

1-1-1988

ยาและแสงท้าวใหม่ในการบำบัดรักษาโรค

สุกัญญา เจษฎานนท์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

เจษฎานนท์, สุกัญญา (1988) "ยาและแสงท้าวใหม่ในการบำบัดรักษาโรค," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 13: Iss. 4, Article 8.

DOI: <https://doi.org/10.56808/3027-7922.1397>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol13/iss4/8>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.



เภสัชสนเทศ

DRUG INFORMATION

ยาและแสง

ก้าวใหม่ในการบำบัดรักษาโรค

สุกัญญา เกษฏานนท์, Ph.D. *

ยาใหม่กลุ่มหนึ่ง ซึ่งตัวมันเองอยู่ในรูปเฉื่อย ต่อเมื่อถูกกับแสงที่มีความยาวคลื่นจำเพาะอันหนึ่งจึงจะถูกเปลี่ยนไปเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้ คุณสมบัติเช่นนี้ทำให้แพทย์สามารถกำหนดเป้าหมาย ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่สามารถถูกกับแสงและยาได้ในเวลาเดียวกัน ในบทความนี้จะเกี่ยวกับการใช้ยา 8-MOP ในการรักษา cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) ซึ่งเป็นมะเร็งของเม็ดเลือดขาวที่มีโอกาสรอดได้น้อยมาก เมื่อให้ยา 8-MOP แก่ผู้ป่วย แล้วนำเม็ดเลือดขาวมาฉายแสงที่มีความยาวคลื่นที่เหมาะสม พบว่าผู้ป่วยซึ่งต้องยาด้านมะเร็งต่าง ๆ แล้วกลับมีอาการดีขึ้นอย่างน่าพิศวง วิธีการใช้ยาร่วมกับการฉายแสงนี้ FDA ในสหรัฐ ยอมรับรองให้เป็นวิธีการรักษา CTCL แล้ว ซึ่งเป็นก้าวแรกที่จะนำไปสู่วิธีการรักษาบำบัดโดยใช้ยาซึ่งถูกกระตุ้นให้ออกฤทธิ์ได้ด้วยแสง (light-activated drugs) อื่น ๆ อย่างได้ผลต่อไป

ที่แล้วมานั้น การรักษามะเร็งโดยเคมีบำบัดมีเป้าหมายที่เซลล์มะเร็งซึ่งแบ่งตัวเร็วกว่าเซลล์ปกติมาก ผู้ป่วยมักทนพิษของยาด้านมะเร็งไม่ค่อยได้ เนื่องจากยามีผลเสียต่อเซลล์ปกติที่แบ่งตัวได้เร็ว เช่น เยื่อบุผิวของลำไส้และไขกระดูกและขุมขน (hair follicle) ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งมักมีอาการโลหิตจาง (เนื่องจากถูกกดการสร้างเม็ดเลือดแดงโดยไขกระดูก) มีเลือดออก(เนื่องจากลดการสร้างเกล็ดเลือดซึ่งจำเป็นต่อการแข็งตัวของเลือด) และติดเชื้อต่าง ๆ ง่าย (เพราะลดการสร้างเม็ดเลือดขาว) และยังมีอาการเลือดออกในลำไส้ และขนและผมร่วงอีกด้วย

แพทย์ผู้ใช้เคมีบำบัดสำหรับมะเร็งได้พยายามใช้ยาซึ่งจำเพาะกับมะเร็งนั้น ๆ ในขณะที่แพทย์ทางอิมมูโนวิทยาพยายามดูว่าองค์ประกอบใดในระบบอิมมูนของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติขึ้น ซึ่งในหลายกรณีพบว่าความผิดปกตินั้นเกิดที่ T lymphocytes ตัวอย่างเช่น ในกรณีของ rheumatoid arthritis นั้นปัจจุบันทราบที่เกิดเพราะ lymphocytes ของคน ๆ นั้น ไปโจมตีเนื้อเยื่อที่ข้อต่อ (joint) โดยถือว่าเนื้อเยื่อที่ข้อต่อนั้นเป็นเหมือนสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย อาการดังกล่าวมักใช้ cortisone derivatives ในการบำบัดเพื่อ

* ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

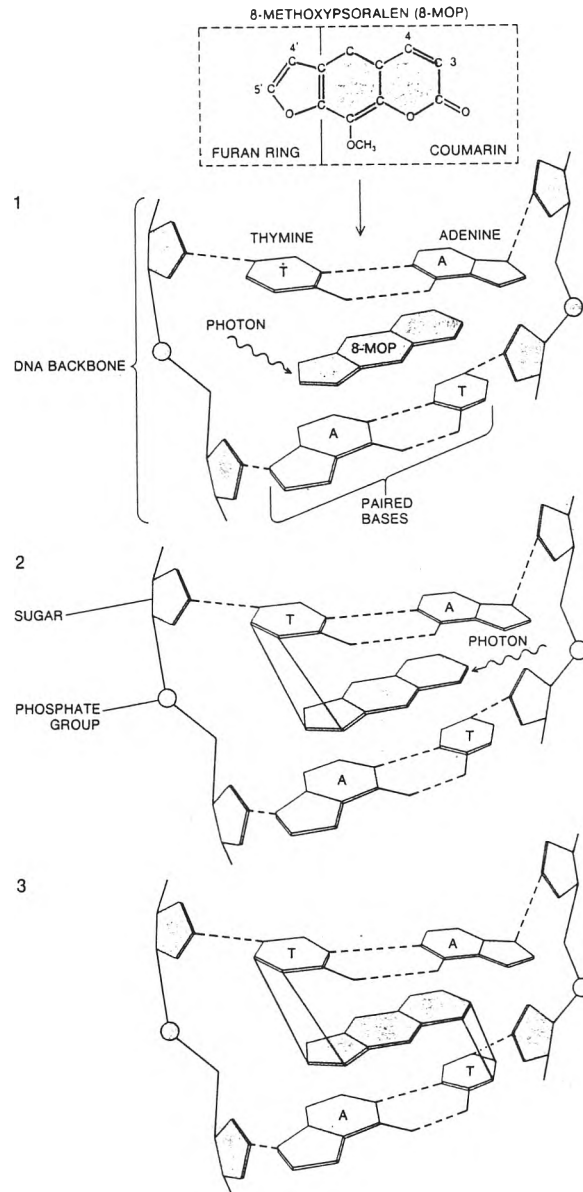
ไปลดจำนวน lymphocytes ดังกล่าว แต่ cortisone derivatives มักทำให้เกิดอาการความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ต้อกระจก, กระจกผุ, และติดเชื้อง่าย

ชาวอียิปต์โบราณ ใช้พืชที่เรียกว่า Ammi majus ซึ่งเป็นพืชขึ้นตามริมฝั่งแม่น้ำไนล์ ในการรักษาโรคโดยใช้ร่วมกับแสง แพทย์สมัยโบราณนั้นพบว่าหลังจากกินพืชชนิดนี้ คน ๆ นั้นจะแพ้แดดมาก จึงใช้คุณสมบัตินี้รักษาอาการทางผิวหนังที่เรียกว่า vitiligo ซึ่งผิวจะต่างเนื่องจากขาด pigment ปัจจุบันทราบกันแล้วว่า สารสำคัญที่มีในพืช Ammi นั่นก็คือ psoralens ซึ่งเป็นสารในกลุ่มเดียวกับ 8-methoxypsoralen (8-MOP) 8-MOP นี้เป็นทั้งยา anticancer และ immune modulator ด้วย เป็นสารต้นแบบในการพัฒนาหาหาที่ถูกระตุ้นได้ด้วยแสง

Psoralens นั้น เป็นกลุ่มสารที่มีลักษณะพิเศษ นอกจากพบในพืช Ammi แล้ว ยังพบได้ปริมาณน้อยในมะเดื่อ, มะนาว, รากของ parsnip และในผักและผลไม้อื่น ๆ หลังจากรับประทานเข้าไปแล้วจะถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร มีระดับสูงสุดในเลือดภายใน 1-4 ชั่วโมง และถูกขับออกจากร่างกายเกือบหมดภายใน 24 ชั่วโมง คุณสมบัติพิเศษของสารกลุ่มนี้ก็คือการที่มีความสามารถดูดแสงอัลตราไวโอเล็ตและเปลี่ยนไปเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้ สารเหล่านี้จะอยู่ในรูปเฉื่อยแต่เมื่อถูกกับแสงอัลตราไวโอเล็ตแล้ว มันจะจับกับดีเอ็นเอแน่น ทำให้ดีเอ็นเอทั้งสองสายแยกออกจากกันไม่ได้ ซึ่งหากจะมีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนเซลล์ขึ้น จะต้องมีการสร้างดีเอ็นเอเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอ การที่ดีเอ็นเอสองสายแยกออกจากกันไม่ได้ psoralens นี้จึงมีผลมากต่อเซลล์ที่มีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว

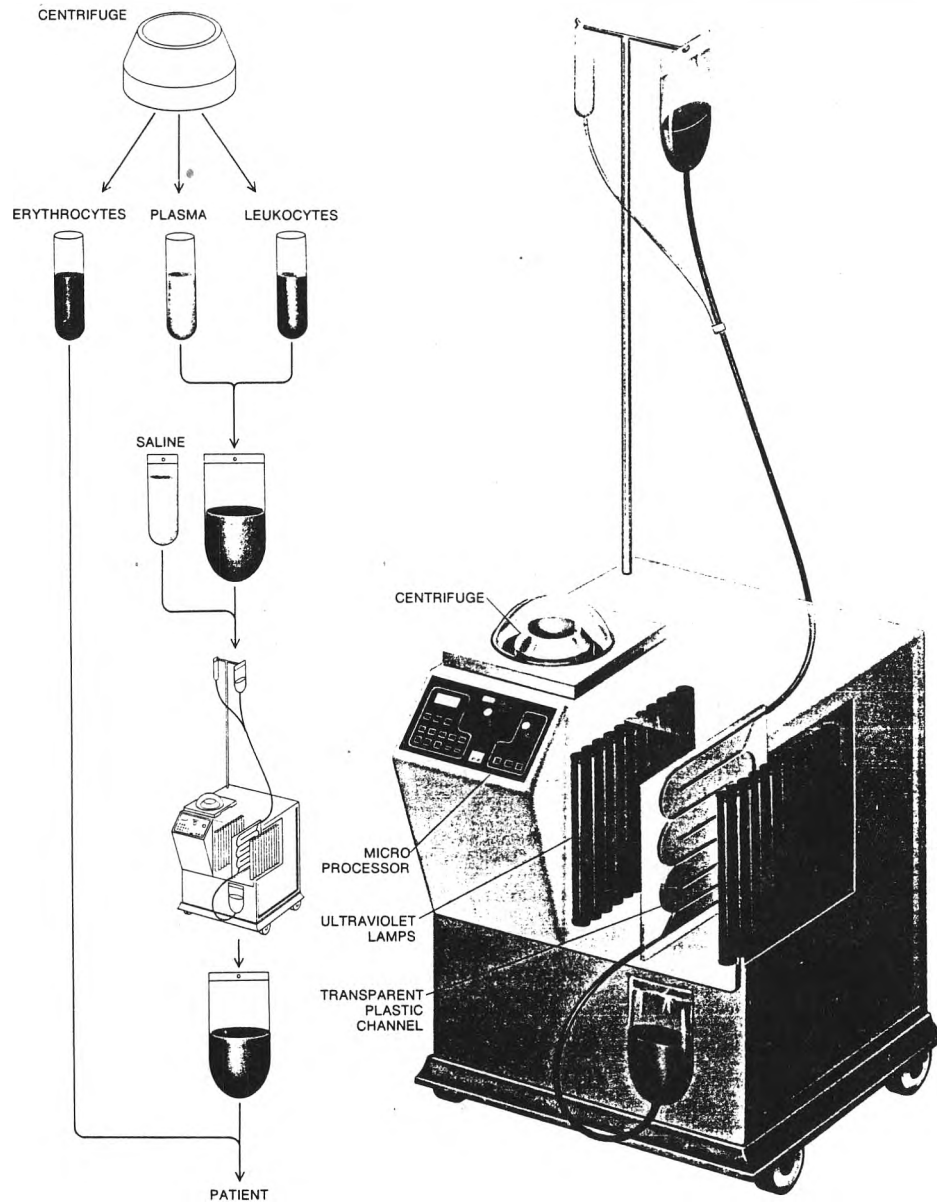
คุณสมบัติของ psoralens มีอยู่หลายประการที่ทำให้เหมาะที่จะใช้ในการบำบัดรักษาโรค คือ เมื่อยังไม่ถูกกับแสง สารนี้จะมีความปลอดภัยสูงมาก ต่อเมื่อถูกระตุ้นด้วยแสงมันจึงจะยับยั้งการสร้างดีเอ็นเอได้อย่างรุนแรง นอกจากนี้ช่วงคลื่นของแสงที่สามารถกระตุ้นได้นั้นต้องเป็น ultraviolet A หรือ UVA (320-400 nm) ซึ่งผ่านกระจกหรือพลาสติกบางชนิดได้ ในขณะที่ Ultraviolet B (ซึ่งเป็นสาเหตุของ sunburn) ผ่านวัสดุดังกล่าวไม่ได้ คุณสมบัตินี้มีประโยชน์มาก สำหรับการออกแบบเครื่องมือเพื่อใช้ในการบำบัดรักษา ที่สำคัญและมีประโยชน์กว่าที่กล่าวมาแล้วก็คือ หลังจากที่ถูกกระตุ้นด้วย UVA ให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้แล้ว สารเหล่านี้จะคงอยู่ในสภาพออกฤทธิ์ได้นี้ในเวลาสั้นมาก เป็นประมาณเศษสองหรือสามส่วนล้านของวินาทีเท่านั้นซึ่งนานพอที่จะเกิดปฏิกิริยาและก็สิ้นเพียงพอที่เมื่อหยุดแสงแล้วยาจะกลับอยู่ในรูปเฉื่อยตามเดิม ซึ่งทั้งหมดนี้ทำให้การใช้ psoralens ในการรักษาเป็นไปได้อย่างจำเพาะมาก นั่นคือ ยาจะออกฤทธิ์ก็ต่อเมื่อถูกกับแสงในช่วงคลื่นที่เหมาะสมเท่านั้น

A B Lerner และ TB Fitzpatrick ได้เป็นผู้เริ่มทดลองกับสาร 8-MOP บริสุทธิ์ ในต้นทศวรรษที่ 1950's และพบว่าสารนี้มีความปลอดภัยสูงมาก จากนั้นก็มีผู้ทดลองอีกหลายกลุ่มที่ช่วยร่วมกับการฉายแสงพบว่าสามารถรักษาโรคเรื้อนกวาง (psoriasis) ได้ (psoriasis ไม่ใช่มะเร็งแต่เป็นอาการทางผิวหนังซึ่งเซลล์แบ่งตัวเร็วกว่าปรกติมากทำให้ผิวหนังหนา และเป็นเกล็ด) และในขณะเดียวกัน B Gilchrist และคณะที่โรงเรียนแพทย์ฮาร์วาร์ด ก็พบว่าเมื่อช่วยร่วมกับการฉายแสงจะทำให้รอยที่ผิวหนังในโรค Cutaneous T cell lymphoma (CTCL) กลับหายเป็นปรกติได้



คำอธิบายรูป

8-MOP หลังจากถูกกระตุ้นด้วยแสงอัลตราไวโอเล็ตจะจับกับดีเอ็นเอ : 8-MOP (8 methoxypsoralen) ตามโครงสร้างในกรอบบนสุดนั้น โครงสร้างส่วนซ้ายจะเป็นวง furan ส่วนขวานั้นเป็น coumarin เมื่อยานี้ เข้าสู่นิวเคลียสมันจะสอดอยู่ระหว่างเบสที่จับคู่กันอยู่ในสายเกลียวคู่ของดีเอ็นเอ (1) เมื่อได้รับ photon ตัวแรกจาก UVA (ultraviolet A) โมเลกุลจะเกิดพันธะกับนิวคลีโอไทด์เบสบนดีเอ็นเอหนึ่งสาย (2) เมื่อได้รับ photon ตัวที่สอง 8-MOP ก็เกิดพันธะจับกับเบสบนสายดีเอ็นเออีกสายที่อยู่ตรงข้าม (3) การจับดังกล่าว ได้ผลลัพธ์คือ ทำให้ดีเอ็นเอเกลียวคู่ นั้น แต่ละสายแยกออกได้จากกันไม่ได้ การจำลองแบบและสร้างดีเอ็นเอเพิ่มจึงเกิดขึ้นไม่ได้ ทำให้เซลล์ไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวน



คำอธิบายรูป

Photopheresis : ทำได้โดยนำเลือดผู้ป่วยมาประมาณ 500 มล. เมื่อปั่นแยกแล้วให้เอาพลาสมาและเม็ดเลือดขาวมารวมกัน และใส่ยาและน้ำเกลือ นำไปผ่านเป็นแผ่นฟิล์มบาง ๆ ของ White cell suspension ในช่องพลาสติกบางใส ในเครื่องโดยให้ผ่านไประหว่างแสง UVA ความเข้มสูงขนาดสองข้าง หลังจากฉายแสงแล้วจึงนำกลับไปรวมกับเม็ดเลือดแดงที่ปั่นแยกออกไปครั้งแรก จากนั้นนำกลับเข้าสู่ตัวผู้ป่วยตามเดิม

การพบว่ารอยที่ผิวใน CTCL หายเป็นปรกติได้เมื่อใช้วิธีการดังกล่าวนี้สำคัญมาก ประการหนึ่งเป็นเพราะว่า CTCL เป็นโรคมะเร็งของ T lymphocyte ในผู้ใหญ่ซึ่งพบได้บ่อย และการใช้ยามะเร็งต่าง ๆ เท่าที่มีในปี 1970's นั้นไม่มีอะไรที่ใช้ได้ผลเลย

อาการเริ่มแรกของโรคนั้นก็โดยมีรอยที่ผิวหนังซึ่งมีเซลล์มะเร็งจำพวก T cell อยู่เป็นจำนวนมาก ในช่วงหลัง ๆ ของโรค เซลล์มะเร็งจะกระจายไปทั่วร่างกาย ซึ่งโอกาสรอดจะน้อยมาก สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษามักจะตายภายในห้าปีหลังจากที่ตรวจวินิจฉัยได้รู้ผลแน่นอน โดยการตรวจชิ้นเนื้อแล้ว

การทดลองของ Gilcrest ที่ใช้ 8-MOP ร่วมกับการฉายแสง UVA ทว่าตัวได้ผลดีนั้นน่าจะเป็นเพราะเมื่อยาถูกกับแสงจะมีผลโดยตรงต่อเซลล์มะเร็งที่อยู่ที่ผิวหนัง ซึ่งโดยทั่วไปแล้วประมาณร้อยละ 25 ของเลือดจะไปอยู่ที่เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงที่ผิวหนัง และ UVA สามารถทะลุผ่านตลอดความหนาของผิวหนัง นอกจากนี้ผู้ทดลองอีกหลายกลุ่มยังแสดงให้เห็นว่า 8-MOP และแสง UV มีผลดีมากในการทำลายเซลล์มะเร็ง T cell

ก่อนหน้านี้ได้มีการพยายามรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยการแยกเม็ดเลือดขาวที่เป็นมะเร็ง โดยการปั่นแยกออกแล้วไม่นำกลับเข้าสู่ร่างกายอีกเรียกว่า Leukapheresis แต่ได้ผลไม่ดีนักเพราะมักมีเม็ดเลือดแดงเกล็ดเลือด และเม็ดเลือดขาวที่ดีไม่ได้เป็นมะเร็งติดออกไปด้วยมากพอสมควร ทำให้ผู้ป่วยขาดเม็ดเลือดแดง ทำให้มีอาการโลหิตจาง และติดเชื้อง่ายเพราะขาดเม็ดเลือดขาว

ในกระบวนการใช้ยาและแสงนี้จะมีประสิทธิภาพที่ดีมากและค่อนข้างจำเพาะ โดยจะให้ 8-MOP กับแสงแก่เม็ดเลือดขาวเมื่ออยู่ภายนอกในร่างกายได้ และเนื่องจากทั้งเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดนั้นไม่มีนิวเคลียส จึงไม่มีดีเอ็นเอซึ่งจะจับกับ 8-MOP ผลของยาจึงมีโดยตรงต่อเม็ดเลือดขาว และเมื่อเอาเม็ดเลือดทุกชนิดกลับเข้าสู่ร่างกาย ยาก็กลับคืนสู่สภาพเฉื่อยตามเดิม ทำให้ไม่มีอันตรายใด ๆ ต่อเนื้อเยื่ออื่น ๆ ในร่างกาย

ได้มีการทดลองหาขนาดที่เหมาะสมของยาและแสงที่จะใช้ได้ในการรักษา โดยแยกเลือดประมาณ 500 มล. แล้วให้เม็ดเลือดขาวผ่านเข้าเป็นชั้นบางมากประมาณ 1 มิลลิเมตร โดยผ่านเข้าไปในถุงพลาสติกอะครีลิก แล้วฉายแสง UVA ผ่านทั้งด้านหน้าและด้านหลังในความเข้มสูง ต้องให้เป็นชั้นบางเพราะถ้าหนากว่านี้เม็ดเลือดแดงจะดูดแสงไปหมดก่อนที่จะถึงเป้าหมายคือเม็ดเลือดขาว จากการทดลองดังกล่าวทำให้รู้ขนาดของ 8-MOP และแสงที่ T lymphocyte cell ควรรับเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งได้ เวลาที่ใช้ในการฉาย UVA พบว่าต้องนานประมาณ 150 นาที และวิธีการนี้เรียกว่า "PHOTOPHERESIS" การเลือกผู้ป่วยกลุ่มแรก ๆ จะทำการทดลองเบื้องต้นในการรักษาด้วยวิธีนี้ ต้องเป็นผู้ป่วย CTCL ประเภท leukemic CTCL และมีการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งอย่างมากของ T cell เพียง clone เดียว (T lymphocyte cells นั้นมีเป็นล้าน ๆ clone แต่ละ clone นั้นจะมียืนเหมือนกันและแตกต่างจาก clone อื่น เซลล์ของแต่ละ clone จะมีรีเซปเตอร์ที่ผิวเซลล์เหมือนกัน และจะจับโมเลกุลแปลกปลอมที่มีลักษณะจำเพาะคือแอนติเจนเพียงชนิดเดียวเท่านั้น เมื่อเป็นโรคใดโรคหนึ่งซึ่งมีโมเลกุลแปลกปลอมอันใดอันหนึ่ง T cell clone นั้น ๆ จะเพิ่มตัวอย่างมากมาย ทำหน้าที่กำจัดโมเลกุลแปลกปลอมนั้นออกไป ทั้งหมดนี้เป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของสิ่งมีชีวิต) ในกรณีที่มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้ T cell clone ใด clone หนึ่ง หรือหลาย clone จะเพิ่มจำนวนอย่างมากมายเหนือเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น ๆ และในที่สุดผู้ป่วยจะตาย

ใน leukemic CTCL T cell ซึ่งผิดปรกติจะกระจายไประหว่างชั้นของผิวหนัง ทำให้ผิวของผู้ป่วยจะแดงและบวมไปทั้งตัว รวมทั้งอวัยวะอื่น ๆ ด้วย เมื่อรักษาด้วยวิธีการที่ใช้กันอยู่ผู้ป่วยจะมีโอกาสรอดโดยเฉลี่ยไม่เกินสามปี โดยมักจะมีการติดเชื้ออื่น ๆ และเนื้อเยื่อต่าง ๆ ถูกทำลายโดยเซลล์มะเร็ง การใช้ leukapheresis บ่อยมาก เช่น 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลานาน อาจทำให้ดีขึ้นชั่วคราว แต่ก็ทำได้ยาก และดีขึ้นเพียงระยะเวลาสั้น ๆ และก่อนหน้าที่จะมีการจะใช้ photopheresis นั้นยังไม่มีวิธีการใดที่ใช้ได้ผลกับ CTCL

เมื่อเริ่มทดลองใช้ photopheresis นั้นผู้ทดลองเริ่มโดยเพียงต้องการจะดูอันตรายที่อาจเป็นไปได้ของวิธีการนี้ โดยในแต่ละเดือนผู้ป่วยจะนำเลือดมาทำ photopheresis เพียง 2 วัน ติดต่อกัน ซึ่งในการฉายแสงนี้ทำได้กับเซลล์มะเร็งเพียงไม่ถึงร้อยละ 10 ของทั้งหมด เพราะเซลล์มะเร็งเป็นจำนวนมากอยู่ที่ผิวหนัง, ต่อมน้ำเหลือง ม้าม และอวัยวะอื่น ๆ การทดลองเบื้องต้นนี้คาดหวังเพียงว่าหากพบว่าวิธีการนี้ปลอดภัย ก็จะสามารถทำได้บ่อยและมากครั้งขึ้น ผลการทดลองทำให้ผู้วิจัยประหลาดใจและดีใจมาก เพราะผู้ป่วย 4 ใน 5 คน ตอบสนองดีมากเพียงหลังจากทำได้ 8-10 ครั้งเท่านั้น และท้ายสุดผู้ป่วย 2 คนที่มีอาการทางผิวหนังรุนแรงก็หายสนิท

ต่อมาได้มีการทดลองกับผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นโดยคำแนะนำจาก FDA ในสหรัฐฯ ผู้ป่วยทั้งหมด 37 คน ซึ่งใช้วิธีการมาตรฐานต่าง ๆ ในการรักษามะเร็งไม่ได้ผลแล้วให้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลต่าง ๆ ของมหาวิทยาลัยเยล, โคลัมเบีย, เพนซิลวาเนีย, แคลิฟอร์เนียที่ซานฟรานซิสโก, มหาวิทยาลัยเวียมน่าและดุสเซลดอร์ฟ ปรากฏว่าผู้ป่วย 27 จาก 37 คนอาการดีขึ้นซึ่ง 20 ใน 26 คนนั้นก่อนรักษามีอาการรุนแรงโดยมะเร็งกระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว ผู้ป่วยซึ่งใช้การรักษาแบบอื่นไม่ได้ผลแล้วเหล่านี้ นอกจากอาการจะดีขึ้นหลังจากทำ photopheresis นี้แล้ว อาการข้างเคียงอื่น ๆ ก็น้อยมาก ดังนั้น FDA ได้ยอมรับ photopheresis แล้วว่าเป็นวิธีการมาตรฐานในการรักษา CTCL ชั้นลุกลาม

ผู้วิจัยเองสงสัยว่ากลไกที่ทำให้ได้ผลในการรักษานั้นเกิดขึ้นอย่างไร จากการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นนั้นต้องมีระบบภูมิคุ้มกันที่ดี และผู้ป่วยที่ตอบสนองดีนั้นหลังจากให้การรักษาจำนวน T cell ที่เป็นมะเร็งจะมีระดับลดลงอยู่เป็นเวลานาน ส่วน T cell ปรกติที่ถูกทำลายโดย photopheresis ก็จะมีการสร้างทดแทนขึ้นเชื่อว่าวิธีการที่วิธีนี้ได้ผลดีอาจเป็นเนื่องจาก T cell มะเร็งซึ่งมีเป็นจำนวนมากและถูกทำลายโดยการฉายร่วมกับแสงนี้เมื่อนำกลับเข้าสู่ร่างกายก็จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้สร้างภูมิต่อต้านตัวเซลล์มะเร็งนั้นอย่างมาก ผลก็คือ เซลล์มะเร็งอื่น ๆ ที่ยังมีอีกเป็นส่วนมากซึ่งหลงเหลืออยู่ในร่างกายซึ่งไม่ได้ถูกทำ photopheresis ก็สามารถถูกกำจัดโดยภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นใหม่นี้ด้วย

อาจจะมีการตั้งคำถามว่า ก็ T cell มะเร็งนั้นทั้ง ๆ ที่มีอยู่ในร่างกายเป็นเวลานานแล้วทำไมร่างกายไม่ได้สร้างภูมิต่อต้าน? เช่นใน leukemia มี malignant clone (กลุ่มเซลล์มะเร็งที่มียืนเหมือนกันทุกประการ) อยู่เป็นจำนวนมากและอาจจะมากกว่าร้อยละ 20 ของเม็ดเลือดขาวทั้งหมด ทำไมร่างกายจึงสร้างภูมิต่อต้านเซลล์พวกนี้ไม่ได้? จากการทดลองทางภูมิคุ้มกัน โดย IR Cohen ทำให้เชื่อว่าที่เป็นเช่นนี้อาจเพราะในสัตว์นั้น T cell จะต้องถูกกระตุ้น(เช่นในกระบวนการทำให้กลายเป็นเซลล์มะเร็ง) แล้วจากนั้นจะต้องถูกทำลายเสียก่อน (เช่นโดย photopheresis) จึงจะเพิ่ม immunogenicity ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองและสร้างภูมิต่อต้านขึ้นมาได้

จากนี้ไป photopheresis คงจะเป็นวิธีการที่ใช้ได้ดีที่สุดในการรักษาโรคมะเร็งที่เกิดจากการเพิ่มจำนวนเซลล์ของ T cell clone ใด clone หนึ่งเฉพาะ ซึ่งเมื่อถึงเวลานั้นอาจมีการพัฒนาปรับปรุงดัดแปลงจนใช้ได้เหมาะสม ประการหนึ่งอาจโดยปรับปรุงที่ตัวเอง ทำให้ได้สารที่ละลายน้ำได้ดีขึ้นเช่น สารสังเคราะห์ซึ่งเป็น analogue ของ 8-MOP คือ aminomethyl-trimethylpsoralen นอกจากจะละลายน้ำได้ดีกว่าสารที่ได้จากธรรมชาติแล้ว ยังจับกับดีเอ็นเอได้ดีกว่า ซึ่งกลุ่มนักวิจัย Gasparro และคณะได้แสดงให้เห็นว่าคุณสมบัติดังกล่าวทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ซึ่งเชื่อว่าในไม่ช้าเราจะสามารถค้นพบยาที่ดีและเหมาะสมยิ่งขึ้นที่จะใช้ร่วมกับ photopheresis

นอกจากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น การใช้ยาร่วมกับแสงและวิธีการใหม่ที่นำไปสู่อวัยวะเป้าหมายก็มีการพัฒนาก้าวหน้าขึ้นอย่างมากซึ่งจะสามารถทำให้การรักษาโรคได้ผลดีที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ตัวอย่างเช่น การทำถุงเล็ก ๆ (vesicle) ซึ่งผิวที่หุ้มเป็นไขมันสองชั้น (bilayer) มีลักษณะคล้ายผิวนอกของเซลล์และให้มี monoclonal antibody (แอนติบอดีที่จะจับได้กับแอนติเจนเพียงชนิดเดียวเท่านั้น) จับอยู่ที่ผิวนอกของถุง เมื่อแอนติบอดีที่ใช้เป็นชนิดที่สามารถจะไปจับได้กับแอนติเจนบนผิวของเซลล์เป้าหมายที่ต้องการให้ยาไปออกฤทธิ์เท่านั้น และบรรจุยาที่ถูกกระตุ้นได้ด้วยแสงลงในถุงเล็ก ๆ ดังกล่าวที่เตรียมขึ้น ตัวอย่างเช่น ยา pyrene หลังจากถุงที่บรรจุยา pyrene ไปถึงอวัยวะเป้าหมายแล้วจึงทำการฉายแสง โมเลกุลของ pyrene ก็จะออกฤทธิ์ได้ทำให้เกิดเป็นรูที่ผิวนอกของเซลล์เป้าหมาย เป็นผลให้เซลล์นั้น ๆ ตายในที่สุด

ในอนาคตอันไม่ไกลนี้ การพัฒนายาในรูปแบบและวิธีการต่าง ๆ จะทำให้เราสามารถให้ยาได้จำเพาะอย่างยิ่ง ในวิธีการเหล่านี้นอกจากจะสามารถกระตุ้นยาให้ออกฤทธิ์ภายนอกร่างกายแล้ว การกระตุ้นด้วยแสงยังอาจสามารถทำให้เกิดขึ้นได้ภายในร่างกาย หากมีวิธีทำให้เกิดแสงขึ้นได้ในบริเวณที่ต้องการ กลุ่มยาที่สามารถถูกกระตุ้นให้ออกฤทธิ์ได้ด้วยแสงนี้ จะเป็นยากลุ่มใหม่ที่มีประโยชน์และความสำคัญอย่างมากในการรักษาโรคต่าง ๆ ต่อไปในอนาคต

เรียบเรียงจาก :

Edelson R L (1988) Light-activated Drugs.
Scientific American 259 (2) Aug., 50-57.

บทเพิ่มเติม

Methoxsalen U.S.P. ammoidin, 8-Methoxypsoralen

เป็นสารสำคัญที่พบในผล Ammi majus. มีสีขาว-ครีม, ไม่มีกลิ่น ผลึกฟู จุดหลอมเหลว 143-148°C ไม่ละลายน้ำ, ละลายได้เล็กน้อยในน้ำเดือด และอีเธอร์ ละลายได้ดีในคลอโรฟอร์ม, ละลายได้ในแอลกอฮอล์ที่เดือด, acetone, acetic acid, และ propylene glycol ต้องเก็บให้พ้นจากแสง

อาการไม่พึงประสงค์

มักทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ บวมน้ำ วิงเวียน nervousness, นอนไม่หลับ คัน กระวน-กระวาย และซึม (mental depression) แม้ว่าเรามักใช้ Methoxsalen เป็น photosensitiser แต่อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาที่ไม่ต้องการขึ้นกับผิวหนังได้ การนำมาใช้เฉพาะที่ อาจทำให้เกิด acute vesicular cutaneous photosensitisation และอาจทำให้เกิดผิวหนังอักเสบเฉียบพลันได้

ในการใช้ยาทาเฉพาะที่ แล้วให้ถูกแสง UV หรือแสงแดด หากเกิดเป็นเม็ดตุ่มพองขึ้นให้หยุดยาทันที ถ้าเป็นการให้รับประทานยา ยังคงให้ยาต่อไปได้ แต่ถ้าเกิดอาการบวมน้ำ ต้องหยุดยาทันที

ถ้าให้เกินขนาด : การรักษา ให้ล้างท้อง และผู้ป่วยควรอยู่ในที่มืด ๆ เป็นเวลา 12 ชม.

ข้อควรระวัง

ไม่ควรให้ Methoxsalen ร่วมกับยาตัวอื่นที่ทำให้เกิด photosensitisation ได้ ไม่ควรให้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ, lupus erythematosus, hydroa porphyria หรือโรคอื่นซึ่งมีอาการไวต่อแสงด้วย

การดูดซึมและการเปลี่ยนแปลง

เมื่อให้ทางปาก จะถูกดูดซึมเข้าทางทางเดินอาหาร จะเพิ่ม photosensitivity ได้หลังจากให้ยา 1 ชม. และออกฤทธิ์สูงสุดใน 2 ชม. และจะหมดไปหลังจากให้ยาแล้ว 8 ชม.

80% ของยาที่ได้รับจะถูกขับออกทางปัสสาวะภายใน 8 ชม. โดยอยู่ในรูปของ hydroxylated หรือ glucuronide derivatives

ถ้าให้ยาทาที่ผิวหนังจะพบว่าฤทธิ์ทำให้เกิด photosensitivity จะอยู่ได้นานกว่า

การใช้

Methoxsalen จะเพิ่มการสร้าง Melanin pigment ที่ผิวหนังเมื่อโดนแสง UV, ชั้น Stratum Corneum จะหนาและจะเกิดการอักเสบขึ้น มักใช้ Methoxsalen เพื่อเพิ่มความทนทานต่อแสงแดด และใช้ในการรักษา idiopathic vitiligo แต่จะใช้ไม่ได้ผลใน leucoderma ที่เกิดจากการติดเชื้อ หรือ trauma

ในการเพิ่มความทนทานต่อแสงแดด จะใช้ในปริมาณ 20 mg. ต่อวัน รับประทานพร้อมกับนมหรืออาหารเพื่อลด side effects ให้น้อยที่สุด ทั้งนี้ต้องให้ก่อนถูกแดด 2 ชม. ใน 3-4 วันแรกของการรักษา ไม่ควรตากแดดเกิน 30 นาที ไม่ควรให้การรักษานานเกิน 2 สัปดาห์

ในการรักษา Vitiligo : ให้ใช้ขนาดเท่ากัน โดยหลังจากนั้น 2 ชม.ให้ถูกแดด หรือ UV จะเป็นการรักษาที่ให้ผลดีที่สุด ควรตรวจสอบการทำงานของตับทุกเดือน ภายใน 3 เดือนแรกที่รักษาด้วยวิธีนี้

Methoxsalen ยังใช้เป็นยาทาในการรักษา Vitiligo ได้โดยนำ สารละลาย 1% มาเจือจางเป็น 10-100 เท่า ก่อนทาเพื่อกันแพ้

วิธีใช้: ให้ทาบริเวณที่เป็นในปริมาณ 8-32 mcg/cm² จากนั้น 2 ชั่วโมงจึงไปตากแดดหรือแสง UV ในวันแรกให้ถูกแสงเป็นช่วงเวลาสั้น ๆ ก่อน ทาทุกวันแล้วอาจค่อย ๆ เพิ่มให้ถูกแดดหรือ UV นานขึ้นถ้าอาการไม่ดีขึ้น ภายใน 3 เดือนก็ให้เลิกใช้

ข้อควรกำ

Meladinine (Pacific Healthcare) ในรูปยาเม็ด : 10 มก. × 30 เม็ดต่อขวด, ยาทา : 24 มล.

จาก

Martindale The Extra Pharmacopoeia (1982) 28th ed 497-499.

TIMS (1988) vol 17(2), 359.