

การรักษาและการจัดการผู้ป่วยโรคเรื้อนที่มีภาวะเห่อชนิดที่ 1

Management of Leprosy Type 1 (reversal) Reactions

วังสันต์ อรรถเศรษฐี พบ.

Wangsun Authasesth M.D.

สถาบันราชประชาสมาสัย

Rajprachasamasai Institute

บทคัดย่อ

การวิจัยเอกสารโดยการทบทวนงานวิจัยชนิด Randomized Controlled Trials (RCT) ของการรักษา และการจัดการผู้ป่วยโรคเรื้อนที่มีภาวะเห่อชนิดที่ 1 (Type 1 Reactions) ที่ทบทวนค้นคว้าใน Cochrane Clinical trials, PubMed และงานวิจัยของประเทศไทย ข้อมูลค้นคว้าถึง กุมภาพันธ์ 2552 จากการศึกษาพบว่ามี 4 RCT ที่การรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อนที่มีภาวะเห่อชนิดที่ 1 (Type 1 Reactions) ด้วยการให้กินยา corticosteroids แต่ยังคงขาดข้อมูล ที่มากพอที่จะยอมรับขนาด และระยะเวลาที่ให้ยา มีงานวิจัยหนึ่งให้ผลว่าการรักษาด้วย prednisolone regimen (total dose 2.31 กรัม) นาน 5 เดือน ลดการเพิ่ม prednisolone ในผู้ป่วย ได้ผลการรักษาดีกว่า prednisolone regimen (total dose 2.94 กรัม) นาน 3 เดือน ในการรักษา Nerve function impairment (NFI) ด้วยยา steroid ได้ผลตั้งแต่ ร้อยละ 33 - 73 แต่ข้อมูลมีขนาดเล็กน้อยจึงไม่สามารถสรุปขนาดยา steroid ที่เหมาะสมในการรักษาได้ จึงจำเป็นต้องมีการทำการศึกษาดูเพิ่มเติม

Abstract

The author conducted documentary research on randomized controlled trials (RTC) of the management of Type 1 Reactions by complete review of relating evidences from Cochrane Clinical trails PubMed and Clinical researches in Thailand up to February 2009. Overall results revealed that there were four RTCs which indicated management of Type 1 Reactions by oral corticosteroids. However, there were lacking of adequate evidences on acceptable dosages and duration of such treatment. Only one research showed definite results of treatment by prednisolone regimen (total dose 2.31 grammes) for 5 months were less likely to need additional prednisolone than those treated with a 3 month course of prednisolone (total dose 2.94 g). This study did not use nerve function as an outcome measure. The improvement in nerve function impairment with steroid treatment in highly variable, with 33-73% of nerve recovering fully. As size of sample was too small for making significant conclusion which regimens of corticosteroid were appropriate and most effective for management of Type 1 Reactions. Further clinical trials, therefore were recommended to make more advances in treatment of Type 1 Reactions.

ประเด็นสำคัญ-

โรคเรื้อน โรคเห่อชนิดที่ 1
การรักษา

Keywords

Leprosy, reversal type 1
Management

บทนำ

โรคเรื้อนเป็นโรคติดต่อเรื้อรังเกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium leprae* ซึ่งได้รับการค้นพบครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2416 โดย Armauer Hansen แพทย์ชาวนอร์เวย์ โรคเรื้อนทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ผิวหนังและเส้นประสาทส่วนปลาย ทำให้เกิดอาการและความพิการตามมา ซึ่งเป็นปัญหาทั้งทางสาธารณสุข เศรษฐกิจ และสังคม โรคเรื้อนเป็นโรคที่รักษาให้หายขาดได้ด้วยการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน (Multidrug therapy หรือ MDT)

ปัจจัยที่ทำให้โรคเรื้อนเป็นที่รังเกียจของสังคมคือความพิการที่เห็นได้ชัดเจน และแม้ในผู้ป่วยบางคนเมื่อหายจากโรคแล้วก็ยังมีอาการปรากฏหลงเหลืออยู่ ความพิการนี้ส่วนหนึ่งเกิดจากกระบวนการของโรคเรื้อนเองโดยตรง (เช่นที่พบในผู้ป่วยชนิด lepromatous) อีกส่วนหนึ่งเกิดขึ้นจากภาวะเท้า (lepra reactions) ซึ่งถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนอย่างหนึ่งของโรคเรื้อน ภาวะเท้าเป็นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นระหว่างตัวเชื้อโรคเรื้อนกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งจะแสดงออกมาในรูปของการเกิดการอักเสบอย่างเฉียบพลัน ภาวะเท้าจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยโรคเรื้อนทุกชนิดได้ทั้งในเวลาก่อนการรักษาโรคเรื้อน ระหว่างการรักษาโรคเรื้อน และภายหลังการรักษาโรคเรื้อนจนครบแล้ว หากให้การวินิจฉัย และรักษาภาวะเท้าได้ทันทั่วทั้งจะสามารถป้องกันความพิการที่จะเกิดขึ้นได้

โรคเท้าชนิดที่ 1 (Type 1 reactions, T1Rs) เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของเส้นประสาทถูกทำลายจนเสื่อมหน้าที่ Nerve function Impairment (NFI) โดยในคนไข้โรคเรื้อนพบสูงได้ถึง ร้อยละ 30 ในผู้ป่วยโรคเรื้อนแต่ละคน⁽¹⁻³⁾ ซึ่งถ้ารักษาไม่ทันเวลาหรือการจัดการสูตรยาไม่เหมาะสม จะทำให้ผู้ป่วยเกิดความพิการ และมีคุณภาพชีวิตที่เลวลง โรคเท้าชนิดที่ 1 สามารถเกิดได้ทั้งก่อนการรักษา ระหว่างการรักษา และหลังการรักษา Corticosteroids เป็นยารักษาโรคเท้าชนิดที่ 1 และ Nerve function Impairment มากกว่า 50 ปี แต่ข้อมูลที่จะนำไปประยุกต์ใช้ยังมีข้อจำกัด หลักฐานทางคลินิก การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนเอกสารวิจัยหาหลักฐานการใช้ Corticosteroids ในการรักษาโรคเท้าชนิดที่ 1

(Type 1 reactions) เพื่อนำไปสู่การแสวงหาสูตรยาที่เหมาะสมในการรักษาโรคเท้า ชนิดที่ 1 (Type 1 reactions) ต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ใช้วิธีทบทวนเอกสารงานวิจัย (Documentary research) ค้นหาจาก งานวิจัยในวารสารทั้งไทยและต่างประเทศจากงานวิจัยและ Clinical Trial ใน Cochrane, PubMed จากคำต่อไปนี้ โรคเรื้อน โรคเท้าชนิดที่ 1 Leprosy Lepra reaction Steroids Corticosteroids reversal type 1 Hansen ระยะเวลาค้นคว้า จนถึง กุมภาพันธ์ 2552

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้เครื่องคอมพิวเตอร์โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS โดยใช้สถิติดังนี้

1. หาค่าร้อยละสำหรับข้อมูลทั่วไป
2. ใช้สถิติทดสอบค่า χ^2 ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม

ผลการศึกษา

ผลการทบทวนเอกสารทำให้ได้องค์ความรู้ ดังนี้ โรคเท้าชนิดที่ 1 (Type 1 (Reversal) Reactions, T1Rs) จากการจำแนกชนิดของผู้ป่วยโรคเรื้อน ตามการแบ่งของ The Ridley-Jopling classification⁽⁴⁾ เป็น Polar Tuberculoid (TT) Lepromatous (LL) และ middle type of Borderline tuberculoid (BT) mid Borderline (BB) และ Borderline Lepromatous (BL) ผู้ป่วยแสดงชนิดโรคเรื้อนที่ต่างกันเนื่องมาจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ของร่างกายต่อตัวเชื้อที่ต่างกัน⁽⁵⁾

โรคเท้าชนิดที่ 1 แสดงอาการออกมาจากการมีการอักเสบของเพิ่มมากขึ้นที่รอยโรคที่ผิวหนัง หรือเส้นประสาท หรือทั้งสองอย่าง โรคเท้าชนิดที่ 1 ส่วนใหญ่มักจะเกิดในผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิด Borderline (BT BB BL) มีจำนวนน้อยที่เกิดในผู้ป่วยโรคเรื้อนแบบ Polar forms⁽⁶⁾ จากการทบทวนเอกสารแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิด Borderline (BT BB BL) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สูงกว่าผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิดอื่นๆ ในการ

เกิดโรคห่อชนิดที่ 1

รอยโรคที่ผิวหนังของโรคห่อชนิดที่ 1 จะเป็น ผื่นบวมแดง (erythematous) และ/หรือ ผื่นบวมและเจ็บ (oedematous) และอาจเป็นผื่นแตกเป็นแผล (ulcerate) ผื่นบวมและเจ็บ (oedematous) จะพบได้ทั้งใบหน้า มือ และเท้า แต่อาการที่เป็นทั้งระบบ (Systemic symptoms) มักไม่ค่อยพบ

การวินิจฉัยโรคห่อชนิดที่ 1 ใช้อาการแสดงทางคลินิก แต่บางครั้งผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาอาจช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย⁽⁷⁾ จากการทบทวนเป็นที่น่าสนใจว่า ยังมีความแตกต่างกันในเรื่องความเชี่ยวชาญในการตรวจดูชิ้นเนื้อที่มีภาวะโรคห่อ การพัฒนาให้เกิดเกณฑ์ และความเป็นมาตรฐานเดียวกันในการอ่านผลชิ้นเนื้อผู้ป่วยโรคเรื้อน เพื่อใช้วินิจฉัยโรคห่อจึงเป็นสิ่งจำเป็น ลักษณะผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคห่อชนิดที่ 1 จะพบ Epithelioid cell granuloma oedema dermal oedema และการพบ plasma cell และ granuloma fraction.

เส้นประสาทอักเสบ (Neuritis) จะแสดงอาการดังนี้ ปวดเจ็บเส้นประสาทโดยทันที (spontaneous nerve pain) การรับรู้ของประสาทผิดปกติ (paraesthesia) กดเจ็บ (tenderness) หรือมี new sensory หรือ motor impairment⁽⁸⁾ อาการปวดเจ็บเส้นประสาท การรับรู้ของประสาท ผิดปกติ (paraesthesia) กดเจ็บ (tenderness) อาจจะทำให้เกิดการสูญเสียหน้าที่ของเส้นประสาท Nerve function impairment (NFI) ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว และเพียงพอจะทำให้เกิดการสูญเสียหน้าที่ของเส้นประสาทอย่างถาวร NFI อาจเกิดขึ้นโดยไม่แสดงอาการและนำไปสู่การไม่สังเกตอาการของตัวผู้ป่วยเองเรียกว่า silent neuropathy

การตรวจหา NFI กระทำในทางคลินิกโดยใช้ Graded Semmes-Weinstein monofilament หรือใช้ ball point pen ตรวจหาอาการชา จากผลการศึกษาของ Brakel และคณะ ทดสอบกล้ามเนื้อเพื่อวัด Motor nerve function ในอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเรื้อนพบว่า ผู้ป่วยแต่คนเคยมีประสบการณ์เส้นประสาทอักเสบ Neuritis (NFI) หรือการเกิดโรคห่อ บางรายเกิดอาการเพียงอย่างเดียว

บางรายเกิดอาการร่วมกัน มีหลักฐานบางรายไม่มีอาการ (sub-clinical neuropathy) ไปนานถึง 12 สัปดาห์ก่อนที่อาการทางคลินิกจะค้นพบ⁽⁹⁾ ผู้ป่วยที่พิจารณาในระดับ 1 และ 2 ตามเกณฑ์วินิจฉัยของ WHO เคยเป็น severe RR⁽¹⁰⁾ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โรคห่อชนิดที่ 1 เกิดซ้ำได้บ่อยๆ และนำไปสู่การทำลายเส้นประสาท⁽¹¹⁾ โรคห่อชนิดที่ 1 เกิดได้ตลอดเวลาแต่ความบ่อยในการเกิดมักเกิดหลังการเริ่มการรักษาด้วยยา MDT หรือระหว่างหลังรักษา 3-6 อาทิตย์⁽¹²⁾ ในการศึกษาแบบย้อนไปข้างหน้าในประเทศอินเดีย และเอธิโอเปีย พบว่า ผู้ป่วยมีการเป็นโรคห่อ และ neuropathy ใน 3 ปี หลังได้รับการวินิจฉัยหรือมากกว่า^(9,13)

การศึกษาย้อนไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคเรื้อน 1,026 คน ในประเทศบราซิล พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยโรคเรื้อนชนิด BT จำนวน 54 คน ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ไม่ระบุชนิดของโรคเรื้อน) กลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย มีจำนวนการเกิดโรคห่อมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (ไม่ระบุชนิดของโรคเรื้อน) แต่ Cumulative rate of reactions ในทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน⁽¹⁴⁾

การรายงานการเกิดโรคห่อชนิดที่ 1 มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยเป็นส่วนหนึ่งของการระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดอาการอักเสบตามมาหลังการได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส⁽¹⁵⁾ การศึกษาอิทธิพลของปริมาณ CD4 viral load และการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ป่วยโรคห่อชนิดที่ 1 และผู้ป่วย neuropathy ยังสรุปผลไม่ได้ ต้องศึกษาในงานวิจัยที่มีการควบคุมกลุ่มควบคุมที่ดี

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology) และภูมิคุ้มกันวิทยาของโรคห่อชนิดที่ 1

โรคห่อชนิดที่ 1 เป็นปฏิกิริยา Delayed hypersensitivity reactions เกิดมากในผู้ป่วยชนิด Border-line⁽¹⁶⁾ แอนติเจนของเชื้อ *M. leprae* จะแสดงที่ผิวหนังและเส้นประสาทในผู้ป่วยที่มีประสบการณ์เกิดโรคห่อชนิดที่ 1 แอนติเจนจะอยู่ใน schwann cells และ Macrophages⁽¹⁷⁾ การศึกษาในผู้ป่วย PB ชาวบราซิลที่มีรอยโรคเพียง 1 รอยที่ผล การทำ Slit-Skin Smear เป็นลบ

แต่ PCR (Leprosy DNA) ให้ผลบวกจะเกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 มากกว่ากลุ่มที่ PCR ให้ผลลบ⁽¹⁸⁾ schwann cells แสดงตัว เป็น toll-like receptor (TLR)2⁽¹⁹⁾ เมื่อติดเชื้อ M.leprae จะแสดงตัวเป็น MHC II โดยบนผิวของเซลล์ จะมีการแสดงของแอนติเจนซึ่งจะไปกระตุ้น CD4 lymphocyte มาเซลล์ที่ติดเชื้อมี Cytokines เช่น TNF⁽²⁰⁾

การศึกษาการตรวจหายีน *tlr2* ด้วยวิธี Micro-satellite polymorphism ในผู้ป่วยประเทศเอธิโอเปียด้วย พบว่า ผู้ป่วยโรคเหนือชนิดที่ 1 จะมีการแสดงออกของยีน *tlr2* มากขึ้นในทางตรงกันข้าม ถ้าในผู้ป่วยที่แสดงยีน *tlr2* ด้วยวิธี single nucleotide polymorphism (SNP) 597 C -> T การเกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 จะค่อนข้างต่ำ⁽²¹⁾ ซึ่งเหมือนกับผลการตรวจพบยีน *tlr2* SNP 1805 T -> G จะลดปัจจัยเสี่ยง การเกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 ในประเทศเนปาล⁽²²⁾ จากการศึกษาทาง DNA ที่แสดงออกของยีน เหล่านี้อธิบายได้ว่าเป็นการสูญเสียการแสดงออกของ receptor บนผิวของ peripheral blood monocytes⁽²³⁾

นอกจากนี้การตรวจพบ TNF protein ด้วย immunohistochemical technique ในรอยโรค และเส้นประสาทของผู้ป่วยที่เกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 ด้วย⁽²⁴⁾ โรคเหนือชนิดที่ 1 เกิดจากการกระตุ้นเซลล์ทาง Th1 ทำให้บริเวณที่มีการเกิดโรคเหนือจะมีการหลั่งสาร pro-inflammatory (IFN- γ , IL-12) และ ผลิต Oxygen free radical ซึ่งทำให้เกิดการสังเคราะห์ nitric oxide⁽²⁵⁾ นอกจากการยัง พบว่า การแสดงออกของ mRNA ที่มีการหลั่ง Chemokines ที่ประกอบด้วย IL-8, monocyte Chemoattractant protein 1 และ RANTES จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดโรคเหนือชนิดที่ 1⁽²⁶⁾

อย่างไรก็ตาม cytokines ที่หลั่งออกมาไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงที่ผิวหนังระหว่างการเกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 การรักษาจะเกิดขึ้นเมื่อมีอาการทางคลินิกซึ่ง inflammatory cytokines จะเกิดขึ้นมาตามหลังการศึกษา ถึงระยะเวลาที่ตรวจพบ มีการหลั่ง Chemokines ก่อนเกิดการอักเสบและที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงไปเป็นโรคเหนือยังต้องมีการศึกษาต่อไป⁽²⁷⁾ การหลั่ง paradoxical cytokines จะพบคล้ายกันกับโรค Tuberculous meningitis⁽²⁸⁾ การที่เกิดปฏิกิริยาการอักเสบที่แตกต่างกันไป เกิดจากการหลั่ง cytokines ที่แตกต่างกัน

ทำให้เราตระหนักถึงการคิดหารูปแบบการศึกษาการรักษาโรคเหนือ ชนิดที่ 1 ซึ่งอาจช่วยอธิบายว่าทำไมการรักษาไม่ได้ออก Inflammatory cytokines ที่หลั่งมาในขณะที่เกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 อาจจะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง endogenous corticosteroids (cortisol-cortisone shuttle) ที่รอยโรคผิวหนังของผู้ป่วย⁽²⁹⁾ การแสดงออกของยีน enzyme 11 β -hydrogenase Type 2 ซึ่งจะเปลี่ยน active cortisol ไปเป็น inactive cortisol ผลการศึกษาสนับสนุนสมมุติฐานที่ว่าในขณะที่เกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 ระดับของ local endogenous active steroid จะถูกกระตุ้นให้เพิ่มสูงขึ้น เพื่อตอบสนองต่อการเกิดการอักเสบ แต่ไม่เพียงพอที่จะหยุดยั้งการอักเสบได้ ผลการศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับการเกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 และเส้นประสาทอักเสบมีจำนวนน้อยที่เกี่ยวข้อง ผลสรุปความถี่ของการเกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 พบอัตราการเกิดแตกต่างกันมากซึ่งเกี่ยวข้องกับระเบียบวิธีการวิจัยที่แตกต่างกันและการใช้จำกัดความในการแบ่งของ PB และ MB

การศึกษาในประเทศเนปาลพบอัตราการเกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 ร้อยละ 30.1 ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้มี new NFI⁽¹¹⁾ การศึกษาย้อนหลังในประเทศอินเดีย พบอัตราเกิดใกล้เคียงกัน การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า 1 ปี (ทำในปี ค.ศ.1985) ใน Hyderabad พบอัตราเกิดร้อยละ 8.9 และตามต่อไปเป็นเวลา 6 ปีการศึกษาในเมือง Orissa ในประเทศอินเดีย ระหว่าง ปี ค.ศ.1992 และ 2002 พบ ร้อยละ 10.7 และพบเพิ่มเป็น ร้อยละ 24.1 ของการศึกษาในเมือง Chandigarh ที่ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 15 ปี^(6,30,31) อัตราการเกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 สะสมของการศึกษาในเมือง Hyderabad เพิ่มเป็น ร้อยละ 24 ในผู้ป่วยชนิดเขื่อน้อย (PB, tuberculoid และ Borderline tuberculoid) ที่ติดตามเป็นเวลา 5 ปี (1982-1987) พบอัตรา ร้อยละ 19.8 (60 ใน 303 ราย) ที่ศึกษาแบบไปข้างหน้าใน ILEP Nerve Function Impairment and Reaction (INFIR) ตั้งแต่วินิจฉัย⁽⁸⁾ ร้อยละ 39 (74 ใน 188 ราย) เคยเป็นโรคเหนือหรือ NFI ระหว่าง 2 ปีที่ติดตาม ร้อยละ 10 (19 ใน 188 ราย) เกิดโรคเหนือชนิดที่ 1 ในระหว่างที่ศึกษา⁽⁹⁾ ในจำนวนนี้มี 2 รายที่ไม่แสดงอาการทางผิวหนัง และทางเส้นประสาทแต่

สามารถวินิจฉัยได้โดยการใช้ sensory nerve conduction และ warm detection thresholds

การศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยกลุ่ม MB ใน Malawi พบอัตราเกิดโรคเห่อชนิดที่ 1 หรือมีภาวะไม่สมดุลหน้าที่ของเส้นประสาทเป็น ร้อยละ 35.7⁽³³⁾ การศึกษาในประเทศไทยที่ติดตามไปข้างหน้าเป็นเวลา 3 ปี หลังจากวินิจฉัยพบว่าเป็นโรคเรื้อนพบ ร้อยละ 19.9⁽³⁴⁾ ในเวียดนามพบ ร้อยละ 29.1 ในผู้ป่วย 237 ราย ในบังคลาเทศพบ ร้อยละ 8.8⁽³⁵⁾ แต่เมื่อติดตามไป 5 ปี พบเพิ่มเป็น ร้อยละ 17 ในผู้ป่วยชนิด MB⁽³⁶⁾ ในประเทศเอธิโอเปียติดตามเป็น เวลา 10 ปี พบ ร้อยละ 16.5

การศึกษาไปข้างหน้าในบังคลาเทศชี้ให้เห็น การเกิดโรคเห่อชนิดที่ 1 ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 1.7 เท่า⁽³⁷⁾ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงทางเพศจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะสรุปต่อไป

การรักษาโรคเห่อชนิดที่ 1 และเส้นประสาทอักเสบด้วย Corticosteroids

จากการทบทวนมีข้อมูลเพียง 4 Papers ในเอเชียใต้ ที่พอจะใช้เป็นหลักฐานในการนำมาเป็นข้อมูลในการตัดสินใจที่ใช้ในการรักษาและการจัดการโรคเห่อชนิดที่ 1 หรือ NFI หนึ่งในนั้นเป็นการศึกษา Nerve damage ในคนไข้โรคเรื้อนของ van Veen และคณะ⁽³⁸⁾ 3 RCTs มีหลักเกณฑ์คล้ายๆ กัน อีก 1 RCT มีหลักเกณฑ์ไม่สมบูรณ์ตั้งแต่เริ่มต้นคัดเลือกผู้ป่วย

ตารางที่ 1 เป็นการสรุปผลการศึกษาไปข้างหน้าของการใช้ Corticosteroids ในการรักษา กลุ่ม Immunosuppressant อื่นๆ และรักษาโรคเห่อชนิดที่ 1 และ/หรือ Nerve involvement ที่เกี่ยวข้องกับโรคเรื้อน การศึกษาที่ไม่ได้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ของ clinical trial ได้นำมารวบรวมไว้ด้วยเพื่อความชัดเจนของผลลัพธ์ทางคลินิก

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาย้อนหลังของการใช้ Corticosteroids ในการรักษาโรคเห่อชนิดที่ 1 และ/หรือ NFI จากประเทศเอธิโอเปีย เนปาล อินเดีย และ อินโดนีเซีย

ข้อดีของตาราง 1 เป็นการแสดงการตอบสนองของการรักษาด้วย corticosteroids ในการรักษาโรคเห่อ

ชนิดที่ 1 แยกจาก NFI

ความแตกต่างในหลักระเบียบวิธีวิจัย และ หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษารวมทั้งการวัดผลลัพธ์ในการศึกษาที่แตกต่างกันจึงเป็นการยากที่จะนำผลการศึกษามาเปรียบเทียบกัน ปัญหาความยากที่พบจากการศึกษาอยู่คือการคัดเลือกผู้ป่วยที่เป็นโรคเห่อชนิดที่ 1 โดยไม่สนใจ NFI เพราะลักษณะโรคเห่อมีความสัมพันธ์กับ nerve function เป็นการยากที่จะนำผู้ป่วยที่มีปัญหาโรค (เห่อแยกจาก NFI) เหมือนกันจำนวนมากพอมาศึกษาวิจัย วิธีแก้ไขอาจจำเป็นต้องใช้การศึกษาแบบ Multicentre

การพัฒนาคะแนนการวัดทางคลินิกของ Severity reaction ยังต้องดำเนินการต่อไป⁽³⁹⁾

การศึกษาของ INFIR (Walker และคณะ) นำคะแนนการวัดทางคลินิกของ Severity reaction ไปทำให้ใช้ได้บังคลาเทศ และบราซิล และศึกษาการใช้ประโยชน์ของการวัดทางคลินิกของ Severity reaction ต่อการตอบสนองการรักษาได้อย่างไร

จากการทบทวนเอกสารงานวิจัยพบความแตกต่างในรูปแบบของการศึกษาเส้นประสาท เช่น NFI และเส้นประสาทอักเสบ เกี่ยวกับเรื่องหลักเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยและการวัดผลที่ตามมา จึงเป็นเรื่องที่ยากที่จะเปรียบเทียบผลการคืนสู่สภาพเดิม (recovery) ของเส้นประสาทในแต่ละการศึกษา

พบว่ามากกว่าสองการศึกษาที่ใช้ชี้ให้เห็นว่า บางราย NFI สามารถดีขึ้นได้โดยไม่ต้องรักษาด้วย steroid ภาวะที่ดีขึ้นนี้อาจเกิดขึ้นได้เองหรือจากการได้รับยา MDT^(3,40) ผลการศึกษาไปข้างหน้าของ BANDS ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มี NFI จำนวน 69 ราย ที่ควรจะได้รับ Prednisolone แต่ไม่ได้รับ พบว่า ร้อยละ 33 motor nerve และ ร้อยละ 62 sensory nerve มีสภาพที่ดีขึ้นเมื่อติดตามไป 12 เดือน⁽³⁾ และการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าของ AMFES ที่ศึกษาในผู้ป่วย 141 รายที่มี NFI ตั้งแต่รับขึ้นทะเบียนและไม่ได้รับยา steroid เมื่อติดตามเป็นเวลานาน 1 ใน 4 ของผู้ป่วยเส้นประสาทจะกลับมาเป็นปกติได้⁽²⁾

การที่ผู้ป่วยที่มี NFI กลับมามีสภาพที่ดีขึ้นนี้

เป็นผลมาจากการไปฆ่าตัวเชื้อโรคเรื้อรังของยา MDT เนื่องจากยาไปออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อที่จะเข้าสู่ nerve ทำให้ axon มีการฟื้นฟูและสร้างเซลล์ขึ้นมาใหม่ ปรากฏการณ์นี้ อาจเกิดเองหรือจากผลการใส่ intervention ต่างๆ ของการศึกษาที่ให้ ซึ่งก็เป็นที่น่าเห็นใจว่าการที่ทำการศึกษาวิจัยถึงผลของ Steroids ในการรักษา NFI เปรียบเทียบกับ inactive placebo เป็นเรื่องที่ผิดจริยธรรมในปัจจุบัน

จากการทบทวน พบว่า เพศหญิงมักไม่ถูกเข้าใจ ได้รับการคัดเลือกเป็นผู้ป่วยที่ศึกษาวิจัยในหลายพื้นที่ ทั้งนี้ อาจเป็นผลจากการไม่เท่าเทียมกันในเรื่องเพศในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง และโรคเรื้อรังเป็นโรคที่มี Stigma สูง

ตาราง 1 จึงแสดงอัตราเพศชายที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัย มากกว่าเพศหญิง โดยเพศหญิงมีอัตราอยู่ที่ ร้อยละ 13-36^(41,42)

การรักษาโรคหลอดเลือดที่ 1 มุ่งหมายเพื่อควบคุมการอักเสบเฉียบพลันที่เกิดขึ้นลดอาการปวดและไม่ให้เส้นประสาทถูกทำลาย การใช้ adrenocorticotrophic hormone ในการรักษาโรคหลอดเลือด ถูกรายงานครั้งแรกโดย Roche และคณะใน ปี ค.ศ.1951⁽⁴³⁾

กลไกการทำงานของ corticosteroids อธิบายได้ดังนี้ corticosteroids จะจับกับ specific glucocorticoid receptors (GR) ในไซโตพลาสซึม และเข้าสู่นิวเคลียส GR-steroid complexes ในนิวเคลียส form เป็น dimer จับกับ promoter region of steroid responsive genes ที่ชื่อ glucocorticoid response elements (GRE) active GRE ทำให้เกิดการ transcription ของ ยีน encoding anti-inflammatory mediators เช่น annexin-1, MAP kinase phosphatase-1, I-kB, secretory leucocyte protease inhibitor และ glucocorticoid-induced leucine Zipper^(44,45) activated GR-steroid complexes จะจับกับ coactivator โมเลกุล และ Transcription factor complexes ในนิวเคลียส ซึ่งจะไปลดการสร้าง proinflammatory cytokines corticosteroids ที่ความเข้มข้นสูงจะออกฤทธิ์แบบ genomic effects โดยจับกับ GR to DNA ในขณะที่ nongenomic effects เช่น inhibiting transcription

factors และ destabilising mRNA

อภิปรายผล สรุปผล และข้อเสนอแนะ

การรักษาโรคหลอดเลือดที่ 1 ที่มีผื่นบวมแดง เส้นประสาทอักเสบ และ NFI ด้วย corticosteroids ชนิดกิน มีความแตกต่างกันด้วยสูตรยาที่ให้การศึกษาที่โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อนในลอนดอน เริ่มใช้ที่ขนาด 30-40 mg. และค่อยๆ ลดลงจนเป็น 0 ในเวลา 5-6 เดือน ผลการศึกษา 3 RCTs ที่ใช้ prednisolone regimen ที่ต่างกัน ชี้ให้เห็นเหมือนกันว่า ระยะเวลาในการรักษา ขนาด dose ของ prednisolone ที่เริ่มใช้มีความสำคัญในการรักษาและควบคุม โรคหลอดเลือดที่ 1 ผลการศึกษาการใช้ prednisolone 30 mg แล้วค่อยลดขนาดลงเป็น 0 mg ในเวลา 20 อาทิตย์ ให้ผลเป็นที่พอใจมากกว่า prednisolone 60 mg แล้วค่อย ลดขนาดลงในเวลา 12 อาทิตย์^(46,47)

จากเอกสารของ WHO " The Global Strategy for Reducing the Leprosy Burden and Sustaining Leprosy Control Activities (2006-2010) " กำหนดว่า Severe reversal Reactions รักษาด้วย steroids เป็นเวลา 3-6 เดือน⁽⁴⁸⁾ ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่ใช้สูตรนี้ ด้วยการกิน Nerve function จะดีขึ้นใน 12 เดือน⁽⁴⁹⁾ และรอยเห่อที่ผิวหนังก็ดีขึ้น

นอกจากนี้ WHO แนะนำว่าโรคหลอดเลือดรักษาด้วย steroid และควรส่งไปรักษากับผู้เชี่ยวชาญด้านโรคเรื้อรัง ยังเป็นที่โต้เถียงวิจารณ์ในผู้เชี่ยวชาญโรคเรื้อรังว่าใช้ steroid รักษา NFI อาจจะไม่มียาประโยชน์ถ้า NFI เกิดมาแล้วมากกว่า 6 เดือนข้อโต้เถียงนี้ได้ถูกแสดงให้เห็นชัดเจนเปรียบเทียบกับ placebo ซึ่งก็ไม่แสดงผล improvement ของ nerve function ที่ผู้ป่วยเป็นมาแล้วมากกว่า 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁰⁾

การศึกษา ulnar neuritis ด้วย ยา prednisolone นาน 6 อาทิตย์ และการให้ medial epicondylectomy กับ prednisolone นาน 6 อาทิตย์ ก็ให้ผลดีทั้ง 2 การทดลองแต่ไม่แสดงผลประโยชน์จากการผ่าตัด⁽⁵¹⁾ ให้เห็นซึ่งก็เหมือนกับการศึกษาในผู้ป่วย neuritis จำนวน

31 ราย ที่ Senegal ที่ได้รับยา prednisone เป็นเวลา 6 เดือน ก็ไม่แสดงประโยชน์ของการสลายกรรมแฝดต เส้นประสาท ในระยะแรกๆ⁽⁵²⁾

การศึกษาในประเทศเนปาล⁽⁵³⁾ ที่ใช้ prednisone นาน 12 อาทิตย์ ร่วมกับ azathioprine นาน 8 อาทิตย์ ในการรักษาโรคเห่อนชนิดที่ 1 ก็ให้ผลดี⁽⁵³⁾ ส่วนการใช้ร่วมกับ Ciclosporin ยังอยู่ในขั้นทดลอง⁽⁵⁴⁾

ยังไม่มีหลักฐานที่ใช้เป็นแนวทางจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ว่าขนาดที่เหมาะสมของยาที่ใช้เป็น Immunosuppressive ในการรักษาผู้ป่วยโรคเห่อนชนิดที่ 1 ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยควรมีขนาดเท่าใด เนื่องจากผลการศึกษาในประเทศอุกานดาของกลุ่มที่ติดเชื้อ

เอชไอวี และไม่ติดเชื้อเอชไอวีไม่แตกต่างกัน⁽⁵⁵⁾

จากข้อตกลงของการประชุม International workshop on neuropathology in Leprosy ได้กำหนดลำดับข้อหัวข้อที่ควรทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการทำให้เข้าใจและบริหารจัดการรักษาเกี่ยวกับการทำลายเส้นประสาทให้มากยิ่งขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่จะเกี่ยวข้องกับโรคเห่อนชนิดที่ 1 โดยเฉพาะอะไรคือ markers ที่บอกถึงอาการเห่อ (markers of reaction) การใช้ Corticosteroid ในการรักษา (ซึ่งต้องเหมาะสมกับตัวผู้ป่วย) การใช้ยาตัวอื่น และการทำสลายกรรมเส้นประสาท⁽⁵⁷⁾ ในการรักษาด้วย Corticosteroid ที่เริ่มด้วยขนาดยาที่เข้มข้นสูง ได้กำหนด Checklist ในติดตามผู้ป่วยดังนี้

Monitor blood pressure and weight at each visit

Urinalysis or blood glucose estimation

Gastric protection with H2 blocker or proton pump inhibitor

Treat those at risk of Strongyloides stercoralis with albendazole or ivermectin

Osteoporosis prevention

ข้อควรระวังเกี่ยวกับการใช้ยา Corticosteroids

การใช้อย่างนี้ต้องมีความระมัดระวังในพื้นที่ที่มีการระบาด หรือมีการติดเชื้อโรคบางชนิดเช่น วัณโรค ยาที่ไปกดภูมิคุ้มกันอาจทำให้เกิด Strongyloidiasis มากขึ้น⁽⁵⁸⁾ จากข้อสรุปที่ประชุม "The first European Workshop on Glucocorticoid Therapy" ระบุว่า prednisone >30 mg และ <100 mg ถือเป็น high dose ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงหากใช้เป็นเวลานาน ควรพิจารณาลดระดับยามาเป็น medium dose (7.5 mg - < 30 mg)⁽⁵⁹⁾

มีหลักฐานเพียงเล็กน้อยที่ศึกษาการใช้ Corticosteroids เป็นเวลานาน ในการรักษาผู้ป่วยโรคเห่อนชนิดที่ 1 Corticosteroids เป็นสาเหตุของ bone demineralisation ซึ่งจะก่อให้เกิด osteoporosis ซึ่งในการเกิดภาวะกระดูกบางพบนี้นักปราชญ์ให้ขนาดยาที่ให้ ใน 6 เดือนแรกของการรักษาด้วยยา steroid⁽⁶⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคเห่อนชาย มีปัจจัยเสี่ยงเป็น osteoporosis มากกว่า ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะ hypogonadism⁽⁶¹⁾ ซึ่งบทบาทของยา Corticosteroids ในการทำให้เกิด osteoporosis ยังไม่เป็นที่เข้าใจ

แต่การใช้ steroids เป็นเวลานานในผู้ป่วยโรคเห่อนที่มีโรคเห่อนชนิดที่ 1 ทำให้เกิด osteoporosis การรักษาโรคเห่อในผู้ป่วยโรคเห่อนที่ได้รับยา prednisolone จึงอาจต้องให้ยา calcium carbonate และ cholecalciferol เพื่อป้องกันกระดูกพรุน

ระหว่างการรักษาโรคเห่อนชนิดที่ 1 ด้วย Corticosteroids dose ต่ำๆ อาจจะมีเบาหวานและ hyperglycemia เกิดขึ้น^(62, 63) ต้อกระจกก็เป็นโรคแทรกซ้อนอีกอย่างหนึ่งในผู้ป่วยโรคเห่อนที่ได้รับยา Corticosteroids (โดยเฉพาะผู้ป่วย MB) การศึกษาของ Sugumaran พบ per se. Cataract ร้อยละ 4 ในผู้ป่วยโรคเห่อนชนิดที่ 1 ที่รักษาด้วย steroids มากกว่า 12 เดือน⁽⁶⁴⁾

จากงานวิจัย Three TRIPOD trial เสนอแนะว่าเกี่ยวกับ adverse events ของยา prednisolone ว่าอาจมีความปลอดภัยหากใช้ภายใต้สถานการณ์ที่ควบคุมที่ดีที่มีสูตรมาตรฐาน⁽⁶⁵⁾ ซึ่งจากการศึกษาใช้ total prednisolone dose 1.96 g และ 2.52 g. เป็น dose ที่ปลอดภัย โดยศึกษากับผู้ป่วยจำนวน 300 จาก 815 ราย ใน 3

การทดลองข้างต้น และติดตามผลเป็นเวลา 24 เดือน พบว่า ไม่มีผู้ใดป่วยเป็นวัณโรคหรือโรคความดันโลหิตสูง ผลข้างเคียงของการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดชนิดที่ 1 ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ต้องสังเกตและติดตามผลให้ชัดเจนต่อไป ในการทบทวนไม่มีหลักฐานที่จะทำให้ตัดสินใจว่า ขนาดและเวลาที่จะใช้รักษาคนไข้กุ่มนี้ ควรเป็นเท่าใด

สรุป

Systemic Corticosteroids ยังคงใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคหลอดเลือดชนิดที่ 1 ถึงแม้ยังขาดหลักฐานสนับสนุนด้านประสิทธิภาพของยา ขนาด และระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ steroids ยังคงไม่ชัดเจน ถึงแม้จะมีผู้แนะนำให้ใช้เวลานาน ๆ เพื่อผลการรักษาที่ดี แต่ก็ยังมีข้อเสียที่ไม่ใช้ nerve function เป็นตัววัดผลลัพธ์

ไม่มีหลักฐานแสดงเกี่ยวกับระดับของ Corticosteroids กับระดับของการทำลายเส้นประสาทว่าเป็นอย่างไรในการรักษาโรคหลอดเลือด ชนิดที่ 1

บทบาทของยาตัวอื่น ๆ ในการรักษาโรคหลอดเลือด และ NFI ยังไม่ทราบ และยังคงทำความเข้าใจการใช้ยา Corticosteroids ตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับตัวอื่น ๆ

บทบาทของการทำศัลยกรรมเส้นประสาทในการจัดการ NFI ยังต้องการการศึกษาที่มากขึ้นในอนาคต ยิ่งไปกว่านั้นหากสามารถตรวจสอบหา sub-clinical change ใน Nerve function ได้ก่อนที่จะเกิดโรคหลอดเลือดชนิดที่ 1 ได้ จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง

ข้อแนะนำในการรักษาโรคหลอดเลือด⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾

สำหรับประเทศไทยผู้เชี่ยวชาญด้านโรคเรื้อรังได้ให้คำแนะนำ การรักษาโรคหลอดเลือด ไว้ดังนี้

ปัญหาโรคหลอดเลือดมีสองชนิดคือ โรคหลอดเลือดแบบผื่นเห่อ (Type 1 Lepra Reaction Reaction) และโรคหลอดเลือดที่สองแบบตุ่มเห่อ (Type 2 Lepra Reaction หรือ ENL) ซึ่งพบแรกพบบ่อยในผู้ป่วยชนิด Borderline ส่วนใหญ่และอาจพบในผู้ป่วยชนิด TT บ้างจากมีการเพิ่มสูงขึ้นของ Specific Cell Mediated Immunity โดยมักพบมีอัตราความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแรกได้สูง เมื่อผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดผสม (MDT) ไปแล้ว

6 เดือนและหลังหยุดยา MDT ไปแล้ว 1-2 ปี ส่วนในผู้ป่วยชนิด BB มักเกิดเห่อในช่วง 1-2 ปีแรกที่รับยา MDT ในโรคหลอดเลือดชนิดที่ 2 หรือ ENL มักพบส่วนใหญ่ในผู้ป่วยชนิด LL และ ในชนิด BL บางส่วน

หลักของการรักษาโรคหลอดเลือดในทางปฏิบัติได้แก่

1. ต้องรับวินิจฉัยให้พบแต่เนิ่นๆ เพื่อให้การรักษาทันทั่วทั้งก่อนจะกำเริบ พิการ และเกิดอาการเห่อแทรกซ้อนมากขึ้นในอวัยวะอื่นๆ เช่น ตา ไต ข้อ และอัมพาต
2. ต้องแยกโรคให้ชัดเจนว่าเป็นโรคหลอดเลือดชนิดใด ชนิดที่สองหรือเกิด relapse หรือเกิดการติดเชื้ออีกเสกแทรกซ้อนอื่น เพราะการรักษาย่อมแตกต่างกัน
3. ต้องแยกระยะของโรคหลอดเลือดตามความรุนแรงของโรค ว่าอยู่ในระยะเห่ออย่างอ่อนไม่รุนแรงหรือระยะเห่อรุนแรง และมีอาการอีกเสกของเส้นประสาทร่วมด้วยหรือไม่ เพราะการรักษาดูแลแตกต่างกัน
4. ต้องติดตามตรวจอาการแทรกซ้อนทางเส้นประสาท ข้อ ตา ไต และอัมพาต ฯลฯ ทุกรายเพื่อการบำบัดที่ถูกต้อง
5. ต้องสอบถามสาเหตุหรือปัจจัยส่งเสริมที่เกี่ยวข้องเพื่อป้องกันมิให้เกิดโรคเห่อบ่อยๆ ต่อไป
6. ต้องรีบควบคุมการอักเสบให้ลดลง และหมดไปในเวลาอันรวดเร็วที่สุด
7. ควรทำการตรวจเชื้อผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเกิดโรคหลอดเลือดแรกทุกราย เพื่อแยกจาก Bacterial Relapse บางรายอาจต้องทำ Biopsy เพื่อตรวจยืนยัน
8. ควรให้สุขศึกษาสอนแนะอาการสงสัยโรคหลอดเลือดให้ผู้ป่วยทราบ เพื่อตรวจดูแลตนเองและรีบมาตรวจรักษาทันที่ได้
9. ในท้องที่ เจ้าหน้าที่สาธารณสุขและเจ้าหน้าที่โรคเรื้อรัง ควรได้รับการอบรมให้สามารถตัดสินใจได้ว่าการอักเสบเส้นประสาท และโรคหลอดเลือดแบบใด จึงควรใช้ยา Prednisolone ได้มากน้อย โดยปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และคู่มือการปฏิบัติที่ชัดเจน รวมทั้งหลักเกณฑ์ ข้อควรปฏิบัติอื่น ๆ ในการดูแลรักษาและนำส่งตรวจรักษาต่อในรายที่รุนแรงเกินขีดความสามารถ
10. โดยทั่วไปยาบำบัดโรคเรื้อรังจะยังคงให้ต่อไป แต่ควรอยู่ในดุลยพินิจในแต่ละผู้ป่วยด้วย

तालिका 1 Prospective studies using steroids in Type 1 reactions and/or nerve function impairment.

Author, Year, Country	Type of study	Entry criteria	Number enrolled	Intervention	Outcome measures	Conclusion
Marlowe, 2007, Ethiopia, Nepal ²⁴	Open, uncontrolled	Severe acute Type 1 reactions	43	12 weeks ciclosporin 5 mg/kg and prednisolone 40 mg for First 5 days Ciclosporin increased to 7-5 mg/kg if deterioration	Skin and nerve score Improvement in clinical outcomes and relapse	Variable improvement in skin and nerve signs. High levels of recurrence of reaction particularly in Ethiopian patients
Rao, 2006, India ⁴⁸	Double-blind Randomized, controlled parallel group	'Severe' Type 1 Reactions	334	3 prednisolone regimens: 3.5 g over 5 months 2.31 g over 5 months 2.94 g over 3 months	Amount of extra prednisolone required	The 5 month regimens were equally effective and less additional prednisolone was required by these two groups than by the 3 month group
Marlowe, 2004, Nepal ⁴⁵	Randomized, controlled	Type 1 reactions skin or skin and nerve	40	12 weeks azathioprin and 8 weeks prednisolone compared to 12 weeks prednisolone alone	Skin signs, nerve tenderness, sensory and motor testing and amount of extra prednisolone required	Equally effective
Richardson, 2003, Nepal, Bangladesh ⁴⁹	Randomized placebo controlled, double blind	NFT of 6-24 months duration	92	16 week standard prednisolone regime	Sensory and motor test scores	No difference
van Brakel, 2003, Nepal, Bangladesh ⁴⁷	Randomized placebo Controlled, double blind	Isolated mild sensory impairment	75	16 week standard Prednisolone regime	Improvement in monofilament scores	No difference between treated and untreated groups
Saunderson, 2000, Ethiopia ²	Prospective field Observation study	Neuropathy including Nerve tenderness	594	Steroid regimens for PB (12 weeks) and MB (24 weeks) patients	Motor and sensory testing and symptom improvement	73% of all neuropathy given steroids responded fully in 73 patients with no impairment at diagnosis
Craft, 2000, Bangladesh ³	Prospective, open, Uncontrolled	NFT	132	16 week standard prednisolone regime	Improvement	33% of motor nerves and 37% of sensory nerves fully recovered at 12 months 67% of nerves improved
Schreuder, 1998, Thailand ⁴⁰	Observation study	Newly diagnosed leprosy patients	640	Not clear	Nerve function	Nerve damage at presentation improves in only 44% compared to 82% improvement in Damage developing whilst on treatment

ตาราง 1 Prospective studies using steroids in Type 1 reactions and/or nerve function impairment. (ต่อ)

Author, Year, Country	Type of study	Entry criteria	Number enrolled	Intervention	Outcome measures	Conclusion
Wilden-Smith, 1997, Nepal ⁶⁸	Prospective	Skin signs- obligatory Nerve signs-optional Dedema/Fever-optional	18	Prednisolone starting at 40 mg and tapered according to individual response	Nerve function	21.2% improved sensory function and 1.3 % improved motor function
Kiram, 1985, India ⁶⁹	Prospective Open, Uncontrolled	Impaired VMT of ST	33	Semi - standardized prednisolone regime	Nerve score	Good result in 74% of nerves
Toow- Languidijk, 1984 Ethiopia ⁷⁰	Open, uncontrolled	Recent nerve function loss	36	6 month course of prednisolone	Sensory and motor function	63% of affected nerves (59/93) 'improved'

ตาราง 2 Retrospective reports of steroids in Type 1 reactions and/or nerve function impairment *

Author, Year, Country	Type of study	Criteria for review	Number analyzed	Measures	Conclusion
Santaram, 2004, India ⁷¹	Retrospective	All reactions	101 Type 1 reactions of 942 cases	'Satisfactory response'	95-2% of all reactions had satisfactory response
Bernink, 1997, Indonesia ⁷¹	Retrospective field study	Nerve function impairment in all types of reaction	154	Improvement, the same or worse	75% of nerves improved in all types of reaction
Van Brakel, 1996, Nepal ⁴⁹	Retrospective	Nerve function impairment	168	Comparison of nerve function at 3 and 6 months after steroids	Up to 47% showed no functional improvement
Lockwood, 1993, India ⁸⁰	Retrospective review of all cases from 1985	Type 1 reaction	44 Type 1 reaction of 494 cases	Improvement in symptoms and signs	93% of skin lesions and 50% of neuritic episodes responded
Beex - Bleumink, 1992, Ethiopia ⁷¹	Retrospective review of all reactions	All reactions	365 Type 1 reactions	Recurrent reaction	Approx a third of BL patients relapse as steroids cut. 25% of nerves do not improve
Kiran, 1991, India ⁷³	Retrospective	≤ 6 months of facial nerve damage with lagophthalmos	27 (36 eyes)	Nerve function loss Degree of eyelid lag in mm	64% had a good response
Nuafis, 1979, Ethiopia ⁷⁴	Retrospective review of reaction and neuritis	Neuritis of selected patients	48	VMT deficit	A longer course is better Than a short one

* ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด High dose corticosteroids คือติดตามความดันโลหิต น้ำหนักตัว UA, blood glucose ทุกครั้ง มีพบพบพิษและ ไข้ H2 blocker หรือ proton pump inhibitor ซึ่งมีการเกิด Gastric การรักษาร่วมกันตามคำแนะนำ
เช่น ฆ่าพยาธิ Strongidoloids steroidal รักษาด้วย albendazole หรือ Ivermectin, ไข้ซึ่งเกิดกับ Osteoporosis

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยเรื่อง การรักษาและการจัดการผู้ป่วยโรคเรื้อนที่มีภาวะเห่อชนิดที่ 1 (Type 1 Reaction) ลุล่วงไปได้ เนื่องจากความกรุณาของนายแพทย์สมชาย รุ่งตระกูลชัย ผู้อำนวยการสถาบันราชประชาสมาสัย นายแพทย์อานันต์ ชลพันธ์ หัวหน้ากลุ่มบริการเฉพาะทาง พร้อมกันนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีระ รามสูต ที่ปรึกษากรมควบคุมโรค และ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สำหรับคำแนะนำที่มีคุณค่าในการวิจัยเรื่องนี้

ท้ายสุดนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้ป่วยโรคเรื้อนทุกท่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยโรคเรื้อนที่มีภาวะเห่อชนิดที่ 1 ตลอดจน บุคคลอื่นๆ ที่ไม่ได้กล่าวนาม ณ ที่นี้ อันมีส่วนเกี่ยวข้องให้ความช่วยเหลือในทุกๆ ด้าน ทำให้การทํารวบรวมนี้ สำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

- Ranque B, Nguyen VT, Vu HT et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. Clin Infect Dis, 2007; 44: 33-40.
- Saunderson P, Geber S, Desta K et al. The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. Lepr Rev, 2000; 71: 285-308.
- Croft RP, Nicholls PG, Richardus JH, Smith WC. The treatment of acute nerve function impairment in leprosy: results from a prospective cohort study in Bangladesh. Lepr Rev, 2000; 71: 154-168.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. Int J Lepr Other Mycobact Dis, 1966; 34: 255-273.
- Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SM et al. Learning from Lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. Proc Natl Acad Sci USA, 1988; 85:n1213-1217.
- Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. Int J Lepr Other Mycobact Dis, 2004; 72: 125-133.
- Lockwood DN, Lucas SB, Desikan K, et al. The histological diagnosis of leprosy Type 1 reactions: identification of key variables and an analysis of the process of histological diagnosis. J Clin Pathol, 2008 March 6.
- van Brakel WH, Nicholls PG, Das L et al. The INFIR cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. Lepr Rev, 2005; 76: 14-34.
- van Brakel WH, Nicholls PG, Wilder-Smith EP et al Early Diagnosis of Neuropathy in Leprosy-Comparing Diagnostic Tests in a Large Prospective Study (the INFIR Cohort Study). PLoS Negl Trop Dis, 2008; 2: e212.
- Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in north-eastern Thailand. 1987-1995 [correction of 1978-1995]. II. Reactions Int J Lepr Other Mycobact Dis 1998, 1998; 66: 159-169.
- Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. Lepr Rev, 1994; 65: 190-203.
- Lockwood DN, Sinha HH. Pregnancy and leprosy: a comprehensive literature review. Int J Lepr Other Mycobact Dis, 1999; 67: 6-12.

13. Saunderson P, Gebre S, Byass P. Reversal reactions in the skin lesions of AMFES patients: incidence and risk factors. *Lepr Rev*, 2000; 71: 309-317.
14. Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA et al. HIV-M. leprae interaction: can HAART modify the course of leprosy? *Public Health Rep*, 2008; 123: 206-212.
15. Deps PD, Lockwood DN. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008; 102: 966-968.
16. Job CK. Pathology of leprosy. In: Hastings RC (ed). *Leprosy*, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994; pp. 193-234.
17. Lockwood DN, Colston MJ, Khanolkar-Young SR. The detection of Mycobacterium leprae protein and carbohydrate antigens in skin and nerve from leprosy patients with type 1 (reversal) reactions. *Am J Trop Med Hyg*, 2002; 66: 409-415.
18. Sousa AL, Stefani MM, Pereira GA et al. Mycobacterium leprae DNA Associated with Type 1 Reactions in Single Lesion Paucibacillary Leprosy Treated with Single Dose Rifampin, Ofloxacin, and Minocycline. *Am J Trop Med Hyg*, 2007; 77: 829-833.
19. Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA et al. Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immun*, 2003; 71: 1427-1433.
20. Ochoa MT, Stenger S, Sieling PA et al. T-cell release of granulysin contributes to host defense in leprosy. *Nat Med*, 2001; 7: 174-179.
21. Bochud PY, Hawn TR, Siddiqui MR et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy. *J Infect Dis*, 2008; 197: 253-261.
22. Misch EA, Macdonald M, Ranjit C et al. Human TLR1 Deficiency Is Associated with Impaired Mycobacterial Signaling and Protection from Leprosy Reversal Reaction. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008; 2: e231.
23. Johnson CM, Lyle EA, Omuetti KO et al. Cutting edge: a common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J Immunol*, 2007; 178: 7520-7524.
24. Khanolkar-Young S, Rayment N, Brickell PM et al. Tumour necrosis factor- α (TNF- α) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. *Clin Exp Immunol*, 1995; 99: 196-202.
25. Little D, Khanolkar-Young S, Coulthart A et al. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1 (reversal) reactions before and during prednisolone treatment. *Infect Immun*, 2001; 69: 3413-3417.
26. Kirkaldy AA, Musonda AC, Khanolkhar-Young S et al. Expression of CC and CXC chemokines and chemokine receptors in human leprosy skin lesions. *Clin Exp Immunol*, 2003; 134: 447-453.
27. Andersson AK, Chaduvula M, Atkinson SE et al. Effects of prednisolone treatment on cytokine expression in patients with leprosy type 1 reactions. *Infect Immun*, 2005; 73: 3725-3733.
28. Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT et al. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated

- with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. *J Immunol*, 2005; 175: 579-590.
29. Andersson AK, Atkinson SE, Khanolkar-Young S et al. Alteration of the cortisol- cortisone shuttle in leprosy type 1 reactions in leprosy patients in Hyderabad, India. *Immunol Lett*. 2007; 109: 72-75.
 30. Lockwood DN, Vinayakumar S, Stanley JN et al. Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. In *K Lepr Other Mycobact Dis*, 1993; 61: 8-15.
 31. Santaram V, Porichha D. Reaction cases treated at the Regional Leprosy Training and Research Institute, Aska, Orissa: a retrospective analysis. *Indian J Lepr*, 2004; 76: 310-320.
 32. Hogeweg M, Kiran KU, Suneetha S. The significance of facial patches and type I reaction for the development of facial nerve damage in leprosy. A retrospective study among 1226 paucibacillary leprosy patients. *Lepr Rev*, 1991; 62: 143-149.
 33. Ponnighaus JM, Boerrigter G. Are 18 doses of WHO/MDT sufficient for multibacillary leprosy; results of a trial in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1995; 63: 1-7.
 34. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L et al. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1994; 62: 559-567.
 35. Richardus JH, Finlay KM, Croft RP, Smith WC. Nerve function impairment in leprosy at diagnosis and at completion of MDT: a retrospective cohort study of 786 patients in Bangladesh. *Lepr Rev*, 1996; 67: 297-305.
 36. Richardus JH, Nicholls PG, Croft RP et al. Incidence of acute nerve function impairment and reactions in leprosy: a prospective cohort analysis after 5 years of follow-up. *Int J Epidemiol*, 2004; 33: 337-343.
 37. Croft RP, Nicholls PG, Richardus JH, Smith WC. Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy: a prospective cohort analysis after 24 months (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev*, 2000; 71: 18-33.
 38. Van Veen NH, Nicholls PG, Smith WC, Richardus JH. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD005491.
 39. Van Brakel WH, Nicholls PG, Lockwood DN et al. A scale to assess the severity of leprosy reactions. *Lepr Rev*, 2007; 78: 161-164.
 40. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in north-eastern Thailand, 1987-1995 [correction of 1978-1995]. III. Neural and other impairments. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1998; 66: 170-181.
 41. Bolen S, Tilburt J, Baffi C et al. Defining 'success' in recruitment of underrepresented population to cancer clinical trials: moving toward a more consistent approach. *Cancer*, 2006; 106: 1197-1204.
 42. Le Grand A. Women and leprosy: a review. *Lepr Rev*, 1997; 68: 203-211.
 43. Roche M, Convit J, Medina JA, Blumenfeld E. The effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in lepromatous lepra reaction. *Int J Lepr*, 1951; 19: 137-145.
 44. Perretti M, D' Acquistio F. Novel aspects of annexin 1 and glucocorticoid biology: intersec-

- tion with nitric oxide and the lipoxin receptor. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2006; 5: 107-114.
45. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol*, 2006; 148: 245-254.
 46. Rao PS, Sugamaram DS, Richard J, Smith WC. Multi-centre, double blind, randomized trial of three steroid regimens in the treatment of type-1 reactions in leprosy. *Lepr Rev*, 2006; 77: 25-33.
 47. Smith WC, Anderson AM, Withington SG et al. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomized placebo controlled trial (TRIPOD 1). *BMJ*, 2004; 328(7454): 1459.
 48. <http://www.who.int/lep/resources/SEAGLP20062.pdf> was accessed on 30.11.2008
 49. van Brakel WH, Khawas IB. Nerve function impairment in leprosy: an epidemiological and clinical study-Part 2: results of steroid treatment. *Lepr Rev*, 1996; 67: 104-118.
 50. Richardus JH, Withington SG, Anderson AM et al. Treatment with corticosteroids of long-standing nerve function impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 3). *Lepr Rev*, 2003; 74: 311-318.
 51. Pannikar VK, Ramprasad S, Reddy NR et al. Effect of epicondylectomy in early ulnar neuritis treated with steroids. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1984; 52: 501-505.
 52. Boucher P, Millan J, Parent M, Moulia-Pela JP. Randomized controlled trial of medical and medico-surgical treatment of Hansen's neuritis. *Acta Leprol*, 1999; 11: 171-177.
 53. Marlowe SN, Hawksworth RA, Butlin CR et al. Clinical outcomes in a randomized controlled study comparing azathioprine and prednisolone versus prednisolone alone in the treatment of severe leprosy type 1 reactions in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000; 98: 602-609.
 54. Marlowe SN, Leekassa R, Bizuneh E et al. Response to ciclosporin treatment in Ethiopian and Nepali patients with severe leprosy Type 1 reactions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007; 101: 1004-1012.
 55. Bwire R, Kawuma HJ. Type 1 reactions in leprosy, neuritis and steroid therapy: the impact of the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994; 88: 315-316.
 56. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clin Infect Dis*, 2003; 36: e5-e6.
 57. Van Brakel WH, Saunderson P, Shetty V et al. International workshop on neuropathology in leprosy-consensus report. *Lepr Rev*, 2007; 78: 416-433.
 58. Leang B, Lynen L, Tootill R et al. Death caused by strongyloides hyperinfection in a leprosy patient on treatment for a type II leprosy reaction. *Lepr Rev*, 2003; 75: 398-403.
 59. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61: 718-722.
 60. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/glucocorticoid/Glucocorticoid.pdf> was accessed on 30.11.2008
 61. Inhiikawa S, Ishikawa A, Yoh K et al. Osteoporosis

- sis in male and female leprosy patients. *Calcif Tissue Int*, 1999; 64: 144-147.
62. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*, 1994; 154: 97-101.
 63. Sugumaran DS. Leprosy reactions-complications of steroid therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1998; 66: 10-15.
 64. Hogeweg M, Keunen JE. Prevention of blindness in leprosy and the role of the Vision Programme. *Eye*, 2020; 19: 1099-1105.
 65. Richardus JH, Withington SG, Anderson AM et al. Adverse events of standardized regimens of corticosteroids for prophylaxis and treatment of nerve function impairment in leprosy: results from the 'TRIPOD' trials. *Lepr Rev*, 2003; 74: 319-327.
 66. Nery JA, Vieira LM, de Matos HJ et al. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1998; 40: 363-370.
 67. Van Brakel WH, Anderson AM, Withington SG, et al. The prognostic importance of detecting mild sensory impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 2). *Lepr Rev*, 2003; 74: 300-310.
 68. Wilder-Smith A, Wilder-Smith E. Effect of steroid therapy on parameters of peripheral autonomic dysfunction in leprosy patients with acute neuritis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1997; 65: 20-27.
 69. Kiran KU, Stanley JN, Pearson JM. The outpatient treatment of nerve damage in patients with borderline leprosy using a semi-standardized steroid regimen. *Lepr Rev*, 1985; 56: 127-134.
 70. Touw-Langendijk EM, Brandsma JW, Andersen JG. Treatment of ulnar and median nerve function loss in borderline leprosy. *Lepr Rev*, 1984; 55: 41-46.
 71. Bernink EH, Voskens JE. Study on the detection of leprosy reactions and the effect of prednisone on various nerves, Indonesia. *Lepr Rev*, 1997; 68: 225-232.
 72. Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1992; 60: 173-184.
 73. Kiran Ku, Hogeweg M, Suneetha S. Treatment of recent facial nerve damage with lagophthalmos, using a semistandardized steroid regimen. *Lepr Rev*, 1991; 62: 150-154.
 74. Naafs B, Pearson JM, Wheate HW. Reversal reaction: the prevention of permanent nerve damage. Comparison of short and long-term steroid treatment. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1979; 47: 7-12
 75. สถาบันราชประชาสมาสัย กรมควบคุมโรค. คู่มือการวินิจฉัย และรักษาโรคเรื้อน. กรุงเทพมหานคร. 2550; 1-20.
 76. Hastings, R.C. (editor) (1994) *Leprosy*. (second edition). London: Churchill Livingstone.
 77. BK Girdhar, A Girdhar and JK Chakma, Advances in the treatment of reactions in Leprosy, *Indian J lepr* 2007; 79: (2 and 3): 121-134.
 78. Salmaggi A, Corjini E, La Mantia L et al. Immunological monitoring of azathioprine treatment in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 1997; 244: 167-174.