**การศึกษาเปรียบเทียบของการฉีดโบทูลินั่มท็อกซินชนิด เอ ใต้ผิวหนังระหว่างขนาดยาต่ำและขนาดยามาตรฐานในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ**

มโนรส มงคลิก1\*, เทพ เฉลิมชัย2

1, 2สํานักเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

\*อีเมล: mmmanoros@gmail.com

**บทคัดย่อ**

ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิเป็นภาวะที่ร่างกายมีการหลั่งเหงื่อมากผิดปกติบริเวณรักแร้โดยไม่มีสาเหตุที่แน่ชัด พบบ่อยได้ในช่วงวัยรุ่นจนถึงผู้ใหญ่ ทำให้ผู้ที่มีภาวะความผิดปกตินี้สูญเสียความมั่นใจและส่งผลต่อการใช้ชีวิตประจำวัน การใช้โบทูลินั่มท็อกซินฉีดใต้ผิวหนังเป็นวิธีหนึ่งที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาภาวะนี้ เนื่องจากได้ผลดีและมีความปลอดภัย โดยงานวิจัยนี้ทำเพื่อศึกษาประสิทธิผลของการลดเหงื่อระหว่างการฉีดโบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต (กลุ่มทดลอง) เปรียบเทียบกับการฉีดโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต (กลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน) ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ปฐมภูมิ โดยแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบแบบครึ่งข้างในคนเดียวกัน โดยทำการสุ่มเลือกรักแร้หนึ่งข้างสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต เป็นกลุ่มทดลองจำนวน 16 ข้าง และรักแร้ข้างตรงข้ามสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต เป็นกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานจำนวน 16 ข้าง โดยจะการฉีดโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอครั้งเดียวในครั้งแรกที่มา และศึกษาติดตามเพียงอย่างเดียวอีก 2 ครั้งที่ 4 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา การประเมินผลได้แก่ ค่าคะแนนการประเมินความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติที่ประเมินโดยอาสาสมัคร การวัดระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น จากจำนวนอาสาสมัคร 16 คนที่เข้าร่วมโครงการ มีอายุเฉลี่ย 34.2 ± 6.1 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 68.8 เพศชายร้อยละ 30.2 แล้วเมื่อติดตามครบ 12 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มทดลองด้านรักแร้ข้างที่ฉีดโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิด เอ ขนาดยา 25 ยูนิต มีประสิทธิผลดีในการลดเหงื่อจากค่าคะแนนความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (Hyperhidrosis Disease Severity Score, HDSS) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 (p=0.653) นอกจากนั้นกลุ่มทดลองด้านรักแร้ข้างที่ฉีดโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิด เอ ขนาดยา 25 ยูนิต มีประสิทธิผลดีในการลดระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนังที่รักแร้เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 (p =0.988) และไม่พบผลข้างเคียงใดๆ สรุปว่า การฉีดโบทูลินั่มท็อกซินชนิด เอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต มีประสิทธิผลดีเทียบเท่ากับขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิตในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ สามารถใช้ขนาดยานี้เป็นทางเลือกในการรักษาและลดจำนวนที่ใช้จ่ายต่อครั้งได้

**คำสำคัญ:** ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ, โบทูลินั่มท็อกซินชนิด เอ, ขนาดยา

**A comparative study between intradermal low-dose versus standard-dose of Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis**

Manoros Mongkalig1\*, Thep Chalermchai2

1, 2School of Anti-Aging and Regenerative Medicine, Mae Fah Luang University

\*email: mmmanoros@gmail.com

**Abstract**

Primary axillary hyperhidrosis, a condition which characterized by abnormal excessive sweating on axillary area without primary cause, is commonly found in adolescents and adults. This condition affects personal loss of their self-confidence and limits normal daily living activities on affected person. Intralesional Botulinum toxin type A injection had been approved as standard treatment for primary axillary hyperhidrosis by US-FDA because of its highly effective and good safety profile. This study aimed to compare clinical efficacy between low-dose 25 units (intervention group) versus standard-dose 50 units (control group) of intradermal Botulinum toxin A injection for the treatment of primary axillary hyperhidrosis. All subjects were divided into half-comparative groups in the same person and were randomly assigned to receive either 25 units of Botulinum toxin A 25 units on one side of axilla or 50 units on contralateral side as intra individual, split-side comparison. There were 16 sides of axilla in the intervention group and 16 sides of axilla in the control group. The study was scheduled for 12 weeks duration, including single treatment of Botulinum toxin A injection at baseline and 2 consecutive follow-up visits (at 4th and the 12th week). Study outcomes evaluation included Hyperhidrosis Disease Severity Score (HDSS), trans-epidermal water loss (TEWL) and adverse effects. There were 16 subjects being enrolled. The mean age (SD) was 34.2 ± 6.1 years. There were 68.8 % in females and 30.2% in male sex. The study showed statistically significant HDSS reduction after a treatment of low-dose 25 units intradermal Botulinum toxin A injection by comparing with the pre-treatment visit. Nevertheless, there was no difference on HDSS reduction at the 4th and the 12th week visit between the two groups (p=0.653). Moreover, 25 units of Botulinum toxin A injection group revealed significantly better reduction of TEWL by comparing with the baseline visit. Meanwhile there was no difference on TEWL reduction at the 4th and the 12th week visit between the two groups (p =0.988). There was no adverse effect. In conclusion, low-dose, 25 units intradermal Botulinum toxin A injection had equal clinical efficacy to standard-dose, 50 units. Since this result enables to decrease in the overall cost of treatment, low- dose, 25 units intradermal Botulinum toxin A injection can be applied as an option for primary axillary hyperhidrosis treatment.

**Keywords:** Primary axillary hyperhidrosis, Botulinum toxin type A, dose

**บทนำ**

ร่างกายคนเราปกติจะมีการหลั่งเหงื่อออกมาระบายความร้อนเพื่อรักษาอุณหภูมิร่างกายให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม หากร่างกายมีการหลั่งเหงื่อออกเป็นจำนวนมากเกินจำเป็นหรือแม้ในสภาพอากาศปกติจนส่งผลต่อการใช้ชีวิตประจำวัน จะเรียกภาวะนี้ว่า “ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (Hyperhidrosis)” (Moraites, Vaughn, & Hill, 2014)ภาวะนี้พบได้ในช่วงวัยรุ่นจนถึงผู้ใหญ่ ทั้งผู้หญิงและผู้ชาย แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามสาเหตุ คือ กลุ่ม ปฐมภูมิ (primary hyperhidrosis) ที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน และกลุ่มทุติยภูมิ (secondary hyperhidrosis) ที่มีสาเหตุจากความผิดปกติในร่างกาย สำหรับทางกายวิภาคและจุลกายวิภาคของเนื้อเยื่อของต่อมเหงื่อกลับไม่พบความผิดปกติในผู้ป่วยภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติทั้งจำนวน ขนาด และรูปร่าง (Bovell, Clunes, & McEwan, 2001) ทำให้เชื่อว่าสาเหตุของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติน่าจะมาจากความผิดปกติของการควบคุมจากสมองส่วนกลางมากกว่าความผิดปกติของต่อมเหงื่อโดยตรง (Schieman , Gelfand, & Grondin, 2010)

กลุ่มเหงื่อออกมากปฐมภูมิ (primary hyperhidrosis) สามารถเกิดได้ทั่วทั้งตัว หรือเฉพาะจุด เช่น บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า รักแร้ หรือใบหน้า (Kreyden, Schmid-Grendelmeier, & Burg, 2001) สามารถเรียกชื่อภาวะตามจุดที่มีการหลั่งเหงื่อผิดปกติ โดยหากความผิดปกติเกิดขึ้นที่รักแร้ จะเรียกว่า ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ (primary axillary hyperhidrosis) ทั้งนี้รักแร้เป็นบริเวณที่ทำให้ผู้ที่มีภาวะความผิดปกตินี้สูญเสียความมั่นใจได้เป็นอย่างมาก เนื่องจากเป็นบริเวณที่เห็นได้ชัดเจนโดยเฉพาะบริเวณเสื้อผ้าที่สวมใส่ และมักพบปัญหาเรื่องกลิ่นอับชื่นร่วมด้วย โดยวินิจฉัยจากอาการมีเหงื่อมากผิดปกติที่เห็นได้ชัดเจน มีอาการอย่างน้อย 6 เดือนและไม่มีสาเหตุชัดเจน และเข้าเกณฑ์วินิจฉัยอย่างน้อย 2 ใน 6 ข้อ (Haider & Solish, 2005) ดังนี้คือ มีอาการเหงื่อออกมากผิดปกติทั้งสองข้างและสมมาตรกันส่งผลต่อชีวิตประจำวันมีอาการแรกเริ่มก่อนอายุ 25 ปีแสดงอาการอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ มีประวัติคนในครอบครัวมีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติและไม่มีอาการหลั่งเหงื่อมากขณะนอนหลับ

หนึ่งในการรักษาในภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิปัจจุบันคือ การใช้โบทูลินั่มท็อกซินฉีดใต้ผิวหนัง ซึ่งเป็นวิธีได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาได้ผลดีและมีความปลอดภัยสูง (Cohen & Solish, 2003) โดยขนาดยาของโบทูลินั่มท็อกซินชนิด เอ ที่ใช้รักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ในปัจจุบันอยู่ที่ 1 ยูนิตต่อพื้นที่ผิวตารางเซนติเมตรหรือประมาณ 50-100 ยูนิตต่อร้กแร้หนึ่งข้าง ถึงแม้วิธีนี้จะเป็นที่นิยมมาก แต่ต้องยอมรับว่ามีข้อจำกัดในแง่ผลลัพธ์ที่ไม่ถาวร มีความจำเป็นต้องรักษาซ้ำทุก 4-6 เดือน (Glaser et al., 2015) ซึ่งนับเป็นค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง ทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่สามารถเข้าถึงการักษาด้วยวิธีนี้ได้ ซึ่งที่ผ่านมายังมีข้อมูลการศึกษาวิจัยค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับขนาดยาที่ใช้รักษาและในปัจจุบันยังไม่พบว่ามีการกำหนดขนาดยาของโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ที่เหมาะสมสำหรับการรักษาภาวะนี้ที่ชัดเจนออกมา (Trindade de Almeida, Secco, & Carruthers, 2011) ผู้วิจัยมีแนวคิดว่าหากลดขนาดยาที่ใช้น้อยลงแต่ยังให้ประสิทธิผลการลดเหงื่อได้ดีจะช่วยลดภาระค่าใช้จ่าย ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการักษาได้มากขึ้น จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้เพื่อที่จะศึกษาถึงประสิทธิผลระหว่างการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิด เอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิตเปรียบเทียบกับการฉีดโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิด เอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ปฐมภูมิ ผลของงานวิจัยนี้อาจเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษาให้มีทางเลือกในการตัดสินใจเลือกใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิด เอ ขนาดยาต่ำหรือมาตรฐานในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ได้ต่อไป

สำหรับการทบทวนวรรณกรรมของผู้วิจัยพบการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยาครั้งแรกในปี 1999 เริ่มดำเนินการโดยใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ (Abobotulinum toxin) ขนาด 200 ยูนิต เปรียบเทียบกับยาหลอกแบบปิดบังผู้ให้การรักษาและผู้รับการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิแล้วประเมินผลด้วยการวัดปริมาณเหงื่อ digitised ninhydrin-strain sheet และมีการประเมินความเจ็บปวดระหว่างทำการรักษา (visual analogue scale; VAS) ในสัปดาห์ที่ 3 สัปดาห์ 8 และสัปดาห์ 13 ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่าง Abobotulinum toxin และ placebo อยู่ที่ 34.5% ในสัปดาห์ที่ 3 36.9% ในสัปดาห์ที่ 8 และ 28.4% ในสัปดาห์ที่ 13 ส่วนการประเมินความเจ็บปวดระหว่างทำการรักษามีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 3 56.5%, ในสัปดาห์ที่ 8 67.4% และในสัปดาห์ที่ 13 62.5% (p<0.001) โดยพบว่ามีผลข้างเคียงเกิดขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 1 ในผู้ป่วย 2 รายคือมีอาการคันบริเวณที่รักษาและท้องผูก (Glaser, Hebert, Pariser, & Solish, 2007)

ในปี 2005 การศึกษาของ Heckmann M. และคณะ ที่ได้ทำการเปรียบเทียบการใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ (Abobotulinum toxin) ขนาดยาต่ำ 100 ยูนิตหนึ่งข้างและ 200 ยูนิตอีกหนึ่งข้าง ในผู้ป่วยภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ทั้งสองข้างจำนวน 37 คน แล้วพบว่าทั้งสองขนาดยามีประสิทธิภาพลดเหงื่อบริเวณรักแร้ของอาสาสมัครได้ดี ไม่แตกต่างกัน รวมถึงความปลอดภัย (Heckmann & Plewig, 2005)

ในปี 2007 มีการเปรียบเทียบการใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ (Onabobotulinum toxin) ขนาด 50 ยูนิตหนึ่งข้างและ 75 ยูนิตอีกหนึ่งข้าง ในผู้ป่วยภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ทั้งสองข้างจำนวน 322 คน แล้วประเมินผลลัพธ์ด้วย The Hyperhidrosis Disease Severity Scale ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้ Onabobotulinum toxin มีผลคะแนน HDSS ดีขึ้น 2 คะแนน คิดเป็น 75% ในกลุ่มที่ได้ขนาดยา 75 ยูนิตและ 50 ยูนิต และ 25% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (p<0.001) ระยะเวลาของผลการลดเหงื่อโดยเฉลี่ยแล้วกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 75 ยูนิตจะอยู่ที่ 197 วัน ขนาด 50 ยูนิต 205 วัน และ placebo 96 วัน ตามลำดับ โดยไม่มีพบผลข้างเคียง (Glaser et al., 2007)

ในประเทศสหรัฐอเมริกานั้น ส่วนใหญ่การรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิด้วยการฉีดโบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ Abobotulinum toxin จะใช้ขนาดยาอยู่ที่ 50 ยูนิต ต่อรักแร้ 1 ข้าง โดยฉีดที่ความลึกในระดับชั้นผิวหนังแค่ 10 ถึง 20 จุด ในปริมาณจุดละ 0.1 - 0.2 มล. แต่จุดการฉีดมีระยะห่าง 1 ถึง 2 ซม. ขึ้นอยู่กับขนาดรักแร้และบริเวณที่มีภาวะเหงื่อออกมากเกินไป (Furlan, Mailis, & Papagapiou, 2000) ซึ่งแม้การฉีดเข้าระดับชั้นใต้ผิวหนังอาจลึกเกินไปเช่นฉีดเข้าไปในชั้นไขมันก็ไม่ก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือลดประสิทธิภาพลงแต่อย่างใด

จากการศึกษาวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติชนิดปฐมภูมิบริเวณรักแร้ด้วยการฉีดโบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอมีการใช้ขนาดยาที่แตกต่างกันซึ่งส่วนใหญ่มักจะอยู่ระหว่าง 50 - 100 ยูนิต และไม่พบว่ามีความแตกต่างในแง่ประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยโบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอที่ขนาดยาสูงกว่า (Moya et al., 2006)

สมมติฐานของงานวิจัยนี้คือ การใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำ จะมีประสิทธิผลในการลดเหงื่อวัดที่วัดจาก 1) การประเมินด้วยคะแนน HDSS ลดลงแตกต่าง 2) ระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (TEWL) ลดลงแตกต่างกันและ และ 3) ได้รับผลข้างเคียง เทียบกับการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนังในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

Hyperhidrosis Disease Severity Score (HDSS) ในงานวิจัยนี้ คือการประเมินความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติที่ประเมินโดยอาสาสมัครที่เข้าร่วม โดยใช้เพียง 1 คำถาม (Scherder & Bouma, 2000) ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** การประเมินความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติด้วย Hyperhidrosis Disease Severity Score

|  |  |
| --- | --- |
| **คะแนน** | **ข้อใดที่อธิบายผลกระทบต่อชีวิตประจำวันของการหลั่งเหงื่อของผู้ป่วยได้ดีที่สุด** |
| 1 | การหลั่งเหงื่อน้อยมากจนไม่เป็นที่สังเกตและไม่ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันเลย |
| 2 | การหลั่งเหงื่อพอประมาณ สร้างความยุ่งยากต่อการดำเนินชีวิตประจำวันบ้างบางครั้ง |
| 3 | การหลั่งเหงื่อมากแทบไม่สามารถควบคุมได้สร้างความลำบากต่อการดำเนินชีวิตประจำวันบ่อยครั้ง |
| 4 | การหลั่งเหงื่อมากไม่สามารถควบคุมได้ สร้างความลำบากต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน |

ส่วน Trans-epidermal water loss (TEWL) คือระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนังชั้นหนังกำพร้า โดยงานวิจัยนี้จะใช้เครื่อง TEWA-meter (13) วัดการสูญเสียน้ำจากผิวหนังที่รักแร้เพื่อประเมินทางอ้อมในด้านการขับเหงื่อ

อาการไม่พึงประสงค์ (side effects) ในงานวิจัยนี้จะหมายถึงผลไม่พึ่งประสงค์จากการรักษา ทั้งการบาดเจ็บความเสียหายต่อผู้ป่วย ได้แก่ ความเจ็บปวดจากการรักษา รอยเขียวช้ำ รอยแดง หรือผิวแห้ง รวมถึงการแพ้ยา

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดเหงื่อระหว่างการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำเทียบกับการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss measurement) หลังการรักษาระหว่างการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำเทียบกับการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความเจ็บปวดระหว่างการรักษาและผลข้างเคียง (adverse effects) จากการ ใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำเทียบกับการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

**ระเบียบวิธีวิจัย**

**วิธีดำเนินการวิจัย**

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่มเลือก มีกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานแบบแบ่งครึ่งร่างกาย และปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยฝ่ายเดียว เป็นแบบ randomized, controlled, intra-individual split side comparison, single-assessor-blinded, experimental study ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างจากผู้เข้าร่วมวิจัยชายและหญิงที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกและสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ที่อายุ 25 - 60 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ และมีคะแนนประเมินจากเกณฑ์ HDSS ระดับคะแนน 2 ถึง 4 คะแนน ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานครจำนวน 16 คน โดยคํานวณขนาดตัวอย่างเพื่อใช้ในการศึกษาแบบไม่เป็นอิสระต่อกัน (Dependent variable outcome) เนื่องจากทำแบบสองข้างในคนเดียวกัน อ้างอิง จากงานวิจัยโดย Paisal Rummaneethorn และ Thep Chalermchai (Rummaneethorn & Chalermchai, 2020) กำหนดค่า α = 0.05, β = 0.20 (power=ร้อยละ 80) ได้จำนวนขนาดตัวอย่างเท่ากับ 15 คน กำหนดให้เพิ่มอีกร้อยละ 10 กรณีผู้เข้าร่วมวิจัยออกจากงานวิจัย (dropout rate) ดังนั้นงานวิจัยนี้ต้องมีจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยเท่ากับ 16 คน

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่โครงการและประเมินความรุนแรงของการหลั่งเหงื่อที่รักแร้ทั้งสองข้าง ผู้วิจัยจะทำการสุ่มเลือกรักแร้ด้านซ้ายและขวาในคนเดียวกันเพื่อแบ่งเป็นการรักษาแบบกลุ่มทดลองหรือกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน โดยผู้วิจัยทำการสุ่มเลือกรักแร้หนึ่งข้างสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต เป็นกลุ่มทดลองจำนวน 16 ข้าง และรักแร้ข้างตรงข้ามสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต เป็นกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานจำนวน 16 ข้าง ก่อนทำการรักษา ผู้วิจัยจะทำการถ่ายรูปผิวหนังบริเวณรักแร้ทั้งสองข้างที่ทำการทดสอบ iodine starch test เพื่อยืนยันและประเมินความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ ทำการวัดค่า TEWL เครื่อง Tewameter® TM 300 ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายจะได้รับการรักษาเพียงครั้งเดียวในสัปดาห์แรก และติดตามผลการรักษาอีก 2 ครั้งในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 อ้างอิงระยะเวลาศึกษาติดตามจากงานวิจัยของ Paisal Rummaneethorn และ Thep Chalermchai (Rummaneethorn & Chalermchai, 2020) โดยติดตามผลด้วย คะแนน HDSS ค่า TEWL ความเจ็บปวดระหว่างการรักษาและผลข้างเคียง โดยถ้าพบว่ามีอาการแพ้หรือผลข้างเคียงเกิดขึ้นผู้ทำการวิจัยจะรีบให้การรักษาทันทีและบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างละเอียด เมื่อครบ 12 สัปดาห์ นอกจากนี้หากผู้วิจัยพบรักแร้ของผู้ร่วมวิจัยกลุ่มทดลองที่ได้รับการฉีดโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิด เอขนาดยาต่ำ ให้ผลการรักษาต่ำกว่ามาตรฐาน ไม่มีการลดลงของเหงื่อเป็นไปตามที่ควร ผู้วิจัยจะให้การรักษาโดยการฉีดโบทูลินั่มท็อกซิน ชนิด เอเพิ่มอีก 25 ยูนิต ให้แก่ผู้ร่วมวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ว่าสอดคล้องกับแนวทางจริยะธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญาเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) รายงานเบลมองต์ (Belmont Report) แนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของสภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH-GCP)

**สถิติที่ใช้ในการวิจัย**

1. โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ คือ โปรแกรม IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21.0 for Windows

2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ เพศ, อาชีพ, ประวัติครอบครัวมีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ รายงานผลเป็น ความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (percentage) ส่วนช่วงอายุ, ระยะเวลาที่มีอาการ รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)

3. ใช้สถิติ McNemar’s Chi square test และ Cochran’s Q test ในการเปรียบเทียบคะแนน HDSS ของสองกลุ่มในแต่ละช่วงเวลา

4. ใช้สถิติ Repeated measure, analysis of variance, ANOVA ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS ใช้ Repeated measure, ANOVA test ร่วมกับ post hoc test with least squared difference test (LSD) ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS baseline ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 และใช้ Mc Nemar test เปรียบเทียบร้อยละของจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคะแนน HDSS ลดลงมากกว่า 2 ระดับขึ้นไป

5. ใช้สถิติ Repeated measure, analysis of variance, ANOVA ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TEWL ใช้ Repeated measure, ANOVA test ร่วมกับ post hoc test with least squared difference test (LSD) ในการเปรียบเทียบผลต่างค่าเฉลี่ยของคะแนน TEWL และใช้ Paired student t test เปรียบเทียบร้อยละการลดลงของค่า TEWL เมื่อเทียบ baseline ก่อนการรักษา กับหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 4 และ 12

6. ใช้สถิติ Wilcoxon sign-rank test ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนนความเจ็บปวดระหว่างการรักษา

7. กำหนดค่า p-value ≤ 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance)

**ผลการวิจัย**

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

**ตารางที่ 2** ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **คุณลักษณะทั่วไป** | | | | **จำนวน** | | **ร้อยละ** |
| **เพศ, จำนวน (ร้อยละ)** | | | |  | |  |
|  | | | หญิง | 11 | | 68.8 |
|  | | | ชาย | 5 | | 31.2 |
| **อายุ (ปี)** | | | |  | |  |
|  | | Mean ± SD | | 34.2 ± 6.1 | | |
|  | | Min-Max | | 26 - 48 | | |
| **อาชีพ, จำนวน (ร้อยละ)** | | | |  | | |
|  | Student | | | 4 | | 25 |
|  | Governmental officer | | | 8 | | 50 |
|  | Business | | | 2 | | 12.5 |
|  | other | | | 2 | | 12.5 |
| **ระยะเวลาที่มีอาการ, ปี** | | | |  | | |
|  | >5 ปี | | | 5 | | 31.2 |
|  | >10 ปี | | | 2 | | 12.5 |
|  | >20 ปี | | | 9 | | 56.3 |
| ประวัติครอบครัวมีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ, จำนวน (ร้อยละ) | | | | 5 | 31.2 | |

\* SD = standard deviation

จากตารางที่ 2 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 16 คน เพศชายจำนวน 5 คน (ร้อยละ 31.2) และเพศหญิงจำนวน 11 คน (ร้อยละ 68.8) มีค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 34.2 ± 6.1 ปี อาชีพ นักเรียน/นักศึกษา คิดเป็นร้อยละ 25 พนักงานรัฐ คิดเป็นร้อยละ 50 นักธุรกิจ คิดเป็นร้อยละ 12.5 และอื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 12.5 ส่วนใหญ่มีอาการเหงื่อออกมากผิดปกติมานานมากกว่า 20 ปี คิดเป็นร้อยละ 56.3 มีอาการนานมากกว่า 10 ปี ร้อยละ 12.5 และมากกว่า 5 ปี ร้อยละ 31.2 และมีประวัติคนในครอบครัวมีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ คิดเป็นร้อยละ 31.2

**ผลการวิจัยหลัก (primary outcome)**

**1. ประสิทธิผลการลดเหงื่อ**

**1.1 คะแนน HDSS ก่อนการรักษาและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 4 และ 12**

**ตารางที่ 3** เปรียบเทียบคะแนน HDSS ระหว่างกลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีด 50 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ ที่ baseline ก่อนการรักษาและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 4 และ 12

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **HDSS, n(%)** | **Toxin 25 u. (n=16)** | **Toxin 50u. (n=16)** | ***p* value** |
| Baseline |  |  |  |
| 2 | 3(18.8) | 3(18.8) | 1.00 |
| 3 | 8(50.0) | 8(50.0) |  |
| 4 | 5(31.2) | 5(31.2) |  |
| Week-4 |  |  |  |
| 1 | 15(93.8) | 13(81.3) | 0.2850 |
| 2 | 1(6.2) | 3(18.7) |  |
| Week-12 |  |  |  |
| 1 | 10(62.5) | 9(56.2) | 0.7190 |
| 2 | 6(37.5) | 7(43.8) |  |

หมายเหตุ : \*ใช้สถิติ McNemar’s Chi square test และ Cochran’s Q test

จากตารางที่ 3 แสดงให้เห็นว่าคะแนน HDSS ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน ไม่แตกต่างกัน ทั้งก่อนการรักษาและหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 (p=1.00, 0.2850, 0.7190 ตามลำดับ)

**1.2 ค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS ที่ก่อนการรักษา (baseline) และหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12**

**ตารางที่ 4** เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS ระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับการรักษาด้วยใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต และกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน ที่ได้รับการรักษาด้วยใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต ในแต่ละช่วงเวลา ที่ก่อนการรักษา (baseline) และหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS/ช่วงเวลา** | **Toxin 25 u. (n=16)** | | **Toxin 50 u. (n=16)** | | **p value\*** | **p value\*\*** |
| **Mean** | **S.D.** | **Mean** | **S.D.** |
| **ก่อนการรักษา** | 3.12 | 0.72 | 3.12 | 0.72 | **1.00** | **0.653** |
| **สัปดาห์ที่ 4** | 1.06 | 0.25 | 1.19 | 0.4 |  |  |
| **สัปดาห์ที่ 12** | 1.37 | 0.5 | 1.44 | 0.51 |  |  |
| **p value** | **<0.001** | | **<0.001** | |  |  |

หมายเหตุ : \*Paired t test เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่ baseline ระหว่างสองกลุ่ม

\*\*Two-way, repeated measure, Analysis of variance, ANOVA test เทียบระหว่างสองกลุ่มที่เวลาต่างๆ กัน

จากตารางที่ 4 พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS ที่ baseline ก่อนรักษาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (p=1.00) ดังนั้นผลคะแนน HDSS หลังจากรักษาจะไม่ได้เกิดจากอิทธิพลของความแตกต่างกันก่อนการรักษา ซึ่งหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 พบว่าระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานมีค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.653) เมื่อวิเคราะห์ภายในกลุ่มเดียวกันที่เวลาต่างๆกัน ที่หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4 และ 12 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาพบว่า ทั้งกลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ และกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน มีค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS ดีขึ้นเรื่อยๆ โดยมีค่าลดลง มีความแตกต่างกันที่เวลาต่างๆ (p <0.001)

**1.3 ร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคะแนน HDSS ลดลง อย่างน้อย 2 ระดับขึ้นไป (at least 2 levels of HDSS from the baseline to specific visit) ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12**

**ตารางที่ 5** เปรียบเทียบร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคะแนน HDSS ลดลง อย่างน้อย 2 ระดับขึ้นไป (at least 2 levels of HDSS from the baseline to specific visit) ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ร้อยละการลดลงของ HDSS อย่างน้อย 2 ระดับเทียบกับก่อนการรักษา/ช่วงเวลา** | **Toxin 25 u. (n=16)** | | **Toxin 50 u. (n=16)** | | **p value** |
| **จำนวน** | **ร้อยละ** | **จำนวน** | **ร้อยละ** |
| **สัปดาห์ที่ 4** | 12 | 75 | 12 | 75 | 1.000 |
| **สัปดาห์ที่ 12** | 9 | 56.3 | 10 | 62.5 | 0.7190 |

หมายเหตุ : เปรียบเทียบสถิติโดยใช้ Mc Nemar test

จากตารางที่ 5 เพื่อแสดงความแตกต่างของผลการลดเหงื่อของทั้งสองขนาดยาให้ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น ผู้วิจัยจึงลองวิเคราะห์ผลด้วย Mc Nemar test เปรียบเทียบร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคะแนน HDSS ลดลง อย่างน้อย 2 ระดับขึ้นไป (at least 2 levels of HDSS from the baseline to specific visit) ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 เทียบก่อนการรักษา (baseline) พบว่ากลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต มีร้อยละของผู้ที่มีคะแนน HDSS ที่ลดลงอย่างน้อย 2 ระดับ ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต (p=1.0000 และ p=0.7190 ตามลำดับ)

จากวิเคราะห์ผลการวิจัยหลักทำให้เห็นได้ว่าประสิทธิผลการลดเหงื่อระหว่างการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำเทียบเท่ากับการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

**ผลการวิจัยรอง (secondary outcomes)**

**1. ระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss, TEWL) โดยการวัดด้วยเครื่อง Tewameter® TM 300**

**ตารางที่ 6** แสดงค่าเฉลี่ยของระดับการระเหยของเหงื่อทางผิวหนัง trans-epidermal water loss (TEWL) ของทั้งสองกลุ่มในแต่ละช่วงเวลา

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ค่าเฉลี่ย TEWL/ช่วงเวลา** | **Toxin 25 u. (n=16)** | | **Toxin 50 u. (n=16)** | | **p value\*** | **p value\*\*** |
| **Mean** | **S.D.** | **Mean** | **S.D.** |
| **ก่อนการรักษา** | 57.4 | 14 | 56.6 | 7.2 | 0.884\* | 0.988\*\* |
| **สัปดาห์ที่ 4** | 15.8 | 6.9 | 16.8 | 7.2 |  |  |
| **สัปดาห์ที่ 12** | 26.1 | 17.5 | 25.4 | 12.9 |  |  |
| **p value** | <0.001 | | <0.001 | |  |  |

หมายเหตุ : \*Paired t test เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยที่ baseline ระหว่างสองกลุ่ม

\*\*Two-way, repeated measure, Analysis of variance, ANOVA test เทียบระหว่างสองกลุ่มที่เวลาต่างๆ กัน

จากตารางที่ 6 ผู้วิจัยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TEWL ของแต่ละกลุ่มที่วัดได้ก่อนการรักษา (baseline) พบว่าไม่แตกต่างกัน (p = 0.884) แสดงให้เห็นว่าผลคะแนน TEWL หลังการรักษาจะไม่ได้เกิดจากอิทธิพลของความแตกต่างกันก่อนการรักษา ส่วนหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 พบว่าระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานมีค่าเฉลี่ยของค่า TEWL ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.988, Repeated measure Analysis of variance) แต่จากวิเคราะห์ภายในกลุ่มเดียวกันที่เวลาต่างๆกัน พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับการระเหยของเหงื่อทางผิวหนัง TEWL หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4 และ 12 ของกลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ และกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีด 50 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ นั้นมีความแตกต่างกันเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (baseline) และอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เวลาต่างๆ (p <0.001) ทำให้เห็นได้ว่าระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss measurement) หลังการรักษาระหว่างการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำเทียบเท่ากับการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

**2. การประเมินค่าเฉลี่ยของคะแนนความเจ็บปวดระหว่างการรักษาและอาการข้างเคียง**

**ตารางที่ 7** แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดหรือแสบระหว่างการรักษาของแต่ละกลุ่ม

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pain score, mean (SD)** | **Toxin 25 u. (n=16)** | **Toxin 50 u. (n=16)** | **p value** |
| During the intervention | 1.44(0.63) | 1.69(0.87) | 0.3602 |

หมายเหตุ : Wilcoxon Matched-paired, sign-rank test

จากตารางที่ 7 จะเห็นได้ว่าทั้งกลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ และกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่ใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีด 50 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ มีค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดหรือแสบระหว่างการรักษา ไม่แตกต่างกัน (p = 0.3602)

นอกจากนี้ผู้วิจัยพบว่า ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดผลข้างเคียงหลังจากการฉีดโบทูลินั่ม เช่น ผื่น คัน บวม รูขุมขนอักเสบ ผิวแห้ง หรืออาการกลิ่นไม่พึงประสงค์ ในระหว่างการวิจัยและหลังจากจบการวิจัย

**สรุปและอภิปรายผล**

งานวิจัยนี้พบว่าผลการศึกษาการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำ ขนาด 25 ยูนิต มีประสิทธิผลในการลดเหงื่อได้ดี ไม่แตกต่างกันกับการใช้โบทูลินั่มท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐาน ขนาด 50 ยูนิต ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ จากการประเมินผลการรักษาด้วยคะแนน Hyperhidrosis Disease Severity Score ค่าการระเหยของเหงื่อทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss) ที่ลดลง มีค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดระหว่างการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน โดยสังเกตว่าทั้งสองกลุ่มทดลอง มีค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวด คือ 1.44 และ 1.69 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในช่วง 1 – 2 คือมีระดับความเจ็บปวดเล็กน้อยถึงปานกลาง และไม่พบบันทึกผลข้างเคียงอื่น ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในปี 2005 ของ Heckmann M. และคณะ ที่ได้ทำการเปรียบเทียบการใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ (Abobotulinum toxin) ขนาด 100 ยูนิตหนึ่งข้างและ 200 ยูนิตอีกหนึ่งข้าง ในผู้ป่วยภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ทั้งสองข้างจำนวน 37 คน แล้วพบว่าทั้งสองขนาดยามีประสิทธิภาพลดเหงื่อบริเวณรักแร้ของอาสาสมัครได้ดี ไม่แตกต่างกัน รวมถึงความปลอดภัย (Heckmann & Plewig, 2005)

ข้อดีของการวิจัยนี้คือเป็นการศึกษาวิจัยเชิงทดลองไปข้างหน้า (prospective study) ใช้ระยะเวลาในการศึกษาวิจัย 12 สัปดาห์ โดยมีรักษาและนัดติดตามผลการรักษาทั้งหมด 3 ครั้ง คือ ก่อนการรักษาและหลังการรักษาสัปดาห์ที่ 0 (baseline), 4 และ 12 มีเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าและออกที่ชัดเจน มีการควบคุมตัวแปรภายนอก (confounding factor) โดยการรักษาทั้ง 2 ขนาดยาในผู้เข้าร่วมวิจัยคนเดียวกัน และได้รับความร่วมมือจากผู้เข้าร่วมวิจัยไม่รักษาด้วยวิธีอื่นร่วมในระหว่างการศึกษาวิจัย รวมทั้งลดอคติโดยวิธีการสุ่มวิธีการรักษาแต่ละข้าง (controlled intra-individual split side comparative study) และปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ให้ทราบว่ารักแร้แต่ละข้างได้รับการรักษาด้วยขนาดยาใด

**ข้อเสนอแนะ**

จากผลการศึกษาวิจัยนี้อาจเป็นแนวทางให้ผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษาใช้ประกอบการตัดสินในเลือกขนาดยาของโบทูลินั่มท็อกซินในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิมากขึ้น โดยนอกจากการใช้โบทูลินั่มท็อกซินชนิดเอ ในขนาดยาที่ต่ำ 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ จะมีประสิทธิผลในการลดเหงื่อได้ดีเทียบเท่าขนาดยามาตรฐานแล้ว ยังช่วยลดความยุ่งยากต่อการดำเนินชีวิตประจำวันจากอาการเหงื่อออกมากผิดปกติของผู้ป่วย ทำให้เข้าสังคมได้อย่างมั่นใจ ในอนาคตหากมีการศึกษาเพิ่มเติมควรมีการศึกษาหรือเพิ่มข้อมูลเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายกับผลลัพธ์ที่เกิดร่วมด้วย ควรเพิ่มระยะเวลาในการศึกษาติดตามให้นานขึ้น ควรมีการศึกษาแจกแจงขนาดยาต่ำในปริมาณต่างๆเพิ่มเติม ความแตกต่างของระยะรอคอยการออกฤทธิ์รวมถึงระยะเวลาของการลดเหงื่อว่ายาวนานแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร เพื่อให้ได้ขนาดยาที่มีประสิทธิผลสูงสุดในการรักษาต่อไป

**เอกสารอ้างอิง**

Bovell DL, Clunes M, Elder H, Milsom J, McEwan Jenkinson D. Ultrastructure of the hyperhidrotic eccrine sweat gland. British Journal of Dermatology. 2001;145(2):298-301.

Cohen, J. L., & Solish, N. (2003). Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Facial plastic surgery clinics of North America, 11*(4), 493-502.

Furlan, A. D., Mailis, A., & Papagapiou, M. (2000). Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. *The Journal of Pain, 1*(4), 245-257.

Glaser, D. A., Hebert, A. A., Pariser, D. M., & Solish, N. (2007). Primary focal hyperhidrosis: scope of the problem. *CUTIS-NEW YORK-, 79*(5), 5.

Glaser, D. A., Pariser, D. M., Hebert, A. A., Landells, I., Somogyi, C., Weng, E., & Beddingfield, F. (2015). A Prospective, Nonrandomized, Open‐Label Study of the Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescents with Primary Axillary Hyperhidrosis. *Pediatric dermatology, 32*(5), 609-617.

Haider, A., & Solish, N. (2005). Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *Cmaj, 172*(1), 69-75.

Heckmann, M., & Plewig, G. (2005). Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study. *Archives of dermatology, 141*(10), 1255-1259.

Kreyden, O. P., Schmid-Grendelmeier, P., & Burg, G. (2001). Idiopathic localized unilateral hyperhidrosis: case report of successful treatment with botulinum toxin type A and review of the literature. *Archives of dermatology, 137*(12), 1622-1625.

Moraites, E., Vaughn, O. A., & Hill, S. (2014). Incidence and prevalence of hyperhidrosis. *Dermatologic clinics, 32*(4), 457-465.

Moya, J., Ramos, R., Morera, R., Villalonga, R., Perna, V., Macia, I., & Ferrer, G. (2006). Thoracic sympathicolysis for primary hyperhidrosis. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques, 20*(4), 598-602.

Rummaneethorn, P., & Chalermchai, T. (2020). A comparative study between intradermal botulinum toxin A and fractional microneedle radiofrequency (FMR) for the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Lasers in Medical Science, 35*(5), 1179-1184. doi:10.1007/s10103-020-02958-8

Scherder, E. J., & Bouma, A. (2000). Visual analogue scales for pain assessment in Alzheimer’s disease. *Gerontology, 46*(1), 47-53.

Schieman C, Gelfand G, Grondin S. Hyperhidrosis: Clinical presentation, evaluation and management. Expert Review of Dermatology. 2010;5:31-44.

Trindade de Almeida, A. R., Secco, L. C., & Carruthers, A. (2011). Handling botulinum toxins: an updated literature review. *Dermatologic Surgery, 37*(11), 1553-1565.