

Calcineurin Inhibitor

Sanjutha Supitak MD,

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACT

SUPITAK S, PUVABANDITSIN P. CALCINEURIN INHIBITORS. THAI J DERMATOL 2004; 20: 171-187.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Calcineurin inhibitors, immunomodulators which derived from microorganism fermentation products are cyclosporine, tacrolimus and pimecrolimus. They selectively suppress T cell response through the inhibition of calcium-dependent signal transduction mechanisms. Their effectiveness, use systemically in transplantation medicine. Subsequently, these drugs have been approved for treatment of many inflammatory dermatoses such as psoriasis, atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. Tacrolimus and pimecrolimus are also effective when used topically

Key words: calcineurin inhibitor, cyclosporine, tacrolimus, pimecrolimus, atopic dermatitis

บทคัดย่อ:

ศันจุฑา สุพิทักษ์, พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน . ย้ายยังแกลซินิวริน วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 171-187.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยา calcineurin inhibitor เป็น immunomodulator ซึ่งสกัดได้จากการหมักของเชื้อราในดิน ยาซึ่งใช้ในปัจจุบัน ประกอบด้วย cyclosporine, tacrolimus และ pimecrolimus ยาออกฤทธิ์โดยยับยั้งการตอบสนองของ T cell อย่าง

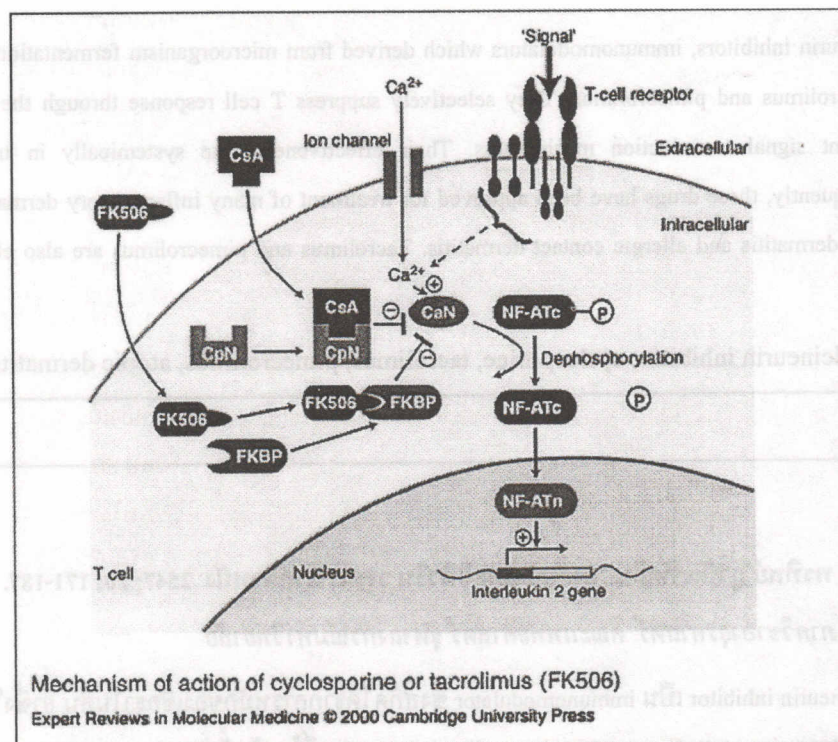
จำเพาะเจาะจง ผ่านการยับยั้งกลไกการส่งสัญญาณซึ่งต้องอาศัยแคลเซียมภายในเซลล์ ยากลุ่มนี้ในรูปแบบฉีดและรับประทาน เริ่มแรกใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะและปัจจุบันยังใช้กันอย่างกว้างขวาง ต่อมายากลุ่มนี้ได้นำมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนังอักเสบหลายโรคเช่น สะเก็ดเงิน ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง และผื่นภูมิแพ้จากการสัมผัส ยา tacrolimus และ pimecrolimus ในรูปแบบยาทา มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคเหล่านี้เช่นกัน

คำสำคัญ: ยายับยั้งแคลซินิวริน, ยาซัยโคลสปอริน, ยาทาโครลิมุส, ยาไพเมคโครลิมุส, โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

Calcineurin inhibitor^{1,2}

นับเป็นเวลานานมากกว่า 50 ปีแล้วที่แพทย์ผิวหนังส่วนใหญ่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นยาหลักในการรักษา inflammatory dermatoses ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเหล่านี้ได้ดี แต่เนื่องจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลข้างเคียง

ค่อนข้างมาก จึงมีข้อจำกัดในการใช้ยา ในช่วง 15 ปีที่ผ่านมา มีการนำยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นมาใช้ในการรักษาโรคทางผิวหนัง รวมทั้งยากลุ่ม calcineurin inhibitor



กลไกการออกฤทธิ์

การเกิดโรคผิวหนังหลายโรคเกิดจาก CD₄ T cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่ตอบสนองเมื่อร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอม โดย antigen จะจับกับ major histocompatibility complex (MHC) ที่อยู่บน antigen presenting cell (APC) และถูกนำเสนอต่อ T cell receptor ที่อยู่บนผิวของ T lymphocyte การเกี่ยวพันของ receptor ดังกล่าวจะกระตุ้น tyrosinase kinase (p56, p59, ZAP-70) เกิด phosphorylation และ activation ของ phospholipase C และเพิ่มระดับแคลเซียมภายในเซลล์ให้สูงขึ้น แคลเซียมจะไปจับกับ calmodulin และกระตุ้น calcineurin ซึ่งเป็น serine/threonine protease²

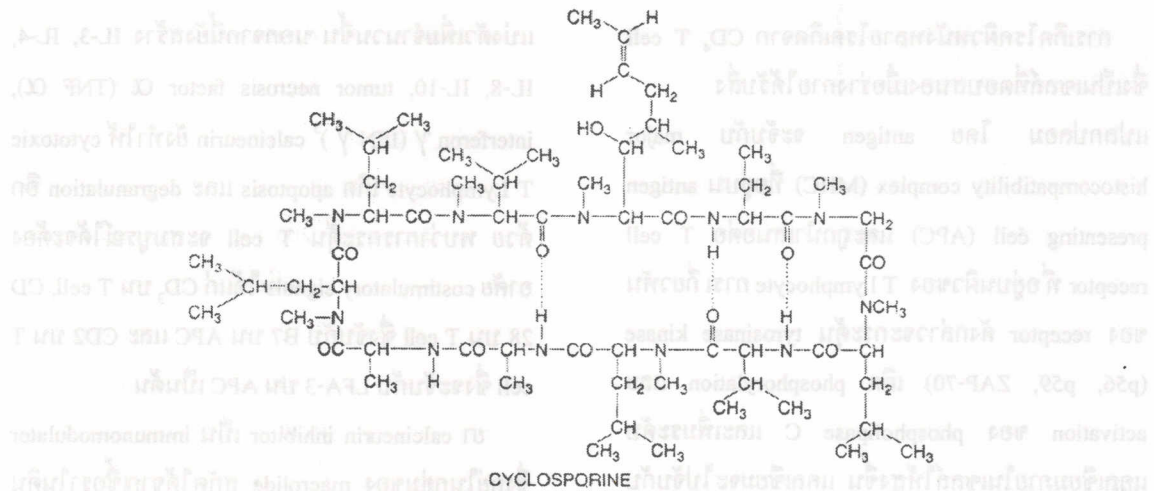
calcineurin ประกอบด้วย 2 subunit คือ calcineurin A และ B calcineurin จะควบคุม transcription factor ของ NFAT (nuclear factor of activated T cells) ซึ่งเป็นตัวควบคุม gene ที่จะ encode cytokine รวมทั้ง gene ที่ควบคุมการสร้าง interleukin-2 (IL-2) พบว่า NFAT เป็น heterodimer complex ประกอบด้วย 2 โมเลกุล คือส่วนที่อยู่ใน nucleus (NFATn) และส่วนที่อยู่ใน cytoplasm (NFATc) calcineurin จะทำให้ phosphate ที่จับกับ subunit ของ NFATc หลุดออกไป (dephosphorylation) ทำให้ NFATc สามารถผ่านเข้าไปในนิวเคลียส และจับกับ NFATn (ซึ่งเป็น nuclear AP-1 family member) กลายเป็น NFAT complex ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้าง cytokine ได้หลายชนิดโดยเฉพาะ IL-2 ซึ่งเป็น autocrine growth factor มีฤทธิ์ทำให้ T cell

แบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้น นอกจากนี้ยังสร้าง IL-3, IL-4, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF α), interferon γ (IFN γ)³ calcineurin ยังทำให้ cytotoxic T Lymphocyte เกิด apoptosis และ degranulation อีกด้วย พบว่าการกระตุ้น T cell จะสมบูรณ์ได้จะต้องอาศัย costimulatory signals ได้แก่ CD₃ บน T cell, CD 28 บน T cell ซึ่งจับกับ B7 บน APC และ CD2 บน T cell ซึ่งจะจับกับ LFA-3 บน APC เป็นต้น

ยา calcineurin inhibitor เป็น immunomodulator ซึ่งอยู่ในกลุ่มของ macrolide สกัดได้จากเชื้อราในดิน ยาซึ่งใช้ในปัจจุบันประกอบด้วย cyclosporine, tacrolimus และ pimecrolimus ยากลุ่มนี้จะเสริมฤทธิ์ในการรักษากับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นเมื่อให้ร่วมกัน ยาออกฤทธิ์โดยยับยั้งการตอบสนองของ T cell อย่างจำเพาะเจาะจง ผ่านการยับยั้งกลไกการส่งสัญญาณซึ่งต้องอาศัยแคลเซียมภายในเซลล์

1.Cyclosporine (CsA)^{1,2}

CsA เป็น cyclic polypeptide ประกอบด้วยกรดอะมิโน 11 ตัว ต่อกันเป็นวงแหวน น้ำหนักโมเลกุล 1203 Da เป็นเมตาบอไลต์ที่สกัดได้จากเชื้อราบนพื้นดิน คือ *Tolypocladium inflatum* gams และ *Cylindrocarpum Lucidum* ถูกค้นพบโดยบังเอิญขณะที่นักวิทยาศาสตร์ชาวอร์เวย์ ทำการวิจัยหาฆ่าเชื้อรา ยา CsA เป็นสารที่ละลายได้ดีในไขมันไม่ละลายน้ำ ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ CsA ได้



สูตรโครงสร้างทางเคมี

กลไกการออกฤทธิ์

Cyclosporine ออกฤทธิ์โดยจับกับ receptor คือ 17-KDa immunophilin เรียกว่า cyclophilin A รวมเป็น Cyclosporine-immunophilin complex ซึ่งจะไปปิดกั้นไม่ให้ calmodulin และ calcineurin เคลื่อนย้าย phosphate ออกจาก NFATc ทำให้ NFATc ไม่สามารถข้ามนิวเคลียสได้ จึงไม่มีการกระตุ้นการสร้าง cytokines จาก T cell การทำงานของ T cell จึงลดลง

เภสัชจลนศาสตร์

CsA ที่ผลิตจำหน่ายในครั้งแรก คือ Sandimmun เป็นยาละลายในน้ำมัน แต่พบว่าการดูดซึมของยาค่ำและไม่แน่นอนจำเป็นต้องตรวจระดับยาในเลือด และปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาที่เหมาะสมบ่อยครั้ง ดังนั้นกลางปี 1990 ได้มีการพัฒนารูปแบบของ CsA ให้เป็น microemulsion-based formulation (Neoral) เพื่อให้ยาดูดซึมได้ดีขึ้น ยาสูตรนี้ไม่ถูกรบกวนจาก

อาหารที่รับประทาน สามารถใช้ได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร CsA สามารถให้ทางหลอดเลือดในขนาด 50 มก./ซีซี

หลังจาก CsA ถูกดูดซึมแล้ว ยาจะกระจายตัวอยู่ใน tissues และ body fluid ของร่างกาย โดยยาส่วนใหญ่จะกระจายอยู่นอกกระแสเลือดและประมาณ 90% ของ CsA ในกระแสเลือดจะรวมอยู่กับโปรตีนซึ่งส่วนใหญ่เป็นไลโปโปรตีน การกระจายตัวของยาใน whole blood ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับเข้าไป โดยพบว่า CsA ที่อยู่ในกระแสเลือด 33-47 % อยู่ในพลาสมา, 4-9% อยู่ใน lymphocyte, 5-12% อยู่ใน granulocyte และ 41-58 % อยู่ในเม็ดเลือดแดง²

CsA ในรูปของยาทาจะไม่มีประสิทธิภาพเนื่องจาก CsA มีโมเลกุลขนาดใหญ่จึงไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี ถึงแม้ว่า CsA ในรูปแบบน้ำสามารถซึมผ่านเยื่อผิวหนังได้บ้าง พบว่าการฉีด CsA เข้าไปในผิวหนังของสะเก็ดเงิน ได้ผลดีเล็กน้อย

CsA มี bioavailability 25-35% โดยมีระดับสูงสุดในเลือดหลังจากรับประทานยา 1.3-4 ชั่วโมง

CsA จะถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพเป็นสารเมแทบอไลต์มากกว่า 30 ชนิดโดยเอนไซม์ cytochrome P450 3A ที่ตับ โดยเชื่อว่าสารเมแทบอไลต์เหล่านี้ยังคงมีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีพิษอยู่บ้าง¹

ยารับประทานร่วมซึ่งแย่งจับกับเอนไซม์ P450 3A จะเพิ่มระดับของ CsA ส่วนยาที่เร่ง P450 3A จะเร่งการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ และลดระดับของ CsA ในเลือด⁴

ยามีค่าครึ่งชีวิต 6-12 ชั่วโมง และยาส่วนใหญ่มากกว่า 90% ถูกกำจัดออกทางน้ำดี 6% ถูกขับออกทางปัสสาวะ ยานำผ่านรกและผ่านเข้าน้ำนมแม่ได้²

ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง³

ในโรคผิวหนังขนาดยารับประทานมักจะไม่เกิน 8 มก./กก./วัน และไม่มีกรให้ยาขนาดสูงนำในครั้งแรก ซึ่งต่างจากการให้ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ การเพิ่มขนาดยาไม่ควรเพิ่มเกิน 0.5-1 มก./กก./วัน โดยมีระยะห่างที่ 2-4 สัปดาห์ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ สามารถให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยขนาดยาฉีดควรเป็น 1 ใน 3 ของขนาดยารับประทาน คือ ประมาณ 2-3 มก./กก./วัน ยาสำหรับฉีดควรเจือจางลงด้วย น้ำเกลือหรือสารละลายกลูโคส 5% และหยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ประมาณ 2-6 ชั่วโมง

ควรตรวจหาระดับ CsA ในเลือดอย่างสม่ำเสมอ โดยใช้ whole blood เพราะยาสะสมอยู่ในเม็ดเลือดแดงและใช้ EDTA เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด การตรวจระดับยา ควรเจาะเลือดก่อนให้ยามื้อถัดไป เพราะจะเป็นระดับยาที่ต่ำที่สุดในเลือด วิธีการตรวจระดับยา CsA ในเลือดสามารถวัดด้วยวิธี

radioimmunoassay (RIA) โดยใช้หลักการ monoclonal antibody หรือวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) ผลที่ได้จะทำให้ทราบระดับยาในเลือดของแต่ละราย โดยระดับยาค่าสุดท้ายที่เหมาะสมในเลือด คือ 200-400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร แต่ควรระวังว่าระดับยาในเลือดไม่จำเป็นจะต้อง

สัมพันธ์โดยตรงกับพิษหรือประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยแต่ละราย และเป็นเพียงปัจจัยหนึ่งที่แสดงถึงสถานะทางคลินิกของผู้ป่วย ผลของการตรวจวัดดังกล่าวจึงควรนำมาเป็นแนวทางหนึ่งของการจัดขนาดยา ร่วมกับเครื่องชี้วัดอื่นๆ ที่ได้จากการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรซักประวัติยาที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วย และโรคประจำตัวของผู้ป่วย ซึ่งอาจมี drug interaction ทำให้เกิดพิษของ CsA ควรตรวจร่างกาย และตรวจวัดความดันเลือดอย่างสม่ำเสมอ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรตรวจวัดระดับเม็ดเลือด (complete blood count) ระดับ creatinine ระดับ urea nitrogen ระดับกรดยูริก ระดับเอนไซม์ในตับ ระดับเกลือแร่ (electrolyte) ระดับแมกนีเซียม (เนื่องจาก CsA ทำให้ระดับแมกนีเซียมต่ำลงได้) และควรตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับ CsA มานานมากกว่า 6 เดือน ระดับ creatinine ในเลือดอาจจะไม่สัมพันธ์กับหน้าที่การทำงานของไต

การใช้ยาในเด็ก พบว่าเด็กมี bioavailability ของยาในรูปแบบรับประทานเท่ากับผู้ใหญ่ แต่มีการกำจัดยาออกทางไตในอัตราที่สูงกว่าผู้ใหญ่ (11.8 มล./นาทีกก. และ 5.7 มล. / นาทีกก. ในผู้ใหญ่) ซึ่งสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตของยาที่ต่ำกว่าในเด็ก (7.3 ชม. และ 10.7 ชม. ในผู้ใหญ่) ดังนั้นเด็กจึงต้องการ ขนาด

ยาที่สูงกว่าและการบริหารยาที่น้อยกว่าในผู้ใหญ่
อาการข้างเคียง¹⁻³

1. ระบบไต

CsA ทำให้เกิดพิษต่อไตได้ 3 แบบ

1. เกิดขึ้นทันทีทันใดหลังการปลูกถ่ายไต จะ
เกิดขึ้นในไตซึ่งได้รับบาดเจ็บมาก่อนแล้วจากการขาด
เลือดไปหล่อเลี้ยง พิษต่อไตแบบนี้ไม่ได้เกิดในผู้ป่วย
โรคผิวหนัง

Drug interactions ของยา Cyclosporine⁴

Effect	Agents (known and suspected)
Increased plasma or whole blood concentrations of Cyclosporine	Calcium channel blockers: diltiazem; nifedipine; verapamil Antifungals: fluconazole; itraconazole; ketoconazole Antibacterials: erythromycin and some other macrolides; doxycycline; Glucocorticoids: methylprednisolone Reproductive hormones: danazol; methyltestosterone; oral contraceptives Antidiabetic agents: glipizide (but not consistently). Other agents: amiodarone; allopurinol; bromocriptine; colchicines; grapefruit and its juice; metoclopramide; preopafenone; tacrolimus; sirolimus; HIV protease inhibitors (potential)
Decreased plasma or whole blood concentrations of Cyclosporine	Antibacterials: rifampicin; nafcillin; sulfadimidine/trimethoprim (intravenous only); rifabutin (potential) Anticonvulsant: carbamazepine; phenobarbital; phenytoin; primidone Antiplatelet: carbamazepine; phenobarbital; phenytoin; primidone Other agents: octreotide; orlistat; St John's Wort
Interacting drugs associated with enhanced nephrotoxicity	Antibacterials: aminoglycosides; ciprofloxacin; trimethoprim/sulfamethoxazole Antivirals: acyclovir Antineoplastics: melphalan Antifungals: amphotericin B; ketoconazole Other immunosuppressants: tacrolimus; sirolimus NSAIDs: azapropazone; diclofenac; naproxen; sulindac Other agents: Colchicines

2. เกิดขึ้นในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย
อวัยวะ และมักจะสัมพันธ์กับระดับ CsA ที่สูงในเลือด
การเกิดพิษต่อไตแบบนี้จะมีการลดลงของ glomerular

filtration rate (GFR) อย่างค่อยเป็นค่อยไป ร่วมกับมี
การเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิต และการทำ
หน้าที่บ่งชี้ของท่อไต (renal tubular acidosis) ทำ

ให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง และการขับโซเดียมออกลดลง) การเปลี่ยนแปลงนี้อาจกลับคืนสู่ปกติได้เมื่อลดขนาดยาลง ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไต จะต้องแยกออกจากอาการที่เกิดเนื่องจากร่างกายไม่รับไตใหม่ พิษต่อไตแบบนี้สามารถเกิดได้ในผู้ป่วยโรคผิวหนัง โดยเกิดขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์ หลังเริ่มให้การรักษา

3. พิษต่อไตแบบเรื้อรัง อาจเกิดขึ้นโดยไม่พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine หรือความดันโลหิต ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบการเกิดพังผืดในเนื้อไต (interstitial fibrosis) การฝ่อของท่อไต (tubular atrophy) และความผิดปกติของหลอดเลือด แม้ว่าการทำงานของไตอาจจะดีขึ้นหลังจากหยุดยาแต่พิษต่อไตแบบนี้ โดยทั่วไปมักไม่กลับคืนสู่ปกติ ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนัง พบพิษต่อไตแบบนี้ได้บ่อยที่สุด

กลไกสำคัญในการเกิดพิษต่อไต เกิดจากการไม่สามารถควบคุมการหดตัวของหลอดเลือดในไตที่หดตัวมากเกินไป สาเหตุเป็นจากการเพิ่มขึ้นของ endothelin -1 (ET-1) ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด และการลดลงของพรอสตาแกลนดินซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด สาร ET-1 ลด GFR เพิ่มความต่อต้านของหลอดเลือด ดังนั้นการยับยั้ง ET-1 โดยยา diltiazem ช่วยปกป้องไตของผู้ป่วยที่รักษาด้วย CsA ได้ และพิษต่อไตจะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย

ความดันโลหิตสูงเป็นอีกอาการที่พบได้บ่อยมากในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย CsA โดยพบประมาณ 30% ของผู้ป่วยสะกดเงินที่รับการรักษาด้วย CsA ยา calcium channel antagonist จะช่วยควบคุมความดันโลหิตสูงจาก CsA ได้ดี โดยไปยับยั้ง ET-1 ส่วนยา

angiotensin converting enzyme inhibitor ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาความดันโลหิตสูงที่เกิดจาก CsA และการใช้ยาขับปัสสาวะควรใช้ด้วยความระมัดระวัง นอกจากนี้ยังมีรายงาน CsA ทำให้ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำและระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง

2. ระบบทางเดินอาหาร

อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสียพบได้บ่อย นอกจากนี้ยังทำให้ระดับบิลิรูบินในเลือดและเอนไซม์ในตับสูงขึ้น หากระดับเอนไซม์ในตับสูงขึ้นจากระดับเดิมมากกว่า 1 เท่า ควรลดขนาดยา CsA ลง 25% ต่อสัปดาห์ จนระดับเอนไซม์ในตับกลับคืนสู่ปกติและควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีพิษต่อตับร่วมด้วย

3. ระบบประสาทส่วนกลาง

อาการปวดศีรษะพบได้บ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไมเกรนร่วมด้วย แต่มีแนวโน้มที่จะหายได้เอง ถึงแม้ว่าการรักษายังคงดำเนินต่อไป อาการชักที่เกิดขึ้นมักพบว่าสัมพันธ์กับระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำและพบในผู้ป่วยที่ใช้ยา คอर्टิโคสเตียรอยด์ ในระดับสูงร่วมด้วย นอกจากนี้ CsA ยังทำให้เกิดอาการเซื่องซึม สับสน สั่น ขา อ่อนแรงครึ่งซีก และcortical blindness

4. ระบบโลหิต

มีหลักฐานว่า CsA ทำให้การละลายลิ่มเลือดบกพร่อง และนำไปสู่การแข็งตัวของหลอดเลือด และการทำลาย glomerulus มีรายงานพบการลดต่ำลงของเซลล์เม็ดโลหิตในเลือดแต่พบน้อยมาก

5. Metabolic

CsA ทำให้ระดับ cholesterol และ triglyceride ใน

เลือดสูงได้ โดยยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดได้ชัดเจน ควรระมัดระวังในการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด ร่วมกับ CsA เนื่องจาก HMG-CoA reductase inhibitor ทำให้เกิด rhabdomyolysis และ bile acid binding resin จะรบกวนการดูดซึมของ CsA

6. การเกิดมะเร็ง

พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ แต่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ CsA เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น มีรายงานว่าพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's B cell เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ CsA ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ CsA จะมีพยากรณ์โรคดีกว่าที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยโรคผิวหนังที่ได้รับ CsA พบน้อยกว่า 0.2 % โดยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's B cell

พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนังเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ CsA หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่น โดยพบได้ตั้งแต่ squamous cell carcinoma (SCC), basal cell carcinoma, Bowen's disease, Kaposi sarcoma จนถึง melanoma

นอกจากนี้ยังพบ มะเร็งที่ penis, vulva, และ anus เพิ่มขึ้น โดยบางรายเกิดมาจากหูดที่เป็นอยู่แล้ว การหยุดหรือลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลง จะสามารถป้องกัน SCC ที่เกิดจากไวรัสได้

7. ระบบผิวหนังและเยื่อ

ขนยาวผิดปกติพบในผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับ CsA เป็นระยะเวลานาน ส่วนใหญ่เกิดในคนผิวดำ โดยขน

ที่ยาวไม่ได้พบเฉพาะบริเวณที่ได้รับอิทธิพลจากฮอร์โมนแอนโดรเจนและไม่ได้ขึ้นกับระดับฮอร์โมนเพศ อาการขนยาวผิดปกติจะเป็นมากขึ้นหากยังการรักษาต่อ และไม่มีแนวโน้มที่จะหายเอง

เหงือกบวมพบได้ 8-70% โดยจะพบเริ่มแรกที่เชื่อบุเหงือกด้านหน้า และส่วนใหญ่จะพบภายใน 6 เดือนแรกหลังเริ่มรักษา ภาวะเหงือกบวมพบในเด็ก และผู้ที่มิสุขภาพปากไม่ดีได้บ่อยกว่า

นอกจากนี้พบ acneiform eruption, keratosis pilaris, sebaceous hyperplasia, epidermal inclusion cyst, flushing, angioedema, urticaria และ anaphylaxis

8. ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

พบภาวะกระดูกพรุน ซึ่งเป็นผลจากยาออกฤทธิ์ต่อ osteoblast และ osteoclast และเปลี่ยนแปลงการหลั่งของ lymphokine

ระดับกรดยูริกในเลือดสูง พบ 15% โดยเป็นผลจากลดการขับ urate ออกทางไต มีรายงานพบกล้ามเนื้ออ่อนแรง ในผู้ป่วยที่ได้รับ CsA ขนาดสูง

9. ระบบสืบพันธุ์

ไม่พบว่า CsA เป็น mutagen หรือ teratogen ถึงแม้ว่าจะพบอุบัติการณ์ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกเจริญเติบโตช้า แท้ง หรือความดันโลหิตสูงในมารดา ในบิดาที่ได้รับ CsA ทารกที่เกิดมาไม่พบความผิดปกติ ยา CsA สามารถผ่านทางรกและถูกขับออกทางน้ำนมได้ จึงควรแนะนำให้ผู้หญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ควรงดการตั้งครรภ์

10. ระบบภูมิคุ้มกัน

แนะนำให้เฝ้าระวังการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับ CsA ถึงแม้ว่าจะยังมีข้อถกเถียงว่าการให้ CsA ใน

ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจะเพิ่มอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่รุนแรงหรือไม่

การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง³

โรคที่ได้ผลดีมาก ได้แก่ psoriasis, atopic dermatitis, pyoderma gangrenosum, lichen planus, graft versus host disease (GVHD), epidermolysis bullosa acquisita, Behcet's disease และ paraneoplastic pemphigus

โรคที่ได้ผลน้อยกว่า ได้แก่ dermatomyositis, alopecia areata และ recurrent aphthous stomatitis

1. Psoriasis^{2,3,5-8}

CsA มีข้อบ่งใช้แบบหมุนเวียนในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีอาการรุนแรง ขนาดยาเริ่มแรกคือ 2.5 มก./กก./วัน แบ่งให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง การเพิ่มขนาดยาควรเพิ่มหลังจากรักษาไปแล้ว 4 อาทิตย์ การลดขนาดยาสามารถทำได้ตลอด ไม่ควรให้ขนาดยาเกิน 5 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยที่การรักษาได้ผลดี โดย PASI score ลดลงมากกว่า 75 % ควรลดขนาดยาทุก 4 อาทิตย์ โดยปกติจะเริ่มลดในสัปดาห์ที่ 16

ควรตรวจวัดระดับ creatinine ในเลือดอย่างสม่ำเสมอ ถ้าพบว่าระดับ creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 30% ของระดับปกติ ควรลดขนาดยา 1-2 สัปดาห์ หากหลังจากนั้นถ้าระดับ creatinine ลดลงต่ำกว่า 30% ของระดับที่เพิ่มขึ้นให้คงระดับยาไว้ที่ต่ำสุด ในรายที่ระดับ creatinine ยังคงสูงมากกว่า 30% ควรหยุดใช้ยา

การใช้ CsA ในระยะยาว ทำให้อาการทางคลินิกดี

ขึ้นอย่างชัดเจนถึงแม้จะพบการกลับเป็นซ้ำของโรคได้บ่อยถึง 50% หลังหยุดใช้ยา

2. Atopic dermatitis

การใช้ยารักษาในระยะสั้น สำหรับผู้ป่วย atopic dermatitis ที่เป็นรุนแรงทั้งในเด็กและผู้ใหญ่พบว่าปลอดภัย

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 3-5 มก./กก./วัน การกลับเป็นซ้ำของโรคพบได้บ่อยหลังหยุดยา

3. Lichen planus

มีข้อบ่งใช้ในรายที่เป็นรุนแรงและต้องการรักษา ขนาดยาที่ใช้ คือ 6 มก./กก./วัน โดยจะได้ผลใน 4 สัปดาห์ lichen planus ในช่องปาก เป็นเพียงโรคเดียวที่สามารถใช้ CsA ในรูปแบบยาทารักษาได้ผลและปลอดภัย

4. Pyoderma gangrenosum

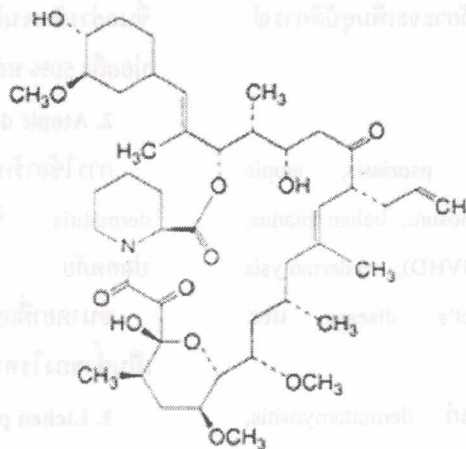
ขนาดยาเริ่มแรก 5 มก./กก./วัน หลังจากอาการโรคดีขึ้นลดเป็น 3 มก./กก./วัน โดยจะเห็นผลดีขึ้นภายใน 3 เดือน

5. Paraneoplastic pemphigus

ขนาดยาที่ใช้ 5-7 มก./กก./วัน และจะมีประสิทธิภาพดีขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ prednisolone หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่น

6. Behcet's disease

ขนาดยาที่ใช้ 5-10 มก./กก./วัน



สูตรโครงสร้างทางเคมี (Tacrolimus)

2. Tacrolimus (FK 506)^{1,9-12}

เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolide สกัดได้จากเชื้อราในดิน ชื่อ *Streptomyces tsukubaensis* คำว่า Tacrolimus ได้มาจาก Tsukuba macrolide immuno suppressive tacrolimus เป็น hydrophobic macrolide lactone มีน้ำหนักโมเลกุล 822 dalton

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยจับกับ receptor จำพวก immunophilin ภายในเซลล์เรียกว่า FK-binding protein รวมเป็น tacrolimus-immunophilin complex ซึ่งจะไปปิดกั้นไม่ให้ calmodulin และ calcineurin เคลื่อนย้าย phosphate ออกจาก NFATc ทำให้ NFATc ไม่สามารถผ่านเข้านิวเคลียสได้ จึงไม่สามารถกระตุ้นการสร้าง cytokine ได้ พบว่า tacrolimus มีผลยับยั้งการสร้าง interleukin -2 (IL-2), IL-3, IL-4, IL-12, tumor necrosis factor α (TNF α) และ interferon γ จาก T cell และยับยั้งการสร้าง TNF α , IL-1, IL-8 จาก keratinocyte ได้อีกด้วย⁹

นอกจากนี้ tacrolimus ยังยับยั้งการหลั่ง histamine ออกจาก mast cell ที่ผิวหนังและมีผลต่อ Langerhans cell ทำให้เกิด down regulated high affinity ของ IgE receptor tacrolimus สามารถยับยั้งการทำงานของ calcineurin ได้มากกว่า CsA 10-100 เท่า ในหลอดทดลอง³

เภสัชจลนศาสตร์

ยารับประทานและยาฉีด¹

การดูดซึมของ tacrolimus จากทางเดินอาหารต่ำ และไม่แน่นอนประมาณ 6-56% เนื่องจากยามี poor aqueous solubility ใน gastric secretions จึงควรรับประทานยาก่อนอาหารหรือตอนท้องว่าง ยามีระดับสูงสุดในเลือดที่ 1-4 ชั่วโมงหลังรับประทาน ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเกือบทั้งหมดโดยเอนไซม์

cytochrome P450 3A และเมตาบอไลต์ของยา ถูกขับออกทางน้ำดี ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง ยามี bioavailability ต่ำกว่า CsA เล็กน้อย ในเด็กจะมีการกำจัด tacrolimus ได้เร็วกว่าในผู้ใหญ่จึงต้องการขนาด

ยาสูงกว่า

ยาทา^{9,12}

ยาคุมซึมผ่านผิวหนังได้ดี ถ้าทายา 0.1% tacrolimus ointment บนผิวหนังปกติ ยาจะซึมผ่านเข้าผิวหนังได้ประมาณ 4.9 ng/cm² แต่ถ้าทายาบนผิวหนังอักเสบยาจะซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้นเป็น 7 เท่า เมื่อเทียบกับทาบนผิวหนังปกติ

Tacrolimus ถูกผลิตออกมาในรูปของ ointment ขนาด 0.03% และ 0.1% พบว่าหลังทายา 1 สัปดาห์ มักไม่พบระดับยาในเลือด ผู้ป่วยน้อยรายมากที่จะมีระดับยาในเลือดเกิน 2 ng/ml เมื่อเทียบกับระดับยาสูง 5-15 ng/ml ในผู้ป่วยที่ได้ยารับประทาน ไม่มีรายงานการสะสมของยา tacrolimus ในระบบไหลเวียนโลหิต ในผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับยา tacrolimus ointment เป็นเวลานานถึงหนึ่งปี

ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง¹

ในรูปยารับประทานใช้ขนาด 150 -200 µg / kg ในผู้ใหญ่ และ 200-300 µg / kg ในเด็ก ในรูปแบบยาฉีดใช้ขนาด 20-50 µg / kg ในผู้ใหญ่ และ 50 -100 µg / kg ในเด็ก ในรูปยาทามีจำหน่ายในรูปขี้ผึ้ง ขนาด 0.03% และ 0.1% โดยปกติเด็กเล็กจะใช้ขนาดยาคือ 0.03% ผลการรักษายาจะได้ผลดีในผื่นบริเวณผิวหนังบางๆ เช่น ใบหน้า, คอ และอวัยวะเพศ บริเวณผิวหนังหนาๆ เช่น ฝ่ามือและฝ่าเท้า มักได้ผลช้าและผื่นหายไม่หมด ควรทายาวันละ 2 ครั้ง เมื่ออาการดีขึ้นอาจลดเหลือทาวันละ 1 ครั้ง หรือทาวันเว้นวัน หลังหยุดยาทา ผื่นอาจเห่อเกิดขึ้นอีกได้

วิธีการตรวจยาในเลือด สามารถวัดด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) และ HPLC-MS (mass spectrometry) วิธี ELISA จะวัด

ระดับเมตะบอไลต์ของยาได้ด้วย วิธีนี้จึงแม่นยำน้อยลง ถ้าผู้ป่วยที่มีเมตาบอไลต์ของยาผิดปกติ เช่น ในผู้ป่วยโรคตับ ระดับยาที่เหมาะสมในเลือดคือ 5-15 ng/ml ระดับยาที่สูงกว่า 20 ng/ml ถือว่าเป็นพิษ อาการข้างเคียง

ยารับประทานและยาฉีด¹ สัมพันธ์กับขนาดยาและความเข้มข้นของยาในเลือด

1. ระบบไต

ระดับ creatinine และ urea nitrogen ในเลือดสูงขึ้น โดยสัมพันธ์กับขนาดยา

2. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ความดันโลหิตสูง เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและหัวใจ บวม เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และ cardiomyopathy ในเด็ก

3. ระบบประสาทส่วนกลาง

ปวดศีรษะ สัน นอนไม่หลับ วิดกกังวล ซึมเศร้า และ encephalopathy

4. ระบบทางเดินอาหาร

เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ดับอ่อน อักเสบ การทำงานของตับผิดปกติและตับแข็ง

5. ระบบโลหิต

เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวต่ำ

6. Metabolic

ระดับน้ำตาลในเลือดสูง

7. การเกิดมะเร็ง

มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งผิวหนัง

8. ระบบผิวหนัง

ขนยาวเพิ่มขึ้น คัน ผื่นแดง และผื่นร่วน เมื่อ

เปรียบเทียบกับ CsA พบว่า tacrolimus ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติหรือทำให้เบาหวานกำเริบได้มากกว่า นอกจากนี้ tacrolimus ยังทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทบ่อยกว่ายาทา⁹⁻¹¹

หลังทายาจะพบ intense burning และ itching 30-40% โดยเฉพาะเมื่อทายาในบริเวณผิวหนังที่อักเสบอยู่แล้ว อาการต่างๆนี้จะดีขึ้นภายใน 2-3 วัน แต่บางคนอาจมีอาการแสบร้อนอยู่นาน โดยเฉพาะเมื่อผิวหนังถูกสัมผัสกับความร้อน ประมาณ 10% ของผู้ป่วยผู้ใหญ่ จะมี flushing เมื่อสัมผัสเครื่องเค็มที่มีแอลกอฮอล์

ไม่พบว่ายาทาทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อต่างๆง่ายขึ้น เช่น ริมฝีปาก หูด หูดข้าวสุก และยังไม่พบหลักฐานหรือรายงานว่าทำให้เกิดมะเร็งผิวหนังหรือต่อมน้ำเหลืองมากขึ้นกว่าปกติ ยาไม่ทำให้เกิด contact hypersensitivity, phototoxicity, photosensitization หรือ depigmentation

การใช้ยาทางผิวหนัง⁹⁻¹²

โดยทั่วไป systemic tacrolimus สามารถใช้แทน CsA ในโรคผิวหนังทุกโรค

1. Psoriasis^{3,5-9}

มีการศึกษา double-blind, placebo controlled study ในผู้ป่วย plaque type psoriasis ที่เป็นรุนแรง 27 คน ขนาดยาเริ่มต้นที่ 0.05 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6-9 สัปดาห์ พบว่า PASI score ดีขึ้น และพบผลข้างเคียงน้อย ได้แก่ ท้องเสีย, นอนไม่หลับ, paresthesia

ส่วนยาทาให้ผลไม่ดีกว่า placebo และมีประสิทธิภาพต่ำกว่า topical calcipotriol อย่างมีนัยสำคัญ สาเหตุที่ tacrolimus ใช้ไม่ได้ผลดีในผื่น psoriasis อาจเนื่องจากผื่นมีสะเก็ดหนา ขี้ผึ้งผ่านได้

ไม่มากนัก แต่ถ้าทายารักษาผื่นที่หน้าและ intertriginous พบว่าได้ผลประมาณ 81% มีรายงานว่าในผื่นขนาดเล็กๆ ถ้าเอาแกะขูด ออกก่อนแล้วทา topical tacrolimus แบบ occlusion จะทำให้ผื่นดีขึ้นเมื่อเทียบกับ control

2. Atopic dermatitis

มีการศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็น atopic dermatitis 316 คน ซึ่งมีความรุนแรงของโรคในระดับปานกลางจนถึงรุนแรง ผู้ป่วยทายา 0.1 % tacrolimus ointment วันละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลดีถึงดีมาก 54 % ในสัปดาห์แรก 81% ใน 6 เดือน และ 86 % ใน 1 ปี ผลข้างเคียงที่พบคือ อาการแสบร้อน (47%), อาการคัน (24%) อาการทั้งสองเกิดขึ้นในระยะแรกของการรักษา

3. Alopecia areata (AA)

มีการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า topical tacrolimus ทำให้ผมขึ้นได้แต่จากรายงานทางคลินิกพบว่าการรักษาผู้ป่วย alopecia areata ด้วย topical tacrolimus นั้นไม่ได้ผล แต่เนื่องจากรายงานยังน้อยจึงยังสรุปไม่ได้แน่นอนว่าได้ผลหรือไม่

4. Lichen planus

มีการศึกษาใช้ 0.1% tacrolimus วันละ 2 ครั้ง รักษาผู้ป่วย 6 รายที่เป็น erosive mucosal lichen planus ที่ต้องการรักษา พบว่าผู้ป่วย 3 ราย รอยโรคหายหลังรักษา 4 สัปดาห์, ผู้ป่วย 2 รายอาการดีขึ้น, ผู้ป่วย 1 รายอาการดีขึ้นเล็กน้อย ผู้ป่วย 5 ใน 6 ราย มีการกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้นที่ 3-8 สัปดาห์ หลังจากหยุดการรักษา ผู้ป่วย 1 ราย ไม่มีรอยผื่นใหม่นานกว่า 6 เดือน

5. Pyoderma gangrenosum

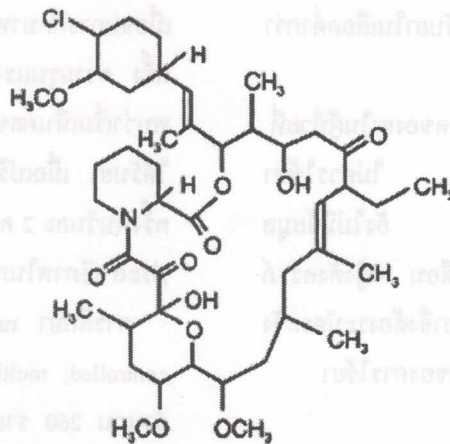
มีการศึกษาพบผู้ป่วย 3 ใน 4 ราย มีอาการทุเลาหาย เมื่อใช้ tacrolimus 0.15 มก./ กก.

ส่วนการทา 0.1% topical tacrolimus เพียงอย่างเดียวสามารถช่วยเร่งให้รอยโรคหายเร็วขึ้น และเมื่อใช้ร่วมกับ systemic CsA จะทำให้ลดขนาดของยา CsA

และลดระยะเวลาการรักษาได้

6. โรคอื่นๆ

มีรายงานว่า topical tacrolimus ได้ผลดีในการรักษา seborrheic dermatitis, vitiligo, lichen sclerosus et atrophicus, cutaneous lupus erythematosus และ allergic contact dermatitis



สูตรโครงสร้างทางเคมี (Pimecrolimus)

3. Pimecrolimus (ASM 981)^{9,11-13}

เป็นอนุพันธ์ของ Ascomycin มีสูตรโครงสร้างทางเคมี และกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับ tacrolimus ยา pimecrolimus สร้างจาก Streptomyces hygroscopicus var ascomyceticus มีฤทธิ์ในการรักษาเชื้อราได้ มีน้ำหนักโมเลกุล 810 dalton

กลไกการออกฤทธิ์^{3,9,12}

คล้ายกับ tacrolimus คือเป็น potents inhibitor ของ calcineurin โดย pimecrolimus จะไปจับกับ immunophilin receptor คือ macropophilin12 จับกันเป็น complex แล้วไปยับยั้งการทำงานของ calcineurin ทำ

ให้ T helper 1 และ 2 ไม่สร้าง cytokine เช่น IL-2, TNF α , IFN γ , IL-4, IL-10 ออกมา และยังมีผลต่อ basophil และ mast cell ไม่ให้หลั่ง mediator เช่น histamine ออกมา

เภสัชจลนศาสตร์¹³

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าอัตราการดูดซึมของยาทา pimecrolimus ผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือดต่ำกว่ายากุ่มอื่นๆ

ระดับ pimecrolimus ในเลือดหลังทาผิวมีค่าต่ำมาก ดังนั้นจึงไม่สามารถตรวจหาเมแทบอไลต์ของ pimecrolimus หลังใช้ยาทา

ขนาดยาที่ใช้

ยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอยู่ในรูปของ 1% cream ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง เชื่อว่าโมเลกุลของยา pimecrolimus จับกับไขมันได้ดีกว่า tacrolimus ทำให้ยาจับกับผิวหนังได้ดีขึ้น และไม่ค่อยถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต มีการศึกษาในทารกที่อายุนาน 3-23 เดือน พบว่า 98% ของทารกมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 2 ng/ml และ 71% ของทารกมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 0.5 ng/ml

ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดของยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ไม่ควรใช้ทาบริเวณผิวหนังที่กำลังมีการติดเชื้อ ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในทารกอายุต่ำกว่า 3 เดือน หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร ดังนั้นการใช้ยาจึงต้องระมัดระวัง และเปรียบเทียบกับข้อดีและข้อเสียของการใช้ยา

อาการข้างเคียง^{9,12,13}

ในการศึกษาทางคลินิก ไม่พบอาการข้างเคียงหลังรับประทานยา ไม่พบความผิดปกติของไต ความดันโลหิต และอาการข้างเคียงอื่นๆ อาการข้างเคียงที่ผิวหนังจากการทายาพบน้อยกว่า 2% ได้แก่ burning, erythema, irritation ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสมากกว่าปกติ ไม่ทำให้เกิด phototoxicity, photoallergy, skin atrophy, telangiectasia หรือ hypopigmentation เนื่องจากยามีฤทธิ์เป็น immunosuppressor น้อยกว่า CsA และ tacrolimus มาก จึงไม่มีปัญหาเรื่องการกดภูมิคุ้มกันของร่างกายและไม่ก่อให้เกิดมะเร็งผิวหนังหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วย

การใช้ยาทางผิวหนัง

1. Atopic dermatitis^{9-13,14-16}

มีการศึกษาหลายรายงานพบประสิทธิภาพของ pimecrolimus ในการรักษา atopic dermatitis ทั้งในผู้ใหญ่ เด็ก รวมทั้งเด็กทารก

การศึกษาในผู้ใหญ่

การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 34 ราย โดยให้ทายาครีม pimecrolimus ขนาด 1% บริเวณแขนที่มีผื่นผิวหนังอักเสบวันละ 1-2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์¹⁴ เมื่อจบการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาทาวันละ 2 ครั้ง ความรุนแรงของผื่นลดลงประมาณร้อยละ 10.3 พบว่าเริ่มเห็นผลของการรักษาภายในวันที่ 2 หลังได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยทายาวันละครั้งกับวันละ 2 ครั้ง พบว่าการให้ยาวันละ 2 ครั้ง จะมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่า

การศึกษา randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter ในผู้ป่วย atopic dermatitis จำนวน 260 ราย อายุระหว่าง 18-71 ปี ที่มีอาการ atopic dermatitis ในระดับความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมาก¹⁵ พบว่าการให้ยาครีม pimecrolimus ขนาดความเข้มข้น 0.2, 0.6 และ 1.0% ทาบริเวณผื่นผิวหนังอักเสบ ยกเว้นบริเวณหน้าและลำคอ วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (vehicle) โดยประสิทธิภาพแปรผันโดยตรงกับขนาดความแรงของยา โดยพบว่าในขนาด 1.0% จะให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

การศึกษาในทารกและเด็ก

จากอุบัติการณ์ของโรค atopic dermatitis พบว่าประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย เป็นเด็กเล็กที่มีอายุประมาณ 1 ปี ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ยาทารักษาทุกประเภทต้องมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในเด็กเล็ก

การศึกษาแบบ randomized, double-blind, vehicle-controlled ในเด็กทารกอายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 186 ราย ที่มีภาวะ atopic dermatitis¹⁶ ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางเป็นเวลานาน 26 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยาครีม pimecrolimus ขนาด 1% ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์สามารถลดความรุนแรงของโรคลงได้อย่างต่อเนื่อง อาการทุกอย่างดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในเด็กอายุระหว่าง 2-17 ปี แบบ randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenters จำนวน 403 ราย เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์¹⁷ พบว่าการใช้ยาครีม pimecrolimus ขนาด 1% ทาวันละ 2 ครั้ง สามารถลดอาการของโรค atopic dermatitis ได้ภายใน 6 สัปดาห์ ค่า EASI ลดลงโดยเฉลี่ย 59% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งลดลงเพียง 14% นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วย pimecrolimus ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นด้วย

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง pimecrolimus-based treatment strategy ซึ่งใช้ emollient เป็นประจำ ร่วมกับการใช้ยาครีม pimecrolimus 1% เมื่อเริ่มมีอาการหรืออาการของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังปรากฏ และใช้ topical steroid เมื่อผื่นเห่อกับการรักษาแบบดั้งเดิม (conventional therapy) ซึ่งใช้ emollients เป็นประจำและใช้ topical steroid เมื่อผื่นเห่อ ในผู้ป่วยอายุระหว่าง 2-17 ปี จำนวน 713 ราย²⁰ เป็นระยะเวลา 1 ปี¹⁸ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม (conventional therapy) และกลุ่มที่ได้รับยา pimecrolimus (pimecrolimus-based therapy) โดยออกแบบการศึกษาเป็น 3 ระดับ คือ เริ่มแรกที่ผู้ป่วยมีผื่นเห่อ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ emollients

เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการหรืออาการแสดงของ atopic dermatitis ปรากฏเช่น มีอาการคัน ผื่นแดง กลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก (vehicle) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาครีม 1% pimecrolimus ทาวันละ 2 ครั้ง เพื่อป้องกันการดำเนินของโรค หากโรคมีอาการของผื่นเห่อ ในทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ topical corticosteroids โดยเลือกใช้เป็นตัวเลือกอันดับ 2 เมื่อมีอาการมากขึ้น ภายหลัง 6 เดือนแรกพบว่า 61% ของกลุ่มที่ได้รับยาครีม pimecrolimus 1% ไม่เกิด eczematous flares ขณะที่กลุ่มควบคุมมี 34.2% ไม่เกิด eczematous flares และเมื่อครบการศึกษาที่ 12 เดือน พบว่า 50.8% ของกลุ่ม pimecrolimus และ 28.3% ของกลุ่มควบคุมไม่มี eczematous flares นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับ pimecrolimus มีความจำเป็นในการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในการรักษาด้วยลดลง และระยะเวลาที่ผื่นเห่อขึ้นหลังควบคุมโรคได้ในครั้งแรก ในกลุ่มที่ได้รับ pimecrolimus นานกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในรูปแบบเดียวกันนี้ในทารกอายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 251 รายที่มีความรุนแรงของโรคตั้งแต่ระดับน้อยจนถึงรุนแรง เป็นระยะเวลา 1 ปี¹⁹ พบว่าให้ผลเช่นเดียวกันกล่าวคือยาครีม pimecrolimus 1% สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด eczematous flares ใน 6 เดือนแรกของการใช้ยา ขณะที่กลุ่มควบคุมที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ต้องใช้ระยะเวลาถึง 2 สัปดาห์จึงจะเห็นผลทางการรักษาเช่นเดียวกัน

ทั้ง 2 รายงานเป็นการศึกษาระยะยาวไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และไม่มีความแตกต่างของผลข้างเคียงที่พบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาครีม pimecrolimus 1% จากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่า

pimecrolimus สามารถชะลอหรือหยุดการดำเนินของโรคได้ และสามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ทั้งในเด็กเล็กและผู้ใหญ่โดยไม่มีผลข้างเคียงที่อันตราย

2. Psoriasis^{2,9,20,21}

พบว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ที่รับประทานยา pimecrolimus ขนาด 20 mg. และ 30 mg. วันละ 2 ครั้ง ได้ผลดีใน 60% และ 75% ของผู้ป่วยตามลำดับ ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงหรือสิ่งผิดปกติจากการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบมีความผิดปกติของไต หรือความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่วนการทดลองใช้ยาทา 1% pimecrolimus ทาผื่นโรคสะเก็ดเงิน พร้อม occlusion นาน 2 สัปดาห์ พบว่าได้ผลในการรักษาดีเท่ากับยาทา 0.05% clobetasol-17-propionate ointment โดยไม่พบผลข้างเคียง

นอกจากนี้ยังมีผู้ทดลองใช้ 1%pimecrolimus รักษาโรคอื่นๆ เช่น seborrheic dermatitis, cutaneous lupus erythematosus พบว่าได้ผลดี

Conclusions

Inflammatory dermatoses เป็นภาวะที่แพทย์ผิวหนังพบได้บ่อยที่สุด และเป็นสาเหตุของ morbidity และเป็นปัญหาทางเศรษฐกิจและสังคมมากมาย

topical corticosteroids เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเหล่านี้ โดยออกฤทธิ์ผ่านเซลล์หลายชนิดผ่าน NF-KB signal transduction system การที่คอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะเจาะจง ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงมากมาย

ยากดภูมิคุ้มกันใหม่ๆ เช่น cyclosporine ซึ่งถูกพัฒนาเริ่มแรกเพื่อใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้ช่วยให้เข้าใจความสำคัญของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งเป็นสาเหตุ

ของโรคหลายโรค cyclosporine ได้นำมารักษาโรคผิวหนังหลายโรค เช่น ยา calcineurin inhibitor ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันอย่างจำเพาะเจาะจงมากกว่า คอร์ติโคสเตียรอยด์ และที่สำคัญไม่มีผลข้างเคียงเช่นที่เกิดจากการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากลุ่มนี้สามารถรักษา inflammatory dermatoses ได้เป็นส่วนใหญ่ การพัฒนายาในรูปแบบยาทา calcineurin inhibitor ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญ ในการรักษา atopic dermatitis ส่วนยา pimecrolimus ในรูปแบบรับประทาน เป็นยาตัวใหม่ซึ่งได้ผลดีในการรักษาโรคสะเก็ดเงินและ atopic dermatitis ซึ่งคงมีการศึกษาอย่างละเอียดต่อไป

References

1. Tharp M. Calcineurin Inhibitors. *Dermatologic Therapy* 2003; 15: 325-332.
2. Dunn C, Wagstaff A, Peny CM, Plosker GL, Goce KL. Cyclosporine: An updated review of the pharmacokinetic properties, Clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61: 11-13.
3. Nousari C, Anhalt G. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA and Katz SI, editors. *Dermatology in General medicine* 6th ed. New York : McGraw-Hill 2003 : 2448-2455
4. Grebenau MD. Drug interaction. In: *Cyclosporine manual* 2004; 1-43
5. Ho VC, Griffiths CE, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 643-651.
6. Berth-Jones J, Henderson CA, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997; 136: 527-530.
7. Lowe NJ, Wieder JM. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: Effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 710-719.
8. Bourke JF, Berth-Jones J, Holder J, Graham-Brown RAC. A new microemulsion formulation of cyclosporine (Neoral) is effective in the treatment of

- cyclosporine-resistant dermatoses. *Br J Dermatol* 1996; 134: 777-779.
9. Korkij W. Topical immunomodulator. In: Intarakamthongchai T, Saunkratat C, editors. Highlights in clinical medicine. Bangkok: Chulalongkorn university printing house 2004: 50-54.
 10. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Therapy* 1998; 5: 74-84.
 11. Marsland AM, Griffiths CEM. Therapeutic potential of macrolide immunosuppressants in dermatology. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2004; 13: 125-137.
 12. Singalavanija S. Topical Immunomodulators in Atopic Dermatitis. *Thai J Dermatol* 2003; 19: 175-183.
 13. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: A review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; 62 : 817-40
 14. Van Leent EJM, Graber M, Thurston M, et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134 : 805-9
 15. Luger T, Van Leent EJM, Graber M, et al. SDZ ASM 981 : an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001 ;144 : 788-94
 16. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroid topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1153-68.
 17. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 : 495-504
 18. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Flare reduction in eczema with Elidel (children) multicenter investigator study group Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the longterm management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: 158.
 19. Kapp A, Papp A, Bingham A, et al. Long term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277-84.
 20. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, et al. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998; 139: 992-996.
 21. Wolff K, Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opin. Pharmacother* 2004; 5: 643-655.