

การทบทวนอย่างเป็นระบบประสิทธิผลยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน ในการรักษาโรคต่างขา

ปิยนุช สามทิพย์ ภ.บ., บัวเพชร ศรีเพชร จภ.บ., กิติพันธ์ ขาวน้อม จภ.บ.

โรงพยาบาลโรคผิวหนังเขตร้อนภาคใต้ จังหวัดตรัง ตำบลบ้านควน อำเภอเมือง จังหวัดตรัง 92000

Abstract: A Systematic Review on the Effectiveness of Topical Calcineurin Inhibitors in Vitiligo

Piyanuch Samtip, Pharm.D., Buaphet Sriphet, B.Sc., Kitipan Khaonim, M.Sc.

Southern Regional Hospital of Tropical Dermatology, Bankuan, Mueang Trang, Trang 92000

(E-mail: Done_290335@hotmail.com)

(Received: October 19, 2020; Revised: March 5, 2021; Accepted: March 12, 2021)

Background: Topical calcineurin inhibitors are used as the second-line drugs for the treatment of vitiligo. However, no summarization of all effectiveness has been evaluated. Researchers are interested in the subject.

Objective: This study aimed to review literature systematically on the effectiveness of topical calcineurin inhibitors in vitiligo.

Method: A systematic review search of databases that met the inclusion and exclusion criteria. Relevant data were obtained from PubMed. A systematic search of databases resulted in keywords such as topical calcineurin inhibitors and vitiligo. Comparative randomized controlled trials investigating topical calcineurin inhibitors in vitiligo were searched, written in English. Two independent authors evaluated the title, abstract, quality of studies, and extract data.

Result: A systematic search of databases revealed that 4 articles met the inclusion and exclusion criteria from 33 articles. The result showed that topical calcineurin inhibitors be effective for the treatment of vitiligo.

Conclusion: Topical calcineurin inhibitors can be used as an alternative for the treatment of vitiligo. However, randomized controlled trials are still needed in order to can be synthesized and analyzed for meta-analysis and confirm the effectiveness of topical calcineurin inhibitors.

Keywords: Topical calcineurin inhibitors, Vitiligo, Systematic review

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนถูกนำมาใช้เป็นยา ลำดับที่สองในการรักษาโรคต่างขา อย่างไรก็ตามยังไม่มี การสรุปผลที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาเรื่องดังกล่าว **วัตถุประสงค์:** เพื่อทบทวนอย่างเป็นระบบของประสิทธิผลของยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน ในการรักษาโรคต่างขา **วิธีการ:** ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของงานวิจัยโดยสืบค้นบทความจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ PubMed จากคำสำคัญคือยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนและโรคต่างขา และคัดเลือกเฉพาะการศึกษาที่เป็น randomized controlled trials ที่เกี่ยวกับประสิทธิผลของยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนในการรักษาโรคต่างขา และมีการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น ผู้วิจัยจำนวน 2 คน ประเมินชื่อเรื่อง บทคัดย่อ คุณภาพงานวิจัย และแยก

ข้อมูลแบบเป็นอิสระต่อกัน **ผล:** จากการสืบค้นมีบทความในเบื้องต้น ทั้งหมดจำนวน 33 บทความ จากนั้นคัดกรองด้วยการอ่านชื่อเรื่อง และบทคัดย่อ เหลือบทความทั้งหมดจำนวน 4 บทความที่เกี่ยวข้องกับ ประสิทธิผลของยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนในการรักษาโรคต่างขา พบว่ายาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนมีประสิทธิผลในการรักษาโรคต่างขา **สรุป:** ยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนสามารถนำไปพิจารณา เป็นทางเลือกในการรักษาโรคต่างขาได้ อย่างไรก็ตาม ควรมีการ ศึกษาแบบ randomized controlled trials ขนาดใหญ่เพื่อสามารถ นำมาสังเคราะห์หาค่าความน่าเชื่อถือได้ และเพื่อยืนยันประสิทธิผลของ ยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน

คำสำคัญ: ยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน โรคต่างขา การ ทบทวนอย่างเป็นระบบ

บทนำ

โรคต่างชาวมืดคือโรคที่มีความผิดปกติของสีผิวหนึ่ง โดยผิวสีปกติมีการเปลี่ยนแปลงเกิดเป็นรอยโรคสีขาวขอบเขตชัด และเกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีในผิวหนังถูกทำลายไปจนลดจำนวนลงหรือหายไป โรคต่างชาวมืดเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยแต่สามารถพบได้ในทุกเพศ ทุกวัย และทุกเชื้อชาติพบประมาณ 1-2% ของประชากรโลก¹ จากสถิติผู้มารับบริการที่โรงพยาบาลโรคผิวหนังเขตร้อนภาคใต้ จังหวัดตรังตั้งแต่ปีพ.ศ.2560-2562 พบผู้ป่วยที่เป็นโรคต่างชาวมืดจำนวน 569 ราย, 595 ราย, และ 672 ราย ตามลำดับ² แม้ว่าโรคนี้ไม่มีอันตรายถึงชีวิตแต่สามารถส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยเฉพาะการดำรงชีวิตประจำวัน เนื่องจากรอยโรคมักเกิดในบริเวณที่สังเกตเห็นง่าย ทำให้ผู้ป่วยขาดความมั่นใจในการเข้าสังคม ต้องคอยปิดบังรอยโรคเพื่อไม่ให้เป็นที่สังเกต และอาจเกิดปัญหาสุขภาพจิตและโรคซึมเศร้าตามมาได้ ดังนั้นจึงต้องตระหนักถึงหน้าที่สหสาขาการให้บริการรักษาผู้ป่วยโรคต่างชาวมืดแก่ การใช้ยา การฉายแสง การใช้เลเซอร์ การผ่าตัด เป็นต้น แล้วควรประเมินและให้ความสำคัญในเรื่องการเข้าสังคมและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย

การรักษาโรคต่างชาวมืดโดยการใช้ยาจัดเป็นการรักษาหลักและเป็นการรักษาที่นิยมใช้เป็นลำดับแรก³ และปัจจัยที่ควรนำมาพิจารณาในการเลือกใช้ยาแต่ละชนิด ได้แก่ ข้อมูลการศึกษาของยาแต่ละตัว ชนิดและพื้นที่ของโรคต่างชาวมืด ความรุนแรงและการลุกลามของโรค การตอบสนองต่อยา รวมทั้งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา เป็นต้น เพื่อประโยชน์ในการรักษาที่มีประสิทธิภาพเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดของผู้ป่วยโรคต่างชาวมืด สำหรับยาที่ใช้รักษาโรคต่างชาวมืดลำดับแรกคือยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เนื่องจากเป็นยาที่มีการศึกษาจำนวนมากรับรองผลการรักษา ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์คือการลดการทำลายของเซลล์สร้างเม็ดสีโดยผ่านกลไกการลดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันในผิวหนัง โดยเฉพาะการลดการทำงานของ T lymphocyte ซึ่งพบในรอยโรคต่างชาวมืด นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการเพิ่มขึ้นของเซลล์สร้างเม็ดสี รวมทั้งการสร้างเม็ดสีในรอยโรคต่างชาวมืดด้วย⁴ อย่างไรก็ตามการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลาอันอาจเกิดผลข้างเคียงต่อผิวหนังและร่างกายได้ เช่น ตุ่มขุมขนอักเสบคล้ายสิว ผิวหนังบาง เส้นเลือดขยาย จ้ำเลือดตามผิวหนัง รอยแตกตามผิวหนัง ขนยาวขึ้น และการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย⁵⁻⁸ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการบริหารยาและเฝ้าติดตามอาการข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

ยาที่ใช้รักษาโรคต่างชาวมืดลำดับที่สองคือยาทากลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน เช่น pimecrolimus, tacrolimus เป็นต้น ซึ่งนำมาใช้รักษาโรคต่างชาวมืดตั้งแต่ปีค.ศ. 2002⁹ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ T lymphocyte นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase การเคลื่อนตัวและการพัฒนาของเซลล์สร้างเม็ดสีด้วย การเคลื่อนตัวของเซลล์สร้างเม็ดสีเชื่อว่าเป็นผลจากการเพิ่ม syndecan-2 expression¹⁰ สำหรับผลข้างเคียงในการใช้ยาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน ได้แก่ อาการผิวดำแดง คัน ระคาย แสบร้อน rosacea-like dermatitis สิว ขนดก

เป็นต้น¹¹⁻¹⁶ สำหรับความปลอดภัยในเด็ก พบว่า 1% pimecrolimus cream และ 0.03% tacrolimus ointment สามารถใช้ได้ ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป และ 0.1% tacrolimus ointment สามารถใช้ได้ ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 16 ปี และยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนจัดเป็นยาในกลุ่ม pregnancy category C ดังนั้นควรระมัดระวังหากต้องใช้ในสตรีมีครรภ์¹⁷ ในภาพรวมการใช้ยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนจัดเป็นยาที่ได้ผลสำหรับการรักษาโรคต่างชาวมืดบริเวณใบหน้าและคอ ให้ผลการรักษาใกล้เคียงหรือต่ำกว่าการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า จากการทบทวนอย่างเป็นระบบ พบว่ายาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนสามารถนำมาใช้รักษาโรคต่างชาวมืดได้ โดยการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนอย่างเป็นระบบของประสิทธิผลของยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนในการรักษาโรคต่างชาวมืดเพื่อเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคต่างชาวมืดต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

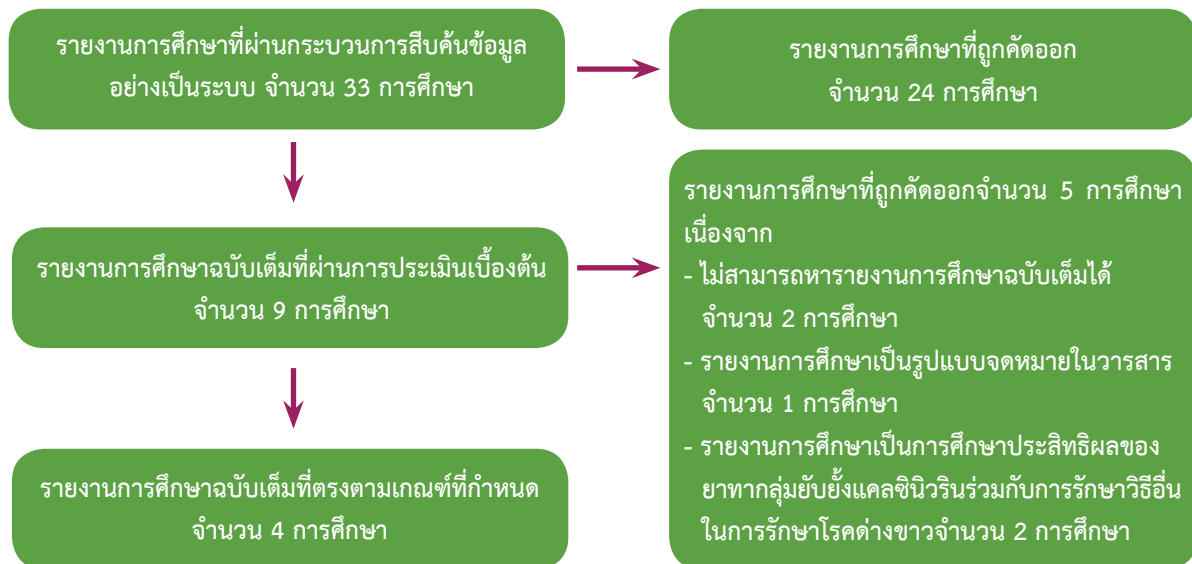
การศึกษานี้เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบ โดยสืบค้นเอกสารจากฐานข้อมูล MEDLINE ผ่าน PubMed ตามกลยุทธ์การสืบค้น จากคำสำคัญคือ vitiligo และ calcineurin inhibitors คัดเลือกรายงานการศึกษาเฉพาะที่เป็น randomized controlled trial ที่เกี่ยวกับประสิทธิผลของยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนในการรักษาโรคต่างชาวมืด และตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษที่รายงานไว้ตั้งแต่อดีตถึงปี 2019 เท่านั้น ประชากรคือผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคต่างชาวมืดโดยแพทย์สาขาตจวทยา ซึ่งเกณฑ์คัดเข้าผู้เข้าร่วมโครงการคือผู้ป่วยโรคต่างชาวมืดที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน และเกณฑ์คัดออกคือผู้ป่วยโรคต่างชาวมืดที่ได้รับการรักษาโดยวิธีอื่นร่วมด้วย เช่น การฉายแสง การใช้เลเซอร์ เป็นต้น โดยการวัดผลลัพธ์ประกอบด้วย การวัดผลลัพธ์หลักคือการกลับมาของสีผิวหรือการเพิ่มขึ้นของเม็ดสี และผลลัพธ์รองคืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและการกลับเป็นซ้ำ การเก็บข้อมูลดำเนินการโดยการคัดเลือกการศึกษา ซึ่งผู้วิจัย 2 คนดำเนินการตรวจสอบชื่อเรื่องและบทคัดย่อทั้งหมดที่ได้จากการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นอิสระต่อกัน ทั้งนี้การศึกษาที่ไม่ตรงกับเกณฑ์คัดเข้าอย่างชัดเจนจะถูกคัดออก ในกรณีผลการคัดเลือกไม่ตรงกันผู้วิจัยทั้ง 4 คนจะประชุมร่วมกันและแสดงข้อคิดเห็นด้านวิชาการที่เกี่ยวข้อง และร่วมกันสรุปสุดท้ายในการคัดเลือกการศึกษา ซึ่งการศึกษาที่ได้จากการสืบค้นข้อมูลจะถูกประเมินคุณภาพโดยผู้วิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน หากมีประเด็นที่ความเห็นไม่ตรงกัน จะปรึกษานานาชาติได้ข้อยุติ โดยมีเกณฑ์ในการประเมินระดับความเสี่ยงของอคติเป็น 3 ระดับ คือ low risk of bias (ความเสี่ยงต่ำ) เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพดี, high risk of bias (ความเสี่ยงสูง) เป็นการศึกษาที่ไม่มีคุณภาพ, และ unclear risk of bias (ความเสี่ยงไม่ชัดเจน) เป็นการศึกษาที่ไม่สามารถระบุคุณภาพได้ในการประเมินความเสี่ยงของอคติใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงของอคติของ The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention 4.2.6¹⁸ ซึ่งมีเกณฑ์ดังนี้คือ การสร้างลำดับของผู้เข้าร่วมโครงการ (sequence generation), การจัด

ผู้เข้าร่วมโครงการโดยการสุ่มอย่างปกปิด (allocation concealment), การปกปิดวิธีการรักษาของผู้เข้าร่วมโครงการและผู้วิจัย (blinding of participants and personnel), การปกปิดวิธีการดูแลรักษาของผู้วัดผล (blinding of outcome assessment), จำนวนข้อมูลของผลลัพธ์ที่ไม่ครบถ้วน (incomplete outcome data), การเลือกผลลัพธ์เพื่อรายงาน (selective reporting) และอคติอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้น (other bias) สำหรับการวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูลดำเนินการโดยการแยกข้อมูลที่ได้จากการศึกษาที่ได้รับการคัดเข้า อาทิ จำนวนผู้ป่วย อายุ ชนิดและพื้นที่ของโรคต่างขา การตอบสนองต่อยา และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา จะถูกคัดแยกอย่างเป็นอิสระต่อกันโดยผู้วิจัย 2 คน ในประเด็นที่มีความเห็นไม่ตรงกัน ทีมผู้วิจัยทั้ง 4 คน จะมีการประชุมหารือกันเพื่อหาข้อยุติ และผู้วิจัยจะนำผลการสืบค้นข้อมูลที่ได้มาสังเคราะห์ข้อมูลแบบพรรณนา (descriptive synthesis) แต่ไม่มีการทำวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เนื่องจากทั้ง 4

การศึกษามีประเด็นการศึกษาและการวัดผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน ทำให้ไม่สามารถรวมข้อมูลเข้าด้วยกันเพื่อการสังเคราะห์ได้ และไม่มีกรวิเคราะห์กลุ่มย่อยและการหาความไม่เข้ากันของการศึกษา (subgroup analysis and investigation of heterogeneity) เนื่องจากทั้ง 4 การศึกษามีประเด็นการศึกษาและการวัดผลลัพธ์ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้ไม่สามารถรวมข้อมูลเข้าด้วยกันเพื่อการวิเคราะห์ได้

ผล

การสืบค้นข้อมูลตามกลยุทธ์จากฐานข้อมูล MEDLINE ผ่าน PubMed ได้เอกสารรายงานการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 33 การศึกษา คัดเลือกเอกสารที่เกี่ยวข้องจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อในเบื้องต้นได้จำนวน 9 การศึกษา และเมื่อพิจารณาเอกสารการศึกษาลบเพิ่มเติมจากรายงานการศึกษาที่ได้รับ โดยพิจารณาเฉพาะประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการวัดผลลัพธ์ เหลือจำนวน 4 การศึกษา ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนภูมิการคัดเลือกเอกสารการศึกษา

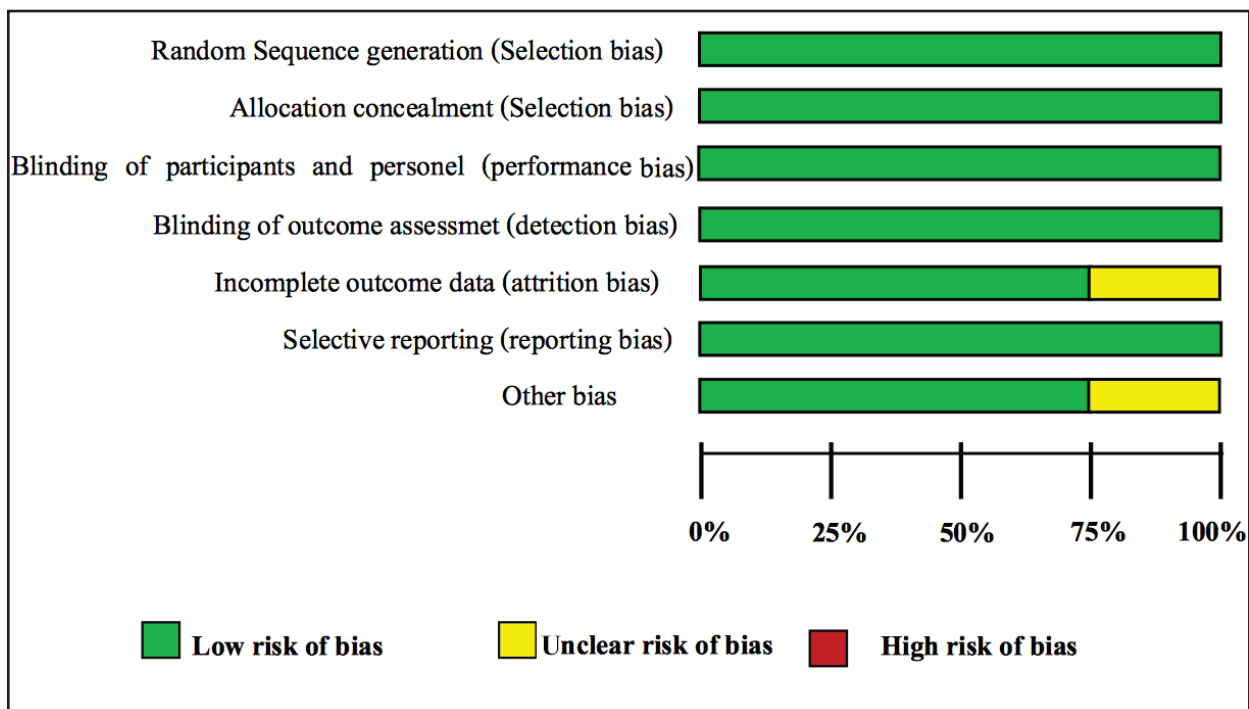
ผลการประเมินคุณภาพเอกสารการศึกษา

จากการประเมินเอกสารการศึกษาที่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนดจำนวน 4 การศึกษา ได้แก่ Veronica 2003¹¹, Radakovic 2009¹⁹, Cavalie 2015²⁰ และ Dawid 2006²¹ พบว่ามี 3 การศึกษาที่มีหัวข้อการประเมินทุกข้ออยู่ในระดับมีคุณภาพดี (low risk of bias) ได้แก่ การศึกษาของ Veronica 2003¹¹, Cavalie 2015²⁰ และ Dawid 2006²¹ ส่วนการศึกษาของ

Radakovic 2009¹⁹ มีหัวข้อการประเมินส่วนใหญ่อยู่ในระดับมีคุณภาพดี (low risk of bias) และมี 2 หัวข้อการประเมินอยู่ในระดับไม่สามารถระบุคุณภาพการศึกษา (unclear risk of bias) คือไม่ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนข้อมูลของผลลัพธ์ที่ไม่ครบถ้วน และอคติอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้น โดยมีรายละเอียดผลการประเมินคุณภาพเอกสารการศึกษา ดังรูปที่ 2 และรูปที่ 3

	Random Sequence	Allocation	Blinding	Blinding	Incomplete	Selective	Other
Dawid 2006	+	+	+	+	+	+	+
Radakovic 2009	+	+	+	+	?	+	?
Cavalié 2015	+	+	+	+	+	+	+
Veronica 2003	+	+	+	+	+	+	+

รูปที่ 2 แผนภูมิความเสี่ยงของอคติแต่ละการศึกษา



รูปที่ 3 แผนภูมิความเสี่ยงของอคติรวมทุกการศึกษา

- การสร้างลำดับของผู้เข้าร่วมโครงการ (sequence generation) พบว่าทั้ง 4 การศึกษา ใช้วิธีการสุ่มสร้างลำดับของผู้เข้าร่วมโครงการ จึงจัดเป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk of bias)

- การจัดผู้เข้าร่วมโครงการโดยการสุ่มอย่างปกปิด (allocation concealment) พบว่าทั้ง 4 การศึกษา ระบุวิธีการจัดการผู้เข้าร่วมโครงการชัดเจน จึงจัดเป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk of bias)

- การปกปิดวิธีการรักษาของผู้เข้าร่วมโครงการ และผู้วิจัย (blinding of participants and personnel) พบว่าทั้ง 4 การศึกษา ได้มีการปกปิดวิธีการดูแลรักษาผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย จึงจัดเป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk of bias)

- การปกปิดวิธีการดูแลรักษาของผู้วัดผล (blinding of outcome assessment) พบว่าทั้ง 4 การศึกษา ได้มีการปกปิดวิธีการดูแลรักษากับผู้วัดผล จึงจัดเป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk of bias)

- จำนวนข้อมูลของผลลัพธ์ที่ไม่ครบถ้วน (incomplete outcome data) พบว่าการศึกษาของ Veronica 2003¹¹, Cavalie 2015²⁰ และ Dawid 2006²¹ มีจำนวนผลลัพธ์ครบถ้วน จึงจัดเป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk of bias) การศึกษาของ Radakovic 2009¹⁹ ไม่มีการกล่าวถึงจำนวนข้อมูลของผลลัพธ์ที่ไม่ครบถ้วน จึงจัดเป็นข้อมูลไม่ชัดเจน (unclear risk of bias)

- การเลือกผลลัพธ์เพื่อรายงาน (selective reporting) พบว่าทั้ง 4 การศึกษา มีการรายงานผลการศึกษาดำเนินการตามวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือครบถ้วน จึงจัดเป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk of bias)

- อคติอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้น (other bias) พบว่าการศึกษาของ Veronica 2003¹¹, Cavalie 2015²⁰ และ Dawid 2006²¹ มีการรายงานเรื่องแหล่งเงินทุนสนับสนุน แต่ไม่มีบทบาทกับการศึกษา จึงจัดเป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk of bias) การศึกษาของ Radakovic 2009¹⁹ ไม่มีการรายงานหรือไม่เปิดเผยแหล่งเงินทุนสนับสนุน จึงจัดเป็นข้อมูลไม่ชัดเจน (unclear risk of bias)

ผลการวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาประสิทธิผลยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรินในการรักษาโรคต่างขา จากการศึกษาการทบทวนอย่างเป็นระบบจากรายงานการศึกษาระดับต่ำที่ตรงตามเกณฑ์กำหนด จำนวน 4 การศึกษา ดังนี้

Veronica 2003¹¹ ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาทา 0.1% tacrolimus เทียบกับ 0.05% clobetasol propionate ในผู้ป่วยโรคต่างขาในเด็ก เป็นการศึกษาแบบ randomized double-blind trial โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคต่างขาในเด็กที่อายุไม่เกิน 18 ปี จำนวน 20 ราย (ผู้หญิง 16 ราย และผู้ชาย 4 ราย) ดำเนินการคัดเลือกตำแหน่งของรอยโรคบนร่างกาย 2 รอยโรคที่สมมาตร มีขนาดและเวลาการเกิดรอยโรคเท่ากันและไม่ได้รับการรักษาด้วยยาทาหรือยาทาเป็น

ระยะเวลา 2 เดือนก่อนที่จะมีการเข้าร่วมการศึกษา และทำการรักษาด้วยยาทา 0.1% tacrolimus และ 0.05% clobetasol propionate เป็นระยะเวลา 2 เดือน ประเมินผลการรักษาโดยการกลับมาของสีผิว ซึ่งจะประเมินรอยโรคจากภาพถ่ายก่อนการรักษาเทียบกับหลังการรักษาทุกๆ 2 สัปดาห์ การประเมินรอยโรคจากภาพถ่ายทำโดยแพทย์ 2 ท่าน ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการศึกษาในครั้งนี้ และทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ดิจิทัลแบบมอร์โฟเมตริกซ์ (morphometric digitalized computer program) โดยจะมีการประเมินในด้านลักษณะของสีผิว ระยะเวลาการตอบสนอง อาการของโรค เส้นเลือดฝอยขยาย และผิวหนังบาง ทุก 2 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 18 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 90 มีการกลับมาของสีผิว โดยผู้ป่วยโรคต่างขาที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา 0.05% clobetasol propionate พบว่ามีการกลับมาของสีผิวร้อยละ 49.3 ของผู้ป่วย และผู้ป่วยโรคต่างขาที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา 0.1% tacrolimus พบว่ามีการกลับมาของสีผิวร้อยละ 41.3 ของผู้ป่วย รอยโรคในผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่ทายา 0.05 % clobetasol propionate มีอาการผิวหนังบาง และ 2 รอยโรคมีเส้นเลือดฝอยขยาย และยาทา 0.1%

tacrolimus ทำให้เกิดความรู้สึกแสบร้อนใน 2 รอยโรค การศึกษาชิ้นนี้สรุปได้ว่ายาทา 0.1 % tacrolimus มีประสิทธิผลในการช่วยการกลับมาของสีผิวเทียบเท่ากับ 0.05 % clobetasol propionate ในผู้ป่วยโรคต่างขาในเด็ก และไม่ทำให้เกิดอาการผิวหนังบางหรืออาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ดังนั้นยาทา 0.1% tacrolimus จึงมีประโยชน์อย่างมากในการรักษาโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็ก และในบริเวณผิวหนังที่บอบบาง เช่น เปลือกตา ใบหน้า และเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรคผิวหนังอื่นๆ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาเดี่ยวหรือเป็นเวลานาน

Radakovic 2009¹⁹ ศึกษาการตอบสนองการรักษาโรคต่างขา ด้วยการทายา 0.1 % tacrolimus วันละ 1 ครั้งกับวันละ 2 ครั้ง เป็นการศึกษาแบบ controlled, randomized, observer-blinded study โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคต่างขาชนิด generalized vitiligo จำนวน 17 ราย โดยในผู้ป่วยแต่ละคน รอยโรคจำนวน 2 รอยโรคจะถูกเลือกแบบสุ่มเพื่อเข้ารับการรักษาโดยการทายา 0.1% tacrolimus วันละ 1 ครั้งหรือ วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน และในผู้ป่วยจำนวน 10 คน รอยโรคที่ 3 จะไม่ได้รับการรักษาเพื่อให้เป็นกลุ่มควบคุม ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคต่างขา จำนวน 15 รายที่มีจำนวนรอยโรคทั้งหมด 40 รอยโรคที่ได้รับการรักษาโดยการทายา 0.1 % tacrolimus วันละ 2 ครั้ง เป็นผลให้รอยโรคจำนวน 2 รอยโรคมีสีผิวกลับมาในระดับดีมาก (มากกว่าร้อยละ 75) จำนวนรอยโรค 4 รอยโรคที่มีสีผิวกลับมาในระดับกลาง (มากกว่าร้อยละ 25 ถึงร้อยละ 50) จำนวนรอยโรค 4 รอยโรคมีสีผิวกลับมาในระดับน้อย (ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 25) และมีจำนวนรอยโรค 5 รอยโรคที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาคือไม่มีการเปลี่ยนแปลงของสีผิว สำหรับการทายา 0.1 % tacrolimus วันละ 1 ครั้ง เป็นผลให้รอยโรคจำนวน 2 รอยโรคมีสีผิวกลับมาในระดับกลาง จำนวนรอยโรค 5 รอยโรคมีสีผิวกลับมาในระดับน้อย และมีจำนวนรอยโรค 8 รอยโรคที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาคือไม่มีการเปลี่ยนแปลงของสีผิว และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการทายา 0.1% tacrolimus จำนวนทั้งหมด 10 รอยโรค พบว่ามีรอยโรคจำนวน 1 รอยโรค ที่สีผิวกลับมาเองในระดับกลาง ส่วนอีก 9 รอยโรคไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสีผิว นอกจากความถี่ในการทายา 0.1% tacrolimus ที่มีผลต่อการรักษาแล้ว ตำแหน่งบริเวณที่รักษาที่มีผลต่อประสิทธิผลในการรักษาด้วยเช่นกัน ซึ่งจากการศึกษาพบว่าบริเวณใบหน้าจะตอบสนอง

การรักษาได้ดีที่สุด ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่ายา 0.1% tacrolimus มีประสิทธิผลดีในการรักษาโรคต่างขาที่บริเวณใบหน้า รวมถึงรอยโรคในตำแหน่งอื่นๆ มีความปลอดภัย และการรักษาจะต้องทายา tacrolimus วันละสองครั้ง เพื่อให้ได้ผลการตอบสนองที่ดี

Cavalie 2015²⁰ ศึกษาประสิทธิผลการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำในการรักษาโรคต่างขาจากการใช้ยาทา 0.1% tacrolimus เป็นการศึกษาแบบ randomized, double blind, placebo-controlled study โดยทำการศึกษาผู้ป่วยที่เป็นโรคต่างขา จำนวน 78 คน จากคลินิกโรคต่างขาของโรงพยาบาล Bordeaux and

Nice university hospital และวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม intention-to-treat (ITT) analysis และ per-protocol (PP) analysis งานวิจัยนี้ได้ตั้งสมมติฐานไว้ว่าการทายา 0.1% tacrolimus สัปดาห์ละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคต่าง ๆ หลังจากการสุ่มวิเคราะห์แบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการทดลอง โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยโรคต่าง ๆ จำนวน 16 ราย ที่มีรอยโรคต่าง ๆ จำนวน 31 รอยโรคอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และผู้ป่วยโรคต่าง ๆ จำนวน 19 ราย ที่มีรอยโรคต่าง ๆ จำนวน 41 รอยโรค อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา 0.1% tacrolimus การวิเคราะห์ด้วยวิธีสถิติ intention-to-treat (ITT) analysis พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก รอยโรคต่าง ๆ กลับมาเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละ 48.4 และในกลุ่มที่ได้รับยา 0.1% tacrolimus รอยโรคต่าง ๆ กลับมาเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละ 26.8 ซึ่งผลการวิเคราะห์ด้วย intention-to-treat (ITT) analysis พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.059$) ในระหว่างสองกลุ่มที่ทำการทดลองนี้ การวิเคราะห์ด้วยวิธีสถิติ per-protocol (PP) analysis ($n=56$) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก รอยโรคต่าง ๆ กลับมาเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละ 40 และในกลุ่มที่ได้รับยา 0.1% tacrolimus รอยโรคต่าง ๆ กลับมาเป็นซ้ำ คิดเป็นร้อยละ 9.7 ซึ่งผลการวิเคราะห์ด้วย per-protocol (PP) analysis พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0075$) ในระหว่างสองกลุ่มที่ทำการทดลองนี้ และมีรายงานว่า มีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 4 ราย (เป็นผู้ป่วยที่มาจากกลุ่มที่ได้รับยา 0.1% tacrolimus จำนวน 3 ราย และเป็นผู้ป่วยที่มาจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 1 ราย) มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในระดับเล็กน้อย ได้แก่ อาการผิวหนังแดงแสบร้อน จากการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า การทายา 0.1% tacrolimus สัปดาห์ละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคต่าง ๆ ได้

Dawid 2006²¹ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา 1% pimecrolimus cream ในผู้ป่วยโรคต่าง ๆ ในผู้ใหญ่เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, vehicle-controlled study โดยทำการศึกษาผู้ป่วยคนผิวขาวจำนวน 20 รายที่มีรอยโรคต่าง ๆ แบบสมมาตร (symmetrical vitiligo) ซึ่งมีอยู่ให้พบเห็นเป็นส่วนใหญ่ตามแขนขา แต่ไม่พบบริเวณใบหน้า โดยได้รับการรักษาวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน กลุ่มตัวอย่างจำนวน 10 ราย ($N=10$) ทา pimecrolimus/vehicle ด้านซ้าย/ด้านขวา ตามลำดับ และอีกกลุ่มตัวอย่างจำนวน 10 ราย ($N = 10$) ทา vehicle/pimecrolimus ด้านซ้าย/ด้านขวา ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่ารอยโรคมีการกลับมาของสีผิวอยู่ในระดับน้อย (ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 25) หลังการรักษาเดือนที่ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 1% pimecrolimus จำนวน 12 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 17 ราย และในผู้ป่วยที่ได้รับ vehicle จำนวน 9 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 17 ราย และพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำ (จำนวนเม็ดสีลดลง) หลังการรักษาเดือนที่ 6 โดยพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา 1% pimecrolimus จำนวน 3 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 14 ราย และพบในผู้ป่วยที่ได้รับ vehicle จำนวน 2 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 14 ราย ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยา 1% pimecrolimus หรือ vehicle ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยสามารถทนต่อยา 1% pimecrolimus ได้ดี และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไม่ทำให้เกิดผิวหนังบาง และอาการข้างเคียงอื่นๆ การศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าในกลุ่มของผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคต่าง ๆ แบบสมมาตรกลุ่มนี้ การรักษาด้วยยา 1% pimecrolimus ตรงตำแหน่งรอยโรคที่ตัว (ยกเว้นใบหน้า) ไม่ได้ประสิทธิผลโดยผลสรุปการศึกษา การวิเคราะห์ และการสังเคราะห์ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลสรุปการศึกษา การวิเคราะห์ และสังเคราะห์ข้อมูล

การศึกษา	วัตถุประสงค์	กลุ่มเป้าหมาย	วิธีการดำเนินการศึกษา	ผลการศึกษา
Veronica 2003 ¹¹	ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาทา 0.1% tacrolimus เทียบกับ 0.05% clobetasol propionate	ผู้ป่วยโรคผิวหนังในเด็กที่ อายุไม่เกิน 18 ปี จำนวน 20 ราย	ประเมินผลการรักษาทุก 2 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 2 เดือน โดยดูการกลับมามีรอยโรคของการรักษา ด้วยยาทา 0.1% tacrolimus เทียบกับ 0.05% clobetasol propionate	ยาทา tacrolimus มีประสิทธิผลในการช่วยการกลับมาของผิวหนังที่เทียบเท่ากับยาทา clobetasol ในผู้ป่วยโรค ผื่นผิวหนังอักเสบเรื้อรังและบริเวณผิวหนังที่บอบบาง เช่น เปลือกตา ใบหน้า และไม่ทำให้เกิดอาการผิวหนังบวม หรืออาการแพ้ประสาสต์อื่น ๆ
Radakovic 2009 ¹⁹	ศึกษาการตอบสนองการรักษาโรคผิวหนังต่าง ๆ ด้วยยาทา 0.1% tacrolimus วันละ 1 ครั้ง กับ วันละ 2 ครั้ง	ผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิด generalized vitiligo จำนวน 17 ราย	ผู้ป่วยจำนวน 17 ราย รอยโรค 2 รอยโรคจะถูก เลือกรูปแบบกลุ่มให้ได้รับการรักษา tacrolimus วันละ 1 ครั้ง หรือ วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน และในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย รอยโรคที่ 3 จะไม่ได้รับการรักษาเพื่อให้เป็นกลุ่มควบคุม	การทายา tacrolimus วันละ 2 ครั้ง จะได้ผลการตอบสนองที่ดีในการรักษาโรคต่าง ๆ และยาทา tacrolimus มีประสิทธิผลดีในการรักษา โรคต่าง ๆ ที่บริเวณใบหน้า รวมถึงรอยโรคใน ตำแหน่งอื่น ๆ และมีความปลอดภัย
Cavalié 2015 ²⁰	ศึกษาประสิทธิผลของการป้องกันอาการกลับเป็นซ้ำ ในการรักษาโรคผิวหนังต่าง ๆ ของยา tacrolimus	ผู้ป่วยที่เป็นโรคผิวหนัง จำนวน 78 ราย	แบ่งกลุ่มผู้ป่วยรวมวิจัยเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยจำนวน 16 ราย ที่มีรอยโรค 31 รอยโรค อยู่ในกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก และผู้ป่วยจำนวน 19 ราย ที่มีรอยโรค 41 รอยโรค อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา 0.1 % tacrolimus	การทายา 0.1% tacrolimus สัปดาห์ละ 2 ครั้ง มีประสิทธิผลในการป้องกันอาการกลับเป็นซ้ำของ โรคต่าง ๆ ได้
Dawid 2006 ²¹	ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา 1% pimecrolimus cream ในผู้ป่วยโรคผิวหนังในผู้ใหญ่	ผู้ป่วยคนผิวขาว จำนวน 20 ราย ที่มีรอยโรคต่าง ๆ แบบสมมาตร (symmetrical vitiligo)	กลุ่มตัวอย่างจำนวน 10 ราย (N=10) ทา pimecrolimus/vehicle ด้านซ้าย/ด้านขวา ตามลำดับ และอีกกลุ่มตัวอย่างจำนวน 10 ราย (N=10) ทา vehicle/pimecrolimus ด้านซ้าย/ด้านขวา ตามลำดับ โดยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษา วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน	การเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยา 1% pimecrolimus หรือ vehicle ไม่มีความแตกต่าง กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยสามารถทนต่อ ยา 1% pimecrolimus ได้ดี ไม่ทำให้เกิดผิวหนังบวม และอาการข้างเคียงอื่น ๆ สรุปได้ว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น โรคต่าง ๆ แบบสมมาตรกลุ่มนี้ การรักษาด้วยยา 1% pimecrolimus ตรงตำแหน่งรอยโรคที่ตัว (ยกเว้นใบหน้า) ไม่ได้ประสิทธิผล

วิจารณ์

จากการสืบค้นข้อมูลการศึกษาวิจัยประเภท randomized controlled trial ในฐานข้อมูล Medline ผ่าน PubMed พบการศึกษาที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการทบทวนอย่างเป็นระบบจำนวน 4 การศึกษา ซึ่งจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์หลักการศึกษาประสิทธิผลของยาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนในการรักษาโรคต่างขา โดยยาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ T lymphocyte นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase การเคลื่อนตัวและการพัฒนาของเซลล์สร้างเม็ดสีด้วย ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Veronica 2003¹¹ ที่พบว่าการใช้ยา 0.1% tacrolimus มีประสิทธิผลในการช่วยการกลับมาของสีผิวในผู้ป่วยโรคต่างขาในเด็กเทียบเท่ากับ 0.05% clobetasol propionate และการศึกษาของ Radakovic 2009¹⁹ ที่พบว่ายา 0.1% tacrolimus มีประสิทธิผลดีในการรักษาโรคต่างขาโดยเฉพาะที่บริเวณใบหน้าและการทายา 0.1% tacrolimus ควรทาววันละสองครั้ง เพื่อให้ได้ผลการตอบสนองที่ดี ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์รองการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ยา อาการผิวหนังบาง และอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน ได้แก่ อาการผิวแดง คัน ระคาย แสบร้อน เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Veronica 2003¹¹, Radakovic 2009¹⁹, Cavalie 2015²⁰ และ Dawid 2006²¹ ที่พบว่า การใช้ยาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน ซึ่งได้แก่ 0.1 % tacrolimus cream และ 1% pimecrolimus cream มีความปลอดภัยในการใช้ยา และไม่พบอาการผิวหนังบาง แต่ในการศึกษาของ Veronica 2003¹¹ และ Cavalie 2015²⁰ พบว่าการใช้ยา 0.1% tacrolimus ทำให้เกิดอาการแสบร้อนผิวแต่พบเพียงเล็กน้อย และผลการศึกษาที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์รองการศึกษาการกลับเป็นซ้ำของโรคต่างขา ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Cavalie 2015²⁰ ที่พบว่าการทายา 0.1 % tacrolimus สัปดาห์ละ 2 ครั้ง มีประสิทธิผลในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคต่างขาได้

จากการศึกษาทั้ง 4 การศึกษา หากพิจารณาจากรายละเอียดการศึกษาแต่ละการศึกษาพบว่า ทั้ง 4 การศึกษาดังกล่าวมีประเด็นการศึกษาแตกต่างกันในเรื่องการวัดผลลัพธ์หลักดังนี้คือ การศึกษา

ของ Veronica 2003¹¹ ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา 0.1% tacrolimus เทียบกับ 0.05 % clobetasol propionate ในผู้ป่วยโรคต่างขาในเด็ก การศึกษาของ Radakovic 2009¹⁹ ศึกษาการตอบสนองการรักษาโรคต่างขาด้วยการทายา 0.1 % tacrolimus วันละ 1 ครั้งกับวันละ 2 ครั้ง การศึกษาของ Cavalie 2015¹⁸ ศึกษาประสิทธิผลการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในการรักษาโรคต่างขาจากการใช้ยา 0.1 % tacrolimus และการศึกษาของ Dawid 2006²⁰ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา 1% pimecrolimus cream ในผู้ป่วยโรคต่างขาในผู้ใหญ่ทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลมาสังเคราะห์ด้วยวิธี meta-analysis ได้

สรุป

การทบทวนอย่างเป็นระบบครั้งนี้ พบว่าเอกสารการศึกษาทั้ง 4 การศึกษามีคุณภาพดีและมีความน่าเชื่อถือเพียงพอที่จะสรุปได้ว่ายาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนมีประสิทธิผลในการรักษาโรคต่างขา ซึ่งสามารถนำไปพิจารณาเป็นทางเลือกในการรักษาโรคต่างขาได้ แต่การทบทวนอย่างเป็นระบบครั้งนี้ไม่สามารถนำมาสังเคราะห์วิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ได้ เนื่องจากการศึกษาที่สามารถนำมาวิเคราะห์มีจำนวนน้อย และแต่ละการศึกษามีประเด็นการศึกษาที่เกี่ยวกับการวัดผลลัพธ์หลักแตกต่างกัน อีกทั้งมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อประสิทธิผลของยาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนในการรักษาโรคต่างขา ได้แก่ ชนิดและความเข้มข้นของยา จำนวนครั้งที่ทายา และบริเวณที่ทายา ดังนั้นเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน ควรมีการศึกษาวิจัยเชิงทดลองที่มีคุณภาพในประเด็นนี้ต่อไป รวมทั้งสืบค้นเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลอื่น เพื่อให้มีจำนวนการศึกษาที่เพียงพอและสามารถนำมาวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ได้ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการรักษาโรคต่างขาต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณสถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ สำหรับการจัดโครงการอบรมการทบทวนอย่างเป็นระบบและให้การสนับสนุนเป็นอย่างดีตลอดมา และขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลโรคผิวหนังเขตร้อนภาคใต้ จังหวัดตรังที่อนุญาตให้เข้าร่วมการอบรมและสนับสนุนการวิจัยในครั้งนี้

References

1. Vasanop V. Vitiligo. 1st Edition. Bangkok, Thailand: Dermatology Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University; 2018; 3-285.
2. Southern Regional Hospital of Tropical Dermatology-Trang Province. Information of Patients (2017-2019). [Internet] 2016. [cited 2017 May 10]. Available from: <http://www.trangskin.co.th>.
3. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 879-88.
4. Hann SK, Kim HI, Im S, Park YK, Cui J, Bystryn JC. The change of melanocyte cytotoxicity after systemic steroid treatment in vitiligo patients. J Dermatol Sci 1993; 6: 201-5.

5. Cockayne SE, Messenger AG, Gawkrödger DJ. Vitiligo treated with topical corticosteroids: children with head and neck involvement respond well. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 964-5.
6. Kumari J. Vitiligo treated with topical clobetasol propionate. *Arch Dermatol* 1984; 120: 631-5.
7. Kandil E. Treatment of vitiligo with 0.1 per cent betamethasone 17-valerate in isopropyl alcohol-a double blind trial. *Br J Dermatol* 1974; 91: 457-60.
8. Schaffer JV, Bologna JL. The treatment of hypopigmentation in children. *Clin Dermatol* 2003; 21:296-310.
9. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 789-91.
10. Jung H, Oh ES. FK506 positively regulates the migratory potential of melanocyte derived cells by enhancing syndecan-2 expression. *Pigment Cell Melanoma Res* 2016; 29: 434-43.
11. Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP, Torres – Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139: 581-5.
12. Mehrabi D, Pandya AG. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial comparing narrowband UV-B plus 0.1% tacrolimus ointment with narrowband UV-B plus placebo in the treatment of generalized vitiligo. *Arch Dermatol* 2006; 142: 927-9.
13. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, Annette M, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:760-6.
14. Xu AE, Zhang DM, Wei XD, Huang B, Lu LJ. Efficacy and safety of tarcolimus cream 0.1% in the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol* 2009; 48: 86-90.
15. Grimes PE, Morris R, Avaniiss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 52-61.
16. Tiraki Y, Hitomi K, Sato Y, Izaki S. Tacrolimus-induced rosacea-like dermatitis: a clinical analysis of 16 cases associated with tacrolimus ointment application. *Dermatology* 2012; 224: 309-14.
17. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 818-23.
18. Higgins JPT, Green S, Editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6. [Internet] 2006. [cited 2017 May 6]. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>.
19. Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R, Kittler H, Sator P, Hoeningmann H, et al. Response of vitiligo to once-vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:951-3.
20. Cavalie M, Ezzedine K, Fontas E, Montaudie H, Castela E, Bahadoran P, et al. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135:970-4.
21. Dawid M, Veensalu M, Grassberger M, Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 942-6.