

การใช้ยาสไปโรโนแลคโตนร่วมกับยาทาผสมอะดาพาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ในการรักษาสิวใน  
ผู้หญิงระดับปานกลางหรือรุนแรงเปรียบเทียบกับการใช้ยาดีออกซีไซคลินร่วมกับยาทาผสมอะดา  
พาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2563  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Spirolactone with Fixed-dose combination adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5%  
(A/BPO) compared to Doxycycline with Fixed-dose combination adapalene  
0.1%/benzoyl peroxide 2.5% (A/BPO) for moderate to severe acne vulgaris in female  
patients



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine  
Department of Medicine  
FACULTY OF MEDICINE  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2020  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การใช้ยาสไปโรโนแลคโตนร่วมกับยาทาผสมอะดาพาลีน/ เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ในการรักษาสิวในผู้หญิงระดับปาน กลางหรือรุนแรงเปรียบเทียบกับการใช้ยาดีออกซีไซโคลินร่วม กับยาทาผสมอะดาพาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์
โดย	น.ส.พรรณวดี ต้นติพลับทอง
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ชนันท์ กำธรรัตน์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ประวิตร อัสวานนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์  
(สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(สุเทพ กลชาญวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ชนันท์ กำธรรัตน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ประวิตร อัสวานนท์)

..... กรรมการ  
(จ๊กกพัฒน์ วณิชานนท์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ณัฐพร สัมปัตตะวนิช)

พรรณวดี ตันดิพลับทอง : การใช้ยาสไปโรโนแลคโตนร่วมกับยาทาผสมอะดาพาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ ในการรักษาสิวในผู้หญิงระดับปานกลางถึงรุนแรงเปรียบเทียบกับการใช้ยาดีออกซีไซคลินร่วมกับยาทาผสมอะดาพาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์. ( Spironolactone with Fixed-dose combination adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% (A/BPO) compared to Doxycycline with Fixed-dose combination adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% (A/BPO) for moderate to severe acne vulgaris in female patients) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อาจารย์ นายแพทย์ชนันท์ กำธรรัตน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ประวิตร อัครวานนท์

ที่มา: การรักษาสิวดังแต่ระดับปานกลางถึงรุนแรงนั้นให้การรักษจะเป็นยาทาเช่นกลุ่ม Topical retinoid, Benzoyl peroxide ร่วมกับยารับประทานเสมอ โดยยารับประทานที่เป็นตัวเลือกลำดับแรก (First line treatment) ได้แก่ Oral antibiotic ที่ใช้บ่อยคือ Doxycycline แต่อย่างไรก็ตามการใช้ Oral antibiotic เป็นระยะเวลาอนานนั้น อาจก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาหรือผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์จากยาได้ ปัจจุบันจึงมียาที่เป็นทางเลือกสำหรับผู้หญิงคือยากลุ่ม Antiandrogens ได้แก่ Spironolactone ซึ่งไปยับยั้งการจับของ Androgen receptor และยับยั้งการทำงานของ 5-Alpha reductase ส่งผลช่วยลดการสร้างไขมัน (Sebum) บนใบหน้า และทำให้สิวลดลงได้

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาสิวในผู้หญิงระดับปานกลางถึงรุนแรงระหว่างการใช้ Spironolactone คู่กับทา A/BPO และ Doxycycline คู่กับทา A/BPO

วิธีการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นผู้หญิงที่มีสิวลระดับปานกลางถึงรุนแรงจะถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจะได้ Spironolactone คู่กับทา A/BPO อีกกลุ่มจะได้ Doxycycline คู่กับทา A/BPO แล้วติดตามที่ 4, 8, 12 สัปดาห์ โดยทุกครั้งที่มาติดตามจะทำการนับจำนวนสิวทั้งหมด ประเมิน IGA score เจาะเลือดและเก็บปัสสาวะเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Serum potassium, Serum creatinine, Urine pregnancy test) รวมถึงมีการประเมินความพึงพอใจ

ข้อสังเกต: ผู้ป่วยที่สืบด่าห์ที่ 12 ผลการศึกษา: เมื่อวิเคราะห์ร้อยละของจำนวนสิวที่ลดลงของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบที่ 0, 12 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของปริมาณสิวที่ลดลงของกลุ่ม Spironolactone หลังจากรับประทานยาไป 12 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่ม Doxycycline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม Spironolactone มีจำนวนสิวที่ลดลง 64.28%, กลุ่ม Doxycycline 81.12% ( $P$ -value 0.022) (Mean difference 16.84, 95%CI 2.6 to 31.08) (Per protocol) พบว่า 95%CI ไม่ครอบคลุม -10 ตามค่าที่เราได้ตั้งขอบเขตไว้ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า กลุ่มที่ได้ Spironolactone ลดจำนวนสิวได้ต่ำกว่า

สรุปผล: การใช้ Spironolactone คู่กับทา A/BPO ในการรักษาสิวในผู้หญิงระดับปานกลางถึงรุนแรงในระยะเวลาสามเดือน ดีกว่าการใช้ Doxycycline คู่กับทา A/BPO อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งได้ผลไม่แตกต่างกันทั้งในการคำนวณแบบ Per protocol และ Intension to treat สำหรับ IGA score พบว่ากลุ่ม Spironolactone และกลุ่ม Doxycycline ให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6270048430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: ACNE VULGARIS/ FIXED-DOSE COMBINATION ADAPALENE 0.1%/BENZOYL PEROXIDE  
2.5% (A/BPO)/ DOXYCYCLINE/SPIRONOLACTONE

Panvadee Tantiplubthong : Spironolactone with Fixed-dose combination adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% (A/BPO) compared to Doxycycline with Fixed-dose combination adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% (A/BPO) for moderate to severe acne vulgaris in female patients. Advisor: CHANAT KUMTORNRUT, MD., MSc Co-advisor: PRAVIT ASAWANONDA, MD., MSc

Background: The management of acne in post-adolescent female was problematic, with many having of treatment failure. In moderate to severe acne vulgaris patients, oral antibiotics could be used as the standard treatments. Nonetheless, these agents were associated with certain potential side effects, including drug resistance, gastrointestinal (GI) concerns, etc. As a result, spironolactone was used as an alternative line treatment in this population. In this study, we aimed to compare if the efficacy of spironolactone was not inferior to oral antibiotic therapy. Objective: To compare the efficacy of spironolactone to doxycycline when used with A/BPO as the treatment of moderate to severe acne vulgaris in 18-45-year-old female patients for three months. Methods: The 18-45-year-old female patients with moderate to severe acne vulgaris were divided into two groups; first group was assigned with spironolactone and A/BPO, second group was assigned with doxycycline and A/BPO. Total number of acne count, Investigator global evaluation acne (IGA), clinical related adverse events, and patient global assessments were collected at baseline, 4, 8 and 12 weeks. Results: Thirty-seven subjects completed the study. The percent change of total number of acne count in spironolactone with A/BPO group showed statically inferior to doxycycline with A/BPO group. Difference of percent change between two groups was 16.84% (64.28% in SPL group, 81.12% in doxycycline group) ( $p$ -value 0.022) (mean difference 16.84, 95%CI 2.6 to 31.08) (Per protocol). Meanwhile subjects who achieved IGA 0-1 or 2-point reduction in two groups were not statically different (66.7%, 68.4% respectively) ( $p$ -value 0.909) (Per protocol). The intention-to-treat analysis showed similar results.

Conclusion: Using of spironolactone with A/BPO in 18-45-year-old-female patients with moderate to severe acne vulgaris for three months could not reduce total number of acne count as much as using doxycycline with A/BPO. Yet, Investigator's Static Global Assessment (IGA score) showed no difference.

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2020

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก อาจารย์ นายแพทย์ชนันท์ กำธรรัตน์ และศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ประวีตร อัสวานนท์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ทั้งนี้ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่หน่วยวิพหังทุกท่าน ได้แก่ น.ส.เรืองรอง กลิ่นหอม น.ส.พรพิชชา กิจเจริญชัย ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดมา

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมายตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและกำลังใจตลอดมา

พรรณวดี ตันติพลับทอง

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 รูปแบบการวิจัย .....	5
1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	5
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person) .....	6
1. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการ วัตถุประสงค์ วิธีการดำเนินการวิจัย และข้อมูลที่ครบถ้วน จนเข้าใจเป็นอย่างดี สามารถตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยอย่างอิสระ ภายในสถานที่ที่มีความเป็นส่วนตัว .....	6
2. อาสาสมัครสามารถซักถามรายละเอียดโครงการวิจัยทั้งหมด ก่อนตัดสินใจ .....	6
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	7
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	7

ทำให้ทราบประสิทธิผลของ Spironolactone ร่วมกับยาทา A/BPO ในการรักษาสิวในผู้หญิง ระดับปานกลางถึงรุนแรง ว่าเทียบเท่ากับการรักษามาตรฐานโดยใช้ Doxycycline ร่วมกับ ยาทา A/BPO หรือไม่.....	7
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	7
บทที่ 2 .....	9
บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	9
การรักษาสิวะระดับปานกลางถึงรุนแรงในปัจจุบัน จำเป็นต้องใช้ยาทา ร่วมกับยารับประทานเสมอ ซึ่ง การใช้ Spironolactone ถึงแม้จะยังไม่ได้เป็นการรักษาหลักสำหรับสิวะระดับปานกลางถึงรุนแรง และ ยังเป็นยาที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้เรื่องสิวกก็ตาม แต่การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่าการรับประทาน Spironolactone 200 มิลลิกรัมต่อวันช่วยลดสิวกอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและยังเป็นยา ทางเลือกที่ดีที่สุดที่สามารถใช้รักษาสิวะในคนที่มีความเสี่ยงในการใช้ Oral isotretinoin, Oral contraceptive pill หรือรักษาด้วยยารับประทานชนิดอื่นแล้วไม่ได้ผลอีกด้วย <sup>3</sup> .....	9
บทที่ 3 .....	14
วิธีดำเนินการวิจัย .....	14
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	14
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	17
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	20
เก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ทำลำดับการสุ่มและจัดยา คือ ผู้ช่วยงานวิจัยซึ่งทราบชนิด ของยาที่คนไข้จะได้รับมาก่อน, ผู้เก็บและบันทึกข้อมูลคือ แพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งไม่ทราบชนิด ของยาที่ใช้มาก่อน และผู้ประเมินผลการรักษาคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 2 ท่าน โดย 1 ในนั้นเป็นคนเดียวกับแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้มาก่อน.....	20
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	20
ผลการวิจัย .....	23
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา .....	24
บทที่ 5 .....	38
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ .....	38
อภิปรายผล.....	38



จุดแข็งของการวิจัย.....	40
ข้อจำกัดในการทำวิจัย.....	40
บรรณานุกรม.....	44
ภาคผนวก.....	45
ประวัติผู้เขียน.....	50



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดตัวรณกรรมที่ใกล้เคียงกับงานวิจัยของเรา	12
ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดการประเมิน IGA score	13
ตารางที่ 3 แสดงชนิดของข้อมูล การวิเคราะห์ และสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์	22
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (Intension to treat)	24
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (Per protocol)	24
ตารางที่ 6 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Intention to treat)	26
ตารางที่ 7 แสดงร้อยละของปริมาณสิวที่ลดลงในแต่ละครั้งของการติดตามคนไข้	27
ตารางที่ 8 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Per protocol)	28
ตารางที่ 9 ผลข้างเคียงที่พบแต่ละสัปดาห์ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม (Intention to treat)	34
ตารางที่ 10 ผลข้างเคียงที่พบแต่ละสัปดาห์ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม (Per protocol)	34
ตารางที่ 11 แสดงค่าเฉลี่ย (Mean) และค่า Standard deviation ของปริมาณ A/BPO ที่เหลือในแต่ละครั้งที่มาติดตาม (สัปดาห์ที่ 4, 8, 12)	35
ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ย (Mean) และค่า Standard deviation ของปริมาณเม็ดยาของ Spironolactone และ Doxycycline ที่เหลือในแต่ละครั้งที่มาติดตาม (สัปดาห์ที่ 4, 8, 12)	35
ตารางที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ย (Mean) และค่า Standard deviation ของค่า Creatinine ของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์	36
ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ย (Mean) และค่า Standard deviation ของค่า Potassium ของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์	36
ตารางที่ 15 แสดงค่ากลาง (Median (interquartile range)) ของ Patient global assessment	37

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงเครื่องมือ Visia®	5
รูปภาพที่ 2 แสดงบริเวณต่าง ๆ ในการนับสิ่ว (Auffret N, et al)	18
รูปภาพที่ 3 แสดงภาพถ่ายของผู้เข้าวิจัยกลุ่ม Spironolactone	29
รูปภาพที่ 4 แสดงภาพถ่ายของผู้เข้าวิจัยกลุ่ม Doxycycline	29



## สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย	3
แผนภูมิที่ 2 แสดงขั้นตอนการคัดเข้าคัดออกเพื่อได้มาซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัย	23
แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Intention to treat)	26
แผนภูมิที่ 4 แสดงร้อยละของปริมาณสิวที่ลดลงในแต่ละครั้งของการติดตามคนไข้	27
แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Per protocol)	28
แผนภูมิที่ 6 แสดงค่า IGA score ใน สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ของกลุ่ม SPL (Intention to treat)	30
แผนภูมิที่ 7 แสดงค่า IGA score ใน สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ของกลุ่ม Doxycycline (Intention to treat)	31
แผนภูมิที่ 8 แสดงจำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ IGA score ลดมากกว่าเท่ากับ 2 ชั้น (Clear/almost clear) หรือผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1 (2 grade reduction)	31
แผนภูมิที่ 9 แสดงค่า IGA score ใน สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ของกลุ่ม SPL (Per protocol)	32
แผนภูมิที่ 10 แสดงค่า IGA score ใน สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ของกลุ่ม Doxycycline (Per protocol)	32
แผนภูมิที่ 11 แสดงจำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ IGA score ลดมากกว่าเท่ากับ 2 ชั้น (Clear/almost clear) หรือผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1 (2 grade reduction)	33
แผนภูมิที่ 12 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่มาติดตาม (ทุก 4 สัปดาห์) ในงานวิจัยของ <u>Patiyasikunt M และคณะ</u>	39
แผนภูมิที่ 13 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Per protocol) (เหมือนกับแผนภูมิที่ 3)	39

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

สิว (Acne vulgaris) เป็นโรคทางผิวหนังชนิดหนึ่งที่พบบ่อย และกระทบการใช้ชีวิตรวมถึงความมั่นใจของผู้ป่วยมาก สิวเกิดจากการอักเสบของรูขุมขน (Pilosebaceous unit) ในอดีตเชื่อว่าสาเหตุหลักของการเกิดโรคคือเชื้อแบคทีเรีย (*Cutibacterium acnes*) แต่ในปัจจุบันเชื่อว่าเกิดขึ้นจากหลายปัจจัย (Multifactorial disease) ซึ่งได้แก่ การอุดตันของรูขุมขน การอักเสบของผิวหนัง การติดเชื้อ และการผลิตไขมันที่มากเกินไปของใบหน้า

การรักษาโรคนี้อาศัยหลายหลายวิธีตามระดับความรุนแรงของโรคไม่ว่าจะเป็นการรักษาหลักด้วยยาทา ยารับประทาน หรือการรักษาเสริม เช่น การฉีดยา การกดสิว สำหรับสิวตั้งแต่ระดับปานกลางถึงรุนแรงนั้นให้การรักษาจะเป็นยาทา ร่วมกับยารับประทานเสมอ ซึ่งยาทามักได้แก่ Topical retinoid, Azelaic acid, Salicylic acid, Benzoyl peroxide ส่วนยารับประทานได้แก่ Oral antibiotic , Oral contraceptive pills, Oral isotretinoin หรือ Antiandrogens ในผู้ป่วยหญิง ซึ่งการรักษามาตรฐานที่เป็นตัวเลือกลำดับแรก (First line treatment) ได้แก่ Oral antibiotic ที่ใช้บ่อยคือ Doxycycline ร่วมกับยาทาในกลุ่ม Topical retinoid และ หรือ Benzoyl peroxide ซึ่งในปัจจุบันมียาผสมของทั้งสองตัวยาไว้ด้วยกัน (Combined drug) ได้แก่ Epiduo® (Fixed-dose combination adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% (A/BPO)) โดย Adapalene คืออนุพันธ์วิตามินเอ (Third generation topical retinoid) ที่ระคายเคืองผิวและก่อให้เกิดการไวต่อแสงน้อยกว่าตัวต้นตำรับ

แต่อย่างไรก็ตามการรักษาสิวะระดับปานกลางโดยใช้ยาฆ่าเชื้อ (Oral antibiotic) เป็นระยะเวลาสั้นนั้น อาจก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาหรือผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์จากยาได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน, ถ่ายเหลว, ผิวไวต่อแสง, ผื่น หรือที่เป็นพิษต่อตับในบางรายได้

ยารับประทานทางเลือกในคนไข้ที่เป็นผู้หญิงได้แก่กลุ่ม Antiandrogens ซึ่งไปยับยั้งการจับของ Androgen receptor และยับยั้งการทำงานของ 5-Alpha reductase ส่งผลช่วยลดการสร้างไขมัน (Sebum) บนใบหน้า และทำให้สิวลดลงได้ ผลข้างเคียงได้แก่ วิงเวียน ตึงคัดเต้านม ปัสสาวะบ่อย ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ ค่าโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น รบกวนการทำงานของไต หรือที่พบน้อยคือความดันต่ำได้

ในงานวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาว่าการรักษาสิวะในผู้หญิงระดับปานกลางถึงรุนแรงโดยการทา A/BPO ร่วมกับรับประทาน Spironolactone เป็นระยะเวลาสามเดือนเทียบเท่ากับหรือไม่ดีกว่าวิธีการรักษามาตรฐานคือการทา A/BPO ร่วมกับรับประทาน Doxycycline หรือไม่

## 1.2 คำถามของการวิจัย (RESEARCH QUESTION)

### คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

การรักษาสิวในผู้ป่วยหญิงอายุ 18-45 ปีระดับปานกลางถึงรุนแรงโดยการใช้ยาสไปโรโนแลคโตน (Spironolactone) 25 มิลลิกรัมวันละเม็ดหลังอาหารเข้าร่วมกับทายาทาผสมอะดาพาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (A/BPO) 1 ครั้งก่อนนอนภายในระยะเวลาสามเดือนช่วยลดจำนวนสิบรวมไม่ต่อกว่า (ต่างกันไม่เกินสิบเปอร์เซ็นต์) เมื่อเทียบกับการใช้ยาดีออกซีไซคลิน (Doxycycline) 100 มิลลิกรัม 1 เม็ดวันละ 2 ครั้งเข้าเย็นร่วมกับทายาทาผสมอะดาพาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (A/BPO) ภายในระยะเวลาสามเดือนใช่หรือไม่ โดยวิธีเลือกแบบสุ่มอำพราง 1 ฝ่าย (อำพรางแพทย์ผิวหนังผู้ทำวิจัย)

### คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

- ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ Spironolactone ในการรักษาสิวมีอะไรบ้าง
- ความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังจากการใช้ยาทั้งสองชนิด (Patient global assessment) เป็นอย่างไร
- การประเมินความรุนแรงของสิวโดยผู้วิจัย (Investigator's Static Global Assessment (IGA) ) เป็นอย่างไร

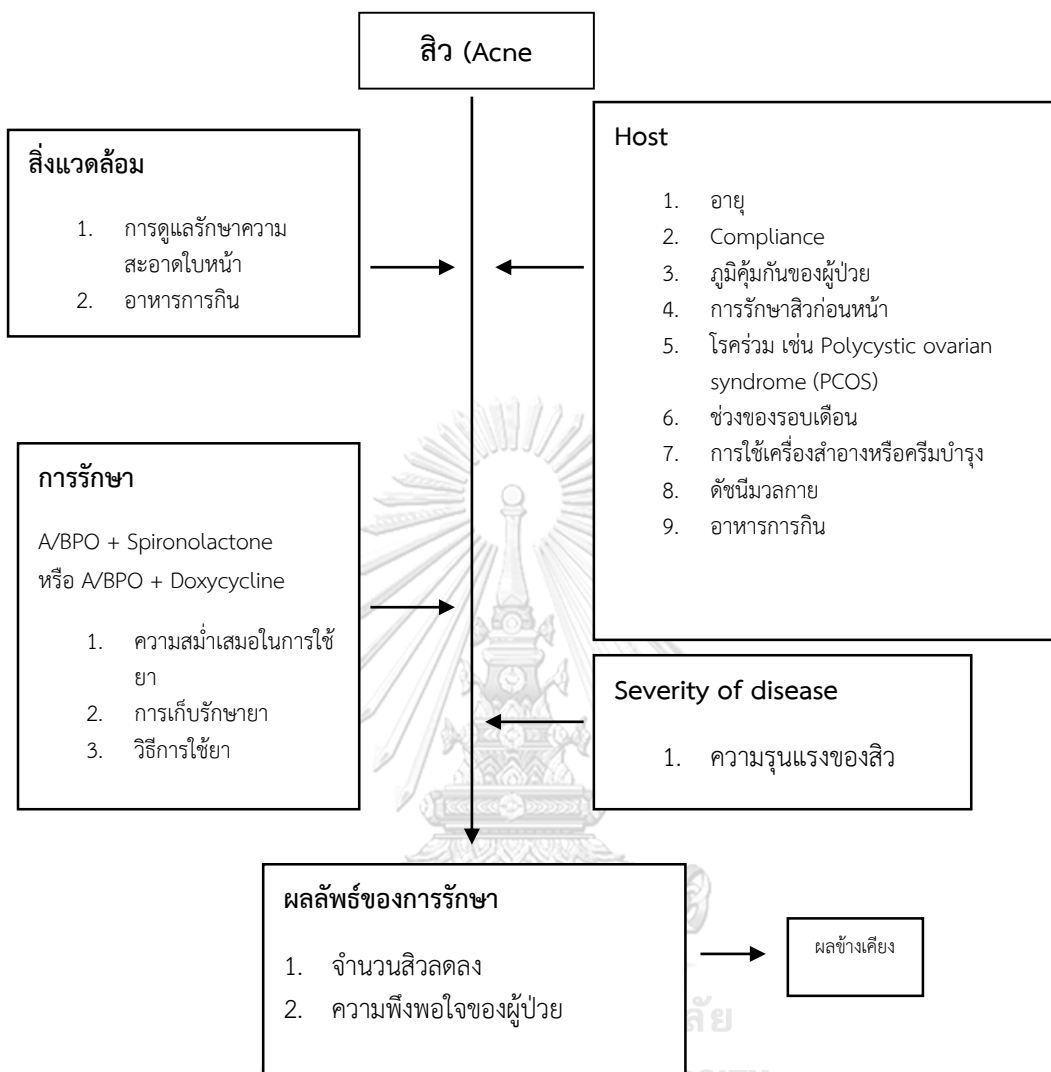
## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVE)

- เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาสิวในผู้หญิงระดับปานกลางถึงรุนแรงระหว่างการใช้ Spironolactone คู่กับทายา A/BPO และ Doxycycline คู่กับทา A/BPO
- เพื่อประเมินผลการรักษาของการใช้ Spironolactone คู่กับทายาทา A/BPO
- เพื่อทราบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ Spironolactone
- เพื่อทราบความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังจากการใช้ยาทั้งสองชนิด

## 1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS)

การรักษาสิวในผู้ป่วยหญิงอายุ 18-45 ปีระดับปานกลางถึงรุนแรงโดยการใช้ยาสไปโรโนแลคโตน (Spironolactone) 25 มิลลิกรัมวันละเม็ดหลังอาหารเข้าร่วมกับทายาทาผสมอะดาพาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (A/BPO) 1 ครั้งก่อนนอนภายในระยะเวลาสามเดือนช่วยลดจำนวนสิบรวมไม่ต่อกว่า (ต่างกันไม่เกินสิบเปอร์เซ็นต์) เมื่อเทียบกับการใช้ยาดีออกซีไซคลิน (Doxycycline) 100 มิลลิกรัม 1 เม็ดวันละ 2 ครั้งเข้าเย็นร่วมกับทายาทาผสมอะดาพาลีน/เบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ (A/BPO) ภายในระยะเวลาสามเดือน

### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK)



แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

เมื่อควบคุมปัจจัยทางลักษณะของประชากรตัวอย่างที่เข้าร่วมในงานวิจัย กลุ่มที่ได้ Spironolactone คู่กับทายา A/BPO ในการรักษาสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรงเป็นระยะเวลาสามเดือน จะไม่ด้อยกว่า (ร้อยละของปริมาณสิ่วที่ลดลงแตกต่างกันไม่เกิน 10%) หรือเทียบเท่ากับกลุ่มที่ได้ Doxycycline คู่กับทายา A/BPO โดยการนับจำนวนสิ่วทั้งหมด และการประเมิน IGA score ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์

ในการคำนวณทางสถิติ โอกาสความน่าจะเป็นที่ผู้วิจัยจะสรุปผิดเท่ากับร้อยละ 5 เมื่อสรุปว่ากลุ่มที่ได้ Spironolactone คู่กับทายา A/BPO ในการรักษาสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรงเป็นระยะเวลาสามเดือนไม่ด้อยกว่าหรือเทียบเท่ากับกลุ่มที่ได้ Doxycycline ทั้งที่โดยแท้จริงนั้นไม่แตกต่าง

โอกาสความน่าจะเป็นที่จะสรุปได้ตรงความเป็นจริงเท่ากับร้อยละ 80 เมื่อสรุปว่ากลุ่มที่ได้ Spironolactone คู่กับทายา A/BPO ในการรักษาสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรงเป็นระยะเวลาสามเดือนไม่ด้อยกว่าหรือเทียบเท่ากับกลุ่มที่ได้ Doxycycline โดยการนับจำนวนสิ่วทั้งหมด และการประเมิน IGA score ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ โดยแท้จริงนั้นก็มีความแตกต่างกัน ซึ่งถือว่าผลสรุปของงานวิจัยนั้นน่าเชื่อถือ สามารถนำไปใช้ป็นสิ่งอ้างอิงหรือประยุกต์ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

## 1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- Moderate acne vulgaris คือ มี สิ่วตุ่มนูนแดงอักเสบและสิ่วหนองขนาดเล็กจำนวนมาก กว่า 10จุด และหรือมีสิวก้อนนูนแดงอักเสบน้อยกว่า 5 จุด<sup>1</sup>
- Severe acne vulgaris คือ คือสิ่วตุ่มแดงอักเสบขนาดเล็กและสิ่วหนองมากมาย มีสิวก้อนสีแดงภายในมีหนองปนเลือด และสิวก้อนนูนแดงเป็นจำนวนมาก หรือมีสิวก้อนนูนแดงอักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำหรือมีหนองไหล<sup>1</sup>
- IGA score (Investigator's Static Global Assessment) คือ คะแนนที่ใช้ประเมินความรุนแรงสิ่วโดยการมองภาพรวมของหน้าผู้ป่วย โดยวัดเป็นคะแนนตั้งแต่ 0-5 คะแนน (โดย 0 คือไม่มีสิ่ว, 5คือเป็นส่วนใหญ่เป็นสิ่วอักเสบ(Inflammatory lesion), สิ่วหนอง(Pustule), หรือสิ่วถุงน้ำอักเสบ(Nodulocystic lesion))<sup>2</sup>
  - IGA clear/almost clear คือ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่การติดตามครั้งสุดท้าย (สัปดาห์ที่ 12) มีค่า IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1
  - 2 grade reductions of IGA score คือ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีค่า IGA score ที่การติดตามครั้งสุดท้าย (สัปดาห์ที่ 12) แตกต่างกับการติดตามครั้งแรก (สัปดาห์ที่ 0) มากกว่าเท่ากับ 2 ขึ้นไป



- Visia® (Canfield Scientific, NJ, USA) เป็นเครื่องถ่ายภาพและวิเคราะห์สภาพผิวใบหน้า ซึ่งสามารถถ่ายภาพที่องศาเดียวกันในแต่ละครั้งที่มาตรวจติดตามได้ ทำให้สามารถเปรียบเทียบภาพถ่ายได้แม่นยำยิ่งขึ้น ดังรูปภาพที่ 1



รูปภาพที่ 1 แสดงเครื่องมือ Visia®

(ที่มาภาพ: <https://www.canfieldsci.com/imaging-systems/visia-complexion-analysis/>)

## 1.8 รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยแบบแบบสุ่ม อำพราง 1 ฝ่าย โดยเปรียบเทียบว่าสองกลุ่มให้ผลไม่ด้อยกว่า (Single-blinded, randomized, non-inferiority trial) ซึ่งกำหนดขอบเขตว่าไม่ด้อยกว่าหากความแตกต่างของร้อยละของปริมาณสิวที่ลดลงของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันไม่เกินสิบเปอร์เซ็นต์

### 1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

หลังจากอาสาสมัครให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะซักประวัติ วัดความดัน ตรวจร่างกายและเจาะเลือด (Creatinine, Potassium) ร่วมกับตรวจปัสสาวะ (Urine pregnancy test) ตามแบบบันทึกข้อมูล และตรวจสอบเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกเพื่อคัดผู้ป่วยเข้างานวิจัย และจะเริ่มงานวิจัยเมื่อผู้เข้าร่วมงานวิจัยในช่วง 1-5 วันหลังมีประจำเดือน จากนั้นทำการสุ่มเลือกว่าลำดับใดได้ Spironolactone หรือ Doxycycline โดยใช้การสุ่มแบบกลุ่มย่อย (Block randomization)

จากนั้นนัดติดตามคนไข้ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ โดยทุกครั้งแพทย์ผู้ทำวิจัยจะทำการนับจำนวนสิว ทั้งหมดและแยกประเภท ประเมิน IGA score วัดความดันโลหิต ส่งตัวอย่างเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าไต (Serum creatinine), ค่าเกลือแร่ (Serum potassium), ตรวจตัวอย่างปัสสาวะเพื่อตรวจหาการตั้งครรภ์ (Urine pregnancy test)

อาสาสมัครจะได้รับยารับประทานตามกลุ่มในทุกครั้งที่มาติดตาม ร่วมกับได้รับยาทา A/BPO , สบู่ล้างหน้า, ครีมชุ่มชื้น และครีมกันแดดที่ทีมวิจัยจัดเตรียมไว้ให้ โดยไม่ให้เริ่มผลิตภัณฑ์หรือยาอื่นโดยไม่ปรึกษาแพทย์ และงดการกดสิว เลเซอร์ ฉีดสิว หรือหัตถการอื่นๆทุกชนิดบนใบหน้า ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ที่เข้าร่วมงานวิจัย

หลังครบ 12 สัปดาห์ จะมีการประเมินคะแนนความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังจากการใช้จ่าย (Patient global assessment) โดยวัดเป็นคะแนนตั้งแต่ 0-4 (ไม่พอใจมาก จนถึง พอใจมากตามลำดับ)

### 1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

#### หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

1. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการ วัตถุประสงค์ วิธีการดำเนินการวิจัย และข้อมูลที่ครบถ้วน จนเข้าใจเป็นอย่างดี สามารถตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยอย่างอิสระ ภายในสถานที่ที่มีความเป็นส่วนตัว

2. อาสาสมัครสามารถซักถามรายละเอียดโครงการวิจัยทั้งหมด ก่อนตัดสินใจ

3. ผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย จะได้รับการลงนามในใบรับทราบและยินยอมเข้าร่วมโครงการเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) ทุกคน

4. อาสาสมัครมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่มีเงื่อนไข และจะไม่ส่งผลต่อการดูแลรักษาต่อไปของอาสาสมัคร

#### หลักผลประโยชน์ (Beneficence and non-maleficence)

1. งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุนคาดว่าจะเกิดผลดีมากกว่าผลเสียต่อผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) หลังจากผู้ดำเนินการวิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตามจากการที่เข้าร่วมวิจัย อาจทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเสียโอกาสที่จะได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น เสียเวลามากกว่าปกติ แต่ผู้ดำเนินการวิจัยเชื่อว่าการทดลองในระยะเวลา 12 สัปดาห์นั้นไม่ได้ส่งผลต่อการดำเนินโรคของสิ่วอย่างมีนัยสำคัญ และไม่ก่อให้เกิดอันตราย ส่วนประโยชน์ที่ได้รับคือการได้รับการรักษาโรคสิ่วในผู้หญิงระดับปานกลางถึงรุนแรงตามมาตรฐานอย่างปลอดภัย

2. ในงานวิจัยต้องมีการเจาะเลือด อาจส่งผลให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับความเจ็บปวดและไม่สบายกายเล็กน้อย แต่ทางทีมงานเจาะเลือดในงานวิจัยจะเลือกพยาบาลชำนาญการ และเจาะด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ (Aseptic technique) ตามมาตรฐานสากลอย่างนุ่มนวลที่สุด เพื่อป้องกันการติดเชื้อสู่ผู้ป่วย และก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยน้อยที่สุด

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการปกปิดข้อมูลเกี่ยวกับตนเอง โดยไม่ระบุชื่ออาสาสมัครในทุกขั้นตอนของการวิจัย และการเปิดเผยกับผู้ที่ต้องการข้อมูล เช่น แพทย์ พยาบาล นักเทคนิคการแพทย์ อื่น ๆ ผู้มีอำนาจตามกฎหมาย หรือนักวิจัยอื่น จะทำได้ต่อเมื่อได้รับอนุญาตจากผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายก่อน

#### หลักความยุติธรรม (Justice)

การวิจัยนี้รวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นผู้หญิงที่มีสิ่วระดับปานกลางทั้งหมด มีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกชัดเจน โดยเกณฑ์การคัดออก คำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นหลัก นอกจากนี้มีการสุ่ม

ผู้เข้าร่วมทดลองเข้ากลุ่มรักษา โดยที่ผู้ทำการสุ่มจะไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการวิจัย การให้รักษาใด ๆ จะไม่คำนึงถึง เพศ เชื้อชาติ ศาสนา หรือเศรษฐกิจของผู้เข้าร่วมวิจัย

### 1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เข้าสู่โครงการวิจัยอาจไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีของประชากรไทยทั้งหมดเนื่องจาก ตัวอย่างผู้ป่วยได้มาจากในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงโรงพยาบาลเดียว และไม่ได้คัดเลือกผู้ป่วย ด้วยวิธีแบบสุ่ม

### 1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ทำให้ทราบประสิทธิผลของ Spironolactone ร่วมกับยาทา A/BPO ในการรักษาสิวใน ผู้หญิงระดับปานกลางถึงรุนแรง ว่าเทียบเท่ากับการรักษามาตรฐานโดยใช้ Doxycycline ร่วมกับ ยาทา A/BPO หรือไม่

### 1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

#### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น (Obstacles)

งานวิจัยนี้ต้องให้ผู้ป่วยกลับไปหาเองที่บ้าน จึงไม่สามารถทราบได้ว่าผู้เข้าร่วมวิจัยจะทายา ปริมาณเยอะน้อยต่างกันแค่ไหน ทาทั่วบริเวณหรือไม่ และทายาหรือรับประทานยาสม่ำเสมอหรือไม่ แต่การแนะนำ พูดคุย ทำความเข้าใจกับผู้ป่วยโดยละเอียด รวมไปถึงการติดตามผลเป็นระยะและการ นับจำนวนเม็ดยาที่เหลือร่วมกับการชั่งน้ำหนักยาทาที่เหลือว่าใช้ในปริมาณตามที่กำหนดอาจ แก้ปัญหาตรงจุดนี้ได้

### ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (Strategies to solve the problems)

จากรายงานที่ผ่านมา ยังไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรับประทานยา Spironolactone , Doxycycline, หรือทายา A/BPO โดยผลข้างเคียงที่พบได้จาก Spironolactone ได้แก่ วิงเวียน คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะบ่อย ตึงคัดเต้านม เต้านมโตขึ้น และประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ, ผลข้างเคียงที่พบได้จาก Doxycycline ได้แก่ ผื่นแพ้แสง คลื่นไส้ อาเจียน, และผลข้างเคียงที่พบได้จากการทายา A/BPO ได้แก่ แสบ แดง หรือลอกบริเวณหน้า ซึ่งสามารถใช้ครีมชุ่มชื้นทาที่บริเวณที่มีอาการได้หลัง ทายา A/BPO อาเจียน โดยหากอาสาสมัครมีอาการไม่พึงประสงค์ให้โทรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง โดยหากแพทย์ผู้ทำวิจัยเห็นว่าเป็นอาการอันตรายหรือผู้ป่วยรู้สึกว่าการเหล่านั้นรบกวน ชีวิตประจำวันจะพิจารณาหยุดยาทันทีและให้ออกจากวิจัย โดยจะรับผิดชอบดูแลอาการที่เกิดขึ้นจน หายดี



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การรักษาสิวระดับปานกลางถึงรุนแรงในปัจจุบัน จำเป็นต้องใช้ยาทาร่วมกับยารับประทานเสมอ ซึ่งการใช้ Spironolactone ถึงแม้จะยังไม่ได้เป็นการรักษาหลักสำหรับสิวระดับปานกลางถึงรุนแรง และยังเป็นยาที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้เรื่องสิวกก็ตาม แต่การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่า การรับประทาน Spironolactone 200 มิลลิกรัมต่อวันช่วยลดสิวกอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและยังเป็นยาทางเลือกที่ดีที่สามารถใช้รักษาสิวในคนที่มีข้อห้ามในการใช้ Oral isotretinoin, Oral contraceptive pill หรือรักษาด้วยยารับประทานชนิดอื่นแล้วไม่ได้ผลอีกด้วย<sup>3</sup>

ยารับประทานที่เป็นทางเลือกในคนไข้สิวที่เป็นผู้หญิงได้แก่กลุ่มยาต้านฮอร์โมนเพศชาย ได้แก่ Spironolactone 25-100 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งปกติใช้เป็นยาลดความดันในกลุ่ม Potassium-sparing diuretic<sup>12</sup> และยังช่วยลดสิวกได้เนื่องจาก Spironolactone เป็น Aldosterone receptor blocker โดยมันสามารถยับยั้ง 5-alpha-reductase ส่งผลให้มีการลดการสร้าง sebum จึงช่วยให้สิวกดีขึ้น<sup>4</sup> และถึงแม้ Spironolactone อาจยังไม่รับรองจาก FDA ให้ใช้ในข้อบ่งชี้เพื่อรักษาสิว<sup>5,6</sup> แต่ในงานวิจัยพบว่า Spironolactone 50-100 มิลลิกรัม สองครั้งต่อวัน สามารถช่วยลดการสร้างไขมันบนหน้า และทำให้สิวกดีขึ้นได้<sup>7</sup>

ประสิทธิภาพในการรักษาสิวของ Spironolactone ใกล้เคียงกับยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน บางงานวิจัยเชื่อว่าการใช้ Spironolactone รักษาสิวให้ผลคล้ายกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน กลุ่ม Tetracycline<sup>8</sup> นอกจากนี้การให้การรักษาสิวระดับปานกลางถึงรุนแรงด้วย Spironolactone แทน Doxycycline ยังช่วยหลีกเลี่ยงการดื้อยา พบว่าหลังจากติดตามไปครั้งที่ 4 ประมาณ 17 เดือนหลังเริ่มรับประทาน Spironolactone ผู้ป่วย 94% (85 ใน 110 คน) ตอบสนองดีคือมี CASS score (Comprehensive acne severity scale; 0 คือไม่มีหรือแทบไม่มีสิวกแล้ว, 5 คือสิวกอักเสบจำนวนมาก พร้อมกับพบสิวกก่อนนูนแดง และสิวกถุงน้ำอักเสบ) ดีขึ้น และผู้ป่วย 55% (61 ใน 110 คน) หายสนิท(Completely cleared CASS score)<sup>9</sup>

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้มักเพิ่มขึ้นตามปริมาณยาที่ได้รับ ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย (29%), ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ (22%), ตึงคัดเต้านม (17%), หน้าอกโตขึ้น, อ่อนเพลีย, และวิงเวียน ผลข้างเคียงอีกอย่างที่ค่อนข้างรุนแรงอีกอย่างหนึ่งคือการมีโพแทสเซียมสูง ซึ่งไม่ค่อยพบในคนอายุน้อย แต่ไม่มีความจำเป็นต้องติดตามค่าโพแทสเซียมในเลือดในคนไข้ทุกราย แต่ติดตามแคในคนอายุมาก ซึ่งในงานวิจัยพบว่าควรติดตามค่าโพแทสเซียมเฉพาะในคนไข้ที่อายุมากกว่า 45 ปี<sup>10</sup> หรือคนไข้ที่รับประทาน Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Angiotensin receptor blockers, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and Digoxin<sup>11</sup> การติดตามค่าโพแทสเซียมในเลือดในกลุ่มคนเหล่านี้ควรติดตามที่ก่อนเริ่มยา ระหว่างการให้การรักษา หรือหลังการปรับเพิ่มปริมาณยา

พร้อมทั้งแนะนำให้หลีกเลี่ยงอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง เช่น น้ำมะพร้าว อาหารสุตโรโซเดียมต่ำ เป็นต้น และยังไม่มียาวิจัยที่รายงานว่า การรับประทาน Spironolactone เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็ง (Estrogen sensitive cancer) ในคน

พบว่าไม่ควรรับประทาน Spironolactone ร่วมกับยาสเตียรอยด์แบบรับประทาน เช่น Prednisolone, ยากลุ่มลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดอื่นๆ เช่น Ibuprofen, ยาคลายเครียด เช่น Alprazolam, ยาลดความดัน เช่น Carvedilol, Metoprolol ซึ่งหากมีความจำเป็นต้องรับประทาน ควรปรึกษาแพทย์ผู้ดูแลอย่างใกล้ชิด<sup>12</sup>

ข้อห้ามของการใช้ Spironolactone ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ (Pregnancy category C) หรือให้นมบุตร และผู้ชายไม่ควรรับประทานเนื่องจากเป็นการเพิ่มลักษณะความเป็นเพศหญิง (Feminization) เช่น เต้านมโต (Gynecomastia) ลดความต้องการทางเพศ (Loss of libido) เป็นต้น<sup>13</sup>

มีการศึกษาของ John S. Barbieri et al. ในปี 2018 ซึ่งเป็น Retrospective cohort study ที่เก็บในปี 2010-2016 เพื่อเปรียบเทียบการใช้ Spironolactone คู่กับยาปฏิชีวนะกลุ่ม Tetracycline โดยดูว่าผู้เข้าวิจัยกลุ่มที่เริ่มต้นการรักษาด้วย Spironolactone หรือ doxycycline มีการเปลี่ยนยาเป็นตัวอื่นภายใน 1 ปีเป็นร้อยละเท่าไร ซึ่งอนุมานว่าการเปลี่ยนการรักษาว่าจะเกิดจากไม่ได้ผลจากการรักษาเดิม และสรุปว่า Spironolactone มีประสิทธิภาพในการรักษาสิวไม่แตกต่างกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม Tetracycline (Risk difference was 0.007 (95% CI -0.002-0.017))<sup>8</sup>

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วรรณกรรมล่าสุดที่เกี่ยวข้องกับบทบาทของ Spironolactone ต่อการรักษาสิว

ผู้เขียน (ปี)	ชนิดวรรณกรรม	ปริมาณ A/BPO ที่ได้	ระยะเวลาการรักษา	เครื่องมือที่ใช้ประเมินความรุนแรงสิว	ผลต่อสิว	รายงานของโพแทสเซียมสูง	ความชุกของผลข้างเคียงจากยา	1 ุ้ารับประทานรวมอื่นๆ
Grandhi and Alikhan (2017) <sup>14</sup>	Retrospective cohort (400)	50-100 mg OD	เฉลี่ย 266 วัน		-35/41 คนดีขึ้นหลังรับประทาน Spironolactone -สิวดีขึ้นมากที่สุดในคนที่ได้รับการรักษาแบบ triple therapy	6/400 (1.5%)	16/400 (4%)	349/400 (87%)
Rehman et al. (2018) <sup>15</sup>	Cohort study (96)	25-100 mg (ขึ้นกับความรุนแรงสิวและน้ำหนักของคนไข้)	6 เดือน	GAGs	75/80 พบว่าสิวหาย	ปกติ	17/80 (21%)	ทุกคนรับประทาน isotretinoin ร่วมด้วย
Charny et al. (2016) <sup>9</sup>	Retrospective cohort (110)	100 mg OD (20 คน ปรับเพิ่มเป็น 150 mg, 10 คน ปรับเพิ่มเป็น 200 mg/day)	17 เดือน	CASS score	94/110 ดีขึ้นจากสิว (61/94 สิวหาย)	-	54/110 (49%)	92/110 (84%) ใช้ร่วมยาทา, 15/110 (14%) รับประทานยาปฏิชีวนะ, 38/110 (35%) รับประทานยากุม
Isvy-Joubert et al. (2017) <sup>3</sup>	Retrospective cohort (70)	</=150mg	12 เดือน	นับจำนวนสิบบริเวณหน้า, หลัง, หน้าอกโดยใช้	71% (52) สิวหาย	1/70 (1.4%)	17/70 (24%)	32/70 (46%) รับประทานยากุมกำเนิดร่วม

				ECLA scale				
Thiede et al. <sup>10</sup>	Retrospective cohort (124)	-	-	-	-	3/124 (2.4%): 1 คนอายุ 18-45, 2 คนอายุ 46-65	-	-
Elshimy et al. (2017) <sup>16</sup>	Cohort, pilot study (50)	-	-	-	-	0/50 (0%)	-	-
Barbieri et al. (2018) <sup>8</sup>	Retrospective cohort (32,298)	-	12 เดือน (ขั้นต่ำ)	-	-	-	-	เทียบ Spironolactone กับกลุ่ม Tetracycline
Sanai et al. (2019)	Cohort study (50)	100 mg	3 เดือน	ASI	94% (Improvement of ASI $\geq$ 50%)	2/50 (4%)	22/50 (50%)	ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ใช้ยาอื่นร่วมจะถูกตัดออก

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดวรรณกรรมที่ใกล้เคียงกับงานวิจัยของเรา



## IGA score (Investigator global assessment)

Investigator's static global assessment	
Grade 0	ปกติ ไม่เห็นสิวเลย
Grade 1	เกือบไม่เห็นสิว, อาจพบสิवादุดันบ้าง (อาจพบสิวอักเสบที่หายเป็นรอยดำแล้ว)
Grade 2	พบสิวอักเสบหรือสิवादุดันอยู่บ้าง (แต่ต้องไม่พบสิวนอง)
Grade 3	พบสิवादุดันเป็นส่วนใหญ่, พบสิวอักเสบจำนวนมาก อาจพบสิวนองขนาดเล็กได้บ้าง หรือไม่พบก็ได้
Grade 4	พบสิวอักเสบเป็นส่วนใหญ่ พบสิवादุดันและสิวอักเสบปริมาณมาก อาจพบสิวนองขนาดเล็กได้บ้างหรือไม่พบก็ได้
Grade 5	พบสิวอักเสบเยอะมากมาก พบสิवादุดันและสิวอักเสบปริมาณมาก พบสิวนองปริมาณมาก

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดการประเมิน IGA score  
(ดัดแปลงจาก Body image disturbance in patients with acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* <sup>2</sup>)

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

###### ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

Target population ผู้ป่วยหญิงที่เป็นสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรงทั่วไป

Sample population ผู้ป่วยหญิงที่เป็นสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรงที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ใช้การสุ่มแบบ Consecutive cases

###### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงอายุ 18-45 ปี
2. เป็นสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรง
3. ผู้ป่วยสุขภาพแข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัวและไม่มีการรับประทานยาใดๆ เป็นประจำ
4. ไม่ได้ได้รับการรักษาด้วยยาทากลุ่ม Topical retinoid, Benzoyl peroxide, Azelaic acid, Salicylic acid, Topical steroid ภายใน 1 เดือนก่อนเข้างานวิจัย
5. ไม่ได้ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบ (Doxycycline, Tetracycline, Minocycline), Oral retinoid, Antiandrogens, Oral contraceptive pills, Oral corticosteroids เช่น Prednisolone ภายใน 3 เดือนก่อนเข้างานวิจัย
6. เป็นผู้มีประจำเดือนปกติ (Regular cycle) ที่มีระยะห่างระหว่างรอบเดือน 21-35 วัน
7. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่อง
8. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

###### กฎเกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ที่มีโรคประจำตัวทางนรีเวชที่ซุกถามจากการซักประวัติและบันทึกเวชระเบียนทางการแพทย์ เช่น Endometriosis, Polycystic ovarian syndrome, Ovarian cyst, Gynecologic cancer

2. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวทางผิวหนังหรือผื่นแพ้ผิวหนังทุกชนิดที่วินิจฉัยโดยแพทย์ผิวหนัง เช่น Facial dermatitis, Atopic dermatitis, Rosacea, Allergic/Irritant contact dermatitis
3. หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร
4. ผู้ป่วยแพ้ยา Doxycycline, Spironolactone, หรือยาทา A/BPO
5. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหรือไตวาย (คือมีค่า Creatinine ที่เจาะก่อนเริ่มเข้าโครงการวิจัยวิจัยมากกว่าหรือเท่ากับ 1.4 ขึ้นไป)
6. ผู้ป่วยที่มีค่าโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่าเท่ากับ 5 ที่เจาะก่อนเริ่มเข้าโครงการวิจัย
7. ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ (Systolic blood pressure น้อยกว่า 90, หรือ Diastolic blood pressure น้อยกว่า 60)
8. ผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมการรับประทานอาหารที่มีดัชนีน้ำตาล (Glycemic index) สูงอย่างมาก
9. ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย (Body mass index) ตั้งแต่ 30 ขึ้นไป

#### กฎเกณฑ์การถอนตัวระหว่างการศึกษ (Drop out criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีค่าโพแทสเซียมเกิน 5 หลังเริ่มการรักษา คือหลังเจาะเลือดติดตามที่ 1, 2 และ 3 เดือน
2. ผู้ป่วยที่มีความดันต่ำคือ Systolic blood pressure < 90 หรือ Diastolic blood pressure < 60 หลังเริ่มการรักษา ซึ่งวัดขณะมาติดตามที่ 1, 2 และ 3 เดือน
3. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ระหว่างการทำวิจัย
4. ผู้ป่วยที่ไปใช้ยารักษาอื่นๆทั้งยาทาและยารับประทานที่นอกเหนือจากยาที่ให้ในงานวิจัย
5. ผู้ป่วยที่ได้รับเหตุการณ์อื่นๆในการรักษาสิ่วทุกประเภท เช่น ฉีดสิ่วด้วยยาใดๆก็ตาม กัดสิ่ว เลเซอร์ทุกประเภท
6. ผู้ป่วยล้มหายตายตั้งแต่ 15 ครั้งขึ้นไปในสามเดือน
7. ผู้ป่วยล้มรับประทานยา 15 วันขึ้นไปในสามเดือน (โดยถ้าเป็น Doxycycline ต้องลืม 2 ครั้งในวันเดียวกันถึงจะนับเป็น 1 วัน)
8. ผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงจากยาจนรู้สึกรบกวนชีวิตประจำวัน
9. ผู้ป่วยที่มีการแพ้ยาที่ได้จากงานวิจัย

#### ประชากรและเทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Population and sample techniques)

Target population ผู้ป่วยหญิงที่เป็นสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรงทั่วไป

Sample population ผู้ป่วยหญิงที่เป็นสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรงที่มารับการรักษาที่  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ใช้การสุ่มแบบ Consecutive cases

### ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(1 + \frac{1}{\kappa}\right) \left(\sigma \frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B - \delta}\right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi(z - z_{1-\alpha}) + \Phi(-z - z_{1-\alpha}) \quad , \quad z = \frac{\mu_A - \mu_B - \delta}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}}$$

where

$\kappa = n_A/n_B$  is the matching ratio

$\sigma$  is standard deviation

$\Phi$  is the standard Normal distribution function

$\Phi^{-1}$  is the standard Normal quantile function

$\alpha$  is Type I error

$\beta$  is Type II error, meaning  $1 - \beta$  is power

$\delta$  is the testing margin

- Group A proportion (pA) แทนค่าเป็น Mean of percent changes of total number of acne vulgaris of group “Doxycycline”
- Group B proportion (pB) แทนค่าเป็น Mean of percent changes of total number of acne vulgaris of group “Spironolactone”
- Non-inferiority margin ( $\delta$ ) แทนค่าเป็น 10
- Sampling ratio ( $K=n_A/n_B$ ) แทนค่าเป็น 1

ซึ่งเป็นสูตรที่ใช้คำนวณขนาดตัวอย่างจาก Continuous data แบบ Non-inferiority trial โดยจะทำ Pilot study เพื่อหา Standard deviation เพื่อใช้ในการคำนวณ Sample size

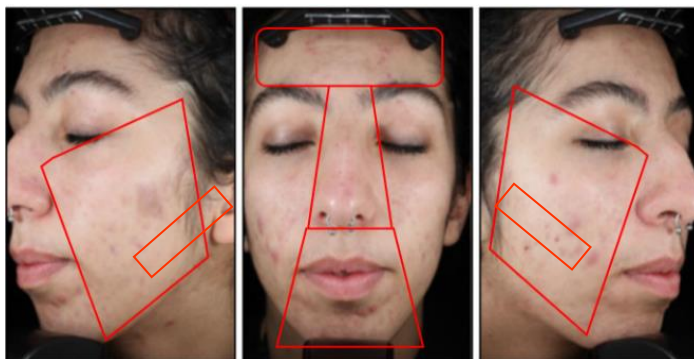
จากข้อมูลจากการทำ Pilot study ที่ทำในอาสาสมัคร 10 คน, คำนวณตามสูตรของงานวิจัยแบบ Non-inferiority trial โดยแทนค่า  $\alpha$ -error เป็น 0.05, Power เป็น 0.8, Mean different เป็น 12 , Standard deviation เป็น 5 คำนวณได้จำนวนผู้เข้าวิจัยทั้งหมดเป็น 70 คน (กลุ่มละ 35 คน) และกำหนด Non-inferiority margin ไว้ที่ 10

### 3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชักประวัติ วัดความดัน ตรวจร่างกายและเจาะเลือด (Creatinine, Potassium) ร่วมกับตรวจปัสสาวะ (Urine pregnancy test) ตามแบบบันทึกข้อมูล และตรวจสอบ Inclusion และ Exclusion criteria เพื่อคัดผู้ป่วยเข้างานวิจัย และจะเริ่มงานวิจัยเมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยในช่วง 1-5 วันหลังมีประจำเดือน
2. ทำการสุ่มเลือกว่าลำดับใดได้ Spironolactone หรือ Doxycycline โดยใช้ Block randomization
3. ผู้ช่วยวิจัยนำยา Spironolactone หรือ Doxycycline ร่วมกับ A/BPO ใส่ลงในซองทึบแสงปิดผนึกพร้อมระบุหมายเลขหน้าซองตามลำดับที่สุ่มไว้
4. แพทย์ผู้ทำวิจัยแจกยาตามลำดับที่ได้เตรียมไว้ให้ผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งยาทั้งสองชนิดจัดซื้อได้จากฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยผู้ทำวิจัยไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้ยาชนิดใด
5. ให้อาสาสมัครทำความสะอาดใบหน้าพร้อมสวมหมวก
6. เมื่อครบเวลา 10 นาทีหลังล้างหน้า

6.1 นับสิวโดยแพทย์ผู้ทำวิจัยและแพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 โดยนับสิวแยกตามชนิดต่างๆ คือ Closed comedones, Open comedones, Erythematous papules, Pustules, Nodules โดยนับแยกเป็นตามบริเวณที่กำหนด (รูปที่ 1) และนับในที่มีแสงสว่างอย่างเพียงพอ โดยนับคนละเวลาไม่ได้นับพร้อมกัน ร่วมกับการถ่ายภาพด้วยเครื่องถ่ายภาพ Visia® ประกอบด้วย หน้าตรง, ด้านขวา 45 องศา, ด้านซ้าย 45 องศา ในสถานที่จัดไว้ให้ ซึ่งคนนับจะเป็นคนเดิมในทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตาม โดยแพทย์ผู้ทำวิจัยและแพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 ที่เป็นคนนับสิว จะไม่ทราบว่าอาสาสมัครได้รับการรักษาแบบใด และจะได้รับการอบรมมาก่อนโดยแผนกพญานาเสนอ และถูกอบรมกับผู้ป่วยตัวอย่างจริงโดยแพทย์เฉพาะทางผิวหนัง จนกว่าจะนับได้อย่างถูกต้องแม่นยำ

หากจำนวนสิวที่นับได้โดยแพทย์ผู้ทำวิจัยและแพทย์ผู้ช่วยวิจัยคนที่ 1 ต่างกันเกิน 20% ให้ต่างคนต่างนับใหม่อีกครั้ง ถ้ายังคงห่างกันเกิน 20% ให้แพทย์ทั้ง 2 ท่านนับพร้อมกัน และหากยังเห็นไม่ตรงกันอีกให้แพทย์ผู้ช่วยวิจัยท่านที่ 2 ช่วยนับ โดยหากจำนวนสิวที่แพทย์ผู้ช่วยวิจัยท่านที่ 2 นับใกล้เคียงกับของท่านไหนมากกว่า (โดยห่างกันไม่เกิน 20%) ให้บันทึกค่าของท่านนั้น



รูปภาพที่ 2 แสดงบริเวณต่าง ๆ ในการนับสิว (Auffret N, et al)

6.2 ประเมินจากแพทย์โดยใช้ Investigator global evaluation acne (IGEA) โดยวัดเป็นคะแนนตั้งแต่ 0-5 คะแนน (โดย 0 คือไม่มีสิว, 5 คือเป็นส่วนใหญ่เป็นสิวกอักเสบ(Inflammatory lesion), สิวหนอง (Pustule), หรือสิวก้อนน้ำอักเสบ(Nodulocystic lesion))

7. แพทย์ผู้ทำวิจัยแนะนำอาสาสมัครเรื่องการรับประทานยาโดย Spironolactone 25 มิลลิกรัม จะรับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้าทุกวัน โดยหากลืมรับประทานและยังไม่เลยเที่ยง ให้รับประทานทันทีที่นึกได้ แต่หากเลยเที่ยงไปแล้ว ให้ไปรับประทานเม็ดของวันถัดไปเลย โดยไม่ต้องรับประทานเพิ่มเป็น 2 เม็ดในวันถัดไป พร้อมทั้งจดบันทึกจำนวนวันที่ลืมไว้เพื่อแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัย โดยผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ วิงเวียน คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะบ่อย ตึงคัดเต้านม เต้านมโตขึ้น และประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ และหากมีอาการไม่พึงประสงค์ให้โทรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง โดยหากแพทย์ผู้ทำวิจัยเห็นว่าเป็นอาการอันตรายหรือผู้ป่วยรู้สึกว่าการเหล่านี้นรบกวนชีวิตประจำวันจะพิจารณาหยุดยาทันทีและให้ออกจากวิจัย โดยจะรับผิดชอบดูแลอาการที่เกิดขึ้นจนหายดี
8. แพทย์ผู้ทำวิจัยแนะนำผู้เข้าร่วมวิจัยเรื่องการรับประทานยาโดย Doxycycline 100 มิลลิกรัม จะรับประทาน 1 เม็ดเข้าเย็นหลังอาหารทันทีทุกวัน และห้ามรับประทานพร้อมนม โดยหากลืมนินยา ให้รับประทานรอบถัดไปเลย โดยไม่ต้องรับประทานเพิ่มเป็น 2 เม็ด พร้อมทั้งจดบันทึกจำนวนวันที่ลืมไว้เพื่อแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัย โดยผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ ผื่นแพ้แสง คลื่นไส้ อาเจียน และหากมีอาการไม่พึงประสงค์ให้โทรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง โดยหากแพทย์ผู้ทำวิจัยเห็นว่าเป็นอาการอันตรายหรือผู้ป่วยรู้สึกว่าการเหล่านี้นรบกวนชีวิตประจำวันจะพิจารณาหยุดยาทันทีและให้ออกจากวิจัย โดยจะรับผิดชอบดูแลอาการที่เกิดขึ้นจนหายดี

9. แพทย์ผู้ทำวิจัยแนะนำผู้เข้าร่วมวิจัยเรื่องการทา A/BPO เน้นความสม่ำเสมอของการใช้ยาทาคือ ใช้ 1 ครั้งต่อวันทาก่อนนอน ปริมาณครึ่งช้อนนิ้วต่อครั้งทั่วหน้า โดยผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ แสบ แดง หรือลอกบริเวณหน้า ซึ่งสามารถใช้ครีมชุ่มชื้นทาที่บริเวณที่มีอาการได้หลังทายา A/BPO และหากมีอาการไม่พึงประสงค์ให้โทรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง โดยหากแพทย์ผู้ทำวิจัยเห็นว่าเป็นอาการอันตรายหรือผู้ป่วยรู้สึกว่าการเหล่านั้นรบกวนชีวิตประจำวันจะให้หยุดการใช้ยาทันทีและให้ออกจากวิจัย โดยจะรับผิดชอบดูแลอาการที่เกิดขึ้นจนหายดี
10. แนะนำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยใช้ผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับการทำความสะอาดหน้า การใช้ครีมชุ่มชื้น และครีมกันแดดที่ทีมวิจัยเตรียมไว้ให้ โดยไม่ให้เริ่มผลิตภัณฑ์หรือยาอื่นโดยไม่ปรึกษาแพทย์ และงดการกดสิว เลเซอร์ ฉีดสิว หรือหัตถการอื่นๆทุกชนิดบนใบหน้า ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ที่เข้าร่วมงานวิจัย
11. แพทย์ผู้ทำวิจัยแนะนำผู้เข้าร่วมวิจัยเรื่องการคุมกำเนิดโดยสามารถใช้ถุงยางอนามัยหรือใส่ห่วงคุมกำเนิด
12. ทำการติดตามอาสาสมัครหลังเริ่มใช้ยาทาและรับประทานยาที่จัดให้ ทุก 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในแต่ละครั้ง โดยในสัปดาห์ที่ 8 หากจำนวนสิวลดลงไม่เกิน 20% ให้แพทย์ผู้ทำวิจัยแจ้งผู้ช่วยวิจัย โดยหากเป็นกลุ่มที่ได้ Spironolactone ให้ผู้ช่วยวิจัยเพิ่มยาเป็น 2 เม็ดหลังอาหารเช้า ส่วนกลุ่มที่ได้ Doxycycline ให้รับประทานจำนวนเท่าเดิมไม่ปรับเพิ่มยา
13. แพทย์ผู้ทำวิจัยจะมีการสอบถามถึงความสม่ำเสมอในการใช้ยาทา การรับประทานยา และการใช้ผลิตภัณฑ์ใหม่ในช่วงที่ผ่านมา นับเม็ดยาที่เหลือ และซังยา A/BPO ที่เหลือ สอบถามอาการข้างเคียง จากนั้นจดบันทึกไว้
14. ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทำความสะอาดใบหน้า จากนั้นเมื่อครบเวลา 10 นาทีหลังล้างหน้าเสร็จจึงทำการนับจำนวนสิวดตามทีกล่าวมาในข้อ 6 พร้อมกับถ่ายรูปด้วยเครื่อง Visia®
15. ทุกเดือนติดตามค่าความดันโลหิต เจาะเลือดตรวจค่า Creatinine, Potassium, และส่งปัสสาวะตรวจ Urine pregnancy test
16. ประเมินผลการรักษาของยาทั้ง 2 ชนิดจากผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 12 สัปดาห์ โดยประเมินเป็นคะแนนความพึงพอใจจากการใช้ยาทั้งสองชนิดแยกกัน (Patient global assessment) ซึ่งเป็นแบบสอบถามประเมินความพึงพอใจจากการใช้ยาทั้งสองชนิด โดยวัดเป็นคะแนนตั้งแต่ 0-4 (ไม่พอใจมาก จนถึงพอใจมากตามลำดับ)

17. พิจารณาปรับการใช้ยาหรือคัดผู้ป่วยออกตาม Drop-out criteria ให้เหมาะสม
18. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับค่าชดเชยการเดินทางและเสียเวลา 300 บาทต่อครั้ง จำนวน 4 ครั้ง เป็นเงิน 1,200 บาทต่อคน ตลอดงานวิจัย

### 3.3 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ทำลำดับการสุ่มและจัดยา คือ ผู้ช่วยงานวิจัยซึ่งทราบชนิดของยาที่คนไข้จะได้รับมาก่อน, ผู้เก็บและบันทึกข้อมูลคือ แพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้มาก่อน และผู้ประเมินผลการรักษาคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 2 ท่าน โดย 1 ในนั้นเป็นคนเดียวกับแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้มาก่อน

โดยข้อมูลที่เก็บมีดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไป; อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง
2. การนับ จำนวน สิว ทั้งหมด; นับ ทั้ง Closed comedones, Open comedones, Erythematous papules, Pustules, Nodules
3. รูปหน้าของผู้ป่วย 3 มุม; มุมตรง, หน้าซ้าย, หน้าขวา ซึ่งถ่ายโดยเครื่อง Visia®
4. IGA score
5. ผลทางห้องปฏิบัติการ; Serum potassium, Serum creatinine, Urine pregnancy
6. ผลข้างเคียงจากยา Spironolactone, Doxycycline, A/BPO
7. น้ำหนักของ A/BPO ที่เหลือ/ จำนวนเม็ดยาที่เหลือของ Spironolactone, Doxycycline ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12
8. Patient global assessment; ประเมินความพึงพอใจของการใช้ยาจากผู้เข้าร่วมวิจัยหลังใช้ยาครบ 12 สัปดาห์ ในสามแง่มุมได้แก่ (โดย 0 คือไม่พอใจมาก และ 4 คือพอใจมาก)
  - a. การบริหารยาทา (เช่น การเก็บยา, ความรู้สึกเหนียวหลังทา, การทายา, ผลข้างเคียง)
  - b. การบริหารยารับประทาน (เช่น การเก็บยา, การรับประทานยา, ผลข้างเคียง)
  - c. การตอบสนองต่อการรักษา (เช่น สิวค่อยๆลดลง)

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

#### ข้อมูลเชิงคุณภาพ

ข้อมูลลักษณะนาม (Nominal scale) ได้แก่ ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ, อายุ, ผลข้างเคียงจากการ

ใช้ยา จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ

ข้อมูลลำดับ (Ordinal scale) ได้แก่ Investigator global evaluation acne (IGA) จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) และทดสอบความ



แตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square test, Patient global assessment จะแสดงเป็น Median และ Interquartile range และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Independent t test และ Mann-Whitney test

ข้อมูลต่อเนื่อง (Ratio scale) ได้แก่ ร้อยละความแตกต่างของปริมาณสีก่อนและหลังการใช้ยา จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย independent T – Test โดยผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA® (Stata/IC Version 16. College Station, TX)



### ข้อมูลเชิงปริมาณ

ข้อมูลต่อเนื่อง (Ratio scale) ได้แก่ ร้อยละความแตกต่างของปริมาณสิวก่อนและหลังการใช้ยา  
จะ  
แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย independent  
T – Test

โดยใช้โปรแกรม STATA® (Stata/IC Version 16. College Station, TX)

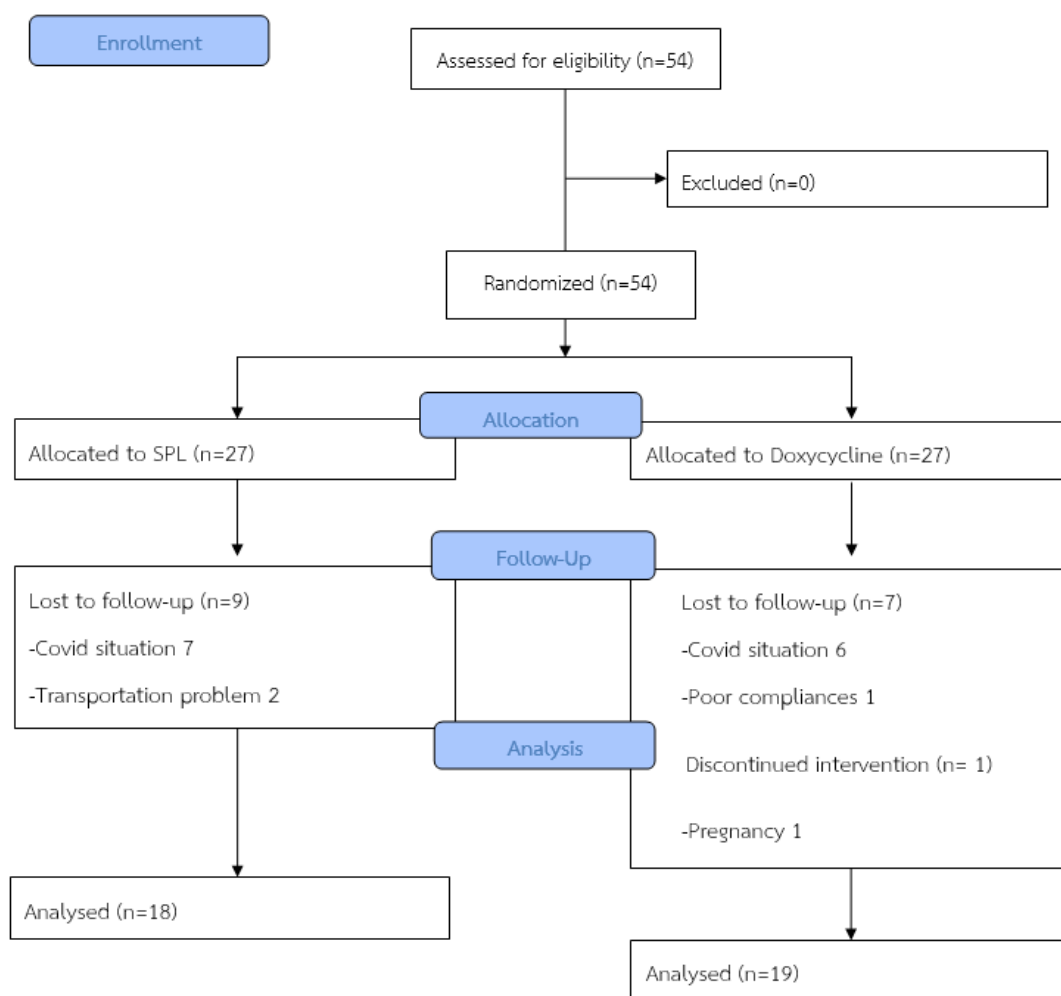
ชนิดของข้อมูล	การวิเคราะห์	สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์
1. Qualitative data 1.1 Categorical data : Age, Drug side effects	Proportion, Percentage	Descriptive analysis
1.2 Ordinal data  ● Patient global assessment  ● IGA	Median (IQR)  Mean and SD	Independent t test and Mann-Whitney test  Chi-square test
2. Quantitative data 2.1 Continuous data  ● Percent decrease of total acne count at week 12	Mean (SD)	Independent t test

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของข้อมูล การวิเคราะห์ และสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### การคัดเข้าคัดออกและการถอนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัย



แผนภูมิที่ 2 แสดงขั้นตอนการคัดเข้าคัดออกเพื่อได้มาซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัย

หลังรวบรวมประชากรตามเกณฑ์การคัดเข้าคัดออกแล้ว จะได้ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 54 คน จากนั้นจะสุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่ม คือ 1.กลุ่มที่ได้ Spironolactone 2.กลุ่มที่ได้ Doxycycline กลุ่มละ 27 คน โดยในกลุ่ม Spironolactone มีผู้เข้าร่วมวิจัยขาดการติดตามทั้งหมด 9 คน โดย 7 คนขาดการติดตามเนื่องจากสถานการณ์โควิด และอีก 2 คนขาดการติดตามเนื่องจากไม่สามารถเดินทางมาได้ ในกลุ่ม Doxycycline มีผู้เข้าร่วมวิจัยขาดการติดตามทั้งหมด 7 คน คน โดย 6 คนขาดการติดตามเนื่องจาก

สถานการณ์โควิด และอีก 1 คนขาดการติดตามเนื่องจากไม่สามารถเดินทางมาได้ 1 และมีผู้เข้าร่วมวิจัยหยุดได้รับยาในวิจัย 1 คน เนื่องจากตั้งครรภ์

### คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษาจากเกณฑ์การคัดเข้าในการศึกษาคือ คนไข้เพศหญิงที่อายุ 18 – 45 ปี ได้อาสาสมัครทั้งหมด 54 คน ซึ่งมีคนที่ติดตามครบจนถึงสัปดาห์ที่ 12 ทั้งสิ้น 27 คน โดยอายุเฉลี่ยของกลุ่ม Spironolactone คือ 26.4 ปี อายุต่ำสุดเท่ากับ 19 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 39 ปี, อายุเฉลี่ยของกลุ่ม Doxycycline คือ 26.5 อายุต่ำสุดเท่ากับ 18 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 35 ปี BMI ของกลุ่ม Spironolactone คือ 21.89, กลุ่ม Doxycycline คือ 21.49 (Intention to treat)

พบว่าจำนวนสิวก่อนเริ่มงานวิจัยของกลุ่ม Spironolactone และ Doxycycline ได้แก่ 79.26 ,93.3 ตามลำดับ โดย IGA ก่อนเริ่มวิจัยของกลุ่ม Spironolactone มี IGA 3 ทั้งสิ้น 96.3%, IGA 4 ทั้งสิ้น 3.7% และ Doxycycline มี IGA 3 ทั้งสิ้น 81.5%, IGA 4 ทั้งสิ้น 18.5% (Intention to treat) ซึ่งได้แสดงคุณลักษณะของประชากรในการศึกษาทั้งหมดไว้ในตารางที่ 4

	SPL (n=27)	Doxycycline (n=27)	P-value
Age	26.4 ± 5.7	26.5 ± 5.4	0.922
Body weight	56.22 ± 8.92	56.1 ± 8.96	0.959
Height	160.5 ± 5.7	161.4 ± 5.9	0.546
BMI	21.89 ± 3.89	21.49 ± 3.10	0.677

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (Intension to treat)

	SPL (n=18)	Doxycycline (n=19)	P-value
Age	26.44± 5.69	26.11± 5.25	0.851
Body weight	55.67 ± 8.77	55.19 ± 9.11	0.872
Height	160.56 ± 5.63	160.68 ± 6.37	0.949
BMI	21.57 ± 3.09	21.38 ± 3.40	0.859

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย (Per protocol)

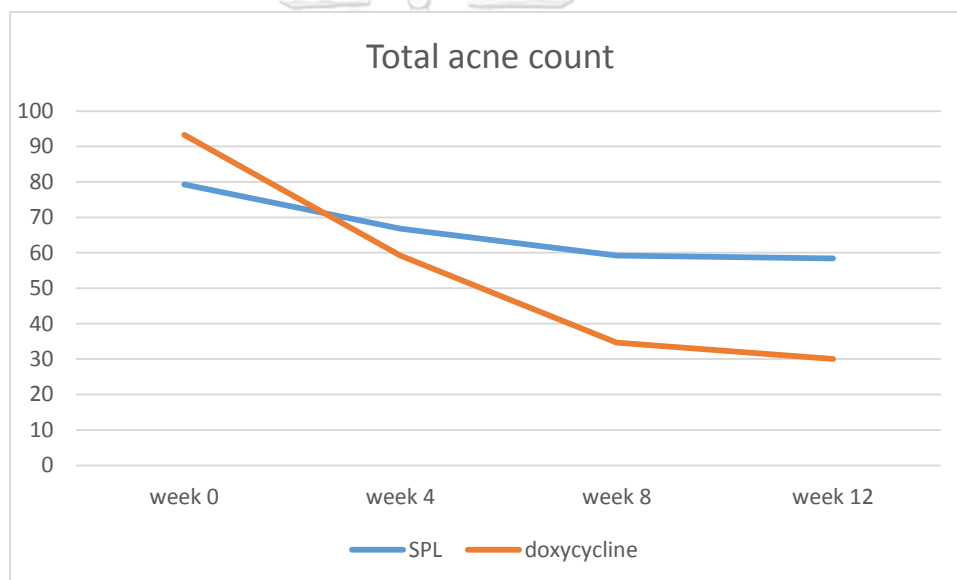
## Total acne count

จากการวิจัยเชิงทดลองนี้ ซึ่งเป็น Experimental study แบบ Randomized single blind non-inferiority trial โดยมีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้นเป็นผู้หญิงที่มีอายุระหว่าง 18-45 ปีจำนวน 37 คน (Per protocol) ที่มีสิ่วระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยกลุ่มแรกได้ Spironolactone คู่กับทา A/BPO และอีกกลุ่มได้ Doxycycline คู่กับทา A/BPO ในระยะเวลาทั้งสิ้นสามเดือน จากนั้นประเมินผลทุกเดือนโดยการนับจำนวนสิ่วทั้งหมด, ประเมิน IGA score เมื่อครบ 8 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้ Spironolactone หากสิ่วลดลงไม่เกิน 20% จะเพิ่ม Spironolactone จาก 25 เป็น 50 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ในวิจัยของเราไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดในกลุ่มนี้ที่ต้องเพิ่มเป็น 2 เม็ด และเมื่อครบ 12 สัปดาห์ให้ผู้ป่วยประเมินความพึงพอใจโดย Patient global assessment

เมื่อวิเคราะห์ร้อยละของจำนวนสิ่วที่ลดลงของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบที่ 0, 12 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของปริมาณสิ่วที่ลดลงของกลุ่ม Spironolactone หลังจากรับประทานยาไป 12 สัปดาห์ ต่ำกว่ากลุ่ม Doxycycline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม Spironolactone มีจำนวนสิ่วที่ลดลง 44.43%, กลุ่ม Doxycycline 60.31% ( $P$ -value 0.126) (Mean difference 15.88, 95%CI -4.64 to 36.41) ดังตารางที่ 6 เมื่อคำนวณแบบ Intention to treat และกลุ่ม Spironolactone มีจำนวนสิ่วที่ลดลง 64.28%, กลุ่ม Doxycycline 81.12% ( $P$ -value 0.022) (Mean difference 16.84, 95%CI 2.6 to 31.08) ดังตารางที่ 8 เมื่อคำนวณแบบ Per protocol พบว่า 95%CI ไม่ครอบคลุม -10 ในการคำนวณทั้งสองแบบตามค่าที่เราได้ตั้งขอบเขตไว้ในการคำนวณทั้งสองแบบ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่ากลุ่มที่ได้ Spironolactone ลดจำนวนสิ่วได้ต่ำกว่า

	SPL (n=27)	Doxycycline (n=27)	Mean difference (95%CI)	P-value
Week 0	79.26 ± 69.15	93.3 ± 77.7	-14.04 (-54.21, 26.13)	0.486
Week 4	66.81 ± 74	59.19 ± 40.37	7.63 (-25.15, 40.41)	0.641
Week 8	59.26 ± 77.17	34.63 ± 24.98	24.63 (-7.19, 56.45)	0.125
Week 12	58.37 ± 78.76	30.04 ± 24.68	28.33 (-4.06, 60.73)	0.084
%Change	-44.43 ± 39.35	-60.31 ± 35.71	15.88 (-4.64, 36.41)	0.126

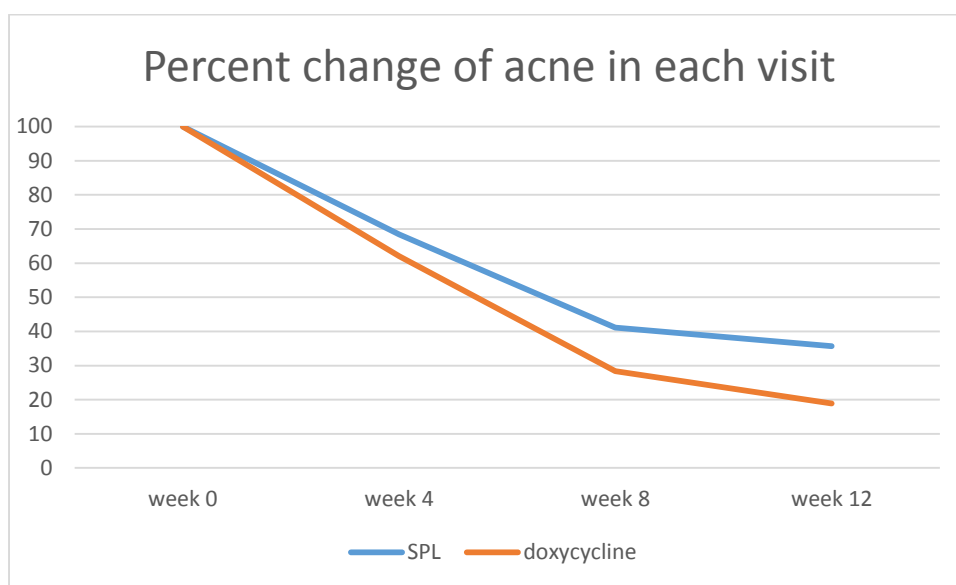
ตารางที่ 6 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม  
(Intention to treat in last observation carried forward)



แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Intention to treat)

	n	SPL (n=27)	n	Doxy (n=27)	Mean difference (95%CI)	P-value
%Change at visit 2	21	-31.61 ± 34.53	21	-37.96 ± 21.99	6.35 (-11.85, 24.54)	0.484
%Change at visit 3	19	-58.88 ± 18.9	20	-71.59 ± 17.42	12.72 (0.93, 24.5)	0.035*
%Change at visit 4	18	-64.28 ± 27.39	19	-81.12 ± 13.24	16.84 (2.6, 31.08)	0.022*

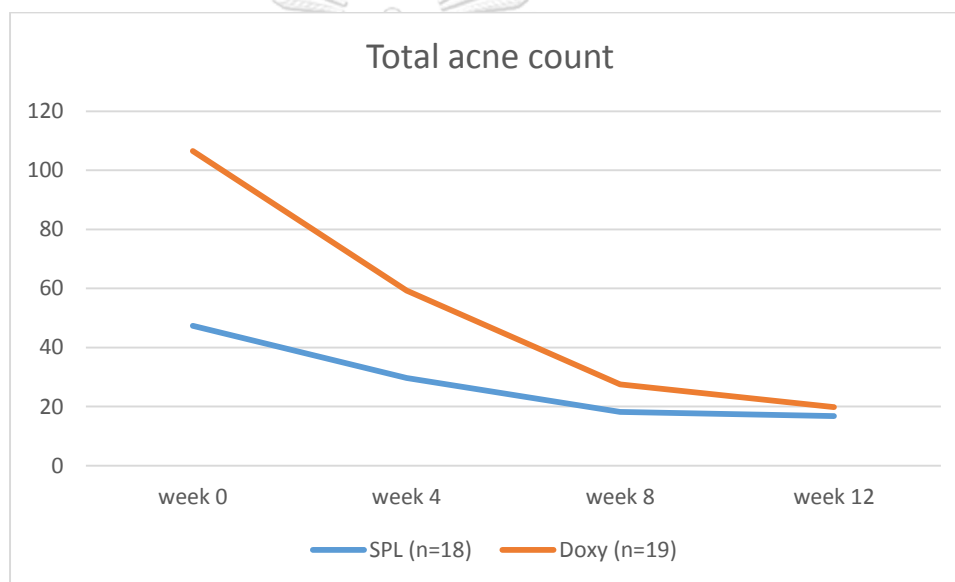
ตารางที่ 7 แสดงร้อยละของปริมาณสิวที่ลดลงในแต่ละครั้งของการติดตามคนไข้



แผนภูมิที่ 4 แสดงร้อยละของปริมาณสิวที่ลดลงในแต่ละครั้งของการติดตามคนไข้

	SPL (n=18)	Doxycycline (n=19)	Mean difference (95%CI)	P-value
Week 0	47.39 ± 24.81	106.53 ± 89.62	-59.14 (-103.6, -14.67)	0.012*
Week 4	29.67 ± 18.1	59.32 ± 47.64	-29.65 (-53.9, -5.4)	0.019*
Week 8	18.17 ± 11.3	27.53 ± 24.21	-9.36 (-22.03, 3.31)	0.141
Week 12	16.83 ± 19.76	19.79 ± 20.74	-2.96 (-16.49, 10.58)	0.660
%Change	-64.28 ± 27.39	-81.12 ± 13.24	16.84 (2.6, 31.08)	0.022*

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Per protocol)



แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Per protocol)



รูปที่ถ่ายจากเครื่อง Visia® แสดงรูปหน้าของผู้เข้าร่วมวิจัย



Week 0

รูปภาพที่ 3 แสดงภาพถ่ายของผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม Spironolactone



Week 12



Week 0

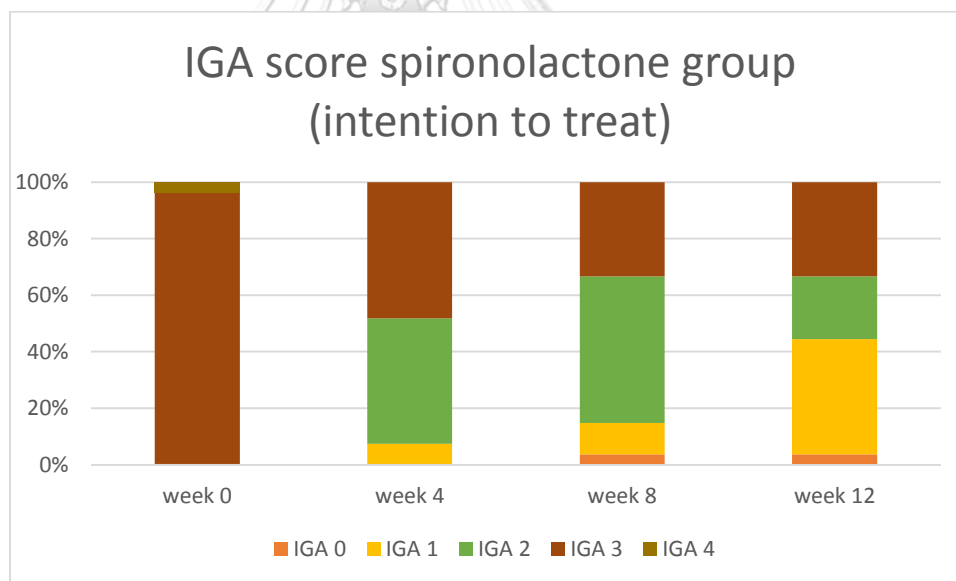
รูปภาพที่ 4 แสดงภาพถ่ายของผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม Doxycycline



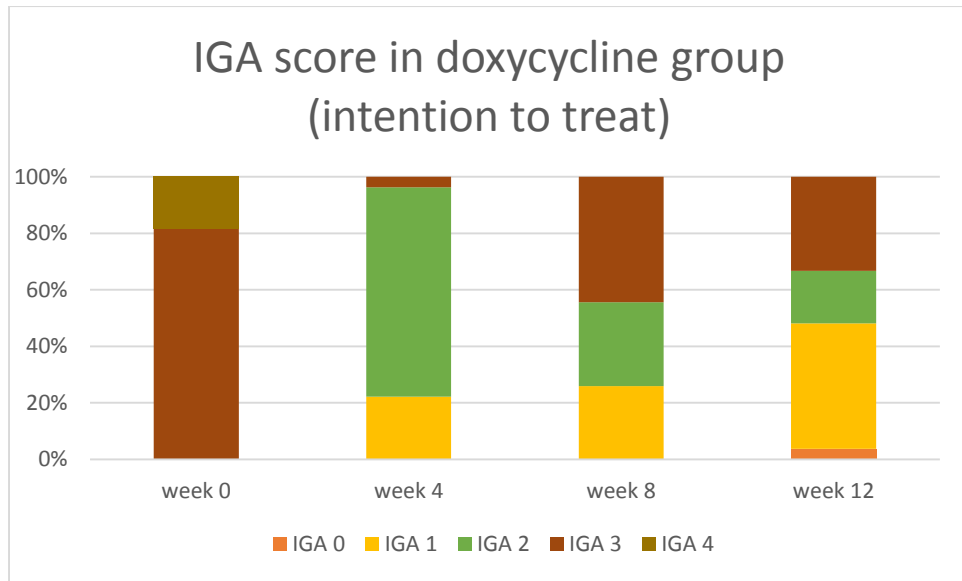
Week 12

หลังได้ยาครบที่สัปดาห์ที่ 12 ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ค่า IGA score ลดมากกว่าเท่ากับ 2 ชั้นหรือผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1 ในกลุ่ม Spironolactone เท่ากับ 44.6% และในกลุ่ม Doxycycline เท่ากับ 48.1% ซึ่งค่าของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value 0.785) เมื่อคิดแบบ Intention to treat (โดยในกลุ่ม Spironolactone และ Doxycycline มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ค่า IGA score ลดมากกว่าเท่ากับ 2 ชั้นเท่ากับ 12, 13 คนตามลำดับ และมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1 ในกลุ่ม Spironolactone และ Doxycycline เท่ากับ 12, 13 คนตามลำดับ) ซึ่งได้แจกแจงให้ดูตามแผนภูมิที่ 6-8

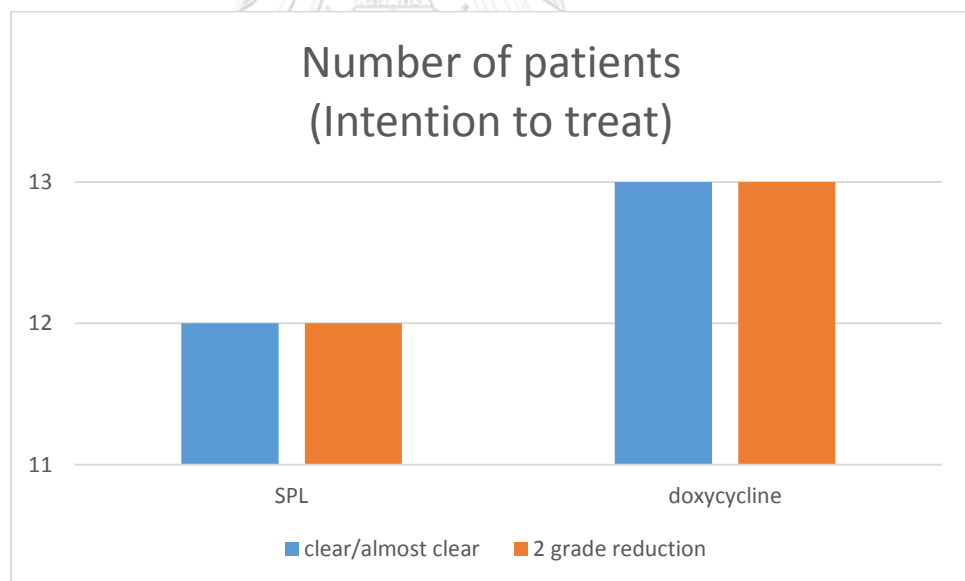
ส่วนในการคิดแบบ Per protocol มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ค่า IGA score ลดมากกว่าเท่ากับ 2 ชั้นหรือผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1 ในกลุ่ม Spironolactone เท่ากับ 66.7% และในกลุ่ม Doxycycline เท่ากับ 68.4% ซึ่งค่าของทั้งสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P$ -value 0.909) (โดยในกลุ่ม Spironolactone และ Doxycycline มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ค่า IGA score ลดมากกว่าเท่ากับ 2 ชั้นเท่ากับ 12, 13 คนตามลำดับ และมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1 ในกลุ่ม Spironolactone และ Doxycycline เท่ากับ 12, 13 คนตามลำดับ) ซึ่งได้แจกแจงให้ดูตามแผนภูมิที่ 9-11



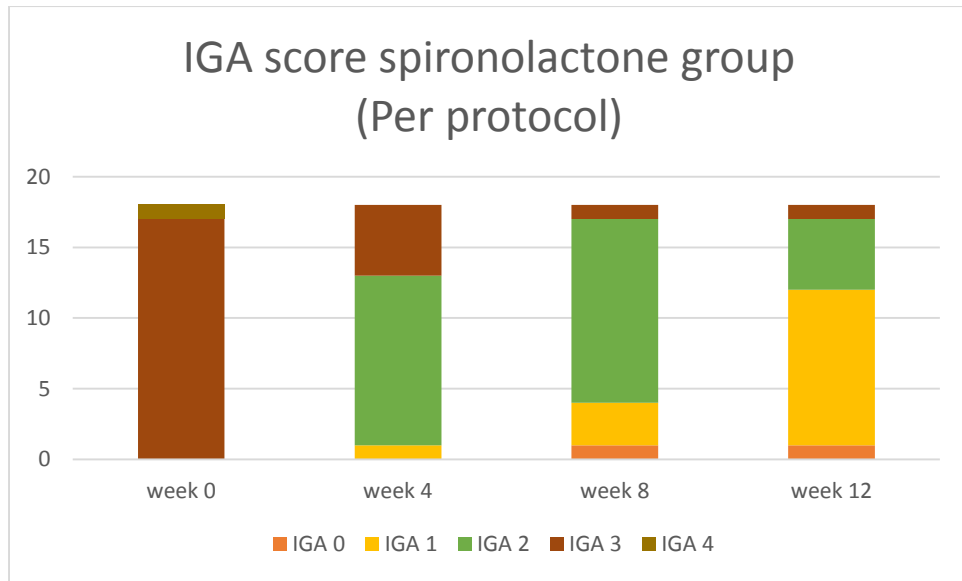
แผนภูมิที่ 6 แสดงค่า IGA score ใน สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ของกลุ่ม SPL  
(Intention to treat)



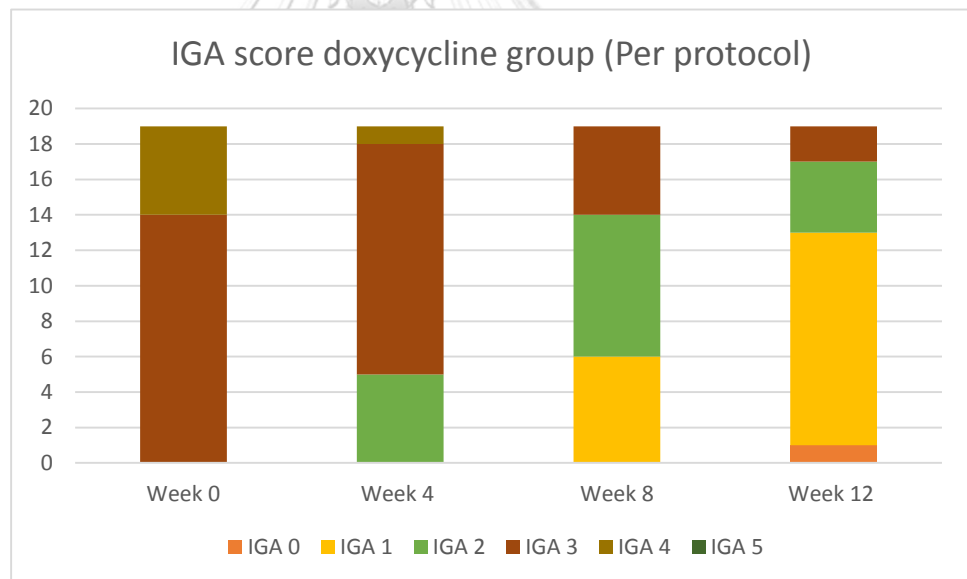
แผนภูมิที่ 7 แสดงค่า IGA score ใน สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ของกลุ่ม Doxycycline (Intention to treat)



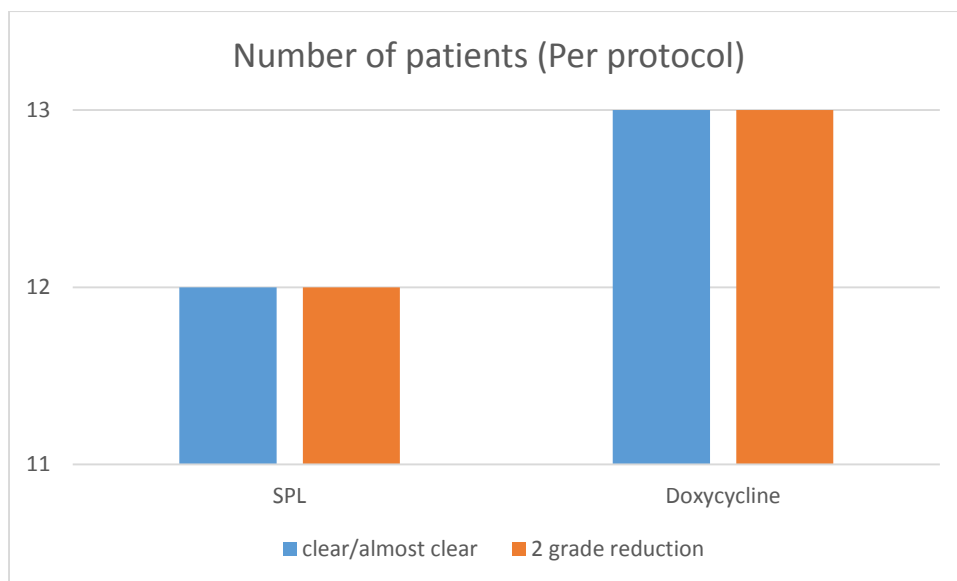
แผนภูมิที่ 8 แสดงจำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ IGA score ลดมากกว่าเท่ากับ 2 ชั้น (Clear/almost clear) หรือผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1 (2 grade reduction)



แผนภูมิที่ 9 แสดงค่า IGA score ใน สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ของกลุ่ม Spironolactone  
(Per protocol)



แผนภูมิที่ 10 แสดงค่า IGA score ใน สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์ของกลุ่ม Doxycycline  
(Per protocol)



แผนภูมิที่ 11 แสดงจำนวนของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ IGA score ลดมากกว่าเท่ากับ 2 ชั้น (Clear/almost clear)หรือผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IGA score ลดลงเหลือ 0 หรือ 1 (2 grade reduction)



## ผลข้างเคียงที่พบระหว่างการทำวิจัย

Group	Menstrual irregularities	Breast tenderness	Fatigue	Dizziness	Weight gain	Nausea
SPL (n=27)						
Week 4 (n=20)	1			2		
Week 8 (n=19)	1					
Week 12 (n=18)						
Doxycycline (n=27)						
Week 4 (n=21)						4
Week 8 (n=20)						1
Week 12 (n=19)						1

ตารางที่ 9 ผลข้างเคียงที่พบแต่ละสัปดาห์ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม(Intention to treat)

ในกลุ่ม Spironolactone พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการวิงเวียน 2 คน (10%) และพบผู้เข้าร่วมวิจัยมีประจำเดือนผิดปกติ 1 คน (5%) หลังรับประทานยาไป 4 สัปดาห์ และพบผู้เข้าร่วมวิจัยมีประจำเดือนผิดปกติ 1 คน (5.3%) หลังรับประทานยาไป 8 สัปดาห์ ในกลุ่ม Doxycycline พบผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการคลื่นไส้ 4 คน (19.0%) หลังรับประทานยาไป 4 สัปดาห์, 1 คน (5%) หลังรับประทานยาไป 8, 1 คน (5.3%) หลังรับประทานยาไป 12 สัปดาห์ (Intention to treat)

Group	Menstrual irregularities	Breast tenderness	Fatigue	Dizziness	Weight gain	Nausea
SPL (n=18)						
Week 4				1		
Week 8	1					
Week 12						
Doxycycline (n=19)						
Week 4						2
Week 8						1
Week 12						1

ตารางที่ 10 ผลข้างเคียงที่พบแต่ละสัปดาห์ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม (Per protocol)

ในกลุ่ม Spironolactone พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการวิงเวียน 1 คน (5.9%) หลังรับประทานยาไป 4 สัปดาห์ และพบผู้เข้าร่วมวิจัยมีประจำเดือนผิดปกติ 1 คน (5.9%) หลังรับประทานยาไป 8 สัปดาห์ ในกลุ่ม Doxycycline พบผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการคลื่นไส้ 2 คน (10.5%) หลังรับประทานยาไป 4 สัปดาห์, 1 คน (5.3%) หลังรับประทานยาไป 8 และ 12 สัปดาห์ (Per protocol)

## ปริมาณยาที่เหลือนในแต่ละครั้งที่มาติดตาม

### 1. A/BPO

ปริมาณยา A/BPO ที่เหลือนในแต่ละครั้งที่มาติดตาม พบว่าไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 9 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปริมาณ A/BPO ที่ใช้ในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน

	Spiroinolactone	Doxycycline	P-value
Week 4	0.09 ± 0.13	0.13 ± 0.14	0.343
Week 8	0.21 ± 0.25	0.09 ± 0.12	0.094
Week 12	0.13 ± 0.19	0.14 ± 0.13	0.790

ตารางที่ 11 แสดงค่าเฉลี่ย (Mean) และค่า Standard deviation ของปริมาณ A/BPO ที่เหลือนในแต่ละครั้งที่มาติดตาม (สัปดาห์ที่ 4, 8, 12)

### 2. Spiroinolactone/Doxycycline

ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดที่ล้มรับประทานยาเกิน 15 ครั้งในสามเดือน (ตามเกณฑ์การคัดออกที่ตั้งไว้)

ปริมาณยา Spiroinolactone และ Doxycycline ที่เหลือนในแต่ละครั้งที่มาตรวจติดตาม พบว่าไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 10 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปริมาณ A/BPO ที่ใช้ในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน

	Spiroinolactone	Doxycycline	P-value
week 4	1.12 ± 2.2	1.16 ± 1.74	0.952
week 8	0.65 ± 1.54	1.26 ± 1.73	0.269
week 12	1.12 ± 2.09	0.79 ± 1.78	0.614

ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ย (Mean) และค่า Standard deviation ของปริมาณเม็ดยาของ Spiroinolactone และ Doxycycline ที่เหลือนในแต่ละครั้งที่มาติดตาม (สัปดาห์ที่ 4, 8, 12)

## ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### 1. ค่า Creatinine

พบว่าไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดที่มีค่า Creatinine สูงผิดปกติ (ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยมีค่า Creatinine เกิน 1.4 ตามเกณฑ์การคัดออกที่ตั้งไว้) ละพบว่าค่า Creatinine ของทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกัน

	Spironolactone	Doxycycline	P-value
Week 0	0.66 ± 0.1	0.65 ± 0.1	0.876
Week 4	0.67 ± 0.09	0.67 ± 0.12	0.938
Week 8	0.67 ± 0.08	0.66 ± 0.11	0.854
Week 12	0.68 ± 0.14	0.66 ± 0.1	0.735

ตารางที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ย (Mean) และค่า Standard deviation ของค่า Creatinine ของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์

### 2. ค่า Potassium

ไม่พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดมีภาวะโพแทสเซียมสูง (Hyperkalemia) หลังรับประทานยา Spironolactone หรือ Doxycycline และพบว่าค่า Potassium ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

	Spironolactone	Doxycycline	P-value
Week 0	3.95 ± 0.3	4.01 ± 0.26	0.552
Week 4	3.85 ± 0.25	4.05 ± 0.41	0.090
Week 8	3.86 ± 0.23	3.95 ± 0.28	0.290
Week 12	3.91 ± 0.28	3.9 ± 0.31	0.954

ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ย (Mean) และค่า Standard deviation ของค่า Potassium ของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 0, 4, 8, 12 สัปดาห์

### 3. ค่า Urine pregnancy test

มีคนไข้แค่ 1 คนในกลุ่มที่ได้ Doxycycline ที่ Drop out ออกจากงานวิจัยเนื่องจากตั้งครรภ์ (Urine pregnancy test positive) นอกจากนั้นตรวจไม่พบการตั้งครรภ์จากปัสสาวะในผู้เข้าร่วมวิจัยคนอื่นๆ



การประเมินความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย (Patient global assessment)

Patient global assessment	SPL (n=18)	Doxy (n=19)	P-value
1. Topical drug administration	4 (4, 4)	4 (4, 4)	0.969
2. Oral drug administration	4 (4, 4)	4 (4, 4)	0.330
3. Patient's satisfaction	4 (4, 4)	4 (4, 4)	0.521

ตารางที่ 15 แสดงค่ากลาง (Median (interquartile range)) ของ Patient global assessment

ได้ผลว่าผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มประเมินให้ 4 เกือบทุกแง่มุม โดยได้แสดงค่า Median และ Interquartile range ไว้ตามตารางที่ 15

## บทที่ 5

### อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

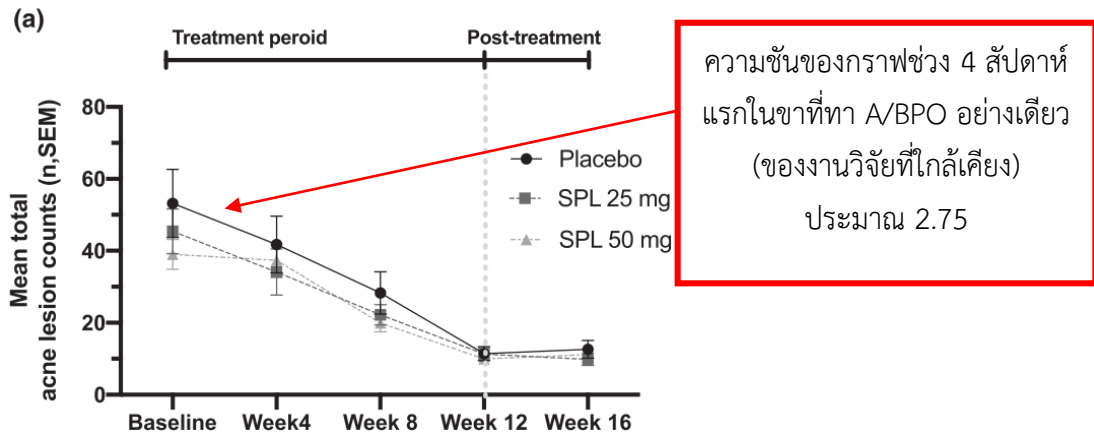
#### อภิปรายผล

แนวทางการรักษาสิวในปัจจุบันตาม American Academy of Dermatology แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน โดยเฉพาะกลุ่ม Tetracycline เป็นระยะเวลาสามเดือนเป็นการรักษาที่แนะนำอันดับแรกในสิวะระดับปานกลางถึงรุนแรง<sup>17</sup> เช่นเดียวกับกับแนวทางการรักษาใน Thai Clinical Practice Guidlline<sup>1</sup> และมีการแนะนำให้ใช้ Spironolactone เป็นการรักษาทางเลือกสำหรับสิวะในผู้หญิงบางกลุ่ม<sup>18</sup> ตัวอย่างเช่นในกลุ่มคนใช้สิวะผู้หญิงที่มีต่อการใช้ยาปฏิชีวนะ<sup>3</sup>

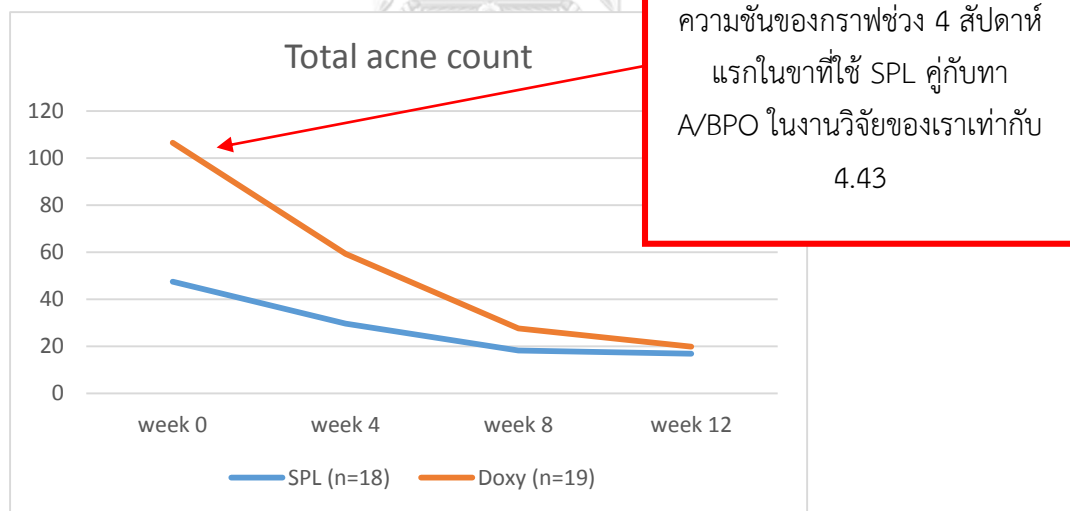
ถึงแม้ประสิทธิภาพในการรักษาสิวะของ Doxycycline จะเหนือกว่า Spironolactone ในงานวิจัยของเราแต่การใช้ยาปฏิชีวนะแบบรับประทานมักจะถูกจำกัดการใช้ที่ไม่เกินสามเดือน เพื่อป้องกันการดื้อยา<sup>17</sup> ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า Spironolactone อาจเป็นตัวเลือกที่ดีสำหรับการใช้ในระยะยาว ใน Retrospective studies 2 ฉบับ ฉบับแรกของ Isvy-Joubert A, Nguyen JM, Gaultier A, et al ในปี 2017 พบว่าอัตราการหายของคนที่ใช้สิวะระดับอ่อนถึงรุนแรงจำนวน 70 คน เท่ากับ 71% หลังใช้ยาสไปโรโนแลคโตนปริมาณต่ำ ( $\leq 150$  mg/day) นานหกเดือน<sup>3</sup> อีกหนึ่งงานวิจัยของ Charny JW, Choi JK, James WD ในปี 2017 พบว่ามีคนใช้สิวะ 110 คนใช้ Spironolactone 100-200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยคนที่ติดตามนานที่สุดติดตามไปจนถึง 17 เดือน และมี CASS score ลดลง 73.1% และพบว่าคนใช้ 46% มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา แต่ในจำนวนนี้มีแค่ 5% ที่รบกวนชีวิตจนต้องหยุดยา<sup>9</sup> และมี RCT ที่ถูกตีพิมพ์ใน J Dermatol ในปี 2020 ของ Patiasikunt M และคณะที่ทำที่หน่วยผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้ทำการวิจัยในกลุ่มตัวอย่างผู้หญิงที่เป็นสิวะระดับปานกลางอายุ 25-45 ปีทั้งหมด 63 คน กลุ่มที่ได้ Spironolactone 50 มิลลิกรัมนาน 12 สัปดาห์ มีอัตราการหายของสิวะมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถ (75% vs 30% for both rates; odds ratio, 7.0; 95% CI, 5.6–8.3; P = 0.01) และไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ได้ Spironolactone 25 หรือ 50 มิลลิกรัม แต่พบว่าอัตราการหายของสิวะแปรผันตามปริมาณ Spironolactone ที่ได้ (Dose-respond trend)<sup>19</sup>

ถึงแม้ว่าประสิทธิภาพของ Spironolactone คู่กับการทา A/BPO เมื่อดูที่สัปดาห์ที่ 12 ดูใกล้เคียงกับการทา A/BPO เพียงอย่างเดียวเมื่อเทียบกับงานวิจัยที่ใกล้เคียงของ Patiasikunt M และคณะ ซึ่งร้อยละของสิวะที่ลดลงอยู่ที่ประมาณ 78.57% (จากจำนวนสิวะเฉลี่ย 53.2เม็ดเหลือ 11.4เม็ด) ซึ่งในงานวิจัยของเราในกลุ่มที่ได้ Spironolactone กับ A/BPO ลดสิวะได้ 64.28% แต่หากมาเทียบอัตราการลดลงของสิวะ พบว่าการรับประทาน Spironolactone ควบคู่ ช่วยเพิ่มอัตราการลดลงของสิวะในช่วงแรกได้เร็วกว่าการทา A/BPO อย่างเดียวอย่างชัดเจน โดยดูได้จากความชันของกราฟใน

แผนภูมิที่ 12 ในเส้น Placebo (แสดงถึงขาที่ทา A/BPO อย่างเดียว) เทียบกับแผนภูมิที่ 13 ในเส้น SPL (แสดงถึงขาที่รับประทาน Spironolactone คู่กับทา A/BPO ในงานวิจัยของเรา)



แผนภูมิที่ 12 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่มาติดตาม (ทุก 4 สัปดาห์) ในงานวิจัยของ Patiyasikunt M และคณะ โดยกราฟเส้นวงกลมที่ระบุว่า Placebo แสดงถึงกลุ่มผู้เข้าวิจัยที่ทา A/BPO อย่างเดียว



แผนภูมิที่ 13 แสดงจำนวนสิวในแต่ละครั้งที่คนไข้มาติดตามทั้งสองกลุ่ม (Per protocol) (เหมือนกับแผนภูมิที่ 3)

โดยกราฟเส้นที่ฟ้าแสดงขาที่ทา A/BPO คู่กับรับประทาน Spironolactone

นอกจากนี้ ผลการวิจัยของเราพบว่าการใช้ Spironolactone ที่ช่วยลดจำนวนสิวทั้งหมด 64.28% ในระยะเวลาในสามเดือนถือว่าได้ผลค่อนข้างดี และได้รับความพึงพอใจจากคนไข้เมื่อดูจากการประเมิน Patient global assessment ทั้งสามแง่มุมไม่ว่าจะเป็นเรื่องการบริหารยาทา การ

บริหารยารับประทาน และความพึงพอใจโดยรวม ไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้ Spironolactone และกลุ่มที่ได้ Doxycycline และทุกคนมีความเห็นตรงกันว่ายอมรับการใช้ Spironolactone ในการรักษา สิวระดับปานกลางถึงรุนแรง

### จุดแข็งของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Spironolactone เทียบกับ Doxycycline เมื่อใช้คู่กับ A/BPO ต่อการลดลงของจำนวนสิวทั้งหมดเทียบเป็นร้อยละ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่มีการศึกษาแบบเทียบยาสองตัวนี้มาก่อน งานวิจัยนี้จึงถือเป็นการศึกษาแรก ที่เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มอำพรางฝ่ายเดียวและเป็นการทดลองเพื่อพิสูจน์ว่า ยาตัวหนึ่งไม่ด้อยกว่ายาอีกตัว (Single-blind, randomized non-inferiority trial) นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ทำการศึกษานำร่อง (Pilot study) ในอาสาสมัคร 10 ราย ก่อนที่จะทำการศึกษาเต็มรูปแบบ เพื่อหาข้อมูลมาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง

สำหรับการประเมินผลการทดลอง ได้มีการออกแบบให้สามารถประเมินได้อย่างครอบคลุม ทั้ง Objective assessment ได้แก่ การนับจำนวนสิวโดยแพทย์ผู้ทำวิจัย และ Subjective assessment ได้แก่ การประเมินโดยแพทย์โดยใช้ IGA score และการประเมินโดยอาสาสมัครเอง ตอบติดตามครบที่ 12 สัปดาห์ อีกทั้งยังมีการบันทึกภาพถ่ายด้วยเครื่อง Visia® และ กล้องถ่ายภาพดิจิทัลร่วมด้วย และมีการบันทึกเม็ดยาที่เหลือแต่ละครั้งซึ่งสามารถช่วยประเมินความสม่ำเสมอในการรับประทานยา และปริมาณยาที่ใช้ไปได้

### ข้อจำกัดในการทำวิจัย

1. งานวิจัยชิ้นนี้ ศึกษาเฉพาะในผู้เข้าร่วมวิจัยคนไทย ที่มี Fitzpatrick skin type III-IV จึงอาจมีข้อจำกัดกรณีต้องการนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น หรือ Fitzpatrick skin type อื่นๆ
2. ในงานวิจัยทำตั้งแต่เดือนมีนาคม 2563 จนถึงเดือนพฤษภาคม 2564 และสภาพอากาศจะมีทั้งช่วงหน้าร้อน และหน้าหนาวต่างกัน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยภายนอกที่มีผลต่อสภาพผิว และส่งผลต่อสิวลักษณะที่แตกต่างกันได้
3. ในงานวิจัยไม่ได้ห้ามผู้เข้าร่วมวิจัยแต่งหน้าเนื่องจากให้อยากให้คงสภาพเหมือนการใช้ชีวิตประจำวันจริงมากที่สุด ดังนั้นผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละคนอาจใช้เครื่องสำอางต่างกัน และอาจส่งผลต่อสิวลักษณะหนึ่งที่แตกต่างกันได้
4. ในงานวิจัยนี้เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลส่วนหนึ่งของงานวิจัยทั้งหมดเท่านั้น ซึ่งยังไม่ได้ผู้เข้าร่วมวิจัย (N) ตามที่ได้คำนวณไว้ ดังนั้นผลที่ได้อาจยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน ต้องรอการคำนวณเมื่องานวิจัยเสร็จสมบูรณ์อีกครั้ง

### สรุปผล

การใช้ Spironolactone คู่กับทา A/BPO ในการรักษาสิวในผู้หญิงระดับปานกลางถึงรุนแรงในระยะเวลาสามเดือน ดีกว่าการใช้ Doxycycline คู่กับทา A/BPO อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งได้ผลไม่แตกต่างกันทั้งในการคำนวณแบบ Per protocol และ Intension to treat สำหรับ IGA score พบว่ากลุ่ม Spironolactone และกลุ่ม Doxycycline ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### ข้อเสนอแนะ

1. อาจทำการวิจัยที่ปรับเพิ่มปริมาณ Spironolactone ตั้งแต่เริ่มต้น เพื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม Doxycycline
2. อาจมีการออกแบบอุปกรณ์เพื่อใช้ตรวจ A/BPO เพื่อให้ปริมาณการทาแต่ละครั้งให้คงที่มากขึ้นในผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละคน



### บรรณานุกรม

1. Thailand DSo. Clinical Practice Guildline for Acne 2011.
2. Bowe WP, Doyle AK, Crerand CE, Margolis DJ, Shalita AR. Body image disturbance in patients with acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*2011;4:35-41.
3. Isvy-Joubert A, Nguyen JM, Gaultier A, et al. Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol*2017;27:393-398.
4. Sewon Kang MA, Anna L. Bruckner, Alexander H. Enk, David J. Margolis, Amy J. McMichael, Jeffrey S. Orringer. *Fitzpatrick*. Vol 1. 9th ed.
5. Menard RH, Stripp B, Gillette JR. Spironolactone and testicular cytochrome P-450: decreased testosterone formation in several species and changes in hepatic drug metabolism. *Endocrinology*1974;94:1628-1636.
6. Corvol P, Michaud A, Menard J, Freifeld M, Mahoudeau J. Antiandrogenic effect of spiro lactones: mechanism of action. *Endocrinology*1975;97:52-58.
7. Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol*1984;111:209-214.
8. Barbieri JS, Choi JK, Mitra N, Margolis DJ. Frequency of Treatment Switching for Spironolactone Compared to Oral Tetracycline-Class Antibiotics for Women With Acne: A Retrospective Cohort Study 2010-2016. *J Drugs Dermatol*2018;17:632-638.
9. Charny JW, Choi JK, James WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *Int J Womens Dermatol*2017;3:111-115.
10. Thiede RM, Rastogi S, Nardone B, et al. Hyperkalemia in women with acne exposed to oral spironolactone: A retrospective study from the RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports) program. *Int J Womens Dermatol*2019;5:155-157.
11. Zeichner JA. Evaluating and treating the adult female patient with acne. *J Drugs Dermatol*2013;12:1416-1427.
12. <https://www.drugs.com/drug-interactions/spironolactone.html>.
13. Rathnayake D, Sinclair R. Use of spironolactone in dermatology. *Skinmed*2010;8:328-332; quiz 333.
14. Grandhi R, Alikhan A. Spironolactone for the Treatment of Acne: A 4-Year Retrospective Study. *Dermatology*2017;233:141-144.

15. Rehman H SU, Majeed MM, Bokhari MA. Treatment of post adolescent female acne with spironolactone and low dose Isotretinoin. *Med Forum Mon.* 2018;29(5):2–6 (ISSN 1029385X).
16. Elshimy N, Whitehouse H, Blakeway E, Eady A, Layton A. Is it necessary to monitor serum electrolytes in healthy women using spironolactone for the treatment of acne? *Br J Dermatol.* 2017;177:74–5.
17. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*2016;74:945-973.e933.
18. Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. *Clin Dermatol*2017;35:168-172.
19. Patiyasikunt M, Chancheewa B, Asawanonda P, Noppakun N, Kumtornrut C. Efficacy and tolerability of low-dose spironolactone and topical benzoyl peroxide in adult female acne: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatol*2020;47:1411-1416.



บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**





# ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

**แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัวแรกเข้าวิจัย (วันที่.....)**

1. อายุ..... ปี
2. น้ำหนัก..... กก. ส่วนสูง..... ซม.
3. โรคประจำตัว.....
4. โรคประจำตัวคนในครอบครัว.....
5. ประวัติประจำเดือน ( ) สม่ำเสมอ ( ) ไม่สม่ำเสมอ
  - a. วันแรกของประจำเดือนครั้งล่าสุด.....
  - b. จำนวนวันของรอบเดือนแต่ละครั้ง(Duration).....
  - c. ระยะห่างของรอบเดือน(Interval).....
6. ประวัติการแพ้ยา ( ) ไม่มี ( ) มี
 

ชื่อยา..... อาการ.....

ชื่อยา..... อาการ.....

ชื่อยา..... อาการ.....
7. การรักษาสิ่วที่เคยใช้ก่อนหน้านี้
  - a. .... ระยะเวลา/จำนวนครั้งที่ใช้ .....
  - b. ( ) ยังใช้อยู่ ( ) หยุดใช้มา.....วัน
  - c. .... ระยะเวลา/จำนวนครั้งที่ใช้ .....
  - d. ( ) ยังใช้อยู่ ( ) หยุดใช้มา.....วัน
  - e. .... ระยะเวลา/จำนวนครั้งที่ใช้ .....
  - f. ( ) ยังใช้อยู่ ( ) หยุดใช้มา.....วัน
  - g. .... ระยะเวลา/จำนวนครั้งที่ใช้ .....
  - h. ( ) ยังใช้อยู่ ( ) หยุดใช้มา.....วัน
  - i. .... ระยะเวลา/จำนวนครั้งที่ใช้ .....
  - j. ( ) ยังใช้อยู่ ( ) หยุดใช้มา.....วัน
  - k. .... ระยะเวลา/จำนวนครั้งที่ใช้ .....
  - l. ( ) ยังใช้อยู่ ( ) หยุดใช้มา.....วัน

**แบบบันทึกผล (สำหรับแพทย์)**

ครั้งที่ ..... วันที่.....

Total number of Acne vulgaris

	แถมขวา	ใต้กรามขวา	แถมซ้าย	ใต้กรามซ้าย	หน้าผาก	จมูก	คาง
Close comedone							
Open comedone							
Inflammatory papules							
Pustules							
Nodules							

IGA score

..... 0 = Clear, residual pigmentation and erythema may be seen.

..... 1 = Almost clear, with a few scattered open or closed comedones and very few papules.

..... 2 = Mild acne, in which <50% of the face is involved with a few comedones, papules and pustules

..... 3 = Moderate acne, in which >50% of the face is involved with many papules, pustules, comedones and a maximum of one nodule.

..... 4 = Severe acne, in which the entire face is involved, covered with many papules, pustules, comedones and rare nodules.

..... 5 = Very severe acne, with highly inflammatory lesions covering the whole face with the presence of nodules

**LAB**

Creatinine (Cr).....

Potassium (K).....

Urine pregnancy test (UPT).....

BP .....

**แบบประเมินติดตามการรักษา(สำหรับผู้ป่วย)**

ครั้งที่ ..... วันที่.....

- ท่านรับประทานยาครบหรือไม่  ใช่  ไม่  
ขาดไป.....ครั้ง  
หลังลืม  ข้ามเม็ดนั้นไป  กินชดเชยเพิ่มในรอบถัดไป
- ท่านทายา Epiduo® ครบหรือไม่  ใช่  ไม่  
ขาดไป.....ครั้ง
- ผลข้างเคียงจากการใช้ยา  ไม่มี  มีโปรดระบุ  
.....ระยะเวลาที่เป็นหลังจากเริ่มใช้ยา.....วัน  
ผลข้างเคียงหายได้โดย.....ใช้ระยะเวลา.....วัน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

### แบบประเมินหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 12(สำหรับผู้ป่วย)

ครั้งที่ ..... วันที่.....

1. การประเมินความพึงพอใจจากการใช้ยาทั้งสองชนิดของผู้ป่วย (Patient global assessment)

หัวข้อ	ไม่พอใจมาก → พอดีมาก				
	0	1	2	3	4
1. การบริหารยาทา เช่น การเก็บยา, ความเหนียวเหนอะหนะ, การทายา ผลข้างเคียง เป็นต้น					
2. การบริหารยารับประทาน เช่น การเก็บยา, การรับประทานยา, ผลข้างเคียง เป็					
3. การตอบสนองต่อการรักษา เช่น สีค่อยๆ ลดลง เป็นต้น					

2. หากท่านจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษา ท่านยอมรับผลการรักษาในยาแต่ละชนิดหรือไม่

ยอมรับ       ไม่ยอมรับ

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	พรรณวดี ตันติพลับทอง
วัน เดือน ปี เกิด	13 มิถุนายน 2536
สถานที่เกิด	จังหวัดยะลา ประเทศไทย
วุฒิการศึกษา	การศึกษา พ.ศ. 2559 แพทยศาสตร์บัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2562 นิสิตปริญญาโท ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาทจวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย การทำงาน พ.ศ. 2559-2560 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี พ.ศ. 2560-2561 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2 โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ จังหวัดกรุงเทพมหานคร ที่อยู่ปัจจุบัน
	698/94 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน เขตพญาไท กทม 10400