



ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

หลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติก (leukocytoclastic vasculitis (LCV)) เป็นการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก ได้แก่ postcapillary venule, capillary, small arteriole และ small venule ⁽¹⁾ โดยมีลักษณะสำคัญทางจุลพยาธิวิทยาได้แก่

1. fibrinoid material เกาะโดยรอบหรือภายในผนังหลอดเลือดร่วมกับการตาย (necrosis) ของผนังหลอดเลือด
2. มีเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) อยู่รอบผนังหลอดเลือด และมักพบเศษนิวเคลียส (nuclear dust) ของเม็ดเลือดขาวเหล่านี้ร่วมด้วย
3. การตายของ endothelial cell

หลอดเลือดอักเสบนี้อาจพบเฉพาะที่ผิวหนัง หรือพบร่วมกับหลอดเลือดอักเสบของอวัยวะภายใน (systemic vasculitis) ⁽²⁻⁵⁾ อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุแต่ในผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจจะตรวจไม่พบสาเหตุแน่ชัด กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจากอิมมูนคอมเพล็กซ์ (immune complex) และคอมพลีเมนต์ (complement) มาเกาะที่ผนังหลอดเลือด จากนั้นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลจะรวมกลุ่มและแทรกซึมเกิดการทำลายเนื้อเยื่อหลอดเลือดในที่สุด ⁽⁶⁻⁷⁾

จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่พบว่ามียาใดที่ได้ผลในการรักษาหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาะที่ผิวหนังอย่างแท้จริง ^(2,8-9) การศึกษาเพื่อประเมินผลการรักษาด้วยยาต่างๆทำได้ยาก เนื่องจากการดำเนินโรคค่อนข้างผันแปรมาก อาจเป็นเพียงครั้งเดียวหรือเป็นซ้ำหลายครั้งแล้วหายไปภายในเวลา 1-3 สัปดาห์หรืออาจเป็นๆหายๆหรือเป็นต่อเนื่องเป็นเวลานานหลายเดือนจนถึงหลายปี นอกจากนี้ผู้ป่วยที่สามารถตรวจพบสาเหตุการเกิดโรคและกำจัดออกไปก็สามารถหายได้เองโดยไม่ต้องใช้ยารักษา เช่น การแพ้ยาและการติดเชื้อ เป็นต้น ทำให้ความจำเป็นในการใช้ยารักษา ชนิดยาที่เลือกใช้ ตลอดจนแนวทางการดูแลที่เหมาะสมจึงยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ⁽¹⁰⁾

หลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาะที่ผิวหนังที่ตรวจไม่พบสาเหตุ (idiopathic cutaneous leukocytoclastic vasculitis) จะมีการพยากรณ์โรคค่อนข้างดี การรักษาจึงมุ่งใช้ยาที่ปลอดภัย ราคาถูก และผลข้างเคียงต่ำ ^(2,8) แดบโซนเป็นยาตัวหนึ่งซึ่งถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนังชนิดต่างๆมาเป็นระยะเวลานานแล้ว โดยเฉพาะโรคที่พยาธิสภาพมีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลแทรกซึม ผลการรักษาได้ผลดีและค่อนข้างปลอดภัย ผลข้างเคียงรุนแรงพบได้น้อยและหลายกรณีสามารถป้องกันได้ถ้าใช้ขนาดยาที่เหมาะสมและมีการติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ยังเป็นยาที่มีราคาถูกและรับประทานเพียงวันละครั้งทำให้ผู้ป่วยสะดวกและให้ความร่วมมือในการรักษา ⁽¹⁰⁻¹¹⁾

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกจะพบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลแทรกซึมเช่นเดียวกัน และเป็นโรคหนึ่งที่ยอมรับใช้แคปไซซินในการรักษา อย่างไรก็ตามก็ตีรายงานการรักษาหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกที่เกิดจากสาเหตุต่างๆ รวมทั้งที่ตรวจไม่พบสาเหตุโดยใช้แคปไซซินยังมีจำนวนไม่มากนัก และผลการรักษาที่ได้มีความขัดแย้งและแตกต่างกันไปในแต่ละรายงาน นอกจากนี้รายงานส่วนใหญ่ยังเป็นรายงานซึ่งใช้แคปไซซินเป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยจำนวนไม่มากและเกือบทั้งหมดเป็นการรายงานผลการรักษาในผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้น⁽¹²⁻¹⁵⁾ การนำผลการรักษาที่ได้มาอ้างอิงว่าแคปไซซินสามารถรักษาโรคดังกล่าวหายได้จึงทำได้ยาก

กลไกออกฤทธิ์ที่สำคัญของแคปไซซินในโรคนี้เชื่อว่าเกิดจากการยับยั้ง respiratory burst หรือ myeloperoxidase-H₂O₂-halide-mediated cytotoxic system ในเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล⁽¹⁶⁾ ซึ่งเป็นระบบที่ทำให้เกิดการสลายแกรนูลของเซลล์มาสต์ (mast cell degranulation) และมีการหลั่งสารสื่อกลาง (mediator) ต่างๆออกมา⁽¹⁷⁾ แคปไซซินจะออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการดังกล่าวโดยจับกับเอนไซม์ peroxidase และเปลี่ยนเอนไซม์ดังกล่าวเป็น compound II แทนที่จะเป็น compound I ทำให้ไม่มีการสร้างกรด hypochlorous เกิดขึ้นจึงไม่เกิดการทำลายเนื้อเยื่อโดยกลไก respiratory burst⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังเชื่อว่าแคปไซซินอาจไปยับยั้งการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลออกจากหลอดเลือดเข้าสู่บริเวณที่เกิดการอักเสบ โดยยับยั้ง integrin-mediated adherence function ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในการเคลื่อนออกจากหลอดเลือดเข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบ⁽¹⁹⁾ อย่างไรก็ตามก็ตี กลไกออกฤทธิ์และบทบาทที่แท้จริงของแคปไซซินในการรักษาหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาะที่ผิวหนังยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

การวิจัยนี้มีจุดเริ่มต้นจากรายงานของ Fredenburg M. F. และคณะในปีค.ศ. 1987⁽¹⁰⁾ ซึ่งรายงานผลการรักษาหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาะที่ผิวหนังในผู้ป่วย 3 ราย โดยใช้แคปไซซินเป็นยาเดี่ยวในขนาด 100-150 มก./ วัน พบว่าได้ผลดี ซึ่งผู้รายงานเชื่อว่าเป็นผลการรักษาที่แท้จริงเนื่องจากไม่มีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่หลังการให้ยา และรอยโรคของผิวหนังเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วหลังหยุดยาภายในระยะเวลา 4-8 วัน พบผลข้างเคียงเพียงอาการเวียนศีรษะในผู้ป่วย 1 ราย อย่างไรก็ตามก็ตีรายงานดังกล่าวนี้ก็ยังไม่สามารถอ้างอิงได้อย่างกว้างขวางเนื่องจากเป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุม การวิจัยนี้เกิดขึ้นเพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษาและผลข้างเคียงของแคปไซซินกับยาหลอกในการรักษาหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาะที่ผิวหนังเพื่อที่จะสามารถใช้ผลการวิจัยที่ได้ในการอ้างอิงได้อย่างกว้างขวางทางคลินิกต่อไป นอกจากนี้ในการวิจัยนี้ยังสนใจศึกษาถึงผลของแคปไซซินต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังจากที่รอยโรคหายไปหมดและไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้นอีกด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการรักษาหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกโดยใช้แคปไซซินเปรียบเทียบกับยาหลอก

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาผลของแคบไซนต่อการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดดำอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเปรียบเทียบกับยาหลอก

ขอบเขตของการวิจัย

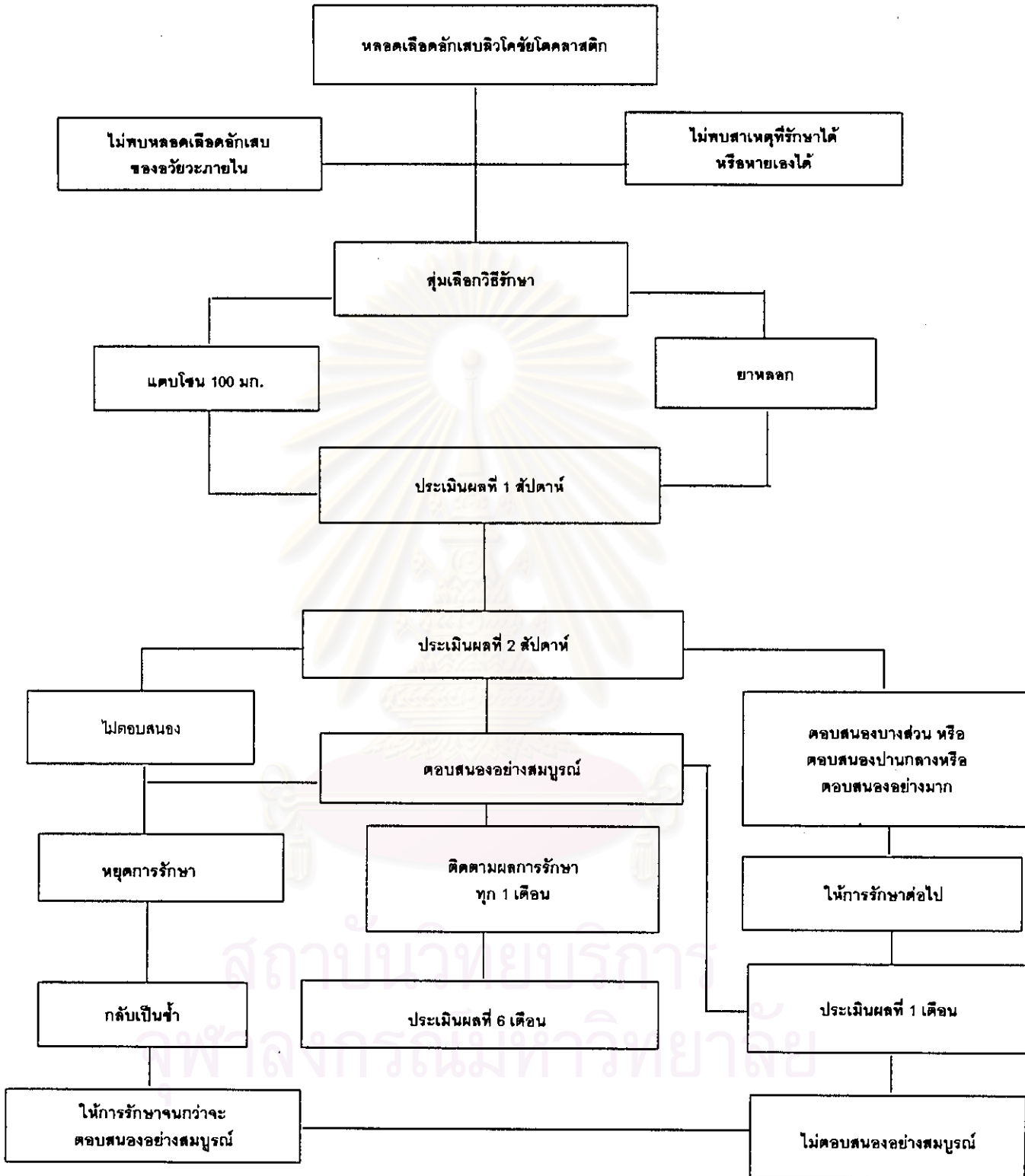
การวิจัยนี้จะทำการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนโดยอาศัยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาว่าเป็นหลอดเลือดดำอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติก โดยเลือกศึกษาในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดดำเฉพาะที่ผิวหนังและตรวจไม่พบความผิดปกติทางระบบอื่นตลอดจนไม่พบโรคหรือสาเหตุใดๆที่สามารถรักษาหรือสามารถหายได้เอง และไม่อยู่ในเกณฑ์คัดเลือกรอกจากการวิจัยซึ่งมารับการตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก หน่วยผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อศึกษาถึงผลการรักษาโดยใช้แคบไซนเป็นยาเดี่ยวเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยจำนวนที่มากพอโดยการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกที่แบ่งกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเพื่อเข้ารับสิ่งแทรกแซงที่กำหนดไว้โดยการสุ่ม โดยที่ทั้งผู้ป่วยและผู้วิจัยไม่ทราบว่าผู้ป่วยคนใดอยู่ในกลุ่มตัวอย่างใด (double-blind, randomized controlled study) ทั้งนี้ผู้ป่วยจะต้องให้ความยินยอมและจะต้องตรวจไม่พบข้อห้ามในการเข้าร่วมการวิจัย

วิธีที่จะดำเนินการวิจัยโดยย่อ (ดูแผนภูมิที่ 1 ประกอบ)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนเป็นหลอดเลือดดำอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาะที่ผิวหนัง ซึ่งตรวจไม่พบอาการแสดงของหลอดเลือดดำของอวัยวะภายในและตรวจไม่พบสาเหตุที่สามารถรักษาให้หายขาดได้หรือสามารถหายได้เองที่เข้ารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก หน่วยผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะสุ่มเลือกวิธีการรักษาและหมายเลขประจำตัวผู้ป่วยด้วยตนเองโดยวิธีการจับสลาก ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วยแคบไซน 100 มก. วันละครั้งและผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับการรักษาด้วยยาหลอก วันละครั้งเช่นเดียวกันเป็นระยะเวลาสองสัปดาห์ เมื่อครบระยะเวลาดังกล่าวจึงประเมินผลการรักษาจากสัดส่วนของรอยโรคที่หายจนเป็นปกติหรือเปลี่ยนแปลงเป็นผื่นราบสีน้ำตาล (hyperpigmented macule) เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังให้การรักษา ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์หลังให้การรักษาครบ 2 สัปดาห์จะหยุดยา

ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษานอกเหนือจากนี้จะได้รับการรักษาต่ออีก 2 สัปดาห์จนครบ 1 เดือนและประเมินผลการรักษาเช่นเดิมอีกครั้ง ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ที่ 1 เดือนหลังเริ่มให้การรักษาก็จะหยุดยา ผู้ป่วยที่เหลือจะได้รับยาต่อเนื่องจนกระทั่งมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์จึงหยุดยา

ผู้ป่วยทุกคนที่มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์จะได้รับการติดตามผลการรักษา เพื่อศึกษาถึงผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคต่อไปทุก 1 เดือนจนสิ้นสุดการวิจัยในเดือนที่ 6 หลังจากเริ่มให้การรักษา ในกรณีที่ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำจะได้รับการรักษาวิธีเดิมจนกระทั่งการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์กลับคืนมาจึงหยุดยา



แผนภูมิที่ 1 แสดงขั้นตอนการวิจัยโดยย่อ

ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย

1. ทำให้ทราบถึงผลการรักษาโดยแคบไซนในโรคหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาที่ผิวหนังเมื่อเทียบกับยานลอกว่าเกิดประสิทธิผลในการรักษาหรือไม่
2. ทำให้ทราบถึงผลของแคบไซนต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดอักเสบลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาที่ผิวหนังเมื่อเทียบกับยานลอก
3. แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยโรคลิวโคซัยโตคลาสติกเฉพาที่ผิวหนัง สามารถใช้อ้างอิงและใช้เป็นเกณฑ์ในการตัดสินใจเลือกให้ยารักษาได้อย่างถูกต้องเหมาะสม



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย