

บทที่ 3

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

รายงานการวิจัยที่เกี่ยวกับการนำ PTU มาใช้ในการรักษาโรค PSORIASIS

ความคิดที่จะนำ PTU มารักษา psoriasis เป็นความคิดใหม่ โดยในปี 1993 Elias AN และคณะ⁽⁴⁶⁾ ได้ทำการทดลองแบบเปิด (Open trial) โดยให้ผู้ป่วยทั้งหมด 10 คนรับประทานยา PTU (100 mg) ทุก 8 ชั่วโมง ผลปรากฏว่ามีผู้ป่วย 3 คนถอนตัวออกไปจากการทดลอง เนื่องจาก

คนที่ 1 มีผื่นที่ผิวหนัง เมื่อหยุดยาผื่นดีขึ้น จึงคิดว่าเกิดจากแพ้ยา

คนที่ 2 เมื่อรับประทานยาไป 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยเชื่อว่ายา PTU ไม่ช่วยให้ดีขึ้น จึงเปลี่ยนไปใช้ยาสเตียรอยด์อย่างแรง

คนที่ 3 หยุดยาเพราะเหตุผลส่วนตัว

ส่วนที่เหลือประเมินผื่นจาก

1. Psoriasis Area Severity Index (PASI) scores⁽⁴⁷⁾ พบว่าผู้ป่วย 2 คน ผื่นหายไปเกือบหมด 5 คนผื่นดีขึ้นปานกลาง

2. ผลชิ้นเนื้อ (histologic scores) พบว่าผื่นดีขึ้น 6 คน

ต่อมาในปลายปี 1994 คณะผู้วิจัยเดิม⁽⁴⁸⁾ จึงได้ทดลองนำสาร PTU มาทำการทดลองแบบมีกลุ่มควบคุม (double-blinded control trial) โดยทำเป็นยาในรูปของยาทา (5% PTU lotion) โดยมีผู้ป่วย psoriasis vulgaris เป็นอาสาสมัครจำนวน 9 คน ทำการทดลองโดยในผู้ป่วย 1 คนจะสุ่มเลือกผื่น 3 ผื่นเพื่อที่จะทายา 3 ชนิด อันได้แก่ 5% PTU lotion, ยาหลอก (placebo ซึ่งในที่นี้ คือ Eucerin lotion ซึ่งเป็นครีมให้ความชุ่มชื้นแก่ผิว) และผื่นที่ไม่ได้ทายาอะไรเลย ซึ่งจัดเป็นกลุ่มควบคุม (control) โดยทายาวันละ 3 ครั้ง

การศึกษานี้ใช้ตัววัดผล คือ

1. ผลชิ้นเนื้อ (histologic scores) พบว่า 5% PTU lotion ทำให้ผื่นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทายาไปได้ 4 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ และมีผู้ป่วย 2 คนที่ผื่นหายจนเกือบหมด ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) และกลุ่มควบคุมพบว่าผื่นมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ความหนาของผื่น โดยใช้เครื่องวัด (oculomicrometer) พบว่า 5% PTU lotion ทำให้ผื่นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยาหลอกและกลุ่มควบคุมผื่นแฉ่ง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่า

1. คะแนนทางคลินิก(clinical scores) ในกลุ่มที่ได้รับ 5% PTU lotion ในสัปดาห์ที่ 8 มีคะแนนสูงกว่า (ผื่นแห้ง) ที่สัปดาห์ที่ 4 (ค่าเฉลี่ย \pm SE = 4.0 \pm 0.62 ที่ $P < 0.02$ และ 3.7 \pm 0.3 ที่ $P < 0.0001$ ตามลำดับ) ซึ่งแสดงว่าเมื่อรักษาไปนานขึ้นผื่นกลับแห้งลง ทำให้น่าสงสัยว่าในระยะยาว 5% PTU lotion จะยังคงให้ผลดีอยู่หรือไม่

2. การศึกษานี้ใช้ Mann-Whitney U Test ในการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย ซึ่งไม่ถูกต้อง เพราะการทดลองนี้ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเป็นคน ๆ เดียวกัน มีความสัมพันธ์กัน (Dependent group) แต่ Mann-Whitney U Test นั้นใช้กับกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมที่ไม่มีความสัมพันธ์กัน (Independent group)

3. ยานี้ได้ผลดีในคนต่างชาติ ในอเมริกา ซึ่งก็ไม่แน่ว่าจะได้ผลเช่นนี้ในคนไทย

4. ยาใหม่ที่จะนำมารักษากันอย่างกว้างขวางเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป คงต้องมีการศึกษาที่ให้ผลตรงกันว่าได้ผลดีจากหลาย ๆ การศึกษา หลาย ๆ การทดลอง จากที่ต่าง ๆ ในบุคคลต่าง ๆ กัน คงไม่ใช่จากการศึกษาจากส่วนเล็ก ๆ ส่วนหนึ่งของโลก และใช้ผู้ป่วยเพียง 7 คน เป็นตัวแทนของยาใหม่ ที่จะนำไปใช้กับคนทั่วโลก

5. ยา 5% PTU lotion สามารถผลิตได้จากห้องยาใน รพ.จุฬาลงกรณ์ ซึ่งต้นทุนปานกลางนำมาทาวันละ 3 ครั้ง และได้มีผู้ศึกษาแล้ว ถึงผลดีของยานี้ว่า ให้ผลดีมากกว่าผลเสีย⁽⁴⁸⁾ ทั้งในสภาพที่ดีที่สุด (efficacy) ในชีวิตจริง (effectiveness) และในแง่ของความคุ้มค่าในการให้บริการ (efficiency)

6. เมื่อ 5% PTU lotion ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วย psoriasis vulgaris ก็น่าจะให้ผลดีและอาจนำไปใช้ในการรักษา psoriasis ชนิดอื่นๆ ได้ด้วย

จากเหตุผลทั้ง 6 ข้อ และจากการทดลองนี้ที่ว่า 5% PTU lotion ทำให้ผื่นดีขึ้น และมี 2 คนที่ผื่นหายเกือบหมด แต่อีก 5 คนผื่นเพียงแค่อ่อนลง ดังนั้นถ้าเพิ่มความเข้มข้นของยา PTU ผื่นน่าจะดีกว่านี้ จึงคิดว่าน่าจะทำการทดลองยา 10% PTU lotion ในผู้ป่วย psoriasis vulgaris ในคนไทย

(ได้ทดลองทำ pilot study โดยใช้ 5% PTU lotion ในผู้ป่วย 2 คน ติดตาม 14 สัปดาห์ ก็พบว่าผื่นดีขึ้นแต่ไม่มาก จึงได้ทดลองใช้ 10% PTU lotion ในผู้ป่วยอีก 2 คน ติดตาม 10 สัปดาห์พบว่าผื่นดีขึ้นมาก)

ในปี 1995 คณะผู้วิจัยเดิม⁽⁴⁹⁾ ได้ทดลองรักษาผู้ป่วย psoriasis vulgaris 3 คน โดยให้รับประทานยา PTU ในขนาดต่ำ โดย

- ผู้ป่วยคนที่ 1 เป็นโรคนี้มานาน 50 ปี ให้รับประทาน วันละ 50 mg วันละครั้ง
- ผู้ป่วยคนที่ 2 เป็นโรคนี้มานาน 7 ปี ให้รับประทานวันละ 100 mg โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง
- ผู้ป่วยคนที่ 3 เป็นโรคนี้มานาน 30 ปี ทดลองโดยในเดือนแรกให้รับประทาน ครั้งละ 100 mg ทุก 8 ชั่วโมง ในเดือนที่ 2 และ 3 ให้รับประทานครั้งละ 50 mg ทุก 8 ชั่วโมง

- ประเมินผลเหมือนครั้งเมื่อทดลองในปี 1993 โดย PASI scores และ histologic scores
- ผลการทดลองพบว่าผู้ป่วยทุกคนผื่นดีขึ้นมาก และไม่มีผลข้างเคียงจากยา

ปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดในการเกิดโรค psoriasis แต่เชื่อกันว่าในช่วงแรกมี T cell เข้ามาที่ผิวหนังเป็นจำนวนมาก⁽⁵⁰⁾ และ T cell เหล่านี้มีการหลั่งสาร cytokines ซึ่งมีผลทำให้เซลล์ผิวหนังบริเวณนั้นแบ่งตัวเร็วมากขึ้น ทำให้เกิดเป็นผื่นนูนหนา มีขุยมากขึ้น อันเป็นลักษณะของโรค psoriasis ขึ้น⁽⁵¹⁻⁵⁶⁾

กลไกที่เชื่อว่ายา PTU (Propylthiouracil) สามารถรักษาโรค psoriasis ได้คือ

1. PTU ช่วยส่งเสริมให้มีการสร้างสาร interleukin (IL)2 จาก Th 1 cell ซึ่ง Th 1 cell ยังสร้างสาร interferon gamma (IFN-gamma) ด้วย ซึ่ง IFN-gamma นี้มีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง อันเป็นผลมาจากการกระตุ้นของสาร IL-4 และ IL-5 ซึ่งสร้างจาก Th 2 cell จึงเชื่อกันว่า IL-2 ก็มีผลอันเดียวกันนี้ด้วย⁽⁵⁷⁾

2. เชื่อว่า PTU เป็นตัวกำจัด free radical ที่สำคัญและมีประสิทธิภาพมาก⁽⁵⁸⁾ อันมีผลทำให้ปริมาณ free radical ซึ่งมีหน้าที่กระตุ้น Th 2 cell ให้สร้างสาร IL-4 และ IL-5 ไปกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังลดลง

3. เชื่อว่า PTU สามารถลดการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังโดยตรงและ/หรือ โดยการกระตุ้นให้มีการสร้างสารซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ผิวหนังเพิ่มขึ้น สารเหล่านี้ได้แก่ parathyroid hormone-related peptide (PTHrP), transforming growth factor (TGF) - Beta และ IL-1 receptor antagonist peptide (IRAP)

4. PTU จะไปจับกับ T3R⁽⁵⁹⁾ (receptor ของพวก steroid, retinoids และวิตามินดี) และสารประกอบนี้จะทำหน้าที่กดยีนส์ คล้ายกับสารที่ผลิตได้จาก oncogene ของเชื้อไวรัส คือ V-erb A⁽⁶⁰⁾ ดังนั้นการจับกันของ PTU-T3R น่าจะทำหน้าที่เหมือนยีนส์กดการสร้างผิวหนัง⁽⁴⁸⁾

5. ลดสาร PCNA (proliferating cell nuclear antigen) ซึ่งเป็นสารที่แสดงว่าเซลล์มีการแบ่งตัว พบว่าในชั้นหนังกำพร้าของผู้ป่วย psoriasis ที่ได้รับ PTU นั้น สารนี้มีจำนวนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁴²⁾