

Psoralen-UVA กับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

Overview of Psoralen-UVA in Psoriasis Treatment



การศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-005-12-2566

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2567

ธัชสินี กาญจนอลงกรณ์, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: Feriona_PC@hotmail.com

Tachsinee Kanchanaalongkorn, Pharm.D.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: Feriona_PC@hotmail.com

บทคัดย่อ

การรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากด้วยสารซอราเลนร่วมกับการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (psoralen-UVA; PUVA) จัดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการประสิทธิภาพการรักษามากกว่า topical therapy และต้องการหลีกเลี่ยง systemic medication ทั้งนี้ PUVA มีข้อบ่งใช้กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย narrow band-UVB การออกฤทธิ์ของ PUVA มี 4 กลไก คือ 1) เปลี่ยนแปลงระดับ cytokines 2) เหนี่ยวช้าให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis 3) ส่งเสริมกระบวนการกดภูมิคุ้มกัน 4) กลไกเพิ่มเติมอื่น ๆ PUVA มีอาการไม่พึงประสงค์ระยะยาวด้าน photocarcinogenesis ที่มักเกิดจาก psoralen ใน PUVA รูปแบบรับประทาน ดังนั้น รูปแบบยาใช้ภายนอกจึงเป็นทางเลือกในการรักษาที่ดีเพราะอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า และเหมาะกับการรักษาโรคสะเก็ดเงินเฉพาะที่ การเตรียมตัวรับสารละลาย psoralen ที่มีคุณภาพจึงเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน เพื่อให้อาการของโรคสงบ และเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยให้ดำรงชีวิตประจำวันได้อย่างปกติ

Abstract

The treatment of moderate to severe psoriasis by psoralen in combination with ultra-violet A irradiation (PUVA) was considered to be effective and safe. It is suitable for patients who need more effective treatment than topical therapy and avoidance of systemic medication. PUVA is indicated in patients who do not respond to narrow band-UVB. There are four mechanisms of action of PUVA: 1) alteration of cytokine profile 2) induction of apoptosis 3) promotion of immunosuppression 4) other additional mechanisms. PUVA has long-term adverse events in photocarcinogenesis, most likely due to oral psoralen in PUVA. The topical dosage form is therefore a good alternative as it has fewer side effects and is suitable for the treatment of localized psoriasis. Preparing a quality psoralen solution for patients is important because it affects the effectiveness of the treatment and in order to alleviate the symptoms of the disease and increase the overall quality of life for the patients to have normal daily living.

รับบทความ: 27 สิงหาคม 2566

แก้ไข: 25 ธันวาคม 2566

ตอบรับ: 27 ธันวาคม 2566

คำสำคัญ: โรคสะเก็ดเงิน; สารซอราเลน; PUVA; 8-methoxypsoralen

Keyword: psoriasis; PUVA; psoralen; 8-methoxypsoralen

การอ้างอิงบทความ:

รัชสินี กาญจนอลงกรณ์. Psoralen-UVA กับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):446-60.

Citation:

Kanchanaalongkorn T. Overview of psoralen-UVA in psoriasis treatment. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):446-60.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายพยาธิสภาพและแนวทางการรักษาโรคสะเก็ดเงินตามระดับความรุนแรงได้
2. อธิบายปฏิกิริยาและกลไกการออกฤทธิ์ของ psoralen ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน
3. ประยุกต์ใช้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องในการตั้งตำรับสารละลาย 0.75% 8-methoxypsoralen

บทนำ

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคแพ้ภูมิตัวเองเรื้อรังที่เกิดขึ้นซ้ำ ๆ พบประมาณร้อยละ 2 ของประชากรทั่วโลก¹ ผู้ป่วยที่แสดงอาการตั้งแต่อายุน้อยมักมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคสะเก็ดเงิน และจะมีความรุนแรงของโรคมากกว่าในผู้ป่วยที่มีอาการตอนอายุมาก สาเหตุการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัดอาจเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ พันธุกรรม ระบบภูมิคุ้มกัน และการกระตุ้นจากภายนอก โรคสะเก็ดเงินมีหลายประเภท ประเภทแผ่นหนาเฉพาะที่ (chronic plaque type psoriasis หรือ psoriasis vulgaris) พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยทั้งหมด² มีอาการแสดง คือ ผิวน้ำแข็งสีแดงหนา (pink plaques) ปกคลุมด้วยขุยสะเก็ดสีเงิน (silvery scale) มีขอบเขตชัดเจน มักเกิดบริเวณผิวหนังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น หนังศีรษะ ข้อศอก หัวเข่า ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และบริเวณที่มีการเสียดสี นอกจากโรคสะเก็ดเงินจะมีอาการแสดงทางผิวหนังแล้วยังพบอาการอักเสบของระบบภายใน เช่น กลุ่มอาการเมแทบอลิซึม เบาหวาน ไขมันสูง โรคเส้นเลือดหัวใจอุดตัน และอาจมีอาการข้ออักเสบผิวดูปรวมด้วย ซึ่งจากอาการแสดงดังกล่าวสามารถจำแนกประเภทของสะเก็ดเงินอีกหลายรูปแบบ ได้แก่ guttate psoriasis, pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis, inverse หรือ flexural psoriasis, psoriasis nails, psoriasis

arthritis, geographic tongue หรือ benign migratory glossitis และ scalp psoriasis^{2,3}

พยาธิกำเนิดโรคสะเก็ดเงิน

พยาธิกำเนิดเชื่อว่ามีส่วนกระตุ้น เช่น การติดเชื้อ ความเครียด การบาดเจ็บ และอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด มากระตุ้นเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (innate immune cells เช่น plasmacytoid, dendritic cells, natural killer cells, keratinocytes) เกิดการหลั่ง cytokines (interferon α , tumor necrosis factor α , interleukin-1 β , interleukin-6) ไปกระตุ้น myeloid dendritic cells และเซลล์นี้จะไปกระตุ้น naive T cells ใน lymph nodes ให้เกิดการ differentiate กลายเป็นเซลล์ T helper type 17 (Th17) / T cytotoxic type 17 (Tc17) และ T helper type 1 (Th1) / T cytotoxic type 1 (Tc1) ที่ผิวหนังโดยอาศัย IL-12 และ IL-23 ตามลำดับ จากนั้น Th17/Tc17 และ Th1/Tc1 ที่ผิวหนังจะหลั่ง IL-17A, IL-17F, IL-22 และ IFN- γ , TNF- α ตามลำดับ มากระตุ้นเซลล์ keratinocyte ให้มีการแบ่งตัวมากขึ้นจนเกิดเป็นผื่นแดงหนาดังอาการแสดงของโรค และเซลล์ keratinocyte ที่ถูกกระตุ้นนี้จะหลั่ง cytokine และ chemokine ต่าง ๆ ออกมาส่งผลให้เกิดการกระตุ้นดังกล่าวเป็นวงจรซ้ำ ๆ ต่อไป²

แนวทางการรักษาและประเมินโรคสะเก็ดเงินตามระดับความรุนแรง

ตามแนวทางการรักษาของสถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ตัวชี้วัดในการประเมินความรุนแรงของโรค แบ่งออกเป็นด้านความรุนแรงของผื่น และด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) มีความเฉพาะเจาะจงมากในการระบุขอบเขตหรือความรุนแรงของโรค³ เป็นการประเมินจากสีแดง (erythema) ความนูน (induration) และขุย (scale) ของผื่นในร่างกาย ได้ค่าความรุนแรงออกมาเป็นตัวเลข โดยมีค่าระหว่าง 0 (ไม่มีผื่น) ถึง 72 (ผื่นรุนแรงมากที่สุด) แนะนำให้ประเมินทั้งก่อนเริ่ม ระหว่าง และเมื่อสิ้นสุดการรักษา²

2. Body Surface Area (BSA) เป็นการประเมินด้านความรุนแรงของผื่นโดยดูพื้นที่ของผิวหนังที่มีผื่น วัดโดยใช้ 1 ฝ่ามือถึงข้อ proximal interpharyngeal joint เทียบเท่ากับ 1% ของพื้นที่ผิวหนังทั่วร่างกาย

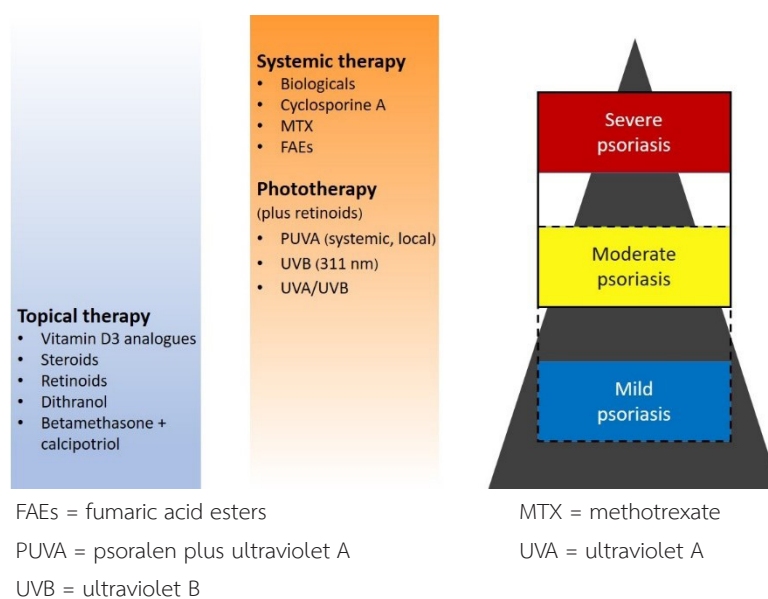
3. Dermatology Life Quality Index (DLQI) เป็นการประเมินว่าโรคสะเก็ดเงินมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยหรือไม่ มีทั้งหมด 10 ข้อ แต่ละ

ข้อมีคะแนน 0-3 DLQI และมีคะแนนรวม 30 คะแนน ตัวอย่างหัวข้อในการประเมิน ได้แก่ อาการ ความรู้สึก กิจกรรมประจำวัน งานอดิเรก การเข้าสังคม และความสัมพันธ์กับผู้อื่น²

การพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมตามระดับความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. Mild severity ผู้ป่วยได้คะแนน PASI ≤ 10 , BSA $\leq 10\%$, DLQI ≤ 10 การรักษาที่เหมาะสม คือ กลุ่มยาทาเฉพาะที่ หรือ การฉายแสงเฉพาะที่ (targeted phototherapy)

2. Moderate to severe severity ผู้ป่วยได้คะแนน PASI > 10 , BSA $> 10\%$, DLQI > 10 รวมทั้งในบางกรณีที่มีผื่นสะเก็ดเงินขนาดเล็ก ๆ ถึงแม้ผื่นจะน้อยกว่า 10% BSA แต่อยู่บริเวณเฉพาะที่ซึ่งสามารถสังเกตเห็นได้ง่าย เช่น ที่ใบหน้าและหนังศีรษะ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า เล็บมือ เล็บเท้า อวัยวะเพศ และไม่ตอบสนองต่อ topical treatment ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก ก็จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก การรักษาที่เหมาะสม คือการฉายแสง (phototherapy) หรือ ยากลุ่ม systemic treatment ดังรูปที่ 1 แสดงแนวทาง



รูปที่ 1 แนวทางการรักษาโรคสะเก็ดเงินตามระดับความรุนแรงของโรค (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

การรักษาโรคสะเก็ดเงินตามระดับความรุนแรงของโรค
ทั้งนี้อาการอื่น เช่น ข้ออักเสบ เล็บผิดปกติ ภาวะ
co-morbidity disease อื่น ๆ และปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้
ผื่นเห่อในผู้ป่วยแต่ละรายล้วนเกี่ยวข้องในการประเมิน
ความรุนแรงของโรคเช่นกัน²

วิธีการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

การรักษาโรคสะเก็ดเงินปัจจุบันตามแนวทางการ
รักษาของสถาบันโรคผิวหนัง มีรายละเอียดดังนี้²

1. การรักษาแบบเฉพาะที่ (topical therapy)
เช่น ยาทาสเตียรอยด์ ยาทาวิตามินดี ยาทากลุ่มน้ำ-
มันดิน และยาทา dithranol (anthralin)
2. การฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต (phototherapy)
เช่น narrow band-UVB (NB-UVB) และ psoralen-

UVA (PUVA)

3. การรักษาด้วยยารับประทาน (conventional
oral systemic therapy) เช่น methotrexate, reti-
noid และ cyclosporine
4. การรักษาด้วยยาฉีดชีวโมเลกุล (biological
therapy) เช่น etanercept, infliximab และ usteki-
numab

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาโรคสะเก็ดเงินให้หายขาด²
ผู้ป่วยจำนวนมากควบคุมโรคด้วย topical therapy แต่
อาจไม่เพียงพอหากความรุนแรงของโรคมักขึ้น photo-
therapy จัดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และมีความ
ปลอดภัย^{3,4} ดังแสดงในตารางที่ 1 เปรียบเทียบประสิทธิ-
ภาพ conventional systemic therapy, photother-
apy และ biological therapy ในการรักษาโรคสะเก็ด-

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารับประทานมาตรฐาน การฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต ยาฉีดชีวโมเลกุล
ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (โดยเทียบจากร้อยละของผู้ป่วยที่
achieved PASI-75)²

Treatment	Recommending dose	Efficacy (% achieving PASI-75)
Phototherapy		
NB-UVB	3 ครั้ง ต่อ สัปดาห์ (6 - 12 weeks)	70
PUVA	3 - 4 ครั้ง ต่อ สัปดาห์ (6 - 10 weeks)	80
Systemic medications		
Acitretin	25 mg/day	30
Methotrexate*	10 - 20 mg/week	60
Cyclosporin	3 - 5 mg/kg/day	70
Biologic		
Etanercept	50 mg/week SC	30
Ustekinumab	45 mg SC at weeks 0, 4, then q 12 weeks	70
Infliximab	5 mg/kg IV at weeks 0, 2, 6; then q 8 weeks	80
Adalimumab	40 mg/week or every other week	80

* Methotrexate มีบางการศึกษารายงานว่า ในกรณี severe psoriasis มีประสิทธิภาพ 26%

NB-UVB = narrow band-UVB PUVA = psoralen-UVA SC = subcutaneous IV = intravenous

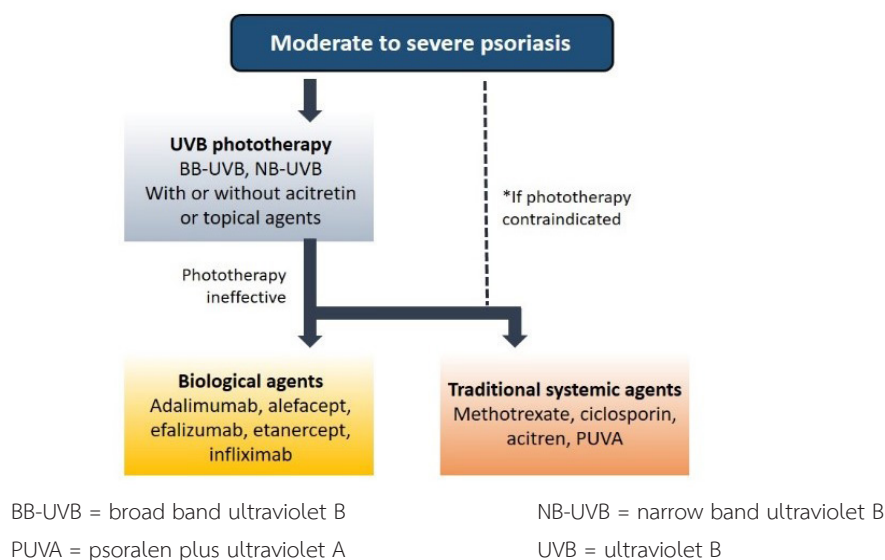
เงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก² จากแนวทางการรักษา British Journal of Dermatology มีการศึกษา randomized controlled trial (RCT) เปรียบเทียบ PUVA และ conventional systemic therapy กับยาหลอก พบว่า PUVA น่าจะมีประสิทธิภาพคล้ายการรับประทานยาในช่วงการรักษาระยะสั้นจึงควรพิจารณาเลือก PUVA ก่อนยารับประทานในผู้ป่วย chronic plaque psoriasis ที่ไม่ตอบสนองต่อ NB-UVB เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากยารับประทาน⁵ ตัวอย่างเช่น การกดภูมิคุ้มกันอื่นที่ไม่เกี่ยวข้อง³ ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อ phototherapy หรือยารับประทานอย่างเดียว อาจพิจารณา phototherapy ร่วมกับยารับประทานในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาด้วย biological therapy ได้²

แนวทางการดูแลรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วย biological therapy ไม่ได้ระบุชัดเจนว่าควรรักษาด้วย PUVA ก่อน บางแนวทางระบุว่าสามารถเริ่มยาฉีดชีวโมเลกุลในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ phototherapy หรือยารับประทานเนื่องจากความเป็นพิษของยา แต่ไม่ได้ระบุว่า PUVA รวมอยู่ใน phototherapy หรือไม่ ทั้งนี้ข้อมูลเปรียบเทียบ

ประสิทธิภาพและความเสี่ยงของทั้ง PUVA และ biological therapy จะเป็นตัวกำหนดว่าควรเริ่มรักษาด้วยวิธีใดก่อน ในปัจจุบันข้อมูลจาก British National Formulary ระบุว่าให้พิจารณา PUVA ในการรักษา chronic plaque psoriasis ก่อนเริ่มยาฉีดชีวโมเลกุล⁵ เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง มีผลข้างเคียงในระยะยาวและในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาการให้ยาว่าควรให้ไปนานเท่าใด²

ในด้าน cost-effectiveness การรักษาด้วย phototherapy ถูกจัดเป็นทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการประสิทธิภาพการรักษามากกว่า topical therapy และต้องการหลีกเลี่ยง systemic medication^{2,3} ดังรูปที่ 2

การฉายรังสีอัลตราไวโอเลตบีแบบช่วงคลื่นแคบ (narrow band-UVB; NB-UVB) และการใช้สาร psoralen ร่วมกับการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (psoralen-UVA; PUVA) คือ phototherapy ที่ถูกใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคผิวหนัง เนื่องจากประสิทธิภาพการรักษาดี ปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาและประหยัดค่าใช้จ่าย⁴ จากแนวทางการรักษาของสถาบันโรคผิวหนัง



รูปที่ 2 การรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

มีข้อบ่งใช้ของ phototherapy ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ดังต่อไปนี้²

- Plaque type
- Guttate type
- Localized psoriasis (BSA $\leq$ 10%) แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ เช่น localized palmoplantar, scalp psoriasis
- ผู้ป่วยสะดวกมาฉายแสงที่โรงพยาบาลต่อเนื่องเป็นประจำ
- ไม่มีตุ่มหนองขณะที่จะรักษาด้วยการฉายแสง
- ไม่มีข้อห้ามในการฉายแสง เช่น มะเร็งผิวหนัง

NB-UVB และ PUVA ถูกจัดเป็นข้อบ่งใช้หลักในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน และโรคอื่น ๆ ได้แก่ atopic dermatitis, vitiligo และ cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) โดยส่วนใหญ่มักเริ่มการรักษาด้วย NB-UVB เป็นทางเลือกแรก⁴ เนื่องจากพบว่า PUVA มีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า NB-UVB โดยเฉพาะความเสี่ยงด้านมะเร็งผิวหนังในผู้ป่วยเด็กที่ต้องเข้ารับการรักษาค่อย ๆ ในช่วงชีวิตที่เหลือ และอีกทั้งผู้ป่วยอาจไม่สะดวกที่ต้องเข้ารับการรักษาสถานพยาบาลเพื่อทำการบริหาร psoralen ทั้งแบบรับประทานหรือใช้ภายนอก ดังนั้น PUVA จึงไม่ใช่ phototherapy ทางเลือกแรกทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก ควรพิจารณาเริ่มการรักษาเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยได้รับ NB-UVB แต่ประสิทธิภาพการรักษายังไม่เพียงพอ⁵

แต่กระนั้น PUVA ถูกจัดเป็นการรักษาทางเลือกแรกสำหรับบางข้อบ่งใช้ เช่น mycosis fungoides ที่พัฒนาเกิน patch stage โรคสะเก็ดเงินชนิดตุ่มหนอง (pustular psoriasis) โรคตุ่มน้ำใส (pompholyx) ผื่นผิวหนังอักเสบบริเวณมือและเท้า และ pityriasis rubra pilaris⁵ PUVA จัดเป็น skin-targeted immunosuppressive treatment ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ค่อนข้างต่างจาก UVB หรือการฉายรังสี UVA เพียงอย่างเดียว และสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาผื่นแดงได้นานกว่าสูงสุดที่ประมาณ 96 ชั่วโมงหลังการฉายรังสีบนผิวที่ถูกกระตุ้นด้วย psoralen ในขณะที่การฉายรังสี UVB เกิดผื่นแดงสูงสุดได้เพียง 12-24 ชั่วโมงเท่านั้น⁴

การใช้ PUVA

PUVA therapy คือการใช้ psoralen หรือสารไวแสงที่เมื่อทำปฏิกิริยากับรังสี UVA จะเกิดประโยชน์สำคัญในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน และอาการอักเสบของผิวหนังรูปแบบอื่น โดยรังสี UVA ที่ใช้จะมีช่วงความยาวคลื่นเท่ากับ 320 - 400 นาโนเมตร สามารถซึมเข้าสู่ชั้นผิวหนังได้ดีกว่ารังสี UVB ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ keratinocytes และเซลล์หลายชนิด ได้แก่ mast cells, granulocytes, dendritic cells, T lymphocytes, fibroblasts และ endothelial cells ในขณะที่รังสี UVB มีความยาวคลื่นที่สั้นกว่า คือเท่ากับ 280 - 320 นาโนเมตร ทะลุผ่านชั้นหนังกำพร้าได้น้อยกว่า ผลจากการฉายรังสีจึงจำกัดอยู่ที่ keratinocytes และ dendritic cells ในชั้นหนังกำพร้าเท่านั้น³

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของ psoralen

Psoralen ออกฤทธิ์ในเซลล์ที่มีการแบ่งตัวหรือเซลล์ที่ถูกกระตุ้นมากกว่าเซลล์ในระยะพัก โดยเฉพาะ T cell ที่เกี่ยวกับโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน ตัวอย่างเช่น psoriasis, lichen planus และ graft-versus-host disease⁶ ทั้งนี้ psoralen กระตุ้นให้เกิดภาวะผิวหนังไวต่อแสงแดด (photosensitization) โดยมีปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ ดังต่อไปนี้⁷

1. Photoaddition reactions⁷: Anoxic reaction⁶: psoralen เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในนิวเคลียส โดยมีเป้าหมายในการออกฤทธิ์ คือกรดนิวคลีอิก⁸ และแทรกอยู่ระหว่างคู่เบสของเกลียวคู่ DNA (DNA double helix)⁷ ในโมเลกุลที่สภาวะปกติ (ground state) อิเล็กตรอนกระจายตัวอยู่รอบนิวเคลียสภายในอะตอม⁸ เมื่อผิวสัมผัสกับรังสี UVA ทำให้ psoralen ถูกกระตุ้นด้วยแสง (photoactivated)⁹ และสามารถดูดซับ photon แล้วเข้าสู่สภาวะถูกกระตุ้น (singlet excited state) คืออิเล็กตรอนจะเคลื่อนที่จากสภาวะปกติไปสู่สภาวะที่มีพลังงานสูงขึ้น และคงอยู่ที่สภาวะดังกล่าวในระยะเวลาโนวินาที จากนั้นจึงกลับสู่สภาวะปกติ ส่งผลให้ psoralen

เชื่อมพันธะ covalent กับเบสไพริมิดีนบนสาย DNA ของเซลล์เป้าหมายเกิดเป็น photo-adduct ที่สามารถดูดซับ UVA photon และเชื่อมพันธะกับคู่เบสไพริมิดีนบนสาย complementary DNA (cDNA) เกิดเป็น DNA-psoralen crosslink ที่เป็นพิษต่อเซลล์⁸ ซึ่งเป็นการป้องกัน DNA replication ได้อย่างมีประสิทธิภาพ³ เป็นผลลัพธ์สำคัญในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน⁸

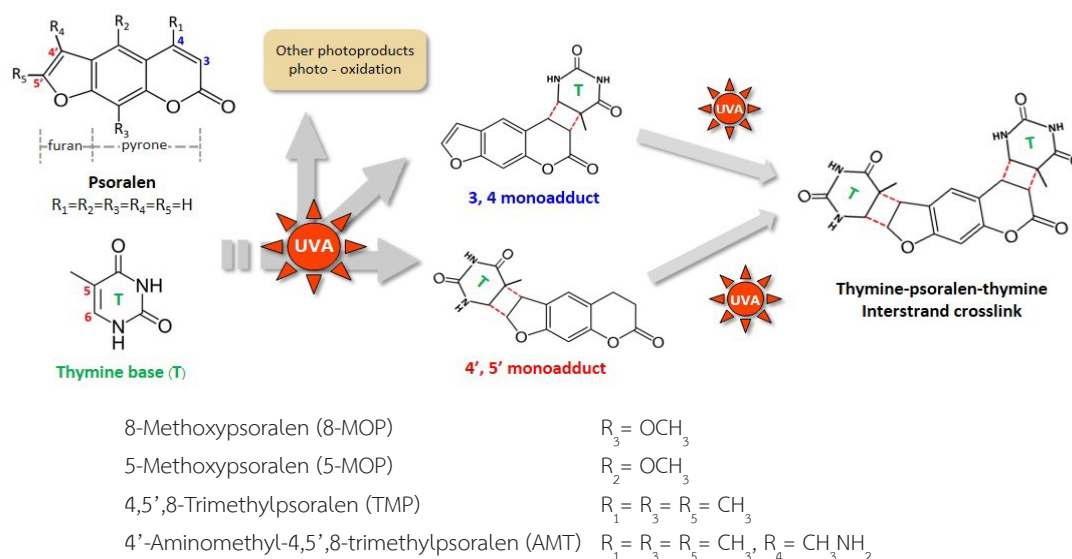
ตัวอย่างการเกิด photoaddition reactions

เมื่อ psoralen ถูกกระตุ้นด้วยแสง psoralen จะทำปฏิกิริยาจับกับ thymine bases ดังรูปที่ 3 โดยวงแหวนไฮโดลิวเทน(photoadduct/monoadduct)⁹, [2 + 2]-cycloadducts หรือ [2 + 2]-type photoconjugation เกิดจากการสร้างพันธะคู่ระหว่าง 3,4-pyrone และ/หรือ 4',5'-furan ของ psoralen เชื่อมกับพันธะคู่ของคาร์บอนตำแหน่งที่ 5 และ 6 ของเบส pyrimidine⁷ โดย monoadduct นี้สามารถดูดซับ UVA photon อื่นได้⁷ และเหนี่ยวนำให้เกิด adduct มากขึ้นเรื่อย ๆ เกิด

ความเสียหายต่อ DNA ในรูปแบบ interstrand cross-links ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์มากที่สุด monoadducts และ cross-links นี้สามารถขัดขวางกระบวนการอ่านข้อมูลของ DNA นำไปสู่การตายของเซลล์ทั้งแบบ necrosis และ apoptosis⁷ ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังชั้นนอก⁶ และส่งผลบรรเทาอาการของโรคได้¹¹

PUVA สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ Langerhans, activated T-lymphocytes, neutrophils, macrophages, NK (natural killer) cells, fibroblasts, endothelial cells และ mast cells ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่มีประโยชน์สำหรับโรคผิวหนังมากที่สุด⁷

Psoralens ละลายได้ดีใน body fluids ดังนั้นจึงสามารถเกิด photoadduct กับโมเลกุลอื่น ๆ นอกจาก DNA ตัวอย่างเช่น RNA, protein และ polyunsaturated fatty acids โดยส่วนใหญ่พบว่า 8-methoxypsoralen (8-MOP) สามารถจับกับ protein ได้ดีกว่า



รูปที่ 3 Photoaddition reactions: psoralen แทรกอยู่ระหว่างคู่เบสของสาย DNA เมื่อเกิดการดูดซับ UVA photon จะเกิดการเชื่อมพันธะกับ thymine base ได้เป็น 3, 4 และ/หรือ 4', 5' monoadduct ที่สามารถดูดซับ UVA photon และเกิดการเชื่อมพันธะอีกครั้งกลายเป็น interstrand crosslink (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9, 17 และ 18)

nucleic acids หรือ lipids ซึ่ง photoadducts เหล่านี้ส่งผลหยุดการทำงานของระบบเมแทบอลิซึม และการส่งสัญญาณต่าง ๆ ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อแสงในวงกว้าง อีกทั้ง furocoumarines มีความสามารถในการจับโปรตีนและเลนส์ตาจึงอาจทำให้เกิดต้อกระจกในการรักษาระยะยาวได้⁷

2. **Photodynamic reactions**⁷: Oxygen dependent reaction⁶: การถูกกระตุ้นด้วยแสงของ psoralen ในสถานะที่มีออกซิเจนทำให้เกิด reactive oxygen species (ROS) รวมถึง singlet oxygen และ superoxide radical anion ซึ่งเป็น oxidizing agent ที่แรงกว่า oxygen⁷

Psoralens สามารถกระตุ้นทั้ง photodynamic type 1 (คือการผลิต superoxide, hydrogen peroxide และ hydroxyl radical (HO[•]) โดยการถ่ายโอนอิเล็กตรอน) และ photodynamic type 2 (คือการผลิต singlet oxygen (¹O₂) โดยการถ่ายโอนพลังงาน) ซึ่ง ROS ที่ไม่เสถียรเหล่านี้จะทำปฏิกิริยากับโมเลกุลอื่น ๆ ทำให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ต่าง ๆ รวมถึงเกิด lipid peroxidation การแตกของ DNA และการเกิด DNA-protein cross-links ซึ่งการต่อต้านความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน/ความเครียดที่เกิดขึ้นนี้ ต้องอาศัยสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidative defense systems) รวมทั้งสารกำจัดอนุมูลอิสระตามธรรมชาติ (เช่น tocopherol และ vitamin A) และเอนไซม์ต่าง ๆ (เช่น superoxide dismutase, glutathione peroxidase และ catalase)⁷

กลไกการออกฤทธิ์ของ PUVA ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

PUVA และ NB-UVB ทำให้เกิดกระบวนการ apoptosis ของ T cell และเกิดการเปลี่ยนแปลงของ cytokines ที่กระตุ้น T helper cell (Th) บริเวณผื่นสะเก็ดเงินทำให้ Th1 และ Th17 มีปริมาณลดลงและ Th2 มีปริมาณเพิ่มขึ้น² โดยการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคสะเก็ดเงินมี 4 กลไก ดังต่อไปนี้¹⁰

1. ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลง cytokine ที่เกี่ยว

ของกับพยาธิสภาพของโรค

2. เหนี่ยวนาให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis

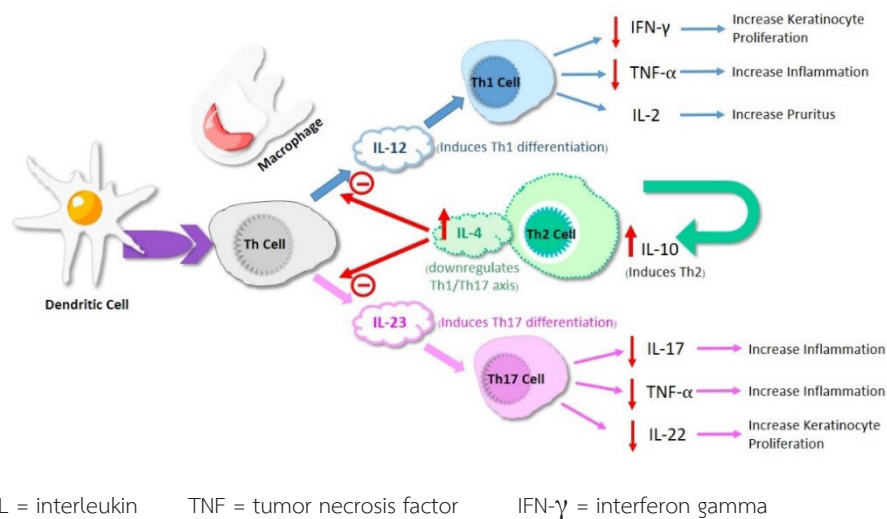
3. ส่งเสริมกระบวนการกดภูมิคุ้มกัน

4. กลไกเพิ่มเติมอื่น ๆ

การเปลี่ยนแปลงของ cytokine

T helper cells (Th) ตอบสนองผ่านระบบภูมิคุ้มกันโดยแยกความต่างออกเป็นกลุ่มย่อยส่งผลต่อการเปลี่ยนรูปแบบการแสดงออกของ cytokines โดยในร่างกายมนุษย์ประกอบด้วย Th จำนวน 3 กลุ่มย่อย คือ Th1, Th2 และ Th17 โรคสะเก็ดเงินเกิดจากกระบวนการอักเสบที่ถูกกระตุ้นผ่านกลุ่มย่อย Th1/Th17 ส่งผลต่อการแสดงออกของ cytokines มากเกินจนไปกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte hyperproliferation) และกระบวนการอักเสบ ดังรูปที่ 4 พบว่า Th1/Th17 cytokines มีปริมาณที่สูงขึ้นและ Th2 cytokines มีปริมาณลดลงบริเวณรอยโรคสะเก็ดเงินเมื่อเทียบกับผิวหนังปกติ PUVA มีผลปรับเปลี่ยนรูปแบบ cytokines ส่งผลเพิ่มการทำงานของ counter-regulatory Th2 และลดการทำงานของ Th1/Th17 ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ¹⁰

การลดลงของ Th1/Th17 inflammatory cytokines โดยเฉพาะ IFN- γ (interferon gamma), IL-12 และ IL-23 ทั้งในชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้มีผลต่อการลดกระบวนการอักเสบในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 15 ราย ที่ได้รับการบำบัดโดย PUVA จำนวน 20 ครั้ง และพบหลักฐานว่า PUVA สามารถลดการทำงานของ IL-23/Th17 และส่งผลลดการแสดงออกของ IFN- γ ได้ถึง 10 เท่า หลังจากได้รับการฉายแสงจำนวน 8 ครั้ง ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เกิดการเปลี่ยนแปลง cytokine เฉพาะในรอยโรคสะเก็ดเงิน มีเพียง 2 การศึกษาที่ส่งผลกระทบต่อการปรับลดลงของ Th1/Th17 cytokine ทั่วร่างกาย ในการศึกษาแบบควบคุมในผู้ป่วยจำนวน 34 รายที่ได้รับการรักษาด้วย PUVA หรือ NB-UVB เมื่อสิ้นสุดการรักษาสัปดาห์ที่ 3 พบว่า TNF- α และ IL-23 ในพลาสมามีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ร่วมกับการลดลงของ IL-22 และ IL-17



รูปที่ 4 Antigen-presenting cells (dendritic และ macrophage cells) กระตุ้น T helper cell (Th) ให้กลายเป็น Th1 และ Th17 ปลดปล่อยไซโตไคน์ Th1 และ Th17 ที่ส่งเสริมกระบวนการอักเสบและการเกิด hyperplasia ของผิวหนังชั้นนอก phototherapy ส่งผลลดการทำงานของ Th1/Th17 pro-inflammatory และเพิ่มการทำงานของ counter-regulatory Th2 pathway ดังแสดงเป็นลูกศรสีแดงในภาพ นำไปสู่การปรับปรุงทางคลินิก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ใน serum เมื่อเสร็จสิ้นการรักษาในสัปดาห์ที่ 6 อีกทั้งยังพบการลดลงของ CD4+, CD25+, T cells และ TNF- α ใน serum ของผู้ป่วยจำนวน 12 ราย หลังการรักษาด้วย PUVA เป็นเวลา 1 เดือนเทียบกับก่อนการรักษา¹⁰

การเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis

การตายแบบ apoptosis เป็นรูปแบบการตายของเซลล์ที่ถูกโปรแกรมไว้อย่างเป็นระบบ มีสาเหตุจากสิ่งเร้าภายนอก ได้แก่ ภาวะขาดออกซิเจน การติดเชื้อ ความร้อน และการได้รับรังสีบางชนิด ปัจจัยดังกล่าวสามารถกระตุ้นกระบวนการตายโดยก่อให้เกิดการบาดเจ็บบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ทำลายอวัยวะภายใน และกระตุ้นการทำงานของยีน tumor suppressor ทำให้โครงสร้างเซลล์มีพื้นฐานวิทยาเปลี่ยนไป คือ เซลล์มีลักษณะหดตัว เกิดการบวมของเยื่อหุ้มเซลล์ และ DNA แตกออกเป็นท่อน การตายของเซลล์แบบ apoptosis นี้เป็นกระบวนการสำคัญที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาของ photo-

therapy ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน¹⁰

การตายของเซลล์แบบ apoptosis นี้เกิดขึ้นในเซลล์ผิวหนังหลายประเภท ผู้ป่วยจำนวน 30 ราย หลังรักษาด้วย PUVA ในสัปดาห์ที่ 6 พบว่าการตายของ keratinocytes จำนวนมากขึ้น และพบการแสดงออกอย่างมีนัยสำคัญของ epidermal p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor protein บริเวณผิวหนังปกติของผู้ป่วยสะเก็ดเงิน 5 รายที่ได้รับการฉายรังสี NB-UVB¹⁰ T cells และ keratinocytes อาจเป็นเซลล์เป้าหมายในการเกิด apoptosis ยืนยันได้จากการศึกษาที่แสดงร้อยละการกระจายตัวของเซลล์ทั้ง 2 ชนิด ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis จากการฉายรังสี UVB มีค่าใกล้เคียงกับสัดส่วนสัมผัสของเซลล์ดังกล่าวในชั้นหนังกำพร้า¹⁰ พบการหายไปของ Langerhans cells (LCs) ในชั้นหนังกำพร้าหลังการฉาย UVB ซึ่งอาจเกิดจากการเคลื่อนที่ของ LC จากชั้นผิวหนังไปยังต่อมน้ำเหลืองใต้ผิวหนัง โดยการตายของเซลล์มี

บทบาทเพียงเล็กน้อยเท่านั้น¹⁰

กลไกการกระตุ้น apoptosis จากรังสี UV ยังเหนี่ยวนำตัวรับ TNF (tumor necrosis factor), IL-1 และ EGF (epidermal growth factor) ให้เกาะกลุ่มกันบริเวณผิวเซลล์ร่วมกับกระตุ้น CD95 ทำให้เกิดการตายแบบ programmed cell death อีกทั้งยังสร้างสารอนุมูลอิสระมาทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ mitochondria เยื่อหุ้มนิวเคลียส และสาย DNA นอกจากนี้ UVB สามารถกระตุ้นการตายของ T cells โดยไปเพิ่มการแสดงออกของ Fas-ligand บนผิว keratinocytes จากนั้นแทรกไปจับกับ T cell ในชั้นหนังกำพร้าและกระตุ้นการตายในที่สุดจากการสรุปหลักฐานการศึกษาบ่งชี้ว่าการฉายรังสี UVB เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มากมายที่เกี่ยวข้องกับโรคสะเก็ดเงิน ได้แก่ epidermal T cells, dermal T cells, keratinocytes และ Langerhans cells ที่มีปริมาณน้อยลงเช่นกัน¹⁰

การส่งเสริมกระบวนการกดภูมิคุ้มกัน

นอกจากบทบาทการกระตุ้นการตายของเซลล์และการควบคุม Th1/Th17 inflammatory pathways ยังมีผลจากการกดภูมิคุ้มกันของรังสี UV โดยเหนี่ยวนำการกดภูมิคุ้มกันผ่าน LC ที่บริเวณผิวหนังชั้นนอก ผู้ป่วยที่ได้รับ NB-UVB จำนวน 5 ราย พบว่า LC มีจำนวนลดลงในเนื้อเยื่อผิวหนังชั้นนอกที่ไม่มีรอยโรคสะเก็ดเงินซึ่งในทำนองเดียวกัน พบความหนาแน่นที่ลดลงของ LC ในคนสุขภาพดีที่สัมผัสรังสี UV แสงอาทิตย์เทียม ทั้งรังสี UVA เพียงอย่างเดียว หรือ UVA + UVB ได้รับการยืนยันจากนักวิจัยถึงการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ LC ในผิวหนังชั้นนอกและเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในต่อมน้ำเหลืองของหนูทดลองที่ถูกฉายรังสีจำลองจากดวงอาทิตย์ การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่าการฉายรังสี UVB ขนาดต่ำในผิวหนังคนสุขภาพดีส่งผลลดการแสดงออกของการส่งสัญญาณ B7 co-stimulatory signals จาก dendritic cell ที่โดยปกติจะจับกับ CD28 และ CTLA-4 บน T lymphocytes¹⁰

Phototherapy นอกจากกระตุ้นให้ LC เคลื่อนตัวออกจากผิวหนังและกดภูมิคุ้มกันของ LC แล้ว ยังมีส่วน

เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันอื่น ๆ จากงานวิจัยในผิวหนังสัตว์ทดลองที่ถูกฉายรังสี UVB และ PUVA พบว่าสามารถลดการแตกออกของ mast cell และการปลดปล่อย histamine ตามลำดับ ด้านการลดผื่นแดงและอาการคันในโรคสะเก็ดเงินพบการศึกษาที่รายงานหลักฐานด้านความไวต่อการสัมผัสที่ลดลงของผิวหนังที่ถูกฉายรังสี UVB ในสัตว์ทดลอง ในขณะที่บางการศึกษารายงานว่ารังสี UV ส่งผลต่อการสะสมของกรด cis-urocanic ในผิวหนังชั้นนอกโดยพบว่ารังสี UV เป็นตัวกลางในการกดการแพ้นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มจำนวนเซลล์ FOXP3+ ซึ่งจัดเป็น regulatory T cells ยับยั้งการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่ฉายแสงแดดธรรมชาติ¹⁰

กลไกอื่น ๆ

สมมติฐานเพิ่มเติมของ phototherapy คือการหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle arrest) จากการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณแผลสะเก็ดเงินพบ p53 โปรตีนต้านวัฏจักรเซลล์ที่มีระดับต่ำลง และ cyclin D1 โปรตีนโปรโมเตอร์วัฏจักรเซลล์มีระดับสูงขึ้น ซึ่ง p53 และ cyclin D1 สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้หลังจากผู้ป่วยได้รับการบำบัดด้วย NB-UVB หรือ PUVA นอกจากนี้บริเวณรอยโรคสะเก็ดเงินพบการเพิ่มจำนวนและการทำงานของตัวรับ double-stranded RNA (dsRNA) แต่ phototherapy สามารถยับยั้งการทำงานของ dsRNA บริเวณดังกล่าวได้และคาดว่ามียาบทบาทใน innate immune system¹⁰

ช่องทางในการบริหารยา

Psoralen มีการบริหารยาทั้งรูปแบบใช้ภายนอกและรับประทาน ในสหรัฐอเมริกา 8-methoxypsoralen (8-MOP) เป็นชนิดเดียวที่สามารถจำหน่ายในรูปแบบยารับประทาน ขณะที่ยุโรปเลือกใช้ 5-methoxypsoralen (5-MOP) เนื่องจากมีแนวโน้มเกิด phototoxicity น้อยกว่า และเลือกใช้ trimethylpsoralen (TMP) ในรูปแบบใช้ภายนอก (bath PUVA)³

Oral PUVA หรือการรับประทาน psoralen ร่วมกับการฉายรังสี UVA เหมาะสำหรับการฉายแสงทั้งตัว

ขนาดรับประทาน (Meladinine® 10 mg/capsule) คือ 0.5–0.6 mg/kg (maximum 70 mg); รับประทาน 1–2 ชั่วโมงก่อนการฉายแสง UVA, 2–3 ครั้งต่อสัปดาห์ และหลังฉายแสงผู้ป่วยต้องใส่แว่นตากันแดดสวมเสื้อแขนยาว และกางเกงขายาวเป็นเวลา 24 ชั่วโมง² oral PUVA มีประสิทธิภาพชัดเจนในการรักษาสะเก็ดเงินแต่ก็พบอาการไม่พึงประสงค์สูง ได้แก่ ความเป็นพิษต่อแสง คลื่นไส้ คัด อาการผิวหนังถูกทำลายจากแสง (photo-onycholysis) และเมลาโนนีเซีย (melanonychia) ในส่วนของ lentigines และ photocarcinogenesis (ส่วนใหญ่เป็นมะเร็ง squamous cell carcinoma) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ระยะยาวจากการได้รับ oral PUVA โดยเซลล์มะเร็งต้นกำเนิด (basal cell carcinoma) ไม่ได้มีจำนวนเพิ่มขึ้นมากแม้จะใช้ PUVA ในขนาดสูง ในขณะที่ squamous cell carcinoma มีจำนวนเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามากกว่า 350 ครั้ง และมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาน้อยกว่า 150 ครั้ง โดยส่วนใหญ่มะเร็งผิวหนังชนิด nonmelanoma จาก oral PUVA มักเกิดในคนผิวขาว ไม่มีความเสี่ยงเพิ่มในคนผิวสี แต่ข้อมูลการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma จาก oral PUVA นั้นยังไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาของสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น แต่ในยุโรปยังไม่พบข้อมูลดังกล่าว^{2,3}

PUVA ถูกห้ามใช้ในผู้ที่อายุน้อยกว่า 10 ปี หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ที่มีประวัติเดิมเป็น melanoma หรือ malignancy โรคแพ้ภูมิตัวเอง (lupus erythematosus) และโรคแพ้แสงแดด (xeroderma pigmentosum) และควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ที่มีอายุ 10-18 ปี ผู้ที่มีประวัติเป็นปานชนิด dysplastic nevi มะเร็งผิวหนังชนิด nonmelanoma โรคผื่นแพ้แสง ผู้ที่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน ผู้ที่สัมผัสกับสารก่อมะเร็ง (เช่น รังสีไอออนซ์ และสารหนู) ผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาบางชนิด (เช่น methotrexate และ cyclosporine, tacrolimus, photosensitizing drugs) ร่วมกับการให้คำแนะนำผู้ป่วยสังเกตอาการที่สงสัยมะเร็ง เช่น น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ อ่อนเพลีย ต่อมท่อน้ำเหลืองโต และควร

ตรวจสุขภาพประจำปี^{2,3}

การเลือกรูปแบบในการบริหารยา

จากแนวทางการรักษา British Journal of Dermatology มีการศึกษา RCT เปรียบเทียบการรักษาระหว่าง oral 8-MOP กับ TMP (bath PUVA) และอีกการศึกษาเปรียบเทียบ oral 8-MOP กับ 8-MOP (bath PUVA) พบว่าประสิทธิภาพการรักษาไม่ต่างกันระหว่างแบบรับประทานและใช้ภายนอก⁵ ในทางปฏิบัติช่องทางการบริหาร psoralen ขึ้นอยู่กับความต้องการของผู้ป่วย การรักษาในรูปแบบยารับประทานมีข้อดี คือ ประสิทธิภาพดี และอาจใช้เวลาในการรักษาโดยรวมน้อยกว่า⁵ แต่รูปแบบยาใช้ภายนอกมีข้อดี คือ หลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ด้าน photocarcinogenesis³ ระบบทางเดินอาหาร การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาอื่น⁵ และยังเหมาะสำหรับการฉายแสงเฉพาะส่วน สามารถเพิ่มพลังงานได้สูงทำให้มีจำนวนครั้งในการฉายแสงน้อยกว่าและใช้ใน stable recalcitrant plaques โดยเฉพาะที่ข้อศอก ข้อเท้า ฝ่ามือ ฝ่าเท้าหรือบริเวณที่ผู้ฉายแสงเข้าไม่ถึง เช่น หูชั้นกลาง และข้อพับ โดยที่ผิวหนังปกติไม่ต้องสัมผัสกับแสง แต่มีข้อเสีย คือ perilesional hyperpigmentation²

การบริหารยา psoralen ในรูปแบบยาใช้ภายนอกมีรายละเอียดดังต่อไปนี้²⁻⁴

1. **Topical PUVA** เป็นรูปแบบยาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการรักษาโรคสะเก็ดเงินเฉพาะที่และแนะนำอย่างยิ่งในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิด palmoplantar การบริหารยามี 2 แบบ คือ

แบบที่ 1 นำสารละลาย 0.1% 8-MOP ผสมกับสารให้ความชุ่มชื้น แล้วทาบนผิวทิ้งไว้ 20 นาที ก่อนฉายรังสี UVA

แบบที่ 2 นำสารละลาย 1% 8-MOP ปริมาตร 1 mL ผสมกับน้ำสะอาด 2 ลิตร แล้วแช่มือหรือเท้าไว้ในสารละลายดังกล่าวเป็นเวลา 30 นาที ก่อนเริ่มฉายรังสี UVA ตาม protocol การฉายแสง

หากทา psoralen ทิ้งไว้นานจะพบผลข้างเคียง painful erythema หรือ blister มากขึ้น หลังฉายแสง

เสร็จแล้วล้างออกด้วยน้ำสบู่ให้สะอาด ความถี่ในการรักษาเหมือนกับยารับประทานคือ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ และต้องไม่ใช่วันที่ติดกัน

2. **Bath PUVA** เป็นรูปแบบยาใช้ภายนอกโดยการผสม psoralen กับน้ำ แล้วแช่บริเวณที่ต้องการรักษา ก่อนเริ่มฉายรังสี UVA มักใช้ความเข้มข้น 8-MOP และ TMP เท่ากับ 0.5-1 mg/L และ 0.33 mg/L ตามลำดับ

ความเสี่ยงจากการรักษาโดย bath PUVA

ไม่พบการศึกษาระยะยาวรายงานเกี่ยวกับ photocarcinogenesis จาก bath PUVA แต่ถึงแม้ว่าจะมีการดูดซึมของ psoralen เข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย ก็ยังสามารถเกิดความเป็นพิษต่อแสงได้ โดยหากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัย bath PUVA จึงควรมีข้อจำกัดเหมือนกับ oral PUVA ที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในบางกรณีหรือใช้ด้วยความระมัดระวัง TMP (bath PUVA) มีประสิทธิภาพดีและใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินอย่างแพร่หลายในยุโรป แต่ไม่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาเนื่องจากมีข้อจำกัดการใช้หลายประการ ร่วมกับขาดแคลนการบำรุงรักษา การจัดการจากหน่วยงานและขาดทรัพยากรจำนวนมากทั้งบุคลากรและพื้นที่ให้บริการรักษา³

การตั้งตำรับสารละลาย psoralen รูปแบบยาใช้ภายนอก

ปัจจุบัน 8-MOP คือ psoralen ที่นิยมใช้ในการรักษามากที่สุด มีทั้งรูปแบบยารับประทาน (10 mg/capsule) และยาใช้ภายนอก (1% methoxypsoralen lo-

tion)¹¹ โดยสามารถใช้ทาเฉพาะที่หรือนำไปเจือจางใช้แช่ตัวเพื่อลดปริมาณยาเข้าสู่กระแสเลือด psoralen จะแทรกซึมเข้าผิวหนังชั้นนอกอย่างรวดเร็วภายใน 10 นาที หรือเร็วกว่าในผิวหนังที่เป็นสะเก็ดเงิน⁶

Methoxypsoralen ในรูปแบบยาใช้ภายนอกมีหลายรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (dosage form) เช่น รูปแบบสารละลาย เจล และครีม โดยแนวทางของ Joint American Academy ในการรักษาแบบ topical PUVA มีการใช้สารละลาย 0.1% และ 1% 8-MOP⁹ ซึ่งมีจำหน่ายในท้องตลาดชื่อการค้า Oxisoralen^{®6} และสารละลาย 0.75% 8-MOP จำหน่ายในชื่อการค้า Meladinine[®] โดยมีส่วนประกอบในตำรับ คือ 8-MOP, acetone, propylene glycol และ alcohol ในปริมาณที่เหมาะสม

ตำรับสารละลายยา 0.75% 8-MOP เป็นตำรับที่ถูกเตรียมเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในโรงพยาบาลรามาธิบดี อ้างอิงข้อมูลจากยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดร่วมกับสืบหาข้อมูลคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของส่วนประกอบแต่ละรายการ เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความคงตัว มีคุณภาพ และปลอดภัยต่อผู้ป่วย โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 2 แสดงส่วนประกอบ คุณสมบัติของสาร และสูตรแม่บทของสารละลาย 0.75% 8-MOP

วิธีการเตรียม

1. ชั่งน้ำหนักและตวงส่วนประกอบแต่ละรายการตามสูตรแม่บท
2. ละลาย 8-methoxypsoralen ด้วย acetone และ propylene glycol ตามลำดับ คนผสมจนได้สารละลายใส

ตารางที่ 2 สูตรแม่บทของตำรับสารละลายยา 0.75% 8-methoxypsoralen (8-MOP)

ลำดับ	ส่วนประกอบ	สูตรแม่บท (100 mL)
1	8-methoxypsoralen (<i>active ingredient</i>)	0.75 g
2	acetone (<i>co-solvent</i>)	10 mL
3	propylene glycol (<i>co-solvent</i>)	10 mL
4	95% alcohol (<i>solvent</i>)	qs to 100 mL

3. ปรับปริมาตรด้วย 95% alcohol จนได้ปริมาตรสุทธิ 100 mL คนผสมจนได้สารละลายใส

4. บรรจุสารละลาย 0.75% 8-methoxypsoralen ในภาชนะปิดสนิทและป้องกันแสง¹²

5. ตัดฉลากกำหนดอายุยา (beyond use date) เท่ากับ 6 เดือนนับจากวันที่เตรียม

(หมายเหตุ: ในการกำหนดอายุยาเนื่องจากได้รับสารละลาย 0.75% 8-MOP เป็นตำรับยาใช้ภายนอกที่ไม่มีส่วนผสมของน้ำในตำรับ ดังนั้นจึงสามารถกำหนดอายุยาหลังเตรียมได้เท่ากับ 6 เดือนนับจากวันที่เตรียม อ้างอิงตามข้อมูลเภสัชตำรับ USP General Chapter <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations¹³)

ข้อมูลคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของส่วนประกอบในตำรับ

1. 8-methoxypsoralen (methoxsalen)

Psoralens คือ tricyclic furocoumarins ที่สามารถสังเคราะห์ได้³ และพบในเมล็ด *Psoralea corylifolia* และพฤษศาสตร์อื่น ได้แก่ มะนาว และหัวผักกาด ในปี ค.ศ. 1948 มีการแยกสารประกอบทางเคมี 3 ชนิดจากผล ammi majus และตั้งชื่อว่า ammoidin (8-methoxypsoralen), ammidin และ majudlin (5-methoxypsoralen) ตามลำดับ¹¹

8-MOP ชื่อทางเคมี คือ 9-methoxy-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one สูตรทางเคมี $C_{12}H_8O_4$ มวลโมเลกุลเท่ากับ 216.19¹⁴ มีโครงสร้างดังรูปที่ 5 ลักษณะ

ทางกายภาพของ methoxsalen เป็นผลึกสีขาวถึงครีม คล้ายเข็ม เบาฟู ไม่มีกลิ่น ไม่ละลายน้ำ แต่ละลายได้ใน acetone, boiling alcohol และ propylene glycol¹⁵

2. Acetone

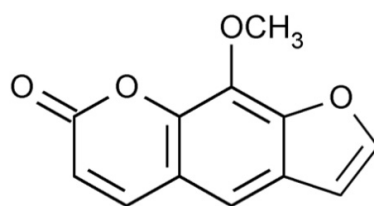
สูตรเคมี C_3H_6O มวลโมเลกุล 58.08 ลักษณะทางกายภาพ เป็นของเหลวโปร่งใส ไม่มีสี ระเหยง่าย ติดไฟได้ สามารถละลายน้ำ และ ethanol ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลาย (solvent)¹⁶

3. Propylene glycol

สูตรเคมี $C_3H_8O_2$ มวลโมเลกุล 76.09 มีลักษณะใส ไม่มีสี หนืด แห้งไม่มีกลิ่น มีรสหวาน อุณหภูมิต่ำ คล้าย glycerin ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายในตำรับยาใช้ภายนอก และควรมีปริมาณอยู่ในช่วง 5–80 % v/v ในตำรับมีความสามารถในการละลายเป็นเนื้อเดียวกันกับ acetone, chloroform, ethanol (95%), glycerin และ water¹⁶

4. Alcohol

สูตรเคมี C_2H_6O มวลโมเลกุล 46.07 โดย *Handbook of Pharmaceutical Excipients* ได้ระบุว่า ‘alcohol’ หมายถึง ethanol 95% v/v หรือ ethanol 96% v/v มีลักษณะเป็นของเหลวใส ไม่มีสี ระเหยง่าย มีกลิ่นเฉพาะตัว และมีรสเผ็ดร้อน มีคุณสมบัติหลากหลาย ได้แก่ antimicrobial, preservative, disinfectant, skin penetrant และ solvent หากทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายในตำรับยาใช้ภายนอกควรมีปริมาณอยู่ในช่วง 60–90% v/v มีความสามารถในการละลายเป็นเนื้อเดียวกันกับ



รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ 8-methoxypsoralen (9-methoxy-7H-furo[3,2-g]chromen-7-one)
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

chloroform, ether, glycerin และ water¹⁶

บทสรุป

PUVA คือทางเลือกที่เหมาะสมและควรเลือกใช้ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย NB-UVB หรือต้อง-การหลีกเลี่ยง systemic medication แต่กระนั้นก็มีข้อ

ห้าม ข้อควรระวัง และอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการรักษา ตัวอย่างเช่น การเกิดมะเร็งผิวหนังจากการฉายรังสี จึงควรปฏิบัติตามวิธีการรักษา และมีการป้องกันอย่างเคร่งครัดเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุด และเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้สามารถดำรงชีวิตได้อย่างปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Li L, Taliencio M, Hashim PW, Kimmel G, Nia JK. Pal-moplar psoriasis: a review of topical therapies. *Glob Dermatol*. 2016;3(6):387-93. doi: 10.15761/GOD.1000196.
2. เบญจัสวีร์ ปัทมดิลก. โรคสะเก็ดเงิน Psoriasis [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์; 2561 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2565]. สืบค้นจาก: https://www.iod.go.th/wp-content/uploads/2020/10/news_29.pdf
3. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):775-804. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.042.
4. Ibbotson SH. A perspective on the use of NB-UVB phototherapy vs. PUVA photochemotherapy. *Front Med*. 2018;5:184. doi: 10.3389/fmed.2018.00184.
5. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, Exton LS, Goulden V, Ibbotson S, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):24-55. doi: 10.1111/bjd.14317.
6. Debta FM, Ghom A, Debta P, Deoghare A. Photochemotherapy (PUVA): an overview. *J Indian Acad Oral Med Radiol*. 2010;22(3):141-3. doi: 10.5005/jp-journals-10011-1033.
7. Delrosso G, Savoia P. Effectiveness and safety of topical phototherapy in the treatment of dermatological diseases. In: Tanaka Y, editor. *Photomedicine - advances in clinical practice*. London: InTech Open; 2017. p. 137-52. doi: 10.5772/65712.
8. Pai S, Shetty S. Guidelines for bath PUVA, bathing suit PUVA and soak PUVA. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(6):559-67. doi: 10.4103/0378-6323.168336.
9. Diekmann J, Theves I, Thom KA, Gilch P. Tracing the photoaddition of pharmaceutical psoralens to DNA. *Molecules*. 2020;25(22):5242. doi: 10.3390/molecules25225242.
10. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(1):6-12. doi: 10.2310/7750.2012.11124.
11. LiverTox[®]. Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. PMID: 31643176.
12. USP 29. Methoxsalen topical solution [Internet]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Incorporated; 2006 [cited 2022 Dec 20]. Available from: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m51660.html
13. U.S. Pharmacopeia. Proposed revisions to USP general chapter (795) Pharmaceutical compounding – nonsterile preparations [Internet]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Incorporated; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/stakeholder-forum/795-open-forum->

01-12-2022.pdf

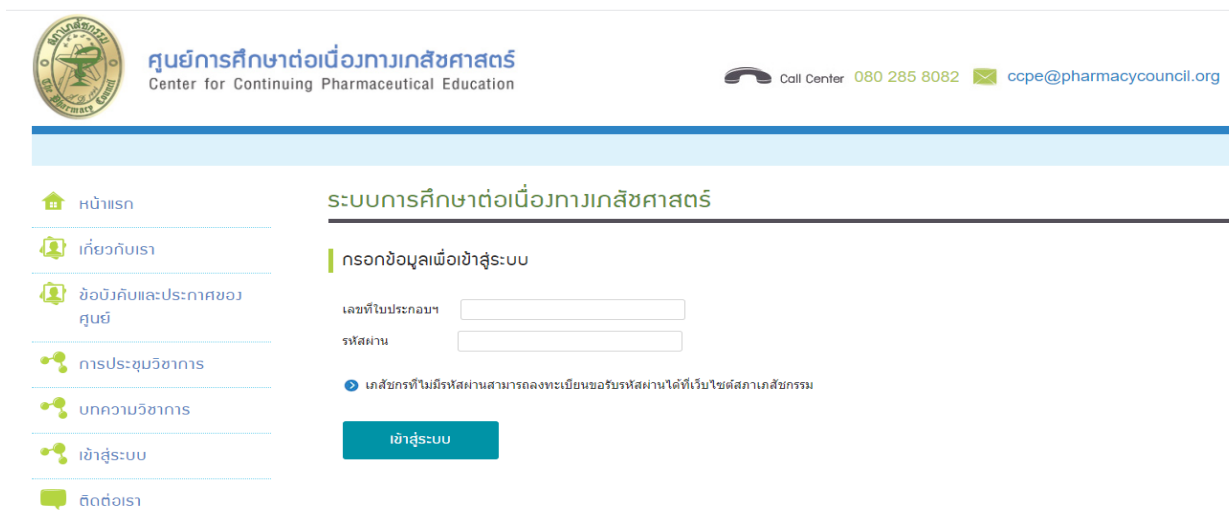
14. USP 29. Methoxsalen [Internet]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Incorporated; 2006 [cited 2022 Dec 20]. Available from: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m51640.html
15. USP 29. Reference tables: description and solubility - M [Internet]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Incorporated; 2006 [cited 2022 Dec 20]. Available from: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_alpha-2-22.html
16. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association; 2009.
17. Honigsmann H, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Oral photochemotherapy with psoralen and UVA (PUVA): principles and practice. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, editors. Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 1987. p. 1728-54.
18. Wu JH, Jones NJ. Assessment of DNA interstrand crosslinks using the modified alkaline comet assay. *Methods Mol Biol.* 2012;817:165-81. doi: 10.1007/978-1-61779-421-6_9.

คำชี้แจง

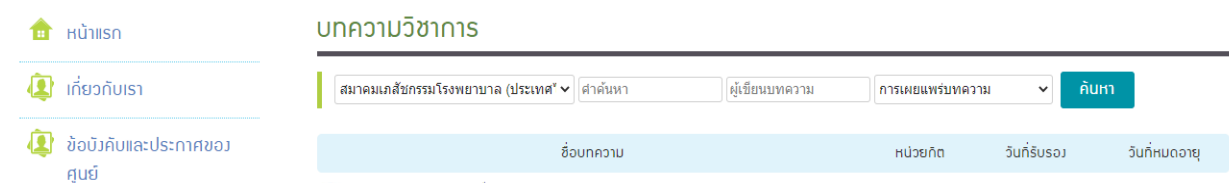
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ในเว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



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



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูล
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน
เกณฑ์