

ข้อเสนอแนะของผู้ทรงคุณวุฒิวิพากษ์บทความ

ในการนำเสนอผลงานวิจัยในงานประชุมวิชาการ (online)

การประชุมสวนสุนันทาวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 9 เรื่อง “การยกระดับงานวิจัยสู่นวัตกรรม ในวันที่๑๗-๑๘ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๔”
 ชื่อบทความ (ภาษาไทย) : การศึกษาเปรียบเทียบของการฉีดโบทูลินัมที่อกซินชนิด เอ ได้ผิวหนังระหว่างขนาดยาต่ำและขนาดยา
 มาตรฐานในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

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

ข้อแก้ไข/ข้อเสนอแนะ

หัวข้อ	ข้อแก้ไข/ข้อเสนอแนะ	แก้ไข	หน้า/บรรทัด
1. บทคัดย่อ	-ปรับการอ่านผล และการเขียน case -control -ควรเขียนให้ชัดเจน แบ่งครึ่งข้างคืออะไร แบ่งในกลุ่มทดลองกลุ่มควบคุมคืออะไร -กลุ่มทดลอง และ กลุ่มควบคุม เป็นใคร จำนวนเท่าไร	-แก้ไขและเพิ่มเติมข้อความ “ผู้วิจัยแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบแบบครึ่งข้างรักแร้ในคนเดียวกัน โดยอาสาสมัคร 1 คนจะถูกทำการสุ่มเลือกรักแร้หนึ่งข้างสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินัมที่อกซิน ชนิดเอขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต ได้เป็นกลุ่มทดลองที่ประกอบไปด้วยรักแร้จำนวน 16 ข้าง จากอาสาสมัคร 16 คนและส่วนรักแร้ข้างตรงข้ามจะทำการรักษาด้วยโบทูลินัมที่อกซิน ชนิดเอขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต ได้เป็นกลุ่มควบคุมที่ประกอบได้ด้วยรักแร้จำนวน 16 ข้างที่เหลือ จากอาสาสมัคร 16 คน” -แก้ไขข้อความ “โดยจะการฉีดโบทูลินัมที่อกซิน ชนิดเอครั้งเดียวในครั้งแรกที่มา และศึกษาติดตามเพียงอย่างเดียวอีก 2 ครั้งที่ 4 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา” --แก้ไขและเพิ่มเติมข้อความ “กลุ่มทดลองด้านรักแร้ข้างที่ฉีดโบทูลินัมที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยา 25 ยูนิต มีประสิทธิภาพในการลดเหงื่อจากค่าคะแนนความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (Hyperhidrosis Disease Severity Score, HDSS) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่แตกต่างกันกับกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 ($p=0.653$) นอกจากนี้กลุ่มทดลองด้านรักแร้ข้างที่ฉีดโบทูลินัมที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยา 25 ยูนิต มีประสิทธิภาพในการลดระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนังที่รักแร้เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่แตกต่างกันกับกลุ่มควบคุมที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 ($p=0.988$) และไม่พบผลข้างเคียงใดๆ”	หน้า1 บรรทัดที่ 13-17 และ 20-25
2. Abstract	ปรับตามภาษาไทยตามเอกสาร abstract ส่วนที่ได้ highlight ไว้	ได้ปรับแก้ ภาษาอังกฤษให้ตรงกับภาษาไทย ตามที่ highlight ไว้ ตัดข้อความ “($p<0.001$)”	หน้า2 บรรทัดที่ 14-17
3. บทนำ	-แนวคิด ทฤษฎี งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ควรเขียนร้อยเรียงรวมกับบทนำ -เขียนยังไม่สะท้อนว่าทำไมต้องทำวิจัย โดยลดขนาดยาลง	-รวมแนวคิด ทฤษฎี งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับบทนำ และ - ปรับแก้ไข โดยการเขียนเพิ่มเติมให้สอดคล้อง โดยเพิ่มเหตุผล และ ที่มาในการทำงานวิจัย “ผู้วิจัยมีแนวคิดว่าการใช้ขนาดยาที่น้อยลงแต่ยังให้ประสิทธิภาพการลดเหงื่อได้จะช่วยลดภาระค่าใช้จ่าย ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้มากขึ้น จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ เพื่อที่จะศึกษาถึงประสิทธิผลระหว่างการใช้โบทูลินัมที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต เปรียบเทียบกับการฉีดโบทูลินัมที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ปฐมภูมิ ผลของงานวิจัยนี้อาจเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษาให้มีทางเลือกในการตัดสินใจเลือกใช้โบทูลินัมที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยาต่ำหรือมาตรฐานในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ต่อไป”	หน้า3 ย่อหน้าที่3 บรรทัดที่ 23-28
4. วัตถุประสงค์ การวิจัย/ การศึกษา	ปรับวิธีการเขียนวัตถุประสงค์	-แก้ไขการเขียนวัตถุประสงค์ 1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดเหงื่อระหว่างการใช้โบทูลินัมที่อกซินชนิดเอ ขนาดยาต่ำเทียบกับการใช้โบทูลินัมที่อกซินชนิดเอขนาดยามาตรฐานฉีดได้ผิวหนังในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ 2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss measurement) หลังการรักษา ระหว่างการใช้โบทูลินัมที่อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำเทียบกับการใช้โบทูลินัมที่อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดได้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ	-หน้า 4 บรรทัดที่ 22-25 -หน้า5 บรรทัดที่ 7-14

		3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความเจ็บปวดระหว่างการรักษาและผลข้างเคียง (adverse effects) จากการ ใช้โบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอ ขนาดยาต่ำเทียบกับการใช้โบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณ รักแร้ชนิดปฐมภูมิ -ควรอธิบายว่าประสิทธิผลวัดจากอะไรในบทนำเพื่อโยงสู่วัตถุประสงค์ ตอบ ปรับแก้ โดย -แก้ไขและเพิ่มเติมข้อความ “ผู้วิจัยได้ชี้แจงสมมุติฐานการใช้โบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอ ขนาด ยาต่ำ จะมีประสิทธิผลในการลดเหงื่อที่วัดจาก 1) การประเมินด้วยคะแนน HDSS ลดลง แตกต่าง 2) ระดับการสูญเสียเหงื่อที่ผิวหนัง (TEWL) ลดลงแตกต่างกันและ และ 3) ได้รับ ผลข้างเคียง เทียบกับการใช้โบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐาน”	
5. วิธีการวิจัย /วิธีการศึกษา	ตัวอย่าง อายุ 18-60 ปี ในบท นำบอกต้องอายุ 25 ปีขึ้นไป ควรพิจารณาให้สอดคล้องกัน	-ในบทนำ ผู้วิจัยกล่าวถึงเกณฑ์การวินิจฉัย ต้องมีอย่างน้อย 2 ข้อจาก 6 ข้อ มีอาการเหงื่อ ออกมากผิดปกติทั้งสองข้างและสมมาตรกัน ส่งผลต่อชีวิตประจำวัน แสดงอาการอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ มีประวัติคนในครอบครัวมีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ ไม่มีอาการหลังเหงื่อ มากขณะนอนหลับและมีอาการแรกเริ่มก่อนอายุ 25 ปี (ซึ่งอาจมีหรือไม่มีก็ได้) -ได้ปรับแก้ “ผู้วิจัยได้ปรับการเลือกกลุ่มตัวอย่างจากผู้เข้าร่วมวิจัยชายและหญิงที่ผ่านเกณฑ์ คัดเลือกและสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ที่อายุ 25 - 60 ปี” แทน	หน้า5 บรรทัดที่ 21
	intervention ที่ให้ในคน เดียวกันหรือคนละคน ควร เขียนให้ชัดเจนว่าคนเดียว ฉีด ซ้าย ขวาหรือ แบ่งจาก 16 คน เป็น 2 กลุ่ม ควรเขียนให้ ชัดเจน	intervention ที่ให้ในคนเดียวกัน เพิ่มข้อความ “ผู้วิจัยจะทำการสุ่มเลือกกรักแร้ด้านซ้ายและขวาในคนเดียวกันเพื่อแบ่งเป็นการ รักษาแบบกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม โดยผู้วิจัยทำการสุ่มเลือกกรักแร้ทั้งข้างสำหรับการ รักษาด้วยโบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต เป็นกลุ่มทดลองจำนวน 16 ข้าง และกรักแร้ข้างตรงข้ามสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอขนาดยามาตรฐาน 50 ยู นิต เป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 16 ข้าง”	หน้า5 บรรทัดที่ 28-32
	จริยธรรมการวิจัยมีหรือไม่ควร ระบุน	เพิ่มข้อความ “งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยใน มนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ว่าสอดคล้องกับแนวทางจริยธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญา เฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) รายงานเบลมอนต์ (Belmont Report) แนวทาง จริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของสภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH-GCP)”	หน้า6 บรรทัดที่ 8-11
	การปกป้องกลุ่มตัวอย่างกรณี การรักษา 2 ข้างได้ผลไม่ เหมือนกัน หรือเกิดการแพ้ทำ อย่างไร	มีการปกป้องกลุ่มตัวอย่างกรณีการรักษา 2 ข้างได้ผลไม่เหมือนกัน - ปรับแก้ไขและเพิ่มข้อความ “โดยถ้าพบว่ามีอาการแพ้หรือผลข้างเคียงเกิดขึ้นผู้ทำการวิจัย จะรีบให้การรักษาทันทีและบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างละเอียด เมื่อครบ 12 สัปดาห์ นอกจากนี้หากผู้วิจัยพบกรักแร้ของผู้ร่วมวิจัยกลุ่มทดลองที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมที่อกซิม ชนิด เอขนาดยาต่ำ ให้ผลการรักษาต่ำกว่ามาตรฐาน ไม่มีการลดลงของเหงื่อเป็นไปตามที่ควร ผู้วิจัยจะให้การรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมที่อกซิม ชนิด เอเพิ่มอีก 25 ยูนิต ให้แก่ผู้ร่วมวิจัย”	หน้า6 บรรทัดที่ 3-7
	IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21.0 for Windows (มีลิขสิทธิ์หรือไม่ถ้าไม่มีควร เขียนแค่ โปรแกรมสำเร็จรูป)	โปรแกรม Program SPSS (MFU) มีลิขสิทธิ์: เลขสั่งซื้อ version 21.0 Renewal Quote Number: 26500879 Passport Advantage Site Number: 35478182	หน้า6 บรรทัดที่ 14-15
	มีงานวิจัยรองรับหรือไม่ว่าต้อง 12 สัปดาห์	เพิ่มข้อความ “มีงานวิจัยรองรับ ที่ส่วนใหญ่ศึกษาผลใน 12 สัปดาห์ เช่น ผู้วิจัยอ้างอิง ระยะเวลาศึกษาติดตาม 12 สัปดาห์จากงานวิจัยของ Paisal Rummaneethorn และ Thep Chalermchai (Rummaneethorn & Chalermchai, 2020)”	หน้า6 บรรทัดที่ 2-3
6. ผลการวิจัย/ ผลการศึกษา	- ควรเขียนหัวข้อตอบตาม วัตถุประสงค์และชื่อเรื่อง	ปรับแก้การได้รายงานผล เรียบเรียงตามวัตถุประสงค์ 1) ผลการวิจัยหลัก (primary outcome) คือประสิทธิผลการลดเหงื่อที่วัดจาก 1.1) คะแนน HDSS ในตารางที่ 3 1.2) ค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS ในตารางที่ 4 และ 1.3) ร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคะแนน HDSS ลดลง อย่างน้อย 2 ระดับขึ้นไป (at least 2 levels of HDSS from the baseline to specific visit) ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 ในตารางที่ 5	หน้า7 บรรทัดที่ 11-16 หน้า 8 - 9 ใน หัวข้อ “ผลงานวิจัย หลัก”

		2) ผลการวิจัยรอง (secondary outcome) 2.1) ระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss, TEWL) และ 2.2) ค่าเฉลี่ยของคะแนนความเจ็บปวดระหว่างการรักษาและอาการข้างเคียง	
	- ตกลงแบ่งกลุ่มตัวอย่าง อย่างไร เพราะเขียนไม่ สอดคล้องกัน ช่าย-ขวา หรือ case-control ที่ได้ treatment ต่างกัน ควร อธิบายผลที่ละเอียดกว่านี้	- แก๊ซและเพิ่มเติมข้อความ “ผู้วิจัยจะทำการสุ่มเลือกกรักรักรัดด้านซ้ายและขวาในคนเดียวกัน เพื่อแบ่งเป็นการรักษาแบบกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม โดยผู้วิจัยทำการสุ่มเลือกกรักรักรัดหนึ่ง ข้างสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต เป็นกลุ่มทดลอง จำนวน 16 ข้าง และกรักรัดข้างตรงข้ามสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอขนาด ยามาตรฐาน 50 ยูนิต เป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 16 ข้าง” -งานวิจัยนี้ไม่ใช่ case-control study กลุ่มควบคุมหมายถึงกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา ขนาดมาตรฐาน ดังนั้น เพื่อไม่ให้มีการสับสน ผู้วิจัย ได้แก้ไขคำว่ากลุ่มควบคุมเป็น “กลุ่มที่ได้ ยามาตรฐาน” แทน ทั้งหมด	หน้า5 บรรทัดที่ 28-32
	ตาราง 5 การอ่านผลควร อธิบายผลที่ละเอียดกว่านี้และ ให้ง่ายต่อคนทั่วไปเข้าใจ	แก้ไขให้เข้าใจ “จากตารางที่ 5 เพื่อแสดงความแตกต่างของผลการลดเหงื่อของทั้งสองขนาดยาให้ได้ชัดเจน ยิ่งขึ้น ผู้วิจัยจึงลงวิเคราะห์ผลด้วย Mc Nemar test เปรียบเทียบร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัย ที่มีคะแนน HDSS ลดลง อย่างน้อย 2 ระดับขึ้นไป (at least 2 levels of HDSS from the baseline to specific visit) ที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 เทียบก่อนการรักษา (baseline) พบว่ากลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต มีร้อยละของผู้ที่มี คะแนน HDSS ที่ลดลงอย่างน้อย 2 ระดับ ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มควบคุมที่ใช้โบทูลินัมที่อก ซิม ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต”	หน้า9 บรรทัดที่ 2-6
	ความพึงพอใจประเมินหรือไม่	ผู้วิจัยไม่ได้ประเมินความพึงพอใจ	
7. สรุป ผลการวิจัย / สรุป ผล การศึกษา	ไม่มี	-	
8. อภิปราย ผล/ ข้อเสนอแนะ	ควรอภิปรายตามวัตถุประสงค์ การวิจัย	แก้ไขอภิปรายตามวัตถุประสงค์ “งานวิจัยนี้พบว่าผลการศึกษาการใช้โบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอ ขนาดยาต่ำ ขนาด 25 ยูนิต มี ประสิทธิผลในการลดเหงื่อได้ดี ไม่แตกต่างกับการใช้โบทูลินัมที่อกซิม ชนิดเอ ขนาดยา มาตรฐาน ขนาด 50 ยูนิต ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ จากการประเมินผลการรักษาด้วยคะแนน Hyperhidrosis Disease Severity Score ค่า การระเหยของเหงื่อทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss) ที่ลดลง มีค่าเฉลี่ยของ ระดับความเจ็บปวดระหว่างการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน โดยสังเกตว่าทั้งสองกลุ่มทดลอง มี ค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวด คือ 1.44 และ 1.69 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในช่วง 1 – 2 คือมี ระดับความเจ็บปวดเล็กน้อยถึงปานกลาง และไม่พบบันทึกผลข้างเคียงอื่น”	หน้า 10 บรรทัดที่ 15-20
	ควรเสนอแนะโดยใช้ข้อค้นพบ จากการวิจัยที่เป็นหลัก	แก้ไขและเพิ่มเติมข้อความ “ค้นพบว่าการใช้โบทูลินัมที่อกซิมชนิดเอ ในขนาดยาที่ต่ำ 25 ยูนิต ต่อ 1 ข้างรักแร้ จะมีประสิทธิผลในการลดเหงื่อได้ดีเทียบเท่าขนาดยามาตรฐานแล้ว ยังช่วย ลดความยุ่งยากต่อการดำเนินชีวิตประจำวันจากอาการเหงื่อออกมากผิดปกติของผู้ป่วย ทำให้ เข้าสังคมได้อย่างมั่นใจและช่วยลดค่าใช้จ่ายได้”	หน้า 11 บรรทัดที่ 3-5
9. เอกสารอ้างอิง	ไม่มี	-	
10. ความใหม่ และคุณค่าทาง วิชาการ	ผู้วิจัยเขียนข้อจำกัดจนทำให้ เหมือนงานวิจัยนี้ไม่ดี ไม่ควร นำไปใช้	ตัดข้อจำกัดออก “แต่เนื่องจากงานวิจัยนี้ข้อจำกัดในเรื่องระยะเวลาในการวิจัยเพียง 12 สัปดาห์อาจทำให้ไม่ เห็นความแตกต่างของผลในระยะยาว หรือความแตกต่างในระยะยาวของการออก ฤทธิ์ และไม่ได้ปิดกั้นผู้ทำการรักษา อาจทำให้เกิดอคติในการประเมิน”	หน้า 11 บรรทัดที่ 5

การศึกษาเปรียบเทียบของการฉีดโบทูลิנםที่อกซินชนิด เอ ได้ผิวหนังระหว่างขนาดยาต่ำและขนาดยามาตรฐานในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

มนอสร มงคลิก^{1*}, เทพ เฉลิมชัย²

^{1, 2}สำนักเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

*อีเมล: mmmanoros@gmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิเป็นภาวะที่ร่างกายมีการหลั่งเหงื่อมากผิดปกติบริเวณรักแร้โดยไม่มีสาเหตุที่แน่ชัด พบบ่อยได้ในช่วงวัยรุ่นจนถึงผู้ใหญ่ ทำให้ผู้ที่มีภาวะความผิดปกตินี้สูญเสียความมั่นใจและส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน การใช้โบทูลิנםที่อกซินชนิด เอ ได้ผิวหนังเป็นวิธีหนึ่งที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศไทย สหราชอาณาจักรให้ใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาภาวะนี้ เนื่องจากได้ผลดีและมีความปลอดภัย โดยงานวิจัยนี้ทำเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการลดเหงื่อระหว่างการฉีดโบทูลิנםที่อกซินชนิด เอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต (กลุ่มทดลอง) เปรียบเทียบกับการฉีดโบทูลิנםที่อกซินชนิด เอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต (กลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน) ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ โดยแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบแบบครึ่งข้างในคนเดียวกัน โดยทำการสุ่มเลือกกรักแร้หนึ่งข้างสำหรับการรักษาด้วยโบทูลิנםที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต เป็นกลุ่มทดลองจำนวน 16 ข้าง และกรักแร้ข้างตรงข้ามสำหรับการรักษาด้วยโบทูลิנםที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต เป็นกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานจำนวน 16 ข้าง โดยจะการฉีดโบทูลิנםที่อกซิน ชนิด เอ ครั้งเดียวในครั้งแรกที่มา และศึกษาติดตามเพียงอย่างเดียวอีก 2 ครั้งที่ 4 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษา การประเมินผลได้แก่ ค่าคะแนนการประเมินความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติที่ประเมินโดยอาสาสมัคร การวัดระดับการสูญเสียเหงื่อทางผิวหนัง และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น จากจำนวนอาสาสมัคร 16 คนที่เข้าร่วมโครงการ มีอายุเฉลี่ย 34.2 ± 6.1 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 68.8 เพศชายร้อยละ 30.2 แล้วเมื่อติดตามครบ 12 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มทดลองด้านกรักแร้ข้างที่ฉีดโบทูลิנםที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยา 25 ยูนิต มีประสิทธิภาพดีในการลดเหงื่อจากค่าคะแนนความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (Hyperhidrosis Disease Severity Score, HDSS) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 ($p=0.653$) นอกจากนั้นกลุ่มทดลองด้านกรักแร้ข้างที่ฉีดโบทูลิנםที่อกซิน ชนิด เอ ขนาดยา 25 ยูนิต มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับการสูญเสียเหงื่อทางผิวหนังที่กรักแร้เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 ($p=0.988$) และไม่พบผลข้างเคียงใดๆ สรุปว่า การฉีดโบทูลิנםที่อกซินชนิด เอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิต มีประสิทธิภาพดีเทียบเท่ากับขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิตในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ สามารถใช้ขนาดยานี้เป็นทางเลือกในการรักษาและลดจำนวนที่ใช้จ่ายต่อครั้งได้

คำสำคัญ: ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ, โบทูลิנםที่อกซินชนิด 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 Mongkalig^{1*}, Thap Chalerchai²

^{1, 2}School 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. Intradermal 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

กลุ่มเหงื่อออกมากปฐมภูมิ (primary hyperhidrosis) สามารถเกิดได้ทั่วทั้งตัว หรือเฉพาะจุด เช่น บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า รักแร้ หรือใบหน้า (Kreyden, Schmid-Grendelmeier, & Burg, 2001) สามารถเรียกชื่อภาวะตามจุดที่มีการหลั่งเหงื่อผิดปกติ โดยหากความผิดปกติเกิดขึ้นที่รักแร้ จะเรียกว่า ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ (primary axillary hyperhidrosis) ทั้งนี้รักแร้เป็นบริเวณที่ทำให้ผู้ที่มีความผิดปกตินี้สูญเสียความมั่นใจได้เป็นอย่างมาก เนื่องจากเป็นบริเวณที่เห็นได้ชัดเจนโดยเฉพาะบริเวณเสื้อผ้ายาวที่สวมใส่ และมักพบปัญหาเรื่องกลิ่นอับชื้นร่วมด้วย โดยวินิจฉัยจากอาการมีเหงื่อมากผิดปกติที่เห็นได้ชัดเจน มีอาการอย่างน้อย 6 เดือนและไม่มีสาเหตุชัดเจน และเข้าเกณฑ์วินิจฉัยอย่างน้อย 2 ใน 6 ข้อ (Haider & Solish, 2005) ดังนี้คือ มีอาการเหงื่อออกมากผิดปกติทั้งสองข้างและสมมาตรกัน ส่งผลต่อชีวิตประจำวัน มีอาการแรกเริ่มก่อนอายุ 25 ปี แสดงอาการอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ มีประวัติคนในครอบครัวมีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ และไม่มีอาการหลังเหงื่อออกขณะนอนหลับ

หนึ่งในการรักษาในภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิปัจจุบันคือ การใช้โบทูลินัมท็อกซินชนิดดีฟิวนิง ซึ่งเป็นวิธีได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาได้ผลดีและมีความปลอดภัยสูง (Cohen & Solish, 2003) โดยขนาดยาของโบทูลินัมท็อกซินชนิด เอ ที่ใช้รักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ในปัจจุบันอยู่ที่ 1 ยูนิตต่อพื้นที่ผิวตารางเซนติเมตรหรือประมาณ 50-100 ยูนิตต่อรักแร้หนึ่งข้าง ถึงแม้วิธีนี้จะเป็นที่นิยมมาก แต่ต้องยอมรับว่ามีข้อจำกัดในแง่ผลลัพธ์ที่ไม่ถาวร มีความจำเป็นต้องรักษาซ้ำทุก 4-6 เดือน (Glaser et al., 2015) ซึ่งนับเป็นค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง ทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยวิธีนี้ได้ ซึ่งที่ผ่านมายังมีข้อมูลการศึกษาวิจัยค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับขนาดยาที่ใช้รักษาและในปัจจุบันยังไม่พบว่ามีกำหนดขนาดยาของโบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ที่เหมาะสมสำหรับการรักษาภาวะนี้ที่ชัดเจนออกมา (Trindade de Almeida, Secco, & Carruthers, 2011) ผู้วิจัยมีแนวคิดว่าหากลดขนาดยาที่ใช้ให้น้อยลงแต่ยังให้ประสิทธิผลการลดเหงื่อได้ดีจะช่วยลดภาระค่าใช้จ่าย ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้มากขึ้น จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้เพื่อที่จะศึกษาถึงประสิทธิผลระหว่างการใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิด เอ ขนาดยาค่ำ 25 ยูนิตเปรียบเทียบกับการฉีดโบทูลินัมท็อกซิน ชนิด เอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ปฐมภูมิ ผลของงานวิจัยนี้อาจเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษาให้มีทางเลือกในการตัดสินใจเลือกใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิด เอ ขนาดยาค่ำหรือมาตรฐานในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ได้ต่อไป

สำหรับการทบทวนวรรณกรรมของผู้วิจัยพบการศึกษาเกี่ยวกับขนาดยาค่ำครั้งแรกในปี 1999 เริ่มดำเนินการโดยใช้โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ (Abobotulinum toxin) ขนาด 200 ยูนิต เปรียบเทียบกับยาหลอกแบบปิดบังผู้ให้การรักษาและได้รับการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิแล้วประเมินผลด้วยการวัดปริมาณเหงื่อ digitised ninhydrin-strain sheet และมีการประเมินความเจ็บปวดระหว่างทำการรักษา (visual analogue scale; VAS) ในสัปดาห์ที่ 3 สัปดาห์ 8 และสัปดาห์ 13 ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่าง Abobotulinum toxin และ placebo อยู่ที่ 34.5% ในสัปดาห์

ที่ 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 ที่ได้ทำการเปรียบเทียบการใช้โบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอ (Abobotulinum toxin) ขนาดยาต่ำ 100 ยูนิตหนึ่งข้างและ 200 ยูนิตอีกหนึ่งข้าง ในผู้ป่วยภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ทั้งสองข้างจำนวน 37 คน แล้วพบว่าทั้งสองขนาดยามีประสิทธิภาพลดเหงื่อบริเวณรักแร้ของอาสาสมัครได้ดี ไม่แตกต่างกัน รวมถึงความปลอดภัย (Heckmann & Plewig, 2005)

ในปี 2007 มีการเปรียบเทียบการใช้โบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอ (Onabobotulinum toxin) ขนาด 50 ยูนิตหนึ่งข้างและ 75 ยูนิตอีกหนึ่งข้าง ในผู้ป่วยภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ทั้งสองข้างจำนวน 322 คน แล้วประเมินผลลัพธ์ด้วย The Hyperhidrosis Disease Severity Scale ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้ Onabobotulinum toxin มีผลคะแนน HDSS ต่ำขึ้น 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)

ในประเทศสหรัฐอเมริกา ส่วนใหญ่การรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิด้วยการฉีดโบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอ 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) ซึ่งแม้การฉีดเข้าระดับชั้นได้ผิวหนังอาจลึกเกินไปเช่นฉีดเข้าไปในชั้นไขมัน ก็ไม่ก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือลดประสิทธิภาพลงแต่อย่างใด

จากการศึกษาวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติชนิดปฐมภูมิบริเวณรักแร้ด้วยการฉีดโบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอมีการใช้ขนาดยาที่แตกต่างกันซึ่งส่วนใหญ่มักจะอยู่ระหว่าง 50 - 100 ยูนิต และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงในแง่ประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยโบทูลินัมที่ออกซินชนิดเอที่ขนาดยาสูงกว่า (Moya et al., 2006)

สมมติฐานของงานวิจัยนี้คือ การใช้โบทูลินัมที่ออกซิน ชนิดเอ ขนาดยาต่ำ จะมีประสิทธิผลในการลดเหงื่อที่วัดจาก 1) การประเมินด้วยคะแนน HDSS ลดลงแตกต่าง 2) ระดับการสูญเสียน้ำหนักผิวหนัง (TEWL) ลดลงแตกต่างกันและ และ 3) ได้รับผลข้างเคียง เทียบกับการใช้โบทูลินัมที่ออกซิน 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	ข้อใดที่อธิบายผลกระทบต่อชีวิตประจำวันของการหลังเหงื่อของผู้ป่วยได้ดีที่สุด
1	การหลังเหงื่อน้อยมากจนไม่เป็นที่สังเกตและไม่ส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวันเลย
2	การหลังเหงื่อพอประมาณ สร้างความยุ่งยากต่อการดำเนินชีวิตประจำวันบ้างบางครั้ง
3	การหลังเหงื่อมากแทบไม่สามารถควบคุมได้สร้างความลำบากต่อการดำเนินชีวิตประจำวันบ่อยครั้ง
4	การหลังเหงื่อมากไม่สามารถควบคุมได้ สร้างความลำบากต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน

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

อาการไม่พึงประสงค์ (side effects) ในงานวิจัยนี้จะหมายถึงผลไม่พึงประสงค์จากการรักษา ทั้งการบาดเจ็บความเสียหายต่อผู้ป่วย ได้แก่ ความเจ็บปวดจากการรักษา รอยเขียวช้ำ รอยแดง หรือผิวหนังแห้ง รวมถึงการแพ้ยา

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดเหงื่อระหว่างการใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาค่ำเทียบกับการใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss measurement) หลังการรักษา ระหว่างการใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาค่ำเทียบกับการใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ
3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความเจ็บปวดระหว่างการรักษาและผลข้างเคียง (adverse effects) จากการ ใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาค่ำเทียบกับการใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

ระเบียบวิธีวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่มเลือก 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 Rummaneeethorn และ Thap Chalermschai (Rummaneeethorn & Chalermschai, 2020) กำหนดค่า $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ (power=ร้อยละ 80) ได้จำนวนขนาดตัวอย่างเท่ากับ 15 คน กำหนดให้เพิ่มอีกร้อยละ 10 กรณีผู้เข้าร่วมวิจัยออกจากงานวิจัย (dropout rate) ดังนั้นงานวิจัยนี้ต้องมีจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยเท่ากับ 16 คน

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่โครงการและประเมินความรุนแรงของการหลังเหงื่อที่รักษาทั้งสองข้าง ผู้วิจัยจะทำการสุ่มเลือกกรีกแร้ด้านซ้ายและขวาในคนเดียวกันเพื่อแบ่งเป็นการรักษาแบบกลุ่มทดลองหรือกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน โดยผู้วิจัยทำการสุ่มเลือกกรีกแร้หนึ่งข้างสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอขนาดยาค่ำ 25 ยูนิต เป็นกลุ่มทดลองจำนวน 16 ข้าง และกรีกแร้ข้างตรงข้ามสำหรับการรักษาด้วยโบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต เป็นกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานจำนวน 16 ข้าง ก่อนทำการรักษา ผู้วิจัยจะทำการถ่ายภาพผิวหนังบริเวณรักแร้ทั้งสองข้างที่ทำการทดสอบ iodine starch test เพื่อยืนยันและประเมินความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ ทำการวัดค่า TEWL เครื่อง Tewameter® TM 300

ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายจะได้รับการรักษาเพียงครั้งเดียวในสัปดาห์แรก และติดตามผลการรักษาอีก 2 ครั้งในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 อ้างอิงระยะเวลาศึกษาติดตามจากงานวิจัยของ Paisal Rummaneeethorn และ Thep Chalermchai (Rummaneeethorn & Chalermchai, 2020) โดยติดตามผลด้วย คะแนน HDSS ค่า TEWL ความเจ็บปวดระหว่างการรักษาและผลข้างเคียง โดยถ้าพบว่า มีอาการแพ้หรือผลข้างเคียงเกิดขึ้นผู้ทำการวิจัยจะรีบให้การรักษาทันทีและบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างละเอียด เมื่อครบ 12 สัปดาห์ นอกจากนี้หากผู้วิจัยพบการร้องขอของผู้ร่วมวิจัยกลุ่มทดลองที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมที่อกซิม ชนิด เอขนาดยาต่ำ ให้ผลการรักษา ต่ำกว่ามาตรฐาน ไม่มีการลดลงของเหงื่อเป็นไปตามที่ควร ผู้วิจัยจะให้การรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมที่อกซิม ชนิด เอเพิ่มอีก 25 ยูนิต ให้แก่ผู้ร่วมวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ว่า สอดคล้องกับแนวทางจริยธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญาเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) รายงานเบลมอนต์ (Belmont Report) แนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของสภาก่อการศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางการ ปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH-GCP)

สถิติที่ใช้ในการวิจัย

1. โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ คือ โปรแกรม IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21.0 for Windows
2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ เพศ, อายุ, ประวัติครอบครัวมีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิด ปฐมภูมิ รายงานผลเป็น ความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (percentage) ส่วนช่วงอายุ, ระยะเวลาที่มีอาการ รายงานผล เป็นค่าเฉลี่ย (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) ในการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS baseline ก่อนและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 และใช้ Mc Nemar test เปรียบเทียบร้อยละ ของจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคะแนน 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) ในการเปรียบเทียบผลต่างค่าเฉลี่ย ของคะแนน 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 $\pm$ 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. ประสิทธิภาพการลดเหงื่อ

1.1 คะแนน HDSS ก่อนการรักษาและหลังการรักษาในสัปดาห์ที่ 4 และ 12

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบคะแนน HDSS ระหว่างกลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินั่มที่อกซินชนิดเอ ขนาดยาต่ำ 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่ใช้โบทูลินั่มที่อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานชนิด 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 ระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับการรักษาด้วยใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาค่า 25 ยูนิต และกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐาน ที่ได้รับการรักษาด้วยใช้โบทูลินัมท็อกซิน 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 ($p=1.00$) ดังนั้น ผลคะแนน HDSS หลังจากรักษาจะไม่ได้เกิดจากอิทธิพลของความแตกต่างกันก่อนการรักษา ซึ่งหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 พบว่าระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานมีค่าเฉลี่ยของคะแนน HDSS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.653$) เมื่อวิเคราะห์ภายในกลุ่มเดียวกันที่เวลาต่างๆ กัน ที่หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4 และ 12 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาพบว่า ทั้งกลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ ขนาดยาค่า 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) พบว่ากลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาค่า 25 ยูนิต มีร้อยละของผู้ที่มีคะแนน HDSS ที่ลดลงอย่างน้อย 2 ระดับ ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่ใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐาน 50 ยูนิต ($p=1.0000$ และ $p=0.7190$ ตามลำดับ)

จากวิเคราะห์ผลการวิจัยหลักทำให้เห็นได้ว่าประสิทธิผลการลดเหงื่อระหว่างการใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาค่าเทียบเท่ากับการใช้โบทูลินัมท็อกซิน 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 เปรียบระหว่างสองกลุ่มที่เวลาต่างๆ กัน

จากตารางที่ 6 ผู้วิจัยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TEWL ของแต่ละกลุ่มที่วัดได้ก่อนการรักษา (baseline) พบว่าไม่แตกต่างกัน ($p = 0.884$) แสดงให้เห็นว่าผลคะแนน TEWL หลังการรักษาจะไม่ได้เกิดจากอิทธิพลของความแตกต่างก่อนการรักษา ส่วนหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 พบว่าระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานมีค่าเฉลี่ยของค่า TEWL ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.988$, Repeated measure Analysis of variance) แต่จากวิเคราะห์ภายในกลุ่มเดียวกันที่เวลาต่างๆ กัน พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับการระเหยของเหงื่อทางผิวหนัง TEWL หลังการรักษาสัปดาห์ที่ 4 และ 12 ของกลุ่มทดลองที่ใช้โบทูลินัมท็อกซินชนิดเอ ขนาดยาค่า 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ และกลุ่มที่ได้ยาขนาดมาตรฐานที่ใช้โบทูลินัมท็อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีด 50 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ นั้นมีความแตกต่างกันเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (baseline) และอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ที่เวลาต่างๆ ($p < 0.001$) ทำให้เห็นได้ว่าระดับการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (trans-epidermal water loss measurement) หลังการรักษาระหว่างการใช้อโบตุลินัมที่อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาค่าเทียบเท่ากับการใช้อโบตุลินัมที่อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีดใต้ผิวหนัง ในการรักษาผู้ที่มีภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิ

2. การประเมินค่าเฉลี่ยของคะแนนความเจ็บปวดระหว่างการรักษาและการข้างเคียง

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 จะเห็นว่าทั้งกลุ่มทดลองที่ใช้อโบตุลินัมที่อกซินชนิดเอ ขนาดยาค่า 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ และกลุ่มที่ได้ขนาดมาตรฐานที่ใช้อโบตุลินัมที่อกซิน ชนิดเอ ขนาดยามาตรฐานฉีด 50 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ มีค่าเฉลี่ยของระดับความเจ็บปวดหรือแสบระหว่างการรักษา ไม่แตกต่างกัน ($p = 0.3602$)

นอกจากนี้ผู้วิจัยพบว่า ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดผลข้างเคียงหลังจากการฉีดอโบตุลินัม เช่น ผื่น คัน บวม รุขุมขนอักเสบ ผิวแห้งหรืออาการกลืนไม่พืดประสงค์ ในระหว่างการวิจัยและหลังจากจบการวิจัย

สรุปและอภิปรายผล

งานวิจัยนี้พบว่าผลการรักษาการใช้อโบตุลินัมที่อกซิน ชนิดเอ ขนาดยาค่า ขนาด 25 ยูนิต มีประสิทธิภาพในการลดเหงื่อได้ดี ไม่แตกต่างกับการใช้อโบตุลินัมที่อกซิน 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 ที่ได้ทำการเปรียบเทียบการใช้อโบตุลินัมที่อกซินชนิดเอ (Abobotulinum toxin) ขนาด 100 ยูนิตหนึ่งข้างและ 200 ยูนิตอีกหนึ่งข้าง ในผู้ป่วยภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ทั้งสองข้างจำนวน 37 คน แล้วพบว่าทั้งสองขนาดยามีประสิทธิภาพลดเหงื่อบริเวณรักแร้ของอาสาสมัครได้ดี ไม่แตกต่างกัน รวมถึงความปลอดภัย (Heckmann & Plewig, 2005)

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

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาวิจัยนี้อาจเป็นแนวทางให้ผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษาใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกขนาดยาของโบ툴ินัมที่ออกซินในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณรักแร้ชนิดปฐมภูมิมากขึ้น โดยนอกจากการใช้โบ툴ินัมที่ออกซินชนิดเอ ในขนาดยาที่ต่ำ 25 ยูนิตต่อ 1 ข้างรักแร้ จะมีประสิทธิผลในการลดเหงื่อได้ดีเทียบเท่าขนาดยามาตรฐานแล้ว ยังช่วยลดความยุ่งยากต่อการดำเนินชีวิตประจำวันจากการเหงื่อออกมากผิดปกติของผู้ป่วย ทำให้เข้าสังคมได้อย่างมั่นใจ ในอนาคตหากมีการศึกษาเพิ่มเติมควรเพิ่มระยะเวลาในการศึกษาติดตามให้นานขึ้น ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ความแตกต่างของระยะรอยการออกฤทธิ์รวมถึงระยะเวลาของการลดเหงื่อว่ายาวนานแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร เพื่อให้ได้ขนาดยาที่มีประสิทธิผลสูงที่สุดในการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- 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 sympathicotomy for primary hyperhidrosis. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*, 20(4), 598-602.
- Rummaneeethorn, 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.
- Trindade de Almeida, A. R., Secco, L. C., & Carruthers, A. (2011). Handling botulinum toxins: an updated literature review. *Dermatologic Surgery*, 37(11), 1553-1565.