

บทที่ 1



บทนำ

Corticosteroid เป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาโรคผิวหนังมากที่สุด เนื่องจากเป็นยาที่ใช้ได้ผลกับโรคผิวหนังชนิดต่าง ๆ และโอกาสที่ผิวหนังคน จะแพ้ Corticosteroid นั้นมีน้อย อาการแพ้ที่เกิดขึ้นส่วนมากเกิดเนื่องจาก ยาอื่น ๆ ที่ผสมอยู่ในตำหรับ Hydrocortisone เป็น Steroid ตัวแรกที่พบว่า สามารถต้านการอักเสบในโรคผิวหนังชนิดต่าง ๆ ได้ ในปี 1960 มีผู้ค้นพบ Fluorinated steroid ตัวแรกคือ Triamcinolone ซึ่งแรงกว่า Hydrocortisone ถึง 10 เท่า หลังจากนั้นได้มีการสังเคราะห์ Corticosteroid ชนิดอีกหลายชนิด และแต่ละชนิดก็มีการผสมใน Base และความเข้มข้นต่าง ๆ กัน จึงทำให้แพทย์เกิดความยุ่งยากในการที่จะเลือกใช้ยากับคนไข้ ดังนั้นจึงได้มีการวิจัยเกี่ยวกับ Corticosteroid กันอย่างกว้างขวาง

Mode of Action of Topical Corticosteroids

Anti - Inflammatory Action

Corticosteroid สามารถลดการอักเสบทั้งระยะต้น (edema, fibrin deposition, capillary dilatation, migration of leukocytes into the inflamed area, phagocytic activity) และการอักเสบระยะสุดท้าย (capillary proliferation, fibroblast proliferation, deposition of collagen and still later cicatrization)

ฤทธิ์ต้านการอักเสบของ Corticosteroid ยังไม่ทราบแน่ชัด มีผู้พยายามอธิบายไว้มากมาย Weissman and Thomas (1964) อธิบายไว้ว่า Corticosteroid ลดการอักเสบโดยการแตกตัวของ lysosome Bush (1967) กล่าวว่า Corticosteroid ลดการอักเสบโดยไปจับกับ tissue receptor ลดการซึมผ่านของ membrane และต้านการปล่อยสารพิษออกมา อีกประการหนึ่งอาจเนื่องมาจากฤทธิ์ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวเป็นการลดการซึมออกมานอกหลอดเลือดของ serum ซึ่งจะหยุดการบวม นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ในการเป็น immunosuppressive โดยป้องกันการเกิด antigen antibody complexes.

การใช้ Corticosteroid ในการรักษา eczema โดยการทาทุกวัน จนครบสัปดาห์แล้วควรจะหยุดยา แพทย์บางคนอาจเปลี่ยนไปใช้ Corticosteroid ตัวอื่นแทนก่อนที่ผิวหนังจะเคยชินต่อตัวยานั้น Vivier และ Stoughton (1975) ได้ทำการทดลองทา Potent Steroid บนผิวหนังคนปกติในระยะเวลาหนึ่ง จะพบว่าฤทธิ์ในการทำให้เส้นเลือดหดตัวลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากหยุดยาไประยะหนึ่ง ยาตัวนั้นจะกลับมีฤทธิ์คงเดิม การต้านยาที่เกิดอย่างรวดเร็วนี้เป็นแนวทางที่จะแสดงว่าการใช้ Topical Corticosteroid เป็นระยะ ๆ (intermittent courses) จะให้ผลดีกว่าใช้ติดต่อกันไปเรื่อย ๆ (8) (9)

Antimitotic Action

เป็นที่ทราบกันทั่วไปว่าผลการรักษาของ Glucocorticoid ที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือการลดความหนาของ epidermis (17) Hydrocortisone จะมีฤทธิ์ในการเป็น antimitotic ต่อ fibroblast ใน tissue - culture แต่ไม่มีผลในผิวหนังปกติ สำหรับ Fluorinated steroids มี antimitotic activity ต่อเซลล์ของผิวหนัง (19) โดยเชื่อว่าไปลดการสร้าง DNA ของเซลล์เป็น potent Steroid ก็ยังมีฤทธิ์ antimitotic มาก จึงสามารถรักษา psoriasis

ได้ศึกษา นอกจากนั้น potent Steroids จะทำให้หนังเหี่ยวเนื่องจากมันจะไปขัดขวางการสังเคราะห์ collagen

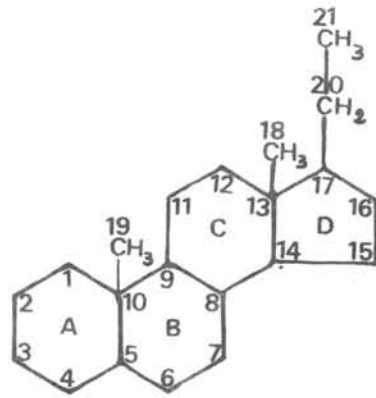
Structure Activity Relationship

Corticosteroid ตัวแรกที่นำมาใช้ลดการอักเสบนั้น จะมีฤทธิ์ข้างเคียงและฤทธิ์ไม่พึงปรารถนาตามมามากมาย เช่น ทำให้เกิด Sodium retention ลด Carbohydrate tolerance, ภาวะกระดูก, อาการพิษต่าง ๆ เหล่านี้เป็นสิ่งชักนำให้เกิดการสังเคราะห์ steroid ตัวใหม่ ๆ ที่มีฤทธิ์ลดการอักเสบโดยปราศจากอาการพิษและอาการไม่พึงปรารถนาต่าง ๆ กับคนไข้ การเปลี่ยนแปลงสูตรเคมีเพียงเล็กน้อยจะทำให้ได้ Steroid ตัวใหม่ที่มีฤทธิ์, การดูดซึม, เวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ ระยะเวลาของการออกฤทธิ์, การขับถ่าย และอาการข้างเคียงของยาตัวนั้นเปลี่ยนแปลงไปมากมาย จึงมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการออกฤทธิ์ และสูตรโครงสร้างของ Steroid เพื่อหา Steroid ที่มีฤทธิ์ในการรักษาเพิ่มขึ้น แต่ฤทธิ์ข้างเคียงน้อยลง พบว่าจาก pregnane nucleus ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงสูตรจะทำให้เกิดสเตอรอยด์ตัวใหม่ที่มีฤทธิ์ต่าง ๆ ดังนี้คือ:

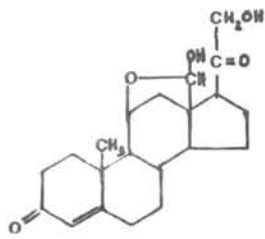
Ring A: Corticosteroid ที่สามารถออกฤทธิ์ได้จะต้องมี double bond ที่ตำแหน่งที่ 4, 5 และ ketone ที่ตำแหน่งที่ 3

double bond ตรงตำแหน่งที่ 1,2 จะได้ Prednisone และ Prednisolone ซึ่งจะทำให้ Carbohydrate - regulating potency (glucocorticoid) เพิ่มขึ้น 4 เท่า แต่ Electrolyte regulation potency (mineralocorticoid) ไม่เพิ่ม double bond ที่ตำแหน่ง 1 และ 2 ทำให้ Prednisolone ถูก metabolite ซากว่า Cortisol

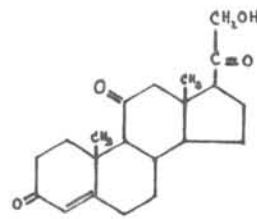
Ring B: การแทนที่ ตรงตำแหน่งที่ 6 ยังไม่สามารถทำนายได้ว่าจะมีการ



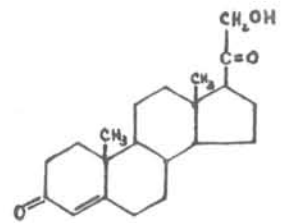
PREGNANE



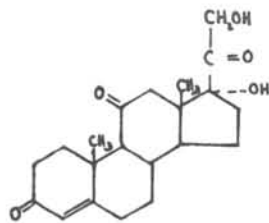
Aldosterone



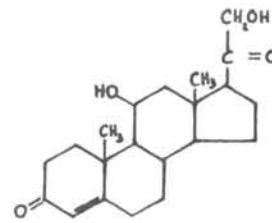
Dehydrocorticosterone



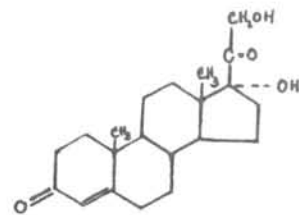
Deoxycorticosterone



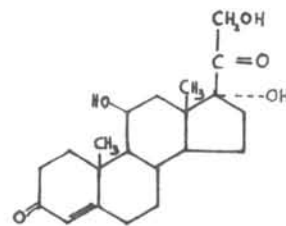
Cortisone



Corticosterone

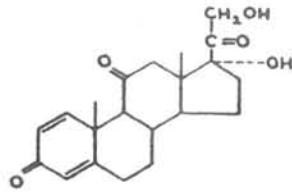


Cortisolone

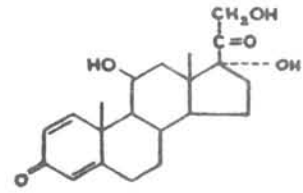


Hydrocortisone (Cortisol)

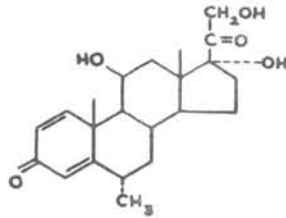
รูปที่ 1: สูตรโครงสร้างของ PREGNANE และ CORTICOSTEROIDS
ที่เกิดตามธรรมชาติ



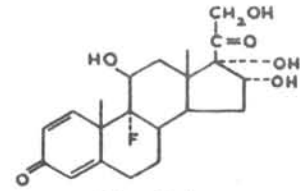
Prednisone



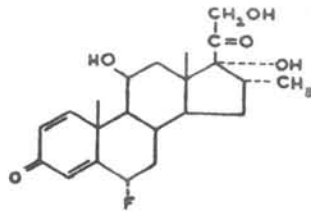
Prednisolone



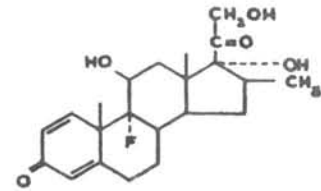
Methylprednisolone



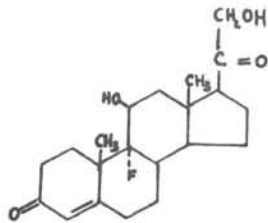
Triamcinolone



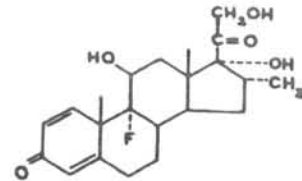
Paramethasone



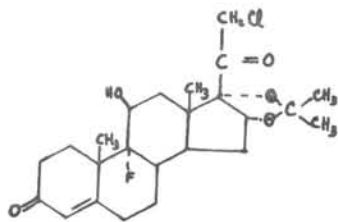
Betamethasone



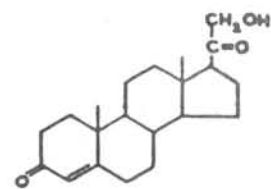
9-Fluorohydrocortisone



Dexamethasone

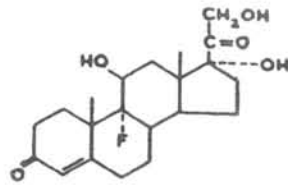


Halcinonide

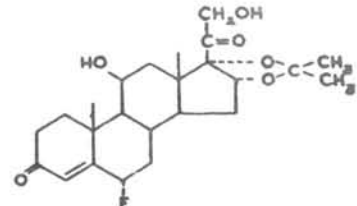


Deoxycorticosterone

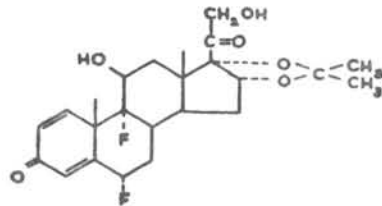
รูปที่ 2: สูตรโครงสร้างของ CORTICOSTEROIDS ที่ได้จากการสังเคราะห์
เส้นไขปลาแทน α กรุป , เส้นหนักแทน β กรุป



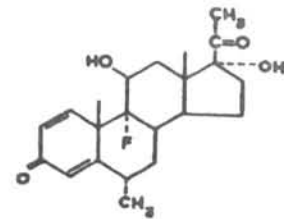
Fludrocortisone



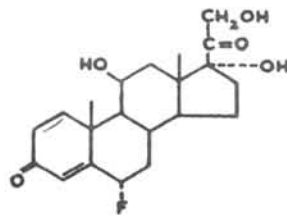
Flurandrenolone



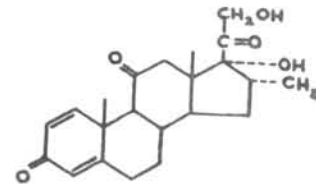
Flucinolone



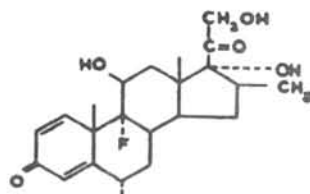
Fluorometholone



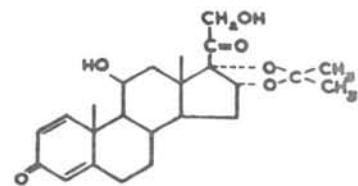
Fluoroprednisolone



Meprednisone



Flumethasone



Desonide

รูปที่ 3 : สูตรโครงสร้างของ CORTICOSTEROIDS ที่ได้จากการสังเคราะห์
 เส้นไขปลาแทน α กรุป , เส้นหนักแทน β กรุป

เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร

α -methylation ของ Hydrocortisone ทรง C 6 จะเพิ่ม antiinflammatory, nitrogen wasting, และ sodium retaining effect, α -methylation ของ Prednisolone ทรง C6 จะเพิ่ม anti-inflammatoryเล็กน้อย electrolyte - regulating potency จะน้อยกว่า Prednisolone

α -halogenate ทรง C9 จะเพิ่ม activity ของ Corticosteroid ทั้งหมด ถ้า α -halogenate ทั้ง C 6 และ C 9 ก็ยิ่งจะทำให้ potency เพิ่มขึ้น

Ring C: B - hydroxy ทรูปรู ทรงตำแหน่งที่ 11 มีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับ Glucocorticoids activity การมีออกซิเจนทรง C 11 จะเป็น anti-inflammatory และ Carbohydrate - regulating potency ที่สำคัญโดยไม่มี sodium retaining potency Prednisone เมื่อเข้าไปในร่างกาย ต้องถูก hydroxylate ก่อนจึงจะมี activity แต่ที่ผิวหนังไม่มี enzyme ที่จะเปลี่ยน ดังนั้น Prednisone จึงนำมาใช้ทาภายนอกไม่ได้ผล 11 B - hydroxyl ถูก oxidise เป็น 11 keto compound จะทำให้สูญเสีย activity ไป

Ring D: methylation ทรง C 16 จะทำให้ Sodium - retaining effect หดไป แต่ organic metabolism และ anti-inflammatory effect เพิ่ม 2 - 3 เท่า hydroxylation ที่ C16 จะลด sodium retaining activity แต่ Glucocorticoid ยังคงเดิม

α -hydroxylation หรือ methylation ทรง C17 จะลด sodium retaining potency และเพิ่ม Glucocorticoid activity Corticosteroid ที่ได้จากธรรมชาติและที่สังเคราะห์ขึ้นส่วนใหญ่จะมี hydroxy ทรูปรู ทรง C 21 การมี hydroxy ทรูปรู เป็นตัวสำคัญที่จะก่อให้เกิด sodium - retaining activity ทางการค้าได้มีการสังเคราะห์ Corticosteroid จาก Sapogenins ต่อมามี Bile acid ของวัว, เชื้อรา และ เชื้อจุลินทรีย์บางชนิดต่าง ๆ (5)

Adverse Effects of Topical Corticosteroids

ผลไม่พึงปรารถนาที่เกิดจากการใช้ Corticosteroid ทาภายนอก มีมากพอสมควร จะพบได้ทั้ง local effect และ systemic effect อาจเกิดเนื่องจากใช้ยาแรงเกินไป, การใช้ยาไม่ถูกวิธี หรือการวินิจฉัยไม่ถูกต้อง เป็นต้น

Local Effects

Dermal Atrophy เป็นสิ่งที่ต้องระมัดระวังเพราะพบบ่อยมาก คนใช้ส่วนมากจะใช้ยาโดยรู้เท่าไม่ถึงการณ์ เช่น ใช้ยาแรงเกินไป การเกิดริ้วรอย (striae) ส่วนมากจะเกิดกับเด็กหรือบริเวณแขนขาที่ทา โดยวิธี plastic occlusion เมื่อทดลองทา Clobetasone butyrate บนทางหนูพบว่าทำให้ผิวหนังของทางหนูบางลงมากกว่า Hydrocortisone (Munro and Wilson, 1975) Corticosteroid ที่แรง ๆ จะทำให้ผิวหนังบางลง แพทย์จึงไม่นิยมทา Corticosteroid ชนิดแรง ๆ โดยใช้ plastic occlusion เป็นระยะเวลา นาน ๆ โดยเฉพาะใช้กับเด็กในบริเวณที่ผ้าอ้อมห่อหุ้ม ซึ่งจะทำให้เกิดผิวหนังเหี่ยวอย่างถาวรได้

การเกิด atrophy ของ collagen Ⅰ และ Ⅱ และ superficial capillaries จะเกิดบริเวณใบหน้ามีผื่นแดงแบบ rosacea และอาจทำให้เส้นโลหิตขยายตัวอย่างถาวร (Sneddon, 1969)

Rebound Pustulation เมื่อหยุดใช้ Corticosteroid อาจเกิดตุ่มพอง (pustulation) ทั้งบริเวณใบหน้า. บริเวณรอบทวารหนักและอวัยวะสืบพันธุ์ บางคนอาจกลับมีการอักเสบของ glans penis ขึ้นหลังจากการใช้ Steroid ชนิดแรง การเกิดตุ่มพองหลังการหยุดใช้ Steroid เป็นสาเหตุหนึ่งของ perioral dermatitis (Weber, 1972; Sneddon, 1972)

บริเวณในหน้า, บริเวณรอบทวารหนักและอวัยวะสืบพันธุ์ควรใช้ Steroid Cream ชนิดอ่อนเท่านั้น ไม่ควรใช้ชนิดแรงแม้ในการรักษา Psoriasis อาจเกิด contact dermatitis ขึ้นได้จาก Steroid เช่น Hydrocortisone หรือ Betamethasone valerate และเป็น eczematous คอนข้างจะรุนแรง แดงบวมอย่างมาก คนไข้ที่ sensitised ต่อ Steroid Cream ส่วนใหญ่มีสาเหตุ เนื่องจากสารอื่น ๆ ที่อยู่ในยาพื้น เช่น preservative เป็นต้น

Systemic Effects

ในทางทฤษฎีอันตรายจากการทา Corticosteroid บนผิวหนังอาจทำให้เกิด adrenal suppression ได้ แต่ทางปฏิบัติยังไม่ปรากฏซึ่งนับว่า น้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับประโยชน์ทางการรักษาที่จะได้รับ ยกเว้นในเด็ก ที่การดูดซึมจะเร็วมาก Munro และ Clift (1973) พบว่าเกิดความผิดปกติ ใน insulin tolerance test ชั่วคราวในคนไข้ 3 รายที่ใช้ Betamethasone valerate 0.1% Ointment 25 ถึง 100 กรัมต่อสัปดาห์ แต่จะกลับเป็นปกติเมื่อหยุดยา การทาค่าย Steroid ชนิดแรง ๆ จะทำให้ระดับ Cortisol ใน serum ลดลงด้วย Wilson et al. (1973) พบว่าคนไข้หนุ่มสาวที่ทา Corticosteroid มากกว่า 6 ปี ยังไม่ปรากฏความผิดปกติของ pituitary adrenal axis

อย่างไรก็ตาม Sneddon (1972) พบว่าการดูดซึม Betamethasone cream ในเด็กจะเกิด fatal Addisonian state ได้ คนไข้ที่ตับพิการก็ จะเสี่ยงมากกว่าคนปกติ Cunliffe et al., (1975) ได้ทดลองทา fluorinated steroid ในคนไข้โรคตับแข็งวันละ 100 กรัม ปรากฏว่าเกิด Addison disease ได้

จากการค้นพบ topical corticosteroid ชนิดแรง ๆ เช่น Clobetasol propionate ทำให้อันตรายจากการดูดซึมมีมากขึ้น คนไข้อาจ

เกิด Cushing's syndrome และ pituitary - adrenal suppression หลังจากที่ใช้ปริมาณมาก ๆ แม้ไม่ทำ plastic occlusion เมื่อใช้ Clobetasol ointment หรือ cream 100 - 300 กรัมต่อสัปดาห์

Carruthers et al, (1975) ได้ทดลองทา Clobetasol propionate Cream 0.05% จำนวน 90 กรัม ต่อสัปดาห์ ในคนปกติ ปรากฏว่ามีการกด hypothalamic pituitary axis ดังนั้นคนไข้ไม่ควรทายาเกินกว่า 30 กรัมต่อสัปดาห์ และควรเพิ่มความระมัดระวังในคนไข้ที่ตีบพิการ

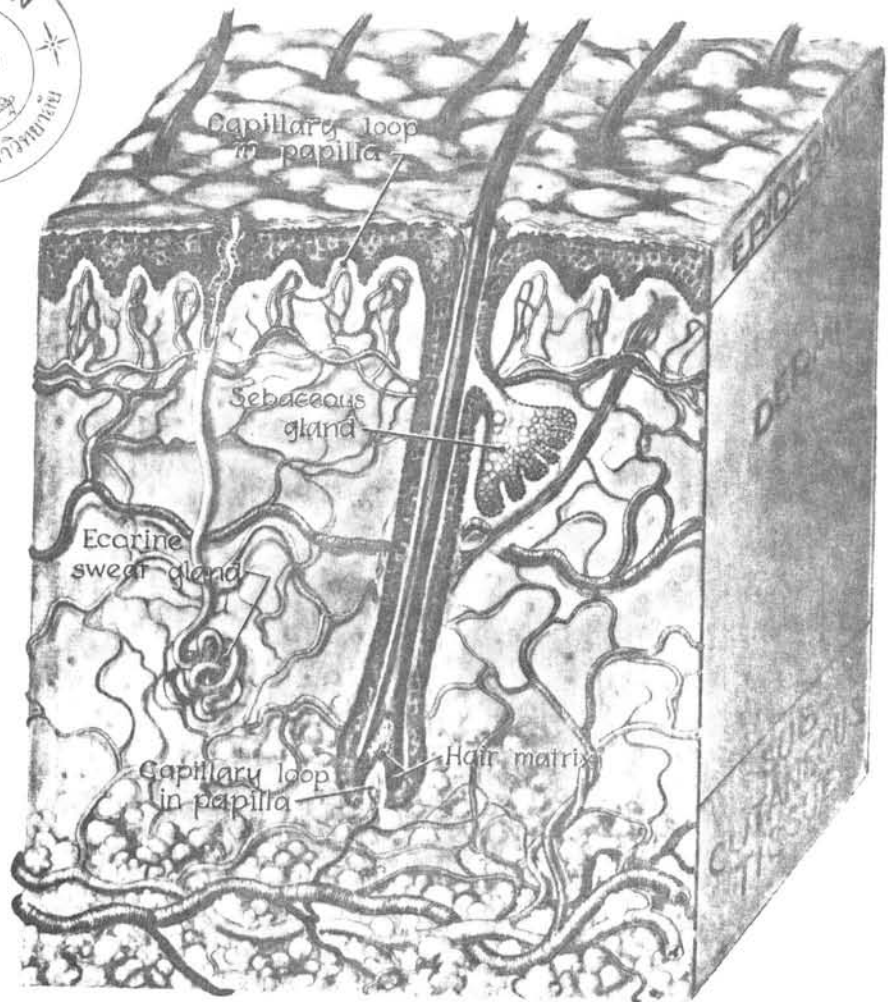
Percutaneous Absorption

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีหลายชั้น มีหน้าที่และคุณสมบัติมากมาย ผิวหนังจะป้องกันไม่ให้ร่างกายถูกกับสารเคมี, เชื้อจุลินทรีย์, รังสี, ปรับความชื้นเลือดและป้องกันอุณหภูมิของร่างกาย

ผิวหนังคนเราแบ่งเป็น 3 ชั้น ใหญ่ ๆ คือ ผิวชั้นนอก (epidermis), ผิวชั้นกลาง (dermis), ผิวชั้นใน (subcutaneous or fat layer)

ผิวชั้นนอก (Epidermis) ประกอบด้วย

Stratum corneum หรือ horny layer เป็นชั้นปกคลุมอยู่นอกสุดประกอบด้วยเซลล์ที่ตายแล้วอัดกันแน่นเป็นพวก keratinized cell ชั้นนอกสุดจะอัดแน่นกว่าชั้นที่อยู่ข้างใน ชั้นนี้จะเป็นจำกัคัศรการซึมผ่านเข้า - ออกของสารต่าง ๆ จากการวิเคราะห์การซึมผ่านโดยใช้ electron microscope พบว่าตัวกลางที่จะซึมผ่านประกอบด้วย keratin phospholipid complex ในเซลล์ที่ตายและแห้งของชั้น stratum corneum จะหนาประมาณ 15 μ เมื่อแห้งและ 48 μ เมื่อชุ่มน้ำเต็มที่ ซึ่งเมื่อชุ่มน้ำเต็มที่แล้ว ชั้นนี้จะประกอบด้วยน้ำ 75% โปรตีน 20% และไขมัน 20% การดูดซึมของผิวชั้นนี้จะขึ้นอยู่กับ การกระจายตัวของไขมันที่มีอยู่ในเซลล์ลดลงไปเป็นชั้น stratum



รูปที่ 1: แสดงภาพผ่าตัดตามขวางของผิวหนังคนปกติ

(จาก: Pillsbury, D.M.: A Manual of Dermatology. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1971)

lucidum และ stratum granulosum ผิวชั้นนอกทั้ง 3 ชั้นนี้ จะมีความสำคัญเกี่ยวกับการดูดซึมมาก เพราะคล้าย ๆ กับว่ามีตัวคอยกั้น (barrier) การผ่านของสารต่าง ๆ อยู่ สู่โครงโครงสร้างทางเคมีของ barrier เราไม่ทราบแน่ชัด แต่ดูเหมือนจะเป็นเซลล์ที่มีชีวิตอยู่ขางกลางและเซลล์ที่ตายแล้วปกคลุมอยู่ชั้นนอก ถ้าใช้กระดาษทรายขัดผิวจนออกสีออกเบา ๆ จะทำให้สูญเสียน้ำ และเพิ่ม permeability ของผิวหนึ่ง ชั้นถัดลงไปคือ stratum malphigii เป็นชั้นที่มีการ differentiation แล้วกลายเป็น granular cell ชั้นสุดท้ายของผิวชั้นนอก คือ stratum germinativum เป็นชั้นที่เซลล์มีการแบ่งตัวมีอยู่ 2 - 3 ชั้น อยู่ด้านล่างสุด

ผิวชั้นกลาง (Dermis หรือ Corium)

ชั้นนี้หนาประมาณ $\frac{1}{8}$ นิ้ว เป็นส่วนประกอบส่วนใหญ่ของผิวหนึ่ง ชั้นนี้ประกอบด้วยหลอดเลือดโลหิตจำนวนมาก, น้ำเหลือง, ประสาท, ต่อมรากขน, ต่อมไขมัน, ต่อมเหงื่อ, เกล็ดแร, โลหิต, น้ำและโปรตีน

ผิวชั้นใน (Subcutaneous Tissue หรือ fat layer)

ชั้นนี้จะเป็นแหล่งสร้างและสะสมไขมัน

pH ของ epidermis ปกติจะมีค่าอยู่ระหว่าง 5 - 6 ความ เป็นกรดขึ้นอยู่กับว่ามี amphoteric amino acids, lactic acid, และ fatty acids ใน secretion ของ sebaceous glands ผิวหนึ่งแต่ละแห่ง สามารถที่จะ neutralize กรดและด่างไม่เหมือนกัน โดยปกติแล้ว buffering action จะมากเมื่อบริเวณนั้นมี horny layer หนา

Route of Penetration

โมเลกุลของสารที่ทาภายนอก จะเคลื่อนซึมผ่านผิวหนังคนได้ 3 ทาง คือ

1. follicular region ยาที่ทาบนผิวหนังจะเข้าสู่รูขุมขนได้โดยตรง คอมพอกันแต่ละอันจะมีคอมไขมันมาเปิดอยู่หนึ่งคอมหรือมากกว่าซึ่งคอมเหล่านี้จะขับ Secretion ของมันเข้าสู่ follicular canal ซึ่งอยู่ใกล้ ๆ กับผิวหนังพวก canal และ duct system เหล่านี้ผิวหนังเป็นพวก stratified squamous epithelium

ทวยาต่าง ๆ สามารถซึมผ่านได้ทันที เมื่อทาลงไปยาจะซึมเข้าทาง microscopic spaces ระหว่าง hair shaft และ follicular wall ซึ่งช่องว่างเหล่านี้จะปล่อยให้สารต่าง ๆ ซึมเข้าสู่ชั้นล่างโดยเฉพาะพวก surface - active agents จะไปเพิ่ม wetting effect และทำให้ยาที่ผสมเข้าไปควยสามารถสัมผัสกับ follicular epithelium ได้ดียิ่งขึ้น

2. sweat ducts มีหลักฐานที่พอจะแน่ใจได้ว่า eccrine sweat ducts มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับ cutaneous permeability ยาที่ทาบนผิวหนังจะซึมผ่านเข้าสู่ orifice ของ sweat glands ได้โดยตรงแต่จะไม่มี การซึมผ่านจากบริเวณเหล่านี้สู่ dermis

3. unbroken stratum corneum ระหว่างชั้นเหล่านี้ การดูดซึมผ่านทาง Transepidermal นั้นจะเร็วมาก (แต่ยังช้ากว่าการดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารเล็กน้อย) และจะรวมกับการซึมผ่านทาง pilo - sebaceous เสมอ การดูดซึมทางผิวหนังนอกเป็นทางที่สำคัญที่สุด ยาเกือบทั้งหมดจะถูกดูดซึมทางนี้ เนื่องจากมีผิวหนังการดูดซึมกว้าง ส่วนที่เหลืออีกเล็กน้อยจึงถูกดูดซึมทาง pilo - sebaceous เพราะมีผิวหนังการดูดซึมย่อย Epidermis จะมีผิวหนังการดูดซึมมากกว่า 100 ถึง 1000 เท่า ผิวหนังจะมีขน (appendages) คอมเหงื่อ, hair follicles กระจุกกระจายอยู่ทั่วไปในจำนวนต่าง ๆ กันในแต่ละแห่งของร่างกาย

การดูดซึมเข้าทางไหนกษณอยู่กัลักษณะทาง physiochemical ของสารที่จะถูกดูดซึม เมื่อทาลงบนผิวหนัง transient diffusion ซึ่งเกิดขึ้น

ทันที จะเกิดทาง appendages มากกว่าทาง matrix ของ stratum corneum แต่ภายหลังเมื่อมี steady - state diffusion เกิดขึ้นแล้ว วิธีการดูดซึมส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นโดยผ่านทาง matrix ของ stratum corneum และจะไม่ซึมผ่านทาง appendage อีก

เมื่อสารผ่าน stratum corneum ไปแล้วก็จะผ่านเข้าสู่กระแสโลหิตทางเส้นเลือดฝอยโดยไม่ต้องผ่าน epidermal layers และ corium ก่อน

การซึมผ่านชั้นของผิวหนัง horny layers เป็น passive process การดูดซึมจะช้าหรือเร็วขึ้นอยู่กับชนิดของสาร, ยาพ่นที่สารนั้นผสมอยู่, หรือสภาวะแวดล้อมการดูดซึมทางผิวหนังเป็นวิธีการที่ยุงยาก ระยะแรกเริ่มด้วย epidermal diffusion ระยะที่สองยาหายไปจาก dermis ซึ่งขึ้นอยู่กับการไหลเวียนของกระแสโลหิต การเคลื่อนตัวของ interstitial fluid, น้ำเหลือง, ฯลฯ

Factor in Skin Penetration

การดูดซึมของสเตอรอยด์ผ่านผิวหนังขึ้นกับแฟกเตอร์หลายชนิด เราพอจะรวบรวมที่สำคัญได้ดังต่อไปนี้:

1. คุณสมบัติของยา จากการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและฤทธิ์การรักษาของสเตอรอยด์ทำให้มีผู้สังเคราะห์สเตอรอยด์ชนิดใหม่ ๆ ขึ้นมากมาย จำแนกตามความแรงออกเป็นพวกใหญ่ ๆ ได้ 3 ชนิด คือ

1.1 non - halogenated steroids เช่น Hydrocortisone, Prednisolone พวกนี้จะมีฤทธิ์อ่อน มีฤทธิ์ข้างเคียงน้อย ไม่มีฤทธิ์ต้านการแบ่งตัวของเซลล์ จึงนำไปรักษา psoriasis และ lichen planus ไม่ค่อยได้ผล

1.2 halogenated steroids เป็น steroid ที่มี halogen atom อยู่ด้วย ส่วนมากจะเป็นการเติม fluorine ที่

carbon atom ตำแหน่งที่ 6, 9, 10 เช่น Betamethasone - 17 - valerate, Dexamethasone, Triamcinolone acetonide, Flumethasone, Fluocinolone acetonide, Flucortolone, Fluclorolone acetonide, Fluprednylidene, Desoximetasone พวกนี้มีฤทธิ์ในการรักษา และอาการข้างเคียงมากกว่า non - halogenated steroid.

1.3 double halogenated steroids เช่น Halcinonide, Fluocinonide จะมีฤทธิ์แรงกว่าทั้งสองชนิดที่กล่าวมาแล้ว

2. hydration ของ stratum corneum การ hydrate ของ stratum corneum จะมีความสำคัญมากต่อยาทุกชนิดที่จะ penetrate เข้าไปในผิวหนัง

hydration เกิดจากน้ำใน epidermal layer หรือจาก perspiration ที่สะสมหลังการทาโดยวิธี occlusive dressing การทาแบบนี้จะทำให้ tissue บริเวณนั้นเปลี่ยนจากภาวะที่แห้ง (มีน้ำเพียง 5% ถึง 15%) ไปมีน้ำได้ถึง 50% ประโยชน์ของ hydration ที่นำไปใช้คือการทา Corticosteroid โดยวิธี occlusive dressing จะสามารถเพิ่มการซึมผ่านของสเตอรอยด์ได้ 10 ถึง 100 เท่า (23) เนื่องจากการทาแบบนี้จะป้องกันการสูญเสียน้ำจาก stratum corneum และการเพิ่มปริมาณของน้ำบนผิวหนังชั้นนี้จะทำให้ การซึมผ่านของสเตอรอยด์เพิ่มขึ้น (15)

3. อุณหภูมิของผิวหนัง ถ้าอุณหภูมิของผิวหนังมีการ hydration มากจะทำให้ยาซึมผ่านผิวหนังได้ดียิ่งขึ้น

4. โมเลกุลของสาร มีความสัมพันธ์กันเล็กน้อยระหว่างขนาดและอัตราการซึมผ่านผิวหนัง สารที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก จะมีการซึมผ่านที่ต่างออกไป พวกที่มีโมเลกุลใหญ่มาก เช่น โปรตีน และ polysaccharides, จะมีการซึมผ่านช้า

5. Vehicle vehicle ของยามี่มีความสำคัญมากกับการดูดซึมของ ยา คุณสมบัติของ vehicles ต่าง ๆ คุ้ได้จากการที่มันทำให้มีการเปลี่ยนแปลง น้ำบน stratum corneum อิทธิพลคือ stratum corneum และ vehicle partition coefficient พวกที่เป็นมัน และน้ำมันมีคุณสมบัติเป็น occlusive vehicle ฉะนั้นจะทำให้เกิด hydration มากด้วยฤทธิ์จะเพิ่มมากขึ้นถ้าทายา โดยวิธี occlusive dressing. emulsion แบบน้ำในน้ำมันเป็นตั้ occlusive น้อยกว่าพวกที่เป็นมันและน้ำมัน

สารบางชนิดใน vehicle เช่น humectant จะคุ้หน้าออกจาก stratum corneum จะลดการซึมผ่านของยาเข้าผิวหนัง

การที่ยา เกิด soluble complex กับ vehicle จะทำให้มี ฤทธิ์ต่ำเนื่องจากอัตราการปล่อยยาจะช้า ถ้ายากระจายตัวอยู่ใน vehicle อัตราการปล่อยยาเร็วฤทธิ์ของยาจะเพิ่มขึ้น

จากการพยายามที่จะศึกษาถึงการเพิ่มอัตราการดูดซึมของยา เรียกสารพวกนี้ว่า "accelerants" สารพวกนี้จะทำให้ stratum corneum บวมเป็นการเพิ่ม permeability ตัวที่มีประสิทธิภาพที่สุด คือ dimethyl - sulfoxide (DMSO) รองลงมาเป็น dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA), urea, propylene glycol, และ surface-active agents. ตามลำดับ

DMSO, DMF และ DMA มีคุณสมบัติเป็น hygroscopic จะเพิ่ม hydration ของ stratum corneum ทำให้การซึมผ่านเพิ่มขึ้น surface - active agents จะเพิ่มการซึมผ่านของน้ำบนผิวหนังโดยยอมให้สารที่ชอบน้ำ ผ่านได้มากขึ้น anionic surfactant จะทำให้เกิดการซึมผ่านมากที่สุด รองลงมาคือ cationic และ nonionic surfactant ตามลำดับ laurate ion เป็น anionic surfactant ที่ทำให้ยามีการซึมผ่านที่ดีที่สุด soap ที่เกิดจาก

fatty acid ชนิดต่าง ๆ กันก็จะให้ผลการดูดซึมที่ต่างไปด้วย เกลือของ fatty acid ที่มี carbon atom 10 หรือน้อยกว่าจะทำให้มีการซึมผ่านมาก

การซึมผ่านของ fatty acid จะแปรผกผันกับ pH กล่าวคือที่ pH สูง ๆ ฤทธิ์ของ anionic surfactant จะลดลง (15)

จากที่กล่าวมาแล้ว vehicle สามารถเสริมหรือต้านฤทธิ์ของยาได้สมัยก่อนการเจือจาง Corticosteroid cream หรือ ointment ด้วยสารต่าง ๆ ที่ไม่เหมาะสมจะทำให้ Corticosteroid ชนิดนั้น ๆ ไม่มีผลในการรักษา นอกจากนี้ขณะเจือจางอาจมีเชื้อจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรคพลักเข้าไปทำให้คนไข้ติดเชื้อได้ ถ้าต้องการเจือจาง Corticosteroid ointment อาจใช้ soft paraffin ได้ แต่จะนำมาเจือจาง Corticosteroid cream ไม่ได้ ปัจจุบันได้มีการทดลองใหม่ ๆ มากมายเพื่อจะศึกษาถึงอิทธิพลของชนิดหรือส่วนประกอบของ vehicle ที่มีต่อผลการรักษาของ steroid เนื่องจากได้มีการตระหนักถึงความสำคัญในข้อที่ว่า Corticosteroid ที่มีฤทธิ์แรงเมื่อผสมกับ vehicle ไม่เหมาะสมอาจไม่มีผลในทางรักษา หรือในทางตรงกันข้าม Corticosteroid ที่มีฤทธิ์อ่อนมีฤทธิ์ข้างเคียงน้อย ถ้าผสมกับ vehicle ที่เหมาะสมก็จะให้ผลในการรักษาใกล้เคียงกับชนิดที่มีฤทธิ์แรงได้

Sarkany et al. (1965) ได้ทดลองฤทธิ์ของ Corticosteroid ในยาพื้นต่าง ๆ กัน โดยดูผลจาก vasoconstriction effect ฤทธิ์ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวของมัน พบว่า ถ้าผสม Hydrocortisone กับ tetrahydrofurfuryl alcohol (T.H.F.A.) กับ acetdimethylamide (D.M.A.) และ vehicle ที่เหมาะสม จะมีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดหดตัวใกล้เคียงกับ Betamethasone -17 - valerate, Fluocinolone acetonide และ Triamcinolone (24)

Almeyda and Burt (1974) ได้ทดลองหาวิธีเพิ่มการซึมผ่านของ Hydrocortisone โดยนำมาผสมกับ urea (carbamide) เพื่อเพิ่ม hydration ของผิวหนังนำไปใช้รักษา atopic eczema เปรียบเทียบกับ Betamethasone

valerate cream พบว่ายาทั้งสองตำหรับให้ผลเท่ากัน

Whitefield and Mackenzie (1975) พบว่า ถ้านำ 0.1%

Hydrocortisone ผสมกับ propylene glycol และ aqueous solution ของ sodium lauryl sulphate จะมีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดหดตัวได้ใกล้เคียงกับ Halogenated steroid เมื่อนำตำหรับนี้ไปทดลองรักษาคนไข้ eczema พบว่าดีกว่า 1% Hydrocortisone cream

Cunliffe et al. (1975) ได้ทดลองพบว่า Fluoclorolone acetone ใน fatty propylene glycol (FAPG) base จะมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียร่วมกับฤทธิ์ของตัวสเตอรอยด์เอง

Barrett et al (1965) ได้ทดลองผลของขนาดของผงยาและอิทธิพลของยาพื้นที่มีต่อการซึมผ่านทางผิวหนัง ของ Fluocinolone acetone โดยดูจากฤทธิ์ของการทำให้เส้นเลือดหดตัว พบว่า Fluocinolone acetone จะมีการซึมผ่านที่มากขึ้นเมื่ออยู่ในรูป micronized powder โดยใช้ยาพื้นที่ประกอบด้วย white soft paraffin และ 5% propylene glycol ในตำหรับนี้ Fluocinolone acetone ละลายใน propylene glycol ซึ่งถูก dispersed ใน white soft paraffin. (3)

Assessment of Topical Corticosteroid Preparations

การเปลี่ยนแปลง สูตรโครงสร้างเพียงเล็กน้อยจะทำให้ได้ Corticosteroid ตัวใหม่ที่มีฤทธิ์เปลี่ยนไปมาก ทำให้ระยะหลัง ๆ นี้มีการผลิต สเตอรอยด์ตัวใหม่ ๆ ขึ้นมากมาย จึงมีผู้พยายามศึกษาถึงวิธีการต่าง ๆ ที่จะนำมาวิเคราะห์ความแรงของ Steroid เพื่อจะได้เป็นแนวทางที่จะนำมาตัดสินใจในการเลือกใช้ยาประเภทนี้

Mckenzie et. Stoughton (1962) ได้ทำการวิเคราะห์ความแรงของ Corticosteroid โดยนำเอาฤทธิ์ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวเฉพาะที่มาใช้ใน

การประเมินผลทางการดูดซึมของผิวหนัง แม้ว่าจะไม่มีข้อยืนยันแน่นอนว่า Corticosteroid ที่มีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดหดตัวมากจะมีฤทธิ์ลดการอักเสบสูงด้วย แต่ก็เป็นที่ยอมรับว่าฤทธิ์ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวจะมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับฤทธิ์ลดการอักเสบ

Dr. Laurence & A.L. Bacharach (1964) ได้นำฤทธิ์ในการลดความหนาของผิวหนังของ Corticosteroid มาใช้วิเคราะห์ Betnovate, Triamcinolone และ Synalar Cream ในความเข้มข้น 0.1%, 0.1% และ 0.025% ตามลำดับ ทายาบนทางหนูกทุกวันเป็นเวลา 18 วัน สังเกตผิวหนังของหนูกจะบางลง จากการทดลองโดยวิธีนี้พบว่า Synalar จะแรงเป็น 4 เท่าของ Triamcinolone และ Betnovate Cream การทดลองนี้ให้ผลค่อนข้างจะแน่นอนเพราะเป็นการสังเกตผลของยาโดยตรงและยาที่ใช้ก็เป็นยาที่เก็บมาจากห้องทดลอง แต่เป็นการกระทำให้สัตว์ทดลองซึ่งอาจให้ผลแตกต่างจากคนก็ได้ (12)

Sarkany et al. (1965) ได้ศึกษาถึงอิทธิพลของ vehicle ที่มีต่อการดูดซึมบนผิวหนังของ Corticosteroid โดยอาศัยฤทธิ์ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวตามวิธีของ McKenzie และ Stoughton โดยทดลองใช้ Betamethasone - 17 - valerate และ Fluocinolone acetonide ใน aqueous cream B.P., oily cream B.P., white soft paraffine B.P., carbowax 1500 พบว่า Betamethasone 17 valerate ใน carbowax 1500 จะมีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดหดตัวที่ต่ำที่สุด แต่ Fluocinolone acetonide กลับให้ผลตรงกันข้าม นอกจากนี้ยังได้ทดลองฤทธิ์ Hydrocortisone alcohol ใน vehicle ชนิดต่าง ๆ ให้ข้อสังเกตว่า Steroid ที่จะให้ผลก็ควรละลายใน vehicle ใน molecular form (24)

Kaidbey & Kligman (1974) ได้วิเคราะห์หาความแรงของ Corticosteroid ในคนโดยทำให้ผิวหนังเกิดแดงบวมด้วย 0.05 ml 80%

croton oil in mineral oil และ 0.1 ml น้ำมันก๊าสทาไว้ 20 ชั่วโมง จะเกิดบวมแดง จึงนำ Corticosteroid ชนิดต่าง ๆ มาทาทิ้งไว้นาน 6 ชั่วโมง สังเกตผลที่เกิดขึ้น พบว่า Fluocinolone acetonide (Synalar - Hp Syntex) และ Betamethasone 17 valerate (Valisone, Schering) ดีที่สุด Hydrocortisone (Hytone Dermik) ให้ผลน้อยที่สุด Triamcinolone (Aristocort - Hp, Lederle) ที่มีเปอร์เซ็นต์สูง ๆ จะมีผลดีกว่าเปอร์เซ็นต์ต่ำ ๆ นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบ Corticosteroid ชนิดเดียวกันใน cream และ ointment พบว่า Corticosteroid ointment จะให้ผลในการรักษาดีกว่า Corticosteroid cream (11)

B.W. Barry และ R Wood ford (1974) ใช้วิธีของ Mc Kenzie และ Stoughton ทดลอง Steroid cream และ gel ของบริษัทต่าง ๆ จำนวน 30 ตัว โดยวัดความชื้นมากหรือน้อยในระยะเวลาต่าง ๆ พบว่า Topilar ได้ผลดีกว่า Synalar และ Betnovate Cream ตามลำดับ (4)

Robert F. Clark (1975) ได้เปรียบเทียบผลการรักษา psoriasis ขนาดกลางไปจนถึงร้ายแรงของ Halcinonide 0.1% กับ Betamethasone valerate 0.1% ใน propylene glycol base เป็นเวลา 1 - 2 อาทิตย์ ในคนไข้ 49 ราย พบว่า Halcinonide สามารถใช้รักษา psoriasis ได้ดีกว่า Betamethasone 17 valerate (5)

B.S.N. Reddy (1976) ได้คิดวิธีวิเคราะห์ Corticosteroid ขึ้นมาใหม่เรียก Histamine assay Steroid โดยการนำ Steroid 8 ชนิดซึ่งละลายในแอลกอฮอล์ (alcohol) หยดลงบนแผ่นกระดาษ occlusive dressing เป็นเวลา 18 ชั่วโมง ล้างออกด้วยสบู่และน้ำทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง จึงฉีดด้วย 0.1% histamine acid phosphate solution ทิ้งไว้ 30 วินาที จึงเปรียบเทียบผลโดยกำหนดให้ Hydrocortisone มีความแรงเป็น 1 พบว่า ความแรงของ Prednisolone 1.7, Triamcinolone acetonide 21,

Flumethasone pivalate 23, Beclomethasone dipropionate 23,
 Flurandrenolide 23.8, Betamethasone 17 Valerate 24,
 Dexamethasone 25. (18) การวิเคราะห์โดยวิธีนี้มีข้อดี คือ ใช้ทดลองกับ Steroid
 ได้หลายตัวในคนเดียวกัน, ตรวจคุณสมบัติของการวิเคราะห์ได้ง่าย, สัมผัสไม่รบกวน
 ต่อการอ่านผลและเป็นการทดลองในคนโดยตรง แต่มิชอบเสียอย่างมากที่ steroid
 อยู่ใน alcohol ซึ่งในการรักษาที่เราใช้ยาพื้นชนิดต่าง ๆ ก็จะทำให้ผลที่ผิดไป

Vogt FC Rostenberg (1972) ได้ทดลองหาความแรงของ
 Betamethasone 17 valerate 0.1% เปรียบเทียบกับ Fluocinolone
 acetonide 0.025% พบว่า Betamethasone 17 valerate ดีกว่าใน
 clinical study (26)

Rosenberg EW (1971) พบว่า Fluocinonide Cream 0.05%
 ดีกว่า Betamethasone 17 valerate Cream 0.1% (21)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้สเตอรอยด์ครีมของบริษัทต่าง ๆ ที่มี
 จำหน่ายในประเทศไทย สำหรับเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาประเภทนี้
 ถึงแม้ว่าเคยมีผู้ทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบความแรงของสเตอรอยด์
 ไล่หลายวิธี แต่ก็ยังมีข้อบกพร่องที่จะทำให้ผลที่ออกมาคลาดเคลื่อนไปได้ เช่น
 Dr. Laurence และ A.L. Bacharach (1964) ได้หาฤทธิ์ลดการแบ่งเซลล์
 ของสเตอรอยด์บนทางหนู ผลที่ได้ก็อาจแตกต่างกันทางกรรมพันธุ์ Kaidbey และ
 Kligman (1974) หาฤทธิ์ลดการอักเสบโดยทำให้ผิวหนังบวมแดงก่อนโดยใช้
 น้ำมันสลอคและน้ำมันก๊าส ผลที่ออกมาปรากฏว่า สเตอรอยด์ตัวเดียวกันสามารถ
 ลดการบวมที่เกิดจากการใช้น้ำมันสลอคและน้ำมันก๊าสต่างกันอีกด้วย B.S.N.
 Reddy (1976) ได้ทดลองหาความแรงของสเตอรอยด์โดยใช้แอลกอฮอล์เป็น

ตัวห่าละลาย แต่ vehicle ที่ใช้มีความสำคัญกับการดูดซึมของสเตอรอยด์มาก จากขอบกพร่องต่าง ๆ เหล่านี้ ผู้วิจัยได้นำมาประมวลเพื่อหาวิธีการวิจัยที่จะ ให้ผลได้ถูกต้องและใกล้เคียงกับผลของยาที่จะนำไปใช้รักษาคนไข้โรคผิวหนัง มากที่สุด โดยใช้ฤทธิ์ในการทำให้เส้นเลือดหดตัวของสเตอรอยด์ตามวิธีของ Mc.Kenzie et. Stoughton (1962) ทำการทดลองบนแผ่นหลังของคน และสเตอรอยด์ที่ใช้ก็นำมาจากสเตอรอยด์ครีมของบริษัทต่าง ๆ ที่มีจำหน่าย ในท้องตลาด เป็นการค้นคว้าเรื่องพันธุกรรมและการใช้ vehicle ออกไป

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบถึงเทคนิคใหม่ ในการที่จะวิเคราะห์ความแรงของสเตอรอยด์ หลายชนิดในคนคนเดียว นอกจากนี้การวัดความชื้นของผิวหนังโดยวัดเส้นผ่าศูนย์กลางของผิวหนังที่ชื้นจะได้อัตราเลขที่แน่นอนกว่าการเปรียบเทียบระดับความชื้นที่เคย กระทำกันมาก่อน
2. เป็นการเปรียบเทียบความแรงของยาที่นำมารักษา จึงไม่มีความ คลาดเคลื่อนเกี่ยวกับยาพื้นที่ใช้ ทำให้แพทย์สามารถนำมาเป็นแนวทางในการที่ จะเลือกใช้ยากับผู้ป่วยได้ถูกต้อง
3. เปรียบเทียบ Steroid ชนิดเดียวกันในยาพื้น ชนิดเดียวกันแต่ ความแรงต่าง ๆ กัน ว่ามีผลในการลดการอักเสบต่างกันหรือไม่เพียงใด
4. ศึกษาถึงความสำคัญของยาพื้นต่างชนิดกันในสเตอรอยด์ชนิดเดียว กัน
5. เปรียบเทียบราคาของสเตอรอยด์ชนิดเดียวกันของแต่ละชนิดเพื่อ เป็นการช่วยในการประหยัด