

การใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD

Topical Statin Use in CHILD Syndrome



การศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-006-08-2564

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2564

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2565

นิสา แซ่ลิ้ม, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: nasuko_anne@hotmail.com

Nisa Sae-lim, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Corresponding author; e-mail: nasuko_anne@hotmail.com

ปรียานุช กฤษณะประสิทธิ์, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: i_am_nuchynaja@hotmail.com

Preeyanuch Kitsanaprasit, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

e-mail: i_am_nuchynaja@hotmail.com

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม statin รูปแบบยารับประทาน เป็นที่ทราบทั่วไปในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับลดไขมันในเลือด เพื่อลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่การนำมาใช้เป็นยาใช้ภายนอกนั้นกลับไม่เป็นที่รู้จักมากนัก เนื่องจากโรคหรือกลุ่มอาการที่จำเป็นต้องใช้ยาในลักษณะดังกล่าวเป็นความผิดปกติที่พบน้อยมาก โดยเป็นความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตอันเป็นผลสืบเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ของหน่วยพันธุกรรม ซึ่งหนึ่งในความผิดปกติดังกล่าวนี้ คือ กลุ่มอาการ congenital hemidysplasia ichthyosiform erythroderma and limb defects (CHILD) ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีลักษณะของเซลล์เจริญผิดปกติที่แขน ขา และผิวหนังมีรอยโรคเป็นลักษณะของผื่นอักเสบลอกเป็นสะเก็ด การรักษาด้วยยาโดยทั่วไปมีจุดประสงค์เพื่อบรรเทาอาการที่ผิวหนัง แต่การรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด (pathogenesis-based therapy) ด้วยส่วนผสมของยากลุ่ม statin และคอเลสเตอรอลนำมาทาเป็นยาใช้ภายนอกจะช่วยให้อาการที่ผิวหนังดีขึ้นและใกล้เคียงกับผิวหนังปกติซึ่งพบ

Abstract

Oral statins are well established for their efficacy and safety in lowering blood lipids to reduce cardiovascular disease. However, its use as an external drug is not very well known because the syndromes that need them is a very rare disorder. These disorders are related to cholesterol biosynthesis due to a consequence of a genetic mutation. One of these disorders is Congenital Hemidysplasia Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects (CHILD). Some patients have abnormal cell growth on the extremities and dermatitis with scaly skin. Drug treatments are generally aimed at alleviating the symptoms of the skin. But the pathogenesis-based therapy with the topical application of statins in combination with cholesterol can improve skin symptoms and provide nearly normal skin as seen in case report. Nevertheless, topical use of statins remains an off-label use due to lack of

รับบทความ: 8 มีนาคม 2564

แก้ไขบทความ: 9 พฤษภาคม 2564

ตอบรับบทความ: 13 กรกฎาคม 2564

ในรายงานการศึกษาผู้ป่วยเฉพาะราย อย่างไรก็ตาม การใช้ยากกลุ่ม statin ในลักษณะดังกล่าวยังคงเป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบเพื่อทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่มผู้ป่วย ด้วยปัจจัยด้านจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งมีน้อยมาก ในอนาคตหากมีการศึกษาเพิ่มขึ้นอาจทำให้มีการพัฒนารูปแบบยา และขึ้นทะเบียนยากกลุ่ม statin สำหรับใช้รักษาอาการ CHILD จึงเป็นความหวังของผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

comparative studies on the efficacy and safety, as well as a small number of patients to be enrolled. In the future, more studies conducted will lead to the development of pharmaceutical formulations and registration of topical statins for the treatment of CHILD syndrome, which is the hope for the patients.

คำสำคัญ: ยาใช้ภายนอกกลุ่ม statin, การสังเคราะห์คอเลสเตอรอล, กลุ่มอาการ CHILD, การรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด

Keyword: topical statins, cholesterol synthesis, CHILD syndrome, pathogenesis-based therapy

การอ้างอิงบทความ:

นิสา แซ่ลิม, ปริยานุช ฤกษ์ประสิทธิ์. การใช้ยากกลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):177-94.

Citation:

Sae-lim N, Kitsanaprasit P. Topical statin use in CHILD syndrome. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):177-94.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายความรู้เรื่องการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเซลล์สิ่งมีชีวิตได้
2. อธิบายลักษณะของกลุ่มอาการ CHILD และแนวทางการรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิดได้

บทนำ

ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติกลุ่ม statin เป็นที่ทราบโดยทั่วไปในรูปแบบยาชนิดเม็ดรับประทานที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกของการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการมากมายที่สนับสนุนประสิทธิภาพในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ¹ ในปีค.ศ. 1903 มีรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ congenital hemidysplasia ichthyosiform erythroderma and limb defects (CHILD) หรือ congenital hemidysplasia ichthyosiform nevus and limb defects เป็นครั้งแรกของโลก² โดยกลุ่มอาการ CHILD เป็นความผิดปกติซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการช่วงปลายของการเมแทบอลิซึมคอเลสเตอรอลในเซลล์ของร่างกายผู้ป่วยที่ได้รับอิทธิพลจากการกลายพันธุ์ของยีน³

เนื่องจากเป็นกลุ่มอาการที่พบบได้น้อยมาก จึงไม่เป็นที่รู้จักโดยทั่วไป และไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน การรักษาจึงเป็นแบบบรรเทาอาการ แต่ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด (pathogenesis-based therapy) ของกลุ่มอาการ CHILD นั่นคือ การใช้ยากกลุ่ม statin ในลักษณะยาใช้ภายนอก เพื่อรักษาอาการผิดปกติที่ผิวหนัง ซึ่งในรายงานกรณีศึกษาเหล่านั้นพบว่า การใช้แนวทางดังกล่าวนี้มีประสิทธิภาพในการรักษา⁴ และมีข้อดีมากกว่าการรักษาแบบเดิม⁵ จากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบการศึกษาหรือรายงานกรณีศึกษาในประเทศไทย แต่พบว่า มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตามสถานพยาบาลด้วยกลุ่มอาการดังกล่าวนี้อยู่

การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต

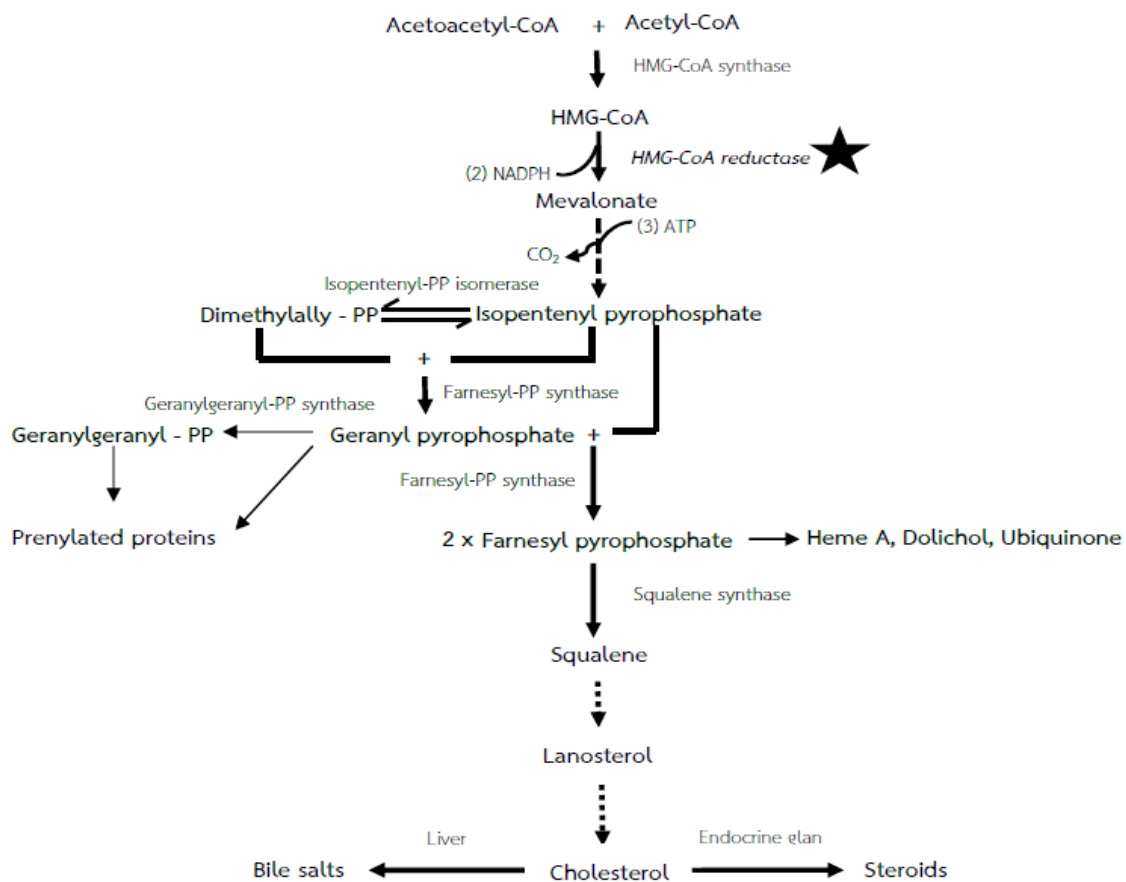
คอเลสเตอรอลเป็นส่วนประกอบในเซลล์สัตว์ แต่

ไม่พบในพืช⁶ ร่างกายของมนุษย์ใช้ประโยชน์จากคอเลสเตอรอลโดยนำไปสร้างเป็นองค์ประกอบที่สำคัญ ได้แก่ เยื่อหุ้มเซลล์ เยื่อหุ้มสมอง เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของเส้นประสาท (myelin)² ใช้สังเคราะห์ neuroactive steroid, oxysterol ซึ่งมีความสำคัญอย่างมากในกระบวนการเจริญและพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์⁷ เป็นโครงสร้างพื้นฐานในการผลิตฮอร์โมนประเภทสเตียรอยด์ (steroid) เช่น ฮอร์โมนเพศ (testosterone, estrogens)⁶ สังเคราะห์น้ำดี และสังเคราะห์วิตามินดี⁷ ดังนั้นร่างกายจึงไม่สามารถขาดคอเลสเตอรอลได้

ร่างกายมนุษย์ผู้ใหญ่สามารถสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้ประมาณ 1 กรัมต่อวัน และได้จากการบริโภคอาหาร 0.3 กรัมต่อวัน⁶ กระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลเกิดขึ้นใน endoplasmic reticulum และ cytosol ภายในเซลล์⁸ (รูปที่ 1) โดยใช้ acetyl-CoA

เป็นสารตั้งต้น ซึ่ง acetyl-CoA จำนวน 2 โมเลกุลจับตัวกันด้วยปฏิกิริยา reversal thiolase reaction ได้เป็น acetoacetyl-CoA แล้วจะไปจับกับ acetyl-CoA อีกโมเลกุลหนึ่งได้เป็น 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) ด้วยเอนไซม์ HMG-CoA synthase

จากนั้น HMG-CoA จะถูกเปลี่ยนเป็น mevalonate โดยเอนไซม์ HMG-CoA reductase ร่วมกับ nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen (NADPH) 2 โมเลกุล โดยปฏิกิริยาตรงนี้มี ความสำคัญในการควบคุมการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล (rate-limiting step) โดยมีเอนไซม์ HMG-CoA reductase เป็นตัวควบคุมที่สำคัญ จากนั้น mevalonate จะถูกกระตุ้นโดยปฏิกิริยา phosphorylation และถูก decarboxylation ในกระบวนการโดย adenosine triphosphate (ATP) ซึ่งจะมีการสูญเสียคาร์บอนไดออกไซด์ไป



รูปที่ 1 การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต (endogenous biosynthetic of cholesterol)^{6,7,8}

mevalonate จึงเปลี่ยนไปเป็น isopentenyl pyrophosphate (IPP) เป็นโมเลกุลที่พร้อมทำปฏิกิริยา กล่าวคือ โมเลกุลของ IPP มีสมดุล (equilibrium) กับไอโซเมอร์ของมันคือ dimethylallyl pyrophosphate (DMPP) จากนั้นโมเลกุลของ IPP จะจับกับ DMPP ได้เป็น geranyl pyrophosphate (GPP) แล้ว GPP จะไปจับกับ IPP อีกได้เป็น farnesyl pyrophosphate (FPP) โดย FPP 2 โมเลกุลจะจับกันเองโดยเอนไซม์ squalene synthase เกิดเป็น squalene และไปผ่านกระบวนการอีก 2 วงจรได้เป็น lanosterol จาก lanosterol จะผ่านปฏิกิริยาอีก 19 ครั้ง จึงได้เป็นคอเลสเตอรอลในที่สุด⁶

กลุ่มอาการ CHILD (CHILD syndrome)

CHILD ย่อมาจาก congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects² หรือ congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects⁹ เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติแต่กำเนิดที่มีลักษณะของความบกพร่องในหลากหลายอวัยวะ เช่น ผิวหนัง อวัยวะภายใน กล้ามเนื้อ และกระดูก ระบบประสาทส่วนกลาง โดยจะเกิดขึ้นที่ซีกซ้ายหรือขวาของร่างกายเพียงซีกเดียวเท่านั้น²

ระบาดวิทยา

กลุ่มอาการ CHILD เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยน้อยมาก (rare disorder) ปี ค.ศ. 2018 พบจำนวนผู้ป่วยสะสมรวม 100 ราย จากการรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย (case report) ทั่วโลก¹⁰ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเป็นเพศหญิง เนื่องจากเป็นกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับ X-linked dominant จึงทำให้เพศชายเสียชีวิตก่อนคลอด แต่ก็มีรายงานในเพศชาย 2 ราย² กลุ่มอาการ CHILD มักจะไม่ร้ายแรง หากไม่พบความผิดปกติที่อวัยวะภายใน แต่ถ้าเป็นกรณีผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่ซีกซ้าย อาจพบความผิดปกติของอวัยวะภายในที่รุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติที่หัวใจ ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนวัยอันควร อย่างไรก็ตาม หากมีความผิดปกติของอวัยวะภายในอื่นที่สำคัญ เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง กระดูก ไต ปอด จะเป็นสาเหตุที่สัมพันธ์กับ

ความทุพพลภาพอีกด้วย²

จากรายงานผู้ป่วย 33 รายพบว่า มีเพียง 5 รายที่มีความผิดปกติที่อวัยวะภายใน นอกนั้นเป็นการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อและกระดูกที่น้อยกว่าปกติ ซึ่งเกิดเพียงซีกเดียวของร่างกาย โดยอวัยวะภายในที่เกิดความผิดปกติคือ ไต สมอ ปอด เส้นเสียง และเส้นประสาทรับรู้การได้ยิน¹¹ ความผิดปกติที่อวัยวะภายในพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีรอยโรคกว้างและมีความผิดปกติที่โครงกระดูกหรือในรายที่มีความผิดปกติซีกซ้ายของร่างกาย จากรายงานพบผู้ป่วยที่มีอาการหูหนวกร้อยละ 14 ความพิการทางสมอมีรายงานน้อยกว่าร้อยละ 10 ความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดร้อยละ 10-20 และมีไตข้างเดียวร้อยละ 13⁷

พยาธิวิทยาของโรค

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบในกลุ่มอาการ CHILD

กลุ่มอาการ CHILD เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน NAD[P]H steroid dehydrogenase-like protein (NSDHL) โดยอยู่ในตำแหน่ง Xq28² มีหน้าที่ถอดรหัสสายโพลีเปปไทด์¹⁰ ที่ใช้ในการสร้าง 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase⁷ ซึ่งเป็นเอนไซม์เชิงซ้อนที่ใช้ในการตัด C-4 methyl group จากลานอสเตอรอล (lanosterol)¹⁰ จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล (รูปที่ 2) โดยผู้ที่มีการแสดงออกของความผิดปกติจะเกิดขึ้นเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับอิทธิพล (affected patient) จากยีนที่กลายพันธุ์ดังกล่าว³

ผลการกลายพันธุ์ของยีน NSDHL ทำให้เกิดการขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ผลที่ตามมาคือ เซลล์ขาดคอเลสเตอรอล รวมทั้งไม่สามารถสร้างคอเลสเตอรอลได้ภายในเซลล์ จึงทำให้เกิดการสะสมของสาร metabolite ที่ไม่สามารถถูกเปลี่ยนต่อไปเป็นคอเลสเตอรอล ซึ่ง metabolite เหล่านี้มีความเป็นพิษต่อเซลล์ได้ (toxic metabolite) จากกลไกทั้งสองนี้ จึงส่งผลทำให้เกิดการรบกวนการเจริญและพัฒนาของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD²

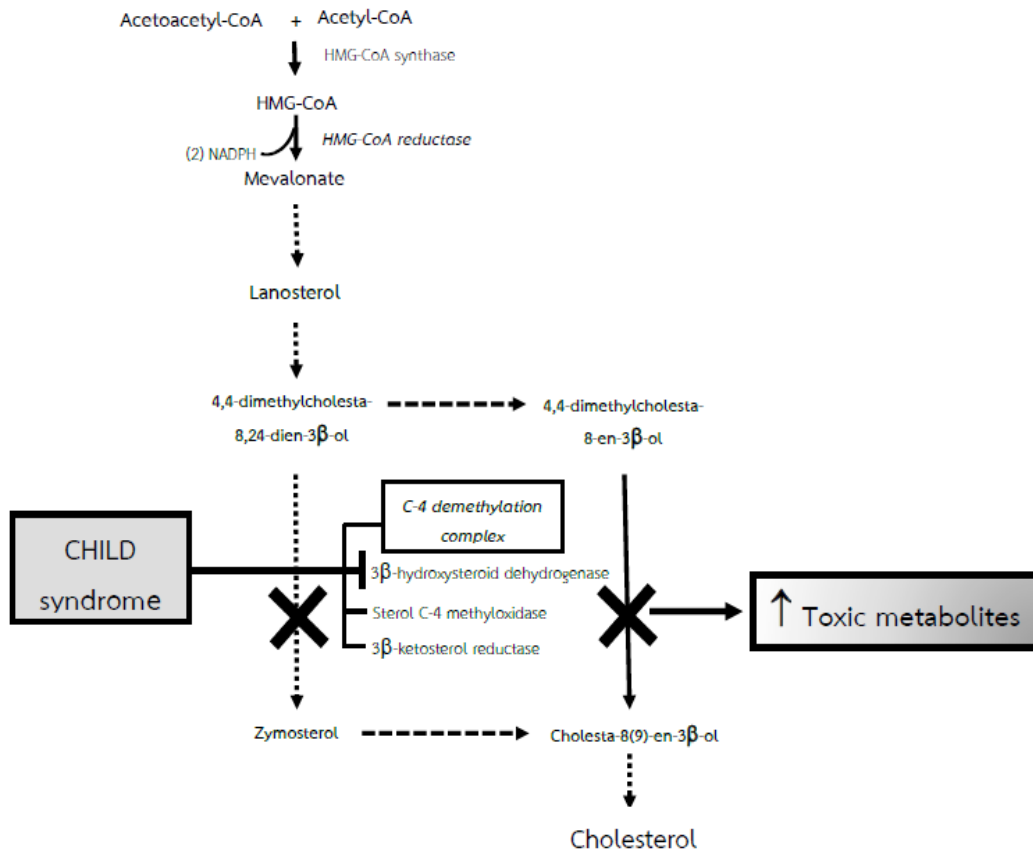
ผลจากความบกพร่องของการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลต่อการเจริญและพัฒนาตัวอ่อนที่พบใน

กลุ่มอาการ CHILD

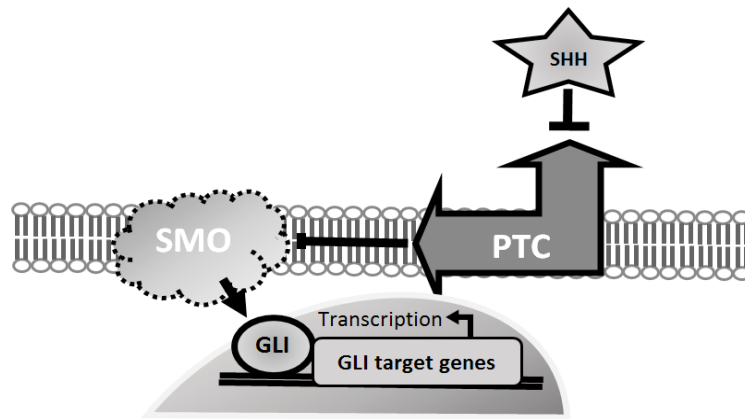
การศึกษาในระยะต่อมาพบว่า อาการแสดงดังกล่าวเป็นผลสืบเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ในระยะ post-zygotic X-inactivation⁴ โดยความบกพร่องของการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลจะไปรบกวนการทำงานของฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอก (sonic hedgehog hormone, SHH) ในตัวอ่อน (embryo) การส่งสัญญาณระดับโมเลกุลในเส้นทางของฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอกเกี่ยวข้องกับการวางรูปแบบแกนกลางของด้านท้องและหลังของท่อประสาท (neural tube)⁹ ความไม่สมมาตรกันของร่างกายซีกซ้ายขวา¹¹ และการวางรูปแบบของแขนขา ใบหน้า สมอง⁹ สำหรับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมนี้ เฮจฮอกลิแกนด์ (hedgehog ligand) มีบทบาทพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับพัฒนาการของตัวอ่อนและเนื้อเยื่อ เมื่อโปรตีนเฮจฮอกจับกับตัวรับบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งมีชื่อเรียกว่า แพทช์ (patched, PTC) จะไปลดการทำงานของ

สมูทเธน (smoothed, SMO) ซึ่งสมูทเธนจะเป็นตัวส่งสัญญาณให้เกิดการสร้างโปรตีนจีแอลไอ (GLI proteins) เพื่อใช้ควบคุมการแสดงออกของยีนเป้าหมาย⁹ (รูปที่ 3)

คอเลสเตอรอลเป็นองค์ประกอบหลักที่จำเป็นในการนำส่งสัญญาณเฮจฮอก (hedgehog signal transduction) และเพื่อใช้ในการสร้างเซลล์ โดยเชื่อว่าคอเลสเตอรอลในโปรตีนเฮจฮอกเอื้อประโยชน์ในการกระจายของฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอกไปทั่วบริเวณเป้าหมาย นอกจากนี้ ออกซิสเตอรอล (oxysterol) เกี่ยวข้องในการเป็นสื่อกลางของการส่งสัญญาณเฮจฮอกภายในเซลล์อีกด้วย การทดลองในหลอดทดลองพบว่า ระดับที่เหมาะสมของสารที่เกิดขึ้นระหว่างการเมแทบอลิซึมคอเลสเตอรอลเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการนำส่งสัญญาณเฮจฮอกที่เหมาะสม ผลการทดลองในสิ่งมีชีวิตและหลอดทดลองยังพบอีกว่า สารสเตอรอลมีผลต่อการเคลื่อนที่ภายในเซลล์ของสมูทเธน (SMO subcellular locali-



รูปที่ 2 กระบวนการช่วงปลายการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของกลุ่มอาการ CHILD^{6,7,8}



รูปที่ 3 การควบคุมเส้นทางฮอว์โมนโซนิคเฮจฮอก¹²

GLI = GLI proteins; PTC = patched; SHH = sonic hedgehog hormone; SMO = smoothened

zation) ความผิดปกติของสเตอรอลจึงมีผลต่อการกระตุ้นการทำงานของสมูทเธน ทำให้เกิดการตอบสนองที่ลดลงอันเนื่องมาจากการเข้าจับไม่ได้ของเฮจฮอกลิแกนส์ ซึ่งประสิทธิภาพการส่งสัญญาณที่ลดลงของฮอว์โมนโซนิคเฮจฮอกจะสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับความผิดปกติของพัฒนาการกระดูกขาค (appendicular skeleton) และระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)⁹

จากการทดลองในสัตว์พบว่า ลักษณะความผิดปกติของสมองจะแสดงออกให้เห็นในช่วงเริ่มต้นที่มีการสร้างเยื่อเลือกผ่านของสมอง (blood-brain barrier) และมีการแยกการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเซลล์ระบบประสาทส่วนกลางออกจากเซลล์ที่ไม่ใช่เซลล์ประสาท การที่ตัวอ่อนระยะแรกสามารถมีพัฒนาการของระบบประสาทส่วนกลางได้แม้ว่าความเข้มข้นของสเตอรอลจะลดน้อยลงก็ตาม เนื่องมาจากปริมาณคอเลสเตอรอลที่มากพอจากมารดาสามารถผ่านเข้าไปในรกสู่ทารกในครรภ์ได้ ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้ที่มีการชดเชยความขาดแคลนคอเลสเตอรอลในช่วงเริ่มต้นระยะการวางรูปแบบพัฒนาการของตัวอ่อน แต่เมื่อเยื่อเลือกผ่านของสมองถูกสร้างขึ้น จะไปแยกพัฒนาการทางระบบประสาทออกจากส่วนอื่น เซลล์ในระบบประสาทส่วนกลางจึงต้องพึ่งพาการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลภายในเซลล์ของมันเอง แต่ด้วยการมีเอ็นที่ทำงานบก-

พร่องนั้น เป็นผลให้เกิดการแสดงออกถึงลักษณะของการขาดเอนไซม์อย่างรุนแรง⁹ ถึงแม้ว่าคอเลสเตอรอลส่วนหนึ่งจะผ่านรกเข้าไปยังทารกในครรภ์ได้ แต่ตรงกันข้ามกับความสามารถจากมารดาในการชดเชยความบกพร่องของการเมแทบอลิซึมคอเลสเตอรอล จะถูกจำกัดด้วยเยื่อเลือกผ่านที่รกและเยื่อเลือกผ่านที่สมอง⁷ ดังนั้น การสะสมของ toxic metabolite จึงนำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของฮอว์โมนโซนิคเฮจฮอกมากกว่าการขาดคอเลสเตอรอลในเซลล์สิ่งมีชีวิตเอง⁷ เหตุความบกพร่องดังกล่าวจึงอธิบายการเจริญของเซลล์น้อยกว่าปกติของร่างกายซีกเดียว ที่บางครั้งพบในระบบประสาทส่วนกลางและแขนขาของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD¹¹

ผลจากความบกพร่องของการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลต่อความผิดปกติบริเวณผิวหนังที่พบในกลุ่มอาการ CHILD

อาการแสดงที่ผิวหนังในกลุ่มอาการ CHILD เกิดจากการถูกขัดขวางการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลใน endoplasmic reticulum ของเคราติโนไซต์ การขาดแคลนคอเลสเตอรอลเป็นเหตุให้ออกานเนลที่ใช้สร้างไขมันระหว่างเซลล์ (lamellar granule) ลดลง¹¹ และอาจจะมีอิทธิพลต่อกระบวนการสร้างเยื่อหุ้มเคราตินชั้นบนสุด (corneocyte) ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมของสารในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ส่งผลทำให้เกิด

การศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ความผิดปกติของไขมันที่ห่อหุ้มชั้นผิวด้านบนสุด (stratum corneum) นำไปสู่ความสามารถที่สูงขึ้นของการแพร่ผ่านของน้ำและไอออนต่าง ๆ เมื่อค่า pH เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นการย่อยสลายเอนไซม์ที่ใช้ในการรวมตัวของไขมันเป็นเยื่อหุ้มชั้นผิวด้านบนสุด

การเพิ่มขึ้นของความสามารถของการแพร่ผ่านสารต่าง ๆ (permeability) จะไปกระตุ้นสารตั้งต้นของการอักเสบ (pro-inflammatory cytokine) ทำให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการสร้างและเปลี่ยนแปลงรูปร่างองค์ประกอบของเคราติน จึงเป็นที่มาของการเกิดอาการผิวลอกเป็นสะเก็ด (ichthyoses) นอกจากนี้พบว่าสารตั้งต้นสเตอรอลสามารถเร่งการสลายของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ได้ด้วย¹⁰

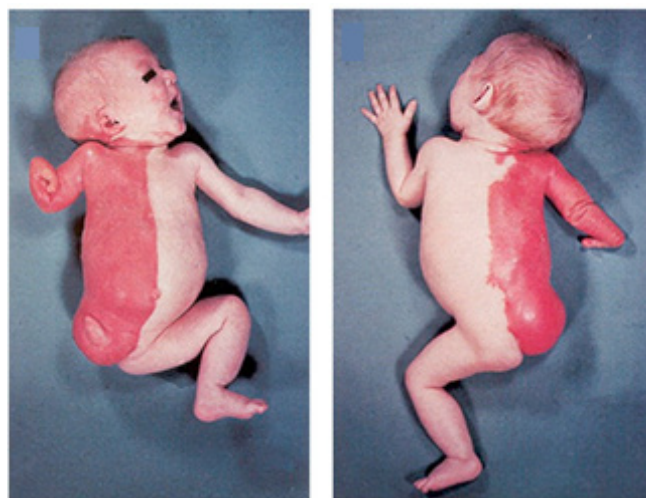
อาการและอาการแสดง

อาการที่ผิวหนังจะพบลักษณะรอยโรคเพียงซีกเดียวของร่างกาย (รูปที่ 4) โดยผู้ป่วยที่เป็นซีกขวาพบเป็น 2 เท่าของซีกซ้าย รอยโรคที่ผิวหนังมีสีเหลืองคล้ายขี้ผึ้ง ผิวลอกเป็นสะเก็ด (ichthyosiform) เป็นผื่นแดงของผิวหนังอักเสบ (erythroderma) ที่มีขอบแบ่งซีกของร่างกายชัดเจน โดยอาการจะเกิดขึ้นตั้งแต่แรกคลอด (congenital) หรือ 2-3 สัปดาห์แรกหลังจากคลอด และ

จะคงอยู่ตลอดชีวิต รอยโรคมีหลายรูปแบบ อาจมีการกระจายทั่วร่างกายหรือเป็นเส้นตรงตาม Blaschko's lines มักจะไม่ค่อยพบรอยโรคบนใบหน้า แต่พบส่วนใหญ่ที่คอ ลำตัว แขนขา และอวัยวะเพศ พบได้มากบริเวณข้อพับและผิวหนังที่มีรอยย่น (ได้แก่ ขาหนีบ รักแร้ และร่องก้น)² ซึ่งในบางครั้งเรียกลักษณะนี้ว่า ptychotropism (affinity for skin folds)¹⁰

ในส่วนความผิดปกติที่เล็บ สามารถพบได้ถึงร้อยละ 30-79 คือ มีสะเก็ดหนาที่เล็บ และส่วนใหญ่มักมีอาการผมร่วงแบบมีผลเป็นในซีกของร่างกายที่เกิดความผิดปกติอีกด้วย

อาการที่กล้ามเนื้อและกระดูก ความผิดปกติที่พบได้แก่ การแบ่งเซลล์ของกระดูกที่น้อยกว่าปกติ ไปจนถึงการไม่มีแขนขา (limb defects) โดยความผิดปกติเหล่านี้จะเกิดที่ซีกร่างกายเดียวกับรอยโรคบนผิวหนัง (hemidysplasia) หากการแบ่งเซลล์ที่น้อยกว่าปกติเกิดขึ้นกับโครงกระดูกแกนของศีรษะและลำตัว จะทำให้เกิดลักษณะกระดูกสันหลังคด (scoliosis) เมื่อศึกษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD พบว่า ร้อยละ 80-90 มีลักษณะของการไม่แบ่งเซลล์หรือแบ่งเซลล์น้อยกว่าปกติของแขนขา และ epiphyseal stippling



รูปที่ 4 ลักษณะภายนอกของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD รายหนึ่ง⁷

(ภาพจาก: Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. J Lipid Res. 2011;52(1):6-34)⁷

อาการที่อวัยวะภายใน ได้แก่ ความพิการของหัวใจ (cardiac malformation) คือ ผ่นังกั้นระหว่างห้องหัวใจรั่ว และ complex congenital heart disease ซึ่งส่วนใหญ่จะพบในรายที่มีความผิดปกติที่ซีกซ้าย และการเจริญของเซลล์ที่น้อยกว่าปกติของสมอง ปอด ต่อมไทรอยด์ และช่องอวัยวะสืบพันธุ์ ในซีกเดียวกับที่พบรอยโรคบนผิวหนัง โดยอาการแสดงจากความผิดปกติของสมอง ได้แก่ อัมพาตครึ่งซีก ความพิการทางสมอง และการสูญเสียการได้ยินและประสาทรับรู้ความรู้สึก บางรายพบความผิดปกติที่ไตข้างเดียวอีกด้วย² นอกจากนี้พบว่า ระดับไขมันในเลือดจากผู้ป่วยเพศหญิงจะอยู่ในระดับปกติ⁷

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ CHILD ประกอบด้วย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ การวิเคราะห์สเตรอลของเลือด เนื้อเยื่อหรือเซลล์เพาะเลี้ยงโดยวิธี gas chromatography spectrometry ซึ่งจะตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ C4-methylated sterol intermediate และ C4-carboxy sterol intermediate แต่ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดปกติ ร่วมกับการถ่ายภาพรังสีเอกซเรย์ (radiographic examination) ช่วยในการตรวจหาความผิดปกติที่โครงกระดูก การถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography scanning) ช่วยในการตรวจหาการเจริญของเซลล์ที่ผิดปกติของสมองและอวัยวะภายใน

การตรวจอื่น ๆ ได้แก่ การตรวจอัลตราซาวด์อวัยวะภายใน คลื่นไฟฟ้าหัวใจ การถ่ายภาพตัดขวางของสมองทุกส่วนด้วย magnetic resonance imaging (MRI) และการตรวจเพื่อยืนยันการกลายพันธุ์ของยีน NSDHL ด้วยการวิเคราะห์ลำดับเบสในสาย DNA การทำหัตถการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจ ทั้งซีกของร่างกายที่ผิดปกติและซีกที่ปกติ โดยการตรวจทางจุลกายวิภาค (histologic finding) พบความผิดปกติที่ผิวหนังชั้นนอกสุด ซึ่งบางครั้งอาจพบ verruciform xanthoma ปรากฏอย่างเด่นชัดเมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณข้อพับมาตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบตุ่มนูนขนาดใหญ่ที่เกิดจากการสะสมของไขมันในซีกเซลล์ที่ histiocyte

(macrophage ชนิดหนึ่ง) กินเข้าไป²

การรักษากลุ่มอาการ CHILD

หลักการรักษาจะเป็นการดูแลรักษาไปตามอวัยวะต่าง ๆ ที่เกิดความผิดปกติ

- กรณีที่เป็นอวัยวะภายในที่สำคัญซึ่งอาจทำให้มีอันตรายถึงชีวิต อาจจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดทันที

- ความผิดปกติด้านโครงกระดูกและข้อต่อสามารถรักษาโดยใช้เครื่องพยุงหรือการผ่าตัด รวมทั้งการให้คำปรึกษาแนะนำด้านพันธุกรรม อันจะช่วยให้อายุผู้ป่วยและครอบครัว เกิดความเข้าใจและให้ความร่วมมือในการรักษา

- การรักษาอาการทางผิวหนัง มีทั้งวิธีศัลยกรรมและการใช้ยา โดยวิธีศัลยกรรม ได้แก่ การศัลยกรรมขจัดเซลล์ผิวหนังเพื่อกำจัดรอยแผลเป็น การผ่าตัดเอาผิวหนังที่มีรอยโรคออกไป แล้วตามด้วยการปลูกถ่ายผิวหนังจากซีกร่างกายที่ปกติ สำหรับการรักษาด้วยยา มีทั้งการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน และชนิดใช้ภายนอก² หรือ ยาที่ยับยั้ง calcineurin (ได้แก่ tacrolimus และ pimecrolimus)³ การใช้ยา methotrexate ชนิดรับประทาน อนุพันธ์ของกรดวิตามินเอชนิดรับประทาน¹¹ เสริมด้วยการใช้สารลอกเคราติน (keratolytic) สำหรับบรรเทาอาการแห้ง ผิวลอกเป็นสะเก็ด และช่วยขจัดเซลล์ผิวที่ตายแล้ว

สำหรับสารลอกเคราตินถูกนำมาใช้เป็นหลักในการรักษากลุ่มอาการ CHILD² ได้แก่

1. แอมโมเนียม แลคเตต

- ประกอบด้วย lactic acid คือ สาร alpha-hydroxy acid ที่มีฤทธิ์ช่วยดึงดูความชุ่มชื้นให้กับผิวบริเวณที่ทา และ ammonium lactate

- ช่วยบรรเทาอาการคันและช่วยสมานผิวในผู้ป่วยที่มีผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้เล็กน้อย (mild eczema) และโรคผิวหนังอักเสบ (dermatoses)

- โดยปกติแนะนำให้ใช้ในเด็กอายุ 12 ปีขึ้นไป ด้วยครีมหรือโลชั่นความเข้มข้น 12% ให้ทาและถูทั่วบริเวณที่เป็น ทุก 12 ชั่วโมง

- อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ผิวน้ำแดง ระคายเคือง ปวดแสบร้อนชั่วคราว แต่มีอาการผิวลอกและผิวแห้งเกิดขึ้นได้เล็กน้อย ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงแสงแดดธรรมชาติหรือแสงแดดเทียมบริเวณผิวหนังที่ทายา

- ยาจัดอยู่ใน pregnancy category B²

2. ยูเรียในรูปแบบครีมหรือโลชั่นสำหรับใช้

ภายนอก

- ใช้ในการรักษาผิวแห้ง ด้วยฤทธิ์ส่งเสริมการดึงดูดความชุ่มชื้นไว้ที่ผิว ช่วยขจัดเคราตินส่วนเกินในสภาวะที่มีการสร้างเคราตินมากกว่าปกติ (hyperkeratosis) และมีฤทธิ์ลอกเคราติน (keratolytic effect) โดยใช้ในความเข้มข้น 10-40%

- มีข้อบ่งใช้ในสภาวะที่มีการสร้างเคราตินมากกว่าปกติ เช่น ผิวแห้งกร้าน โรคผิวหนังแห้ง ผิวลอกเป็นแผ่น ผิวดกเป็นร่อง โรคผิวหนังอักเสบ ผิวน้ำแดงจากภูมิแพ้ สะเก็ดเงิน โรคผิวหนังหนาและแข็ง และตาปลา

- วิธีใช้ คือ ถูด้วยยาบริเวณที่เป็นจนกระทั่งถูกดูดซึมโดยสมบูรณ์ วันละ 1 ครั้ง หรือทุก 8-12 ชั่วโมง

- ข้อควรระวัง คือ ยูเรียมีฤทธิ์ลดการสร้างคอลลาเจน โดยการเพิ่มปฏิกิริยาเมแทบอลิซึม นอกจากนี้ ยูเรียจะส่งเสริมฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ของยา vasopressin ในระดับเล็กน้อย

- อาการข้างเคียงที่พบ คือ เกิดอาการระคายเคืองเฉพาะที่มีผื่นขึ้น มีอาการปวดแสบคันชั่วคราว ห้ามใช้ในโรคติดเชื้อไวรัสที่ผิวหนัง

- ยาจัดอยู่ใน pregnancy category C²

3. อนุพันธ์ของกรดวิตามินเอ (retinoid) ในรูปแบบใช้ภายนอก

- ช่วยส่งเสริมกระบวนการผลัดเซลล์ผิวให้เป็นปกติของผิวชั้นหนังกำพร้า (epidermis) และมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบด้วย

- ทาบริเวณที่เป็น ก่อนนอนหลังล้างหน้า และซับแห้งแล้ว 20 นาที

- อาการข้างเคียง ได้แก่ ผิวน้ำแดงมากกว่าปกติ ผิวลอกเป็นสะเก็ด คัน สีผิวเข้มหรืออ่อนกว่าปกติ ผิวไวต่อ

แสง สิวเห่อขึ้นในช่วงแรกที่ใช้ บวม เกิดแผลพุพอง ปวดแสบคัน ดังนั้น ควรหลีกเลี่ยงการถูรังสียูวีหลังการทา และห้ามใช้บริเวณผิวเกรียมจากการถูกแสงแดด รวมถึงควรปกป้องผิวด้วยการทาสารกันแดดที่มีเอสพีเอฟอย่างน้อย 15 และปกคลุมผิวบริเวณดังกล่าวด้วยการสวมใส่เสื้อผ้าที่มิดชิด หากมีโอกาสต้องสัมผัสรังสียูวี

- ยาจัดอยู่ใน pregnancy category C²

การรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด (pathogenesis-based therapy)

กรณีศึกษาผู้ป่วยตลอดระยะเวลาที่ผ่านมาพบว่า การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD จะเป็นการบรรเทาอาการ และมุ่งเน้นอย่างมากไปที่การลดอาการผิวลอกเป็นสะเก็ด (ichthyoses) วิธีการเหล่านี้ไม่ค่อยมีประสิทธิภาพ และอาจเกิดอาการพิษจากยาควบคู่ไปด้วย เช่น การรับประทานอนุพันธ์กรดวิตามินเอ ให้ผลลัพธ์ตรงข้าม คือ การสร้างเคราตินและการแบ่งเซลล์มากกว่าปกติ อันเป็นผลสะท้อนจากการตอบสนองของภาวะสมดุลของผิวชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ไปจนถึงการสร้างองค์ประกอบของเกราะป้องกันผิว⁵

ต่อมาเมื่อนักวิจัยค้นพบสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติที่ผิวหนัง จึงมีการศึกษาวิธีการต่างๆ ในการรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด เช่น การใช้วิธีทดแทนด้วยโปรตีนตัดต่อ (recombinant protein replacement) หรือยีนบำบัด (gene therapy) ซึ่งยังคงเป็นวิธีที่เป็นไปได้ยากเนื่องจากอาการแสดงที่ผิวหนังมีการกระจายตัวในวงกว้าง การนำส่งยาโดยการแทรกเข้าไปในชั้นผิวหนังเป็นวิธีที่ทำได้ยาก เกราะป้องกันผิวหนังชั้นนอกสุดไม่ยอมให้สารส่วนใหญ่ผ่านเข้าไปได้ จึงต้องหลีกเลี่ยงกลไกเหล่านี้ด้วยวิธีอื่น ซึ่งเป็นการบริหารยาที่ไม่สะดวก และในระยะยาวไวรัสอาจแทรกเข้าไปได้ รวมทั้งมีต้นทุนสูงในการออกแบบการรักษา⁵

กรณีศึกษาของ Liu และคณะ¹³ ในปี ค.ศ. 2015 พบว่า การรักษาด้วยการใช้ยารับประทาน และยาทาภายนอกของยาด้านเชื้อราในกลุ่มเอโซล (azole antifungals) มีผลตอบสนองที่ดีจากยารับประทาน ketoconazole แต่ต้องหยุดรับประทานเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับ

alkaline phosphatase (ALP) เมื่อเปลี่ยนการรักษาเป็นการใช้ยาทาภายนอกของ ketoconazole ทำให้อาการผิวหนังเป็นสะเก็ดที่มีมาแต่กำเนิด (congenital ichthyoses) ดีขึ้น เมื่อศึกษากลไกของยาพบว่า ketoconazole มีผลยับยั้ง CYP51 ซึ่งเร่งปฏิกิริยา demethylation ของสารตั้งต้นสเตอรอล (sterol) ที่ตำแหน่ง C₁₄ และผลิตสเตอรอลที่ทำหน้าที่กระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์แบบไมโอซิส (meiosis) การยับยั้ง CYP51 ทำให้ลดสารที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้ จึงเป็นการลดการสะสมสารพิษที่ส่วนปลายการเมแทบอลิซึมคอเลสเตอรอล กลไกอื่น ๆ คือ การเพิ่มระดับของกรดวิตามินเอในเลือดผ่านการยับยั้ง CYP26 ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนสภาพ all-trans retinoic acid อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นกลุ่มอาการที่หายาก อาจเป็นไปได้ที่จะทดลองยาอย่างเป็นทางการ เพื่อยืนยันบทบาทของยาในการรักษาในกลุ่มอาการนี้¹³

นอกจากนี้ ได้มีการค้นหาวิธีในการรักษาโดยพิจารณาองค์ประกอบอื่นนอกเหนือจากการรักษาที่ผิวหนังเท่านั้น (extracutaneous component) โดยการให้ผู้ป่วยรับประทานยาร่วมกันของคอเลสเตอรอลและยาในกลุ่ม statin หรืออย่างใดอย่างหนึ่ง วิธีนี้ย่อมต้องผ่านการเปลี่ยนสภาพยาขั้นแรกที่ตับ (first-pass hepatic metabolism) และคอเลสเตอรอลจะเกิดการรวมตัวกับไลโปโปรตีนในเซลล์ตับ จึงทำให้ไม่สามารถผ่านเยื่อเลือกผ่านที่สมอง หรือเข้าไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ หรือเซลล์ผิวหนังกำพวด (epidermis) ได้ เนื่องจากอวัยวะเหล่านั้นไม่มี low-density lipoprotein cholesterol receptor (LDL receptor) ในขณะที่การรักษาด้วยการนำคอเลสเตอรอลและยาในกลุ่ม statin มาผสมกันเพื่อใช้เป็นยาใช้ภายนอกให้ประสิทธิภาพที่ดี โดยมีความจำเพาะเจาะจงต่อกลไกการเกิดโรค เลี่ยงการเปลี่ยนสภาพยาขั้นแรกที่ตับ ออกฤทธิ์โดยตรงที่เนื้อเยื่อบริเวณผิวหนัง มีความปลอดภัย มีต้นทุนในการรักษาต่ำ ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้วิธียีนบำบัด (gene therapy) หรือการทดแทนด้วยโปรตีนตัดต่อ (recombinant protein replacement) สามารถประเมินประสิทธิภาพและ

ความปลอดภัยได้อย่างชัดเจน⁵ รวมทั้งมีความคุ้มค่า และเป็นวิธีที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยบาดเจ็บ¹¹ โดยตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาใช้ภายนอกที่ผสมกันระหว่างคอเลสเตอรอลและยาในกลุ่ม statin แสดงในรูปที่ 5

ยาในกลุ่ม statin กับการรักษาความผิดปกติที่ผิวหนังของกลุ่มอาการ CHILD

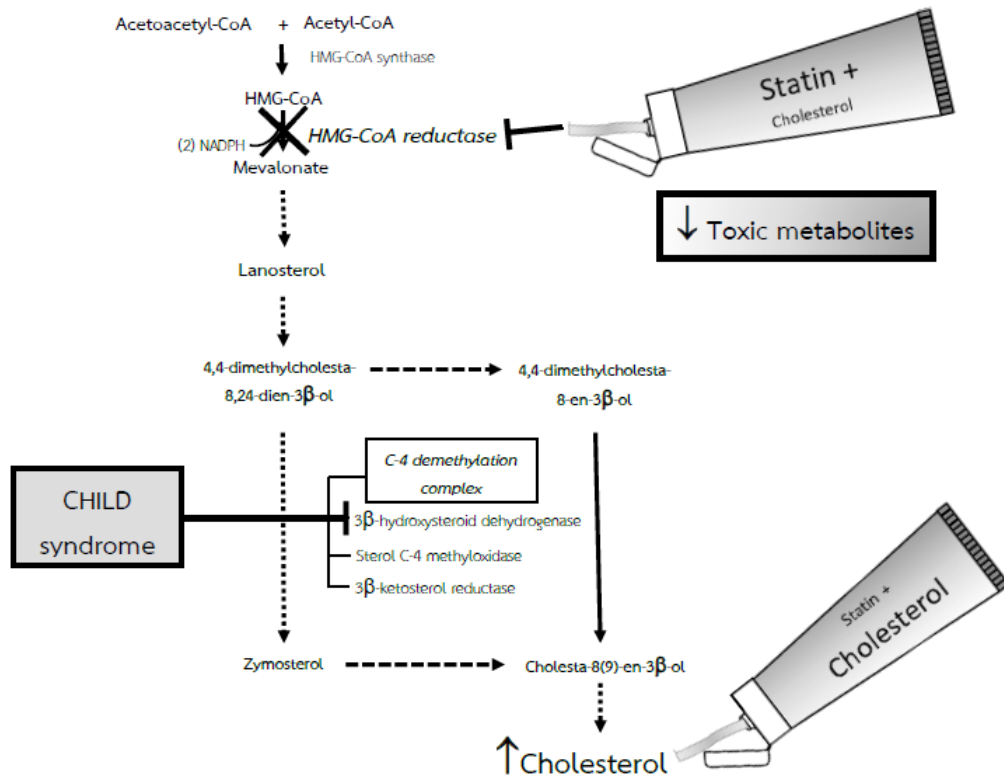
กลไกของยาในกลุ่ม statin

เนื่องจากโครงสร้างของยาในกลุ่ม statin คล้ายกับ HMG-CoA (รูปที่ 6) ซึ่งเป็นซับสเตรทของเอนไซม์ HMG-CoA reductase จึงออกฤทธิ์โดยการแย่งการจับของซับสเตรทกับเอนไซม์¹⁴ ส่งผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็น rate-limiting step ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลของร่างกาย ดังนั้น การนำยาในกลุ่ม statin มาใช้เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD เพื่อให้มีผลยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลบริเวณผิวหนังที่เกิดรอยโรค ทำให้ไม่มีการสะสมของ toxic metabolite จึงช่วยป้องกันการเกิดความผิดปกติที่ผิวหนังได้

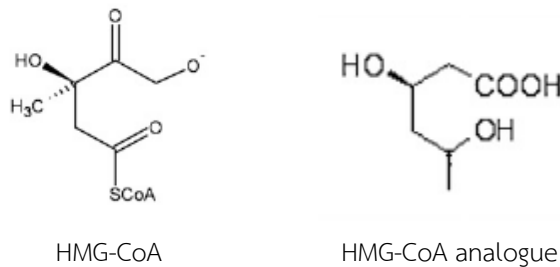
คุณสมบัติทางเคมีของยาในกลุ่ม statin

เมื่อศึกษาคุณสมบัติทางเคมีของยาในกลุ่ม statin พบว่า ยาที่เหมาะสมในการนำมาใช้เป็นยาทาผิวหนังเฉพาะที่จะต้องมีความชอบไขมัน ได้แก่ ความชอบไขมัน (lipophilicity) น้ำหนักโมเลกุลต่ำ จุดหลอมเหลวต่ำ และไม่มีประจุ¹⁷ โดยความชอบไขมันจะแสดงเป็นค่าสัดส่วนการละลายระหว่างในน้ำมันและน้ำ (partition coefficient between octanol and water, Log P_{ow})¹⁶ โดยค่าที่สูงแสดงถึงความชอบไขมันมาก จึงทำให้ยาแพร่ผ่านเซลล์เมมเบรนของเซลล์ผิวหนังที่เป็นไขมันได้ดี ส่วนการไม่มีประจุของยาแสดงในค่าหมู่พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding group)

คุณสมบัติและโครงสร้างทางเคมียาในกลุ่ม statin แสดงในตารางที่ 1 ซึ่งจะเห็นว่า simvastatin เป็นยาที่มีความชอบไขมันสูงซึ่งเหมาะสมในการนำมาใช้เป็นยาทาผิวหนังเฉพาะที่มากที่สุด รองลงมา คือ lovastatin อย่างไรก็ตาม การพิจารณาแต่เพียงคุณสมบัติทางเคมีของตัวยาในการเลือกนำมาใช้เป็นยาทาที่ผิวหนังอาจไม่



รูปที่ 5 ตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาใช้ภายนอกซึ่งผสมกันระหว่างคอเลสเตอรอลและยาในกลุ่ม statin ที่ความบกพร่อง การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลของเซลล์ผิวหนังในผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD



รูปที่ 6 โครงสร้างของ HMG-CoA และโครงสร้างของยาในกลุ่ม statin ส่วนที่คล้ายกับ HMG-CoA (HMG-like portion หรือ HMG-CoA analogue)¹⁵

ถูกต้อง จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องด้วย อาทิเช่น คุณสมบัติของสารอื่น องค์ประกอบและชนิด ปริมาณหรือความเข้มข้นของสารแต่ละชนิดในสูตรตำรับ ระยะเวลาในการทา ความคงอยู่ของสูตรตำรับบนผิวหนัง ความถี่ในการทา การถูนวด ตำแหน่งผิวหนังที่ใช้ยา อายุ เพศ ความชื้น อุณหภูมิของสภาวะแวดล้อมในขณะทา¹⁶

พยาธิวิทยาของผิวหนัง โดยพบว่าสภาวะผิวหนังที่ถลอก ลอกทำให้ผิวหนังชั้นบนสุด (stratum corneum) บางลง การดูดซึมทางผิวหนังดีขึ้น¹⁷

เภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม statin

จากตารางที่ 1 พบว่า โครงสร้างของยา rosuvastatin มีหมู่พันธะไฮโดรเจนมากที่สุด จึงสามารถจับ

กับเอนไซม์ HMG-CoA reductase เป็นสารประกอบเชิงซ้อนด้วยพันธะที่มีขั้วได้ดีที่สุด ซึ่งแตกต่างจากยาอื่นในกลุ่ม statin ทั้งนี้ การจับของยาต่อเอนไซม์ได้ดี มีผลเพิ่มผลการออกฤทธิ์ของยา¹⁴ และสอดคล้องกับผลการศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม statin ในการลดระดับไขมันชนิดต่าง ๆ ในกระแสเลือดจากการยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ โดยพบว่า ยา rosuvastatin ลด LDL-cholesterol ได้มากที่สุด คือ ร้อยละ 63 รองลงมา คือ ยา atorvastatin ร้อยละ 50¹⁴ และยา statin ชนิดอื่นให้ประสิทธิภาพดังแสดงในตารางที่ 1

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากลุ่ม statin ใช้ภายนอกในโรคหรือกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ผิวหนัง แต่จากการศึกษาของ Bracht และคณะ ในปี ค.ศ. 2010¹⁸ เปรียบเทียบฤทธิ์ของยาลดไขมันในเลือดโดยใช้เป็นยาทาภายนอกในการลดการอักเสบผิวหนังที่หูของหนูซึ่งถูกกระตุ้นให้เกิดการอักเสบด้วยการทาน้ำมันฝ้ายพบว่า ยา simvastatin ลดการอักเสบได้มากที่สุด รองลงมา คือ ยา atorvastatin และยา pravastatin น้อยที่สุด ดังนั้น ยาที่ซอบไขมันมากกว่าจะสามารถแพร่ผ่านเซลล์ผิวหนังไปยังบริเวณเป้าหมายที่ต้องการออกฤทธิ์ในปริมาณที่มากกว่า และแสดงให้เห็นถึงผลการรักษา¹⁸ อย่างไรก็ตาม ควรติดตามการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อให้มีหลักฐานเชิงประจักษ์มากขึ้นในการนำมาพิจารณาเปรียบเทียบผลการออกฤทธิ์ของยาในการรักษาความผิดปกติทางผิวหนังของกลุ่มอาการ CHILD

กรณีศึกษาการใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD

เนื่องจากกลุ่มอาการ CHILD เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบน้อยมาก การศึกษาที่มีรายงานในปัจจุบันจึงมีแต่กรณีศึกษาผู้ป่วย (case report) เท่านั้น ข้อมูลรายละเอียดกรณีศึกษาต่าง ๆ แสดงไว้ในตารางที่ 2 เมื่อทบทวนกรณีศึกษาที่มีพบว่า

- ข้อมูลประวัติครอบครัวของผู้ป่วยทุกรายไม่พบ

ความผิดปกติของคนในครอบครัว บิดาและมารดาของผู้ป่วยไม่ได้มาจากเชื้อสายเดียวกัน มีเพียงมารดาของผู้ป่วย 1 รายที่มีประวัติแท้งบุตร 2 ครั้งก่อนคลอดพี่ชายของผู้ป่วยซึ่งปกติ²⁸

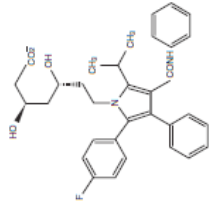
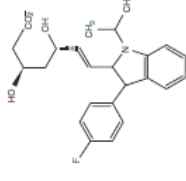
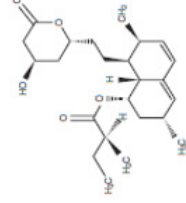
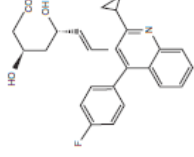
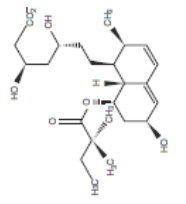
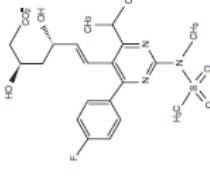
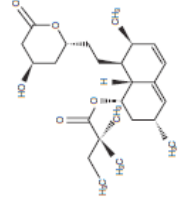
- ก่อนเริ่มการรักษาอาการทางผิวหนัง ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาทาภายนอกใกล้เคียงกัน ได้แก่ สารให้ความชุ่มชื้น^{3,4,5} สารลอกเคราติน corticosteroid, calcipotriol และยายับยั้ง calcineurin ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับยาอนุพันธ์วิตามินเอชนิดรับประทาน^{3,4} และยาต้านจุลชีพแบบไม่ต่อเนื่อง ซึ่งพบว่า มีประสิทธิภาพที่จำกัด⁴ ยาด้านเชื้อราในกลุ่มเอโซล ให้ผลการรักษาดีขึ้นช่วงแรก การรักษาด้วยการขจัดเซลล์ผิวบริเวณช่วงลำตัวให้ผลดี แต่ภายหลังกลับมามีสะเก็ดหนาเท่าเดิมอย่างสมบูรณ์เมื่อผ่านไป 8 เดือน¹¹

- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยส่วนใหญ่ ได้แก่ การตรวจองค์ประกอบเลือด ค่าการทำงานของตับ ครีเอตินิน ค่าไขมันในเลือด^{3,5} ยูเรีย อิเล็กโทรไลต์³ พบว่า มีค่าอยู่ในช่วงปกติก่อนและหลังการรักษา มีเพียงผู้ป่วย 1 รายเท่านั้นที่มีค่าคอเลสเตอรอลในเลือดต่ำกว่าระดับปกติเล็กน้อย²⁸

ผลการรักษาด้วยการทายาใช้ภายนอกที่มีส่วนผสมหลักระหว่าง 2% ยากลุ่ม statin (lovastatin หรือ simvastatin) และ 2% คอเลสเตอรอล (เพื่อชดเชยที่ร่างกายไม่สามารถสร้างได้) พบว่า มีประสิทธิภาพที่ดีในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย โดยส่วนใหญ่ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 2-6 เดือน ตามด้วยการทา 1-3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ ผลการรักษาดีขึ้นอย่างชัดเจน โดยอาการทางคลินิกดีขึ้นตั้งแต่ 3 สัปดาห์แรก เมื่อใช้ต่อเนื่องไม่พบการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยทนต่อการใช้ยาได้ดี และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์

แม้ว่าจะมีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับผลดีจากการทา 2% simvastatin เพียงอย่างเดียว แต่มีรายงานการศึกษาพบว่า การทาคอเลสเตอรอลร่วมด้วย ช่วยฟื้นฟูการทำงานของเกราะปกป้องผิว รวมทั้งช่วยลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการแบ่งเซลล์ผิวมากกว่าปกติจากการทา simvastatin ขนาดสูงในสัตว์ทดลอง¹⁹ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากกลุ่มอาการ CHILD เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยน้อยมาก

ตารางที่ 1 โครงสร้างทางเคมี คุณสมบัติ และการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิดต่าง ๆ ในกระแสเลือดของยาในกลุ่ม statin^{14,19,20-26,27}

ชื่อยา	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
โครงสร้างทางเคมี ¹⁴							
น้ำหนักโมเลกุล (ดาลตัน) ^{19, 23}	604	433	404	421	446	500	418
ความชอบไขมัน (Log P) ²⁷	4.1	3.24	4.3	1.5	-0.2	-0.3	4.7
จุดหลอมเหลว (°C) ²⁰⁻²⁶	176	194-197	174.5	138-139	171.2-173	155	135-138
จำนวนหมู่พันธะ H ให้อิทธิพล ^{20,26}	4, 6	2, 5	1, 5	3, 6	4, 7	3, 10	1, 5
↓ LDL-C (%)	50	24	34	48	34	63	41
↑ HDL-C (%)	6	8	9	-	12	10	12
↑ Triglyceride (%)	29	10	16	23	24	28	18

ตารางที่ 2 กรณีศึกษาการใช้ยา statin เป็นยาใช้ภายนอกสำหรับรักษากลุ่มอาการ CHILD

กรณีศึกษา	ข้อมูลผู้ป่วย เพศ, อายุ	ชี้ร่างกายและอวัยวะที่พบความผิดปกติ	ชนิดและรูปแบบยา	สูตรตำรับ	วิธีใช้ยา	ระยะเวลาติดตามสังเกตผลการรักษา	ผลการรักษาและอาการข้างเคียง
Paller et al. 2011 ⁵	หญิง, 13 ปี	ซิกซัย กระตุกแขนขา (ตัดขาดส่วนล่างออก) และผิวหนัง	2% lovastatin + 2% cholesterol lotion	บด lovastatin tab 5 g ผสมกับ cholesterol NF 5 g ด้วยเครื่องผสมไฟฟ้าเป็นเวลาอย่างน้อย 3 นาที เติมน้ำที่มีฟลาโวนอยด์เป็นสารกันเสียจนได้ปริมาณรวม 240 ml	ทาล้างและ 2 ครั้ง ใน 6 เดือน แรก จากนั้นลดความถี่ลงเมื่อสามารถควบคุมอาการได้ครั้งที่	6-8 สัปดาห์ 3 เดือน และทุก 3 เดือน	มีการลดลงของการอักเสบ ความหนาของผิวหนังและสะเก็ด ช่วงต้นสัปดาห์ที่ 4-6 ของผู้ป่วยทั้ง 2 ราย การให้คะแนนความรุนแรงลดลงไปร้อยละ 72 ของผู้ป่วยรายที่ 1 และร้อยละ 79 ของผู้ป่วยรายที่ 2 ในระยะเวลานี้ การที่ 6 เดือน ผิวหนังที่ได้รับการรักษาส่วนใหญ่เป็นปกติ แต่มีขุยขึ้น การติดตามผู้ป่วยรายที่ 1 ในระยะเวลามากกว่า 1 ปี ด้วยการทายาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง และมีการควบคุมดูแลการรักษาที่พบว่า ผู้ป่วยสามารถใส่ขาเทียมได้ การติดตามผู้ป่วยรายที่ 2 ในระยะเวลามากกว่า 17 เดือน ด้วยการทายาสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง พบว่า ยังคงมีรอยจาก ๆ เหลืออยู่ โดยไม่มีการอักเสบหรือการตกสะเก็ด
Christiansen et al. 2015 ⁴	หญิง, 33 ปี	ซิกซัย กระตุกนิ้วมือ เท้า ขา (ตัดขาดส่วนล่างออก) ทูหนวก และผิวหนัง	2% lovastatin + 2% cholesterol lotion	lovastatin 2 g, cholesterol 2 g, poly-sorbate80 450 mg, cetylan 4.5 g, paraffin oil 10 g, glycerol monostearate 40-55	ช่วงแรกทาล้าง 1 ครั้ง หลัง จากนั้น 6-8 สัปดาห์ ลดเหลือวันเว้นวัน	1-2 สัปดาห์ และ 6-8 สัปดาห์	หลังจากผ่านไป 1-2 สัปดาห์ เห็นผลการรักษาที่ขึ้นด้วยการลดการเกิดสะเก็ด ผื่นแดง และรอยแตกของผิว แต่อาการผิวคล้ำหลังจากกระบวนการอักเสบที่ไม่ต่อเนื่องยังคงอยู่ หลังจากนั้น 6-8 สัปดาห์ ลดเหลือทุกวันเว้นวัน ยังคงให้ประสิทธิภาพที่เช่นเดียวกัน ผู้ป่วยหยุดการททายาระหว่างตั้งครรภ์ เนื่องจากไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของยาในหญิงมีครรภ์ จึงทำให้อาการลอกเป็นสะเก็ดเกิดขึ้นอีก หลังจากคลอดและให้นมบุตร ผู้ป่วยกลับมาททายาพบว่า อาการดีขึ้นเร็วเหมือนกับในช่วงก่อนตั้งครรภ์ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์
Mi et al. 2015 ²⁹	หญิง, 9 ปี	ซิกซัย กระตุกเท้า แขน ขา และผิวหนัง	lovastatin + cholesterol ไม่ระบุรูปแบบยา	-	-	3 เดือน	หลังจาก 3 เดือน พบว่า ความหนาของผิวหนังกลับปกติก่อนการหลุดลอกของเซลล์ผิวเป็นซีไคลปกติ และชั้นของ granular layer กลับมาปกติ

ตารางที่ 2 กรณีศึกษาการใช้ยา statin เป็นยาใช้ภายนอกสำหรับรักษาอาการ CHILD (ต่อ)

กรณีศึกษา	ข้อมูลผู้ป่วย เพศ, อายุ	อาการและอาการแสดง	ชนิดและรูปแบบยา	สูตรตำรับ	วิธีใช้ยา	ระยะเวลาติดตามสังเกตผลการรักษา	ผลการรักษาและอาการข้างเคียง
Alexopoulos et al. 2015 ⁵	หญิง, 10 ปี	ซิกขา เล็บมือ กระดุกนิ้วมือ แขน และผิวหนัง	simvastatin + cholesterol ointment	-	ทาวันละ 2 ครั้ง และลดเหลือ สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในระยะอาการคงที่	สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4, 3 เดือน และทุก 3 เดือน รวมทั้งสิ้น 8 เดือน	อาการดีขึ้นเรื่อยๆในปลาย สัปดาห์ที่ 2 ผิวหนังหนาและลอกเป็นสะเก็ดเล็กน้อย ปลาย สัปดาห์ที่ 2 ของผิวหนังอักเสบเป็นระยะเวลา 2 เดือน
Sandoval et al. 2018 ¹⁰	หญิง, 2 เดือน	ซิกขา กระดุกนิ้วเท้า ขา และผิวหนัง	2% lovastatin + 2% cholesterol lotion	-	ทาวันละ 2 ครั้ง หลังจาก 8 สัปดาห์ ทา สัปดาห์ละ 3 ครั้ง	สัปดาห์ที่ 2 และหลังจาก 8 สัปดาห์	พบว่า อาการรอยโรคที่ผิวหนังดีขึ้นเรื่อยๆได้ชัด หลังจาก 8 สัปดาห์ โดยรวมรอยโรคหายไป และยังคงที่หลังจากการทา เพียงสัปดาห์ละ 3 ครั้ง
Fackler et al. 2018 ¹¹	ชาย, 24 ปี	ซิกขา กระดุกขา (ตัดเหนือข้อเท้าออก) และผิวหนัง	2% simvastatin + 2% cholesterol ointment	-	ทาวันละ 2 ครั้ง	-	ผู้ป่วยมีรอยโรคที่ผิวหนังดีขึ้นเรื่อยๆเห็นผลชัดเจน
Bajawi et al. 2018 ³⁰	หญิง, 1 เดือน	ซิกขา กระดุกแขน ขา และผิวหนัง	2% simvastatin ointment	Simvastatin 2 g ในยาพื้น ซิง 98 g	ทาวันละ 2 ครั้งหลังจาก 6 สัปดาห์ และ 6 สัปดาห์ ทา สัปดาห์ละ 2 ครั้ง	1-3 สัปดาห์, 6 สัปดาห์ และ 10 เดือน	การอักเสบ ความหนาของผิวหนัง และสะเก็ด ลดลงในช่วงต้น 3 สัปดาห์แรก ส่วนที่ 6 สัปดาห์ รอยโรคบริเวณกว้างหายเป็นปกติและยังคงเห็นรอยจาก 10 เดือนไม่พบอาการกำเริบ
Yu et al. 2018 ²⁸	หญิง, 9 ปี	ซิกขา กระดุกขา สมอซิกขาและผิวหนัง	2% simvastatin + 2% cholesterol lotion	-	ทาวันละ 2 ครั้ง	2 เดือน	หลังจาก 2 เดือน พบว่า รอยโรคที่ผิวหนังดีขึ้นเรื่อยๆเห็นผลชัดเจน เมื่อรอยโรคที่ผิวหนังหายผู้ป่วยกลับมาเดินได้โดยไม่เจ็บปวด

g = gram, mL = milliliter, NF = national formulary

จึงไม่มีการศึกษาทดลองใดที่สามารถหาจำนวนผู้ป่วยได้มากเพียงพอเพื่อการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอย่างเป็นทางการ¹³ อันจะนำไปสู่การสร้างแนวทางการรักษาที่ถูกต้องและชัดเจน ประกอบกับหลักจรรยาบรรณของการศึกษาทดลองในคนที่ไม่สามารถทำการทดสอบยาในกลุ่มผู้ป่วยก่อนขึ้นทะเบียนได้³¹ ดังนั้น การนำยากลุ่ม statin มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD ยังคงเป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ในอนาคตหากมีการศึกษาเพิ่มขึ้นอาจทำให้มีข้อมูลมากขึ้นในการพัฒนารูปแบบยา และขึ้นทะเบียนยากลุ่ม statin สำหรับใช้รักษากลุ่มอาการ CHILD ต่อไป

บทสรุป

กลุ่มอาการ CHILD พบผู้ป่วยได้น้อยมาก อาการ

แสดงที่ผิวหนัง ได้แก่ ผื่นผิวหนังอักเสบ ลอกเป็นสะเก็ดแห้งและคัน อาการจะเกิดขึ้นตลอดชีวิต เนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีมาแต่กำเนิด ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีความพิการซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งทางเศรษฐฐานะที่ทำให้ผู้ป่วยไม่อาจเข้าถึงการรักษาด้วยวิธียีนบำบัด (gene therapy) หรือการทดแทนด้วยโปรตีนตัดต่อ (recombinant protein replacement) ซึ่งช่วยแก้ไขความผิดปกติทางพันธุกรรมบริเวณผิวหนังที่เกิดรอยโรคได้ ดังนั้น การรักษานบนพื้นฐานพยาธิกำเนิดด้วยยาใช้ภายนอกที่ผสมกันระหว่างยากลุ่ม statin (ยับยั้งการเกิด toxic metabolite) และคอเลสเทอรอล (ชดเชยที่ร่างกายไม่สามารถสร้างได้) ซึ่งให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างชัดเจน และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์นั้นจึงเป็นความหวังของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD ทุกราย

เอกสารอ้างอิง

- Benjamin MM, Roberts WC. Facts and principles learned at the 39th annual Williamsburg conference on heart disease. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2013;26(2):124-36.
- Moon AT, Rosenthal J. CHILD syndrome [Internet]. New York: Medscape; updated 2019 Aug 20 [cited 2020 May 10]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1110427-overview>.
- Alexopoulos A, Kakourou T. CHILD syndrome: successful treatment of skin lesions with topical simvastatin/ cholesterol ointment-a case report. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(4):e145-7.
- Christiansen AG, Koppelhus U, Sommerlund M. Skin abnormalities in CHILD syndrome successfully treated with pathogenesis-based therapy. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(6):752-3.
- Paller AS, van Steensel MA, Rodriguez-Martin M, Sorrell J, Heath C, Crumrine D, et al. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2242-8.
- Thomas J, Shentu TP, Singh DK. Cholesterol: biosynthesis, functional diversity, homeostasis and regulation by natural products. *Biochemistry*. 2012;18:419-42.
- Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 2011;52(1):6-34.
- Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis*. 2009;202:18-28.
- Stottmann RW, Turbe-Doan A, Tran P, Kratz LE, Moran JL, Kelley RI, et al. Cholesterol metabolism is required for intracellular hedgehog signal transduction *In Vivo*. *PLoS Genet*. 2011;7(9):1-16.
- Sandoval KR, Machado MCR, Oliveira ZNP, Nico MMS. CHILD syndrome: successful treatment of skin lesions with topical lovastatin and cholesterol lotion. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):341-3.
- Fackler N, Zachary C, Kim DJ, Smith J, Sarpa HG. Not lost to follow-up: a rare case of CHILD syndrome in a boy reappears. *JAAD Case Rep*. 2018;4(10):1010-3.
- วิมล ศิริมหาราช. Basal cell carcinoma. ภาควิชา ศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ [สืบค้น

- เมื่อ 17 พฤษภาคม 2563]. สืบค้นจาก: https://w1.med.cmu.ac.th/surgery/index.php?Option=com_content&view=article&id=234&Itemid=419.
13. Liu T, Qian G, Wang XX, Zhang YG. CHILD syndrome: effective treatment of ichthyosiform naevus with oral and topical ketoconazole. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(1):91-2.
 14. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):117-25.
 15. Sarr FS, André C, Guillaume YC. Statins (HMG-coenzyme A reductase inhibitors) - biomimetic membrane binding mechanism investigated by molecular chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;868(1-2):20-7.
 16. อังคนา วิจิต. การดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์; 2560 [สืบค้นเมื่อ 14 มิถุนายน 2563]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=398.
 17. คัทเลีย เมฆจรัสกุล. การดูดซึมทางผิวหนัง [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์; 2560 [สืบค้นเมื่อ 14 มิถุนายน 2563]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=390.
 18. Bracht L, Caparroz-Assef SM, Magon TF, Ritter AM, Cuman RK, Bersani-Amado CA. Topical anti-inflammatory effect of hypocholesterolaemic drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63:971-5.
 19. Jia S, Xie P, Hong SJ, Galiano RD, Mustoe TA. Local application of statins significantly reduced hypertrophic scarring in a rabbit ear model. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(6):1-8.
 20. Atorvastatin [Internet]. In PubChem[®] (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
 21. Fluvastatin [Internet]. In PubChem[®] (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
 22. Lovastatin [Internet]. In PubChem[®] (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
 23. Pitavastatin [Internet]. In PubChem[®] (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
 24. Pravastatin [Internet]. In PubChem[®] (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
 25. Rosuvastatin [Internet]. In PubChem[®] (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
 26. Simvastatin [Internet]. In PubChem[®] (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
 27. Wiggins BS, Saseen JJ, Pagell RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e 468-95.
 28. Yu X, Zhang J, Gu Y, Deng D, Wu Z, Bao L, et al. CHILD syndrome mimicking verrucous nevus in a Chinese patient responded well to the topical therapy of compound of simvastatin and cholesterol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1209-13.
 29. Mi XB, Luo MX, Guo LL, Zhang TD, Qiu XW. CHILD syndrome: case report of a Chinese patient and

literature review of the NAD[P]H steroid dehydrogenase-like protein gene mutation. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(6):e277-82.

30. Bajawi SM, Jafarri SA, Buraik MA, Attas KMA, Hannani HY. Pathogenesis-based therapy: cutaneous abnormalities of CHILD syndrome successfully treated with topical simvastatin monotherapy. *JAAD case Rep.* 2018;4(3):232-4.
31. ระพีพรรณ ฉลองสุข. การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในประเทศไทย. *วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร.* 2561;38(3):170-98.

คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบ
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)

The screenshot shows the website for the Center for Continuing Pharmaceutical Education (CCPE). The header includes the CCPE logo, the name 'ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์' and 'Center for Continuing Pharmaceutical Education', a call center number '080 285 8082', and an email address 'ccpe@pharmacycouncil.org'. The main content area is titled 'ระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์' and contains a login form with fields for 'เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ' and 'รหัสผ่าน', and an 'เข้าสู่ระบบ' button. A sidebar on the left lists navigation options like 'หน้าแรก', 'เกี่ยวกับเรา', 'ข้อบังคับและประกาศของศูนย์', 'การประชุมวิชาการ', 'บทความวิชาการ', 'เข้าสู่ระบบ', and 'ติดต่อเรา'.

จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องคำค้นหา

The screenshot shows the search results page on the CCPE website. The header is 'บทความวิชาการ'. Below the header, there are search filters for 'สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)', 'คำค้นหา', 'ผู้เขียนบทความ', and 'การเผยแพร่บทความ'. A table of search results is displayed with columns for 'ชื่อบทความ', 'หน่วยกิต', 'วันครบรอบ', and 'วันที่หมดอายุ'.

เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

Two buttons are shown: 'ดาวน์โหลดบทความ' (Download Article) and 'เริ่มทำแบบทดสอบ' (Start Test).

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ที่ หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์