บทที่ 4

ยาทารักษาฝ้า

ฝ้า เป็นปัญหาที่พบบ่อย และสร้างความกังวลใจแก่ผู้ป่วย ปัจจุบันได้มีการพัฒนายาทารักษาฝ้า ออกมาหลายชนิด แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้แก่ (22)

1. **กดการทำงานของเอนไซม์** (topical tyrosinase inhibitor)

Tyrosinase เป็นเอนไซม์ที่ควบคุมการสร้างเมลานิน ใน melanocyte สารซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase จะทำให้การสร้าง melanin ลดลง สารในกลุ่มนี้คือ

1) **ไฮโดรควิโนน** (hydroquinone) (23)

ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) มีชื่อเรียกตามลักษณะโครงสร้างได้หลายชื่อ เช่น 1, 4 benzenediol, dihydroxybenzene, p-dihydroxybenzene, p-diphenol, hydrochinone, hydroquinol หรือ p-hydroxyphenol เป็นผงรูปเข็มสีขาว เมื่อสัมผัสแสงหรือออกซิเจนในอากาศจะเปลี่ยนเป็นสีเข้ม สารสามารถ ละลายได้ดีในน้ำ ละลายได้บางส่วนในแอลกอฮอล์ สารนี้มีใช้ในอุตสาหกรรมหลายผลิตภัณฑ์ในรูปแบบ แตกต่างกัน เช่นเป็นสาร reducing ในน้ำยาอัดภาพ จึงมีรายงานการแพ้ไฮโดรควิโนนในอาชีพช่างล้างรูป หรือในคนซึ่งมีงานอดิเรกถ่ายภาพและล้างรูปเอง ในอุตสาหกรรมยางธรรมชาติและยางสังเคราะห์ จะใช้ไฮโดร ควิโนนเป็นสาร antioxidant ช่วยทำให้ผลิตภัณฑ์คงทน ในอุตสาหกรรม polymer กลุ่มสาร acrylic และ polyester จะใช้ไฮโดรควิโนนป้องกันการหลอมเหลวของสาร (polymerization) ดังนั้นในอาชีพ ซึ่งมีการสัมผัส สารไฮโดรควิโนน เช่น ในโรงงานอุตสาหกรรมผลิตสาร antioxidant ผลิตสาร bacteriostatic ผลิตยา โรงงานผลิตผ้าขนสัตว์, โรงงานผลิตสี, โรงงานผลิต plastic, โรงงานผลิตสาร stabilizer หรือ rubber antioxidant โรงงานผลิตยางและยางสังเคราะห์จะมีรายงานแพ้สารไฮโดรควิโนน ทันตแพทย์จะใช้สารไฮโดรควิโนน ผสมใน สารอุดฟันทำให้เกิดการแพ้ในช่องปาก หรือบริเวณริมฝีปาก หลังการรักษาโรคทันตกรรม

ในปี ค.ศ. 1965 Fitzpatrick และคณะรายงานสารไฮโดรควิโนน สามารถช่วยลดสีผิวได้โดย ลดการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส เดิมเข้าใจว่าสารไม่มีอันตรายต่อเซลล์สร้างเม็ดสี สารไฮโดรควิโนนจึงได้ถูก นำมาเป็นสารฟอกสีผิวและใช้แพร่หลายจนปัจจุบัน ในปี ค.ศ. 1975 มีการทดสอบความปลอดภัยของยาทา ไฮโดรควิโนนความ เข้มข้นร้อยละ 1 - 7 เพื่อปรับสีผิวของคนผิวดำชาวแอฟริกา พบว่า ใน

ความเข้มข้นร้อยละ 5 หรือมากกว่าก่อให้เกิด การระคายเคือง ถ้าในความเข้มข้นร้อยละ 2 จะปลอดภัยกว่า ดังนั้นสารไฮโดรควิโนน ในความเข้มข้นต่ำจึงเป็นสาร ฟอกสีหลักเพื่อลดสีผิวมานานกว่า 30 ปี และจากการทดสอบประสิทธิภาพการ ฟอกสีผิวของสารไฮโดรควิโนนรักษาผิวคล้ำในความเข้มข้นร้อย ละ 2 พบว่าได้ผลเท่ากับร้อยละ 5 และการ ระคายผิวจะพบน้อยกว่าจึงไม่แนะนำให้ใช้ สารไฮโดรควิโนนความเข้มข้นสูงซึ่งจะระคายและอาจทำลายเซลล์ สร้างเม็ดสีได้

เมื่อมีการใช้สารไฮโดรควิโนนอย่างแพร่หลายในหลายรูปแบบ บางตำรับผสมในความเข้มข้นสูง บาง ตำรับผสมสารส่งเสริมการดูดซึม ผลข้างเคียงจากการสะสมของสารจึงมีรายงานเพิ่มขึ้น เช่น การแพ้ การระคาย การเกิด รอยด่างขาว การเกิดรอยดำเข้ม และเมื่อใช้ในระยะยาวจะเกิดผื่น ochronosis และ colloid millium ตามมา สารไฮโดรควิโนนจึงเป็นสารห้ามใช้ในเครื่องสำอาง

Ochronosis บัญญัติโดย Virchow ในปี ค.ศ. 1866 อธิบายลักษณะสีผิดปกติ ของเนื้อเยื่อที่พบในข้อ สะโพกและข้อเข่าของผู้ป่วย 1 ราย เมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าในเนื้อเยื่อมีสีเหลืองคล้ายดิน (ochre) จึงเรียก โรคนี้ว่าโรค ochronosis ในปัจจุบันคือ โรค Alkaptonuria พยาธิกำเนิด ของโรคเกิดจาก เนื้อเยื่อในอวัยวะตับและ ไตขาด homogentisic acid oxidase (HGO) ซึ่งใช้เปลี่ยน homogentisic acid (HGA ; 2, 5 - dihydroxyphenylacetic acid) ซึ่งเป็น metabolite ของ tyrosine เป็นสาร acatoacetic acid

เมื่อขาดเอนไซม์ดังกล่าวจึงมีการคั่งของ HGA ในของเหลวสอดแทรกในร่างกาย โดยเฉพาะ connective tissue ทำให้เกิดพยาธิวิทยาใน 3 ระบบ คือ ochronosis ในเนื้อเยื่อ connective ของข้อ ของกระดูกอ่อน และผิวหนัง และยังพบ HGA ขับออกมาทางปัสสาวะ

ส่วน ochronosis ซึ่งเกิดจากการสะสมของสารทาภายนอก (exogenous ochronosis) มีรายงานครั้งแรกในผู้ป่วย ซึ่งรักษาแผลเรื้อรังด้วยน้ำยาผสมสารฟีนอล หรือกรดคาร์โบลิค (phenol, carbolic acid) ผู้ป่วยจะมีอาการเหมือน ochronosis และในบางรายมีสีปัสสาวะผิดปกติร่วมด้วย และยังมีรายงานสาร picric acid ซึ่งเป็นสารกลุ่มฟีนอล ก็ทำให้เกิด ochronosis ได้ เชื่อว่า สารฟิโนลิกจะเปลี่ยนเป็นไฮโดรควิโนน ภายในเนื้อเยื่อ ฟีนอลและไฮโดรควิโนน ในปริมาณสูงก็อาจทำให้เกิด ochronosis ได้

Pigmented colloid milium เป็นตุ่มนูนขนาด 1 - 3 มม. เรียงกันเป็นกลุ่มคล้ายไข่ปลาคลาเวียร์ ในบางราย ตุ่มอาจกระจายทั่วบริเวณใบหน้า การเกิดochronosis และ colloid milium จากการสะสมของสารไฮโดรควิโนน มักมีปัจจัยส่งเสริมจากการได้รับแสงแดดในปริมาณสูงเรื้อรัง สารไฮโดรควิโนนโดย

การ ทาภายนอกทำให้เกิด ochronosis จากการสะสมของสารทำให้เกิดไฟเบอร์ ochronosis ขึ้น ดังนั้น ochronosis จากการสะสมของสารไฮโดรควิโนนภายนอกเฉพาะที่ ในบริเวณซึ่งมี colloid milium จึงเป็นตุ่มสีดำ (pigmented colloid milium)

2) Arbutin ($C_{12}H_{16}O_7$) (21)

คือ B - D glucopyranoside ซึ่งประกอบด้วยโมเลกุลของไฮโดรควิโนนเชื่อมกับ glucose arbutin พบอยู่ ในใบของต้นแพร์ (pear) ซึ่งเป็นสมุนไพรเก่าแก่ของญี่ปุ่น กลไกการออกฤทธิ์ คือ ยับยั้ง tyrosinase activity แบบ reversible อีกทั้งยังกดการสังเคราะห์ และการแสดงออก ของ tyrosinase อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของ arbutin ในการลดรอยดำยังไม่แน่ชัด

3) Kojic acid ($C_6H_6O_4$)

เป็น metabolite ของเชื้อราหลาย species ได้แก่ Aspergillus, Acetobacter และPenicillium เป็นสาร ถนอมอาหารเพื่อให้ผลสตรอเบอรี่เป็นสีแดง กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase โดย chelate ทองแดง ก่อให้เกิด whitening effect จากการศึกษาของ Lim เปรียบเทียบผลของเจล ซึ่งประกอบด้วยกรดไกลโคลิก ความเข้มข้นร้อยละ10 และไฮโดรควิโนนความเข้มข้นร้อยละ 2 กลุ่มหนึ่งมีส่วนผสมของ 2% kojic acid อีกกลุ่มหนึ่งไม่มี พบว่ากลุ่มที่มีส่วนผสมของ kojic acid ทำให้ฝ้าดีขึ้นมากกว่า

4) Licorice extract

Licorice extract มีส่วนผสมที่สำคัญ คือ glabridin (glycyrrhiza glabra) สามารถยับยั้งการทำงานของ tyrosinase ใน cell culture โดยไม่มีผลต่อการสังเคราะห์ DNA จากการวิจัยพบว่า 0.5% glabridin ยับยั้ง UVB induced pigmentation และ erythema ใน guinea pig และจากการวิจัยอีกชิ้นหนึ่งพบว่า glabridin ยับยั้งการสร้าง superoxide anion และการทำงานของ glabridin ยังยับยั้ง melanogenesis และ inflammation ของ ผิวหนัง

5) Paper Mulberry

รู้จักในนาม Broussonetia papyrifera เป็นไม้ผลัดใบทางเอเชียตะวันออก พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการทำงาน ของเอนไซม์ tyrosinase แต่ไม่พบรายงานการใช้ใน pigmentary disorder

6) Vitamin E

ในบทความของญี่ปุ่นรายงานว่าการรับประทานวิตามินอี (α - Tocopherol) มีประสิทธิภาพในการ รักษารอยดำบริเวณใบหน้า (facial hyperpigmentation) โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับวิตามินซี พบว่า

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

tocopherol ยับยั้ง melanin formation ได้มากกว่า arbutin และ kojic กลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase และ antioxidant mechanism.

2. **ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี** (melanocyte -Cytotoxic Agent) (22)

Azelaic acid

เป็น saturated dicarboxylic acid กลไกการออกฤทธิ์หลัก คือ antiproliferativeและcytotoxic effect มีฤทธิ์ยับยั้ง tyrosinase ได้บ้าง จากการวิจัยพบว่า เมื่อใช้ azelaic acid ความเข้มข้นร้อยละ 20 ผสม ร่วมกับกรดไกลโคลิกความเข้มข้นร้อยละ15 พบว่ามีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้ไฮโดรควิโนนความเข้มข้น ร้อยละ4 ในการรักษา facial hyperpigmentation ในคนผิวคล้ำ ผลข้างเคียงคือ มีอาการระคายเคืองเล็กน้อย

3.**ลดการสร้างเม็ดสี** (Inhibit melanin production)

1) **วิตามินซี**

วิตามินซี หรือ ascorbic acid พบในผลไม้กลุ่มส้ม และผักใบเขียว กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดสี เมลานิน โดยลด O-quinone ในผลิตภัณฑ์ที่มีวิตามินซี เป็นองค์ประกอบ มักมีปัญหาเกี่ยวกับความคงตัว (stability) ของวิตามินซี อนุพันธ์ของวิตามินซีซึ่งคงตัวกว่า คือ VC-PMG (magnesium - 6 - ascorbyl 1-2 - phosphate) จากการศึกษาโดย การทา VC-PMG บนผิวหนังผู้ป่วยที่เป็นฝ้าหรือ senile lentigo พบว่า ผู้ป่วย 19 ใน 34 คน (55 %) บริเวณที่ทาขาวขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการดูดซึมของ VC-PMG ผ่าน
ผิวหนังยังถูกจำกัด เนื่องจากเป็นโมเลกุลที่เป็นประจุ จึงเป็นการยากที่จะผ่านผิวหนังชั้นขี้ไคล วิตามินซียังมีคุณ สมบัติเป็น antioxidant อีกด้วย

2) Glutathione

ทำให้เกิดการสร้าง pheomelanin จาก dopaquinone ส่งผลให้ลดการสร้าง eumalanin

4. **สารซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์อื่น ๆ ซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัด**

1) **ถั่วเหลือง** (Soy)

เป็นสารที่มีผลต่อ PAR - 2 (G-protein-coupled receptor) ซึ่งควบคุมการส่ง melanosome เข้าเซลล์ ผิวหนัง Paineและคณะพบว่านมถั่วเหลืองและโปรตีนที่สกัดจากนมถั่วเหลือง สามารถยับยั้ง

การทำงาน ของPAR-2 ซึ่งส่งผลให้ผิวขาวขึ้น ผลดังกล่าวจะพบเฉพาะน้ำนมถั่วเหลืองสดเท่านั้น ไม่สามารถเกิดจานม ถั่วเหลืองที่ผ่านการพาสเจอร์ไรส์ได้ เนื่องจากส่วนประกอบสำคัญในนมถั่วเหลืองที่มีคุณสมบัติลดสีผิวคือ soybean trypsin inhibitor (STI) เป็น heat-labile นอกจากนมถั่วเหลืองจะมีคุณสมบัติ depigmentation properties แล้ว ยังมีคุณสมบัติเป็น antioxidant เนื่องจากประกอบด้วย isoflavone สารนี้ยังมีประโยชน์ใน การป้องกันมะเร็ง

2) tretinoin

สาร tretinoin หรือ retinoic acid ใช้ในการรักษา postinflammatory hyperpigmentation และเป็น adjuvant ในการรักษา pigmentary disorder พบว่า retinoic acid ออกฤทธิ์ยับยั้งการ induction ของ tyrosinase และลด melanogenesis ใน melanoma cell culture ในหนู