

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาทาสารสกัดสมุนไพรรัก 2.5%  
เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ ในการรักษาสิวที่ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา  
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา  
กรกฎาคม 2561

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาทาสารสกัดสมุนไพร กับ 2.5%  
เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ ในการรักษาสิวที่ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง



ปริญญานิพนธ์  
ของ  
ภัทริดา ลัพธิกุลธรรม

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา  
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

กรกฎาคม 2561

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาทาสารสกัดสมุนไพรรัก กับ 2.5%  
เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ ในการรักษาสิวที่ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง



บทคัดย่อ  
ของ  
ภัทริดา ลัพธิกุลธรรม

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา  
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา  
กรกฎาคม 2561

ภทริดา ลัทธิกุลธรรม. (2561). การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาทาสารสกัด  
สมุนไพรร่วมกับ 2.5% เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ในการรักษาสิวที่ระดับรุนแรง  
น้อยถึงปานกลาง. วิทยานิพนธ์ วท.ม.(ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย  
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รองศาสตราจารย์  
นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล.

**ภูมิหลัง:** แม้ว่าปัจจุบันสิวมียารักษาที่เป็นมาตรฐาน แต่ยงสิวยังคงเป็นโรคผิวหนังที่พบ  
บ่อย และการใช้ยารักษาไม่สม่ำเสมอเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้การรักษาล้มเหลว โดยเฉพาะ  
สาเหตุที่มากจากการใช้ยาที่ไม่สะดวก ยุงยากซับซ้อนและปัญหาที่อาจจะพบอาการแพ้ระคายเคืองที่  
ส่งผลทำให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาก่อนที่จะเห็นผลชัดเจน โดยสารสกัดจากสมุนไพรมเป็นหนึ่งทางเลือกที่  
น่าสนใจ เนื่องจากที่เมื่อสกัดมาแล้วจะประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ที่หลากหลาย และหากนำสารสกัด  
สมุนไพรร่วมกันเพื่อเพิ่มคุณสมบัติที่หลากหลายมากขึ้น

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ความสม่ำเสมอในการใช้ยา และความ  
ปลอดภัยของยาทาสารสกัดจากสมุนไพรร่วม ในการรักษาสิวมที่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

**วัสดุและวิธีการศึกษา:** งานวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบ และอำ  
พรางผู้วิจัย ผู้วิจัยได้คัดเลือกอาสาสมัครจำนวน 77 คน แบ่งออกเป็น 39 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยาทา  
สารสกัดจากสมุนไพรร่วม และ 38 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยาทา 2.5% เบนโซอิลเพอร์ออกไซด์ โดยทาทั่ว  
ใบหน้าวันละ 2 ครั้งนาน 12 สัปดาห์ โดยติดตามจำนวนสิวม ความสม่ำเสมอในการใช้ยา ค่าจำนวน  
เรื่องแสงพอร์ไฟรินจากภาพถ่าย คุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร ความพึงพอใจของอาสาสมัคร และ  
ผลข้างเคียง ตั้งแต่แรกเริ่มและทุกๆ 2 สัปดาห์

**ผลการศึกษา:** หลังสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ ภายในกลุ่มทั้งกลุ่มสารสกัดจาก  
สมุนไพรร่วมและกลุ่มเบนโซอิลเพอร์ออกไซด์ 2.5% มีจำนวนสิวมทุกชนิดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
เมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นทั้ง 2 กลุ่ม ( $p\text{-value} < 0.001$ ) ส่วนค่าร้อยละการหายารวมตลอด 12 สัปดาห์  
พบว่ากลุ่มที่ใช้ยาทาสารสกัดจากสมุนไพรร่วมมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ยาทาเบนโซอิลเพอร์ออกไซด์ 2.5%  
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.002$ ) สำหรับจำนวนจุดเรื่องแสงพอร์ไฟริน คุณภาพชีวิตของ  
อาสาสมัครที่เปลี่ยนแปลงไป และความพึงพอใจของอาสาสมัครด้านประสิทธิภาพที่ 12 สัปดาห์นั้นไม่  
พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม แต่พบความแตกต่างของความพึงพอใจในแง่ความสะดวกในการ  
ใช้ โดยกลุ่มที่ใช้ยาทาสารสกัดจากสมุนไพรร่วมมีความพึงพอใจตลอด 12 สัปดาห์มากกว่าอย่างมี  
นัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.011$ )

**สรุป:** ยาทาสารสกัดจากสมุนไพรร่วมมีประโยชน์ในการช่วยรักษาสิวม

**คำสำคัญ:** สิวม, สารสกัดจากสมุนไพรร่วม, เบนโซอิลเพอร์ออกไซด์, ซาออสซี, มังคุด,  
โนอะซิโนไมด์ วานหางจระเข้, หัวหอม, ปอสา

A COMPARATIVE STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF HERBAL EXTRACTS VERSUS  
2.5% BENZOYL PEROXIDE IN THE TREATMENT OF MILD TO  
MODERATE ACNE VULGARIS



Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the  
Master of Science Degree in Dermatology  
at Srinakharinwirot University  
July 2018

Patrida Lubtikulthum. (2018). *Comparative Study on the Effectiveness of Herbal Extracts Versus Benzoyl Peroxide (2.5%) in the Treatment of Mild to Moderate Acne Vulgaris*. Master's thesis. M.Sc. (Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University Advisor: Assoc. Prof. Montree Udompataikul.

**Background:** There are standard guideline for acne treatments, but acne is still a common skin disease and suboptimal medication adherence is a major cause for treatment failure, especially due to irritation and regimen complexity, which resulted in the patients stopping using it before they could clearly see the benefits. Herbal extracts are an interesting alternative medicine, because it consists of a variety of active ingredients. Moreover, it may improve the therapeutic efficacy in combination with various herbs.

**Objectives:** To evaluate the effectiveness, adherence to and the safety of herbal extracts for the treatment of mild to moderate acne vulgaris.

**Materials and Methods:** A total of seventy seven subjects were randomized in a assessor-blinded controlled trial to receive either herbal extracts (thirty nine subjects) or 2.5% benzoyl peroxide (thirty eight subjects) was applied to entire facial area twice daily, for a period of twelve weeks. The acne lesion count, adherence, porphyrin count, dermatology life quality index, satisfaction and side effects were assessed at the baseline and then every two weeks.

**Result:** At the twelve-week point, the acne lesion count decreased with statistically significant differences from the baseline in both groups and for all types of acne (p-value <0.001). There were higher adherence rates with statistically significant difference in terms of patients using herbal extracts compared with 2.5% benzoyl peroxide (p-value =0.002). However, there was no statistically significant difference in terms of porphyrin count, dermatology life quality index and satisfaction with efficacy between the groups except satisfaction with drug administration (p-value=0.001).

**Conclusion:** Herbal extracts could be beneficial for anti-acne pharmaceutical preparations.

**KeyWords:** Acne, Herbal Extract, Benzoyl Peroxide, Tea Tree Oil, Mangosteen, Niacinamide, Aloe Vera, Onion, Paper Mulberry



งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย  
จาก  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

## ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือคำแนะนำอย่างยิ่ง จากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทยกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ และ อาจารย์ ดร. แพทย์หญิง นันทิชา คมนามูล ที่ได้ให้คำปรึกษาชี้แนะวิธีการศึกษาวิจัย รวมทั้งได้แนะนำแนวทางอภิปรายและ สรุปผลเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์ ประธานกรรมการสอบปากเปล่า ผู้ให้คำแนะนำและแง่คิดอันเป็นประโยชน์เพื่อปรับปรุงงานวิจัย

ขอขอบคุณ แพทย์หญิงนภัสนันท์ เทพพรพิทักษ์ แพทย์หญิงอาภากร เหล่าขุนสุวรรณ แพทย์หญิงณัฏฐา สามัคยานุสรณ์ นายแพทย์ศุภกร ตั้งจิรคณนต์ นายแพทย์อภิรัฐ ไรจน์อนนท์ แพทย์หญิงจณา ประวังสถข แพทย์หญิงปณณภา ดิวงกิจ แพทย์หญิงคุณาภรณ์ ตั้งธนะวัฒน์ แพทย์หญิงพรรณิกา สิริพงศ์นันท นายแพทย์ภคธร สีวาทิรม แพทย์หญิงวาทีณี อมรเพชรกุล แพทย์หญิงสุณัฐฐา สติธิตกุลภักดี แพทย์หญิงณพิศ เฉลิมสุวิวัฒนาการ และเพื่อนแพทย์ทุกท่านที่ให้การสนับสนุนอย่างยิ่งแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์ผิวหนังทุกท่านในความเป็นมิตรและการให้ความช่วยเหลือตลอดมา

ขอขอบคุณบริษัท บางกอก โบทานิกา จำกัด ที่ได้ให้การสนับสนุนยาทาเฉพาะที่ SCAGEL Acne Spot และยา 5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ และสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการเช่าเครื่องถ่ายภาพ VISIA

ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใดๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแต่บิดามารดา ครอบครัวที่ให้การอุปการะและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอย่างดียิ่งตลอดมา

ภัทธิดา ลัพธิกุลธรรม

## สารบัญ

| บทที่                                                                         | หน้า |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1 บทนำ.....                                                                   | 1    |
| ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....                                           | 1    |
| คำถามวิจัย .....                                                              | 2    |
| วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....                                                  | 3    |
| สมมติฐานงานวิจัย .....                                                        | 4    |
| ขอบเขตของการวิจัย .....                                                       | 6    |
| ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....                                                | 7    |
| กรอบแนวคิดงานวิจัย.....                                                       | 8    |
| 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....                                        | 9    |
| สิว (Acne vulgaris).....                                                      | 9    |
| การรักษาสิว (Treatment of acne).....                                          | 20   |
| เชื้อก่อโรค <i>Propionibacterium acnes</i> กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว ..... | 23   |
| ปัญหาที่พบได้จากการรักษาสิว .....                                             | 23   |
| สารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® .....                                     | 25   |
| 3 วิธีดำเนินงานวิจัย .....                                                    | 49   |
| รูปแบบงานวิจัย .....                                                          | 49   |
| กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population).....                           | 49   |
| การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation).....                           | 49   |
| การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population) .....                             | 51   |
| เกณฑ์ในการคัดเลือก .....                                                      | 51   |
| อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย.....                           | 53   |
| ขั้นตอนการเตรียมยาสำหรับการทำวิจัย.....                                       | 53   |
| ขั้นตอนการวิจัย .....                                                         | 54   |
| การประเมินผล .....                                                            | 61   |
| สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....                                          | 66   |
| ระยะเวลาการทำวิจัย.....                                                       | 67   |
| งบประมาณ .....                                                                | 68   |

## สารบัญ

| บทที่                                                | หน้า       |
|------------------------------------------------------|------------|
| <b>4 ผลการศึกษา .....</b>                            | <b>69</b>  |
| ผลการศึกษา .....                                     | 69         |
| <br><b>5 สรุปอภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....</b>       | <b>134</b> |
| สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย..... | 134        |
| สรุปผลการวิจัย .....                                 | 135        |
| อภิปรายผลการศึกษา .....                              | 137        |
| ข้อจำกัดของการศึกษา.....                             | 156        |
| ข้อเสนอแนะ .....                                     | 159        |
| <br>บรรณานุกรม.....                                  | 160        |
| <br>ประวัติย่อผู้วิจัย .....                         | 177        |

## บัญชีตาราง

| ตาราง                                                                                                                                                                                                                                                             | หน้า |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1 แสดงระดับและความรุนแรงของแผลเป็น (Qualitative grading system of Goodman and Baron) และแสดงวิธีการรักษาแผลเป็นโดยขึ้นกับระดับความรุนแรง .....                                                                                                                    | 15   |
| 2 แสดงปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการรักษา.....                                                                                                                                                                                                          | 24   |
| 3 แสดงส่วนประกอบของ Tea tree oil.....                                                                                                                                                                                                                             | 29   |
| 4 แสดง MIC และ MBC ของ tea tree oil ต่อเชื้อต่างๆ.....                                                                                                                                                                                                            | 31   |
| 5 mean irritancy score ของ tea tree oil แต่ละความเข้มข้นและการกำหนดค่า irritancy score .....                                                                                                                                                                      | 33   |
| 6 แสดงส่วนประกอบของว่านหางจระเข้.....                                                                                                                                                                                                                             | 37   |
| 7 แสดงความชุ่มชื้น และความยืดหยุ่นของผิวหนังหลังทาสารสกัดจาก ว่านหางจระเข้ .....                                                                                                                                                                                  | 39   |
| 8 แสดงผลการทำการทดสอบการแพ้ ในวันที่ 3 ของสารสกัดว่านหางจระเข้ด้วย Finn chamber ของผู้ป่วยหญิงอายุ 72 ปี(133).....                                                                                                                                                | 41   |
| 9 แสดงความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ ไทโรซิเนส(22).....                                                                                                                                                                                                            | 46   |
| 11 แสดงเกณฑ์การประเมินความพึงพอใจ .....                                                                                                                                                                                                                           | 59   |
| 12 แสดงคำถามประเมินระดับคุณภาพชีวิต.....                                                                                                                                                                                                                          | 64   |
| 13 แสดงการแปลผลคะแนนระดับคุณภาพชีวิต (DLQI).....                                                                                                                                                                                                                  | 65   |
| 14 แสดงระยะเวลาการท่วิจัย .....                                                                                                                                                                                                                                   | 66   |
| 15 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย .....                                                                                                                                                                                                                             | 67   |
| 16 แสดงข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย .....                                                                                                                                                                                                                | 74   |
| 17 แสดงข้อมูลทางคลินิกของผู้เข้าร่วมวิจัยในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย แบบ Per Protocol .....                                                                                                                                                                    | 75   |
| 18 แสดงค่าเฉลี่ยของร้อยละของสิวอุดตัน สิวอักเสบ สิวทั้งหมด ที่ลดลงไปจาก Baseline ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat และ ค่าเฉลี่ยความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat .....                                     | 77   |
| 19 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนสิวอุดตันภายในกลุ่มที่ใช้ Scagel acne spot ที่เวลา Baseline เทียบกับ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ และ ภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide เวลา Baseline เทียบกับ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat ..... | 80   |

## บัญชีตาราง (ต่อ)

| ตาราง |                                                                                                                                                                                                                                                                        | หน้า |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 20    | แสดงค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายา จากการวิเคราะห์ผลแบบ intent to treat โดยมีการประเมินทุกๆ 2 สัปดาห์ ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์.....                                                                                                                  | 81   |
| 21    | แสดงค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายาสะสม จากการวิเคราะห์ผลแบบ intent to treat .....                                                                                                                                                                             | 82   |
| 22    | แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตาม ของอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat .....                                                                                                                                   | 83   |
| 23    | แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat.....                                                                                                                                                          | 89   |
| 24    | แสดงผลการวิเคราะห์แบบ intention to treat เปรียบเทียบค่าความแดงภายในกลุ่ม SCAGEL Acne spot และ ภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide.....                                                                                                                                    | 90   |
| 25    | แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat.....                                                                                                                                                           | 91   |
| 26    | แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความดำของผิวหนังภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และ ภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat .....                                                   | 92   |
| 27    | แสดงผลการวิเคราะห์ค่า (score) ของการวัดรอยดำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ ค่าจุดพอร์ไฟริน (porphyrin count) ที่ baseline และที่ 12 สัปดาห์ที่วัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ intent to treat.....          | 94   |
| 28    | แสดงผลการวิเคราะห์ภายในกลุ่มของ ค่าของการวัดรอยดำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และพอร์ไฟริน (porphyrins) ที่ 12 สัปดาห์เทียบกับ baseline และ ที่วัดด้วย เครื่อง VISIA™ แบบ intent to treat .....         | 95   |
| 29    | แสดงผลการวิเคราะห์ค่า (score) การเปลี่ยนแปลงที่ 12 สัปดาห์ เทียบกับ baseline ของการวัดรอยดำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ พอร์ไฟริน (porphyrins) จากการวัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ intent to treat..... | 96   |

## บัญชีตาราง (ต่อ)

| ตาราง |                                                                                                                                                                                                                                                       | หน้า |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 30    | แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat .....                                                                                                                                      | 97   |
| 31    | แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat .....                                | 98   |
| 32    | แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความพึงพอใจในแง่ต่างๆ ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย แบบ intent to treat.....                                                                                                                                      | 99   |
| 33    | แสดงค่ามัธยฐานของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat.....                                                                                                                           | 102  |
| 34    | แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat .....                    | 103  |
| 35    | แสดงผลวิเคราะห์ จำนวนและร้อยละของอาสาสมัครที่เกิดอาการข้างเคียง จากการใช้ยา เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม.....                                                                                                                                           | 104  |
| 36    | แสดงปริมาณครีมเบส (กรัม) ที่อาสาสมัครขอในแต่ละช่วงสัปดาห์ .....                                                                                                                                                                                       | 108  |
| 37    | แสดงผลการวิเคราะห์ระดับคะแนนของผลกระทบจากผลข้างเคียงจากการใช้ยา เปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม.....                                                                                                                                                          | 109  |
| 38    | แสดงค่าเฉลี่ยของร้อยละของสิวอุดตัน สิวอักเสบ สิวทั้งหมด ที่ลดลงไปจาก Baseline ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ per protocol และ ค่าเฉลี่ยความแตกต่าง ระหว่างสองกลุ่ม จากการวิเคราะห์แบบ per protocol .....                                       | 111  |
| 39    | แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนสิวอุดตันภายในกลุ่มที่ใช้ Scagel acne spot ที่เวลา Baseline เทียบกับ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide เวลา Baseline เทียบกับ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ แบบ perprotocol..... | 113  |
| 40    | แสดงค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่หายจากการวิเคราะห์ผลแบบ per protocol จากการประเมินทุกๆ 2 สัปดาห์ ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ .....                                                                                                       | 114  |

## บัญชีตาราง (ต่อ)

| ตาราง                                                                                                                                                                                                                                                                       | หน้า |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 41 แสดงค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่หายจากการวิเคราะห์ผลแบบ per protocol จากการประเมินทุกๆ 2 สัปดาห์ ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ .....                                                                                                                          | 115  |
| 42 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้หายตามของอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม จากการวิเคราะห์แบบ per protocol.....                                                                                                                                           | 116  |
| 43 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ per protocol .....                                                                                                                                                                 | 118  |
| 44 แสดงผลการวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบค่าความแดงภายในกลุ่ม SCAGEL Acne Spot และ ภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide .....                                                                                                                                           | 119  |
| 45 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol .....                                                                                                                                                                  | 120  |
| 46 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความดำของผิวหนังภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และ ภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Per Protocol .....                                                           | 121  |
| 47 แสดงผลการวิเคราะห์ค่า (score) ของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ ค่าจุดพอร์ไฟริน (porphyrin count) ที่ baseline และที่ 12 สัปดาห์ ที่วัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ per protocol .....             | 123  |
| 48 แสดงผลการวิเคราะห์ภายในกลุ่มของ ค่าของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ ค่าจุดพอร์ไฟริน (porphyrin count) ที่ 12 สัปดาห์เทียบกับ baseline และ ที่วัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ intent to treat..... | 124  |
| 49 แสดงผลการวิเคราะห์ค่า (score) การลดลงที่ 12 สัปดาห์ เทียบกับ baseline ของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ ค่าจุดพอร์ไฟริน (porphyrin count) จากการวัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ per protocol ..... | 125  |
| 50 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol .....                                                                                                                                                               | 126  |

## บัญชีตาราง (ต่อ)

| ตาราง                                                                                                                                                                                                                             | หน้า |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 51 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Per Protocol .....               | 127  |
| 52 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความพึงพอใจในแง่ต่างๆ ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย แบบ Per Protocol .....                                                                                                                 | 128  |
| 53 แสดงค่ามัธยฐานของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol.....                                                                                                          | 131  |
| 54 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และ ภายในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Per Protocol..... | 132  |
| 55 แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยนี้และงานวิจัยอื่นๆ .....                                                                                                                                                                            | 138  |
| 56 แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยนี้และงานวิจัยอื่นๆ (2) .....                                                                                                                                                                        | 139  |

## บัญชีภาพประกอบ

| ภาพประกอบ                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | หน้า |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย.....                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 8    |
| 2 แสดงความสัมพันธ์ของ P. acnes กับกลไกการเกิดสิว .....                                                                                                                                                                                                                                                             | 12   |
| 3 แสดงควบคุมการสลายตัวของคอลลาเจนผ่านทาง NF-kB และ AP-1 transcription factor .....                                                                                                                                                                                                                                 | 18   |
| 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของวิตามินบี 3 ที่ได้รับจากอาหารในร่างกาย .....                                                                                                                                                                                                                                                | 34   |
| 5 แสดงส่วนประกอบของว่านหางจระเข้ .....                                                                                                                                                                                                                                                                             | 37   |
| 6 แสดงยางสีเหลืองที่เปลือกใบว่านหางจระเข้ .....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 41   |
| 7 แสดงผลการทดสอบ skin prick test จากสารสกัดว่านหางจระเข้ ในผู้ป่วยหญิง อายุ 57 ปี.....                                                                                                                                                                                                                             | 42   |
| 8 แสดงสูตรโครงสร้างของ Kazinol F.....                                                                                                                                                                                                                                                                              | 45   |
| 9 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบแต่ละชนิดใน SCAGEL Acne Spot® ..                                                                                                                                                                                                                                                  | 48   |
| 10 แสดงการระบุตำแหน่งของรอยโรคชนิดต่างๆ บนแผ่นพลาสติก.....                                                                                                                                                                                                                                                         | 56   |
| 11 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกและจัดกลุ่มอาสาสมัคร .....                                                                                                                                                                                                                                                                | 73   |
| 12 แสดงค่าเฉลี่ยความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มของร้อยละของสิवादัน สิวอักเสบ สิวทั้งหมด ที่ลดลงไปจาก Baseline ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat และแสดงเส้นเกณฑ์ non-inferior margin ที่กำหนดไว้.....                                                                                            | 79   |
| 13 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตาม ของอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot®จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat .....                                                                                                                                                                | 84   |
| 14 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตาม ของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat .....                                                                                                                                                           | 84   |
| 15 แสดงความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวก ในการใช้ (แกนนอน (X-Axis)) กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) (แกนตั้ง (Y-Axis)) สำหรับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา SCAGEL Acne Spot® โดยแสดงค่า Spearman's rank correlation coefficient (Rho) และค่า p-value..... | 85   |

## บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

| ภาพประกอบ                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | หน้า |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 16 แสดงความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ (แกนนอน (X-Axis)) กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) (แกนตั้ง (Y-Axis)) สำหรับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา 2.5% Benzoyl peroxide โดยแสดงค่า Spearman's rank correlation coefficient (Rho) และค่า p-value..... | 86   |
| 17 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ร้อยละของจำนวนเม็ดสิวที่ลดลงที่สัปดาห์ที่ 12 กับ ร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายารวมตลอด 12 สัปดาห์ ของอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot โดยแสดงค่า Pearson's correlation coefficient และค่า p-value.....                                                                                          | 87   |
| 18 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ร้อยละของจำนวนเม็ดสิวที่ลดลงที่สัปดาห์ที่ 12 กับ ร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายารวมตลอด 12 สัปดาห์ ของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide โดยแสดงค่า Pearson's correlation coefficient และค่า p-value.....                                                                                     | 88   |
| 19 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความแดงของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat.....                                                                                                                                                                                        | 90   |
| 20 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความดำของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat.....                                                                                                                                                                                         | 93   |
| 21 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความชุ่มชื้นผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat.....                                                                                                                                                                                      | 98   |
| 22 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat .....                                                                                                                                                                         | 103  |
| 23 แสดงค่าเฉลี่ยความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มของร้อยละของสิวอุดตัน สิวอักเสบ สิวทั้งหมด ที่ลดลงไปจาก Baseline ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ per protocol และแสดงเส้นเกณฑ์ non-inferior margin ที่กำหนดไว้.....                                                                                                   | 112  |
| 24 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตามของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบintent to treat .....                                                                                                                                                                | 117  |
| 25 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตามของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ per protocol.....                                                                                                                                                                   | 117  |

## บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

| ภาพประกอบ                                                                                                                               | หน้า |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 26 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความแดงของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol .....               | 119  |
| 27 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความดำของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol .....                | 122  |
| 28 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความชุ่มชื้นผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol .....             | 128  |
| 29 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol ..... | 133  |
| 30 แสดงความสัมพันธ์ของความสะดวกในการใช้ยา ความสม่ำเสมอในการทายา (adherence) และประสิทธิภาพในการรักษา .....                              | 144  |
| 31 แสดงภาพถ่ายอาสาสมัครที่รายงานอาการข้างเคียงจากการทายา SCAGEL Acne Spot® ที่รายงานว่ามียาตุ่มผดคันขึ้นหลังทายา .....                  | 151  |
| 32 ภาพถ่ายอาสาสมัครที่รายงานว่ามียาสิวเพิ่มขึ้นหลังทายา SCAGEL Acne Spot®...                                                            | 152  |

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

สิว คือโรคการอักเสบเรื้อรังของรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) เป็นปัญหาทางผิวหนังที่พบได้บ่อย เป็นได้ทุกเพศ โดยเฉพาะกลุ่มวัยรุ่น โดยจากการศึกษา พบว่า 85% ของวัยรุ่นนั้นประสบปัญหาเรื่องสิว<sup>(1)</sup> นอกจากนี้ยังถือว่าเป็นโรคที่เรื้อรัง ซึ่งส่งผลกระทบต่อสภาพจิตใจและการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น เกิดภาวะซึมเศร้า หรือ ภาวะวิตกกังวล ซึ่งนอกจากจะเกิดจากสิว ที่มีรอยโรคคือ สิวอุดตัน ทั้งหัวเปิด และหัวปิด รวมทั้ง สิวอักเสบ ยังเกิดจากผลกระทบจากการเป็นสิวด้วย เช่น รอยแผลเป็น รอยตำรอยแดงจากสิว เป็นต้น<sup>(2)</sup> จากการศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่า ค่าใช้จ่ายที่ต้องเสียไปในการรักษาสิวของประเทศนั้นอาจสูงถึง 3 พันล้านดอลลาร์ต่อปี<sup>(3)</sup>

ในส่วนของการรักษาสิวนั้น ปัจจุบันมี แนวทางการรักษาที่แน่ชัด รวมถึงประเทศไทยเองก็มีแนวทางการรักษาโรคสิวสำหรับแพทย์โดยสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย ซึ่งยาทาหลักๆที่ใช้ในการรักษาสิวคือ topical retinoids, benzoyl peroxide หรือ topical antibiotics โดยแบ่งการรักษาตามระดับความรุนแรงของโรค (สิวล็กน้อย, สิวปานกลาง และ สิวรุนแรง)<sup>(4)</sup>

แม้ว่าปัจจุบันการรักษาสิวมีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน และมีประสิทธิภาพ แต่ปัญหาในการรักษาหนึ่งที่พบได้บ่อยนั้นเกิดจากผลข้างเคียงของยา ซึ่งการระคายเคืองคือปัญหาหนึ่งที่สำคัญ<sup>(5)</sup> โดยเฉพาะเมื่อใช้ topical retinoids และ benzoyl peroxide ที่ทำให้เกิด รอยแดง ผิวแห้ง และรู้สึกแสบได้บ่อย<sup>(6)</sup> แม้ในปัจจุบันมีการใช้ adapalene ซึ่งเป็น 3rd generation retinoids แทน tretinoin ที่เป็น 1st generation retinoids ทำให้เกิดการระคายเคืองน้อยลง แต่ยังมีรายงานว่าเกิดการระคายเคืองได้อยู่โดยเฉพาะช่วงแรกที่ใช้ยา<sup>(7)</sup> หรือแม้ว่าการใช้ moisturizer เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหรือการใช้ยาแบบวันเว้นวัน หรือใช้ benzoyl peroxide ที่เป็นสูตรน้ำ ก็ยังพบผลข้างเคียงนี้ได้<sup>(8)</sup> ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่า ผลข้างเคียงของยา และความยุ่งยากในการใช้ยา เป็นส่วนในปัจจัยที่ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งส่งผลถึงความล้มเหลวในการรักษาและทำให้ระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดต่ำลง<sup>(9)</sup> นอกจากนี้ปัจจุบันมีภาวะเชื้อ *Propionibacterium acnes* ดื้อต่อยาปฏิชีวนะเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการศึกษาหาตัวยาใหม่เพื่อมารักษาสิวโดยสามารถลด ผลข้างเคียง ใช้งานง่ายไม่ยุ่งยาก ไม่ก่อให้เกิดเชื้อดื้อยา จึงมีความสำคัญเพื่อปรับปรุงการรักษาในอนาคต<sup>(10)</sup>

จากการค้นพบที่ผ่านมาทำให้ได้ความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวกับกลไกของการเกิดสิวมมากขึ้น ซึ่งความรู้เหล่านี้จะทำให้เกิดการพัฒนายาที่สามารถรักษาสิวได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ผลข้างเคียงน้อยลง ลดการเกิดเชื้อดื้อยาจากยาปฏิชีวนะ และจากการวิจัยมีการค้นพบว่า สิวนั้นไม่ใช่เพียงโรคที่มีการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ pilosebaceous unit แต่เป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบ<sup>(11)</sup> ซึ่งมีสาร

cytokines มากมายที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบนี้ และสามารถนำมาใช้เป็นเป้าหมายในการพัฒนายาที่ใช้รักษาสิวได้<sup>(12, 13)</sup>

เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีส่วนประกอบของ *Allium cepa* bulb extract %12, *Garcinia Mangostana* fruit peel extract %5, niacinamide %4, *Broussonetia papyrifera* bark extract %1, *Aloe barbadensis* leaf extract %1, *Malaleuca alternifolia* leaf oil (Tea tree oil) %1 โดย *Garcinia Mangostana* fruit peel extract หรือสารสกัดจากเปลือกมังคุด และ *Malaleuca alternifolia* leaf oil (Tea tree oil) มีความสามารถในการฆ่าเชื้อ *Propionibacterium acnes*<sup>(14-16)</sup> โดย Topical %5 tea tree oil สามารถรักษาสิवरะดับรุนแรงน้อยและปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก<sup>(17)</sup> และเมื่อเทียบกับ 5% benzoyl peroxide พบว่าการรักษาไม่แตกต่างกัน สามารถลดจำนวนของสิว ทั้งสิวกักเสบและสิวอุดตันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งยังมีอาการข้างเคียงเช่น แห้ง คัน หรือ แสบ น้อยกว่า<sup>(18)</sup> สำหรับ niacinamide มีความสามารถช่วยลดการอักเสบและต้านอนุมูลอิสระซึ่งเป็นหนึ่งในกลไกการเกิดสิว โดยพบว่า 4% niacinamide gel มีประสิทธิภาพในการรักษาสิवरะดับรุนแรงน้อยและปานกลาง เทียบเท่าทั้ง 1% และ 2% clindamycin gel<sup>(19, 20)</sup> และสามารถยับยั้ง IL-8 ที่กระตุ้นจาก *Propionibacterium acnes*<sup>(21)</sup> นอกจากนี้ตัวยายังช่วยลด melanin ได้จากส่วนผสมของ *Broussonetia papyrifera* bark extract ซึ่งจะสามารถลดรอยดำจากสิวได้<sup>(22)</sup> สำหรับ *Aloe barbadensis* leaf extract ช่วยให้ผิวชุ่มชื้น ช่วยให้แผลหายและมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยสามารถช่วยลดผลข้างเคียงจากยาทาสิว หรือส่วนผสมอื่นๆในผลิตภัณฑ์นี้<sup>(23)</sup> นอกจากนี้ *Allium cepa* bulb extract มีความสามารถในการรักษาแผลและรอยแผลเป็น หนึ่งในกลไกคือ ยับยั้งการทำงานของ fibroblast<sup>(24)</sup> ซึ่งการรักษาแผลเป็นตั้งแต่ระยะแรกเริ่มการอักเสบนั้นสามารถช่วยป้องกันหรือลดความรุนแรงของรอยแผลเป็นได้ ส่วนผสมทั้งหมดนี้จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลข้างเคียง ทำให้ผู้ที่เป็นสิวยาาได้สะดวกขึ้นได้ ไม่จำเป็นจะต้องทายาหลายตัว ซึ่งอาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาสิวแทนตัวยาเดิม

## 2. คำถามวิจัย

### คำถามวิจัยหลัก

การใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีประสิทธิผลในการรักษาสิวที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึงปานกลางไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ มากกว่าร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับสิวตั้งต้น (baseline) หรือไม่ เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลงเทียบกับสิวตั้งต้น (baseline) ทั้งจำนวนสิวทั้งชนิดไม่อักเสบ (comedone) สิวอักเสบ (inflammatory papule, nodule, pustule) และสิวโดยรวมทั้งหมด (total acne lesions (comedone, inflammatory papule, nodule, pustule))

### คำถามวิจัยรอง

1. ความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ มีความสัมพันธ์กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) และร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิว เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลงเทียบกับสัปดาห์ที่เริ่มต้น หรือไม่
2. ร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) ของอาสาสมัครที่ทายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ทายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ หรือไม่
3. ช่วงเวลาที่อาสาสมัครทายา ระหว่างอาสาสมัครที่ทายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® กับกลุ่มที่ทายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ แตกต่างกันอย่างใด
4. ประสิทธิภาพในการลดความแดง (erythema) และรอยดำ (hyperpigmentation) จากสิ่วที่วัดค่าจากเครื่อง Mexameter™ รวมถึง การลดรอย (spots) การเพิ่มความเรียบเนียนของผิว (textures) การลดรูขุมขน (pores) การลดรอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) และลดระดับ porphyrinซึ่งประเมินโดยการใช้เครื่อง VISIA™ หลังใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
5. ความชุ่มชื้นของผิวหลังใช้ยาทา ระหว่างเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยวัดค่า skin conductance โดยใช้เครื่อง Corneometer™ CM825 เพื่อบ่งบอกถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration) หรือไม่
6. ความปลอดภัยและผลข้างเคียงจากการรักษาสิ่วด้วยการเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® กับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์มีความแตกต่างกันอย่างไร
7. อาสาสมัครที่ใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตที่แตกต่างจากการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ในการรักษาสิ่วหรือไม่

### 3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

#### วัตถุประสงค์หลัก (primary objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เมื่อเทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ว่ามีความสามารถในการลดจำนวนสิ่วไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์เกินร้อยละ 15 เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลงเทียบกับสัปดาห์ที่เริ่มต้น (baseline) ในการรักษาสิ่วที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึง ปานกลาง ในผู้ป่วยที่มาใช้บริการที่ศูนย์ผิว หน้ามหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒโดยวัดจำนวนสิ่วทั้งหมด

ไม่อักเสบ (comedone) สิวอักเสบ (inflammatory papule, nodule, pustule) และสิวโดยรวมทั้งหมด (total acne lesions (comedone, inflammatory papule, nodule, pustule))

### วัตถุประสงค์รอง (secondary objectives)

1. เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) และความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา กับประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิว เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลงเทียบกับสิวล้วน
2. เพื่อเปรียบเทียบร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) ระหว่างอาสาสมัครที่ทายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® กับกลุ่มที่ทายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
3. เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบ ช่วงเวลาที่อาสาสมัครทายา ระหว่างอาสาสมัครที่ทายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® กับกลุ่มที่ทายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
4. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดความแดง (erythema) และรอยดำ (hyperpigmentation) จากสิวล ที่วัดค่าจากเครื่อง Mexameter™ รวมถึงเปรียบเทียบ การลดรอย (spots) การเพิ่มความเรียบเนียนของผิว (textures) การลดรูขุมขน (pores) การลดรอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) และลดระดับ porphyrin ซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง VISIA™ หลังใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
5. เพื่อเปรียบเทียบความชุ่มชื้นของผิวหลังใช้ยาทา ระหว่างเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยวัดค่า skin conductance โดยใช้เครื่อง Corneometer™ CM825 เพื่อบ่งบอกถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration)
6. เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและผลข้างเคียงจากการรักษาสิวลด้วยการเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® กับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
7. เพื่อเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคสิวล ที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึงปานกลาง ต่อเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

#### 4. สมมติฐานงานวิจัย

##### สมมติฐานหลัก (primary hypothesis)

การใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีประสิทธิภาพในลดสิวที่มีที่มียกระดับความรุนแรงน้อย ถึงปานกลาง ไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ มากกว่า ร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ตั้งต้น (baseline)

##### สมมติฐานรอง (secondary hypothesis)

1. ความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา (ความสม่ำเสมอในการททายา) มีความสัมพันธ์กัน และระหว่างร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา กับประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิว เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลง เทียบกับสัปดาห์ตั้งต้น ความสัมพันธ์กัน
2. ร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา (ความสม่ำเสมอในการททายา) ระหว่างอาสาสมัครที่ททายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีค่ามากกว่าแตกต่างจากกลุ่มที่ททายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
3. ช่วงเวลาที่อาสาสมัครททายา ของอาสาสมัครที่ททายากลุ่มที่ททายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ มักจะททายาตอนเช้ามากกว่า ส่วนสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® จะททายาไม่ได้สัมพันธ์กับช่วงเวลา และททายาน้อยกว่า
4. การใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีประสิทธิภาพในการลดความแดง (erythema) และรอยดำ (hyperpigmentation) จากสิวซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง mexameter™ และการลดรอย (spots) การเพิ่มความเรียบเนียนของผิว (textures) การลดรูขุมขน (pores) การลดรอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) และลดระดับ porphyrin ซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง VISIA™ ได้ดีแตกต่างการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
5. เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® สามารถเพิ่มความชุ่มชื้นของผิวได้มากขึ้นหากใช้อย่างต่อเนื่อง และสามารถเพิ่มความชุ่มชื้นของผิวได้ดีแตกต่างจากการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยวัดค่า skin conductance โดยใช้เครื่อง Corneometer™ CM 825 เพื่อบ่งบอกถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration)
6. เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีผลข้างเคียงน้อยกว่าแตกต่างจากการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
7. การใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ทำให้ผู้ป่วยมีระดับความพึงพอใจและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นแตกต่างจากการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

## 5. ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษาประสิทธิผลของเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ในการรักษาสิวที่มีบริการที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยใช้ระยะเวลาในการศึกษาเป็นเวลากว่า 12 สัปดาห์ การวัดประสิทธิผลของเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ในการรักษาสิว ได้จากการตรวจติดตามจำนวนที่เม็ดสีที่ลดลงในตำแหน่งเดิมหลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เปรียบเทียบกับจำนวนเม็ดสีก่อนได้รับยา โดยพิจารณาแยกจากสิวมืดที่ขึ้นใหม่

นอกจากนี้แล้วยังมีการศึกษาประสิทธิผลของเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ในการรักษาสิวที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึงปานกลาง โดยการวัดจากภาพถ่ายใบหน้าจากกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Sony A5100™ เพื่อประเมินความแดงของสิวกักเสบ และความพึงพอใจต่อการรักษา หลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เปรียบเทียบกับจำนวนเม็ดสีก่อนได้รับยา และศึกษาประสิทธิผลของเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® รวมทั้งใช้เครื่อง Corneometer™ CM 825 เพื่อบ่งบอกถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration) และศึกษาถึงผลข้างเคียงที่ได้รับจากการใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ร่วมกับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครต่อเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® จากการประเมินของแพทย์และอาสาสมัคร ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 และการใช้เครื่องวัดค่าความแดงของผิวหนัง VISIA™ เพื่อประเมินความแดง (erythema) ของผิวหนังจากสิว (postinflammatory erythema) และรอยดำจากสิว (postinflammatory hyperpigmentation) ความเรียบเนียนของผิว (textures) รูขุมขน (pores) และระดับ porphyrin หลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 12 รวมถึงประเมินการทายาของอาสาสมัครว่ามีลิ้มททายาช่วงใด และลิ้มททายาเป็นร้อยละเท่าไร โดยประเมินทุกๆ 2 สัปดาห์

## 6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบถึงประสิทธิผลของเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เพื่อใช้ในการรักษาสิวที่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ข้อมูลที่ได้จะนำมาเป็นแนวทางในการรักษาทางเลือก (alternative treatment) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นสิวที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึงปานกลาง หรือผู้ป่วยสิวกึ่งตื้อตื้อยาปฏิชีวนะทั้งชนิดทา และรับประทาน หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาทาสิบบางชนิดได้

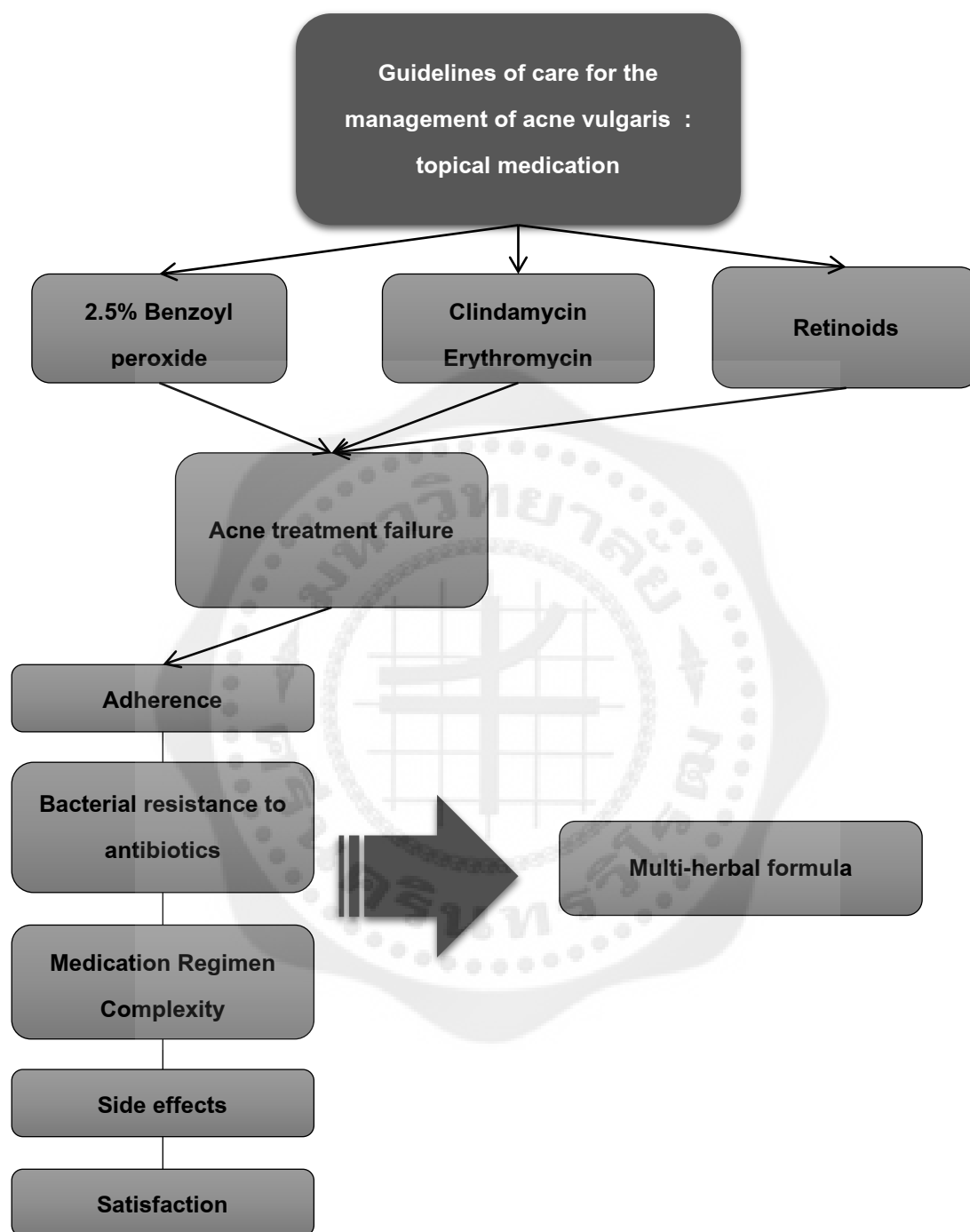
2. ลดปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ (oral antibiotics) และยาเรตินอยด์ชนิดรับประทาน (oral retinoids) เป็นทางเลือกสำหรับการรักษาสิวในอนาคต

3. เป็นทางเลือกให้แก่ผู้ป่วยแทนที่การใช้ยาทาร่วมกันหลายๆ ตัว ที่มีความไม่สะดวกในการทำ และช่วยเพิ่มความต่อเนื่องของการรักษาสิว

4. เป็นทางเลือกในการรักษาสิวที่ช่วยลดการเกิดรอยแผลเป็น รอยดำ รอยแดงจากสิวก  
ไปได้ในตัว
5. ทำให้ทราบถึงความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนไปของอาสาสมัครต่อเจลทา  
สารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot®
6. ทำให้ทราบถึงผลข้างเคียงของการใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne  
Spot®



## 7. กรอบแนวคิดงานวิจัย (conceptual framework)



ภาพประกอบ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และนำมาเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. สิว (Acne vulgaris)
2. การรักษาสิว (Treatment of acne)
3. เชื้อก่อโรค *Propionibacterium acnes* กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว
4. ปัญหาที่พบได้จากการรักษาสิว
5. สารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot®
  - 5.1 ส่วนประกอบ
  - 5.2 คุณสมบัติ
  - 5.3 ความปลอดภัย

#### 1. สิว (acne vulgaris)

##### 1.1 บทนำ

สิว คือโรคการอักเสบเรื้อรังของรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) เป็นปัญหาทางผิวหนังที่พบได้บ่อย เป็นได้ทุกเพศ โดยเฉพาะกลุ่มวัยรุ่น โดยจากการศึกษา พบว่า 85% ของวัยรุ่นนั้นประสบปัญหาเรื่องสิว<sup>(1)</sup> นอกจากนี้ยังถือว่าเป็นโรคที่เรื้อรัง ซึ่งส่งผลกระทบต่อสภาพจิตใจ และการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น เกิดภาวะซึมเศร้า หรือ ภาวะวิตกกังวล ถึงแม้กระทั่งเกิดความคิดในการตัดตาย<sup>(25)</sup> ซึ่งนอกจากจะเกิดจากสิว ที่มีรอยโรคคือ สิวอุดตัน ทั้งหัวเปิด และหัวปิด รวมทั้ง สิวอักเสบ ยังเกิดจากผลกระทบจากการเป็นสิวด้วย เช่น รอยแผลเป็น รอยตำรอยแดงจากสิว เป็นต้น<sup>(2)</sup> จากการศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่า ค่าใช้จ่ายที่ต้องเสียไปในการรักษาสิวของประเทศนั้นอาจสูงถึง 3 พันล้านดอลลาร์ต่อปี<sup>(3)</sup> ดังนั้นปัญหาเรื่องสิวจึงเป็นปัญหาที่สำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ และตระหนักถึงความสำคัญ

##### 1.2 ระบาดวิทยา

สิวเป็นโรคที่พบได้ในทุกเพศ ทุกวัย แต่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคพบได้บ่อยมากสุดในช่วงวัยรุ่น<sup>(1)</sup> สิวอาจคงอยู่ได้จนถึงช่วงอายุ 30 ปี หรือมากกว่า<sup>(1)</sup>

##### 1.3 สาเหตุและพยาธิกำเนิด

การเกิดสิวมียสาเหตุมาจากปัจจัยหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactorial factors) มีทั้งปัจจัยกระตุ้นจากภายนอก เช่น การกินยาบางชนิด การแต่งหน้า และปัจจัยกระตุ้นจากภายในร่างกาย

ตัวอย่างเช่น พันธุกรรม หรือความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เป็นต้น<sup>(26)</sup> สำหรับปัจจัยทางพันธุกรรม พบว่าสิวพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีประวัติบิดา มารดา หรือบุคคลในครอบครัวเป็นสิว<sup>(27)</sup> ในปี ค.ศ.2006 He และคณะ<sup>(28)</sup> ศึกษาพบว่ายีน CYP17-34T/C เกี่ยวข้องกับการสร้าง androgen ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดสิวที่รุนแรง โดยปัจจัยต่างๆ เหล่านี้เป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดสิวขึ้น ซึ่งอาจจะไม่สามารถบอกได้ว่าปัจจัยใดเป็นปัจจัยเริ่มแรกสุดที่ก่อให้เกิดสิว เนื่องจากเป็นกระบวนการเกิดที่เป็นวงจรที่สัมพันธ์กัน<sup>(10)</sup> อย่างไรก็ตามการเกิดสิวมียาธิกำเนิด 4 หลักๆ ขั้นตอน ได้แก่

### 1) การที่หนังกำพร้าบริเวณรูขุมขนแบ่งตัวมากผิดปกติ (Follicular epidermal hyperproliferation (Hyperkeratinization))

ในผู้ป่วยสิวมียะยะที่มีการแบ่งตัวในชั้นหนังกำพร้าของรูขุมขนมากกว่าปกติ ทำให้มีการอุดตันต่อมไขมันที่มองด้วยตาเปล่าไม่เห็น (microcomedone) โดยจะพัฒนาต่อไปเป็นสิวดูตัน (comedone) ซึ่งสามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า<sup>(10, 29)</sup> แม้ว่ากลไกการเกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกตินี้จะยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่จากการศึกษาพบว่าปฏิกิริยาจาก *P. acnes* อาจเป็นจุดเริ่มต้นของกลไก โดยไม่ใช่แค่ทำให้เกิดสิวกอักเสบ (inflammatory acne) เท่านั้น ซึ่งมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องอื่นๆ ตัวอย่างเช่น

#### 1.1 ไซโตไคน์ (Cytokine)

ไซโตไคน์ เป็นสารที่ร่างกายสร้างเพื่อตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นในกระบวนการอักเสบ (inflammation) โดยพบว่า *P. acnes* จะกระตุ้น keratinocyte ให้สร้าง interleukin(IL)-1 $\alpha$  ซึ่งมีผลทำให้เกิดการกระตุ้นการแบ่งตัวที่ผิดปกติ นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบของไขมันจากต่อมไขมัน (ซีบัม (sebum)) ก็มีส่วนในการกระตุ้นการหลั่ง IL-1 $\alpha$ <sup>(10)</sup> นอกจากนี้ IL-1, tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ , interferon(IFN)- $\gamma$  จะมีผลทำให้ keratinocyte ไม่เกิดการเติบโตและเปลี่ยนแปลง (dedifferentiation)<sup>(10)</sup>

#### 1.2 ฮอรโมน (Hormone)

Dihydrotestosterone (DHT) สามารถกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของหนังกำพร้าที่ผิดปกติได้<sup>(10)</sup>

### 1.3 ส่วนประกอบของไขมันจากต่อมไขมันที่ผิดปกติ (Lipid composition in sebum)

พบว่ากรณีที่ linolenic acid ลดลง จะมีผลทำให้มีการแบ่งตัวของหนังกำพร้าที่ผิดปกติ นอกจากนี้ผลจาก *P. acnes* จะทำให้มีการลดลงของเซราไมด์ (ceramide) และมี squalene เพิ่มขึ้น โดย squalene peroxide ที่เพิ่มขึ้นจาก *P. acnes* นี้จะส่งผลให้มีการแบ่งตัวของหนังกำพร้าที่ผิดปกติได้<sup>(10)</sup>

### 2) การแบ่งเซลล์ผิดปกติของต่อมไขมันและการผลิตไขมันเพิ่มสูงขึ้น (Sebaceous gland hyperplasia and excess sebum production)

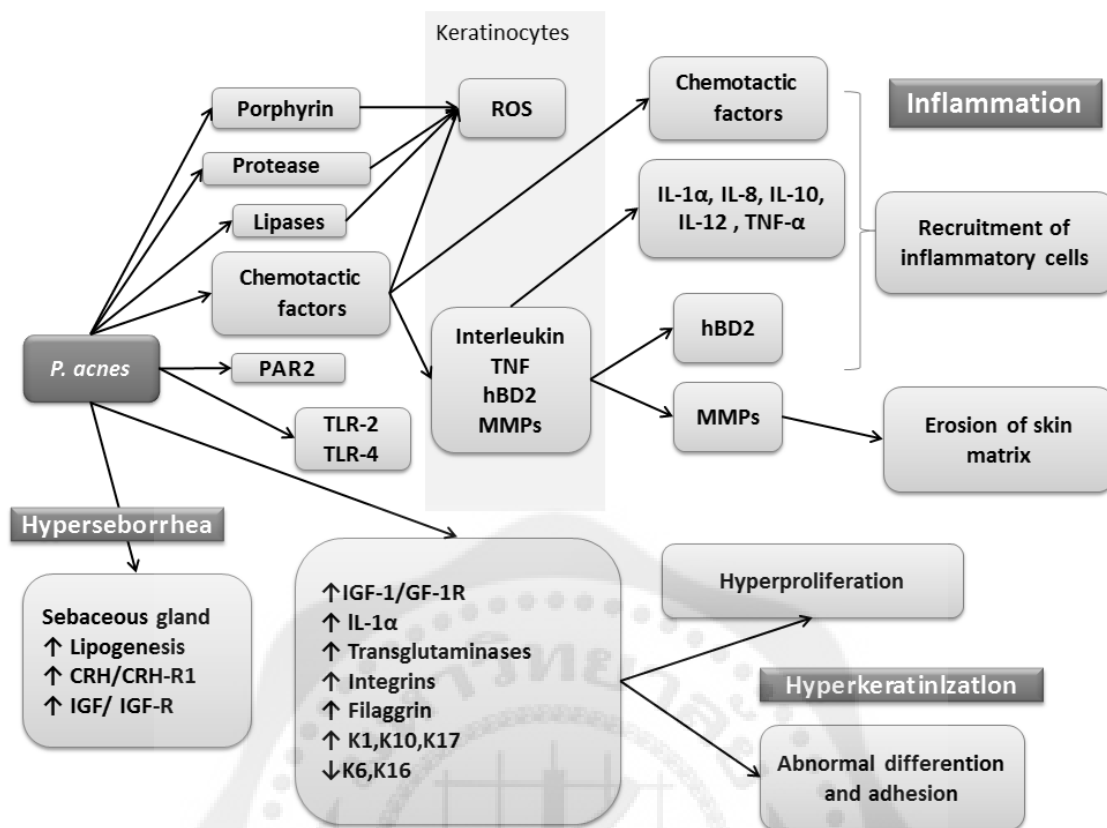
จากการศึกษาพบว่าในประชากรที่เป็นสิวจะมีการผลิตซีบัมมากกว่าประชากรที่ไม่เป็นสิว อย่างไรก็ตามปริมาณของซีบัมไม่ได้เป็นเพียงแค่ส่วนเดียวที่ทำให้เกิดสิว โดยจะขึ้นกับสัดส่วนของส่วนประกอบของซีบัมที่ต่อมไขมันผลิตขึ้น ซึ่งมีผลโดยตรงต่อการเกิดสิวมียีสสองชนิดคือ ไขมันชนิด triglycerides และไขมันชนิด lipoperoxides<sup>(10, 30)</sup>

เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* ในรูขุมขนนอกจากจะมีผลทำให้มีการลดลงของเซราไมด์ และมี squalene เพิ่มขึ้นดังที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว<sup>(10)</sup> ทำให้ไขมันชนิด triglycerides แตกตัวเป็น free fatty acid โดย free fatty acid จะทำให้เกิดการสะสมและเพิ่มจำนวนของแบคทีเรีย *P. acnes* เพิ่มขึ้น กระตุ้นให้เกิดการอักเสบและเกิดสิวอุดตันขึ้น ส่วนไขมันชนิด Lipoperoxidases ที่เกิดจาก squalene peroxidation ทำให้เกิดการสร้างไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) และกระตุ้นวงจรการเกิด peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR pathway) ส่งผลให้มีการสร้างไขมันซีบัม (sebum) เพิ่มมากขึ้น<sup>(31)</sup>

ในส่วนของฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen hormones) จะกระตุ้นให้เซลล์ไขมัน (sebocyte) มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) และมีการเปลี่ยนแปลงเซลล์ (differentiation) มากขึ้น ทำให้มีการผลิตซีบัม (sebum) เพิ่มมากขึ้น<sup>(30)</sup>

### 3) การพบเชื้อแบคทีเรียโพรพิโอนิแบคทีเรียมแอคเน่ บริเวณผิวหนัง (Presence of *Propionibacterium acnes* activity)

แบคทีเรียโพรพิโอนิแบคทีเรียมแอคเน่ (*Propionibacterium acnes*) ทำให้เกิดการอักเสบต่อผิวหนังโดยทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ชนิดที่ 4 (delayed type hypersensitivity response) ขึ้นในร่างกาย<sup>(32)</sup> และกระตุ้นให้ร่างกายสร้างเอนไซม์หลายชนิด เช่น เอนไซม์ไลเปส (lipase), โปรติเอส (protease), ไฮยาลูโรนิเดส (hyaluronidase), พอไฟริน (porphyrin) และคีโมแทคติกแฟคเตอร์ (Chemotactic factors) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ร่างกายใช้เพื่อกระตุ้นเรียกเซลล์อักเสบ<sup>(33)</sup> และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิล (neutrophil) ให้เข้ามาบริเวณผิวหนัง หลังจากนั้นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิล (neutrophil) จะปล่อยอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) ทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) ขึ้น โดยจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นสิวมียีสปริมาณเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* มากกว่าประชากรที่ไม่เป็นสิวมียีส<sup>(34)</sup>



ภาพประกอบ 2 แสดงความสัมพันธ์ของ *P. acnes* กับกลไกการเกิดสิว

เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* สามารถกระตุ้นให้มีการเพิ่มของ CD4+ T-cells และ innate immunity ต่างๆ ได้<sup>(35)</sup> เช่น toll-like receptor (TLR), antimicrobial peptides (AMP), protease-activated receptors (PAR) และ matrix metalloproteinase (MMP) ในผู้ป่วยสิวพบว่า มีจำนวน TLR-2 และ TLR-4 สูงขึ้นจากการกระตุ้นโดยเชื้อ *P. acnes* ในหนังกำพร้าส่วนบน (superficial epidermis) นอกจากนี้เชื้อ *P. acnes* สามารถกระตุ้น PAR-2 ทำให้เกิดการสร้าง proinflammatory cytokines (IL-1α, IL-8, IL-12 และ TNF-α), human β-defensin 2 (hBD2) และ matrix metalloproteinase (MMP-1,2,3,9 และ 13)<sup>(10)</sup>

เชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* สามารถสร้าง IL-1α และกระตุ้นการสร้าง IL-1, TNF-α โดย keratinocyte ส่งผลให้เกิดการสร้างสิ่วุดตัน (comedo)<sup>(35)</sup>

#### 4) การเกิดการอักเสบของผิวหนัง (Inflammatory Response)

หลังจากการที่มีการอุดตันของรูขุมขน (follicular hyperkeratinization) ทำให้เกิดสิ่วุดตันเม็ดเล็ก (microcomedone) เกิดขึ้น เคอราติน (keratin) ซีบัม (sebum) และเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* จะมีการสะสมเพิ่มขึ้นในรูขุมขน (hair follicle) ทำให้มีการขยายขนาดของสิ่วุดตันจนแตกออก ทำให้เคอราติน (keratin) ซีบัม (sebum) และแบคทีเรีย *P. acnes* แทรกเข้าสู่ผิวหนังชั้นหนัง

แท้ (dermis) ร่างกายจึงกระตุ้นการรวมตัวเซลล์อักเสบ (inflammatory cells) ต่างๆ เพื่อตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามา ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ (inflammatory response) ขึ้น<sup>(26)</sup>

เซลล์ที่พบมากที่สุดภายใน 24 ชั่วโมงแรกคือ เม็ดเลือดขาวชนิด CD4+ T- cell lymphocyte ซึ่งจะอยู่บริเวณหน่วยรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) และเม็ดเลือดขาวชนิด CD8+T lymphocyte พบมากบริเวณรอบเส้นเลือด (perivascular area) ภายหลังจาก 24 ชั่วโมงแรกจะมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) เข้ามาจากการเรียก (chemoattractant) ของสารไซโตไคน์คือ IL-12 และ IL-8<sup>(10, 36)</sup>

## 1.4 อาการทางคลินิก

### ประวัติ

สิวจะค่อยๆ เป็นมากขึ้น (gradual onset) เมื่อเข้าสู่วัยรุ่น แต่ถ้าผู้ป่วยมีสิ่วที่ขึ้นจำนวนมากอย่างรวดเร็ว (abrupt onset of acne) จะต้องสงสัยว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของการสร้างฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen hormone)<sup>(10)</sup> หรือจากยาบางชนิด เช่น ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน หรือชนิดทาเฉพาะที่ (anabolic steroid, corticosteroid) ยาโคติโคโทรปิน (corticotropin) ยาแก้นชักฟีโนโทอิน (phenytoin) เป็นต้น ซึ่งสิ่วที่เกิดขึ้นจากยานี้จะมีลักษณะเป็นแบบเดียวกันทั้งหมด (monomorphous)<sup>(37)</sup>

### ลักษณะของผื่นผิวหนัง<sup>(10, 37)</sup>

สิ่วพบมากบริเวณที่พบต่อมไขมันมาก คือ ใบหน้า รองลงมาคือบริเวณ หน้าอก หลัง ไหล่ โดยมีหลายรูปแบบดังนี้

1) สิวชนิดไม่อักเสบ (non-inflammatory lesions) คือ สิวที่เกิดจากการอุดตันของรูขุมขนแบ่งเป็น 2 ชนิดดังนี้

1.1 สิวหัวปิด, สิวหัวขาว (closed comedones, white head comedones)

1.2 สิวหัวเปิด, สิวหัวดำ (open comedones, black head comedones)

2) สิวอักเสบ (inflammatory lesions) แบ่งเป็น 3 ชนิดคือ

2.1 สิวอักเสบแดง (papules)

2.2 สิวหัวหนอง (pustules)

2.3 สิวอักเสบขนาดใหญ่ (nodules) ลักษณะคล้ายถุงน้ำ (cyst) แต่ไม่ใช่ถุงน้ำจริง (not true cyst) เนื่องจากไม่มีผนังของถุงน้ำ (cyst wall) การจัดลำดับความรุนแรงของสิ่วตามเกณฑ์ของลีดส์ (Leeds revised acne grading system)<sup>(38)</sup>

3) สิวระดับเล็กน้อย (mild acne) สิวไม่อักเสบเป็นส่วนใหญ่ หรือ มีสิ่วอักเสบแดง หรือสิ่วหัวหนอง น้อยกว่า 10 จุด และไม่มีสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์

4) สิวระดับปานกลาง (moderate acne) มีสิ่วอักเสบแดง หรือสิ่วหัวหนอง มากกว่า 10 จุด และสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์ น้อยกว่า 5 จุด

5) สิวระดับรุนแรง (severe) สิวอักเสบแดงมากกว่า 10 จุด และมีสิวก้อนเม็ดใหญ่ หรือซิสต์มากกว่า 5 จุด หรือมี nodule อักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำหรือมีหนองไหลมี sinus tract

### 1.5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นไม่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยสิว แต่หากสงสัยสิวที่เกิดจากการทำงานของต่อมหมวกไตทำงานผิดปกติ (hyperandrogenism) จำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจปริมาณฮอร์โมนดีไฮโดรอีพิแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต (Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) ที่จะเพิ่มสูงขึ้น<sup>(39)</sup> โดยหากตรวจพบฮอร์โมนดีไฮโดรอีพิแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต (Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) มากกว่า 8,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ต้องสงสัยโรคเนื้องอกของต่อมหมวกไต ส่วนโรคภาวะถุงน้ำในรังไข่ (polycystic ovary disease) จะมีสัดส่วนของฮอร์โมนลูทีไนซิง (Luteinizing hormone, LH) ต่อฮอร์โมนฟอลลิเคิลสติมูเลตติง (follicle-stimulating hormone, FSH) (LH:FSH ratio) มากกว่า 2 เท่า<sup>(37)</sup>

### 1.6 การวินิจฉัยโรค<sup>(37)</sup>

วินิจฉัยโรคได้จากการซักประวัติ การตรวจร่างกายพบสิว ระยะต่างๆ เช่น สิวอุดตัน หัวเปิด หัวปิด สิวอักเสบ สิวหัวหนอง สิวหัวช้าง บริเวณ ใบหน้า หลัง หรือ หนอก

### 1.7 ภาวะแทรกซ้อนจากสิว<sup>(37)</sup>

สิวทุกระยะสามารถทำให้เกิดผลแทรกซ้อนตามมาได้ ตัวอย่างเช่น รอยแดงจากสิว (post-inflammatory erythema) หรือรอยดำจากสิว (post-inflammatory hyperpigmentation) โดยเฉพาะในผู้ป่วยสิวมืดผิวคล้ำ หรือแผลเป็นจากสิว (permanent scarring)<sup>(10)</sup>

#### 1.7.1 แผลเป็นจากสิว (Acne scar)<sup>(40, 41)</sup>

รอยแผลเป็น (scar) รอยแดง (postinflammatory erythema) และรอยดำ (postinflammatory hyperpigmentation) จากสิว เป็นผลแทรกซ้อนที่เกิดจากทั้งสิวก้อนและสิวไม่อักเสบ โดยแบ่งออกเป็น

1) รอยแดง (postinflammatory erythema) และรอยดำ (postinflammatory hyperpigmentation) โดยรวมเรียกว่า Macular scar ซึ่งเป็นผลจากกระบวนการอักเสบ (inflammatory response)

2) แผลเป็นชนิดนูน (hypertrophic scar) และแผลคีลอยด์ (keloid) มักจะเป็นในตำแหน่งที่อก หลัง คาง

2.1 แผลเป็นนูน (hypertrophic scar) แผลเป็นนูน ไม่โตเกินขอบเขตของแผล

2.2 แผลเป็นนูนคีลอยด์ (keloidal scar) แผลเป็นนูน ที่โตเกินขอบเขตของแผล

### 3) แผลเป็นแบบหลุม (atrophic scar)

3.1 แผลเป็นหลุมไอซ์พิก (ice pick scar) เป็นหลุมแคบลึก ลักษณะเหมือนน้ำแข็งที่ถูกเหล็กเจาะน้ำแข็งเจาะโดยความลึกของแผลจะมากกว่าความกว้างของแผล มักเรียวแหลมลงไปลึกถึงชั้นหนังแท้หรือชั้นใต้ผิวหนัง เป็นรอยหลุมที่รักษาให้เรียบได้ยากที่สุด

3.2 แผลเป็นหลุมโรลลิง (rolling scar) แผลหลุมกว้างตื้น ขอบเขตไม่ชัดเจน มักพบพังผืด (fibrosis) เกาะติดในชั้นหนังแท้ เวลาดึงให้ตึงจะทำให้ขอบแผลเรียบได้ เป็นรอยหลุมที่ให้การรักษาค่อนข้างดีกว่ารอยหลุมแบบอื่นๆ

3.3 แผลเป็นหลุมบ็อกซ์คาร์ (box-car scar) แผลหลุมกว้างลึก ขอบเขตชัดเจนโดยความกว้างของแผลจะมากกว่าความลึกของแผลมักพบพังผืด (fibrosis) เกาะติดในชั้นหนังแท้ เวลาดึงให้ตึงไม่สามารถทำให้ขอบแผลเรียบได้ เป็นรอยหลุมที่รักษาได้ยากเช่นกัน

โดยสามารถแบ่งชนิดและความรุนแรง และวิธีการรักษาตามชนิดแผลเป็นได้ดังนี้

ตาราง 1 แสดงระดับและความรุนแรงของแผลเป็น (Qualitative grading system of Goodman and Baron) และแสดงวิธีการรักษาแผลเป็นโดยขึ้นกับระดับความรุนแรง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่<sup>(42)</sup>)

| Grade / Level | ลักษณะ                                                                                                                                                                                                        | ตัวอย่าง                                                                                 | ทางเลือกในการรักษา                                                                                                                                                                                              |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Macular    | รอยแดง ดำ หรือ รอยสีจางลงกว่าผิวปกติ ที่เรียบไม่นูน(Erythematous, hyper- or hypopigmented flat marks) มองเห็นได้ในระยะไกล                                                                                     | Erythematous, hyper- or hypopigmented flat marks                                         | Time, optimized home skin care, light-strength peels, microdermabrasion, vascular or pigmented lasers, or intense pulsed light                                                                                  |
| II. Mild      | รอยแผลเป็นชนิดหลุม หรือ นูน (atrophic or hypertrophic scar) ที่ระยะห่าง 50 เมตร (social distances) ยังมองเห็นได้ไม่ชัดเจน โดยสามารถใช้เครื่องสำอางปกปิดได้ หรือหัตถการสามารถบดบังได้                          | Mild rolling, small soft papular scars                                                   | Nonablative lasers, skin needling or rolling, microdermabrasion, dermal fillers                                                                                                                                 |
| III. Moderate | รอยแผลเป็นชนิดหลุม หรือ นูน ที่มองเห็นได้ชัดที่ระยะห่าง 50 เมตร (social distances) โดยไม่สามารถใช้เครื่องสำอางปกปิดได้ หรือหัตถการไม่สามารถบดบังได้ แต่ยังสามารถดึงเหี่ยยผิวแล้วเรียบได้ในกรณีแผลเป็นชนิดหลุม | More significant rolling, shallow boxcar, mild-to-moderate hypertrophic or papular scars | Ablative lasers, dermabrasion, medical skin rolling, fractionated resurfacing, dermal fillers if focal, subcision. Intralesional corticosteroids steroids or fluorouracil and/or vascular laser if hypertrophic |

## ตาราง 1 (ต่อ)

| Grade / Level | ลักษณะ                                                                                                                                                                                                         | ตัวอย่าง                                                                                                                                                | ทางเลือกในการรักษา                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV. Severe    | รอยแผลเป็นชนิดหลุม หรือหนูน ที่มองเห็นได้ชัดที่ระยะห่าง 50 เมตร (social distances) โดยไม่สามารถใช้เครื่องสำอางปกปิดได้ หรือหนวดเคราไม่สามารถบดบังได้ และไม่สามารถดึงเหี่ยยผิวแล้วเรียบได้ในกรณีแผลเป็นชนิดหลุม | Punched-out<br>atrophic (deep<br>boxcar), ice-pick,<br>bridges and<br>tunnels, marked<br>atrophy, dystrophic<br>significant<br>hypertrophy or<br>keloid | Punch techniques (float, excision<br>grafting), focal trichloroacetic acid<br>(CROSS technique) with or without<br>resurfacing techniques (including<br>fractionated resurfacing); fat<br>transfer; occasionally rhytidectomy<br>(กรณีรอยแผลชนิดหลุม); intralesional<br>corticosteroids steroids or<br>fluorouracil and/or vascular laser<br>(กรณีรอยแผลชนิดหนูน) |

### กลไกและขั้นตอนของกระบวนการสมานแผล (Stages of Wound Healing)<sup>(40-42)</sup>

แผลเป็นจากสิวได้ทั้งหมด แต่กระบวนการนี้จะช่วยบอกถึงขั้นตอนการเกิดแผลเป็นได้ โดยแบ่งกระบวนการเป็น 3 ขั้นตอนหลัก คือ

#### 1) ระยะแผลอักเสบ (inflammatory phase)

กระบวนการอักเสบจะเริ่มตั้งแต่ 24-48 ชั่วโมงแรก โดยอาจกินเวลาไปจนถึง 2 สัปดาห์หรือนานกว่าขึ้นกับแต่ละบุคคล โดยเส้นเลือดจะมีการหดตัวในระยะแรก ต่อมาจะขยายตัว เกิดเป็นรอยแดงจากเส้นเลือด (blanching) และยังเกิดการกระตุ้นการสร้างเม็ดสี (melanogenesis) ในขั้นตอนนี้เช่นกัน

ในระยะแรกจะมีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils เข้ามาก่อน ถ้าไม่มีการติดเชื้อแทรกซ้อน เซลล์ Neutrophils ก็จะลดจำนวนลง และจะมีเซลล์ macrophage เข้ามาเก็บกินเชื้อโรค เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ตายแล้ว กลไกการสมานแผล (wound healing process) ไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดรอย

แล้ว เซลล์ และ Fibrin clot ในระยะนี้จะสัมพันธ์กับสารกระตุ้นการอักเสบ (inflammatory mediators) chemotactic factors นอกจากนี้ยังมี histamine complements growth factors และมีการสังเคราะห์ Nitric oxide โดย Macrophage จะเป็นตัวสำคัญในการเหนี่ยวนำให้เกิด angiogenesis และการสร้าง granulation tissue ในขั้นตอนต่อไป

โดยในคนที่เกิดแผลเป็นจากสิวได้ง่ายนั้นจะมีกระบวนการอักเสบในขั้นตอนนี้ที่รุนแรงกว่าและนานกว่า โดยจากงานวิจัยของ Holland และคณะพบความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนระหว่างความรุนแรงกว่าและระยะเวลาของการอักเสบกับการเกิดแผลเป็นจากสิว ซึ่งทำให้สรุปได้ว่า หากรักษาสิวตั้งแต่ระยะแรกๆ จะช่วยป้องกันการเกิดแผลเป็นได้<sup>(43)</sup>

## 2) ระยะแผลสร้างเนื้อเยื่อ (proliferative phase)

ประกอบไปด้วยขบวนการสร้างผิวหนังชั้นหนังกำพร้าใหม่ (re-epithelialization), การสร้างเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) และการซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่หายไปโดยการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใหม่ (granulation) เซลล์ Fibroblast มีบทบาท สำคัญในการสร้าง Proteoglycans, Glycosaminoglycans, คอลลาเจน (Collagen) โดยจะสร้างคอลลาเจนชนิด 3 เป็นหลัก และทำหน้าที่ย่อยสลาย Fibrin หรือ Fibronectin เดิม เพื่อให้เกิด Granulation tissue ใหม่ขึ้นมาแทนที่ ซึ่งประกอบไปด้วย Hyaluronan (hyaluronic acid), Fibronectin, Collagen fibers type I, III, V และ Extracellular matrix อื่นๆ โดยเริ่มสร้างตั้งแต่วันที่ 4 หลังการเกิดแผล ซึ่งภาวะ hypoxia ในแผลจะทำให้เพิ่มการสร้างคอลลาเจนเกิดเป็นพังผืด (fibrosis)

ในส่วนของรอยแดงจากสิ่ว แม้ว่ากลไกการเกิดรอยแดงจากสิ่วยังไม่แน่ชัด แต่สามารถพออธิบายได้จากกลไกการสมานแผล รอยแดงจากสิ่วเกิดจากการที่มี neovascularization ทำให้เห็นเป็นสีแดง<sup>(44)</sup>

## 3) ระยะปรับโครงสร้างเพื่อความสมบูรณ์ของบาดแผล (remodeling phase)

ขั้นตอนนี้คอลลาเจนชนิด III ที่สร้างขึ้นในช่วงแรกจะเปลี่ยนไปเป็นคอลลาเจนชนิด 1 ซึ่งจะเป็นชนิดหลักในแผลเป็นในผิวหนังชั้นหนังแท้ และมีการปรับเปลี่ยนรูปร่างและสัดส่วนของคอลลาเจนโดยเอนไซม์คอลลาเจเนส (collagenases) โดยการทำงานจะขึ้นอยู่กับตำแหน่งแผล ซึ่งหากมีการเคลื่อนไหวน้อยหรือมีความตึงของผิวหนัง (skin tension) มากจะทำให้เกิดแผลเป็นนูน (hypertrophic scar) หรือแผลคีลอยด์ (keloid) เช่นที่ หน้าอก ไหล่ ส่วนที่หน้ามักจะเป็นรอยแผลเป็นหลุม (atrophic scar) ที่มีการสูญเสียเนื้อเยื่อบางส่วน อย่างไรก็ตามแผลเป็นหลุมจะมีการสร้างพังผืดที่มากเกินไปถึงรังใต้แผลเอาไว้เช่นกัน นอกจากนี้ในคนที่แผลเป็นนูนหรือแผลคีลอยด์จะมี fibroblasts ปริมาณมากขึ้นรวมทั้งมีสัดส่วนของคอลลาเจนชนิด I และ IV เพิ่มขึ้นด้วย โดยเกิดจากการควบคุมของ TGF- $\beta$ 1 gene ที่มีการทำงานที่มากขึ้น<sup>(45)</sup>

### 3.1 กระบวนการอักเสบในการสมานแผล

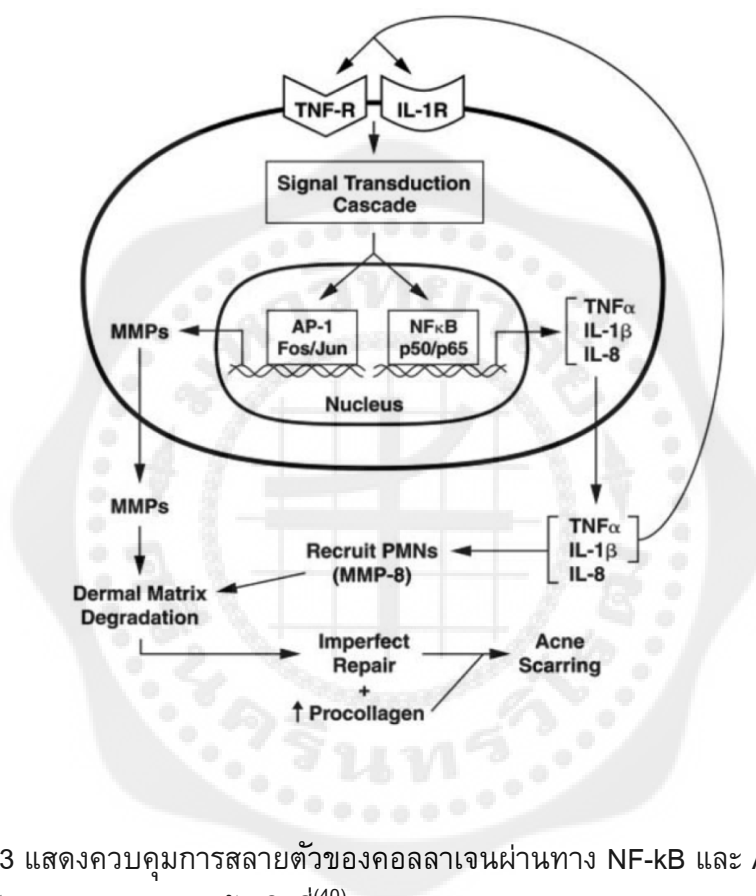
รายละเอียดของสารต่างๆ เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบนี้จะแสดงไว้ในภาพประกอบ 2 โดยแสดงถึงกระบวนการสร้างสาร cytokine และ Matrix metalloproteinases (MMP) ผ่านการควบคุมของ transcription factor คือ activated protein (AP)-1 และ nuclear factor (NF)- $\kappa$ B ซึ่งเซลล์ที่สามารถสร้างสาร MMP ได้อาจจะเป็น activated inflammatory cells (neutrophils and macrophages) หรือ wound cells (epithelial cells, fibroblasts and vascular endothelial cells) โดยสาร cytokines ต่างๆ ในภาพประกอบ 3 จะมีหน้าที่ดังนี้

3.1.1 TNF- $\alpha$  และ IL-1 $\beta$  จะทำหน้าที่กระตุ้น endothelial cells ให้เพิ่มการแสดง adhesion molecules เพื่อเพิ่ม inflammatory cells into the skin

3.1.2 IL-8 เป็น secondary cytokines ที่สร้างจาก keratinocytes อันเป็นมาจากการกระตุ้นของ TNF- $\alpha$  และ IL-1 $\beta$  ซึ่งทำหน้าที่เพิ่มการเข้ามาของ neutrophils ให้มากขึ้น

3.1.3 ซึ่งนอกจากในภาพประกอบ 6  $\text{TNF-}\alpha$  และ  $\text{IL-1}\beta$  ที่จะถูกควบคุมการสร้างมาจาก  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  แล้ว ยังสามารถกระตุ้นการสร้างผ่าน  $\text{AP-1}$  ได้เช่นกันผ่านทาง mitogenactivated protein (MAP) kinases

สำหรับ  $\text{AP-1}$  จะทำให้เกิดการสร้าง MMP ยกตัวอย่างเช่น  $\text{MMP-1}$  (collagenase-I) และ  $\text{MMP-8}$  ที่ถูกสร้างมาจาก neutrophil (Neutrophil collagenase) จะมีหน้าที่ ย่อยสลายคอลลาเจนชนิด 1 ที่เป็นคอลลาเจนหลักของชั้นหนังแท้



ภาพประกอบ 3 แสดงควบคุมการสลายตัวของคอลลาเจนผ่านทาง  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  และ  $\text{AP-1}$  transcription factor (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่<sup>(40)</sup>)

### 3.2 รอยดำจากการอักเสบ (postinflammatory hyperpigmentation)

กลไกการเกิดรอยดำจากสิว สัมพันธ์กับการเกิดรอยดำ (postinflammatory hyperpigmentation: PIH) โดยจะสามารถเกิดได้จาก 2 ตำแหน่ง คือ จากชั้นหนังกำพวด (epidermal basal layer) ที่จะเกิดเป็นสีน้ำตาล และชั้นหนังแท้ (dermis) ที่จะเกิดเป็นสีน้ำเงินอมเทา โดยชั้นหนังกำพวดจะเกิดจากการเพิ่มของเมลานิน (melanin) ส่วนชั้นหนังแท้จะเกิดจากเมลานินฟาจ (dermal melanophages) จากที่กล่าวถึงในข้างต้นในกระบวนการสมานแผลว่าสามารถกระตุ้น melanogenesis ได้ ซึ่งจากกระบวนการอักเสบจะมีการหลั่ง  $\text{IL-1}\alpha$  ที่จะไปกระตุ้น Keratinocyte growth factor (KGF) ให้หลั่งจาก fibroblasts ซึ่งจะทำให้เพิ่ม melanosome uptake

โดยความเข้มข้นหรือความรุนแรงของรอยดำจะขึ้นกับหลายปัจจัย (multifactorial) เช่นการโดนแสง UV (ultraviolet) เป็นต้น

นอกจากนี้ Arachidonic acid ที่หลั่งมาจากเซลล์ที่ถูกทำลาย (damage the cell membrane) จากกระบวนการอักเสบ เช่น Leukotrienes C4 (LTC4) และ D4 และ thromboxane B2 สามารถกระตุ้น melanogenesis ได้โดยเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) และทำให้เมลานोไซต์เจริญเติบโต และยังมีสารอื่นๆที่หลั่งจาก keratinocyte ที่ทำให้เกิดการกระตุ้นเมลานोไซต์ได้ เช่น histamine basic fibroblast growth factor, stem cell factor และ endothelin-1

### ตัวอย่างวิธีรักษาหลุมแผลเป็นจากสิว

- 1) การทำให้เซลล์ผิวหนึ่งหลุดลอกออก (Chemical Peeling)
- 2) การกรอผิว (Dermabrasion)
- 3) การเติมรอยหลุมด้วยสารเติมเต็ม (Fillers)
- 4) การรักษาหลุมแผลเป็นจากสิวด้วยเลเซอร์ (Laser Resurfacing)
- 5) การรักษาหลุมแผลเป็นจากสิวด้วยศัลยกรรม
- 6) Punch excision
- 7) Punch grafting
- 8) Elliptical excision
- 9) Subcision

การรักษารอยแผลเป็นจากสิวมักทำให้เสียค่าใช้จ่ายที่สูง วิธีการอาจยุ่งยาก ทำคู่คัมกับคุณภาพชีวิตที่อาจจะต่ำลง ดังนั้นการป้องกันการเกิดรอยแผลเป็นจึงมีความสำคัญในการช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และลดค่าใช้จ่ายที่จะเกิดตามมาในอนาคต<sup>(46)</sup> โดยจากงานวิจัยพบว่า การรักษาสิบบแบบเชิงรุก (aggressive treatment) ทั้งสิวกักเสบและไม่อักเสบจะช่วยลดโอกาสเกิดรอยแผลเป็นได้ ซึ่งการลดกระบวนการอักเสบของสิวมักมีส่วนช่วยลดการสร้างผังผืดหรือการตายของเนื้อเยื่อที่นำไปสู่รอยแผลเป็นได้<sup>(40)</sup>

นอกจากนี้สิวยังทำให้เกิดผลแทรกซ้อนทางจิตใจได้ ตัวอย่างเช่นทำให้ผู้ป่วยสูญเสียความมั่นใจในตนเอง ไม่กล้าเข้าสังคม เกิดความบกพร่องในการทำงาน มีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง เกิดความเครียด ถึงแม้กระทั่งเกิดความคิดในการตัวตาย เป็นต้น<sup>(25)</sup>

### 3.3 ระยะเวลาการเกิดรอยแผลเป็น

จากงานวิจัยของ Patel และคณะ<sup>(47)</sup> ที่ทำการศึกษาในคนไข้จำนวน 22 คน โดยรวมแล้วมีแผลเป็นทั้งหมด 104 จุด พบว่าการติดตามจากตั้งแต่ระยะเป็นสิวไปจนถึงเกิดแผลเป็นนาน 12 สัปดาห์นั้นเพียงพอต่อการศึกษาระยะการเกิดแผลเป็นชนิดหลุม

### 1.8 การพยากรณ์โรคของสิว (Prognosis)<sup>(37)</sup>

สิวเป็นโรคผิวหนังที่สามารถพบได้ในทุกเพศ ทุกเชื้อชาติและทุกวัย โดยเฉพาะในวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ สิวเป็นโรคที่สามารถหายเองได้ (spontaneous remission) ซึ่งในผู้ป่วยส่วนใหญ่สิวเริ่มหายเองตั้งแต่อายุประมาณยี่สิบปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางส่วนมีสิวจนถึงอายุสามสิบถึงสี่สิบปี<sup>(48)</sup>

## 2. การรักษาสิว (Treatment of acne)

### 2.1 การรักษาเฉพาะที่ (topical treatment)<sup>(10, 37)</sup>

#### 1) เจลทาเฉพาะที่เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide)<sup>(49)</sup>

เป็นยาทาเฉพาะที่ ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาสิวมากที่สุด ตัวยามีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย *P. acnes* โดยการทำให้เกิดปฏิกิริยาเคมีที่มีการรวมตัวของออกซิเจนกับแบคทีเรีย *P. acnes* (oxidative reaction) และทำให้แบคทีเรีย *P. acnes* ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนในการหายใจ (anaerobic bacteria) ตายจากการได้รับออกซิเจน นอกจากนี้ตัวยายังมีฤทธิ์ทำให้ไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์แตกตัว (hydrolysis of triglyceride) ลดการเปลี่ยนไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) เป็น free fatty acid ทำให้การเกิดสิวลดลงโดยไม่ทำให้เกิดการอุดตันของเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* มีฤทธิ์ comedolytic บ้างแต่ผลไม่ดีเทียบเท่า retinoids ชนิดทาเฉพาะที่<sup>(29)</sup>

เจลทาเฉพาะที่เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide) มีในรูปแบบของครีม (cream), โลชั่น (lotion), เจล (gel) การทายาให้ผู้ป่วยสิวยาทาในบริเวณที่เป็นสิว เวลาเช้าและเย็น 5-15 นาทีแล้วล้างออกด้วยน้ำยาทำความสะอาดผิว อย่างไรก็ตามเจลทาเฉพาะที่เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide) มีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการแห้ง (dryness) และการระคายเคือง (irritant) ในบริเวณที่สัมผัสสารได้

#### 2) ยาทาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซิน (clindamycin lotion)

เป็นยาทาฆ่าเชื้อเฉพาะที่ในรูปแบบของโลชั่น การทายาให้ผู้ป่วยสิวยาทาในบริเวณที่เป็นสิว เวลาเช้าและเย็น ปัจจุบันมีการรายงานถึงการเกิดเชื้อสิวดื้อยามากขึ้น ดังนั้นหากต้องใช้ยาทาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซิน (clindamycin lotion) ควรใช้ร่วมกับเจลทาเฉพาะที่เบนโซอิล เพอร์ออกไซด์ (topical benzoyl peroxide) เพื่อลดการเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยา<sup>(29)</sup>

ผลข้างเคียงที่พบได้ในการทานยาปฏิชีวนะคลินดาไมซิน (oral clindamycin) คือ เม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ท้องเสีย (diarrhea) ภาวะเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) และภาวะลำไส้อักเสบชนิดซูโดเมมเบรน (pseudomembranous enterocolitis) ผลข้างเคียงของยาทาฆ่าเชื้อเฉพาะที่คลินดาไมซินที่พบได้ คือ อาการแดง หรือผิวแห้ง<sup>(49)</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดซูโดเมมเบรน (pseudomembranous enterocolitis) ภายหลังการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทา clindamycin ดังนั้นข้อห้ามในการใช้ยาปฏิชีวนะคลินดาไมซินชนิดทา คือผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็น ลำไส้อักเสบชนิดท้องถิ่น (regional enteritis)

ลำไส้อักเสบชนิดอับเชอเรทีฟ (ulcerative colitis) หรือ ภาวะลำไส้อักเสบชนิดซูโดเมมเบรนที่เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic-associated colitis หรือ pseudomembranous enterocolitis) มาก่อน<sup>(50, 51)</sup>

### 3) ยาทาเฉพาะที่กรดวิตามินเอ (Topical retinoid)

เป็นยาทาเฉพาะที่ มีฤทธิ์ในการละลายหัวสิว (comedolytic) และต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) เหมาะในการใช้เพื่อทาเพื่อละลายหัวสิวดูดตัน และป้องกันการเกิดของสิว การทายาให้ผู้ป่วยสิวทาทาในบริเวณที่เป็นสิ้วทั่วหน้า ก่อนนอน เว้นรอบตา ร่องจมูกและรอบปาก เนื่องจากเป็นบริเวณที่สามารถเกิดการระคายเคืองได้ง่าย อย่างไรก็ตามยามีผลข้างเคียงคือ ทำให้หน้าแดงและลอกจากปฏิกิริยาการแพ้สัมผัสแบบระคายเคือง (irritant contact dermatitis) ได้นอกจากนี้ในระยะเวลา 1-2 อาทิตย์แรกของการใช้ยาอาจทำให้เกิดสิ้วเห่อมากขึ้นได้<sup>(37)</sup>

### การรักษาโดยยารับประทาน<sup>(10, 37)</sup>

1) ยารับประทานกลุ่มเตตราไซคลิน (Tetracycline) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) ได้แก่ ยาเตตราไซคลิน (tetracycline) ยาโดกซีไซคลิน (doxycycline) ยาไลมีไซคลิน (lymecycline)

2) ยารับประทานกลุ่มแมโครไลด์ (Macrolides) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) แต่ปัจจุบันใช้น้อยเนื่องจากมีภาวะดื้อยาสูง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือท้องเสีย เป็นยาที่พิจารณาเลือกใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 8-10 ปี หรือสตรีมีครรภ์

3) ยารับประทาน Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) เป็น first generation ของยากลุ่ม retinoids ออกฤทธิ์ยับยั้งทุกกลไกของการเกิดสิ้ว ได้แก่ การลดขนาดต่อมไขมันและลดการผลิตไขมัน ลดความหนาตัวของชั้น stratum corneum บริเวณรูขุมขน ลดปริมาณเชื้อก่อสิ้ว *P. acnes* และลดการอักเสบผ่านการยับยั้ง leukotriene B4 จัดเป็นยากลุ่ม pregnancy category X ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ สตรีที่ให้นมบุตร และผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ ผลข้างเคียงที่พบได้ คือ ผิวแห้งหรือเยื่อหูแห้ง (ร้อยละ 75-95), ภาวะไวแสง, ผอมร่าง, ไขมันในโลหิตสูง (ไขมัน cholesterol และ triglyceride), อาการต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูกเป็นต้น

**การรักษาสิ้วแบ่งตามความรุนแรงของสิ้วตาม clinical practice guideline ของสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย<sup>(52)</sup>**

#### 1) สิ้วระดับเล็กน้อย (mild acne)

พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ โดยสามารถเลือกยาเฉพาะที่ตัวใดตัวหนึ่งก็ได้ที่เป็นหลักฐานระดับ 1 คำแนะนำระดับ A หรืออาจใช้ยาทาเฉพาะที่ร่วมกันหลายตัวเพื่อเพิ่มผลการรักษาได้แก่

- Benzoyl peroxide 2.5%-5% (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Topical retinoid 0.01%-0.1% (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Clindamycin 1% solution (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Erythromycin 2%-4% solution หรือ gel (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Salicylic acid (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Azelaic acid (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C)
- Sulfur, resorcinol (หลักฐานระดับ 2, คำแนะนำระดับ C)

\* ตัวอย่างของการเลือกใช้ยาเพียงตัวเดียว คือ การเลือกใช้ยาทาเฉพาะที่ topical retinoid 0.01-0.1% ทาทั่วหน้าก่อนนอน สำหรับผู้ที่เป็นสิวะระดับเล็กน้อย และสิวะส่วนใหญ่เป็นสิวะอุดตันแต่อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของยาทาเฉพาะที่ topical retinoid นั้นในช่วง 1-2 อาทิตย์แรกจะทำให้เกิดหน้าลอก และสิวะเห่อได้

\* ตัวอย่างของการใช้ยาหลายตัว (combination therapy) เพื่อรักษาสิวะระดับเล็กน้อยที่เป็นสิวะอักเสบแดง คือการใช้ยาทาเฉพาะที่ benzoyl peroxide 2.5%-5% ทาก่อนล้างหน้าเวลาเช้าและเย็น 5-15 นาทีแล้วล้างออก ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ clindamycin 1% solution ทาหลังล้างหน้าเวลาเช้าและเย็น

\* หมายเหตุ ไม่ควรใช้ Clindamycin หรือ Erythromycin ทาอย่างเดียว (monotherapy) เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยา ควรใช้ร่วมกับ Benzoyl peroxide (combination therapy)

### 2) สิวะระดับปานกลาง (moderate acne)

พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ดังที่กล่าวไว้ในการรักษาสิวะระดับน้อย (mild acne) ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานคือ ยาในกลุ่ม Tetracycline (ยาที่แนะนำคือ Doxycycline 100 มิลลิกรัมต่อเม็ด รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเวลาเช้าและเย็น) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) ในกรณีที่แพ้ยาในกลุ่ม oral tetracycline ให้ใช้ oral erythromycin แทน

\* หมายเหตุ ไม่ควรใช้ยาทาเฉพาะที่ Clindamycin หรือ Erythromycin ทาร่วมกับการให้ยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทาน เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยาได้

### 3) สิวะระดับรุนแรง (severe acne)

พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ ร่วมกับให้ยา isotretinoin ชนิดรับประทาน ขนาดยา 0.5 ถึง 1 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ต่อ วัน (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) ร่วมกับการรักษาเสริม (adjunctive therapy) เช่น การกดสิวะ (comedo extraction), การฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าที่รอยโรค (intralesional corticosteroid), และการรักษาด้วยเลเซอร์หรือแสง (laser therapy and light therapy)

### 3. เชื้อก่อโรค *Propionibacterium acnes* กับการดื้อยาปฏิชีวนะรักษาสิว

มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกการเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยาของ Noguchi และคณะ<sup>(53)</sup> ค้นพบว่า เชื้อ *P. acnes* ที่ดื้อยาในกลุ่ม macrolide หรือ clindamycin (macrolide-clindamycin resistant *P. acnes*) มียีน (gene) ซึ่งทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของ 23s rRNA ทำให้เกิดการดื้อยาขึ้น โดยมียีนหรือเบส (base) ที่แตกต่างกันไปในการดื้อยาแต่ละชนิด การศึกษาของ Ross Ji และคณะ<sup>(54)</sup> ในปี ค.ศ.2003 พบอุบัติการณ์ของการเกิดเชื้อ *P. acnes* ดื้อยาเพิ่มขึ้นในประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป โดยประเทศที่พบอุบัติการณ์สูงสุด คือ ประเทศสเปน, กรีซ และอิตาลี ตามลำดับ (ร้อยละ 91, 76 และ 60 ตามลำดับ) โดยปัจจัยที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยามีด้วยกันหลักๆ คือ

- 1) ระยะเวลาและปริมาณที่ได้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic) ที่น้อยไป
- 2) การใช้ยาปฏิชีวนะมาก่อน หรือบอຍเกินไป หรือใช้ยาโดยไม่จำเป็น
- 3) การใช้ยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียวในการรักษา
- 4) การที่รักษาไม่ต่อเนื่อง (poor treatment compliance)<sup>(55-57)</sup>

ซึ่งปัญหาเชื้อ *P. acnes* ดื้อยานอกจากจะส่งผลทำให้การรักษาสิวล้มเหลวแล้วยังมีรายงาน (report case) ว่าพบการติดเชื้อที่รุนแรงในอวัยวะส่วนอื่นนอกจากผิวหนัง ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต และอาจเป็นสาเหตุของการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) ได้ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host)<sup>(58, 59)</sup> และการใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็นและผิดวิธี ยังส่งผลต่อเชื้อ Coagulase-Negative Staphylococci ที่เป็น normal flora ให้เกิดการดื้อยาได้อีกด้วย<sup>(56)</sup>

### 4. ปัญหาที่พบได้จากการรักษาสิว

- 1) ความร่วมมือในการรักษา (patient compliance)

ความร่วมมือในการรักษาเป็นส่วนที่สำคัญมากในการรักษาสิว โดยเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้การรักษาสิวล้มเหลวและยังทำให้โรคการกลับเป็นซ้ำได้ หากผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการรักษา (Poor patient compliance) อย่างถูกต้องและต่อเนื่อง<sup>(60, 61)</sup> และที่สำคัญยังเป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยาได้<sup>(56)</sup> ในส่วนของปัจจัยที่ส่งผลต่อความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย ส่วนหนึ่งมาจากผลข้างเคียงของยา เช่น การระคายเคือง แม้ว่าจะสามารถลดอาการข้างเคียงของยาโดยใช้มอยเจอร์ไรเซอร์ ปริมาณ หรือการใช้ยา หรือให้ความรู้ถึงผลข้างเคียงนี้คือสัญญาณที่ดีบ่งบอกถึงการออกฤทธิ์ของยา แต่อาจจะสร้างความยุ่งยากให้ผู้ป่วยบางรายจนหยุดใช้ยาไป นอกจากนี้การที่ต้องใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์หลายๆ ชนิด ยังเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยขาดยา ไม่ใช่ยาอย่างต่อเนื่อง<sup>(9, 62)</sup> ตัวอย่างเช่นงานวิจัยของ Yentzer และคณะในปี ค.ศ. 2010<sup>(63)</sup> พบว่าการใช้ยา 7.2% คลินดามัยซินฟอสเฟตเจล (clindamycin phosphate gel) ร่วมกับทา 0.025% เททรีโนอินครีม (tretinoin cream) ทาแยกกัน เทียบกับสูตรที่ผสมกันเป็นเนื้อเจล นั้นให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่าง

กัน แต่คนไข้พึงพอใจจะใช้ยาที่เป็นสูตรผสมมากกว่า และใช้ยาได้ตรงเวลาและสม่ำเสมอว่าถึง 27% ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่าจำนวนยาที่แพทย์สั่งจ่ายให้ผู้ป่วยใช้นั้นมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย<sup>(64)</sup> ดังนั้นการให้ความสำคัญในเรื่องความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย โดยการปรับปรุงปัจจัยที่มีผลเกี่ยวข้องเหล่านี้จะมีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาสิวอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

ตาราง 2 แสดงปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการรักษา<sup>(10)</sup>

| Improving patient compliance | What to do                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| General approach             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tailor treatment to the individual patient</li> <li>- Select a treatment that will not interfere with the patient's lifestyle</li> <li>- Take into account patient's preferences</li> <li>- Discussion before treatment</li> <li>- Provide clear instructions</li> </ul> |
| Educating the patient        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Explain the rhythm of improvement</li> <li>- Explain the role of cosmetics</li> <li>- Explain the role of sunlight, diet, stress</li> <li>- Explain potential side effects</li> <li>- Use of maintenance therapy</li> </ul>                                              |
| New formulations             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Micronized isotretinoin</li> <li>- Extended-release minocycline</li> <li>- New topical combination formulations</li> <li>- Short-contact topical retinoids</li> </ul>                                                                                                    |
| Minimizing side effects      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Low-dose oral isotretinoin when indicated</li> <li>- Avoid monotherapy with antibiotics</li> </ul>                                                                                                                                                                       |

## 2) ปรากฏการปกป้องผิวหนัง (Barrier function) และผลข้างเคียงของยารักษาสิว

ยารักษาสิวแทบทุกชนิดจะมีผลต่อปรากฏการปกป้องผิวหนังได้ ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา คือ เกิดการระคายเคือง<sup>(8, 65, 66)</sup> พบว่าเบนโซอิลเปอร์ออกไซด์นั้นเพิ่มการสูญเสียของน้ำ (TEWL; transepidermal water loss) ออกจากผิวหนังถึง 1.8 เท่า ทำให้เสียสมดุลในการส่งผ่านสารของเซลล์หนังกำพร้า (stratum corneum permeability barrier) และยังลดวิตามินอี (vitamin E (tocopherol)) ที่ผิวหนังทำให้สูญเสียความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ<sup>(65)</sup> แม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนายาที่เป็นสูตรน้ำ (water base) แต่พบว่าทายาทิ้งไว้น้ำจะระเหยออกทำให้เหลือแต่ตัวยา ส่งผลให้เกิดการระคายเคืองได้เช่นกัน<sup>(8)</sup> ส่วนกลุ่มเรตินอยด์ (retinoid) ผลข้างเคียงของยาจะทำให้เกิด retinoid dermatitis ซึ่งมีอาการแดง ลอก เป็นขุยได้ แม้ว่าอาการนี้จะ

สัญญาณบ่งบอกถึงว่ายา กำลังออกฤทธิ์และจะดีขึ้นใน 2-4 สัปดาห์ แต่ก็สามารถทำให้ผู้ป่วยล้มเลิกที่จะใช้ยาได้<sup>(65)</sup>

ในอดีตมีความเชื่อว่าสิวเกิดจากความมันบนใบหน้าเท่านั้น การที่ทำให้หน้าแห้งไม่มันจะสามารถช่วยรักษาสิวได้<sup>(10)</sup> แต่จากความรู้ในปัจจุบันพบว่า การที่หน้าแห้งเกินไปยังเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดสิว การลดลงของเซราไมด์ ทำให้เกิดการเพิ่มและหนาตัวของชั้นหนังกำพร้ารอบรูขุมขน (hyperkeratotic follicular epithelium) เกิดการอุดตันของรูขุมขน นอกจากนี้การที่เซราไมด์ลดลง ส่งผลให้ sphingosine ที่สร้างมาจากการ hydrolysis ของเซราไมด์ ลดลงด้วย สาร sphingosine มีบทบาทในการยับยั้งการแบ่งตัวของ *P. acnes* ดังนั้นหาก sphingosine ลดลง ยิ่งทำให้มีโอกาสในการเกิดสิวมากขึ้น<sup>(67)</sup> จากงานวิจัยพบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง TEWL ที่มากขึ้นกับ ระดับความรุนแรงของสิวที่มากขึ้น โดยพบว่า ผู้ป่วยสิวที่มีระดับความรุนแรงปานกลาง จะมี TEWL ที่สูงกว่าผู้ป่วยสิวที่มีระดับความรุนแรงน้อย<sup>(67)</sup> และเมื่อเทียบระหว่างผู้ที่เป็สิวและไม่เป็นสิว พบว่าผู้ป่วยสิวมีย TEWL ที่มากกว่า<sup>(67)</sup>

จากที่กล่าวมาข้างต้นนี้ทำให้เห็นถึงความสำคัญต่อการดูแลปราการปกป้องผิวหนัง นอกจากจะช่วยลดการระคายเคืองจากยารักษาสิวแล้ว ยังช่วยลดปัจจัยการเกิดสิวและทำให้การรักษาสิวมียประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้นได้<sup>(65)</sup>

## 5. สารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot®

เนื่องจากปัญหาในการรักษาสิวที่กล่าวถึงในข้างต้น ทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจในการวิจัยเพื่อหาทางเพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาสิว โดยการใช้สารสกัดจากสมุนไพรนั้นเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ โดยการผสมสารสกัดจากสมุนไพรหลายๆ ชนิด เพื่อประโยชน์ในการออกฤทธิ์ในหลายกลไกของการเกิดสิว ไม่ว่าจะเป็นการช่วยลดการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ ฆ่าเชื้อ *P. acnes* โดยมีกลไกในการฆ่าเชื้อที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยาได้ หรือการเพิ่มความชุ่มชื้นให้แก่ผิวหนังเพื่อลดการระคายเคืองจากยารักษาสิวหรือสารสกัดตัวอื่นๆ และยังเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาสิวจากการลดปัจจัยหนึ่งในการเกิดสิวนี้นี้ รวมไปถึงการลดผลแทรกซ้อนจากการเป็นสิว โดยหวังว่าสารสกัดจากสมุนไพรบางชนิดจะสามารถลดโอกาสการเกิดรอยแดง รอยดำ หรือรอยแผลเป็นจากสิวได้ และการผสมสารสกัดหลายชนิดซึ่งทำได้หลายหน้าที่ยังช่วยให้ผู้ป่วยสะดวกในการทายัง ซึ่งหวังผลว่าจะช่วยเพิ่มความต่อเนื่องในการใช้ยาได้อีกด้วย นอกจากนี้สารสกัดจากสมุนไพรยังค่อนข้างมีความปลอดภัยซึ่งในรายละเอียดจะขอล่าวถึงในส่วนถัดไปสำหรับสารแต่ละชนิด

สำหรับยาทาสารสกัดจากสมุนไพรที่ผู้วิจัยมีความสนใจในการทดสอบคือยาทารักษาสิว SCAGEL Acne Spot® ที่มีส่วนประกอบดังต่อไปนี้ *Allium cepa* bulb extract 12%, *Garcinia mangostana* fruit peel extract 5%, Niacinamide 4%, *Broussonetia papyrifera* bark extract 1%, *Aloe barbadensis* leaf extract 1%, *Malaleuca alternifolia* leaf oil ( Tea tree oil) 1% โดย

จะขอลำดับถึงส่วนประกอบของสารเรียงตามกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกระบวนการการเกิดสิวและ  
รอยแผลเป็นจากสิว

### 1) สารสกัดจากเปลือกมังคุด (*Garcinia Mangostana* fruit peel extract 5%)

มังคุด (Mangosteen) หรือชื่อทางวิทยาศาสตร์ (Scientific name) คือ *Garcinia mangostana* Linn. พบได้ในประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และเอเชียใต้ รวมถึงประเทศไทย<sup>(68)</sup> เปลือกของมังคุดใช้เป็นยาสมุนไพรมาช้านาน ซึ่งปัจจุบันมีงานวิจัยเกี่ยวกับประโยชน์ของเปลือกมังคุดมากมาย เช่น ประโยชน์ในการรักษาแผลติดเชื้อที่ผิวหนัง, บรรเทาอาการอักเสบ, ลดอาการท้องเสีย, รักษาโรคบิด (dysentery) และอหิวาตกโรค (cholera) และโรคอื่นๆ<sup>(68)</sup> โดยสารสกัดจากเปลือกมังคุดประกอบด้วยสารต่างๆ เช่น แซนโทน (xanthone) แทนนิน (tannin) เทอร์พีน (terpenes) แอนโทไซยานิน (anthocyanin) ฟีนอล (phenol) เป็นต้น<sup>(69, 70)</sup> โดยอนุพันธ์ของสารแซนโทน ที่มีในเปลือกมังคุดมีมากกว่า 50 ชนิด เช่น แอลฟา-แมงโกสติน ( $\alpha$ -mangostin), เบต้า-แมงโกสติน ( $\beta$ -mangostin), แกมมา-แมงโกสติน ( $\gamma$ -mangostin), gartinin และ garcinone เป็นต้น ซึ่งสารกลุ่มนี้เป็นสารที่มีประโยชน์ต่อการแพทย์ในหลายๆ ทาง โดยมีการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และกับสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) ว่าสามารถใช้เป็นสารต้านการอักเสบ (anti-inflammation) มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial) เชื้อรา (antifungal) เชื้อไวรัส (antiviral) ลดการแพ้ (antiallergy) และมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่สนับสนุนว่าสามารถยับยั้งการเกิดเนื้องอกได้<sup>(70, 71)</sup>

#### คุณสมบัติในการรักษาสิวของสารสกัดจากเปลือกมังคุด

##### ● ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial)

ในปี ค.ศ. 1983 Sundaram และคณะ<sup>(72)</sup> ทำการศึกษาวិจัยพบว่าสารแซนโทน โดยเฉพาะสาร  $\alpha$ -mangostin มีความสามารถในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis* ได้อย่างดี และมีความสามารถระดับปานกลางในการยับยั้งเชื้อ *Proteus* species, *Klebsiella* species, *Escherichia coli* ต่อมาในปี 1996<sup>(73)</sup> พบว่าสารประกอบแซนโทนหลายชนิดที่สกัดจากเปลือกมังคุด ได้แก่  $\alpha$ -mangostin  $\beta$ -mangostin gartinin และ garcinone E มีความสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* โดยสาร  $\alpha$ -mangostin มีความสามารถสูงสุดในการยับยั้งเชื้อเมื่อเทียบกับสารแซนโทนตัวอื่นๆ

สำหรับความสามารถในการยับยั้งเชื้อ *P. acnes* ในปี ค.ศ. 2005<sup>(15)</sup> มีการศึกษาคุณสมบัติของพืชสมุนไพรในประเทศไทย 19 ชนิด ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Staphylococcus epidermidis* และ *P. acnes* โดยพบว่า มีเพียง 13 ชนิด ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อทั้งคู่ และพบว่า สารสกัดจากเปลือกมังคุดมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโต

ของเชื้อ *P. acnes* มากที่สุด โดยมีค่า MIC เท่ากับ 39 µg/ml ซึ่งน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับสารสกัดจากพืชชนิดอื่น ต่อมาในปี ค.ศ. 2009 Pothitia และคณะ<sup>(14)</sup> ทำการศึกษาวิธีการสกัดสารจากเปลือกมังคุดเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ *P. acnes* พบว่าวิธีสกัดด้วย Dichloromethane สามารถสกัดได้สาร alpha-mangostin ในปริมาณมากที่สุด คือ 46.21±2.46%(w/w) และมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อทั้งสองชนิดมากที่สุด โดยมีค่า MIC ต่อเชื้อ *P. acnes* เท่ากับ 3.91 µg/ml โดยทุกวิธีการสกัดจะได้สาร alpha-mangostin เป็นสารประกอบหลัก จึงสรุปได้ว่า alpha-mangostin เป็นสารหลักในการยับยั้งเชื้อ *P. acnes* ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดสิว ในปี 2013 Udomsuppong K. และ Kukhetpitakwong R.<sup>(74)</sup> ได้ทำการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดจากเปลือกมังคุดต่อเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* โดยการสกัดด้วยเมทานอล (Methanol) แล้วนำมาสกัดต่อด้วยเฮกเซน (hexane), เอทิลอะซิเตท (ethyl acetate) และน้ำ พบว่ามีแถบเรื่องของสาร α-mangostin ในสารสกัดที่ได้จาก เมทานอล (Methanol), เฮกเซน (hexane), เอทิลอะซิเตท (ethyl acetate) และเมื่อทดสอบประสิทธิภาพการต้านเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* พบว่า สารสกัดด้วยเอทิลอะซิเตท มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* มากที่สุด โดยมีค่า MIC เท่ากับ 0.63 µg/ml และมีค่าความเข้มข้นต่ำที่สุดที่ฆ่าเชื้อได้ (Minimal Bactericidal Concentration, MBC) เท่ากับ 19.06 µg/ml

สำหรับกลไกการฆ่าเชื้อ *P. acnes* ยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่จากการทดสอบกลไกการฆ่าเชื้อของ α-mangostin ต่อเชื้อ *Streptococcus mutans*<sup>(75)</sup> และ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>(76)</sup> พบว่าเกิดจากการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ทำให้สมดุลการผ่านของสารเสียไป

● สารต้านการอักเสบ (anti-inflammation) และต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant)

ในปี 2007<sup>(77)</sup> มีการทดสอบความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระพบว่า สารสกัดจากเปลือกมังคุดมีความสามารถต้านอนุมูลอิสระอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า IC50 เท่ากับ 6.13 µg/ml และสามารถลด reactive oxygen species (ROS) ที่เกิดจากเชื้อ *P. acnes* อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า highest inhibitory ratio เท่ากับ 77.80 ±1.28% แล้วเมื่อนำเชื้อ *P. acnes* มาทดสอบกับเลือดของอาสาสมัครพบว่า สามารถลดการสร้าง TNF-α จาก peripheral blood mononuclear cells ที่เป็นผลมาจากการกระตุ้นของเชื้อได้อย่างมีนัยสำคัญ

● ตัวอย่างงานวิจัยในมนุษย์ (clinical trial) เพื่อรักษาสิว

จากความสามารถในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *P. acnes* ที่ดีโดยใช้ระดับความเข้มข้นของสารต่ำ จึงมีการศึกษาต่อยอดโดยการนำสารสกัดจากเปลือกมังคุดไปแปรรูปเป็นผลิตภัณฑ์รักษาสิวชนิดต่างๆ เช่น เจล (gel), น้ำยาใส (solution) แผ่นฟิล์มปิดสิว เป็นต้น

จากการศึกษาวิจัยทั้งหมดที่กล่าวมานี้ ทำให้ในปัจจุบันมีการผลิตผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการรักษาสิวขึ้น เช่น ในรูปแบบ เจล และ แผ่นแปะ เป็นต้น งานวิจัยในปี 2008<sup>(78)</sup> พบว่าเจลแต้ม

สิวจากสารสกัดเปลือกมังคุดที่มีส่วนประกอบคือ น้ำ 94.2%, Carbopol Ultrez-10 0.5%, Triethanolamine 0.5%, Panthenol 0.5%, Dimethicone 2.0%, Germaben II 0.8%, Polysorbate 20 1.0% และสารสกัดเย็นจากเปลือกมังคุดสด 0.5% มีความสามารถในการยับยั้งเชื้อ *P. acnes* และการทดสอบการยอมรับของผู้บริโภคเป้าหมาย จำนวน 120 คน ผู้บริโภค 71.7% ยอมรับผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของมหาวิทยาลัยเชียงใหม่<sup>(79)</sup> พบว่าผลิตภัณฑ์ทารักษาสิวจากสารสกัดมังคุดเป็นรูปแบบเจล และยาน้ำใส มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *P. acnes* โดยผลิตภัณฑ์สารสกัดมังคุดรูปแบบเจลและยาน้ำใสให้ค่า MIC ต่อเชื้อต่ำกว่า 5% benzoyl peroxide gel ดังนี้ 13.95, 14.22 และ 41.02  $\mu\text{g/ml}$  ตามลำดับ โดยผลิตภัณฑ์เจลและยาน้ำใสมังคุดไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองในอาสาสมัคร จากการประเมินความพึงพอใจของอาสาสมัครต่อผลิตภัณฑ์ทั้งสอง พบว่าผลิตภัณฑ์เจลได้รับความพึงพอใจโดยรวมอยู่ในระดับดี ส่วนผลิตภัณฑ์ยาน้ำใสอยู่ในระดับพอใช้

ในส่วนของรูปแบบรับประทาน ในปี 2013<sup>(80)</sup> มีการทดสอบโดยให้อาสาสมัครที่มีสิวะระดับรุนแรงน้อยและปานกลางรับประทานสารสกัดเปลือกมังคุด 400 mg 3 เม็ดต่อวันนาน 3 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอก โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้ยาทา retinoic acid 0.025% ทาตอนกลางคืนควบคู่ไปด้วย ผลการทดลองพบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดจำนวนสิวะ แต่ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยารับประทานสารสกัดเปลือกมังคุดมีการลดลงของระดับความรุนแรงของสิวะได้ดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับการพัฒนาแผ่นแปะรักษาสิวจากสารสกัดมังคุด ได้มีการพัฒนาแผ่นปิดสิวะ โดยเภสัชกรหญิง นิศารัตน์ บุญภักดีและ อังศนา เนตรปฏิภาณ<sup>(81)</sup> พบว่าค่า MIC ของสารสกัดเปลือกมังคุด ต่อ *P. acnes* มีค่าเท่ากับ 156  $\mu\text{g/ml}$  แต่เมื่อพัฒนาออกมาเป็นตัวแผ่นแปะผู้วิจัยทดสอบแผ่นแปะกับเชื้อ *Staphylococcus aureus* เท่านั้นไม่ได้ทดสอบกับ *P. acnes* ต่อมาเภสัชกรวฤณ ปัญญาทิยกุล และเภสัชกรหญิงณัฐกาน รื่นเกษม<sup>(82)</sup> ได้พัฒนาแผ่นแปะสิวะที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากเปลือกมังคุดและน้ำมันการพลู ที่มีสาร eugenol จากน้ำมันการพลูช่วยฆ่าเชื้อ *P. acnes* โดยสารสกัดทั้งสองมีค่า MBC เท่ากับ 39  $\mu\text{g/ml}$  และเมื่อพัฒนามาเป็นแผ่นแปะสิวะ polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyvinyl alcohol (PVA) และ glycerin พบว่ามี inhibition zone เท่ากับ 2.31 เซนติเมตร โดยคลินตามัยซินจะมี inhibition zone 1.78 เซนติเมตร และงานวิจัยของ ดร.พิกุลทอง ขอเพิ่มทรัพย์ และคณะ ได้พัฒนาแผ่นแปะสิวะเส้นใยนาโน (อนุสิทธิบัตร 1203000914 และ สิทธิบัตร 1201004415) จากการผลิตโดยวิธี Electrospinning process ผสมสารสกัดจากเปลือกมังคุดเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสและระบายอากาศลดความอับชื้น<sup>(83, 84)</sup>

ต่อมาได้มีการพัฒนาแผ่นปิดสิวะโปรตีนต่ำเพื่อลดอาการแพ้<sup>(85)</sup> โดยทางแพทย์หญิง จิรา คุณากรวงศ์<sup>(86)</sup> ได้ทดสอบประสิทธิภาพของแผ่นปิดสิวะแผ่นยางโปรตีนต่ำผสมสารสกัดจากเปลือกมังคุดและต้นก้ามปู โดยพบว่าแผ่นยางโปรตีนต่ำผสมสารสกัดจากเปลือกมังคุดและต้นก้ามปูสามารถช่วยให้สิวะหายเร็วกว่าแผ่นปิดสิวะไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) ที่ไม่ผสมสารออกฤทธิ์

- วามปลอดภัยของสารสกัดจากเปลือกมังคุด

ในปี ค.ศ. 2009 จินตนา ลือสุวรรณกิจ<sup>(87)</sup> ทำการศึกษาเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์เจลและยาน้ำใส่รักษาสิวจากพืชสมุนไพร พบว่า เจลมังคุดและยาน้ำใส่มังคุดไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองผิวหนังเบื้องต้นในสัตว์ทดลอง และในอาสาสมัคร ต่อมาในปี ค.ศ. 2010 วิสรุติม์ ต้นพัฒนรัตน์ และคณะ<sup>(88)</sup> ทำการศึกษาประสิทธิผลของการรักษาสิวด้วยการใช้ยาทาสิว 2% สารสกัดจากเปลือกผลมังคุด เปรียบเทียบกับการใช้ยาทา 1% คลินดามัยซิน พบว่าไม่พบผลข้างเคียงของการใช้ยาทาสิว 2% สารสกัดจากเปลือกผลมังคุด ส่วนของรูปแบบบรรทัดฐานจากงานวิจัยในปี 2013 ของ Sutono<sup>(80)</sup> ไม่พบผลข้างเคียงต่ออาสาสมัคร

## 2) สารสกัดจากใบต้นทีทรี หรือต้นชาออสซี่ (*Malealeuca alternifolia* leaf oil (Tea tree oil) 1%)

ต้นทีทรี หรือต้นชาออสซี่ (Tea tree) เป็นพืชที่อยู่ในสกุล (Genus) *Malealeuca* spp. โดยมีอยู่ด้วยกันหลายสปีชีส์ (species) เช่น *Malealeuca cajuputi* หรือที่เรียกว่า swamp tea tree ส่วน *Malealeuca quinquenervia* จะเรียกโดยทั่วไปว่า broad-leaved tea tree แต่ในทางปฏิบัติหรือทางการค้า หากกล่าวถึง Tea tree oil จะหมายถึง *Malealeuca alternifolia* oil ซึ่งเป็น essential oils ชนิดหนึ่ง<sup>(89)</sup> essential oils คือ สารประกอบแอมโรมาติก (Aromatic compounds) ของพืช ซึ่งเป็นสารประกอบอินทรีย์ระเหยง่าย (Volatile Organic Compounds) และสามารถมาใช้ทำเป็นสารหอมระเหยหรือน้ำหอม (fragrant substances)<sup>(90)</sup>

Tea tree oil มีส่วนประกอบของ เทอร์พีนไฮโดรคาร์บอน (terpene hydrocarbons) โดยมักเป็น โมโนเทอร์พีน (monoterpenes) เซสควิเทอร์พีน (sesquiterpenes) และสารประกอบแอลกอฮอล์ (associated alcohols)<sup>(89)</sup> โดยรายละเอียดของส่วนประกอบของ Tea tree oil มีดังแสดงในตารางที่ 3 แสดงส่วนประกอบของ Tea tree oil<sup>(89)</sup> โดยสารประกอบหลักก็คือ Terpinen-4-ol ซึ่งพบว่าเป็นสารที่มีประโยชน์ มีความสามารถในการเป็น สารต้านจุลชีพ (antimicrobial) และสารต้านการอักเสบ<sup>(91)</sup>

ตาราง 3 แสดงส่วนประกอบของ Tea tree oil<sup>(89)</sup>

| Component     | Composition (%)<br>ISO 4730 range | Component     | Composition (%)<br>ISO 4730 range |
|---------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------|
| Terpinen-4-ol | ≥30 (No upper limit is set)       | α-Pinene      | 1–6                               |
| γ-Terpinene   | 10–28                             | α-Terpineol   | 1.5–8                             |
| α-Terpinene   | 5–13                              | Aromadendrene | Trace–7                           |
| 1,8-Cineole   | ≤15 (No lower limit is set)       | δ-Cadinene    | Trace–8                           |
| Terpinolene   | 1.5–5                             | Limonene      | 0.5–4                             |

## ตาราง 3 (ต่อ)

| Component | Composition (%) | Component    | Composition (%) |
|-----------|-----------------|--------------|-----------------|
|           | ISO 4730 range  |              | ISO 4730 range  |
| p-Cymene  | 0.5–12          | Sabinene     | Trace–3.5       |
|           |                 | Globulol     | Trace–3         |
|           |                 | Viridiflorol | Trace–1.5       |

## คุณสมบัติในการรักษาสิวของสารสกัดจากใบต้นทีทรี

- ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial)

ได้มีการทดสอบ Tea tree oil ในหลายๆ รายงาน ว่ามีความสามารถในการต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยมีการทดสอบทั้งโดยวิธี Rideal-Walker coefficient และ วิธี Broth and agar test media ว่าสามารถต้านเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิด โดยมีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ใช้ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย (MIC: Minimum Inhibitory Concentration) ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ใช้ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (MBC: Minimum Bactericidal Concentration) ดังแสดงในตาราง 4 ซึ่งค่า MIC สำหรับเชื้อ *P. acnes* จะอยู่ที่ 0.05-0.63% (vol/vol) และมีค่า MBC เท่ากับ 0.5%<sup>(89)</sup> ซึ่งเมื่อทดสอบแยกเป็นสาร ค่าMIC ของ terpinen-4-ol และ  $\alpha$ -terpineol ต่อเชื้อ *P. acnes* จะเท่ากับ 0.16-0.31% and 0.08-0.16% ตามลำดับ<sup>(92)</sup> โดยจากการศึกษาเรื่องกลไกในการต้านเชื้อแบคทีเรีย พบว่ามีความสัมพันธ์กับความสามารถของสารไฮโดรคาร์บอน(hydrocarbon) ในการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของเชื้อ โดย 0.25% tea tree oil พบว่าในเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Escherichia coli* จะเกิดการสลาย (lysis) และรั่ว (leakage) ของเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิดการรั่วของโพแทสเซียมไอออน (potassium ion) นอกจากนี้ tea tree oil ยังสามารถยับยั้งกระบวนการหายใจของเซลล์ได้อีกด้วย ส่วนเชื้อ *P. acnes* นั้นยังไม่มีรายงานกลไกการต้านเชื้ออย่างชัดเจน<sup>(89, 93)</sup>

- สารต้านการอักเสบ (anti-inflammation) และต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant)

จากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์พบว่า 0.125% tea tree oil ความสามารถในการต้านการอักเสบ โดยสามารถลดการสร้าง TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  และ IL-10 ที่ผลิตโดย human peripheral blood monocytes ได้ 50% และลด prostaglandin E2 ได้ 30%<sup>(89)</sup>

โดยมีการศึกษาส่วนประกอบของ tea tree oil 3 ตัวคือ terpinen-4-ol,  $\alpha$ -terpineol และ 1, 8-cineole พบว่า terpinen-4-ol เท่านั้นที่ลด TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10 และ prostaglandin E2 ได้ นอกจากนี้ terpinen-4-ol และ  $\alpha$ -terpineol ยังสามารถลดการผลิต superoxide จากการกระตุ้น monocytes ได้ แต่ไม่ช่วยลด superoxide ที่สร้างจาก neutrophils<sup>(89)</sup>

แต่ต่อมามีรายงานว่าสามารถลด reactive oxygen species ได้ทั้งจาก neutrophils และ monocytes<sup>(94)</sup> ในส่วนของการต้าน histamine มีการทดลองในหนูทดลองพบว่า สามารถลดผิวหนังบวมจาก histamine ที่ฉีดเข้าไปที่ผิวหนังของหนูทดลองได้ ซึ่งเป็นการลด hypersensitivity reactions จาก mast cell degranulation<sup>(89)</sup>

ตาราง 4 แสดง MIC และ MBC ของ tea tree oil ต่อเชื้อต่างๆ<sup>(89)</sup>

| Bacterial species                        | % (vol/vol) |           |
|------------------------------------------|-------------|-----------|
|                                          | MIC         | MBC       |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>           | 1           | 1         |
| <i>Actinomyces viscosus</i>              | 0.6         | >0.6      |
| <i>Actinomyces</i> spp.                  | 1           | 1         |
| <i>Bacillus cereus</i>                   | 0.3         |           |
| <i>Bacteroides</i> spp.                  | 0.06–0.5    | 0.06–0.12 |
| <i>Corynebacterium</i> sp.               | 0.2–2       | 2         |
| <i>Enterococcus faecalis</i>             | 0.5–>8      | >8        |
| <i>E. faecium</i> (vancomycin resistant) | 0.5–1       | 0.5–1     |
| <i>Escherichia coli</i>                  | 0.08–2      | 0.25–4    |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>           | 0.6–>0.6    | 0.25      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>             | 0.25–0.3    | 0.25      |
| <i>Lactobacillus</i> spp.                | 1–2         | 2         |
| <i>Micrococcus luteus</i>                | 0.06–0.5    | 0.25–6    |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>     | 0.2–0.25    | 0.03–>0.6 |
| <i>Porphyromonas endodontalis</i>        | 0.025–0.1   | 0.025–0.1 |
| <i>P. gingivalis</i>                     | 0.11–0.25   | 0.13–>0.6 |
| <i>Prevotella</i> spp.                   | 0.03–0.25   | 0.03      |
| <i>Prevotella intermedia</i>             | 0.003–0.1   | 0.003–0.1 |
| <i>Propionibacterium acnes</i>           | 0.05–0.63   | 0.5       |
| <i>Proteus vulgaris</i>                  | 0.08–2      | 4         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>            | 1–8         | 2–>8      |
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | 0.5–1.25    | 1–2       |
| <i>S. aureus</i> (methicillin resistant) | 0.04–0.35   | 0.5       |
| <i>S. epidermidis</i>                    | 0.45–1.25   | 4         |
| <i>S. hominis</i>                        | 0.5         | 4         |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>            | 0.12–2      | 0.25–4    |
| <i>Veillonella</i> spp.                  | 0.016–1     | 0.03–1    |

- ตัวอย่างงานวิจัยในมนุษย์ (clinical trial) เพื่อรักษาสิว

ในปี ค.ศ.1990 Bassett และคณะ<sup>(18)</sup> ได้ทำการทดสอบแบบ Double-blinded comparative study โดยเปรียบเทียบระหว่าง 5% tea tree oil water-based gel กับ 5% benzoyl

peroxide water-based lotion ในอาสาสมัครที่มีสิ่วระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางจำนวน 78 คน สำหรับ 5% tea tree oil water-based gel กับ และ 61 คนสำหรับ 5% benzoyl peroxide water-based lotion โดยการทายา 2 ครั้งต่อวัน นาน 8 สัปดาห์ พบว่า

1) การรักษาทั้งสองสามารถลดจำนวนสิ่วทั้งหมดจากแรกเริ่มได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2) tea tree oil ลดจำนวนสิ่วอักเสบได้ 49% ส่วน benzoyl peroxide ลดได้ 68% โดย benzoyl peroxide มีประสิทธิภาพสูงกว่าในการลดสิ่วอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3) จำนวนสิ่วไม่อักเสบ: สำหรับสิ่วไม่อักเสบ tea tree oil ลดได้ 28% ส่วน benzoyl peroxide ลดได้ 35% โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม

4) ในส่วนของความมันของใบหน้า ทั้งคู่สามารถลดความมันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ benzoyl peroxide ควบคุมความมันได้ดีกว่า

5) พบอาการแสบ คัน ร้อนไหม้ ได้ โดยพบในกลุ่ม benzoyl peroxide มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ คือ 79% ส่วน tea tree oil พบ 44%

6) ในปี ค.ศ. 2005 Darabi และคณะ<sup>(95)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ single-blinded comparative study เปรียบเทียบระหว่าง 5% tea tree oil gel กับ 2% erythromycin gel กับอาสาสมัครที่มีสิ่วระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางจำนวนกลุ่มละ 30 คน โดยการทายา 2 ครั้งต่อวัน นาน 6 สัปดาห์ พบว่า

7) การรักษาทั้งสองสามารถลดจำนวนสิ่วทั้งหมดจากแรกเริ่มได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและไม่แตกต่างกัน โดย 5% tea tree oil gel ลดไป 50% จากแรกเริ่ม ส่วน 2% erythromycin gel ลดไป 40% จากแรกเริ่ม

8) โดยถ้านคิดเป็นสัดส่วนของคนที่มีสิ่วลดลงไป 50% จากแรกเริ่ม กลุ่ม tea tree oil จะมี 87.5% ส่วนกลุ่ม erythromycin จะมี 53.8% โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม

9) ส่วนผลข้างเคียงจากยา erythromycin มีผลข้างเคียงในระดับที่มากกว่า และทำให้อาสาสมัครต้องออกจากงานวิจัยมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี ค.ศ. 2007 Enshaieh และคณะ<sup>(17)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ Double-blinded comparative study เปรียบเทียบระหว่าง 5% tea tree oil gel กับยาหลอก vehicle (carbomer) gel กับอาสาสมัครที่มีสิ่วระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางจำนวนกลุ่มละ 30 คน โดยการทายา 20 นาทีแล้วล้างออก 2 ครั้งต่อวัน นาน 6 สัปดาห์ พบว่า

1) tea tree oil สามารถลดจำนวนสิ่วทั้งหมดได้ 43.6% จากแรกเริ่มและลด acne severity index 40.5% ส่วนยาหลอก ลดได้ 12% และ 40.5% ตามลำดับ ซึ่ง tea tree oil ให้ผลที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2) tea tree oil สามารถลดจำนวนสิ่วอุดตันได้ 40.24% ส่วนยาหลอก ลดได้ 12.13% ซึ่ง tea tree oil ให้ผลที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยทางผู้วิจัยได้ลงความเห็นว่

tea tree oil มีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งสิวอักเสบ และไม่อักเสบ ซึ่งผลนี้น่าจะมาจากฤทธิ์ของ tea tree oil ที่มีทั้งความสามารถในการต้านเชื้อแบคทีเรีย และในการต้านการอักเสบ

3) ส่วนผลข้างเคียง พบว่าเกิดอาการคันเล็กน้อยได้ โดย tea tree oil พบ 10% (3 คน) จากคนไข้ทั้งหมด และมี 3.33% (1 คน) ที่มีอาการแสบไหม้เล็กน้อย ส่วนยาหลอกพบอาการคันเล็กน้อย 6.6% และมี 6.6% (2 คน) ที่มีอาการแสบไหม้เล็กน้อย ซึ่งไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

ในปี ค.ศ. 2011 Yadav และคณะ<sup>(96)</sup> พบว่า 5% tea tree oil สามารถลดสิวไม่อักเสบได้เช่นกัน โดยลดได้ 52% ส่วนสิวอักเสบลดได้ 65.3% ซึ่งจากงานทบทวนวรรณกรรม ได้สรุปไว้ว่า 5% tea tree oil สามารถลดสิวทั้งหมดได้ 23.7-62.1% ใน 4-8 สัปดาห์<sup>(92)</sup>

- ความปลอดภัยของสารสกัดจากใบต้นทีทรี หรือต้นชาออสซี่

จากงานวิจัยในมนุษย์ในการรักษาสิวของ tea tree oil ดังข้างต้นจะไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงที่อันตรายรุนแรง มีเพียงอาการคัน แสบ แดง แห้ง ใต้เล็กน้อย โดยในส่วนของงานวิจัยอื่นๆที่รายงานผลข้างเคียงของ tea tree oil พบว่าแม้จากการทดสอบ patch test จะพบอัตราการแพ้และระคายเคืองได้น้อย แต่ในคนที่เป็นสิ่วจะพบผลข้างเคียงได้มากขึ้นกว่าคนที่ไม่เป็นสิ่ว ซึ่งอาจมาจากการระคายเคืองจากยาทาสิ่วตัวอื่นๆ หรือการที่ปฏิกิริยาการปกป้องผิวหนังไม่ดีจากการเป็นสิ่ว<sup>(92)</sup> จากการทดสอบการระคายเคืองที่หูกระต่ายที่ทำให้กลอก ไม่พบรายงานว่ามีอาการระคายเคือง สำหรับการทดสอบในมนุษย์โดยใช้ Finn chambers จากอาสาสมัคร 306 คนพบว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่มี irritancy score  $\leq 1$  โดยมีเพียง 4 คนที่ irritancy score  $> 1$  โดย mean irritancy score ของ tea tree oil แต่ละความเข้มข้นและการกำหนดค่า irritancy score จะแสดงในตารางที่ 5<sup>(97)</sup>

ตาราง 5 mean irritancy score ของ tea tree oil แต่ละความเข้มข้นและการกำหนดค่า irritancy score<sup>(97)</sup>

| Sample Mean                       | Irritancy score<br>(n = 306) | Irritancy score |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| 100% tea tree oil liquid          | 0.2505 $\pm$ 0.3565          | 0               | no visible reaction                |
| 25% tea tree oil in cream base    | 0                            | 1               | erythema alone                     |
| 25% tea tree oil in ointment base | 0.0008 $\pm$ 0.0090          | 2               | erythema with oedema,              |
| 25% tea tree oil in gel base      | 0.0060 $\pm$ 0.0456          | 3               | presence of vesiculation formation |
| 5% tea tree oil in cream base     | 0.0038 $\pm$ 0.0457          | 4               | presence of bulla formation        |
| Cream base only                   | 0                            |                 |                                    |

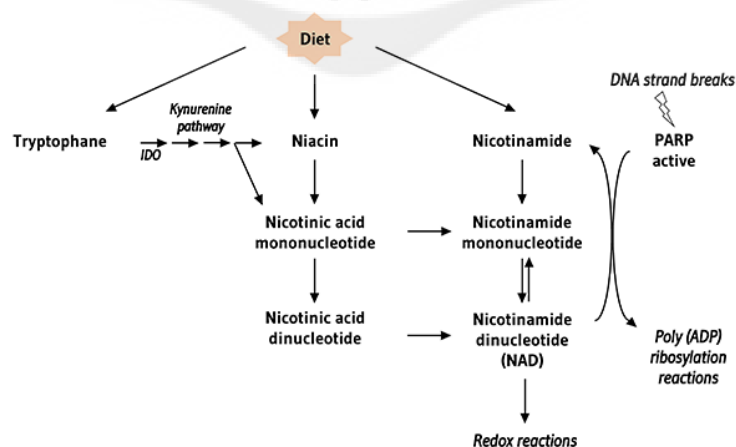
ส่วนงานวิจัยของ Veien และคณะ<sup>(98)</sup> จากอาสาสมัคร 217 คน ทดสอบ patch test โดยใช้ 10% tea tree oil พบว่า ไม่มีการระคายเคือง นอกจากนี้การมีรายงานว่า การแพ้จะเกิดจากการ oxidation ของสารที่เป็นผลมาจากความร้อน แสงแดด ทำให้มีโอกาสแพ้และระคายเคืองได้<sup>(99, 100)</sup> โดยอาสาสมัครกลุ่มเดียวกันในงานวิจัยของ Veien และคณะ<sup>(98)</sup> พบว่าเมื่อใช้ส่วนผสมในแบบต่างๆ เช่น โลชั่น (lotion) ร่วมกับ 5% tea tree oil จะพบ การระคายเคืองได้ 20% ซึ่งอาจเป็นผลจากส่วนผสมร่วม หรือ การ oxidation ของ tea tree oil สำหรับสารที่ทำให้เกิดการแพ้ (allergic reaction) หลักใน tea tree oil คือ 1, 8-cineole โดยจากการทดสอบในประเทศอิตาลีในอาสาสมัคร 725 คน พบว่า tea tree oil ที่ไม่ได้เจือจางจะมีอัตราแพ้ 2.4% ส่วน 5% และ 1% tea tree oil พบแพ้ 1 คนที่มีอาการแพ้ ส่วน 0.1% tea tree oil ไม่พบว่ามีอาการแพ้ในอาสาสมัคร ดังนั้นทางผู้วิจัยดังกล่าวจึงสรุปว่า tea tree oil จะมีโอกาสแพ้ได้ โดยขึ้นกับความเข้มข้น<sup>(101)</sup>

สรุปแล้วนั้น tea tree oil ก่อนข้างมีความปลอดภัย โดยอาการแพ้หรือระคายเคืองที่รุนแรงนั้นพบได้น้อยมาก ซึ่งสัมพันธ์กับความเข้มข้น โดยในงานวิจัยนี้จะมีส่วนผสมของ tea tree oil 1% ซึ่งพบอาการข้างเคียงได้น้อยมาก

### 3) ไนอะซินาไมด์ (Niacinamide 4%)

สำหรับในร่างกายวิตามินบี 3 (vitamin B3) ที่เราได้จากอาหารจะถูกร่างกายเปลี่ยนแปลงไปเป็น ไนอะซินาไมด์ (niacinamide) หรือเรียกอีกอย่างว่า นิโคตินาไมด์ (nicotinamide) เป็นอนุพันธ์ amide ของ วิตามินบี3<sup>(102)</sup>

ในปัจจุบันเรานำสาร ไนอะซินาไมด์สังเคราะห์ มาใช้เพื่อรักษาอาการทางผิวหนังมากมาย เช่น รักษาโรคผิวหนัง<sup>(103)</sup> ช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นให้แก่ผิวในโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis)<sup>(104)</sup> เป็นต้น โดยความสามารถที่สัมพันธ์กับการรักษาผิวสำหรับในงานวิจัยนี้ ได้แก่



ภาพประกอบ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของวิตามินบี 3 ที่ได้รับจากอาหารในร่างกาย<sup>(103)</sup>

### คุณสมบัติที่เกี่ยวข้องในการรักษาผิวของไนอะซิनाไมด์

- สารต้านการอักเสบ (anti-inflammation)

ไนอะซิनाไมด์ถูกค้นพบมากกว่า 10 ปี ในเรื่องความสามารถในการต้านการอักเสบ<sup>(105-107)</sup> ไม่ว่าจะเป็นฤทธิ์ยับยั้ง TNF- $\alpha$ <sup>(107)</sup> ในปีค.ศ. 2009<sup>(21)</sup> ได้มีการทดสอบความสามารถของไนอะซิनाไมด์ การยับยั้งสาร IL-8 จาก keratinocytes ที่เกิดจากการกระตุ้นโดย *P. acnes* ในหลอดทดลองโดยผ่านทาง NF-kB และ MAPK (Mitogen-activated protein kinases) pathways ซึ่งเชื่อว่ากลไกนี้เป็นกลไกหลักในการรักษาผิวของไนอะซิनाไมด์

- สารเพิ่มความชุ่มชื้นให้แกผิว (skin hydration) และเพิ่มการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte differentiation)

มีงานวิจัยหลายงานสนับสนุนว่า ไนอะซิनाไมด์สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของปราการป้องกันผิวแห้ง โดยช่วยเพิ่มการสร้างเซอรามาয়েน (ceramide) และลด TEWL ในผิวแห้ง ไม่ว่าจะเป็นจากการทดลองในหลอดทดลองโดยใช้เซลล์ keratinocytes ที่เพาะไว้ในหลอดทดลอง<sup>(108)</sup> และการทดสอบในมนุษย์โดยการใช้ไนอะซิनाไมด์เพื่อรักษาผิวแห้งที่แห้งและถูกทำลายจากการปิดเทป Standard D-Squame® แล้วลอกออก<sup>(109)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเพื่อเทียบความสามารถของไนอะซิनाไมด์ กับกรดนิโคตินิก (nicotinic acid) พบว่า ไนอะซิナไมด์กระตุ้นการสร้างเซอรามาয়েนได้ดีกว่า<sup>(108)</sup> ทำให้เซอรามาয়েนถูกนำมาช่วยเสริมในการรักษาโรค rosacea<sup>(110)</sup> และโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โดย 2% ไนอะซิナไมด์ครีมสามารถช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นให้แกผิวหนังชั้นนอก (stratum corneum) ลด TEWL และเพิ่มการหลุดลอกของเซลล์ผิวหนัง (desquamation index) โดยมีประสิทธิภาพสูงกว่า white petrolatum อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(104)</sup>

นอกเหนือจากความสามารถเพิ่มความชุ่มชื้นให้แกผิวหนังแล้ว ยังพบว่า ไนอะซิナไมด์ ช่วยเพิ่ม keratinocyte differentiation และลด keratinocyte proliferation จากการทดลองในหลอดทดลอง โดยการติดตามดู marker หรือตัวบ่งชี้ถึงการ differentiation และ proliferation ของ keratinocyte<sup>(111)</sup> ซึ่งความสามารถนี้ได้ถูกนำมาศึกษาต่อโดยการทดสอบในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) ที่เป็นโรคที่มี keratinocyte proliferation มากเกินไป และมี keratinocyte differentiation ลดลง พบว่าเมื่อใช้ไนอะซิナไมด์ในความเข้มข้นต่างๆ ร่วมกับ 0.005% แคลซิโปทรีน (calcipotriene) ไนอะซิナไมด์ที่มีความเข้มข้นที่สูงขึ้นจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเรียกว่ามี Dose-dependent response โดยขนาดสูงสุดที่ใช้ในการทดลองคือ 4% nicotinamide เมื่อใช้ร่วมกับ 0.005% แคลซิโปทรีน จะช่วยลด PASI (Psoriasis Area and Severity Index) scores ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(112)</sup> จากที่กล่าวมาข้างต้นนี้ไนอะซิナไมด์ อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผิวได้

- ฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนตัวของเมลานินโซม (Inhibit melanosome transfer)

จากการศึกษาพบว่าไนอะซิナไมด์ ไม่ได้มีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสและ melanogenesis จากการทดลองในหลอดทดลอง (เอนไซม์ไทโรซิเนสของเห็ด และเซลล์

melanocyte ตามลำดับ) แต่มีความสามารถในการยับยั้งการเคลื่อนตัวของเมลานินโซม (melanosome transfer)<sup>(113)</sup> โดยจากการทดลองในมนุษย์พบว่า 5% ไนอะซีนาไมด์ สามารถลดสีของรอยโรค กระแดด ผื่น และกระ ของอาสาสมัครอายุ 25-60 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหล่อ (vehicle moisturizer)<sup>(113)</sup>

นอกจากนี้ Josefia และคณะ<sup>(114)</sup> ยังได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ 4% ไนอะซีนาไมด์ กับ 4% ไฮโดรควิโนน ในอาสาสมัครอายุ 25-53 ปี จำนวน 27 คน พบว่า ยาทั้งคู่สามารถลด MASI score (Melasma Area and Severity Index) ได้ โดยเริ่มเห็นผลที่สัปดาห์ที่ 4 ทั้งคู่ และไม่แตกต่างกัน แม้ว่าเปอร์เซ็นต์การลด MASI score ของ 4% ไฮโดรควิโนนจะมากกว่า (4% niacin = 62%, 4% ไฮโดรควิโนน = 70%) ส่วนเมื่อวัดความแดงของผื่นจาก colorimetric assessment พบว่า 4% niacin จะพบค่าความแดงที่น้อยกว่า นอกจากนี้ผลข้างเคียงของยาทั้งสองที่ทา 4% ไนอะซีนาไมด์ พบว่าสามารถลดการย้อมติดสีเมลานินด้วยน้ำยา Fontana Masson ได้เมื่อเทียบกับก่อนรักษา โดยผลข้างเคียงของยาพบว่าเกิดขึ้น 18% จากคนที่ใช้ 4% ไนอะซีนาไมด์ ซึ่งน้อยกว่า 4% ไฮโดรควิโนน ที่พบ 29% โดยอาการจะมีเพียง แสบ แดง คันเล็กน้อย ซึ่งอาการจะลดลงตามเวลาที่ทายา

- ตัวอย่างงานวิจัยในมนุษย์ (clinical trial) เพื่อรักษาสิว

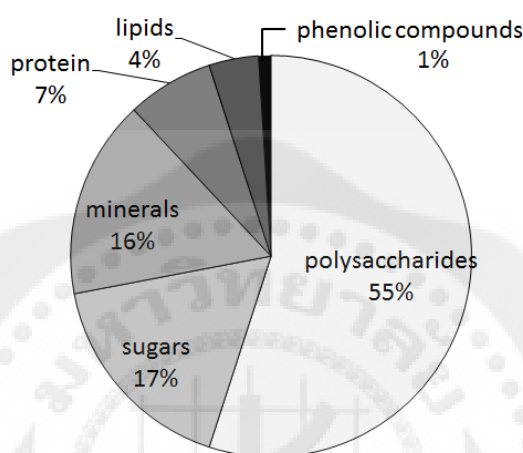
การใช้ไนอะซีนาไมด์ในการรักษาสิวนั้นเริ่มมีปรากฏในงานวิจัยตั้งแต่ปีค.ศ. 1995 Shalita และคณะ<sup>(19)</sup> ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาสิวของยาทา 4% ไนอะซีนาไมด์เจล เปรียบเทียบกับ 1% คลินดามัยซินเจลในอาสาสมัครจำนวน 76 คน (4% ไนอะซีนาไมด์เจล 38 คน และ 1% คลินดามัยซินเจล 38 คน) นาน 8 สัปดาห์ ซึ่งพบว่าสามารถลดจำนวนสิ่ว (สิ่วอักเสบและสิ่วหัวหนอง) ได้เทียบเท่ากัน โดยพบผลข้างเคียงได้ เช่น อาการ คันเล็กน้อย โดยไม่มีความแตกต่างจากผลข้างเคียงจากยา 1% คลินดามัยซินเจล ซึ่งต่อมามีงานวิจัยในปีค.ศ. 2008 ของ Yeşim และคณะ<sup>(103)</sup> ได้ทดสอบในอาสาสมัครจำนวน 41 คน ที่เป็นสิ่วระดับความรุนแรงน้อยและปานกลาง ก็ได้ผลไปในทิศทางเดียวกันและในปี ค.ศ. 2013 ได้ทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาสิวของยาทา ไนอะซีนาไมด์เจล ที่ใช้ความเข้มข้นเพิ่มเป็น 5% พบว่าสามารถรักษาสิวได้เทียบเท่ากับ 2% คลินดามัยซินเจล และสามารถช่วย รอยแดงหลังการเป็นสิ่วได้ และช่วยลดรอยดำจากสิ่วหรือการอักเสบได้ด้วย ซึ่งทางผู้วิจัยให้ความเห็นว่าผลมาจากฤทธิ์ต้านการอักเสบและฤทธิ์ยับยั้งเมลานินโซมเคลื่อนตัวของไนอะซีนาไมด์<sup>(20)</sup>

- ความปลอดภัยของไนอะซีนาไมด์

จากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นในมนุษย์ ไม่พบว่าไนอะซีนาไมด์ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง โดยผลข้างเคียงมักพบเพียงอาการ แห้ง คัน แสบร้อนเล็กน้อย และไม่ต่างจากยาที่ใช้เป็นยาในกลุ่มควบคุม เช่น white petrolatum<sup>(104)</sup> หรือ คลินดามัยซิน<sup>(19, 20, 103)</sup>

#### 4) สารสกัดจากว่านหางจระเข้ (*Aloe barbadensis* leaf extract 1%)

ว่านหางจระเข้ (Aloe) มีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า *Aloe vera* หรือ *Aloe barbadensis*<sup>(115)</sup> นิยมใช้เป็นพืชสมุนไพรมานานโดยมักใช้เพื่อรักษาและสมานแผลในทหารตั้งแต่สมัยอเล็กซานเดอร์มหาราช (Alexander the Great) และคริสโตเฟอร์ โคลัมบัส (Christopher Columbus)<sup>(23)</sup> ส่วนประกอบของว่านหางจระเข้นั้นเป็นน้ำ 98% และส่วนประกอบอื่นๆ ดังภาพประกอบ 5<sup>(116)</sup> ซึ่งสารประกอบโดยละเอียดแสดงไว้ดังในตารางที่ 6 ซึ่งเป็นส่วนของทั้งเจลภายในใบและส่วนของเนื้อยางสีเหลืองในเปลือกด้านในของใบ<sup>(117)</sup>



ภาพประกอบ 5 แสดงส่วนประกอบของว่านหางจระเข้(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่<sup>(116)</sup>)

ตาราง 6 แสดงส่วนประกอบของว่านหางจระเข้<sup>(117)</sup>

| Class                                                 | Compound                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anthraquinones/anthrones                              | Aloe-emodin, aloetic-acid, anthranol, aloin A and B (or collectively known as barbaloin), isobarbaloin, emodin, and ester of cinnamic acid                                                                                           |
| Carbohydrates                                         | Pure mannan, acetylated mannan, acetylated glucomannan, glucogalactomannan, galactan, galactogalacturan, arabinogalactan, galactoglucoarabinomannan, pectic substance, xylan, and cellulose                                          |
| Chromones                                             | 8-C-glucosyl-(2'-O-cinnamoyl)-7-O-methylaloediol A, 8-C-glucosyl-(S)-aloesol, 8-C-glucosyl-7-O-methyl-(S)- aloesol, 8-C-glucosyl-7-O-methylaloediol, 8-C-glucosylnoreugenin, isoaloesin D, isorabaichromone, and neoaloesin A        |
| Enzymes                                               | Alkaline phosphatase, amylase, carboxypeptidase, catalase, cyclooxygenase, cyclooxygenase, lipase, oxidase, phosphoenolpyruvate carboxylase, and superoxide dismutase                                                                |
| Inorganic minerals                                    | Calcium, chlorine, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, potassium, phosphorous, sodium, and zinc                                                                                                                            |
| Vitamins                                              | B1, B2, B6, C, E, and folic acid                                                                                                                                                                                                     |
| Miscellaneous, including organic compounds and lipids | Arachidonic acid, $\gamma$ -linolenic acid, steroids (campesterol, cholesterol, $\beta$ -sitosterol, triglycerides, triterpenoid, gibberellin, lignins, potassium sorbate, salicylic acid, uric acid, $\beta$ -carotene, and choline |

## ตาราง 6 (ต่อ)

| Class       | Compound                                                                                                                                                                              |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amino acids | Alanine, arginine, aspartic acid, glutamic acid, glycine, histidine, hydroxyproline, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, threonine, tyrosine, and valine |
| Proteins    | Lectins and lectin-like substance                                                                                                                                                     |
| Saccharides | Mannose, glucose, L-rhamnose, and aldopentose                                                                                                                                         |

## คุณสมบัติที่เกี่ยวข้องในการรักษาผิวของสารสกัดจากว่านหางจระเข้

- สารต้านการอักเสบ (anti-inflammation) และต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant)

จากการทดสอบในหลอดทดลองพบว่าว่านหางจระเข้สามารถลดการเกิดอนุมูลอิสระและ prostaglandin E<sub>2</sub> ได้<sup>(118)</sup> โดยต่อมาในการวิจัยในหลอดทดลองที่นำเยื่อบุผนังลำไส้ (colorectal mucosa) ของมนุษย์มาทดสอบพบว่าผลเป็นในทางเดียวกันคือ สารสกัดว่านหางจระเข้สามารถลดการสร้าง prostaglandin E<sub>2</sub> และ IL-8 ได้<sup>(119)</sup> ในส่วนของการทดลองในมนุษย์ ได้มีการทดสอบเจลว่านหางจระเข้ 97.5% เทียบกับ 1% ไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone) ในอาสาสมัครที่ถูกกระตุ้นให้ผิวหนังแดงโดยใช้ UVB ซึ่งพบว่า เจลว่านหางจระเข้มีความสามารถในการลดความแดงของผิวหนังช้ากว่า 1% ไฮโดรคอร์ติโซน คือ เริ่มออกฤทธิ์ ที่ 48 ชั่วโมง ส่วน 1% ไฮโดรคอร์ติโซน เริ่มออกฤทธิ์ ที่ 24 ชั่วโมงแต่มีความสามารถในการลดความแดงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงหลัง 48 ชั่วโมง<sup>(120)</sup>

- ความสามารถในการเป็นสารปรับระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulators)

มีการค้นพบว่าสาร G1C2F1 ที่สกัดจากว่านหางจระเข้ มีความสามารถเป็นสารปรับระบบภูมิคุ้มกันป้องกันการทำลาย Langerhans cells ที่ผิวหนังจากรังสี UVB (ultraviolet B) จากการทดลองในหลอดทดลอง<sup>(121)</sup> และในสัตว์ทดลอง<sup>(121)</sup> นอกจากนี้ยังมีการสอบความสามารถของสารสกัดว่านหางจระเข้สดและแบบผ่านกระบวนการการผลิต พบว่าสามารถป้องกันการสลายตัวของโปรตีน (protein) ในเส้นผมจากการโดนรังสี UV (ultraviolet) ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับสารสกัดว่านหางจระเข้แบบผ่านกระบวนการการผลิต ซึ่งเชื่อว่าเป็นเพราะของสารสกัดว่านหางจระเข้สด มีสารอลอีน (aloin) ที่มาจากยางสีเหลืองของเปลือกด้านในของว่านหางจระเข้ที่เป็นสารกันแดดได้<sup>(122)</sup> ซึ่งในอนาคตอาจมีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ทำจากว่านหางจระเข้มาใช้ในการป้องกันผิวหน้าจากแสงแดด เพราะในปัจจุบันสารที่ใช้ผสมในครีมกันแดด เช่น para-aminobenzoate (Padimate) and 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate (2-EHMC) ไม่มีความสามารถในการปรับระบบภูมิคุ้มกันได้<sup>(121)</sup>

- สารเพิ่มความชุ่มชื้นให้แกผิว (skin hydration)

จากการศึกษาของ Shweta และคณะ<sup>(123)</sup> พบว่าเจลว่านหางจระเข้สามารถเพิ่มความชุ่มชื้น (skin hydration) และความยืดหยุ่น (skin viscoelasticity) ให้แก่ผิวหนังหลังจากทาเพียง 1 ครั้งและเมื่อทาต่อเนื่องกันนาน 3 สัปดาห์ซึ่งมีความแตกต่างจากค่าแรกเริ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งคู่โดยเปอร์เซ็นต์ของความชุ่มชื้นและความยืดหยุ่นที่เพิ่มขึ้นจากค่าแรกเริ่มแสดงดังในตาราง 7

ตาราง 7 แสดงความชุ่มชื้น และความยืดหยุ่นของผิวหนังหลังทาสารสกัดจากว่านหางจระเข้<sup>(123)</sup>

|                                                               | Aloe vera |      |      | Moisturizers                         |      |       |
|---------------------------------------------------------------|-----------|------|------|--------------------------------------|------|-------|
|                                                               | 1 hr      | 2 hr | 3 hr | 1 hr                                 | 2 hr | 3 hr  |
| % increase in skin hydration after single application at 0 hr | 66±6      | 63±6 | 63±6 | 59±8                                 | 60±9 | 65±10 |
| Moisturizers                                                  | Aloe vera |      |      |                                      |      |       |
| % increase in skin hydration at 3 wk                          | 67±9      |      |      | % increase in skin hydration at 3 wk |      |       |
|                                                               | 69±4      |      |      |                                      |      |       |

ต่อมาจากการศึกษาของ Susi และคณะ<sup>(124)</sup> พบว่า เจลว่านหางจระเข้ 0.1%, 0.25%, 0.5% มีคุณสมบัติเป็น humectant ที่ทำให้ผิวหนังมีความชุ่มชื้นมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ได้ป้องกันการระเหยของน้ำออกจากผิวหนัง (Transepidermal water loss: TEWL) นอกจากนี้ยังมีการใช้คุณสมบัติเพิ่มความชุ่มชื้นนี้ไปผลิตเป็นถุงมือเจลว่านหางจระเข้ที่ผลิตจากเจลว่านหางจระเข้ 25% เคลือบผิวถุงมือด้านในไว้ในการรักษาคนที่มีผิวหนังแห้งจากการงาน ซึ่งพบว่าได้ผลดี<sup>(125)</sup> โดยคุณสมบัตินี้เป็นผลมาจาก mucopolysaccharide ที่อยู่ในว่านหางจระเข้<sup>(23)</sup>

● **ความสามารถในการรักษา ช่วยสมานแผล (promote wound healing process) และรักษารอยแตกลาย (striae)**

มีการทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดจากว่านหางจระเข้อยู่หลายงานวิจัย เช่น ในปี ค.ศ. 2010<sup>(126)</sup> มีการทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาแผลในผู้ป่วยหลังผ่าตัด haemorrhoidectomy ด้วยการทา ผงเจลว่านหางจระเข้ 0.5% เทียบกับครีมที่มีส่วนผสมของ liquid white paraffin, sterile alcohol, cetyl alcohol, solid white paraffin และ propylene paraben เป็นยาหลอกที่มีการทดสอบแล้วว่าไม่มีความสามารถในการสมานแผล พบว่าผงเจลว่านหางจระเข้ 0.5% สามารถช่วยให้แผลหายอย่างสมบูรณ์ใน 14 วัน ในอาสาสมัครทุกคน ในขณะที่กลุ่มยาหลอกมีจำนวนคนที่แผลหายอย่างสมบูรณ์ใน 14 วันเพียง 4% ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ปริญาณิพนธ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒของ นายแพทย์ ประโพร อัครวรฤทธิ<sup>(127)</sup> ได้ทดสอบเปรียบเทียบประสิทธิภาพของครีมสมุนไพรที่มีส่วนผสมได้แก่ กับ 0.1% เทรติโนอินคริม (tretinoin cream) ในการรักษารอยแตกกลายพบว่ามีความสามารถในการลดขนาด ความหยาบของผิวหนัง และมีการเปลี่ยนแปลงของสี เทียบเท่ากัน

อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในปี ค.ศ. 2012<sup>(128)</sup> ยังไม่มีการยืนยันถึงความสามารถในการรักษาแผลทั้งแผลในระยะเริ่มต้น (acute wound) และแผลเรื้อรัง (chronic) อย่างชัดเจน เนื่องจากการทดลองส่วนใหญ่มีข้อผิดพลาดในการออกแบบการทดลอง และอคติสูง (high risk bias) เช่น อัตราการถอนตัวจากโครงการ (drop-out rate) สูง เป็นต้น จึงทำให้จำเป็นต้องมีการทดสอบเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

#### ● ตัวอย่างงานวิจัยในมนุษย์ (clinical trial) เพื่อรักษาสิว

สำหรับความสามารถในการรักษาสิว ยังไม่มีงานวิจัยที่ทดสอบสารสกัดว่านหางจระเข้เพียงตัวเดียวโดยไม่ผสมสารตัวอื่นในการทดสอบประสิทธิภาพ โดยในปี ค.ศ. 2014<sup>(129)</sup> มีการทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาสิวของ เจลว่านหางจระเข้ 50% ทา 2 ครั้งต่อวัน ร่วมกับทา 0.025% เทรติโนอินคริม ในตอนเย็น เทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นยาหลอก ทาร่วมกับ 0.025% เทรติโนอินคริม พบว่ากลุ่มที่ทาเจลว่านหางจระเข้ ร่วมด้วยนั้นมีความสามารถลดจำนวนสิวกักเสบ สิวไม่อักเสบ สิวทั้งหมด ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม รวมทั้งพบผลข้างเคียงในส่วนของการแดงหลังทายาน้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งทางผู้วิจัยของงานวิจัยนี้ได้ลงความเห็น ว่าว่านหางจระเข้นั้นมีความสามารถในการลดอนุมูลอิสระ สารกระตุ้นการอักเสบจากเม็ดเลือดขาว และยังช่วยรักษาแผลโดยทั้งหมดนี้จึงช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาสิว

#### ● ความปลอดภัยของสารสกัดว่านหางจระเข้

การนำว่านหางจระเข้มาใช้เพื่อเป็นยาทาภายนอก และใช้กิน ก่อนข้างมีความปลอดภัยสูงเนื่องจากตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา 20 ปี พบรายงานการแพ้ไม่ถึง 10 ราย และมีอาการไม่รุนแรง ซึ่งจากงานวิจัยในมนุษย์ที่ใช้ว่านหางจระเข้ในการรักษาแผลนั้นไม่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียง มีเพียง 2 งานวิจัย ที่ใช้เจลว่านหางจระเข้ในการรักษาแผลเริม (herpes) ที่อวัยวะเพศ พบว่ามีอาการคันเพียงเล็กน้อย และหายไปเองใน 24 ชั่วโมง<sup>(130, 131)</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานผลข้างเคียงของว่านหางจระเข้ซึ่งเป็นเพียงการรายงานผู้ป่วย (case report) โดยสารที่อาจจะเป็นสาเหตุของการแพ้คือ aloin, emodin ซึ่ง aloin เป็นสาร anthraquinone เป็นยางที่เปลือกว่านหางจระเข้ดังภาพประกอบ 6 ที่มีรายงานว่าทำให้เกิดการระคายเคืองได้ แต่เจลว่านหางจระเข้ส่วนมากที่ใช้ทาจะสกัดสาร aloin ออกระหว่างกระบวนการผลิตเพื่อลดการระคายเคือง<sup>(132)</sup> โดยมีการรายงานถึงผู้ป่วยหญิงอายุ 72 ปี ที่สกัดเจลว่านหางจระเข้ใช้เองที่บ้านพบว่าหลังใช้มีผื่นคันแดงลอกที่บริเวณที่ใช้ โดยหลังทำการทดสอบการแพ้วัย Finn chambers พบว่าผลเป็นดังแสดงในตาราง 8 ซึ่งการแพ้อาจจะเกิดจากการปนเปื้อนของสาร aloin ได้<sup>(133)</sup> ส่วนสาร emodin มีรายงานถึงการแพ้สารชนิดนี้จากการใช้สารสกัดจากต้น *Aloe arborescens* ที่อยู่ใน Liliaceae family

เช่นเดียวกัน พบว่าเมื่อทดสอบการแพ้สารของเจลจากต้นดังกล่าว ผลการทดสอบจะอยู่ที่ 2+ ในเวลา 48 ชั่วโมงหลังการทดสอบ โดยทางผู้วิจัยลงความเห็นว่าจะเกิดจากสาร emodin ซึ่ง



สามารถพบได้ทั้งในทางจระเข้ได้เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ยังเชื่อว่าอาจจะเกิดจากตัวคริสตัล (crystal) ในเนื้อเจลอาจทำให้เกิดการระคายเคืองได้<sup>(134)</sup>

ภาพประกอบ 6 แสดงยางสีเหลืองที่เปลือกใบว่านหางจระเข้

ที่มา: <http://www.naturalhealers.com/holistic-health/aloe-vera-ultimate-guide/>

ตาราง 8 แสดงผลการทำการทดสอบการแพ้ ในวันที่ 3 ของสารสกัดว่านหางจระเข้ด้วย Finn chamber ของผู้ป่วยหญิงอายุ 72 ปี<sup>(133)</sup>

| Results of the patch tests on day 3                  |    |
|------------------------------------------------------|----|
| Aloe jelly = liquid extract from the macerated plant | ++ |
| Aloe pulvis = the whole macerated leave              | ++ |
| Nickel sulfate (5% pet.)                             | +  |

นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด Acute bullous allergic dermatitis 1 ราย<sup>(135)</sup> และเกิดลมพิษในผู้ป่วย 2 ราย โดยรายแรกในปี ค.ศ. 1980<sup>(136)</sup> พบว่าผู้ป่วยชายอายุ 47 ปี รับประทานว่านหางจระเข้ทุกวันมานาน 3 ปี มีผื่นคัน วินิจฉัยว่าเป็น nummular eczema เป็นๆ หายๆ หลังจากที่ใช้เจลว่านหางจระเข้มาทาที่ใบหน้าหลังโกนหนวด พบว่าเกิดผื่นลมพิษขึ้นในบริเวณที่ทาภายหลังจากการทา 5 นาที โดยหลังจากรักษาหายแล้วทำการทดสอบ patch test ด้วย 5% anthraquinone และเจลว่านหางจระเข้ พบว่าได้ผล 3+ (แต่ไม่พบลักษณะแบบผื่นลมพิษ) เทียบกับอาสาสมัครกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้ผลลบทุกคน และสารอื่นๆ ที่ได้ผลลบ ซึ่งทางผู้วิจัยได้ให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น allergic contact urticarial reactions ในรายที่ 2 ในปี ค.ศ. 2010 ผู้ป่วยหญิง

อายุ 57 ปี มีผื่นลมพิษขึ้นทั่วตัวหลังจากทว่านหางจระเข้เพื่อรักษาแผลที่บริเวณเปลือกตา โดยหลังจากรักษาโดย methylprednisolone และ dexchlorpheniramine ได้ทำการทดสอบ skin prick test จากสารสกัดว่านหางจระเข้ พบว่าผลบวกดังภาพประกอบ 7 โดยเมื่อตรวจ total IgE (CAP System; Pharmacia, Uppsala, Sweden) level พบว่าเท่ากับ 23.3 kU/L<sup>(137)</sup>

#### 5) สารสกัดจากหัวหอม (*Allium cepa* bulb extract 12%)



ภาพประกอบ 7 แสดงผลการทดสอบ skin prick test จากสารสกัดว่านหางจระเข้ ในผู้ป่วยหญิงอายุ 57 ปี<sup>(136)</sup>

หัวหอม (onion) หรือชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Allium cepa* จากการศึกษพบว่าที่หัว (blub) มีสารหลายชนิด เช่น วิตามิน แร่ธาตุ<sup>(138)</sup> และสารหลักของหัวหอมคือสารฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ที่พบได้ในหัวหอมประมาณประมาณ 270-1917 มิลลิกรัม โดยสารฟลาโวนอยด์ ที่พบมากที่สุดคือเคอร์เซติน (quercetin)<sup>(139)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่ามีสารไธโอซัลไฟเนต (thiosulfinates) และ cepaenes ซึ่งสารทั้ง 3 ชนิดมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาต่างๆ มากมาย<sup>(140)</sup>

**คุณสมบัติที่เกี่ยวข้องในการรักษาสิวของสารสกัดจากหัวหอม**

● **ความสามารถในการรักษา ช่วยสมานแผล (promote wound healing process) และลดรอยแผลเป็น (scar)**

จากการทดลองสาร ไธโอซัลฟีนเท และ cepaenes ในหลอดทดลองพบว่าสามารถยับยั้งการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวเข้าไปยังบริเวณที่เกิดปฏิกิริยาจากสิ่งกระตุ้น (Human granulocyte chemotaxis) ทำให้ยับยั้งการเคลื่อนของเม็ดเลือดขาวผ่านผนังของหลอดเลือดได้ (granulocyte migration)<sup>(140)</sup>

ในส่วนของการเคอร์เซตินพบว่าสามารถลดการสร้าง IL-6 ได้ ทั้งหมดนี้สามารถลดการอักเสบซึ่งเป็นกระบวนการเริ่มต้นของกระบวนการสมานแผล<sup>(141)</sup> นอกจากนี้สารสกัดจากหัวหอมยังสามารถยับยั้ง fibroblast cell proliferation ได้ โดยในหลอดทดลอง ซึ่งสารสกัดหัวหอมความเข้มข้น 250 µg/mL สามารถยับยั้ง fibroblast cell proliferation ไปได้ 50.8% โดยความสามารถในการยับยั้งขึ้นกับขนาดปริมาณสาร (dose-dependent) และหากผสมกับ enoxaparin ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง fibroblast cell proliferation เช่นกันจะทำให้ความสามารถนั้นเพิ่มขึ้น<sup>(142)</sup> โดยต่อมาในปี ค.ศ. 2009 Jae-We Cho และคณะ<sup>(143)</sup> พบว่าทั้งสารสกัดจากหัวหอมและสารเคอร์เซตินสามารถยับยั้งอัตราการของ fibroblast cell proliferation ได้โดยความสามารถในการยับยั้งขึ้นกับขนาดปริมาณสาร และสามารถเพิ่มสาร matrix metalloproteinase-1 ทั้งในหลอดทดลองและในหนูได้ โดยทดสอบการทาสารขี้ผึ้ง (ointment) เคอร์เซติน 0.05 และ 1% ที่หนูวันละ 2 ครั้ง นาน 1 เดือน เทียบกับในหนูที่ไม่ทา

● **ตัวอย่างงานวิจัยเรื่องความสามารถในการรักษา สมานแผล และลดรอยแผลเป็นในมนุษย์**

จากการศึกษาเรื่องการลดรอยแผลเป็นของ Draelos และคณะ<sup>(144)</sup> พบว่ายาทาสารสกัดจากหัวหอม Merderma® ทาในคนไข้ seborrheic keratosis หลังทำ shave biopsy สามารถช่วยลดความแดง และทำให้รอยแผลเป็นเรียบเนียนขึ้น นุ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 6 เมื่อเทียบกับรอยโรคในคนๆเดียวกันที่ไม่ทายา และมีเพียงคนไข้ 13.6% จากคนไข้จำนวน 44 คนที่มีอาการคัน เจ็บเล็กน้อยในตำแหน่งที่ทายา โดยอาการเหล่านี้หายไปได้เองและไม่ทำให้อาสาสมัครต้องออกจากงานวิจัย ซึ่งเข้าได้กับงานวิจัยเดิมของ Draelos ที่ทำในปี 2008<sup>(145)</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่า สารสกัดจากหัวหอมไม่ได้ช่วยลด TEWL ในบริเวณที่ทา ซึ่งผู้วิจัยลงความเห็นว่าจะเพิ่มการนวดหลังทายา หรือใช้ยาร่วมกับสารที่ช่วยลด TEWL หรือเพิ่มความชุ่มชื้นให้แก่ผิว เนื่องจากปัจจัยนี้เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้แผลหาย และจากการศึกษาของ Kumutnart และคณะ จากโรงพยาบาลรามารินทร์<sup>(146)</sup> พบว่า แผลเป็นจากรอยผ่าตัดคลอด (Pfannenstiel's cesarean section) ซีกที่ทาสารสกัดจากหัวหอม 12% (EraSe® Gel) เมื่อเทียบกับซีกที่ทา vehicle base gel มีความสามารถในการลดความหนาของแผลเป็นและอาการคันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการติดตามนาน 12 สัปดาห์แต่ไม่มีผลช่วยลดความแดงและความแข็งของแผลเป็นได้ โดยทางผู้วิจัยได้ลงความเห็น ว่า อาสาสมัครในงานวิจัยนี้อยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดแผลเป็น

(อายุน้อย, ผิวเข้ม (darker skin type) และแผลอยู่ในตำแหน่งบริเวณท้องน้อย) ซึ่งทำให้อาจไม่เห็นผลของยาชัดเจน ในส่วนของผลข้างเคียงของยาไม่พบว่ามีอาการคัน แสบ แพ้ หรือระเคือง นอกจากนี้จากการศึกษาของ KOC และคณะ<sup>(147)</sup> พบว่าการใช้ triamcinolone acetonide 40 mg/ml ฉีดที่รอยโรค ในการรักษา keloid และ hypertrophic scar โดยหากใช้ยาทาพร้อมกับยาทา สารสกัดจากหัวหอม 10% ผสมกับ heparin และ allantoin (Contractubex® gel) จะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดรอยแดง ความนูน ความแข็ง ความเจ็บ คัน เจ็บของแผลได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการใช้ triamcinolone acetonide ฉีดอย่างเดียว โดยอาสาสมัครไม่มีอาการของผลข้างเคียงจากการใช้ยาทั้ง 2

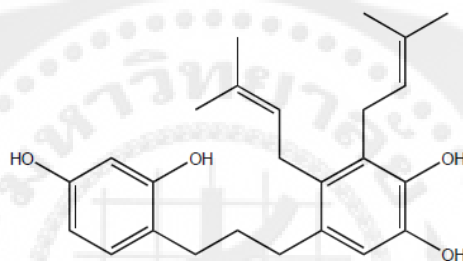
อย่างไรก็ตามจากการ comprehensive evidence-based review ในปี ค.ศ. 2015<sup>(148)</sup> พบว่ายังมีหลายงานวิจัยที่ขัดแย้งทำให้ยังไม่มีหลักฐานอย่างชัดเจนว่าสารสกัดจากหัวหอมสามารถรักษารอยแผลเป็นได้ ซึ่งจากการศึกษานำร่อง (Pilot Study) ของ Jackson และ Shelton<sup>(149)</sup> ที่ทำการทดสอบการรักษาแผลเป็นหลังทำ Mohs surgery โดยใช้สารจากหัวหอมพบว่าสามารถช่วยลดรอยแดงของแผล ความคันเป็นได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งกลุ่มเปรียบเทียบที่ทา petrolatum มีความสามารถมากกว่าโดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ทางผู้วิจัยได้ลงความเห็นว่าการชุ่มชื้นของผิวเป็นปัจจัยที่สำคัญมากในการรักษารอยแผลเป็น ซึ่งคล้ายกับงานวิจัยของ Chung และคณะ<sup>(150)</sup> ที่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสารสกัดจากหัวหอมกับ petrolatum พบว่าไม่ต่างกันจากการติดตามที่ 2, 4 และ 8 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้เป็นการทดสอบยาบริเวณแผลหลังทำ Mohs surgery ในคนไข้ที่เป็นมะเร็งผิวหนังที่มีอายุเฉลี่ยที่สูงคือประมาณ 65 ปี ซึ่งทำให้กระบวนการสมานแผลอาจไม่ดีเท่าที่ควร

จากความสำคัญของความชุ่มชื้นของแผลทำให้ได้มีการพัฒนา silicone gel เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นและลด TEWL โดยหลักการ “hydration and occlusion”<sup>(151)</sup> จะช่วยลดการสร้างหลอดเลือดฝอยที่สร้างมากเกินไปอันเป็นสาเหตุของความแดงของแผลเป็น และลดการสร้าง collagen ที่มากเกินไป โดยจากงานวิจัยในอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยเด็กที่ต้องทำการผ่าตัด open heart surgery จำนวน 39 คน พบว่าผู้ป่วยที่ทาซิลิโคนเจลผสมสารสกัดจากหัวหอม นาน 6 เดือน มีอุบัติการณ์การเกิดแผลเป็น (80%) น้อยกว่ากลุ่มยาหลอก (97.7%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ผู้ป่วยที่ทายาผสมสารสกัดจากหัวหอม 9 คนเกิดแผลเป็นนูน (hypertrophic scar) น้อยกว่ากลุ่มทดลองคือ 18 คนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่แผลเป็น keloid กลับพบว่ามีอุบัติการณ์เท่าๆ กัน<sup>(152)</sup> และจากงานวิจัยของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกมลวรรณ เจนวิถีสุข และคณะ พบว่ายาทาซิลิโคนเจลผสมสารสกัดจากหัวหอม Cybele® scagel ช่วยลดอาการคัน เจ็บ และลดความเข้มของแผลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยหลังทำ median sternotomy ที่ทดสอบนาน 12 สัปดาห์<sup>(153)</sup>

จากที่กล่าวมาข้างต้นนี้อาจมีความเป็นไปได้ว่าการเพิ่มความชุ่มชื้นและ occlusion แผลหรือการผสมสาร หรือ สารสกัดอื่นๆ จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของสารสกัดจากหัวหอมได้

## 6) สารสกัดจากเปลือกของต้นปอสา (*Broussonetia papyrifera* bark extract 1%)

ปอสา (paper mulberry) หรือชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Broussonetia papyrifera* เป็นพืชที่พบได้ในประเทศไทยและกลุ่มประเทศเอเชียแปซิฟิก โดยราก เปลือก และผล นำมาใช้ในการรักษาแบบแพทย์แผนจีน เช่น โรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (impotence) และโรคทางตา<sup>(154)</sup> เปลือกและรากสามารถนามาสกัด ได้สาร Kazinol F [5-(30-(2,4-dihydroxyphenyl) propyl-3,4-bis(3-methyl-2-butenyl)-1,2-benzendiol)] มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ไทโรซิเนส (Tyrosinase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในขั้นที่ช้าที่สุด (rate limiting step) ของกระบวนการสร้างเม็ดสี (melanin) ที่ ผิวหนัง<sup>(155)</sup> ทำให้การสร้างเม็ดสีลดลง จึงนำมาใช้เพื่อรักษารอยดำ เช่น ฝ้า รอยดำ หลังเกิดการอักเสบ (post inflammatory hyperpigmentation) ให้จางลงได้<sup>(156)</sup>



ภาพประกอบ 8 แสดงสูตรโครงสร้างของ Kazinol F<sup>(155)</sup>

จากงานวิจัยในปี ค.ศ. 1997<sup>(157)</sup> ได้มีการศึกษาการลดเม็ดสีโดยใช้สาร Kazinol F เปรียบเทียบกับไฮโดรควิโนน (hydroquinone) กรดโคจิก (kojic acid) และ Ascorbic acid พบว่า สารสกัดจากปอสาสามารถยับยั้งเอนไซม์ ไทโรซิเนส ได้ในความเข้มข้นที่ต่ำกว่าสารอื่น คือมีค่า IC50 ซึ่งคือค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ ไทโรซิเนสได้ 50% ที่ 0.396 µg/ml ในขณะที่ ไฮโดรควิโนน กรดโคจิก และ Ascorbic acid จะมีค่า IC50 เท่ากับ 5.5 µg/ml 10 µg/ml และ 70.0 µg/ml ตามลำดับ และงานวิจัยนี้ได้ใช้ปอสา 1% ทดสอบที่ผิวหนังมนุษย์และตาของกระต่าย ไม่พบการระคายเคืองหรือการแพ้

ต่อมาในปี ค.ศ. 2007<sup>(158)</sup> ได้มีการนำกิ่ง (twig) ปอสามาสกัดแยกสารโดยใช้ สารละลายคลอโรฟอร์ม (chloroform) พบว่ามีสารหลักๆ อยู่ทั้งหมด 11 ชนิด ซึ่ง 3,5,7,40-tetrahydroxy-30-(2-hydroxy-3-methylbut-3-enyl) flavone, uralenol, quercetin และ brousoflavonol F มี IC50 ตามลำดับดังนี้ 96.6, 49.5, 57.8, and 82.3 µM อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2016<sup>(22)</sup> ได้มีการสกัดปอสาโดยเมทานอล (Methanol) ความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ ไทโรซิเนส ดังแสดงในตารางที่ 9 ซึ่ง IC50 แสดงให้เห็นถึงว่าจะต้องใช้ความเข้มข้นที่สูงกว่าในการยับยั้งเอนไซม์ ไทโรซิเนส เมื่อเทียบกับ L-Ascorbic acid และ Arbutin โดยเมื่อสกัดแยกสาร

ออกมา จะได้เป็นสาร flavanone ชนิดหนึ่งชื่อว่า Naringenin ซึ่งจะมีค่าความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสตาราง 9 และเมื่อนำสารสกัดปอสา และสาร Naringenin กับเซลล์ melanoma ของหนูทดลอง (B16 mouse melanoma cells) พบว่าระดับเม็ดสี (melanin level) นั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับกลุ่มควบคุม

ตาราง 9 แสดงความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส<sup>(22)</sup>

| Inhibiton of tyrosinase(%)     |                     |          |                |                 |                 |                 |                 |                 |
|--------------------------------|---------------------|----------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                | Part of plant       | Extracts | 16.67<br>µg/MI | 33.34<br>µg/MI  | 66.67<br>µg/MI  | 166.67<br>µg/MI | 333.33<br>µg/MI | 666.67<br>µg/MI |
| <i>Broussonetia papyrifera</i> | Leaves              | Methanol | 0              | 11.92<br>± 8.48 | 20.57<br>± 6.45 | 41.14 ±         | 48.42 ±         | 90.09<br>± 5.48 |
|                                |                     |          | 9.69           | 35.29           | 46.02           | 73.70 ±         | 84.43 ±         | 100.00          |
|                                | Barks               | Methanol | ± 5.88         | ± 9.34          | ± 3.11          | 3.11            | 1.73            | ± 7.96          |
|                                |                     |          |                |                 |                 |                 |                 |                 |
|                                |                     |          |                |                 |                 |                 |                 |                 |
| Part of plant                  |                     |          | Extracts       | IC50<br>(µg/MI) |                 |                 |                 |                 |
| <i>Broussonetia papyrifera</i> | Leaves              | Methanol | 81.04          |                 |                 |                 |                 |                 |
|                                | Barks               | Methanol | 361.97         |                 |                 |                 |                 |                 |
| L-Ascorbic acid                |                     |          | 69.77          |                 |                 |                 |                 |                 |
| Arbutin                        |                     |          | 48.35          |                 |                 |                 |                 |                 |
|                                |                     |          |                |                 |                 |                 |                 |                 |
|                                |                     |          |                |                 |                 |                 |                 |                 |
| Inhibition of tyrosinase(%)    |                     |          |                |                 |                 |                 |                 |                 |
| Compound                       | Plant               |          | 0.001 mM       | 0.01 mM         | 0.1 mM          | 1 mM            |                 |                 |
| Naringenin                     | <i>Broussonetia</i> |          | 1.75 ± 2.58    | 2.63 ±          | 12.38 ±         | 17.59 ±         | ±               |                 |
|                                | <i>papyrifera</i>   |          |                | 2.99            | 2.69            | 2.53            |                 |                 |

#### • ตัวอย่างงานวิจัยในการลดเม็ดสีที่ผิวหนังในมนุษย์

จากงานวิจัยในปี ค.ศ. 1996 ของประเทศเกาหลี<sup>(156)</sup> ได้มีการทดสอบเปรียบเทียบสารสกัดจากพืชชนิดต่างๆ เทียบกับ 2% ไฮโดรควิโนน และ lotion base พบว่า หากทา 2% Kazinol F lotion ก่อนฉายรังสี UVB ที่ค่า 2MED (Minimal Erythema Dose) นาน 3 วัน จะช่วยลดการเกิดรอยแดงได้มากกว่า lotion base อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเทียบเท่าได้กับการทา 2% ไฮโดร

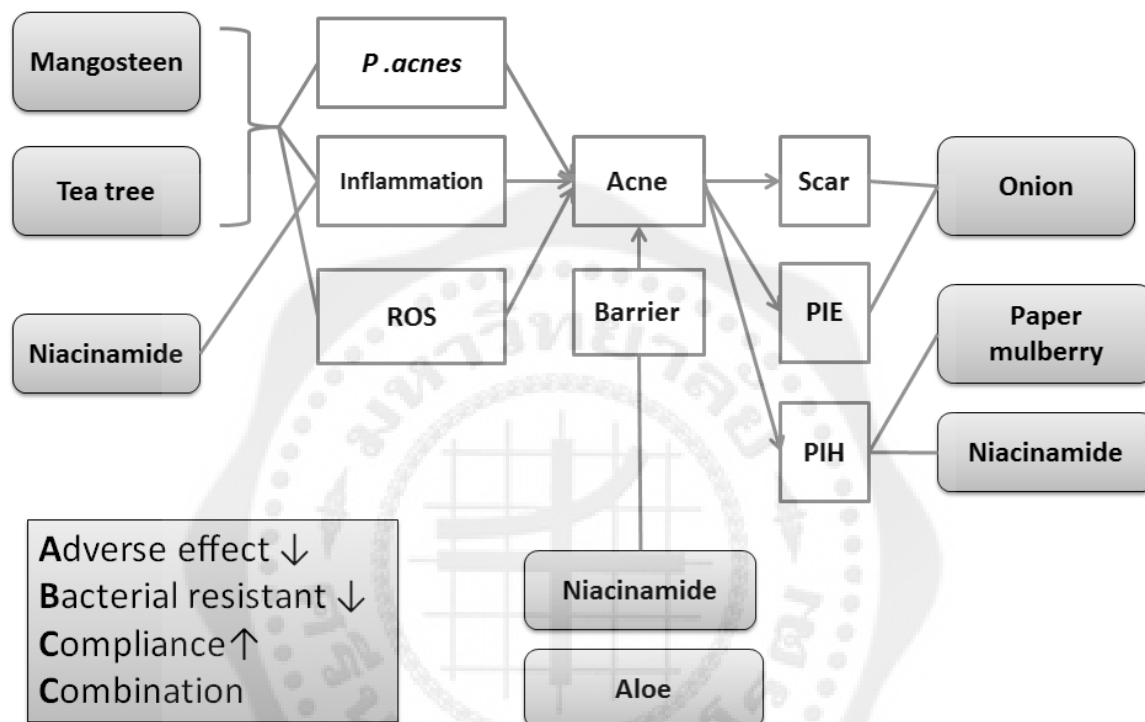
ควิโนน โดยผู้วิจัยได้อ้างอิงถึงความสามารถในการลดอนุมูลอิสระและความสามารถในการอักเสบของ Kazinol F ที่ช่วยลดรอยแดงจากการกระตุ้นของแสงแดด นอกจากนี้หลังจากผ่านไป 24 ชั่วโมงพบว่ารอยแดงจะค่อยๆ เปลี่ยนเป็นรอยดำ แต่เมื่อทายาอย่างต่อเนื่องไปนาน 2 เดือน พบว่าในช่วงแรกจนถึงประมาณ 2 สัปดาห์ Kazinol F มีประสิทธิภาพในการลดรอยดำได้มากกว่า lotion base อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเทียบได้เท่ากับการทำ 2% ไฮโดรควิโนน แม้ว่าหลังจากนั้นจนถึง 2 เดือน รอยดำจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบผลข้างเคียง ไม่ว่าจะเป็นอาการระคายเคืองหรืออาการแพ้

งานปริศยานิพนธ์ของแพทย์หญิงมิ่งขวัญ ตันโชติกุล จากมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง<sup>(159)</sup> พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่ต้องการปรับผิวหน้าขาว 30 คน มีค่าเฉลี่ยเมลานินระหว่างด้านที่ทาครีมปอสา 5% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีการลดลงจากค่าแรกเริ่ม (baseline) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และความพึงพอใจของทั้งสองด้านอยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงดี โดยผลข้างเคียงที่พบไม่รุนแรงและแก้ไขได้ และจากงานปริศยานิพนธ์ของแพทย์หญิงสุธาวลัย พิสิษฐ์ชลกาญจน์ จากมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง<sup>(160)</sup> ในอาสาสมัครที่เป็นฝ้าต้นและผสมอายุ 30-60 ปี จำนวน 55 คนนาน 10 สัปดาห์ พบว่าครีมสารสกัดปอสา 5% ระยะเวลาในการออกฤทธิ์เริ่มเห็นความเปลี่ยนแปลงในสัปดาห์ที่ 2 และแตกต่างจากค่าแรกเริ่มอย่างมีนัยสำคัญ แม้ประสิทธิภาพจะต่ำกว่าครีมไฮโดรควิโนน 2% และครีมโคจิกแอซิด 2% แต่พบว่าการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลข้างเคียงจากการทายามีเพียงเล็กน้อย โดยอาสาสมัครมีแค่อาการแสบคันพบเล็กน้อย ไม่พบอาการแดง แห้งลอก หรือผื่น ซึ่งน้อยกว่าครีมไฮโดรควิโนน และครีมโคจิกแอซิดที่พบอาการแสบร้อนแดง แห้งลอก อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนความพึงพอใจจากครีมปอสาอยู่ในระดับดีถึงดีมาก ซึ่งแตกต่างกับครีมไฮโดรควิโนน และครีมโคจิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญ

#### ● ความปลอดภัยของสารสกัดจากต้นปอสา

จากงานวิจัยในมนุษย์ที่กล่าวมาข้างต้นพบว่า สารสกัดจากปอสามีความปลอดภัยโดยอาจพบอาการแสบคันได้เล็กน้อย ไม่มีอาการแพ้หรือระคายเคืองที่รุนแรง ตัวอย่างเช่น จากการทดสอบสารสกัดจากปอสา 1% ในปี ค.ศ. 1977 ของ JANG และคณะ<sup>(157)</sup> ที่ผิวหนังมนุษย์และตาของกระต่าย ไม่พบการระคายเคืองหรือการแพ้ จากงานวิจัยในปี ค.ศ. 1996 ของประเทศเกาหลี<sup>(156)</sup> ไม่พบผลข้างเคียง ไม่ว่าจะเป็นอาการการระคายเคืองหรืออาการแพ้จากการทา 2% Kazinol F lotion ก่อนและหลังทดสอบด้วยการฉายแสง UVB และจากงานปริศยานิพนธ์ของแพทย์หญิงสุธาวลัย พิสิษฐ์ชลกาญจน์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง<sup>(160)</sup> พบว่าผลข้างเคียงจากการทาครีมสารสกัดปอสา 5% เพื่อรักษาฝ้า มีเพียงเล็กน้อย โดยอาสาสมัครมีแค่อาการแสบคันพบเล็กน้อย ไม่พบอาการแดง แห้งลอก หรือผื่นซึ่งต่างจากครีมไฮโดรควิโนน และครีมโคจิกแอซิดพบอาการแสบร้อนแดง แห้งลอก แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญความพึงพอใจจากครีมปอสาอยู่ในระดับดีถึงดีมาก ซึ่งแตกต่างกับครีมไฮโดรควิโนน และครีมโคจิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญ

สรุปเจลาซารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot®  
 เจลาซารสกัดสมุนไพรเพื่อรักษาสิว SCAGEL Acne Spot® มีคุณสมบัติใน  
 การรักษาสิวแยกตามส่วนประกอบได้ดังภาพประกอบ 9



ภาพประกอบ 9 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบแต่ละชนิดใน SCAGEL Acne Spot®

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 1. รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก ไม่ด้อยไปกว่า แบบไปข้างหน้า และมีการสุ่มเลือกโดยปิดบังผู้วิจัย และมีกลุ่มควบคุม (Experimental, non-inferior, prospective, randomized, assessor-blinded, controlled trial)

#### 2. กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population)

ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางจำนวน 78 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

#### 3. การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

##### Primary outcome

- ร้อยละของจำนวนสิวทั้งหมดที่ลดลง (percent reduction in total acne lesion count)
- ร้อยละของจำนวนสิวกอักเสบและไม่อักเสบที่ลดลง (percent reduction in inflammatory and non-inflammatory acne lesion count)

##### Secondary outcome

- ร้อยละการเกิดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น
- ร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา (ความสม่ำเสมอในการทายา)
- สมรรถภาพ กับประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิว เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลงเทียบกับสิวดั้งต้น
- ระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป
- ค่าเฉลี่ยรอย ความแดง น้ำตาล ความเรียบเนียน รูขุมขน และระดับ porphyrin ที่เปลี่ยนแปลงไปโดยวัดจากเครื่อง VISIA™
- ค่าเฉลี่ยความชุ่มชื้นของผิวหนังที่วัดจาก Corneometer™

โดยกำหนดงานวิจัยเป็น non-inferiority trial เนื่องจาก SCAGEL Acne Spot® เป็นสารสกัดจากสมุนไพรและไม่เคยเปรียบเทียบกับ เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยตรงมาก่อน โดย outcome เป็น ร้อยละของจำนวนสิวทั้งหมดที่ลดลง (percent reduction in total acne lesion count)

จึงตั้งสมมติฐานว่า: SCAGEL Acne Spot® สามารถลดจำนวนสิวทั้งหมดไม่ด้อยไปกว่า 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

โดยสูตรในการคำนวณ non-inferiority trial ข้อมูลตัววัดเป็นสัดส่วน (proportion)<sup>(161)</sup>

$$H_0: \epsilon \geq \delta \quad H_1: \epsilon < \delta$$

$$n1 = n2 = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2}{(\epsilon - \delta)^2}$$

โดยกำหนดค่าต่าง ๆ ดังนี้

Alpha = 0.025, power = 80%, standard deviation ( $\sigma$ ) = 0.15

M1 (BP) = 0.44 ( 44 percent reduction in total acne lesion count)

M2 (SCAGEL Acne Spot®) = 0.38 ( 38 percent reduction in total acne lesion count)

mean difference ( $\epsilon$ ) = M2-M1 = 0.06

เนื่องจากยังไม่มีงานวิจัยที่ทดสอบประสิทธิภาพของ SCAGEL Acne Spot® สำหรับงานวิจัยที่ใกล้เคียงที่ทำในสารที่เป็นส่วนประกอบของ SCAGEL Acne Spot® ที่มาใช้ในการอ้างอิงค่าร้อยละของสิวทั้งหมดที่ลดลง<sup>(18, 92)</sup> โดยเป็นงานวิจัยทดสอบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาสิवरุนแรงน้อยถึงปานกลางระหว่าง 5% tea tree oil กับ 5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ นาน 8 สัปดาห์ โดยวัดผลเป็นร้อยละของสิวทั้งหมดที่ลดลง ซึ่งสมมติว่า SCAGEL Acne Spot® ที่มีส่วนผสมของ 1% tea tree oil ร่วมกับสารอื่นๆจะมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ 5% tea tree oil ส่วน 5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ เคยมีรายงานวิจัยว่าประสิทธิภาพในการรักษาสิวนั้นเทียบเท่ากับ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์<sup>(162)</sup>

$$\delta = \text{non-inferior margin} = -0.15^{(163)}$$

$H_0$ : SCAGEL Acne Spot® สามารถลดจำนวนสิวทั้งหมดน้อยกว่า 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์เท่ากับหรือมากกว่า 15%

$H_1$ : SCAGEL Acne Spot® สามารถลดจำนวนสิวทั้งหมดไม่น้อยไปกว่า 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์เกิน 15%

ดังนั้น

- $n1 = n2 = 35$
- อัตราการถอนออกกลางคัน (dropout rate) = ร้อยละ 10
- ดังนั้น จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม =  $35 / (1 - 0.1) = 38.89 = 39$  คน
- สรุป ในแต่ละกลุ่มจะมีอาสาสมัคร 39 คน
- สรุป อาสาสมัครทั้งหมด (total enrollment) เท่ากับ 78 คน

#### 4. การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ผู้วิจัยใช้วิธี block randomization block ละ 6 คน ในการแจกแจงยาให้แก่อาสาสมัครที่เป็นสิ่วระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางในโครงการวิจัยเรียงตามลำดับหมายเลขอาสาสมัคร โดยมีแต่ผู้ช่วยวิจัยเท่านั้นที่รู้ว่าอาสาสมัครได้รับยากลุ่มใดโดยอาสาสมัครจะได้รับยา 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมกลุ่มละ 39 คน รวมทั้งสิ้น 78 คน ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

#### 5. เกณฑ์ในการคัดเลือก

##### 5.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามามีการศึกษา (Inclusion criteria)

- 1) เพศชายหรือหญิง
- 2) อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
- 3) มีสิ่วที่มีระดับความรุนแรงน้อย (สิ่วไม่อักเสบ (comedone) เป็นส่วนใหญ่ หรือมีสิ่วอักเสบแดงน้อยกว่า 10 เม็ด และไม่มีสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์) ตามเกณฑ์ของลีดส์ (mild acne vulgaris (numerous comedones or inflammatory papules < 10 lesions and no nodules) by the Leeds revised acne grading system) ถึงปานกลาง (สิ่วอักเสบแดงมากกว่า 10 เม็ด และสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์ น้อยกว่า 5 เม็ด) ตามเกณฑ์ของลีดส์ (moderate acne vulgaris (inflammatory papules > 10 lesions, nodules < 5) by the Leeds revised acne grading system)
- 4) ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)

##### 5.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) อาสาสมัครทายาเฉพาะที่ต่างๆ เหล่านี้มาก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยภายใน 2 สัปดาห์ ได้แก่
  - 1.1 ยาที่มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ เช่น
    - ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาทุกชนิด (topical corticosteroids)
  - 1.2 ยาที่ใช้ในการรักษาสิว เช่น
    - ยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ทุกความเข้มข้น (benzoyl peroxide)
    - ยาทาที่มีส่วนผสมของอนุภาคระดับนาโนของแร่เงิน (silver nanoparticle)
  - 1.3 ยาปฏิชีวนะ เช่น
    - ยาทาเฉพาะที่อีริโทรไมซิน (topical erythromycin)
    - ยาทาเฉพาะที่คลินดาไมซิน (topical clindamycin)

#### 1.4 ยาในกลุ่มเรตินอยด์ (topical retinoid)

#### 1.5 ยาที่มีผลในการลดความเข้มของสีผิว เช่น

- กรดอัลฟาไฮดรอกซีแอซิด (alpha hydroxy acid, AHA)
- กรดเบตาไฮดรอกซีแอซิด (beta hydroxy acid, BHA)
- อัลฟาอาร์บูติน (alpha arbutin)
- กรดอะซีลาอิก (azelaic acid)
- รวมถึงยาฉีดเฉพาะที่ เช่น ทรานซามิน (transamin)

#### 1.6 ยาลดสารอนุมูลอิสระ เช่น

- ยาทาเฉพาะที่วิตามิน อี (topical vitamin E)
- ยาทาเฉพาะที่วิตามิน ซี (topical vitamin C)

2) อาสาสมัครรับประทานยาต่างๆ (รวมถึงยาที่ให้ทางหลอดเลือด เช่น วิตามินซี หรือ กลูต้าไธโอน ภายใน 6 สัปดาห์ก่อนเริ่มวิจัย ได้แก่

#### 2.1 ยาที่มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ เช่น

- ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (oral corticosteroids)

#### 2.2 ยาที่ใช้ในการรักษาสิว เช่น

- อาหารเสริมธาตุสังกะสี (oral zinc supplementation)

#### 2.3 ยาปฏิชีวนะ

#### 2.4 ยาที่มีผลในการลดความเข้มของสีผิว เช่น

- ทรานซามิน (transamin)

#### 2.5 ยาลดสารอนุมูลอิสระ เช่น

- วิตามินซีชนิดรับประทาน (oral vitamin C supplementation)
- วิตามินอีชนิดรับประทาน (oral vitamin E supplementation)

#### 2.6 แอสต้าแซนทีน (astaxanthin)

#### 2.7 ยากลุ่มเรตินอยด์ ภายใน 6 เดือนก่อนการเริ่มวิจัย เช่น

- ยาไอโซเตรติโนอิน (Isotretinoin)

3) มีประวัติแพ้ส่วนประกอบในเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร และยาทาเฉพาะที่เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (benzoyl peroxide)

#### 4) หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร

#### 5) มีผื่นแพ้สัมผัส ผื่นแดงอักเสบบริเวณที่ตรวจ

#### 6) ผู้ป่วยไม่สามารถให้ความร่วมมือในการมาติดตามระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยได้

### 5.3 เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

- 1) มีผลข้างเคียงชนิดรุนแรงจากยาในโครงการวิจัยระหว่างทำการศึกษา (serious adverse events, SAEs)
- 2) มีผลข้างเคียงจากยา (adverse drug reaction) ที่จำเป็นต้องหยุดยาที่ใช้ในการวิจัย
- 3) ผู้ป่วยไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนด หรือเกณฑ์ของงานวิจัย หรือไม่มาตามนัดหมาย เพื่อติดตามผลตามข้อกำหนดในงานวิจัยได้
- 4) ผู้ป่วยมีอาการของโรคที่แย่ลงกว่าเดิม
- 5) เป็นความสมัครใจของผู้ป่วย
- 6) ผู้ทำวิจัยเห็นสมควรว่าควรออกจากโครงการ

## 6. อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ขนาด 30 กรัมต่อ 2 สัปดาห์
2. เจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide อยู่ในรูปแบบเจล สีขาว ประกอบด้วยสารที่ออกฤทธิ์ (active ingredient) คือยา 2.5% benzoyl peroxide และสารที่ไม่ออกฤทธิ์คือ น้ำ (Water base) ขนาด 30 กรัมต่อ 2 สัปดาห์
3. สบู่เหลวล้างหน้าสูตรอ่อนโยน ขนาดขวดละ 60 มิลลิตรต่อ 1 เดือน
4. เครื่อง VISIA™ วัดค่าระดับความแดงของผิว รอยดำจากผิว ความเรียบเนียนของผิว (textures) มากขึ้น รูขุมขน (pores) และระดับ porphyrin (โดยการวิเคราะห์ค่าต่างๆจะใช้ค่า Score ที่เครื่อง VISIA™ คำนวณจากการนับ pixels และการแยกสีและความเข้ม ยกเว้นค่า porphyrins ที่ใช้ค่าที่ได้จากการนับจุดเรืองแสงเป็นจุดๆ)
5. เครื่อง Corneometer™ CM 825 เพื่อป้องกันถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration)
6. กล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Sony™ รุ่น A5100
8. อุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์โดยปัสสาวะ (urine pregnancy test)

## 7. ขั้นตอนการเตรียมยาสำหรับการทำวิจัย

ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยเป็นผู้บรรจุยา โดยมีการแบ่งยาออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ซึ่งการบรรจุยาแบ่งออกเป็น

1. ยาทาผิวก่อนล้างหน้า ให้ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยบรรจุยา 2.5% benzoyl peroxide (BP) ในหลอดขนาด 15 กรัม ในยาากลุ่มควบคุม

2. เจลทาสิวหลังล้างหน้าสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ในยาากลุ่มทดลอง โดยหลอดของยาทั้งสองกลุ่มมีลักษณะภายนอกเหมือนกันทุกประการ เพื่อลดอคติที่อาจเกิดขึ้น โดยใช้หลอดสีขาวขนาด 15 กรัม

3. สบู่เหลวล้างหน้าสูตรอ่อนโยน ให้ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยบรรจุในขวดพลาสติก ขนาด 60 มิลลิลิตร

4. จากนั้นแยกใส่กล่องยาทดลอง หรือยาควบคุม

ผู้ช่วยวิจัย จัดยาโดยเรียงตาม block randomization ที่สร้างโดยคอมพิวเตอร์ เรียงตามลำดับหมายเลขอาสาสมัคร ทั้งหมด 3 ชุดต่ออาสาสมัคร 1 คน เพื่อเตรียมจำหน่ายให้แก่อาสาสมัครในสัปดาห์แรก 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 โดยขั้นตอนนี้ไม่อนุญาตให้ผู้วิจัยเข้าช่วย

## 8. ขั้นตอนการวิจัย

1) แพทย์ให้คำอธิบายวัตถุประสงค์และวิธีการศึกษาให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบโดยละเอียด

2) ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามในใบยินยอมการรักษา

3) แพทย์ให้คำอธิบายวัตถุประสงค์และวิธีการศึกษาให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบโดยละเอียด

4) ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามในใบยินยอมการรักษา

5) วันคัดกรอง (screening Visit, วันที่ -14 ถึงวันที่ 1)

5.1) หลังจากที่ได้คัดอาสาสมัครเข้า หรือออกจากงานวิจัย โดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามาศึกษา (inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ตามลำดับแล้ว อาสาสมัครแต่ละคนจะมีหมายเลขการคัดกรอง (specific screening number)

5.2) ผู้วิจัยจะทำการซักประวัติทั่วไปประวัติการใช้ยารับประทานและยาทาเฉพาะที่ ประวัติการแพ้ยาตรวจร่างกาย ประเมินความรุนแรงของสิวตามเกณฑ์ของลีดส์ (Leeds revised acne grading system) และบันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form, CRF) เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline information) ของอาสาสมัครแต่ละคนตามลำดับเลขที่ตามหมายเลขการคัดกรอง (specific screening number)

5.3) หากอาสาสมัครเป็นเพศหญิง ผู้วิจัยต้องทำการซักประวัติเรื่องการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร และตรวจการตั้งครรภ์โดยใช้อุปกรณ์ตรวจการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ (urine pregnancy test) ทุกครั้ง

5.4) การคัดกรองอาสาสมัครจะทำได้ไม่เกิน 14 วันก่อนเข้าร่วมวิจัย

6) วันเริ่มวิจัย (enrollment visit, วันที่ 1)

- ถ่ายภาพ เมื่ออาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดกรองแล้ว ผู้วิจัยจะถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาของอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Sony™ รุ่น A5100 เพื่อเก็บเป็นข้อมูลสำรองในการประเมินอาการ (จำนวนสิ่ว รอยดำ รอยแดง รอยแผลเป็นจากสิ่ว และสภาพผิวหนังอื่นๆ) โดยเป็นภาพหน้าตรง หน้าด้านซ้าย หัน 45 และ 90 องศา หน้าด้านขวา หัน 45 และ 90 องศา โดยมีจุดตำแหน่งให้อาสาสมัครยืนพร้อมตำแหน่งที่แสดงทิศทางการหันให้ได้องศาที่กำหนดไว้ ภายใต้ห้องที่มีแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม โดยมีการใส่รหัสภาพ วันที่ทำการรักษา และลำดับเลขที่ของอาสาสมัคร ถ้าต้องมีการนำเสนอผลงานเป็นรูปถ่ายนั้นจะมีการปิดแถบสีดำที่ตา และเป็นการนำเสนอในภาพรวมเท่านั้น โดยผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากอาสาสมัครก่อน ข้อมูลทั้งหมดของอาสาสมัครจะเก็บไว้เป็นระยะเวลา 10 ปี ก่อนจะถูกทำลาย

- แผ่นพลาสติกใช้ติดตามสิ่ว ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัย เขียนหมายเลขอาสาสมัคร อักษรย่อชื่ออาสาสมัคร และวันที่ทำไว้ที่มุมขวาล่างของแผ่นพลาสติกใส จากนั้นนำแผ่นพลาสติกใสวางทาบบนใบหน้าของอาสาสมัคร โดยเว้นช่องว่างของแผ่นพลาสติกให้อาสาสมัครสามารถหายใจได้ตามปกติ ใช้ปากกาสีดำขีดตำแหน่งขอบล่างของคิ้ว 2 ข้าง ลากเส้นเชื่อมต่อระหว่างหัวคิ้วทั้ง 2 ข้าง จากนั้นลากเส้นจากจุดกึ่งกลางของเส้นเชื่อมระหว่างคิ้วมาที่ปลายจมูก (tip of nose) แล้ววาดเส้นโค้งของปลายจมูกลงบนแผ่นพลาสติกเพื่อสร้างตำแหน่งอ้างอิงสำหรับใบหน้าของอาสาสมัครแต่ละคน

- การนับจำนวนสิ่ว ที่มีในวันที่เริ่มทำวิจัยโดยใช้ปากการะบุตำแหน่งโดยวาดเป็นวงกลมรอบรอยโรค

- ภาพประกอบ 1 โดย ได้แก่

- สีอักเสบ: วงกลมใช้ปากกาสีแดง
- (inflamed papule และ pustule ใช้สัญลักษณ์วงกลม Nodule ใช้สัญลักษณ์สี่เหลี่ยม)

- สีอักเสบเม็ดใหญ่ที่สุด 3 จุด: จะถูกทำสัญลักษณ์ด้วยกรอบสี่เหลี่ยมสีน้ำเงินในแผ่นพลาสติกสำหรับใช้ในการวัด mexameter™ โดยจะวัดในตำแหน่งเดิมทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด

- สีไม่อักเสบ: วงกลมหรือจุดด้วยปากกาสีเขียว

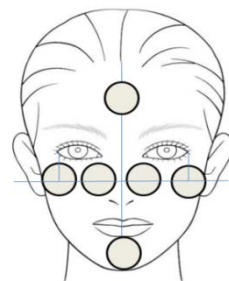
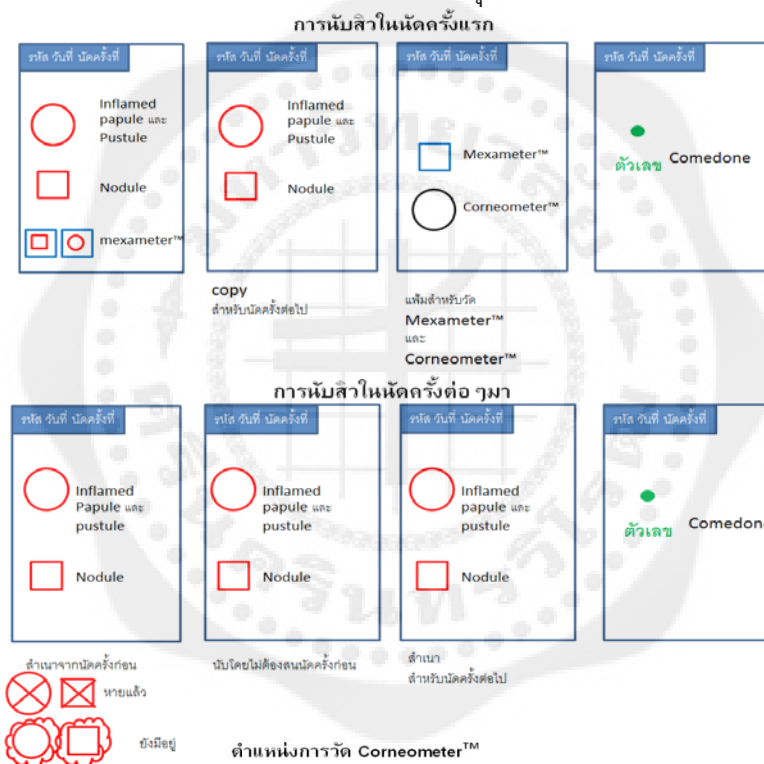
- การถ่ายภาพและวัดสภาพผิวด้วยเครื่อง VISIA™ ผู้วิจัยจะวัดค่าความแดงของผิวหนัง (erythema) บริเวณที่เป็นสีอักเสบและรอยแดงจากสิ่วที่มีอยู่ โดยใช้เครื่อง VISIA™ รวมทั้งวัดค่าความดำของรอยสิ่วและสภาพพื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) และระดับ porphyrin โดยใช้เครื่อง VISIA™ (เฉพาะนัดครั้งแรกสุด (baseline) และครั้งสุดท้าย (สัปดาห์ที่ 12))

- การใช้เครื่อง Corneometer™ CM 825 ซึ่งใช้เพื่อบ่งบอกถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration) ในตำแหน่งดังนี้

- ข้างจมูกซ้ายและขวา
- โหนกแก้มซ้ายและขวา
- กลางหน้าผาก
- คาง
- โดยวัดหาค่าเฉลี่ย 3 ครั้ง ทั้งฝั่งซ้ายและขวาของใบหน้า (วงกลมใช้ปากกาสีดำ)

โดยวัดในตำแหน่งเดิมทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด

- การวัด mexameter™ เป็นการวัด erythema index และ melanin index ของผิวหนังอักเสบเม็ดใหญ่ที่สุด 3 จุด โดยตำแหน่งที่วัดถูกทำสัญลักษณ์ด้วยกรอบสี่เหลี่ยมสีน้ำเงิน ในแผ่นพลาสติกสำหรับการวัด โดยจะวัดในตำแหน่งเดิมทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด



ภาพประกอบ 10 แสดงการระบุตำแหน่งของรอยโรคชนิดต่างๆ บนแผ่นพลาสติก

6.1) ผู้วิจัยจะประเมินระดับผลความพึงพอใจต่อเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® และเจลทาเฉพาะที่ 2.5% benzoyl peroxide โดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินความพึงพอใจโดยผู้วิจัย และอาสาสมัคร เป็นข้อมูลพื้นฐาน

6.2) ผู้วิจัยจะประเมินความสม่ำเสมอของการทาทา โดยให้อาสาสมัครตอบคำถาม ดังนี้

- 1) ช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมามีอาการทาทาทั้งหมดกี่ครั้ง ใน 28 ครั้ง
- 2) มักลืมทาทาช่วงใด
- 3) หมายเหตุข้อมูลอื่นๆ ที่ทำให้ลืมทาทา หรือไม่ได้ทาทา

6.3) ระดับคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครต่ออาการผิวหนังระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ก่อนใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® และเจลทาเฉพาะที่ 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์โดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินคุณภาพชีวิต เป็นข้อมูลพื้นฐาน โดยอาสาสมัครต้องตอบแบบสอบถามเรื่อง “คุณภาพชีวิตของผู้เป็นสิ่ว” ซึ่งประกอบด้วยคำถาม 1 ส่วน จำนวน 10 ข้อ ดังนี้

- 1) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาคุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียวที่ผิวหนังมากน้อยเพียงใด
- 2) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาสิ่วทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจมากน้อยเพียงใด
- 3) ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา สิ่วทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวนมากน้อยเพียงใด
- 4) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา สิ่วของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่มากน้อยเพียงใด
- 5) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา สิ่วของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่างมากน้อยเพียงใด
- 6) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา สิ่วมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด
- 7) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา สิ่วมีผลทำให้คุณขาดงาน หรือขาดเรียนหรือไม่ ถ้า “ไม่มี” ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา สิ่วทำให้คุณมีปัญหาในการทำงาน หรือการเรียน มากน้อยเพียงใด
- 8) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา สิ่วของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติ หรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด
- 9) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา สิ่วทำให้คุณมีปัญหาในการมีปฏิสัมพันธ์กับคนรอบข้างมากน้อยเพียงใด
- 10) ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาสิ่วก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการเปราะเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น

ใช้เวลาในการตอบ 10 นาที ผู้วิจัยจะขอรับแบบสอบถามคืนโดยการรับจากอาสาสมัครโดยตรง เนื่องจากแบบสอบถามประกอบด้วยคำถามหลายส่วน จึงขอความกรุณาให้ท่านพิจารณาตอบตามความรู้สึกของท่านให้มากที่สุด โดยข้อมูลและคำตอบทั้งหมดจะถูกปกปิดเป็นความลับ และจะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาครั้งนี้โดยออกมาเป็นภาพรวมของการวิจัยเท่านั้น จึงไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อผู้ตอบหรือหน่วยงานของผู้ตอบ เนื่องจากไม่สามารถนำมาสืบค้นเจาะจงหาผู้ตอบได้ ท่านมีสิทธิที่จะไม่ตอบคำถามข้อใดข้อหนึ่ง หากท่านไม่สบายใจหรืออึดอัดที่จะตอบคำถามนั้น หรือไม่ตอบแบบสอบถามทั้งหมดเลยก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการปฏิบัติงานใดๆ ของท่าน ท่านมีสิทธิที่จะไม่เข้าร่วมการวิจัยก็ได้โดยไม่ต้องแจ้งเหตุผล

6.4) หลังจากนั้น ผู้วิจัยจะทำการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง (randomization and allocation) โดยใช้การสุ่มแบบที่สร้างจากคอมพิวเตอร์ (computer-generated randomization) แบบ block randomization ผู้วิจัยและอาสาสมัครจะไม่ทราบว่าอาสาสมัครคนไหนได้ยาใด เป็นการปิดบังทั้งสองฝ่าย (double-blinded) เพื่อป้องกันอคติ (bias) ที่เกิดขึ้นในการทำวิจัย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก คือกลุ่มที่ใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® และกลุ่มที่สอง คือกลุ่มที่ใช้ยา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (ทาปริมาณ 1 กรัม / 1 ครั้ง หรือ 2 ข้อนิ้วมือต่อ 1 ครั้ง (2 fingertip unit))

6.5) โดยในวันเริ่มวิจัย (enrollment visits, วันที่ 1) ผู้วิจัยอธิบายวิธีการทายาที่ถูกต้องให้แก่อาสาสมัคร อธิบายวิธีการสังเกตผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้หลังการใช้ยา โดยมีภาพประกอบให้อาสาสมัครดูเพื่อทำความเข้าใจ และมอบซองยาตามหมายเลขอาสาสมัคร โดยในซองยาประกอบไปด้วย

- ยาทดลองเป็น เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เป็นหลอดขนาด 15 กรัม 2 หลอด โดยทาทั่วใบหน้า เข้า และ เย็น หลังล้างหน้า
- ยาเปรียบเทียบเป็น 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ หลอดขนาด 15 กรัม 2 หลอด โดยทายาบริเวณที่เป็นสิวนบนใบหน้า เข้า และ เย็น ก่อนล้างหน้า ทั้งไว้ 5 นาที แล้วล้างออก
- สบู่เหลวสูตรอ่อนโยน ใช้ล้างหน้าเวลาเช้าและเย็นเป็นจำนวน 50 มิลลิลิตรต่อเดือน
- สมุดบันทึกประจำตัวอาสาสมัคร (log book) สำหรับบันทึกการใช้ยาที่อาสาสมัครได้รับและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัยดังแสดงใน ตาราง 10

ตาราง 10 แสดงตัวอย่างการบันทึกการใช้ยาของอาสาสมัครในสมุดบันทึก (log book)

| สัปดาห์ที่ | เช้า | เย็น | อาการผื่นปกติ |     |     |              |       |
|------------|------|------|---------------|-----|-----|--------------|-------|
|            | ทายา | ทายา | แสบ           | แดง | ลอก | สีผิวผิดปกติ | อื่นๆ |
| จันทร์     |      |      |               |     |     |              |       |
| อังคาร     |      |      |               |     |     |              |       |
| พุธ        |      |      |               |     |     |              |       |
| พฤหัสบดี   |      |      |               |     |     |              |       |
| ศุกร์      |      |      |               |     |     |              |       |
| เสาร์      |      |      |               |     |     |              |       |
| อาทิตย์    |      |      |               |     |     |              |       |

2. วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit สัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12)

2.1 อาสาสมัครจะต้องมาตรวจติดตามที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในครั้งแรกของการเริ่มเข้าโครงการวิจัย (baseline, วันที่ 1), และสัปดาห์ที่อื่นๆจะ +/- 7 วัน เพื่อประเมินผลลัพธ์ของการอาการทางคลินิก (clinical outcome) หลังจากได้รับยา, ความปลอดภัยของยา, ผลข้างเคียงของของยา, และความพึงพอใจต่อยา ตลอดจนการทำวิจัย อาสาสมัครจะต้องไม่ทายาเฉพาะที่อย่างอื่นบนใบหน้า นอกจาก เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® หรือ 2.5 เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ และสบู์เหลวสูตรอ่อนโยนล้างหน้า โดยผู้วิจัยจะซักประวัติถามทุกครั้งที่อาสาสมัครมาตรวจติดตาม

2.2 อาสาสมัครจะได้รับเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® หรือยา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ เพิ่มในวันนัดสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, และ 10 ส่วนสบู์เหลวสูตรอ่อนโยนล้างหน้าจะให้อาสาสมัครที่สัปดาห์ที่ 4 และ 8 จำนวน 1 ขวด

2.3 ผู้วิจัยนัดหมายอาสาสมัครให้มาติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 มีการบันทึกข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดสีผิวโดยละเอียด โดยการนำแผ่นพลาสติกใสที่มีการจัดตำแหน่งของสีชนิดต่างๆ ไว้ในวันแรกที่เข้าโครงการวิจัย มาทาบบนใบหน้าของอาสาสมัครตามตำแหน่งของคิ้วและปลายจมูกที่ทำไว้ จากนั้นตรวจนับการเปลี่ยนแปลงของสีผิวอีกเสบและไม่อีกเสบ ตรวจนับสีที่เกิดขึ้นใหม่

2.4 จัดบันทึกรอยดำ รอยแดง (erythema และ melanin index โดยใช้เครื่อง mexameter™) และค่าความชุ่มชื้นของผิว (ค่า skin conductance โดยใช้เครื่อง Corneometer™

โดยวัดในตำแหน่งเดิมที่บันทึกตำแหน่งไว้ในแผ่นพลาสติกของครั้งแรกสุด) โดยบันทึกไว้โดยละเอียดในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

2.5 จากนั้นผู้วิจัยถ่ายรูปอาสาสมัครด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (high resolution digital camera) Sony™ รุ่น A5100 โดยให้อาสาสมัครยืนในตำแหน่งเดิม ภายใต้แสงไฟในห้องเดิม

2.6 ผู้วิจัยต้องประเมินระดับผลความพึงพอใจ ความสม่ำเสมอในการทายา ร่วมกับคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนไปหลังการรักษา โดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินความพึงพอใจโดยผู้วิจัยและอาสาสมัครในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เทียบกับความพึงพอใจในครั้งแรกก่อนที่จะทำการรักษา (baseline visit)

2.7 ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย โดยอาศัยการสอบถามจากอาสาสมัคร ร่วมกับดูในสมุดบันทึกของอาสาสมัคร จากนั้นบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างละเอียดในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

2.8 ประเมินความสม่ำเสมอของการใช้ยาโดยวิธีการสอบถาม ร่วมกับการให้อาสาสมัครนำตลับ, หลอดบรรจุยา และขวดสบู่น้ำที่ได้นำกลับมาคืนทุก 2 สัปดาห์ที่มาทำการติดตามผลการวิจัย เพื่อแลกกับยาใหม่ที่จะได้รับ ตรวจสอบปริมาณยาที่เหลือในหลอดหรือกระปุก และตรวจสอบบันทึกการใช้ยาในสมุดบันทึกของอาสาสมัคร (log book)

กรณีที่เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาทั้งในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ผู้วิจัยจะให้อาสาสมัครบันทึกอาการผิดปกติไว้ในสมุดบันทึกของอาสาสมัคร (log book) ร่วมกับให้โทรติดต่อผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมงเพื่อสอบถามอาการ จากนั้นผู้วิจัยจะนัดอาสาสมัครเข้ามาพบในศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร ก่อนถึงวันนัดในครั้งต่อไป เพื่อซักประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียด กรณีที่เกิดผลข้างเคียงเป็น อาการแสบ แดง ระคายเคือง โดยตรวจร่างกายยังไม่พบผื่นแดงรุนแรง ผู้วิจัยจะซักประวัติถามถึงวิธีการใช้ยาทา ก่อนล้างหน้า 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ หากพบว่าอาสาสมัครทายานานกว่าเวลาที่กำหนดไว้ จะใช้วิธีปรับระยะเวลาการทายาให้สั้นลง เป็น 5 นาที แล้วล้างออก หากอาสาสมัครทายาก่อนล้างหน้า 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ถูกต้องแล้ว ร่วมกับลดระยะเวลาการทาเหลือ 5 นาทีแล้ว หรือสงสัยอาการแสบ แดงจากการใช้ เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ผู้วิจัยจะให้ cream base ไปทาตอนเช้า และตอนเย็น เพื่อบรรเทาอาการ และจะนัดมาติดตามอาการเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ กรณีที่เกิดผลข้างเคียงเป็น อาการแสบ แดง ระคายเคือง ร่วมกับตรวจพบผื่นแดงบริเวณที่ทายา ผู้วิจัยจะพิจารณาให้หยุดยาทดลองที่สงสัยว่าเป็นต้นเหตุของผื่นผิวหนังอักเสบชั่วคราว และส่งจ่ายยาไตรแอมซิโนโลน อะเซโทไนด์ ครีม (triamcinolone acetonide cream, TA cream) ความเข้มข้น 0.02% ให้อาสาสมัครทาบริเวณที่มีผื่น ตอนเช้าและตอนเย็น เป็นระยะเวลา 7 วัน หรือจนกว่าผื่นจะหายเป็นปกติดี โดยจะนัดอาสาสมัครมาดูอาการภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์ หลังให้การรักษา และพิจารณาให้ยุติการวิจัยในอาสาสมัครที่ได้รับผลข้างเคียงจากยา

ในกรณีที่อาสาสมัครมีสิ่วที่มีระดับความรุนแรงเพิ่มขึ้น คืออยู่ในระดับที่รุนแรง (severe acne: สิ่วอักเสบแดงจำนวนมาก และมีสิ่วอักเสบเม็ดใหญ่ หรือซิสต์มากกว่า 5 จุด หรือมี nodule

อักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำหรือมีหนองไหลมี sinus tract) ผู้วิจัยจะทำการวินิจฉัยและให้ยารักษาตามมาตรฐานต่อไป

นอกจากนี้หากเมื่อจบโครงการ SCAGEL Acne spot® มีประสิทธิผลในการลดสิวทั้งหมดได้น้อยกว่า 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทางผู้วิจัยจะมีมาตรการดูแลรักษาในอาสาสมัครที่มีระดับความรุนแรงสิ่วที่แย่ลงหรือระดับความรุนแรงไม่เปลี่ยนแปลงตามมาตรฐานการรักษา และจะมีการสนับสนุนในส่วนของการค่าใช้จ่ายในส่วน 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ระยะเวลา 3 เดือนเพื่อชดเชยการเสียโอกาสในการได้รับการรักษา

#### สรุป

- การบันทึกรอยดำ รอยแดง ความเนียนของผิว (textures) รูขุมขน (pores) และระดับ porphyrin จากเครื่อง VISIA™ จะทำการวัดเฉพาะวันแรกและวันสุดท้ายของการนัดติดตามงานวิจัย
- การวัดค่าความชุ่มชื้นของผิวโดยใช้เครื่อง Corneometer™ และวัดรอยแดงรอยดำ (erythema และ melanin index) โดยใช้เครื่อง Mexameter™ จะทำทุกครั้งในวันแรกและนัดติดตามในตำแหน่งเดิมที่ระบุไว้ในแผ่นพลาสติกจากนัดครั้งแรกสุด โดยวัดจุดละ 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย
- การนับสิ่ว และการถ่ายรูปอาสาสมัคร จะทำทุกครั้งทั้งในวันนัดครั้งแรกและนัดติดตาม

## 9. การประเมินผล

การประเมินผลของงานวิจัย (study endpoint) จะมีทั้งการประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง และการประเมินโดยอาสาสมัคร ดังนี้

**1. การประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคผิวหนัง** ประเมินจำนวนเม็ดสิ่วทั้งหมดทั้งสิ่วอักเสบ (inflammatory papules) สิ่วไม่อักเสบ (non-inflammatory papules), และประเมินความแดงของผิวหนังบริเวณที่เป็นสิ่วอักเสบ (erythema) ดังนี้

1.1 เปรียบเทียบร้อยละของจำนวนเม็ดสิ่วอักเสบที่ลดลง (Inflammatory lesions) เฉพาะจุดเดิมตามตำแหน่งที่ระบุไว้ในแผ่นพลาสติกใส ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เปรียบเทียบกับจำนวนสิ่วอักเสบจุดเดิมที่มีในสัปดาห์แรก (baseline information)

1.2 ประเมินจำนวนสิ่วทั้งหมด (total lesions) ที่เปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12

1.3 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าความแดงและดำของผิวหนัง โดยใช้เครื่องมือวัดค่าความแดง ความดำ ความเรียบเนียนของผิว รูขุมขน และระดับ porphyrin ของผิวหนัง VISIA™ ในสัปดาห์ที่ 12 เปรียบเทียบกับข้อมูลพื้นฐาน (baseline information)

1.4 เปรียบเทียบความชุ่มชื้นของผิวหลังใช้ยา โดยวัดค่า skin conductance โดยใช้เครื่อง Corneometer™ CM 825 เพื่อบ่งบอกถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration)

1.5 ประเมินความพึงพอใจของผู้วิจัยจากการใช้ยาทั้งสองกลุ่ม โดยการใช้แบบสอบถามในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เทียบกับความพึงพอใจในครั้งแรกก่อนที่จะทำการ

รักษา (baseline visit) โดยประเมินเป็นคะแนน 7 ระดับ โดยดัดแปลงจาก Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)<sup>(164)</sup> คือ

- 1.5.1 ไม่พึงพอใจมากที่สุด (Extremely Dissatisfied)
- 1.5.2 ไม่พึงพอใจมาก (Very Dissatisfied)
- 1.5.3 ไม่พึงพอใจเล็กน้อย (Dissatisfied)
- 1.5.4 รู้สึกเฉยๆ (Neither Satisfied Nor Dissatisfied)
- 1.5.5 พึงพอใจเล็กน้อย (Satisfied)
- 1.5.6 พึงพอใจมาก (very satisfied)
- 1.5.7 พึงพอใจมากที่สุด (Extremely Satisfied)

โดยความพึงพอใจจะแบ่งเป็นในแง่ต่างๆ 6 ข้อ คือ ความพึงพอใจโดยรวมต่อยา ความพึงพอใจในแง่ประสิทธิภาพ ในแง่ของความสะดวกในการใช้ ในแง่ของเนื้อยา สี และ กลิ่น ของ ยาน้ำที่ผลข้างเคียงจากการทดลอง (adverse effect) ทุกครั้งที่อาสาสมัครมาตามนัดติดตาม หรือ ระหว่างการนัดติดตามหากอาสาสมัครเกิดผลข้างเคียงจากยา สามารถมาพบผู้วิจัยได้ก่อนการนัด ติดตาม และบันทึกผลข้างเคียงเหล่านั้นไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (case record form) โดยประเมินตาม<sup>(165)</sup> “US Department of Health and Human Services. Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Drug Products. Washinton DC: Food and Drug Administration. Center for Drug Administration and Research. 1999.” โดยจากการศึกษา ในอดีตพบว่าการระคายเคืองของยา 2.5% Benzoyl peroxide จะพบอาการรุนแรงน้อย ดังนั้น งานวิจัยนี้ จึงได้ปรับปรุงการบันทึกค่าจากเอกสารอ้างอิงข้างต้น โดยเน้นช่วงอาการที่มีความรุนแรง น้อยเป็นหลัก แบ่งเป็น

- 1.5.8 อาการแห้งเล็กน้อย (slight glazed appearance, marked glazing, glazing with fissures)
- 1.5.9 อาการแห้งลอก (glazing with peeling and cracking)
- 1.5.10 อาการแห้งแดง ต้องหยุดทายา หรือทา TA (minimal erythema, barely perceptible, definite erythema, readily visible; minimal edema or minimal papular response)

สำหรับอาการแสบ และคัน จะแยกบันทึกเป็นอีกส่วน นอกจากนี้ยังให้อาสาสมัครตอบ แบบสอบถามเพื่อประเมินผลกระทบและความรุนแรงของอาการข้างเคียง ดังนี้

- 1) ผลข้างเคียงของยา: ผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันมาเพียงใด
  - 1.1 รบกวนมาก (-3)
  - 1.2 รบกวนปานกลาง (-2)
  - 1.3 รบกวนน้อย (-1)
  - 1.4 ไม่รบกวน (0)
- 2) ผลข้างเคียงของยามีผลต่อความพึงพอใจโดยรวมเพียงใด

- 2.1 มีผลมาก (-3)
  - 2.2 มีผลปานกลาง (-2)
  - 2.3 มีผลน้อย (-1)
  - 2.4 ไม่มีผลกระทบต่อความพึงพอใจ หรือ ไม่พบผลข้างเคียง (0)
- 3) ผลข้างเคียงของยา: ความรุนแรงที่พบ
- 3.1 รุนแรงมาก (รู้สึกแดงแสบลอกรุนแรง) (-3)
  - 3.2 รุนแรงปานกลาง (-2)
  - 3.3 รุนแรงน้อย (-1)
  - 3.4 ไม่พบผลข้างเคียง (0)

โดยผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการทดลอง (serious adverse events (SAEs) ผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา (serious adverse drug reaction) ผู้วิจัยต้องเขียนอธิบายโดยละเอียดถึงผลการรักษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่นเรื่องผลข้างเคียงจากยา และผลลัพธ์จากผลข้างเคียงจากยาหลังจากที่อาสาสมัครได้หยุดยา และได้รับการรักษาแล้วและจะต้องรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยาแก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ (the independent ethics committee of a SAE) โดยเร็วที่สุดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา ได้แก่

- เสียชีวิต (death)
- เป็นอันตรายต่อชีวิต (life-threatening condition)
- ทำให้อาสาสมัครต้องนอนโรงพยาบาล (requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization)
- ทำให้อาสาสมัครเกิดความพิการ (results in persistent or significant disability/incapacity)
- ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในบุตร (congenital anomaly/birth defect)

1.7 บันทึกผลประเมินความเกี่ยวข้องของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น (causality assessment) โดยผู้วิจัย ทำการประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นว่าเกี่ยวข้องกับยาทาสีก่อนล้างหน้า, หลังล้างหน้า หรือ ยาทั้ง 2 ชนิด จากนั้นประเมินความเกี่ยวข้องของผลข้างเคียงกับยา โดยแบ่งออกเป็น 4 ระดับ ได้แก่

1.7.1 ไม่น่าใช่ (unlikely) หมายถึง ระยะเวลาที่เกิดอาการไม่สอดคล้องกับการใช้ยา และสามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมีอื่น อย่างชัดเจน

1.7.2 อาจจะใช่ (possible) หมายถึง เกิดในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา แต่ สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมีอื่นๆ ที่ใช่ และไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการหยุดใช้ หรือมีแต่ข้อมูลไม่สมบูรณ์

1.7.3 น่าจะใช่ (probable) หมายถึง เกิดในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา และไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมี และเมื่อหยุดใช้ยา อาการดีขึ้นหรือหายจากอาการ แต่ไม่มีข้อมูลของการให้ยาซ้ำ

1.7.4 ใช่แน่นอน (certain) หมายถึง เกิดในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ยา และไม่สามารถอธิบายด้วยโรคที่เป็นอยู่ หรือยา หรือสารเคมี และเมื่อหยุดใช้ยาที่สงสัยแล้วอาการดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้นอย่างเห็นได้ชัด และหากมีความจำเป็นต้องใช้ยาซ้ำ จะต้องเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้น

## 2. การประเมินโดยอาสาสมัคร

ประเมินความพึงพอใจที่เปลี่ยนแปลงไปของอาสาสมัคร ดัดแปลงจาก Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)<sup>(164)</sup> หลังจากได้ยาทาในทั้งสองกลุ่ม โดยการใช้แบบสอบถามประเมินความพึงพอใจของผู้วิจัยและอาสาสมัคร ใช้ในการประเมินความพึงพอใจต่อยา ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เทียบกับความพึงพอใจในครั้งแรกก่อนที่จะทำการรักษา (baseline visit) โดยแบ่งระดับความพึงพอใจเป็น 7 ระดับ (7-rating scale) ดังแสดงในตาราง 11

ตาราง 11 แสดงเกณฑ์การประเมินความพึงพอใจ

| ระดับ | ระดับความพึงพอใจ                                |
|-------|-------------------------------------------------|
| -3    | ไม่พึงพอใจมากที่สุด (Extremely Dissatisfied)    |
| -2    | ไม่พึงพอใจมาก (Very Dissatisfied)               |
| -1    | ไม่พึงพอใจเล็กน้อย (Dissatisfied)               |
| 0     | รู้สึกเฉยๆ (Neither Satisfied Nor Dissatisfied) |
| 1     | พึงพอใจเล็กน้อย (Satisfied)                     |
| 2     | พึงพอใจมาก (very satisfied)                     |
| 3     | พึงพอใจมากที่สุด (Extremely Satisfied)          |

โดยนอกจากนี้มีการประเมินความพึงพอใจในแง่ต่างๆ (ประสิทธิภาพของยา, ความสะดวกในการใช้ รูปแบบของตัวยา (เนื้อยา, สี, กลิ่น), ผลข้างเคียงของยา) และประเมินความรุนแรง และผลกระทบของผลข้างเคียงของยาประเมินคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปของอาสาสมัคร (quality of life, QOL) โดยให้อาสาสมัครทำแบบสอบถามวัดค่าคุณภาพชีวิต dermatology life quality index (DLQI) ซึ่งเป็นแบบสอบถามสากลและได้มีการแปลเป็นภาษาไทยแล้ว<sup>(166, 167)</sup> โดยให้อาสาสมัครทำแบบสอบถามในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เทียบกับคุณภาพชีวิตก่อนที่จะทำการรักษา (baseline visit) DLQI Thai version เป็นแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนังที่



- ไม่มีเลย เท่ากับ 0 คะแนน
- ไม่มีความเกี่ยวข้อง เท่ากับ 0 คะแนน

หลังจากผู้ป่วยตอบคำถามครบทุกข้อแล้ว ให้นำคะแนนของแต่ละข้อมารวมเป็นคะแนน DLQI Score โดย คะแนนสูงสุดเท่ากับ 30 คะแนน และคะแนนต่ำสุด เท่ากับ 0 คะแนน จากนั้น แปลผลคะแนนดังแสดงในตาราง 13 ตาราง

ตาราง 13 แสดงการแปลผลคะแนนระดับคุณภาพชีวิต (DLQI)

| คะแนน     | ระดับคุณภาพชีวิต                                       |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| 0-(-1)    | โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย         |
| -2-(-5)   | โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยเล็กน้อย    |
| -6-(-10)  | โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยปานกลาง     |
| -11-(-20) | โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างมาก |
| -21-(-30) | โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างมาก    |

## 10 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19 for Windows

2. ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (baseline characteristic)

2.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) รายงานผลเป็น ความถี่ (frequency) และ ปริมาณร้อยละ (percentage)

2.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data)

2.2.1 การกระจายปกติ (normal distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean,  $\bar{X}$ ) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)

2.2.2 การกระจายไม่ปกติ (not normal distribution) รายงานผลเป็นมัธยฐาน (median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (inter-quartile range)

3. สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics)

3.1 Chi-square test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data)

3.2 Unpaired student t-test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) 2 กลุ่ม ระหว่างค่าเฉลี่ยต่างๆ (difference of the mean value between 2 groups) ที่ระยะเวลา baseline, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ



## 12. งบประมาณ

ตาราง 15 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย

| รายการค่าใช้จ่าย                                                         | บาท            |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>ค่าตอบแทน</b>                                                         |                |
| - ค่าตอบแทนผู้ถูกทดลอง/ผู้ให้ข้อมูล 200 บาทต่อครั้ง 7 ครั้ง<br>รวม 78 คน | 107,800        |
| <b>ค่าใช้สอย ประกอบด้วย</b>                                              |                |
| รวม ค่าจ้างพิมพ์และจัดทำเอกสาร                                           | 909            |
| <b>ค่าวัสดุ ประกอบด้วย</b>                                               |                |
| 1. อุปกรณ์ตรวจสอบการตั้งครรภ์ 50 ชุด                                     | 750            |
| 2. cream base ลดการระคายเคือง                                            | 0              |
| 3. ขวดใส่สบู่ 60 มิลลิลิตร 3.1 บาท ต่อ ขวด รวม 300 ขวด                   | 930            |
| 4. สบู่เหลว                                                              | 9,600          |
| 5. ถุงพลาสติกสำหรับเป็นที่บันทึกตำแหน่งสิว                               | 498            |
| 6. ถุงพลาสติกสำหรับใส่ยา                                                 | 156            |
| 7. กระดาษสำหรับแนบข้อมูล                                                 | 185            |
| <b>วิธีการใช้ยา</b>                                                      |                |
| 8. กระดาษลูกฟูก สำหรับทำประกาศ และจุดตรวจวัด                             | 47             |
| 9. แผ่นสัณรูปใส่แบบบันทึกข้อมูล                                          | 578            |
| 10. ลังอุปกรณ์                                                           | 796            |
| 11. อุปกรณ์เย็บกระดาษ                                                    | 165            |
| 12. เทปติดประกาศ และติดแผ่นพลาสติกวัดสิว                                 | 253            |
| <b>รายจ่ายอื่นๆ (ที่ได้รับการสนับสนุนจาก Bangkok botanica Co Ltd)</b>    |                |
| ยา 2.5% Benzoyl peroxide (Benzac)                                        | 29,640         |
| ยา Scagel Acne Spot                                                      | 187,200        |
| เครื่อง VISIA                                                            | 80,000         |
| <b>รวมทั้งสิ้น</b>                                                       | <b>239,827</b> |

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

หลังจากที่งานวิจัยเรื่องการศึกษaprสิทธิผลของเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เมื่อเทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ว่าไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ผู้วิจัยได้เริ่มทำการวิจัยตั้งแต่วันที่ 27 มีนาคม พ.ศ. 2560 จนถึง วันที่ 15 กันยายน พ.ศ. 2560 โดยผู้วิจัยมีจุดมุ่งหมายเพื่อ

1. ประสิทธิผลของเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เมื่อเทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ว่ามีความสามารถในการลดจำนวนสิวไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์เกินร้อยละ 15 เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลงเทียบกับสิวดั้งต้น (baseline) ในการรักษาสิวที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึง ปานกลาง ในผู้ป่วยที่มาใช้บริการที่ศูนย์ผิว หนึ่งมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒโดยวัดจำนวนสิวทั้งชนิดไม่อักเสบ (comedone) สิวอักเสบ (inflammatory papule, nodule, pustule) และสิวโดยรวมทั้งหมด (total acne lesions (comedone, inflammatory papule, nodule, pustule))

2. เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา (ความสม่ำเสมอในการททายา) และความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา กับประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิว เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลงเทียบกับสิวดั้งต้น

3. เพื่อเปรียบเทียบร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา (ความสม่ำเสมอในการททายา) ระหว่างอาสาสมัครที่ททายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® กับกลุ่มที่ททายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

4. เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบ ช่วงเวลาทีอาสาสมัครลืมททายา ระหว่างอาสาสมัครที่ททายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® กับกลุ่มที่ททายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

5. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดความแดง (erythema) และรอยดำ (hyperpigmentation) จากสิว ที่วัดค่าจากเครื่อง Mexameter™ รวมถึงเปรียบเทียบ การลดรอย (spots) การเพิ่มความเรียบเนียนของผิว (textures) การลดรูขุมขน (pores) การลดรอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) และลดระดับ porphyrinซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง VISIA™ หลังใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

6. เพื่อเปรียบเทียบความชุ่มชื้นของผิวหลังใช้ยาทา ระหว่างเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® เทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยวัดค่า skin

conductance โดยใช้เครื่อง Corneometer™ CM825 เพื่อบ่งบอกถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration)

7. เพื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและผลข้างเคียงจากการรักษาสิวด้วยการเจลยาสารสกัดจากสมุนไพรวัด SCAGEL Acne Spot® กับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

8. เพื่อเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคสิว ที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึงปานกลาง ต่อเจลยาสารสกัดจากสมุนไพรวัด SCAGEL Acne Spot® เมื่อเปรียบเทียบกับยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์

ซึ่งผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งออกเป็น 16 ตอน และแบ่งเป็น intent to treat analysis (ITT) และ per protocol analysis (PP) ได้แก่

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

#### **intent to treat analysis (ITT)**

ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลสิว ร้อยละการลดลงของจำนวนสิว โดยวัดจำนวนสิวมทั้งหมด (total acne lesions (comedone, inflammatory papule, nodule, pustule)) และสิวโดยรวมนิดไม่อักเสบ (comedone) สิวอักเสบ (inflammatory papule, nodule, pustule) และสิวโดยรวมทั้งหมด (total acne lesions (comedone, inflammatory papule, nodule, pustule))

2.1 ร้อยละของสิวดูดตัน สิวอักเสบ และ สิวทั้งหมดที่ลดลงจาก Baseline จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ของแต่ละกลุ่ม

2.2 การวิเคราะห์แบบ Intention to Treat เปรียบเทียบแต่ละสัปดาห์ภายในกลุ่ม

ตอนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ intent to treat analysis (ITT) ของการสม่ำเสมอในการใช้ยา (Compliance)

3.1 ผลการวิเคราะห์แบบ intent to treat เปรียบเทียบความสม่ำเสมอในการใช้ยา (Compliance)

3.2 การวิเคราะห์ผลแบบ intent to treat ในส่วนของช่วงเวลาที่มักลืมทายาของอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม

3.3 ความสัมพันธ์ระหว่างความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา)

3.4 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา กับประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิว

ตอนที่ 4 ผลการวิเคราะห์ระดับความดำของผิวหนัง ระดับความแดงของผิวหนัง ที่วัดค่าจากเครื่อง Mexameter™

4.1 การวิเคราะห์แบบ Intention to Treat เปรียบเทียบความแดง (erythema index) แต่ละสัปดาห์ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

4.2 การวิเคราะห์แบบ Intention to Treat เปรียบเทียบความดำหรือเม็ดสี (melanin index) แต่ละสัปดาห์ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

ตอนที่ 5 ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม ของค่า รอย (spots) ความเรียบเนียนของผิว (textures) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) และระดับ porphyrin ซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง VISIA™

ตอนที่ 6 ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้าระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

ตอนที่ 7 ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ของระดับความพึงพอใจด้านต่างๆ ระหว่างกลุ่ม

ตอนที่ 8 ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ของระดับคุณภาพชีวิต ของผู้เข้าร่วมวิจัยระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

ตอนที่ 9 ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

#### **per protocol analysis (PP)**

ตอนที่ 10 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลสิว ร้อยละการลดลงของจำนวนสิว โดยวัดจำนวนสิวทั้งหมดที่ไม่อักเสบ (comedone) สิวอักเสบ (inflammatory papule, nodule, pustule) และสิวโดยรวมทั้งหมด (total acne lesions (comedone, inflammatory papule, nodule, pustule))

10.1 ร้อยละของสิवादุดัน สิวอักเสบ และ สิวทั้งหมดที่ลดลงจาก Baseline จากการวิเคราะห์แบบ per protocol ของแต่ละกลุ่ม

10.2 การวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบแต่ละสัปดาห์ภายในกลุ่ม

ตอนที่ 11 ผลการวิเคราะห์ per protocol analysis (PP) ของการสม่ำเสมอในการใช้ยา (compliance)

11.1 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบความสม่ำเสมอในการใช้ยา (Compliance) ซึ่งวัดจาก คำมัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายาของผู้เข้าร่วมวิจัยในแต่ละกลุ่ม ที่ระยะเวลา 2, 4, 6, 8, 10, 12 สัปดาห์

11.2 การวิเคราะห์ผลแบบ per protocol ในส่วนของช่วงเวลาที่มักลืมทายาของอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม

ตอนที่ 12 ผลการวิเคราะห์ระดับความดำของผิวหน้า ระดับความแดงของผิวหน้า ที่วัดค่าจากเครื่อง Mexameter™

12.1 การวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบความแดง (erythema index) ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

12.2 การวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบความดำหรือเม็ดสี (melanin index) ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

ตอนที่ 13 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม ของตำรอย (spots) ความเรียบเนียนของผิว (textures) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) และระดับ porphyrinซึ่งประเมินโดยการใช้เครื่อง VISIA™

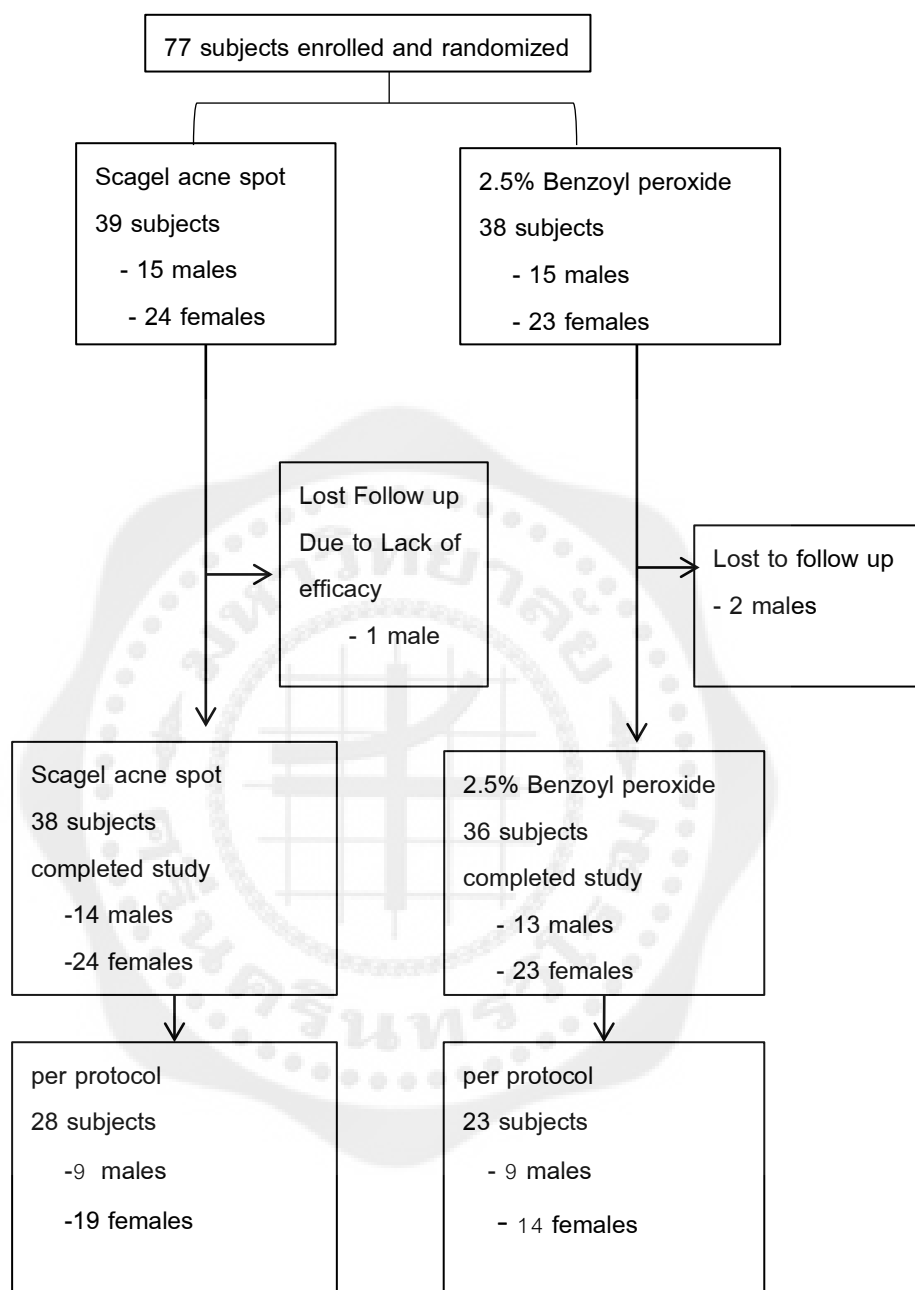
ตอนที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol ของระดับความชุ่มชื้นผิวหนึ่งระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

ตอนที่ 15 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol ของระดับความพึงพอใจด้านต่างๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยระหว่างกลุ่ม

ตอนที่ 16 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol ของระดับคุณภาพชีวิต ของผู้เข้าร่วมวิจัย ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

## ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครเป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ที่มีสิ่วรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Leeds revised acne grading system จำนวนทั้งหมด 77 คน โดยที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการซึ่งมีแผนภาพขั้นตอนการคัดเลือกและการจัดกลุ่มอาสาสมัคร ดังภาพประกอบที่ 11 โดยอาสาสมัครแบ่งเป็นอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาเจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® 39 คน และ กลุ่มที่ได้รับยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ 38 คน ซึ่งมีข้อมูลพื้นฐานดังตาราง ซึ่งข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกด้าน



\*\*สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลจะแทนค่า missing data ของอาสาสมัครที่ออกจากการงานวิจัย ด้วยวิธี Last observation carried forward

ภาพประกอบ 11 แสดงขั้นตอนการคัดเลือกและจัดกลุ่มอาสาสมัคร

ตาราง 16 แสดงข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

| ข้อมูลพื้นฐาน                                             | กลุ่ม SCAGEL Acne | กลุ่ม 2.5% Benzoyl    | p-value |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------|
|                                                           | Spot<br>( n = 39) | peroxide<br>( n = 38) |         |
| เพศ                                                       |                   |                       |         |
| ชาย                                                       | 15 (38.5)         | 15 (39.5)             | 0.927   |
| หญิง                                                      | 24 (61.5)         | 23 (60.5)             | 0.623   |
| อายุ (ปี)                                                 | 21.79±2.238       | 21.89±2.153           | 0.711   |
| โรคประจำตัว                                               | 0                 | 0                     | N/A     |
| ประวัติการป่วย                                            | 0                 | 0                     | N/A     |
| จำนวนสิ่วุดตัน                                            | 68.05±37.24       | 68.63±35.15           | 0.944   |
| จำนวนสิ่วักเสบทั้งหมด                                     | 10.64±7.257       | 10.66±6.201           | 0.991   |
| จำนวนสิ่วทั้งหมด                                          | 78.69±38.46       | 79.29±38.01           | 0.946   |
| ค่าเฉลี่ยระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง<br>(Corneometer)        | 65.87±8.17        | 65.61±8.46            | 0.895   |
| ค่าเฉลี่ยระดับความดำของผิวหนัง<br>(Melanin index)         | 492.91±17.97      | 496.37±19.59          | 0.676   |
| ค่าเฉลี่ยระดับความแดงของผิวหนัง<br>(Erythema index)       | 639.27±18.97      | 637.51±16.92          | 0.668   |
| ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของ<br>ผู้เข้าร่วมวิจัย(DLQI) | -9.5 (-23, -2)    | -8 (-21, -1)          | 0.675   |
| VISIA Spot score                                          | 108.10±24.31      | 111.13±23.33          | 0.579   |
| VISIA Texture score                                       | 24.61±13.43       | 30.01±16.90           | 0.125   |
| VISIA Pore score                                          | 42.73±25.05       | 48.73±23.75           | 0.285   |
| VISIA Brown score                                         | 109.21±24.47      | 112.36±21.70          | 0.552   |
| VISIA Red score                                           | 105.33±15.09      | 108.31±15.96          | 0.403   |
| VISIA Porphyrin count                                     | 1511.17±1126.23   | 1815.73±1313.87       | 0.278   |

ข้อมูลเสนอโดย ค่าเฉลี่ย (mean) ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ, ค่ามัธยฐาน (median)(Interquartile range) ในกรณีที่ข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ

จากตาราง 16 จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกแบบ Intent to treat พบว่าในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการ (baseline) จำนวนสิวไม่ว่าจะเป็นจำนวนสิवादุดัน จำนวนสิวกักเสบ และสิวทั้งหมด ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับ ค่าเฉลี่ยระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง ค่าเฉลี่ยความดำผิวหนัง ค่าเฉลี่ยระดับความแดงของผิวหนัง และค่าเฉลี่ยระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเช่นเดียวกับกลุ่ม per protocol ดังตาราง 17

ตาราง 17 แสดงข้อมูลทางคลินิกของผู้เข้าร่วมวิจัยในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัย แบบ Per Protocol

| ข้อมูลพื้นฐาน                                       | กลุ่ม SCAGEL          | กลุ่ม 2.5% Benzoyl   | p-value |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|
|                                                     | Acne Spot<br>(n = 28) | peroxide<br>(n = 23) |         |
| เพศ                                                 |                       |                      |         |
| ชาย                                                 | 9(32.14)              | 9(39.13)             |         |
| หญิง                                                | 19(67.85)             | 14(60.87)            |         |
| อายุ                                                | 21.89±2.54            | 21.43±1.95           | 0.482   |
| จำนวนสิवादุดัน                                      | 68.21±34.43           | 67.83±39.21          | 0.970   |
| จำนวนสิวกักเสบทั้งหมด                               | 9.96±6.98             | 10.91±6.10           | 0.612   |
| จำนวนสิวทั้งหมด                                     | 78.18±34.85           | 78.74±41.80          | 0.959   |
| ค่าเฉลี่ยระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง<br>(Corneometer)  | 64.79±9.29            | 66.23±7.09           | 0.537   |
| ค่าเฉลี่ยระดับความดำของผิวหนัง<br>(Melanin index)   | 495.86±17.86          | 499.29±17.68         | 0.496   |
| ค่าเฉลี่ยระดับความแดงของผิวหนัง<br>(Erythema index) | 638.05±20.38          | 636.10±17.95         | 0.721   |
| ค่าเฉลี่ยของระดับคุณภาพชีวิตของ<br>ผู้เข้าร่วมวิจัย | -7 (-23, -2)          | -8.5 (-21, -1)       | 0.635   |
| VISIA Spot score                                    | 104.35±24.13          | 111.46±22.26         | 0.284   |
| VISIA Texture score                                 | 23.82±12.11           | 30.85±16.38          | 0.095   |
| VISIA Pore score                                    | 39.81±23.02           | 44.72±23.05          | 0.452   |
| VISIA Brown score                                   | 105.25±22.34          | 114.05±19.06         | 0.142   |
| VISIA Red area score                                | 105.55±14.11          | 107.05±17.59         | 0.737   |
| VISIA Porphyrin count                               | 1546.35±1022.33       | 1824.65±1508.35      | 0.438   |

ข้อมูลเสนอโดย ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (Interquartile range)

## Intent to treat analysis (ITT)

ตอนที่ 2 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลสิว ร้อยละการลดลงของจำนวนสิว โดยวัดจำนวนสิวทั้งชนิดไม่อักเสบ (comedone) สิวอักเสบ (inflammatory papule, nodule, pustule) และสิวโดยรวมทั้งหมด (total acne lesions (comedone, inflammatory papule, nodule, pustule))

### 2.1 ร้อยละของสิवादัตัน สิวอักเสบ และ สิวทั้งหมดที่ลดลงจาก Baseline จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ของแต่ละกลุ่ม

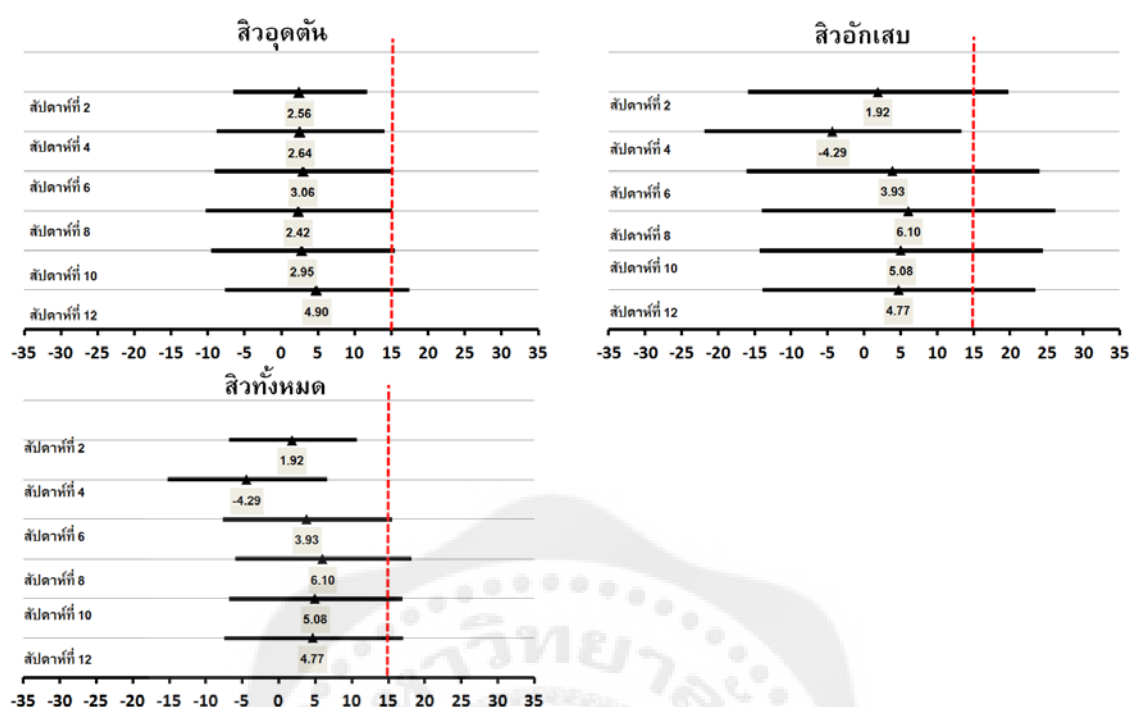
จากตาราง 18 แสดงค่าเฉลี่ยของร้อยละของสิวที่เปลี่ยนแปลงไปจาก Baseline พบว่าค่าขอบเขตบน (upper bound) ของค่าความเชื่อมั่น (confident interval) 95% แบบสองข้าง (two-tail) ของค่าเฉลี่ยความแตกต่างของการลดลงของสิวะระหว่างร้อยละ สองกลุ่ม ในส่วนของ อุดตัน สิวอักเสบ และสิวทั้งหมด มีค่าบางส่วนที่เกิน non-inferior margin ที่กำหนดไว้คือร้อยละ 15 และมีบางส่วนที่ไม่เกิน ตัวอย่างเช่น ที่สัปดาห์ที่ 2 กลุ่ม SCAGEL Acne Spot มีสิवादัตันลดลง -12.25 (95%CI-18.91,-5.59) ส่วน 2.5% Benzoyl peroxide -14.81 (95%CI-20.87,-8.76) โดย SCAGEL Acne Spot มีค่าเฉลี่ยการลดลงของสิวะต่างจาก 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ 2.56 (95%CI-6.31, 11.43) โดยค่าขอบเขตบนของช่วงความแตกต่างนี้ คือร้อยละ 11.43 ซึ่งไม่เกิน non-inferior margin ซึ่งแปลว่า SCAGEL Acne Spot ไม่ด้อยไปกว่า 2.5% Benzoyl peroxide ในการลดสิवादัตันที่ 2 สัปดาห์ แต่ถ้าเป็นสัปดาห์ที่ 10 และ 12 จะเห็นว่าขอบบนของค่าเฉลี่ยค่าความแตกต่าง จะเท่ากับร้อยละ 15.15 และ 17.15 ตามลำดับซึ่งเกิน non-inferior margin ที่กำหนด อย่างไรก็ตาม 95% confident interval ของค่าความแตกต่างนี้ คร่อม 0 และมีค่าติดลบด้วย แสดงว่า SCAGEL Acne Spot สามารถลดจำนวนสิวะได้ แต่ไม่อาจสรุปได้ว่า SCAGEL Acne Spot ไม่ด้อยไปกว่า 2.5% Benzoyl peroxide (inconclusive)

ตาราง 18 แสดงค่าเฉลี่ยของร้อยละของสิวอุดตัน สิวอักเสบ สิวทั้งหมด ที่ลดลงไปจาก Baseline ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat และ ค่าเฉลี่ยความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat

|           |                   | SCAGEL Acne Spot<br>n=39                                      |       | 2.5% Benzoyl peroxide<br>n=38                                 |       | mean difference<br>(95% confident<br>interval) |
|-----------|-------------------|---------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------|
|           |                   | mean percent acne<br>reduction<br>(95% confident<br>interval) | SD    | mean percent acne<br>reduction<br>(95% confident<br>interval) | SD    |                                                |
|           |                   |                                                               |       |                                                               |       |                                                |
|           |                   |                                                               |       |                                                               |       |                                                |
| สิวอุดตัน | สัปดาห์<br>ที่ 2  | -12.25(-18.91, -5.59)                                         | 20.56 | -14.81(-20.87, -8.76)                                         | 18.42 | 2.56(-6.31, 11.43)                             |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 4  | -15.07(-23.65, -6.5)                                          | 26.44 | -17.71(-25.06, -10.37)                                        | 22.35 | 2.64(-8.49, 13.77)                             |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 6  | -16.82(-25.1, -8.54)                                          | 29.58 | -18.16(-25.08, -11.25)                                        | 22.20 | 3.06(-8.83, 14.96)                             |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 8  | -21.15(-30.05, -12.24)                                        | 30.68 | -23.39(-30.56, -16.22)                                        | 23.37 | 2.42(-9.99, 14.82)                             |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 10 | -24.86(-34.32, -15.39)                                        | 30.14 | -27.59(-34.88, -20.3)                                         | 23.03 | 2.95(-9.25, 15.15)                             |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 12 | -34.51(-44.56, -24.45)                                        | 31.01 | -39.4(-46.69, -32.11)                                         | 22.18 | 4.9(-7.37, 17.16)                              |
| สิวอักเสบ | สัปดาห์<br>ที่ 2  | -16.71(-30.11, -3.32)                                         | 41.32 | -18.64(-30.4, -6.88)                                          | 35.78 | 1.92(-15.64, 19.49)                            |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 4  | -21.92(-35.6, -8.24)                                          | 42.20 | -17.62(-28.64, -6.6)                                          | 33.52 | -4.29(-21.63, 13.04)                           |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 6  | -18.47(-28.06, -8.88)                                         | 50.71 | -21.53(-28.83, -14.24)                                        | 34.76 | 3.93(-15.86, 23.71)                            |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 8  | -22.55(-32.5, -12.61)                                         | 52.98 | -24.97(-32.66, -17.29)                                        | 31.13 | 6.1(-13.69, 25.9)                              |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 10 | -40.97(-58.17, -23.78)                                        | 53.05 | -46.06(-54.73, -37.38)                                        | 26.39 | 5.08(-14.02, 24.19)                            |
|           | สัปดาห์<br>ที่ 12 | -40.54(-55.04, -26.03)                                        | 44.75 | -45.3(-57.03, -33.58)                                         | 35.68 | 4.77(-13.64, 23.17)                            |

ตาราง 18 (ต่อ)

|            |                   | SCAGEL Acne Spot<br>n=39       |       | 2.5% Benzoyl peroxide<br>n=38  |       | mean difference<br>(95% confident<br>interval) |
|------------|-------------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|------------------------------------------------|
|            |                   | mean percent acne<br>reduction | SD    | mean percent acne<br>reduction | SD    |                                                |
|            |                   | (95% confident<br>interval)    |       | (95% confident<br>interval)    |       |                                                |
|            |                   |                                |       |                                |       |                                                |
| สิวทั้งหมด | สัปดาห์<br>ที่ 2  | -13.65(-19.84, -7.46)          | 19.09 | -15.52(-21.53, -9.51)          | 18.28 | 1.87(-6.62, 10.36)                             |
|            | สัปดาห์<br>ที่ 4  | -21.92(-35.6, -8.24)           | 25.55 | -21.92(-35.6, -8.24)           | 21.04 | 1.35(-9.29, 11.99)                             |
|            | สัปดาห์<br>ที่ 6  | -29.97(-46.41, -13.53)         | 27.47 | -33.9(-45.32, -22.47)          | 21.81 | 2.24(-9.04, 13.52)                             |
|            | สัปดาห์<br>ที่ 8  | -32.7(-49.88, -15.53)          | 29.21 | -38.81(-49.04, -28.58)         | 22.19 | 2.73(-9.07, 14.53)                             |
|            | สัปดาห์<br>ที่ 10 | -29.95(-39.25, -20.64)         | 28.70 | -32.13(-39.32, -24.94)         | 21.87 | 2.18(-9.43, 13.79)                             |
|            | สัปดาห์<br>ที่ 12 | -36.47(-46.23, -26.72)         | 30.10 | -40.9(-48.02, -33.77)          | 21.67 | 4.43(-7.51, 16.36)                             |



ภาพประกอบ 12 แสดงค่าเฉลี่ยความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มของร้อยละของสิวอุดตัน สิวอักเสบ สิวทั้งหมด ที่ลดลงจาก Baseline ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat และแสดงเส้นเกณฑ์ non-inferior margin ที่กำหนดไว้

## 2.2 การวิเคราะห์แบบ Intention to Treat เปรียบเทียบแต่ละสัปดาห์ภายในกลุ่ม

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนสิวอุดตันในกลุ่มที่ใช้ Scagel acne spot พบว่า จำนวนสิวอุดตันมีค่าลดลงที่ 2, 4, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ Baseline อย่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ ( $p$ -value  $< 0.001$ ) และมีค่าลดลงที่ 6 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ Baseline อย่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.001) ดังแสดงในตาราง 19

และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนสิวอุดตันในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide พบว่า จำนวนสิวอุดตันมีค่าลดลงที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ Baseline อย่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value เท่ากับ 0.001) เช่นกัน ดังตารางที่ 19

ตาราง 19 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนสิ่วุดตันภายในกลุ่มที่ใช้ Scagel acne spot ที่เวลา Baseline เทียบกับ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide เวลา Baseline เทียบกับ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

|                    | SCAGEL Acne Spot<br>n=39<br>mean acne lesion<br>count<br>±SD | p-value   | 2.5% Benzoyl peroxide<br>n=38<br>mean acne lesion count<br>±SD | p-value   |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>สิ่วุดตัน</b>   |                                                              |           |                                                                |           |
| baseline           | 68.05±37.24                                                  | reference | 68.63±35.15                                                    | reference |
| สัปดาห์ที่ 2       | 58.03±28.48                                                  | <0.001*** | 58.79±31.26                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 4       | 55.28±27.49                                                  | <0.001*** | 56.26±30.21                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 6       | 52.62±27.49                                                  | 0.001**   | 53.32±28.43                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 8       | 48.9±23.44                                                   | <0.001*** | 51.03±28.24                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 10      | 45.95±21.2                                                   | <0.001*** | 48.53±28.92                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 12      | 40.33±19.83                                                  | <0.001*** | 41.58±26.01                                                    | <0.001*** |
| <b>สิ่วักเสบ</b>   |                                                              |           |                                                                |           |
| baseline           | 10.64±7.26                                                   | reference | 10.66±6.2                                                      | reference |
| สัปดาห์ที่ 2       | 8.51±6.41                                                    | 0.006**   | 8.16±4.99                                                      | 0.001**   |
| สัปดาห์ที่ 4       | 8.05±6.75                                                    | 0.004**   | 8.26±5.51                                                      | 0.001**   |
| สัปดาห์ที่ 6       | 6.85±6.11                                                    | <0.001*** | 6.61±4.33                                                      | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 8       | 6.87±6.13                                                    | <0.001*** | 5.82±4.17                                                      | <0.001**  |
| สัปดาห์ที่ 10      | 5.56±4.9                                                     | <0.001*** | 5.32±4.29                                                      | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 12      | 5.67±5.26                                                    | <0.001*** | 4.87±3.91                                                      | <0.001*** |
| <b>สิ่วทั้งหมด</b> |                                                              |           |                                                                |           |
| baseline           | 78.69±38.46                                                  | reference | 79.29±38.01                                                    | reference |
| สัปดาห์ที่ 2       | 66.54±29.72                                                  | <0.001*** | 66.97±33.92                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 4       | 63.33±29.7                                                   | <0.001*** | 64.53±33.36                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 6       | 59.46±28.73                                                  | <0.001*** | 59.92±31.02                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 8       | 55.77±25.77                                                  | <0.001*** | 56.84±30.59                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 10      | 51.51±23.15                                                  | <0.001*** | 53.84±31.03                                                    | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 12      | 46.08±22.21                                                  | <0.001*** | 46.45±27.87                                                    | <0.001*** |

**ตอนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ (ซึ่งหมายถึงผลวิเคราะห์ข้อมูลในแต่ละกลุ่มและเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกันที่ระยะเวลา Baseline, 2, 4, 6, 8, 10, 12 สัปดาห์ของการสม่ำเสมอในการใช้ยา (compliance))**

**3.1 ผลการวิเคราะห์แบบ intent to treat เปรียบเทียบความสม่ำเสมอในการใช้ยา (Compliance)**

จากตาราง 20 พบว่าอาสาสมัครกลุ่ม Scagel acne spot® มีร้อยละจำนวนครั้งของการใช้ยาที่สูงกว่า โดยมีค่าแตกต่างจากกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุก 2 สัปดาห์ โดยร้อยละจำนวนครั้งของการใช้ยาใช้วิธีการประเมิน จากร้อยละจำนวนครั้งที่ทายาหารด้วย 28 ครั้ง นอกจากนี้จากตาราง พบว่าร้อยละการใช้ยาสะสมที่ประเมินทุก 2 สัปดาห์ของอาสาสมัครกลุ่ม Scagel acne spot® มีค่าสูงกว่า และแตกต่างจากกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกครั้งในทุกครั้งของการประเมิน

ตาราง 20 แสดงค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายา จากการวิเคราะห์ผลแบบ intent to treat โดยมีการประเมินทุกๆ 2 สัปดาห์ ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์

|               | Scagel acne spot<br>( n = 39)<br>median<br>(Interquatile range) | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38)<br>median<br>(Interquatile range) | p-value  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------|
| สัปดาห์ที่ 2  | 100 (85.71,100)                                                 | 91.07 (78.57,100)                                                    | 0.007**  |
| สัปดาห์ที่ 4  | 100 (89.29,100)                                                 | 85.71 (78.57,100)                                                    | 0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 6  | 92.86 (85.71,100)                                               | 85.71 (74.11,100)                                                    | 0.023*   |
| สัปดาห์ที่ 8  | 92.86 (85.71,100)                                               | 85.71 (76.79,100)                                                    | 0.035*   |
| สัปดาห์ที่ 10 | 100 (85.71,100)                                                 | 82.14 (75,100)                                                       | 0.007**  |
| สัปดาห์ที่ 12 | 92.86 (85.71,100)                                               | 83.93 (78.57,94.64)                                                  | 0.003**  |

ตาราง 21 แสดงค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายาสะสม จากการวิเคราะห์ผลแบบ intent to treat

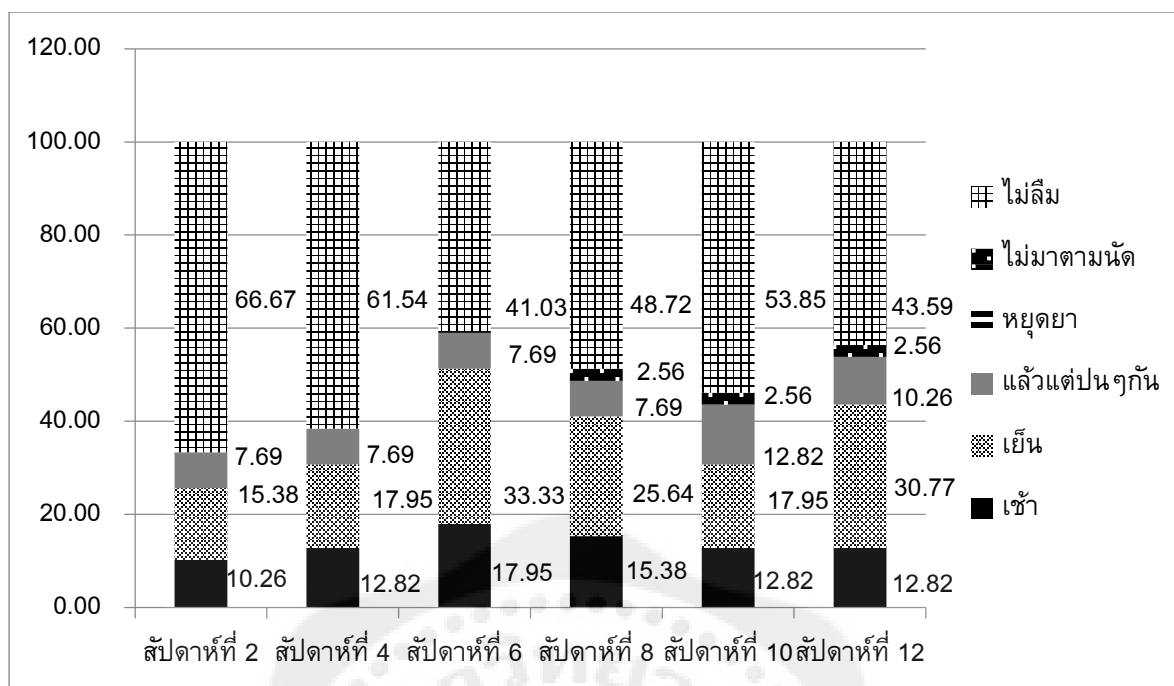
|                 | Scagel acne spot<br>( n = 39)<br>median<br>(Interquatile range) | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38)<br>median<br>(Interquatile range) | p-value    |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|
| สัปดาห์ที่ 0-2  | 100 (85.71,100)                                                 | 91.07 (78.57,100)                                                    | 0.007**    |
| สัปดาห์ที่ 0-4  | 100 (92.86,100)                                                 | 89.29 (78.57,96.43)                                                  | <0.001**** |
| สัปดาห์ที่ 0-6  | 92.86 (88.1,100)                                                | 87.5 (75.89,95.24)                                                   | 0.001***   |
| สัปดาห์ที่ 0-8  | 94.64 (87.5,100)                                                | 87.05 (77.23,95.76)                                                  | 0.002**    |
| สัปดาห์ที่ 0-10 | 93.57 (87.14,100)                                               | 86.43 (75.71,95.89)                                                  | 0.002**    |
| สัปดาห์ที่ 0-12 | 92.86 (87.5,100)                                                | 86.31 (75.3,95.24)                                                   | 0.002**    |

### 3.2 การวิเคราะห์ผลแบบ intent to treat ในส่วนของช่วงเวลาที่มักล้มหายของอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม

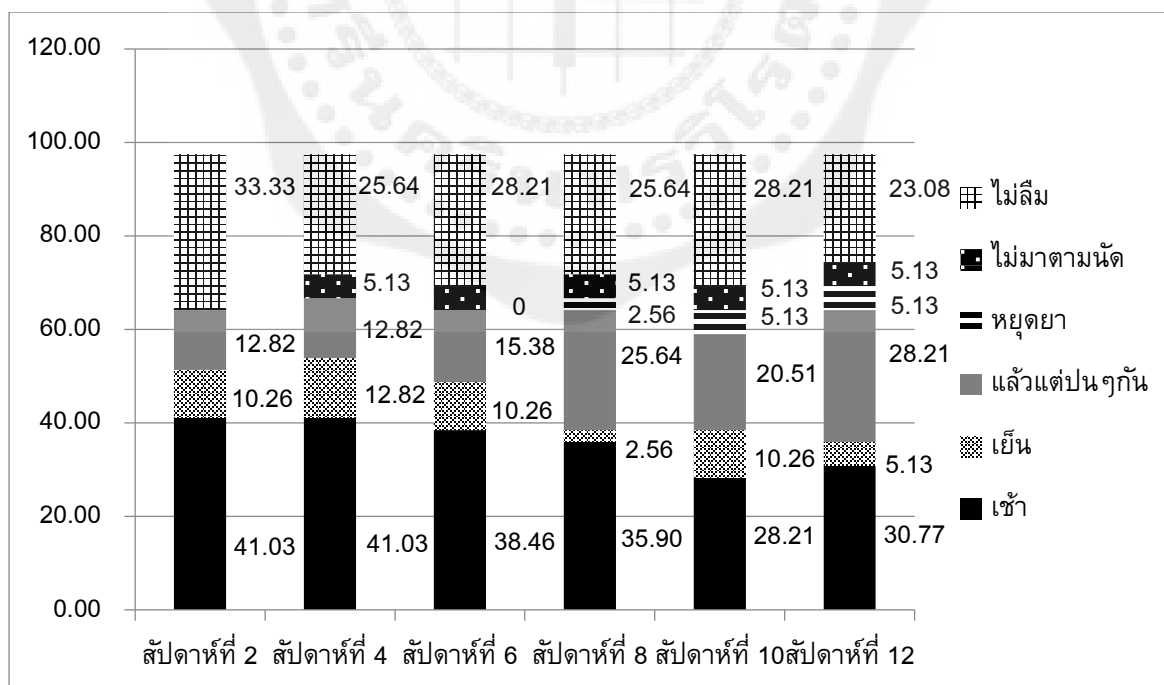
จากตาราง 22 ภาพประกอบ 13 และภาพประกอบ 11 พบว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® มักจะไม่ล้มหาย โดยเป็นร้อยละเท่ากับ 66.67 61.54 41.03 48.72 53.85 และ 43.59 จากการประเมินที่สัปดาห์ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 ตามลำดับ ส่วนอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มักล้มหายช่วงเช้า โดยคิดเป็นร้อยละ 41.03 38.46 35.90 28.21 และ 30.77 จากการประเมินที่สัปดาห์ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 ตามลำดับ ซึ่งอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® มี 1 คนที่ออกจากโครงการวิจัย (เนื่องจากสาเหตุอาการผิวหนังอักเสบ และขอถอนตัวจากการเป็นอาสาสมัคร) คิดเป็นร้อยละ 2.56 ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 เป็นต้นไป ส่วนอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีอาสาสมัคร 2 คนที่ออกจากโครงการวิจัย (สาเหตุจากไม่มาตามนัดติดตาม และขาดการติดต่อ) คิดเป็นร้อยละ 5.13 ตั้งแต่นัดประเมินสัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป

ตาราง 22 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทำยาตาม ของอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat

|               | Scagel acne spot |            |                    |        |                 |            | 2.5% Benzoyl peroxide |           |                    |          |                 |            |
|---------------|------------------|------------|--------------------|--------|-----------------|------------|-----------------------|-----------|--------------------|----------|-----------------|------------|
|               | ( n = 39)        |            |                    |        |                 |            | ( n = 38)             |           |                    |          |                 |            |
|               | n(%)             |            |                    |        |                 |            | n(%)                  |           |                    |          |                 |            |
|               | เข้า             | เย็น       | แล้วแต่ป็นๆ<br>กัน | หยุดยา | ไม่มาตาม<br>นัด | ไม่ลืม     | เข้า                  | เย็น      | แล้วแต่ป็นๆ<br>กัน | หยุดยา   | ไม่มาตาม<br>นัด | ไม่ลืม     |
| สัปดาห์ที่ 2  | 4 (10.26)        | 6 (15.38)  | 3 (7.69)           | 0 (0)  | 0 (0)           | 26 (66.67) | 16 (41.03)            | 4 (10.26) | 5 (12.82)          | 0 (0)    | 0 (0)           | 13 (33.33) |
| สัปดาห์ที่ 4  | 5 (12.82)        | 7 (17.95)  | 3 (7.69)           | 0 (0)  | 0 (0)           | 24 (61.54) | 16 (41.03)            | 5 (12.82) | 5 (12.82)          | 0 (0)    | 2 (5.13)        | 10 (25.64) |
| สัปดาห์ที่ 6  | 7 (17.95)        | 13 (33.33) | 3 (7.69)           | 0 (0)  | 0 (0)           | 16 (41.03) | 15 (38.46)            | 4 (10.26) | 6 (15.38)          | 0 (0)    | 2 (5.13)        | 11 (28.21) |
| สัปดาห์ที่ 8  | 6 (15.38)        | 10 (25.64) | 3 (7.69)           | 0 (0)  | 1 (2.56)        | 19 (48.72) | 14 (35.9)             | 1 (2.56)  | 10 (25.64)         | 1 (2.56) | 2 (5.13)        | 10 (25.64) |
| สัปดาห์ที่ 10 | 5 (12.82)        | 7 (17.95)  | 5 (12.82)          | 0 (0)  | 1 (2.56)        | 21 (53.85) | 11 (28.21)            | 4 (10.26) | 8 (20.51)          | 2 (5.13) | 2 (5.13)        | 11 (28.21) |
| สัปดาห์ที่ 12 | 5 (12.82)        | 12 (30.77) | 4 (10.26)          | 0 (0)  | 1 (2.56)        | 17 (43.59) | 12 (30.77)            | 2 (5.13)  | 11 (28.21)         | 2 (5.13) | 2 (5.13)        | 9 (23.08)  |



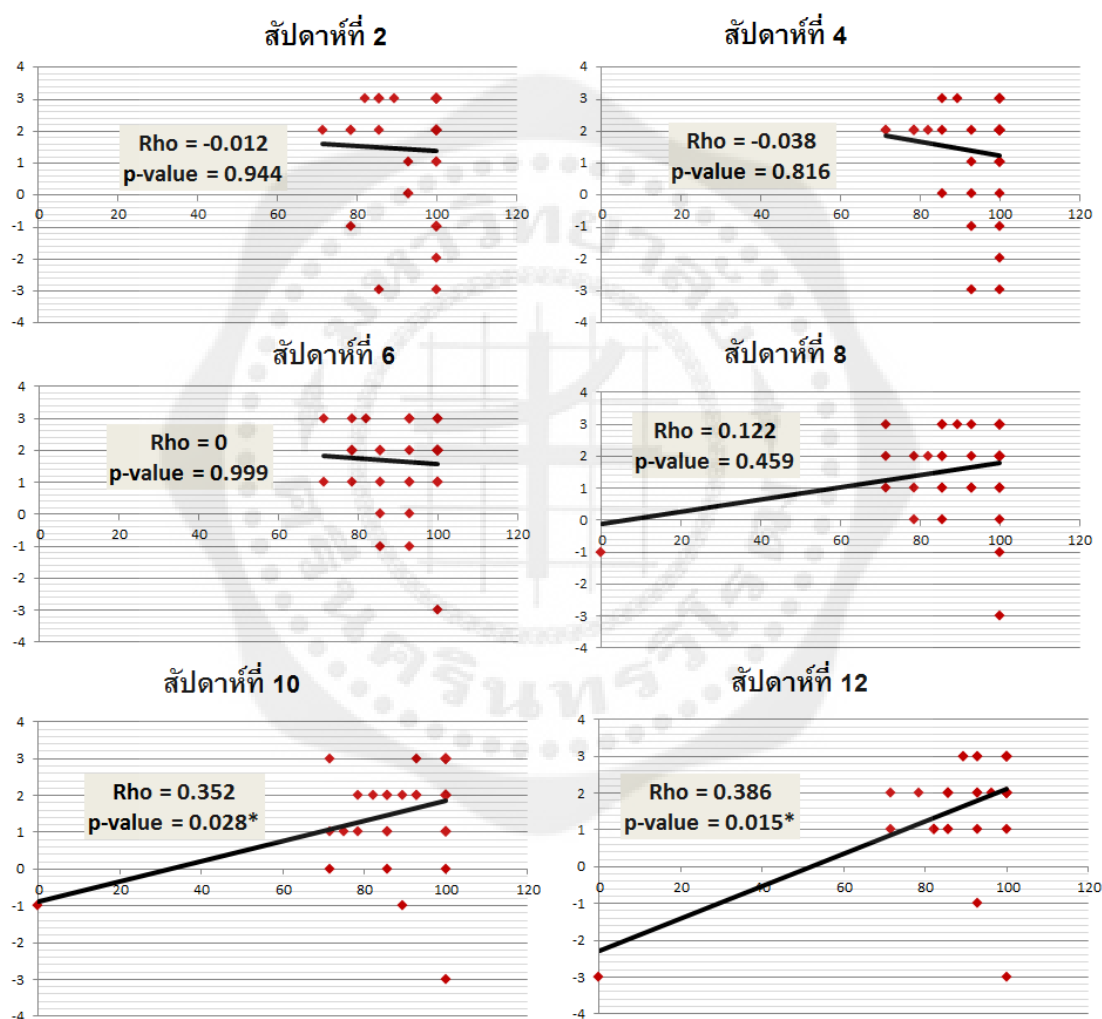
ภาพประกอบ 13 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตามของอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat



ภาพประกอบ 14 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตามของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat

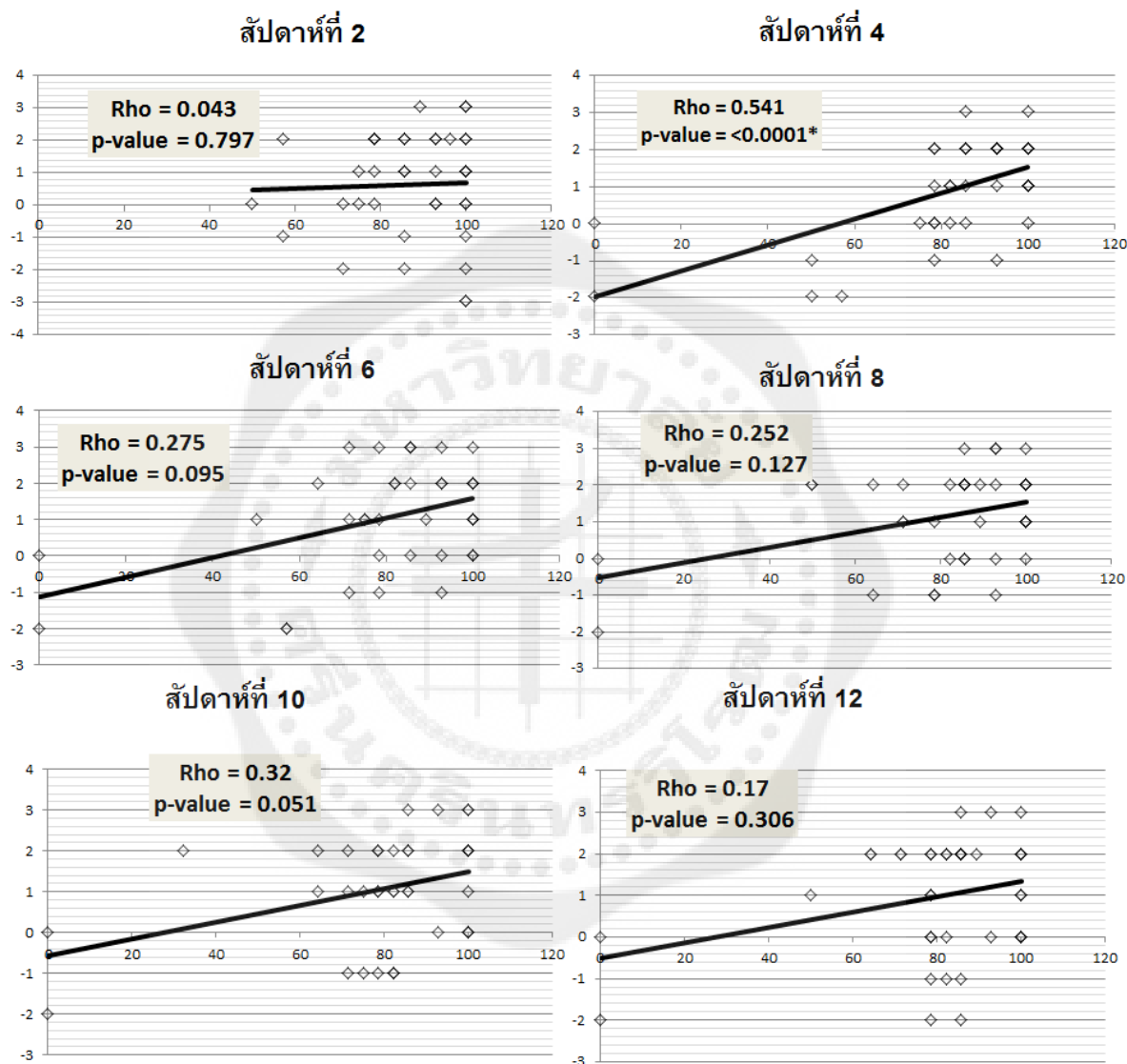
### 3.3 ความสัมพันธ์ระหว่างความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา)

จากภาพประกอบ 15 พบว่าความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา SCAGEL Acne Spot® มีความสัมพันธ์กันกันอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะการประเมินในสัปดาห์ที่ 10 และ 12 โดยมีค่า p-value อยู่ที่ 0.028 และ 0.015 และมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์แบบสเปียร์แมน (Spearman rank correlation coefficient) อยู่ที่ 0.352 และ 0.386 ตามลำดับ



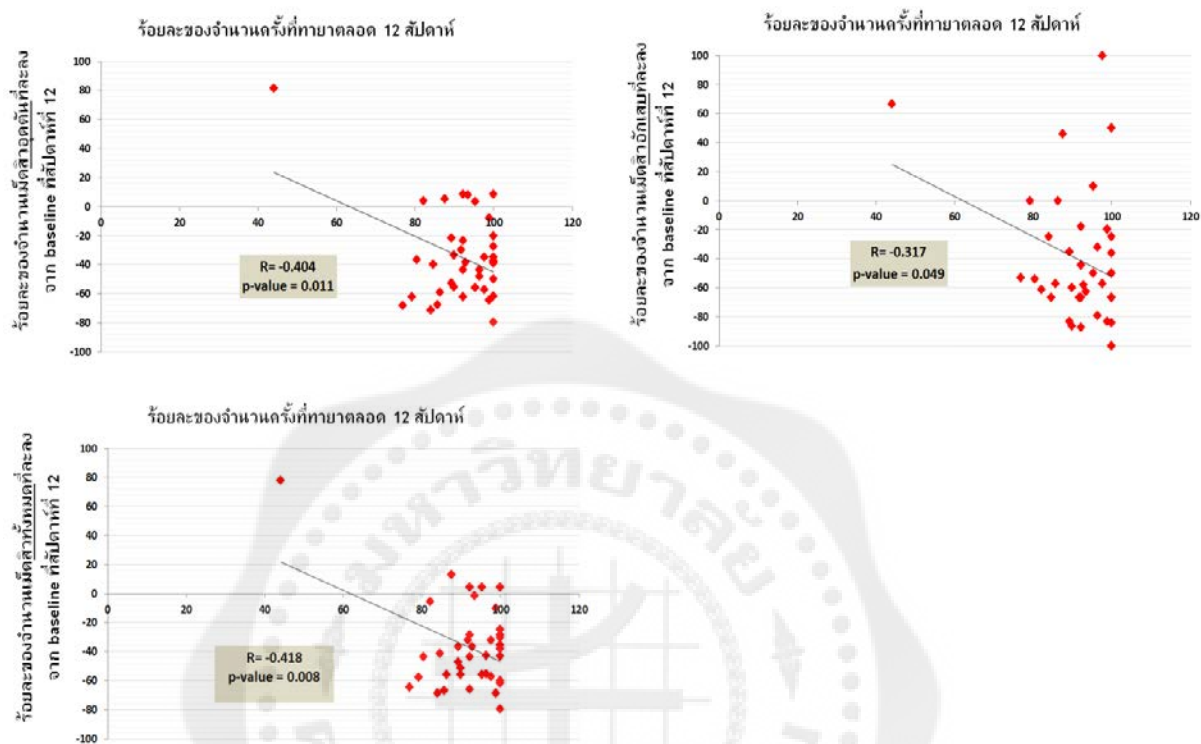
ภาพประกอบ 15 แสดงความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ (แกนนอน (X-Axis)) กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) (แกนตั้ง (Y-Axis)) สำหรับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา SCAGEL Acne Spot® โดยแสดงค่า Spearman's rank correlation coefficient (Rho) และค่า p-value

สำหรับความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา 2.5% Benzoyl peroxide จากภาพประกอบ 16 พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะการประเมินในสัปดาห์ที่ 4 โดยมีค่า p-value อยู่ที่  $< 0.0001$  และมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์แบบสเปียร์แมนอยู่ที่ 0.541

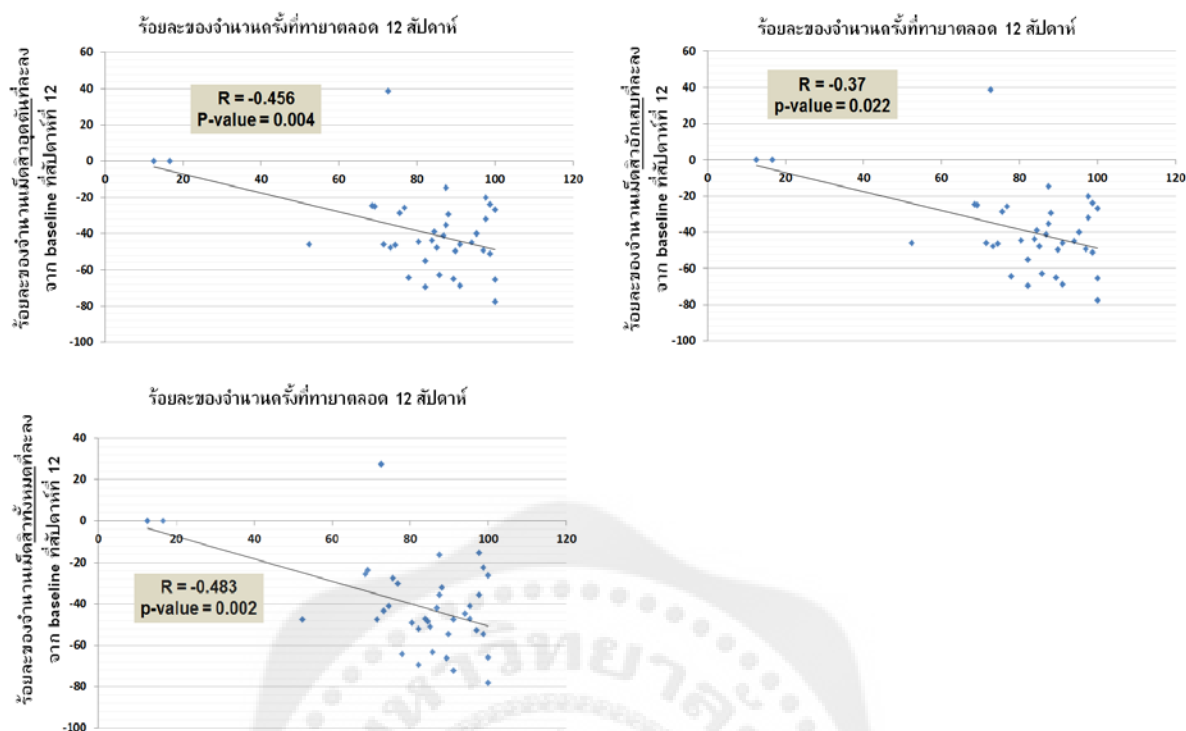


ภาพประกอบ 16 แสดงความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ (แกนนอน (X-Axis)) กับร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครททายา (ความสม่ำเสมอในการททายา) (แกนตั้ง (Y-Axis)) สำหรับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา 2.5% Benzoyl peroxide โดยแสดงค่า Spearman's rank correlation coefficient (Rho) และค่า p-value

### 3.4 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา กับ ประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิว



ภาพประกอบ 17 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ร้อยละของจำนวนเม็ดสิวที่ลดลงที่สัปดาห์ที่ 12 กับ ร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายารวมตลอด 12 สัปดาห์ ของอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot โดยแสดงค่า Pearson's correlation coefficient และค่า p-value



ภาพประกอบ 18 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ร้อยละของจำนวนเม็ดสิวที่ลดลงที่สัปดาห์ที่ 12 กับ ร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายารวมตลอด 12 สัปดาห์ ของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide โดยแสดงค่า Pearson's correlation coefficient และค่า p-value

จากภาพประกอบ 17 และ ภาพประกอบ 18 พบว่าทั้งอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาทั้งกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® และกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา กับประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิวแบบผกผัน โดยกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์แบบเพียร์สัน (pearson correlation coefficient) อยู่ที่ -0.340 -0.286 และ -0.361 สำหรับร้อยละการลดลงของสิวอุดตัน สิวอักเสบ และสิวทั้งหมดตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์แบบเพียร์สันอยู่ที่ -0.456 -0.37 และ -0.483 สำหรับร้อยละการลดลงของสิวอุดตัน สิวอักเสบ และสิวทั้งหมดตามลำดับ

## ตอนที่ 4 ผลการวิเคราะห์ระดับความดำของผิวหนัง ระดับความแดงของผิวหนัง ที่วัดค่าจากเครื่อง Mexameter™

### 4.1 การวิเคราะห์แบบ Intention to Treat เปรียบเทียบความแดง (erythema index) แต่ละสัปดาห์ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

จากตาราง 23 ที่ 2 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง ในกลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® เท่ากับ  $627.21 \pm 36.43$ ) กลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ  $631.97 \pm 26.31$  เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง สองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p = 0.514$ ) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มในสัปดาห์ที่ 4 6 8 10 และ 12 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม เช่นกัน โดยมี p-value เท่ากับ 0.660 0.479 0.505 0.562 และ 0.504 ตามลำดับ

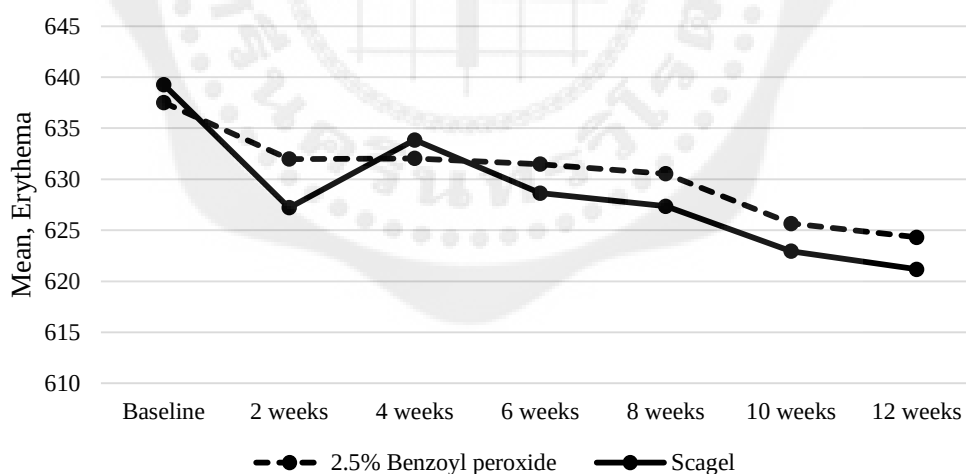
โดยเมื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง ภายในกลุ่ม (repeated measures ANOVA) ที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.009$ ) ระหว่างคู่สัปดาห์ใดอย่างน้อยคู่หนึ่ง และกลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.006$ ) ระหว่างสัปดาห์ประเมินอย่างน้อยคู่หนึ่ง ซึ่งจากตาราง 24 ตาราง การเปรียบเทียบภายในกลุ่ม SCAGEL Acne spot พบว่า สัปดาห์ที่ 6 8 10 และ 12 แตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี p-value เท่ากับ 0.002 0.016  $<0.001$  และ  $<0.001$  ตามลำดับ ส่วนการเปรียบเทียบภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide พบว่าค่าความแดงที่ สัปดาห์ที่ 10 และ 12 แตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี p-value เท่ากับ 0.001 และ  $<0.001$  ตามลำดับ

ตาราง 23 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

|                | Scagel acne spot<br>( n = 39)<br>Mean $\pm$ SD | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38)<br>Mean $\pm$ SD | p-value |
|----------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|
| ที่ 2 สัปดาห์  | 627.21 $\pm$ 36.43                             | 631.97 $\pm$ 26.31                                  | 0.514   |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 633.85 $\pm$ 15.94                             | 632.05 $\pm$ 19.70                                  | 0.660   |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 628.64 $\pm$ 17.07                             | 631.47 $\pm$ 17.78                                  | 0.479   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 627.35 $\pm$ 25.03                             | 630.52 $\pm$ 15.44                                  | 0.505   |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 622.94 $\pm$ 22.70                             | 625.65 $\pm$ 17.90                                  | 0.562   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 621.18 $\pm$ 23.30                             | 624.30 $\pm$ 17.08                                  | 0.504   |

ตาราง 24 แสดงผลการวิเคราะห์แบบ intention to treat เปรียบเทียบค่าความแดงภายในกลุ่ม SCAGEL Acne spot และ ภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide

|                | Scagel acne spot<br>( n = 39) | p-value   | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38) | p-value   |
|----------------|-------------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|
|                | Mean±SD                       |           | Mean±SD                            |           |
| ที่ Baseline   | 639.27±18.97                  | reference | 637.51±16.92                       | reference |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 627.21±36.43                  | 1.000     | 631.97±26.31                       | 1.000     |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 633.85±15.94                  | 0.751     | 632.05±19.70                       | 1.000     |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 628.64±17.07                  | 0.002**   | 631.47±17.78                       | 0.514     |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 627.35±25.03                  | 0.016*    | 630.52±15.44                       | 0.136     |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 622.94±22.70                  | <0.001*** | 625.65±17.90                       | 0.001**   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 621.18±23.30                  | <0.001*** | 624.30±17.08                       | <0.001*** |



ภาพประกอบ 19 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความแดงของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

#### 4.2 การวิเคราะห์แบบ Intention to Treat เปรียบเทียบความดำหรือเม็ดสี (melanin index) ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

จากตาราง 25 ที่ 2 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ในกลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® เท่ากับ  $493.89 \pm 29.46$  กลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ  $492.91 \pm 19.24$  เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง สองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.865$ ) เช่นเดียวกับสัปดาห์ที่ 4 6 8 10 และ 12 ที่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนังภายในกลุ่ม (repeated measures ANOVA) กลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติที่ระดับ  $p\text{-value}$  เท่ากับ 0.036 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติที่ระดับ  $p < 0.042$  สำหรับคู่สัปดาห์ใดสัปดาห์หนึ่งภายในกลุ่ม ซึ่งจากตาราง 26 เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ Baseline ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 0.094$ ,  $p\text{-value} = 0.671$ ,  $p\text{-value} = 0.937$  และ  $p\text{-value} = 0.266$  ตามลำดับ) แต่มีค่าที่ 12 สัปดาห์ลดลงเทียบกับ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี  $p\text{-value}$  เท่ากับ 0.023

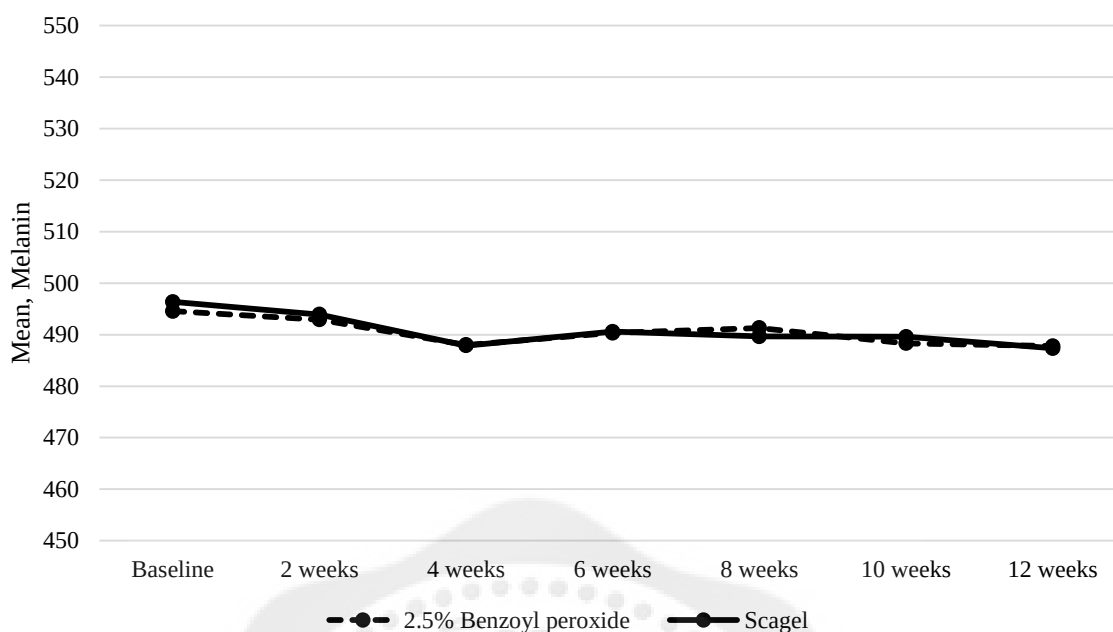
ตาราง 25 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

|                | Scagel acne spot<br>( n = 39) | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38) | p-value |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------|---------|
|                | Mean $\pm$ SD                 | Mean $\pm$ SD                      |         |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 493.89 $\pm$ 29.46            | 492.91 $\pm$ 19.24                 | 0.865   |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 487.87 $\pm$ 23.05            | 488.01 $\pm$ 18.85                 | 0.978   |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 490.59 $\pm$ 22.21            | 490.32 $\pm$ 16.88                 | 0.952   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 489.63 $\pm$ 23.53            | 491.31 $\pm$ 19.99                 | 0.738   |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 489.58 $\pm$ 19.84            | 488.32 $\pm$ 22.12                 | 0.792   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 487.35 $\pm$ 21.51            | 487.78 $\pm$ 21.51                 | 0.928   |

และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ภายในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง มีค่าลดลง ที่ 2, 4, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ Baseline ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ (p-value = 1.000, p-value = 0.158, p-value = 1.000, p-value = 0.350 และ p-value = 0.416 ตามลำดับ) แต่ มีค่าลดลงที่ 6 สัปดาห์เทียบกับ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.049)

ตาราง 26 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความดำของผิวหนังภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat

|                | Scagel acne spot<br>( n = 39)<br>Mean±SD | p-value   | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38)<br>Mean±SD | p-value   |
|----------------|------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|
| ที่ Baseline   | 496.37±19.59                             | reference | 494.57±17.97                                  | reference |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 493.89±29.46                             | 1.000     | 492.91±19.24                                  | 1.000     |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 487.87±23.05                             | 0.094     | 488.01±18.85                                  | 0.158     |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 490.59±22.21                             | 0.671     | 490.32±16.88                                  | 0.049*    |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 489.63±23.53                             | 0.937     | 491.31±19.99                                  | 1.000     |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 489.58±19.84                             | 0.266     | 488.32±22.12                                  | 0.350     |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 487.35±21.51                             | 0.023*    | 487.78±21.51                                  | 0.416     |



ภาพประกอบ 20 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความดำของผิวหน้าที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

**ตอนที่ 5 ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม ของค่า (score) รอย (spots) ความเรียบเนียนของผิว (textures) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) และระดับ porphyrin ซึ่งประเมิน โดยการใช้เครื่อง VISIA™**

โดยการวิเคราะห์ค่าต่างๆ จะใช้ค่า Score ที่เครื่อง VISIA™ คำนวณจากการนับ pixels และการแยกสีและความเข้ม ยกเว้นค่า porphyrins ที่ใช้ค่าที่ได้จากการนับจุดเรืองแสงเป็นจุดๆ ซึ่ง จากตาราง 27 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง VISIA พบว่าค่า (score) ของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ พอร์ไฟริน (porphyrins) ที่ baseline ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยาทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติในทุกค่า

และจากตาราง 27 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง VISIA สัปดาห์ที่ 12 นั้น พบว่า ค่า เปรียบเทียบระหว่าง SCAGEL Acne Spot และ 2.5% Benzoyl peroxide นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆค่า (รอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ พอร์ไฟริน (porphyrins)) เช่นกัน ตัวอย่างเช่น ค่า spots ที่สัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มที่ได้รับยา SCAGEL Acne Spot มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ

106.36  $\pm$  25.50 ส่วน 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 108.47  $\pm$  23.52 โดยมี p-value เท่ากับ 0.579

นอกจากนี้จากตาราง 29 ผลต่างระหว่างค่าที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline ในการเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม ทุกๆ ค่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น การเปลี่ยนแปลงที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline ของค่า spots ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ -1.75 $\pm$ 13.67 (ค่าลบแสดงถึงการลดลงของ score ที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline) ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline ของค่า spots เท่ากับ -2.66  $\pm$  11.15 โดยมี p-value เท่ากับ 0.749

ตาราง 27 แสดงผลการวิเคราะห์ค่า (score) ของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ ค่าจุดพอร์ไฟริน (porphyrin count) ที่ baseline และที่ 12 สัปดาห์ ที่วัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ intent to treat

|                                          | SCAGEL Acne Spot<br>( n = 38)<br>Mean $\pm$ SD | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 39)<br>Mean $\pm$ SD | p-value |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|
| VISIA™ Spot score<br>ที่ 12 สัปดาห์      | 106.36 $\pm$ 25.50                             | 108.47 $\pm$ 23.52                                  | 0.706   |
| VISIA Texture score<br>ที่ 12 สัปดาห์    | 24.56 $\pm$ 15.38                              | 28.24 $\pm$ 13.91                                   | 0.275   |
| VISIA Pore score<br>ที่ 12 สัปดาห์       | 44.61 $\pm$ 24.58                              | 46.45 $\pm$ 24.45                                   | 0.742   |
| VISIA Brown spot score<br>ที่ 12 สัปดาห์ | 111.31 $\pm$ 25.62                             | 111.52 $\pm$ 19.94                                  | 0.969   |
| VISIA Red area score<br>ที่ 12 สัปดาห์   | 107.23 $\pm$ 16.69                             | 109.02 $\pm$ 18.13                                  | 0.65    |
| VISIA Porphyrin count<br>ที่ 12 สัปดาห์  | 1204.45 $\pm$ 765.73                           | 1397.43 $\pm$ 916.20                                | 0.319   |

ตาราง 28 แสดงผลการวิเคราะห์ภายในกลุ่มของ ค่าของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และพอร์ไฟริน (porphyrins) ที่ 12 สัปดาห์เทียบกับ baseline และ ที่วัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ intent to treat

|                        | SCAGEL Acne Spot |                 | 2.5% Benzoyl peroxide |                   |
|------------------------|------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|
|                        | ( n = 38)        |                 | ( n = 39)             |                   |
|                        | Mean±SD          |                 | Mean±SD               |                   |
| VISIA Spot score       |                  |                 |                       |                   |
| Baseline               | 108.10±24.31     | reference       | 111.13±23.33          | reference         |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 106.36±25.50     | p-value=0.43    | 108.47±23.52          | p-value=0.15      |
| VISIA texture score    |                  |                 |                       |                   |
| Baseline               | 24.61±13.43      | reference       | 30.01±16.90           | reference         |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 24.56±15.38      | p-value=0.972   | 28.24±13.91           | p-value=0.16      |
| VISIA Pore score       |                  |                 |                       |                   |
| Baseline               | 42.73±25.05      | reference       | 48.73±23.75           | reference         |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 44.61±24.58      | p-value=0.251   | 46.45±24.45           | p-value=0.488     |
| VISIA Brown spot score |                  |                 |                       |                   |
| Baseline               | 109.21±24.47     | reference       | 112.36±21.70          | reference         |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 111.31±25.62     | p-value=0.255   | 111.52±19.94          | p-value=0.713     |
| VISIA Red area score   |                  |                 |                       |                   |
| Baseline               | 105.33±15.09     | reference       | 108.31±15.96          | reference         |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 107.23±16.69     | p-value=0.151   | 109.02±18.13          | p-value=0.658     |
| VISIA Porphyrin count  |                  |                 |                       |                   |
| Baseline               | 1511.17±1126.23  | reference       | 1815.73±1313.87       | reference         |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 1204.45±765.73   | p-value=0.003** | 1397.43±916.20        | p-value <0.001*** |

ตาราง 29 แสดงผลการวิเคราะห์ค่า (score) การเปลี่ยนแปลงที่ 12 สัปดาห์ เทียบกับ baseline ของ การวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ พอร์ไฟริน (porphyrins) จากการวัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ intent to treat

|                        | Scagel acne spot | 2.5% Benzoyl peroxide | p-value |
|------------------------|------------------|-----------------------|---------|
|                        | ( n = 38)        | ( n = 39)             |         |
|                        | Mean±SD          | Mean±SD               |         |
| VISIA Spot score       | -1.75±13.67      | -2.66±11.15           | 0.749   |
| VISIA Texture score    | -0.05±8.98       | -1.77±7.6             | 0.469   |
| VISIA Pore score       | 1.87±10.04       | -2.27±19.99           | 0.252   |
| VISIA Brown spot score | 2.1±11.34        | -0.84±14.04           | 0.314   |
| VISIA Red area score   | 1.9±8.85         | 0.71±9.86             | 0.565   |
| VISIA Porphyrin count  | -306.71±600.00   | -418.30±619.87        | 0.425   |

ในส่วนของการเปรียบเทียบภายในกลุ่ม จากตาราง 28 พบว่าค่า porphyrin count ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot และ 2.5% benzoyl peroxide เท่านั้นที่สัปดาห์ที่ 12 มีความแตกต่างจาก baseline โดยค่าเฉลี่ยที่ baseline ของ ค่า porphyrin count ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot มีค่าเท่ากับ  $1511.17 \pm 1126.23$  ส่วนค่าที่ 12 สัปดาห์มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1204.45 \pm 765.73$  โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ p-value เท่ากับ 0.003 ส่วน 2.5% benzoyl peroxide ที่ baseline ของ ค่า porphyrin count เท่ากับ  $1815.73 \pm 1313.87$  ซึ่งแตกต่างจากที่ 12 สัปดาห์ที่มีค่าเท่ากับ  $1397.43 \pm 916.20$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ p-value <0.001

## ตอนที่ 6 ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

จากตาราง 30 ที่ 2 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังในกลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® เท่ากับ  $65.98 \pm 9.15$  กลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ  $65.06 \pm 7.97$  เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ (p-value = 0.64) ส่วนสัปดาห์อื่นๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน ยกเว้นสัปดาห์ที่ 10 ที่กลุ่ม SCAGEL Acne Spot® มีค่าความชุ่มชื้นมากกว่าและแตกต่างจาก 2.5% Benzoyl peroxide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.045)

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง ภายในกลุ่ม (repeated measures ANOVA) ที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติ ( $p < 0.001$ ) สำหรับคู่สัปดาห์ใดสัปดาห์หนึ่งภายในกลุ่ม ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p = 0.015$ ) ระหว่างคู่สัปดาห์ใดสัปดาห์หนึ่งภายในกลุ่ม

ซึ่งเมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง ภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง ที่ 2, 4, 6 และ 8 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ Baseline ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$  และ  $p\text{-value} = 0.483$  ตามลำดับ) แต่มีค่าที่ 10 และ 12 สัปดาห์ลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.021$  และ  $< 0.001$  ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 31

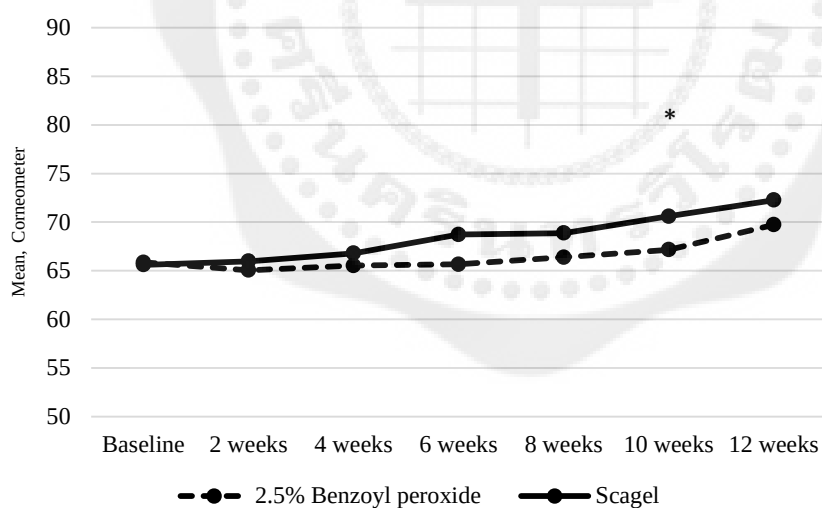
ตาราง 30 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

|                | Scagel acne spot<br>( n = 39)<br>Mean (95% CI) | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38)<br>Mean (95% CI) | p-value |
|----------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|
| ที่ 2 สัปดาห์  | 65.98±9.15                                     | 65.06±7.97                                          | 0.64    |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 66.80±8.92                                     | 65.54±6.75                                          | 0.485   |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 68.72±8.95                                     | 65.67±7.08                                          | 0.102   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 68.87±6.94                                     | 66.39±6.51                                          | 0.11    |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 70.59±7.59                                     | 67.17±7.18                                          | 0.045*  |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 72.26±7.54                                     | 69.73±5.68                                          | 0.101   |

และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง ภายในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ Baseline ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$  และ  $p\text{-value} = 0.222$  ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 31

ตาราง 31 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat

|                | Scagel acne spot |           | 2.5% Benzoyl peroxide |           |
|----------------|------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|                | ( n = 39)        | p-value   | ( n = 38)             | p-value   |
|                | Mean (95% CI)    |           | Mean (95% CI)         |           |
| ที่ Baseline   | 65.61±8.46       | reference | 65.87±8.17            | reference |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 65.98±9.15       | 1.000     | 65.06±7.97            | 1.000     |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 66.80±8.92       | 1.000     | 65.54±6.75            | 1.000     |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 68.72±8.95       | 1.000     | 65.67±7.08            | 1.000     |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 68.87±6.94       | 0.483     | 66.39±6.51            | 1.000     |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 70.59±7.59       | 0.021*    | 67.17±7.18            | 1.000     |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 72.26±7.54       | <0.001*** | 69.73±5.68            | 0.222     |



ภาพประกอบ 21 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความชุ่มชื้นผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

ตอนที่ 7 ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ของระดับความพึงพอใจด้านต่าง ๆ ระหว่างกลุ่ม

ตาราง 32 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความพึงพอใจในแง่ต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย แบบ intent to treat

|                                             | Scagel acne spot |     | 2.5% Benzoyl peroxide |     | p-value |
|---------------------------------------------|------------------|-----|-----------------------|-----|---------|
|                                             | ( n = 39)        |     | ( n = 38)             |     |         |
|                                             | mean             | Sum | mean                  | Sum |         |
|                                             | (95%CI)          |     | (95%CI)               |     |         |
| 1. ระดับความพึงพอใจโดยรวม                   |                  |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                               | 1.28(0.83, 1.73) | 50  | 0.68(0.21, 1.16)      | 26  | 0.059   |
| ที่ 4 สัปดาห์                               | 1.28(0.76, 1.65) | 47  | 1.16(0.82, 1.5)       | 44  | 0.549   |
| ที่ 6 สัปดาห์                               | 1.28(1.01, 1.81) | 55  | 1.21(0.76, 1.66)      | 46  | 0.589   |
| ที่ 8 สัปดาห์                               | 1.28(0.89, 1.83) | 53  | 1.32(0.86, 1.77)      | 50  | 0.774   |
| ที่ 10 สัปดาห์                              | 1.28(0.91, 1.91) | 55  | 1.21(0.75, 1.67)      | 46  | 0.386   |
| ที่ 12 สัปดาห์                              | 1.28(1.07, 1.95) | 59  | 1.16(0.69, 1.63)      | 44  | 0.194   |
| 2. ระดับความพึงพอใจในแง่ประสิทธิภาพ         |                  |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                               | 1.28(0.03, 1.07) | 28  | 0.55(0.03, 1.07)      | 21  | 0.764   |
| ที่ 4 สัปดาห์                               | 1.28(0.61, 1.65) | 44  | 0.97(0.61, 1.34)      | 37  | 0.257   |
| ที่ 6 สัปดาห์                               | 1.28(0.54, 1.51) | 40  | 1.13(0.64, 1.62)      | 43  | 0.808   |
| ที่ 8 สัปดาห์                               | 1.28(0.72, 1.64) | 46  | 1.21(0.79, 1.63)      | 46  | 0.855   |
| ที่ 10 สัปดาห์                              | 1.28(0.79, 1.82) | 51  | 1.13(0.69, 1.57)      | 43  | 0.332   |
| ที่ 12 สัปดาห์                              | 1.28(0.95, 1.87) | 55  | 1.08(0.56, 1.59)      | 41  | 0.391   |
| 3. ระดับความพึงพอใจในแง่ :ความสะดวกในการใช้ |                  |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                               | 1.28(0.85, 2.02) | 56  | 0.63(0.1, 1.16)       | 24  | 0.01*   |
| ที่ 4 สัปดาห์                               | 1.28(0.85, 1.87) | 53  | 0.89(0.45, 1.34)      | 34  | 0.051   |
| ที่ 6 สัปดาห์                               | 1.28(1.22, 2.06) | 64  | 1.05(0.56, 1.54)      | 40  | 0.054   |
| ที่ 8 สัปดาห์                               | 1.28(1.16, 2.02) | 62  | 1.16(0.74, 1.58)      | 44  | 0.101   |
| ที่ 10 สัปดาห์                              | 1.28(1.16, 2.02) | 62  | 1.08(0.65, 1.51)      | 41  | 0.057   |
| ที่ 12 สัปดาห์                              | 1.28(1.25, 2.14) | 66  | 0.97(0.51, 1.44)      | 37  | 0.011*  |

ตาราง 32 (ต่อ)

|                                                 | Scagel acne spot<br>( n = 39)  |     | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38) |     | p-value |
|-------------------------------------------------|--------------------------------|-----|------------------------------------|-----|---------|
|                                                 | mean<br>(95%CI)                | Sum | mean<br>(95%CI)                    | Sum |         |
|                                                 |                                |     |                                    |     |         |
| 4. ระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา: เนื่อยา |                                |     |                                    |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                                   | 1.28(0.51, 1.54)               | 40  | 1.08(0.55, 1.61)                   | 41  | 0.895   |
| ที่ 4 สัปดาห์                                   | 1.28(0.78, 1.78)               | 50  | 1.32(0.92, 1.71)                   | 50  | 0.696   |
| ที่ 6 สัปดาห์                                   | 1.28(1.11, 1.87)               | 58  | 1.42(0.98, 1.86)                   | 54  | 0.949   |
| ที่ 8 สัปดาห์                                   | 1.28(0.92, 1.8)                | 53  | 1.47(1.06, 1.88)                   | 56  | 0.622   |
| ที่ 10 สัปดาห์                                  | 1.28(0.81, 1.76)               | 50  | 1.58(1.21, 1.95)                   | 60  | 0.484   |
| ที่ 12 สัปดาห์                                  | 1.28(0.98, 1.94)               | 57  | 1.42(0.96, 1.88)                   | 54  | 0.903   |
| 5. ระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา: สี      |                                |     |                                    |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                                   | 1.28(0.42, 1.48)               | 37  | 0.95(0.38, 1.51)                   | 36  | 0.905   |
| ที่ 4 สัปดาห์                                   | 1.28(0.66, 1.59)               | 44  | 1.42(1.01, 1.83)                   | 54  | 0.428   |
| ที่ 6 สัปดาห์                                   | 1.28(0.87, 1.75)               | 51  | 1.45(0.97, 1.93)                   | 55  | 0.525   |
| ที่ 8 สัปดาห์                                   | 1.28(0.73, 1.73)               | 48  | 1.58(1.14, 2.02)                   | 60  | 0.295   |
| ที่ 10 สัปดาห์                                  | 1.28(1.02, 1.95)               | 58  | 1.63(1.23, 2.03)                   | 62  | 0.763   |
| ที่ 12 สัปดาห์                                  | 1.28(0.98, 1.89)               | 56  | 1.29(0.83, 1.75)                   | 49  | 0.724   |
| 6. ระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา: กลิ่น   |                                |     |                                    |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                                   | 1.28(-0.25, 0.86)              | 12  | 0.68(0.2, 1.17)                    | 26  | 0.344   |
| ที่ 4 สัปดาห์                                   | 1.28(0.04, 1.19)               | 24  | 1.21(0.82, 1.6)                    | 46  | 0.208   |
| ที่ 6 สัปดาห์                                   | 1.28(0.43, 1.42)               | 36  | 1.37(0.9, 1.84)                    | 52  | 0.193   |
| ที่ 8 สัปดาห์                                   | 1.28(0.24, 1.25)               | 29  | 1.37(0.96, 1.78)                   | 52  | 0.089   |
| ที่ 10 สัปดาห์                                  | 1.28(0.63, 1.63)               | 44  | 1.42(1.04, 1.8)                    | 54  | 0.514   |
| ที่ 12 สัปดาห์                                  | 1.28(0.71, 1.7)                | 47  | 1.21(0.76, 1.66)                   | 46  | 0.925   |
| คะแนนรวมความพึงพอใจ (ข้อ 1-6)                   |                                |     |                                    |     |         |
|                                                 | median<br>(Interquatile range) | sum | median<br>(Interquatile range)     | sum |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                                   | 9 (0, 12)                      | 223 | 6.5 (-1.25, 11)                    | 174 | 0.475   |
| ที่ 4 สัปดาห์                                   | 9 (3, 12)                      | 262 | 8 (4, 11.25)                       | 265 | 0.779   |

ตาราง 32 (ต่อ)

|                | Scagel acne spot |     | 2.5% Benzoyl peroxide |     |         |
|----------------|------------------|-----|-----------------------|-----|---------|
|                | ( n = 39)        |     | ( n = 38)             |     |         |
|                | mean             | Sum | mean                  | Sum | p-value |
|                | (95%CI)          |     | (95%CI)               |     |         |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 9 (6, 12)        | 304 | 10 (4, 12.25)         | 290 | 0.802   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 9 (3, 13)        | 291 | 10 (4, 12.25)         | 308 | 0.894   |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 10 (5, 14)       | 320 | 9 (3, 12.5)           | 306 | 0.581   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 11 (5, 14)       | 340 | 9 (3, 12.5)           | 271 | 0.342   |

จากตาราง 32 การวิเคราะห์ผลในส่วนของระดับความพึงพอใจโดยรวม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผล โดยคะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัครทุกๆ คนรวมกันในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot อยู่ที่ 50 47 55 53 55 และ 59 ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5 % Benzoyl peroxide คะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัครทุกๆ คน รวมกันในแต่ละสัปดาห์ จะเท่ากับ 26 44 46 50 46 และ 44 ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ

การวิเคราะห์ผลในส่วนของระดับความพึงพอใจในแง่ประสิทธิภาพพบว่ามีไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผลเช่นเดียวกันกับระดับความพึงพอใจโดยรวม

สำหรับการวิเคราะห์ผลในส่วนของระดับความพึงพอใจในแง่ ด้านความสะดวกในการใช้ พบว่าที่สัปดาห์ที่ 2 และ 12 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มโดย SCAGEL Acne Spot มีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่าและคะแนนรวมของอาสาสมัครทุกคน ซึ่งคะแนนรวมของอาสาสมัครทุกคนเท่ากับ 56 และ 66 ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 12 ตามลำดับ ส่วน 2.5% Benzoyl peroxide มีคะแนนรวมของอาสาสมัครทุกคนเท่ากับ 24 และ 37 ตามลำดับ โดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.010 และ 0.011 ตามลำดับ

ในส่วนของระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา ด้านเนื้อยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผลเช่นเดียวกันกับระดับความพึงพอใจโดยรวม

สำหรับการวิเคราะห์ผลในส่วนของระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา ด้านสี พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผลเช่นเดียวกันกับระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา ด้านกลิ่น

สุดท้ายคะแนนรวมความพึงพอใจในจากทุกๆ ส่วนที่กล่าวข้างต้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผลเช่นเดียวกัน

## ตอนที่ 8 ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ของระดับคุณภาพชีวิต ของผู้เข้าร่วมวิจัยระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

จากตาราง 33 ที่ 2 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ในกลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® เท่ากับ -5 คะแนน กลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ -6 คะแนนเมื่อเปรียบเทียบระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย สองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.455$ ) เช่นเดียวกับสัปดาห์ที่ 4 6 8 10 และ 12 ที่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® พบว่า ระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ตาราง 34

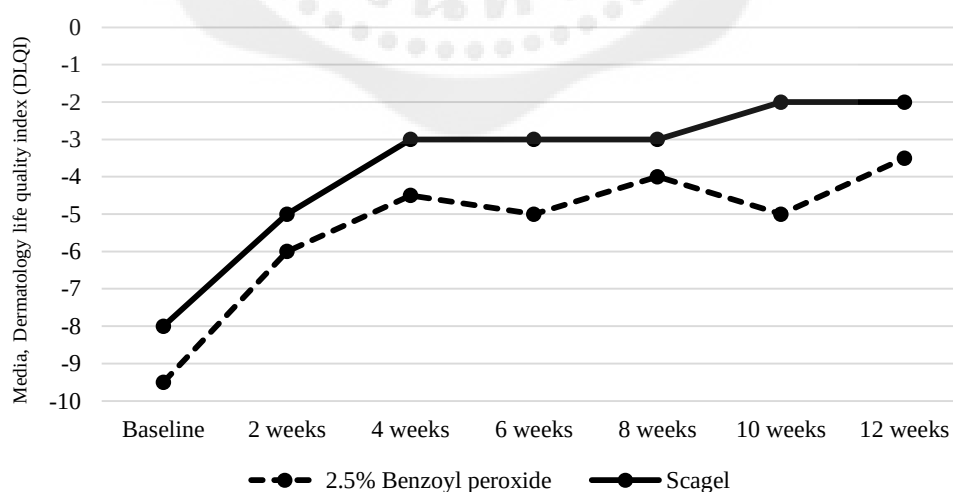
เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide พบว่า ระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ Baseline มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} < 0.001$ ) ดังแสดงในตาราง 34

ตาราง 33 แสดงค่ามัธยฐานของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

|                | Scagel acne spot<br>( n = 39)  | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 38) | p-value |
|----------------|--------------------------------|------------------------------------|---------|
|                | Median (Interquatile<br>range) | Median (Interquatile range)        |         |
| ที่ 2 สัปดาห์  | -5 (-22, 0)                    | -6 (-19, 0)                        | 0.455   |
| ที่ 4 สัปดาห์  | -3 (-19, 0)                    | -4.5 (-19, 0)                      | 0.24    |
| ที่ 6 สัปดาห์  | -3 (-21, 0)                    | -5 (-20, 0)                        | 0.345   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | -3 (-19, 0)                    | -4 (-20, 0)                        | 0.265   |
| ที่ 10 สัปดาห์ | -2 (-19, 0)                    | -5 (-20, 0)                        | 0.195   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | -2 (-19, 0)                    | -3.5 (-20, 0)                      | 0.145   |

ตาราง 34 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat

|                | Scagel acne spot                |           | 2.5% Benzoyl peroxide           |           |
|----------------|---------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
|                | (n = 39)                        | p-value   | (n = 38)                        | p-value   |
|                | Median<br>(Interquartile range) |           | Median (Interquartile<br>range) |           |
| ที่ Baseline   | -8 (-21, -1)                    | reference | -9.5 (-23, -2)                  | reference |
| ที่ 2 สัปดาห์  | -5 (-22, 0)                     | <0.001*** | -6 (-19, 0)                     | <0.001*** |
| ที่ 4 สัปดาห์  | -3 (-19, 0)                     | <0.001*** | -4.5 (-19, 0)                   | <0.001*** |
| ที่ 6 สัปดาห์  | -3 (-21, 0)                     | <0.001*** | -5 (-20, 0)                     | <0.001*** |
| ที่ 8 สัปดาห์  | -3 (-19, 0)                     | <0.001*** | -4 (-20, 0)                     | <0.001*** |
| ที่ 10 สัปดาห์ | -2 (-19, 0)                     | <0.001*** | -5 (-20, 0)                     | <0.001*** |
| ที่ 12 สัปดาห์ | -2 (-19, 0)                     | <0.001*** | -3.5 (-20, 0)                   | <0.001*** |



ภาพประกอบ 22 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Intention to Treat

## ตอนที่ 9 ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

(สำหรับการวิเคราะห์ด้านผลข้างเคียงจะไม่มี การวิเคราะห์แบบ per protocol เนื่องจาก ในกลุ่มอาสาสมัคร per protocol จะมี compliance ในการใช้ยาที่ดี ซึ่งจะเป็นผลมาจากเป็นกลุ่มอาสาสมัครที่มีเกิดผลข้างเคียงน้อยด้วย)

ตาราง 35 แสดงผลวิเคราะห์ จำนวนและร้อยละของอาสาสมัครที่เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม

|                                                                                                                | SCAGEL Acne Spot |                      | 2.5% Benzoyl peroxide |                      | p-value    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|------------|
|                                                                                                                | n=39             |                      | n=38                  |                      |            |
|                                                                                                                | จำนวนคน          | ร้อยละของ<br>จำนวนคน | จำนวนคน               | ร้อยละของ<br>จำนวนคน |            |
| 1. อาการแห้งทั้งหมด (เท่ากับจำนวนอาสาสมัครข้อ 1.1-1.3)                                                         |                  |                      |                       |                      |            |
| ตลอด 12 สัปดาห์                                                                                                | 16               | 41.10                | 31                    | 81.58                | < 0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 2                                                                                                   | 9                | 23.68                | 25                    | 64.10                | < 0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 4                                                                                                   | 7                | 18.42                | 22                    | 56.41                | < 0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 6                                                                                                   | 3                | 7.89                 | 9                     | 23.08                | 0.053      |
| สัปดาห์ที่ 8                                                                                                   | 4                | 10.53                | 15                    | 38.46                | 0.003***   |
| สัปดาห์ที่ 10                                                                                                  | 3                | 7.89                 | 12                    | 30.77                | 0.008***   |
| สัปดาห์ที่ 12                                                                                                  | 1                | 2.63                 | 5                     | 12.82                | 0.108      |
| 1.1 อาการแห้งเล็กน้อย รู้สึกตึงๆที่ผิว ร่วมกับ slight glazed appearance, marked glazing, glazing with fissures |                  |                      |                       |                      |            |
| ตลอด 12 สัปดาห์                                                                                                | 11               | 28.21                | 24                    | 63.16                | 0.002**    |
| สัปดาห์ที่ 2                                                                                                   | 4                | 10.26                | 11                    | 28.95                | 0.038*     |
| สัปดาห์ที่ 4                                                                                                   | 6                | 15.38                | 10                    | 26.32                | 0.237      |
| สัปดาห์ที่ 6                                                                                                   | 2                | 5.13                 | 4                     | 10.53                | 0.431      |
| สัปดาห์ที่ 8                                                                                                   | 3                | 7.69                 | 7                     | 18.42                | 0.192      |
| สัปดาห์ที่ 10                                                                                                  | 3                | 7.69                 | 7                     | 18.42                | 0.192      |
| สัปดาห์ที่ 12                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 2                     | 5.26                 | 0.24       |
| 1.2 อาการแห้งลอก (glazing with peeling and cracking)                                                           |                  |                      |                       |                      |            |
| ตลอด 12 สัปดาห์                                                                                                | 6                | 15.38                | 16                    | 42.21                | 0.009**    |
| สัปดาห์ที่ 2                                                                                                   | 5                | 12.82                | 11                    | 28.95                | 0.081      |
| สัปดาห์ที่ 4                                                                                                   | 1                | 2.56                 | 9                     | 23.68                | 0.007***   |

ตาราง 35 (ต่อ)

|                                                                                                                                                               | SCAGEL Acne Spot |                      | 2.5% Benzoyl peroxide |                      | p-value   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------|
|                                                                                                                                                               | n=39             | n=38                 | n=38                  | n=38                 |           |
|                                                                                                                                                               | จำนวนคน          | ร้อยละของ<br>จำนวนคน | จำนวนคน               | ร้อยละของ<br>จำนวนคน |           |
| สัปดาห์ที่ 6                                                                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 2                     | 5.26                 | 0.615     |
| สัปดาห์ที่ 8                                                                                                                                                  | 1                | 2.56                 | 7                     | 18.42                | 0.029*    |
| สัปดาห์ที่ 10                                                                                                                                                 | 0                | 0.00                 | 2                     | 5.26                 | 0.115     |
| สัปดาห์ที่ 12                                                                                                                                                 | 0                | 0.00                 | 1                     | 2.63                 | 0.494     |
| 1.3 อาการแห้งแดง ต้องหยุดทายา หรือทา TA (minimal erythema, barely perceptible, definite erythema, readily visible; minimal edema or minimal papular response) |                  |                      |                       |                      |           |
| ตลอด 12 สัปดาห์                                                                                                                                               | 0                | 0.00                 | 8                     | 21.05                | 0.002**   |
| สัปดาห์ที่ 2                                                                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 3                     | 7.89                 | 0.115     |
| สัปดาห์ที่ 4                                                                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 3                     | 7.89                 | 0.115     |
| สัปดาห์ที่ 6                                                                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 3                     | 7.89                 | 0.115     |
| สัปดาห์ที่ 8                                                                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 1                     | 2.63                 | 0.494     |
| สัปดาห์ที่ 10                                                                                                                                                 | 0                | 0.00                 | 3                     | 7.89                 | 0.24      |
| สัปดาห์ที่ 12                                                                                                                                                 | 0                | 0.00                 | 7                     | 18.42                | 0.014*    |
| 2. จำนวนอาสาสมัครที่ใช้ครีมเบสตั้งแต่ 5 กรัมขึ้นไป                                                                                                            |                  |                      |                       |                      |           |
| ตลอด 12 สัปดาห์                                                                                                                                               | 10               | 25.64                | 26                    | 68.42                | <0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 2                                                                                                                                                  | 6                | 15.38                | 16                    | 42.11                | 0.009**   |
| สัปดาห์ที่ 4                                                                                                                                                  | 5                | 12.82                | 15                    | 39.47                | 0.008**   |
| สัปดาห์ที่ 6                                                                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 6                     | 15.79                | 0.012*    |
| สัปดาห์ที่ 8                                                                                                                                                  | 1                | 2.56                 | 8                     | 21.05                | 0.014*    |
| สัปดาห์ที่ 10                                                                                                                                                 | 0                | 0.00                 | 6                     | 15.79                | 0.012*    |
| 3. รู้สึกมีผดตุ่มเล็กๆขึ้นที่หน้า                                                                                                                             |                  |                      |                       |                      |           |
| ตลอด 12 สัปดาห์                                                                                                                                               | 3                | 7.69                 | 0                     | 0.00                 | 0.240     |
| สัปดาห์ที่ 2                                                                                                                                                  | 2                | 5.13                 | 0                     | 0.00                 | 0.494     |
| สัปดาห์ที่ 4                                                                                                                                                  | 1                | 2.56                 | 0                     | 0.00                 | 1         |
| สัปดาห์ที่ 6                                                                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 0                     | 0.00                 | ไม่มีผล   |
| สัปดาห์ที่ 8                                                                                                                                                  | 0                | 0.00                 | 0                     | 0.00                 | ไม่มีผล   |
| สัปดาห์ที่ 10                                                                                                                                                 | 0                | 0.00                 | 0                     | 0.00                 | ไม่มีผล   |

ตาราง 35 (ต่อ)

|                     | SCAGEL Acne Spot |                      | 2.5% Benzoyl peroxide |                      | p-value |
|---------------------|------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------|
|                     | n=39             |                      | n=38                  |                      |         |
|                     | จำนวนคน          | ร้อยละของ<br>จำนวนคน | จำนวนคน               | ร้อยละของ<br>จำนวนคน |         |
| สัปดาห์ที่ 12       | 0                | 0.00                 | 0                     | 0.00                 | ไม่มีผล |
| 4. รู้สึกผิวมากขึ้น |                  |                      |                       |                      |         |
| ตลอด 12 สัปดาห์     | 11               | 28.20                | 12                    | 31.58                | 0.746   |
| สัปดาห์ที่ 2        | 7                | 17.95                | 11                    | 28.95                | 0.254   |
| สัปดาห์ที่ 4        | 4                | 10.26                | 6                     | 15.79                | 0.517   |
| สัปดาห์ที่ 6        | 5                | 12.82                | 2                     | 5.26                 | 0.431   |
| สัปดาห์ที่ 8        | 3                | 7.69                 | 1                     | 2.63                 | 0.615   |
| สัปดาห์ที่ 10       | 3                | 7.69                 | 0                     | 0.00                 | 0.24    |
| สัปดาห์ที่ 12       | 2                | 5.13                 | 0                     | 0.00                 | 0.494   |
| 5. อาการแสบ         |                  |                      |                       |                      |         |
| ตลอด 12 สัปดาห์     | 17               | 43.59                | 29                    | 76.32                | 0.003** |
| สัปดาห์ที่ 2        | 4                | 10.26                | 12                    | 31.58                | 0.021*  |
| สัปดาห์ที่ 4        | 7                | 17.95                | 10                    | 26.32                | 0.376   |
| สัปดาห์ที่ 6        | 3                | 7.69                 | 8                     | 21.05                | 0.094   |
| สัปดาห์ที่ 8        | 4                | 10.26                | 5                     | 13.16                | 0.737   |
| สัปดาห์ที่ 10       | 1                | 2.56                 | 5                     | 13.16                | 0.263   |
| สัปดาห์ที่ 12       | 0                | 0.00                 | 1                     | 2.63                 | 0.358   |
| 6. อาการคัน         |                  |                      |                       |                      |         |
| ตลอด 12 สัปดาห์     | 13               | 33.33                | 16                    | 42.10                | 0.427   |
| สัปดาห์ที่ 2        | 10               | 25.64                | 8                     | 21.05                | 0.634   |
| สัปดาห์ที่ 4        | 6                | 15.38                | 1                     | 2.63                 | 0.052   |
| สัปดาห์ที่ 6        | 5                | 12.82                | 4                     | 10.53                | 1       |
| สัปดาห์ที่ 8        | 2                | 5.13                 | 2                     | 5.26                 | 1       |
| สัปดาห์ที่ 10       | 1                | 2.56                 | 2                     | 5.26                 | 1       |
| สัปดาห์ที่ 12       | 0                | 0.00                 | 1                     | 2.63                 | 1       |

จากตาราง 35 พบว่าสำหรับอาสาสมัครที่ไม่มีผลข้างเคียงในสัปดาห์ที่ 2 อาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot จะมีจำนวนอาสาสมัครที่ไม่พบผลข้างเคียงมากกว่า แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเท่ากับ 18 คน หรือร้อยละ 46.15 ส่วนอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide พบว่ามีค่าเท่ากับ 8 คน หรือร้อยละ 21.05 โดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.02

สำหรับอาการแห้งทั้งหมด (ซึ่งเป็นผลรวมของอาการแห้งเล็กน้อย (slight glazed appearance, marked glazing, glazing with fissures) แห้งลอก (glazing with peeling and cracking) และ อาการแห้งแดง ต้องหยุดทายา หรือทายา 0.02% triamcinolone acetonide (minimal erythema, barely perceptible, definite erythema, readily visible; minimal edema or minimal papular response))อาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot จะมีจำนวนอาสาสมัครที่มีอาการแห้งน้อยกว่า และแตกต่างจากกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่สัปดาห์ที่ 2 4 8 และ 10 โดย อาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot พบอาการแห้ง 9 7 4 และ 3 หรือร้อยละ 23.68 18.42 10.53 และ 7.89 ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีอาการแห้ง 25 22 15 12 หรือร้อยละ 64.10 56.41 38.46 และ 30.77 ที่สัปดาห์ที่ 2 4 8 และ 10 ตามลำดับ

ในส่วนของอาการแห้งอาการแห้งเล็กน้อย (slight glazed appearance, marked glazing, glazing with fissures) จะมีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มเพียงแค่นี้ในสัปดาห์ที่ 2 ( $p\text{-value}=0.038$ ) ส่วนอาการแห้งลอก (glazing with peeling and cracking) จะมีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มเพียงแค่นี้ในสัปดาห์ที่ 4 ( $p\text{-value}=0.007$ ) ส่วนอาการแห้งแดง ต้องหยุดทายา หรือทายา 0.02% triamcinolone acetonide (minimal erythema, barely perceptible, definite erythema, readily visible; minimal edema or minimal papular response) จะมีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มเพียงแค่นี้ในสัปดาห์ที่ 12 ( $p\text{-value}=0.014$ )

สำหรับจำนวนอาสาสมัครที่ใช้ครีมเบสตั้งแต่ 5 กรัมขึ้นไปหลังจากได้ครีมเบสที่ baseline ทุกๆ คนเท่าๆ กันคือ 10 กรัม จะมีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มในทุกสัปดาห์ที่ประเมิน โดยกลุ่ม SCAGEL Acne Spot จะมีจำนวนคนที่ขอครีมเบสเพิ่มน้อยกว่า จากกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมีจำนวนคนที่มาขอครีมเบส เท่ากับ 6 5 0 1 และ 0 คน หรือเท่ากับร้อยละ 15.38 12.82 0.00 2.56 0.00 ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีจำนวนคนที่ขอครีมเบสเพิ่ม เท่ากับ 16 15 6 8 และ 6 หรือเท่ากับร้อยละ 42.11 39.47 15.79 21.05 และ 15.79 ตามลำดับ โดย  $p\text{-value}$  เท่ากับ 0.009 0.008 0.012 0.014 และ 0.012 ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ

ในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 มีอาสาสมัครที่รู้สึกว่ามีผดตุ่มเล็กๆ ขึ้นที่หน้าที่คิดว่าเป็นผลมาจากการทายา SCAGEL Acne Spot 2 และ 1 คนตามลำดับ โดยทั้ง 3 คนเป็นอาสาสมัครคนละท่านกัน แต่อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกับกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับอาสาสมัครที่รู้สึกว่ามีสิวเพิ่มมากขึ้นซึ่งเป็นผลมาจากยาที่ทดสอบ โดยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับอาการแสบ มีเพียงสัปดาห์ที่ 2 เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีรายงานทั้งหมด 12 คน คิดเป็นร้อยละ 31.58 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม SCAGEL Acne Spot ที่มีรายงาน 4 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 10.26 โดยมี p-value เท่ากับ 0.021 ส่วนอาการคันพบระหว่างสองกลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกสัปดาห์ประเมิน

ตาราง 36 แสดงปริมาณครีมเบส (กรัม) ที่อาสาสมัครขอในแต่ละช่วงสัปดาห์

|                 | SCAGEL Acne Spot |     | 2.5% Benzoyl peroxide |     |         |
|-----------------|------------------|-----|-----------------------|-----|---------|
|                 | n=39             |     | n=38                  |     | p-value |
|                 | mean             | sum | mean                  | sum |         |
| สัปดาห์ที่ 2    | 0.90             | 35  | 3.29                  | 125 | 0.050*  |
| สัปดาห์ที่ 4    | 0.64             | 25  | 2.76                  | 105 | 0.050*  |
| สัปดาห์ที่ 6    | 0                | 0   | 0.92                  | 21  | 0.010** |
| สัปดาห์ที่ 8    | 0.13             | 5   | 0.32                  | 50  | 0.012*  |
| สัปดาห์ที่ 10   | 0                | 0   | 1.45                  | 55  | 0.010** |
| ตลอด 12 สัปดาห์ | 1.6667           | 65  | 9.7368                | 370 | < 0.001 |

ในส่วนของปริมาณครีมเบสที่ขอในแต่ละช่วงสัปดาห์ จากตาราง 36 เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 1 กลุ่มพบว่า กลุ่ม SCAGEL Acne Spot มีการขอใช้ครีมเบสรวมแล้วทั้งหมดน้อยกว่า โดยมีค่าเท่ากับ 35 25 0 5 0 กรัม ที่ 2 4 6 8 และ 10 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีการขอใช้ครีมเบสรวมแล้วทั้งหมด 125 105 21 50 และ 55 กรัม ตามลำดับ โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม p-value เท่ากับ 0.050 0.050 0.010 0.012 และ 0.010 ตามลำดับ (ในสัปดาห์ที่ 12 จะไม่มีการบันทึกครีมเบสเนื่องจากเป็นสัปดาห์สุดท้ายจบโครงการวิจัย ซึ่งอาสาสมัครสามารถกลับไปใช้ครีมอื่นๆ ได้)

โดยหากรวมตลอด 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่ม SCAGEL Acne Spot มีการขอใช้ครีมเบสรวมแล้วทั้งหมด 65 กรัม ซึ่งน้อยกว่าและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide ซึ่งมีการขอใช้ครีมเบสรวมทั้งหมด 370 กรัม (p-value< 0.001)

ตาราง 37 แสดงผลการวิเคราะห์ระดับคะแนนของผลกระทบจากผลข้างเคียงจากการใช้ยา  
เปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม

|                                                                | SCAGEL Acne Spot    |     | 2.5% Benzoyl peroxide |     | p-value |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|-----|-----------------------|-----|---------|
|                                                                | n=39                |     | n=38                  |     |         |
|                                                                | mean                | sum | mean                  | sum |         |
| ระดับผลกระทบจากผลข้างเคียงของยาต่อการใช้ชีวิตประจำวันมาเพียงใด |                     |     |                       |     |         |
| สัปดาห์ที่ 2                                                   | -0.36(-0.55, -0.17) | -14 | -0.74(-1.04, -0.43)   | -28 | 0.069   |
| สัปดาห์ที่ 4                                                   | -0.33(-0.53, -0.13) | -13 | -0.47(-0.72, -0.22)   | -15 | 0.498   |
| สัปดาห์ที่ 6                                                   | -0.23(-0.4, -0.06)  | -9  | -0.39(-0.68, -0.11)   | -12 | 0.637   |
| สัปดาห์ที่ 8                                                   | -0.23(-0.43, -0.03) | -9  | -0.39(-0.67, -0.12)   | -12 | 0.448   |
| สัปดาห์ที่ 10                                                  | -0.23(-0.43, -0.03) | -9  | -0.26(-0.49, -0.04)   | -7  | 0.856   |
| สัปดาห์ที่ 12                                                  | -0.18(-0.39, 0.03)  | -7  | -0.29(-0.52, -0.06)   | -8  | 0.293   |
| ระดับผลกระทบจากผลข้างเคียงของยาที่ส่งผลต่อความพึงพอใจโดยรวม    |                     |     |                       |     |         |
| สัปดาห์ที่ 2                                                   | -0.54(-0.79, -0.28) | -21 | -0.79(-1.08, -0.5)    | -30 | 0.174   |
| สัปดาห์ที่ 4                                                   | -0.38(-0.6, -0.17)  | -15 | -0.47(-0.74, -0.21)   | -15 | 0.827   |
| สัปดาห์ที่ 6                                                   | -0.31(-0.51, -0.11) | -12 | -0.42(-0.72, -0.12)   | -13 | 0.824   |
| สัปดาห์ที่ 8                                                   | -0.21(-0.4, -0.01)  | -8  | -0.45(-0.73, -0.16)   | -14 | 0.182   |
| สัปดาห์ที่ 10                                                  | -0.26(-0.46, -0.05) | -10 | -0.29(-0.53, -0.05)   | -8  | 0.684   |
| สัปดาห์ที่ 12                                                  | -0.15(-0.33, 0.02)  | -6  | -0.32(-0.56, -0.07)   | -9  | 0.404   |
| ระดับความรุนแรงจากผลข้างเคียงของยา                             |                     |     |                       |     |         |
| สัปดาห์ที่ 2                                                   | -0.56(-0.76, -0.37) | -22 | -0.82(-1.04, -0.59)   | -31 | 0.108   |
| สัปดาห์ที่ 4                                                   | -0.38(-0.56, -0.21) | -15 | -0.58(-0.79, -0.37)   | -20 | 0.204   |
| สัปดาห์ที่ 6                                                   | -0.28(-0.45, -0.12) | -11 | -0.42(-0.67, -0.17)   | -14 | 0.726   |
| สัปดาห์ที่ 8                                                   | -0.23(-0.42, -0.04) | -9  | -0.5(-0.74, -0.26)    | -17 | 0.047*  |
| สัปดาห์ที่ 10                                                  | -0.18(-0.36, 0)     | -7  | -0.37(-0.56, -0.17)   | -12 | 0.071   |
| สัปดาห์ที่ 12                                                  | -0.13(-0.3, 0.04)   | -5  | -0.32(-0.5, -0.13)    | -10 | 0.049*  |

ข้อมูลนำเสนอโดย ค่าเฉลี่ย(mean)(95% Confident interval)

จากตาราง 37 พบว่าระดับผลกระทบจากผลข้างเคียงของยาต่อการใช้ชีวิตประจำวัน (คะแนนมากจากแบบสอบถามโดยค่า รบกวานมาก=-3 คะแนน รบกวานปานกลาง =-2 คะแนน รบกวานน้อย = -1 คะแนน และ ไม่รบกวาน=0 คะแนน) ของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคะแนนรวมของอาสาสมัครทั้งหมดแต่ละสัปดาห์ประเมินของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot มีค่าเท่ากับ -14 -13 -9 -9 -9 และ -7 ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 สัปดาห์ ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเท่ากับ -28 -15 -12 -12 -7 และ -8 ที่ 2 4 6 8

10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ โดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.069 0.498 0.637 0.448 0.856 และ 0.293 ตามลำดับ ซึ่งเช่นเดียวกับระดับผลกระทบจากผลข้างเคียงของยาที่ส่งผลต่อความพึงพอใจโดยรวมของยา ที่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

ส่วนระดับความรุนแรงจากผลข้างเคียงของยาจากการตอบแบบสอบถามของอาสาสมัคร (รุนแรงมาก (รู้สึกแดงแสบลอกรุนแรง) =-3 คะแนน รุนแรงปานกลาง=-2 คะแนน รุนแรงน้อย -1 คะแนน และไม่พบผลข้างเคียง=0 คะแนน) พบว่ากลุ่ม SCAGEL Acne Spot ระดับความรุนแรงจากผลข้างเคียงของยา ที่น้อยกว่ากลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 โดยมี p-value เท่ากับ 0.047 และ 0.049 ตามลำดับ

### per protocol analysis (PP)

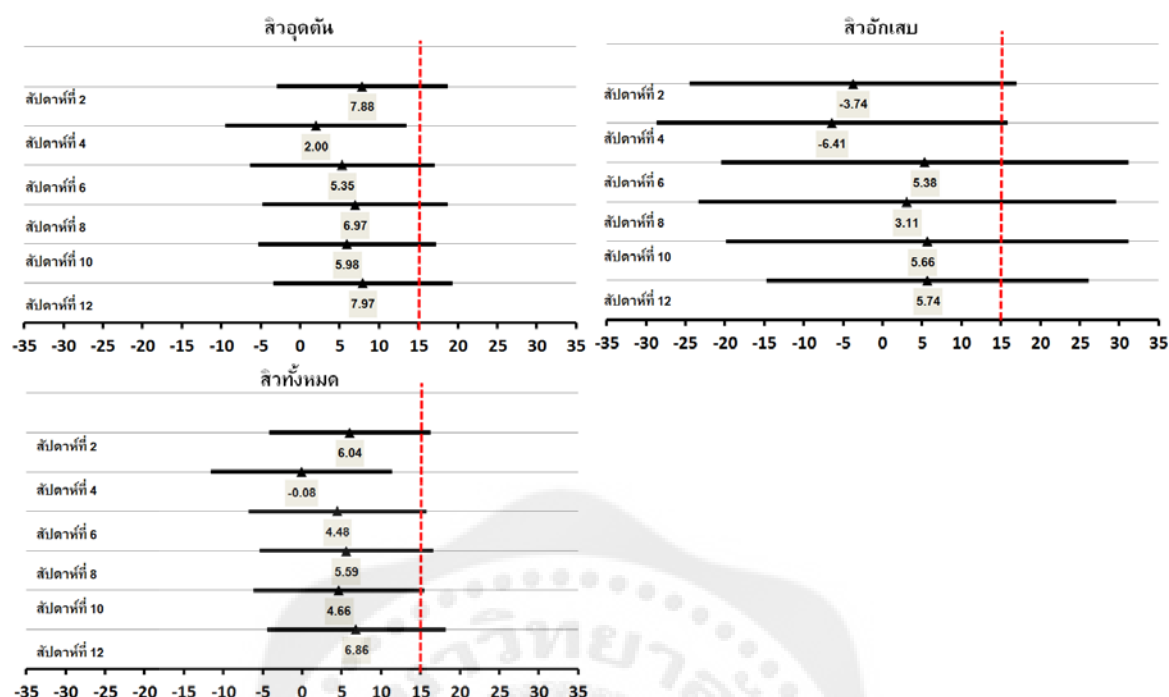
ตอนที่ 10 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลสิว ร้อยละการลดลงของจำนวนสิว โดยวัดจำนวนสิวทั้งชนิดไม่อักเสบ (comedone) สิวอักเสบ (inflammatory papule, nodule, pustule) และสิวโดยรวมทั้งหมด (total acne lesions (comedone, inflammatory papule, nodule, pustule))

**10.1 ร้อยละของสิवादุดัน สิวอักเสบ และ สิวทั้งหมดที่ลดลงจาก Baseline จากการวิเคราะห์แบบ per protocol ของแต่ละกลุ่ม**

จากตาราง 38 แสดงค่าเฉลี่ยของร้อยละของสิวที่เปลี่ยนแปลงไปจาก Baseline พบว่าค่า ขอบเขตบน (upper bound) ของค่าความเชื่อมั่น (confident interval) 95% แบบข้างเดียว (two-tail) ของค่าเฉลี่ยความแตกต่างของการลดลงของสิวระหว่างร้อยละสองกลุ่ม ในส่วนของ อุดตัน สิวอักเสบ และสิวทั้งหมด มีค่าส่วนใหญ่ที่เกิน non-inferior margin ที่กำหนดไว้คือร้อยละ 15 ยกเว้นการลดลงของสิवादุดันที่ สัปดาห์ที่ 4 และ การลดลงของสิวทั้งหมดที่สัปดาห์ที่ 4 ที่การใช้ยา SCAGEL Acne Spot ไม่ด้อยไปกว่า 2.5% Benzoyl peroxide

ตาราง 38 แสดงค่าเฉลี่ยของร้อยละของสิวอุดตัน สิวอักเสบ สิวทั้งหมด ที่ลดลงไปจาก Baseline ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ per protocol และ ค่าเฉลี่ยความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม จากการวิเคราะห์แบบ per protocol

|            |               | SCAGEL Acne Spot                                        |       | 2.5% Benzoyl peroxide                                   |       |                                             |
|------------|---------------|---------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|
|            |               | n=28                                                    |       | n=23                                                    |       |                                             |
|            |               | mean percent acne reduction<br>(95% confident interval) | SD    | mean percent acne reduction<br>(95% confident interval) | SD    | mean difference<br>(95% confident interval) |
| สิวอุดตัน  | สัปดาห์ที่ 2  | -11.76(-19.52, -4.01)                                   | 14.97 | -19.64(-27.07, -12.22)                                  | 18.96 | 7.88(-2.74, 18.5)                           |
|            | สัปดาห์ที่ 4  | -18.06(-25.62, -10.5)                                   | 24.19 | -20.06(-28.89, -11.22)                                  | 27.09 | 2(-9.27, 13.27)                             |
|            | สัปดาห์ที่ 6  | -18.56(-26.78, -10.35)                                  | 26.84 | -23.92(-32.14, -15.69)                                  | 27.78 | 5.35(-6.1, 16.8)                            |
|            | สัปดาห์ที่ 8  | -24.55(-32.74, -16.35)                                  | 27.2  | -31.51(-39.86, -23.16)                                  | 28.14 | 6.97(-4.54, 18.47)                          |
|            | สัปดาห์ที่ 10 | -30.04(-38.13, -21.95)                                  | 27.06 | -36.02(-43.67, -28.37)                                  | 27.49 | 5.98(-5.04, 17.01)                          |
|            | สัปดาห์ที่ 12 | -36.68(-45.1, -28.26)                                   | 28.03 | -44.65(-51.89, -37.4)                                   | 27.33 | 7.97(-3.14, 19.07)                          |
| สิวอักเสบ  | สัปดาห์ที่ 2  | -18.73(-33.06, -4.39)                                   | 3.73  | -14.98(-30.24, 0.28)                                    | 3.7   | -3.74(-24.22, 16.74)                        |
|            | สัปดาห์ที่ 4  | -23.24(-39.43, -7.05)                                   | 4.76  | -16.83(-32.07, -1.59)                                   | 3.42  | -6.41(-28.45, 15.62)                        |
|            | สัปดาห์ที่ 6  | -33.34(-54.47, -12.21)                                  | 4.88  | -38.72(-51.77, -25.67)                                  | 4.3   | 5.38(-20.19, 30.95)                         |
|            | สัปดาห์ที่ 8  | -40.69(-61.84, -19.53)                                  | 4.92  | -43.79(-58.41, -29.18)                                  | 4.11  | 3.11(-23.13, 29.34)                         |
|            | สัปดาห์ที่ 10 | -48.29(-70.07, -26.51)                                  | 5.62  | -53.95(-64.38, -43.52)                                  | 4.39  | 5.66(-19.63, 30.94)                         |
|            | สัปดาห์ที่ 12 | -49.63(-66.26, -33)                                     | 5.98  | -55.37(-65.74, -45)                                     | 4.83  | 5.74(-14.43, 25.91)                         |
| สิวทั้งหมด | สัปดาห์ที่ 2  | -13.72(-20.67, -6.77)                                   | 16.13 | -19.76(-27.24, -12.28)                                  | 20.69 | 6.04(-3.94, 16.02)                          |
|            | สัปดาห์ที่ 4  | -20.35(-27.99, -12.71)                                  | 24.96 | -20.27(-28.94, -11.61)                                  | 28.47 | -0.08(-11.31, 11.15)                        |
|            | สัปดาห์ที่ 6  | -22.35(-30.26, -14.43)                                  | 27.35 | -26.83(-34.78, -18.88)                                  | 29.79 | 4.48(-6.56, 15.52)                          |
|            | สัปดาห์ที่ 8  | -28.32(-35.94, -20.71)                                  | 27.57 | -33.91(-41.83, -25.99)                                  | 29.93 | 5.59(-5.18, 16.37)                          |
|            | สัปดาห์ที่ 10 | -34.19(-41.86, -26.53)                                  | 27.97 | -38.85(-46.34, -31.36)                                  | 29.46 | 4.66(-5.92, 15.24)                          |
|            | สัปดาห์ที่ 12 | -39.56(-47.81, -31.31)                                  | 29.2  | -46.41(-53.86, -38.97)                                  | 29.75 | 6.86(-4.21, 17.92)                          |



ภาพประกอบ 23 แสดงค่าเฉลี่ยความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มของร้อยละของสิวอุดตัน สิวอักเสบ สิวทั้งหมด ที่ลดลงไปจาก Baseline ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ per protocol และแสดงเส้นเกณฑ์ non-inferior margin ที่กำหนดไว้

## 10.2 การวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบแต่ละสัปดาห์ภายในกลุ่ม

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนสิวอุดตันในกลุ่มที่ใช้ Scagel acne spot พบว่า จำนวนสิวอุดตันมีค่าลดลงที่ 2, 4, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ Baseline อย่างที่นัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value  $< 0.001$ ) ดังแสดงตาราง 39

และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนสิวอุดตันในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide พบว่า จำนวนสิวอุดตันมีค่าลดลงที่ 2, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าที่ Baseline อย่างที่นัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value  $< 0.001$ ) และมีค่าลดลงที่ 4 สัปดาห์ เทียบกับค่าที่ Baseline อย่างที่นัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value  $= 0.01$ ) เมื่อดังแสดงตาราง 39

ตาราง 39 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนสิวอุดตันภายในกลุ่มที่ใช้ Scagel acne spot ที่เวลา Baseline เทียบกับ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide เวลา Baseline เทียบกับ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ แบบ perprotocol

|            |               | SCAGEL Acne Spot | p-value   | 2.5% Benzoyl peroxide | p-value   |
|------------|---------------|------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|            |               | n=28             |           | n=23                  |           |
|            |               | mean acne lesion |           | mean acne lesion      |           |
|            |               | count            |           | count                 |           |
|            |               | ±SD              |           | ±SD                   |           |
| สิวอุดตัน  | baseline      | 68.21±34.43      | reference | 67.83±39.21           | reference |
|            | สัปดาห์ที่ 2  | 58.36±26.98      | <0.001*** | 53.87±29.89           | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 4  | 53.71±25.21      | <0.001*** | 51.61±26.49           | 0.001**   |
|            | สัปดาห์ที่ 6  | 53.18±25.93      | <0.001*** | 48.87±23.05           | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 8  | 48.29±21.31      | <0.001*** | 44.17±23.07           | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 10 | 44.32±18.44      | <0.001*** | 42.3±24.6             | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 12 | 39.93±17.7       | <0.001*** | 36.17±19.97           | <0.001*** |
| สิวอักเสบ  | baseline      | 9.96±6.98        | reference | 10.91±6.1             | reference |
|            | สัปดาห์ที่ 2  | 7.79±6.07        | 0.006**   | 8.26±4.65             | 0.005**   |
|            | สัปดาห์ที่ 4  | 6.86±5.02        | 0.002**   | 8.22±4.97             | 0.002**   |
|            | สัปดาห์ที่ 6  | 5.68±4.58        | <0.001*** | 5.96±3.64             | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 8  | 5.18±4.35        | <0.001*** | 5.61±4.48             | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 10 | 4.25±3.54        | <0.001*** | 4.83±4.68             | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 12 | 4.29±4.17        | <0.001*** | 4.48±4.23             | <0.001*** |
| สิวทั้งหมด | baseline      | 78.18±34.85      | reference | 78.74±41.8            | reference |
|            | สัปดาห์ที่ 2  | 66.14±28.17      | <0.001*** | 62.13±32.10           | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 4  | 60.57±27.19      | <0.001*** | 59.83±28.93           | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 6  | 58.86±27.37      | <0.001*** | 54.83±25.14           | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 8  | 53.46±22.75      | <0.001*** | 49.78±25.27           | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 10 | 48.57±19.94      | <0.001*** | 47.13±26.74           | <0.001*** |
|            | สัปดาห์ที่ 12 | 44.32±19.59      | <0.001*** | 40.65±21.93           | <0.001*** |

## ตอนที่ 11 ผลการวิเคราะห์ per protocol analysis (PP) ของการสม่ำเสมอในการใช้ยา (compliance)

11.1 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบความสม่ำเสมอในการใช้ยา (Compliance) ซึ่งวัดจาก ค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายาของผู้เข้าร่วมวิจัยในแต่ละกลุ่ม ที่ระยะเวลา 2, 4, 6, 8, 10, 12 สัปดาห์

สำหรับการวิเคราะห์แบบ per protocol จากตาราง 40 มีเพียงค่าร้อยละของการทายาในการประเมินที่สัปดาห์ที่ 2 4 และ 10 ที่มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 100 100 และ 100 ตามลำดับสำหรับอาสาสมัครกลุ่ม Scagel acne spot® และ 96.43 92.86 และ 92.86 สำหรับอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide โดยมี p-value เท่ากับ 0.029 0.001 และ 0.031 ตามลำดับอย่างไรก็ตามหากคิดเป็นร้อยละการทายาสะสมดังในตาราง 41 สำหรับการวิเคราะห์แบบ per protocol จะพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกครั้งของการประเมิน

ตาราง 40 แสดงค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายาจากการวิเคราะห์ผลแบบ per protocol จากการประเมินทุกๆ 2 สัปดาห์ ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์

|               | Scagel acne spot<br>( n = 28)<br>median<br>(Interquatile range) | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23)<br>median<br>(Interquatile range) | p-value  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------|
| สัปดาห์ที่ 2  | 100 (100,100)                                                   | 96.43 (85.71,100)                                                    | 0.029*   |
| สัปดาห์ที่ 4  | 100 (100,100)                                                   | 92.86 (85.71,100)                                                    | 0.001*** |
| สัปดาห์ที่ 6  | 100 (92.86,100)                                                 | 92.86 (85.71,100)                                                    | 0.143    |
| สัปดาห์ที่ 8  | 100 (85.71,100)                                                 | 92.86 (85.71,100)                                                    | 0.491    |
| สัปดาห์ที่ 10 | 100 (92.86,100)                                                 | 92.86 (82.14,100)                                                    | 0.031*   |
| สัปดาห์ที่ 12 | 98.21 (86.61,100)                                               | 89.29 (82.14,100)                                                    | 0.144    |

ตาราง 41 แสดงค่ามัธยฐานของร้อยละของจำนวนครั้งที่หายจากการวิเคราะห์ผลแบบ per protocol จากการประเมินทุกๆ 2 สัปดาห์ ที่เวลา 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์

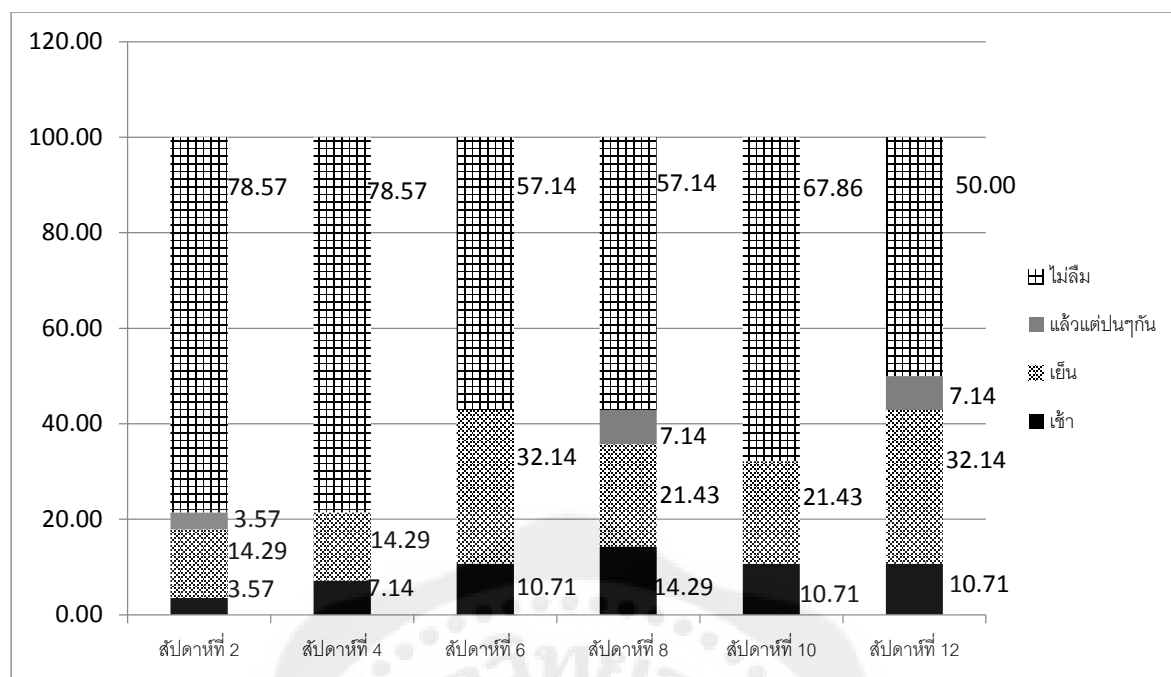
|                 | Scagel acne spot<br>( n = 28)<br>median<br>(Interquatile range) | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23)<br>median<br>(Interquatile range) | p-value |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------|
| สัปดาห์ที่ 0-2  | 100 (100,100)                                                   | 96.43 (85.71,100)                                                    | 0.029*  |
| สัปดาห์ที่ 0-4  | 100 (93.75,100)                                                 | 92.86 (85.71,100)                                                    | 0.002** |
| สัปดาห์ที่ 0-6  | 100 (92.86,100)                                                 | 92.86 (88.1,97.62)                                                   | 0.005** |
| สัปดาห์ที่ 0-8  | 98.21 (92.19,100)                                               | 91.07 (89.29,98.21)                                                  | 0.014*  |
| สัปดาห์ที่ 0-10 | 97.86 (92.86,100)                                               | 92.86 (88.57,98.57)                                                  | 0.009** |
| สัปดาห์ที่ 0-12 | 97.02 (92.26,100)                                               | 91.07 (87.5,97.62)                                                   | 0.016*  |

## 11.2 การวิเคราะห์ผลแบบ per protocol ในส่วนของช่วงเวลาที่มักล้มหายของอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม

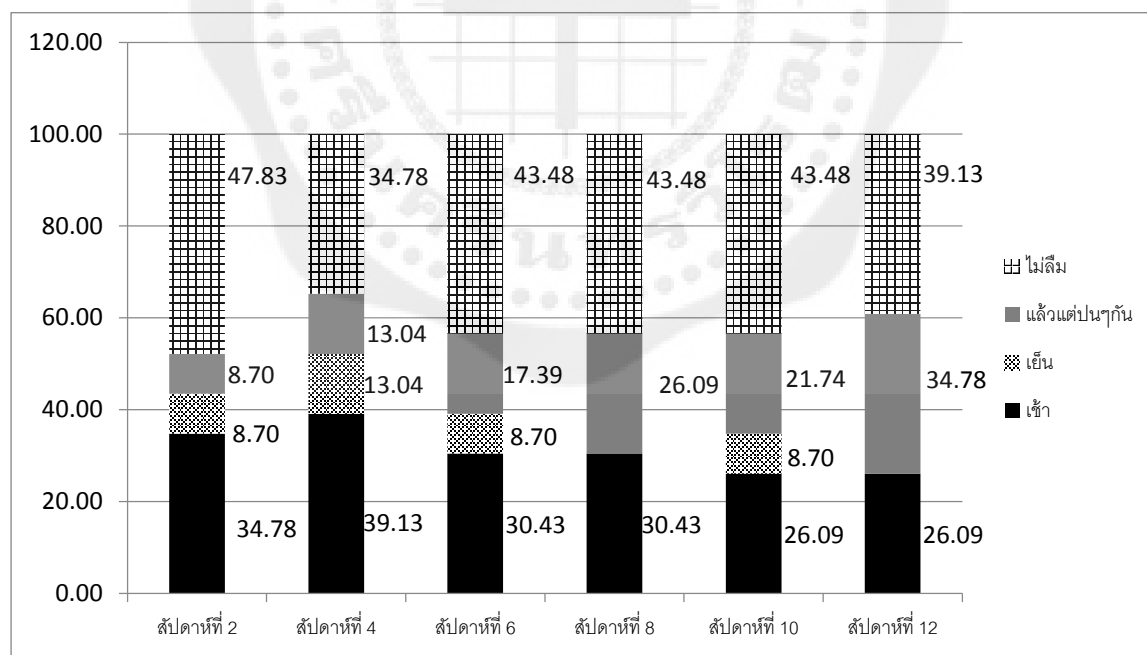
จากตาราง 42 ตาราง ภาพประกอบ 24 และภาพประกอบ 25 พบว่าแม้จะเป็นการวิเคราะห์แบบ per protocol แต่ช่วงเวลาอาสาสมัครมักจะล้มหาย 2.5% Benzoyl peroxide มักจะเป็นในช่วงเช้าเช่นเดิม โดยอยู่ที่ร้อยละ 34.78 39.13 30.43 30.43 26.09 และ 26.09 จากการประเมินที่สัปดาห์ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม Scagel acne spot® มักจะล้มหายตอนช่วงเย็น

ตาราง 42 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทำยาตาม ของอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม จากการวิเคราะห์แบบ per protocol

|               | Scagel acne spot |           |                    |            | 2.5% Benzoyl peroxide |           |                    |            |
|---------------|------------------|-----------|--------------------|------------|-----------------------|-----------|--------------------|------------|
|               | ( n = 28)        |           |                    |            | ( n = 23)             |           |                    |            |
|               | n(%)             |           |                    |            | n(%)                  |           |                    |            |
|               | เข้า             | เย็น      | แล้วแต่ป็นๆ<br>กัน | ไม่ลืม     | เข้า                  | เย็น      | แล้วแต่ป็นๆ<br>กัน | ไม่ลืม     |
| สัปดาห์ที่ 2  | 1 (3.57)         | 4 (14.29) | 1 (3.57)           | 22 (78.57) | 8 (34.78)             | 2 (8.7)   | 2 (8.7)            | 11 (47.83) |
| สัปดาห์ที่ 4  | 2 (7.14)         | 4 (14.29) | 0 (0)              | 22 (78.57) | 9 (39.13)             | 3 (13.04) | 3 (13.04)          | 8 (34.78)  |
| สัปดาห์ที่ 6  | 3 (10.71)        | 9 (32.14) | 0 (0)              | 16 (57.14) | 7 (30.43)             | 2 (8.7)   | 4 (17.39)          | 10 (43.48) |
| สัปดาห์ที่ 8  | 4 (14.29)        | 6 (21.43) | 2 (7.14)           | 16 (57.14) | 7 (30.43)             | 0 (0)     | 6 (26.09)          | 10 (43.48) |
| สัปดาห์ที่ 10 | 3 (10.71)        | 6 (21.43) | 0 (0)              | 19 (67.86) | 6 (26.09)             | 2 (8.7)   | 5 (21.74)          | 10 (43.48) |
| สัปดาห์ที่ 12 | 3 (10.71)        | 9 (32.14) | 2 (7.14)           | 14 (50)    | 6 (26.09)             | 0 (0)     | 8 (34.78)          | 9 (39.13)  |



ภาพประกอบ 24 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตามของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ intent to treat



ภาพประกอบ 25 แสดงร้อยละของจำนวนอาสาสมัครและสาเหตุ หรือช่วงเวลาที่มักไม่ได้ทายาตามของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ per protocol

## ตอนที่ 12 ผลการวิเคราะห์ระดับความดำของผิวหนัง ระดับความแดงของผิวหนัง ที่วัดค่าจากเครื่อง Mexameter™

### 12.1 การวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบความแดง (erythema index) ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

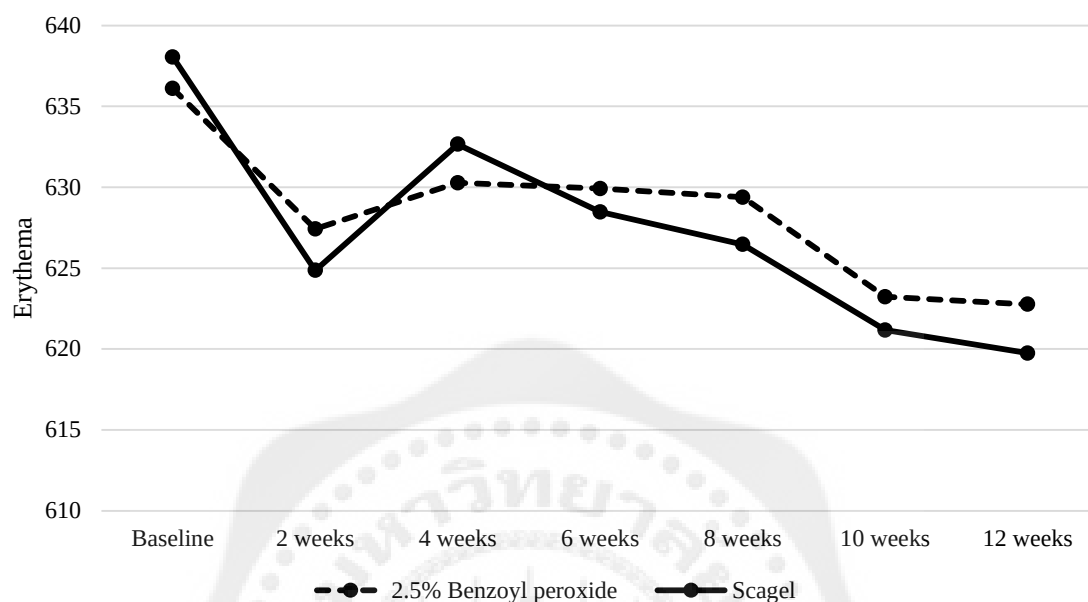
ตาราง 43 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ per protocol

|                | Scagel acne spot<br>( n = 28) | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23) | p-value |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------|---------|
|                | Mean±SD                       | Mean±SD                            |         |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 624.86±38.92                  | 627.42±29.76                       | 0.796   |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 632.66±16.17                  | 630.28±21.05                       | 0.649   |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 628.47±16.50                  | 629.92±20.19                       | 0.780   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 626.46±27.59                  | 629.38±12.81                       | 0.620   |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 621.17±20.66                  | 623.23±24.80                       | 0.752   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 619.75±17.79                  | 622.77±25.78                       | 0.637   |

จากราย 43 ที่ 2 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง ในกลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® เท่ากับ 624.86±38.92 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ 627.42±29.76 เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง สองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ (p-value = 0.796) ซึ่งเช่นเดียวกับสัปดาห์ที่ 4 6 8 10 และ 12 ที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม

นอกจากนี้เมื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง ภายในกลุ่ม (repeated measures ANOVA) ที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง มีความแตกต่างกันในทางสถิติ (p-value = 0.005) ระหว่างคู่สัปดาห์ใดภายในกลุ่มอย่างน้อยคู่หนึ่ง ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความแดงของผิวหนัง มีความแตกต่างกันในทางสถิติ (p = 0.045) ระหว่างคู่สัปดาห์ใดภายในอย่างน้อยคู่หนึ่ง ซึ่งจาก ตาราง 44 การเปรียบเทียบภายในกลุ่ม SCAGEL Acne spot พบว่า สัปดาห์ที่ 6 10 และ 12 แตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี p-value เท่ากับ 0.040 0.001 และ 0.006 ตามลำดับ ส่วนการเปรียบเทียบภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide พบว่าค่าความแดงที่สัปดาห์

ที่ 10 และ 12 แตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี p-value เท่ากับ 0.022 และ 0.008 ตามลำดับ



ภาพประกอบ 26 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความแดงของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol

ตาราง 44 แสดงผลการวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบค่าความแดงภายในกลุ่ม SCAGEL Acne Spot และ ภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide

|                | Scagel acne spot |           | 2.5% Benzoyl peroxide |           |
|----------------|------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|                | ( n = 28)        | p-value   | ( n = 23)             | p-value   |
|                | Mean (95% CI)    |           | Mean (95% CI)         |           |
| ที่ Baseline   | 638.05±20.38     | reference | 636.10±17.95          | reference |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 624.86±38.92     | 1.000     | 627.42±29.76          | 1.000     |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 632.66±16.17     | 1.000     | 630.28±21.05          | 1.000     |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 628.47±16.50     | 0.040*    | 629.92±20.19          | 1.000     |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 626.46±27.59     | 0.256     | 629.38±12.81          | 0.772     |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 621.17±20.66     | 0.001**   | 623.23±24.80          | 0.022**   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 619.75±17.79     | 0.006**   | 622.77±25.78          | 0.008**   |

## 12.2 การวิเคราะห์แบบ per protocol เปรียบเทียบความดำหรือเม็ดสี (melanin index) แต่ละสัปดาห์ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

จากตาราง 45 ที่ 2 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ในกลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® เท่ากับ  $492.91 \pm 19.24$  กลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ  $493.89 \pm 29.46$  เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง สองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p = 0.533$ ) เช่นเดียวกับสัปดาห์ที่ 4 6 8 10 และ 12 ที่ผลของระดับความดำสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ภายในกลุ่ม (repeated measures ANOVA) ที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติ ( $p < 0.007$ ) ระหว่างคู่สัปดาห์คู่ใดคู่หนึ่ง ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติ ( $p < 0.022$ ) ระหว่างคู่สัปดาห์คู่ใดคู่หนึ่ง

โดยเมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง มีค่าลดลงที่ 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ Baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.033$ ) ขณะที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 เมื่อเทียบกับ Baseline ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 0.555$ ,  $p\text{-value} = 0.257$ ,  $p\text{-value} = 0.899$  และ  $p\text{-value} = 0.114$  ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 46

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง ในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนัง มีค่าลดลงที่ 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ Baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.015$ ) ขณะที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 เมื่อเทียบกับ Baseline ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 0.566$ ,  $p\text{-value} = 0.704$ ,  $p\text{-value} = 0.967$  และ  $p\text{-value} = 0.238$  ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 46 ตาราง

ตาราง 45 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความดำของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol

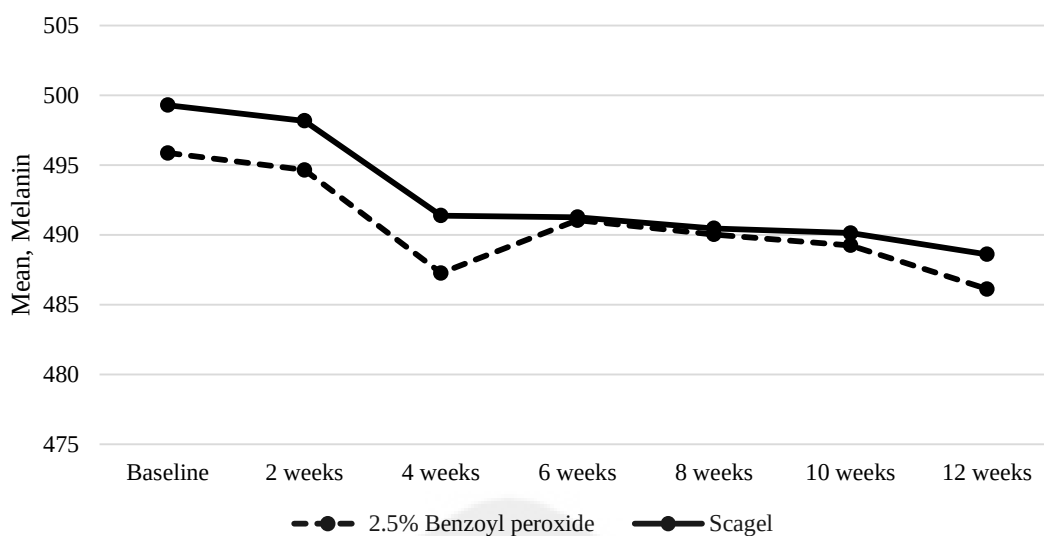
|               | Scagel acne spot<br>( n = 28)<br>Mean±SD | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23)<br>Mean±SD | p-value |
|---------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
| ที่ 2 สัปดาห์ | 492.91±19.24                             | 493.89±29.46                                  | 0.533   |
| ที่ 4 สัปดาห์ | 488.01±18.85                             | 487.87±23.05                                  | 0.479   |

ตาราง 45 (ต่อ)

|                | Scagel acne spot<br>( n = 28)<br>Mean±SD | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23)<br>Mean±SD | p-value |
|----------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
| ที่ 6 สัปดาห์  | 490.32±16.88                             | 490.59±22.21                                  | 0.968   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 491.31±19.99                             | 489.63±23.53                                  | 0.945   |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 488.32±22.12                             | 489.58±19.84                                  | 0.863   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 487.78±21.51                             | 487.35±21.51                                  | 0.629   |

ตาราง 46 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความดำของผิวหนังภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และภายในกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Per Protocol

|                | Scagel acne spot<br>( n = 28)<br>Mean±SD | p-value   | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23)<br>Mean±SD | p-value   |
|----------------|------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|
| ที่ Baseline   | 492.91±17.97                             | reference | 496.37±19.59                                  | reference |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 492.91±19.24                             | 1.000     | 493.89±29.46                                  | 1.000     |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 488.01±18.85                             | 0.555     | 487.87±23.05                                  | 0.566     |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 490.32±16.88                             | 0.257     | 490.59±22.21                                  | 0.704     |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 491.31±19.99                             | 0.889     | 489.63±23.53                                  | 0.967     |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 488.32±22.12                             | 0.114     | 489.58±19.84                                  | 0.238     |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 487.78±21.51                             | 0.033*    | 487.35±21.51                                  | 0.015*    |



ภาพประกอบ 27 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความดำของผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol

**ตอนที่ 13 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol ผลการวิเคราะห์แบบ Intention to Treat ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม ของค่ารอย (spots) ความเรียบเนียนของผิว (textures) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) และระดับ porphyrin ซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง VISIA™**

โดยการวิเคราะห์ค่าต่างๆ จะใช้ค่า Score ที่เครื่อง VISIA™ คำนวณจากการนับ pixels และการแยกสีและความเข้ม ยกเว้นค่า porphyrins ที่ใช้ค่าที่ได้จากการนับจุดเรืองแสงเป็นจุดๆ ซึ่งจากตาราง 47 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง VISIA พบว่าค่า (score) ของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ พอร์ไฟริน (porphyrins) ที่ baseline ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกค่า

และจากตาราง 47 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง VISIA ที่สัปดาห์สุดท้ายหรือ สัปดาห์ที่ 12 พบว่า ค่าเปรียบเทียบระหว่าง SCAGEL Acne Spot และ 2.5% Benzoyl peroxide นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกค่า (รอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ พอร์ไฟริน (porphyrins)) เช่นกัน ตัวอย่างเช่น ค่า spots ที่ สัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มที่ได้รับยา SCAGEL Acne Spot มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $103.08 \pm 26.12$  ส่วน 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $106.42 \pm 22.03$  โดยมี p-value เท่ากับ 0.629

นอกจากนี้จากตาราง 49 ผลต่างระหว่างค่าที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline ในการเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม ทุกๆ ค่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตัวอย่างเช่น

การเปลี่ยนแปลงที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline ของค่า spots ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $-1.26 \pm 13.33$  (ค่าลบแสดงถึงการลดลงของ score ที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline) ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ baseline ของค่า spots เท่ากับ  $-5.04 \pm 11.42$  โดยมี p-value เท่ากับ 0.289

ตาราง 47 แสดงผลการวิเคราะห์ค่า (score) ของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ ค่าจุดพอร์ไฟริน (porphyrin count) ที่ baseline และที่ 12 สัปดาห์ ที่วัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ per protocol

|                                          | Scagel acne spot<br>( n = 28)<br>Mean±SD | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23)<br>Mean±SD | p-value |
|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
| VISIA Spot score<br>ที่ 12 สัปดาห์       | 103.08±26.12                             | 106.42±22.03                                  | 0.629   |
| VISIA Texture score<br>ที่ 12 สัปดาห์    | 22.16±14.39                              | 29.21±12.63                                   | 0.072   |
| VISIA Pore score<br>ที่ 12 สัปดาห์       | 43.06±23.01                              | 44.15±23.35                                   | 0.868   |
| VISIA Brown spot score<br>ที่ 12 สัปดาห์ | 107.19±25.28                             | 112.54±19.46                                  | 0.409   |
| VISIA Red area score<br>ที่ 12 สัปดาห์   | 106.77±16.36                             | 106.59±19.54                                  | 0.972   |
| VISIA Porphyrin count<br>ที่ 12 สัปดาห์  | 1265.18±791.82                           | 1365.28±997.39                                | 0.693   |

ตาราง 48 แสดงผลการวิเคราะห์ภายในกลุ่มของ ค่าของการวัดรอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ ค่าจุดพอร์ไฟริน (porphyrin count) ที่ 12 สัปดาห์เทียบกับ baseline และ ที่วัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ intent to treat

|                        | Scagel acne     |                 | 2.5% Benzoyl    |                 |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                        | spot            |                 | peroxide        |                 |
|                        | ( n = 28)       |                 | ( n = 23)       |                 |
|                        | Mean±SD         |                 | Mean±SD         |                 |
| VISIA Spot             |                 |                 |                 |                 |
| score                  |                 |                 |                 |                 |
| Baseline               | 104.35±24.13    | Reference       | 111.46±22.26    | reference       |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 103.08±26.12    | p-value=0.062   | 106.42±22.03    | p-value=0.046   |
| VISIA Texture score    |                 |                 |                 |                 |
| Baseline               | 23.82±12.11     | Reference       | 30.85±16.38     | reference       |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 22.16±14.39     | p-value=0.223   | 29.21±12.63     | p-value=0.332   |
| VISIA Pore score       |                 |                 |                 |                 |
| Baseline               | 39.81±23.02     | Reference       | 44.72±23.05     | reference       |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 43.06±23.01     | p-value=0.105   | 44.15±23.35     | p-value=0.991   |
| VISIA Brown spot score |                 |                 |                 |                 |
| Baseline               | 105.25±22.34    | Reference       | 114.05±19.06    | reference       |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 107.19±25.28    | p-value=0.391   | 112.54±19.46    | p-value=0.534   |
| VISIA Red area score   |                 |                 |                 |                 |
| Baseline               | 105.55±14.11    | Reference       | 107.05±17.59    | reference       |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 106.77±16.36    | p-value=0.414   | 106.59±19.54    | p-value=0.835   |
| VISIA Porphyrin count  |                 |                 |                 |                 |
| Baseline               | 1546.35±1022.33 | Reference       | 1824.65±1508.35 | reference       |
| ที่ 12 สัปดาห์         | 1265.18±791.82  | p-value=0.006** | 1365.28±997.39  | p-value=0.003** |

ตาราง 49 แสดงผลการวิเคราะห์ค่า (score) การลดลงที่ 12 สัปดาห์ เทียบกับ baseline ของการวัด รอยตำรอยแดง (spots) พื้นผิว (texture) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (Brown spots) รอยแดง (Red areas) และ ค่าจุดพอร์ไฟริน (porphyrin count) จากการวัดด้วยเครื่อง VISIA™ แบบ per protocol

|                        | Scagel acne spot<br>( n = 28)<br>Mean±SD | 2.5% Benzoyl<br>peroxide<br>( n = 23)<br>Mean±SD | p-value |
|------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------|
| VISIA Spot score       | -1.26±13.33                              | -5.04±11.42                                      | 0.289   |
| VISIA Texture score    | -1.66±7.04                               | -1.64±7.92                                       | 0.991   |
| VISIA Pore score       | 3.25±10.27                               | -0.57±24.28                                      | 0.453   |
| VISIA Brown spot score | 1.94±11.77                               | -1.51±11.42                                      | 0.297   |
| VISIA Red area score   | 1.22±8.92                                | -0.46±10.34                                      | 0.512   |
| VISIA Porphyrin count  | -280.67±493.62                           | -459.37±667.00                                   | 0.277   |

ในส่วนของการเปรียบเทียบภายในกลุ่ม จากตาราง 48 พบว่ามีเพียง ค่า spots ของกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide ที่สัปดาห์ที่ 12 มีความแตกต่างจาก baseline โดยค่าเฉลี่ยที่ baseline ของ ค่า spots ของกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 111.46 (95%CI 101.83,121.09) ส่วนค่าที่ 12 สัปดาห์มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 106.42 95%CI (96.89, 115.95) โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value เท่ากับ 0.046 และมีค่า porphyrin count ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot และ ของกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide ที่สัปดาห์ที่ 12 มีความแตกต่างจาก baseline โดยค่าเฉลี่ยที่ baseline ของ ค่า porphyrin count ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot มีค่าเท่ากับ  $1546.35 \pm 1022.33$  ส่วนค่าที่ 12 สัปดาห์มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1265.18 \pm 791.82$  โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value เท่ากับ 0.006 ส่วนที่ baseline ของ ค่า porphyrin count ของกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเท่ากับ  $1824.65 \pm 1508.35$  ส่วนค่าที่ 12 สัปดาห์มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1365.28 \pm 997.39$  โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value เท่ากับ 0.003

#### ตอนที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol ของระดับความชุ่มชื้นผิวหนัง ระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

จากตาราง 50 ที่ 2 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังในกลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® เท่ากับ  $65.71 \pm 9.58$  กลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ 63.28

$\pm 8.05$  เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้าสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.338$ ) เช่นเดียวกับสัปดาห์ที่ 4 6 และ 12 ที่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน  $p\text{-value}$  เท่ากับ 0.124 0.117 และ 0.144 ตามลำดับ มีเพียงสัปดาห์ที่ 8 และ 10 ที่มีความแตกต่างกันในทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม โดยมี  $p\text{-value}$  เท่ากับ 0.045 และ 0.036 ตามลำดับ

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้า ภายในกลุ่ม (repeated measures ANOVA) ที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติ ( $p\text{-value} < 0.009$ ) ระหว่างคู่สัปดาห์ใดสัปดาห์หนึ่งภายในกลุ่ม ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide ที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติ ( $p\text{-value} < 0.005$ ) ระหว่างคู่สัปดาห์ใดสัปดาห์หนึ่งภายในกลุ่ม

โดยเมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้า ภายในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้า ที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ Baseline ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$  และ  $p\text{-value} = 0.173$  ตามลำดับ) และมีค่าลดลงที่ 12 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.012$ ) ดังแสดงในตาราง 51

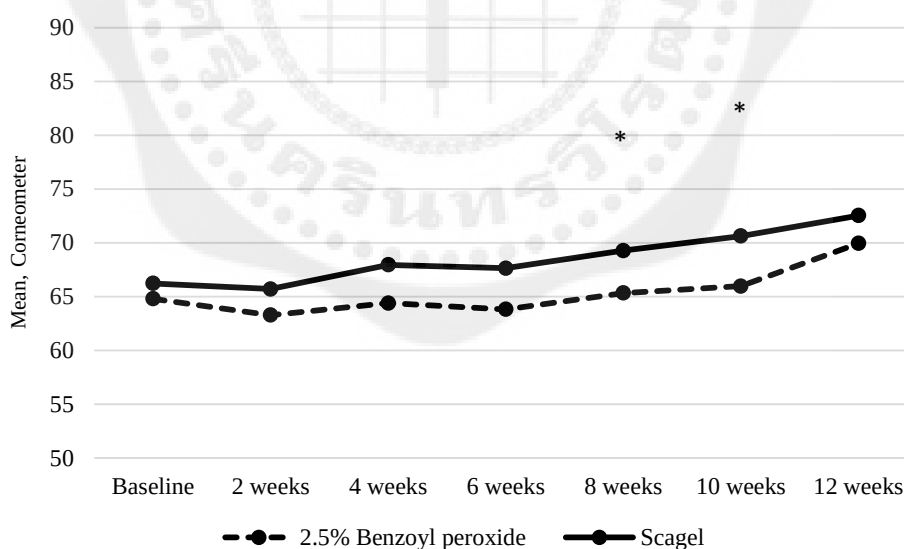
และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้า ภายในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้า ที่ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ Baseline ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$ ,  $p\text{-value} = 1.000$  และ  $p\text{-value} = 0.237$  ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 51

ตาราง 50 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความชุ่มชื้นผิวหน้าที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol

|                | Scagel acne spot<br>( n = 28) | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23) | p-value |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------|---------|
|                | Mean (95% CI)                 | Mean (95% CI)                      |         |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 65.71 $\pm$ 9.58              | 63.28 $\pm$ 8.05                   | 0.338   |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 67.94 $\pm$ 9.74              | 64.38 $\pm$ 6.37                   | 0.124   |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 67.64 $\pm$ 9.28              | 63.81 $\pm$ 7.49                   | 0.117   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 69.27 $\pm$ 7.53              | 65.33 $\pm$ 5.73                   | 0.045*  |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 70.63 $\pm$ 8.02              | 65.97 $\pm$ 7.22                   | 0.036*  |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 72.54 $\pm$ 7.98              | 69.94 $\pm$ 4.24                   | 0.144   |

ตาราง 51 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความชุ่มชื้นผิวหนังในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และ ในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Per Protocol

|                | Scagel acne spot |           | 2.5% Benzoyl peroxide |           |
|----------------|------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|                | ( n = 28)        | p-value   | ( n = 23)             | p-value   |
|                | Mean (95% CI)    |           | Mean (95% CI)         |           |
| ที่ Baseline   | 66.23±7.09       | reference | 64.79±9.29            | reference |
| ที่ 2 สัปดาห์  | 65.71±9.58       | 1.000     | 63.28±8.05            | 1.000     |
| ที่ 4 สัปดาห์  | 67.94±9.74       | 1.000     | 64.38±6.37            | 1.000     |
| ที่ 6 สัปดาห์  | 67.64±9.28       | 1.000     | 63.81±7.49            | 1.000     |
| ที่ 8 สัปดาห์  | 69.27±7.53       | 1.000     | 65.33±5.73            | 1.000     |
| ที่ 10 สัปดาห์ | 70.63±8.02       | 0.173     | 65.97±7.22            | 1.000     |
| ที่ 12 สัปดาห์ | 72.54±7.98       | 0.012*    | 69.94±4.24            | 0.237     |



ภาพประกอบ 28 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับความชุ่มชื้นผิวหนังที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol

## ตอนที่ 15 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol ของระดับความพึงพอใจด้านต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยระหว่างกลุ่ม

ตาราง 52 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับความพึงพอใจในแง่ต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย แบบ Per Protocol

|                                             | Scagel acne spot |     | 2.5% Benzoyl peroxide |     | p-value |
|---------------------------------------------|------------------|-----|-----------------------|-----|---------|
|                                             | ( n = 28)        |     | ( n = 23)             |     |         |
|                                             | mean<br>(95%CI)  | Sum | mean<br>(95%CI)       | Sum |         |
| 1. ระดับความพึงพอใจโดยรวม                   |                  |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                               | 1.5(0.97, 2.03)  | 42  | 0.87(0.25, 1.49)      | 20  | 0.069   |
| ที่ 4 สัปดาห์                               | 1.36(0.86, 1.85) | 38  | 1.43(1.12, 1.75)      | 33  | 0.677   |
| ที่ 6 สัปดาห์                               | 1.54(1.08, 1.99) | 43  | 1.65(1.25, 2.06)      | 38  | 0.894   |
| ที่ 8 สัปดาห์                               | 1.43(0.9, 1.96)  | 40  | 1.65(1.17, 2.13)      | 38  | 0.688   |
| ที่ 10 สัปดาห์                              | 1.54(0.97, 2.1)  | 43  | 1.61(1.13, 2.09)      | 37  | 0.867   |
| ที่ 12 สัปดาห์                              | 1.68(1.22, 2.14) | 47  | 1.35(0.85, 1.85)      | 31  | 0.184   |
| 2. ระดับความพึงพอใจในแง่ประสิทธิภาพ         |                  |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                               | 0.75(0.17, 1.33) | 21  | 0.61(-0.04, 1.26)     | 14  | 0.722   |
| ที่ 4 สัปดาห์                               | 1.18(0.56, 1.79) | 33  | 1.22(0.87, 1.56)      | 28  | 0.395   |
| ที่ 6 สัปดาห์                               | 1.48(0.99, 1.96) | 35  | 1.48(0.99, 1.96)      | 34  | 0.756   |
| ที่ 8 สัปดาห์                               | 1.29(0.77, 1.8)  | 36  | 1.48(1.01, 1.95)      | 34  | 0.807   |
| ที่ 10 สัปดาห์                              | 1.36(0.76, 1.96) | 38  | 1.43(0.97, 1.9)       | 33  | 0.727   |
| ที่ 12 สัปดาห์                              | 1.5(0.93, 2.07)  | 42  | 1.35(0.77, 1.93)      | 31  | 0.597   |
| 3. ระดับความพึงพอใจในแง่ :ความสะดวกในการใช้ |                  |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                               | 1.57(0.9, 2.24)  | 44  | 0.91(0.19, 1.64)      | 21  | 0.067   |
| ที่ 4 สัปดาห์                               | 1.54(0.96, 2.11) | 43  | 1.43(1.07, 1.8)       | 33  | 0.239   |
| ที่ 6 สัปดาห์                               | 1.64(1.13, 2.15) | 46  | 1.57(1.05, 2.08)      | 36  | 0.663   |
| ที่ 8 สัปดาห์                               | 1.5(1.02, 1.98)  | 46  | 1.57(1.1, 2.03)       | 36  | 0.546   |
| ที่ 10 สัปดาห์                              | 1.71(1.19, 2.24) | 48  | 1.48(0.99, 1.96)      | 34  | 0.285   |
| ที่ 12 สัปดาห์                              | 1.79(1.3, 2.27)  | 50  | 1.39(0.87, 1.91)      | 32  | 0.149   |

ตาราง 52 (ต่อ)

|                                                 | Scagel acne spot  |     | 2.5% Benzoyl peroxide |     | p-value |
|-------------------------------------------------|-------------------|-----|-----------------------|-----|---------|
|                                                 | ( n = 28)         |     | ( n = 23)             |     |         |
|                                                 | mean<br>(95%CI)   | Sum | mean<br>(95%CI)       | Sum |         |
| 4. ระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา: เนื้อยา |                   |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                                   | 1.11(0.48, 1.73)  | 31  | 1.17(0.48, 1.87)      | 27  | 0.882   |
| ที่ 4 สัปดาห์                                   | 1.39(0.85, 1.93)  | 39  | 1.61(1.22, 1.99)      | 37  | 0.91    |
| ที่ 6 สัปดาห์                                   | 1.61(1.17, 2.05)  | 45  | 1.74(1.27, 2.21)      | 40  | 0.701   |
| ที่ 8 สัปดาห์                                   | 1.5(1.02, 1.98)   | 42  | 1.65(1.14, 2.17)      | 38  | 0.553   |
| ที่ 10 สัปดาห์                                  | 1.36(0.82, 1.9)   | 38  | 1.78(1.37, 2.19)      | 41  | 0.334   |
| ที่ 12 สัปดาห์                                  | 1.61(1.06, 2.16)  | 45  | 1.7(1.24, 2.16)       | 39  | 0.936   |
| 5. ระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา: สี      |                   |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                                   | 1.04(0.41, 1.66)  | 29  | 1.13(0.44, 1.82)      | 26  | 0.8     |
| ที่ 4 สัปดาห์                                   | 1.11(0.56, 1.66)  | 31  | 1.74(1.34, 2.13)      | 40  | 0.143   |
| ที่ 6 สัปดาห์                                   | 1.29(0.74, 1.83)  | 36  | 1.78(1.28, 2.29)      | 41  | 0.173   |
| ที่ 8 สัปดาห์                                   | 1.36(0.81, 1.91)  | 38  | 1.74(1.23, 2.25)      | 40  | 0.332   |
| ที่ 10 สัปดาห์                                  | 1.61(1.1, 2.12)   | 45  | 1.87(1.43, 2.31)      | 43  | 0.581   |
| ที่ 12 สัปดาห์                                  | 1.5(0.99, 2.01)   | 42  | 1.61(1.14, 2.07)      | 37  | 0.839   |
| 6. ระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา: กลิ่น   |                   |     |                       |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                                   | 0.21(-0.46, 0.88) | 6   | 0.83(0.18, 1.47)      | 19  | 0.195   |
| ที่ 4 สัปดาห์                                   | 0.61(-0.05, 1.27) | 17  | 1.52(1.16, 1.89)      | 35  | 0.06    |
| ที่ 6 สัปดาห์                                   | 1.43(0.92, 1.95)  | 29  | 1.7(1.2, 2.19)        | 39  | 0.075   |
| ที่ 8 สัปดาห์                                   | 0.75(0.19, 1.31)  | 21  | 1.57(1.12, 2.01)      | 36  | 0.041*  |
| ที่ 10 สัปดาห์                                  | 1.11(0.56, 1.66)  | 31  | 1.61(1.2, 2.02)       | 37  | 0.233   |
| ที่ 12 สัปดาห์                                  | 1.21(0.65, 1.78)  | 34  | 1.52(1.07, 1.97)      | 35  | 0.524   |

ตาราง 52 (ต่อ)

| คะแนนรวมความพึงพอใจ (ข้อ 1-6) |                      |     |                       |     |         |
|-------------------------------|----------------------|-----|-----------------------|-----|---------|
|                               | Scagel acne spot     |     | 2.5% Benzoyl peroxide |     |         |
|                               | ( n = 28)            |     | ( n = 23)             |     |         |
|                               | median               | sum | median                | sum | p-value |
|                               | (Interquatile range) |     | (Interquatile range)  |     |         |
| ที่ 2 สัปดาห์                 | 9 (1.5, 12.75)       | 173 | 7 (4, 11)             | 127 | 0.69    |
| ที่ 4 สัปดาห์                 | 9.5 (5, 12)          | 201 | 10 (6, 12)            | 206 | 0.683   |
| ที่ 6 สัปดาห์                 | 9.5 (6.5, 12)        | 234 | 11 (6, 12)            | 228 | 0.347   |
| ที่ 8 สัปดาห์                 | 9.5 (4, 13.75)       | 223 | 11 (6, 13)            | 222 | 0.563   |
| ที่ 10 สัปดาห์                | 10 (5.5, 14)         | 243 | 12 (6, 14)            | 225 | 0.827   |
| ที่ 12 สัปดาห์                | 11.5 (5.5, 14)       | 260 | 11 (4, 12)            | 205 | 0.536   |

#### การวิเคราะห์แบบ per protocol

จากตาราง 52 การวิเคราะห์ผลในส่วนของระดับความพึงพอใจโดยรวม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผล โดยคะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัครทุกๆ คนรวมกันในแต่ละสัปดาห์ของกลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot อยู่ที่ 42 38 43 40 43 และ 47 ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide คะแนนความพึงพอใจของอาสาสมัครทุกๆ คนรวมกันในแต่ละสัปดาห์ จะเท่ากับ 20 33 38 38 37 และ 31 ที่ 2 4 6 8 10 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ

การวิเคราะห์ผลในส่วนของระดับความพึงพอใจในแง่ประสิทธิภาพพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผลเช่นเดียวกันกับระดับความพึงพอใจในแง่ ความสะดวกในการใช้

ในส่วนของระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา ด้านเนื้อยา และ ระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยา ด้านสี พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผลเช่นเดียวกัน

สำหรับ ระดับความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยาด้านกลิ่น พบว่ามีเพียงสัปดาห์ที่ 8 เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม โดย กลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot มีคะแนนความพึงพอใจในแง่รูปแบบของตัวยาด้านกลิ่น ของอาสาสมัครทุกๆ คนรวมกัน ในที่สัปดาห์ที่ 8 อยู่ที่ 21 ส่วนของกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จะอยู่ที่ 36 ซึ่งมากกว่า และ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.041

สุดท้ายคะแนนรวมความพึงพอใจในทุกๆ ส่วนที่กล่าวข้างต้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุกๆ สัปดาห์ที่ประเมินผล

## ตอนที่ 16 ผลการวิเคราะห์แบบ per protocol ของระดับคุณภาพชีวิต ของผู้เข้าร่วมวิจัยระหว่างกลุ่ม และภายในกลุ่ม

จากตาราง 53 ที่ 2 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ในกลุ่มที่ได้รับ SCAGEL Acne Spot® เท่ากับ -5 คะแนน กลุ่มที่ได้รับ 2.5% Benzoyl peroxide เท่ากับ -6 คะแนน เมื่อเปรียบเทียบระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย สองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.768$ ) เช่นเดียวกับสัปดาห์ที่ 4 6 8 10 และ 12 ที่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® พบว่า ระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ที่ 2 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ Baseline มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.001$ ) และที่ 4, 6, 8, 10 และ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ Baseline มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} < 0.001$ ) ดังแสดงในตาราง 54 เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัย ในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide พบว่า ระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 2 และ 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ Baseline มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} < 0.001$ ) ที่ 4, 6, 8 และ 10 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ Baseline มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.001$ ,  $p\text{-value} = 0.001$ ,  $p\text{-value} = 0.003$  และ  $p\text{-value} = 0.002$  ตามลำดับ) ดังแสดงในตาราง 54

ตาราง 53 แสดงค่ามัธยฐานของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol

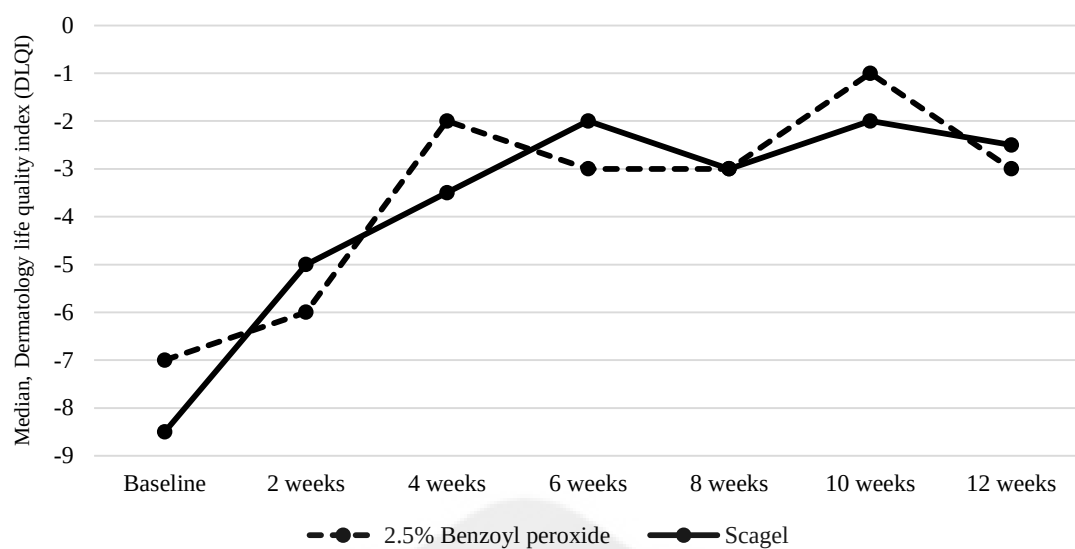
|               | Scagel acne spot<br>( n = 28)   | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23) | p-value |
|---------------|---------------------------------|------------------------------------|---------|
|               | Median (Interquartile<br>range) | Median (Interquartile<br>range)    |         |
| ที่ 2 สัปดาห์ | -5 (-22, 0)                     | -6 (-19, 0)                        | 0.768   |
| ที่ 4 สัปดาห์ | -3.5 (-18, 0)                   | -2 (-19, 0)                        | 0.886   |
| ที่ 6 สัปดาห์ | -2 (-21, 0)                     | -3 (-17, 0)                        | 0.572   |
| ที่ 8 สัปดาห์ | -3 (-18, 0)                     | -3 (-18, 0)                        | 0.841   |

ตาราง 53 (ต่อ)

|                | Scagel acne spot<br>( n = 28)  | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23) | p-value |
|----------------|--------------------------------|------------------------------------|---------|
|                | Median (Interquatile<br>range) | Median (Interquatile range)        |         |
| ที่ 10 สัปดาห์ | -2 (-19, 0)                    | -1 (-15, 0)                        | 0.907   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | -2.5 (-14, 0)                  | -3 (-17, 0)                        | 0.715   |

ตาราง 54 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ใช้ SCAGEL Acne Spot® ที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ และ ภายในกลุ่มที่ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ Per Protocol

|                | Scagel acne spot<br>( n = 28) | p-value   | 2.5% Benzoyl peroxide<br>( n = 23) | p-value   |
|----------------|-------------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|
|                | Median (Interquatile range)   |           | Median (Interquatile range)        |           |
| ที่ Baseline   | -8.5 (-21, -1)                | reference | -7 (-23, -2)                       | reference |
| ที่ 2 สัปดาห์  | -5 (-22, 0)                   | 0.001**   | -6 (-19, 0)                        | <0.001*** |
| ที่ 4 สัปดาห์  | -3.5 (-18, 0)                 | <0.001*** | -2 (-19, 0)                        | 0.001**   |
| ที่ 6 สัปดาห์  | -2 (-21, 0)                   | <0.001*** | -3 (-17, 0)                        | 0.001**   |
| ที่ 8 สัปดาห์  | -3 (-18, 0)                   | <0.001*** | -3 (-18, 0)                        | 0.003**   |
| ที่ 10 สัปดาห์ | -2 (-19, 0)                   | <0.001*** | -1 (-15, 0)                        | 0.002**   |
| ที่ 12 สัปดาห์ | -2.5 (-14, 0)                 | <0.001*** | -3 (-17, 0)                        | <0.001*** |



ภาพประกอบ 29 แสดงค่าการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระดับคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่เวลา Baseline, 2, 4, 6, 8 และ 12 สัปดาห์ แบบ Per Protocol

## บทที่ 5

### สรุปอภิปราย และข้อเสนอแนะ

#### 1. สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีการดำเนินงานวิจัย

สิว คือโรคการอักเสบเรื้อรังของรูขุมขนและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) เป็นปัญหาทางผิวหนังที่พบได้บ่อย เป็นได้ทุกเพศ โดยเฉพาะกลุ่มวัยรุ่น โดยจากการศึกษา พบว่า 85% ของวัยรุ่นนั้นประสบปัญหาเรื่องสิว<sup>(1)</sup> แม้ว่าปัจจุบันการรักษาสิวมียุทธศาสตร์ที่ชัดเจน และมีประสิทธิภาพ แต่ปัญหาในการรักษาหนึ่งที่พบได้บ่อยนั้นเกิดจากผลข้างเคียงของยา ซึ่งการระคายเคืองคือปัญหาหนึ่งที่สำคัญ<sup>(5)</sup> ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่า ผลข้างเคียงของยา และความยุ่งยากในการใช้ยา เป็นส่วนในปัจจัยที่ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ซึ่งส่งผลถึงความล้มเหลวในการรักษาและทำให้ระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดต่ำลง<sup>(9)</sup> นอกจากนี้ปัจจุบันมีภาวะเชื้อ *Propionibacterium acnes* ตื้อต่อยาปฏิชีวนะเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการศึกษาหาตัวยาใหม่เพื่อมารักษาสิวโดยสามารถลด ผลข้างเคียง ใช้งานง่ายไม่ยุ่งยาก ไม่ก่อให้เกิดเชื้อดื้อยา จึงมีความสำคัญเพื่อปรับปรุงการรักษาในอนาคต<sup>(10)</sup> เจลทาสิวสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีส่วนประกอบของ Allium cepa bulb extract %12, Garcinia Mangostana fruit peel extract %5, niacinamide %4, Broussonetia papyrifera bark extract %1, Aloe barbadensis leaf extract %1, Malaleuca alternifolia leaf oil (Tea tree oil) 1% ซึ่งส่วนผสมทั้งหมดนี้อาจจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลข้างเคียง เนื่องจากมีคุณสมบัติหลากหลาย ทั้ง ฆ่าเชื้อ ลดการอักเสบ ลดรอยแผลเป็น เป็นต้น ทำให้ผู้ที่ที่เป็นสิวยากได้สะดวกขึ้นได้ ไม่จำเป็นจะต้องทายาหลายตัว ซึ่งอาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาสิวแทนตัวยาเดิม

งานวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบไม่ด้อยไปกว่า โดยเป็นงานวิจัยแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและอำพรางฝ่ายผู้วิจัย (Non-inferiority, randomized, controlled, assessor-blinded trial) ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสิวที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึง ระดับปานกลางตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Leeds-revised acne grading system รวม 77 คนที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัยแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยาทา 2.5% Benzoyl peroxide จำนวน 39 คน และกลุ่มที่ได้รับยา SCAGEL Acne Spot® จำนวน 38 คน เป็นเวลาทั้งสิ้น 12 สัปดาห์ โดยผู้วิจัยประเมินประสิทธิผลของยา ดูจากร้อยละของจำนวนเม็ดสิวที่เปลี่ยนแปลงไป เป็นผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองคือ ระดับความแดง (erythema index) ระดับความเข้มของเม็ดสี (melanin index) และระดับความชุ่มชื้น ที่เปลี่ยนแปลงไปโดยใช้เครื่องวัดระดับค่าความแดงและเม็ดสี (Mexameter™) และเครื่องวัดความชุ่มชื้น (corneometer™) ความวัดระดับความพึงพอใจต่อยาของอาสาสมัคร ระดับคุณภาพชีวิต (DLQI) บันทึกรายการผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ระดับความรุนแรงของผลข้างเคียง และความร่วมมือในการใช้ยาของอาสาสมัคร (compliance) นอกจากนี้มีการใช้เครื่อง VISIA™ ในการวัดการอักเสบจุดบนใบหน้า (spots)

ความเรียบเนียนของผิวหน้า (texture) ปริมาณรูขุมขน (pores) จุดน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red spots) และปริมาณ porphyrins โดยมีการประเมินแบ่งเป็น Intention to treat analysis และ Per protocol analysis โดยใช้ความร่วมมือในการใช้ยาของอาสาสมัครเป็นเกณฑ์ (กลุ่ม Per protocol คือผู้ที่มาตามนัดติดตามคร และใช้ยาตลอด 12 สัปดาห์ มากกว่าร้อยละ 80 และมากกว่า ร้อยละ 75 ในทุกๆ 2 สัปดาห์)

## 2. สรุปผลการวิจัย

หลังสิ้นสุดการวิจัยที่ 12 สัปดาห์ พบว่า

- ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีประสิทธิผลในการรักษาสิวที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึงปานกลางไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์น้อยกว่าร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับสัปดาห์เริ่มต้น (baseline) ทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP เนื่องจากผลการวิเคราะห์มีทั้ง ไม่ด้อยไปกว่า และมีบางส่วนที่ยังไม่สามารถสรุปได้ (inconclusive) เนื่องจากค่าขอบเขตบน (upper bound) ของ ค่าความแตกต่างของจำนวนร้อยละ การลดลงของสิว (mean difference of percent acne reduction) เกินค่า non-inferior margin 15% ที่ตั้งเกณฑ์ไว้ อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot® มีจำนวนสิวลดลงอย่างต่อเนื่อง และแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 รวมไปถึงที่ 12 สัปดาห์

- โดยกลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot® มีสามารถลดสิวกักเสบ สิวอุดตัน และ สิว ทั้งหมด ลงไปโดยมีค่าเฉลี่ยร้อยละของการลดลงเท่ากับ -40.54 (95%CI-55.04,-26.03) -34.51 (95%CI-44.56,-24.45) และ -36.47 (95%CI-46.23,-26.72) ตามลำดับในการวิเคราะห์แบบ ITT ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยร้อยละของการลดลงเท่ากับ -45.30 (95%CI-57.03,-33.5) -39.40 (95%CI-46.69,-32.11) และ -40.90 (95%CI-48.02,-33.77) ตามลำดับในการ วิเคราะห์แบบ ITT สำหรับการวิเคราะห์แบบ PP โดยกลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot® มี สามารถลดสิวกักเสบ สิวอุดตัน และ สิวทั้งหมด ลงไปโดยมีค่าเฉลี่ยร้อยละของการลดลงเท่ากับ -36.68 (95%CI-45.1, -28.26) -49.63 (95%CI-66.26,-33) และ -39.5 (95%CI-47.81, -31.31) ตาม ลำดับส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยร้อยละของการลดลงเท่ากับ -44.65 (95%CI-51.89,-37.4) -55.37 (95%CI-65.74,-45) และ -46.41(95%CI-53.86,-38.97) ตามลำดับในการ วิเคราะห์แบบ PP

- ความพึงพอใจของการใช้ยาในแง่ความสะดวกในการใช้ ไม่มีความสัมพันธ์กับร้อยละ ของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) จากการทดสอบ spearman's rank correlation

- ร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการลด จำนวนสิว เมื่อคิดเป็นร้อยละของจำนวนที่ลดลงเทียบกับสัปดาห์เริ่มต้น จากการทดสอบ pearson correlation coefficient

- ร้อยละของจำนวนครั้งที่อาสาสมัครทายา (ความสม่ำเสมอในการทายา) ของอาสาสมัครที่ทายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ทายา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทุก 2 สัปดาห์นัด ทั้งการประเมินทุกๆ 2 สัปดาห์ และการประเมินแบบสะสม โดยกลุ่มที่ทายา SCAGEL acne spot® มีค่ามัธยฐานของร้อยละในการทายาสะสมที่ baseline ถึง สัปดาห์ที่ 12 เท่ากับ 92.86 (25th percentile = 87.5, 75th percentile=100) และกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเท่ากับ 86.31 (25th percentile = 75.3, 75th percentile = 95.24) ในการวิเคราะห์แบบ ITT

- ช่วงเวลาที่อาสาสมัครทายา กลุ่มทายาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มักไม่ทายา หรือทายาช่วงเย็น ส่วนกลุ่ม 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์มักทายาช่วงเช้า โดยอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL acne spot® จะไม่ทายา น้อยสุดร้อยละ 41.03 ที่สัปดาห์ที่ 4 และ มากสุดร้อยละ 66.67 ที่สัปดาห์ที่ 2 ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จะไม่ทายา น้อยสุดร้อยละ 25.64 ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 10 และมากสุดร้อยละ 33.33 ที่สัปดาห์ที่ 2 โดยกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มักจะทายาในตอนเช้า อยู่ทีน้อยสุดและมากสุดร้อยละ 28.21 ถึง 41.03

- ประสิทธิภาพในการลดความแดง (erythema) และรอยดำ (hyperpigmentation) จากผิวที่วัดค่าจากเครื่อง Mexameter™ รวมถึง การลดรอย (spots) การเพิ่มความเรียบเนียนของผิว (textures) การลดรูขุมขน (pores) การลดรอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ส่วน ค่า porphyrin count ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก baseline ที่เปรียบเทียบระหว่าง SCAGEL Acne Spot และ 2.5% Benzoyl peroxide นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value= 0.425) เช่นกัน แต่ในส่วนของการเปรียบเทียบภายในกลุ่ม พบว่าค่า porphyrin count ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot และ 2.5% benzoyl peroxide ที่สัปดาห์ที่ 12 มีความแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยที่ 12 สัปดาห์มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1204.45 \pm 765.73$  โดยเปลี่ยนแปลงไปจาก baseline เท่ากับ  $-306.71 \pm 600.00$  ซึ่งมีความแตกต่างที่ p-value เท่ากับ 0.003 ส่วน 2.5% benzoyl peroxide ที่ 12 สัปดาห์ค่า porphyrin count มีค่าเท่ากับ  $1397.43 \pm 916.20$  โดยเปลี่ยนแปลงไปจาก baseline เท่ากับ  $-418.30 \pm 619.87$  ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ p-value <0.001

- ความชุ่มชื้นของผิวหลังใช้ยาทาระหว่างเจลาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยวัดค่า skin conductance โดยใช้เครื่อง Corneometer™ CM825 เพื่อบ่งบอกถึงสารน้ำใต้ผิวหนัง (skin hydration) หรือไม่

- การรักษาผิวด้วยการเจลาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีความปลอดภัย โดยอาการข้างเคียงที่พบมักมีอาการไม่รุนแรง และส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวันน้อย โดยโอกาสเกิดอาการแพ้จะพบน้อยกว่า ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ปริมาณและจำนวนของคนขอใช้ครีมเบสเพื่อลดอาการระคายเคืองหรืออาการแพ้

มีค่าน้อยกว่า ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอาการแห้งทั้งหมดกลุ่ม SCAGEL acne spot® พบน้อยสุด 1 คน ในสัปดาห์ที่ 12 และมากที่สุด 9 คน ในสัปดาห์ที่ 2 คิดเป็นร้อยละ 2.63-23.68 ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide พบน้อยสุด 5 คน ในสัปดาห์ที่ 12 และมากที่สุด 25 คน ในสัปดาห์ที่ 2 คิดเป็นร้อยละ 12.82-64.10 สำหรับการวิเคราะห์แบบ ITT

– อาสาสมัครที่ใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิต ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ในการรักษาสิว โดยระดับคุณภาพชีวิตตอน baseline ของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® มีค่ามัธยฐานเท่ากับ -8 (25th percentile = -21, 75th percentile = -1) ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่ามัธยฐานเท่ากับ -9.5 (25th percentile = -23, 75th percentile = -2) ซึ่งระดับคุณภาพชีวิตจะดีขึ้นเรื่อยๆ และที่ 12 สัปดาห์ ระดับคุณภาพชีวิตของกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® มีค่ามัธยฐานเท่ากับ -2 (25th percentile = -19, 75th percentile = -0) ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่ามัธยฐานเท่ากับ -3.5 (25th percentile = -20, 75th percentile = -0) สำหรับการวิเคราะห์แบบ ITT โดยจากตาราง 33 และตาราง 34 พบว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้นจาก baseline ที่ สิวที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยปานกลาง (Moderate effect on patient's life) ดีขึ้นเป็น สิวที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยเล็กน้อย (Small effect on patient's life)

### 3. อภิปรายผลการวิจัย

#### 1. ด้านรูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบไม่ด้อยไปกว่า โดยเป็นงานวิจัยแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและอำพรางฝ่ายผู้วิจัย (Non-inferiority, randomized, controlled, assessor-blinded trial) ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสิวที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึง ระดับปานกลางตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Leeds-revised acne grading system. โดยงานวิจัยนี้มีการประเมินแบ่งเป็น Intention to treat analysis (ITT) และ Per protocol analysis (PP) โดยใช้ความร่วมมือในการใช้ยาของอาสาสมัครเป็นเกณฑ์ (กลุ่ม Per protocol คือผู้ที่มาตามนัดติดตามทุกครั้ง และใช้ยาตลอด 12 สัปดาห์ มากกว่าร้อยละ 80 และมากกว่าร้อยละ 75 ในทุกๆ 2 สัปดาห์) วิธีการศึกษาวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาดังตารางที่ 55 และ 56 ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม แต่ส่วนใหญ่งานวิจัยจะมีการอำพรางทั้งสองฝ่าย และเนื่องจากงานวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบ non inferiority trial ในสิวยังมีน้อย<sup>(168, 169)</sup>

ตาราง 55 แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยนี้และงานวิจัยอื่นๆ

| รายงานผลด้วย mean หรือ mean±SD หรือ mean(95%CI)                                    |                                         |                                                              |                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (-) หรือ - = ไม่มีผลรายงาน (?) = ไม่มีผลรายงานเนื่องจากไม่พบต้นฉบับงานวิจัยตัวเต็ม |                                         |                                                              |                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                        |
| *RCT = Randomized controlled trial                                                 |                                         | ITT° = Intent to treat                                       |                                                                                               | BP <sup>†</sup> = topical benzoyl peroxide                                                     |                                                                                                        |
| CM <sup>††</sup> = topical clindamycin                                             |                                         | S*** SCAGEL Acne Spot                                        |                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                        |
| งานวิจัย                                                                           | LJ swinyer et al <sup>(170)</sup>       | B.R. Hughes et al <sup>(171)</sup>                           | Donald P et al <sup>(172)</sup>                                                               | JJ Leyden et al <sup>(173)</sup>                                                               | DM Thiboutot et al <sup>(174)</sup>                                                                    |
| ปีที่ศึกษาวิจัย (ค.ศ.)                                                             | 1988                                    | 1992                                                         | 1997                                                                                          | 2001                                                                                           | 2008                                                                                                   |
| วิธีการศึกษาวิจัย                                                                  | RCT*                                    | RCT*                                                         | RCT*, multicenter                                                                             | RCT*, multicenter                                                                              | RCT*, multicenter                                                                                      |
| วิธีการศึกษาวิจัย                                                                  | Double-blinded                          | Double-blinded                                               | Double-blinded                                                                                | Double-blinded                                                                                 | Double-blinded                                                                                         |
| จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดรวมทุกกลุ่ม (คน)                                              | 60                                      | 77                                                           | 334                                                                                           | 480                                                                                            | 2,813                                                                                                  |
| อายุ (ปี)                                                                          | 16-25                                   | 14-29                                                        | 13 - 30                                                                                       | 13 - 30                                                                                        | 12 - 70                                                                                                |
| ระดับความรุนแรงสิว                                                                 | ปานกลางถึงมาก                           | น้อยถึงปานกลาง                                               | ปานกลางถึงมาก                                                                                 | ปานกลางถึงมาก                                                                                  | ปานกลางถึงมาก                                                                                          |
| จำนวนเม็ดสิวที่ baseline (เม็ด)                                                    |                                         |                                                              |                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                        |
| - สิวอักเสบ                                                                        | BP <sup>†</sup> 22.8±22.5               | BP <sup>†</sup> 43                                           | BP <sup>†</sup> 30.7                                                                          | 5%BP <sup>†</sup> 19±9                                                                         | BP <sup>†</sup> 28                                                                                     |
| - สิวไม่อักเสบ                                                                     | BP <sup>†</sup> 74.6±77.1               | BP <sup>†</sup> 48                                           | BP <sup>†</sup> 59.2                                                                          | 5%BP <sup>†</sup> 30±19                                                                        | BP <sup>†</sup> 43                                                                                     |
| - สิวทั้งหมด                                                                       | BP <sup>†</sup> 97.4±93.6               | BP <sup>†</sup> 91                                           | (-)                                                                                           | 5%BP <sup>†</sup> 49±28                                                                        | BP <sup>†</sup> 74                                                                                     |
| ระยะเวลาศึกษา                                                                      | 12 สัปดาห์                              | 8 สัปดาห์                                                    | 11 สัปดาห์                                                                                    | 10 สัปดาห์                                                                                     | 12 สัปดาห์                                                                                             |
| ยาที่ใช้ในการวิจัย                                                                 | Topical                                 | Topical                                                      | Topical                                                                                       | Topical                                                                                        | Topical                                                                                                |
|                                                                                    | 5%BP <sup>†</sup> VS. 1CM <sup>††</sup> | 5%BP <sup>†</sup> VS. Topical 0.05% Isotretinoin VS. vehicle | 5%BP <sup>†</sup> +1%CM <sup>††</sup> VS. 5%BP <sup>†</sup> VS. 1CM <sup>††</sup> VS. vehicle | 5%BP <sup>†</sup> +1%CM <sup>††</sup> VS. 5%BP <sup>†</sup> VS. 1%CM <sup>††</sup> VS. vehicle | 2.5%BP <sup>†</sup> +1.2%CM <sup>††</sup> VS. 2.5%BP <sup>†</sup> VS. 1.2%CM <sup>††</sup> VS. vehicle |
| ร้อยละของจำนวนสิวที่ลดลง ที่สัปดาห์สุดท้ายของงานวิจัย                              |                                         |                                                              |                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                        |
| - สิวอักเสบ                                                                        | BP <sup>†</sup> -52.2 (-,-)             | BP <sup>†</sup> -51.2 (-,-)                                  | BP <sup>†</sup> -39±4                                                                         | BP <sup>†</sup> -30.5                                                                          | BP <sup>†</sup> -43.6                                                                                  |
| - สิวไม่อักเสบ                                                                     | BP <sup>†</sup> -62.9 (-,-)             | BP <sup>†</sup> -50 (-,-)                                    | BP <sup>†</sup> -30±4                                                                         | BP <sup>†</sup> -25.3                                                                          | BP <sup>†</sup> -36.4                                                                                  |
| - สิวทั้งหมด                                                                       | BP <sup>†</sup> -34.3 (-,-)             | BP <sup>†</sup> -50.1 (-,-)                                  | (-)                                                                                           | BP <sup>†</sup> -27.3                                                                          | BP <sup>†</sup> -35                                                                                    |
| compliance                                                                         | -                                       | -                                                            | -                                                                                             | -                                                                                              | -                                                                                                      |
| erythema score                                                                     | +                                       | +                                                            | -                                                                                             | +                                                                                              | +                                                                                                      |
| oiliness score                                                                     | +                                       | -                                                            | -                                                                                             | +                                                                                              | -                                                                                                      |
| dryness score                                                                      | +                                       | +                                                            | +                                                                                             | +                                                                                              | +                                                                                                      |
| peeling score                                                                      | +                                       | +                                                            | +                                                                                             | +                                                                                              | +                                                                                                      |
| mexameter                                                                          | -                                       | -                                                            | -                                                                                             | -                                                                                              | -                                                                                                      |
| VISIA                                                                              | -                                       | -                                                            | -                                                                                             | -                                                                                              | -                                                                                                      |

ตาราง 55 (ต่อ)

| งานวิจัย                             | LJ swinyer et al <sup>(170)</sup>                                                                                            | B.R. Hughes et al <sup>(171)</sup>                                                                                                                          | Donald P et al <sup>(172)</sup>                                                                                                                                                    | JJ Leyden et al <sup>(173)</sup>                                                                                                                                                   | DM Thiboutot et al <sup>(174)</sup>                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| patients' global evaluation scores   | -                                                                                                                            | -                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                                                  | +                                                                                                                                                                                  | +                                                                                                                                                                                          |
| physicians' global evaluation scores | -                                                                                                                            | acne grades and lesion counts according to the method of Burke and Cunliffe                                                                                 | +                                                                                                                                                                                  | +                                                                                                                                                                                  | +                                                                                                                                                                                          |
| patients satisfaction score          | -                                                                                                                            | -                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                                                  | -                                                                                                                                                                                  | -                                                                                                                                                                                          |
| DLQI                                 | -                                                                                                                            | -                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                                                  | -                                                                                                                                                                                  | -                                                                                                                                                                                          |
| Result                               | <p>กลุ่มที่ได้รับยา 5%BP<sup>†</sup> มีจำนวนสิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 1%CM<sup>††</sup></p> | <p>กลุ่มที่ได้รับยา 5%BP<sup>†</sup> มีจำนวนสิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสิวอักเสบลดลงเร็วกว่าและมากกว่ายา isotretinoin ที่ สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12</p> | <p>กลุ่มที่ได้รับยา 5%BP<sup>†</sup>+1%CM<sup>††</sup> มีจำนวนสิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว 5%BP<sup>†</sup>, 1%CM<sup>††</sup> และ vehicle</p> | <p>กลุ่มที่ได้รับยา 5%BP<sup>†</sup>+1%CM<sup>††</sup> มีจำนวนสิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว 5%BP<sup>†</sup>, 1%CM<sup>††</sup> และ vehicle</p> | <p>กลุ่มที่ได้รับยา 2.5%BP<sup>†</sup>+1.2%CM<sup>††</sup> มีจำนวนสิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว 2.5%BP<sup>†</sup>, 1.2%CM<sup>††</sup> และ vehicle</p> |

ตาราง 56 แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยนี้และงานวิจัยอื่นๆ (2)

รายงานผลด้วย mean หรือ mean±SD หรือ mean(95%CI)  
 (-) หรือ - = ไม่มีผลรายงาน (?) = ไม่มีผลรายงานเนื่องจากไม่พบต้นฉบับงานวิจัยตัวเต็ม  
 \*RCT = Randomized controlled trial      ITT<sup>o</sup> = Intent to treat      BP<sup>†</sup>= topical benzoyl peroxide  
 CM<sup>††</sup> = topical clindamycin      S\*\*\* SCAGEL Acne Spot      TTO<sup>oo</sup> = topical tea tree oil

| งานวิจัย               | Bassett IB et al <sup>(18)</sup> | Shahla Enshaieh et al <sup>(17)</sup> | EF Despuig et al <sup>(175)</sup> | Alan R. Shalita et al <sup>(19)</sup> | Our study                                      |
|------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|
| ปีที่ศึกษาวิจัย (ค.ศ.) | 1990                             | 2007                                  | 2016                              | 1995                                  | 2017                                           |
| วิธีการศึกษาวิจัย      | RCT*                             | RCT*                                  | RCT*                              | RCT*, multicenter                     | RCT*, non-inferiority trial (ITT, PP analysis) |
| วิธีการศึกษาวิจัย      | accessor-blinded                 | Double-blinded                        | accessor-blinded                  | Double-blinded                        | accessor-blinded                               |

ตาราง 56 (ต่อ)

| งานวิจัย                                              | Bassett IB et al <sup>(18)</sup>                 | Shahla Enshaieh et al <sup>(17)</sup>                                                 | EF Despuig et al <sup>(175)</sup>                  | Alan R. Shalita et al <sup>(19)</sup>                    | Our study                                                                                          |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| จำนวนอาสาสมัครทั้งหมด รวมทุกกลุ่ม (คน)                | 124                                              | 60                                                                                    | 50                                                 | 76                                                       | 77                                                                                                 |
| อายุ (ปี)                                             | (?)                                              | 15 - 25                                                                               | 18 - 29                                            | 13-35                                                    | 18 - 29                                                                                            |
| ระดับความรุนแรงสิว                                    | น้อยถึงปานกลาง                                   | น้อยถึงปานกลาง                                                                        | น้อย                                               | ปานกลาง                                                  | น้อยถึงปานกลาง                                                                                     |
| จำนวนเม็ดสิวที่ baseline (เม็ด)                       |                                                  |                                                                                       |                                                    |                                                          |                                                                                                    |
| - สิวอักเสบ                                           | (?)                                              | (-)                                                                                   | (-)                                                | nicotinamide<br>27.6±2.1<br>CM <sup>††</sup> 29.3±2.0    | ITT <sup>o</sup><br>BP <sup>†</sup> 10.6579 (8.6198, 12.6960)<br>S*** 10.6410 (8.2887, 12.9933)    |
| - สิวไม่อักเสบ                                        | (?)                                              | (-)                                                                                   | (-)                                                | (-)                                                      | ITT <sup>o</sup><br>BP <sup>†</sup> 68.63 (57.08, 80.19 )<br>S*** 68.05 (55.98, 80.12)             |
| - สิวทั้งหมด                                          | (?)                                              | TTO <sup>oo</sup><br>-21.16 ± 7.73                                                    | -19.6<br>BP -21.8                                  | (-)                                                      | ITT <sup>o</sup><br>%BP <sup>†</sup> 79.2895 (66.7948, 91.7842)<br>S*** 78.6923 (66.2255, 91.1591) |
| ระยะเวลาศึกษา                                         | 8 สัปดาห์                                        | 6 สัปดาห์                                                                             | 4 สัปดาห์                                          | 8 สัปดาห์                                                | 12 สัปดาห์                                                                                         |
| ยาที่ใช้ในการวิจัย                                    | 5% TTO <sup>oo</sup><br>VS. 5%BP <sup>†</sup>    | 5% TTO <sup>oo</sup><br>VS . placebo gel                                              | 5% TTO <sup>oo</sup><br>VS. 5%BP <sup>†</sup>      | 4% nicotinamide gel compared to<br>1% CM <sup>††</sup>   | 2.5%BP <sup>†</sup> VS. S***                                                                       |
| ร้อยละของจำนวนสิวที่ลดลง ที่สัปดาห์สุดท้ายของงานวิจัย |                                                  | TTO <sup>oo</sup><br>comedones -40.24<br>papules -46.06 (-,-)<br>pustule -47.45 (-,-) |                                                    | nicotinamide -<br>59.5±9.0<br>CM <sup>††</sup> -42.7±7.8 | ITT <sup>o</sup><br>BP <sup>†</sup> -45.30 (-57.03, -33.5)<br>S*** -40.54 (-55.04,-26.03)          |
| - สิวอักเสบ                                           | (?)                                              | (-,-)                                                                                 | (-)                                                |                                                          | ITT <sup>o</sup><br>BP <sup>†</sup> -45.30 (-57.03, -33.5)<br>S*** -40.54 (-55.04,-26.03)          |
| - สิวไม่อักเสบ                                        | (?)                                              |                                                                                       | (-)                                                | (-)                                                      | ITT <sup>o</sup><br>BP <sup>†</sup> -39.40 (-46.69,-32.11)<br>S*** -34.51 (-44.56,-24.45)          |
| - สิวทั้งหมด                                          | TTO <sup>oo</sup> -29.3<br>BP <sup>†</sup> -45.9 | TTO <sup>oo</sup><br>-43.64 (-,-)                                                     | TTO <sup>oo</sup> -27.64<br>BP <sup>†</sup> -35.29 | (-)                                                      | ITT <sup>o</sup><br>BP <sup>†</sup> -40.90 (-48.02,-33.77)<br>S*** -36.47 (-46.23,-26.72)          |
| compliance                                            | (?)                                              | -                                                                                     | -                                                  | -                                                        | +                                                                                                  |
| erythema score                                        | (?)                                              | -                                                                                     | +                                                  | -                                                        | +                                                                                                  |
| oiliness score                                        | (?)                                              | -                                                                                     | -                                                  | -                                                        | -                                                                                                  |
| dryness score                                         | (?)                                              | -                                                                                     | +                                                  | -                                                        | +                                                                                                  |
| peeling score                                         | (?)                                              | -                                                                                     | +                                                  | -                                                        | +                                                                                                  |
| mexameter index                                       | (?)                                              | -                                                                                     | -                                                  | -                                                        | +                                                                                                  |
| VISIA                                                 | (?)                                              | -                                                                                     | -                                                  | -                                                        | +                                                                                                  |
| patients' global evaluation scores                    | (?)                                              | -                                                                                     | -                                                  | -                                                        | -                                                                                                  |
| physicians' global evaluation scores                  | (?)                                              | severity index                                                                        | -                                                  | +,severity index                                         | -                                                                                                  |

ตาราง 56 (ต่อ)

| งานวิจัย                    | Bassett IB et al <sup>(18)</sup>                                                                                                         | Shahla Enshaieh et al <sup>(17)</sup>                                                                                       | EF Despuig et al <sup>(175)</sup>                                                                                            | Alan R. Shalita et al <sup>(19)</sup>                                                                                                  | Our study                                                                         |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| patients satisfaction score | (?)                                                                                                                                      | -                                                                                                                           | -                                                                                                                            | -                                                                                                                                      | +                                                                                 |
| DLQI                        | (?)                                                                                                                                      | -                                                                                                                           | -                                                                                                                            | -                                                                                                                                      | +                                                                                 |
| Result                      | ยา 5%TTO <sup>oo</sup> สามารถลดสิวลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าจะลดจำนวนสิวได้ช้ากว่า และน้อยกว่า BP <sup>†</sup> (p-value < 0.05) | กลุ่มที่ได้รับยา 5%TTO <sup>oo</sup> มีจำนวนสิวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สะท้อนแตกต่างจาก placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ | ยา TTO <sup>oo</sup> สามารถลดสิวลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา BP <sup>†</sup> | ทั้งยา 4% nicotinamide และ 1%CM <sup>††</sup> สามารถลดสิวก่อนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ | กลุ่มที่ใช้ยา S*** มีร้อยละสิวลดลง ไม่ด้อยไปกว่า กลุ่มที่ทายา 2.5%BP <sup>†</sup> |

## 2. ผลการประเมินในด้านลักษณะโดยทั่วไปของอาสาสมัคร

### 2.1 ด้านจำนวนอาสาสมัคร

ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัยนี้ มีจำนวนอาสาสมัครในการศึกษาทั้งหมด 77 คน ซึ่งมีจำนวนใกล้เคียงกับจำนวนอาสาสมัครในการศึกษาของ Hughes และคณะ<sup>(171)</sup> โดยมีอาสาสมัครทั้งหมด 77 คน แต่จำนวนอาสาสมัครแตกต่างจากจำนวนในการศึกษาของ Leyden และคณะ<sup>(173)</sup> และของ Thiboutot และคณะ<sup>(174)</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบพหุสถาบัน (multicenter study) โดยมีจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 480 คน และ 2,813 คนตามลำดับ ดังตารางที่ 55

### 2.2 ด้านอายุของอาสาสมัคร

ช่วงอายุของกลุ่มอาสาสมัครในการศึกษาวิจัยนี้ คือ 18 - 29 ปี ซึ่งเป็นประชากรในกลุ่มวัยรุ่น ถึงวัยผู้ใหญ่ ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่น ๆ ที่เน้นการศึกษาในกลุ่มวัยรุ่นจนถึงวัยผู้ใหญ่ เช่นกัน

### 2.3 ด้านความรุนแรงของสิวของอาสาสมัคร

การศึกษานี้มีกลุ่มประชากร คือผู้ป่วยสิวะระดับน้อยปานกลาง (mild to moderate acne vulgaris) ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มประชากรในการศึกษาวิจัยของ Leyden และคณะ<sup>(173)</sup> และการศึกษาวิจัยของ Thiboutot และคณะ<sup>(174)</sup> ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสิวะระดับปานกลางถึงมาก (moderate to severe acne vulgaris) ส่วนการศึกษาของ Hughes<sup>(171)</sup> Enshaieh<sup>(17)</sup> และ Bassett<sup>(18)</sup> เป็นการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยสิวะระดับน้อยถึงปานกลาง (mild to severe acne vulgaris) ดังในตาราง 55 และ ตาราง 56

### 3. ผลการประเมินในด้านการประเมินผลทางคลินิก

#### 3.1 ร้อยละของสิวที่ลดลงเมื่อเทียบกับ baseline (non-inferiority test)

จากตาราง 18 ไม่สามารถสรุปได้ว่าการใช้เจลทาสารสกัดจากสมุนไพร SCAGEL Acne Spot® มีประสิทธิภาพในการรักษาสิวที่มีระดับความรุนแรงน้อย ถึงปานกลางไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาทา 2.5% เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์น้อยกว่าร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับสิวดั้งต้น (baseline) ทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP เนื่องจากผลการวิเคราะห์มีทั้ง ไม่ด้อยไปกว่า และมีบางส่วนที่ยังไม่สามารถสรุปได้ (inconclusive) เนื่องจากค่าขอบเขตบน (upper bound) ของ ค่าความแตกต่างของจำนวนร้อยละการลดลงของสิว (mean difference of percent acne reduction) เกินค่า non-inferior margin 15% ที่ตั้งเกณฑ์ไว้ โดยเฉพาะเมื่อเป็นการวิเคราะห์แบบ PP ที่จะพบว่าผลการวิเคราะห์ได้ผลว่า inconclusive เป็นส่วนใหญ่ ดังในตาราง 38

อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot® มีจำนวนสิวลดลงอย่างต่อเนื่องและแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 รวมไปถึงที่ 12 สัปดาห์ จากตาราง 19 และตาราง 39 ทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP โดยในการวิเคราะห์แบบ ITT ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot® มีสามารถลดสิวก่อนสิวอุดตัน และ สิวทั้งหมด ลงไปโดยมีค่าเฉลี่ยร้อยละของการลดลงเท่ากับ -40.54 (95%CI-55.04,-26.03) -34.51 (95%CI-44.56,-24.45) และ -36.47 (95%CI-46.23,-26.72) ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยร้อยละของการลดลงเท่ากับ -45.30 (95%CI-57.03,-33.5) -39.40 (95%CI-46.69,-32.11) และ -40.90 (95%CI-48.02,-33.77) ตามลำดับ สำหรับการวิเคราะห์แบบ PP ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ทายา SCAGEL Acne Spot® มีสามารถลดสิวก่อนสิวอุดตัน และ สิวทั้งหมด ลงไปโดยมีค่าเฉลี่ยร้อยละของการลดลงเท่ากับ -36.68 (95%CI-45.1, -28.26) -49.63 (95%CI-66.26,-33) และ -39.5 (95%CI-47.81, -31.31) ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่าเฉลี่ยร้อยละของการลดลงเท่ากับ -44.65 (95%CI-51.89,-37.4) -55.37 (95%CI-65.74,-45) และ -46.41(95%CI-53.86,-38.97) ตามลำดับ

เนื่องจากค่าร้อยละในการใช้ยาของอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL acne spot® มากกว่ากลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide ในทุกครั้งของการประเมิน รวมถึงค่าร้อยละในการใช้ยาของอาสาสมัครทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งถ้าหากทั้งสองกลุ่มมีความร่วมมือของการใช้ยา มีการทายาที่สม่ำเสมอของอาสาสมัคร เท่ากัน หรือ มีการทาที่ถูกวิธีทุกวันไม่มีขาด อาจพบว่า SCAGEL acne spot® ด้อยกว่ายา 2.5% Benzoyl peroxide ได้ ซึ่งสังเกตได้จากการวิเคราะห์แบบ PP ที่พบว่า ค่าความแตกต่างของจำนวนร้อยละการลดลงของสิว (mean difference of percent acne reduction) เกินค่า non-inferior margin 15% ที่ตั้งเกณฑ์ไว้เกือบทั้งหมด แต่ถ้าหากมองในแง่การใช้ที่ใกล้เคียงกับจากข้างต้นชีวิตประจำวัน เมื่อเทียบเคียงกับงานวิจัยนี้ ยา SCAGEL acne spot® จะมีประโยชน์ต่อการรักษา ซึ่งผู้ป่วยสิวมองจะใช้ยา SCAGEL acne spot® ทาหรือสลับกับยา 2.5% Benzoyl peroxide หรือใช้ยา SCAGEL

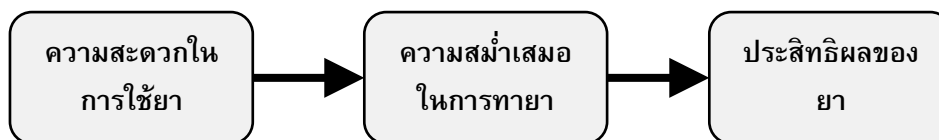
acne spot® ทาตอนเช้า ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ไม่ว่างที่จะทายา 2.5% Benzoyl peroxide ดังที่กล่าวไว้ในส่วนอภิปรายเรื่องความสม่ำเสมอในการใช้ยา (compliance)

### 3.2 ความสม่ำเสมอในการใช้ยา (compliance)

งานวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบไม่ด้อยไปกว่า โดยเป็นงานวิจัยแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและอำพรางฝ่ายผู้วิจัยของกลุ่มที่ได้รับยา SCAGEL acne spot® เทียบว่าไม่ด้อยไปกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทา 2.5% Benzoyl peroxide ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน และการศึกษาเรื่องการรักษาสิวที่มีการวิเคราะห์แบบ non-inferiority trial ในอดีตถึงปัจจุบันยังมีน้อย<sup>(168, 169)</sup> โดยไม่มีการศึกษาใดที่ใช้ความร่วมมือในการทายาของอาสาสมัคร (ร้อยละของจำนวนครั้งที่ทายา) มาวิเคราะห์และใช้เป็นเกณฑ์แบ่งการวิเคราะห์เป็นแบบ Intention to treat (ITT) analysis และ Per protocol (PP) analysis มาก่อน โดยงานวิจัยนี้มีเกณฑ์แบ่งอาสาสมัครกลุ่มเป็น Per protocol คืออาสาสมัครที่มาตามนัดทุกครั้ง และใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ (good compliance group) คือจำนวนครั้งที่ทายามากกว่าหรือเท่ากับ 80% ใน 12 สัปดาห์ตลอดงานวิจัย (ลืมทายาน้อยกว่า 20% ใน 2 สัปดาห์) และ ทายามากกว่า 75% ใน 2 สัปดาห์ตลอดทุกครั้ง<sup>(176, 177)</sup>

สำหรับการวิเคราะห์ร้อยละของจำนวนครั้งที่ได้ทายารวมตลอด 12 สัปดาห์ จากตาราง 20 ถึงตาราง 22 และ ตาราง 41 ถึง ตาราง 43 ของ SCAGEL Acne Spot® มากกว่า 2.5% Benzoyl peroxide และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ITT:p-value=0.002, PP:p-value=0.016) รวมถึงการประเมินทุก 2 สัปดาห์แบบสะสมทุกรอบนัดติดตาม และทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP แม้ว่าผู้วิจัยจะคอยควบคุมการทายาของอาสาสมัคร โดยจะคอยเตือนไม่ให้ลืมทายา และชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการทายาอย่างสม่ำเสมอก็ตาม<sup>(178, 179)</sup> ซึ่งผลการวิเคราะห์นี้ตรงกับสมมติฐาน อาสาสมัครที่ใช้ยา SCAGEL Acne Spot® มีความร่วมมือในการทายาที่สูงกว่า 2.5% Benzoyl Peroxide ซึ่งอาจเป็นผลมาจาก SCAGEL Acne Spot® มีวิธีการทายาที่ง่ายกว่า 2.5% Benzoyl Peroxide เนื่องจาก 2.5% Benzoyl Peroxide จะต้องทายาและรอเวลาล้างออก และจากการสอบถามอาสาสมัครและนำมาวิเคราะห์ดังตาราง 22 และตาราง 42 พบว่าอาสาสมัครที่ทายา 2.5% Benzoyl Peroxide มักจะลืมทายาช่วงเช้าทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP ซึ่งให้เหตุผลว่าเป็นช่วงเวลาที่เร่งรีบ ส่วนอาสาสมัครที่ทายา SCAGEL Acne Spot® มักจะขาดยาปนๆ กัน ไม่ได้สัมพันธ์กับช่วงเวลาใดเป็นพิเศษ

นอกจากนี้จากการวิเคราะห์ correlation coefficient (ITT) เพื่อพิสูจน์สมมติฐานที่ว่าความสะดวกในการใช้ มีความสัมพันธ์กับความสม่ำเสมอในการทายาดังภาพประกอบ 30 พบว่า



ภาพประกอบ 30 แสดงความสัมพันธ์ของความสะอาดในการใช้ยา ความสม่ำเสมอในการทายา (adherence) และประสิทธิภาพในการรักษา

– ทั้ง 2 กลุ่ม มีร้อยละของจำนวนครั้งที่ได้ทายารวมตลอด 12 สัปดาห์ มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยา ที่ประเมินจากค่าร้อยละการลดลงของสิวตลอด 12 สัปดาห์ เทียบกับสิวเริ่มต้น ทั้งค่าของสิวลดต้น สิวอักเสบ และสิวทั้งหมด ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม จากภาพประกอบ 17 และ ภาพประกอบ 18

– จากภาพประกอบ 16 แม้ว่าอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl Peroxide มีร้อยละของจำนวนครั้งที่ได้ทายาต่อ 2 สัปดาห์ ในแต่ละครั้งของนัดติดตาม มีความสัมพันธ์กับความพึงพอใจในแง่ความสะอาดในการใช้ เฉพาะสัปดาห์ที่ 4 จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงสถิติโดยใช้ Spearman's rank correlation coefficient (สถิติทดสอบสำหรับข้อมูลที่เป็นมาตราเรียงอันดับ (ordinal data) ซึ่งเป็นสถิติที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์ในความสัมพันธ์ส่วนนี้ของงานวิจัยนี้) แต่อาจเป็นเพราะจำนวนอาสาสมัคร และเกณฑ์การให้คะแนนความพึงพอใจที่เป็นข้อมูลมาตราเรียงอันดับ (ordinal data) 7 point likert scale ซึ่งอาจจะต้องปรับปรุงเกณฑ์ให้กว้างขึ้นและเป็นข้อมูลแบบมาตราอันดับ (interval data)<sup>(180)</sup> หรืออาจเพราะความสะอาดในการใช้อาจเป็นแค่ปัจจัยเล็กๆ ที่ไม่สามารถเห็นผลความสัมพันธ์ทางสถิติได้ หรือความสัมพันธ์ไม่ได้สัมพันธ์เป็นแบบเชิงเส้น เป็นต้น

– ส่วนอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® จากภาพประกอบ 15 ร้อยละของจำนวนครั้งที่ได้ทายาทุกๆ 2 สัปดาห์ ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับความพึงพอใจในแง่ความสะอาดในการใช้ จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงสถิติโดยใช้ Spearman's rank correlation coefficient ในทุกๆครั้งที่นัดติดตาม ยกเว้นสัปดาห์ที่ 10 และ 12 ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® ผลของความสะอาดในการใช้อาจจะไม่ได้ส่งผลกับความสม่ำเสมอในการทายา หรือเป็นเพียงปัจจัยที่มีผลกระทบน้อยเท่านั้น หรือการเก็บข้อมูลอาจจะต้องมีการปรับปรุง และจากการสอบถามอาสาสมัครพบว่า การลืมทายาของ อาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® มักจะลืมทายา โดยที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับวิธีใช้ยา เช่น ลืมเพราะลืมนำยากลับบ้าน เป็นต้น

– อย่างไรก็ตามการใช้ยาในชีวิตจริง อาจไม่ใช่เพียงส่วนประกอบของยาเท่านั้นที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของยา หากยาใช้ยาก ไม่สะดวกในการใช้ การทายาไม่สม่ำเสมอ สามารถส่งผลต่อผลการรักษาได้ การผลิตยาที่มีรูปแบบที่ใช้ง่าย มีตัวยามีคุณสมบัติหลากหลายเป็นสิ่งอีกอย่างสำคัญที่ต้องคำนึงถึง<sup>(63, 181)</sup> โดยจากการศึกษาของ Yentzer และคณะ<sup>(66)</sup> พบว่าความสม่ำเสมอในการทายาของ Benzoyl peroxide จะลดลงตามเวลาที่ใช้ ดังนั้นอาจจะทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำ

หรือการรักษาไม่ได้ผลได้ ซึ่งจากการที่ SCAGEL Acne Spot® ทำให้อาสาสมัครมีความสม่ำเสมอในการทายาที่มากกว่า อาจจะสามารถใช้เป็นการรักษาเสริม หรือช่วยแก้จุดด้อยของยา Benzoyl peroxide ได้

ซึ่งถ้าหากมองในแง่การใช้ที่ใกล้เคียงกับชีวิตประจำวัน ยา SCAGEL Acne Spot® จะมีประโยชน์ต่อการรักษา ซึ่งผู้ป่วยสิवादอาจจะใช้ยา SCAGEL Acne Spot® ทาคู่หรือสลับกับยา 2.5% benzoyl peroxide หรือใช้ยา SCAGEL Acne Spot® ทาตอนเช้า ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ไม่สะดวกที่จะทายา 2.5% benzoyl peroxide

### 3.3 ค่า porphyrins จากการวัดด้วยเครื่อง VISIA™

จากตาราง 28 และตาราง 47 พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ porphyrin count ที่วัดจากเครื่อง VISIA ทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP ภายในกลุ่มยาทั้งสองกลุ่มมีค่าที่สัปดาห์ที่ 12 มีค่าลดลง และความแตกต่างจากค่า Baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มจาก ตาราง 27 และตาราง 47

โดยจากงานวิจัยในอดีตที่พบว่าค่า porphyrin มีความสัมพันธ์กับจำนวนหรือความหนาแน่นของ *P. acnes*<sup>(182)</sup> แต่อย่างไรก็ตามพบว่าค่าจุดเรืองแสง porphyrin อาจสัมพันธ์กับอาการสิวและความรุนแรงในทางอ้อมเท่านั้น เนื่องจากมีบางส่วนของ *P. acnes* ที่อยู่ลึกลงไปในส่วนไขมัน (sebaceous follicles) โดยมี follicular horny ปกคลุมอยู่ ซึ่งทำให้ไม่เห็นจากกล้อง fluorescence<sup>(183)</sup> นอกจากนี้แม้ว่า *P. acne* จะเพิ่มขึ้นในคนที่เป็สิว เมื่อเทียบกับคนไม่เป็นสิว แต่จากการศึกษาพบว่าอาจไม่ใช่เสมอไป และยังพบความสัมพันธ์ของความรุนแรงสิวะ และจำนวนสิวะอีกเสบ กับ Delayed type Hypersensitivity ที่ถูกกระตุ้นโดย *P. acnes* ที่ถูกทำให้ตายด้วยความร้อน ซึ่งอาจจะสรุปได้ว่าความหนาแน่นของ *P. acnes* อาจไม่ได้สัมพันธ์กับระดับความรุนแรง และจำนวนเม็ดสิวะโดยตรง<sup>(184)</sup> และยังมีงานวิจัยที่พบว่าแสงสีแดงนั้นสัมพันธ์กับ pH ของผิวที่มากขึ้น และปริมาณของ sebum มากกว่าจำนวนของ *P. acnes*<sup>(185, 186)</sup> ซึ่งการใช้ค่าการเรืองแสงสีแดงในการประเมินประสิทธิภาพของยาอาจจะต้องมีงานวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

อย่างไรก็ตามแม้จะไม่สามารถเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างยาทั้งสองได้ อย่างชัดเจน งานวิจัยนี้สามารถช่วยบอกได้ว่า SCAGEL Acne Spot สามารถลด porphyrin ลงได้ อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งตรงกับข้อมูลด้านส่วนประกอบ เช่น tea tree oil สารสกัดจากมังคุด ที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ หรือ SCAGEL Acne Spot อาจจะมีประสิทธิภาพที่จะยับยั้งกระบวนการสร้าง porphyrin โดย *Propionibacterium acnes* ซึ่งอาจจำเป็นต้องศึกษาวิจัยต่อไป

### 3.4 ค่าความแดง (erythema index) ที่วัดโดยเครื่อง Mexameter™

จากตาราง 23 ตาราง 24 ตาราง 24 ตาราง 43 และตาราง 44 พบว่าค่าความแดงมีแนวโน้มลดลงตามเวลาและจากการวิเคราะห์ภายในกลุ่มค่าที่ 12 สัปดาห์ลดลงและมีความแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ซึ่งงานวิจัยนี้ได้ออกแบบโดยวัดค่าความแดงที่สิวะเม็ดใหญ่ที่สุด 3 เม็ด และหาค่าเฉลี่ย เนื่องจากคาดว่า

สิวเม็ดใหญ่จะมีโอกาสเกิดรอยแดงได้มากที่สุด แต่อย่างไรก็ตามไม่ใช่ว่าสิวทุกจุดที่วัดจากเกิดรอยแดงทุกอันหลังหาย และรอยแดงที่เข้มข้นกว่าตอนที่ยังเป็นสิวกักเสบอาจเกิดขึ้นคนละช่วงเวลากันในแต่ละคน นอกจากนี้ค่าที่วัดได้ที่ baseline อาจมีความคลาดเคลื่อนได้จากความหนาของผิว หรือหนองที่บดบังรอยความแดงของผิว ทำให้การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มเป็นไปได้ยากและไม่พบความแตกต่างกัน

### 3.5 ค่าความดำหรือเม็ดสี (melanin index) ที่วัดโดยเครื่อง Mexameter™

จากตาราง 25 และตาราง 45 พบว่าค่าเม็ดสีหรือความดำของผิวที่ใหญ่ที่สุด 3 เม็ด ไม่ได้มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มในทุกนัดติดตามทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP โดยอาจจะเป็นไปได้ว่า เนื่องจากการวัดเป็นเพียงการวัดเพียงแค่ 3 ตำแหน่งจากอาสาสมัครแต่ละคน โดยคาดว่าสิวเม็ดใหญ่มักจะเกิดรอยดำมากกว่าสิวเม็ดเล็ก แต่วัดและเลือกตำแหน่งวัดตั้งแต่ยังเป็นเม็ดสีที่ยังไม่เกิดรอยดำหรือเป็นผิวที่ยังไม่หายที่มีรอยดำปน ซึ่งอาสาสมัครอาจจะโอกาสการเกิดรอยดำมากหรือน้อยแตกต่างกัน และในช่วงเวลาแตกต่างกันไปทำให้ไม่สามารถหาความแตกต่างได้ชัดเจน

ส่วนการเปรียบเทียบภายในกลุ่มของอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL acne spot® จากตาราง 26 และตาราง 46 ค่าเม็ดสีหรือความดำที่ 12 สัปดาห์ มีค่าลดลง และมีความแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการวิเคราะห์แบบ ITT ส่วนการวิเคราะห์แบบ PP ที่ 12 สัปดาห์มีค่าน้อยกว่าและแตกต่างจาก baseline และ ที่ 2 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจะอธิบายได้ว่าผิวใน baseline มีเม็ดสีที่มากกว่าผิวปกติ และอาจมีการเปลี่ยนแปลงเป็นรอยดำที่เข้มกว่าผิวปกติที่สัปดาห์ที่ 2 ด้วย ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า SCAGEL acne spot® สามารถช่วยลดการเกิดรอยดำได้ หรือ อาจเพราะเวลาที่ผ่านไปทำให้รอยดำลดลงเอง หรือยาอาจทำให้ผิวขาวขึ้นเม็ดสีลดลงโดยไม่สัมพันธ์กับรอยดำจากสิว ส่วนการเปรียบเทียบภายในกลุ่มของอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide พบว่าจากตาราง 46 ค่าเม็ดสีหรือความดำที่ 6 สัปดาห์ มีค่าลดลง และมีความแตกต่างจาก baseline จากการวิเคราะห์แบบ ITT ซึ่งอาจอธิบายได้ว่า 2.5% Benzoyl peroxide อาจสามารถลดรอยสิวได้ตั้งแต่ที่ 6 สัปดาห์ แต่ที่ไม่พบความแตกต่างหลังจากนั้นอาจเช่น เพราะเกิดการกลับเป็นซ้ำในตำแหน่งเดิม หรือผิวโดยรวมของอาสาสมัครเข้มข้นจากเดิมไปด้วยจากการที่งานวิจัยให้หยุดทาผลิตภัณฑ์กันแดด เป็นต้น ส่วนการวิเคราะห์แบบ PP พบความแตกต่างที่ 12 สัปดาห์กับ baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 3.6 ค่ารอย (spots) ความเรียบเนียนของผิว (textures) รูขุมขน (pores) รอยน้ำตาล (brown spots) รอยแดง (red areas) ซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง VISIA™

จากตาราง 48 พบว่าอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีค่ารอยดำรอยแดง (spots) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการวิเคราะห์แบบ PP โดยอาจจะเป็นไปได้ว่า 2.5% Benzoyl peroxide มีโอกาสลดสิวและรอยแดง หรือลดโอกาสการเกิดรอยแดง หรือดำ ได้ดี โดยเฉพาะกลุ่มที่ทายาอย่างสม่ำเสมอ แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้มีความแตกต่างจากอาสาสมัครกลุ่ม

SCAGEL acne spot® ส่วนค่าอื่นๆ ไม่พบความแตกต่างทั้งระหว่างกลุ่มและภายในกลุ่ม ส่วนค่าอื่นๆ สาเหตุที่ไม่เห็นความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงระหว่าง สัปดาห์ที่ 12 กับ baseline อาจจะมาจากรีซิงไม่ได้ มี sensitivity ที่สูงที่จะหาความแตกต่างของก่อนและหลังทายาเหล่านี้ที่ 12 สัปดาห์

### 3.7 ผลข้างเคียงจากยา และความชุ่มชื้นของผิวที่วัดโดย corneometer™

(สำหรับการวิเคราะห์ด้านผลข้างเคียงจะไม่มี การวิเคราะห์แบบ per protocol เนื่องจาก ในกลุ่มอาสาสมัคร per protocol จะมี compliance ในการใช้ยาที่ดี ซึ่งจะเป็นผลมาจากเป็นกลุ่มอาสาสมัครที่มีเกิดผลข้างเคียงน้อยด้วย ส่วนค่าความชุ่มชื้นของผิวที่วัดโดย corneometer™ จะมีการวิเคราะห์ทั้งแบบ ITT และ PP)

จากตาราง 35 อาสาสมัครมีอาการข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการแห้ง ลอก แสบแดง ซึ่งเป็นผลมาจากการระคายเคืองของยา<sup>(187)</sup> สำหรับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา 2.5% Benzoyl peroxide พบว่ามีจำนวนอาสาสมัครที่มีอาการแห้งทั้งหมด (ทั้งผิวแห้งเล็กน้อย (slight glazed appearance, marked glazing, glazing with fissures) ผิวแห้งลอก (glazing with peeling and cracking) และผิวแห้งลอกแดงจนต้องหยุดยาหรือทายา 0.02% triamcinolone acetonide (0.02%TA) (minimal erythema, barely perceptible, definite erythema, readily visible; minimal edema or minimal papular response)) มากกว่า อาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL acne spot® และจำนวนคนที่มีอาการดังกล่าวทั้งหมดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 4 8 และ 10 โดยที่ไม่แตกต่างในสัปดาห์ที่ 12 อาจอธิบายได้ว่าเป็นเพราะจำนวนอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide ที่มีอาการระคายเคืองจะลดลงตามระยะเวลาที่ใช้ยา ซึ่งตรงกับงานวิจัยในอดีต<sup>(188)</sup> โดยถ้าแยกตามระดับความรุนแรงของอาการระคายเคืองแล้วเปรียบเทียบภายในระดับความรุนแรงของอาการระคายเคืองเดียวกัน จะมีเพียงแค่บางสัปดาห์ที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม

จะเห็นได้ว่าทั้งอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา 2.5% Benzoyl peroxide และ SCAGEL acne spot® จะมีจำนวนคนที่มีอาการระคายเคืองลดลงไปในทุกๆครั้งที่ตรวจติดตาม ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่เคยมีการทดสอบใน Benzoyl peroxide ที่สรุปไว้ว่าอาการระคายเคืองจากการทายา benzoyl peroxide จะมีโอกาสเกิดลดลง และความรุนแรงลดลงตามระยะเวลาที่ใช้ยา<sup>(188)</sup> โดยแม้ว่าอาการระคายเคืองจะไม่รุนแรงถึงขั้นที่มีการบวม มีตุ่มน้ำหรือตุ่มหนอง หรือแผลเปิด อย่างไรก็ตามอาสาสมัครที่ทายา 2.5% Benzoyl peroxide มีอาสาสมัครจำนวน 8 รายตลอดการวิจัย (โดยแต่ละครั้งที่ติดตามมีจำนวนคนตลอดงานวิจัย โดยคิดเป็น 1-7 คน หรือร้อยละ 2.63-18.42% ในแต่ละนัดติดตาม) ที่มีอาการแห้งจนเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดยา หรือต้องได้รับยาทา 0.02%TA เพื่อรักษา ส่วนอาสาสมัครที่มีอาการแห้งเล็กน้อย หรือลอกแต่ไม่มีอาการแดง มักรายงานว่าใช้ยาปริมาณลดลง ลดเวลาการทายา หรือทาเพียง 1 ครั้งต่อวัน ซึ่งทั้งหมดส่งผลต่อ compliance และอาจจะมีผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาผิว ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่

ได้รับยา SCAGEL acne spot® ไม่พบอาการรุนแรงจนต้องหยุดการรักษาสิว หรือทายาสเตียรอยด์ และจากการสอบถามเพิ่มเติมอาการแสบของอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL acne spot® จะมีอาการเพียงเฉพาะบางบริเวณ และมักเป็นเพียงแสบรอบหัวสิวเท่านั้น ซึ่งเป็นเพราะสียวนั้นสามารถเกิดการลอกแห้งได้ด้วยตัวโรคอยู่แล้ว หรือจากที่ปราการป้องกันผิวในบริเวณที่เป็นสิวลดลงทำให้ระคายเคือง มีอาการแสบ ลอก แสบคัน ได้เพิ่มขึ้นอยู่แล้ว<sup>(67)</sup>

นอกจากนี้จากตาราง 35 และตาราง 36 ในอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide พบว่าผลกระทบของอาการระคายเคืองส่งผลให้อาสาสมัครจำเป็นต้องทาครีมเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นให้แก่ผิว (ซึ่งทางผู้วิจัยได้จัดเตรียม cream base ไว้ให้) โดยทางฝั่งอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จะมีการขอใช้ cream base มากกว่า ทั้งปริมาณของ cream base และจำนวนคนที่ขอ และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ครั้งที่ 7 จะไม่มีการบันทึก การได้รับ cream base เนื่องจากเป็นครั้งสุดท้ายของการวิจัย อาสาสมัครมีการขอให้ยาและการรักษาอื่น หรือผลิตภัณฑ์อื่นๆ) ซึ่งอาจสรุปได้ว่าหากนยา 2.5% Benzoyl peroxide มาใช้งานในชีวิตประจำวันจริง อาจจะทำให้ผู้ป่วยสิวมียโอกาสที่จะต้องใช้เวลาผลิตภัณฑ์เพิ่มขึ้น แม้จะช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นและลดการระคายเคืองได้<sup>(189)</sup>

แต่ผู้ป่วยสิวอาจจะเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมที่ก่อให้เกิดสิว (comedogenic) และทำให้การรักษามีประสิทธิภาพลดลงได้ นอกจากนี้แม้ว่าการทาผลิตภัณฑ์เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้น และลดการอักเสบที่ถูกต้อง และไม่ก่อให้เกิดสิว (non-comedogenic) จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาสิวกก็ตาม แต่ก็มียโอกาสลดความร่วมมือในการทายาได้เนื่องจากต้องใช้ผลิตภัณฑ์หลายชนิด ซับซ้อน ยุ่งยากในการทา (complex treatment regimens)<sup>(190)</sup>

จากตาราง 30 และตาราง 50 สำหรับค่า corneometer พบว่า SCAGEL Acne Spot® มีค่าความชุ่มชื้นมากกว่าและมีความแตกต่างจากอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide อย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 10 จากการวิเคราะห์แบบ ITT และสัปดาห์ที่ 8 และ 10 จากการวิเคราะห์แบบ PP อย่างไรก็ตามจากแนวโน้มของกราฟพบว่าผลมีแนวโน้มตามที่ได้อภิปรายไว้ข้างต้น คือ ค่าความชุ่มชื้นของผิวหนึ่งที่วัดจาก corneometer มีค่าลดลงในช่วงแรก และค่อยๆ เพิ่มขึ้นหลังจากสัปดาห์ที่ 4 เนื่องจากมีการปรับตัวของผิวของอาสาสมัคร<sup>(188)</sup> ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ค่าความชุ่มชื้นของผิวมีค่าสูงขึ้นและสูงขึ้นกว่าค่าแรกเริ่มนั้น อาจมีสาเหตุมาจากการลอกของผิวมีความแข็งแรงมากขึ้นสามารถเก็บกักความชุ่มชื้นได้ดีขึ้น จากการที่อาการของสิวลดลง เนื่องจากสิวสามารถทำให้เกิดผิวดกแห้งลอกบริเวณรอบๆ สิวได้ จากปราการของผิวหนึ่งไม่แข็งแรง<sup>(67, 187)</sup> ซึ่งจะเห็นได้จากตาราง 31 และตาราง 51 ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ภายในกลุ่มแบบ ITT อาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® จะมีค่าความชุ่มชื้นที่ 12 สัปดาห์ มากกว่าและแตกต่างจาก Baseline ที่ 2 และ 12 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide ที่ค่าความชุ่มชื้นที่ 12 สัปดาห์ไม่แตกต่างจาก baseline แต่จะแตกต่างกับ 2 และ 4 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจอธิบายได้ว่า เนื่องจาก 2.5% Benzoyl peroxide จะทำให้ผิวระคายเคืองและมีค่าความชุ่มชื้นลดลง<sup>(191-193)</sup> ก่อนที่ค่าความชุ่มชื้นจะเพิ่มขึ้นจากการปรับตัวของผิวหลังใช้ไป

ระยะเวลาหนึ่ง<sup>(188)</sup> แต่ 2.5% Benzoyl peroxide ก็สามารถทำให้เกิด cumulative irritant dermatitis ได้<sup>(194)</sup> ส่วนอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® จะมีแนวโน้มของความชุ่มชื้นเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ มากกว่า เนื่องจากยามีส่วนประกอบที่ช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นของผิว (สารสกัดจากว่านหางจระเข้ และ niacinamide)

ในส่วนของการคันจากตาราง 35 ทั้งสองกลุ่มไม่ได้มีจำนวนของอาสาสมัครที่มีอาการแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอาการแสบมีเพียงสัปดาห์ที่ 2 เท่านั้นที่อาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีอาการแสบมากกว่า และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® (p-value=0.021) และจากการตอบแบบสอบถามพบว่า อาการแสบและคันของกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide จะเป็นอาการที่เกิดจากการระคายเคือง แห้งลอกของผิว แต่ไม่ได้รุนแรง ซึ่งมักจะมีอาการช่วงหลังล้างหน้า หรือตำแหน่งที่แห้งลอกแดง แต่มีอาสาสมัคร จำนวน 8 รายตลอดการวิจัยตั้งที่กล่าวข้างต้น ที่แสบใบหน้าจนมีอาการแดงลอก จนทำให้ต้องหยุดยา และอาการระคายเคืองแม้ในระดับความรุนแรงน้อย (แห้งเล็กน้อย แห้งลอก แต่ไม่แดง) นี่อาจเป็นสาเหตุของการทายาไม่สม่ำเสมอได้ สำหรับในกลุ่มของ SCAGEL ACNE SPOT® จะมีอาการแสบคันร้อนหลังทายาประมาณเพียง 5 นาที และมักเกิดเฉพาะบริเวณหัวสิว ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากสารสกัดจากหัวหอมที่ทำให้เกิดอาการดังกล่าวได้ดังที่มีรายงานในงานวิจัยในอดีต<sup>(144, 195, 196)</sup>

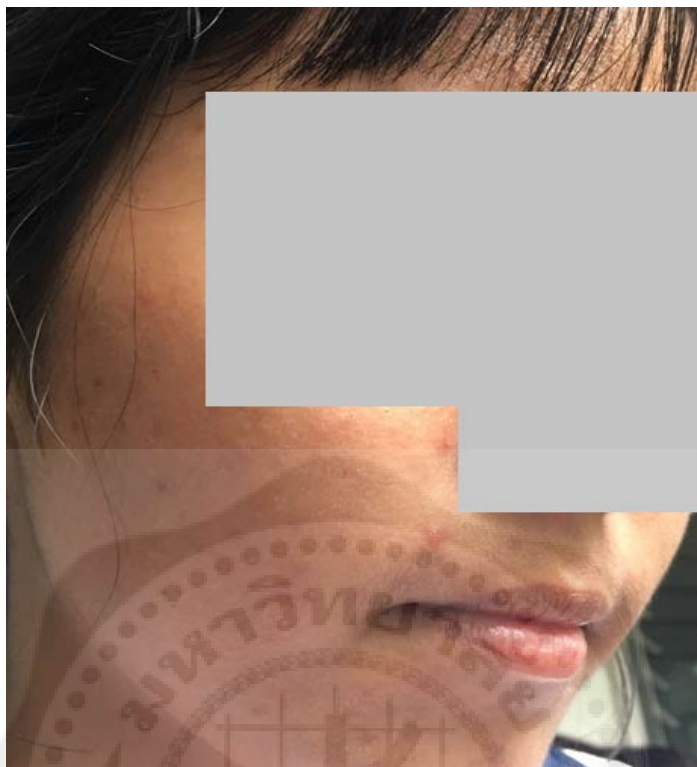
จากตาราง 37 สำหรับคะแนนระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงที่ประเมินโดยอาสาสมัครพบว่าอาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® มีแนวโน้มที่จะมีความรุนแรงน้อยกว่า แต่มีเพียงสัปดาห์ที่ 8 และ 12 เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.047, 0.049 ตามลำดับ) อาจจะเป็นเพราะ

- ระดับความรุนแรงนั้นน้อย และไม่ได้รุนแรงมากจนส่งผลกระทบ แม้ว่าอาสาสมัครดังกล่าวจะต้องทา cream base หรือยาทา steroid (steroid) แต่ก็ไม่ได้รู้สึกมีอาการนั้นรุนแรง และ cream base หรือยาทา steroid สามารถรักษาอาการระคายเคือง อาการแสบคัน ได้ดีและหายอย่างรวดเร็ว ไม่ส่งผลต่อชีวิตประจำวัน จึงไม่เกิดความแตกต่างระหว่างกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide ที่แม้มีอาสาสมัครบางคนที่มีอาการระคายเคืองแดงลอกจนต้องทายา steroid เทียบกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® ที่มีอาการแค่แห้งตึงหรือลอก เพียงลดยาหรือทา cream base อาการก็หาย หรือ ดีขึ้น

- คนไข้ไม่ได้มีการ cross over ให้ได้มีประสบการณ์ในการใช้ยาเท่าๆกันทั้ง 2.5% Benzoyl peroxide และ SCAGEL Acne Spot® จึงไม่สามารถเปรียบเทียบได้อย่างชัดเจน

อย่างไรก็ตาม มีสำหรับอาสาสมัครที่รู้สึกว่ามีสิวเพิ่มขึ้นจากการใช้ยา SCAGEL Acne Spot® 1 ราย ซึ่งขอยุติการวิจัย ดังนั้นข้อมูลข้างต้นจึงไม่ได้รวมถึงอาสาสมัครท่านนี้ รวมถึงอาสาสมัครอีก 2 รายจากกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide ที่ไม่ได้มาตามนัด โดยที่ไม่ทราบถึงสาเหตุ นอกจากนั้นงานวิจัยได้ใช้ 2.5% Benzoyl peroxide ยี่ห้อ Benzac AC® ซึ่งมีส่วนประกอบของ glycerin acrylate copolymer ที่ช่วยลดการระคายเคืองอยู่ในตัวยา

สำหรับ SCAGEL Acne Spot® แม้ว่า จะมีแนวโน้มของโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่น้อย โดยในส่วนของอาการระคายเคือง แห้ง ลอก แดง คัน และแสบและ รุนแรงน้อยกว่ามีโอกาสเกิดน้อยกว่าอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide แต่มีรายงานจากอาสาสมัครว่า ทำให้เกิด “ผด” “ตุ่มเล็กๆ” “รู้สึกว้าไบหน้าไม่เรียบ” “สิวผดเวลาทายาปริมาณมากเกิดขึ้นตอนอาการร้อน” “มีอาการคันเล็กน้อย ไม่แสบ ไม่แดง ไม่ลอก” จากอาสาสมัคร 3 คน (ระหว่าง baseline ถึงสัปดาห์ที่ 2 มี 2(5.13%) คน ส่วนจากสัปดาห์ที่ 2 ถึงสัปดาห์ที่ 4 มี 1(2.56%) คน) ดังตาราง 35 โดยผู้วิจัยนัดอาสาสมัครมาดูทันทีหลังรายงานอาการ แต่เนื่องจากอาสาสมัครไม่สามารถมาตามนัดเพิ่มเติมได้ จึงทำให้การวินิจฉัยทำได้จากภาพถ่ายเท่านั้น ซึ่งมีเพียงอาสาสมัคร 1 ท่านที่ส่งข้อมูลกลับมา โดยอาสาสมัครที่รายงานข้อมูลและส่งภาพถ่ายกลับมา ดังภาพประกอบ 31 เป็น อาสาสมัครหญิง อายุ 21 ปี ไม่มีประวัติโรคประจำตัวหรือแพ้ยา หลังทายา SCAGEL Acne Spot® 3 วันมีตุ่มเล็กๆ ขึ้นที่ไบหน้า ลักษณะไม่เหมือนสิवादตันที่เคยเป็น มีอาการคันหลังทายา 5-10 นาที ไม่แดง ไม่แสบ มีประวัติเกาที่ไบหน้า จึงได้ให้การวินิจฉัยแยกโรค คือ 1. Allergic contact dermatitis 2. Irritant contact dermatitis 3. Miliaria crystallina 4. Acne aestivalis 5. Acne tropicalis<sup>(197)</sup> จึงแนะนำให้หยุดยา เมื่ออาสาสมัครทำตามคำแนะนำ อาการดังกล่าวจึงดีขึ้นใน 3 วัน ซึ่งจากการเทียบภาพถ่ายก่อนทายา SCAGEL Acne Spot® และในวันนัดติดตามหลังเกิดอาการ ไม่พบว่าอาสาสมัครมีสิवादตันเพิ่มขึ้น หรือร่องรอยของอาการที่รายงาน โดยหลังจากนั้นอาสาสมัคร 2 รายแรกที่รายงาน ไม่เกิดอาการดังกล่าวอีกตลอดการวิจัย



ภาพประกอบ 31 แสดงภาพถ่ายอาสาสมัครที่รายงานอาการข้างเคียงจากการทายา SCAGEL Acne Spot® ที่รายงานว่ามีตุ่มผดคันขึ้นหลังทายา



39 วันก่อนเริ่ม  
งานวิจัย

33 วันก่อนเริ่มงานวิจัย  
(6 วันหลังจากทายา  
2.5%benzoyl peroxide)

สัปดาห์ที่ 7 ของการวิจัย

ภาพประกอบ 32 ภาพถ่ายอาสาสมัครที่รายงานว่ามีสิวเพิ่มขึ้นหลังทายา SCAGEL Acne Spot®

ในส่วนของผลข้างเคียงที่ยาทำให้สิวเพิ่มขึ้นนั้น พบว่าจากการตอบแบบสอบถามของอาสาสมัคร แล้วนำมาวิเคราะห์ ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม 2.5% benzoyl peroxide และ SCAGEL Acne Spot® และจากการตรวจติดตามอาการ สิวไม่ได้มากขึ้นจนชัดเจน จนสามารถแยกออกจากการขึ้นลงของสิวลปกติ หรือจากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ อย่างไรก็ตามมีอาสาสมัคร 1 ท่านจากกลุ่ม SCAGEL Acne Spot® ที่มีสิวเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน และขอยุติการเข้าร่วมวิจัย โดยอาสาสมัครท่านเป็นชายอายุ 20 ปี ไม่มีโรคประจำตัวหรือแพ้ยา ก่อนเข้าร่วมงานวิจัยมีประวัติทายากันแดดมาประมาณ 2 เดือน กินยาบำรุงโดยฉลากเขียนว่าช่วยเพิ่มความขาวและทำให้ผิวเนียน โดย 39 วันก่อนเริ่มงานวิจัย ได้แนะนำอาสาสมัคร ทายา 2.5% benzoyl peroxide (โดยจ่ายยาให้ 5 กรัม) ก่อนช่วงหยุดยาเพิ่มเข้างานวิจัย (wash out period) เพื่อให้ไม่เสียโอกาส ทางการแพทย์ โดยหลังจากอาสาสมัครทายา 2.5% benzoyl peroxide ได้ 6 วัน ได้รายงานว่ามีสิว เพิ่มขึ้น จึงแนะนำว่าเป็นอาการปกติจากยาได้ในช่วงแรก โดยต่อมาได้หยุดยา 2.5% benzoyl peroxide เพื่อเตรียมเข้าวิจัย และหลังจาก ได้รับยาทา SCAGEL Acne Spot® จนถึงสัปดาห์ที่ 7 อาสาสมัครรายงานว่าสิวเพิ่มขึ้นมาตลอด และขอยุติจากงานวิจัย ผู้วิจัยจึงแนะนำให้ทายารักษาสิว ตามแนวทางการรักษา คือ Benzoyl peroxide และยา clindamycin ร่วมกับ retinoic acid โดยอาสาสมัครได้ใช้ยาทา 2.5% Benzoyl peroxide และยา 1% clindamycin โดยรายงานว่าอาการดีขึ้นมาเล็กน้อย ดังภาพประกอบ 32 โดยระหว่างการการวิจัยอาสาสมัครรายงานว่าทายากันแดดอีก ยี่ห้อที่เป็นสูตรไม่ก่อให้เกิดสิว (non-comedogenic)

สำหรับข้อมูลผลกระทบของผลข้างเคียงต่อชีวิตประจำวัน และความพึงพอใจในตัวยา พบว่ากลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide กับ กลุ่ม SCAGEL Acne Spot® ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะมาจากผลข้างเคียงไม่ได้รุนแรงจนจำเป็นต้องหยุดงาน หยุดเรียน หรือจนต้องงดทำกิจกรรมบางชนิด

### 3.8 ระดับความพึงพอใจในในแง่ต่าง ๆ

จากการวิเคราะห์ทางสถิติตาราง พบว่า ในการวิเคราะห์แบบ ITT จะพบความแตกต่างของสองกลุ่ม ในระดับคะแนนความพึงพอใจในหัวข้อความสะดวกในการใช้ของช่วง 2 สัปดาห์แรกและ สัปดาห์ที่ 12 เพียงเท่านั้นที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p-value เท่ากับ 0.010 และ 0.011 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามหากดูแนวโน้มของค่าผลรวมระดับความพึงพอใจในของอาสาสมัครทุกคน โดยแบ่งเป็นแง่ต่างๆ จะพบว่า

– ในทุกๆ การตรวจตามนัดในแง่ของ ระดับความพึงพอใจโดยรวม ความพึงพอใจในแง่ประสิทธิภาพ เนื้อยา สี และ คะแนนรวมของความพึงพอใจนั้น ทั้ง 2 กลุ่ม มีค่าและแนวโน้มค่อนข้างใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามในการสอบถามจะพบว่ามีอาสาสมัครไม่พอใจในส่วนเนื้อยาของ SCAGEL acne spot® โดยให้เหตุผลว่า เนื้อยาค่อนข้างเหนียวเหนอะหนะ ทาแล้วรู้สึกไม่สบาย ใบบน และอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้เกิดตุ่มผด (ตามที่อาสาสมัครรายงาน) ซึ่งได้อภิปรายในส่วนของ ผลวิเคราะห์ผลข้างเคียง

– สำหรับในแง่ความสะดวกของการใช้จากที่กล่าวข้างต้น พบว่าแม้ช่วง 2 สัปดาห์แรกและ สัปดาห์ที่ 12 เพียงเท่านั้นที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญโดย SCAGEL acne spot® มีระดับความพึงพอใจที่สูงกว่า ซึ่งค่อนข้างเป็นไปตามสมมติฐานที่ว่า SCAGEL acne spot® จะมีความสะดวกในการใช้มากกว่า 2.5% Benzoyl peroxide โดยสาเหตุที่ไม่ได้มีความแตกต่างกันในทุกๆ การตรวจติดตาม จากการสอบถามอาสาสมัคร อาจเป็นเพราะว่า 2.5% Benzoyl peroxide หากใช้จนเป็นกิจวัตร หรือปฏิบัติตามกิจวัตรของอาสาสมัครได้จะไม่รู้สึกถึงผลของการที่ต้องรอเวลา และล้างยาออก ซึ่งจะเห็นได้ในการวิเคราะห์แบบ PP ที่อาสาสมัครสามารถปรับตัวเพื่อที่จะใช้ 2.5% Benzoyl peroxide จนมีค่าร้อยละของจำนวนวันที่ทายา (แสดงถึงความร่วมมือในการใช้ยา) ที่สูงกว่าการวิเคราะห์แบบ ITT และมีระดับความพึงพอใจที่แนวโน้มสูงกว่าการวิเคราะห์แบบ ITT ซึ่งทำให้ไม่พบความแตกต่างกับอาสาสมัครที่ใช้ SCAGEL acne spot® โดยอาสาสมัครปรับวิธีการทายาเป็น ทาก่อนแปรงฟัน เตรียมจัดของ หรือระหว่างอาบน้ำ ในช่วงเช้า ก่อนไปทำงานหรือเรียน อย่างไรก็ตามอาสาสมัครอาจจะไม่สามารถทำตามที่ได้กล่าวได้สม่ำเสมอ และบางคนรู้สึกถึงความไม่สะดวก และอาจเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพที่ได้ หรือความพึงพอใจในส่วนอื่นๆ จึงทำให้ความพึงพอใจลดลงอีกครั้งใน 2 สัปดาห์สุดท้ายในการวิเคราะห์แบบ ITT

– สำหรับความพึงพอใจในแง่ของกลิ่น จากการสอบถามอาสาสมัครจะพบว่า SCAGEL acne spot® ค่อนข้างมีกลิ่นฉุน และมีแนวโน้มความพึงพอใจต่ำกว่า แต่ความพึงพอใจไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากการสอบถาม อาสาสมัครจะปรับโดยทาลดปริมาณลงด้วยตนเอง (น้อยกว่า 1 กรัมต่อการทายา 1 ครั้ง) หรืออาจจะเว้นการทายาจนไม่ได้ทายาครบตามที่แนะนำที่ให้อาสาสมัครทาวินละ 2 เวลา

สำหรับการวิเคราะห์แบบ per protocol จากตาราง 52 พบว่า

– ค่าความพึงพอใจในแง่ต่างๆ ระหว่าง 2 กลุ่มจะมีค่าใกล้เคียงกัน โดย 2.5% Benzoyl peroxide อาจจะมีค่ามากกว่าเล็กน้อย และค่าเฉลี่ยของ 2.5% Benzoyl peroxide จากการวิเคราะห์แบบ PP จะมากกว่าแบบ TT ซึ่งอาจจะจะเป็นผลมาจากการที่อาสาสมัครใช้ทายาอย่างสม่ำเสมอมีผลทำให้ประสิทธิภาพของ 2.5% Benzoyl peroxide มากขึ้น แปรผันตามกับความพึงพอใจที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม (ในกลุ่ม PP ความพึงพอใจในด้านต่างๆ ก็มีค่าสูงขึ้นด้วย เมื่อเทียบกับการวิเคราะห์แบบ ITT)

– โดยการวิเคราะห์แบบ PP พบว่าเป็นเพราะอาสาสมัครกลุ่ม 2.5% Benzoyl peroxide มีระดับความพึงพอใจในแง่ของกลิ่นมากกว่าเมื่อเทียบกับ SCAGEL acne spot® และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 8

สรุปการวิเคราะห์ระดับความพึงพอใจ

– แม้ว่าระดับความพึงพอใจในแง่ต่างๆ จะไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกแง่ หรือทุกๆ การติดตาม แต่ก็สามารถวิเคราะห์จากแนวโน้มของตัวเลข สรุปผลได้ว่า 2.5% Benzoyl peroxide นั้นมีประสิทธิภาพดี ส่งผลต่อความพึงพอใจที่ค่อนข้างดีกว่า แต่มีแนวโน้มแปรตามความสม่ำเสมอในการใช้ และมีการพบปัญหาในแง่ความสะดวกในการใช้ ซึ่ง

อาจจะดีกว่า SCAGEL acne spot® หรือในการนำมาใช้จริง อาจจะส่งผลกระทบต่อความประทับใจเริ่มต้น ส่งผลให้ผู้ป่วยหายาได้ไม่สม่ำเสมอหรือเลิกที่จะใช้ยา 2.5% Benzoyl peroxide ไป อย่างไรก็ตามมีอาสาสมัครที่สามารถปรับตัวเพื่อใช้ยาได้ ซึ่งอาจใช้วิธีดังกล่าวมาแนะนำผู้ป่วยในชีวิตจริง โดยแนะนำให้ทายาทั้งไว้ระหว่างแปรงฟัน หรืออาบน้ำ แต่งตัว เป็นต้น

– ในส่วนของยา SCAGEL acne spot® ก่อนข้างมีความพึงพอใจในแง่ต่างๆ ใกล้เคียงกับ 2.5% Benzoyl peroxide และก่อนข้างมีความสะดวกในการใช้ที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า ข้อเสียของยา SCAGEL acne spot® คือในส่วนของ กลิ่น และเนื้อยา ซึ่งอาจจะต้องปรับปรุงตัวยาต่อไป

ข้อจำกัดของการประเมินความพึงพอใจ

– คะแนนความพึงพอใจเป็น 7 point likert scales ซึ่งเป็นข้อมูลเชิงปริมาณชนิด ordinal ช่วงสั้นๆ ซึ่งยังไม่มีข้อสรุปหรือแนวทางที่แน่ชัดในการเลือกใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล เนื่องจากข้อมูลช่วงสั้นๆ เมื่อนำมาทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลจะไม่ใช่การกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) จึงไม่สามารถคำนวณโดยใช้ T-test ได้ และแม้จะใช้ non-parametric test เช่น Mann-Whitney U test (งานวิจัยนี้ได้ใช้ Mann-Whitney U test ในการทดสอบทางสถิติระดับความพึงพอใจในแง่ต่างๆ) ก็ยังเป็นที่ยกเถียง เนื่องจากข้อมูลไม่ได้เป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous data) อย่างไรก็ตามจากงานวิจัย ละข้อเสนอแนะของผู้เชี่ยวชาญและนักสถิติ ได้ลงความเห็นให้พิจารณาข้อมูลดิบ ดูแนวโน้มของการกระจายตัวว่าคล้ายกับการกระจายตัวปกติหรือไม่ แล้วพิจารณาว่าจะใช้สถิติชนิดใดนำมาประยุกต์ในการทดสอบ<sup>(198, 199)</sup>

– การตอบแบบสอบถามและการให้คะแนนรูปแบบของงานวิจัยนี้เป็น 7 point likert scales เป็นการประเมินแบบ subjective ซึ่งคะแนนอาจจะมาจากการเปรียบเทียบในใจ ซึ่งอาจจะเปรียบเทียบกับยาที่เคยใช้ หรือประสบการณ์ในอดีต หากต้องการหาความต้องการที่จะได้ค่าที่ชัดเจนมากขึ้น โดยอาจเพิ่ม scale ให้กว้างขึ้น เช่น เป็นคะแนนเต็ม 100 โดยมีการกำหนดช่วงคะแนน และความหมายของแต่ละช่วงคะแนนที่ชัดเจน มีการนัดอาสาสมัครมาฟังและปรับความเข้าใจ ให้เข้าใจถึง ความหมายของความพึงพอใจในแต่ละแง่มุม และเกณฑ์การให้คะแนนก่อนงานวิจัย นอกจากนี้จำเป็นต้องมี ผู้ควบคุมการให้คะแนน ที่คอยแนะนำให้ความต้องการในการให้คะแนนของอาสาสมัครแปรออกมาเป็นตัวเลขได้ถูกทิศทาง และถามถึงสาเหตุของการให้คะแนนนั้นๆ<sup>(200, 201)</sup>

– จากการตอบแบบสอบถาม เนื่องจากอาสาสมัครมักเกิดการเปรียบเทียบในใจ จึงทำให้คะแนนที่ได้ไม่เที่ยงตรง ไม่มีค่าเริ่มต้นหรือ baseline ที่เท่ากัน เพราะเปรียบเทียบกับยาที่เคยใช้ หรือประสบการณ์ในอดีตที่แตกต่างกัน หรือเพราะ อาสาสมัครกลุ่ม SCAGEL acne spot® มักจะเคยใช้ยา 2.5% Benzoyl peroxide มาก่อน และเนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่ไม่ได้ปิดบังยาต่ออาสาสมัคร (accessor-blinded trial) จึงทำให้อาสาสมัครเปรียบเทียบกับยา 2.5% Benzoyl peroxide ที่เคยใช้ และได้ทราบว่ามีอาสาสมัครอีกกลุ่มได้รับยา 2.5% Benzoyl peroxide ส่วนอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา 2.5% Benzoyl peroxide จะไม่เคยใช้ยา SCAGEL acne spot® มาก่อน

ยกเว้นเคยใช้ยาที่มีส่วนผสมไกล์เคียมยา SCAGEL acne spot® เท่านั้น ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบได้ โดยทางแก้หากต้องการปรับปรุงการวิจัย อาจจะออกแบบเป็น cross over ให้อาสาสมัครได้ใช้ยาทั้ง 2 ชนิดทุกๆคน แต่อาจจะต้องเพิ่มระยะเวลาในการวิจัย และทรัพยากรในงานวิจัยเพิ่มขึ้น

### 3.9 ระดับคุณภาพชีวิต

จากตาราง 33 และ ตาราง 53 ตลอด 12 สัปดาห์พบว่า ทั้งการวิเคราะห์ของมูลแบบ ITT และ PP ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา SCAGEL Acne Spot และยา 2.5% Benzoyl peroxide ในทุกๆ นัดติดตาม โดยระดับคุณภาพชีวิตจากการประเมินโดยใช้แบบสอบถามมีค่าใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม และมีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันคือ มีแนวโน้มที่สับสนใบหน้าส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวันลดลง หรือมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่างระดับคุณภาพชีวิตแรกเริ่มก่อนรับยา (baseline) กับสัปดาห์ที่ 12 ภายในกลุ่มดังตาราง 34 และ ตาราง 54 พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ( $p\text{-value} < 0.001$  ทั้งสองกลุ่ม) และนอกจากนี้ ยังมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ใช้ยา 2 สัปดาห์แรกเทียบกับค่าแรกเริ่มอีกด้วยทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP ซึ่งตรงกับที่จำนวนสิวของอาสาสมัครมีค่าลดลง (ทั้งสิवादตัน สิวอักเสบ และสิวทั้งหมด และทั้งการวิเคราะห์แบบ ITT และ PP) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 เช่นกัน

## 4. ข้อจำกัดของการศึกษา

ข้อดีของการศึกษาวิจัยนี้คือ

1. เป็นการศึกษาวิจัยแบบการทดลองทางคลินิก แบบสุ่ม (randomization) เพื่อลดอคติที่เกิดจากการแบ่งกลุ่ม
2. หลังจากทำการสุ่มเลือกกลุ่มอาสาสมัครแล้ว อาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม มีข้อมูลข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครในวันเริ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม (balanced baseline characteristics)
3. งานวิจัยนี้มีกลุ่มควบคุม (control) เพื่อใช้เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ต้องการศึกษา
4. มีการอำพรางทั้งสองฝ่าย (accessor-blinded trial) คือทั้งแพทย์ผู้วัดผลไม่ทราบผลการสุ่มเลือกวิธีการทดลอง เพื่อลดอคติที่เกิดจากการประเมินผล
5. นอกเหนือจากยาที่ต้องการศึกษาวิจัย อาสาสมัครทุกคนได้ถูกกำหนดว่าให้ใช้สบู่ล้างหน้า และครีมบำรุงของโครงการวิจัยนี้เท่านั้น ห้ามมีการใช้ยาอย่างอื่นจากภายนอกโครงการวิจัย ดังนั้นอาสาสมัครทุกคนจะได้รับการรักษาที่เหมือนกัน ยกเว้นยาที่ต้องการศึกษาวิจัย ซึ่งจะมีกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมประกอบด้วยสารสกัดแอสดาแซนดิน วิตามินซี วิตามินอี

6. การวิจัยนี้ได้วิเคราะห์ข้อมูลแบบ per protocol ที่มีเกณฑ์การคัดเลือกเฉพาะอาสาสมัครที่มี compliance สูง ทำให้ทราบถึงผลลัพธ์ของงานวิจัยที่แน่นอนและชัดเจนขึ้น และสามารถแปลผลการวิเคราะห์ออกมาได้หลายแง่มุมมากขึ้น

7. การศึกษานี้มีระยะเวลาการศึกษาที่นานเพียงพอ เห็นได้จากการศึกษาอื่นๆที่มีระยะเวลาในการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้มีตัวชี้วัดในการบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของยาที่ต้องการนำมาทดสอบมากมาย ทั้งตัวชี้วัดที่เป็น Quantitative กับ Qualitative และ Objective กับ Subjective

8. มีจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษาเพียงพอ โดยการคิดจำนวนประชากรที่ศึกษาในงานวิจัยนี้ มาจากสูตรการหาจำนวนประชากรที่มีมาตรฐานแหล่งอ้างอิง และมีแหล่งอ้างอิงในทุกๆ ตัวแปรที่ใช้คำนวณ

9. การศึกษานี้มีความแม่นยำ (precision) สูง มีการออกแบบเป็น non-inferiority trial ที่ทำให้สามารถใช้ sample size น้อยกว่าใน equality trial

### ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ

**1. Study population:** งานวิจัยนี้มีกลุ่มอาสาสมัครมีระดับความรุนแรงของสิ่วระดับน้อยถึงปานกลาง โดยการคัดเลือกอาสาสมัครที่มีสิ่วระดับความรุนแรงปานกลาง ที่ไม่เคยใช้ยา 2.5% Benzoyl peroxide อย่างสม่ำเสมอ หรือไม่เคยใช้ยาตามมาตรฐานตามแนวทางรักษาอย่างสม่ำเสมอ ค่อนข้างหายได้ยาก เนื่องจาก เช่น หากอาสาสมัครมีสิ่วระดับความรุนแรงปานกลาง เคยทายาสิ่ว 2.5% Benzoyl peroxide อย่างสม่ำเสมอมาแล้ว และเคยทา 2.5% retinoic acid ด้วย หรือยาอื่นๆ ด้วย อย่างสม่ำเสมอ แล้วสิ่วยังอยู่ระดับปานกลาง แสดงว่าไม่ใช่ระดับปานกลางจริง ซึ่งหากเข้าโครงการได้แต่ 2.5% Benzoyl peroxide หรือ SCAGEL acne spot® เพียงตัวยาเดียว อาจจะคุมอาการไม่อยู่และกลายเป็นสิ่วระดับรุนแรงได้ ดังนั้น อาจจะได้อาสาสมัครที่มีสิ่วรุนแรงปานกลางที่แท้จริง หรือได้ประชากรกลุ่มสิ่วระดับรุนแรงน้อยในสัดส่วนที่เยอะกว่ามาก และอาสาสมัครจำเป็นต้องมาตามนัดทุก 2 สัปดาห์ และเริ่มต้นงานวิจัยและจบงานวิจัยพร้อมกัน ทำให้ยังหาอาสาสมัครยากขึ้น กลุ่มประชากรที่จำกัดนี้ อาจไม่สามารถนำผลการรักษาไปประยุกต์ใช้กับกลุ่มประชากรที่มีระดับความรุนแรงของสิ่วรุนแรงมากได้ และอาจจะประยุกต์กับสิ่วที่มีระดับความรุนแรงปานกลางไม่ได้อย่างแท้จริง ซึ่งอาจจะแก้ไขโดยเพิ่มระยะเวลาของการหยุดยาก่อนเริ่มงานวิจัย (wash out period) และอาจปรับลดตัวแปรเช่น ตัวแปรจากเครื่อง VISIA™ ลงเพื่อลดทรัพยากรและเวลาที่ต้องใช้ในการทำวิจัย มาเพิ่มให้ส่วนการคัดกรองอาสาสมัครเพิ่มขึ้นแทน

**2. Blinding:** เนื่องจากยามีเนื้อยาที่ต่างกัน และวิธีใช้ที่ต่างกัน งานวิจัยจึงแค่เป็น Accessor-blinded trial คือปิดบังแค่ผู้ทำการวิจัยและประเมิน ซึ่งงานวิจัยนี้ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยวิธี Double Dummy Technique เนื่องจากยาชนิดคือ 2.5% benzoyl peroxide มีการใช้ที่ต้องล้างออก ส่วน SCAGEL Acne Spot ไม่ต้องล้างออก โดยงานวิจัยมีการวัดค่าความชุ่มชื้น และบันทึก

ผลข้างเคียงที่เกิดจากการแพ้ และครีมเบสที่อาสาสมัครขอ เพื่อบรรเทาอาการด้วย ซึ่งหากเพิ่มครีมเบสเพื่อใช้ใน Double Dummy Technique จะทำให้ผลการวิจัยคลาดเคลื่อนได้

**3. Compliance:** การศึกษานี้มีการเตือนการททายาแก่อาสาสมัครทุก 2 สัปดาห์เพื่อให้อาสาสมัครททายาอย่างสม่ำเสมอ แต่ไม่ได้เคร่งครัดมาก เนื่องจากต้องการวัด compliance ดังนั้นจะอยู่กึ่งกลางระหว่างการททายาที่ใกล้เคียงกับชีวิตประจำวัน และงานวิจัยที่เคร่งครัดให้อาสาสมัครททายาสม่ำเสมอ ซึ่งถ้าจะมีการแก้ไขอาจจะกำหนดรูปแบบการวิจัยใหม่ให้ได้ compliance ที่ดีที่สุด เพื่อให้ได้เห็นผลวิเคราะห์ที่ชัดเจนกว่านี้ เช่น การแจ้งเตือน online ให้อาสาสมัครททายาหรือการตรวจจำนวนยาที่ใช้ไป เป็นต้น<sup>(202)</sup> หรือหากต้องการให้งานวิจัยใกล้เคียงชีวิตประจำวัน อาจจะมีการเก็บค่าชีวิต compliance ของอาสาสมัครที่ชัดเจนมากขึ้น และ ให้อิสระกับอาสาสมัครที่จะททายามากขึ้น

**4. Contamination and co-intervention:** ได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัย ที่มีผลต่อผลการวิจัยโดยไม่ได้ตั้งใจ (contamination) และปัญหาได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัย ที่มีผลต่อผลการศึกษาโดยตั้งใจของอาสาสมัคร (co-intervention) เนื่องจากสภาพอากาศที่ค่อนข้างร้อนและมีแดด จากการสอบถามอาสาสมัครมักจำเป็นต้องใช้ครีมกันแดดร่วมด้วย ซึ่งหากแก้ไขจะต้องเพิ่มยากันแดดให้อาสาสมัครทำให้เหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม แต่อย่างไรก็ตามอาจจะรบกวนผลงานวิจัย และทำให้ทรัพยากร งบประมาณในการทำวิจัยสูงมากขึ้น นอกจากนี้การออกแบบที่ให้อาสาสมัครขอครีมเบสทาได้ เมื่อมีอาการแพ้ นั้น บางครั้งอาสาสมัครเลือกที่จะใช้ผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นแกผิวของเดิมที่อาสาสมัครเคยใช้อยู่ จึงทำให้ควบคุมปัจจัยได้ยาก อาจจะต้องแก้ไขโดยให้ความรู้ และให้เวลากับอาสาสมัครในช่วงคัดกรองมากขึ้น เพื่อให้คุ้นชินกับครีมเบสที่จะให้อาสาสมัครใช้

**5. Confounding factors:** งานวิจัยนี้อาจมีปัจจัยตัวกวน หรือปัจจัยร่วมอื่นๆที่มีอิทธิพลต่อการศึกษา ตัวอย่างเช่น ฮอร์โมน ความเครียดช่วงสอบ การนอนดึก การตากแดด เล่นกีฬา การล้างหน้าด้วยน้ำบาดาล หรือการปฏิบัติตัวต่างๆของอาสาสมัครที่มีผลต่อผิว เนื่องจากอาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นนักศึกษา และมีการเดินทางกลับต่างจังหวัด ซึ่งสิ่งแวดล้อม สภาพอากาศและน้ำที่ใช้ล้างหน้าไม่เหมือนเดิมในแต่ละช่วงเวลา<sup>(203)</sup>

**6. Reliability and validity concern:** เครื่องมือในการวัดค่าต่างๆ รวมทั้ง Mexameter® MX 16 และ Corneometer® CM 825 เครื่องมือเหล่านี้ได้รับการตั้งค่า และการปรับค่าให้เป็นมาตรฐานแล้ว อย่างไรก็ตามเวลาวัดค่า อาจมีปัญหาเรื่องวิธีการวัดค่าของผู้วิจัยแต่ละท่าน น้ำหนักมือในการกดเครื่องเพื่อวัดค่าของแต่ละท่านอาจไม่เท่ากัน ทำให้การวัดค่าอาจมีค่าไม่เท่ากัน นอกจากนี้การประเมินค่าโดยผู้วิจัย ผู้วิจัยทุกท่านได้รับการฝึกอบรมเพื่อกำหนดทิศทางในการวัดค่าต่างๆให้มีความเข้าใจตรงกัน แต่อย่างไรก็ตาม ขณะที่ทำการวัดค่าจริง เป็นความเห็นของผู้วิจัยท่านนั้นๆ ซึ่งอาจไม่ตรงกับความเห็นของผู้วิจัยท่านอื่นได้ นอกจากนี้ Mexameter® MX 16 อาจจะไม่ใช้เครื่องมือที่เหมาะสมกับการวัดค่าที่ผิวมากนัก เนื่องจากหากเป็นผิวอักเสบ อาจจะมีหนองภายในและ

บดบังการวัดค่าความแดงที่แท้จริง นอกจากนี้หัววัดค่ามีขนาดเล็ก และต้องใช้แรงกด ทำให้การวัดสีที่มีความนุ่มนวลทำได้ลำบาก และมีโอกาสคลาดเคลื่อนสูง ส่วน Corneometer® CM 825 การวัดค่าจะคลาดเคลื่อนได้ หากอากาศร้อน มีความชื้นสูง หรืออาสาสมัครมีเหงื่อออก ซึ่งอาจจำเป็นต้องให้อาสาสมัครล้างหน้า และจับเวลาในการนั่งพัก นอกจากนี้ เนื่องจากเครื่องต้องใช้แรงกด หากวัดค่าในตำแหน่งที่ไม่ได้มีกระดูกโอบหน้ารองรับ จะทำให้ค่าคลาดเคลื่อนได้สูง สังเกตได้จากการวัดซ้ำๆ ในครั้งเดียวกัน แม้จะเป็นตำแหน่งเดียวกัน ค่าที่ได้ก็มีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก และเนื่องจากหัววัดมีขนาดเล็กจึงจำเป็นต้องวัดหลายๆ ตำแหน่งเพื่อแสดงถึงค่าความชุ่มชื้นของผิวที่แท้จริงของใบหน้า ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้แม้ออกแบบการวัด 6 จุดทั่วใบหน้า อาจจะยังไม่เพียงพอ

**7. Loss to follow up visit:** ปัญหาการไม่มาติดตาม ตามนัดของอาสาสมัคร ทำให้มีข้อมูลบางส่วนขาดหาย ซึ่งในงานวิจัย พบอาสาสมัครจำนวน 2 ราย ที่ไม่มาติดตาม และไม่ได้ให้เหตุผลของการไม่มาติดตาม ซึ่งงานวิจัยนี้ทดแทนข้อมูลที่ขาดหาย (missing data) ของอาสาสมัครโดยใช้วิธีแทนค่าเดิมจากนัดติดตามครั้งล่าสุด ซึ่งทำให้เกิดข้อมูลคลาดเคลื่อนของผลวิเคราะห์ได้

## 5. ข้อเสนอแนะ

1. ควรเพิ่มจำนวนอาสาสมัคร และทำการวิจัยเป็นแบบพหุสถาบัน (multicenter study) เพื่อเพิ่มโอกาสในการทำให้งานวิจัยนี้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. เพิ่มระยะเวลาของการหยุดยา ก่อนเริ่มงานวิจัย (wash out period) และอาจปรับลดตัวแปรเช่น ตัวแปรจากเครื่อง VISIA™ ลงเพื่อลดทรัพยากรและเวลาที่ต้องใช้ในการทำวิจัย มาเพิ่มให้ส่วนการคัดกรองอาสาสมัครเพิ่มขึ้นแทน

3. การแก้ปัญหาเรื่อง การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (poor compliance) อาจจะกำหนดรูปแบบการวิจัยใหม่ให้ได้ compliance ที่ดีที่สุด เพื่อให้ได้เห็นผลวิเคราะห์ที่ชัดเจนกว่านี้ เช่น การแจ้งเตือน online ให้อาสาสมัครทนาย หรือการตรวจจำนวนยาที่ใช้ไป เป็นต้น<sup>(204)</sup> หรือหากต้องการให้งานวิจัยใกล้เคียงชีวิตประจำวัน อาจจะมีการเก็บค่าชีวิต compliance ของอาสาสมัครที่ชัดเจนมากขึ้น และให้อิสระกับอาสาสมัครที่จะทายามากขึ้น

4. การแก้ปัญหาเรื่อง อาสาสมัครได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัย ที่มีผลทำให้จำนวนเม็ดสีลดลง โดยไม่ตั้งใจ (contamination) และ ตั้งใจ (co-intervention) ผู้วิจัยควรสอบถามเรื่องการใช้ยา หรือได้รับยาอย่างอื่นนอกเหนือจากยาโครงการวิจัยทุกครั้งที่นัดอาสาสมัครมาติดตามผล ให้ความรู้แก่อาสาสมัครเรื่องยาต่างๆ ที่มีผลต่อโครงการวิจัย แนะนำให้อาสาสมัครติดต่อสอบถามผู้วิจัยทุกครั้งก่อนได้รับยาอื่นๆ ที่นอกเหนือจากโครงการวิจัย แจ้งให้ทราบถึงผลเสียหากอาสาสมัครนำยาภายนอกโครงการวิจัยมาใช้ร่วมกับยาโครงการวิจัย ขอความร่วมมือของอาสาสมัคร หรือบัณฑิตศึกษาหรือผลิตภัณฑ์อื่นที่อาสาสมัครใช้และรายงานข้อมูลมาอย่างละเอียด

5. ปัญหาเรื่องปัจจัยซ่อนเร้น หรือปัจจัยร่วมอื่นๆ ที่มีอิทธิพลต่อการศึกษา (confounding factors) สามารถแก้ไขได้โดยการที่ผู้วิจัยควรศึกษาถึงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิดสภาวะทั้งหมด และออกแบบงานวิจัยให้ตัดปัจจัยซ่อนเร้นต่างๆ เหล่านี้ออกไปให้ได้มากที่สุด

6. เครื่องมือในการวัดค่า และการประเมินค่าต่างๆ โดยตัวแพทย์ผู้วิจัย หากเป็นไปได้ควรประเมินค่าแต่ละอย่างด้วยแพทย์ผู้วิจัยเพียงท่านเดียว เพื่อให้ผลของการประเมินเป็นมาตรฐานเดียวกัน หรือปรับเปลี่ยนงบประมาณงานวิจัย เพื่อเลือกใช้อุปกรณ์ที่ตรงจุดประสงค์มากขึ้น

7. การไม่มาติดตามนัดของอาสาสมัคร แก้ไขได้โดยการนัดอาสาสมัครในช่วงที่อาสาสมัครสะดวกมาพบผู้วิจัยได้ มีการโทรติดต่ออาสาสมัครเพื่อยืนยันวันนัดติดตามผล มีช่องทางการติดต่อหลายช่องทาง ตัวอย่างเช่น ติดต่อทางเบอร์โทรศัพท์มือถือ เบอร์โทรศัพท์บ้าน อีเมล เพื่อติดต่อกับอาสาสมัคร และขอความร่วมมือของอาสาสมัคร เป็นต้น





## บรรณานุกรม

- [1] White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2):S34-S7.
- [2] Tan J, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(S1):3-12.
- [3] Bhate K, Williams H. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474-85.
- [4] แนวทางการดูแลรักษาโรค Acne. Dermatological Society of Thailand 2010.
- [5] Gollnick HP, Krautheim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology*. 2003;206(1):29-36.
- [6] Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):398-407.
- [7] Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(4):621.
- [8] Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(15):2555-62.
- [9] Snyder S, Crandell I, Davis SA, Feldman SR. Medical adherence to acne therapy: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(2):87-94.
- [10] Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*: Springer; 2014.
- [11] Do TT, Zarkhin S, Orringer JS, Nemeth S, Hamilton T, Sachs D, et al. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):603-8.
- [12] Kircik L. Advances in the Understanding of the Pathogenesis of Inflammatory Acne. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(1):s7-s10.
- [13] Dreno B, Gollnick H, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *Journal of J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(S4):3-11.
- [14] Pothitirat W, Chomnawang MT, Gritsanapan W. Anti-acne-inducing bacterial activity of mangosteen fruit rind extracts. *Med Princ Pract*. 2010;19(4):281-6.

- [15] Chomnawang MT, Surassmo S, Nukoolkarn VS, Gritsanapan W. Antimicrobial effects of Thai medicinal plants against acne-inducing bacteria. *J Ethnopharmacol.* 2005;101(1):330-3.
- [16] Luangnarumitchai S, Lamlerththong S, Tiyafoonchai W. Antimicrobial activity of essential oils against five strains of *Propionibacterium acnes*. *Pharm Sci Asia.* 2007;34(1-4):60-4.
- [17] Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology.* 2007;73(1):22.
- [18] Bassett I, Pannowitz D, Barnetson R. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust.* 1990;153(8):455-8.
- [19] Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1995;34(6):434-7.
- [20] Shahmoradi Z, Iraj F, Siadat AH, Ghorbaini A. Comparison of topical 5% nicotinamide gel versus 2% clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: A double-blinded randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2013;18(2):115.
- [21] Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N. Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. *J Dermatol Sci.* 2009;56(2):106-12.
- [22] Hwang J-H, Lee BM. Inhibitory effects of plant extracts on tyrosinase, L-DOPA oxidation, and melanin synthesis. *J Toxicol Environ Health A.* 2007;70(5):393-407.
- [23] Surjushe A, Vasani R, Saple D. Aloe vera: a short review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;53(4):163.
- [24] Lim TK. *Edible Medicinal and Non Medicinal Plants: Volume 9, Modified Stems, Roots, Bulbs*; Springer Netherlands; 2014.
- [25] Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9(1):59-63.
- [26] Webster GF. Acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2002;325(7362):475-9.
- [27] Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology.* 2003;206(1):7-10.
- [28] He L, Yang Z, Yu H, Cheng B, Tang W, Dong Y, et al. The relationship between CYP17 -34T/C polymorphism and acne in Chinese subjects revealed by sequencing. *Dermatology.* 2006;212(4):338-42.

- [29] Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
- [30] Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):360-6.
- [31] Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, et al. What is the pathogenesis of acne? *Experimental dermatology*. 2005;14(2):143-52.
- [32] Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121(1):20-7.
- [33] Bruggemann H. Insights in the pathogenic potential of *Propionibacterium acnes* from its complete genome. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2005;24(2):67-72.
- [34] Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1975;65(4):382-4.
- [35] Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *Journal of J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):271-8.
- [36] Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol*. 1988;118(5):651-9.
- [37] Zaenglein A, Graber E, Thiboutot D. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. USA: McGraw-Hill; 2012. p. 897-917.
- [38] O'Brien S LJ, Cunliffe W. The Leeds Revised Acne Grading System. *J Dermatolog Treat*. 1998:215-20.
- [39] Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol*. 1994;130(3):308-14.
- [40] Shalita AR, Del Rosso JQ, Webster G. *Acne Vulgaris*: CRC Press; 2011.
- [41] Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080.
- [42] Coleman III WP. Acne Scars: Classification and Treatment. *Dermatol Surg*. 2011;37(3):365-.

- [43] Holland D, Jeremy A, Roberts S, Seukeran D, Layton A, Cunliffe W. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):72-81.
- [44] Bae-Harboe Y-SC, Graber EM. Easy as PIE (postinflammatory erythema). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(9):46.
- [45] Brissett AE, Sherris DA. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Facial Plast Surg*. 2001;17(4):263-72.
- [46] Brown BC, McKenna SP, Siddhi K, McGrouther DA, Bayat A. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg : JPRAS*. 2008;61(9):1049-58.
- [47] Patel M, Anthony A, Do T, Hinds G, Sachs D, Voorhees J, et al., editors. Atrophic acne scars may arise from both inflammatory and non-inflammatory acne lesions. *J Invest Dermatol*; 2010: Nature publishing group.
- [48] Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):473-92.
- [49] Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF, Jr. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. *Arch Dermatol*. 1981;117(3):154-5.
- [50] Parry MF, Rha CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol*. 1986;122(5):583-4.
- [51] Noppakun N, Timpatanamongkol P, Sindhuphak W, Wattanakrai P, Akaraphanth R. Clinical practice guideline in acne. *Clin Pract Guide*. 2010:58-80.
- [52] Nakase K, Nakaminami H, Noguchi N, Nishijima S, Sasatsu M. First report of high levels of clindamycin-resistant *Propionibacterium acnes* carrying *erm(X)* in Japanese patients with acne vulgaris. *J Dermatol*. 2012;39(9):794-6.
- [53] Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):467-78.
- [54] Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology*. 1998;196(1):59-66.
- [55] DRÉNO B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol*. 2004;14(6):391-9.
- [56] Jakab E, Zbinden R, Gubler J, Ruef C, Von Graevenitz A, Krause M. Severe infections caused by *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in late postoperative infections. *Yale J Biol Med*. 1996;69(6):477.

- [57] Oprica C, Nord CE. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(3):204-13.
- [58] Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):S1-S37.
- [59] Katsambas AD. Why and when the treatment of acne fails. *Dermatology*. 1998;196(1):158-61.
- [60] Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, Finlay AY, Layton A, Leyden JJ, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):448-56.
- [61] Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Fleischer Jr AB, et al. Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. *Cutis*. 2010;86(2):103-8.
- [62] Tan JK, Balagurusamy M, Fung K, Gupta AK, Thomas DR, Sapra S, et al. Effect of quality of life impact and clinical severity on adherence to topical acne treatment. *J Cutan Med Surg*. 2009;13(4):204-8.
- [63] Del Rosso JQ. The Role of Skin Care as an Integral Component in the Management of Acne Vulgaris Part 1: The Importance of Cleanser and Moisturizer Ingredients, Design, and Product Selection. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(12).
- [64] Yentzer BA, Alikhan A, Teuschler H, Williams LL, Tusa M, Fleischer AB, et al. An exploratory study of adherence to topical benzoyl peroxide in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):879-80.
- [65] Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 1995;287(2):214-8.
- [66] Pedraza-Chaverri J, Cárdenas-Rodríguez N, Orozco-Ibarra M, Pérez-Rojas JM. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol*. 2008;46(10):3227-39.
- [67] Shan T, Ma Q, Guo K, Liu J, Li W, Wang F, et al. Xanthones from mangosteen extracts as natural chemopreventive agents: potential anticancer drugs. *Curr Mol Med*. 2011;11(8):666-77.
- [68] Watson RR, Zibadi S. *Bioactive dietary factors and plant extracts in dermatology*: Springer; 2013.

- [69] Sarawut Jindarat M. Xanthonenes from mangosteen (*Garcinia mangostana*): multi-targeting pharmacological properties. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(2):S196-S201.
- [70] Sundaram B, Gopalakrishnan C, Subramanian S, Shankaranarayanan D, Kameswaran L. Antimicrobial activities of *Garcinia mangostana*. *Planta Med*. 1983;48(05):59-60.
- [71] Iinuma M, Tosa H, Tanaka T, Asai F, Kobayashi Y, Shimano R, et al. Antibacterial activity of xanthonenes from guttiferaceous plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pharm Pharmacol*. 1996;48(8):861-5.
- [72] Udomsuppong K, Kukhetpitakwong R. Effect of mangosteen pericarp extracts against *Propionibacterium acnes*. *Isan J of Pharm Sci*. 2013;8(1):245-9.
- [73] Nguyen PTM, Falsetta ML, Hwang G, Gonzalez-Begne M, Koo H. alpha-Mangostin disrupts the development of *Streptococcus mutans* biofilms and facilitates its mechanical removal. *PloS one*. 2014;9(10):e1111312.
- [74] Koh J-J, Qiu S, Zou H, Lakshminarayanan R, Li J, Zhou X, et al. Rapid bactericidal action of alpha-mangostin against MRSA as an outcome of membrane targeting. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(2):834-44.
- [75] Chomnawang MT, Surassmo S, Nukoolkarn VS, Gritsanapan W. Effect of *Garcinia mangostana* on inflammation caused by *Propionibacterium acnes*. *Fitoterapia*. 2007;78(6):401-8.
- [76] Sukatta U, Rugthaworn P, Pitpiangchan P, Dilokkunanant U. Development of mangosteen anti-acne gel. *Kasetsart J*. 2008;42:163-8.
- [77] Jintana L. Preparation and Evaluation of Anti-acne Gel and Solution from Medicinal Plants. Thailand: Chiang Mai University; 2551.
- [78] Sutono T. Efficacy of *Garcinia mangostana* L.(mangosteen rind extract) to reduce acne severity. *Med J Indones*. 2013;22(3):167.
- [79] Nisarath B, Angsana N. Development of anti-acne patch from the mangosteen extract. Mahidol university: Mahidol university; 2012.
- [80] Warin P, Nattakan R. Development of anti-acne patch from mangosteen extract and clove oil Mahidol university: Mahidol university; 2013.
- [81] พิกุลทอง ขอเพิ่มทรัพย์, สุวิมล สุรัสโม, inventors กระบวนการเคลือบกาวบนวัสดุแปะผิวหนังสำหรับนำส่งยาทางผิวหนังด้วยการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต. ประเทศไทย 2012.
- [82] พิกุลทอง ขอเพิ่มทรัพย์, สุวิมล สุรัสโม, inventors แผ่นแปะเส้นใยพอลิเมอร์แบบหลายชั้นสำหรับยับยั้งแบคทีเรีย. ประเทศไทย 2012.

- [83] วิวัฒน์ พิษณุากร, ประภาพร บุญมี, วิรัช ทวีปรีดา. การเตรียมน้ำยาพารากำจัดโปรตีนสำหรับผลิตภัณฑ์ทางเภสัชกรรมและเครื่องสำอาง. สงขลา: โอ.เอส.พรินต์ติ้ง เฮาส์; 2558.
- [84] Jira k. A comparative study for the efficacy and safty of low protein acne patch containing with the extracts of *Garcinia mangostana* Linn and dry root of *Albizia saman* with hydrocolloid acne patch for the treatment of acne. Bangkok: Srinakharinwirot university; 2559.
- [85] Luesuwannakit J. Preparation and Evaluation of Anti-acne Gel and Solution from Medicinal Plants Thailand: Chiang Mai University; 2009.
- [86] Tunpattanarat V, Gritsanapan W, Guramasuwan S. A comparative study of effectiveness in treatment of acne vulgaris between 2% mangosteen fruit rind extract and 1% topical clindamycin : randomized single-blind controlled study. Thailand: Mae Fah Luang University.; 2011.
- [87] Carson C, Hammer K, Riley T. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):50-62.
- [88] Bassolé IHN, Juliani HR. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules.* 2012;17(4):3989-4006.
- [89] Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, Kazerouni A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol.* 2013;52(7):784-90.
- [90] Hammer K. Treatment of acne with tea tree oil (*melaleuca*) products: a review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(2):106-10.
- [91] Cox S, Mann C, Markham J, Bell H, Gustafson J, Warmington J, et al. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J Appl Microbiol.* 2000;88(1):170-5.
- [92] Caldefie-Chezet F, Guerry M, Chalchat J, Fusillier C, Vasson M, Guillot J. Anti-inflammatory effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on human polymorphonuclear neutrophils and monocytes. *Free Radic Res.* 2004;38(8):805-11.
- [93] Darabi R, Hafezi M, Akbarloo N. A comparative, investigator-blind study of topical tea tree oil versus erythromycin gel in the treatment of acne. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:97.
- [94] Nikku Y. Evaluation of efficacy and safety of perfect face gel and perfect face tablets in management of acne. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2011.

- [95] Aspres N, Freeman S. Predictive testing for irritancy and allergenicity of tea tree oil in normal human subjects. *Exog Dermatol*. 2004;2(5):258-61.
- [96] Veien NK, Rosner K, Skovgaard GL. Is tea tree oil an important contact allergen? *Contact dermatitis*. 2004;50(6):378-9.
- [97] Hausen BM. Evaluation of the main contact allergens in oxidized tea tree oil. *Dermatitis*. 2004;15(4):213-4.
- [98] Hausen BM, Reichling J, Harkenthal M. Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil. *Am J Contact Dermat*. 1999;10(2):68-77.
- [99] Lisi P, Meligeni L, Pigatto P, Ayala F, Suppa F, Foti C, et al. The prevalence of sensitivity to *Melaleuca* essential oil. *Ann Ital Dermatol Clin*. 2000;54(3):141-4.
- [100] Brody T. *Nutritional biochemistry*: Academic press; 1998.
- [101] Kaymak Y, Önder M. An investigation of efficacy of topical Niacinamide for the treatment of Mild and moderate acne vulgaris. *J Turk Acad Dermatol*. 2008;2(4).
- [102] Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol*. 2005;44(3):197-202.
- [103] Ungerstedt J, Blombäck M, Söderström T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. *J Clin Exp Immunol*. 2003;131(1):48-52.
- [104] Daniel J, Marechal Y, Van Gool F, Andris F, Leo O. Nicotinamide inhibits B lymphocyte activation by disrupting MAPK signal transduction. *Biochem Pharmacol*. 2007;73(6):831-42.
- [105] Pero RW, Axelsson B, Siemann D, Chaplin D, Dougherty G. Newly discovered anti-inflammatory properties of the benzamides and nicotinamides. *Mol Cell Biochem*. 1999;193(1-2):119-25.
- [106] Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T, Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):524-31.
- [107] Mohammed D, Crowther J, Matts P, Hadgraft J, Lane M. Influence of niacinamide containing formulations on the molecular and biophysical properties of the stratum corneum. *Int J Pharm*. 2013;441(1):192-201.
- [108] Draelos ZD, Ertel K, Berge C, Amburgey M. Niacinamide-containing facial moisturizer improves skin barrier and benefits subjects with rosacea. *Cutis*. 2005;76(2):135.

- [109] Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(2):88-93.
- [110] Siadat AH, Iraj F, Khodadadi M, Jary MK. Topical nicotinamide in combination with calcipotriol for the treatment of mild to moderate psoriasis: A double-blind, randomized, comparative study. *Adv Biomed Res*. 2013;2.
- [111] Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):20-31.
- [112] Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-plvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ, et al. A double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in the treatment of melasma. *Dermatol Res Pract*. 2011.
- [113] Shahmoradi Z, Iraj F, Siadat AH, Ghorbaini A. Comparison of topical 5% nicotinamid gel versus 2% clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: A double-blinded randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):115.
- [114] Haniadka R, Kamble PS, Azmidha A, Mane PP, Geevarughese NM, Palatty PL, et al. Review on the use of Aloe vera (Aloe) in dermatology. *Bioactive Dietary Factors and Plant Extracts in Dermatology*: Springer; 2013. p. 125-33.
- [115] Pandey A, Singh S. Aloe Vera: A Systematic Review of its Industrial and Ethno-Medicinal Efficacy. *Int j pharm res allied sci*. 2016;5(1):21-33.
- [116] Gupta VK, Malhotra S. Pharmacological attribute of Aloe vera: Revalidation through experimental and clinical studies. *Int J Res Ayurveda*. 2012;33(2):193.
- [117] Rahmani AH, Aldebasi YH, Srikar S, Khan AA, Aly SM. Aloe vera: Potential candidate in health management via modulation of biological activities. *Pharmacogn Rev*. 2015;9(18):120.
- [118] Langmead L, Makins R, Rampton D. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(5):521-7.
- [119] Reuter J, Jocher A, Stump J, Grossjohann B, Franke G, Schempp C. Investigation of the anti-inflammatory potential of Aloe vera gel (97.5%) in the ultraviolet erythema test. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(2):106-10.
- [120] Lee CK, Han SS, Shin YK, Chung MH, Park YI, Lee SK, et al. Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact hypersensitivity by Aloe vera gel components. *Int J Immunopharmacol*. 1999;21(5):303-10.

- [121] Daud F, Kulkarni S. Comparative evaluation of photo protective effect of aloe vera Tourn. ex Linn. on UV damage in different Asian hair types. *Indian J Nat Prod Res.* 2011;2:179-83.
- [122] Kapoor S, Saraf S. Assessment of viscoelasticity and hydration effect of herbal moisturizers using bioengineering techniques. *Pharmacogn Mag.* 2010;6(24):298.
- [123] Dal'Belo SE, Rigo Gaspar L, Campos BGM, Maria P. Moisturizing effect of cosmetic formulations containing Aloe vera extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. *Skin Res Technol.* 2006;12(4):241-6.
- [124] West DP, Zhu YF. Evaluation of aloe vera gel gloves in the treatment of dry skin associated with occupational exposure. *Am J Infect Control.* 2003;31(1):40-2.
- [125] Eshghi F, Hosseinimehr SJ, Rahmani N, Khademloo M, Norozi MS, Hojati O. Effects of Aloe vera cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study. *J Altern Complement Med.* 2010;16(6):647-50.
- [126] Prapote A. The comparative study of topical therapy on striae alba between a herbal extract cream and 0.1% tretinoin cream. *Srinakharinwirot University* 2014.
- [127] Dat AD, Poon F, Pham KB, Doust J. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Libr.* 2012.
- [128] Hajheydari Z, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Soltani A. Effect of Aloe vera topical gel combined with tretinoin in treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind, prospective trial. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(2):123-9.
- [129] Syed TA, Cheema KM, Ahmad SA, Holt AH. Aloe vera extract 0.5% in hydrophilic cream versus Aloe vera gel for the management of genital herpes in males. A placebo-controlled, double-blind, comparative study. *Journal of J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1996;7(3):294-5.
- [130] Syed T, Afzal M, Ahmad SA, Holt A, Ahmad SA, Ahmad S. Management of genital herpes in men with 0.5% Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled double-blind study. *J Dermatolog Treat.* 1997;8(2):99-102.
- [131] Green MW. The irritant effect of Aloin. Preliminary note. *J Am Pharm Assoc.* 1941;30(7):186-7.
- [132] Ferreira M, Teixeira M, Silva E, Selores M. Allergic contact dermatitis to Aloe vera. *Contact dermatitis.* 2007;57(4):278-9.

- [133] Shoji A. Contact dermatitis to *Aloe arborescens*. *Contact dermatitis*. 1982;8(3):164-7.
- [134] Savchak V. Acute bullous allergic dermatitis due to local application of aloe leaves. *Vestn Dermatol Venerol*. 1977(12):44-5.
- [135] Morrow DM, Rapaport MJ, Strick RA. Hypersensitivity to aloe. *Arch Dermatol*. 1980;116(9):1064-5.
- [136] Alvarez-Perea A, García AP, Hernández ALR, de Barrio M, Baeza ML. Urticaria due to aloe vera: a new sensitizer? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(5):404-5.
- [137] Suleria HAR, Butt MS, Anjum FM, Saeed F, Khalid N. Onion: nature protection against physiological threats. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(1):50-66.
- [138] Slimestad R, Fossen T, Vågen IM. Onions: a source of unique dietary flavonoids. *J Agric Food Chem*. 2007;55(25):10067-80.
- [139] Dorsch W, Schneider E, Bayer T, Breu W, Wagner H. Anti-inflammatory effects of onions: inhibition of chemotaxis of human polymorphonuclear leukocytes by thiosulfinates and cepaenes. *Int Arch Allergy Immunol*. 1990;92(1):39-42.
- [140] Pikula M, Zebrowska ME, Trzonkowski P, Mysliwski A, Sznitowska M. Effects of enoxaparin and onion extract on cytokine production in skin fibroblasts. *Cent Eur J Immunol*. 2009;34(2):68-71.
- [141] Pikula M, Zebrowska ME, Poblocka-Olech L, Krauze-Baranowska M, Sznitowska M, Trzonkowski P. Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cell line—Therapeutic implications for the treatment of keloids. *Pharm Biol*. 2014;52(2):262-7.
- [142] Cho J-W, Cho S-Y, Lee S-R, Lee K-S. Onion extract and quercetin induce matrix metalloproteinase-1 in vitro and in vivo. *Int J Mol Med*. 2010;25(3):347.
- [143] Draelos ZD, Baumann L, Fleischer AB. A new proprietary onion extract gel improves the appearance of new scars: a randomized, controlled, blinded-investigator study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(6):18.
- [144] Draelos ZD. The ability of onion extract gel to improve the cosmetic appearance of postsurgical scars. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(2):101-4.
- [145] Chanprapaph K, Tanrattanakorn S, Wattanakrai P, Wongkitisophon P, Vachiramon V. Effectiveness of onion extract gel on surgical scars in Asians. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012.

- [146] Koc E, Arca E, Surucu B, Kurumlu Z. An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatol Surg.* 2008;34(11):1507-14.
- [147] Sidgwick G, McGeorge D, Bayat A. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. *Arch Dermatol.* 2015;307:461-77.
- [148] Jackson BA, Shelton AJ. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol Surg.* 1999;25(4):267-9.
- [149] Chung VQ, Kelley L, Marra D, JIANG SB. Onion Extract Gel Versus Petrolatum Emollient on New Surgical Scars: a Prospective Double-Blinded Study. *Dermatol Surg.* 2006;32(2):193-7.
- [150] Hoeksema H, De Vos M, Verbelen J, Pirayesh A, Monstrey S. Scar management by means of occlusion and hydration: a comparative study of silicones versus a hydrating gel-cream. *Burns.* 2013;39(7):1437-48.
- [151] Wananukul S, Chatpreodprai S, Peongsujarit D, Lertsapcharoen P. A prospective placebo-controlled study on the efficacy of onion extract in silicone derivative gel for the prevention of hypertrophic scar and keloid in median sternotomy wound in pediatric patients. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(11):1428-33.
- [152] Jenwitheesuk K, Surakunprapha P, Jenwitheesuk K, Kuptarnond C, Prathanee S, Intanoo W. Role of silicone derivative plus onion extract gel in presternal hypertrophic scar protection: a prospective randomized, double blinded, controlled trial. *Int Wound J.* 2012;9(4):397-402.
- [153] Kinghorn AD, Pezzuto JM, Lee D, Bhat KP. Aromatase inhibitors from *Broussonetia papyrifera*. Google Patents; 2004.
- [154] Iozumi K, Hoganson GE, Pennella R, Everett MA, Fuller BB. Role of tyrosinase as the determinant of pigmentation in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol.* 1993;100(6):806-11.
- [155] Ha J, Jo N, Lee H, Kim J, Lee B, Park W. The depigmentation effect of a new material extracted from Paper Mulberry and its comparison by three colorimetric instruments. *J Soc Cosmet Sci Korea.* 1996;22(2):9-19.
- [156] JANG D-I, LEE B-G, JEON C-O, JO N-S, PARK J-H, CHO S-Y, et al. Melanogenesis inhibitor from paper mulberry. *FDC Rep Drugs Cosmet.* 1977;112(3):59-62.

- [157] Zheng Z-P, Cheng K-W, Chao J, Wu J, Wang M. Tyrosinase inhibitors from paper mulberry (*Broussonetia papyrifera*). *Food chem.* 2008;106(2):529-35.
- [158] มิ่งขวัญ ตันโชติกุล. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการทาครีมสารสกัดจากปอสา 5% กับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย. ประเทศไทย: มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง; 2013.
- [159] สุธาวลัย พิสิษฐ์ชลกาญจน์. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของครีมสารสกัดจากปอสา 5%ครีมโคจิก แอซิด 2% และครีมไฮโดรควิโนน 2% ในการรักษาฝ้า. ประเทศไทย: มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง; 2015.
- [160] Chow S-C, Wang H, Shao J. Sample size calculations in clinical research. CRC press; 2007. p. 90-2.
- [161] Mills OH, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1986;25(10):664-7.
- [162] Gerlinger C, Städtler G, Götzelmann R, Graupe K, Endrika J. A noninferiority margin for acne lesion counts. *Drug Inf J.* 2008;42(6):607-15.
- [163] Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2(1):1.
- [164] Health UDo, Services H. Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Drug Products. Washinton DC: Food and Drug Administration. Center for Drug Administration and Research. 1999.
- [165] Kulthanan K, Jiamton S, Wanitpakdeedecha R, Chantarujikaphong S. The validity and reliability of dermatology life quality index (DLQI) in Thais. *Thai J Dermatol.* 2004;20(3):113-23.
- [166] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
- [167] Thielitz A, Lux A, Wiede A, Kropf S, Papakonstantinou E, Gollnick H. A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *Journal of J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):789-96.
- [168] Tan J, Humphrey S, Vender R, Barankin B, Gooderham M, Kerrouche N, et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled,

- noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1508-16.
- [169] Swinyer L, Baker M, SWINYER TA, Mills O. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1988;119(5):615-22.
- [170] Hughes B, Norris J, Cunliffe W. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17(3):165-8.
- [171] Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(4):590-5.
- [172] Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy SF. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(1):33-9.
- [173] Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):792-800.
- [174] Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(1):22.
- [175] Despuig EF, Domingo PI, Feliciano KS, Casama FA, Carballo MIA, Chan CE, et al. A comparative study of the effectiveness of tea tree oil and benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris among Filipino teenagers and adults in Metro Manila. *J Health Sci*. 2016;5(1):1-.
- [176] Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2303-10.
- [177] Ye C, Beyene J, Browne G, Thabane L. Estimating treatment effects in randomised controlled trials with non-compliance: a simulation study. *Br J Dermatol*. 2014;4(6):e005362.

- [178] Gieler U, Gieler T, Kupfer J. Acne and quality of life—impact and management. *Journal of J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(S4):12-4.
- [179] Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):S1-S50.
- [180] Van Herk H, Poortinga YH, Verhallen TM. Response styles in rating scales: Evidence of method bias in data from six EU countries. *J Cross Cult Psychol*. 2004;35(3):346-60.
- [181] Koo J. How do you foster medication adherence for better acne vulgaris management? *Skinmed*. 2003;2(4):229-34.
- [182] McGINLEY KJ, WEBSTER GF, LEYDEN JJ. Facial follicular porphyrin fluorescence: correlation with age and density of *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 1980;102(4):437-41.
- [183] Pagnoni A, Kligman A, Stoudemayer T. Extraction of follicular horny impactions of the face by polymers. Efficacy and safety of a cosmetic pore-cleansing strip (Bioré). *J Dermatolog Treat*. 1999;10(1):47-52.
- [184] Webster G. Inflammatory acne represents hypersensitivity to *Propionibacterium acnes*. *Dermatology*. 1998;196(1):80-1.
- [185] Youn SW, Kim JH, Lee JE, Kim SO, Park KC. The facial red fluorescence of ultraviolet photography: is this color due to *Propionibacterium acnes* or the unknown content of secreted sebum? *Skin Res Technol*. 2009;15(2):230-6.
- [186] Son T, Han B, Jung B, Nelson JS. Fluorescent image analysis for evaluating the condition of facial sebaceous follicles. *Skin Res Technol*. 2008;14(2):201-7.
- [187] Thiboutot D, Del Rosso JQ. Acne vulgaris and the epidermal barrier: is acne vulgaris associated with inherent epidermal abnormalities that cause impairment of barrier functions? Do any topical acne therapies alter the structural and/or functional integrity of the epidermal barrier? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(2):18.
- [188] Kawashima M, Nagare T, Katsuramaki T. Open-label, randomized, multicenter, phase III study to evaluate the safety and efficacy of benzoyl peroxide gel in long-term use in patients with acne vulgaris: A secondary publication. *J Dermatol*. 2017;44(6):635-43.
- [189] Bowe WP, Kircik LH. The importance of photoprotection and moisturization in treating acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(8):s89-94.

- [190] Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):287-300.
- [191] Ting W. Randomized, observer-blind, split-face study to compare the irritation potential of 2 topical acne formulations over a 14-day treatment period. *Cutis*. 2012;90(2):91-6.
- [192] Zhen Y, Stoudemayer M, Vamvakias G, Kligman AM. Pilot investigation of the hydrating effects of topical acne medications. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(8):810-6.
- [193] Del Rosso JQ, Levin J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(9):22.
- [194] Husten U-F, Tegetmeyer L, Ziegler V. Allergic and irritant potential of benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis*. 1985;13(4):252-7.
- [195] Wilson EA, Demmig-Adams B. Antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties of garlic and onions. *Nutri food sci*. 2007;37(3):178-83.
- [196] Ho WS, Ying SY, Chan PC, Chan HH. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in Chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial. *Dermatol Surg*. 2006;32(7):891-6.
- [197] Kligman AM, Plewig G. Classification of acne. *Cutis*. 1976;17(3):520.
- [198] Sullivan GM, Artino Jr AR. Analyzing and interpreting data from Likert-type scales. *J Grad Med Educ*. 2013;5(4):541-2.
- [199] Harpe SE. How to analyze Likert and other rating scale data. *Curr Pharm Teach Learn*. 2015;7(6):836-50.
- [200] Brown JD. Likert items and scales of measurement. *Statistics*. 2011;15(1):10-4.
- [201] Linacre JM. Optimizing rating scale category effectiveness. *J Appl Meas*. 2002;3(1):85-106.
- [202] Tuchayi SM, Alexander TM, Nadkarni A, Feldman SR. Interventions to increase adherence to acne treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2091.
- [203] Krutmann J, Moyal D, Liu W, Kandahari S, Lee G-S, Nopadon N, et al. Pollution and acne: is there a link? *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:199.
- [204] Boker A, Feetham HJ, Armstrong A, Purcell P, Jacobe H. Do automated text messages increase adherence to acne therapy? Results of a randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1136-42.

ประวัติย่อผู้วิจัย



## ประวัติย่อผู้วิจัย

|                              |                                                                   |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ชื่อ ชื่อสกุล                | นางสาวภทริดา ลัพธิกุลธรรม                                         |
| วันเดือนปีเกิด               | 21 ธันวาคม พ.ศ. 2531                                              |
| สถานที่เกิด                  | กรุงเทพมหานคร                                                     |
| สถานที่อยู่ปัจจุบัน          | 123/56 ถนนราชวิถี แขวงวชิรพยาบาล เขตดุสิต<br>กรุงเทพมหานคร 10300  |
| ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน | -                                                                 |
| สถานที่ทำงานในปัจจุบัน       | -                                                                 |
| ประวัติการศึกษา              |                                                                   |
| พ.ศ.2549                     | มัธยมศึกษาตอนปลาย<br>จาก โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา                  |
| พ.ศ.2555                     | แพทยศาสตรบัณฑิต<br>จาก คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล                 |
| พ.ศ.2561                     | วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาตจวิทยา<br>จาก มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ |