

บทที่ 2

PSORIASIS และยา PROPYLTHIOURACIL

psoriasis เป็นโรคที่พบได้บ่อย มีลักษณะเป็น papule หรือ plaque สีแดง มีขุยสีขาวติดแน่นอยู่ รอยโรคเกิดได้ทั่วตัว รวมทั้งที่ศีรษะและเล็บ ผู้ป่วยบางรายมีอาการปวดข้อร่วมด้วย โรคนี้เป็นโรคเรื้อรังเป็น ๆ หาย ๆ และยังไม่มียวิธีการรักษาให้หายขาด

ระบาดวิทยา

พบโรคนี้ได้ทั่วโลก พบได้ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มแสดงอาการเมื่ออายุ 27-29 ปี⁽²⁾ ผู้หญิงและผู้ชายมีโอกาสเป็นโรคนี้ได้เท่ากัน⁽³⁾ ในสหรัฐอเมริกาอุบัติการณ์เกิดโรคนี้ประมาณ 1% ของประชากรทั้งหมด⁽²⁾ ส่วนการสำรวจโรคผิวหนังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2525 พบโรคนี้ถึง 4.2%⁽¹⁾

สาเหตุและพยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของ psoriasis ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยมีความผิดปกติของ gene หลายตัวร่วมกับอิทธิพลของสิ่งแวดล้อม ซึ่งทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการออกมา⁽⁵⁾ การที่เข้าใจว่าพันธุกรรมมีส่วนเกี่ยวข้อง เนื่องจากพบโรคนี้ในคนที่ เป็นฝาแฝด⁽²⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เป็น psoriasis มี histocompatibility antigen (HLA)-B13, -B17, -BW16 และ -CW6 ได้บ่อยกว่าปกติ^(2,6-8)

สิ่งแวดล้อมที่มีส่วนกระตุ้นให้เกิด psoriasis ได้แก่

1. การบาดเจ็บของผิวหนัง เช่น การเกา การถู แผลผ่าตัด แผลไฟไหม้ ถูกแมลงกัด ถูกเจาะเลือด
2. การติดเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อ streptococcus มีส่วนสำคัญในการเกิด psoriasis ร้อยละ 56-85 ของผู้ป่วยที่เป็น acute guttate psoriasis⁽⁹⁾
3. ความเครียด มีส่วนทำให้ psoriasis เป็นมากขึ้นในร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วย⁽²⁾
4. ยา ยาหลายชนิดทำให้ psoriasis กำเริบขึ้น⁽¹⁰⁾ ได้แก่ chloroquine, lithium, β -adrenergic blocker⁽¹¹⁾ และยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่คอร์ติโคสเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) เช่น indomethacin, meclufenamate, phenylbutazone, acetylsalicylic acid

ลักษณะทางคลินิก

จะพบความผิดปกติได้ทั้งผิวหนัง ศีรษะ เล็บและข้อ ที่ผิวหนังจะพบเป็นผื่นแดงนูนขอบเขตชัดเจน และมีขุยสีขาวเงิน ซึ่งติดค่อนข้างแน่น ถ้าแกะขุยออกจะพบมีจุดเลือดออกเล็ก ๆ เรียกว่า Auspitz sign ถ้ามีรอยขีดข่วนหรือบาดแผลที่ผิวหนังเมื่อหายแล้วจะเกิดรอยโรคของ

psoriasis ได้ เรียกว่า koebner phenomenon ผื่นมักจะพบบริเวณศีรษะ ข้อศอก เข่า ก้นกบ หน้า
 แข้ง ถ้าเป็นมากอาจจะกระจายไปทั้งตัว ถ้าเป็นชนิด plaque ผื่นมักจะขนาดใหญ่

ถ้าเป็นชนิด guttate ผื่นเล็กกว่า และเป็นในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า ผื่น guttate อาจจะขึ้น
 หลังจากมีการติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน และลามไปอย่างรวดเร็ว แต่ก็หายเร็วกว่าและไม่
 เรื้อรังเหมือนชนิด plaque ผลการรักษาที่ดีกว่าชนิด plaque

ผู้ป่วยที่เป็น erythroderma จะเป็นผื่นแดงมีขุยทั้งตัว ผู้ป่วยอาจจะเป็น plaque type มา
 ก่อนก็ได้ แล้วลุกลามกลายเป็น erythroderma

pustular psoriasis จะเป็นตุ่มหนองบนผื่นสีแดง ตุ่มหนองเหล่านี้จะเป็น sterile pustule
 ผู้ป่วยมักจะมีไข้ อ่อนเพลีย และมี leukocytosis ร่วมด้วย

ในผู้ป่วยบางรายมีผื่นที่ศีรษะนำมาก่อนจะมีผื่นขึ้นตามตัว ลักษณะเป็นผื่นแดงมีขุยหนา
 ขอบเขตชัดเจน อาจลามลงมาจนถึงหน้าผาก แต่ผมมักจะไม่ร่วง

psoriasis บริเวณข้อพับ, รักแร้ หรือขาหนีบ (flexural psoriasis) มักจะไม่ค่อยมีขุยแต่มี
 อาการแดงและมีขอบเขตชัดเจน

psoriasis ของฝ่ามือฝ่าเท้าจะมีผื่นค่อนข้างหนา บางครั้งอาจจะแตกเป็นร่องและเจ็บ
 ความผิดปกติของเล็บที่พบบ่อย คือ เล็บมีจุดบุ๋มเล็ก ๆ โดยทั่วไป (pitting) เล็บแยกจาก
 ฐานเล็บ (onycholysis) เล็บมีสีผิดปกติ (discoloration) เล็บหนา (subungual hyperkeratosis)

ที่ข้ออาจมีข้ออักเสบ (arthritis) ร่วมด้วย ซึ่งมักจะเป็นตามข้อเล็ก ๆ โดยเริ่มที่ข้อปลายนิ้ว
 มือและนิ้วเท้า มักเป็นทั้ง 2 ข้าง แต่บางครั้งก็อาจเป็นข้อใหญ่ เช่น ข้อเข่า ข้อศอก และข้อเท้าได้

จุลพยาธิวิทยา

1. ในระยะแรกจะมี papillary edema และมี mononuclear cells
 มาแทรกอยู่มากมาย และบางส่วน แทรกขึ้นไปอยู่ใน spongiotic epidermis
2. มี hyperkeratosis และ papillomatosis
3. parakeratosis และบางแห่งอาจมี orthokeratosis
4. neutrophils ใน stratum corneum และชั้น malpighian layer
5. absent of granular layer
6. suprapapillary thinning of epidermis
7. regular acanthosis และอาจมี clubbed rete ridges
8. หลอดเลือดขยายและคดงอในชั้น dermal papillae
9. รอบหลอดเลือดผิวหนังชั้นบนมี lymphocytes และ histiocytes

การวินิจฉัย psoriasis vulgaris อาศัย

1. การตรวจร่างกาย

ที่ผิวหนัง : จะพบมีผื่นแดง ขอบเขตชัดเจน มีขุยสีขาวเงินขนาดใหญ่ซ้อนกันอยู่หลายชั้น ทำให้รอยโรคดูหนาหนา ถ้าแกะขุยออกจะมีเลือดออกซีมๆ มักพบรอยโรคที่ศีรษะ เช่น ขี้ด คอ กหมอนๆ กันทั้ง 2 ด้านของร่างกาย (ซีกซ้ายและซีกขวา) แต่อาจจะเกิดขึ้นทุกแห่งทั่วร่างกาย รอยโรคที่บริเวณผิวหนังที่มีการเสียดสีกัน เช่น รักแร้ ขาหนีบ ได้ราวนมจะเป็นผื่นแดง ราบเป็นมัน ขอบเขตชัดเจน แต่ไม่มีขุย

ที่เล็บ : อาจมีจุดบุ๋ม (pitting) เล็บล่อน (onycholysis) สีเปลี่ยนแปลง (discoloration) เล็บหนา (subungual hyperkeratosis)

2. การตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) ทำการตัดชิ้นเนื้อจากขอบผื่น จะพบลักษณะเฉพาะของโรคดังกล่าวข้างต้น

การวินิจฉัยแยกโรค

psoriasis vulgaris ต้องแยกจากโรคอื่น ได้แก่

- Nummular eczema
- Tinea corporis
- Lupus erythematosus
- Lichen planus
- Cutaneous T cell lymphoma
- Pityriasis rubra pilaris

ซึ่งแยกโดยลักษณะผื่น การกระจายของผื่นและการขูดขุยจากผิวหนัง เพื่อตรวจหาเชื้อรา และการตัดชิ้นเนื้อ เพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยา

การรักษา

1. ยาทาเฉพาะที่

1.1 TAR⁽¹²⁾

TAR เป็นผลผลิตจากการกลั่นสารอินทรีย์บางชนิด TAR ที่ใช้เพื่อการรักษาโรคมารจากต้นตอ 4 อย่าง คือ 1. ไม้, 2. bitumen, 3. crude petroleum และ 4. ถ่านหิน

- 1) ไม้ (Wood tar) เช่น Oils of cade, beech, birch และ pine. tars ที่ได้จากไม้ขาดสารเคมีพื้นฐานบางอย่างซึ่งมีใน coal tar เช่น pyridine, quinoline, และ quinaldine rings tar พวกนี้อาจจะทำให้เกิดการแพ้ แต่ไม่ทำให้เกิด photosensitivity
- 2) Bituminous tar ได้จากการกลั่นหินชนิดอ่อน (soft rock ซึ่งแยกออกเป็นชั้นบางๆ ได้ง่าย) ของซากปลาโบราณซึ่งกลายเป็นหิน ได้แก่ Ichthyol : มีกำมะถันปน

อยู่ประมาณ 10% แต่อยู่ในสภาพสารประกอบที่เฉื่อย (inert) Bituminous tar ได้ผลในการใช้รักษาไม่ดีเท่า coal tar กระบวนการออกฤทธิ์ก็คงจะไม่เหมือนกัน

- 3) Petroleum tar ชนิดนี้ไม่ได้มีความสำคัญในการใช้รักษาโรคเลย
- 4) Coal tar เป็นของเหลวที่เหนียวข้นสีดำ มีกลิ่นจำเพาะซึ่งค่อนข้างเหม็น ได้มีผู้พยายามที่จะกำจัดสี, กลิ่น, คุณสมบัติที่ทำให้เกิดการแพ้แสง, และสารที่อาจก่อให้เกิดมะเร็งออกไป แต่ก็ไม่เป็นผลสำเร็จ สารที่เกิดตามธรรมชาตินี้ประกอบด้วยสารแตกต่างกันหลายอย่างตามแต่แหล่งของถ่านหินทำให้ไม่ทราบสารสำคัญใดออกฤทธิ์ในการรักษา coal tar มีส่วนประกอบที่แตกต่างกันนับหมื่นอย่าง แต่ที่สามารถแยกส่วนประกอบออกมาได้มีเพียง 400 ชนิด

Coal tar ทุกชนิดเป็นผลผลิตของการเผาไหม้ของถ่านหิน ส่วนสารประกอบของ coal tar ขึ้นอยู่กับชนิดของถ่านหิน และความร้อนที่ใช้ในการกลั่น เป็นที่เชื่อกันมานานแล้วว่า crude coal tar มีผลดีที่สุดในการใช้ทา รักษาโรคผิวหนังบางชนิด เมื่อเทียบกับ tar ชนิดอื่น

กลไกในการออกฤทธิ์ : ยังไม่ทราบ

- ผลข้างเคียง
1. กลิ่นเหม็น, มีสีเปื้อนที่ผิวหนังและเสื้อผ้า
 2. ระคายเคือง, แดง, แสบโดยเฉพาะถ้าใช้บริเวณใบหน้า คอ ข้อพับ และอวัยวะเพศ
 3. ผื่นแพ้สัมผัส
 4. รุขุมขนอักเสบ
 5. มะเร็งผิวหนัง

ข้อห้ามในการใช้

ห้ามใช้ tar ในการรักษาภาวะต่อไปนี้ คือ erythrodermic หรือ generalized pustular psoriasis, ผู้ที่เป็น folliculitis หรือ severe acne อยู่ก่อนแล้ว รวมทั้งผู้ที่อยู่ระหว่างการใช้อยาประเภท photosensitizing drugs

1.2 ANTHRALIN (DITHRANOL)

กลไกการออกฤทธิ์ : mechanism ของการออกฤทธิ์ก็ยังไม่ทราบแน่ชัด ยาสามารถยับยั้ง glycolytic enzymes ในหลอดทดลอง สามารถยับยั้ง mitosis ได้พอ ๆ กันกับ methotrexate เป็นที่ทราบกันว่าระดับ ของ cyclic guanosine monophosphate เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย psoriasis และ dithranol ก็สามารถทำให้ cyclic nucleosides ในผิวหนังคงอยู่ในระดับปกติ

- ผลข้างเคียง : 1. ระคายผิว แสบ และเป็นผื่นแดงคันโดยเฉพาะบริเวณหน้า คอ ข้อพับ และอวัยวะเพศ เมื่ออาการระคายผิวหายแล้วมักจะทิ้งร่องรอยเป็นสีดำ

2. เปรอะเปื้อนเสื้อผ้า

: ไม่พบว่าการทา anthralin ทำให้เกิดพิษทาง systemic และก็ไม่พบว่าการทำให้เกิดมะเร็งในคน

1.3 TOPICAL CORTICOSTEROIDS ⁽¹²⁻¹⁵⁾

กลไกการออกฤทธิ์ : การออกฤทธิ์ของ corticosteroids ส่วนใหญ่มีอยู่ 3 ทาง คือ

1. ฤทธิ์ยับยั้งปฏิกิริยาการอักเสบ
2. กดภูมิคุ้มของร่างกาย (immunosuppression)
3. กด hypothalamic-pituitary-adrenal axis

ข้อดี : 1. ผื่นที่หน้า คอ รักแร้ ขาหนีบ อวัยวะเพศ ซึ่งไม่สามารถใช้ยา tar หรือ anthralin ได้เนื่องจากจะทำให้ระคายเคืองมาก

2. ผู้ที่ทนการระคายเคืองจากยา tar หรือ anthralin ไม่ได้

3. ใช้ยานี้ร่วมกับ tar หรือ anthralin

ข้อเสีย : 1. ถ้าหยุดยา ผื่นจะกลับเป็นขึ้นอีกได้เร็วกว่าการใช้ tar และ anthralin

2. รูขุมขนอักเสบ (folliculitis)

3. ถ้าทานาน ๆ เมื่อหยุดทายาอาจกลายเป็น pustular psoriasis ได้

4. การแพ้ (allergic contact dermatitis)

5. กดการทำงานของต่อมหมวกไต^(16,17)

1.4 CALCIPOTRIENE (1,24 - dihydroxyvitamin D₃ analogue)

เนื่องจากเป็นยาใหม่ จึงยังมีข้อมูลน้อย

กลไกการออกฤทธิ์ : เชื่อว่าลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง

ข้อดี : มีรายงานว่าได้ผลดีในการรักษา psoriasis⁽¹⁸⁻²³⁾

ข้อเสีย : 1. มีรายงานว่าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในกระแสเลือดและในปัสสาวะ (hypercalcemia และ hypercalciuria)

2. ระคายเคือง แดง และลอก โดยเฉพาะบริเวณใบหน้า คอ ข้อพับ อวัยวะเพศ

2. การรักษาโดยฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต

2.1 การรับประทานยา psoralen ร่วมกับฉายแสงอัลตราไวโอเล็ตชนิด UVA ซึ่งมีความยาวคลื่น 320-400 nm. (PUVA)

กลไกการออกฤทธิ์⁽²⁴⁾ : ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่พบว่า psoralen ซึ่งถูกกระตุ้นด้วยแสงสามารถจับแบบ covalent กับ thymidine base บนสาย DNA เกิดเป็น interstrand cross-linkage ทำให้รบกวนการสร้าง DNA และการเพิ่มจำนวนเซลล์ เป็นผลให้ psoriasis ดีขึ้น

ผลข้างเคียง

ระยะเฉียบพลัน 1. คลื่นไส้ อาเจียนจาก psoralen

2. ผื่นหนังไหม้

3. อาการคันภายหลังการฉายแสง

ระยะยาว ขึ้นกับปริมาณสะสมของแสงที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่

1. ผื่นหนังคล้ำ, ตกกระ และแก่กว่าวัย

2. มะเร็งผิวหนัง โดยเฉพาะ squamous cell carcinoma⁽²⁵⁾

3. ต้อกระจก

2.2 การฉายแสงอัลตราไวโอเลตชนิดบี (UVB) ซึ่งมีความยาวคลื่น 290–320 nm⁽²⁶⁾

กลไกการออกฤทธิ์ : ไม่ทราบ

ผลข้างเคียง : ทำให้ผิวแดง ปวดแสบปวดร้อน (sunburn) อ่อนเพลีย คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ชาวม ความดันเลือดสูง หัวใจเต้นเร็ว ตาแดงและเจ็บ ผื่นคล้ำลง ตกกระ คัน ผื่นเหี่ยวย่น ต้อกระจก และอาจทำให้เกิดมะเร็งที่ผิวหนังได้

3. ยารับประทาน

3.1 METHOTREXATE (MTX)

กลไกการออกฤทธิ์^(27,28) : 1. ยับยั้งการสร้าง DNA โดยแย่งเป็น substrate ของเอนไซม์ dihydrofolate reductase

2. ยับยั้ง chemotaxis ของ neutrophils

ผลข้างเคียงของ MTX :

1. คลื่นไส้ อาเจียน

2. ปวดศีรษะ

3. ปวดแสบร้อน

4. กัดการทำงานของไขกระดูก

5. liver fibrosis หรือ cirrhosis (ถ้าได้ MTX มากกว่า 1.5–2 กรัม มีโอกาสเป็นมากขึ้น)

6. ผมหร่วง

7. ผลในช่องปาก

8. ผู้ป่วยซึ่งเคยมีโรคติดเชื้อเรื้อรังในร่างกายเช่น วัณโรค ยานี้อาจกระตุ้นให้โรคนั้นกลับเป็นขึ้นอีก

9. ติดเชื้อรา

10. จำนวนตัวอสุจิน้อยลง (oligospermia)

11. แพ้แสง (phototoxicity)

3.2 RETINOIDS⁽²⁹⁾

ยานี้เป็นอนุพันธ์ของวิตามินเอ ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิดที่ใช้ได้ผลดีใน psoriasis คือ etretinate (Tigason)

- กลไกการออกฤทธิ์ :
1. ควบคุม differentiation ของเซลล์ชนิดอื่น ๆ ให้เป็นไปตามปกติ
 2. ยับยั้ง tumor promotion ในการทดลอง โดยใช้สารก่อมะเร็ง
 3. มีผลยับยั้งการเจริญของเนื้องอก
 4. มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ พบว่า retinoid ช่วยลด migration ของ neutrophils ทั้งในสัตว์ทดลอง ที่ทำให้เกิดการอักเสบและทั้งในผู้ป่วยที่เป็นโรคผิวหนังอักเสบ อีกทั้ง retinoid ยังสามารถยับยั้งการสร้าง prostaglandin มีผลให้การอักเสบลดลง
 5. ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงใน cohesiveness และ interaction ระหว่างเซลล์

ผลข้างเคียง : ผลข้างเคียงในระยะแรก ๆ ของการใช้ยามักจะเป็นอยู่เฉพาะที่ผิวหนังและเยื่อเมือกของปาก, ตา, จมูก, ได้แก่ ริมฝีปากแห้งลอก หรือแตกเป็นแผลลอก, กระจกตา, ตาแห้งแดง (conjunctivitis), ผิวหนังลอกเป็นขุยและคัน, รุจุมุกแห้ง อาจมีเลือดออกเล็ก ๆ น้อย ๆ, ฝ่ามือ ฝ่าเท้าลอก, paronychia, ผิวหนังลอกและปริง่าย, ผม่วรง นอกจากนี้แล้วอาจจะตรวจพบความผิดปกติอื่น ๆ ได้ด้วย เช่น หน้าที่ของตับผิดปกติเล็กน้อยชั่วคราวแต่มักจะกลับเป็นปกติได้เองแม้ยังคงได้รับยาอยู่ก็ตาม ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นโดยเฉพาะชนิด very-low-density lipoproteins และ triglycerides และบางครั้งก็อาจพบว่า low-density lipoproteins และ cholesterol ก็สูงขึ้นด้วย นอกจากนี้บางรายจะมีเกล็ดเลือดสูงระดับแคลเซียม และกรดยูริกสูงขึ้น creatine phosphokinase สูงร่วมกับอาการปวดกล้ามเนื้อเมื่อออกกำลังกาย อาจมีอาการปวดข้อ, อาการแพ้แสง และที่สำคัญคือทำให้ทารกในครรภ์พิการ ถ้ารับประทานยาระหว่างการตั้งครรภ์

อาการอื่น ๆ ทาง systemic ที่พบไม่บ่อยนัก ได้แก่

- pseudotumor, cerebri ร่วมกับอาการปวดศีรษะ, papilledema และสายตามืดปกติ
- epiphysis ปิดก่อนกำหนด
- mental depression
- เม็ดโลหิตขาวต่ำ

สำหรับการเกิดพิษเรื้อรังที่สำคัญคือ ผลต่อกระดูก ทำให้กระดูกชนิดยาวบางลงซึ่งอาจทำให้เกิดการหักได้ง่าย เมื่อถูกกระทบกระแทก อาจพบ cortical hyperostosis, periostitis

3.3 CYCLOSPORINE

- กลไกการออกฤทธิ์⁽³⁰⁻³⁴⁾:
1. ห้ามการแสดงออกของ IL-1 α , IL-1 β และ IL-8 ที่ระดับ mRNA ในเซลล์ผิวหนัง ซึ่ง cytokine ทั้ง 3 ตัวนี้เป็นตัวก่อให้เกิดการอักเสบ
 2. ลดการแสดงออกของ E-selectin บนเซลล์หลอดเลือด (E-selectin เป็นตัวสำคัญในการดึง T cells มาทำให้เกิดผื่นอักเสบ)
 3. ทำให้มีการลดลงของ CD 36, γ -IP-10 และ ICAM-1 ซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการทำให้เกิดผื่นอักเสบ

ข้อเสีย⁽³⁵⁻³⁷⁾ : ทำให้ความดันเลือดสูง มพิษต่อไต ทาเหมือกาสเบนมะเร็ง และติดเชื้อไวรัส เช่น cytomegalovirus, epstein-Barr virus ได้ง่าย

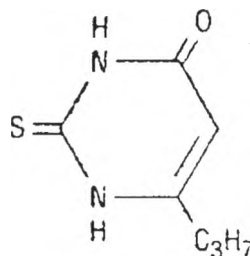
3.4 CORTICOSTEROID

ยานี้มีฤทธิ์ลดการอักเสบ มีที่ใช้น้อยใน psoriasis ใช้สำหรับผู้ที่ป็น erythroderma หรือ generalized pustular psoriasis ซึ่งมีอาการรุนแรงมาก และใช้ยาอื่นไม่ได้ผล โดยปกติไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ เนื่องจากเมื่อหยุดยาจะมีอาการกำเริบมาก หรือกลายเป็น generalized pustular psoriasis ได้

3.5 Propylthiouracil (PTU)⁽³⁸⁻³⁹⁾

เป็นยา antithyroid drugs ซึ่งอยู่ในกลุ่มของ thioureylenes ซึ่งอยู่ใน family thionamides สูตรโครงสร้าง

เป็น Heterocyclic ring และมี Thioureylene group (S atom)



Propylthiouracil

กลไกการออกฤทธิ์

1. ยับยั้งการรวมตัวของไอโอดีน กับ tyrosyl residues ใน thyroglobulin
 2. ยับยั้ง coupling reaction ของ iodotyrosyl ไปเป็น iodothyronine
- กลไกเกิดขึ้นได้จากการที่ยาไปยับยั้ง peroxidase enzyme ป้องกันการเกิด oxidation ของ ไอโอดีน และ iodotyrosyl group ปฏิกิริยาจึงถูกยับยั้ง การสังเคราะห์ฮอร์โมนจึงลดลง ฮอร์โมนที่เคยเก็บไว้ในต่อมก็หลั่งออกไปใช้จนหมด
3. ยับยั้ง deiodination ในการเปลี่ยนแปลง T4 เป็น T3 ที่ peripheral tissue
 4. ลดปริมาณของ T cells ที่ถูกกระตุ้นแล้วในต่อมธัยรอยด์ (activated intrathyroidal T cells)
 5. เพิ่มปริมาณของ suppressor T cells
 6. ได้มีการทดลองนำเอาเม็ดเลือดขาวในเลือด (peripheral blood lymphocytes;PBLs) จากผู้ป่วยโรค Graves' disease มาเลี้ยงในหลอดทดลองที่มี PTU และ Methimazole (10^{-4} Mol/L) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ suppressor/cytotoxic T cells อย่างมีนัยสำคัญ และมีการลดลงของเม็ดเลือดขาวที่ถูกกระตุ้น (activated lymphocytes) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดเลือดขาวที่อยู่ในหลอดที่ไม่มี PTU⁽⁴⁰⁾
 7. ลดการสร้าง IgM และ IgG จาก PBLs
 8. ลดการสร้าง TSH receptor antibodies⁽⁴¹⁾
 9. ลดสาร PCNA (proliferating cell nuclear antigen) ซึ่งเป็นสารที่แสดงว่าเซลล์มีการแบ่งตัว พบว่าในชั้นหนังกำพร้าของผู้ป่วย psoriasis ที่ได้รับ PTU นั้น สารนี้มีจำนวนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁴²⁾

การดูดซึม, การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่าย

เมื่อรับประทาน propylthiouracil ยาจะดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้ดีมาก ภายใน 20-30 นาที ก็ดูดซึมได้หมด half life สั้นประมาณ 75 นาที

ยากลุ่มนี้ขับถ่ายทางไตเป็นส่วนใหญ่ สามารถผ่านรก และขับทางน้ำนมได้ การใช้ในหญิงมีครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตรจึงต้องระวัง เพราะอาจทำให้เกิด goiter ในเด็กได้

ลักษณะทางเภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetic)

การจับกับโปรตีนในเลือด ประมาณร้อยละ 75 มี plasma half-life 75 นาที เมื่อเจ็บป่วยด้วย โรคตับหรือโรคไตอย่างรุนแรงการเมตาบอริซึมของยานี้จะยังคงเป็นปกติ การผ่านรกและระดับยาในน้ำนมต่ำ

อาการไม่พึงประสงค์

มีอุบัติการณ์น้อย พบว่า propylthiouracil ทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียง ร้อยละ 0.44 อาการข้างเคียงที่พบคือ

1. ผลต่อระบบการสร้างเม็ดเลือด เกิด agranulocytosis (พบ 1 ใน 500 ราย) จะเกิดภายใน 2-3 เดือนแรกที่ไซยา การตรวจเม็ดเลือดขาวขณะที่ไซยา มีประโยชน์น้อยเพราะ agranulocytosis จะเกิดรวดเร็วมาก ถ้าเกิดอาการเจ็บคอหรือมีไข้ ให้หยุดยา ควรบอกแพทย์ทันที เพราะมักเกิดนำมาก่อน agranulocytosis

2. ปวดข้อ, ชา, ปวดศีรษะ, คลื่นไส้, ผมเปลี่ยนสี อาการเหล่านี้พบบ่อยน้อยกว่าระดับ อักเสบ, ไตอักเสบ, อาการทางจิต, ไข้จากยา (drug fever), ต่อม้ำเหลืองโต, cholestatic jaundice พบน้อยมาก

3. ผื่นผิวหนัง เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด พบได้ประมาณ ร้อยละ 5^(39,43) ได้แก่ exfoliative dermatitis, angioedema, exanthemata, acneiform rashes, lupus-like syndrome,⁽⁴³⁾ allergic vasculitis,^(44,45) pruritus, erythema nodosum, skin pigmentation

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ในภาวะ hyperthyroidism โดยมีที่ใช้อย่างนี้

1. ให้ antithyroid drugs เพียงอย่างเดียว ใช้ได้ใน Graves' disease เพื่อให้ภาวะการทำงานของต่อมกลับเป็นปกติ

2. ให้ร่วมกับ radioactive iodine (I^{131}) กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการมาก เช่น toxic nodular goiter ใช้ antithyroid drug อย่างเดียวไม่ได้ผล ต้องใช้ radioactive iodine แต่ผลการรักษาของ I^{131} ช้ามาก (2-4 เดือน) จึงต้องใช้ antithyroid drug คุมอาการระหว่างรอผลของ I^{131} ห้ามใช้ radioactive iodine ในหญิงตั้งครรภ์

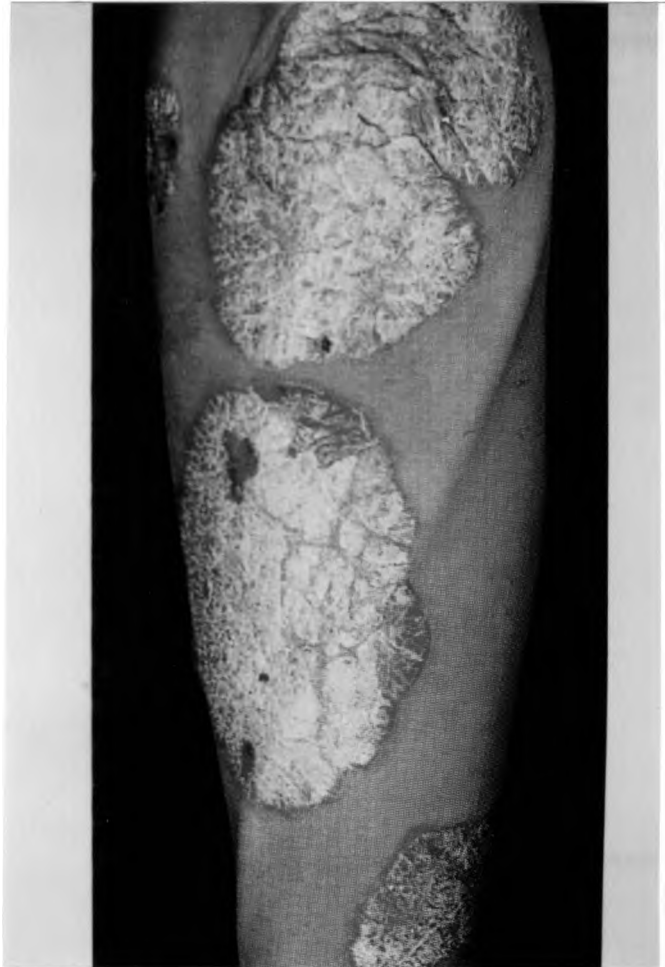
3. ยา antithyroid ช่วยให้ต่อมทำงานอยู่ในภาวะปกติ ต่อมแข็งไม่ยุ่ง่าย สะดวกในการผ่าตัด ให้ 7-10 วัน ก่อนการผ่าตัด

4. ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ hyperthyroid ยา Propylthiouracil เป็น first choice

Antithyroid drugs มี Drug interaction กับยาอื่นคือ

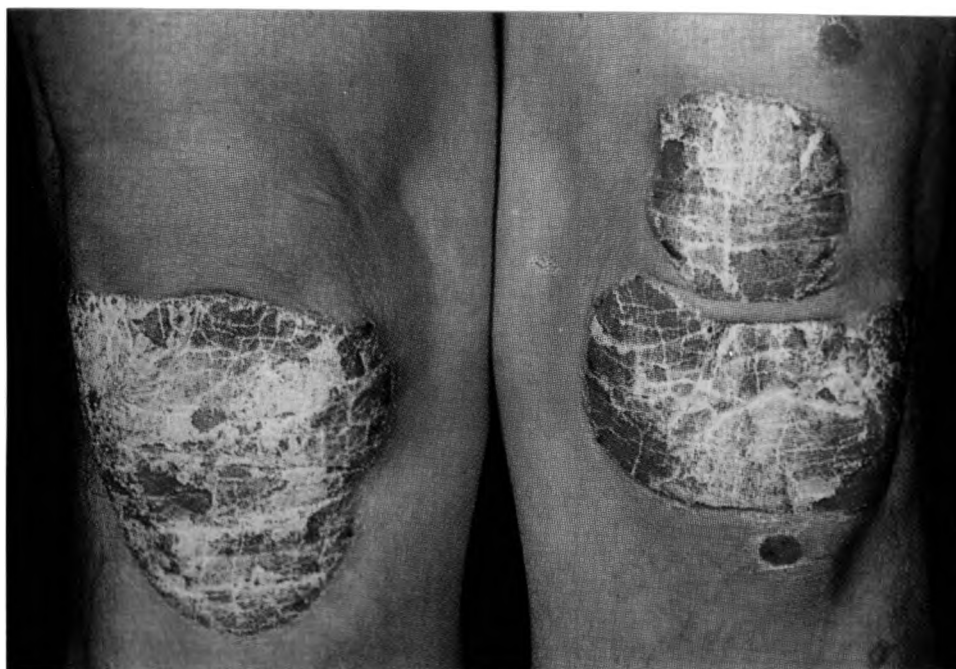
1. เสริมฤทธิ์ anticoagulant

2. เสริมฤทธิ์ ยาอื่นในการทำให้เกิด agranulocytosis ได้แก่ ยากลุ่ม antidepressant, clofibrate, phenylbutazone, indomethacin



ภาพที่ 2.1 ลักษณะทางคลินิกของโรค psoriasis vulgaris เป็นผื่นแดงหนา มีขุยสีขาวปกคลุม





ภาพที่ 2.2 ลักษณะทางคลินิกของโรค psoriasis vulgaris เป็นผื่นแดงหนา มีขุยสีขาวปกคลุม มักเป็นทั้ง 2 ด้านของร่างกายเหมือน ๆ กัน

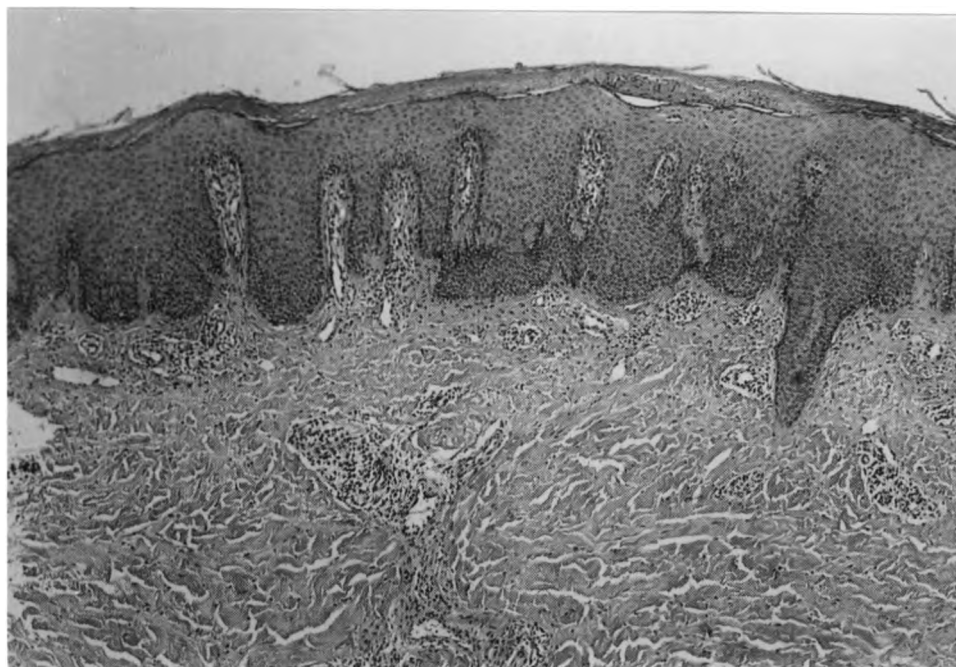


ภาพที่ 2.3

ลักษณะทางคลินิกของโรค guttate psoriasis มีลักษณะเหมือน psoriasis vulgaris แต่มีขนาดเล็ก เป็น papule สีแดง ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 0.5-1.5 ซม. และมีขุยสีขาวติดอยู่ papule มีจำนวนมาก มักอยู่กระจายตามตัว และส่วนบนของแขนขา



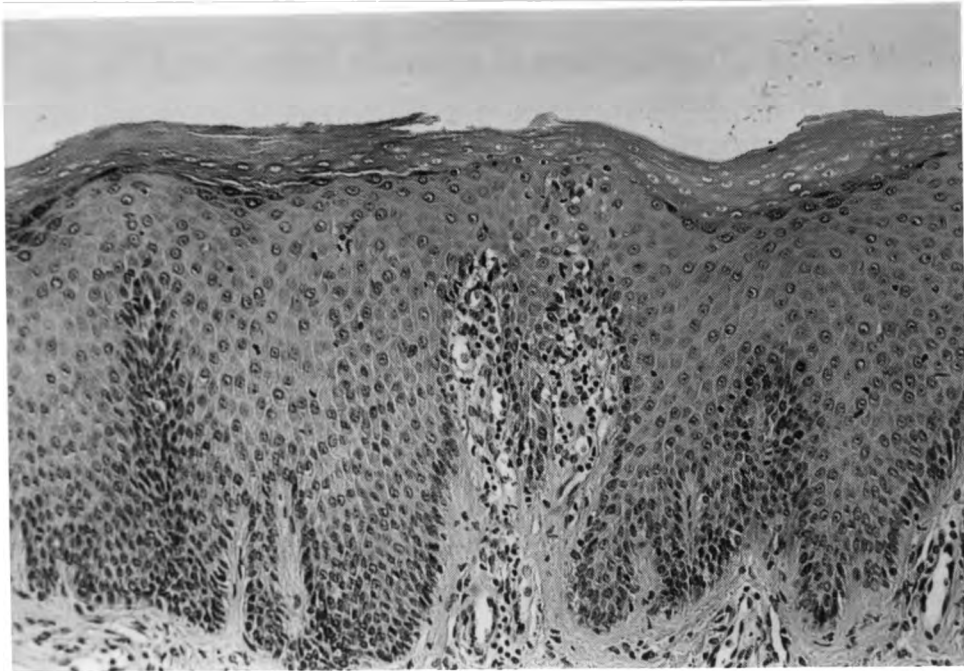
ภาพที่ 2.4 ลักษณะทางคลินิกของโรค pustular psoriasis เป็นตุ่มหนองเล็กๆ จำนวนมากกระจายอยู่บน plaque สีแดง ซึ่งมีขุย อาจจะเป็นทั่วตัว (generalized pustular psoriasis, von zumbusch) หรือเป็น เฉพาะที่ (localized pustular psoriasis)



ภาพที่ 2.5

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรค psoriasis

- ในระยะแรกจะมี papillary edema และมี mononuclear cells มาแทรกอยู่มากมาย และบางส่วน แทรกขึ้นไปอยู่ใน spongiotic epidermis
- มี hyperkeratosis และ papillomatosis
- regular acanthosis
- หลอดเลือดขยายและคดงอในชั้น dermal papillae



ภาพที่ 2.6 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรค psoriasis

- hyperkeratosis และ parakeratosis
- regular acanthosis
- spongiotic epidermis
- หลอดเลือดขยาย และชดงอในชั้น dermal papillae และมี lymphocytes, histiocytes และ neutrophils โดยรอบ



ภาพที่ 2.7 ยาที่ใช้ในการวิจัย