทน)
(.....)

ลงชื่อ หัวหน้าโครงการวิจัย
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

หมายเหตุ

1. ในกรณีผู้ให้ความยินยอมมีอายุไม่ครบ 18 ปีบริบูรณ์ จะต้องเป็นผู้ปกครองตามกฎหมายเป็นผู้ให้ความยินยอมด้วย
2. กรณีผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย ไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือให้ความยินยอมนี้ให้แก่ ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยฟังจนเข้าใจแล้ว และให้ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยลงนาม หรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวด้วย

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

เขียนที่

วันที่

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี
 อยู่บ้านเลขที่.....ถนน.....หมู่ที่.....แขวง/ตำบล.....
 เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

- ข้อ 1. ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของ พญ.ปิยะมาศ สิงห์วาทะนนท์ เรื่องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผล ของ 2% คีโตโคนาโซลครีม กับ 1% โคลไตรมาโซลครีม และ 1% ไพมิโครลิมุสครีม ในการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นผิวหนังซึ่งบอเรียคเดอมาไตติสในระยะยาว
- ข้อ 2. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับขู่เข็ญ หลอกลวง แต่ประการใด และจะให้ความร่วมมือในการวิจัยทุกประการ
- ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับ จากการวิจัยโดยละเอียดแล้ว จากเอกสารคำอธิบายโครงการวิจัย
- ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผย เฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น
- ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากมีอันตรายใด ๆ อันเกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้า จะได้รับการรักษาพยาบาลจากคณะผู้วิจัย โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและจะได้รับค่าชดเชย รายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจน มีสิทธิได้รับค่าทดแทน ความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามสมควร
- ข้อ 6. ข้าพเจ้าได้รับทราบแล้วว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์จะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้ และการบอกเลิก การร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อการดูแลรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป
- ข้อ 7. พญ.ปิยะมาศ สิงห์วาทะนนท์ ได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่าง ๆ ของโครงการตลอดจน ประโยชน์ของการวิจัยรวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในการเข้าร่วม โครงการนี้ ให้ข้าพเจ้าทราบและตกลงรับผิดชอบตามคำรับรองในข้อ 5 ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนา ของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญพร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ.....(ผู้มีอำนาจทำการแทน)
(.....)

ลงชื่อ หัวหน้าโครงการวิจัย
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

NO.code _____

แบบสอบถามในวันแรกที่มาทำการรักษา

สำหรับผู้ป่วย

1. ชื่อ _____ นามสกุล _____ เพศ _____ อายุ _____ อาชีพ _____
เบอร์โทรศัพท์ (ที่ติดต่อได้สะดวก) _____
โรคประจำตัว _____

2. ท่านมีอาการผื่นผิวหนังโรคช็อบเรอิคเดอมาไตติส (เช็บเดิม) เป็นประจำหรือไม่ () เป็น () ไม่เป็น
กรณีมีอาการเป็นประจำ พบว่าเป็นบ่อยเท่าใด
() 1-2 เดือน/ครั้ง () 3-4 เดือน/ครั้ง
() เป็นบ่อยกว่า 1 เดือน/ครั้ง

3. ท่านเคยเข้ารับการรักษาผื่นผิวหนังเช็บเดิม มาก่อนหน้านี้หรือไม่ () เคย () ไม่เคย
ครั้งสุดท้ายที่ท่านได้รับการรักษา (ทั้งยาทา หรือ ยารับประทาน) ก่อนมาศูนย์ผิวหนัง มศว. _____ เดือน
(กรณีมากกว่า 12 เดือน โปรดระบุเป็นจำนวนปี _____ ปี)

4. ท่านสังเกตว่าผื่นผิวหนังเช็บเดิมของท่าน มีอาการกลับเป็นซ้ำ/กำเริบขึ้น เมื่อ
สามารถตอบได้มากกว่า 1 ข้อ
() พักผ่อนน้อย
() เครียดจากการทำงาน/การเรียน
() อากาศเย็น/ฤดูหนาว
() แสงแดดจัดๆ/ความร้อน
() เดินทางไป-กลับต่างประเทศ
() ใช้น้ำอุ่น/น้ำร้อนล้างหน้า
() อยู่ในห้องปรับอากาศที่อุณหภูมิเย็นเป็นเวลานาน
() เปลี่ยนการใช้ผลิตภัณฑ์/ครีมเกี่ยวกับหน้า หรือ ตัว
() ตี๋มแอลกอฮอล์
() ทานอาหารมัน จำพวกของทอด หรือ แป้งมากเกินไป
() ไม่สัมพันธ์กับปัจจัยใดเลย
() อื่นๆ โปรดระบุ _____

NO.code _____

สำหรับแพทย์ประเมิน

1. ชื่อ – สกุลผู้ป่วย _____ HN _____

2. ตำแหน่งที่พบ Lesion

คิ้ว/หน้าผาก	แก้ม/ร่องข้าง จมูก	หมวดเครา/รอบ ปาก	บริเวณหู	ไรผม	บริเวณขมับ

หมายเหตุ ใช้เครื่องหมาย ✓ ในตำแหน่งที่มีรอยโรค

3. ความรุนแรงของแต่ละอาการ

	ใส่ตัวเลข 0-3				
Erythema					
ค่าเฉลี่ย					
Scaling					
ค่าเฉลี่ย					
Lesional Score					

หมายเหตุ Criteria ในการให้ Score

	0	1	2	3
Erythema	No clinical	Faint pink	Moderate erythema	Marked erythema ± swelling
Scaling	No clinical	Thin Scale < 25% of lesion	Moderate scale 26 – 75% of lesion	Thick scale > 75% of lesion

4. สรุประดับความรุนแรง = ผลรวม Score ของแต่ละตำแหน่ง =
(Grade Severity) จำนวนตำแหน่งที่เป็นผื่นหมายเหตุ Criteria ในการแบ่งระดับความรุนแรง

0-2 = mild

> 2-4 = moderate

> 4-6 = severe

NO.code _____

แบบสอบถามหลังจากทายาชุดที่1 ครบ 1 สัปดาห์

สำหรับผู้ป่วย

1.ชื่อ _____ นามสกุล _____

2.หลังจากใช้ยาทา ท่านมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาหรือไม่ () มี () ไม่มี
 ถ้ามี อาการเหล่านั้นคือ (สามารถตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

	*เริ่มมีอาการหลัง ทายา	*ช่วงเวลาในแต่ละ ครั้งที่ใช้นาน	*จำนวนวันที่เป็นจน อาการหายไปเอง	*ไม่หายเอง
() แสบ/ร้อน บริเวณที่ทายา				
() ตึงยิบบริเวณที่ทายา				
() แดงมากขึ้นบริเวณที่ ทายา				
() คันมากกว่าก่อนใช้ยา				
() อื่นๆ โปรดระบุ				

หมายเหตุ * กรุณาระบุเป็นตัวเลข พร้อมหน่วยเวลา (นาที, ชั่วโมง, วัน)

3.ขณะนี้ ท่านยังมีอาการของผื่นผิวหนังเขิบเดิมอยู่หรือไม่

() มี () ไม่มี

4.ท่านพึงพอใจกับผลการรักษาในขณะนี้หรือไม่ อย่างไร

() ไม่พอใจ
 () เฉยๆ
 () พอใจ

NO.code _____

แบบสอบถามที่เวลา 1 สัปดาห์หลังทายาชุดที่2 ครบตามกำหนด

สำหรับผู้ป่วย

1.ชื่อ _____ นามสกุล _____

2.หลังจากใช้ยาทา ท่านมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาหรือไม่ () มี () ไม่มี
ถ้ามี อาการเหล่านั้นคือ (สามารถตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

	*เริ่มมีอาการหลัง ทายา	*ช่วงเวลาในแต่ละ ครั้งที่ใช้นาน	*จำนวนวันที่เป็นจน อาการหายไปเอง	*ไม่หายเอง
() แสบ/ร้อน บริเวณที่ทายา				
() ตึงยิบบริเวณที่ทายา				
() แดงมากขึ้นบริเวณที่ ทายา				
() คันมากกว่าก่อนใช้ยา				
() อื่นๆ โปรดระบุ				

หมายเหตุ * กรุณาระบุเป็นตัวเลข พร้อมหน่วยเวลา (นาที, ชั่วโมง, วัน)

3.ขณะที่ใช้ยาทาตัวที่ 2 ท่านสังเกตว่ามีอาการกำเริบขึ้นของผื่นผิวหนังซ้ำเดิมหรือไม่
() มี () ไม่มี

4.ท่านพึงพอใจกับผลการรักษา หลังจากใช้ยาทาตัวที่2 หรือไม่ อย่างไร
() ไม่พอใจ
() เฉยๆ
() พอใจ

NO.code _____

แบบสอบถามสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบ/กลับเป็นซ้ำระหว่างเข้าร่วมโครงการ

สำหรับผู้ป่วย

1. ชื่อ _____ นามสกุล _____

2. ท่านเริ่มเกิดอาการผื่นผิวหนังซ้ำเดิม หลังจากหยุดยาทาตัวที่ 2 มานาน ____ วัน

3. ตำแหน่งที่เกิดอาการผื่นผิวหนังซ้ำเดิม เป็นตำแหน่งเดิมหรือไม่

() เป็นตำแหน่งเดิม

() ไม่ใช่ตำแหน่งเดิม

4. ก่อนเกิดอาการผื่น ท่านมีประวัติดังต่อไปนี้หรือไม่

หากมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง สามารถตอบได้มากกว่า 1 ข้อ

() พักผ่อนน้อย

() เครียดจากการทำงาน/การเรียน

() สัมผัสกับอากาศที่เย็นจัดตามฤดูกาล

() สัมผัสกับแสงแดดจัดๆ/ความร้อน

() เดินทางไป-กลับต่างประเทศ

() ใช้น้ำอุ่น/น้ำร้อนล้างหน้า

() อยู่ในห้องปรับอากาศที่อุณหภูมิเย็นจัดเป็นเวลานาน

() เปลี่ยนการใช้ผลิตภัณฑ์/ครีมที่เกี่ยวกับหน้า หรือ ตัว

() ตี๋มแอลกอฮอล์

() ทานอาหารมัน จำพวกของทอด หรือ แป้งมากเกินไป

() ไม่มีประวัติใดๆ ดังกล่าวข้างต้น ไม่แน่ใจว่าสาเหตุใดที่ทำให้เกิดผื่น

() อื่นๆ โปรดระบุ _____

ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	แพทย์หญิงปิยะมาศ สิงห์วาทะนนท์
วันเดือนปีเกิด	16 กรกฎาคม พ.ศ.2520
สถานที่เกิด	เขตพญาไท จ.กรุงเทพฯ
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	492/33 ถ.สุขสวัสดิ์ แขวงบางปะกอก เขตราชบุรีบูรณะ จ.กรุงเทพฯ 10140
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	แพทย์ประจำศูนย์ผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	ศูนย์ผิวหนัง มศว สุขุมวิท 23 แขวงคลองเตย เขตวัฒนา จ.กรุงเทพฯ 10110
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ.2534	มัธยมศึกษาตอนต้น จาก โรงเรียนวิมุตยารามพิทยากร
พ.ศ.2537	มัธยมศึกษาตอนปลาย จาก โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา
พ.ศ.2544	ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต จาก มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ.2550	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาจิตวิทยา จาก มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ