

การศึกษาประสิทธิภาพของยาฆ่าเชื้อไวรัสโคโรนา 0.1% เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย
ดิสคอร์ด ลูปัส อิริทรีมาโทซัส เพื่อการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่น
โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม



นางสาว ปิยะวดี สิงห์วาทะนนท์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFICACY OF TACROLIMUS OINTMENT, 0.1% IN THE TREATMENT OF DISCOID LUPUS
ERYTHEMATOSUS TO EVALUATE CLINICAL IMPROVEMENT COMPARE TO PLACEBO,
A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY

Miss Piyavadee Singvahanont

สถาบันวิทยบริการ

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาประสิทธิภาพของยาซีมี้งทาโครลิมัส 0.1%
เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย ดิสคอร์ด ลูปัส
อิริทริมาโทซิส เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่น
โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม
โดย นางสาว ปิยะวดี สิงห์วาทะนนท์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ)

..... กรรมการ
(อาจารย์ วินัส ชุฒิมประเสริฐกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(นายแพทย์ อัศววัฒน์ ชิงชัย)

ปิยะวดี สิงห์วานะนนท์ : การศึกษาประสิทธิภาพของยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่น โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม (THE EFFICACY OF TACROLIMUS OINTMENT, 0.1% IN THE TREATMENT OF DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS TO EVALUATE CLINICAL IMPROVEMENT COMPARE TO PLACEBO, A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. นพ. วิวัฒน์ ก่อกิจ, 127 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย : ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังชนิดหนึ่ง ซึ่งมีการอักเสบและมีแนวโน้มที่จะเกิดแผลเป็น การรักษาส่วนใหญ่ใช้เป็นยาทาเสเตียรอยด์ แต่มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากผลข้างเคียงและประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยบางราย ยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% เป็นยาในกลุ่มแมคโครไลนออกฤทธิ์ด้านการอักเสบและกดภูมิคุ้มกัน มีรายงานว่าสามารถใช้รักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสได้ผล โดยมีผลข้างเคียงน้อย

วัตถุประสงค์ในการวิจัย : เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% โดยดูการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส

วิธีการทำวิจัย : ผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 21 คนจาก 22 คนเข้าร่วมโครงการวิจัยครบ 8 สัปดาห์ โดยทายาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% และยาหลอกวันละ 2 ครั้งบนผื่น 2 บริเวณที่ถูกเลือกมาอย่างสุ่ม นัดติดตามผลและถ่ายรูปผื่นทุก 2 สัปดาห์ แพทย์ผิวหนัง 3 ท่านซึ่งไม่ทราบว่าเป็นโรคทายาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% และผื่นโรคทายาหลอก ทำการประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกในแง่ของตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วโดยใช้เครื่องมือวัด Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index

ผลการวิจัย : พบว่ายาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% สามารถลดคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่จากก่อนรักษาได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ของการรักษา ($p < 0.05$) สำหรับคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดี พบเพียงอาการคันและแสบร้อนซึ่งเป็นชั่วคราวในกลุ่มที่ได้รับยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1%

สรุปผลการวิจัย : ยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% เป็นทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและค่อนข้างปลอดภัยสำหรับรักษาโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2551

ลายมือชื่อนิสิต

๙๘ ๘๖

ลายมือชื่ออ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

๙๘ ๘๖

5074800330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : TACROLIMUS OINTMENT, 0.1% / DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS / CLINICAL ASSESSMENT

PIYAVADEE SINGVAHANONT : THE EFFICACY OF TACROLIMUS OINTMENT, 0.1% IN THE TREATMENT OF DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS TO EVALUATE CLINICAL IMPROVEMENT COMPARE TO PLACEBO, A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY. ADVISOR : ASSOC. PROF. WIWAT KORKIJ, MD, 127 pp.

Background : Discoid lupus erythematosus (DLE) is a chronic inflammatory skin disease which often leads to scarring and disfiguring. Treatment includes potent topical corticosteroids but limited by their adverse effects and lack of efficacy in some cases. Topical tacrolimus, an anti-inflammatory and immunosuppressive macrolactam, has been reported to treat DLE successfully with minimal side effects.

Objective : To evaluate the efficacy and safety of tacrolimus ointment, 0.1% in clinical improvement compare to placebo in DLE patients.

Methods : Twenty-one of 22 patients with DLE completed 8 weeks trial with twice daily application of tacrolimus ointment, 0.1% and placebo on 2 similar lesions base on random assignment. Photograph was taken in every 2 weeks follow up periods. Three blinded dermatologists evaluated clinical outcomes; disease activity and disease-induced damage, by using Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index (CLASI).

Result : Significant decrease from baseline in total activity score of tacrolimus ointment, 0.1%-treated lesion compared with placebo-treated one after 8 weeks of treatment ($p < 0.05$) was observed. For total damage score, no significant reduction from baseline was observed between both groups. Tacrolimus ointment, 0.1% was well tolerated with only transient pruritus and burning sensation.

Conclusion : Tacrolimus ointment, 0.1% seems to be a safe and clinically effective option in decrease disease activity for discoid lupus erythematosus.

Department : Medicine

Student's Signature 

Field of Study : Medicine

Advisor's Signature 

Academic Year : 2008

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วัฒนะ ก่อกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้กรุณาให้คำแนะนำ และข้อคิดเห็นต่างๆ ที่เป็น ประโยชน์ในการวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณประธานกรรมการและคณะกรรมการวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่ได้เสียสละเวลา อันทมีค่า มาร่วมฟังและให้คำแนะนำแก่ผู้วิจัย

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ ประวิตร อิศวานนท์, รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกัญญรัตน์ ทรัพย์วิเชียร และผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงจิตติมา จิตต์วัฒน์ ที่ได้กรุณา ประเมินรูปผลการวิจัย

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธนิษฐ์ อิศวิเชียรจินดา รองศาสตราจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ และคุณวสันต์ ปัญญาแสง ที่ได้ให้คำแนะนำเรื่องรูปแบบการวิจัย และการใช้ สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูลแก่ผู้วิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ พยาบาลและเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้ช่วยผู้วิจัยคัดกรองผู้ป่วยที่มาทำการรักษา และให้คำอธิบายแก่ผู้ป่วยในโครงการวิจัยนี้ทุกท่าน

ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ได้กรุณาส่งผู้ป่วยมาเข้าการศึกษานี้ และขอขอบคุณผู้ป่วย ทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีมาโดยตลอด จนงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ได้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้ผู้วิจัย เสนอมาจนสำเร็จการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
สารบัญภาพ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2. คำถามของการวิจัย.....	3
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4. สมมติฐาน.....	4
1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	5
1.7. ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
1.8. ข้อจำกัดในการวิจัย.....	6
1.9. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	6
1.10. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 ยาฆ่าเชื้อทาโครลิมีด.....	27
บทที่ 4 ดัชนีวัดการดำเนินและความรุนแรงของโรคดูปลัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการแสดง ทางผิวหนัง.....	35
บทที่ 5 วิธีดำเนินการวิจัย.....	44
5.1. รูปแบบการวิจัย.....	44
5.2. ระเบียบวิธีวิจัย.....	44
5.3. ประชากรและตัวอย่าง.....	44

	หน้า
5.4. การสังเกตและการวัด.....	46
5.5. วิธีการดำเนินการวิจัย.....	46
5.6. การรวบรวมข้อมูล.....	49
5.7. การวิเคราะห์ข้อมูล.....	49
บทที่ 6 รายงานผลการวิจัย.....	50
บทที่ 7 อภิปรายผลการวิจัย.....	71
บทที่ 8 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	78
รายการอ้างอิง.....	80
ภาคผนวก.....	90
ภาคผนวก ก.....	91
ภาคผนวก ข.....	96
ภาคผนวก ค.....	98
ภาคผนวก ง.....	100
ภาคผนวก จ.....	103
ภาคผนวก ฉ.....	112
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	127

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1	7
ระยะเวลาในการดำเนินงาน.....	
ตารางที่ 2	9
การแบ่งกลุ่มอาการแสดงทางผิวหนังของโรคดูปลัส อิริทรีมาโทซิส.....	
ตารางที่ 3	40
การถ่วงน้ำหนักของพื้นที่ผิวหนังสำหรับ CLASI, PASI, และ Rule of 9.....	
ตารางที่ 4	51
จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในด้านข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา.....	
ตารางที่ 5	60
การเปรียบเทียบคะแนนของตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ก่อนรักษาระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 6	61
การวิเคราะห์คะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 7	63
การวิเคราะห์คะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว เปรียบเทียบหลังรักษากับก่อนรักษาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 8	64
ผลการเปรียบเทียบคะแนนโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 9	67
การวิเคราะห์คะแนนของความแดง และสะเก็ด/ ความหนาของผื่น เปรียบเทียบหลังรักษากับก่อนรักษาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 10	67
การวิเคราะห์คะแนนของสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ และแผลเป็น/ ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบ เปรียบเทียบหลังรักษากับก่อนรักษาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 11	68
ผลการเปรียบเทียบคะแนนความแดง และคะแนนสะเก็ด/ ความหนาของผื่นระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 12	68
ผลการเปรียบเทียบคะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ และคะแนนแผลเป็น/ ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 13	70
ผลข้างเคียงจากการทายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1%.....	
ตารางที่ 14	70
ระดับความพึงพอใจในผลการรักษาของผู้ป่วยในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	
ตารางที่ 15	103
คะแนนความรุนแรงของโรคดิสคอยด์ ดูปลัส อิริทรีมาโทซิสโดยใช้เครื่องมือ CLASI..	
ตารางที่ 16	104
ค่า Intraclass correlation coefficient ของแพทย์ผู้ประเมิน 3 ท่าน.....	
ตารางที่ 17	105
คะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	

	หน้า
ตารางที่ 18 คะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย.....	107
ตารางที่ 19 ผลต่างของคะแนนโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรค ที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ในสัปดาห์ต่างๆเปรียบเทียบกับก่อนรักษา.....	110



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1 แสดงอายุของประชากรจำแนกตามเพศ.....	57
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามคะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI.....	58
แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามคะแนนความเสียหายจากโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI	58
แผนภูมิที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามคะแนนรวมของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI.....	59
แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามตำแหน่งพื้นที่ทายาซีผังทาโครลิมีส 0.1% และยาหลอก.....	60
แผนภูมิที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	62
แผนภูมิที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	62
แผนภูมิที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความแดงเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	65
แผนภูมิที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนสะเก็ด/ ความหนาของผื่นเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	65
แผนภูมิที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	66
แผนภูมิที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนแผลเป็น/ ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย.....	66

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาซีผังทาโครลิมัส.....	27
รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาผ่านทางการยับยั้งแคลซินูดิน.....	32
รูปภาพที่ 3 แสดงเครื่องมือวัด Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index.....	41
รูปภาพที่ 4 (ผู้ป่วยรายที่ 3) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสก่อนรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมัส 0.1%.....	112
รูปภาพที่ 5 (ผู้ป่วยรายที่ 3) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมัส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 8.....	112
รูปภาพที่ 6 (ผู้ป่วยรายที่ 3) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสก่อนรักษาด้วยยาหลอก.....	113
รูปภาพที่ 7 (ผู้ป่วยรายที่ 3) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8.....	113
รูปภาพที่ 8 (ผู้ป่วยรายที่ 5) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสก่อนรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมัส 0.1%.....	114
รูปภาพที่ 9 (ผู้ป่วยรายที่ 5) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมัส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 4.....	114
รูปภาพที่ 10 (ผู้ป่วยรายที่ 5) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมัส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 6.....	115
รูปภาพที่ 11 (ผู้ป่วยรายที่ 5) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมัส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 8.....	115
รูปภาพที่ 12 (ผู้ป่วยรายที่ 5) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสก่อนรักษาด้วยยาหลอก.....	116
รูปภาพที่ 13 (ผู้ป่วยรายที่ 5) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8.....	116
รูปภาพที่ 14 (ผู้ป่วยรายที่ 7) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสก่อนรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมัส 0.1%.....	117
รูปภาพที่ 15 (ผู้ป่วยรายที่ 7) ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมัส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 8.....	117

หน้า

รูปภาพที่ 32 (ผู้ป่วยรายที่ 17) ผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทริมาโทซิสก่อนรักษาด้วยยาหลอก.....	126
รูปภาพที่ 33 (ผู้ป่วยรายที่ 17) ผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทริมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาหลอก ในสัปดาห์ที่ 8.....	126



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส (Discoid lupus erythematosus) เป็นผื่นอักเสบเรื้อรังชนิดหนึ่ง ส่วนใหญ่พบมากช่วงอายุ 20-40 ปี อัตราส่วนผู้หญิงต่อผู้ชายประมาณ 3:2 ถึง 3:1 พบได้ทุกเชื้อชาติ ลักษณะเป็นผื่นแดง ขอบชัด ตรงกลางบาง (atrophy) มีสะเก็ดบนผื่น และมีการอุดตันของต่อมขน (follicular plugging) บริเวณขอบของผื่นมี หลอดเลือดฝอยขยายตัว (telangiectasia) พบบ่อยบริเวณที่สัมผัสแสงแดด ผู้ป่วยที่มีผื่นชนิดนี้มักไม่มีอาการแสดงทางระบบอื่น มีร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วย ที่อาจมีอาการทางระบบอื่นภายหลังคือกลายเป็น โรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการแสดงของระบบภายใน (systemic lupus erythematosus) (1)

สำหรับพยาธิกำเนิดของโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (2) และความผิดปกติในกลไกของระบบภูมิคุ้มกันที่หลากหลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำงานของเม็ดเลือดขาวที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte), ไซโตไคน์ (cytokines) ต่างๆ เช่น อินเตอร์ลิวคิน (interleukin)-5 (3) , อินเตอร์ลิวคิน -2, อินเตอร์เฟอรอนแกมมา (interferon- γ) รวมทั้ง tumor necrotic factor - α (4) นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่มีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสมีค่า p 53 และ Ki-67 มากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีผลทำให้ผิวหนังบาง และเกิดการตายของชั้นหนังกำพร้า (epidermal apoptosis) (5) รวมทั้งมีปัจจัยกระตุ้นในการเกิดผื่นจากแสงแดด , การสูบบุหรี่, และภาวะเครียด (6)

ปัจจุบันรักษาโดยการเลี่ยงแสงแดด , ใช้ยากันแดด และยาทาประเภทยาเตียรอยด์ ซึ่งต้องใช้เวลารักษานานและต่อเนื่อง อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการทายาเช่น ผิวหนังบาง (skin atrophy), มีเส้นเลือดฝอย (telangiectasia), รอยแตกลาย (striae distensae), ภาวะขนดก (hypertrichosis), ผิวหนังอักเสบรอบปาก (perioral dermatitis), สิว (steroid acne), การติดเชื้อราที่ผิวหนัง (dermatophyte infection), การตีอียาชั่วคราว (tachyphylaxis) และในกรณีที่ใช้ยาทาสเตียรอยด์ที่มีความแรงมาก (superpotent corticosteroid) มากกว่า 60 กรัมต่อวัน สามารถกดการทำงานของต่อมหมวกไตได้ (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) นอกจากการใช้ยาทาสเตียรอยด์แล้ว ยังมี

ยาใหม่ที่สามารถใช้ในการรักษา ได้แก่ เรตินอยด์ (retinoid), แคลซิโพไตรอิน (calcipotriene) และ ทาโครลิมีส (tacrolimus) (7)

ยาทาโครลิมีส (FK506) สกัดจากเชื้อราชนิด *Streptomyces tsukubaensis* เมื่อปีค.ศ.1984 จัดอยู่ในกลุ่มแมโครไลด์ (macrolide) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ คือ ยับยั้งการทำงานของ แคลซินูลิน (calcineurin) ซึ่งเป็นปัจจัยร่วม (cofactor) ในการดึงฟอสเฟตออก (dephosphorylation) ของ nuclear factor ของ ที-ลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้น (nuclear factor of activated T cells; NFAT) ทำให้ NFAT ไม่สามารถเข้าไปในนิวเคลียสของเซลล์ได้ จึงไม่เกิดการ transcription และ translation ผลคือ เกิดการยับยั้งการสร้างไซโตไคน์หลายชนิด เช่น อินเตอร์ลิวคิน -2, -3, -4, -12, TNF - α , อินเตอร์เฟอรอนแกมมา และ granulocyte-monocyte colony stimulating factors (GM-CSF) จากความสามารถนี้ทำให้ยาทาโครลิมีสลดการอักเสบของผิวหนังได้ ดังนั้นจึงน่าจะสมารถใช้ในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสได้ (8-11)

สำหรับรูปแบบของยา มีรูปแบบยาทาซึ่งเป็นขี้ผึ้งมี 2 ความเข้มข้นคือ 0.03% และ 0.1% ช่วยให้การซึมผ่าน ยาเข้าสู่ผิวหนังดีขึ้น จากการศึกษาในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) (12) โดยให้ทายาขี้ผึ้งทาโครลิมีส 0.1% พบว่าการดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสเลือดน้อยมาก รวมทั้งไม่พบการสะสมของยาใน กระแสเลือด ยกเว้นกรณีที่ใช้ยาเป็นบริเวณกว้าง หรือผิวหนังถูกทำลาย , เป็นแผล, มีการสูญเสียเกราะป้องกันของผิวหนัง เช่น Netherton syndrome, lamella ichthyosis, generalized leukemic erythroderma, pyoderma gangrenosum, และ erosive mucosal lichen planus อาจต้องตรวจระดับของยาในกระแสเลือดเป็นระยะๆ (13-17)

มีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนัง พบว่าการใช้ยา ขี้ผึ้งทาโครลิมีส 0.1% ในระยะสั้น ไม่มีผลรบกวนการสร้างเส้นใยคอลลาเจน นอกจากนี้ถ้าใช้ยานี้เป็นเวลานาน จะทำให้มีการสร้างเส้นใยคอลลาเจนเพิ่มขึ้น ทำให้ผิวหนังหนาขึ้น จึงน่าจะเป็นผลดีต่อผู้ป่วย ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ซึ่งมีปัญหาเรื่องผิวหนังบาง (18;19)

ในปี ค.ศ. 2000 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ได้รับรองการ ใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีสในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ซึ่งได้ผลการรักษาดีรวมทั้งผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ยาทาสเตียรอยด์ (20-22)

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาถึงการไข้ ยาซีฟิงทาโครลิมีส ในโรคผิวหนังดังต่อไปนี้ ได้แก่ facial psoriasis (23), pyoderma gangrenosum (24), vitiligo (25), alopecia areata (26), lichen planus (27), allergic contact dermatitis (28), chronic actinic dermatitis (29), localized scleroderma (30), Behcet's disease, leg ulcer in rheumatoid arthritis (31) , และ cutaneous lupus erythematosus (32-38)

สำหรับผลข้างเคียงของยาซีฟิงทาโครลิมีส มีรายงานเพียงอาการแสบร้อน (burning, heat sensation) หรือคัน (pruritus) เฉพาะบริเวณที่ทายาระหว่างวันแรกของการใช้ยาอาการเหล่านี้จะลดลงตามผลการรักษาที่ดีขึ้น การใช้ยาซีฟิงทาโครลิมีส 0.1% พบค่ากลางของอาการแสบร้อนบริเวณที่ทายา 15 นาที ขณะที่อาการคันลดลงภายใน 20 นาที แต่เนื่องจากยาซีฟิงทาโครลิมีสสามารถกดภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ จึงมีการเฝ้าระวังการก่อมะเร็ง แต่จาก การศึกษาทดลองในหนูไม่มีขน (hairless mice) โดยให้ทายาซีฟิงทาโครลิมีส เป็นเวลา 40 สัปดาห์ ร่วมกับฉายรังสี อัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet) และสังเกตอาการต่ออีก 12 สัปดาห์ ไม่พบการเกิดมะเร็งผิวหนัง นอกจากนี้จากการใช้ยาซีฟิงทาโครลิมีสในผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนังไม่พบอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นระหว่าง 3 ปีของการใช้ยา (39;40)

ดังนั้นจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาจึงน่าจะใช้ในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ได้ โดยผลข้างเคียงจากการใช้ยาดังกล่าวน้อยกว่ายาสเตียรอยด์ และค่อนข้างปลอดภัย เนื่องจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดน้อย จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ เพื่อเป็นการพัฒนาและ เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

คำถามของการวิจัย (Research Question)

ยาซีฟิงทาโครลิมีส 0.1% ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ติดต่อกัน มีผลทำให้ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสดีขึ้นหรือไม่ ในแง่ของตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสี่ยงจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว เมื่อเทียบกับยาหลอก

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

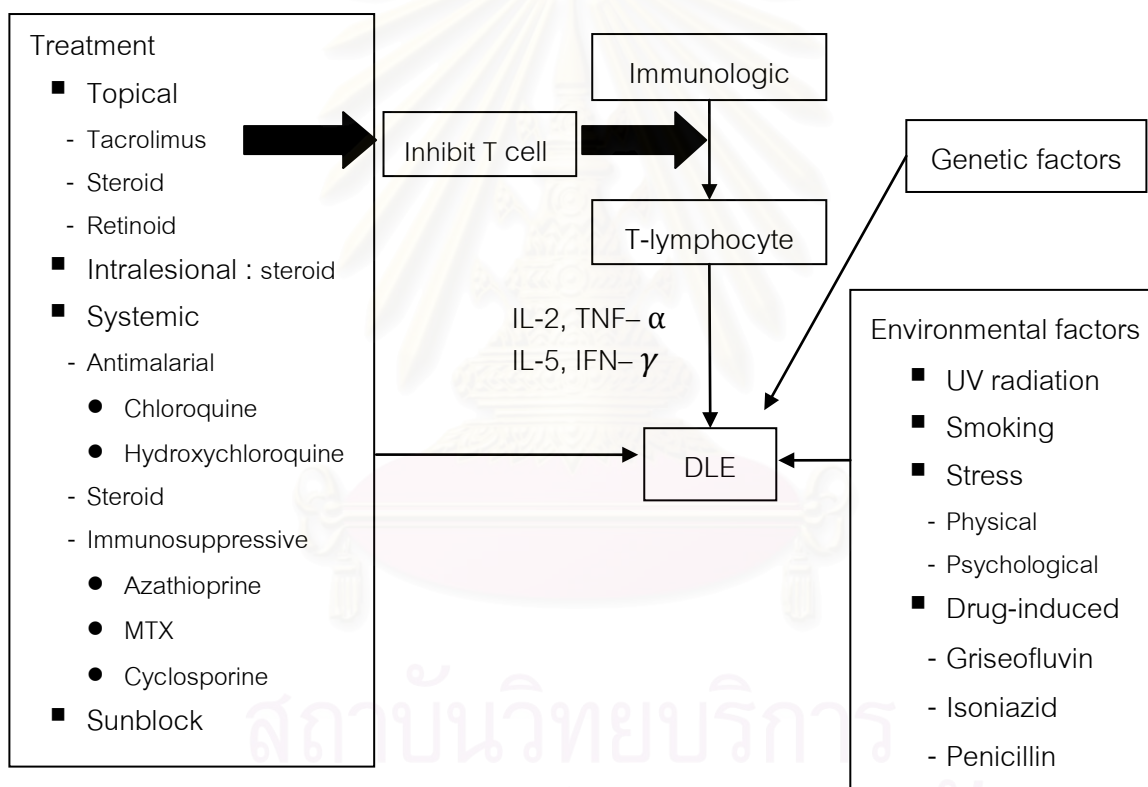
เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษา โดยใช้ยาซีฟิงทาโครลิมีส 0.1% ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ติดต่อกัน ในแง่ ของตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสี่ยงจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว กับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีผื่นผิวหนังชนิดดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส

สมมติฐาน (Hypothesis)

Ho : ยาขี้ผึ้งทาโครลิมัส 0.1% มีประสิทธิภาพในการรักษาผื่น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส
ด้อยกว่าหรือเท่ากับยาหลอก

Ha : ยาขี้ผึ้งทาโครลิมัส 0.1% มีประสิทธิภาพในการรักษาผื่น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส
ดีกว่ายาหลอก

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



คำสำคัญ (Key words)

Tacrolimus ointment, 0.1%

Discoid lupus erythematosus

Clinical assessment

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส คือ ผื่นอักเสบเรื้อรัง มีลักษณะเป็นผื่นแดง ขอบชัด ตรงกลาง บาง มีสะเก็ดบนผื่น และมีการหลุดลอกของต่อมขน บริเวณขอบผื่นมีเส้นเลือดฝอยขยายตัว รวมทั้งผลการตรวจชิ้นเนื้อเข้าได้กับ โรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส คือ พบ stratum corneum หนา (hyperkeratosis), ชั้นหนังกำพร้าบาง (atrophy), มีการเปลี่ยนแปลงแบบ vacuolar degeneration บริเวณ stratum basalis, และพบ basement membrane หนา ในชั้นหนังแท้พบ เม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่เป็น CD4 T-lymphocyte และ macrophage มารวมตัวกันหนาแน่นบริเวณรอบต่อมผม, ต่อมเหงื่อ (periappendage) และรอบหลอดเลือด (perivascular) ลงลึกในชั้นหนังแท้ส่วนล่าง (reticular dermis) บริเวณหนังแท้ส่วนบน (papillary dermis) พบเม็ดเลือดขาวที่มาเก็บกินเมลานิน (melanophage) และพบ mucin แทรกอยู่ในชั้นหนังแท้

ยาหลอก คือ ขี้ผึ้งวาสลีนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ บรรจุในตลับที่มีลักษณะคล้ายตลับของยาขี้ผึ้งทาโครลิมาต 0.1%

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

ยาขี้ผึ้งทาโครลิมาต ปัจจุบันได้นำมาใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) ซึ่งได้รับการรับรองจาก องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ในปี ค.ศ. 2000 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการใช้นี้ในการรักษาโรคผิวหนังอื่นๆ รวมทั้งโรคลูปัส อิริทรีมาโทซัส ที่มีอาการแสดงทางผิวหนัง (cutaneous lupus erythematosus) โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้นี้ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้มีรายงานเพียงอาการแสบร้อน และอาการคัน หากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาขี้ผึ้งทาโครลิมาต 0.1% และยาหลอก หรือมีความเสี่ยงที่เกิดจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลและรักษาอย่างเต็มที่ โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ และในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงนั้น ๆ ได้ ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลและสามารถออกจากโครงการวิจัยได้ทุกเมื่อโดยไม่ถูกละเลยการดูแลรักษาในกรณีที่เป็นผู้ป่วย

นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และอันตรายหรือผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วยทุกคน โดยข้อมูลต่างๆจากผู้ป่วยจะถูกเก็บเป็นความลับ รวมถึงมีการทำลายชิ้นเนื้อและภาพถ่ายหลังสิ้นสุดการวิจัย จึงไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม

สำหรับผู้ที่ใช้ยาหลอกทาใน ระหว่างการวิจัย เนื่องจากทำการวิจัยในช่วงเวลา 8 สัปดาห์ ไม่เปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค และเมื่อสิ้นสุดการวิจัย ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการดูแลและรักษาอย่างต่อเนื่อง

ในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาทาในโครงการ วิจัย แล้วมีลักษณะของผื่นแฉ่ง ขยายก ข้างมากขึ้น ผู้ทำการวิจัยจะทำการยุติการศึกษา และจะทำการดูแลรักษาผื่นของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพแบบอื่นแทน

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

การวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา ขี้ผึ้งทาโครลิมัส 0.1% กับยาหลอก ในผู้ป่วยคนเดียวกัน จึงไม่น่าจะมีข้อจำกัดในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากปัจจัยต่างๆ ซึ่งอาจมีผลต่อ ผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทริมาโทซิส ที่ผู้ป่วยได้รับเหมือนกัน เพราะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วย คนเดียวกัน และเป็นผื่นที่อยู่ในบริเวณใกล้เคียงกัน

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefits and application)

1. ทำให้ทราบประสิทธิภาพของ การรักษา ด้วยยาขี้ผึ้งทาโครลิมัส 0.1% ในการรักษาผื่น ดิสคอยด์ ลูบัส อิริทริมาโทซิส ว่าได้ผลหรือไม่ เพียงใด
2. ยาขี้ผึ้งทาโครลิมัสอาจเป็นทางเลือกหนึ่งใน การรักษา ดิสคอยด์ ลูบัส อิริทริมาโทซิส เพื่อ เลี่ยงผลข้างเคียงของยาสเตียรอยด์

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problems)

ผู้ป่วยใช้ยาสลับกัน ไม่ใช้ยาตามคำแนะนำ ลืมทายา แก้ไขโดยอธิบายวิธีการใช้ยาอย่าง ละเอียด และบอกวิธีการทา ยาอย่างชัดเจนได้ตลับ ยา เน้นไม่ให้ใช้ยาสลับกัน รวมทั้ง ประเมิน ความร่วมมือจากผู้ป่วย

ผู้ป่วยไม่มาตรวจตามนัด แก้ไขโดยอธิบายวิธีการศึกษาวิจัย ขอความร่วมมือจากผู้ป่วย รวมทั้ง สร้างความสัมพันธ์อันดี และสร้างแรงจูงใจที่ดีกับผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ ป่วยมาติดตามผลการรักษา ตามนัด

การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)

ตารางที่ 1 แสดงระยะเวลาในการดำเนินงาน

กิจกรรม	พ.ศ. 2550				พ.ศ. 2551												พ.ศ. 2552			
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1. การศึกษาเตรียมงาน	←————→																			
2. รวบรวมข้อมูล					←————→															
3. วิเคราะห์ข้อมูล																	←————→			
4. รายงานผลการวิจัย																	←————→			

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส (lupus erythematosus) เป็นโรคทางระบบอโตอิมมูน ที่มีภูมิคุ้มกันต่อต้านนิวคลีโอโซม (nucleosomes) และไรโบนิวคลีโอโปรตีน (ribonucleoproteins) ของตัวเอง ผู้ป่วยบางรายมาด้วยอาการแสดงของระบบภายใน (systemic lupus erythematosus) ในขณะที่บางรายมีอาการแสดงเฉพาะที่ผิวหนังเพียงอย่างเดียว (cutaneous lupus erythematosus)

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

โรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส พบอาการแสดงทางผิวหนังประมาณร้อยละ 70-85 ของผู้ป่วย ถือเป็นอันดับที่ สองรองจากอาการแสดงทางข้อ สำหรับระบาดวิทยาของโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการทางระบบภายในและที่มีอาการแสดงทางผิวหนัง ยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากการศึกษาที่มีอยู่ให้ผลที่แตกต่างกัน เช่น ในการศึกษา โดยแพทย์ผิวหนังพบโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการแสดงทางผิวหนังบ่อยกว่าโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการทางระบบภายใน 2-3 เท่า ขณะที่การศึกษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มพบโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการแสดงทางระบบภายในบ่อยกว่าโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการทางผิวหนัง 7 เท่า (41)

การจัดกลุ่มของโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการแสดงทางผิวหนังที่เหมาะสม ถือว่ามีความสำคัญ นอกจากจะช่วยลดผลที่อาจเกิดขึ้นหลังจากเป็นโรค เช่นการเป็นแผลเป็นแล้ว ยังช่วยในการประเมินความเสี่ยงของโรคที่เป็นอยู่ ได้มีการจัดระบบการตั้งชื่อและแบ่งกลุ่ม ของโรคนี้ โดย James N. Gilliam แบ่งอาการแสดงทางผิวหนังของโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิสเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มที่ผลทางพยาธิสภาพ (histopathology) ของผื่นมีการเปลี่ยนแปลงที่จำเพาะเจาะจงว่าเป็นโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส (LE-specific skin disease)
2. กลุ่มที่ผลทางพยาธิสภาพ (histopathology) ของผื่นไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่จำเพาะเจาะจงว่าเป็นโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส (LE-nonspecific skin disease) สามารถพบได้ในโรคอื่น

ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งกลุ่มอาการแสดงทางผิวหนังของโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส (42)

The Gilliam Classification of Skin Lesions Associated with Lupus Erythematosus	
I. LE-specific skin disease [cutaneous LE (CLE)]	II. LE-non-specific skin disease
A. Acute cutaneous LE (ACLE)	A. Cutaneous vascular disease
1. Localized ACLE (malar rash; butterfly rash)	1. Vasculitis
2. Generalized ACLE (lupus maculopapular lupus rash, SLE rash, rash, photosensitive lupus dermatitis)	a. Leukocytoclastic
	(1) Palpable purpura
	(2) Urticarial vasculitis
B. Subacute cutaneous LE (SCLE)	b. Periarteritis nodosa-like cutaneous lesions
1. Annular SCLE (lupus marginatus, symmetric erythema centrifugum, autoimmune annular erythema, lupus erythematosus gyratus reps)	2. Vasculopathy
2. Papulosquamous SCLE (disseminated DLE, subacute disseminated LE, superficial disseminated LE, psoriasiform LE, pityriasiform LE, and maculopapular photosensitive LE)	a. Degos disease-like lesions
	b. Secondary atrophie blanche (livedoid vasculitis, livedo vasculitis)
C. Chronic cutaneous LE (CCLE)	3. Periungual telangiectasia
1. Classic discoid LE (DLE)	4. Livedo reticularis
a. Localized DLE	5. Thrombophlebitis
b. Generalized DLE	6. Raynaud phenomenon
2. Hypertrophic/verrucous DLE	7. Erythromelalgia (erythermalgia)
3. Lupus profundus/lupus panniculitis	B. Non-scarring alopecia
4. Mucosal DLE	1. "Lupus hair"
a. Oral DLE	2. Telogen effluvium
b. Conjunctival DLE	3. Alopecia areata
5. Lupus tumidus (urticarial plaque of LE)	C. Sclerodactyly
6. Chilblain LE (chilblain lupus)	D. Rheumatoid nodules
7. Lichenoid DLE (LE/lichen planus overlap, lupus planus)	E. Calcinosis cutis
	F. LE-non-specific bullous lesions
	G. Urticaria
	H. Papulonodular mucinosis
	I. Cutis laxa/aneuroderma
	J. Acanthosis nigricans (type B insulin resistance)
	K. Erythema multiforme
	L. Leg ulcers
	M. Lichen planus

โรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีผื่นผิวหนังแบบเรื้อรัง จะพบผื่นชนิดดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส (discoid lupus erythematosus) ได้บ่อยที่สุด โดยพบร้อยละ 15-30 ของผู้ป่วยลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการแสดงของระบบภายใน และประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่มาแสดงอาการด้วยผื่น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสจะกลายเป็นโรคดิสคอยด์ อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการแสดงของระบบภายใน

โรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส สามารถพบได้ตั้งแต่เด็กจนถึงผู้สูงอายุ แต่ช่วงอายุที่พบบ่อยที่สุด คือ 20-40 ปี อัตราส่วนผู้หญิงต่อผู้ชายประมาณ 3:2 ถึง 3:1 พบได้ทุกเชื้อชาติ

สาเหตุและพยาธิกำเนิด (Etiology and pathogenesis)

โรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส มีปัจจัยทางพันธุกรรมมาเกี่ยวข้อง พบมีความผิดปกติบนยีนที่สัมพันธ์กับ HLA-B7, B8, Cw7, DR2, DR3, และ DQw1 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อมีการรวมตัวกันของยีนบางตัว เช่น HLA- Cw7, DR3, DQw1 และ HLA-B7, HLA-Cw7 และ DR3 มีผลทำให้มีความเสี่ยงในการเกิด โรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส เพิ่มขึ้น (43) จากการที่มีข้อมูลผู้ป่วยฝาแฝด ไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) เป็นโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสเหมือนกัน บ่งชี้ให้เห็นว่า ปัจจัยทางพันธุกรรมและการกลายพันธุ์ของยีนร่างกาย (somatic mutations) มีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรคนี้ (44) อย่างไรก็ตามพบโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ของคนในครอบครัวไม่บ่อย คือ ประมาณน้อยกว่าร้อยละ 4 ของผู้ป่วย

นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรมแล้ว พบว่าปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ได้แก่ แสงแดด, การสูบบุหรี่, ภาวะเครียด, การตั้งครรภ์, และยาบางชนิด มีผลต่อพยาธิกำเนิดเช่นกัน

แสงแดด โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet) -เอ, -บี และแสงในช่วงที่ตามองเห็นได้ (visible light) สามารถกระตุ้นให้เกิดผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส มีการศึกษาพบว่า ในช่วงฤดูร้อน ผู้ป่วยมีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส แผลงมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย ในขณะที่ฤดูหนาว มีผื่นแผลงประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย (45) แสงอัลตราไวโอเล็ตสามารถทำให้ผิวหนังเกิดการอักเสบได้ โดยไปกระตุ้นเซลล์ของผิวหนัง (keratinocyte) ให้มีการหลั่ง 1^oไซโตไคน์ (primary cytokine) ออกมา เช่น อินเตอร์ลิวคิน (interleukin) -1 และ tumor necrosis factor- α พบว่าไซโตไคน์เหล่านี้จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่งไซโตไคน์ตัวอื่นออกมาจากเซลล์ของผิวหนังอีก เช่น อินเตอร์ลิวคิน-6, -8, -10, granulocyte-monocyte colony stimulating factors (GM-CSF), transforming growth factor- α และสารกลุ่มไอโคซานอยด์ (eicosanoid) เช่น โพรสตาแกลนดิน (prostaglandin) เป็นต้น สารเหล่านี้ทำให้ หลอดเลือดขยายตัว และทำให้เซลล์ที่ก่อให้เกิดอาการอักเสบออกจากหลอดเลือดมายังบริเวณที่มีการอักเสบได้ นอกจากนี้ยังพบว่าแสงอัลตราไวโอเล็ต

ทำให้เกิดการตาย (apoptosis) ของเซลล์ผิวหนัง ส่งผลให้นิวคลีโอโปรตีน (nucleoprotein) ซึ่งปกติอยู่ภายในเซลล์ ออกมาอยู่นอกเซลล์ เกิดการกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อนิวคลีโอโปรตีน ซึ่งเป็นเซลล์ของตัวเอง (autoantibody)

การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส อย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (case-control study) โดย Miot HA และคณะ (6) ในผู้ป่วยที่มีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส 57 ราย และกลุ่มควบคุม 215 ราย พบความชุกของการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยที่มีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส สูงกว่ากลุ่มควบคุม คือร้อยละ 84.2 และ 33.5 ของผู้ป่วย ตามลำดับ ค่าแก้เมื่อหลังจากปรับเพศ , อายุ และรังสีอัลตราไวโอเล็ตเข้ากับมาตรฐาน (adjusted odds ratio) มีค่า 14.4 (95% confidence interval; CI, 6.2 – 33.8) นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจากการศึกษาอื่นสนับสนุนว่าในผู้ป่วยที่มีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส พบความชุกของการสูบบุหรี่สูงร้อยละ 82 ของผู้ป่วย และมีค่าแก้เมื่อ (odds ratio) 12.2 และในการศึกษานี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่มีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส มีปริมาณการ สูบบุหรี่ มากกว่าในกลุ่มควบคุมคือ 1.4 กล่อง/วัน และ 0.7 กล่อง/วัน ตามลำดับ (46) อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบว่า การสูบบุหรี่มีผลอย่างไรต่อกระบวนการอักเสบโดยเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ (lymphocyte) พบที-ลิมโฟไซต์ที่ทำหน้าที่ในการกดภูมิคุ้มกันลดลง ในขณะที่มีการเพิ่มจำนวนของ ที-และบี-ลิมโฟไซต์ ซึ่งทำหน้าที่ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (47) และในควันบุหรี่ยังมีสารอินทรีย์มากกว่า 100 ชนิด ส่วนใหญ่เป็นสารก่อมะเร็ง, สารที่มีพิษต่อดีเอ็นเอ (DNA) และมีผลต่อปฏิกิริยา oxidation ทำให้มีการรบกวนการเปลี่ยนแปลงของ โพรสตาแกลนดิน (prostaglandin) และหลอดเลือด (48;49)

นอกจากการสูบบุหรี่จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส แล้ว ยังพบว่าการสูบบุหรี่มีผลทำให้ผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ต้องการการรักษา โดยเฉพาะการตอบสนองต่อยาต้านมาลาเรียจะลดลง เนื่องจากมีการกำจัทยาเพิ่มขึ้น และการหยุดสูบบุหรี่มีผลทำให้การดำเนินโรคดีขึ้นและค่าใช้จ่ายในการรักษาลดลง (50)

ภาวะเครียดทั้งทางด้านร่างกาย เช่น การติดเชื้อ (infection), การได้รับบาดเจ็บ (trauma), การสัมผัสกับความเย็น (exposure to cold) และทางด้านจิตใจ เช่น ความกังวล (anxiety) รวมถึงปัจจัยทางอารมณ์ สามารถกระตุ้นให้เกิดผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส และมีผลทำให้ต้องการรักษา

การตั้งครรภ์มีผลทำให้ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ดีขึ้นในช่วงไตรมาส (trimester) ที่ 2 และไตรมาส ที่ 3 ส่วนในไตรมาสแรกและหลังคลอดผื่นจะแย่ลง แต่ผลดังกล่าวไม่รุนแรงเท่าในโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซัสที่มีอาการของระบบภายใน (51)

ยาบางชนิด เช่น ไอโซไนอะไซด์ (isoniazid), เพนนิซิลลิน (penicillin), กริซิโอฟลูวิน (griseofluvin), และแดพโซน (dapsone) สามารถกระตุ้นให้เกิดผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส

อาการแสดงทางคลินิก (Clinical manifestations)

ผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส เป็นผื่นที่พบบ่อยที่สุดในผื่นผิวหนังแบบเรื้อรังของโรคลูบัส อิริทรีมาโทซิส แบ่งเป็น 2 แบบ ได้แก่ แบบเฉพาะที่ (localized form) คือ มีผื่นบริเวณใบหน้าและคอ พบประมาณร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วย และแบบกระจายทั่วๆ (generalized form) จะพบผื่นบริเวณต่ำกว่าคอลงมา ส่วนใหญ่พบบริเวณแขนและหน้าอกส่วนบน หรืออาจเป็นทั่วตัว พบได้ประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วย

ลักษณะผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส เป็นผื่นแดงราบหรือนูนเล็กน้อย ขอบเขตชัดเจน รูปร่างกลมคล้ายจาน (disk-shaped) ขนาดแตกต่างกันตั้งแต่ 2-3 มิลลิเมตร ถึง 15 เซนติเมตร ต่อมาจะมีสะเก็ดหนา สีเทาขาวติดแน่นกับผิวหนัง และอุดตันต่อมขน (follicular plugging) เมื่อผื่นหายจะเหลือรอยโรคไว้ ซึ่งมีลักษณะผิวบาง (atrophy) และเป็นแผลเป็น (scarring) โดยจะเป็นมากหรือน้อยขึ้นกับระยะเวลาและความรุนแรงใน ช่วงที่โรคดำเนินอยู่ (active phase) การเปลี่ยนแปลงของสีผิว (dyspigmentation) พบได้บ่อย โดยเฉพาะในคนผิวดำ จะพบสีจาง (hypopigmentation) บริเวณตรงกลาง ส่วนบริเวณขอบของรอยโรคจะเป็นสีเข้ม (hyperpigmentation) มีเส้นเลือดฝอยขยายตัว (telangiectasia) ถ้าเป็นผื่นบริเวณหนังศีรษะจะพบร่วมกับผมร่วงได้ และเมื่อผื่นหายอาจเกิดแผลเป็น (scarring alopecia) อาการอื่นๆที่พบร่วมได้ เช่น พบเส้นเลือดฝอยบริเวณรอบเล็บ (periungual telangiectasia) และขอบเล็บแดง (proximal nailfold erythema) ซึ่งอาการเหล่านี้บ่งว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มจะกลายเป็นโรคลูบัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการของระบบภายใน

ตำแหน่งของผื่นที่พบบ่อยจะเป็นบริเวณที่สัมผัสแสงแดด เช่น บริเวณโหนกคิ้ว , จมูก, หู, โหนกแก้ม, ริมฝีปาก, หนังศีรษะ, หน้าอกส่วนบนและบริเวณด้านนอกของแขน ผื่นบริเวณหนังศีรษะพบได้ประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส และประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยมีผื่นเฉพาะบริเวณหนังศีรษะ (52)

นอกจากผื่นลักษณะดังกล่าวข้างต้น ซึ่งถือเป็น คลาสสิกดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส (classic discoid lupus erythematosus) ยังมีผื่นลักษณะอื่น ในกลุ่มผื่นผิวหนังแบบเรื้อรังของโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซิส คือ hypertrophic หรือ verrucous lupus erythematosus พบน้อย ประมาณร้อยละ 2 ของผู้ป่วย (42) โดยมีลักษณะเป็นผื่นนูนหนา สีแดง มีสะเก็ดสีขาวหรือเหลือง หนาหลายชั้น พบบ่อยบริเวณด้านนอกของแขนและขา , หลังส่วนบน และใบหน้า มักพบร่วมกับผื่น คลาสสิกดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ผู้ป่วยที่มีผื่นแบบนี้ไม่ได้กลายเป็นโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการของระบบภายในมากกว่าคลาสสิกดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส แต่จะเรื้อรังและต้องการรักษา (53)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory tests)

ผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส พบความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ ร้อยละ 55-65 ของผู้ป่วย โดยผื่นแบบเฉพาะที่จะพบความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ น้อยกว่าผื่นแบบกระจายทั่วๆ (54) ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยพบภาวะซีด (anemia), เม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) และเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ร้อยละ 20 พบ ESR สูง ร้อยละ 30-40 พบระดับ antinuclear antibody (ANA) ให้ผลบวกได้ในระดับต่ำๆ และพบภูมิคุ้มกัน ต่อ double-strand DNA, single-strand DNA, Ro/SSA และ La/SSB ได้น้อยมาก

การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ (Light microscopy)

เนื่องจากผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส เป็นผื่นชนิด LE-specific skin lesion จึงมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพที่จำเพาะ สามารถให้การวินิจฉัยจากพยาธิสภาพของชั้นเนื้อได้ว่าเป็นโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซิส โดยพบ stratum corneum หนา (hyperkeratosis), ชั้นหนังกำพร้าบาง (atrophy), มีการเปลี่ยนแปลงแบบ vacuolar degeneration บริเวณ stratum basalis, และพบ basement membrane หนา ในชั้นหนังแท้พบเม็ดเลือดขาว ส่วนใหญ่เป็น CD4 T-lymphocyte และ macrophage มารวมตัวกันหนาแน่นบริเวณรอบ ต่อมไขมัน, ต่อมเหงื่อ (periappendage) และรอบ หลอดเลือด (perivascular) ลงลึกในชั้นหนังแท้ส่วนล่าง (reticular dermis) บริเวณหนังแท้ส่วนบน (papillary dermis) พบเม็ดเลือดขาวที่มากับกินเมลานิน (melanophage) และพบ mucin แทรกอยู่ ในชั้นหนังแท้ กรณีที่ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสเป็นมานาน เกิดเป็นแผลเป็นจะพบเซลล์อักเสบ น้อย แต่จะพบพังผืด (dermal fibroplasia) มาแทนที่ (55)

การตรวจทางกล้องเรืองแสง (Immunofluorescence microscopy)

ผู้ป่วยรูบัส อิริทรีมาโทซิส มี immunoglobulin และ complement เกาะติดบริเวณรอยต่อระหว่างชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ (dermo-epidermal junction) โดยพบ IgM บ่อยที่สุด immunoglobulins ตัวอื่นที่พบได้ เช่น IgG, IgA และ complement C₃, C₄, C_{1q}, properdin, factor B, และ C_{5b}-C₉ อาจพบร่วมกันหรือพบเพียง ตัวเดียวได้ นอกจากนี้ยังพบ immunoreactant เกาะบริเวณรอบหลอดเลือด โดยเฉพาะบริเวณหนังแท้ส่วนบน, basement membrane ของต่อมผม และต่อมเหงื่อ ลักษณะ การเกาะของ immunoreactant จะเป็นจุดสีเขียว (granular pattern) เรียงเป็นเส้นตรงบริเวณรอยต่อระหว่างชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้

ในผู้ป่วยดิสคอยด์ รูบัส อิริทรีมาโทซิส ให้ผล lesional lupus band test แตกต่างกันโดยขึ้นกับตำแหน่งของผื่น ถ้าผื่นอยู่บริเวณที่สัมผัสแสงแดดเป็นประจำ เช่น ใบหน้า, ส่วนนอกของแขน จะให้ผลบวกประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย แต่ถ้าผื่นอยู่บริเวณที่ไม่สัมผัสแสงแดด เช่น ลำตัว จะให้ผลบวกประมาณร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วย ถ้าตัดผื่นหนังปกติมาทำการตรวจด้วยกล้องเรืองแสง ไม่ว่าจะ เป็นบริเวณที่สัมผัสแสงแดดหรือไม่ก็ตาม จะพบว่าไม่มี immunoreactant ติดอยู่

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

กรณีเป็นผื่นดิสคอยด์ รูบัส อิริทรีมาโทซิส ระยะแรก ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก sarcoidosis, polymorphous light eruption, acne, granuloma faciale, lymphoma cutis, pseudolymphoma, Jessner benign lymphocytic infiltration of the skin, lupus vulgaris, urticaria และ urticarial vasculitis

กรณีเป็นผื่นดิสคอยด์ รูบัส อิริทรีมาโทซิส ที่เป็นเต็มที (fully evolved lesion/ hypertrophic form) ต้องแยกจากโรค squamous cell carcinoma, actinic keratosis, keratoacanthoma, prurigo nodularis, และ hypertrophic lichen planus

การรักษา (Treatment)

ยากันแดด (Sunscreen)

เนื่องจากแสงแดดเป็นปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นดิสคอยด์ รูบัส อิริทรีมาโทซิส ดังนั้นต้องแนะนำผู้ป่วยทุกรายให้หลีกเลี่ยงแสงแดด โดยเฉพาะตอนเที่ยงวัน ถ้าต้องออกแดด ควรสวมเสื้อผ้าที่ทอแน่นละเอียด, เสื้อแขนยาว, กางเกงขายาว, สวมหมวกปีกกว้างหรือกางร่ม นอกจากนี้ควรแนะนำ

ให้ใช้ยากันแดดที่กันน้ำได้ (water-resistant) ที่มีค่า sun protection factor (SPF) มากกว่าหรือเท่ากับ 30 และสามารถป้องกันรังสีอัลตราไวโอเล็ต -เอได้อย่างมีประสิทธิภาพ (broad spectrum) เช่น photostabilized form of avobenzone (Parsol 1789), micronized titanium dioxide, micronized zinc oxide, หรือ Mexoryl SX โดยทายากันแดดอย่างน้อยประมาณครึ่งชั่วโมงก่อนออกแดดบริเวณใบหน้า, คอ, แขน และหนังศีรษะเป็นประจำทุกวัน

ยาทาสเตียรอยด์ (Topical corticosteroid)

กรณีที่มีเฉพาะผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส อาจให้การรักษาเฉพาะที่ (local therapy) โดยใช้ยาทาประเภทสเตียรอยด์ที่มีความแรงปานกลาง (intermediate strength) ขึ้นไป เช่น เบตาเมทาโซน ไดโพรพิโอเนต (betamethasone dipropionate), ไตรแอมซิโนโลน อะเซโตนไนด์ (triamcinolone acetonide) เป็นต้น พบว่าการใช้ยาที่มีความแรงมาก (superpotent strength) เช่น โคลเบทาซอล โพรพิโอเนต 0.05% (clobetasol propionate) ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า แต่ อาจเกิดผลข้างเคียงได้มากกว่าหรือเกิดผลข้างเคียงได้เร็วกว่า สำหรับการเลือกรูปแบบของยาขึ้นอยู่กับบริเวณที่เป็นผื่น เช่น ถ้าเป็นผื่นที่บริเวณหนังศีรษะ ควรเลือกรูปแบบที่เป็นน้ำ (solution), โลชั่น (lotion), หรือเจล (gel) ถ้าเป็นผื่นบริเวณใบหน้า ควรเลือกรูปแบบครีม (cream) หรือโลชั่น ถ้าผื่นหนา เช่น hypertrophic form หรือมีผื่นบริเวณข้อศอก, ฝ่ามือ ควรเลือกใช้รูปแบบขี้ผึ้ง (ointment) โดยทายาบริเวณผื่นวันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็นจนกระทั่งผื่นหาย อย่างไรก็ตามการดื้อยาคำถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน เนื่องจากโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส เป็นโรคเรื้อรัง ผลข้างเคียงดังกล่าวได้แก่ ผิวหนังบาง (skin atrophy), มีเส้นเลือดฝอย ขยายตัว (telangiectasia), รอยแตกลาย (striae distensae), ภาวะขนดก (hypertrichosis), ผิวน้ำอักเสปรอบปาก (perioral dermatitis), สิว (steroid acne), การดื้อยาชั่วคราว (tachyphylaxis), ติดเชื้อรา (dermatophyte infection) และในกรณีที่ใช้ยาทาสเตียรอยด์ที่มีความแรงมาก ปริมาณมากกว่า 60 กรัมต่อวัน อาจมีผลกดการทำงานของต่อมหมวกไตได้ (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) การลดผลข้างเคียงของยาดังกล่าว อาจทำได้โดยทายาสเตียรอยด์ที่มีความแรงมากบริเวณผื่นวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ สลับกับช่วงที่ไม่ได้ทายาสเตียรอยด์ 2 สัปดาห์ พบว่ามีผลช่วยลดการเกิดผิวน้ำบางและเส้นเลือดฝอยจากการใช้ยาทาสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตามแม้จะใช้ยาทาสเตียรอยด์ที่มีความแรงมาก แต่ผลการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสยังไม่ดีเท่าที่ควร

ยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซิโนลิน (Calcineurin inhibitor)

นอกจากยาทาในกลุ่มสเตียรอยด์แล้ว ปัจจุบันได้มีรายงานการใช้ยาทา กลุ่มยับยั้งแคลซิโนลิน (calcineurin inhibitor) ในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ได้แก่ ยาไพมีโครลิมัส 1% ครีม (pimecrolimus cream) และยาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.1% (tacrolimus ointment) ซึ่งยาดังกล่าวมีกลไกการออกฤทธิ์โดยกีดการอักเสบของผิวหนัง และมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาสเตียรอยด์รวมทั้งค่อนข้างปลอดภัย เนื่องจากการดูดซึมยาน้อย

ปี ค.ศ. 2002 Walker และคณะ รายงานการใช้ยาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.3% ในโคลเบทาซอล โพรพิโอเนต 0.05% (clobetasol propionate) ในผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งเป็นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส และลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการของระบบภายในร่วมกับมีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่เป็นเรื้อรัง หลังจากการรักษาด้วยยาทาสเตียรอยด์อย่างแรง , ยาต้านมาลาเรียและยากดภูมิต้านทาน ซึ่งได้ผลการรักษาไม่ดีนัก พบว่าหลังการทายาดังกล่าววันละ 2 ครั้ง ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ ได้ผลการรักษาดีเมื่อเปรียบเทียบกับกรทายา โคลเบทาซอล โพรพิโอเนต 0.05% ครีมเพียงอย่างเดียว (56) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ ไม่ได้บอกถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาทาโครลิมัสเพียงตัวเดียว ต่อการเปลี่ยนแปลงของผื่น รวมทั้งความเข้มข้นของยาที่ใช้คือ 0.3% ซึ่งได้จากการปรูญาเองในแผนกเภสัชกรรมของโรงพยาบาล

ในปีเดียวกัน Yoshimasu และคณะ ได้ศึกษาการใช้ยาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.1% ในผู้ป่วย 11 ราย เป็นลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการของระบบภายใน 3 ราย, ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 4 ราย และ dermatomyositis 4 ราย ซึ่งมีผื่นบริเวณใบหน้า โดยทายาที่ผื่นวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบผื่นดีขึ้นในลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการของระบบภายใน ทุกราย, ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 1 ราย และ dermatomyositis 2 ราย ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของผื่นในดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 3 ราย และ dermatomyositis 1 ราย ในดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 1 รายที่ตอบสนองต่อการรักษา นั้น มีลักษณะผื่นเป็นผื่นแดง ต่างจากอีก 3 รายซึ่งเป็นผื่นหนาเรื้อรัง อาจทำให้การซึมผ่านของยาลดลง (57) ในการศึกษาการใช้ยาทาเพียงวันละครั้ง รวมทั้งไม่มีเครื่องมือที่ใ้ใช้ในการประเมินผลทางคลินิก และประเมินผลโดยแพทย์ 2 ท่านซึ่งต้องประเมินความเชื่อถือของการวัดระหว่างบุคคลด้วย (inter-rater reliability)

ต่อมาในปี ค.ศ. 2003 Carrillo และคณะ ได้รายงานการใช้ยาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.1% ในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่เป็นเรื้อรังและดื้อต่อการรักษา 1 ราย โดยพบว่าหลังจากทายาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.1% วันละ 2 ครั้งบริเวณใบหน้า และหนังศีรษะ ได้ผลการรักษาดี ตอบสนองในระยะเวลา 2.5 สัปดาห์ (33)

Lampropoulos และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2004 โดยใช้ยาซีฟั้งทาโครลิมีส 0.1% ทาวันละ 2 ครั้ง นานอย่างน้อย 6 สัปดาห์ในผู้ป่วย 12 รายซึ่งเป็นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 6 ราย, ลูปัส อิริทรีมาโทซิสกึ่งเฉียบพลัน (subacute lupus erythematosus) 4 ราย และลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการของระบบภายใน 2 ราย ซึ่งต้องต่อการรักษา โดยประเมินผลการรักษาและถ่ายภาพเปรียบเทียบก่อนการทายา และเมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 6 สัปดาห์ พบว่าตอบสนองดีต่อการรักษา 6 ราย (ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 2 ราย, ลูปัส อิริทรีมาโทซิสกึ่งเฉียบพลัน 2 ราย, ลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการของระบบภายใน 2 ราย) ตอบสนองเล็กน้อย 1 รายในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส และไม่ตอบสนอง 4 ราย (ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 2 ราย และลูปัส อิริทรีมาโทซิสกึ่งเฉียบพลัน 2 ราย) มีผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 1 รายออกจากการศึกษา เนื่องจากไม่สามารถทนอาการแสบร้อนซึ่งเป็นผลข้างเคียงของยาได้ (58) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้อาจไม่สามารถบอกประสิทธิภาพของยาซีฟั้งทาโครลิมีส ต่อผื่นผิวหนัง ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ได้ดีมากนัก เนื่องจากไม่มีการควบคุมตัวแปรที่อาจเกี่ยวข้องกับผลการรักษา เช่น การรับประทานยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ , ยาต้านมาลาเรีย, การทายาสเตียรอยด์ และการใช้ยากันแดด

ในปีเดียวกัน Kreuter และคณะได้ศึกษาโดยใช้ยาไพมีโครลิมีส 1% ครีม (pimecrolimus cream) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับยาซีฟั้งทาโครลิมีส ในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 4 ราย, ลูปัส อิริทรีมาโทซิส กึ่งเฉียบพลัน 2 ราย, ลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการของระบบภายใน 3 ราย และลูปัส อิริทรีมาโทซิส ทุมิดีส (LE tumidus) 2 ราย ทาวันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น โดยในช่วงเย็นให้ปิดแผ่น hydrocolloid dressing (occlusion) เป็นเวลานาน 3 สัปดาห์ พบว่าผื่นดีขึ้นทุกรายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษานี้พบว่าผื่นแดงในผู้ป่วยที่เป็น ลูปัส อิริทรีมาโทซิส กึ่งเฉียบพลัน และลูปัส อิริทรีมาโทซิส ทุมิดีส เห็นผลการรักษาดีกว่าดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส อาจเนื่องมาจากลักษณะผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ค่อนข้างหนา ทำให้การซึมผ่านของยาลดลงผลข้างเคียงพบเพียงอาการแสบร้อนเป็นเฉพาะช่วงแรกของการรักษา ไม่มีคนไข้ออกจากการศึกษา(59)

ปี ค.ศ. 2005 Tlacuilo-Parra และคณะได้มีการศึกษาการใช้ยาไพมีโครลิมีส 1% ครีม ในผู้ป่วยที่เป็น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส 10 ราย ทาวันละ 2 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์ ประเมินคะแนนความรุนแรงของผื่นทางคลินิก (clinical severity score) และ skindex-29 เพื่อดูลักษณะการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิกร่วมกับผลของผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ต่อคุณภาพชีวิตตามลำดับ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในผู้ป่วยทุกรายอย่างมีนัยสำคัญทั้งในแง่ลักษณะผื่น และคุณภาพชีวิต คือมีการลดลงของคะแนนความรุนแรงของผื่น เฉลี่ยร้อยละ 52 ของผู้ป่วย และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 46 ของผู้ป่วย ส่วนผลข้างเคียงพบเพียงอาการแดงและคันเล็กน้อย ซึ่งหายได้เองโดยไม่ต้องให้การรักษา ไม่มีผู้ป่วยออกจากการศึกษา (60)

Heffernan และคณะ ทำ open-label pilot study ศึกษาการใช้ยาซี้ผึ้งทาโครลิมีด 0.1% ในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส 5 รายในปีเดียวกันโดยทุกรายได้รับยารับประทานขนาดเท่ากัน สำหรับรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา เมื่อเข้าร่วมการศึกษาให้ทายาวันละ 2 ครั้ง นาน 12 สัปดาห์ ประเมินผลโดยใช้ Scoring System for Assessing Lesions of Discoid Lupus Erythematosus ความแดง, การเป็นแผลเป็น, ความหนา และขนาดของผื่น พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น โดยคิดเป็นค่าเฉลี่ยร้อยละ 32, 53, 56, และ 33 ของผู้ป่วยตามลำดับ ไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา แต่มี 2 รายออกจากการศึกษาเนื่องจากเหตุผลส่วนตัวและไม่มาติดตามผลการรักษาในครั้งสุดท้าย (61) จากการศึกษานี้มีข้อจำกัดในเรื่องจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาน้อย ไม่มีกลุ่มควบคุม และมีการได้รับยา รับประทานสำหรับรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส ก่อนการรักษา ซึ่งอาจมีผลต่อการประเมินผลทางคลินิก (confounding factors)

Sugano และคณะได้รายงานการใช้ ยาซี้ผึ้งทาโครลิมีด 0.1% ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น ที่เป็น ดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส ในปี ค.ศ. 2006 จำนวน 4 ราย โดยทายาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 8-16 สัปดาห์ พบว่าให้ผลการรักษาดีในผู้ป่วยทุกราย และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา (62)

ในปีต่อมา Tzung และคณะ ได้ศึกษา แบบ randomized, double-blind, bilateral comparison ในการใช้ยาซี้ผึ้งทาโครลิมีด 0.1% เปรียบเทียบกับยาซี้ผึ้งโคลเบทาซอล โพรพิโอเนต 0.05% เพื่อรักษาผื่นที่ใบหน้าในผู้ป่วยลูบัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการของระบบภายใน 13 ราย, ดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส 4 ราย และลูบัส อิริทรีมาโทซิส กึ่งเฉียบพลัน 1 ราย โดยทายาวันละ 2 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ พบว่า ยาซี้ผึ้งทาโครลิมีด 0.1% มีประสิทธิภาพในการรักษาผื่นและได้ผลใกล้เคียงกับการใช้ยา ซี้ผึ้งโคลเบทาซอล โพรพิโอเนต 0.05% ในการรักษาทั้งในแง่ความแดง (erythema), การลอกของผื่น (desquamation), เนื้อเยื่อที่แข็ง (induration) แต่ในผื่นที่ใช้ ยาซี้ผึ้งทาโครลิมีด 0.1% ไม่พบเส้นเลือดฝอยขยายตัว ในขณะที่ผื่นที่ใช้ยา ซี้ผึ้งโคลเบทาซอล โพรพิโอเนต 0.05% พบเส้นเลือดฝอยขยายตัวได้ โดยพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 3 ของการรักษา (63)

ยาฉีดสเตียรอยด์เฉพาะที่ (Intralesional corticosteroid)

การฉีดยาสเตียรอยด์เข้าในบริเวณผื่นดิสคอยด์ลูปัส อิริทรีมาโทซิส โดยใช้ไตรแอมซิโนโลน อะเซโตนีดในรูปสารแขวนลอย (triamcinolone acetonide suspension) 5-10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เหมาะสำหรับผื่นที่หนา หรือเพื่อการรักษา สามารถฉีดซ้ำได้ทุก 4-6 สัปดาห์ เวลาฉีดยาควรระวัง การฉีดลึกเกินไป เนื่องจากจะทำให้เกิดชั้นไขมันฝ่อตัวได้ (subcutaneous fat atrophy) แต่ในผู้ป่วย โรคนี้มักมีผื่นดิสคอยด์ลูปัส อิริทรีมาโทซิส จำนวนหลายผื่น ทำให้การใช้ยาฉีด สเตียรอยด์อาจไม่ เหมาะในสำหรับรักษา

ยาต้านมาลาเรีย (Antimalarials)

การใช้ยาต้านมาลาเรีย เพียง ตัวเดียว หรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่นในกลุ่มอะมิโนควิโนลิน (aminoquinoline) มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีผื่นลูปัส อิริทรีมาโทซิส ซึ่งต้องการรักษา ด้วยยาทาประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วย

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน ซัลเฟต (hydroxychloroquine sulfate), คลอโรควิน ฟอสเฟต (chloroquine phosphate), และควินาคิน ไฮโดร คลอไรด์ (quinacrine hydrochloride)

สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ คือ

- ยาจะไปจับกับดี เอ็น เอ (DNA) มีผลต่อการทำงานของ DNA และ RNA polymerase ทำให้ ยับยั้งการ replication และ transcription ของดี เอ็น เอ ทำให้ยาป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยา LE cell และการเกิดปฏิกิริยา antinuclear antibody ในผู้ป่วย
- ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน เนื่องจากยาสามารถกดการเปลี่ยนแปลงของ ลิมโฟไซต์ (lymphocytic transformation) โดยไปขัดขวางปฏิกิริยา complement-dependent antigen-antibody และยับยั้งการหลั่งซูเปอร์ออกไซด์ (superoxide) จากเม็ดเลือดขาวที่ ถูกกระตุ้น แต่ไม่มีผลต่อการเกิด 1° และ 2° antibody response ยาคลอโรควิน ทำให้การ สร้างอินเตอร์ลิวคิน-2, อินเตอร์ลิวคิน-6, tumor necrosis factor ซ้ำลง ไฮดรอกซีคลอโรควิน ยับยั้งไม่ให้โมโนไซต์ (monocyte) สร้างอินเตอร์ลิวคิน-1 และอินเตอร์ลิวคิน-6
- ผลต่อด้านการอักเสบ โดยยับยั้งการสร้างเอ็นไซม์ไนโคไซม การสร้าง โพรสตาแกลนดิน และการเคลื่อนที่ของนิวโทรฟิลล์, แมคโครฟาจ (macrophage) และอีโอซิโนฟิล
- สามารถกรองแสง โดยดูดแสงช่วงอัลตราไวโอเล็ต-เอได้

ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน ซัลเฟต รับประทานวันละ 400 มิลลิกรัม ใน 6-8 สัปดาห์แรกของการรักษา เพื่อให้ถึงจุดสมดุลของระดับยา (equilibrium blood level) เมื่ออาการทางคลินิกดีขึ้นจึงลดขนาดยาเป็นวันละ 200 มิลลิกรัม นานอย่างน้อย 1 ปีเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำ ถ้าไม่เห็นผลใน 8-12 สัปดาห์หลังการรักษา ให้รับประทานร่วมกับควินาคลิน ไฮโดรคลอไรด์วันละ 100 มิลลิกรัม โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงเกี่ยวกับจอประสาทตา (retinopathy) กรณีให้ยา 2 ตัวร่วมกันนาน 4-6 สัปดาห์แล้ว อาการทางคลินิกยังไม่ดีขึ้น ให้เปลี่ยนเป็นยาคลอโรควิน ฟอสเฟต รับประทานวันละ 250 มิลลิกรัม ห้ามให้ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน ซัลเฟต ร่วมกับยาคลอโรควิน ฟอสเฟตเนื่องจากมีผลทำให้ความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่อจอประสาทตาเพิ่มขึ้น

ยาในกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงดังต่อไปนี้ คือ

- ผลข้างเคียงต่อตา ซึ่งเกิดได้ทั้งกระจกตา (cornea) และจอประสาทตา โดยอาการแสดงที่กระจกตาจะเห็นรุ้งรอบหลอดไฟ , กลัวแสง (photophobia) แต่การมองเห็นภาพยังคงปกติ อาการเหล่านี้ไม่รุนแรงและมักหายได้เอง ไม่จำเป็นต้องหยุดยา สำหรับอาการแสดงที่จอประสาทตามีอาการเริ่มแรกคือ มองไม่เห็น วัตถุสีแดง (visual loss to red target) ซึ่งพบได้น้อย ถ้าให้ยาไม่เกินขนาดที่แนะนำ (ขนาดยาที่มากที่สุดที่ให้ได้ในยาไฮดรอกซีคลอโรควิน คือ ไม่เกินวันละ 6.5 มิลลิกรัม / กิโลกรัม , ยาคลอโรควินไม่เกินวันละ 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ยกเว้นยาควินาคลิน ไฮโดรคลอไรด์ ที่ไม่มีผลข้างเคียงต่อตา
- ระบบประสาท ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ, นอนไม่หลับ, ภาวะวุ่นวาย
- ระบบทางเดินอาหาร ทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน, ปวดท้อง, ท้องอืด, ท้องเสีย
- ระบบกล้ามเนื้อ ทำให้มีอาการปวดเมื่อย หรือปวดกล้ามเนื้อ
- ระบบผิวหนัง ทำให้เกิดผื่นแดง , ลมพิษ และผื่นคันโดยเฉพาะบริเวณเล็บและเยื่อผิวหนัง
- ระบบโลหิต ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคขาดเอ็นไซม์ G6PD (G6PD deficiency), กดไขกระดูก ทำให้สร้างเม็ดเลือดไม่ได้ เกิดเป็น aplastic anemia และ agranulocytosis

ก่อนเริ่มรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ ควรให้ผู้ป่วยตรวจตา เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้น และตรวจซ้ำทุก 6-12 เดือนขณะที่ รับประทานต้านมาลาเรีย ตรวจเลือด เพื่อดู การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count), การทำงานของตับและไตเป็นข้อมูลเบื้องต้น และตรวจซ้ำที่ 4-6 สัปดาห์หลังการรักษา หลังจากนั้นตรวจทุก 4-6 เดือน

ยาต้านการอักเสบด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Systemic corticosteroid)

กรณีผู้ป่วยเป็นโรคลูปัส อิริทรีมาโทซีส ที่มีอาการเฉพาะที่ผิวหนัง ไม่ควรเลือก ใช้ยาต้านการอักเสบด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นตัวแรก จะใช้ ในกรณีที่ เป็นผื่นรุนแรง โดยให้เป็นยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) รับประทานวันละ 20-40 มิลลิกรัม ตอนเช้าครั้งเดียว อาจให้ในช่วงแรกที่ เริ่มให้ยาต้านมาลาเรีย และพยายามลดขนาดยาให้เร็วที่สุด เนื่องจากถ้าได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นเวลานานจะมีผลข้างเคียงได้ โดยเฉพาะ avascular bone necrosis ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยที่เป็นโรคลูปัส อิริทรีมาโทซีสมีแนวโน้มที่จะเป็นสูง พบว่าการให้ยาตอนเช้าครั้งเดียวมีผลข้างเคียงจากการกดต่อมหมวกไตน้อยกว่าการแบ่งให้วันละหลายครั้งในขนาดเดียวกัน แต่ผลของการกดตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบแบ่งให้วันละหลายครั้งจะดีกว่าการให้ยาครั้งเดียว เมื่อให้ยาขนาดเดียวกัน นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ยาเป็นวันเว้นวันไม่สามารถควบคุมตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในผู้ป่วยลูปัส อิริทรีมาโทซีส และในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นโรคตัวร่วมด้วย ควรให้ยาเพรดนิโซโลนจะดีกว่าการให้ยาเพรดนิโซน (prednisone) เนื่องจากยา เพรดนิโซนต้องมีการเปลี่ยนแปลงที่ตับก่อน จึงจะออกฤทธิ์ได้

ยากลุ่มเรตินอยด์ (Retinoid)

ยากลุ่มนี้ได้แก่ ยาไอโซเตรติโนอิน (isotretinoin), อีเทรทีเนต (etretinate), อะซิเทรทิน (acitretin), และทาซาโรทีน (tazarotene) มีรายงานการใช้ยากลุ่มนี้ทั้งรูปแบบยาต้านการอักเสบและยาทาในการรักษาผื่น ลูปัส อิริทรีมาโทซีส ที่ต้องต่อการรักษา (64) ขนาดของยาต้านการอักเสบคือ วันละ 0.5-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้นาน 16 สัปดาห์ หรือจนกระทั่งผื่นดีขึ้น ผลข้างเคียงที่สำคัญคือทำให้เกิดในครรภ์พิการได้ (teratogenicity) ดังนั้นต้องคุมกำเนิดร่วมด้วยในหญิงวัยเจริญพันธุ์ นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงอื่นๆ เช่นทำให้ไขมันในเลือดสูง สำหรับยาทาซาโรทีนมีในรูปแบบยาทา ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับ (receptor) มีผลทำให้ลดการอักเสบ และลดการเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลง (hyperproliferation and differentiation) ที่ผิดปกติของเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) มีรายงานการรักษาในผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีส ที่หนาซึ่งต้องต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น (65) โดยใช้ทาซาโรทีน ความเข้มข้น 0.05% เจล วันละครั้ง พบว่าผื่นบริเวณใบหน้าหายไป และมีช่วงที่ไม่มีผื่น (disease free) หลายเดือน โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการรักษา

ยาแดพโซน (Dapsone)

ยาแดพโซน จัดอยู่ในกลุ่มซัลโฟน (sulfone) มีฤทธิ์ในการต่อต้านการอักเสบ โดยไปยับยั้ง myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide ก่อให้เกิดการทำลายเซลล์ (cytotoxic) และมีผลยับยั้งเอนไซม์ไลโซโซม (lysosomal enzyme) ในเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) นอกจากนี้ยังมีผลทำให้การเคลื่อนที่ของนิวโทรฟิลจากหลอดเลือดมาสู่ บริเวณ ผิวหนังลดลง พบว่าสามารถนำมาใช้ในการรักษาผื่นในโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส เช่น ผื่นลูปัส อิริทรีมาโทซิส กึ่งเฉียบพลัน และ bullous lupus erythematosus ได้ผลดี สำหรับผลในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ได้มีการศึกษาในผู้ป่วย 37 ราย พบว่าประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยได้ผลการรักษาที่ดี , ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยได้ผลบ้าง และประมาณร้อยละ 52 ของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (66) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาไฮดรอกซีคลอโรควินพบว่าร้อยละ 76 ของผู้ป่วย มีผลการรักษาที่ดีมาก มีผู้ป่วย 6 รายหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงของยาแดพโซน

ผลข้างเคียงของยาแดพโซนที่สำคัญคือ ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) และ methemoglobinemia โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ G6PD ร่วมด้วย และพบ agranulocytosis ได้ นอกจากอาการข้างเคียงทางระบบโลหิตแล้ว ยังมีผลข้างเคียงอื่นๆอีกเช่น ปวดศีรษะ , คลื่นไส้, เส้นประสาทส่วนปลายผิดปกติ (peripheral neuropathy), ผื่นผิวหนัง เช่น maculopapular rash, erythema nodosum, erythema multiforme, exfoliative dermatitis และ toxic epidermal necrolysis นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ drug hypersensitivity syndrome มักเกิดหลังจากรับประทานยาแดพโซนประมาณ 1-1.5 เดือน ผู้ป่วยจะมีไข้สูง ต่อมน้ำเหลืองโต ตัวเหลือง ตาเหลือง ตับม้ามโต มีผื่นแดงทั่วตัวและอาจกลายเป็น exfoliative dermatitis ตรวจเลือดจะพบเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia), ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia), เอนไซม์จากตับสูง

ทอง (Gold)

มี 2 รูปแบบ คือ รูปแบบยารับประทาน คือ ออราโนฟิน (auranofin) 6-9 มิลลิกรัม/วัน และรูปแบบยาฉีด คือ aurothioglucose และ gold sodium thiomalate 50 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ Steinkjer B. และคณะทำการศึกษาพบว่าทำให้ทองในรูปแบบยารับประทาน ทำให้ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสดีขึ้นประมาณร้อยละ 67 ของผู้ป่วย ออกฤทธิ์โดยลดการอักเสบ , ยับยั้งการหลั่งเอนไซม์จากไลโซโซม , ฮีสตามีน และ โปรสตาแกลนดิน ชัดขวางการสร้าง โปรสตาแกลนดิน และยับยั้งไม่ให้ complement C₁ ทำงาน นอกจากนี้ยังมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน โดยไปชัดเจนขวางการ

สร้างภูมิคุ้มกัน , กระตุ้นการสร้างที่ - ลิมโฟไซท์ ที่ทำหน้าที่กดภูมิคุ้มกัน และกดปฏิกิริยา delayed type hypersensitivity ที่ผิวหนัง

พบผลข้างเคียงได้บ่อย ประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา ซึ่งได้แก่

- ผลต่อระบบผิวหนังและเยื่อเมือก ทำให้มีผื่นแดงทั่วตัวร่วมกับแผลในปาก ผื่นที่ผิวหนัง เป็นได้ตั้งแต่ maculopapular rash, urticaria, lichenoid eruption, exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis
- ผลต่อระบบทางเดินอาหาร พบท้องเสีย, เลือดออกในทางเดินอาหาร
- ผลต่อระบบไต ทำให้มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ
- ผลต่อระบบโลหิต พบเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia), เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia), เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

ทาลิโดไมด์ (Thalidomide)

ขนาดรับประทานวันละ 50-200 มิลลิกรัม พบว่าสามารถรักษาผื่น ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยาอื่นได้ผลดี หลายการศึกษาพบว่าเมื่ออัตราการตอบสนองร้อยละ 85 – 100

สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ทราบเพียงบางส่วน คือ

- มีผลด้านการอักเสบจากการยับยั้งการรวมตัวกันของเม็ดเลือดขาวที่เนื้อเยื่อ (leukocyte chemotaxis)
- ผลต่อไซโตคายน์ ได้แก่ ยับยั้งไซโทคายน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ เช่น tumor necrosis factor- α โดยไปเพิ่มการทำลายของ messenger RNA, เพิ่มการสร้างอินเตอร์ลิวคิน-4, -5, ยับยั้งการสร้างอินเตอร์เฟอรอนแกมมา
- ลดการกินโมโนไซต์ (monocyte phagocytosis) โดยเม็ดเลือดขาว PMNs

ผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ ทำให้ทารกในครรภ์พิการ (teratogenicity), เส้นประสาทส่วนปลายผิดปกติ (peripheral neuropathy) ซึ่งสามารถกลับมาเป็นปกติได้เมื่อหยุดยา , หลอดเลือดอุดตัน (thromboembolism), ผลข้างเคียงอื่นๆที่พบได้เช่น ท้องผูก , ผื่นแดงจากยา (maculopapular drug rash), สั่น (tremor), ทำให้ง่วง (sedation) เป็นต้น

การกลับมาเป็นซ้ำเมื่อหยุดยาพบได้บ่อย

ฟีนิลโทอิน (phenytoin)

ยาฟีนิลโทอินเป็นยาที่ใช้รักษาลมชัก ซึ่งมีหลักฐานยืนยันว่าสามารถออกฤทธิ์ด้านการอักเสบ จึงมีการนำมาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส แต่กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงยังไม่ทราบ ได้มีการศึกษาในผู้ป่วย ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส โดยให้ยาฟีนิลโทอินวันละ 300 มิลลิกรัม เป็นเวลา 5 เดือน พบว่าผู้ป่วยทุกรายได้ผลการรักษาดีมาก เช่นเดียวกับอีกการศึกษาซึ่งพบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อได้รับยาฟีนิลโทอิน โดยพบการเป็นพิษของยาน้อย และเมื่อทำการตรวจติดตามในช่วงเวลา 6-12 เดือน พบว่าร้อยละ 33 ของผู้ป่วยไม่กลับเป็นซ้ำ ส่วนร้อยละ 16 มีการกลับเป็นซ้ำ ข้อมูลอีกร้อยละ 51 ไม่สามารถหาได้

ยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive)

จะเลือกพิจารณาใช้ยากดภูมิคุ้มกันเมื่อผู้ป่วยมีอาการรุนแรง และต้องต่อกรรักษา

1. ยาอะซาไทโอพีน (azathiopine) รับประทานวันละ 1.5-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีรายงานพบว่าสามารถใช้รักษาผู้ป่วย ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส บริเวณฝ่ามือ, ฝ่าเท้า 2 ราย ซึ่งต้องต่อกรรักษา (67) โดยพบว่าไม่ตอบสนองต่อกรรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ทั้งแบบยาทา , ยาฉีดเฉพาะที่, และยารับประทาน, ยาด้านมาลาเรีย, โคลชิซิน (colchicine) และแดพไซน เมื่อให้ผู้ป่วยรับประทานยาอะซาไทโอพีนพบว่า 1 รายตอบสนองดีมาก เมื่อทำการหยุดยาหรือลดขนาดยา จะมีผื่นกลับมา และอาการผื่นดีขึ้นเมื่อให้ยาอะซาไทโอพีนเข้าไปใหม่ ส่วนในผู้ป่วยอีกราย รับประทานยาอะซาไทโอพีนนาน 8 เดือน พบว่าอาการผื่นดีขึ้น สำหรับผลข้างเคียงที่สำคัญของยาคือ อ การกดไขกระดูก และอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้, อาเจียน และทำให้เกิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองได้
2. เมโทเทรเซท (methotrexate) รับประทาน 7.5-25 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ออกฤทธิ์ด้านการอักเสบโดยยับยั้งไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบเช่น อินเตอร์ลิวคิน -1 β , -6, tumor necrosis factor- α และควบคุมการสร้างภูมิคุ้มกันผ่านการกระตุ้นทางบี -ลิมโฟไซต์ มีการศึกษาพบว่าเมโทเทรเซทสามารถรักษาผื่นลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่ต่อกรรักษา
3. มัยโคฟีโนเลท โมเฟทิล (mycophenolate mofetil) เป็นยาในกลุ่มยับยั้งการสร้างพิวรีน (purine) คล้ายกับยาอะซาไทโอพีน แต่จะยับยั้งลิมโฟไซต์ได้เฉพาะเจาะจงกว่า เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกย่อยเป็นกรดมัยโคฟีโนลิก (mycophenolic acid) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase ที่จำเป็นในการสร้างพิวรีนของบี - และที-ลิมโฟไซต์ นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งโมเลกุลที่ทำหน้าที่ในการยึดเกาะ (adhesion molecule) และการกระตุ้นโมโนไซต์ (monocyte) มีรายงานการใช้ยานี้ในผู้ป่วย 2 รายที่มีผื่นดิสคอยด์

ลูบัส อิริทรีมาโทซิส บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้าซึ่งต้องการรักษาด้วยวิธีอื่น โดยรับประทานยาวันละ 45 มิลลิกรัม หรือ 35 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบอาการของผื่นดีขึ้นภายใน 4 เดือน ไม่มีรายงานผลข้างเคียงจากการใช้ยาและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ยาอีฟาไลซุมแมบ (efalizumab)

เป็นแอนติบอดีต่อ CD 11a (α chain ของ leukocyte-functioning antigen; LFA-1) ใช้ในการรักษาสะเก็ดเงิน สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ในโรคสะเก็ดเงิน คือ ไปยับยั้งปฏิกริยาของ LFA-1 บนที-ลิมโฟไซต์ กับสารที่ทำให้เกิดการยึดเกาะ (adhesion molecule) บนเซลล์ที่นำเสนอแอนติเจน (antigen-presenting cell) ทำให้ไม่เกิดการกระตุ้นของที - ลิมโฟไซต์ ซึ่งคิดว่า น่าจะมีกลไกเช่นเดียวกันในการรักษาโรค ลูบัส อิริทรีมาโทซิส มีรายงานในผู้ป่วย ดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส ที่ต้องการรักษาด้วยวิธีอื่น โดยให้ฉีดยาอีฟาไลซุมแมบ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในชั้นไขมันสัปดาห์ละครั้ง พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา 12 รายจาก 13 ราย ใช้ระยะเวลาเฉลี่ยในการตอบสนอง 5.5 สัปดาห์ ผลข้างเคียงของยาที่พบ ได้แก่ ปวดศีรษะ , ปวดข้อ , เกร็ดเลือดต่ำ , อาการคล้ายเป็นหวัด (flulike symptom), ผื่นคันชั่วคราว (transient pruritic eruption)

การรักษาด้วยวิธีทางศัลยกรรม

โดยปกติแล้วการทำศัลยกรรม อาจกระตุ้น ให้เกิดผื่นได้จากการได้รับบาดเจ็บที่ผิวหนัง (mechanical trauma) เช่น ทำให้เกิด koebner phenomenon อย่างไรก็ตามวิธีการทางศัลยกรรม บางวิธีมีบทบาทในการรักษาโรคดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิสได้เช่นกัน ได้แก่

1. การรักษาด้วยเครื่องพ่นความเย็น (cryotherapy) มีรายงานการใช้ในผู้ป่วยที่มีผื่น ดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิสแบบหนา (hypertrophic discoid lupus erythematosus) ที่ต้องการรักษาด้วยวิธีอื่น
2. การปลูกผม (hair transplant) กรณีที่ผู้ป่วยมีผื่น ดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิสที่หนังศีรษะแล้วก่อให้เกิดผมร่วงแบบเป็นแผลเป็น (scarring alopecia)
3. การแก้ไขแผลเป็น (scar revision) เช่น การทำ dermabrasion, resurfacing ด้วยเลเซอร์ erbium : yttrium-aluminum-garnet หรือ carbon dioxide resurfacing อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำการรักษาแผลเป็นนูน (atrophic scar) ด้วยการฉีดคอลลาเจน

การพยากรณ์โรค (Prognosis)

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา ส่วนใหญ่มีเนื้อเยื่อผิดปกติ คิวบิก อีพิทีเมียโทซิส จะขยายขนาดและกลายเป็นแผลเป็น หรือผื่นวงแหวนเป็นแผลเป็น ซึ่งอาจมีผลทางด้านจิตใจและมีผลกระทบต่อการทำงานได้ บางครั้งเนื้อเยื่ออาจหายเองได้ และเนื้อเยื่อใหม่มักขึ้นบริเวณตำแหน่งที่เคยมีเนื้อเยื่ออยู่ก่อน เนื้อเยื่อผิดปกติ คิวบิก อีพิทีเมียโทซิส ที่เป็นเรื้อรังอาจพบมะเร็งผิวหนัง (squamous cell carcinoma) เกิดขึ้นได้ ซึ่งเป็นสาเหตุของการตายและการพิการในโรคคิวบิก อีพิทีเมียโทซิสได้

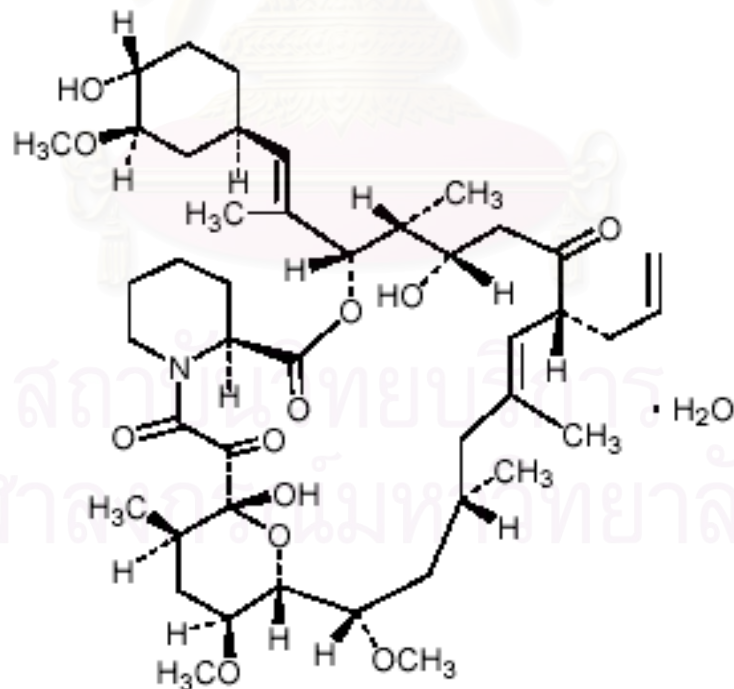
พบว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่มีเนื้อเยื่อผิดปกติ คิวบิก อีพิทีเมียโทซิส แบบเฉพาะที่ กลายเป็น คิวบิก อีพิทีเมียโทซิส ที่มีอาการแสดงของระบบภายใน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเหล่านี้ที่มีเนื้อเยื่อผิดปกติ คิวบิก อีพิทีเมียโทซิส เป็นอาการนำ มักมีการพยากรณ์โรคที่ดี การพบเนื้อเยื่อผิดปกติ คิวบิก อีพิทีเมียโทซิส แบบกระจาย เป็นมานาน ร่วมกับมีผลทางห้องปฏิบัติการผิดปกติเล็กน้อย เป็นปัจจัยที่บ่งถึงการกลายเป็น คิวบิก อีพิทีเมียโทซิส ที่มีอาการของระบบภายในได้มากขึ้น

บทที่ 3

ยาซีฟิ่งทาโครลิมัส

ยาซีฟิ่งทาโครลิมัส (tacrolimus ointment) สร้างจากเชื้อ *Streptomyces tsukubaensis* จัดอยู่ในกลุ่มแมคโครไลด์ (macrolide) มีฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกัน สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา คือ [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10, 12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4H,23H)-tetrone,monohydrate.

สูตรโมเลกุล คือ $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ น้ำหนักโมเลกุล 822.03 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างโมเลกุลของยาซีฟิ่งทาโครลิมัส

ส่วนประกอบสำคัญ (Qualitative and quantitative composition)

ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีสมีความเข้มข้น 2 แบบ คือ 0.03% และ 0.1% ในยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส 0.03% ปริมาณ 1 กรัม มีตัวยาทาโครลิมีส 0.3 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับทาโครลิมีสโมโนไฮเดรต 0.03% ส่วนยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส 0.1% ปริมาณ 1 กรัม มีตัวยาทาโครลิมีส 1 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับทาโครลิมีสโมโนไฮเดรต 0.1%

ส่วนประกอบอื่นๆ ได้แก่ ไวทีปีโตรลาตุ้ม, น้ำมันหอมระเหย, โพลฟีลีน คาร์บอนเนต, ขี้ผึ้งขาว, และพาราฟิน

ข้อบ่งใช้ (Therapeutic indications)

ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีสใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) ที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมากในช่วงระยะเวลาสั้นๆ หรือการรักษาแบบเรื้อรังเป็นช่วงๆ ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยความเข้มข้น 0.03% ใช้สำหรับเด็กอายุระหว่าง 2 -15 ปีและผู้ใหญ่ ส่วนความเข้มข้น 0.1% ใช้สำหรับผู้ใหญ่

ขนาดและวิธีการให้ยา (Dosage and method of administration)

ควรทายาขี้ผึ้งทาโครลิมีสบางๆบนผิวหนังที่มีรอยโรค วันละ 2 ครั้ง โดยสามารถ ทายาบนผิวหนังบริเวณต่างๆ ทั้งใบหน้า คอ และบริเวณผิวหนังที่มีรอยแตก ยกเว้นบริเวณเยื่อหู

หลังจากทายาขี้ผึ้งทาโครลิมีสแล้ว ควรนวดเบาๆ ไม่ควร รดลุมผิวหนังบริเวณที่ทายาด้วยพลาสติกใสแบบ occlusion

ควรทายาขี้ผึ้งทาโครลิมีสบริเวณที่เป็นโรคจนกว่าจะหายหรือไม่ปรากฏรอยโรค หลีกเลี่ยงการใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีสต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน โดยทั่วไปอาการของโรคจะดีขึ้นหลังจากทายา 1 สัปดาห์ หากอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาวิธีการรักษาแบบอื่น

ข้อห้ามใช้ (Contraindications)

ห้ามใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส ในผู้ที่มีปฏิกิริยาไวเกินต่อยาแมคโครไลด์ , ต่อกาโครลิมีส หรือต่อส่วนประกอบอื่นๆในตำรับยา

คำเตือนและข้อควรระวัง (Warnings and special precautions)

การรับประทานหรือฉีดยาทาโครลิมีสทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน เพื่อกดภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) และมะเร็งผิวหนัง โดยความเสี่ยงเหล่านี้จะสัมพันธ์กับความแรง และระยะเวลาในการกดภูมิคุ้มกัน

สำหรับยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยเมื่อใช้ในระยะเวลา พบผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่เป็นมะเร็ง เช่น มะเร็งผิวหนังและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หลังได้รับการรักษาด้วยยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา ดังกล่าวในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised) ไม่ควรใช้ยาต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน และควรทายาเฉพาะบริเวณที่มีรอยโรค หรือผื่นในโรคภูมิแพ้ผิวหนัง รวมทั้งไม่ควรใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาขี้ผึ้งทาโครลิมีสต่อระบบภูมิคุ้มกันในเด็ก โดยเฉพาะเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากการศึกษาแบบควบคุมของยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส ผู้ป่วยที่เข้าร่วม วิจัยมีอายุระหว่าง 2-15 ปี (68;68)

ยังไม่มีข้อมูลความเสี่ยงการเกิดภาวะภูมิคุ้มกันถูกกดเฉพาะที่ หลังการใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส ติดต่อกันมากกว่า 2 ปี พบการรายงานต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ซึ่งเป็นภาวะที่พบน้อยในการศึกษาทางคลินิก (0.8%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการติดเชื้อร่วมด้วย เช่น การติดเชื้อที่ผิวหนัง ระบบทางเดินหายใจ เป็นต้น และรักษาหายได้ด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาทาโครลิมีสชนิดรับประทานมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาขี้ผึ้งทาโครลิมีสและมีต่อมน้ำเหลืองโต ควรติดตามการรักษา และค้นหาสาเหตุของการมีต่อมน้ำเหลืองโต กรณี ตรวจไม่พบสาเหตุที่ชัดเจนของ การมีต่อมน้ำเหลืองโต หรือมี acute infectious mononucleosis ควรพิจารณาหยุดการใช้ยาทาโครลิมีส และติดตามผู้ป่วยต่อไป

เนื่องจากยังไม่มีผลการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส สำหรับรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย ดังนั้นควรรักษาบริเวณที่มีการติดเชื้อให้หายก่อนเริ่มใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนังมักมีแนวโน้มติดเชื้อที่ผิวหนังได้ง่าย การรักษาด้วยยาขี้ผึ้งทาโครลิมีสอาจมีโอกาสมเพิ่มการติดเชื้อไวรัส herpes simplex (eczema herpeticum) ควรพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์ที่เกิดจากการใช้ยาขี้ผึ้งทาโครลิมีส หากผู้ป่วยมีอาการติดเชื้อเหล่านี้ร่วมด้วย

ไม่แนะนำให้ใช้ยาซีฟิงทาโครลิมีสในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางกรรมพันธุ์เกี่ยวกับ
 ชั้นหนึ่งกำพร้าบกพร่อง เช่น Netherton's syndrome เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเพิ่มการดูดซึมของ
 ยา สำหรับผู้ป่วย generalized erythroderma ยังไม่มีหลักฐานเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ยา
 ซีฟิงทาโครลิมีส

ระหว่างการใช้ยาซีฟิงทาโครลิมีส ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดด และแสง
 อัลตราไวโอเล็ต-เอ และ-บี โดยลดระยะเวลาในการสัมผัสแสงแดด , สวมเสื้อผ้าป้องกันแสงแดดและ
 ทายากันแดด

ไม่ควรทาครีมหล่อลื่นผิว (emollient) ภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากทายาซีฟิงทาโครลิมีส
 ควรระวังการสัมผัสบริเวณตา และเยื่อต่างๆ หากตัวยาสัมผัสบริเวณดังกล่าวควรเช็ดยา
 ออก หรือใช้น้ำสะอาดล้างออก

หากไม่จำเป็นต้องทายาบริเวณมือเพื่อรักษาโรค ผู้ป่วยควรทำความสะอาดมือหลังทายา
 เช่นเดียวกับยาทาภายนอกอื่นๆ

ยาซีฟิงทาโครลิมีสถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นส่วนใหญ่ และพบระดับยาในเลือดต่ำมาก เมื่อ
 ใช้ในรูปแบบยาทาภายนอก อย่างไรก็ตามควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยตับวาย

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interactions)

ยังไม่มีการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาซีฟิงทาโครลิมีส และยาใช้ภายนอกอื่นๆ
 ยาทาโครลิมีสไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ผิวหนังของคน ดังนั้นไม่มีความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยา
 ใดๆที่ผิวหนัง ซึ่งอาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยาทาโครลิมีส

ยาทาโครลิมีสในระบบไหลเวียนโลหิต ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ไซโตโครม
 (cytochrome) P450 3A4 (CYP3A4) แต่เนื่องจากยาซีฟิงทาโครลิมีสถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียน
 โลหิตน้อยมาก (<1.0 นาโนกรัม/ มิลลิลิตร) ดังนั้นสามารถใช้กับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ได้ เช่น
 คีโตโคนาโซล (ketoconazole), ฟลูโคนาโซล (fluconazole), ไอทราโคนาโซล (itraconazole),
 อิริโทรมัยซิน (erythromycin), ซิเมทีดีน (cimetidine) และ ยากลุ่ม calcium channel blocker
 แต่ควรระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา หากผู้ป่วยทายาซีฟิงทาโครลิมีสเป็นบริเวณกว้าง และ /หรือ
 ผู้ป่วยเป็น erythrodermic disease

อาการไม่พึงประสงค์ (Side effects)

การใช้ยาซีมีงทาโครลิมีส อาจทำให้เกิดอาการเฉพาะที่ เช่น อาการปวดแสบ เจ็บและแสบ บริเวณที่ทายา (burning sensation, stinging, soreness) หรืออาการคัน (pruritus) อาการเฉพาะที่เหล่านี้เป็นอาการทั่วไปที่พบได้ปกติระหว่างวันแรกของการใช้ยาซึ่งจะลดลงตามผลการรักษาที่ดีขึ้น ปกติจะมีความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง และเกิดขึ้นในช่วงเวลาที่จำกัด การใช้ยาซีมีง 0.1% ทาโครลิมีส พบค่ากลางของอาการแสบร้อนบริเวณที่ทายา เท่ากับ 15 นาที ขณะที่อาการคันลดลงภายใน 20 นาที ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบสัมพันธ์กับการรักษา

อาการทางผิวหนัง

พบบ่อยมาก อาการแสบร้อนบริเวณที่ทายา อาการคัน ผื่นแดง

พบบ่อย อาการปวดบริเวณที่ทายา รุขุมขนอักเสบ สิว เริ่ม

อาการทางระบบประสาท

พบบ่อย ประสาทสัมผัสที่ผิวหนังไวขึ้น โดยเฉพาะต่อความร้อนและเย็น (Hyperaesthesia)

อาการที่พบได้ทั่วร่างกาย

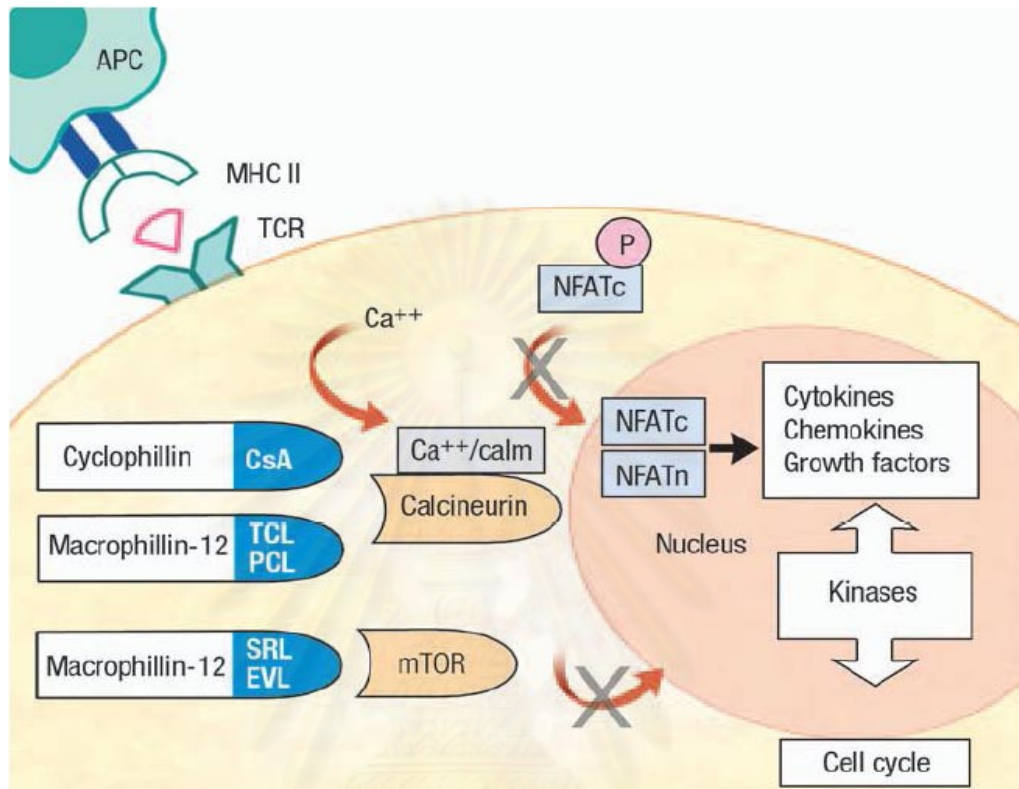
พบบ่อย ผื่นหน้าร้อนวูบวาบ หรือมีอาการคันระคายเคือง หลังดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic properties)

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

ยาทาโครลิมีสไปยับยั้งการกระตุ้นของ ที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte) โดยจับกับโปรตีนที่อยู่ในภายในเซลล์ (immunophilin หรือ FKBP-12) เกิดเป็นทาโครลิมีส-FKBP-12 คอมเพล็กซ์ ซึ่งจะไปจับกับแคลซินูลิน (calcineurin) ทำให้มีผลยับยั้งการดึงฟอสเฟตออกของ nuclear factor of activated T cells (NFAT) ทำให้ NFAT ไม่สามารถเข้าไปในนิวเคลียสของเซลล์ได้ จึงไม่เกิดการ transcription และ translation ผลคือ เกิดการยับยั้งการสร้างไซโตไคน์ (cytokines), เคมีโมไคน์ (chemokines) และ growth factors ต่างๆ เช่น อินเตอร์ลิวคิน (interleukin) -2 , -3, -4, อินเตอร์เฟอรอนแกมมา , tumor necrosis factor - α , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) เป็นต้น ซึ่งไซโตไคน์, เคมีโมไคน์ และ growth factors ดังกล่าวข้างต้น มีผลในการกระตุ้น ที-ลิมโฟไซต์ ในช่วงแรก (รูปที่ 2)

นอกจากนี้ยาทาโครลิมีสยังไปยับยั้งการหลั่งสารอักเสบจาก มาสเซลล์ (mast cells) และ เบซิฟิลล์ (basophils) ที่ผิวหนัง และลดการแสดงออกของ Fc ϵ RI ที่อยู่บน langerhans cells



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาผ่านทางการยับยั้งแคลซินูลิน

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การดูดซึมยา (Absorption)

จากข้อมูลการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและในคนพบว่า การดูดซึมของยาผ่านผิวหนังพบได้น้อยมาก และเมื่อตรวจวัดระดับของยาที่สูงสุดในกระแสเลือด (peak blood concentration) หลังจากทายาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.03% และ 0.1% 1 ครั้งหรือหลายครั้ง พบว่าความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำกว่าระดับที่จะวัดได้ (0.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ถึง 20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร โดย 85% ของผู้ป่วยมีระดับของยาที่สูงสุดในกระแสเลือดต่ำกว่า 2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และถ้าทำการรักษาต่อ จะพบว่าอัตราการดูดซึมของยาจะลดลงเมื่ออาการทางผิวหนังดีขึ้น (69)

ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของยาซีฟิงทาโครลิมีสในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) มีค่าประมาณร้อยละ 0.5 โดยปริมาณยาในระบบไหลเวียนโลหิตจะพบมากขึ้น หากทายาในบริเวณกว้าง อย่างไรก็ตามในผู้ใหญ่ที่ทายาซีฟิงทาโครลิมีสเป็นบริเวณร้อยละ 53 ของพื้นที่ผิวร่างกาย มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดน้อยกว่าการได้รับเป็นยารับประทานในการรักษาผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะประมาณ 30 เท่า มีการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับของยาที่สูงสุดในกระแสเลือดหลังจากรับประทานยาทาโครลิมีส (0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งทำการปลูกถ่ายอวัยวะไต และตับ มีระดับของยาที่ 24.2 ± 15.8 นาโนกรัม/มิลลิลิตรและ 68.5 ± 30.0 นาโนกรัม/มิลลิลิตรตามลำดับ ยังไม่มีรายงานถึงระดับของความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมีสที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อระบบต่างๆในร่างกาย

ยังไม่มีรายงานการสะสมของยาทาโครลิมีสในระบบไหลเวียนโลหิต ในผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ที่รับประทานยาซีฟิงทาโครลิมีสเป็นเวลานานหนึ่งปี

การกระจายของยา (Distribution)

ยาทาโครลิมีสจับกับโปรตีนในเลือดสูง ประมาณ ร้อยละ 99 ส่วนใหญ่จะจับกับอัลบูมิน (albumin) และแอลฟา-1-แอสิด ไกลโคโปรตีน (alpha-1-acid glycoprotein) เช่นเดียวกับยาตัวอื่นในกลุ่มนี้ คือ ยังไม่ทราบว่ายาทาโครลิมีสกระจายผ่านทางระบบท่อน้ำเหลืองหรือไม่

การเปลี่ยนแปลงของยา (Metabolism)

ไม่สามารถวัดปริมาณของยาทาโครลิมีสที่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ผิวหนังได้ ส่วนยาทาโครลิมีสที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านไซโตโครม (cytochrome) P-450 (CYP3A4)

การขจัดยา (Excretion)

ค่าเฉลี่ยของการขจัดยาทาโครลิมีสที่ให้ทางหลอดเลือดดำมีค่า 0.040, 0.083 และ 0.053 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม ในคนปกติ, ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เปลี่ยนถ่ายไตและเปลี่ยนถ่ายตับตามลำดับ ซึ่งถือว่าต่ำมาก การขจัดยาจากร่างกายประมาณ 2.25 ลิตร/ชั่วโมง โดยส่วนใหญ่ขจัดยาออกทางอุจจาระ ร้อยละ 92.6 และทางปัสสาวะร้อยละ 2.3 ในผู้ป่วยโรคตับชนิดรุนแรงจะมีอัตราการทำลายของยาทาโครลิมีสลดลง เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับยากดการทำงานของไซโตโครม CYP3A4 ชนิดแรง

ข้อมูลการติดตามการให้ยาอย่างต่อเนื่องพบค่าครึ่งชีวิตของยาทาโครลิมีสในผู้ใหญ่ประมาณ 75 ชั่วโมง และในเด็กประมาณ 65 ชั่วโมง

ข้อมูลความปลอดภัยในการศึกษาพรีคลินิก (Preclinical safety data)

การศึกษาเรื่องความเป็นพิษเรื้อรังในหนู (rat), กระต่าย และ micropigs ซึ่งได้รับยาซี้ผึ้งทาโครลิမ်ส์ต่อเนื่องกันนาน 26 สัปดาห์, 28 วันและ 52 สัปดาห์ตามลำดับ พบการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังเล็กน้อย เช่น ผิวหนังแดง (erythema), ผิวหนังบวม (edema), มีตุ่มเล็กๆที่ผิวหนัง (papules) การศึกษาในหนู (guinea pig) ไม่พบผลของยาทำให้เกิดผิวหนังไวต่อสารต่างๆมากกว่าปกติ หรือ ผิวหนังแพ้แสงแดด (cutaneous phototoxicity) ใน albino hairless mice

ผลการศึกษาการเกิดมะเร็งผิวหนังในหนู (mice) โดยทายาซี้ผึ้งทาโครลิမ်ส์ 0.1% เป็นเวลานาน 24 เดือน ไม่พบเนื้องอกที่ผิวหนัง และความเสียหายของการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง จะสัมพันธ์กับปริมาณยาในขนาดสูงที่ผ่านเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต การศึกษาในหนูไม่มีขนด้วยยาซี้ผึ้งทาโครลิမ်ส์ 0.1% ติดต่อกันเป็นเวลา 40 สัปดาห์ ร่วมกับให้ผิวหนังโดนแสง หลังจากนั้นติดตามผลใน 12 สัปดาห์ พบว่าค่ากลางของการเกิดเนื้องอกที่ผิวหนังลดลง

ไม่มีรายงานความเสียหายต่อการกลายพันธุ์

ไม่มีการศึกษาเรื่องผลต่อระบบสืบพันธุ์ แต่การศึกษายาทาโครลิမ်ส์แบบรับประทานไม่พบความบกพร่องของการเจริญพันธุ์ทั้งในหนูตัวผู้และหนูตัวเมีย

การเก็บยา (Storage)

ควรเก็บยาที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส หรือต่ำกว่า

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ดัชนีวัดการดำเนินและความรุนแรงของโรคผิวหนัง อิริทริมาโทซิส ที่มีอาการแสดงทางผิวหนัง

การพัฒนาเครื่องมือวัดผล (Development of outcome measurement)

เครื่องมือวัดผลทางคลินิกที่ถูกต้องและเชื่อถือได้ มีความจำเป็นในการดูแลผู้ป่วยโรคผิวหนัง เนื่องจากการวัดผลออกมาในรูปแบบรูปธรรมทำให้สามารถประเมินประสิทธิภาพของการรักษาได้อย่างมั่นใจมากยิ่งขึ้น ปัจจุบันได้มีการพัฒนาเครื่องมือสำหรับวัดผลทางคลินิกในโรคผิวหนังที่ พบ บ่อย เช่น psoriasis activity and severity index (PASI) ในโรคสะเก็ดเงิน (70) และ severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD) ในโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (71) อย่างไรก็ตามในโรคออโต อิมมูน เช่น โรคผิวหนัง อิริทริมาโทซิสที่มีอาการแสดงทางผิวหนังยังขาดเครื่องมือวัดดังกล่าว นอกจากนี้โรคผิวหนัง อิริทริมาโทซิสที่มีอาการแสดงทางผิวหนังยังเป็นโรคเรื้อรัง และอาจต้องการ รักษา ทั้งโรคที่กำลังดำเนินอยู่และรอยโรคที่หายแล้วสามารถมีผลกระทบต่อผู้ป่วย การติดตาม ผลการรักษาอาจเชื่อถือไม่ได้ ถ้าปราศจากเครื่องมือวัดที่เหมาะสมและเชื่อถือได้ รวมถึงการศึกษา ประสิทธิภาพของยาจำเป็นต้องมีเครื่องมือวัดที่ถูกต้องและเชื่อถือได้เช่นกัน (72)

องค์การอาหารและยา (the Food and Drug Administration; FDA) ได้แนะนำแนวทางในการ วัดผลทางคลินิก โดยวัดทั้งโรคที่กำลังดำเนินอยู่ (disease activity) และความเสียหายจากรอยโรคที่ ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage) ซึ่งประเมินจากผู้ป่วยและคุณภาพชีวิต ของผู้ป่วย (health-related quality of life) (73) สำหรับตัววัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ต้องระบุชัดเจน และต้องไวพอเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก นอกจากนี้เครื่องมือวัดควรง่ายต่อการใช้ และนำไป ประยุกต์ใช้ได้จริงทางคลินิก

เมื่อมีการพัฒนา เครื่องมือวัด ต้องมีการ ตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องมือวัดโดย ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา Singer และคณะ (74) ได้ระบุว่าเครื่องมือวัดที่ดีควรมีลักษณะดังนี้ คือ มีความเชื่อถือได้ (credible or face validity), ครอบคลุม (comprehensive or content validity), มีความไวพอ (sensitive or discriminant validity), มีความถูกต้อง (accurate or criterion validity), และเหมาะสม (feasible or construct validity) นอกจากนี้ความถูกต้องแล้วเครื่องมือวัดยังต้อง

เชื่อถือได้ (reliability) Williams และคณะ (75) ได้ระบุว่าเครื่องมือวัดควรมีความเชื่อถือได้ในการวัด โดยคนๆ เดียวกัน (within observer) และระหว่างบุคคล (between observers) รวมทั้งควรมีการวัด ความสอดคล้องภายใน (internal consistency), ไวต่อการเปลี่ยนแปลง (sensitivity to change) และเป็นที่ยอมรับได้ในแง่ของเวลาหรือความสะดวก (acceptability/ convenience) เมื่อได้ เครื่องมือวัดที่มีความถูกต้องและเชื่อถือได้แล้ว ควรวัดและเปรียบเทียบร่วมกับเครื่องมือวัดอื่นที่มีความจำเพาะต่อโรคน้อยกว่า

เครื่องมือวัดสำหรับโรคผิวหนังลูปัส อิริทรีมาโทซิส (Outcome measurement for cutaneous lupus erythematosus)

โรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส (lupus erythematosus) เป็นโรคออโตอิมมูนที่มีอาการแสดงหลายระบบ พบว่าอาการแสดงทางผิวหนังเป็นอาการแสดงที่สำคัญอย่างหนึ่ง พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจากอาการทางข้อ บางครั้งอาจพบว่าผู้ป่วยมีอาการแสดงทางผิวหนังเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีอาการทางระบบอื่นร่วมด้วย (cutaneous lupus erythematosus) เช่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส (discoid lupus erythematosus) และลูปัส อิริทรีมาโทซิสกึ่งเฉียบพลัน (subacute cutaneous lupus erythematosus) ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาอุบัติการณ์และความชุกของผู้ป่วยลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการแสดงทางผิวหนังอย่างเดียว แต่ประมาณการว่ามีความชุกมากกว่าลูปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการของระบบภายใน (systemic lupus erythematosus) สองถึงสามเท่า (76)

การพัฒนาเครื่องมือวัดทางคลินิกของอาการแสดงทางผิวหนังของโรคนี้ นอกจากทำให้สามารถประเมินความรุนแรงของอาการทางผิวหนังแล้วยังเป็นแนวทาง ในการติดตามอาการทางระบบภายใน Parodi และคณะได้ทำการศึกษาย้อนหลังถึงเครื่องมือวัดในโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส พบว่ามีเพียง 3 จาก 60 เครื่องมือวัดที่มีประโยชน์ในการประเมินทางด้านผิวหนัง ได้แก่ The SLE Disease Activity Index (SLEDAI) (77), The Lupus Activity Criteria Count (LACC), และ SLICC/ACR Damage Index for SLE (78) อย่างไรก็ตามยังไม่มีเครื่องมือใดที่เหมาะสมสำหรับการวิจัยแบบทดลอง (clinical trial) ในการประเมินอาการทางผิวหนังของโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส

ดัชนีวัดการดำเนินและความรุนแรงของโรคผิวหนังลุปัส อิริทรีมาโทซิส (the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index; CLASI)

Finlay ได้พัฒนาเครื่องมือวัด สำหรับการวิจัยแบบทดลอง โดยมีหลักการดังนี้(79)

- เป็นวิธีที่ง่ายพอที่จะนำมาประยุกต์ใช้ได้จริงในคลินิก
- เป็นวิธีที่มีการแบ่งคะแนนชัดเจนซึ่งมาจากทั้งผู้สังเกตและผู้ป่วย
- อาการที่ถูกเลือกมาจะต้องมีความไวพอต่อการเปลี่ยนแปลง ไม่คลุมเครือ กรณีที่มีสองอาการที่มีความสัมพันธ์กันมาก ให้เลือกเพียงอาการเดียวมาทำการบันทึก
- การบันทึกพื้นที่ที่มีผื่นจะต้องอิงตามตำแหน่งที่มีผื่นมากกว่าการคำนวณเป็นร้อยละของพื้นที่ที่มีผื่น
- เครื่องมือวัดที่มีความถูกต้อง (validity) จะต้องสามารถวัดซ้ำแล้วได้ผลเหมือนกัน โดยผู้สังเกตคนเดียวกัน และผู้สังเกตคนอื่น

ซึ่งหลักการดังกล่าวได้ถูกนำมาพัฒนาเป็นดัชนีวัดการดำเนินและความรุนแรงของโรค

ผิวหนังลุปัส อิริทรีมาโทซิส (CLASI) นอกจากนี้เครื่องมือวัด CLASI ได้ถูกสร้างขึ้นจากความคิดเห็นของแพทย์ผิวหนังส่วนใหญ่ในสมาคมแพทย์ผิวหนังอเมริกาที่สนใจในโรคลุปัส อิริทรีมาโทซิสที่มีอาการแสดงทางผิวหนัง ซึ่งมีประโยชน์ทำให้สามารถเปรียบเทียบผลในแต่ละงานวิจัยได้โดยใช้เครื่องมือวัดแบบเดียวกัน

รูปแบบของเครื่องมือวัด CLASI (Design of the CLASI)

เครื่องมือวัด CLASI ถูกพัฒนาขึ้นมาโดย Albrecht และ Werth (80) แบ่งการให้คะแนนเป็นสองส่วน ส่วนแรกเป็นคะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ (disease activity) และส่วนที่สองเป็นคะแนนของความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage) สร้างในรูปแบบตาราง โดยแถวแสดงถึงตำแหน่งที่มีผื่น (anatomical area) 13 ตำแหน่ง และคอลัมน์เป็นคะแนนของอาการแสดงทางคลินิกที่สำคัญ ดังแสดงในรูปที่ 3 คะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่เป็นผลรวมของคะแนนความแดง (erythema), สะเก็ด/ความหนา (scale/ hypertrophy), ผื่นที่เยื่อ (mucous membrane), และผมร่วงแบบเฉียบพลันหรือไม่เป็นแผลเป็น (acute hair loss or nonscarring alopecia) สำหรับคะแนนของความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหาย

แล้ว จะรวมคะแนนของสีที่เปลี่ยนแปลงไป (dyspigmentation) และการเป็นแผลเป็น (scarring) รวมถึงผมร่วงแบบมีแผลเป็น (scarring alopecia) โดยจะถามผู้ป่วยถึงสีที่เปลี่ยนแปลงไปในบริเวณที่เป็นผื่นว่าเป็นนานมากกว่า 12 เดือนหรือไม่ ซึ่งบ่งว่าเป็นถาวร ถ้าใช่ คะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปจะคิดเป็น 2 เท่า หลังจากนั้นจะทำการคำนวณโดยนำคะแนนมารวมกัน ความรุนแรงของอาการในแต่ละบริเวณจะถือเอาผื่นที่มีความรุนแรงมากที่สุดในบริเวณนั้นมาคิดคะแนน (81)

อาการแสดงที่เป็นนามธรรมซึ่งถามจากผู้ป่วย เช่น อาการคัน, หรือเจ็บ จะถูกบันทึกแยกโดยใช้ visual 0-10 analog scales อาการแสดงเหล่านี้มีความสำคัญเช่นกันในการประเมินความสำเร็จของการรักษา

เช่นเดียวกับการออกแบบเครื่องมือวัดของโรคผิวหนังอื่นๆ ในการออกแบบเครื่องมือวัด CLASI ยึดเอา 3 ด้านเป็นหลัก คือ ความแดง , การระบุบริเวณที่มีผื่น และการแยกคะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ (disease activity) และคะแนนของความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage)

ความแดง (Erythema)

เครื่องมือวัดทางคลินิกของโรคผิวหนังทั่วไป ไม่ว่าจะเป็น psoriasis activity and severity index (PASI) หรือ Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index (CLASI) จะใช้ความแดงของผื่นในการบอกถึงตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ ความแดงเป็นอาการที่เห็นเด่นชัด ส่วนอาการอื่นๆ เช่นการมีสะเก็ดและผมร่วงต่างๆแบบไม่มีแผลเป็นจะเห็นเด่นชัดน้อยกว่า นอกจากนี้ความแดงยังเป็นหนึ่งในอาการที่บ่งถึงโรคที่กำลังดำเนินอยู่ได้ดี เนื่องจากสะท้อนให้เห็นถึงภาวะอักเสบ (inflammation) Lahti และคณะศึกษาความสัมพันธ์ของการประเมินทางคลินิกโดยดูจากความแดงของผื่น กับการประเมินโดยใช้เครื่องมือที่ใช้วัดความแดง laser Doppler flowmeter และ chromameter (82) พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการประเมินด้วยสายตาและการวัดด้วยเครื่องมือ และในการศึกษาอื่นๆพบว่าการประเมินความแดงด้วยสายตาได้ผลเช่นเดียวกับการวัดความแดงด้วยเครื่องมือโดยใช้ laser Doppler technique (83) ถึงแม้ว่าในคนผิวคล้ำ การประเมินความแดงอาจประเมินได้ยาก หรือต่ำกว่าความเป็นจริง แต่เนื่องจากเครื่องมือวัด CLASI ได้ถูกออกแบบมาให้ใช้ในการประเมินในการทดลองเชิงวิจัย ดังนั้น การได้คะแนนความแดงเป็นตัวเลขอาจไม่สำคัญเท่าความแดงที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากรักษา

พื้นที่ (Area)

พื้นที่ของผิวหนังบริเวณที่เป็นผื่นบ่งถึงตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และขอบเขตของโรค การรักษาที่ได้ผลจะทำให้พื้นที่ของผิวหนังที่เป็นผื่นมีขนาดเล็กลง อย่างไรก็ตามการวัดพื้นที่ของผิวหนังที่เป็นผื่นวัดได้ค่อนข้างยาก ดังจะเห็นได้จากเครื่องมือวัดที่ต้องประเมินพื้นที่ของผิวหนังที่มีผื่น เช่น severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD) จะมีขีดจำกัดในแง่ของความน่าเชื่อถือ (reliability) (84), (85) สำหรับผื่นผิวหนังในโรคภูมิแพ้ อิริทรีมาโทซิส การวัดสัดส่วนของผิวหนังที่เป็นผื่นทำได้ยากกว่า เนื่องจากผื่นส่วนใหญ่มักเป็นบริเวณเล็กๆของผิวหนัง ส่วนการวัดจำนวนผื่น (lesion counting) ซึ่งมักใช้ในการประเมินผิว มีข้อจำกัดทั้งในแง่ของความน่าเชื่อถือของการประเมิน และผื่นผิวหนังในโรคภูมิแพ้ อิริทรีมาโทซิสมักมีขนาดแตกต่างกันไป บางครั้งผื่นขนาดเล็กๆอาจมารวมกันเป็นผื่นใหญ่ ทำให้นับจำนวนผื่นได้น้อยลง ทั้งๆที่ในความจริงตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่แย่ง

เนื่องจากผื่นผิวหนังในโรคภูมิแพ้ อิริทรีมาโทซิสมักเป็นบริเวณที่สัมผัสแสงแดด ซึ่งมองเห็นได้ง่าย เช่นในดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส มักพบผื่นเพียงบริเวณศีรษะและใบหน้า แต่มีผลกระทบต่อจิตใจของผู้ป่วยมากกว่าผื่นผิวหนังลูปัส อิริทรีมาโทซิส กึ่งเฉียบพลันที่มีผื่นเป็นบริเวณกว้างกว่า แต่ไม่มีแผลเป็น ดังนั้นในเครื่องมือวัด CLASI จึงมีการให้นำหนักความสำคัญในแต่ละบริเวณแตกต่างกันไป ดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งเปรียบเทียบกับ PASI และ rule of 9s ในการศึกษาที่ผ่านมา แสดงให้เห็นว่าการมีผื่นบริเวณแขน , ขา และศีรษะมีผลกระทบต่อผู้ป่วยมากกว่าผื่นบริเวณลำตัว (86) เช่นเดียวกับโรคสะเก็ดเงิน พบว่าผื่นในบริเวณที่มองเห็นได้มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมากกว่าร้อยละของผื่นที่เป็น (percentage of body surface area involved) (87)

ตารางที่ 3 แสดงการถ่วงน้ำหนักของพื้นที่ผิวหนังร่างกาย สำหรับ CLASI, PASI, และ Rule of 9

Area	CLASI (activity and damage) (%)	PASI (%)	Rule of 9 (%)
Head	33	10	9
Chest	14	5	9
Abdomen	7	5	9
Back	14	10	18
Legs	14	40	36
Arms/hands	14	30	18
Mucous membrane	1		1

CLASI : Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index

PASI : Psoriasis Area and Severity Index

การแยกวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (Separation measurements of disease activity and damage)

การแยกวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ดังเช่นในเครื่องมือวัด CLASI พบได้ไม่บ่อยในการวัดของโรคผิวหนังทั่วไป แต่มีความจำเป็นในกรณีที่โรคนั้นทำให้เกิดความเสียหายอย่างถาวร โดยทั่วไปการแยกวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ใช้ในการศึกษาระยะสั้น ในขณะที่ความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วใช้ในการศึกษาระยะยาว การแยกวัดดังกล่าวทำให้ได้ข้อมูลที่ดีกว่าการรวมคะแนนโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว เนื่องจากเมื่อทำการรักษาจะทำให้คะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ลดลง ในขณะที่คะแนนของความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วจะเพิ่มขึ้น ทำให้ผลรวมอาจไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งที่ลักษณะทางคลินิกมีการเปลี่ยนแปลงโดยสิ้นเชิง

Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI)

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

Extent	activity			damage		
	Anatomical Location	Erythema	Scale/Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/Atrophy/Panniculitis	Anatomical Location
		0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentation	0 – absent 1 – scarring 2 – severely atrophic scarring or panniculitis	
	Scalp				See below	Scalp
	Ears					Ears
	Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
	Rest of the face					Rest of the face
	V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
	Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
	Chest					Chest
	Abdomen					Abdomen
	Back, buttocks					Back, buttocks
	Arms					Arms
	Hands					Hands
	Legs					Legs
	Feet					Feet

Mucous membrane

Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)

0-absent;
1-lesion or ulceration

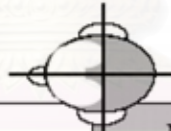
Dyspigmentation

Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient – tick appropriate box)

Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains)

Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Alopecia



Recent Hair loss (within the last 30 days / as reported by patient)

1-Yes
0-No

NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both

Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.

Alopecia (clinically not obviously scarred)	Scarring of the scalp (judged clinically)
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant	0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull

Total Activity Score

(For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)

Total Damage Score

(For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)

รูปที่ 3 แสดงเครื่องมือวัด Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index

สำหรับคะแนน CLASI ซึ่งวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสี่ยงจากรอยโรคที่ยังคงอยู่ หลังจากโรคหายแล้วจะดูเฉพาะในแง่ผิวหนังหนึ่งอย่างเดียว การวัดในแง่ของระบบภายใน (systemic) ของโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิสอาจทำให้ผลผิดพลาด เช่นผลบวกลวง หรือผลลบลวงได้ ดังเช่นในเครื่องมือวัด Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) นอกจากนี้การวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่นี้ อาจไม่ได้มีผลเหมือนกับ หรือไปในทางเดียวกับการประเมินคุณภาพชีวิต เช่น คะแนน PASI 75 ที่ดีขึ้น ไม่มีผลทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น เนื่องจากผื่นสะเก็ดเงินที่ยังเหลืออยู่ บริเวณที่มองเห็นได้ เช่นใบหน้า เป็นต้น

ผู้ประเมิน (Assessors)

ผู้ประเมินควรเป็นแพทย์ผิวหนังหรือแพทย์ประจำบ้านที่ได้รับการฝึกฝน เนื่องจากผื่นผิวหนัง ในโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส มีหลายแบบ ถ้าไม่ได้รับการฝึกฝนอาจทำให้เกิดความสับสนได้ โดยทั่วไป ความถูกต้องของข้อมูลในการวิจัยจะมากที่สุด เมื่อใช้เครื่องมือที่มีความเที่ยงตรงและแม่นยำมากที่สุด หรืออีกนัยหนึ่งคือใช้คนที่มีความชำนาญมากที่สุดในการประเมิน

ความถูกต้องและความเชื่อถือได้ของการวัด (Validation and reliability)

เครื่องมือวัด CLASI ถูกสร้างขึ้นโดยแพทย์ผิวหนังที่มีประสบการณ์หลายท่าน แสดงให้เห็นถึงการมี content validity สำหรับการประเมินในแง่ของ construct validity ต้องทำโดยเปรียบเทียบความสัมพันธ์กับเครื่องมือที่ใช้วัดผื่นผิวหนังโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส ตัวอื่นซึ่งยังไม่มีเครื่องมือดังกล่าว ได้มีการทำการเปรียบเทียบกับเครื่องมือที่ใช้วัดในโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการแสดงของระบบภายใน พบว่ามีความสัมพันธ์สอดคล้องกัน ส่วนการประเมินในแง่ของ criterion validity ไม่สามารถทำได้ เนื่องจากไม่มีเครื่องมือวัดที่เป็นมาตรฐานในการวัดผื่นผิวหนังโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิส

สำหรับความเชื่อถือได้ของเครื่องมือ ถือเป็นปัจจัยสำคัญในการประเมินเครื่องมือ เนื่องจากการบ่งถึงความเหมาะสมในการใช้เป็นเครื่องมือวัดสำหรับการวิจัยซึ่งทำหลายสถาบันร่วมกัน (multicenter trials) ได้มีการศึกษาพบว่าเครื่องมือวัด CLASI มีความน่าเชื่อถือทั้งในแง่ การวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสี่ยงจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว จากการประเมินโดยคนๆ เดียวกัน (intra-rater reliability) พบว่าค่า Spearman's Rho (Sp) ได้ 0.96 (95% confidence interval; CI, 0.89-1.00) สำหรับการวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และ 0.99 (95%CI, 0.97-1.00) สำหรับ

ความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว กรณีประเมินต่างบุคคล (inter-rater reliability) พบว่าค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (intra-class correlation coefficient; ICC) ได้ 0.86 (95%CI, 0.73-0.99) สำหรับการวัดโรคที่กำลังดำเนิน อยู่ และ 0.92 (95% CI, 0.85-1.00) สำหรับความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (88) นอกจากนี้ได้มีการศึกษาความน่าเชื่อถือได้ของเครื่องมือวัด CLASI ระหว่างแพทย์ผิวหนัง และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคข้อและรูมาติสซั่ม พบว่าเมื่อให้แพทย์ผิวหนัง 5 ท่าน และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคข้อและรูมาติสซั่ม 5 ท่าน ทำการประเมินผู้ป่วยลูปัส อิริทรีมาโทซีสที่มีผื่นผิวหนัง 14 คน ผลคือ ค่า Spearman's Rho (Sp) ของแพทย์ผิวหนังได้ 0.94 (95% CI, 0.85-1.00) สำหรับการวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และ 0.97 (95%CI, 0.91-1.00) สำหรับความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ส่วนค่า Sp ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มได้ 0.91 (95% CI, 0.71-1.00) สำหรับการวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และ 0.99 (95%CI, 0.94-1.00) สำหรับความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว กรณีประเมินต่างบุคคล (inter-rater reliability) พบว่าค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (ICC) ของแพทย์ผิวหนังได้ 0.92 (95%CI, 0.86-0.99) สำหรับการวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และ 0.82 (95%CI, 0.70-0.96) สำหรับความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ส่วนค่า ICC ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มได้ 0.83 (95%CI, 0.70-0.96) สำหรับการวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และ 0.86 (95%CI, 0.75-0.97) สำหรับความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว แสดงให้เห็นถึงความน่าเชื่อถือของเครื่องมือวัด CLASI ทั้งจากการประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคข้อและรูมาติสซั่ม(89)

การตอบสนองทางคลินิก (Clinical responsiveness)

ได้มีการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยลูปัส อิริทรีมาโทซีส ที่มีผื่นผิวหนัง 8 ราย พบว่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนนโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในเครื่องมือวัด CLASI มีความสัมพันธ์กับคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังจากการประเมินโดยแพทย์ (Physician's global skin health score) โดยมีค่า Pearson correlation coefficient (r) = 0.97; P = 0.003, สัมพันธ์กับคะแนนการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังจากการประเมินโดยผู้ป่วย (Patient's global skin health score) มีค่า r = 0.85; P = 0.007 และสัมพันธ์กับความเจ็บ (pain) มีค่า r = 0.98; P = 0.004 นอกจากนี้ยังพบว่าคะแนน CLASI ไม่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดระยะเวลาการดำเนินของโรค ในผู้ป่วยที่รักษาแล้วไม่ดีขึ้น (90)

บทที่ 5

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยโดยการทดลองแบบ randomized, double-blind , placebo-controlled study

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (sample)

- ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ผู้ป่วยไทยอายุระหว่าง 15 ถึง 75 ปี เพศชายและเพศหญิง ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นดิสคอร์ด ลูบัส อีพริมาโทซิส จากการตรวจทางคลินิก ร่วมกับผลทางพยาธิวิทยา
- กลุ่มตัวอย่าง (Sample population) คือ ผู้ป่วยไทย อายุ 15 ถึง 75 ปี เพศชายและเพศหญิง ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นดิสคอร์ด ลูบัส อีพริมาโทซิส จากการตรวจทางคลินิก ร่วมกับผลทางพยาธิวิทยา ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี แต่ไม่เกิน 75 ปี ทั้งเพศชายและเพศหญิง
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ดิสคอร์ด ลูบัส อีพริมาโทซิส โดยมีพื้นที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตำแหน่ง ซึ่งพื้นที่อยู่ในบริเวณใกล้เคียงกัน
3. ผู้ป่วยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยเป็น ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ที่มีอาการของระบบภายในซึ่งโรคกำลังดำเนินอยู่ (Active systemic lupus erythematosus)
2. ได้รับการรักษาด้วยยาทาสเตียรอยด์หรือยาทาอื่นๆ ภายใน 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มทำการวิจัย
3. ได้รับยากดภูมิต้านทานชนิดรับประทานใด ๆ ในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา
4. มีประวัติแพ้ยาทาโครลิมีส, ยาในกลุ่มแมคโครไลด์ หรือส่วนประกอบอื่นๆในตำรับยา
5. ผู้หญิงที่ตั้งครรภ์หรือระหว่างให้นมบุตร
6. ผู้ที่มีข้อห้ามในการตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา เช่น แพ้ยาชาเฉพาะที่ที่ฉีดขณะทำการตัดชิ้นเนื้อ หรือมีโรคเลือดหยุดยาก
7. ผู้ที่รับประทานยาที่มีผลกระตุ้นให้เกิดผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส เช่น ไอโซไนอะซิด (isoniazid), กริซิโอฟลูวิน (griseofluvin) เป็นต้น
8. ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น โรคเอดส์, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองรวมทั้งโรคมะเร็งอื่นๆ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษาที่ใกล้เคียงของ Tlacuilo-Parra และคณะ (60) โดยใช้สูตรสำหรับข้อมูล 2 ชุดที่เกี่ยวข้องกัน (dependent samples) และเป็นข้อมูลชนิดต่อเนื่อง

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ และ $\beta = 0.1$

$$\sigma = 1.4$$

$d =$ ผลต่างของค่าเฉลี่ย ให้ทายาชี้ผึ้งทาโครลิมีสดีขึ้นร้อยละ 25

$$n = \frac{(1.645 + 1.28)^2 (1.4)^2}{1.525^2} = 11$$

เนื่องจากจำนวนตัวอย่างที่คำนวณได้จากสูตรค่อนข้างน้อย ในการวิจัยนี้ จึงใช้จำนวนตัวอย่าง 20 คน จากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ และเพื่อป้องกันปัญหาผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยออกจากโครงการในระหว่างทำการวิจัย ซึ่งจะมีผลทำให้ขนาดตัวอย่างไม่ครบตามจำนวนที่กำหนด จึงคำนวณค่า drop out ร้อยละ 10 ของจำนวนผู้ป่วย คิดเป็นจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 22 คน

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ตัวแปรอิสระ คือ ยาซี ฟิ่งทาโครลิมีด 0.1% และยาหลอก , อายุ, เพศ, อาชีพ, ปริมาณแสงแดดที่ได้รับ และการป้องกันแสงแดด , โรคประจำตัว , ยาประจำ , การสูบบุหรี่ , ระยะเวลาที่มีผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส , การรักษาก่อนเข้าร่วมงานวิจัยนี้ , โรคประจำตัวของคนในครอบครัว และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด (Complete blood count), ผลตรวจปัสสาวะ (Urinary analysis), Antinuclear antibody, และ Anti double-strand DNA

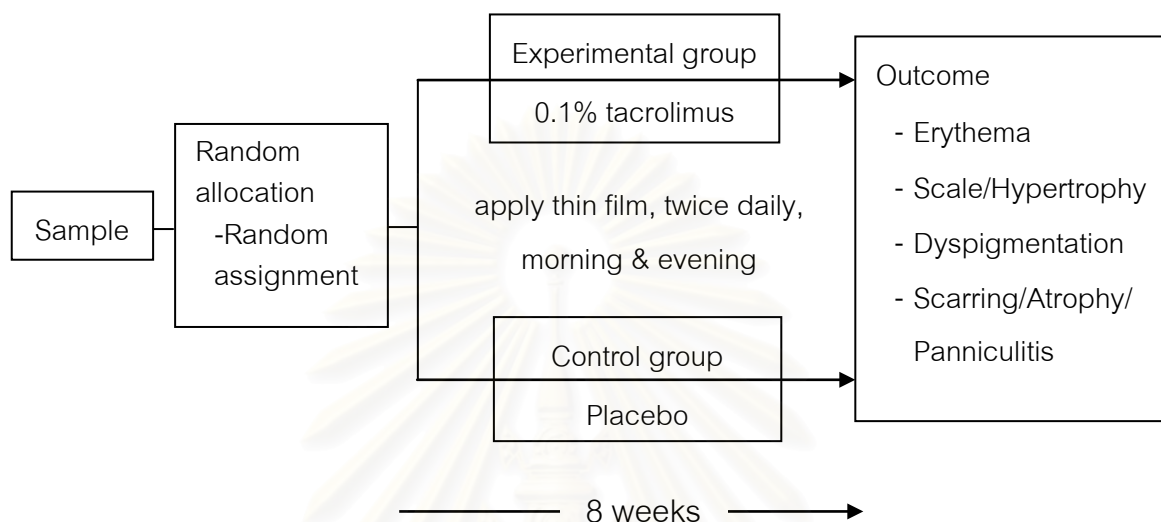
ตัวแปรตาม คือ การเปลี่ยนแปลงของผื่น ในแง่ตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ (disease activity) เป็นการรวมคะแนน ความแดง และการมีสะเก็ดหรือลักษณะผื่นที่หนา และในแง่ความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage) เป็นการรวมคะแนนของ สีที่ผิดปกติของผื่น และการเกิดแผลเป็นหรือผิวหนังบาง จากแบบประเมิน Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI score) (91), ผลข้างเคียงจากการใช้ยา และคะแนนความพึงพอใจในการรักษาด้วยยาซีฟิ่งทาโครลิมีด 0.1% และยาหลอก

เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปร

1. แบบบันทึก CLASI score เพื่อประเมินความรุนแรงของโรค ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส และประเมินการ เปลี่ยนแปลงของผื่นในแง่ ตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยยาซีฟิ่งทาโครลิมีด 0.1% และยาหลอก
2. แบบประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยาซีฟิ่งทาโครลิมีด 0.1%
3. แบบประเมินความพึงพอใจในการรักษาโดยใช้ยาซีฟิ่งทาโครลิมีด 0.1% และยาหลอก

ดังแสดงในภาคผนวก ง แบบฟอร์มการบันทึกผล

วิธีการหรือสิ่งแทรกแซง (Intervention)



วิธีการดำเนินการวิจัย (Manoeuvre)

1. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย ดูลักษณะผื่น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด, ตรวจปัสสาวะ, ตรวจ Antinuclear antibody, และ Anti double-strand DNA และทำการตัดชิ้นเนื้อ เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้หรือไม่
2. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ อันตรายที่อาจเกิดขึ้นรวมถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยา
3. ถ้าผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ให้ผู้ป่วยลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent)
4. ประเมินความรุนแรงของโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI score
5. สุ่มเลือก ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส 2 ผื่นที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน จาก 2 บริเวณที่อยู่ใกล้เคียงกัน ว่า ผื่นใดจะทายาซีฟิงทาโครลิมาต 0.1% หรือยาหลอก ด้วยวิธี simple randomization โดยการจับสลาก (random assignment) เป็น probability sampling
6. ถ่ายรูปภาพบริเวณผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ที่จะทายาซีฟิงทาโครลิมาต 0.1% และผื่นที่จะทายาหลอกในครั้งแรกและทุกครั้งที่น่าติดตามผล

7. แนะนำการทายาอย่างละเอียด ผู้ป่วยไม่ทราบว่าผื่นใดใช้ ยาซีผึ้งทาโครลิมีต 0.1% หรือยาหลอก โดยระบุเป็นรหัสยาได้ชัด ระบุชัดเจนว่าใช้ทาผื่นตำแหน่งใด ให้ทายาเป็นแผ่นฟิล์มบางๆ วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น เน้นย้ำไม่ให้ผู้ป่วยใช้ยาสลับกัน สำหรับยาหลอกเป็น ซีผึ้งวาสลีน จากห้องยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตัวยามีลักษณะ เป็นซีผึ้งเช่นเดียวกับ ยาซีผึ้งทาโครลิมีต 0.1% ถูกบรรจุลงในตัวยาขนาด 5 กรัม ที่มีลักษณะเดียวกับตัวยาซีผึ้งทาโครลิมีต 0.1%
8. ตรวจสอบติดตามผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 ประเมินความร่วมมือ (compliance) ของผู้ป่วย, สอบถามว่าผู้ป่วยมีการใช้ยาสลับกันหรือไม่ หรือเกิด ผลข้างเคียงจากการใช้ยา หรือไม่ และ ประเมินความพึงพอใจในการรักษาเมื่อสิ้นสุดการวิจัย
9. ผู้ป่วยต้องทายากันแดด , หลีกเลี่ยงแสงแดด , การสูบบุหรี่ และยาที่มีผลกระตุ้นการเกิดผื่น ดิสคอร์ด ลูปีส อิริทริมาโทซัส
10. การประเมินผลโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านและผู้ป่วย
 - 10.1. แพทย์ผิวหนัง 3 ท่านซึ่งไม่ทราบว่าผื่นใดทายาซีผึ้งทาโครลิมีต 0.1% ผื่นใดทายาหลอก (blinded dermatologists) เป็นผู้ประเมินการเปลี่ยนแปลงของผื่นจากภาพถ่าย ทั้งในแง่ ตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ลง ในแบบบันทึก CLASI score ในสัปดาห์แรกก่อนทำการรักษา และสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ของการติดตามผลการรักษา โดยมีการจัดทำรหัสขึ้นสำหรับเปรียบเทียบรูปก่อน และหลังได้รับยาซีผึ้งทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก เช่น A, B โดยผู้วิจัยเท่านั้นที่ทราบ ว่ารหัสใด หมายถึงยากลุ่มไหน นำผลการประเมินที่ได้จากแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านมาทำการวิเคราะห์หาค่า สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (intra-class correlation coefficient; ICC) ดูว่ามีความสอดคล้อง เชื่อถือได้หรือไม่ ทั้งในแง่ตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว โดยเอาเกณฑ์การให้คะแนน จากแพทย์ผิวหนังทั้ง 3 ท่านที่เหมือนกันอย่างน้อย 2 ใน 3 กรณีที่ให้คะแนนต่างกันทั้ง 3 ท่าน จะให้ แพทย์ผิวหนังทั้ง 3 ท่านประชุม และลงความเห็นร่วมกัน
 - 10.2. ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับแบบสอบถามเมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่สัปดาห์ที่ 8 เพื่อประเมินความพึงพอใจในการรักษา

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้เก็บรวบรวมและบันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัยโดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ อายุ , เพศ, อาชีพ, ปริมาณแสงแดดและการป้องกันแสงแดด , โรคประจำตัว , ยาประจำ, การสูบบุหรี่, ระยะเวลาที่เป็นติสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีส, การรักษาก่อนเข้าร่วมงานวิจัยนี้, โรคประจำตัวของคนในครอบครัว , การตรวจนับเม็ดเลือด , ผลตรวจ ปัสสาวะ, ผลตรวจ Antinuclear antibody, และ Anti double-strand DNA และผลทางพยาธิวิทยา โดยบันทึกข้อมูลลงในแบบเก็บข้อมูล เวชระเบียน นัดติดตาม, ถ่ายภาพผู้ป่วย เพื่อประเมินการรักษาเป็นระยะๆ

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- ข้อมูลเชิงคุณภาพ
 - เพศ, อาชีพ, การป้องกันแสงแดด , การสูบบุหรี่ ของผู้ป่วยและคนในครอบครัว , โรคประจำตัว, ยาประจำ, การรักษาก่อนหน้า, วิธีการรักษา, และผลข้างเคียงจากยา ซึ่งผู้ทำโครลิ้มส์ 0.1% ทำการวิเคราะห์และสรุปในรูปแบบ สัดส่วน (proportion), ร้อยละ (percentage), อัตราส่วน (ratio) นำเสนอในรูปแบบตาราง, กราฟแท่ง ทดสอบสมมติฐานโดยใช้ chi-square test
- ข้อมูลเชิงปริมาณ
 - อายุ, ปริมาณแสงแดด, ปริมาณบุหรี่ที่สูบต่อวัน, จำนวนปีที่สูบบุหรี่, ระยะเวลาที่เป็นโรคติสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีส, ระยะเวลาในการรักษา ติสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีส และข้อมูลจาก CLASI score ก่อนและหลังการรักษา วิเคราะห์และสรุปในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ส่วนกลาง และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean, median, SD) นำเสนอในรูปแบบ histogram, box-and-plot ทดสอบสมมติฐานโดยใช้ paired t test ถ้าข้อมูลแจกแจงปกติ หรือใช้ Wilcoxon signed rank test ถ้าข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ
 - ข้อมูลจากการประเมินความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วย เป็น ordinal scale สรุปข้อมูลเป็นค่าฐานนิยม (mode) และค่ามัธยฐาน (median) นำเสนอข้อมูลเป็นตาราง

บทที่ 6

รายงานผลการวิจัย

ในงานวิจัยนี้ มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 22 คน มีผู้ป่วยหญิงออกจากโครงการวิจัยก่อนครบกำหนด 1 คน หลังเข้าร่วมโครงการ 2 สัปดาห์ เนื่องจากผื่นบริเวณที่ทายาหลอกมีอาการแสบลง ผู้ป่วยต้องการเปลี่ยนวิธีการรักษา ทำให้เหลือผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการวิจัยจนถึงสิ้นสุดโครงการจำนวน 21 คน จึงขอรายงานผลการวิจัยจากผู้ป่วยจำนวน 21 คนที่เข้าร่วมโครงการจนครบกำหนด

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษาพบว่าเป็นเพศชาย 10 คน (ร้อยละ 47.6) เพศหญิง 11 คน (ร้อยละ 52.4) มีอัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 1.1:1 ผู้ป่วยร้อยละ 33.3 มีอายุระหว่าง 35-44 ปี อายุเฉลี่ย 43 ปี อายุต่ำสุดเท่ากับ 16 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 73 ปี ส่วนใหญ่เป็น พ่อบ้าน/แม่บ้าน พบว่าประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยสัมผัสแสงแดด 1-4 ชั่วโมง/วัน ร้อยละ 90 สัมผัสแสงแดด > 4 วัน/สัปดาห์ ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 50 ไม่ได้ป้องกันแสงแดดทั้งจากการสวมเสื้อแขนยาว, สวมหมวก, กางร่ม หรือทายากันแดด สำหรับการสูบบุหรี่พบว่าผู้ป่วย 13 คน (ร้อยละ 62) มีประวัติสูบบุหรี่ กำลังสูบบุหรี่อยู่ในปัจจุบัน 8 คน (ร้อยละ 62) ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 77 ของผู้ป่วยสูบบุหรี่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มวน/วัน

จากการสอบถามประวัติ พบผู้ป่วย 9 คน (ร้อยละ 43) เป็นโรคดิสคอร์ด ลูปัส อิริทรีมาโทซีส นาน 1-5 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นโรคประมาณ 5 ปี ระยะเวลาต่ำสุดเท่ากับ 1 เดือน ระยะเวลาสูงสุดเท่ากับ 23 ปี ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษามาก่อน 16 คน (ร้อยละ 76.2) ส่วนใหญ่ใช้ยาทาประเภท สเตียรอยด์ อย่างเดียว หรือร่วมกับยา อื่นๆ เช่น ยาต้านมาลาเรีย , ยารับประทานสเตียรอยด์ ผลการรักษาพบอยู่ในช่วงไม่ดี ถึงพอใช้เป็นส่วนใหญ่ ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยกำลังรักษาอยู่ในปัจจุบัน มีผู้ป่วย 2 คนที่มีโรคประจำตัวเป็นลูปัส อิริทรีมาโทซีสที่มีอาการของระบบภายใน

รายละเอียดของข้อมูลแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในด้านข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน	ร้อยละ
1. เพศ		
เพศชาย	10	47.6
เพศหญิง	11	52.4
เพศหญิง : เพศชาย = 1.1 : 1		
2. อายุ		
15-24 ปี	2	9.5
25-34 ปี	4	19.0
35-44 ปี	7	33.3
45-54 ปี	4	19.0
55-64 ปี	1	4.8
65-74 ปี	3	14.3
Mean = 42.57 ปี SD = 14.94 ปี Min = 16 ปี Max = 73 ปี		
3. อาชีพ		
เกษตรกรรวม	4	19.0
รับราชการ/ รัฐวิสาหกิจ	2	9.5
ค้าขาย	3	14.3
รับจ้าง	5	23.8
พ่อบ้าน/ แม่บ้าน	6	28.6
นักเรียน/ นักศึกษา	1	4.8

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในด้านข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน	ร้อยละ
4. ระยะเวลาที่สัมผัสแสงแดด (ชั่วโมง/วัน)		
< 1 ชั่วโมง	1	4.8
1-4 ชั่วโมง	16	76.2
> 4 ชั่วโมง	4	19.0
Mean = 3.26 ชั่วโมง SD = 2.48 ชั่วโมง Min = 0.5 ชั่วโมง Max = 9 ชั่วโมง		
5. ระยะเวลาที่สัมผัสแสงแดด (วัน/สัปดาห์)		
≤ 4 วัน	2	9.5
> 4 วัน	19	90.5
Mean = 6.10 วัน SD = 1.48 วัน Min = 2 วัน Max = 7 วัน		
6. การป้องกันแสงแดดโดยสวมเสื้อแขนยาว, สวมหมวก หรือกางร่มเป็นประจำ		
ป้องกันเป็นประจำ	5	23.8
ป้องกันเป็นครั้งคราว	5	23.8
ไม่เคยป้องกัน	11	52.4
7. การป้องกันแสงแดดโดยทายากันแดดเป็นประจำ		
ป้องกันเป็นประจำ	4	19.0
ป้องกันเป็นครั้งคราว	7	33.3
ไม่เคยป้องกัน	10	47.6

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในด้านข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน	ร้อยละ
8. ประวัติการสูบบุหรี่		
ไม่เคยสูบบุหรี่	8	38.1
สูบบุหรี่	13	61.9
สถานะการสูบบุหรี่		
กำลังสูบในปัจจุบัน	8	61.5
เคยสูบบุหรี่	5	38.5
ปริมาณบุหรี่ที่สูบ (มวน/วัน)		
< 10 มวน	3	23.1
≥ 10 มวน	10	76.9
จำนวนปีที่สูบบุหรี่ (ปี)		
< 10 ปี	6	46.2
≥ 10 ปี	7	53.8
ปริมาณบุหรี่ที่สูบ (มวน/วัน) : Mean = 12.38 SD = 6 Min = 3 Max = 20		
จำนวนปีที่สูบบุหรี่ (ปี) : Mean = 16.08 SD = 18 Min = 1 Max = 56		
9. ประวัติการสูบบุหรี่ของคนในครอบครัว		
ไม่สูบบุหรี่	14	66.7
สูบบุหรี่	7	33.3

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในด้านข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน	ร้อยละ
10. โรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัว	10	47.6
มีโรคประจำตัว	11	52.4
ไขมันในเลือดสูง	3	27.2
ดูปัสอิทธิรามาโทซิส	2	18.2
ภูมิแพ้อากาศ	2	18.2
เบาหวาน	1	9.1
ลมชัก	1	9.1
ไวรัสตับอักเสบบี ซี, โลหิตจาง	1	9.1
ติดเชื้อกลุ่มวัณโรค	1	9.1
11. ยาประจำ		
ไม่มี	15	71.4
มี	6	28.6
ยาต้านมาลาเรีย	2	33.2
ยารับประทานสเตียรอยด์	1	16.7
ยาแก้แพ้	1	16.7
ยากันชัก	1	16.7
ยาปฏิชีวนะ	1	16.7
12. ระยะเวลาที่เป็นโรค		
< 1 ปี	7	33.3
1-5 ปี	9	42.9
> 5 ปี	5	23.8
Mean = 4.90 ปี SD = 6.38 ปี Min = 0.08 ปี Max = 23 ปี		

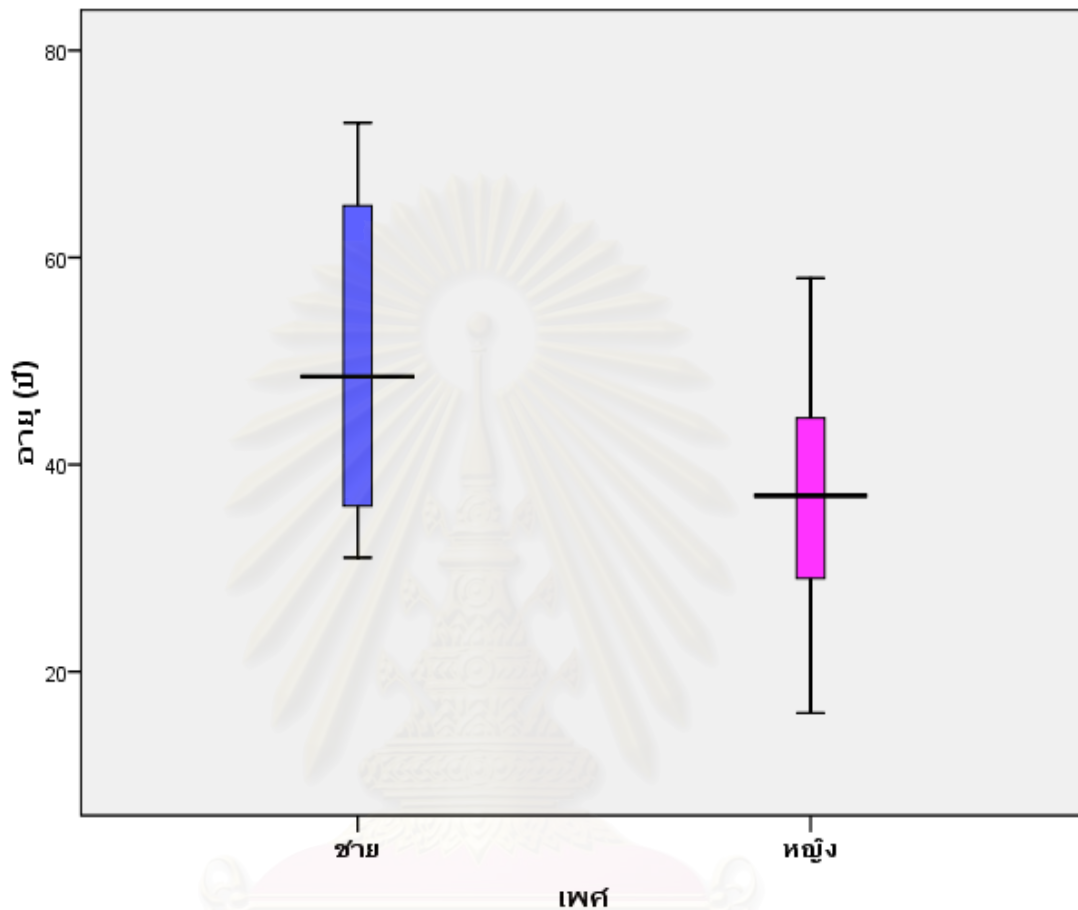
ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในด้านข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน	ร้อยละ
13. การรักษาก่อนหน้านี้		
ไม่เคย	5	23.8
เคย	16	76.2
14. วิธีการรักษา		
ทายาสเตียรอยด์	7	43.8
ทายาสเตียรอยด์และรับประทานยา ต้านมาลาเรีย	1	6.2
ทายาและรับประทานยาสเตียรอยด์	1	6.2
ทายา, รับประทานยาสเตียรอยด์ และยาต้านมาลาเรีย	1	6.2
ทายาสเตียรอยด์, ยากลุ่มยับยั้ง แคลซินูลิน และรับประทานยา ต้านมาลาเรีย	1	6.2
ฉีดยาสเตียรอยด์ และรับประทานยา ต้านมาลาเรีย	1	6.2
รับประทานยาต้านมาลาเรียและ ยาสเตียรอยด์	1	6.2
ไม่ทราบชื่อยา	3	18.8
15. ผลการรักษา		
ดีมาก	1	6.2
ดี	2	12.5
พอใช้	6	37.5
ไม่ดี	6	37.5
แย่	1	6.2

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในด้านข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนคน	ร้อยละ
16. ระยะเวลาในการรักษา		
< 1 ปี	9	56.2
1-5 ปี	4	25.0
> 5 ปี	3	18.8
Mean = 3.76 ปี SD = 7.18 ปี Min = 0.42 ปี Max = 23 ปี		
17. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
Leukocyte		
< 4,000	1	4.8
≥ 4,000	20	95.2
Lymphocyte		
<1,500	2	9.5
≥ 1,500	19	90.5
Platelet > 100,000	21	100
Proteinuria		
Neg	20	95.2
Trace	1	4.8
ANA		
< 1 : 40	5	23.8
≤ 1 : 80	8	38.1
≥ 1 : 160	8	38.1
Antids-DNA		
< 10	18	85.7
≥ 10	3	14.3

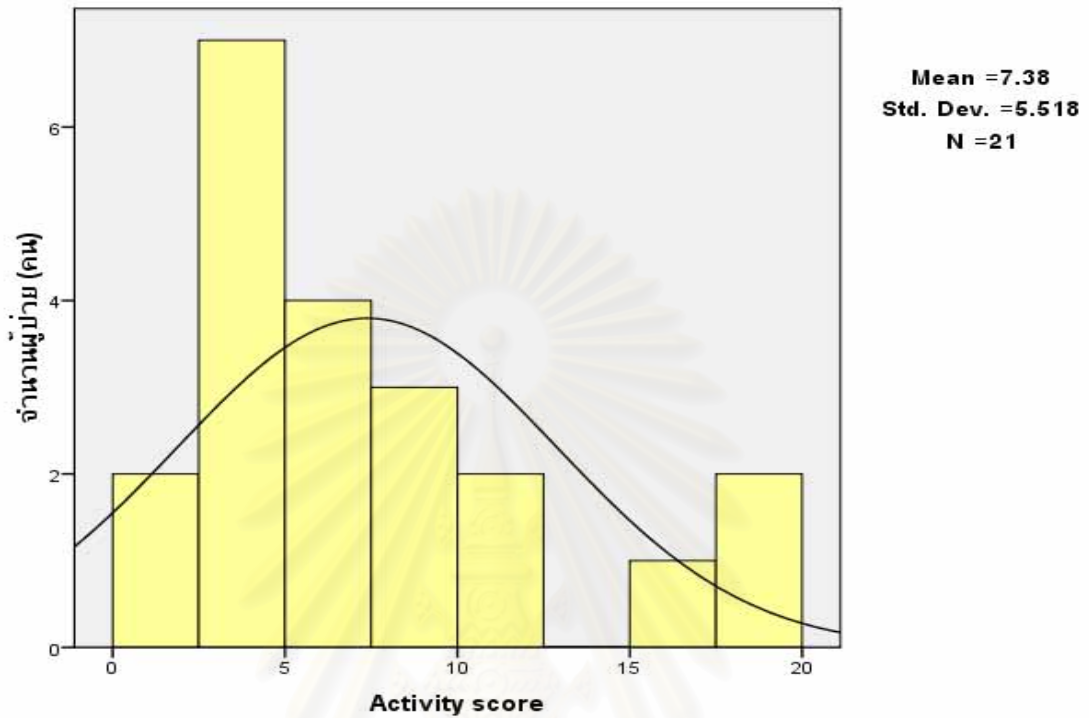
แผนภูมิที่ 1 แสดงอายุของประชากรจำแนกตามเพศ



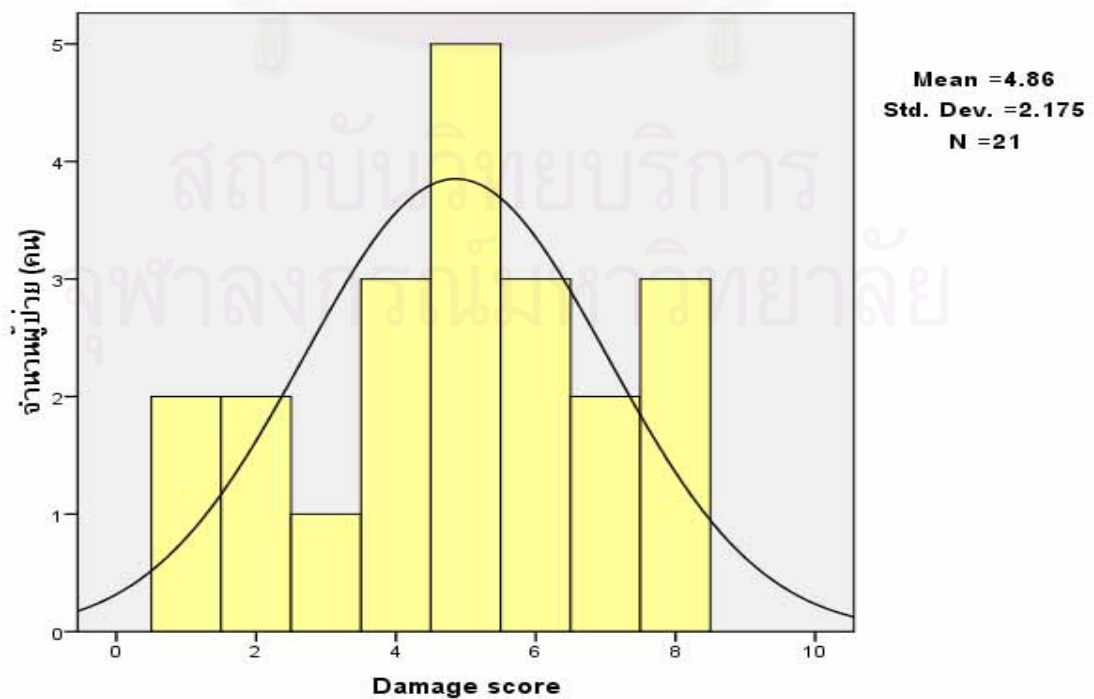
จากกราฟ จะพบว่าผู้ป่วยชายมีอายุเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยหญิง คือ 49 ปี (min 31 ปี, max 73 ปี) และ 36 ปี (min 16 ปี, max 58 ปี) ตามลำดับ

ข้อมูลแสดงการประเมินคะแนนความรุนแรงของโรคดิสคอร์ด คูปัส อิริทริมาโทซิส ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI ก่อนเข้าร่วมวิจัย แสดงในตารางที่ 15 (ภาคผนวก จ) และแผนภูมิที่ 2, 3, และ 4

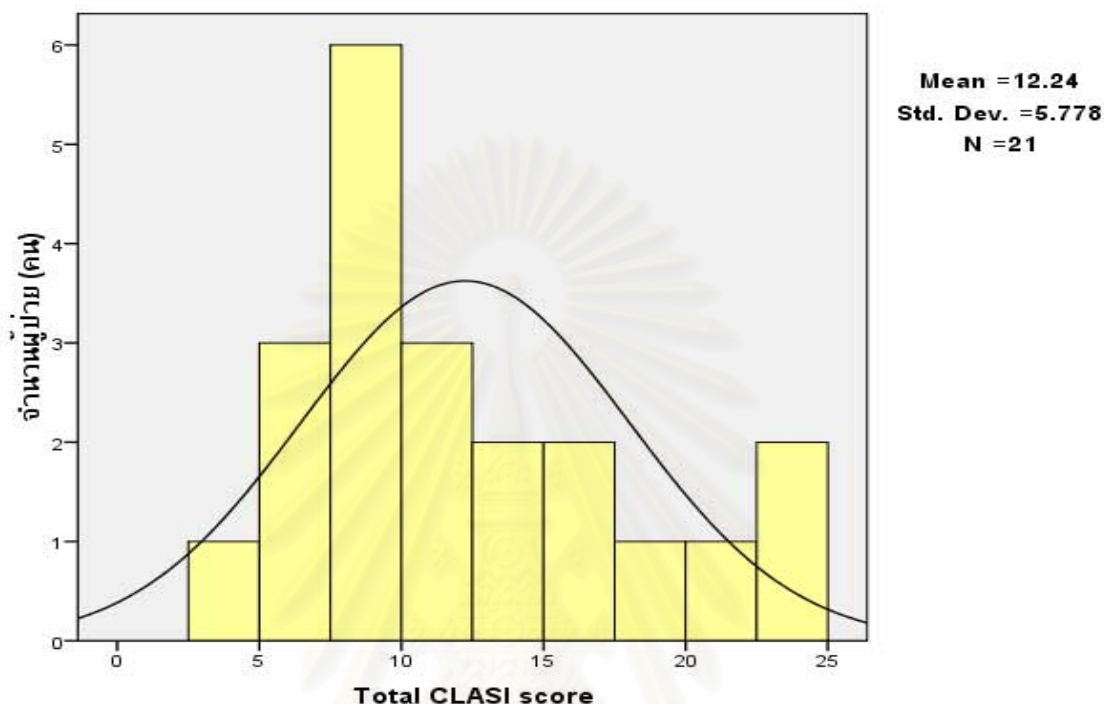
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามคะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI



แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามคะแนน ความเสียหายจากโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI



แผนภูมิที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามคะแนนรวมของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI



จากแผนภูมิที่ 2, 3 และ 4 ประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยโรค ดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซัส ก่อนเข้าร่วมการโครงการวิจัย โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI พบว่า

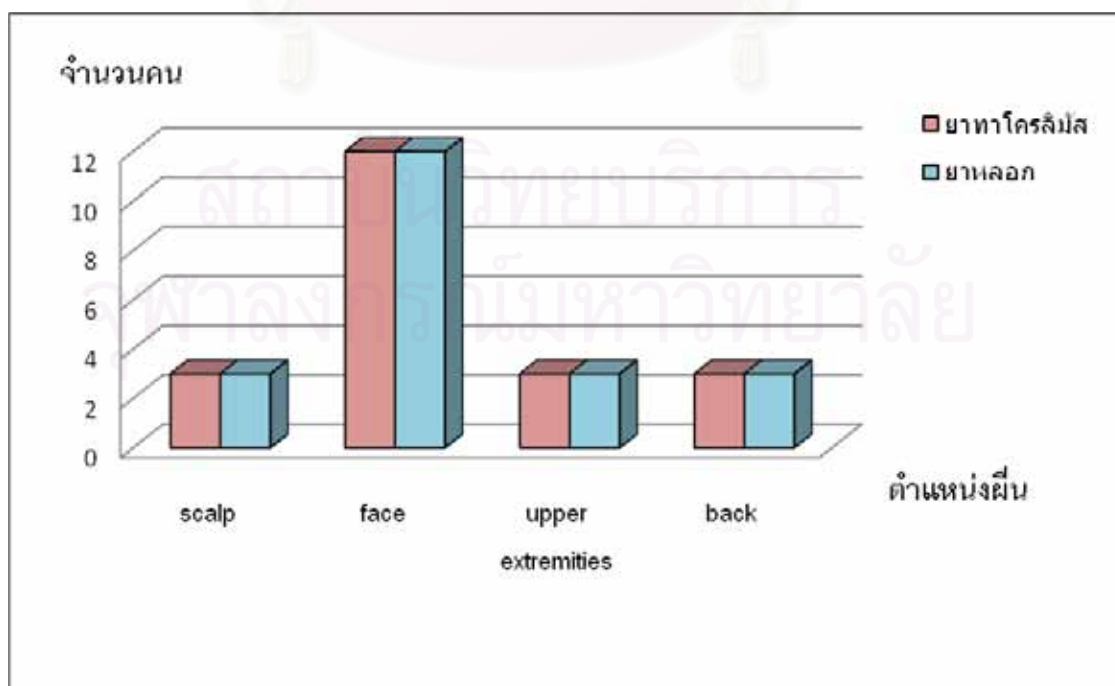
- คะแนนเฉลี่ย ของโรคดิสคอยด์ ลูบัส อิริทรีมาโทซัส ที่กำลังดำเนินอยู่ เท่ากับ 7.38 คะแนน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 5.518 คะแนน คะแนนสูงสุด 19 คะแนน และคะแนนต่ำสุด 1 คะแนน
- คะแนนเฉลี่ยของความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วเท่ากับ 4.86 คะแนน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2.175 คะแนน คะแนนสูงสุด 8 คะแนน และคะแนนต่ำสุด 1 คะแนน
- คะแนนรวมเฉลี่ยของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วเท่ากับ 12.24 คะแนน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 5.778 คะแนน คะแนนสูงสุด 24 คะแนน และคะแนนต่ำสุด 3 คะแนน

เมื่อทำการเปรียบเทียบความรุนแรงของผื่นดิสคอยด์ ลูบัส อิริทริมาโทซิส ซึ่งลุ่มา ทั้งคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ก่อนรักษาด้วยยาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline) ในผู้ป่วยคนเดียวกัน โดยใช้สถิติทดสอบ คือ Wilcoxon signed rank test พบว่าคะแนนความรุนแรงของผื่นบริเวณที่ทายาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% ไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อเทียบกับผื่นบริเวณที่ทายาหลอก ทั้งในแง่ของคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ดังแสดงในตารางที่ 5 นอกจากนี้ผื่นที่ทายาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก ยังเป็นบริเวณที่อยู่ใกล้เคียงกัน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบคะแนนของตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ก่อนรักษาระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย

Baseline score	ทาโครลิมีต	ยาหลอก	Z	P-value at 2-tailed test
Activity score	2.1	1.9	-1.667	0.096
Damage score	1.5	1.3	-1.342	0.18

แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามตำแหน่งผื่นที่ทายาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก



สำหรับค่าความเชื่อถือได้ของเครื่องมือวัด CLASI score ประเมินความรุนแรงของผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 3 ท่าน ซึ่งไม่ทราบว่าเป็นไคทายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และผื่นไคทายาหลอก พบว่าค่า Intraclass correlation coefficient (ICC) ของคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ระหว่างแพทย์ผิวหนังท่านที่ 1 และ 2 ได้ 0.835 และ 0.615 ตามลำดับ แพทย์ผิวหนังท่านที่ 2 และ 3 ได้ 0.811 และ 0.549 ตามลำดับ และแพทย์ผิวหนังท่านที่ 1 และ 3 ได้ค่า 0.716 และ 0.627 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 16 (ภาคผนวก จ)

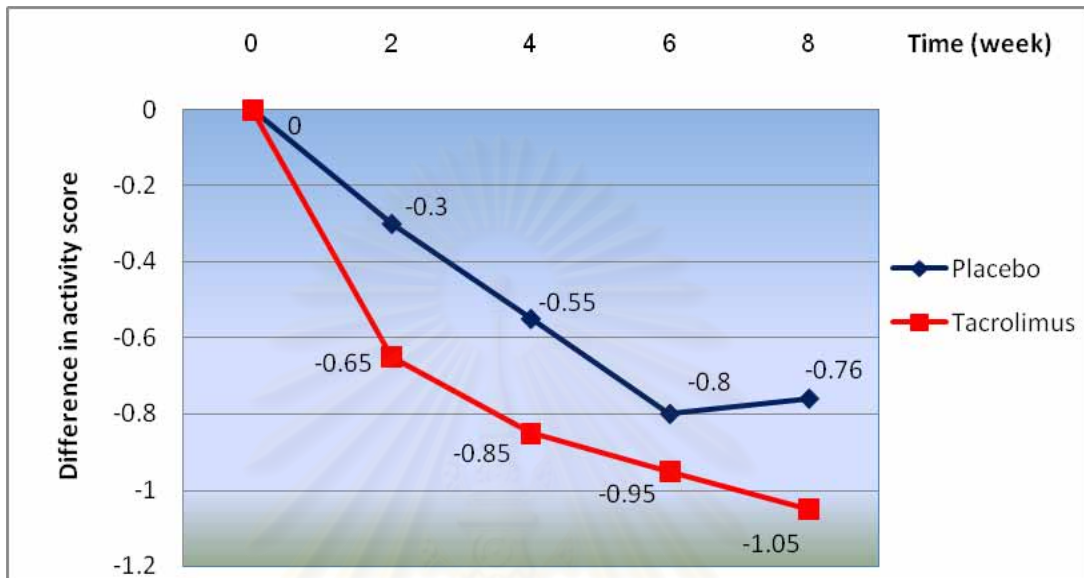
ข้อมูลแสดงคะแนนของโรค ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ที่กำลังดำเนินอยู่, ความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว และ ความแตกต่างของคะแนนดังกล่าวในสัปดาห์ต่างๆ เทียบกับก่อนรักษา ในผื่นที่ทำด้วยยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก โดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน แสดงในตารางที่ 17, 18, และ 19 ตามลำดับ (ภาคผนวก จ)

ตารางที่ 6 แสดงการวิเคราะห์คะแนนของโรค ที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

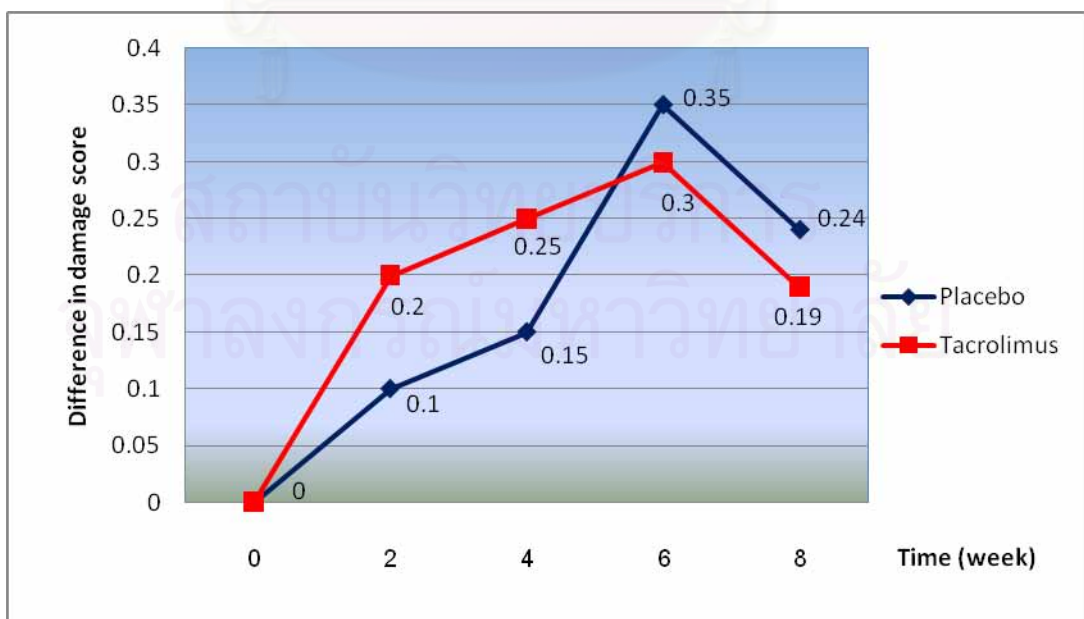
กลุ่ม	week	Activity score					Damage score				
		Min	Max	Mean	Med	\bar{D}	Min	Max	Mean	Med	\bar{D}
ทาโครลิมีต 0.1%	0	0	5	2.14	2.0	-	0	3	1.48	2.0	-
	2	0	5	1.50	1.0	-0.65	0	3	1.65	2.0	0.20
	4	0	3	1.15	1.0	-0.85	0	3	1.75	2.0	0.25
	6	0	5	1.20	1.0	-0.95	1	3	1.75	2.0	0.30
	8	0	5	1.10	1.0	-1.05	0	3	1.67	2.0	0.19
ยาหลอก	0	0	5	1.90	2.0	-	0	3	1.33	1.0	-
	2	0	5	1.60	1.5	-0.30	0	3	1.40	1.0	0.10
	4	0	2	1.20	1.0	-0.55	0	3	1.50	1.5	0.15
	6	0	5	1.10	1.0	-0.80	1	3	1.65	2.0	0.35
	8	0	5	1.14	1.0	-0.76	0	3	1.57	2.0	0.24

\bar{D} = mean of difference in every 2 weeks of follow up and baseline

แผนภูมิที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย



แผนภูมิที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย



เนื่องจากเป็นข้อมูลเชิงปริมาณชนิดต่อเนื่อง เปรียบเทียบผลที่เกิดจากการทายาก่อนและ หลังในคนๆเดียวกัน (two- related sample test) โดยค่าความแตกต่างไม่เป็นการแจกแจงแบบปกติ จึงใช้การทดสอบสมมุติฐานแบบ nonparametric คือ Wilcoxon signed rank test ดังแสดงใน ตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงการวิเคราะห์คะแนนของโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และ ความเสียหายจากรอยโรค ที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว เปรียบเทียบหลังรักษากับก่อนรักษาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

กลุ่ม	ค่าสถิติ	Activity score				Damage score			
		score ₈₋ score ₀	score ₆₋ score ₀	score ₄₋ score ₀	score ₂₋ score ₀	score ₈₋ score ₀	score ₆₋ score ₀	score ₄₋ score ₀	score ₂₋ score ₀
ทาโครลิมีส	Z	-3.236	-2.969	-3.082	-2.511	-1.414	-2.121	-1.633	-1.633
0.1%	p-value*	<0.001	0.001	0.001	0.006	0.078	0.017	0.051	0.051
ยาหลอก	Z	-3.418	-3.557	-2.810	-2.449	-1.890	-2.646	-1.732	-1.414
	p-value*	<0.001	<0.001	0.002	0.007	0.029	0.004	0.041	0.078

* p- value at one-tailed test

จากตารางจะเห็นได้ว่าเมื่อทำการเปรียบเทียบคะแนนของตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ หลังได้รับ ยาทาโครลิมีส 0.1% และยาหลอก พบว่าทั้ง 2 กลุ่มให้ผลลดคะแนนของตัวโรค ที่กำลังดำเนินอยู่ อย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 เทียบกับก่อนได้รับยา ($p < 0.05$)

สำหรับคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วพบว่า หลังได้รับยา ทาโครลิมีส 0.1% ที่สัปดาห์ที่ 6 ให้ผลลดคะแนน ความเสียหายจาก รอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรค หายแล้วอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา ($p < 0.05$) ส่วนยาหลอกให้ผลลดคะแนน ความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยาที่ สัปดาห์ที่ 4, 6, และ 8 ($p < 0.05$)

ตารางที่ 8 แสดงผลการเปรียบเทียบคะแนนโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย

ค่าสถิติ	Activity score				Damage score			
	week 8	week 6	week 4	week 2	week 8	week 6	week 4	week 2
Z	-1.844	-1.558	-2.072	-1.896	-1.155	-1.100	-0.378	-0.302
p-value*	0.032	0.059	0.019	0.029	0.124	0.135	0.352	0.381

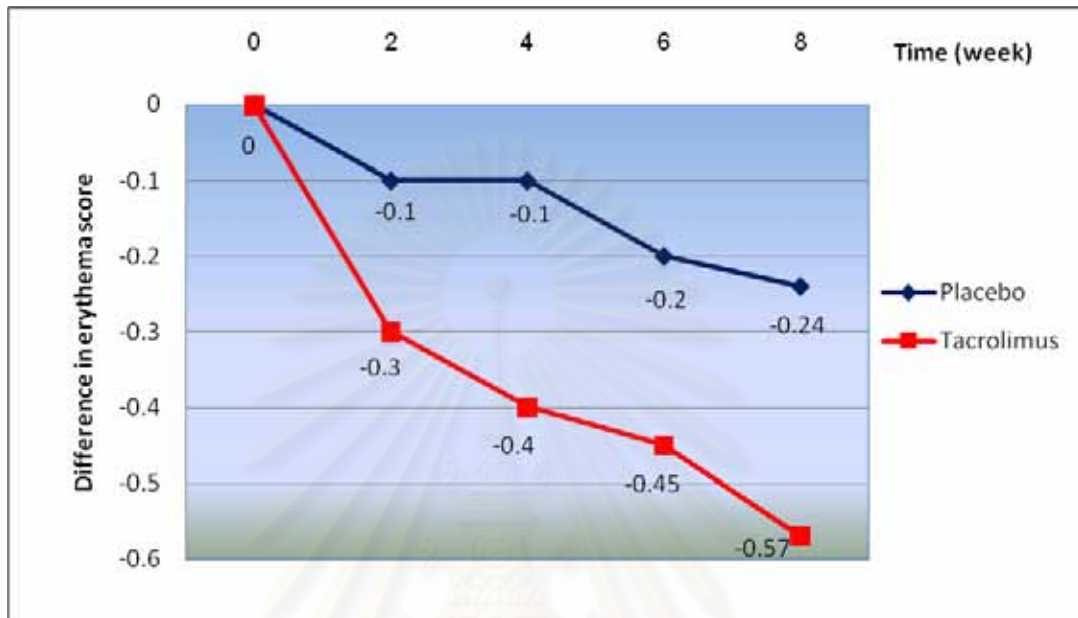
* p- value at one-tailed test

จากตารางสรุปได้ว่า การใช้ยาซีผังทาโครลิมีต 0.1% ให้ผลในการลดคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ได้ดีกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 2, 4, และ 8 ($p < 0.05$) แต่ในแง่ของคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว พบว่ายาซีผังทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้ให้ผลในการลดคะแนนได้ดีกว่ายาหลอก ($p > 0.05$)

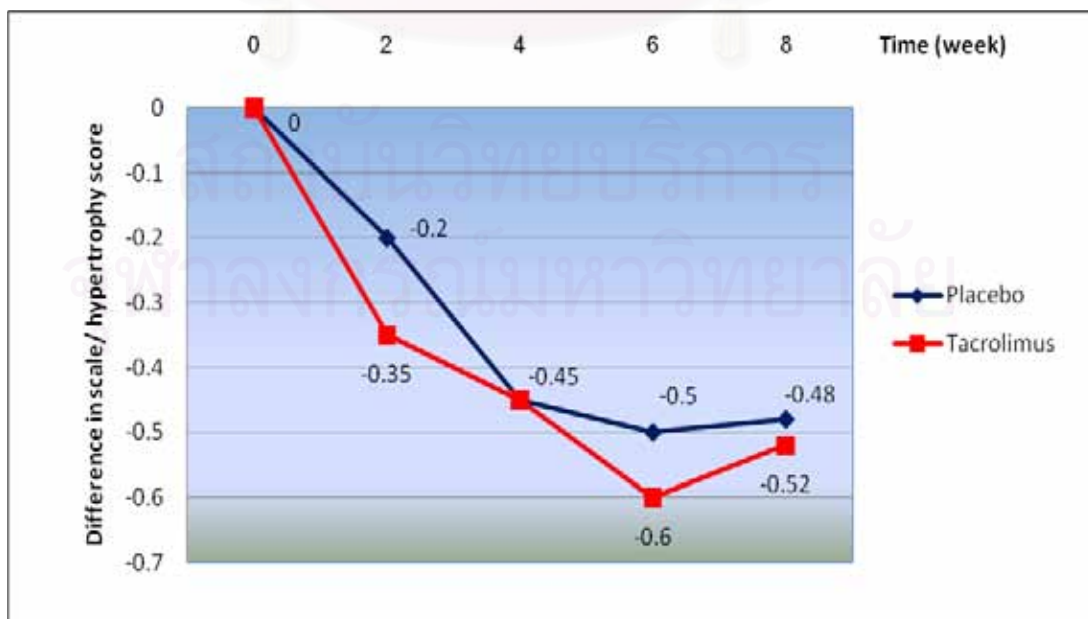
เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างการเปลี่ยนแปลงของคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ โดยดูจากคะแนนความแดงและคะแนนสะเก็ด/ ความหนาของผื่น และคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว โดยดูจากคะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไป จากปกติ และคะแนนแผลเป็น / ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาซีผังทาโครลิมีต 0.1% และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในสัปดาห์ต่างๆเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา แสดงในแผนภูมิที่ 8-11

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

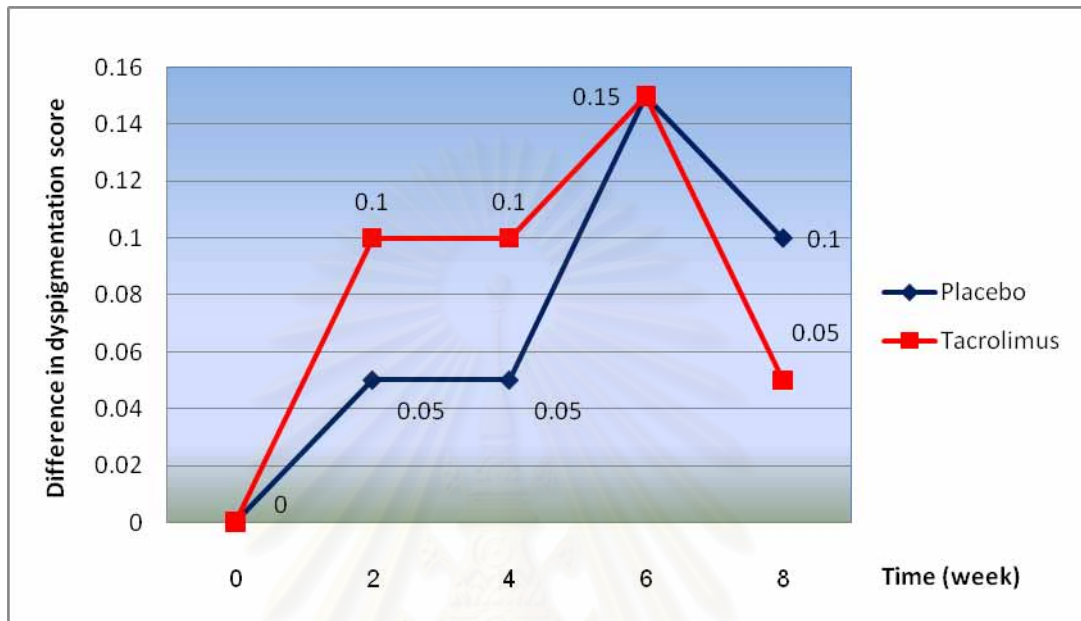
แผนภูมิที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความแดงเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย



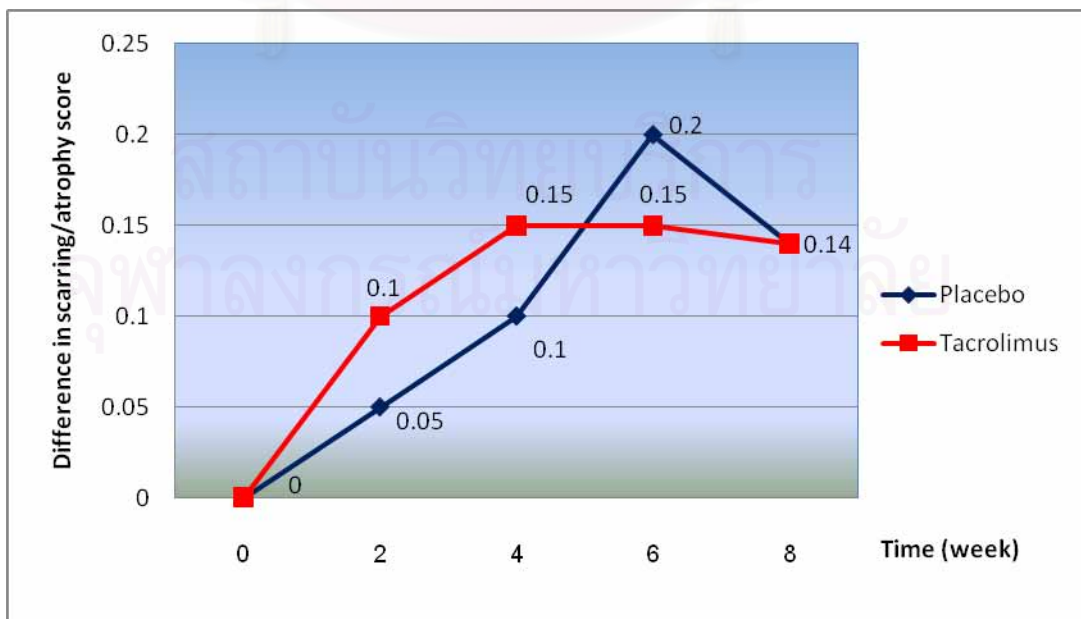
แผนภูมิที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนสะเก็ด / ความหนาของผื่นเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย



แผนภูมิที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไป จากปกติ เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย



แผนภูมิที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนแผลเป็น / ผิวน้ำบาง / ชั้นไขมันอักเสบ เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย



ตารางที่ 9 แสดงการวิเคราะห์คะแนนของความแดง และสะเก็ด/ ความหนาของผื่น เปรียบเทียบหลังรักษาต่อก่อนรักษาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

กลุ่ม	ค่าสถิติ	Activity score							
		Erythema score				Scale/hypertrophy score			
		score ₈ - score ₀	score ₆ - score ₀	score ₄ - score ₀	score ₂ - score ₀	score ₈ - score ₀	score ₆ - score ₀	score ₄ - score ₀	score ₂ - score ₀
ทาโครลิมีส	Z	-2.972	-2.324	-2.309	-1.897	-3.162	-3.162	-3	-2.333
0.1%	p-value*	0.001	0.01	0.01	0.03	0.001	0.001	0.001	0.01
ยาหลอก	Z	-1.89	-2	-1	-1.414	-3.317	-3.464	-3	-2
	p-value*	0.03	0.02	0.16	0.07	<0.001	<0.001	0.001	0.02

* p- value at one-tailed test

ตารางที่ 10 แสดงการวิเคราะห์คะแนนของสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ และแผลเป็น/ ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบ เปรียบเทียบหลังรักษาต่อก่อนรักษาในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

กลุ่ม	ค่าสถิติ	Damage score							
		Dyspigmentation score				Scarring/atrophy/panniculitis score			
		score ₈ - score ₀	score ₆ - score ₀	score ₄ - score ₀	score ₂ - score ₀	score ₈ - score ₀	score ₆ - score ₀	score ₄ - score ₀	score ₂ - score ₀
ทาโครลิมีส	Z	-0.577	-1.732	-1.414	-1.414	-1.342	-1.732	-1.732	-1.414
0.1%	p-value*	0.28	0.04	0.07	0.07	0.09	0.04	0.04	0.07
ยาหลอก	Z	-1	-1.732	-1	-1	-1.732	-2	-1.414	-1
	p-value*	0.16	0.04	0.16	0.16	0.04	0.02	0.07	0.16

* p- value at one-tailed test

ตารางที่ 11 แสดง ผลการเปรียบเทียบคะแนนความแดง และคะแนน สะเก็ด / ความหนาของผื่น ระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย

ค่าสถิติ	Activity score							
	Erythema score				Scale/hypertrophy score			
	week 8	week 6	week 4	week 2	week 8	week 6	week 4	week 2
Z	-2.414	-1.897	-2.308	-1.930	0	-0.173	-0.289	-0.973
p-value*	0.008	0.03	0.01	0.03	0.5	0.4	0.386	0.165

* p- value at one-tailed test

ตารางที่ 12 แสดงผลการเปรียบเทียบคะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ และคะแนนแผลเป็น / ผิวน้ำบาง/ ชั้นไขมันอักเสบระหว่าง 2 กลุ่มการวิจัย

ค่าสถิติ	Damage score							
	Dyspigmentation score				Scarring/atrophy/panniculitis score			
	week 8	week 6	week 4	week 2	week 8	week 6	week 4	week 2
Z	-	-0.557	-0.447	-0.447	-0.25	-0.541	0	0
p-value*	-	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3	0.5	0.5

* p- value at one-tailed test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากตารางที่ 9-12 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนโรค ที่กำลังดำเนินอยู่ แบ่งตามความแดง และสะเก็ด / ความหนาของผื่น และคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว แบ่งตามสีที่เปลี่ยนแปลงไป จากปกติ และการเป็นแผลเป็น / ผิวหนังบาง / ชั้นไขมันอักเสบ เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาในแต่ละสัปดาห์ ในกลุ่มที่ทายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และกลุ่มที่ทายาหลอก พบว่า

- คะแนนความแดง ยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ให้ผลในการลดความแดงได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ($p < 0.05$) ส่วนยาหลอกให้ผลในการลดความแดงได้ดีกว่าก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 6, และ 8 ($p < 0.05$) เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ให้ผลในการลดความแดงได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ($p < 0.05$)
- คะแนนสะเก็ด/ ความหนาของผื่น ยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอกให้ผลในการลดสะเก็ด/ ความหนาของผื่น ได้ดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ($p < 0.05$) เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้ให้ผลในการลด สะเก็ด/ ความหนาของผื่น ดีกว่ายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ($p > 0.05$)
- คะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ ยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอกให้ผลในการลดคะแนน สีที่เปลี่ยนแปลงไป ได้ดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 6 ($p < 0.05$) เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้ให้ผลในการลดคะแนน สีที่เปลี่ยนแปลงไป ดีกว่ายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ($p > 0.05$)
- คะแนนการเป็นแผลเป็น/ ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบ ยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ให้ผลในการลดการเป็นแผลเป็น / ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบ ได้ดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 4 และ 6 ($p < 0.05$) ส่วนยาหลอกให้ผลในการลดการเป็นแผลเป็น/ ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบ ได้ดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 6, และ 8 ($p < 0.05$) เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้ให้ผลในการลดคะแนนการเป็นแผลเป็น / ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบ ดีกว่ายาหลอก ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ($p > 0.05$)

ตารางที่ 13 แสดงผลข้างเคียงจากการทายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1%

ผลข้างเคียง	จำนวนคน	ระดับความรุนแรง
คัน (itching)	9	1
แสบร้อน (burning sensation)	4	1
ปวดบริเวณที่ทายา (soreness)	0	
ประสาทสัมผัสที่ผิวหนังไวขึ้น (hyperesthesia)	0	
ผิวหนังร้อนวูบวาบ (flushing)	0	
รูขุมขนอักเสบ (folliculitis)	0	
สิว (acne)	0	
เริม (herpes infection)	0	
ผิวหนังอักเสบ (eczema)	1	1

หมายเหตุ ระดับความรุนแรง

1 = มีผลเล็กน้อย (mild) ไม่รบกวนผู้ป่วย และกิจวัตรประจำวัน

2 = มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วย แต่ยังไม่รบกวนกิจวัตรประจำวัน

3 = มีผลรุนแรง (severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย

ตารางที่ 14 แสดงระดับความพึงพอใจในผลการรักษาของผู้ป่วยในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

ระดับความพึงพอใจ	ยาทาโครลิมีต 0.1%		ยาหลอก	
	จำนวนคน	ร้อยละ	จำนวนคน	ร้อยละ
1 = แย่	0	0	0	0
2 = ไม่ดี	0	0	3	14.3
3 = พอใช้	5	23.8	16	76.2
4 = ดี	13	61.9	2	9.5
5 = ดีมาก	3	14.3	0	0

Mode = 4 และ 3 ในกลุ่มที่ใช้ยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก ตามลำดับ

บทที่ 7

อภิปรายผลการวิจัย

การวิจัย นี้เป็นการ ศึกษา ประสิทธิภาพ ของ ยาซีพีเอ็ม 0.1% ในการรักษาผื่น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส เปรียบเทียบกับ ยาหลอก ในผู้ป่วยคนเดียวกัน โดยเลือกผื่นอย่างสุ่ม ประเมินผลจากการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก โดยแพทย์ผิวหนัง ซึ่งทั้งแพทย์ผู้ทำการประเมินผล และ ผู้ป่วยไม่ทราบว่าผื่นใดทายาซีพีเอ็ม 0.1% ผื่นใดทายาหลอก (randomized, placebo-controlled, double-blind study) ยังไม่มีการศึกษาใดทำมาก่อน โดยมากรายงานเป็นกรณีศึกษา (case report) และศึกษาโดยไม่มีกลุ่มควบคุมแบบเปิด (open-label uncontrolled study)

สำหรับ ขนาดตัวอย่างในงานวิจัยนี้ เนื่องจากขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากสูตรค่อนข้าง น้อย ในการวิจัยนี้จึงใช้จำนวนตัวอย่าง 20 คน จากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ และเพื่อป้องกันปัญหา ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยออกจากโครงการในระหว่างทำการวิจัย ซึ่งจะมีผลทำให้ขนาดตัวอย่างไม่ครบ ตามจำนวนที่กำหนด จึงคำนวณค่า drop out ร้อยละ 10 ของจำนวนผู้ป่วย คิดเป็นจำนวนผู้ป่วย ทั้งสิ้น 22 คน

การวิจัยนี้ได้รวบรวม ผู้ป่วยซึ่ง ผ่านกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา จำนวน 22 คน มี ผู้ป่วยหญิง 1 คนออกจากการวิจัยหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย 2 สัปดาห์ เนื่องจากผื่นบริเวณที่ทา ยาหลอกมีอาการแฉ่ง ผู้ป่วยต้องการเปลี่ยนวิธีการรักษา ทำให้เหลือผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการวิจัยจน สิ้นสุดโครงการจำนวน 21 คน เป็นเพศชาย 10 คน (ร้อยละ 47.6) เพศหญิง 11 คน (ร้อยละ 52.4) อัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 1.1:1 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนพบว่าในผู้ป่วยที่เป็น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส มีอัตราส่วนผู้หญิงต่อผู้ชายประมาณ 1.5- 3 :1 ซึ่งเป็นไปในทิศทาง เดียวกันคือ มีความชุกของเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย ต่างจากในโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซัสที่มี อาการของระบบภายในซึ่งจะพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายถึง 9 : 1 และที่น่าสนใจในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 3 คนที่มีอายุมากกว่า 60 ปี เป็นผู้ชายทั้งหมดเช่นเดียวกับการศึกษาความชุก ของผื่นผิวหนังในโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซัส ที่ผ่านมาในประเทศสิงคโปร์ (92) ผู้ป่วยร้อยละ 33 มีอายุ ระหว่าง 35-44 ปี อายุเฉลี่ย 43 ปี มากกว่าการศึกษาก่อนซึ่งพบว่าผู้ป่วย ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส

ส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 20-40 ปี เมื่อทำการคำนวณอายุโดยแบ่งกลุ่มตามเพศ พบว่าผู้ป่วยชายมีอายุเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยหญิง คือ 49 ปี และ 36 ปี ตามลำดับ

เมื่อดูข้อมูลปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดผื่น ได้แก่ การสัมผัสแสงแดด และการสูบบุหรี่ พบว่าประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยสัมผัสแสงแดด 1-4 ชั่วโมง/วัน (เฉลี่ย 3.26 ชั่วโมง/วัน) ร้อยละ 90 สัมผัสแสงแดด > 4 วัน/สัปดาห์ (เฉลี่ย 6.1 วัน/สัปดาห์) ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยไม่ได้ป้องกันแสงแดดทั้งจากการสวมเสื้อแขนยาว, สวมหมวก, กางร่ม หรือทายากันแดด สำหรับการสูบบุหรี่พบว่าผู้ป่วย 13 คน (ร้อยละ 62) มีประวัติสูบบุหรี่ กำลังสูบบุหรี่อยู่ในปัจจุบัน 8 คน (ร้อยละ 62) ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 77 ของผู้ป่วยสูบบุหรี่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มวน/วัน (เฉลี่ย 12 มวน/วัน) ระยะเวลาที่สูบบุหรี่เฉลี่ยนาน 16 ปี

สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าร้อยละ 24 ของผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส มี ANA titer ในระดับต่ำ (<1:40) ใกล้เคียงกับในการศึกษาที่อื่นซึ่งใช้ substrate แบบเดียวกัน คือ เซลล์เนื้องอกของคน (human tumor cells) พบได้ประมาณร้อยละ 30-40 โดยทั่วไประดับ ANA titer ที่สูงจะพบในผู้ป่วยที่มีเฉพาะผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ค่อนข้างน้อย แต่ในการศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยที่มีระดับ ANA titer \geq 1:160 จำนวน 8 คน (ร้อยละ 38) โดย 2 คนเป็นโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการของระบบภายในระยะไม่กำเริบ (inactive systemic lupus erythematosus) อยู่ก่อน, 1 คนเป็น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีชั้นไขมันอักเสบร่วมด้วย (lupus profundus), 5 คน (ร้อยละ 24) มีเฉพาะผื่น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส โดย 4 ใน 5 รายเป็นผื่นแบบกระจายทั่ว (generalized) การที่มี ANA titer ระดับสูง ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่เป็น ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการของระบบภายใน ซึ่งในผื่นแบบ ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีชั้นไขมันอักเสบร่วมด้วย และผื่น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส แบบกระจายทั่ว มีโอกาสกลายเป็น ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการของระบบภายในได้ร้อยละ 50 และ 22 ตามลำดับ ซึ่งต้องติดตามผู้ป่วยต่อไป ส่วน anti-ds DNA ซึ่งพบได้น้อยมากในผู้ป่วยที่มีเฉพาะผื่น ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ในการศึกษานี้พบ 3 คน โดย 2 คนเป็นโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการของระบบภายในระยะไม่กำเริบ (inactive systemic lupus erythematosus) อยู่ก่อน อีก 1 คนมีเฉพาะผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส แบบกระจายทั่ว สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่พบผิดปกติ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติ (leucopenia) พบ 1 คน, เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำกว่าปกติ (lymphopenia) พบ 2 คน ซึ่งสามารถพบได้เล็กน้อยในผู้ป่วย ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส อย่างไรก็ตามเนื่องจากอาการดังกล่าวจัดอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยโรค ลูปัส อิริทรีมาโทซิส ที่มีอาการของระบบภายใน จึงควรต้องติดตามผู้ป่วยต่อไป

เนื่องจากเป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของพื้นที่ทายาซีผึ้งและยาหลอกในผู้ป่วยรายเดียวกัน ตำแหน่งผื่นอยู่ในบริเวณใกล้เคียงกัน ทำให้ปัจจัยกวนต่างๆที่ผู้ป่วยได้รับเหมือนกัน เช่น การสูบบุหรี่, การสัมผัสแสงแดด หรือความเครียด นอกจากนี้เมื่อทำการคำนวณความรุนแรงของผื่นก่อนเข้าร่วมโครงการที่ทาด้วยยาซีผึ้งทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของความรุนแรง นั่นคือ ลักษณะพื้นฐานของผื่น 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

ในแง่ของเครื่องมือที่ใช้วัด การวิจัยนี้ใช้เครื่องมือวัด Cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ถูกออกแบบมาเพื่อใช้ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่นผิวหนังในโรคลูปัส อิริทรีมาโทซิสในงานวิจัยแบบทดลอง (clinical trial) แยกวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ (disease activity) และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage) ซึ่งมีความจำเป็นในกรณีโรคนี้ทำให้เกิดความเสียหายอย่างถาวร เช่นในโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิส จากการประเมินความถูกต้องและความเชื่อถือได้ของเครื่องมือพบว่าเครื่องมือวัด CLASI มี content validity และมีความเชื่อถือได้ทั้งในแง่การวัดโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว จากการประเมินโดยคนๆเดียวกัน (intra-rater reliability) และการประเมินต่างบุคคล (inter-rater reliability) ในการวิจัยนี้ให้แพทย์ผิวหนังที่มีประสบการณ์ 3 ท่านซึ่งไม่ทราบว่าเป็นโรคใดทายาซีผึ้งทาโครลิมีต 0.1% และผื่นใดทายาหลอก เป็นผู้ประเมินจากรูปภาพถ่าย เนื่องจากคะแนน CLASI เป็นข้อมูลเชิงปริมาณชนิดต่อเนื่อง ผู้ประเมินมากกว่า 2 คน จึงใช้ค่าทางสถิติเป็นค่า สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (intra-class correlation coefficient; ICC) พบว่าค่า ICC ของคะแนนโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ระหว่างแพทย์ผิวหนังท่านที่ 1 และ 2 ได้ 0.835 และ 0.615 ตามลำดับ แพทย์ผิวหนังท่านที่ 2 และ 3 ได้ 0.811 และ 0.549 ตามลำดับ และแพทย์ผิวหนังท่านที่ 1 และ 3 ได้ค่า 0.716 และ 0.627 ตามลำดับ ซึ่งค่า ICC ข้างต้นมากกว่า 0.5 ถือว่ายอมรับได้ (acceptable) แสดงให้เห็นว่าผลการประเมินจากผู้ประเมินทั้ง 3 ท่านมีความสอดคล้องเหมือนกัน เชื่อถือได้ (inter-rater reliability)

เนื่องจากผลคะแนน CLASI หลังจบการวิจัย เป็นข้อมูล เชิงปริมาณชนิดต่อเนื่อง เปรียบเทียบผลที่เกิดจากการทายาก่อนและหลังในคนๆเดียวกัน (two-related sample test) โดยค่าความแตกต่าง ของคะแนน ไม่เป็นการแจกแจงแบบปกติ จึงใช้การทดสอบสมมุติฐานแบบ nonparametric คือ Wilcoxon signed rank test

ในการประเมินคะแนนของตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ ซึ่งเป็นคะแนนรวมของคะแนนความแดง (erythema) และคะแนนสะเก็ด/ ความหนาของผื่น (scale/ hypertrophy) พบว่าผื่นทั้งบริเวณที่ทาด้วยยาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอกให้ผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างยาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก พบว่ายาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% ให้ผลการรักษาดีวกายาหลอกในสัปดาห์ที่ 2, 4, และ 8 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อแยกดูเป็นคะแนนความแดงและคะแนนสะเก็ด/ ความหนาของผื่น พบว่ายาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% ให้ผลในการลดความแดงและสะเก็ด / ความหนาของผื่นในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ในขณะที่ยาหลอกให้ผลในการลดสะเก็ด / ความหนาของผื่นในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 ดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) แต่ลดความแดงได้ดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ในสัปดาห์ที่ 6, และ 8 เมื่อเปรียบเทียบยาทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ายาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% ให้ผลการลดความแดงได้ดีวกายาหลอกในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) แต่ไม่ได้ให้ผลในการลดสะเก็ด / ความหนาของผื่นดีวกายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ซึ่งผลดังกล่าวอธิบายได้จากยาทาโครลิมีต เป็นยาในกลุ่มแมคโครไลด์ที่มีฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกัน ยับยั้งการสร้างไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบหลายชนิด ทำให้มีผลลดการอักเสบ จึงทำให้ความแดงของผื่นลดลง และรูปแบบของยาเป็นซีฟิ่ง ซึ่งมีผลในการเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวหนังชั้น stratum corneum จึงทำให้สะเก็ดของผื่นลดลงได้ สำหรับยาหลอกเนื่องจากยาหลอกที่ใช้ในการวิจัยนี้เป็นซีฟิ่งวาสลีน มีผลในการเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวหนังชั้น stratum corneum จึงทำให้สะเก็ดของผื่นลดลงได้เช่นเดียวกัน และเมื่อดูในแง่ของความแดงนั้น พบว่ายาหลอกให้ผลในการลดความแดงได้ดีวก่อนรักษาที่สัปดาห์ที่ 6 และ 8 เนื่องจากผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับทายากันแดดทุกราย รวมถึงแนะนำให้ผู้ป่วยป้องกันแสงแดด, หลีกเลียงการสัมผัสแสงแดด และลดหรือเลิกสูบบุหรี่ ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดผื่น การลดปัจจัยดังกล่าวสามารถทำให้ตัวโรคดีขึ้นได้เช่นกัน โดยจะเห็นว่าความแดงในกลุ่มที่ทา ยาหลอกดีขึ้นช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับยาซีฟิ่งทาโครลิมีต อย่างไรก็ตามการลดปัจจัยดังกล่าวไม่มีผลต่อการเปรียบเทียบผลของยาซีฟิ่งทาโครลิมีต และยาหลอกเนื่องจากเป็นการศึกษาในผู้ป่วยคนเดียว

เมื่อพิจารณา ดู การประเมิน ในแง่คะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ซึ่งเป็นการรวมคะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ (dyspigmentation) และการเป็นแผลเป็น/ ผิวหนังบาง/ ชั้นไขมันอักเสบ (scarring/ atrophy/ panniculitis) พบว่าหลังได้รับยาซีฟิ่งทาโครลิมีต 0.1% ที่สัปดาห์ที่ 6 ให้ผลดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา ($p < 0.05$) ส่วนยาหลอก ให้ผลดีวก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยาที่สัปดาห์ที่ 4, 6, และ 8

($p < 0.05$) แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบ ระหว่างยา 2 กลุ่ม พบว่ายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้ให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาหลอก ($p > 0.05$) เมื่อแยกดูคะแนนการเปลี่ยนแปลงไปของสีผิว พบว่าทั้งยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอกให้ผลในการลด คะแนนการเปลี่ยนแปลงไปของสีผิว ในสัปดาห์ที่ 6 ดีกว่าก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ส่วนคะแนนการเป็นแผลเป็น / ผิวหนังบาง / ชั้นไขมันอักเสบ พบว่ายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ให้ผลในการลดการเป็นแผลเป็น / ผิวหนังบาง / ชั้นไขมันอักเสบ ได้ดีกว่าก่อนรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 6 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ในขณะที่ยาหลอกให้ผลในการลดแผลเป็น / ผิวหนังบาง / ชั้นไขมันอักเสบได้ดีกว่าก่อนรักษาที่สัปดาห์ที่ 6 และ 8 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้ให้ผลในการลดสีผิวที่เปลี่ยนแปลงไปจากปกติและการเป็นแผลเป็น / ผิวหนังบาง / ชั้นไขมันอักเสบ ดีกว่ายาหลอก ($p > 0.05$) อธิบายได้จากในการประเมินความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วต้องใช้ในการศึกษาระยะยาว แต่การวิจัยนี้ทำในช่วงเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้ยังไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงมากนัก เนื่องจากการดูสีผิวที่เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจมีลักษณะ สีจาง (hypopigmentation) หรือแผลเป็นซึ่งมีสีขาว (depigmented scar) บริเวณตรงกลาง ส่วนบริเวณขอบของรอยโรคเป็นสีเข้ม (hyperpigmentation) ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส พบว่าในบริเวณผื่นที่ทายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% มีการกลับมาของสีผิวปกติ (repigmentation) จึงเป็นผลดีในผู้ป่วยที่มีปัญหาเหล่านี้ ได้มีการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่ายาทาโครลิมีตมีผลในการเพิ่มเม็ดสีเมลานิน และมีผลกระตุ้นเอ็นไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ทำให้เกิดการสร้างเม็ดสีเมลานิน นอกจากนี้ยังมีผลต่อการเพิ่มการเคลื่อนย้ายของเซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte migration) (93) จากกลไกดังกล่าวทำให้มีการกลับมาของสีผิวปกติ ในผู้ป่วย ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส และสามารถนำไปใช้ในการรักษาโรคต่างชาวดได้ อย่างไรก็ตามจากการวิจัยครั้งนี้พบว่าคะแนนสีที่เปลี่ยนแปลงไปในกลุ่มที่ทายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้ให้ผลดีไปกว่าการทายาหลอก เนื่องจากการศึกษานี้ทำในช่วงเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้การกลับมาของสีผิวปกติเกิดขึ้นเพียงบางส่วน เมื่อประเมินโดยเครื่องมือวัด CLASI ซึ่งคะแนนสีผิวที่เปลี่ยนแปลงไปมี 2 แบบคือ 0- ไม่พบสีผิวที่เปลี่ยนแปลงไปผิดปกติ (absent) และ 1- พบสีผิวที่เปลี่ยนแปลงไปจากสีผิวเดิม (dyspigmentation) ทำให้ผู้ป่วยยังคงถูกประเมินเป็น 1 จึงไม่มีการลดลงของคะแนนสีผิวที่เปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้สีผิวที่เปลี่ยนแปลงไปยังรวมถึงรอยดำที่เกิดขึ้นหลังจากผิวหนังอักเสบ (post-inflammatory hyperpigmentation) จึงมีผลทำให้คะแนนสีผิวที่เปลี่ยนแปลงไปเพิ่มขึ้นได้ เนื่องจากยาซีฟิงทาโครลิมีตมีผลลดการอักเสบ เมื่อผื่นหายแดงอาจพบรอยดำหลังการอักเสบตามมาได้ ซึ่งหายได้เอง แต่อาจต้องใช้เวลานานหลายสัปดาห์แล้วแต่บุคคล สำหรับ คะแนนของการเป็นแผลเป็น/ ผิวหนังบาง หรือชั้นไขมันอักเสบ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผื่นที่ทาด้วยยาซีฟิง

ทาโครลิมีส 0.1% และยาหลอก แสดงให้เห็นว่ายาชี้ผึ้งทาโครลิมีสไม่มีผลในการทำให้ผิวหนังบางลง (atrophy) จึงถือเป็นข้อดีกว่ายาทาสเตียรอยด์ ซึ่ง ออกฤทธิ์กว้าง กัดการทำงาน รวมถึง การเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) ส่งผลให้การสร้างคอลลาเจนลดลง ผิวหนังจึงบางลง แต่ในยาชี้ผึ้งทาโครลิมีส มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงต่อ nuclear factor ของที-ลิมโฟไซต์ที่ถูกระตุ้น (NFAT) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาชี้ผึ้งทาโครลิมีสสามารถเพิ่มระดับของ transforming growth factor (TGF)- β ทำให้ ไฟโบรบลาสต์ในชั้นหนังแท้สร้างคอลลาเจนเพิ่มขึ้น (18;19)

สำหรับผลข้างเคียงของยาชี้ผึ้งทาโครลิมีส 0.1% พบอาการคันในผู้ป่วย 9 คน อาการแสบร้อน 4 คน อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าวเป็นไม่มาก ไม่รบกวนผู้ป่วย และกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย เช่นเดียวกับที่มีรายงานในการศึกษาผลข้างเคียงของยาที่ผ่านมา คือ อาการคันและอาการแสบร้อน พบเพียงช่วงแรกของการทายา ไม่รบกวนผู้ป่วย และหายได้เองโดยไม่ต้องรักษา (94) นอกจากนี้ในการศึกษานี้พบผู้ป่วย 1 ราย เกิดผื่นผิวหนังอักเสบ (eczema) บริเวณที่ทายาชี้ผึ้งทาโครลิมีส 0.1% ที่สัปดาห์ที่ 4 ของการนัดติดตามผล แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยในอีก 2 สัปดาห์พบว่าผื่นผิวหนังอักเสบดังกล่าวสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องหยุดยา ไม่มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาเนื่องจากทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้

ในด้านความพึงพอใจในผลการรักษา พบว่ากลุ่มที่ ใช้ยาชี้ผึ้งทาโครลิมีส 0.1% ทุกรายมีความพึงพอใจอยู่ในเกณฑ์พอใช้ถึงดีมาก โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 62 ของผู้ป่วยประเมินความพึงพอใจอยู่ในเกณฑ์ดี เป็นไปในทางเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส โดยใช้ยาไพมีโครลิมีส 1% ครีม (pimecrolimus cream) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับยาชี้ผึ้งทาโครลิมีส 0.1% พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 46 มีค่าเฉลี่ยของคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยร้อยละ 50 ของผู้ป่วยประเมินผลการรักษาดีขึ้นมาก ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยประเมินผลการรักษาในระดับปานกลาง สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในงานวิจัยนี้ พบว่าผู้ป่วยมีการประเมินความพึงพอใจในผลการรักษา ตั้งแต่ระดับไม่ดีจนถึงดี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 76 ประเมินในระดับพอใช้

งานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดในงานวิจัย เช่น ระยะเวลาการศึกษา ถ้าใช้ยา ซีดีโฟงทาโครลิมีส นานมากขึ้นอาจเห็นการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ชัดเจนมากขึ้น รวมถึงการประเมินผลซึ่งประเมินจากภาพถ่าย ทำให้การประเมินในเรื่องของแผลเป็น / ผิวหนังบาง หรือชั้นไขมันอักเสบ ซึ่งอาจต้องตรวจร่างกายจากการคลำ (palpation) ทำได้ลำบาก ถ้าประเมินจากผู้ป่วยโดยตรงจะทำให้การประเมินมีความถูกต้องมากยิ่งขึ้น



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 8

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาประสิทธิภาพของยาซี้ฝั้ง ทาโครลิมีต 0.1% ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ติดต่อกัน ในผู้ป่วยดิสคอร์ด ลูบัส อิริทรีมาโทซีส เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่น โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม เป็นการศึกษาแบบปิด 2 ด้าน คือผู้ป่วยและแพทย์ผู้ประเมินผลไม่ทราบ ว่าผื่นใดทายาซี้ฝั้งทาโครลิมีต ผื่นใดทายาหลอก พบว่า

- ด้านคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ ผื่นบริเวณที่ทายาซี้ฝั้งทาโครลิมีต 0.1% มีคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ทั้งในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 เช่นเดียวกับคะแนนความแดง แต่ในคะแนนสะเก็ด / ความหนาของผื่น พบว่ายาซี้ฝั้งทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้มีผลทำให้สะเก็ด / ความหนาของผื่นดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ($p > 0.05$)
- ด้านคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ผื่นบริเวณที่ทายาซี้ฝั้งทาโครลิมีต 0.1% ไม่ได้ทำให้คะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ($p > 0.05$) ทั้งในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, และ 8 เช่นเดียวกับคะแนนสีผิวที่เปลี่ยนแปลงไปและคะแนนการเป็นแผลเป็น / ผิบบางหรือชั้นไขมันอีกเสบ

สำหรับผลข้างเคียงจากการทายาซี้ฝั้งทาโครลิมีต 0.1% พบเพียงอาการคัน และอาการแสบร้อน ซึ่งไม่รุนแรง ไม่รบกวนผู้ป่วย และกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย และหายได้เองโดยไม่ต้องรักษา

ผู้ป่วยที่ทายาซี้ฝั้งทาโครลิมีต 0.1% ส่วนใหญ่ร้อยละ 62 มีความพึงพอใจในการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกส่วนใหญ่ร้อยละ 76 ของผู้ป่วยมีความพึงพอใจในผลการรักษา ระดับพอใช้

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ยาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพ และค่อนข้างปลอดภัย สำหรับรักษาตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูบีส อิริทรีมาโทซิส

ข้อเสนอแนะ

1. ควรทำการศึกษาในระยะยาว เพื่อดูผลในแง่ของความเสียหาย จากรอยโรค ที่ยังคงอยู่ หลังจากโรคหายแล้วได้ชัดเจนยิ่งขึ้น
2. ควรประเมินผลการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกจากผู้ป่วยโดยตรง จะดีกว่าการประเมินจากภาพถ่าย เนื่องจากการในเรื่องแผลเป็น/ ผิวหนังบาง/หรือชั้นไขมันอักเสบ ต้องอาศัยการคลำ
3. เนื่องจากโรคดิสคอยด์ ลูบีส อิริทรีมาโทซิส อาจหายได้เองหรือกำเริบขึ้นได้ ทำให้พื้นที่บริเวณที่ทายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอกดีขึ้น หรือแยลงได้เหมือนกัน ดังนั้นถ้าเป็นไปได้ อาจทำการศึกษาเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ทายาซีฟิงทาโครลิมีต 0.1%, กลุ่มที่ทายาหลอก , และกลุ่มที่ไม่ได้ทายา เพื่อจะได้ศึกษาประสิทธิภาพของยาได้ดียิ่งขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- (1) Costner MI, Sontheimer R. Lupus Erythematosus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 1515-1535.
- (2) Osmola A, Namysl J, Jagodzinski PP, Prokop J. Genetic background of cutaneous forms of lupus erythematosus: update on current evidence. J Appl Genet 2004; 45(1):77-86.
- (3) Stein LF, Saed GM, Fivenson DP. T-cell cytokine network in cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1997; 36(2 Pt 1):191-196.
- (4) Toro JR, Finlay D, Dou X, Zheng SC, LeBoit PE, Connolly MK. Detection of type 1 cytokines in discoid lupus erythematosus. Arch Dermatol 2000; 136(12):1497-1501.
- (5) Zamolo G, Coklo M, Santini DD, Kastelan M, Batinac T, Materljan E et al. Expression of p53 and apoptosis in discoid lupus erythematosus. Croat Med J 2005; 46(4):678-684.
- (6) Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. Dermatology 2005; 211(2):118-122.
- (7) Callen JP. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol 2004; 151(4):731-736.
- (8) Bornhovd E, Burgdorf WH, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2001; 45(5):736-743.
- (9) Evans AV. The expanding role of topical tacrolimus in dermatology. Clin Exp Dermatol 2005; 30(2):111-115.
- (10) Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16(2):100-114.

- (11) Nousari CH, Anhalt GJ. Immunosuppressive and Immunomodulatory Drugs. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 2217-2222.
- (12) Harper J, Smith C, Rubins A, Green A, Jackson K, Zigure S et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2005; 124(4):695-699.
- (13) Allen A, Siegfried E, Silverman R, Williams ML, Elias PM, Szabo SK et al. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. Arch Dermatol 2001; 137(6):747-750.
- (14) Allen DM, Esterly NB. Significant systemic absorption of tacrolimus after topical application in a patient with lamellar ichthyosis. Arch Dermatol 2002; 138(9):1259-1260.
- (15) Pitarch G, Torrijos A, Mahiques L, Sanchez-Carazo JL, Fortea JM. Systemic absorption of topical tacrolimus in Pyoderma gangrenosum. Acta Derm Venereol 2006; 86(1):64-65.
- (16) Teshima D, Ikesue H, Itoh Y, Urabe K, Furue M, Oishi R. Increased topical tacrolimus absorption in generalized leukemic erythroderma. Ann Pharmacother 2003; 37(10):1444-1447.
- (17) Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. Br J Dermatol 1999; 140(2):338-342.
- (18) Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2004; 150(6):1174-1181.
- (19) Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. J Invest Dermatol 1998; 111(3):396-398.

- (20) 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(1 Suppl):S58-S64.
- (21) 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. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol 2000; 136(8):999-1006.
- (22) Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Engl J Med 1997; 337(12):816-821.
- (23) Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. Br J Dermatol 2003; 149(2):419-420.
- (24) Reich K, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol 1998; 139(4):755-757.
- (25) Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. Arch Dermatol 2003; 139(5):571-574.
- (26) Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2005; 52(1):138-139.
- (27) Lener EV, Brieva J, Schachter M, West LE, West DP, el Azhary RA. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. Arch Dermatol 2001; 137(4):419-422.
- (28) Saripalli YV, Gadzia JE, Belsito DV. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. J Am Acad Dermatol 2003; 49(3):477-482.
- (29) Evans AV, Palmer RA, Hawk JL. Erythrodermic chronic actinic dermatitis responding only to topical tacrolimus. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004; 20(1):59-61.
- (30) Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. Br J Dermatol 2005; 152(1):180-182.

- (31) Schuppe H, Richter-Hintz D, Stierle HE, Homey B, Ruzicka T, Lehmann P. Topical tacrolimus for recalcitrant leg ulcer in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(1):105-106.
- (32) Bohm M, Gaubitz M, Luger TA, Metze D, Bonsmann G. Topical tacrolimus as a therapeutic adjunct in patients with cutaneous lupus erythematosus. A report of three cases. Dermatology 2003; 207(4):381-385.
- (33) de la Rosa CD, Christensen OB. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with topical tacrolimus. Acta Derm Venereol 2004; 84(3):233-234.
- (34) Kanekura T, Yoshii N, Terasaki K, Miyoshi H, Kanzaki T. Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus. Br J Dermatol 2003; 148(2):353-356.
- (35) Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GR, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(11):1383-1385.
- (36) Sugano M, Shintani Y, Kobayashi K, Sakakibara N, Isomura I, Morita A. Successful treatment with topical tacrolimus in four cases of discoid lupus erythematosus. J Dermatol 2006; 33(12):887-891.
- (37) von Pelchrzim R, Schmook T, Friedrich M, Worm M. Efficacy of topical tacrolimus in the treatment of various cutaneous manifestations of lupus erythematosus. Int J Dermatol 2006; 45(1):84-85.
- (38) Walker SL, Kirby B, Chalmers RJ. The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol 2002; 147(2):405-406.
- (39) Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. Dermatology 2005; 211(2):174-187.
- (40) Lerche CM, Philipsen PA, Poulsen T, Wulf HC. Topical tacrolimus in combination with simulated solar radiation does not enhance photocarcinogenesis in hairless mice. Exp Dermatol 2008; 17(1):57-62.

- (41) Costner MI, Grau RH. Update on connective tissue diseases in dermatology. Semin Cutan Med Surg 2006; 25(4):207-220.
- (42) Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus--a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. Lupus 1997; 6(2):84-95.
- (43) Knop J, Bonsmann G, Kind P, Doxiadis I, Vogeler U, Doxiadis G et al. Antigens of the major histocompatibility complex in patients with chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol 1990; 122(6):723-728.
- (44) Wojnarowska F. Simultaneous occurrence in identical twins of discoid lupus erythematosus and polymorphic light eruption. J R Soc Med 1983; 76(9):791-792.
- (45) Velthuis PJ, van Weelden H, van Wichen D, Baart dIF. Immunohistopathology of light-induced skin lesions in lupus erythematosus. Acta Derm Venereol 1990; 70(2):93-98.
- (46) Gallego H, Crutchfield CE, III, Lewis EJ, Gallego HJ. Report of an association between discoid lupus erythematosus and smoking. Cutis 1999; 63(4):231-234.
- (47) Mills CM. Cigarette smoking, cutaneous immunity, and inflammatory response. Clin Dermatol 1998; 16(5):589-594.
- (48) Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. Toxicology 2002; 180(2):121-137.
- (49) Trueb RM. Association between smoking and hair loss: another opportunity for health education against smoking? Dermatology 2003; 206(3):189-191.
- (50) Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. J Rheumatol 1998; 25(9):1716-1719.
- (51) Shlepakov VM. [Influence of pregnancy of the course of chronic forms of lupus erythematosus]. Sov Med 1969; 32(7):111-116.
- (52) Wilson CL, Burge SM, Dean D, Dawber RP. Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol 1992; 126(4):307-314.

- (53) Spann CR, Callen JP, Klein JB, Kulick KB. Clinical, serologic and immunogenetic studies in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus who have verrucous and/or hypertrophic skin lesions. J Rheumatol 1988; 15(2):256-261.
- (54) Millard LG, Rowell NR. Abnormal laboratory test results and their relationship to prognosis in discoid lupus erythematosus. A long-term follow-up study of 92 patients. Arch Dermatol 1979; 115(9):1055-1058.
- (55) Bielsa I, Herrero C, Collado A, Cobos A, Palou J, Mascaro JM. Histopathologic findings in cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol 1994; 130(1):54-58.
- (56) Walker SL, Kirby B, Chalmers RJ. The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol 2002; 147(2):405-406.
- (57) Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. Eur J Dermatol 2002; 12(1):50-52.
- (58) Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GR, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(11):1383-1385.
- (59) Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Pawlak FM, Stucker M, Bader A et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 2004; 51(3):407-410.
- (60) Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutierrez E, Gutierrez-Murillo F, Soto-Ortiz A, Barba-Gomez F, Hernandez-Torres M et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(12):1564-1568.
- (61) Heffernan MP, Nelson MM, Smith DI, Chung JH. 0.1% tacrolimus ointment in the treatment of discoid lupus erythematosus. Arch Dermatol 2005; 141(9):1170-1171.

- (62) Sugano M, Shintani Y, Kobayashi K, Sakakibara N, Isomura I, Morita A. Successful treatment with topical tacrolimus in four cases of discoid lupus erythematosus. J Dermatol 2006; 33(12):887-891.
- (63) Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. Br J Dermatol 2007; 156(1):191-192.
- (64) Callen JP. New and emerging therapies for collagen-vascular diseases. Dermatol Clin 2000; 18(1):139-46, x.
- (65) Edwards KR, Burke WA. Treatment of localized discoid lupus erythematosus with tazarotene. J Am Acad Dermatol 1999; 41(6):1049-1050.
- (66) Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. Dermatologica 1986; 172(4):214-217.
- (67) Ashinoff R, Werth VP, Franks AG, Jr. Resistant discoid lupus erythematosus of palms and soles: successful treatment with azathioprine. J Am Acad Dermatol 1988; 19(5 Pt 2):961-965.
- (68) Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein G et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005; 53(2 Suppl 2):S186-S194.
- (69) Harper J, Smith C, Rubins A, Green A, Jackson K, Zigure S et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2005; 124(4):695-699.
- (70) Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 2:ii65-ii68.
- (71) Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1997; 195(1):10-19.
- (72) Gaines E, Werth VP. Development of outcome measures for autoimmune dermatoses. Archives of Dermatological Research 2008; 300(1):3-9.

- (73) Albrecht J, Werth VP. Development of the CLASI as an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. Dermatol Ther 2007; 20(2):93-101.
- (74) Singer AJ, Thode HC, Hollander JE. Research fundamentals: Selection and development of clinical outcome measures. Academic Emergency Medicine 2000; 7(4):397-401.
- (75) Williams HC. Is a simple generic index of dermatologic disease severity an attainable goal? Arch Dermatol 1997; 133(11):1451-1452.
- (76) Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. Lupus 1997; 6(2):96-104.
- (77) Klein RQ, Bangert CA, Costner M, Connolly MK, Tanikawa A, Okawa J et al. Comparison of the reliability and validity of outcome instruments for cutaneous dermatomyositis. Br J Dermatol 2008; 159(4):887-894.
- (78) Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, Gough J, MacKinnon A. A comparison of five health status instruments in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Lupus 1996; 5(3):190-195.
- (79) Finlay AY. Measurement of disease activity and outcome in atopic dermatitis. Br J Dermatol 1996; 135(4):509-515.
- (80) Albrecht J, Werth VP. Development of the CLASI as an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. Dermatol Ther 2007; 20(2):93-101.
- (81) Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. J Invest Dermatol 2005; 125(5):889-894.
- (82) Lahti A, Kopola H, Harila A, Myllyla R, Hannuksela M. Assessment of skin erythema by eye, laser Doppler flowmeter, spectroradiometer, two-channel erythema meter and Minolta chroma meter. Arch Dermatol Res 1993; 285(5):278-282.
- (83) Quinn AG, McLelland J, Essex T, Farr PM. Quantification of contact allergic inflammation: a comparison of existing methods with a scanning laser Doppler velocimeter. Acta Derm Venereol 1993; 73(1):21-25.

- (84) Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Measurement of body surface area involvement in atopic eczema: an impossible task? Br J Dermatol 1999; 140(1):109-111.
- (85) Tilling-Grosse S, Rees J. Assessment of area of involvement in skin disease: a using schematic figure outlines. Br J Dermatol 1993; 128(1):69-74.
- (86) Vardy D, Besser A, Amir M, Gesthalter B, Biton A, Buskila D. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. Br J Dermatol 2002; 147(4):736-742.
- (87) Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol 2001; 137(3):280-284.
- (88) Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. J Invest Dermatol 2005; 125(5):889-894.
- (89) Krathen MS, Dunham J, Gaines E, Junkins-Hopkins J, Kim E, Kolasinski SL et al. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. Arthritis Rheum 2008; 59(3):338-344.
- (90) Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol 2008; 144(2):173-180.
- (91) Albrecht J, Werth VP. Development of the CLASI as an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. Dermatol Ther 2007; 20(2):93-101.
- (92) Ng PP, Tan SH, Koh ET, Tan T. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in a tertiary referral centre in Singapore. Australas J Dermatol 2000; 41(4):229-233.
- (93) Kang HY, Choi YM. FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. Br J Dermatol 2006; 155(5):1037-1040.

(94) Rustin MHA. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis :
a review. Br J Dermatol 2007; 157:861-873.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย	การศึกษาประสิทธิภาพของยาซีพีฟิง ทาโครลิมัส 0.1% เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่น ในผู้ป่วยดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม
แพทย์ผู้ทำวิจัย	พญ.ปิยะวดี สิงห์วาहनนท์ หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เบอร์โทรศัพท์ 081-346-4800

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยใน ครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยเพิ่มเติม กรุณาซักถามแพทย์ผู้ทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้ให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารฉบับนี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาของยาซีพีฟิง ทาโครลิมัส 0.1% กับยาหลอกในแง่ความแดง, สะเก็ด/ความหนา ของผื่น, สีที่เปลี่ยนแปลงไปและการเป็นแผลเป็น ในผู้ป่วย ที่มีผื่นผิวหนังชนิดดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับยา 2 ชนิดบรรจุในตลับที่เหมือนกัน ทาบริเวณผิวหนังที่ถูกเลือกไว้ และได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันและเวลาที่ผู้วิจัยนัดหมาย เพื่อตรวจการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผิวหนังอย่างละเอียด พร้อมทั้งถ่ายภาพ ภาพของผิวหนัง ข้อมูลของผู้เข้าร่วมโครงการจะถูกเก็บเป็นความลับ กรณีที่ผิวหนังบวมในใบหน้า รูปถ่ายจะ ทำแถบคาดที่ตา รวมถึงมีการทำลายชิ้นเนื้อและภาพถ่ายหลังสิ้นสุดการวิจัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การตัดสินใจ เพื่อให้ได้ผลการวิจัยที่แน่นอนก่อนเข้าร่วมโครงการ อาจมีความเสี่ยงต่าง ๆ เช่น การติดเชื้อ , การเป็นแผลเป็น อย่างไรก็ตามผู้วิจัยจะพยายามลดความเสี่ยงต่างๆให้เกิดขึ้นน้อยที่สุด เช่น การตัดสินใจโดยวิธีปราศจากเชื้อ , ทายาป้องกันการติดเชื้อ และตัดสินใจขนาดเล็กที่สุดที่จะทำการวิจัยได้ นอกจากนี้ กรณีเกิด การติดเชื้อ ท่านจะได้รับการรักษาโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

การทายา อาจมีผลข้างเคียงได้ เช่น อาการแสบร้อน, คัน แต่ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง เป็น เฉพาะบริเวณที่ทายาระหว่างวันแรกของการใช้ยา อาการเหล่านี้จะลดลงตามผลการรักษาที่ดีขึ้น และสามารถหายได้เอง กรณีที่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น ท่านจะได้รับการรักษาจนอาการข้างเคียงดังกล่าวหายไป โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ศ. วรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัยแพทย์ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาที่เหมาะสมโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

1. ท่านจะได้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาทาซึ่ง มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาทาสเตียรอยด์ในการรักษาผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีสว่า ได้ผลหรือไม่ เพียงใด
2. ท่านจะได้รับการรักษา ด้วยยาทาโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายตลอดระยะเวลาการวิจัย
3. กรณีเกิดผลข้างเคียงจากการทายา หรือมีความเสี่ยงเกิดจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่าน จะได้รับการดูแลและรักษาอย่างเต็มที่ โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ
4. ท่านจะได้รับค่าเดินทางรวมถึงค่าเสียเวลาในการตรวจติดตามผลการรักษาแต่ละครั้งเป็นเงิน 300 บาท ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
5. กรณีที่ท่านมีปัญหา หรือข้อสงสัยเกี่ยวกับโรค การใช้ยา หรือสงสัยว่าจะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ท่านสามารถมาพบแพทย์ผู้ทำการวิจัยได้ที่ตึก ภปร. ชั้น 2 หรือหน่วยผิวหนัง ตึกจิรประวัติ ชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้ตลอดเวลาราชการ หรือโทรศัพท์สอบถามได้ตามเบอร์โทรศัพท์ที่ให้ไว้ในข้างต้น

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติ คือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ห้ามท่านใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้วท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด และในกรณีที่ท่านใช้ยาทำในโครงการวิจัย แล้วลักษณะของผื่นแย่ลง ขยายกว้างมากขึ้น ผู้ทำการวิจัยจะทำการยุติการศึกษา และจะทำการดูแลรักษาผื่นของท่านอย่างต่อเนื่องด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพแบบอื่นแทน

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยา และหัตถการต่าง ๆ ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่าน รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอลถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอลถอนตัวจากโครงการ โดยไม่ได้รับผลเสียใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับ ช่มชู้ หรือการหลอกลวง

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย ขอให้ติดต่อสำนักงานคณะกรรมการ
จริยธรรมการวิจัย ตึกอานันทมหิดล ชั้น 3 หรือโทรศัพท์ 02-256-4455 ต่อ 14, 15

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพของยาซีพีงทาโครลิมีส 0.1% เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่นในผู้ป่วย ดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม

วันที่ให้คำยินยอม วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว..... ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้ วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมโครงการนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่ จะเข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลาย เอกสารและ /หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอม ตัวบรรจง
วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกข้อมูล

เลขที่แบบสอบถาม.....

วันที่ตอบแบบสอบถาม...../...../.....

ข้อมูลส่วนตัว

1. HN /.....
2. อายุ.....ปี
3. เพศ 1) ชาย 2) หญิง
4. อาชีพ 1) เกษตรกรรม 2) รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ 3) ค้าขาย
 4) รับจ้าง 5) แม่บ้าน/ พ่อบ้าน 6) อื่นๆ (ระบุ).....
5. เฉลี่ยจำนวนชั่วโมงที่โดดแสงแดด.....ชั่วโมง/ วัน วัน/สัปดาห์
6. การป้องกันแสงแดด
 - 6.1. ทานสวมเสื้อผ้า, สวมหมวก หรือกางร่มเป็นประจำหรือไม่
 1) ใช่ 2) ไม่ใช่ 3) เป็นบางครั้ง (ระบุ).....วัน/สัปดาห์
 - 6.2. ทานใช้ยากันแดดเป็นประจำหรือไม่
 1) ใช่ 2) ไม่ใช่ 3) เป็นบางครั้ง (ระบุ).....วัน/สัปดาห์
7. โรคประจำตัว 1) ไม่มี 2) มี (ระบุ)..... 3) ไม่ทราบ
8. ประวัติการแพ้ยา 1) ไม่มี 2) มี (ระบุ)..... 3) ไม่ทราบ
9. ยาที่ใช้ประจำ 1) ไม่มี 2) มี (ระบุ).....
10. การสูบบุหรี่
 - 10.1. ทานสูบบุหรี่หรือไม่
 1) ไม่เคยสูบ (ข้ามไปทำข้อ10.4) 2) สูบ 3) เคยสูบ หยุดสูบนาน....ปี
 - 10.2. สูบบุหรี่วันละ.....มวน
 - 10.3. สูบบุหรี่เป็นเวลานาน.....ปี
 - 10.4. คนในครอบครัวสูบบุหรี่หรือไม่ 1) สูบ 2) ไม่สูบ
11. ประวัติโรคประจำตัวของคนในครอบครัว
 1) ไม่มี 2) มี (ระบุ)..... 3) ไม่ทราบ

12. ระยะเวลาที่เป็นโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส..... ปี
13. เคยรักษามาก่อน 1) ไม่เคย (ไม่ต้องทำข้อ 13.1-13.4) 2) เคย
- 13.1. วิธีใด (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)
- 1) ทายาสเดี่ยวรอยด์ 2) ฉีดยาสเดี่ยวรอยด์
- 3) รับประทานยาสเดี่ยวรอยด์ 4) อื่นๆ (ระบุ).....
- 13.2. ผลการรักษาเป็นอย่างไร
- 1) แย่ 2) ไม่ดี 3) พอใช้ 4) ดี 5) ดีมาก
- 13.3 ระยะเวลาในการรักษา.....ปี
- 13.4. ขณะนี้ยังรักษาอยู่หรือไม่ 1) ใช่ 2) ไม่ใช่

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hb..... Hct..... Plt.....

WBC..... (PMN..... Lym..... Eo..... Mono..... Baso.....)

UA : prot..... WBC..... RBC.....

ANA..... Anti-ds DNA.....

Skin biopsy

.....

.....

Photograph baseline

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง

แบบฟอร์มการบันทึกผล

- แบบประเมินความรุนแรงของโรคตาม Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

E x t e n t	activity		damage		Anatomical Location	
	Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation		Scarring/ Atrophy/ Panniculitis
		0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous / crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentaton	0... absent 1... scarring 2... severely atrophic scarring or panniculitis	
	Scalp				See below	Scalp
	Ears					Ears
	Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
	Rest of the face					Rest of the face
	V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
	Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
	Chest					Chest
	Abdomen					Abdomen
	Back, buttocks					Back, buttocks
	Arms					Arms
	Hands					Hands
	Legs					Legs
	Feet					Feet

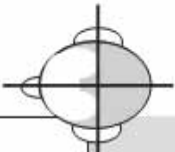
Mucous membrane

Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)	
0-absent; 1-lesion or ulceration	

Dyspigmentation

Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient ... tick appropriate box)	
<input type="checkbox"/>	Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains)
<input type="checkbox"/>	Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Alopecia



Recent Hair loss (within the last 30 days/as reported by patient)		NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both	
1-Yes			
0-No			
Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.			
Alopecia (clinically not obviously scarred)		Scarring of the scalp (judged clinically)	
0-absent		0- absent	
1-diffuse; non-inflammatory		3- in one quadrant	
2-focal or patchy in one quadrant;		4- two quadrants	
3-focal or patchy in more than one quadrant		5- three quadrants	
		6- affects the whole skull	
Total Activity Score (For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/ Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)		Total Damage Score (For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	

Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI score)

2. แบบประเมินความรุนแรงของผื่น และการเปลี่ยนแปลงหลังได้ยาซีฟี่ซิงทาโครลิมีต 0.1% และ ยาหลอก โดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน

Activity score		Damage score	
Erythema	Scale/Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/Atrophy/ Panniculitis
0-absent	0-absent	0-absent	0-absent
1-pink,faint erythema	1-scale	1-dyspigmentation	1-scarring
2-red	2-verrucous/ hypertrophic		2-severely atrophic
3-dark red, purple/ crusted/ hemorrhagic			scarring or panniculitis
Total activity score <input type="text"/>		Total damage score <input type="text"/>	

3. แบบประเมินผลข้างเคียงจากการใช้ยาซึ้ผึ้งทาโครลิมีต 0.1%

-1. ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา (none)
2. มีผลเล็กน้อย (mild) ไม่รบกวนผู้ป่วย และกิจวัตรประจำวัน
3. มีผลปานกลาง (moderate) ค่อนข้างรบกวนผู้ป่วย แต่ยังไม่รบกวนกิจวัตรประจำวัน
4. มีผลรุนแรง(severe) ผลข้างเคียงของยารบกวนต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาซึ้ผึ้งทาโครลิมีต 0.1%

มี ไม่มี

- 1. คัน (itching)
 2. แสบร้อน (burning sensation)
 3. ปวดบริเวณที่ทายา (soreness)
 4. ประสาทสัมผัสผิวหนังไวขึ้น โดยเฉพาะต่อความร้อนและเย็น (hyperesthesia)
 5. ผิวหน้าร้อนวูบวาบหลังดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ (flushing)
 6. รูขุมขนอักเสบ (folliculitis)
 7. สิว (acne)
 8. เริม (herpes infection)
 9. อื่น ๆ ระบุ.....

4. แบบประเมินความพึงพอใจในการรักษาโดยใช้ยาซึ้ผึ้งทาโครลิมีต 0.1% และยาหลอก

ยาซึ้ผึ้งทาโครลิมีต 0.1%

ยาหลอก

- | | | | |
|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|
|1) แย่ | <input type="checkbox"/> |1) แย่ | <input type="checkbox"/> |
|2) ไม่ดี | <input type="checkbox"/> |2) ไม่ดี | <input type="checkbox"/> |
|3) พอใช้ | <input type="checkbox"/> |3) พอใช้ | <input type="checkbox"/> |
|4) ดี | <input type="checkbox"/> |4) ดี | <input type="checkbox"/> |
|5) ดีมาก | <input type="checkbox"/> |5) ดีมาก | <input type="checkbox"/> |

ภาคผนวก จ

ตารางแสดงข้อมูลดิบของคะแนน CLASI และค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์

ตารางที่ 15 แสดงคะแนนความรุนแรงของโรคดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสโดยใช้เครื่องมือ CLASI

ผู้ป่วย	CLASI score		
	Activity score	Damage score	Total score
1	17	7	24
2	1	6	7
3	12	5	17
4	19	1	20
5	6	7	13
6	3	5	8
7	4	8	12
8	3	4	7
9	7	4	11
10	8	5	13
11	3	6	9
12	12	6	18
13	19	5	24
14	7	2	9
15	3	3	6
16	4	8	12
17	9	8	17
18	4	5	9
19	5	4	9
20	1	2	3
21	8	1	9
22	4	5	9

ตารางที่ 16 แสดงค่า Intraclass correlation coefficient ของแพทย์ผู้ประเมิน 3 ท่าน

แพทย์ผู้ประเมิน	Intraclass correlation coefficient (ICC)		
	Activity score	Damage score	P-value
แพทย์ 1 และ แพทย์ 2	0.835	0.615	< 0.001
แพทย์ 2 และ แพทย์ 3	0.811	0.549	< 0.001
แพทย์ 1 และ แพทย์ 3	0.716	0.627	< 0.001

หมายเหตุ แพทย์ผิวหนังทั้ง 3 ท่านประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่น ในแง่ตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว โดยใช้เครื่องมือวัด CLASI จากรูปภาพถ่ายของผื่นของผู้ป่วย 22 คน จำนวน 214 รูป มี 6 รูปที่แพทย์ผิวหนังทั้ง 3 ท่านมีความเห็นไม่ตรงกัน จึงได้ทำการประชุมและลงให้คะแนนร่วมกันใหม่

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 17 แสดงคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

ผู้ป่วย	แผ่นดิสคอปต์ ลูบัส อิริทรีมาโทซิส	คะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ (Disease activity)														
		ความแดงใน สัปดาห์ (T) ที่					สะเก็ด/ความหนาใน สัปดาห์ (T) ที่					คะแนนรวมใน สัปดาห์ (T) ที่				
		0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8
1	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2	1	1	1	1
2	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0
	ยาหลอก	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
3	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	3	1	1	1	0
	ยาหลอก	2	2	1	1	0	1	1	0	0	0	3	3	1	1	0
4	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
5	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2	1	1	1	1
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2	1	1	1	1
6	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	2	2	1	1	1
7	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
8	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	3	2	1	1	1
	ยาหลอก	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1
9	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0
	ยาหลอก	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0
10	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	2	1	1	1	1	1	0	1	1	1	3	1	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2	2	1	1
11	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	2	1	2	0	0
	ยาหลอก	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0

ตารางที่ 17 (ต่อ) แสดงคะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ในทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

ผู้ป่วย	แผ่นดิสคอปต์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีส	คะแนนตัวโรคที่กำลังดำเนินอยู่ (Disease activity)														
		ความแดงใน สัปดาห์ (T) ที่					สะเก็ด/ความหนาใน สัปดาห์ (T) ที่					คะแนนรวมใน สัปดาห์ (T) ที่				
		0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8
12	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	3	3	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	2	2	1	1	1
13	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	3	3	-	3	3	2	2	-	2	2	5	5	-	5	5
	ยาหลอก	3	3	-	3	3	2	2	-	2	2	5	5	-	5	5
14	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
15	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2	2	1	1
16	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	2	1	1	1	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	2	2	2	1	2
17	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2	1	1	0	0
	ยาหลอก	1	1	2	1	1	1	0	0	0	1	2	1	2	1	2
18	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	1	-	1	-	1	1	-	1	-	0	2	-	2	-	1
	ยาหลอก	1	-	1	-	1	1	-	0	-	0	2	-	1	-	1
19	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2	1	1	1	1
20	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ยาหลอก	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	2	1	2	1	1	1	0	0	0	0	3	1	2	1	1
	ยาหลอก	2	1	2	1	1	0	0	0	0	0	2	1	2	1	1
22	ยาซีฟิงทาโครลิมีต	1	1	ออกจาก งานวิจัย			1	1	ออกจาก งานวิจัย			2	2	ออกจาก งานวิจัย		
	ยาหลอก	0	0	ออกจาก งานวิจัย			1	1	ออกจาก งานวิจัย			1	1	ออกจาก งานวิจัย		

ตารางที่ 18 แสดงคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วใน ทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

ผู้ป่วย	ผื่นคิสคอยด์ ลูบัส อิทธิรมาโทซิส	คะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage)														
		สีที่เปลี่ยนแปลงใน สัปดาห์ (T) ที่					แผลเป็น/ผิวบางใน สัปดาห์ (T) ที่					คะแนนรวมใน สัปดาห์ (T) ที่				
		0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8
1	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	2	2	1	1
	ยาหลอก	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
2	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
3	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
4	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	ยาหลอก	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
5	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
6	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
7	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	3	3	3	3	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
8	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
9	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	2	1	1	1
10	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2
	ยาหลอก	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

ตารางที่ 18 (ต่อ) แสดงคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วใน ทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

ผู้ป่วย	ผื่นคิสคอยด์ ลูบัส อิทธิรมาโทซิส	คะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage)														
		สีที่เปลี่ยนแปลงใน สัปดาห์ (T) ที่					แผลเป็น/ผิวบางใน สัปดาห์ (T) ที่					คะแนนรวมใน สัปดาห์ (T) ที่				
		0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8
11	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	2	2	1
	ยาหลอก	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
13	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	-	1	1	0	0	-	0	0	1	1	-	1	1
	ยาหลอก	1	1	-	1	1	0	0	-	0	0	1	1	-	1	1
14	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2
	ยาหลอก	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
15	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2
16	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
17	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
18	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	-	1	-	1	1	-	1	-	1	2	-	2	-	2
	ยาหลอก	1	-	1	-	1	1	-	1	-	1	2	-	2	-	2
19	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2
20	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	ยาหลอก	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2

ตารางที่ 18 (ต่อ) แสดงคะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้วใน ทั้ง 2 กลุ่มการวิจัย

ผู้ป่วย	ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริเทรมาโทซัส	คะแนนความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว (disease-induced damage)														
		สีที่เปลี่ยนแปลงใน สัปดาห์ (T) ที่					แผลเป็น/ผิวบางใน สัปดาห์ (T) ที่					คะแนนรวมใน สัปดาห์ (T) ที่				
		0	2	4	6	8	0	2	4	6	8	0	2	4	6	8
21	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
	ยาหลอก	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
22	ยาซีฟิงทาโครลิมีด	1	1	ออกจาก		0	0	ออกจาก		1	1	ออกจาก				
	ยาหลอก	1	1	งานวิจัย		0	0	งานวิจัย		1	1	งานวิจัย				

ตารางที่ 19 แสดงผลต่างของคะแนนโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่ หลังจากโรคหายแล้ว ในสัปดาห์ต่างๆเปรียบเทียบกับก่อนรักษา

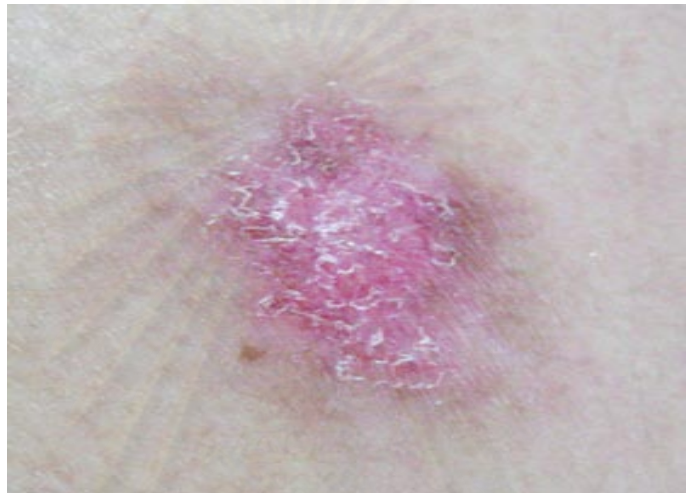
ผู้ป่วย	ผื่นดิสคอยด์ ภูมิแพ้ อิริทริมาโทซิส	Activity score				Damage score			
		T ₈ -T ₀	T ₆ -T ₀	T ₄ -T ₀	T ₂ -T ₀	T ₈ -T ₀	T ₆ -T ₀	T ₄ -T ₀	T ₂ -T ₀
1	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-3	-3	-3	-3	1	1	2	2
	ยาหลอก	-1	-1	-1	-1	0	1	1	0
2	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-1	0	-1	0	0	0	0	0
	ยาหลอก	0	0	0	-1	0	0	0	0
3	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-3	-2	-2	-2	0	0	0	0
	ยาหลอก	-3	-2	-2	0	0	0	0	0
4	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	0	0	0	1	1	0	0
	ยาหลอก	0	0	0	0	1	1	0	0
5	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0
	ยาหลอก	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0
6	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	0	0	0	0	0	0	0
	ยาหลอก	-1	-1	-1	0	0	0	0	0
7	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	1	0	0	-1	0	0	0
	ยาหลอก	0	0	0	0	0	0	0	0
8	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-2	-2	-2	-1	0	0	0	0
	ยาหลอก	-1	-1	-1	0	0	0	0	0
9	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-2	-2	-2	0	0	0	0	0
	ยาหลอก	-2	-2	-2	0	0	0	0	1
10	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-1	-1	-1	-2	1	1	1	1
	ยาหลอก	-1	-1	0	0	0	0	0	0
11	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-2	-2	0	-1	0	0	0	0
	ยาหลอก	-1	-1	0	0	0	0	0	0

ตารางที่ 19 (ต่อ) แสดงผลต่างของคะแนนโรคที่กำลังดำเนินอยู่ และความเสียหายจากรอยโรคที่ยังคงอยู่หลังจากโรคหายแล้ว ในสัปดาห์ต่างๆเปรียบเทียบกับก่อนรักษา

ผู้ป่วย	ผื่นดิสคอยด์ ภูมิแพ้ อิริทริมาโทซิส	Activity score				Damage score			
		T ₈ -T ₀	T ₆ -T ₀	T ₄ -T ₀	T ₂ -T ₀	T ₈ -T ₀	T ₆ -T ₀	T ₄ -T ₀	T ₂ -T ₀
12	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-1	-1	-1	0	1	2	2	1
	ยาหลอก	-1	-1	-1	0	1	1	1	1
13	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	0	-	0	0	0	-	0
	ยาหลอก	0	0	-	0	0	0	-	0
14	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	1	1	1	1	0	0	0
	ยาหลอก	0	0	0	0	1	1	0	0
15	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-1	-1	-1	0	0	0	0	0
	ยาหลอก	-1	-1	0	0	1	1	0	0
16	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	-1	-1	-1	0	0	0	0
	ยาหลอก	0	-1	0	0	0	0	0	0
17	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-2	-2	-1	-1	0	0	0	0
	ยาหลอก	0	-1	0	-1	0	0	0	0
18	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-1	-	0	-	0	-	0	-
	ยาหลอก	-1	-	-1	-	0	-	0	-
19	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	-1	-1	0	1	1	0	0
	ยาหลอก	-1	-1	-1	-1	1	1	1	0
20	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	0	0	0	0	0	0	0	0
	ยาหลอก	0	0	0	0	1	1	0	0
21	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	-2	-2	-1	-2	-1	0	0	0
	ยาหลอก	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0
22	ยาซีฟิงทาโครลิมีส	ออกจากงานวิจัย			0	ออกจากงานวิจัย			0
	ยาหลอก	ออกจากงานวิจัย			0	ออกจากงานวิจัย			0

ภาคผนวก ฉ

ภาพถ่ายแสดงการเปลี่ยนแปลงของผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัส
ระหว่างการรักษา



รูปที่ 4 (ผู้ป่วยรายที่ 3)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาซีฟิงทาโครลิมัส 0.1%



รูปที่ 5 (ผู้ป่วยรายที่ 3)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาซีฟิงทาโครลิมัส 0.1% ใน
สัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 6 (ผู้ป่วยรายที่ 3)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาหลอก



รูปที่ 7 (ผู้ป่วยรายที่ 3)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 8 (ผู้ป่วยรายที่ 5)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมีส 0.1%



รูปที่ 9 (ผู้ป่วยรายที่ 5)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาซีผังทาโครลิมีส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 4

มีผลข้างเคียง คือ เกิดผื่นผิวหนังอักเสบ (eczema)



รูปที่ 10 (ผู้ป่วยรายที่ 5)
 ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีสหลังรักษาด้วยยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% ใน
 สัปดาห์ที่ 6



รูปที่ 11 (ผู้ป่วยรายที่ 5)
 ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีสหลังรักษาด้วยยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% ใน
 สัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 12 (ผู้ป่วยรายที่ 5)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาหลอก



รูปที่ 13 (ผู้ป่วยรายที่ 5)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 14 (ผู้ป่วยรายที่ 7)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีสก่อนรักษาด้วยยาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.1%



รูปที่ 15 (ผู้ป่วยรายที่ 7)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีสหลังรักษาด้วยยาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.1% ใน สัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 16 (ผู้ป่วยรายที่ 7)
 ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสก่อนรักษาด้วยยาหลอก



รูปที่ 17 (ผู้ป่วยรายที่ 7)
 ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซิสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 18 (ผู้ป่วยรายที่ 10)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.1%



รูปที่ 19 (ผู้ป่วยรายที่ 10)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาซีฟิ่งทาโครลิมัส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 20 (ผู้ป่วยรายที่ 10)
 ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาหลอก



รูปที่ 21 (ผู้ป่วยรายที่ 10)
 ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 22 (ผู้ป่วยรายที่ 14)
ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1%



รูปที่ 23 (ผู้ป่วยรายที่ 14)
ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาซีมีงทาโครลิมัส 0.1% ใน
สัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 24 (ผู้ป่วยรายที่ 14)
ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาหลอก

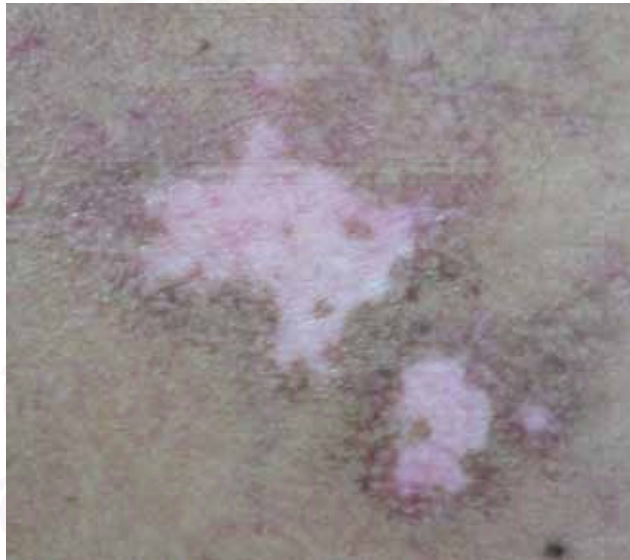


รูปที่ 25 (ผู้ป่วยรายที่ 14)
ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 26 (ผู้ป่วยรายที่ 16)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาซีฟิงทาโครลิมัส 0.1%



รูปที่ 27 (ผู้ป่วยรายที่ 16)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาซีฟิงทาโครลิมัส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 28 (ผู้ป่วยรายที่ 16)
ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาหลอก



รูปที่ 29 (ผู้ป่วยรายที่ 16)
ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 30 (ผู้ป่วยรายที่ 17)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีสก่อนรักษาด้วยยาซีไฟิ่งทาโครลิมีส 0.1%



รูปที่ 31 (ผู้ป่วยรายที่ 17)

ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซีสหลังรักษาด้วยยาซีไฟิ่งทาโครลิมีส 0.1% ในสัปดาห์ที่ 8



รูปที่ 32 (ผู้ป่วยรายที่ 17)
 ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสก่อนรักษาด้วยยาหลอก



รูปที่ 33 (ผู้ป่วยรายที่ 17)
 ผื่นดิสคอยด์ ลูปัส อิริทรีมาโทซัสหลังรักษาด้วยยาหลอกในสัปดาห์ที่ 8

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว ปิยะวดี สิงห์วาหะนนท์ เกิดเมื่อวันที่ 15 มีนาคม พ.ศ. 2523 ภูมิลำเนา จังหวัด กรุงเทพมหานคร จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 2 จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2546 ปฏิบัติงานเป็นแพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์ ชลบุรี จ.ชลบุรี ในปี พ.ศ. 2547 - 2548 และเป็นแพทย์ประจำ รพ.พญาไทศรีราชา จ.ชลบุรี ในปี พ.ศ. 2548 - 2550 ปัจจุบันกำลังศึกษาระดับปริญญาโท หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ติ สาขาวิชาอายุรศาสตร์ (ตจวิทยา) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย