

บทที่ 2

การปริทัศน์วรรณกรรม (Literature review) ที่เกี่ยวข้อง

ในประเทศอียิปต์ จีนและอินเดียได้ใช้โหราเลนรักษาโรคคางขาวมาตั้งแต่สมัยโบราณ เป็นเวลาหลายร้อยปีมาแล้ว โดยในประเทศอียิปต์ใช้เมล็ดพืชจากต้น Aatrillae (*Ammi majus*) (21) ส่วนในอินเดียและจีนใช้เมล็ดจากต้น Bavachee หรือ *Vasuchika* (*Psoralea corylifolia*) (22) โดยนำมาเมล็ดพืชมารับประทานหรือทาที่ผิวหนัง หลังจากนั้นก็จะให้ผู้ป่วยตากแดด

ในปี 1947 El Mofty และคณะ (23) ได้ใช้ยาโหราเลนรักษาผู้ป่วยโรคคางขาว โดยรับประทานหรือทาที่ผิวหนัง หลังจากนั้นก็ให้ผู้ป่วยตากแดดหรือใช้รังสีจากหลอดไฟที่มีรังสีอัลตราไวโอเลตเอฉายที่ผิวหนัง

ในช่วงปลายของทศวรรษ 1940 ได้มีการสกัดแยกสารโหราเลนคือ 8-เมท็อกซีโหราเลน ต่อมากลางทศวรรษ 1960 ได้มีการสังเคราะห์สารไตรออกซาเลน ไตรเมทิลโหราเลน (24)

ในปี 1951 Pinkus และคณะ (22) ได้เริ่มใช้ยาโหราเลนแบบทาที่ผิวหนังรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน และในปี 1953 Lerner และคณะ (25) ได้ทดลองใช้ยาโหราเลนรักษาโรคอื่นด้วย

ต่อมาปี 1962 Allyn A. (26) รายงานว่ายามีท็อกซีโหราเลน (8-methoxypsoralen, 8-MOP) ใช้ได้ผลดีมากในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

ในปี 1974 Parrish และคณะ (3) รายงานผลการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินอย่างรุนแรง 21 คนด้วยยามีท็อกซีโหราเลนชนิดรับประทานร่วมกับการใช้รังสีอัลตราไวโอเลตเอ ซึ่งเรียกวิธีการรักษาว่า "PUVA" ซึ่งย่อมาจาก Psoralen and Ultraviolet A เป็นวิธีการแบบ "Photochemotherapy" หมายถึงการรักษาที่ต้องใช้ยาโหราเลนร่วมกับรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (1) และ Food and Drug Administration (FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ใช้ PUVA รักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินอย่างรุนแรงได้ในปี 1982

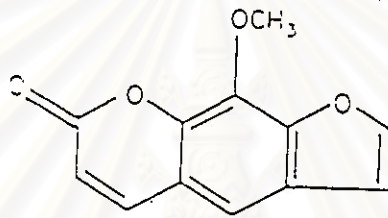
สารโหราเลน

สารโหราเลนพบในพืชมากกว่า 30 ชนิด (23, 27) ได้แก่ มะนาว (lime, lemon), พืชตระกูลมะกรูด (bergamot), ผักชีฝรั่ง (parsley), พืชตระกูลต้นช่าย (celery), กานพลู (clove) และพืชตระกูลมะเดื่อ (fig) (28)

สารไซราเลนมีหลายชนิด ได้แก่ เมท็อกซาเลน (methoxsalen, 8-methoxypsoralen), เบอ์แกปเทน (bergapten, 5-methoxypsoralen) (29) และ ไตรออกซาเลน (trioxsalen, 4, 5', 8-trimethylpsoralen) (30, 31)

สารเมท็อกซาเลนมีที่ใช้มากที่สุด มีทั้งยารับประทานและยาทา ใช้รักษาโรคผิวหนังหลายโรค ได้แก่ โรคสะเก็ดเงิน โรคคางขาว โรคแพ้แสงแดด เป็นต้น สารเบอ์แกปเทนมักใช้เป็นยารับประทาน ใช้รักษาโรคคางขาวได้ผลดี (29, 30) ผลข้างเคียงน้อย แต่ก็ไม่ได้ได้รับความนิยมเท่ากับยามेत็อกซาเลน ส่วนสารไตรออกซาเลนมักจะใช้ในรูปของยาทา (31, 32)

สารเมท็อกซีไซราเลนมีโครงสร้างดังแสดงไว้ในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของสารเมท็อกซีไซราเลน

ยามेत็อกซีไซราเลนสามารถใช้รักษาโรคได้เมื่อรักษาร่วมกับรังสีอัลตราไวโอเลตเอเท่านั้น สารเมท็อกซีไซราเลนถูกดูดซึมได้ดีทางลำไส้ มีระดับยาสูงสุดในเลือดหลังจากรับประทานยาประมาณ 1-6 ชั่วโมง ปฏิกริยาตอบสนองที่ผิวหนังต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอมากที่สุดหลังจากรับประทานยาประมาณ 1-3 ชั่วโมง และอาจนานได้ถึง 8-12 ชั่วโมง (33)

ยามेत็อกซีไซราเลนถูกเมตาโบไลต์ที่ตับ (34) และถูกขับออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง (35) ถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะร้อยละ 74 และทางอุจจาระร้อยละ 14 (36)

การออกฤทธิ์

ยามेत็อกซีไซราเลนเมื่อถูกกระตุ้นด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตเอจะจับกับดีเอ็นเอ ในชั้น basal cell layer และจะยับยั้งการแบ่งตัวในเซลล์ ทำให้จำนวนของเซลล์ในชั้น basal cell layer เหล่านี้ลดลง (37, 38)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทอกซีโซราเลน

การศึกษาของ Schafer-Korting และ Korting ปี 1982 (18) และ Herfst และ De Wolff ในปี 1983 (19) เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทอกซีโซราเลน โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยต่างคนและในผู้ป่วยคนเดียว พบว่าระหว่างผู้ป่วยต่างคนจะมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันมาก และการศึกษาของ Jansen และคณะในปี 1983 (39, 40) พบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกันทั้งระหว่างผู้ป่วยต่างคนและในผู้ป่วยคนเดียว

1. การดูดซึม

1.1 ยารับประทาน

การดูดซึมของยาขึ้นกับรูปแบบของยาที่ต่างกันและอาหารที่รับประทาน
รูปแบบของยา

จากการศึกษาของ Polano และ Schothort ในปี 1977 (13) และ Ljunggren ในปี 1980 (14) พบว่ายาเมทอกซีโซราเลนที่ผลิตโดย 2 บริษัท ดูดซึมได้ไม่เท่ากัน และ Van Hofwegen และ Winkelman ในปี 1978 (5) พบว่าการดูดซึมขึ้นกับขนาดของอนุภาคของยา Thune ศึกษาในปี 1978 (6) และ Maurice และคณะในปี 1985 (7) พบว่ายาเมทอกซีโซราเลนที่เป็นอนุภาคขนาดเล็ก (micronized) จะดูดซึมได้ดีกว่ารูปแบบธรรมดา Stock และคณะในปี 1980 (8) พบว่ายาเมทอกซีโซราเลนในรูปของเหลวดูดซึมได้ดีกว่ายาที่เป็นผงบรรจุในแคปซูลและ Honigsmann ปี 1982 (9); Langner และ Wolska ปี 1981 (10); Monbaliu ปี 1981 (11) และ Nitsche ปี 1981 (12) พบว่ายาที่เป็นของเหลวในแคปซูลดูดซึมได้ดีกว่ายาที่มีอนุภาคขนาดเล็ก (micronized) ซึ่งบรรจุในแคปซูล ในปี 1994 El-Mofty และคณะ พบว่ายาที่มีขนาดอนุภาคเล็กมาก (ultramicronized) มีการดูดซึมที่ดีกว่ายาที่มีขนาดของอนุภาคใหญ่กว่า (41)

Andersen ปี 1980 (42) และ Herfst และ de Wolff ปี 1982 (43) พบว่าภายใต้ชื่อทางการค้าเดียวกัน ยาที่ผลิตจากแต่ละประเทศก็ให้ผลการรักษาต่างกัน เช่น 'Oxsoralen' ยาที่ผลิตจากประเทศออสเตรเลียและประเทศสหรัฐอเมริกาให้ค่า T_{max} ที่ต่างกัน นอกจากนี้ Mosher ปี 1983 (44) ศึกษาพบว่ายาที่ผลิตในบริษัทเดียวกันในแต่ละครั้ง มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างกันมาก ซึ่งอาจทำให้ผลการรักษาแตกต่างกัน

ผลของอาหาร

การดูดซึมของยาเมท็อกซิโซราเลนขึ้นกับชนิดของอาหารที่รับประทาน จากการศึกษาของ Ehrsson ในปี 1979 (15) พบว่าถ้ารับประทานยาพร้อมกับอาหารจะทำให้ความเข้มข้นของยาสูงสุดในซีรัม (Cmax) สูงกว่า แตกต่างจากผลการศึกษาของ Herfst และ De Wolf ในปี 1982 (16) พบว่าการรับประทานยาร่วมกับอาหารทำให้ยาดูดซึมได้น้อยลง และต้องใช้เวลานานขึ้น เวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือดต่ำลงและทำให้ความเข้มข้นสูงสุดของยาในซีรัม (Cmax) ลดลงร้อยละ 25 ซึ่งผลการทดลองที่แตกต่างกัน อาจเกิดจากชนิดของอาหารที่รับประทานต่างกันหรือรูปแบบของยาอาจแตกต่างกัน

ในปี 1981 Roelandts และคณะ (45) ศึกษาพบว่าอาหารที่มีไขมันสูงทำให้ระดับของยาในเลือดลดลง ซึ่งแตกต่างจากผลการทดลองของ Levins และคณะ ศึกษาในปี 1984 (46) กลับพบว่าการรับประทานอาหารที่มีไขมัน ไม่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองที่ผิวหนัง ไม่ว่าจะรับประทานยาในรูปแบบของเหลวหรือยาที่เป็นผง (crystalline)

ในปี 1992 Bech-Thomsen N และคณะ (17) ศึกษาโดยให้ผู้ป่วยรับประทานยาในรูปแบบของเหลว (solution) โดยไม่รับประทานอาหาร ผลการศึกษาพบว่าให้ค่าระดับยาสูงสุดในเลือด (Cmax) สูงกว่าและเวลาที่ระดับสูงสุดในเลือด (Tmax) เร็วกว่าและมีปฏิกิริยาที่ผิวหนังต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอ มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกรรับประทานอาหาร นอกจากนี้พบว่าการรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมัน ไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา

1.2 ยาในรูปแบบยาทา

ในปี 1976 Kammerau และคณะ (47) ศึกษาเกี่ยวกับยาทาเมท็อกซิโซราเลนและพบว่าหลังใช้ยาทาจะสามารถวัดระดับของยาในปัสสาวะได้ ต่อมา Neild และ Scott ในปี 1982 (48) พบว่ายาทาเมท็อกซิโซราเลนจะดูดซึมผ่านผิวหนังและสามารถวัดระดับยาในเลือดได้ แต่ในการศึกษาต่อมาของ Danno ปี 1983 (49) ; Jansen และ Tuomi ปี 1983 (50) ; Chantal และคณะ ปี 1993 (51) ; Hallman และคณะ ปี 1994 (52) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินและรักษาด้วยยาทาเมท็อกซิโซราเลน กลับไม่สามารถวัดระดับของยาในเลือดได้

ในปี 1995 Gomez และคณะ (53) ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินและรักษาด้วยการอาบยาเมท็อกซิโซราเลนและฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (bath-PUVA) สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดได้ และพบว่าระดับยาในเลือดจะสูงขึ้น เมื่อมีรอยโรคที่ผิวหนังรุนแรง

1.3 ยาเหน็บทางทวารหนัก

ในปี 1981 Stolck และคณะ (54) และในปี 1982, 1984 Siddiqui และคณะ (55, 56) ศึกษาพบว่ายาเมท็อกซิโซราเลนเหน็บทางทวารหนัก สามารถทำให้ระดับยาเมท็อกซิโซราเลนในเลือดสูงกว่า

และเร็วกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้รับประทานที่มีอนุภาคขนาดเล็ก (micronized) ที่บรรจุในแคปซูล และรับประทานที่เป็นของเหลวบรรจุในแคปซูล

2. เมตาบอลิซึม (metabolism)

จากการศึกษาของ Busch และคณะในปี 1978 (57) พบว่ายาจะถูกเมตาโบไลต์ก่อนที่จะถูกขับออกจากร่างกาย Kolis และคณะในปี 1979 (58) พบว่าสารเมตาโบไลต์ของยาเมท็อกซีโซราเลนคือ 6-coumarinyl-acetic acid และ 6-coumarinyl-hydroxy-acetic acid

Schmid และคณะศึกษาในปี 1980 (59) พบว่ายาถูกเมตาโบไลต์โดยเริ่มจากตำแหน่ง furan ของโมเลกุลและพบว่า 6-coumarinyl diol derivative เป็นสารเมตาโบไลต์ที่สำคัญ ในปี 1979 Ehrsson และคณะ (15) ศึกษาพบว่า 8-hydroxypsoralen เป็นสารเมตาโบไลต์ของยาโซราเลนอีกตัวหนึ่ง โดยตรวจพบในปัสสาวะในรูปของ glucuronide และ sulphate แต่มีปริมาณค่อนข้างน้อยประมาณร้อยละ 1 ของยาที่รับประทาน

การศึกษาของ Tsamboas และคณะ ในปี 1978 (60) ในหลอดทดลองด้วย rat liver พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของยาเป็น 10-20 เท่า จะมีผลต่อการทำงานของตับและ Chretien ในปี 1983 (61) ศึกษาในผู้ป่วย 19 ราย ที่รักษาด้วย PUVA เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าการทำงานของตับปกติ จากการศึกษาในหลอดทดลองของ Mandula & Pathak ในปี 1979 (62) และ Sharp ในปี 1984 (36) พบว่ายาถูกเมตาโบไลต์ด้วย rat liver ในหลอดทดลอง Ehrsson ปี 1979 (15) และ Schmid ปี 1980 (63) พบว่ายาโซราเลนมีค่าครึ่งชีวิตสั้นและเมตาโบไลต์ผ่าน first-pass metabolism

การจับกับโปรตีน

Veronese และคณะศึกษาในปี 1978, 1979 (64, 65) พบว่ายาเมท็อกซีโซราเลนจับกับโปรตีนอัลบูมินในซีรัมได้ค่อนข้างดี โดยจับกับ purified human serum albumin ร้อยละ 84 Busch และคณะ ในปี 1978 (66) พบว่ายาจับกับโปรตีนอัลบูมินร้อยละ 88-91 ในปี 1979 Artuc และคณะ (67) ศึกษาเกี่ยวกับการจับกับโปรตีนพบว่ายาจับกับโปรตีนร้อยละ 75-80

การศึกษาของ Veronese และคณะในปี 1979 (65) พบว่ายาเมท็อกซีโซราเลนจับที่ตำแหน่ง benzodiazepine binding site ของอัลบูมิน แต่ Bevilacqua และคณะในปี 1981 (68) พบว่ายาเมท็อกซีโซราเลนจับที่ตำแหน่ง warfarin site ของอัลบูมิน และการใช้ tolbutamide ร่วมกับยาเมท็อกซีโซราเลนอาจทำให้ปฏิกิริยาของผิวหนังต่อรังสีอัลตราไวโอเล็ต (photosensitivity) เพิ่มขึ้น

ค่าครึ่งชีวิต (half life)

Hans Ehrsson และคณะในปี 1979 (15) พบว่าเมื่อรับประทานยาหลังจากรับประทานอาหาร ค่าครึ่งชีวิตของยาเท่ากับ 1.03 ชั่วโมง และเมื่อรับประทานยาขณะที่ท้องว่าง ค่าครึ่งชีวิตของยา

เท่ากับ 1.17 ชั่วโมง I. H. Stevenson และคณะในปี 1981 (69) พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดี มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 1.9 ชั่วโมง David P. Goldstein และคณะในปี 1982 (33) พบว่าเมื่อรับประทานอาหารค่าครึ่งชีวิตของยา เท่ากับ 2.1 ชั่วโมง และเมื่อไม่รับประทานอาหารค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 1.7 ชั่วโมง Herfst และ de Wolff ในปี 1983 (19) พบว่ายามีที่ออกซิโซราเลนถูกขจัดออกจากร่างกายค่อนข้างเร็ว มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง

3.เภสัชจลนศาสตร์ของยามที่ออกซิโซราเลนในตุ่มพองน้ำ

ได้มีผู้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในตุ่มพองน้ำ เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยาในตุ่มพองน้ำน่าจะมีค่าใกล้เคียงกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ผิวหนัง มากกว่าค่าเภสัชจลนศาสตร์จากซีรัม Korting และคณะในปี 1982 (70) พบว่าความเข้มข้นของยาในซีรัมและความเข้มข้นของยาในตุ่มพองน้ำมีความสัมพันธ์กัน ($r = 0.91$) และพบว่าความเข้มข้นของยาในตุ่มพองน้ำมีค่าเป็นร้อยละ 35 ± 21.7 ของความเข้มข้นยาในซีรัม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Herfst และ de Wolff (16) ในปีเดียวกันที่สรุปว่าความเข้มข้นของยาในตุ่มพองน้ำมีค่าประมาณหนึ่งในสามของความเข้มข้นของยาในซีรัม

จากการศึกษาของ Herfst และ De Wolff และคณะในปี 1983 (19) พบว่าการรับประทานอาหารทำให้ความเข้มข้นของยาในซีรัมลดลง ซึ่งจะมีผลทำให้ความเข้มข้นของยาในตุ่มพองน้ำลดลงด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในซีรัม (C_{max}) และความเข้มข้นของยาในตุ่มพองน้ำมีความสัมพันธ์กัน ($r = + 0.63, p < 0.004$) และ ความเข้มข้นของยาในตุ่มพองน้ำและ minimal phototoxic dose (MPD) มีความสัมพันธ์กัน ($r = - 0.70, p < 0.001$)

เภสัชจลนศาสตร์ของยามที่ออกซิโซราเลนและผลทางคลินิก

Herfst และคณะศึกษาในปี 1978 (71) พบว่าผลของการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วย PUVA ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด ถ้าความเข้มข้นของยา 56-237 ug/L จะให้ผลการรักษาที่น่าพอใจ แต่ถ้าไม่สามารถวัดระดับยาในเลือดได้หรือมีความเข้มข้นของยาดำ จะให้ผลการรักษาที่ไม่ดี

ในปี 1978 Thune (6) รายงานว่าผลการรักษาจะดีที่สุดเมื่อฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอหลังจากรับประทานยา 1 ชั่วโมง แตกต่างจากศึกษาอื่นๆ ที่พบว่าต้องฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอหลังจากรับประทานยา 2 ชั่วโมง

การศึกษาของ Swanbeck และคณะในปี 1979 (72) พบว่าความเข้มข้นของยามที่ออกซิโซราเลนในซีรัมและ MPD มีความสัมพันธ์กัน ($r = - 0.78, p = 0.001$) Wagner และคณะในปี 1979

(4) ศึกษาในผู้ป่วย 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเมท็อกซิโซราเลนและรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (PUVA) ไม่ได้ผล กลุ่มที่สองคือกลุ่มที่รักษาด้วย PUVA ได้ผลดี พบว่ากลุ่มที่ 2 มีความเข้มข้นยาในเลือดสูงกว่ากลุ่มแรก ในปี 1981 Stevenson และคณะ (69) ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่รักษาด้วย PUVA ไม่ได้ผล 6 ราย พบว่าผู้ป่วย 4 รายมีระดับยาสูงสุดในเลือด (Tmax) ซ้ำ ใช้เวลานานถึง 3-8 ชั่วโมง

ความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมท็อกซิโซราเลนและ minimal phototoxic dose

Ljunggren และคณะ ในปี 1981 (73) ศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 8 คน พบว่า minimal phototoxic dose และความเข้มข้นของยาในซีรัมมีความสัมพันธ์กัน สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Swanbeck และคณะในปี 1979 (72)

ต่อมา Herfst และ de Wolff และคณะในปี 1983 (19) ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในซีรัม (Cmax) และในตุ่มพองน้ำมีความสัมพันธ์กัน ($r = 0.64$; $p < 0.05$); ความเข้มข้นของยาในตุ่มพองน้ำและ minimal phototoxic dose (MPD) มีความสัมพันธ์กัน ($r = -0.71$; $p < 0.05$) และค่า mean serum clearance และ MPD มีความสัมพันธ์กัน ($r = 0.73$; $p < 0.004$)

ในปี 1982 Goldstein และคณะ (33) พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาโซราเลนในเลือด (Cmax) และ minimal phototoxic dose มีความสัมพันธ์กัน และในปี 1993 Sakuntabhai A และคณะ (74) ศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาของผิวหนังต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (UVA sensitivity) ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย PUVA พบว่าปฏิกิริยาตอบสนองของผิวหนังขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือดและ skin type

หลักการรักษาด้วยยาเมท็อกซิโซราเลนและรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (PUVA)

ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วย PUVA หลักการรักษาแบ่งเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกเป็น clearance phase จะให้การรักษาย่างต่อเนื่องจนกว่าอาการดีขึ้น ส่วนช่วงที่สองเป็น maintenance phase เป็นช่วงที่รักษาเพื่อป้องกันการกำเริบ (75)

ในยุโรป (76, 77) ได้ศึกษาผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินรุนแรง 3175 คน โดยใช้ขนาดของยาและรังสีตามปฏิกิริยาการตอบสนองของผิวหนังต่อรังสีอัลตราไวโอเลตเอ พบว่าตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 88.8 หลังการรักษาประมาณ 20 ครั้งและใช้รังสีอัลตราไวโอเลตสะสมเฉลี่ย 96 จูลล์/ตารางเซนติเมตร การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 1977 (78) ศึกษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินรุนแรง 1308 ราย รักษาด้วย PUVA เป็นเวลา 18 เดือน กำหนดปริมาณของแสงโดยดูจาก skin type และ

รอยแดงจากการรักษาครั้งก่อน พบว่าใช้เวลาในการรักษานานกว่าการศึกษาในยุโรปประมาณ 1 เท่า รังสีอัลตราไวโอเลตเอสะสมเฉลี่ย 249 จูลล์ / ตารางเซนติเมตร พบว่าอาการดีขึ้นร้อยละ 88 แต่เนื่องจาก รอยโรคที่แขนขาจะไม่ค่อยได้ผลเช่นรอยโรคที่ลำตัวจึงต้องเพิ่มปริมาณของรังสีที่บริเวณแขนขา ปลายมือ ปลายเท้า

การศึกษาในยุโรปพบว่า maintenance therapy ไม่สามารถป้องกันการกำเริบ (relapse) ของโรคได้ในผู้ป่วยบางราย แต่พบว่าอาการกำเริบก็จะมี ความรุนแรงน้อย (77) การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบมีการกำเริบประมาณร้อยละ 35 ในผู้ป่วยที่เป็น guttate หรือ plaque type psoriasis และ ร้อยละ 58 ในผู้ป่วยที่เป็น erythrodermic psoriasis (78)

ผู้ป่วยที่เป็น erythrodermic psoriasis จะรักษายากกว่าผู้ป่วยที่เป็น guttate และ plaque type psoriasis พบว่าจำนวนครั้งที่ฉายรังสีจะมากกว่าและต้องใช้เวลารักษานานกว่า อัตราความล้มเหลวของการรักษา erythrodermic psoriasis ในยุโรปพบประมาณร้อยละ 14 (77) ส่วนในประเทศสหรัฐอเมริกา พบประมาณร้อยละ 16 แต่ใน guttate type psoriasis พบว่ามีอัตราความล้มเหลวเพียงร้อยละ 2 จากการศึกษาในผู้ป่วย 953 ราย (78)

Honigsmann และคณะ (79) ได้รักษาผู้ป่วยที่เป็น pustular psoriasis 8 รายด้วย standard PUVA regimen พบว่าได้ผลดี ผู้ป่วย 7 รายกลับมาอยู่ในระยะสงบ (remission)

การใช้ PUVA ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น

การใช้ PUVA ร่วมกับการรักษาวิธีอื่นจะลดผลข้างเคียงของการรักษา เพิ่มประสิทธิภาพ ในการรักษาและเป็นการลดค่าใช้จ่ายในการรักษา โดยอาจใช้ PUVA ร่วมกับยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (80-83) หรือยาทาแอนทราลิน (80, 84-85) หรือร่วมกับยารับประทานเมโทเทร็กซ์เตท (methotrexate) (86) หรือยารับประทานเรตินอยด์ (retinoids) หรือร่วมกับการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตบี (87-89)

Mamtaz-T และ Parrish ศึกษาในปี 1984 (87) พบว่าการรักษาด้วย PUVA ร่วมกับรังสี อัลตราไวโอเลตบี 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ได้ผลดีกว่าการใช้ PUVA เพียงอย่างเดียว ช่วยให้รอยโรคหายเร็ว กว่าและปริมาณของรังสีสะสมจะน้อยกว่า และสามารถลดปริมาณของรังสีอัลตราไวโอเลตเอและรังสี อัลตราไวโอเลตบีประมาณร้อยละ 50 และการศึกษาของ Diette และคณะในปี 1984 (88) พบว่าผู้ป่วยที่ เป็นโรคสะเก็ดเงินรุนแรงซึ่งรักษาด้วย PUVA ร่วมกับรังสีอัลตราไวโอเลตบี 2 ครั้งต่อสัปดาห์ได้ผลดี กว่าการรักษาด้วย PUVA อย่างเดียว

Marison และคณะ (86) ใช้ยารับประทานเมโทเทร็กซ์เตทร่วมกับ PUVA พบได้ผลดีกว่าการ

รักษาด้วย PUVA อย่างเดียว สามารถลดจำนวนครั้งและปริมาณรังสีอัลตราไวโอเลตเอสะสม โดยการ รักษาเริ่มจากให้ยามเทเทรียค 5 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 3 สัปดาห์ หลังจากนั้นรักษาต่อด้วยยามเทเทรียคร่วมกับ PUVA การรักษาร่วมกับ PUVA จะช่วยลดปริมาณยามเทเทรียคที่รับประทาน

ประโยชน์ของการใช้ PUVA ร่วมกับยาเรตินอยด์ (retinoid) หรือ Re-PUVA พบว่าสามารถลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีและลดปริมาณสะสมของรังสีอัลตราไวโอเลตเอ และลดปริมาณของเรตินอยด์ที่รับประทานลง ซึ่งจะช่วยลดผลข้างเคียงของยา (90-91) Lauharanta และคณะในปี 1981 (91) พบว่าการให้ PUVA ร่วมกับเรตินอยด์ ได้ผลดีกว่าการใช้ PUVA อย่างเดียว

เรตินอยด์จะมีช่วงของ latency period ประมาณ 3 สัปดาห์ การรักษาด้วย Re-PUVA จึงควรให้เรตินอยด์ก่อนที่จะให้ PUVA ประมาณ 3 สัปดาห์ (92) Honigsmann และคณะในปี 1983 (93) พบว่าการให้ยาอิทธิเนทหรือยาไอโซเทรติโนอินก่อนที่จะให้ PUVA ได้ผลดีกว่าการรักษาด้วย PUVA อย่างเดียว แต่ผลการรักษาเปรียบเทียบยา 2 ตัวนี้ใน Re-PUVA พบว่าไม่ต่างกัน

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย PUVA

1. ผลข้างเคียงแบบเฉียบพลัน

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ รอยแดง รอยไหม้ อาการคลื่นไส้ อาเจียน

รอยแดงที่เกิดจากการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอเกิดช้าและอยู่นานกว่ารอยแดงที่เกิดจากรังสีอัลตราไวโอเลตบี หลังจากฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอประมาณ 24 ชั่วโมง จะเริ่มมีรอยแดงเกิดขึ้นและมีรอยแดงมากที่สุดที่ประมาณ 36-72 ชั่วโมง และใช้เวลาเป็นสัปดาห์กว่าที่รอยแดงจะจางหายไป ส่วนรอยแดงที่เกิดจากรังสีอัลตราไวโอเลตบีจะเริ่มเกิดขึ้นประมาณ 2-6 ชั่วโมงหลังจากฉายรังสี และมีรอยแดงมากที่สุดประมาณ 12-24 ชั่วโมงและจะหายไปภายใน 48 ชั่วโมง (95-96)

2. ผลข้างเคียงแบบเรื้อรัง

ผลข้างเคียงต่อตา

หลังจากรับประทานยามเทเทรียคประมาณ 12-24 ชั่วโมง สามารถตรวจพบระดับยาไซราเลนที่เลนส์ในตาได้และพบว่ารังสีอัลตราไวโอเลตเอทำให้ยาไซราเลนจับกับ โปรตีนที่อยู่ในเลนส์ (97)

จากการศึกษาของ Gloud T. M. และคณะปี 1962 (98) ในสัตว์ทดลอง โดยใช้ albino mice

ที่ได้ยามที่ออกซิโซราเลนและรังสีอัลตราไวโอเลตเอประมาณ 10 สัปดาห์ พบว่าทำให้เป็นด้อยกระจกได้ การทดลองของ Kasick J. M. ในปี 1981(99) และของ Boukes R. J. และคณะ ในปี 1985 (100) พบว่าการให้ยามที่ออกซิโซราเลนและรังสีอัลตราไวโอเลตเอทำให้เกิด anterior cortical opacity ได้ แต่การทดลองของ Parrish J. A. และคณะในปี 1979 (101) โดยศึกษาในกระต่ายพบว่าไม่ทำให้เกิด cataract และจากการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย PUVA ประมาณ 12 ปี พบว่าอัตราการเป็นด้อยกระจกเท่ากับคนปกติ (102-103) และจากการศึกษาของ Stern และคณะ (97) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน 1299 คนที่รักษาด้วย PUVA โดยให้ผู้ป่วยใช้แว่นตากันรังสีอัลตราไวโอเลตเอเป็นเวลา 12 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาและเมื่อโดนแสงแดด หลังจกติดตาม 5 ปี ไม่พบอัตราเสี่ยงของการเป็นด้อยกระจกเพิ่มขึ้น

มีรายงานในผู้ป่วยหญิงอายุ 42 ปี ที่เป็นโรคคางขาวและรักษาด้วย PUVA มาประมาณ 2 ปี พบมี lens opacity เนื่องจากผู้ป่วยใช้แว่นตากันแดดที่ปรับสีตามความเข้มของแสงหรือ photosensor lenses แว่นชนิดนี้ทำให้มี่านตาขยายเมื่อแสงจ้ามากๆ รังสีจึงผ่านเข้าไปในเลนส์เพิ่มขึ้น (104-105)

ผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่นๆ

ยามที่ออกซิโซราเลนไม่มีผลต่อการทำงานของตับ (106) แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย PUVA ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับบางราย มีรายงานว่ารับประทานยามที่ออกซิโซราเลนทำให้เกิดพิษต่อตับได้ (107-109)

การรักษาด้วย PUVA ไม่มีผลต่อโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด (110) และไม่มีผลต่อการทำงานของไต (78) แต่มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดโรคเนโฟรติกขณะที่กำลังรักษาด้วย PUVA (111) และมีรายงานการกำเริบของโรคเก๊าท์ขณะที่รักษาด้วย PUVA (112)

โรคสะเก็ดเงินที่เล็ดดีขึ้นหลังจกรักษาด้วย PUVA (113) แต่มีรายงานเกิด pigmentation ของเล็บหลังการรักษา PUVA (114-118) หรือหลังจากกินยามที่ออกซิโซราเลนร่วมกับการตากแดด (114, 119-120)

มีรายงานเกิด 'หนองน้ำ' (bullae) หลังจกรักษาด้วย PUVA (121-127) นอกจากนี้พบมีการกำเริบของโรค bullous pemphigoid หรือทำให้เกิด bullous pemphigoid ได้ ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเป็น bullous pemphigoid มาก่อน (124-125)

ผู้ป่วยที่รักษาด้วย PUVA มีรายงานว่าเกิด hypertrichosis (128), miliaria crystallina (95), seborrheic dermatitis (129), acne (130-131), pruritus (132) และมี severe skin pain (133-135) ร่วมด้วย Tegner (134) ได้รายงานผู้ป่วยที่เป็น severe 'deep' skin pain ในผู้ป่วย 8 ราย จาก 210 ราย ที่รักษาด้วย PUVA อาจเริ่มมีอาการประมาณ 4-8 สัปดาห์หลังจากที่รับประทานยา

มีรายงานเกิดรอยค่างขาวหลังจากได้ PUVA ในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน 2 รายและ mycosis fungoides 3 ราย (136-137)

ผลข้างเคียงอื่นๆของการรักษาด้วย PUVA therapy (138) ได้แก่ Koebner's phenomenon, hypopigmentation, nonspecific rash, เลือดออกใต้เล็บ (subungual hemorrhage) (113, 116) ความดันโลหิตต่ำ เป็นเวม มีความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร มีอาการเจ็บที่ผิวหนัง เป็นตะคริว ขาบวม ปวดเมื่อยตามตัว สูญเสียสมาธิและมีอาการซึมเศร้าได้

การศึกษาเกี่ยวกับ antinuclear antibody พบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย PUVA ตรวจพบ antinuclear antibody ได้สูงขึ้น (139-140) แต่ขณะเดียวกันก็มีการศึกษาเกี่ยวกับ PUVA และ antinuclear antibody ให้ผลสรุปว่าไม่เกี่ยวข้องกัน (138, 141-142) Kubba และคณะศึกษาในผู้ป่วยที่รักษาด้วย PUVA นาน 28 เดือนและมี antinuclear antibody หลังจากติดตามผู้ป่วยประมาณ 2 ปี พบว่าไม่มีลักษณะทางคลินิกของโรคของระบบภูมิคุ้มกัน (143) แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วยที่เป็นโรค lupus erythematosus ระหว่างที่รักษาด้วย PUVA (144-147)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย