



การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณประสิทธิผล  
และความปลอดภัยของการใช้ยาแดปโซนชนิดทาในการรักษาสิว

EFFICACY AND SAFETY OF TOPICAL DAPSONE

IN TREATMENT OF ACNE VULGARIS

: A SYSTEMATIC REVIEW

AND META-ANALYSIS

จรัล ตรีบุญชัย

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2565

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानประสิทธิผล  
และความปลอดภัยของการใช้ยาเดปโซนชนิดทาในการรักษาสิว



ปริญญาานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
ปีการศึกษา 2565  
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

EFFICACY AND SAFETY OF TOPICAL DAPSONE  
IN TREATMENT OF ACNE VULGARIS  
: A SYSTEMATIC REVIEW  
AND META-ANALYSIS



JIRAKSA TREETANUCHAI

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of MASTER OF SCIENCE  
(Dermatology)

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

2022

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญาานิพนธ์

เรื่อง

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानประสิทธิผล  
และความปลอดภัยของการใช้ยาแคปซูลชนิดทาในการรักษาสิว

ของ

จรัลภา ตรีธัญชัย

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา  
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์จรัลชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์

ที่ปรึกษาหลัก

ประธาน

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสาลีณี โรจน์หิรัญสกุล)

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กุลวัตร ธาดานิพนธ์)

กรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล)

ชื่อเรื่อง	การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาแคปไซซินชนิดทาในการรักษาสิว
ผู้วิจัย	จิรัชชา ศรีธัญชัย
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2565
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สาลินี โรจนนิริยสกุล

สิวเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย ในทางเวชปฏิบัติการรักษาสิวมักพบปัญหาเรื่องการระคายเคือง และปัญหาเกิดเชื้อแบคทีเรีย *C.acne* คือยาหลังใช้ยาทารักษาสิวมาตรฐาน อย่างไรก็ตามมีการนำยาทาแคปไซซินมาใช้เป็นยาทางเลือกในการรักษาสิว ในกรณีผู้ป่วยสิวมัไม่สามารถใช้ยากุ่มมาตรฐานได้ โดยในปัจจุบันมีการใช้ยาทาแคปไซซิน 2 ความเข้มข้น คือ ยาทาแคปไซซิน 5% และ ยาทาแคปไซซิน 7.5% ในงานวิจัยฉบับนี้มีเป้าหมายเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาทาแคปไซซิน 5% ที่ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง เทียบกับการใช้ยาทาแคปไซซิน 7.5% ที่ใช้วันละ 1 ครั้ง และ รวบรวมข้อมูลด้านอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผล,ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ รวมถึงผลข้างเคียงและความปลอดภัยของยาทาแคปไซซิน โดยทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาทาแคปไซซินในการรักษาสิวอย่างเป็นระบบ ที่ตีพิมพ์ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2005 จนถึงเดือนเมษายน ค.ศ. 2022 โดยสืบค้นในฐานข้อมูล Medline, Scopus , Cochrance Library เพื่อนำข้อมูลจากงานวิจัยที่ผ่านการคัดกรองเข้าสู่การศึกษา มาวิเคราะห์เชิงอภิमानหาค่าประมาณผลร่วมของเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเริ่มรักษาของงานวิจัยกลุ่มที่ใช้ยาทาแคปไซซิน 5% และ งานวิจัยกลุ่มที่ใช้ยาทาแคปไซซิน 7.5% จากผลการสืบค้นพบงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 9 ฉบับ และในจำนวนนี้มีเพียง 5 ฉบับ ที่สามารถนำมาวิเคราะห์เชิงอภิमान พบว่า เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วที่ 12 สัปดาห์หลังการใช้ยาทาแคปไซซิน 5% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับหลังการใช้ยาทาแคปไซซิน 7.5% วันละ 1 ครั้ง เป็นดังนี้ สิ่วอักเสบลดลง 52.75% และ 54.6% , สิ่วอุดตันลดลง 27% และ 45.1% , สิ่วทั้งหมดลดลง 42% และ 48.8% ตามลำดับ และในทุกการศึกษาที่รวบรวมได้พบว่า ยาทาแคปไซซินทั้ง 2 ความเข้มข้น มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาสิ่วอักเสบมากกว่าสิ่วอุดตัน โดยสามารถลดสิ่วอักเสบได้ 25% ในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ และยังพบว่าผลการรักษาของสิ่วทุกชนิดค่อนข้างคงที่หลังจากใช้ยาทาแคปไซซินไปประมาณ 6 เดือน โดยยาทาแคปไซซินมีประสิทธิภาพดีในการรักษาสิ่วโดยเฉพาะในกลุ่มเพศหญิง และ กลุ่มอายุ  $\geq 18$  ปี นอกจากนี้ยังพบว่า ยาทาแคปไซซินสามารถช่วยเสริมฤทธิ์ของยาทาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอในการลดจำนวนของสิ่วอุดตันได้ แต่ไม่เสริมฤทธิ์กันเมื่อใช้ร่วมกับยากุ่มเบนโซอิลเปอร์ออกไซด์ โดยยาทาแคปไซซินมีผลข้างเคียงหลังการใช้ยาก่อนข้างน้อยและไม่รุนแรง โดยผลข้างเคียงที่มักพบ คือ อาการแสบ , แดง , ผิวมัน และ ลอก และ ไม่พบผลข้างเคียงจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยาทาแคปไซซินทั้ง 2 ความเข้มข้นในงานวิจัย กล่าวโดยสรุป คือ ยาทาแคปไซซินทั้ง 2 ความเข้มข้นมีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยในการรักษาสิ่ว โดยจากการวิเคราะห์เชิงอภิमान พบว่า ยาทาแคปไซซิน 7.5% ที่ใช้ทาวันละ 1 ครั้ง สามารถลดสิ่วอุดตันได้มากกว่ายาทาแคปไซซิน 5% ที่ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง โดยทางผู้วิจัยมีสมมติฐานว่ายาทาแคปไซซินความเข้มข้น 7.5% น่าจะสามารถลดการอักเสบ และลดจำนวนเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* ได้มากกว่า ยาทาแคปไซซินความเข้มข้น 5%

คำสำคัญ : สิ่ว, สิ่วอักเสบ, สิ่วอุดตัน, แคปไซซิน, ยาทาแคปไซซิน



## กิตติกรรมประกาศ

ปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ ได้ด้วยความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่ง จากคณาจารย์ หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สาลินี โรจนนทีรุณสกุล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาหลักในงานวิจัย ที่ได้ให้คำปรึกษาแก่ ผู้วิจัย ตั้งแต่ การตั้งหัวข้องานวิจัย รูปแบบวิธีวิจัย วิธีการศึกษาวิจัย กระบวนการวิเคราะห์ แนวทางการอภิปราย และสรุปผล รวมถึงแนะนำข้อมูลต่าง ที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัยอย่างละเอียดและใกล้ชิดตลอดมา เพื่อให้เกิดงานวิจัยที่สำเร็จสมบูรณ์มากที่สุด

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กุลวัตร ธาดานิพนธ์ที่กรุณาสละเวลา อันมีค่ามาเป็นประธานกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์ , ศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุลคณะกรรมการพิจารณาเค้าโครงปริญญาานิพนธ์ และกรรมการสอบปากเปล่า ที่กรุณา สละเวลาตรวจสอบปริญญาานิพนธ์ อย่างละเอียด ตลอดจนให้ คำแนะนำแก้ไขปริญญาานิพนธ์ ทำให้ได้ปริญญาานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ ในศูนย์นิเวศน์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และเพื่อนๆ แพทย์ ทุกท่านที่ให้ คำปรึกษาและช่วยเหลือผู้วิจัยโดยตลอด ทำให้งานวิจัยออกมาสำเร็จด้วยดี

ท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดาและทุกคนในครอบครัว ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษา และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยโดยตลอดจนสำเร็จการศึกษา

จิรัชชา ตวีธัญชัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ .....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามการวิจัย .....	3
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย .....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	5
ขอบเขตงานวิจัย .....	5
กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework ).....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม .....	7
หัวข้อ 1 สิว (Acne vulgaris).....	7
หัวข้อ 2 การประเมินผลการรักษาสิว .....	15
หัวข้อ 3 ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5%.....	29
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	34
1. รูปแบบการวิจัย.....	34
2. ประชากรกลุ่มตัวอย่าง .....	34
3. ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างในรายงานวิจัย (Types of participants) .....	35



4. สถานที่และระยะเวลาศึกษาวิจัย.....	35
5. ตัวแปรและการวัดตัวแปร.....	35
6. เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย.....	36
7. การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ.....	36
8. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการวิจัย.....	37
9. การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	37
10. การประมวลผลและการวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	42
1. ผลการสืบค้นข้อมูล.....	42
2. ผลการคัดเลือกการศึกษาที่เข้าเกณฑ์.....	44
3. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review).....	46
4. วิเคราะห์ผลการศึกษาที่รวบรวมได้.....	76
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	90
สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีการดำเนินการวิจัย.....	90
อภิปรายผลการวิจัย.....	91
สรุปผลการวิจัย.....	104
บรรณานุกรม.....	107
ภาคผนวก.....	113
ประวัติผู้เขียน.....	120

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 สรุป.....	29
ตาราง 2 ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่างๆ พร้อมคำค้น.....	42
ตาราง 3 ตารางแสดงลักษณะข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครวิจัย (baseline characteristic).....	47
ตาราง 4 ตารางแสดงสรุปการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review).....	57
ตาราง 5 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง .....	80
ตาราง 6 ตารางแสดงผลวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง.....	83
ตาราง 7 ตารางแสดงผลข้างเคียงของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง และยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง .....	87

## สารบัญรูปภาพ

### หน้า

ภาพประกอบ 1 ภาพแสดง การบันทึกจำนวนรอยโรคโดยวิธี Acne lesion count โดย Lucky et al.....	17
ภาพประกอบ 2 Global Acne Severity Scale (GEA Scale) .....	18
ภาพประกอบ 3 ภาพแสดง การประเมินความรุนแรงของสิ่วบริเวณใบหน้าโดยใช้ The Leeds Revised Acne Grading.....	20
ภาพประกอบ 4 ภาพแสดง การประเมินความรุนแรงของสิ่วบริเวณหลังโดยใช้ The Leeds Revised Acne Grading.....	20
ภาพประกอบ 5 ภาพแสดง การประเมินความรุนแรงของสิ่วบริเวณหน้าอกโดยใช้ The Leeds Revised Acne Grading.....	21
ภาพประกอบ 6 ภาพแสดง การประเมินความรุนแรงของสิ่วบริเวณหน้าโดยใช้ Spanish Acne Severity Scale .....	22
ภาพประกอบ 7 แสดงระดับความรุนแรงของสิ่ว .....	23
ภาพประกอบ 8 แสดง GAAS score .....	25
ภาพประกอบ 9 ภาพแสดง ตัวอย่างภาพที่ถ่ายจาก Polarization photography เปรียบเทียบกับ ภาพถ่ายจาก Flash photography.....	26
ภาพประกอบ 10 ภาพแสดง ตัวอย่างแบบประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้ Dermatology life quality index (DLQI) .....	27
ภาพประกอบ 11 ภาพแสดง ตัวอย่างแบบประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้ Cardiff Acne Disability Index (CADI).....	28
ภาพประกอบ 12 แผนภาพสรุปผลการสืบค้นและคัดกรองงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด .....	43
ภาพประกอบ 13 ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วอักเสบหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้งทีระยะเวลา 12 สัปดาห์.....	76

- ภาพประกอบ 14 ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การลดลงของสีวไม่อักเสบหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์..... 77
- ภาพประกอบ 15 ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การลดลงของสีวทั้งหมดหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์..... 77



## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

สิวเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย และพบได้ในทุกช่วงวัย โดยเฉพาะในกลุ่มวัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ตอนต้น แม้ว่าสิวจะไม่ได้เป็นโรคที่รุนแรงถึงแก่ชีวิต แต่ก็จัดว่าเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก เช่น ส่งผลกระทบต่อความมั่นใจในการเข้าสังคม, ความเครียดสะสม และ โรคซึมเศร้า เป็นต้น<sup>(10)</sup>

การรักษาสิวขึ้นในเวชปฏิบัติขึ้นอยู่กับความรุนแรงของสิว ในผู้ป่วยสิวะระดับน้อยและปานกลาง ยาที่ใช้ในการรักษาหลัก คือ ยาทา โดยเริ่มจากการใช้ยาเพียงชนิดเดียว หลังจากนั้นถ้าไม่ดีขึ้นอาจใช้เป็นการรักษาด้วยยาหลายชนิดร่วมกัน และในผู้ป่วยสิวะระดับปานกลางถึงรุนแรง อาจจำเป็นต้องใช้ยารับประทานร่วมด้วย นอกจากการรักษาด้วยยาแล้วยังมีการรักษาเสริมอื่นๆ เช่น การรักษาด้วยการใช้สารเคมีผลัดเซลล์ผิว (Chemical peels) , การรักษาด้วยการฉีดยากกลุ่มสเตียรอยด์ที่สิวะ (Intralesional steroid) , การรักษาด้วยเลเซอร์ชนิดต่างๆ , การควบคุมอาหาร เป็นต้น<sup>(10)</sup>

ในปัจจุบันยาทารักษาสิวที่ใช้เป็นยามาตรฐาน (First line treatment) ได้แก่ ยาทาในกลุ่ม Benzoyl peroxide (BP) , ยาทาในกลุ่ม Retinoid , ยาทาในกลุ่มที่ใช้ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *Cutibacterium acnes* แต่ยาทารักษาสิวดังกล่าวอาจมีข้อจำกัดในผู้ป่วยสิวะบางกลุ่ม เนื่องจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น เช่น ยาทาในกลุ่ม Benzoyl peroxide (BP) อาจทำให้มีการระคายเคืองเมื่อใช้ในความเข้มข้นที่สูงมากขึ้นและกัดสีเสื้อผ้าได้ , ยาทาในกลุ่ม Retinoid อาจทำให้เกิดความระคายเคือง ผิวหน้าบริเวณที่ทาเกิดแห้ง แดง และลอก นอกจากนี้ยังทำให้ผิวหนังบริเวณที่ทายาไวต่อแสงแดดมากขึ้น , ยาทาในกลุ่มที่ใช้ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (antibiotics) ถ้าใช้เพียงชนิดเดียวในการรักษาสิวะ อาจเกิดปัญหาเชื้อดื้อยา และทำให้สิวะไม่ตอบสนองต่อการรักษา<sup>(10)</sup> ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษายาทาตัวอื่น (Alternative treatment) ที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาสิวะ และมีผลข้างเคียงน้อย เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งให้แก่ผู้ป่วยสิวะ

ยาทา Dapsone เป็นยาทาทางเลือก (Alternative treatment) ที่มีการพัฒนาขึ้นมาใช้ไม่นานมานี้ ออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไกหลัก คือ ฤทธิ์ลดการอักเสบที่ผิวหนัง (Anti-inflammatory activity) และ ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes*<sup>(11)</sup> ในปัจจุบันยาทา Dapsone ที่ใช้มี 2 ความเข้มข้น คือ ความเข้มข้น 5%<sup>(9)</sup> ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง และ ความเข้มข้น 7.5%<sup>(5)</sup> ใช้ทาวันละ

1 ครั้ง ซึ่งพัฒนาขึ้นมาภายหลังเพื่อเพิ่มความสะดวกให้แก่ผู้ใช้มากขึ้น ซึ่งจากการวิจัยที่ผ่านมาพบว่าทั้ง 2 ความเข้มข้นมีประสิทธิภาพดีในการรักษาสิว และมีผลข้างเคียงน้อย (ความแห้ง, แดง, ลอกของผิวหนัง) นอกจากนี้ยังพบว่า ยาทา Dapsone มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) น้อยกว่ายา Dapsone ชนิดรับประทานอย่างมาก โดยยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดน้อยกว่าชนิดรับประทานถึง 126 เท่า<sup>(12)</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) ของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง พบว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง มีปริมาณการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) น้อยกว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง ถึง 25-40%<sup>(13)</sup> และจากผลการวิจัยในมนุษย์ที่ผ่านมา ไม่พบผลข้างเคียงจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา Dapsone (Systemic adverse effects) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Dapsone ชนิดทา เช่น ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธฮีโมโกลบินีเมีย (Methemoglobinemia) เป็นต้น<sup>(12, 13)</sup> ดังนั้น จะเห็นได้ว่า ยาทา Dapsone ทั้งความเข้มข้น 5% และ 7.5% มีประสิทธิภาพที่ดี มีผลข้างเคียงน้อย และมีความปลอดภัยสูง

ในปัจจุบันมีงานวิจัยที่ใช้ยาทา Dapsone 5% และ 7.5% ในการรักษาสิว โดยรายงานผลประสิทธิภาพและความปลอดภัยหลังการใช้ยาทา Dapsone ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว, ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน , ประสิทธิภาพของยาทา Dapsone เมื่อเปรียบเทียบ หรือ เมื่อใช้ร่วมกับยารักษาสิวชนิดอื่น เป็นต้น แต่ยังไม่มียุทธศาสตร์ที่ชัดเจนในเรื่องของประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ในความเข้มข้นที่ต่างกัน , ระยะเวลาที่ยาทา Dapsone เริ่มออกฤทธิ์และผลข้างเคียงเมื่อเปรียบเทียบกับยารักษาสิวมาตรฐานชนิดอื่น นอกจากนี้ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone 5% ทาวันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ยาทา Dapsone 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของโครงการวิจัยที่จะศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาทา Dapsone ในการรักษาสิว โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ซึ่งจะช่วยรวบรวมข้อมูลการวิจัยที่ผ่านมาอย่างครบถ้วน และการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Meta-analysis) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone 5% ทาวันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ยาทา Dapsone 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง โดยดูจากจำนวนของสิวลดลงเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา โดยการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Meta-analysis) จะทำให้ได้ขนาดตัวอย่างและอำนาจใน

การทดสอบที่มากขึ้น ส่งผลทำให้ผลการศึกษามีความแม่นยำและความน่าเชื่อถือมากขึ้น ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยจะทำให้แพทย์มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาทา Dapsone ในการรักษาผิวหนังมากขึ้น ทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงกลุ่มประชากรที่ใช้ยาทา Dapsone แล้วได้ดี ทำให้เป็นการเพิ่มทางเลือกของการใช้ยารักษาผิวหนัง และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติในผู้ป่วยไทยต่อไป

## คำถามการวิจัย

### คำถามหลักของงานวิจัย

การใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิ่วอักเสบต่างกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง หรือไม่

### คำถามรองของงานวิจัย

1. การใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิ่วไม่อักเสบต่างกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง หรือไม่
2. การใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนสิ่วทั้งหมดต่างกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง หรือไม่
3. การใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในการรักษาสิ่วระยะยาว (long term treatment) มีประสิทธิภาพที่ดีหรือไม่
4. ระยะเวลาหลังจากใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ที่สามารถลดจำนวนของสิ่วได้ 25% , 50% เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) ใช้ระยะเวลาโดยประมาณกี่สัปดาห์
5. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ดีในประชากรกลุ่มใด
6. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยารักษาสิ่วชนิดอื่นเป็นอย่างไร
7. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง เมื่อใช้ร่วมกับการใช้ยารักษาสิ่วชนิดอื่นเป็นอย่างไร

8. ผลข้างเคียงและความปลอดภัยของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้งเป็นอย่างไร

### วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

#### วัตถุประสงค์หลักของงานวิจัย

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้งโดยประเมินจากเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วอักเสบที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

#### วัตถุประสงค์รองของงานวิจัย

1. เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้งโดยประเมินจากเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วไม่อักเสบที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

2. เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้งโดยประเมินจากเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วทั้งหมดที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

3. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในการรักษาสิวระยะยาว (long term treatment)

4. ระยะเวลาหลังจากใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ที่สามารถลดจำนวนของสิ่วได้ 25%, 50% เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline)

5. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน เช่น เพศ, อายุ, เชื้อชาติ

6. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยารักษาสิ่วชนิดอื่น

7. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง เมื่อใช้ร่วมกับการใช้ยารักษาสิ่วชนิดอื่น

8. ผลข้างเคียงและความปลอดภัยของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง



### **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

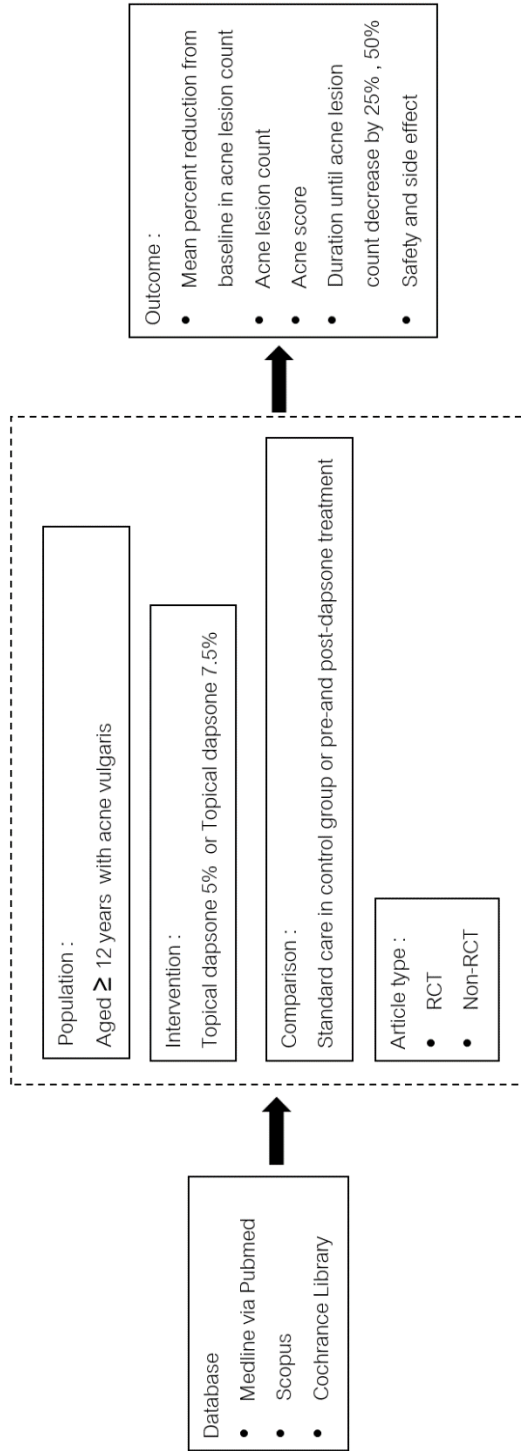
ทำให้มีหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการใช้ยาทา Dapsone ในการรักษาสิว ซึ่งข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้จะทำให้แพทย์และผู้ป่วยสิวมี่ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาทา Dapsone ในหลายแง่มุมเพื่อประกอบการพิจารณาใช้ยาทา Dapsone เป็นยาทางเลือกในการรักษาให้แก่ผู้ป่วยสิวในอนาคต

### **ขอบเขตงานวิจัย**

ศึกษาจากรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% และ 7.5% ในการรักษาสิวที่ค้นพบทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ โดยจะศึกษาทั้งงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) และ งานวิจัยที่ไม่ใช่งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Non-randomized controlled trial) ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2005 จนถึงเดือนเมษายน ค.ศ. 2022



## กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework )



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยในครั้งนี้ และนำมาเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

หัวข้อ 1 สิว (Acne vulgaris)

หัวข้อ 2 การประเมินผลการรักษาสิว

หัวข้อ 3 ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5% และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

- บทนำ
- กลไกการออกฤทธิ์
- ประสิทธิภาพในการรักษาสิว
- ผลข้างเคียงของยาทา Dapsone

หัวข้อ 1 สิว (Acne vulgaris)

#### 1. บทนำ

สิว หมายถึง การอักเสบของรูขุมขนและต่อมไขมัน (Pilosebaceous unit) พบได้ในบริเวณใบหน้ามากที่สุด รองลงมา คือ บริเวณหลังส่วนบน , หน้าอกส่วนบน , หลังส่วนล่าง , ไหล่ และแขน , คอ ตามลำดับ ซึ่งสิวเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย พบมากเป็นอันดับที่ 8 ของโรคทั้งหมด และพบได้ในทุกเพศทุกวัย พบว่า ในวัยเด็กพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย หลังจากนั้นพบในเพศชายมากขึ้นเมื่อเข้าสู่ช่วงวัยรุ่น และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเมื่อเข้าสู่ผู้ใหญ่ แม้ว่าสิวจะเป็นโรคที่หายเองได้ ไม่รุนแรงถึงแก่ชีวิต แต่จัดว่าเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก เช่น อาการไม่สบายผิวขณะที่เป็นสิว , เกิดแผลเป็นถาวรตามหลังการเป็นสิว ส่งผลต่อความมั่นใจในการเข้าสังคม , ความเครียดสะสม และ โรคซึมเศร้า เป็นต้น ดังนั้น ปัญหาเรื่องสิวจึงเป็นปัญหาที่บุคคลากรทางการแพทย์ควรรักษาให้ความสำคัญ <sup>(10, 14)</sup>

## 2. ระบาดวิทยา

สิวเป็นโรคที่พบได้บ่อย คิดเป็น 9.4% ของประชากรทั่วโลก พบได้ในทุกเพศทุกวัย โดยพบมากที่สุดในประเทศหญิงอายุ 14-17 ปี , เพศชายอายุ 16-19 ปี นอกจากนี้สิวยังพบได้ในวัยผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 25 ปี) ซึ่งพบในประเทศหญิงได้ 12% มากกว่าเพศชายซึ่งพบได้ 3% นอกจากนี้ยังพบว่าสิวในวัยผู้ใหญ่เพศหญิงมีความรุนแรงมากกว่าเพศชาย โดยสิวที่เกิดขึ้นในวัยผู้ใหญ่เพศหญิงอาจเป็นต่อเนื่องมาจากสิวในวัยรุ่น หรือ เริ่มเป็นหลังจากเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ (Late-onset acne) ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจจำเป็นต้องตรวจหาภาวะการทำงานที่ผิดปกติของต่อมไร้ท่อเพิ่มเติม เช่น โรคถุงน้ำรังไข่ (Polycystic ovarian syndrome) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีฮอร์โมนเพศชายสูงผิดปกติ (Hyperandrogenism) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดสิว โดยลักษณะของสิวที่เกิดขึ้นในวัยผู้ใหญ่เพศหญิง จะมีลักษณะแตกต่างจากสิวในวัยอื่น ๆ คือ มีสิวอักเสบเด่น , มีอาการแฉ่งในช่วงก่อนมีประจำเดือน , มักเป็นในตำแหน่งใบหน้าส่วนล่างและบริเวณด้านข้างคอ แม้ว่าความรุนแรงของสิวในวัยผู้ใหญ่จะน้อยกว่าในวัยรุ่น แต่จากการประเมินคุณภาพชีวิตหลังจากการเป็นสิวพบว่าในวัยผู้ใหญ่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตมากกว่าในวัยรุ่น ดังนั้น การดูแลรักษาผู้ป่วยสิวทั้งในวัยรุ่นและในวัยผู้ใหญ่นอกจากจะคำนึงถึงความรุนแรงของสิวแล้ว ยังต้องคำนึงถึงคุณภาพชีวิตและสภาพจิตใจของผู้ป่วยร่วมด้วย <sup>(10, 14, 15)</sup>

## 3. สาเหตุและพยาธิกำเนิด

สิวเป็นโรคที่มีสาเหตุการเกิดมาจากการอักเสบของรูขุมขน (Pilosebaceous unit) ซึ่งเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน สาเหตุการเกิดหลักๆ มี 4 สาเหตุ ดังนี้ <sup>(16, 17)</sup>

### 1) ผิวหนังบริเวณรูขุมขนแบ่งตัวมากผิดปกติ (Follicular hyperkeratinization)

เมื่อเข้าสู่วัยรุ่นจะมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในร่างกาย ซึ่งส่งผลให้เกิดสิวโดยสาเหตุเกิดจากการกระตุ้นของฮอร์โมนเพศชาย (Androgen) , การเสียสมดุลของกรดไขมันที่ผิวหนัง คือ มีการลดลงของกรดไขมันไลโนเลอิก (Linoleic acid) , การเพิ่มขึ้นของ Interleukin-1 alpha และ การติดเชื้อแบคทีเรีย *C.acnes* ส่งผลทำให้มีการแบ่งตัวของผิวหนังบริเวณรูขุมขนมากผิดปกติ จนเกิดเป็น สิวอุดตันชนิดมองไม่เห็นด้วยตาเปล่าขึ้น (Microcomedone)

### 2) ต่อมไขมันมีการเจริญมากผิดปกติและมีการผลิตไขมันเพิ่มสูงขึ้น (Sebum production)

ในผู้ป่วยสิวพบว่ามีการผลิตไขมันสูงมากกว่าปกติ ซึ่งส่วนประกอบในไขมันที่มีผลทำให้เกิดสิว คือ Triglyceride , เอนไซม์ lipoperoxidase โดยเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* ในรูขุมขนทำให้ไขมัน Triglyceride แตกตัวเป็น Free fatty acid ซึ่งส่งผลทำให้ทำให้มีการสะสมของเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* เพิ่มมากขึ้น , เอนไซม์ lipoperoxidase กระตุ้นกระบวนการอักเสบ และ

กระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR pathway) ทำให้มีการสร้างไขมัน (Sebum)เพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ฮอร์โมนเพศชาย (Androgen) ยังสามารถกระตุ้นเซลล์ของต่อมไขมันให้มีการแบ่งตัวและเจริญมากขึ้นด้วย

3) การเพิ่มจำนวนของเชื้อแบคทีเรีย *C.acnes* บริเวณผิวหนัง (Microbial colonization with *C. acnes*)

เชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* เป็นเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่น (normal flora) ที่พบได้ที่ผิวหนัง ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เจริญเติบโตโดยไม่พึ่งออกซิเจน (Anaerobe bacteria) พบว่าในผู้ป่วยสิวจะมีปริมาณของเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* มากกว่าคนที่ไม่ได้เป็นสิว โดยเชื้อ *C.acnes* ส่งเสริมทำให้เกิดสิวโดยผ่านกลไกการอักเสบ ได้แก่ การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ชนิด delayed type (Delayed type hypersensitivity syndrome) , กระตุ้น innate immunity เช่น TLR-2 , TLR-4 ,PAR-2 เป็นต้น ทำให้เกิดการสร้าง proinflammatory cytokines ต่างๆ เช่น IL-8 , LI-1 $\alpha$  , TNF- $\alpha$  เป็นต้น นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* ยังสร้างเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการช่วยย่อยผนังของสิว ทำให้สิวลุดตันหลุดแตกออก (Comedone rupture) ได้แก่ เอนไซม์ Lipase, เอนไซม์ Protease, เอนไซม์ Hyaluronidase เป็นต้น กระตุ้น chemotactic factors เร่งทำให้เกิดกระบวนการอักเสบเพิ่มที่มากขึ้น

4) การเกิดกระบวนการอักเสบบริเวณผิวหนัง (Complex inflammatory mechanisms)

หลังจากเกิดเป็นสิวลุดตันชนิดมองไม่เห็นด้วยตาเปล่าขึ้น (Microcomedone) จะมีการสะสมของ keratin , ไขมัน (Sebum) และเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* ในรูขุมขนเพิ่มมากขึ้น ทำให้สิวลุดตันมีขนาดใหญ่ขึ้นจนแตกออก กระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบของร่างกายตามมา

#### 4. อาการทางคลินิก<sup>(16, 17)</sup>

สิวลพบได้บ่อยในบริเวณที่มีต่อมไขมันสูง ได้แก่ บริเวณใบหน้า คอ หน้าอกและหลัง โดยแบ่งอาการทางคลินิกของสิวได้เป็น 2 ลักษณะ ดังนี้

##### 4.1 สิวไม่อักเสบ (Non-inflammatory lesion)

สาเหตุเกิดจากการอุดตันของรูขุมขน เรียกว่า Comedone (Ductal hypercornification) แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

- สิวหัวปิด (Closed comedone) ลักษณะเป็นตุ่มแข็งสีขาว เห็นได้ชัดขึ้นเมื่อดึงผิวหนังให้ตึง หรือ ตรวจโดยการคลำ

- สิวหัวเปิด (Opened comedone) ลักษณะเป็นตุ่มแข็งคล้ายสิวหัวปิด แต่ตรงกลางตุ่มมีรูเปิดและมีก้อนสีดำอุดอยู่ เกิดจากการสะสมของเคอราติน (keratin) , ไขมัน และเชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes*

#### 4.2 สิวอักเสบ (Inflammatory papule) แบ่งเป็น 4 ชนิด ได้แก่

- สิวอักเสบแดง (Papule) ลักษณะเป็นตุ่มแดง นูน ขนาดเล็ก  
- สิวหัวหนอง (Pustule) ลักษณะเป็นตุ่มแดง นูน ขนาดเล็ก มีหนองอยู่ภายในตุ่ม และ มักมีอาการเจ็บร่วมด้วย

- สิวอักเสบขนาดใหญ่ (Nodule) ลักษณะเป็นตุ่มแดง นูน ขนาดใหญ่ มีหนองปนเลือดอยู่ภายในตุ่ม

- สิวหัวช้าง (Cyst) ลักษณะเป็นก้อนแดง นูน ขนาดใหญ่ มีหนองปนเลือดอยู่ภายในตุ่ม คล้ายแล้วมีลักษณะนิ่มคล้ายถุงน้ำ

หลังจากสิวยหายอาจทิ้งร่องรอยต่างๆ ไว้ เช่น รอยแดง , รอยดำ , แผลเป็นชนิดต่างๆ เช่น icepick acne scar , rolling acne scar , boxcar acne scar , hypertrophic scar หรือ keloid scar เป็นต้น

### 5. การจัดระดับความรุนแรงของสิว

เนื่องจากการรักษาสิวในผู้ป่วยจะแตกต่างกันตามระดับความรุนแรงของสิว ดังนั้นจึงจำเป็นต้องจัดระดับความรุนแรงของสิวในผู้ป่วยแต่ละรายโดยการแบ่งความรุนแรงของสิวนั้นมีเกณฑ์หลากหลายชนิด เช่น Global Acne severity scale (GEA)<sup>(18)</sup> , The Leeds revised acne grading<sup>(19)</sup> , Investigator global assessment scale (IGA)<sup>(20)</sup> , The global acne grading system (GAGS)<sup>(21)</sup> เป็นต้น แต่ชนิดที่เราใช้บ่อยในเวชปฏิบัติในประเทศไทย มักจะใช้เกณฑ์จากแนวทางการรักษาสิวของสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทยซึ่ง แบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้<sup>(17)</sup>

#### 1. สิวระดับรุนแรงน้อย (Mild acne)

คือ มีสิวนิดไม่อักเสบ (Comedone) เป็นส่วนมาก หรือ มีสิวอักเสบแดง (Papule) / สิวหัวหนอง (Pustule) แต่ไม่เกิน 10 จุด

#### 2. สิวระดับรุนแรงปานกลาง (Moderate acne)

คือ มีสิวอักเสบแดง (Papule) / สิวหัวหนอง (Pustule) เกิน 10 จุด หรือ มีสิวอักเสบขนาดใหญ่ (Nodule) แต่ไม่เกิน 5 จุด

### 3. สิวระดับรุนแรงมาก (Severe acne)

คือ มีสิวก้อนสีแดง (Papule) / สิวหัวหนอง (Pustule) / สิวอักเสบขนาดใหญ่ (Nodule) / สิวหัวช้าง (Cyst) เป็นส่วนมาก หรือ มีสิวก้อนขนาดใหญ่ (Nodule) ที่เป็นมานาน เป็นซ้ำบ่อย หรืออาจมีรูเปิด (Sinus tract) ที่ผิวหนังร่วมด้วย

### 6. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>(10, 17)</sup>

การวินิจฉัยโรคสิวโดยทั่วไปวินิจฉัยโดยอาศัยประวัติและอาการแสดงทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย ยกเว้น สงสัยภาวะอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุให้เกิดสิวในผู้ป่วย หรือ สงสัยโรคผิวหนังอื่นๆ ที่มีลักษณะคล้ายสิว (Acne like condition)

#### 1. การตรวจทางจุลชีววิทยา (Microbiologic testing) ทำในกรณี

- สงสัยภาวะรูขุมขนอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ (Gram negative folliculitis)

- สงสัยภาวะรูขุมขนอักเสบจากเชื้อรา (Pityrosporum folliculitis)

#### 2. การตรวจทางต่อมไร้ท่อ (Endocrinologic testing) ทำในกรณีสงสัย

ภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงผิดปกติ (Hyperandrogenism) เช่น

- สิวที่พบในเด็กอายุ 1-7 ปี

- ผู้หญิงที่มีสิว และมีภาวะอ้วน (Obesity) , ภาวะผมบางจากพันธุกรรม (Androgenic alopecia) , ขนคอก (Hirsutism) , ประจำเดือนมาผิดปกติ , มีภาวะถุงน้ำในรังไข่หลายใบ (Polycystic ovaries) ร่วมด้วย

- สิวที่รักษาหายยาก (Recalcitrant acne) เป็นต้น

โรคที่ทำให้เกิดภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงผิดปกติ (Hyperandrogenism) เช่น โรคความผิดปกติของต่อมหมวกไตแต่กำเนิด (Congenital adrenal hyperplasia) ชนิดที่ขาดเอนไซม์ 21-hydroxylase , โรคถุงน้ำรังไข่ (Polycystic ovarian syndrome) เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการกรณีสงสัยภาวะฮอร์โมนเพศชายสูงผิดปกติ (Hyperandrogenism) ได้แก่ ระดับ Free/Total testosterone , Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) , Luteinizing hormone (LH) , Follicle-stimulating hormone (FSH)

### 7. การวินิจฉัยแยกโรค<sup>(17)</sup>

การวินิจฉัยโรคสิว จะต้องแยกจากภาวะโรคผิวหนังอื่นๆ ที่มีลักษณะคล้ายสิว (Acne like condition) ได้ด้วย โดยโรคที่พบได้บ่อย ตัวอย่างเช่น

- โรครูขุมขนอักเสบ (Folliculitis) จากสาเหตุต่างๆ เช่น Gram negative folliculitis , Pityrosporum folliculitis , Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease)

- โรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย (Rosacea)
- โรคผื่นคล้ายสิวที่เกิดจากยา (Acneiform drug eruption) เช่น จากการได้รับยากลุ่มสเตรอยด์ , ยากันชัก เป็นต้น
- โรคผื่นผิวหนังอักเสบรอบปาก (Perioral dermatitis) เป็นต้น

## 8. แนวทางการรักษา<sup>(10, 16, 17)</sup>

8.1 การรักษามาตรฐาน (First line treatment) ตามแนวทางการรักษาสิวของสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย แบ่งตามระดับความรุนแรงของสิว เป็นดังนี้

### 8.1.1 สิวระดับความรุนแรงน้อย (Mild acne)

รักษาโดยยาทา โดยจะใช้เพียงชนิดเดียว หรือ ใช้ร่วมกันหลายชนิด ได้แก่

- Benzoyl peroxide 2.5-5%
- Topical retinoids 0.01-0.1%
- Clindamycin solution 1%
- Erythromycin solution 2-4%
- Azelaic acid

ในปัจจุบันมีปัญหาเชื้อดื้อยามากขึ้น โดยไม่ควรใช้กลุ่มยาฆ่าเชื้อ (Clindamycin solution , Erythromycin solution เพียงชนิดเดียว เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยา ควรใช้ยาทาในกลุ่มยาฆ่าเชื้อร่วมกับยาทาในกลุ่ม Benzoyl peroxide

### 8.1.2 สิวระดับความรุนแรงปานกลาง (Moderate acne)

รักษาด้วยยาทาเหมือนในกลุ่มสิวระดับความรุนแรงน้อย (Mild acne) ร่วมกับยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทานกลุ่ม Tetracycline กรณีแพ้ยากลุ่ม Tetracycline ให้ใช้ยา Erythromycin แทน

### 8.1.3 สิวระดับความรุนแรงมาก (Severe acne)

รักษาโดยใช้ยาทาหลายตัวร่วมกัน ร่วมกับยาฆ่าเชื้อชนิดรับประทานเหมือนในกลุ่มสิวระดับความรุนแรงปานกลาง (Moderate acne) หรือ การรักษาโดยใช้ยา isotretinoin ชนิดรับประทาน

นอกจากการรักษาสิวด้วยยาแล้ว จะต้องอธิบายผู้ป่วยถึงสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นของการเกิดสิว การดำเนินโรค โดยสิวจะดีขึ้นหลังจากรักษาไปประมาณ 2-3 เดือน รวมไปถึงถึงแนะนำวิธีการปฏิบัติตัวในระหว่างรักษา



## 8.2 การรักษาทางเลือก (Alternative treatment) เช่น

- ยาทา Dapsone
- ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (Oral contraceptive)
- ยารับประทาน Spironolactone
- ยารับประทาน Flutamide เป็นต้น

## 8.3 การรักษาเสริม (Adjunctive therapy) เช่น

- การกดสิว (Comedone extraction)
- การฉีดยาสเตียรอยด์ที่สิว (Intralesional steroid)
- การรักษาด้วยแสงและเลเซอร์ (Laser and light therapy)
- การใช้สารเคมีลอกผิว (Chemical peeling)

## 9. รายละเอียดของยารักษาสิวมาตรฐาน (First line treatment) <sup>(10, 17)</sup>

### 9.1 ยารักษาสิวชนิดทา

#### 9.1.1 ยาในกลุ่ม Benzoyl peroxide

- การออกฤทธิ์ : ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* โดยปล่อยออกซิเจนอิสระออกมาเพื่อไปทำลายโปรตีนของเชื้อ , ละลายสิวลุดตัน (Comedolytic)
- วิธีใช้ : ทาทั่วหน้าวันละ 2 ครั้ง หากมีอาการระคายเคืองให้ลดความเข้มข้น, ลดความถี่ของการใช้ยาลง หรือ ทาทิ้งไว้แล้วล้างออก
- ผลข้างเคียง : ระคายเคืองต่อผิวหนัง เช่น อาการผิวแดง แสบ, ลอก, หากโดนเสื้อผ้าจะกัดสีเสื้อผ้าทำให้เป็นรอยต่างได้ , ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (Pregnancy category C)

#### 9.1.2 ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid)

เช่น ยาทา Tretinoin , ยาทา Adapalene , ยาทา Isotretinoin

- การออกฤทธิ์ : ละลายสิวลุดตัน (Comedolytic) , มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ
- วิธีใช้ : ทาทั่วหน้าก่อนนอน หากมีอาการระคายเคืองผิวหนังให้ลดความเข้มข้น หรือความถี่ของการใช้ยาลง
- ผลข้างเคียง : ระคายเคืองต่อผิวหนัง เช่น อาการผิวแดง แสบ, ลอก , ทำให้ผิวไวต่อแสงมากขึ้น, ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (Pregnancy category C)

#### 9.1.3 ยาในกลุ่มฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Topical antibiotic)

เช่น ยาทา Clindamycin solution , ยาทา Erythromycin

- การออกฤทธิ์ : ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* , มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ

- วิธีใช้ : ทาบริเวณผิวหนังอักเสบ วันละ 2-3 ครั้ง

- ผลข้างเคียง : ไม่ควรใช้กลุ่มยาฆ่าเชื้อเป็นยารักษาเพียงตัวเดียว

(Monotherapy) นานติดต่อกัน เกิน 3-4 สัปดาห์ เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยา , ใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรได้ (Pregnancy category B )

#### 9.1.4 ยาทา Azelaic acid

- การออกฤทธิ์ : ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* , มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ , ช่วยลดสิ่วุดตัน (Comedone) และช่วยลดรอยดำที่เกิดหลังจากการเป็นสิ่วได้ โดยไปยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase

- วิธีใช้ : ทาทั่วหน้า วันละ 2 ครั้ง

- ผลข้างเคียง : อาจเกิดการระคายเคืองผิว เช่น อาการแสบ แดง , ใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรได้ (Pregnancy category B )

### 9.2 ยาทาสิวชนิดรับประทาน

#### 9.2.1 ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียชนิดรับประทาน

เช่น ยากลุ่ม Tetracycline (Tetracycline, Doxycycline, Minocycline)

ยากลุ่ม Macrolide (Erythromycin) ใช้ในกรณีไม่สามารถใช้ยากลุ่ม Tetracycline ได้ เช่น ผู้ป่วยสิ่วที่แพ้ยากลุ่ม Tetracycline , หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร หรือผู้ป่วยสิ่วที่อายุน้อยกว่า 8 ปี

- การออกฤทธิ์ : ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* , มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ

- วิธีใช้ :

Tetracycline ขนาด 500-1000 มิลลิกรัม/วัน รับประทานก่อนอาหาร

Doxycycline ขนาด 100-200 มิลลิกรัม/วัน รับประทานหลังอาหาร

Erythromycin ขนาด 1000 มิลลิกรัม/วัน รับประทานหลังอาหาร

- ผลข้างเคียง :

ยากลุ่ม Tetracycline : คลื่นไส้ อาเจียน , ภาวะไวต่อแสง (Photosensitivity), ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือ ให้นมบุตร (Pregnancy category C )

ยากลุ่ม Macrolide : คลื่นไส้ อาเจียน ,ปวดท้อง, ถ่ายเหลว ,  
ใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรได้ (Pregnancy category B )

### 9.2.2 ยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอชนิดรับประทาน

- การออกฤทธิ์ : ลดขนาดและลดการผลิตไขมันของต่อมไขมัน , ลดการหนาตัวของผิวหนังบริเวณรูขุมขน , มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ และยังสามารถลดปริมาณของเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* ได้ เนื่องจากปริมาณไขมันที่รูขุมขนลดลง ทำให้ส่งผลต่อการเจริญเติบโตของเชื้อ

- วิธีใช้ : Isotretinoin 0.5-1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยรับประทานจนถึงขนาดยาสะสม (Accumulative dose) 120-150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

- ผลข้างเคียง : ปากแห้ง ผิวแห้ง ตาแห้ง , ผม่วง, ไขมันในเลือดชนิด Triglyceride สูง , ภาวะตับอักเสบ , ผิวไหม้แดดได้ง่าย (Sunburn) , เกิดภาวะ Pseudotumor cerebri ได้หากให้ยา isotretinoin ร่วมกับ ยากลุ่ม tetracycline , ไม่ควรใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจาก ทำให้แผ่นการเจริญเติบโตปิดเร็ว (Early epiphyseal closure) ซึ่งส่งผลต่อ ความสูงของเด็กได้ , ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (Pregnancy category X) แนะนำให้ คุมกำเนิด อย่างน้อย 1 เดือนก่อนเริ่มยาจนถึงอย่างน้อย 1 เดือน หลังหยุดยา

## หัวข้อ 2 การประเมินผลการรักษาสิว

เนื่องจากสิวก่อเกิดจากหลายสาเหตุ และในผู้ป่วยสิวะแต่ละคนมีชนิดของสิวะที่แตกต่างกัน บนใบหน้า ทำให้การวัดผลการรักษาของสิวะทำได้ยาก ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ที่ใช้เป็นหลักในการ ประเมินความรุนแรงของสิวะ แต่มีการแบ่งประเภทหลักๆ ดังนี้

- Acne lesion count
- Acne grading system
- Photography
- Quality of life

การประเมินความรุนแรงของสิวะ ประเมินโดยคำนึงถึงปัจจัยหลักๆ ดังนี้ <sup>(10)</sup>

- จำนวนของสิวะ
- ชนิดของสิวะ
- ความรุนแรงของโรค
- ตำแหน่งของสิวะ
- แผลเป็นที่เกิดจากสิวะ

- คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคสิว

หลักการประเมินความรุนแรงของสิวที่ดี คือ <sup>(19)</sup>

- มีความถูกต้องแม่นยำ
- มีการบันทึกข้อมูลไว้อย่างชัดเจน สามารถตรวจสอบได้
- ทำได้ง่าย
- ใช้เวลาน้อย
- ราคาไม่แพง
- บ่งบอกถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (Subjective outcome)

ในปัจจุบันการประเมินความรุนแรงของสิวมียุทธวิธีแม้ว่าจะไม่มีวิธีไหนที่เป็นมาตรฐาน แต่จากการวิจัย

A Comprehensive Critique and Review of Published Measures of Acne Severity <sup>(22)</sup> ซึ่งเป็น systemic review acne grading มีการใช้คะแนนต่างๆในการเปรียบเทียบการประเมินความรุนแรงของสิวแต่ละวิธี โดยมีหัวข้อการให้คะแนน ดังนี้

- ความถูกต้อง (Validity)
- ความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมิน (Inter-rater reliability)
- ความเชื่อมั่นภายในผู้ประเมิน (Intra-rater reliability)
- ความไว (Sensitivity)
- การเป็นตัวแทนของประชากร (Population representativeness )
- การประเมินความรุนแรงของสิวทำได้ง่าย (Feasibility )
- มีบุคคลที่ 3 ร่วมประเมินความถูกต้อง (Independent third party Assessment and verification )

- บุคคลากรทั่วไปที่ไม่ใช่ผู้เชี่ยวชาญสามารถทำการประเมินความรุนแรงของสิวได้ (Non expert evaluation)

ผลการประเมิน

1. Acne grading scale ที่ได้คะแนนมากที่สุดได้ 6 คะแนน ได้แก่
  - The Global Acne Severity Scale
  - Leeds Revised Acne Grading Scale
  - Spanish Acne Severity Scale

2. Acne grading scale ที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบันคือ Investigator Global Assessment scale (IGA) ได้คะแนน 4 คะแนน

3. Acne lesion count ที่ได้คะแนนมากที่สุด คือ Acne lesion count ที่คิดค้นโดย *Lucky et al.* ซึ่งได้ 4 คะแนน ส่วน Acne lesion count แบบอื่นๆ ส่วนใหญ่ได้น้อยกว่า 3 คะแนน

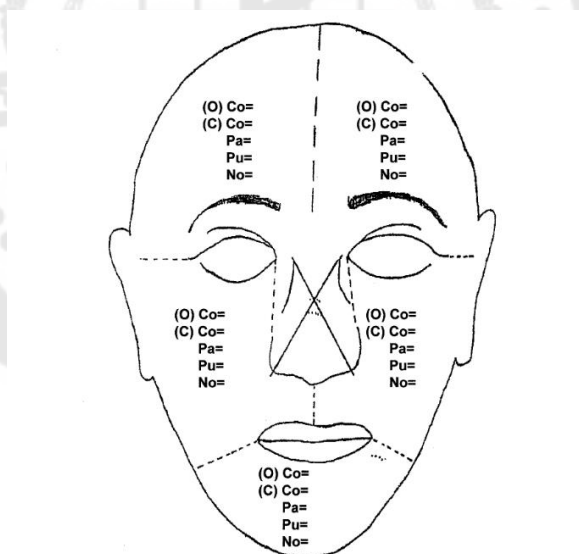
ตัวอย่างการประเมินความรุนแรงของสิวในปัจจุบัน

1. Acne lesion count โดย *Lucky et al.*<sup>(23)</sup> มีวิธีดังนี้

- แบ่งพื้นที่บนใบหน้าเป็น 5 ส่วน คือ หน้าผากซ้าย/ขวา , แก้มซ้าย/ขวา และคาง

- นับจำนวนรอยโรคโดยแบ่งตามชนิดของสิวเป็นสิวหัวเปิด (Open comedone), สิวหัวปิด (Close comedone), สิวอักเสบแดง (Papule), สิวหัวหนอง (Pustule) และสิวอักเสบขนาดใหญ่ (Nodule)

- บันทึกจำนวนรอยโรคในพื้นที่แต่ละส่วน รายละเอียดดังในภาพ



**Fig. 1.** Facial template. The face is divided into five segments and raters were instructed to record counts of each lesion type within each template segment: open comedones, closed comedones, papules, pustules, and nodules. Hairline and jaw line defined perimeters of face, and nose area was excluded. (Diagram of face: Copyright © 1996 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J. All rights reserved. Reprinted with permission.)

ภาพประกอบ 1 ภาพแสดง การบันทึกจำนวนรอยโรคโดยวิธี Acne lesion count

โดย Lucky et al.

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความน่าเชื่อถือของ acne lesion counting พบว่า ความสอดคล้องของผลการวัดโดยผู้ประเมินคนเดียวกันมีมากกว่าการวัดโดยผู้ประเมินหลายคน และในผู้ประเมินที่ผ่านการอบรมโดยผู้สอนคนเดียวกันพบว่าผลการประเมินสอดคล้องกันมากกว่า ต่างผู้สอน ดังนั้น การสอนประเมินที่มีมาตรฐานเดียวกัน ช่วยเพิ่มความสอดคล้องของผลการวัด โดยผู้ประเมินต่างคนได้ ซึ่งช่วยเพิ่มความน่าเชื่อถือของการประเมินได้

### สรุป

#### ข้อดีของวิธี acne lesion count

- เป็นการวัดผลแบบ objective เหมาะสมที่จะใช้ในงานวิจัย
- ระบุจำนวนของรอยโรคแต่ละชนิดได้แน่นอนและสามารถนำมา

คำนวณได้

#### ข้อเสียของวิธี acne lesion count

- ใช้เวลานาน
- ไม่สามารถบ่งบอกลักษณะอื่น ๆ ของสิว เช่น ขนาดของสิว และ

ความแดงของรอยโรค

## 2. Acne grading system

### 2.1 Global Acne Severity Scale (GEA Scale)<sup>(18)</sup>

Grade	Description
0 (Clear , No lesions )	Residual pigmentation and erythema may be
1 (Almost clear )	A few scattered open or closed comedones and very few papules
2 (Mild)	Easily recognizable: less than half of the face is involved. A few open or closed comedones and a few papules and pustules
3 (Moderate )	More than half of the face is involved. Many papules and pustules, many open or closed comedones. One nodule may be present
4 (Severe)	Entire face is involved, covered with many papules and pustules, open or closed comedones and rare nodules
5 (Very severe)	Highly inflammatory acne covering the face with presence of nodules

ภาพประกอบ 2 Global Acne Severity Scale (GEA Scale)

ผลการประเมินความน่าเชื่อถือของ GEA scale

กรณีที่ 1 ผู้ประเมิน ประเมิน scale จากภาพถ่าย

- การประเมินความรุนแรงของสิวจากผู้เชี่ยวชาญ 7 คน

พบว่ามีความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) < 1 grade

- ความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมิน (Inter-rater reliability)

= 0.8057 (95% CI: 0.7510– 0.8494; P < 0.0001)

- ความเชื่อมั่นภายในผู้ประเมิน (Intra-rater reliability)

= 0.7982 (95% CI: 0.7559–0.8339; P < 0.0001)

ผลการประเมินความน่าเชื่อถือของ GEA scale เมื่อประเมิน scale ผ่านภาพถ่าย พบว่า มีความน่าเชื่อถือ และ ผลการประเมิน GEA scale จากผู้เชี่ยวชาญหลายคน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กรณีที่ 2 ผู้ประเมิน ประเมิน scale จากการตรวจผู้ป่วยสิว

พบว่า การประเมินความรุนแรงของสิวของคนไข้และผู้ประเมินไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้น GEA scale มีความแม่นยำ ทั้งจากการประเมินโดยภาพถ่ายและโดยการตรวจทางคลินิก

## 2.2 The Leeds Revised Acne Grading<sup>(19)</sup>

ใช้ภาพถ่ายมาตรฐานเป็นตัวอ้างอิงในการประเมินระดับความรุนแรงของโรคสิว โดยแบ่งเป็น grade 0-10 ต่อมาในปี 1998 มีการปรับปรุงใหม่เป็น Leeds revised grading scale โดยแบ่งระดับความรุนแรงของโรคสิวเป็นดังนี้

- บริเวณใบหน้า 12 ความรุนแรง

- บริเวณหน้าอกและหลัง 8 ความรุนแรง

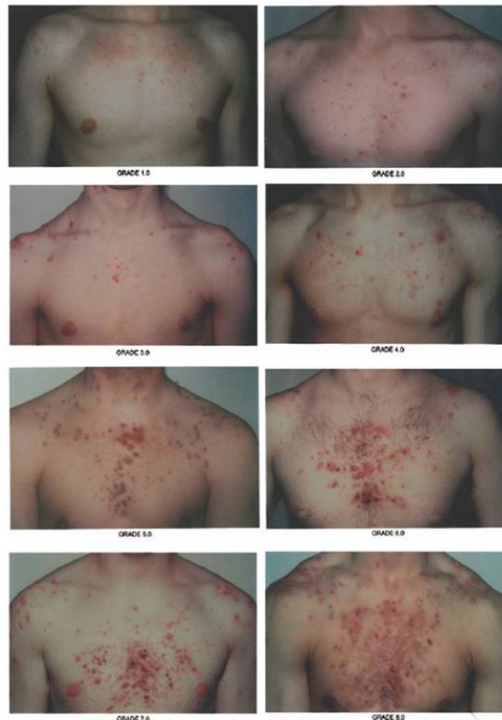


ภาพประกอบ 3 ภาพแสดง การประเมินความรุนแรงของสิวบริเวณใบหน้าโดยใช้ The Leeds Revised Acne Grading



ภาพประกอบ 4 ภาพแสดง การประเมินความรุนแรงของสิวบริเวณหลังโดยใช้ The Leeds Revised Acne Grading





ภาพประกอบ 5 ภาพแสดง การประเมินความรุนแรงของสิวบริเวณหน้าอกโดยใช้ The Leeds Revised Acne Grading

แต่วิธีนี้ยังมีข้อจำกัดในการจำแนกโรคสิวที่มีความรุนแรงน้อย หรือกรณีที่สิวที่กระจายตัวไม่สม่ำเสมอในตำแหน่ง อื่นๆ เช่น จมูก คาง หรือ ในคนไข้ที่มีสิวแบบไม่สมมาตรกัน ซึ่งทำให้ไม่สามารถใช้วิธีนี้จัดกลุ่มของคนไข้ได้

### 2.3 Spanish Acne Severity Scale (Escala de Gravedad del Acné Española EGAE)<sup>(24)</sup>

เป็นการวัดความรุนแรงของสิวโดยใช้รูปเป็นต้นแบบ โดยถ่ายรูป 3 บริเวณ

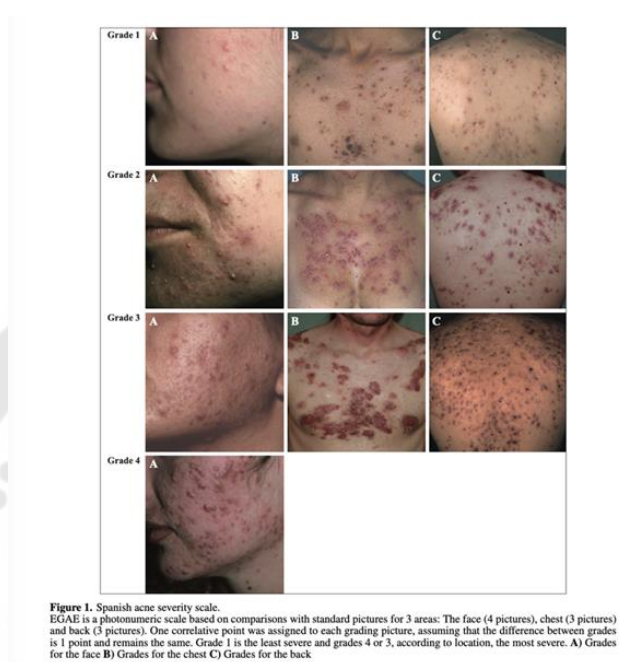
- หน้า : 4 ความรุนแรง
- หน้าอก : 3 ความรุนแรง
- หลัง : 3 ความรุนแรง

ผลการประเมินความน่าเชื่อถือของ EGAE scale

- ความเชื่อมั่นระหว่างผู้ประเมิน (Inter-observer reliability) ของ EGAE scale = 0.773 ( $p < 0.001$ ) พบว่า มีความน่าเชื่อถือ

- เปรียบเทียบความถูกต้อง แม่นยำของ EGAE scale กับ Leeds Revised techniques พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อดีของ EGAE scale : ใช้เวลาน้อยในการประเมิน



ภาพประกอบ 6 ภาพแสดง การประเมินความรุนแรงของสิวบริเวณหน้าโดยใช้ Spanish Acne Severity Scale

#### 2.4 Investigator Global Assessment scale (IGA) <sup>(20)</sup>

เป็นการประเมินระดับความรุนแรงของสิวที่ใช้มากที่สุดในปัจจุบัน โดยในแต่ละระดับความรุนแรงของ IGA score แบ่งตามลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน ดังนั้น จึงลดความแปรปรวนระหว่างผู้สังเกตได้ (minimize interobserver variability) โดยแบ่งระดับความรุนแรงของสิวออกเป็น 5 ระดับ ดังนี้

Grade	Description
0	Clear skin with no inflammatory or noninflammatory lesions
1	Almost clear; rare noninflammatory lesions with no more than one small inflammatory lesion
2	Mild severity; greater than Grade 1; some noninflammatory lesions with no more than a few inflammatory lesions (papules/pustules only, no nodular lesions)
3	Moderate severity; greater than Grade 2; up to many noninflammatory lesions and may have some inflammatory lesions, but no more than one small nodular lesion
4	Severe; greater than Grade 3; up to many noninflammatory and inflammatory lesions, but no more than a few nodular lesions

### ภาพประกอบ 7 แสดงระดับความรุนแรงของสิว

#### ผลการประเมิน

##### การรักษาประสบผลสำเร็จ

- ระดับความรุนแรงของสิวเป็นระดับ 0, 1
- ระดับความรุนแรงของสิวลดขึ้นอย่างน้อย 2 ระดับ

##### การรักษาล้มเหลว

- ระดับความรุนแรงของสิวเป็นระดับ 2, 3, 4
- ระดับความรุนแรงของสิวลดขึ้นน้อยกว่า 2 ระดับ

##### ข้อเสีย

- ไม่สามารถวัดจำนวนของสิวที่เปลี่ยนแปลงได้อย่างชัดเจน
- ไม่สามารถบอกรายละเอียดของสิวได้ เช่น ขนาดของ

รอยโรค ระดับความอักเสบ ตำแหน่งของรอยโรค

### 2.5 The Global Acne Grading System (GAGS)<sup>(21)</sup>

วิธีนี้ทำโดยแบ่งพื้นที่บริเวณใบหน้าเป็น 6 ส่วน ได้แก่ หน้าผาก, แก้มซ้าย, แก้มขวา, จมูก, คาง, บริเวณหลังและหน้าอก ซึ่งแต่ละพื้นที่จะมีค่า regional factor ตั้งแต่ 1-3 ตามความกว้างของพื้นที่ผิวและความหนาแน่นของต่อมไขมัน หลังจากนั้นทำการประเมินรอยโรคโดยให้คะแนนตามรอยโรคที่มีความรุนแรงที่สุดในแต่ละพื้นที่ มีคะแนนตั้งแต่ 0-4 (no lesions = 0, comedones = 1, papules = 2, pustules = 3, and nodules = 4) แล้วนำคะแนนทั้งสองส่วนของแต่ละพื้นที่มาคูณกัน และนำผลคะแนนจากทั้งหกตำแหน่งมาบวกกัน

## ผลการประเมิน

- 1-18 : mild
- 19-30 : moderate
- 31-38 : severe
- >38 : very severe

## ข้อดี

- มีความถูกต้องแม่นยำ
- ลดความคลาดเคลื่อนระหว่างผู้ประเมินคนเดียวกัน และ

## ต่างผู้ประเมิน

- อาจไม่ต้องทำ Acne lesion count

## ข้อเสีย

อาจทำให้ผลคะแนนประเมินได้ระดับความรุนแรงของสิวน้อยกว่าที่ควรจะเป็นตามลักษณะทางคลินิกที่เป็นจริงได้

- ใช้ระยะเวลานาน

2.6 Global acne assessment scale (GAAS)<sup>(4)</sup>

เป็นการประเมินระดับความรุนแรงของสิวเป็น 6 ระดับดังต่อไปนี้

- ความรุนแรงระดับ 0 คือ ไม่มีสิบบริเวณใบหน้า
- ความรุนแรงระดับ 1 คือ มีสิวอุดตันและสิวชนิดอักเสบจำนวน

## เล็กน้อย

- ความรุนแรงระดับ 2 คือ มีสิวอุดตันจำนวนมาก และ สิวชนิด

## อักเสบจำนวนเล็กน้อย

- ความรุนแรงระดับ 3 คือ มีสิวอุดตันและสิวชนิดอักเสบจำนวน

มาก แต่ไม่มีสิวอักเสบขนาดใหญ่หรือสิวหัวช้าง

- ความรุนแรงระดับ 4 คือ มีสิวชนิดอักเสบจำนวนมากและ

เป็นส่วนใหญ่ และอาจมีสิวอักเสบขนาดใหญ่ หรือ สิวหัวช้างร่วมด้วยจำนวนน้อย

- ความรุนแรงระดับ 5 คือ มีสิวชนิดอักเสบจำนวนมากและ

เป็นส่วนใหญ่ และมีสิวอักเสบขนาดใหญ่ หรือ สิวหัวช้างร่วมด้วยจำนวนมาก

### ผลการประเมิน

- การรักษาประสบความสำเร็จ : GAAS score ระดับ 0 ,1

- การรักษาล้มเหลว : GAAS score ระดับ 2, 3, 4, 5

	Grade	Description
Success	0 (none)	No evidence of facial acne vulgaris
	1 (Minimal)	A few noninflammatory lesions (comedones) are present; a few inflammatory lesion(papules/pustules) may be present
Failure	2 (Mild)	Several to many noninflammatory lesions (comedones) are present; a few inflammatory lesions (papules/pustules) are present
	3 (Moderate)	Many noninflammatory lesions (comedones) and inflammatory lesions (papules/pustules) are present; no nodulocystic lesions are allowed
	4 (Severe)	Significant degree of inflammatory disease;papules/pustules are a predominant feature; a few nodulocystic lesions maybe present; comedones may be present
	5(Very severe)	Highly inflammatory lesions predominate , variable number of comedones , many papules/pustules and many nodulocystic lesion

### ภาพประกอบ 8 แสดง GAAS score

GAAS score นี้ค่อนข้างมีความคล้ายคลึงกับ IGA score ที่ได้รับการประเมินจาก A Comprehensive Critique and Review of Published Measures of Acne Severity<sup>(22)</sup> ซึ่งเป็น systemic review acne grading ได้คะแนน 4 คะแนน ซึ่งจัดว่าค่อนข้างดี แต่ GAAS score มีการประเมินผลเพิ่มเติมจาก IGA score คือ มีความรุนแรงของสิวในระดับที่ 5 (Very severe) คือ มีสิวลักษณะขนาดใหญ่ และสิวลักษณะจำนวนมาก (many nodulocystic lesion) ซึ่งในงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยาทา Dapsone ส่วนใหญ่ใช้ GAAS score ในการประเมินผลการรักษา

### 3. Photography

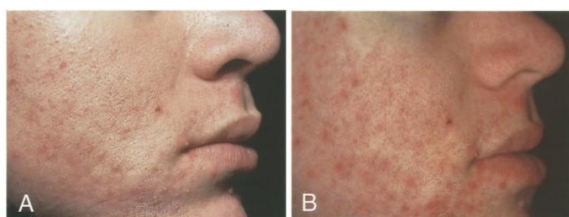
นำมาใช้เพื่อประเมินความรุนแรงของสิว และยังสามารรถบันทึกเพื่อติดตามผลของการรักษาสิวได้ โดยเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินมีดังนี้

#### 3.1 Flash photography

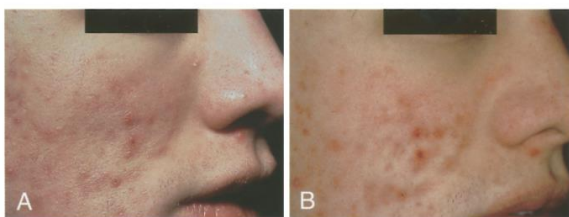
### 3.2 Polarization Photography<sup>(25)</sup>

เป็นการถ่ายภาพที่ทำให้เห็นพื้นผิวของผิวหนังได้ชัดขึ้น และยังสามารถลดการสะท้อนแสงบนผิวหนัง ทำให้เห็นรอยโรคใต้ผิวได้ชัดเจนขึ้น เช่น รอยแดง

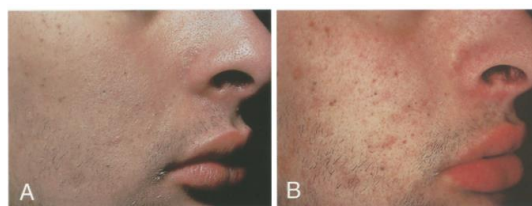
ข้อดี : เห็นลักษณะของสิวอักเสบ, สิวหัวเปิด, สิวหัวปิด และ รอยแดง ได้ชัดเจนกว่าการใช้ Flash photography หรือ การมองด้วยตาเปล่า



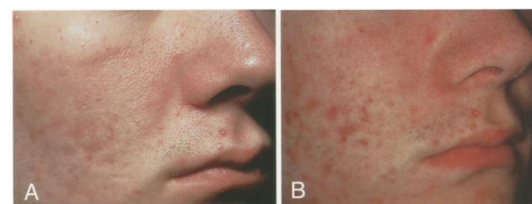
**Fig. 1.** Diffuse, extensive pattern of erythema. **A,** Not visible in flash photograph. **B,** Much more clearly seen in perpendicular polarized light photograph.



**Fig. 2.** Notable distribution of erythema along nasolabial fold. **A,** Not very notable in flash photograph. **B,** Easily seen in perpendicular polarized light photograph.



**Fig. 3.** Open comedones. **A,** Visible in flash photograph. **B,** More clearly delineated in perpendicular polarized light photograph, making comedone counts easier and more accurate.



**Fig. 4.** Erythematous component to cheek pigmentation, indicating active inflammation. **A,** Not clear in flash photograph. **B,** Clearly evident in perpendicular polarized light photograph. Erythematous halos around lesions above the lip could be discretely measured, giving additional quantifiable information about erythema.

ภาพประกอบ 9 ภาพแสดง ตัวอย่างภาพที่ถ่ายจาก Polarization photography เปรียบเทียบกับ  
ภาพถ่ายจาก Flash photography

### 3.3 Fluorescence Photography<sup>(26)</sup>

เนื่องจากเชื้อ *Propionibacterium acnes* ผลิตสาร protoporphyrin IX ซึ่งสามารถเรืองแสงเมื่อเจอกับแสง UVA โดยภาพที่ถ่ายด้วย fluorescence photography จะเห็นวัตถุที่เรืองแสง UVA เด่นชัดขึ้นมา ดังนั้น บริเวณรูขุมขน และ บริเวณสิว จะมีการเรืองแสง fluorescence ขึ้นมา ทำให้เห็นรอยโรคชัดเจนขึ้น เนื่องจากมี สาร protoporphyrin IX อยู่บริเวณนั้น

### 3.4 Multimodal digital imaging

เป็นการนำหลายๆเทคโนโลยีมาใช้ร่วมกันในการติดตามรอยโรค  
สี เช่น Flash photography , Polarization photography , Fluorescence Photography

### 4. Quality of life

ในการรักษาผิวจะต้องประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยร่วมด้วย โดยใน  
ปัจจุบันทำการประเมินโดยวิธีการใช้แบบสอบถามต่างๆ ดังนี้

#### 4.1 Dermatology life quality index (DLQI)<sup>(27)</sup>

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life  
OVER THE LAST WEEK. Please tick (✓) one box for each question.

1. Over the last week, how itchy, sore, painful or stinging has your skin been?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	
2. Over the last week, how embarrassed or self conscious have you been because of your skin?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	
3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
4. Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
5. Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
7. Over the last week, has your skin prevented you from working or studying?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>		
If "No", over the last week how much has your skin been a problem at work or studying?	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>		
8. Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
9. Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
10. Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?	Very much <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	Not at all <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

Please check you have answered EVERY question. Thank you.

© Dr Kinay, GK Khan, April 2002 www.dermatology.org.uk, this must not be copied without the permission of the authors.

**SCORING**

The scoring of each question is as follows:

Very much	scored 3
A lot	scored 2
A little	scored 1
Not at all	scored 0
Not relevant	scored 0
Question 7, 'prevented work or studying'	scored 3

The DLQI is calculated by summing the score of each question resulting in a maximum of 30 and a minimum of 0. The higher the score, the more quality of life is impaired.

**HOW TO INTERPRET MEANING OF DLQI SCORES**

0 – 1	no effect at all on patient's life
2 – 5	small effect on patient's life
6 – 10	moderate effect on patient's life
11 – 20	very large effect on patient's life
21 – 30	extremely large effect on patient's life

ภาพประกอบ 10 ภาพแสดง ตัวอย่างแบบประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้ Dermatology life quality index (DLQI)

4.2 Cardiff Acne Disability Index (CADI)<sup>(28)</sup>

<b>Questions</b>	<b>Score</b>	
1- Have u felt aggressive, frustrated, or embarrassed on account of your acne?	Very much	3
	A lot	2
	A little	1
	Never	0
2- Do you think acne has interfered with your social life and relationship with the opposite sex?	Severely	3
	Moderately	2
	Occasionally	1
	Never	0
3- Have you avoided wearing swimming costumes or clothes which may expose areas of your trunk with acne?	Always	3
	Mostly	2
	Occasionally	1
	Never	0
4- Have you been concerned about the appearance of your acne?	Very depressed	3
	Usually concerned	2
	Occasionally concerned	1
	Never	0
5- Does your acne pose a problem to you now?	Worst	3
	Major problem	2
	Minor problem	1
	No problem	0
<b>Grades of impairment</b>		<b>Range of CADI score</b>
No impairment		0
Mild impairment		1-5
Moderate impairment		6-10
Severe impairment		11-15

J Liaquat Uni Med Health Sci JANUARY - MARCH 2018; Vol 17: No. 01

ภาพประกอบ 11 ภาพแสดง ตัวอย่างแบบประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้ Cardiff Acne Disability Index (CADI)



สรุป<sup>(29)</sup>

## ตาราง 1 สรุป

	ข้อดี	ข้อเสีย
Acne grading system	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ง่าย รวดเร็ว</li> <li>- เป็นการดูรอยโรคเป็นภาพรวม</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- วัดผลแบบ Subjective</li> <li>- ไม่สามารถประเมินผลการรักษาในแต่ละรอยโรคได้</li> </ul>
Acne lesion count	<ul style="list-style-type: none"> <li>- วัดผลแบบ objective</li> <li>- รู้ชนิดและปริมาณของสิ่วแต่ละชนิด</li> <li>- แยกความแตกต่างเพียงเล็กน้อยได้</li> <li>- ประเมินผลการรักษาของแต่ละรอยโรคได้</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ใช้เวลานาน</li> <li>- ขึ้นกับสภาพแวดล้อมในการตรวจ เช่น ค่าสายตาผู้ตรวจ , แสงสว่างในห้องตรวจ</li> </ul>
Photographic score	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สามารถบันทึกเพื่อเปรียบเทียบดูการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคและติดตามผลการรักษาได้</li> <li>- เป็นการบันทึกที่ค่อนข้างแม่นยำ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ไม่มีมาตรฐานการถ่ายภาพที่ชัดเจน</li> <li>- ต้องใช้เครื่องมือราคาแพง</li> <li>- อาจไม่สามารถมองเห็นสิ่วจุดต้นขนาดเล็กได้</li> <li>- เป็นการดูแค่ 2 มิติ (ไม่มีข้อมูลของการคลำและความลึกของรอยโรค)</li> </ul>

## หัวข้อ 3 ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5%

## 1. บทนำ

Dapsone จัดเป็นยาฆ่าเชื้อกลุ่มซัลโฟน (Sulfone antibiotic) ซึ่งถูกคิดค้นขึ้นในปี ค.ศ. 1908 ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาโรคทางผิวหนังหลายโรค เช่น โรคเรื้อน (Leprosy) , โรคตุ่มน้ำพองเรื้อรัง (Bullous pemphigoid , Pemphigus vulgaris, Dermatitis herpetiformis) , กลุ่มอาการสวีท (sweet syndrome) , โรคสิ่ว (Acne vulgaris) , โรคผิวหนังอักเสบโรซาเซีย

(Rosacea) เป็นต้น<sup>(30)</sup> เดิมยา Dapsone ที่นำมาใช้รักษาสิวจะเป็นรูปแบบยาทากิน ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาสิวอักเสบขนาดใหญ่และสิวหัวช้าง (Nodulocystic acne) แต่ไม่ได้รับความนิยมในการใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจาก มีผลข้างเคียงของยาที่เกิดจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (Systemic toxicity)<sup>(11)</sup>

หลังจากนั้นจึงได้มีนำยา Dapsone มาผลิตเป็นรูปแบบยาทา เพื่อหวังผลลดผลข้างเคียงของยาจากการถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด รูปแบบยาทา Dapsone ที่ถูกผลิตขึ้นมี 2 เข้มข้น คือ 5% และ 7.5% ซึ่งทั้ง 2 ความเข้มข้นได้รับการรับรองจาก USFDA แล้ว<sup>(11)</sup>

## 2. กลไกการออกฤทธิ์

ยา Dapsone ออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไกหลัก<sup>(30)</sup> คือ

- ฤทธิ์ลดการอักเสบ (Anti-inflammatory activity) คือ

ลดการเกิดออกซิเจนอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) , ยับยั้งเอนไซม์ในเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิล (Neutrophil myeloperoxidase) , ยับยั้งเอนไซม์ในเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล (Eosinophil peroxidase)<sup>(30)</sup>

- ฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Antimicrobial activity) คือ

ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (Bacteriostatic) โดยยับยั้งกระบวนการสร้างกรด dihydrofolic ของแบคทีเรีย โดย กรด para-aminobenzoic ในตัวยาคจะไปแย่งจับตำแหน่งที่ทำงาน (Active site) ของเอนไซม์ dihydropteroate synthetase ที่ใช้ในการสร้างกรด dihydrofolic ซึ่งจำเป็นในการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย<sup>(31)</sup>

นอกจากนี้ยังมีการวิจัย ทดสอบฤทธิ์การฆ่าเชื้อ *C. acnes* ของยา Dapsone โดยประเมินจากผลการเพาะเชื้อโดยไม่อาศัยออกซิเจน (Anaerobic culture) พบว่าสามารถฆ่าเชื้อได้<sup>(32)</sup>

## 3. ประสิทธิภาพในการรักษาสิว และ ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันมียาทา Dapsone 2 ความเข้มข้น คือ 5% และ 7.5% ซึ่งทั้ง 2 ความเข้มข้นได้มีการวิจัยมาแล้วว่ามีประสิทธิภาพดีในการลดสิว

### 3.1 ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5 %

ในการรักษาสิวยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5 % ต้องใช้ทาวันละ 2 ครั้ง โดยในงานวิจัยของ Draelos ในปี ค.ศ. 2007<sup>(9)</sup> ทำการวิจัยในอาสาสมัครผู้ป่วยสิวอายุ 12 ปีขึ้นไป ที่มีความรุนแรงของสิวะระดับน้อยถึงปานกลางเปรียบเทียบกับอาสาสมัครกลุ่มควบคุมที่ทา Vehicle พบว่ายาทา Dapsone จะได้ผลดีกว่ารอยโรคชนิดที่เป็นสิวะอักเสบมากที่สุด โดยในกลุ่ม

อาสาสมัครที่ทายา Dapsone 5% พบว่าเปอร์เซ็นต์ของจำนวนสิวอักเสบที่ลดลงเริ่มมีนัยยะสำคัญทางสถิติแตกต่างกับกลุ่มควบคุม(Vehicle) ตั้งแต่หลังจากใช้ยาไป 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นได้มีการวิจัยถึงประสิทธิภาพของยาทา Dapsone 5% เมื่อใช้เป็นระยะเวลาานาน โดยในงานวิจัยของ Lucky<sup>(6)</sup> พบว่าหลังจากใช้ยาทา Dapsone เป็นระยะเวลา 1 ปี เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวอักเสบ, สิวไม่อักเสบ และสิวทั้งหมด ยังคงลดลงอย่างต่อเนื่องและมีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) และยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาทา Dapsone 5% ในประชากรกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) โดยในงานวิจัยของ Tanghetti<sup>(33)</sup> และของ Del Rosso ในปี ค.ศ. 2015<sup>(34)</sup> พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาสิวของยาทา Dapsone 5% ดีในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และ ดีในผู้หญิงวัยกลางคนมากกว่าผู้หญิงวัยรุ่น และนอกจากนี้ยังมีงานวิจัยของ Fleischer ในปี ค.ศ. 2010<sup>(3)</sup> และ Tanghetti ในปี ค.ศ. 2011<sup>(1)</sup> ที่ใช้ยาทาในกลุ่ม retinoid (Adapalene หรือ Tazarotene) ร่วมกับการใช้ยาทา Dapsone 5% พบว่าการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน จะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาสิวนชนิดไม่อักเสบ (comedone) ดีขึ้นอีกด้วย

### 3.2 ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5 %

ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5 % ถูกพัฒนาขึ้นมาใช้ในภายหลัง โดยในการรักษาสิว ใช้ทาเพียงวันละ 1 ครั้งเท่านั้น ซึ่งทำให้สะดวกและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยสิว โดยในงานวิจัยของ Thiboutot ในปี ค.ศ. 2016<sup>(5)</sup> ทำการวิจัยในอาสาสมัครผู้ป่วยสิวยุอายุ 12 ปีขึ้นไป ที่มีความรุนแรงของสิวะระดับน้อยถึงปานกลางเปรียบเทียบกับอาสาสมัครกลุ่มควบคุมที่ทา Vehicle พบว่ายาทา Dapsone 7.5% จะได้ผลดีกับรอยโรคชนิดที่เป็นสิวอักเสบมากที่สุดเช่นเดียวกับยาทา Dapsone 5% โดยในกลุ่มอาสาสมัครที่ทายา Dapsone 7.5% พบว่าเปอร์เซ็นต์ของจำนวนสิวอักเสบที่ลดลงเริ่มมีนัยยะสำคัญทางสถิติแตกต่างกับกลุ่มควบคุม(Vehicle) ตั้งแต่หลังจากใช้ยาไป 2 สัปดาห์ ซึ่งเร็วกว่าหลังใช้ยาทา Dapsone 5% นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาทา Dapsone 7.5% ในประชากรกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) โดยในงานวิจัยของ Draelos ในปี ค.ศ. 2017<sup>(35)</sup> และของ Taylor ในปี ค.ศ. 2018<sup>(36)</sup> พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาสิวของยาทา Dapsone 7.5% ดีในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และ ดีในผู้สูงอายุ 18ปีขึ้นไปมากกว่า 12-17ปี แต่ประสิทธิภาพในการรักษาสิว ไม่แตกต่างกันในกลุ่มเชื้อชาติ Caucasian เทียบกับ กลุ่ม Non-caucasian และ ในกลุ่ม Skin type 1-3 เทียบกับ Skin type 4-6

## 4. ผลข้างเคียงของยาทา Dapsone

จากผลการวิจัยที่ผ่านมาพบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5% มีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย เห็นได้จากผลของงานวิจัยของ Draelos ในปี ค.ศ. 2007<sup>(9, 30)</sup> และ Thiboutot ในปี ค.ศ.2016<sup>(5)</sup> ที่ดูประสิทธิภาพของยาทา Dapsone 5% , 7.5% เทียบกับกลุ่มควบคุม (Vehicle) พบว่าเกิดผลข้างเคียงโดยรวมจากการใช้ยาทาพอๆกัน โดยวิจัยของ Draelos ในปี ค.ศ. 2007<sup>(9, 30)</sup> ที่ใช้ Dapsone 5% เกิดผลข้างเคียง 58.2% ในกลุ่มที่ได้รับยา ส่วนในกลุ่มควบคุม (Vehicle) เกิดผลเกิดผลข้างเคียง 58.6% และในงานวิจัยของ Thiboutot ในปี ค.ศ.2016<sup>(5)</sup> ที่ใช้ยาทา 7.5% Dapsone เกิดผลข้างเคียง 18.3% ในกลุ่มที่ได้รับยา ส่วนในกลุ่มควบคุม (Vehicle) เกิดผลเกิดผลข้างเคียง 18.8% โดยผลข้างเคียงเกิดขึ้นส่วนใหญ่มีอาการน้อยถึงปานกลาง ผลข้างเคียงเฉพาะที่ (Application side effect) ที่พบ เช่น อาการแห้ง (dryness) , อาการลอก (Scaling) , อาการแสบ (burning) , อาการคัน (pruritus) , ผิวมัน (oiliness) เป็นต้น และผลข้างเคียงนอกเหนือจากบริเวณที่ทายา (Non-application site effect) ที่พบ เช่น อาการปวดศีรษะ , ติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน เป็นต้น ในส่วนของผลข้างเคียงหลังการใช้ยาทา Dapsone เป็นระยะเวลานาน มีงานวิจัยของ Lucky ในปี ค.ศ. 2008<sup>(6, 30)</sup> ได้ทำการวิจัยโดยให้อาสาสมัครทายา Dapsone 5% ในระยะเวลา 1 ปี พบว่าเกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่ (Application side effect) ที่คาดว่าเกิดจากการใช้ยาทา Dapsone เพียง 8.2 % นอกจากนี้ในงานวิจัยส่วนใหญ่มีอาสาสมัครที่ออกจากงานวิจัยเนื่องจากผลข้างเคียงของยาทา Dapsone ค่อนข้างน้อย และในทุกงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นไม่พบผลข้างเคียงของการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยาทา Dapsone เช่น ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (Methemoglobinemia) ในอาสาสมัคร

จากตัวอย่างงานวิจัยข้างต้นเกี่ยวกับประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาทา Dapsone ทั้งความเข้มข้น 5% และ 7.5% พบทั้งงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพยาทา Dapsone กับ ยาหลอก (Vehicle) หรือ เมื่อใช้ร่วมกับยารักษาสิวมาตรฐานกลุ่มอื่นๆ และ งานวิจัยที่ไม่ใช่งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Non-randomized controlled trial) ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ก่อนเริ่มก่อนรักษา (Baseline) เทียบกับหลังการรักษา (Post-treatment) โดยจากผลการศึกษาข้างต้นพบว่ายาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้นมีประสิทธิภาพที่ดี และผลข้างเคียงน้อย แม้ว่าเคยมีการวิจัยของ Nickles ในปี ค.ศ. 2022<sup>(37)</sup> ที่ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับยาทา Dapsone และ การการวิจัยของ Wang ในปี ค.ศ. 2022<sup>(38)</sup> ที่ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เชิงอภิमान ซึ่งเปรียบเทียบ

ประสิทธิภาพของยาทา Dapsone กับยาหลอก (Vehicle) และเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ยาทา Dapsone ระหว่างเพศชายและเพศหญิงเท่านั้น แต่ยังไม่มียุทธวิธีที่ชัดเจนในเรื่องของ ประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ในความเข้มข้นที่ต่างกัน , ระยะเวลาที่ยาทา Dapsone เริ่มออกฤทธิ์ และปัจจุบันยังไม่พบว่ามียานวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone 5% ทาวันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ยาทา Dapsone 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง ดังนั้น ในงานวิจัยฉบับนี้จะรวบรวมข้อมูลการวิจัยที่ผ่านมาอย่างครบถ้วนในทุกๆด้าน และ วิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone 5% เทียบกับ ยาทา Dapsone 7.5% ซึ่งจะช่วยให้แพทย์มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาทา Dapsone ในการรักษาผิวหนังอย่างครอบคลุมทุกด้าน และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยผิวหนังแต่ละรายต่อไป



## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 1. รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา Dapsone ชนิดทาในการรักษาสิวโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาทา Dapsone 5% ทาวันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ยาทา Dapsone 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง โดยดูจากจำนวนของสิวลดลงเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา

#### 2. ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

พิจารณาคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% หรือ 7.5% ในการรักษาสิว โดยศึกษาข้อมูลจากหัวข้อเรื่อง (Title) และบทคัดย่อของงานวิจัย (Abstract) ก่อน โดยหากบทคัดย่อของงานวิจัยไม่มีข้อมูลเพียงพอ ผู้วิจัยจะพิจารณาคัดเลือกโดยการศึกษาค้นคว้าข้อมูลของงานวิจัยฉบับเต็ม (Full articles) โดยกำหนดเงื่อนไขของงานวิจัยที่จะทำการทบทวนเป็นดังนี้

##### 2.1 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าศึกษา (Inclusion criteria )

2.1.1 งานวิจัยที่ศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยสิวอายุ 12 ปีขึ้นไป

2.1.2 งานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาทา Dapsone 5% หรือ ยาทา Dapsone 7.5% เทียบกับกลุ่มควบคุม (ยาหลอก (Vehicle) , ยารักษาสิวมาตรฐานกลุ่มอื่นๆ) หรือ เปรียบเทียบประสิทธิผลของยาทา Dapsone 5% หรือ ยาทา Dapsone 7.5% ก่อนเริ่มก่อนรักษา (Baseline) เทียบกับหลังการรักษา (Post-treatment)

2.1.3 รายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) อย่างน้อย 1 ผลลัพธ์ ดังต่อไปนี้

- เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวลดลงเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Mean percent reduction from baseline in acne lesion count)

- จำนวนของสิวลดลง (Acne lesion count)

- คะแนนระดับความรุนแรงของสิวลดลง (Acne score)

- ระยะเวลาที่สิวลดลง 25%, 50%

- ผลข้างเคียงของยา

2.1.4 เป็นงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) และ งานวิจัยที่ไม่ใช่งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Non-randomized controlled trial )

2.1.5 งานวิจัยที่ค้นพบทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2005 จนถึงเดือนเมษายน ค.ศ. 2022

### 3. ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างในรายงานวิจัย (Types of participants)

อาสาสมัครผู้ป่วยสิวอายุ 12 ปีขึ้นไป ทุกเพศ และทุกเชื้อชาติ

### 4. สถานที่และระยะเวลาศึกษาวิจัย

ศึกษาจากรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% และ 7.5% ในการรักษาสิวที่ค้นพบทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2005 จนถึงเดือนเมษายน ค.ศ. 2022 โดยดำเนินการศึกษาวิจัยเป็นระยะเวลา 8 เดือน ระหว่าง 1 พฤษภาคม ค.ศ. 2022 ถึง 31 ธันวาคม ค.ศ. 2022

### 5. ตัวแปรและการวัดตัวแปร

5.1 ตัวแปรตาม ได้แก่

- เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Mean percent reduction from baseline in acne lesion count)
- จำนวนของสิว (Acne lesion count)
- คะแนนระดับความรุนแรงของสิว (Acne score)
- ระยะเวลาที่สิวลดลง 25%, 50%
- ผลข้างเคียงของยา

## 5.2 ตัวแปรต้น

- ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5% ที่ใช้ในการรักษาสิว
- ข้อมูลลักษณะทั่วไปของรายงานวิจัย ได้แก่ วารสารที่ตีพิมพ์ ปีที่ตีพิมพ์ ปีที่ทำการศึกษา สถานที่ทำการศึกษา รูปแบบการศึกษา จำนวนงานวิจัยที่คัดเข้าศึกษา และจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา
- ข้อมูลลักษณะบุคคลของอาสาสมัครผู้ป่วยสิวในแต่ละรายงานวิจัย ได้แก่ เพศ, อายุ, เชื้อชาติ, จำนวนของสิวกักเสบ, สิวไม่อักเสบ, สิวทั้งหมด (Acne lesion count) ก่อนเริ่มวิจัย และคะแนนระดับความรุนแรงของสิว (Acne score) ก่อนเริ่มวิจัย

## 6. เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

เนื่องจากงานวิจัยครั้งนี้เป็นการนำข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ผู้วิจัยจึงใช้เครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูลในการวิจัย ดังนี้

### 6.1 แบบประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ (Risk of bias) ได้แก่

- แบบประเมิน Cochrane risk of bias<sup>(39)</sup> สำหรับงานวิจัยที่เป็นงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial)
- แบบประเมิน The risk of bias assessment tool for non-randomized studies (RoBANS)<sup>(40)</sup> สำหรับงานวิจัยที่ไม่ใช่งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Non-randomized controlled trial)

6.2 แบบบันทึกข้อมูล (Data extraction form) ในการสรุปข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ แสดงในภาคผนวก

## 7. การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ

7.1 ผู้วิจัยทำการศึกษารายละเอียดจากตำรา เอกสาร บทความ และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นข้อมูลในการร่างแบบบันทึกข้อมูลเพื่อใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา Dapsone ชนิดทาในการรักษาสิว

7.2 นำแบบบันทึกข้อมูลฉบับร่างที่สร้างขึ้นให้อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และผู้เชี่ยวชาญด้านการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Meta-analysis) พิจารณาความสมบูรณ์และความถูกต้อง จากนั้นนำมาปรับปรุงแก้ไขแบบบันทึกข้อมูลตามข้อเสนอแนะของอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และผู้เชี่ยวชาญด้านการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Meta-analysis)



7.3 ทดลองใช้แบบบันทึกข้อมูลกับงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา Dapsone ชนิดทาในการรักษาสิวจำนวน 1 บทความ เพื่อพิจารณาความชัดเจน สมบูรณ์และครบถ้วนของแบบบันทึก จำนวน 2 ครั้ง โดยครั้งที่ 1 และ 2 มีระยะเวลาห่างกัน 2 สัปดาห์ เพื่อทดสอบความตรงภายในของผู้วิจัย (Intra rater reliability) จากนั้นผู้วิจัยและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ทดลองใช้แบบบันทึกข้อมูลเพื่อทดสอบความเที่ยงระหว่างผู้ประเมิน (Inter rater reliability) ซึ่งหากแบบบันทึกข้อมูลมีความเที่ยงผลการบันทึกที่ได้จะสอดคล้องกัน และหากมีจุดที่ผู้วิจัยประเมินบทความไม่สอดคล้องกัน จะนำผลไปแก้ไขแบบบันทึกให้มีความชัดเจนและสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

## 8. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาจากรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา Dapsone ชนิดทาในการรักษาสิว ที่ได้รับการตีพิมพ์ในประเทศไทย และในต่างประเทศ โดยในการดำเนินการวิจัยครั้งนี้ไม่มีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมจากอาสาสมัครในงานวิจัย ดังนั้น จึงไม่ได้มีกระบวนการขอความยินยอมจากอาสาสมัครและการประเมินความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นหรือการป้องกันแก้ไข

## 9. การเก็บรวบรวมข้อมูล

9.1 สืบค้นงานวิจัยด้วยคอมพิวเตอร์ (Computerized searching) โดยทำการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่สำคัญของงานวิจัยด้านการแพทย์และสาธารณสุข ได้แก่

- Medline จาก PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed))
- Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com))
- Cochrance Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com))

โดยกำหนดคำสำคัญในการสืบค้น ดังนี้

### 9.1.1 คำสำคัญในการสืบค้นจากฐานข้อมูล Medline

(((((acne) OR (acne vulgaris)) OR (inflammatory papule)) OR (comedone))) AND (((((Dapsone) OR (Topical dapsone)) OR (aczone)) OR (4,4-diaminodiphenylsulfone)))) AND (("2005/01/01"[Date - Publication] : "2022/04/30"[Date - Publication]))

### 9.1.2 คำสำคัญในการสืบค้นจากฐานข้อมูล Scopus

= "acne" OR "acne vulgaris" OR "inflammatory papule" OR "comedone" AND " Dapsone" OR "Topical dapsone" OR "aczone" OR "4,4-diaminodiphenylsulfone" AND PUBYEAR > 2005 AND PUBYEAR < 2023 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

### 9.1.3 คำสำคัญในการสืบค้นจากฐานข้อมูล Cochrance Library

"acne" or " acne vulgaris" or "inflammatory papule " or comedone in Title Abstract Keyword AND "dapsone" or "aczone" or "topical dapsone" or "diaminodiphenylsulfone" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

9.2 ผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยหลังจากสืบค้นงานวิจัยด้วยคอมพิวเตอร์

9.3 ผู้วิจัย , ผู้ช่วยวิจัย และ อาจารย์ที่ปรึกษาประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ (Risk of bias) ของงานวิจัยโดยประเมินอย่างเป็นอิสระต่อกัน หลังจากนั้นนำผลการประเมินมาตรวจสอบหาข้อสรุปร่วมกัน

9.4 ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลโดยการอ่านงานวิจัยที่ผ่านการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติของงานวิจัยแล้ว จากนั้นทำการบันทึกข้อมูลในแต่ละส่วนลงแบบบันทึกข้อมูล (Data extraction form) โดยหากข้อมูลที่บันทึกลงแบบบันทึกข้อมูลไม่ตรงกัน ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยจะปรึกษากับอาจารย์ที่ปรึกษาเพื่อตรวจสอบหาข้อสรุปร่วมกัน

## 10. การประเมินผลและการวิเคราะห์ข้อมูล

### 10.1 การประเมินผลข้อมูล

10.1.1 ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยนำข้อมูลที่ได้จากแบบบันทึกข้อมูล (Data extraction form) มาลงในโปรแกรม Microsoft Excel จากนั้น ผู้วิจัยจะตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล หากพบข้อมูลใดไม่ตรงกัน หรือ ไม่ถูกต้อง ผู้วิจัยจะกลับไปตรวจสอบจากข้อมูลจากงานวิจัยต้นฉบับอีกครั้ง และทำการแก้ไขให้ถูกต้องก่อนวิเคราะห์ข้อมูล

10.1.2 ข้อมูลที่ได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว จะนำมาวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมาน (Meta-analysis) โดยใช้โปรแกรม Revman 5.4

### 10.2 การวิเคราะห์ข้อมูล

10.2.1 วิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา (Descriptive analysis) ได้แก่

- ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (baseline characteristic) ของแต่ละงานวิจัย
- ประสิทธิภาพหลังการใช้ยาทา Dapsone 5% และ 7.5% ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว
  - ระยะเวลาหลังการใช้ยาทา Dapsone 5% และ 7.5% ที่สามารถลดจำนวนสิวได้ 25%,50% เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา
  - ประสิทธิภาพของยาทา Dapsone 5% และ 7.5% ในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน เช่น เพศ,อายุ,เชื้อชาติ
  - ประสิทธิภาพหลังการใช้ยาทา Dapsone 5% และ 7.5% เมื่อเปรียบเทียบหรือใช้ร่วมกับยารักษาสิวชนิดอื่น
  - ผลข้างเคียงและความปลอดภัยหลังการใช้ยาทา Dapsone 5% และ 7.5%

10.2.2 วิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) จะนำเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Percentage of reduction rate) และค่าการกระจายตัวของค่าเฉลี่ย (Standard error) ในแต่ละงานวิจัยมาใช้ในการวิเคราะห์ ดังนี้

10.2.2.1 ทดสอบความแตกต่างของผลรายงานวิจัย (Heterogeneity) จากผลทดสอบทางสถิติ Cochrane Q-test โดยกำหนดค่านัยสำคัญในการทดสอบเท่ากับ 0.1

- ในกรณีที่ค่า P-value มากกว่าระดับนัยสำคัญที่กำหนดในการทดสอบ แสดงว่าผลของแต่ละรายงานวิจัยมีความใกล้เคียงกัน จึงจะวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโมเดลแบบคงที่ (Fixed effect model)

- ในกรณีที่ค่า P-value น้อยกว่าระดับนัยสำคัญที่กำหนดในการทดสอบ แสดงว่าผลของแต่ละรายงานวิจัยมีความแตกต่างกัน จึงจะวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโมเดลแบบสุ่ม (Random effect model)

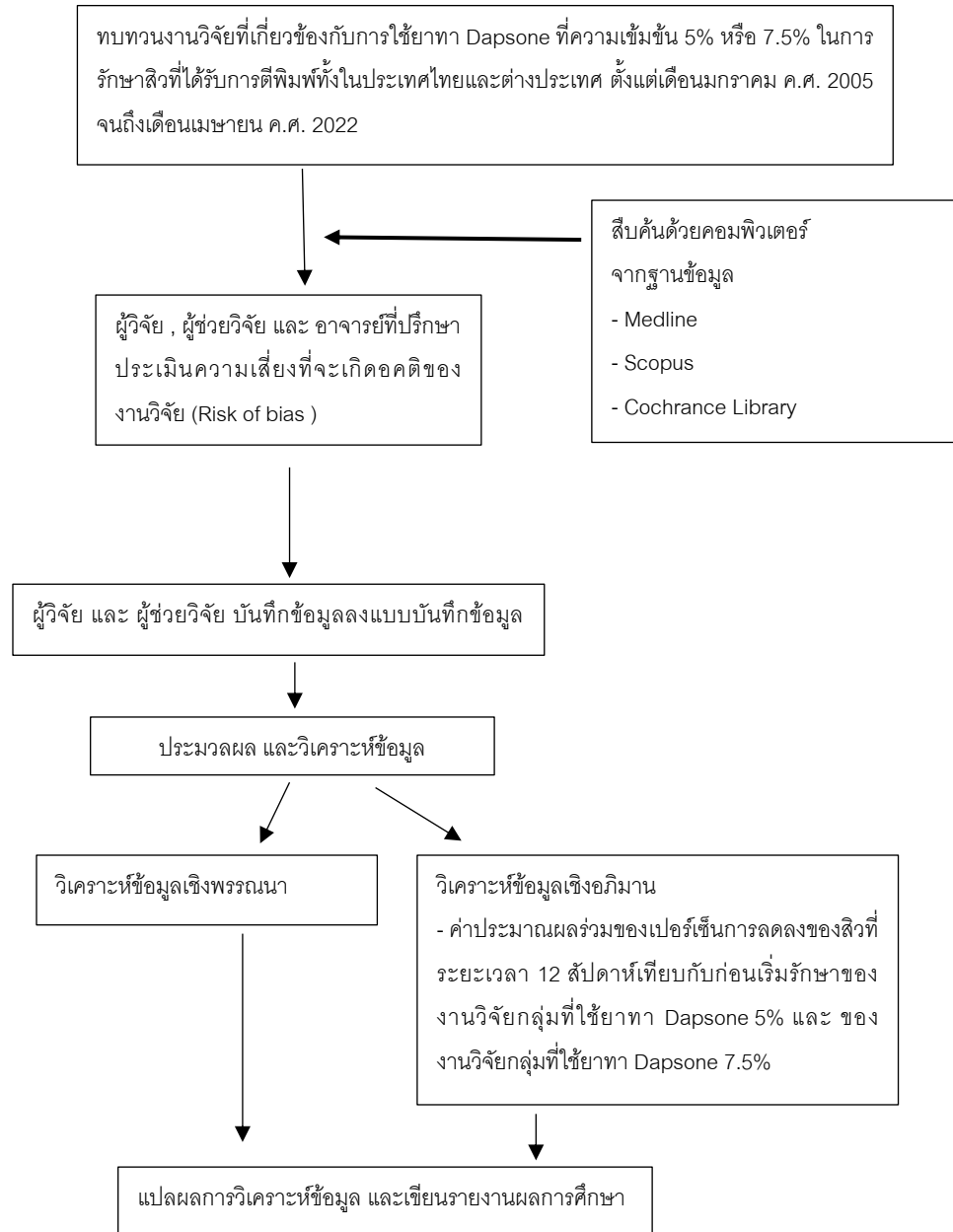
10.2.2.2 วิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เพื่อหาค่าประมาณผลรวมของเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวกักเสบ, สิวไม่อักเสบและสิวทั้งหมดที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) ของงานวิจัยกลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone 5% โดยคำนวณค่า Pooled percentage of reduction rate และ 95% Confidence interval (95%CI)

10.2.2.3 วิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เพื่อหาค่าประมาณผลรวมของเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวกักเสบ, สิวไม่อักเสบและสิวทั้งหมดที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) ของงานวิจัยกลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone 7.5% โดยคำนวณค่า Pooled percentage of reduction rate และ 95% Confidence interval (95%CI)

10.2.2.4 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง โดยเปรียบเทียบจากค่า Pooled percentage of reduction rate ของงานวิจัยกลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone 5% ในข้อ 10.2.2.2 กับ ค่า Pooled percentage of reduction rate ของงานวิจัยกลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone 7.5 % ในข้อ 10.2.2.3



## วิธีการศึกษา



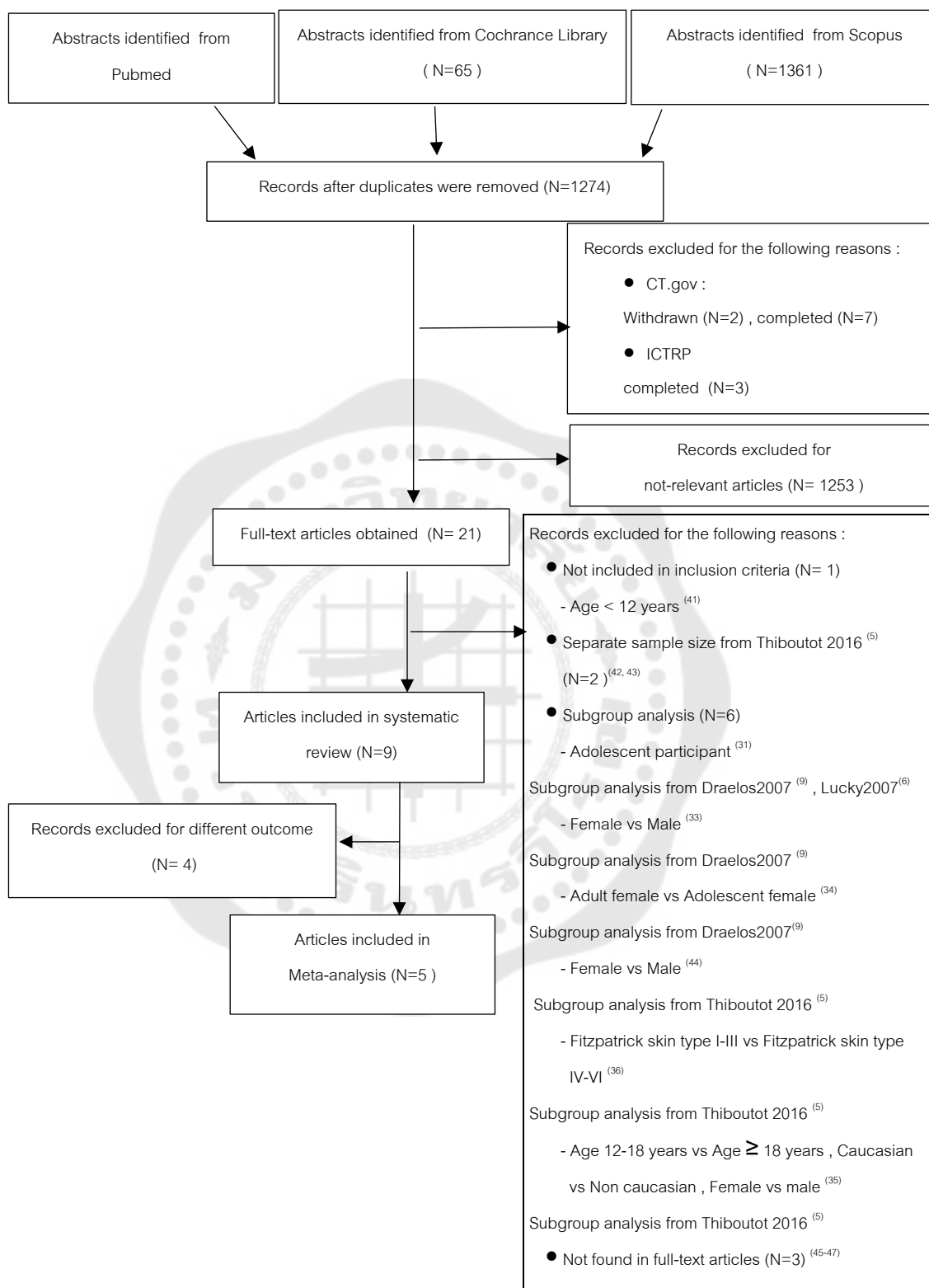
## บทที่ 4 ผลการวิจัย

### 1. ผลการสืบค้นข้อมูล

#### 1.1 ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

ตาราง 2 ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่างๆ พร้อมคำค้น

ฐานข้อมูล	คำสืบค้น	จำนวน
Medline (Pubmed )	(((((acne) OR (acne vulgaris)) OR (inflammatory papule)) OR (comedone))) AND (((((Dapsone) OR (Topical dapsone)) OR (aczone)) OR (4,4-diaminodiphenylsulfone)))) AND ("2005/01/01"[Date - Publication] : "2022/04/30"[Date - Publication]))	142
Scopus	= "acne" OR "acne vulgaris" OR "inflammatory papule" OR "comedone" AND " Dapsone" OR "Topical dapsone" OR "aczone" OR "4,4-diaminodiphenylsulfone" AND PUBYEAR > 2005 AND PUBYEAR < 2023 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English" ) )	1361
Cochrance Library	"acne" or " acne vulgaris" or "inflammatory papule " or comedone in Title Abstract Keyword AND "dapsone" or "aczone" or "topical dapsone" or "diaminodiphenylsulfone" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	65



ภาพประกอบ 12 แผนภาพสรุปผลการสืบค้นและคัดกรองงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด

## 2. ผลการคัดเลือกการศึกษาที่เข้าเกณฑ์

จากแผนภาพข้างต้นที่สรุปผลการสืบค้นและคัดกรองงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด พบงานวิจัยที่จะนำเข้าสู่ขั้นตอนของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) จำนวน 9 ฉบับ โดยรูปแบบการศึกษาเป็น Randomized controlled trial จำนวน 5 ฉบับ (ชนิด Double-blind 4 ฉบับ , Single-blind 1 ฉบับ) โดยเปรียบเทียบผลการรักษาของยาทา Dapsone กับยาหลอก 2 ฉบับ และ เปรียบเทียบกับยารักษาสิวมาตรฐานกลุ่มอื่นๆ จำนวน 3 ฉบับ) และเป็นรูปแบบการศึกษาที่เป็น Non-randomized controlled trial จำนวน 4 ฉบับ (ชนิด Open-label ที่เป็นการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของก่อนและหลังการศึกษาในอาสาสมัครรายเดียวกัน ทั้ง 4 ฉบับ) ตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ.2007-ค.ศ. 2018 โดยเป็นการวิจัยของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% จำนวน 7 ฉบับ และ ของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% จำนวน 2 ฉบับ โดยส่วนใหญ่ศึกษาประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ต่อสิวลบริเวณใบหน้าเป็นหลัก มีเพียง 1 งานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ต่อสิวลบริเวณลำตัว

จากตารางที่ 9 ตารางแสดงลักษณะข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครวิจัย (baseline characteristic) พบว่า ผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีอายุอยู่ระหว่าง 12-81 ปี จำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยมีตั้งแต่ 20-4,340 ราย โดยมีงานวิจัย 4 ฉบับ ที่มีอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยน้อยกว่า 100 ราย , 2 ฉบับ ที่มีอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยมากกว่า 1,000 ราย ระยะเวลาการศึกษาอยู่ระหว่าง 8 สัปดาห์ – 1 ปี งานวิจัยส่วนใหญ่จะมีระยะเวลาการศึกษาอยู่ที่ 12 สัปดาห์ โดยมีเพียง 1 งานวิจัยที่มีการศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี เนื่องจากต้องการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทา Dapsone ในระยะยาว

จากแผนภาพข้างต้นที่สรุปผลการสืบค้นและคัดกรองงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด พบว่า งานวิจัยที่จะนำเข้าสู่ขั้นตอนของการวิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) มีจำนวน 5 ฉบับ เนื่องจากมีการรายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) ที่เหมือนกัน คือ รายงานเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวลเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Mean percent reduction from baseline in acne lesion count) ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา หรือ รายงานจำนวนของสิวล (Acne lesion count) ก่อนเริ่มการรักษา และที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา โดยรูปแบบการศึกษาเป็น Randomized controlled trial จำนวน 3 ฉบับ , Non-randomized controlled trial จำนวน 2 ฉบับ โดยจะนำมาประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากอคติ (Risk of bias) ของงานวิจัย งานวิจัยที่เป็น Randomized controlled trial ประเมินโดยแบบประเมิน Cochrance risk of bias และ งานวิจัยที่เป็น Non-



randomized controlled trial ประเมินโดยแบบประเมิน The risk of bias assessment tool for non-randomized studies (RoBANS) ซึ่งผลการประเมินเป็นดังนี้

งานวิจัยที่เป็น Randomized controlled trial จำนวน 3 ฉบับ

Study (Author/Year)	Random sequence generation	Allocation concealment	Selective reporting	other sources of bias	Blinding (participants and personnel)	Blinding (Outcome assessment)	Incomplete outcome data
Draelos,2007 <sup>(9)</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Fleischer,2010 <sup>(3)</sup>	+	?	+	+	+	+	+
Thiboutot,2016 <sup>(5)</sup>	+	+	+	+	+	+	+

งานวิจัยที่เป็น Non-randomized controlled trial จำนวน 2 ฉบับ

Study (Author/Year)	The selection of participant	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Incomplete outcome data	Selection outcome reporting
Lucky,2007 <sup>(6)</sup>	+	+	+	+	?	+
Alexis,2016 <sup>(8)</sup>	+	-	+	-	?	+

หมายเหตุ

การประเมินแต่ละหัวข้อจะใช้เครื่องหมาย + , - , ? โดยมีความหมาย ดังนี้

+ : ความเสี่ยงที่เกิดจากอคติต่ำ (Low risk of bias )

- : ความเสี่ยงที่เกิดจากอคติสูง (High risk of bias )

? : ความเสี่ยงที่เกิดจากอคติไม่ชัดเจน (Unclear risk of bias )

### 3. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

ดังแสดงในตารางสรุปการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

ต่อไปนี้เป็น



ตาราง 3 ตารางแสดงลักษณะของผู้เข้าร่วมวิจัย (baseline characteristic)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)		Sex (%)		Race (%)		Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score	Withdraw (%)	Loss follow up (%)	
			Male	Female	Male	Female	IP	NP	Total						
Draelos,2007 <sup>(9)</sup>	ยาทา 5% Dapsone	1506	19.3±7.5	48.1	51.9	- Caucasian : 73.5	- African American : 13.9	- Hispanic : 9.2	- Asian : 2.1	- Other : 1.4	30.8±10.2	48.2±24.3	79±28.3	GAAS score (%)	15.94
														Grade 0 : 0	
														Grade 1 : 5.2	
														Grade 2 : 33.2	
														Grade 3 : 59.4	
														Grade 4 : 2.3	

ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age		Sex		Race		Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score	Withdraw (%)	Loss follow up (%)
			(Mean ± SD)	Male	Female	(%)	(%)	IP	NP	Total				
ยงาพดก		1504	19.6±7.6	46.4	53.6	- Caucasian : 72.3 - African American : 14 - Hispanic : 9.6 - Asian : 2.3 - Other : 1.7	30.3±9.9	47.8±23.4	78.1±27.3	GAAS score (%) Grade 0 : 0 Grade 1 : 5.3 Grade 2 : 34.3 Grade 3 : 57.5 Grade 4 : 2.9	17.49			

ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)		Sex (%)		Race (%)	Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score	Withdraw (%)	Loss follow up (%)
			Male	Female	IP	NP		Total					
Lucky,2007 (6)	ยาทา 5% Dapsone	506	20.4±8.5	45.7	54.3	- Caucasian : 79.6	48.1±32.5	38.5±41.9	86.6±58.8	NA	17.2	15.6	
						- African American .9.5							
						- Hispanic : 7.1							
						- Asian :1.8							
						- Other : 2.0							
Fleischer,2010 (3)	ยาทา 5% Dapsone + Moisturizer	103	18 ± NA	50	50	- White : 59 - Black : 15 - Hispanic : 19 - Asian : 4 - Other : 3	33±13	52±32	85±35	GAAS score (%) Grade 2 : 16 Grade 3 : 81 Grade 4 : 4	17		

ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)	Sex (%)		Race (%)	Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score	Withdraw (%)	Loss follow up (%)
				Male	Female		IP	NP	Total			
ยาทา 5% Dapsone + 0.1% Adapalene		100	20 ± NA	48	52	- White : 63 - Black : 15 - Hispanic :16 - Asian : 2 - Other : 4	32±15	50±36	81±43	GAAS score (%) Grade 2 : 14 Grade 3: 81 Grade 4: 5	17	
		98	18 ± NA	48	52	- White : 57 - Black : 21 - Hispanic :16 - Asian : 2 - Other : 3	31±11	34±41	80±37	GAAS score (%) Grade 2 : 11 Grade 3: 84 Grade 4: 5	11	

ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)	Sex (%)		Race (%)	Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score (Mean±SD)	Withdraw (%)	Loss follow up (%)
				Male	Female		IP	NP	Total			
Tanghetti,2011 (1)	ยาทา 5% Dapsone + 0.1% Tazarotene	86	20.2±6.9	44.2	55.8	- White : 60.5 - Black : 10.5 - Hispanic : 9.3 - Asian : 5.8 - Other :14	38.9±11.7	46.4±17.4	85.4±22.3	IGA score (Mean±SD) 2.93±0.37	1.16	2.33
	0.1% Tazarotene	85	19.4±6.5	57.6	42.4	- White : 56.5 - Black : 25.9 - Hispanic : 3.5 - Asian : 4.7 - Other : 9.4	40.8±12.9	46.5±16.9	87.3±24.2	IGA score (Mean±SD) 3.04±0.36	7.06	2.35

ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)	Sex (%)		Race (%)	Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score	Withdraw (%)	Loss follow up (%)
				Male	Female		IP	NP	Total			
Faghihi,2014 (4)	ยาทา 5% Dapsone + ยารับประทาน Isotretinoin 20 mg/day	29	20.3±3.2	44.82	55.18	NA	20.8±6.8	24.8±8.1	NA	NA	0	0
Alexis,2016 (8)	ยาทาหลอดก+ ยารับประทาน Isotretinoin	29	20.13±2.9	41.38	58.62	NA	21.5±7.1	25.1±8.7	NA	NA	0	0
	ยาทา 5% Dapsone	68	30.9±9.3	0	100	- Black : 74.6 - Asian : 1.5 - Hispanic: 17.9	21.8±NA	28.3±NA	50±NA	- GAAS score (Mean±SD) :2.8±NA -ASIS sign	4.41	2.94



ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)		Sex (%)		Race (%)	Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score (Mean±SD)	Withdraw (%)	Loss follow up (%)	
			Male	Female	Male	Female		IP	NP	Total				
Kircik,2016 (7)	ช่วงที่1 ยาทา 5% Dapsone+ ยารับประทาน Doxycycline	32	24.8±10.9	37.5	62.5	62.5	- White : 71.9 - Black : 21.9 - Hispanic : 6.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
							- Other : 6				score (Mean±SD) : 2.2±NA -ASIS impact score (Mean±SD) :2.3±NA			

ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)		Sex (%)		Race (%)	Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score	Withdraw (%)	Loss follow up (%)
			Male	Female	IP	NP		Total					
ช่วงที่ 2 (Maintenance phase) ยาทา 5% Dapsone		24	24.9±10.8	45.8	54.2	- White : 75 - Black : 25 - Hispanic : 0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thiboutot, 2016 (5)	ยาทา 7.5% Dapsone	2162	20.3±7.8	44.1	55.9	- Caucasian : 57.7 - Black : 18.6 - Asian : 3.7 - Hispanic : 16 - Other : 3.8	29.2±7.8	46.8±16	76±19.7	GAAS score (%) Grade3 : 100 Grade4: 0	4.9	3.8	

ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)	Sex		Race (%)	Acne lesion count (Mean ± SD)			Acne score	Withdraw (%)	Loss follow up (%)
				Male	Female		IP	NP	Total			
ยาหลอดก		2178	20.2±7.5	44.3	55.7	- Caucasian :57	29.7±8	47.6±16.3	77.3±19.9	GAAS score (%)	4.8	3.2
						- Black : 18.8				Grade3 : 100		
						- Asian : 4				Grade4: 0		
						- Hispanic : 15.9						
						- Other :4.3						

ตาราง 3 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	N	Age (Mean ± SD)	Sex (%)		Race (%)	Acne lesion count ( Mean ± SD)			Acne score	Withdraw (%)	Loss follow up (%)
				Male	Female		IP	NP	Total			
Del Rosso,2018 (2)	ยาทา 7.5% Dapsone	20	21±NA	NA	NA	- White : 70 - Non- hispanic :10 - Biracial :10 - Puerto Rican : 5 - White Dominican :	34±26	25±20	59±44	NA	0	25

ตาราง 4 ตารางแสดงสรุปการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparison on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
Draelos, 2007 <sup>(9)</sup>	Randomized Double-blind controlled trial	เพศชายหรือเพศหญิง อายุ $\geq 12$ ปี (3010)	- IP $\geq 20-50$ จุด - NP $\geq 20-100$ จุด	ยาทา 5% Dapsone ทาวันละ 2 ครั้ง 12 สัปดาห์ (1506)	ยาหลอก ทาวันละ 2 ครั้ง 12 สัปดาห์ (1504)	- จำนวนของ IP,NP, Total - ไปอร์เซ็น การลดลงของ IP,NP, Total - GAAS	- IP : 2-4 weeks - NP : 8 weeks Total : 4-6 weeks IP : NA NP : NA Total : NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone มีไปอร์เซ็นผลสำเร็จของ GAAS score มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (40.5% vs 32.8% , P &lt; 0.001 )</li> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone มีไปอร์เซ็นการลดลงของสิวทุกชนิดมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ</li> </ul>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
Lucky, 2007 <sup>(6)</sup>	Open-label single arm	เพศชายหรือเพศหญิง อายุ $\geq 12$ ปี (506)	- IP $\geq 20$	ยาทา 5% Dapsone ทาวันละ 2 ครั้ง 1 ปี (506)	NA	- จำนวนของ IP, NP, Total - แปรผัน 4-12	- IP : < 4 - NP : NA - Total : 4-12	<p>(P &lt; 0.001 ทุกชนิดของสิว) โดยสิวอักเสบ ลดลงแตกต่างกัน อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเร็วที่สุด คือ ที่ 4 สัปดาห์ (P = 0.008) และ ลดลงมาก ที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา (IP ลดลง 47.5% , NP ลดลง : 32% , Total ลดลง : 39%)</p> <p>● ที่ 12 เดือน หลังจากรักษา ทา Dapsone อาสาสมัครมี แปรผันการลดลงของสิวกทุกชนิดแตกต่างกันกับก่อนเริ่ม</p>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparison on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion				
	clinical trial						<table border="1"> <tr> <td>25%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>(weeks)</td> <td>(weeks)</td> </tr> </table>	25%	50%	(weeks)	(weeks)	<p>การศึกษายาวมีระยะเวลาสำคัญทางสถิติ (P = 0.002 ทุกชนิดของสิว) โดยสิวล้อกลับลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเร็วที่สุด คือ ที่ 4 สัปดาห์ (P &lt; 0.001) และลดลงมากที่สุด (IP ลดลง 58 % , NP ลดลง : 20 % , Total ลดลง : 49 % )</p>
25%	50%											
(weeks)	(weeks)											

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion	
Fleischer, 2010 <sup>(3)</sup>	Random ized Double-blind controll ed trial	เพศชายหรือเพศหญิง อายุ $\geq 12$ ปี (301 )	- IP $\geq 20$ จุด - NP $\geq 20$ จุด -GAAS score $\geq 2$	ยาทา 5% Dapsone ทาวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ ยาทา Moisturizer วันละ 1 ครั้ง 12 สัปดาห์ (103 )	- ยาทา 5% Dapsone ทาวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ ยาทา 0.1% Adapalene วันละ 1 ครั้ง 12 สัปดาห์ (100 )	- เปปอร์เซ็น การลดลง ของ IP,NP, Total - GAAS	-IP : 2 weeks - NP :8-12 weeks -Total :4-8 weeks	IP : 12 weeks NP : NA Total : NA	● ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับ Moisturizer มีเปปอร์เซ็น ผลสำเร็จของ GAAS score แตกต่างกับกลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับ Adapalene อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (P=0.0395) แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ใช้ยาทาDapsone ร่วมกับ Benzoyl peroxide (P=0.318) (Dapsone+Moisturizer:29.1



ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participant	Dapsone therapy(N)	Comparison on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
			s				25% (weeks)	% , Dapsone + Adapalene : 43% , Dapsone + Benzoyl peroxide : 35.7% )
							50% (weeks)	● ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับ Benzoyl peroxide ร่วมกับยา Benzoyl peroxide 1 ครั้ง 12 สัปดาห์
								ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับ Moisturizer เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับ Adapalene พบว่ามีประสิทธิภาพลดลงของสิวอักเสบ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( IP : 49% vs 57% , P=0.052) แต่สิวง่ายขึ้น และสิวง่ายขึ้น

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease (weeks)	Conclusion
							25% (weeks) 50% (weeks)	<p>ลดลงน้อยกว่าอย่างมีนัยยะ</p> <p>สำคัญทางสถิติ (NP : 30% vs 47% , P &lt; 0.001 , Total:39% vs 51% P = 0.004)</p> <p>● ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับ Moisturizer เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับ Benzoyl peroxide พบว่ามีเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วักัดเบบ , สิ่วักัดเบบ และ</p>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease (weeks)	Conclusion
Tanghetti, 2011 <sup>(1)</sup>	Random ized Single-blind controlle d trial	เพศชายหรือเพศหญิง อายุ $\geq$ 12 ปี (171 )	- IP $\geq$ 50-100 จุด - NP $\geq$ 25-100 จุด	ยาทา 5% Dapsone ทาวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ ยาทา 0.1% Tazarotene	ยาทา 0.1% Tazaroten e วันละ 1 ครั้ง 12 ครั้ง	- จำนวน ของ IP,NP, Total - เปเปอร์เซ็นต์ การลดลง ของ IP,NP, Total	NA NA	<p>สิวทั้งหมด ไม่แตกต่างกัน</p> <p>อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( IP : 49% vs 58% ,P=0.052 , NP : 30% vs 38% , P = 0.087, Total : 39% vs 46% ,P=0.056)</p> <p>● ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่เข้ายาทา Dapsone ร่วมกับยาทา Tazarotene มีเปอร์เซ็นต์ผลสำเร็จของ IGA score มากกว่ากลุ่มที่เข้า Tazarotene ชนิดเดียว อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ</p>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
				วันละ 1 ครั้ง 12 สัปดาห์ ( 86 )			25% (weeks)	( P = 0.006 , 42.2% vs 21.8% ) ● ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยา ทา Dapsone ร่วมกับยาทา Tazarotene มีเปอร์เซ็นต์ การลดลงของสิวไม่ต่างกันและ สิวทั้งหมดมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยา Tazarotene ชนิดเดียว อย่างมี นัยยะสำคัญทางสถิติ (NP 59.7% vs 46.5%, P = 0.01) (Total 63.3% vs 53.6% , P = 0.02) แต่สิวกักเสบ ลดลง

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participant	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
			s				25% (weeks) 50% (weeks)	<p>ไม่แตกต่างกันมีนัยยะ</p> <p>สำคัญทางสถิติ (IP 66.6% vs 60.9% , P.0.17 )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ทั้งกลุ่มที่รักษา</li> </ul> <p>Dapsone ร่วมกับยาทา</p> <p>Tazarotene และ กลุ่มที่ใช้ยา</p> <p>Tazarotene ชนิดเดี่ยว พบว่า</p> <p>ความแดง , ความมันบน</p> <p>ใบหน้า และรอยดำหลังการ</p> <p>เป็นสิ่ว ลดลงแตกต่างจาก</p> <p>ก่อนเริ่มการศึกษาอย่างมีนัย</p> <p>ยะสำคัญทางสถิติ โดยดูจาก</p> <p>คะแนนที่ประเมินโดยผู้วิจัย</p>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
Faghini, 2014 <sup>(4)</sup>	Random ized Double- blind controlle d trial	เพศชายหรือเพศหญิง อายุ 18- 25 ปี (58)	-GAAS score 3,4	ยาทา 5% Dapsone ทาวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับรับประทายา isotretinoin n 20	ยาทา ทดถก ร่วมกับรับประทายา - GAAS	- จำนวน ของ IP,NP, Total	25% (weeks) 50% (weeks)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ทุกสัปดาห์ที่ติดตามผลในการศึกษา พบว่า กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับรับประทายา isotretinoin มี GAAS score ลดลงไม่แตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาทดลอง ร่วมกับรับประทายา isotretinoin (P = 0.264)</li> <li>● ทุกสัปดาห์ที่ติดตามผลในการศึกษา พบว่า กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับ</li> </ul>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
			s				25% (weeks) 50% (weeks)	<p>รับประทานยา isotretinoin มีจำนวนของสิวอักเสบ, สิวไม่อักเสบ และสิวงิ้งหมด ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก ร่วมกับรับประทานยา isotretinoin อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (P &lt; 0.001 )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับรับประทานยา isotretinoin พบว่าอาสาสมัครเพศหญิงมีจำนวนของสิวลดลงมากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P&lt;0.001)</li> </ul>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participant	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
Alexis, 2016 <sup>(8)</sup>	Open-label single arm clinical trial	เพศหญิง อายุ 18 ปี (68)	- IP $\geq$ 15-40 จุด - NP $\geq$ 15-40จุด -Total 30-80 จุด	ยาทา 5% Dapsone ทานวันละ 2 ครั้ง 12 สัปดาห์ ( 68 )	NA	- เปอริเซ็น การลดลง ของ IP,NP, Total - GAAS - ASIS	-IP : 2-6 - NP : 6-12 -Total : NA -Total : 2-6 -IP : 6-12 - NP : 12 - NP : 42.9 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ หลังจากใช้ ยาทา Dapsone มีเปอริเซ็น ผลต่ำเร็วของ GAAS score</li> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ หลังจากใช้ ยาทา Dapsone อาสาสมัคร มีเปอริเซ็นการลดลงของสิว ทุกชนิดแตกต่างกับก่อนเริ่ม การศึกษาอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (P &lt;0.001 ทุกชนิดของสิว) โดยเริ่มแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ</li> </ul>



ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
							25% (weeks) 50% (weeks)	<p>2 สัปดาห์ โดยสังเกตพบลดลงมากที่สุด (IP ลดลง 65 % , NP ลดลง 41 % , Total ลดลง 52 % )</p> <p>● ที่ 12 สัปดาห์หลังจากใช้ยาทา Dapsone อาสาสมัครมี ASIS score ลดลงแตกต่างกับก่อนเริ่มการศึกษาอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( P &lt;0.001 )</p>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparison on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
Kircik, 2016 <sup>(7)</sup>	Open-label single arm clinical trial	เพศชายหรือเพศหญิง อายุ $\geq 12$ ปี (32)	- IP $\geq 10-50$ จุด - NP $\geq 10-100$ จุด - IGA score 3,4	ช่วงที่ 1 รับประทานยา Doxycycline 100 มิลลิกรัม/วัน ร่วมกับ ยา Dapsone วันละ 2 ครั้ง 12 สัปดาห์ ( 32)	NA	- จำนวนของ IP,NP, Total - IGA	NA 25% 50% (weeks) (weeks)	● ผลสำเร็จของ IGA score ( 0,1,2) ช่วงที่ 1 : มีผลสำเร็จของ IGA score ที่ 12 สัปดาห์ 100 % ช่วงที่ 2 : มีผลสำเร็จของ IGA score ที่ 24 สัปดาห์ 82 % ● ช่วงที่ 1 (ที่ 12 สัปดาห์) และ ช่วงที่ 2 (ที่ 24 สัปดาห์) มีประสิทธิภาพลดลงของสิว ชักเสบไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparison on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease (weeks)	Conclusion
				ช่วงที่ 2 (Maintenance phase) ทำในอาสาสมัครที่มี IGA score ลดลงเป็น 0,1,2) ยาทา 5%			25% (weeks)	(IP 79.4% vs 77.8% )
				Dapsone วันละ 2 ครั้ง 12 สัปดาห์ (32 )			50% (weeks)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ช่วงที่ 2 (ที่ 24 สัปดาห์) มีเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวไม่ต่างกันและสิวจึงหมดมากกว่าช่วงที่ 1 (ที่ 12 สัปดาห์) อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (NP 75.6% vs 84.7% ,P=0.038 , Total 78.6% vs 81%, P=0.0385 )</li> </ul>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparison on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
Thiboutot, 2016 <sup>(5)</sup>	Randomized Double-blind controlled trial	เพศชายหรือเพศหญิง อายุ $\geq 12$ ปี (4340)	- IP $\geq 20$ -50 จุด - NP $\geq 30$ -100จุด - GAAS score 3	ยาทา 7.5% Dapsone ทาวันละ 1 ครั้ง 12 สัปดาห์ (2162)	ยาหลอก ทาวันละ 2 ครั้ง 12 สัปดาห์ (2178)	- จำนวน ของ IP,NP, Total - เปอร์เซ็นต์ การลดลง ของ IP,NP, Total - GAAS	IP : 8-12 weeks NP : - Total : - IP : 2 weeks NP : 2-4 weeks Total : 2-4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone มีเปอร์เซ็นต์ผลสำเร็จของ GAAS score มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (29.8% vs 21.1% , P &lt; 0.001 )</li> <li>ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone มีเปอร์เซ็นต์การลดลงของผิวหนังที่มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ</li> </ul>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion		
							<table border="1"> <tr> <td>25% (weeks)</td> <td>50% (weeks)</td> </tr> </table>	25% (weeks)	50% (weeks)	<p>( P &lt; 0.001 ทุกชนิดของสิว)</p> <p>โดยสิวลักเสบ ลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเร็วที่สุด คือที่ 2 สัปดาห์ และลดลงมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา (IP ลดลง 54.6% , NP ลดลง : 45.1 % , Total ลดลง : 48.8 %)</p>
25% (weeks)	50% (weeks)									

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participants	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease (weeks)	Conclusion
Del Rosso, 2018 <sup>(2)</sup>	Open-label single arm clinical trial	เพศชายหรือเพศหญิง อายุ $\geq 12$ ปี (20)	Truncal acne severity score $\geq 3$ (ผิวที่บริเวณ หน้าอกและหลัง)	ยาทา Dapsone ทาวันละ 1 ครั้ง 16 สัปดาห์ (20)	NA	- เปรียบเทียบการลดลงของ IP,NP, Total - Truncal acne severity score	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 16 สัปดาห์ หลังจากใช้ ยาทา Dapsone อาสาสมัครมี เปรี่ขึ้นการลดลงของผิวทุกชนิดแตกต่างกันก่อนเริ่ม การศึกษาอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ โดยสิ่วอีกเสบลดลงมากที่สุด (IP ลดลง 74 %, P=0.0001) (NP ลดลง 69 %, P=0.0002) (Total ลดลง 72 %, P=0.0001)</li> </ul>

ตาราง 4 (ต่อ)

Study (Author/year)	Study design	Participant Demographics (N)	Acne severity of participant	Dapsone therapy(N)	Comparis on therapy (N)	Outcome	Duration until acne lesion count decrease	Conclusion
			s				25% (weeks)      50% (weeks)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 16 สัปดาห์ เปอรเซ็นต์ ผลสำเร็จของ Truncal acne severity score คือ score 0,1 (45%) หรือ Truncal acne severity score ลดลง 2 ระดับ (55%)</li> </ul>

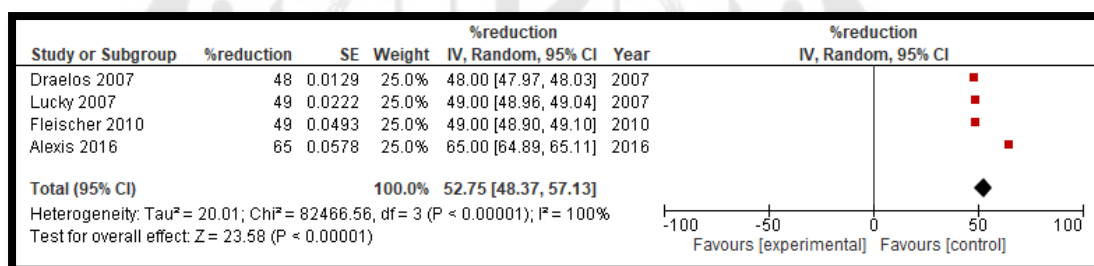
หมายเหตุ : IP หมายถึง สิวชนิดอักเสบ (inflammatory papule) , NP หมายถึง สิวชนิดไม่อักเสบ (comedone) , Total หมายถึง สิวทั้งหมด (total acne lesion )

#### 4. วิเคราะห์ผลการศึกษาที่รวบรวมได้

4.1 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน(Meta-analysis)ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง โดยประเมินจากเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

งานวิจัยที่สามารถนำมาวิเคราะห์เชิงอภิมานได้นั้นมีจำนวน 4 ฉบับ<sup>(3, 6, 8, 9)</sup> เนื่องจากการรายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) ที่เหมือนกัน คือ รายงานเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Mean percent reduction from baseline in acne lesion count) ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา หรือ รายงานจำนวนของสิว (Acne lesion count) ก่อนเริ่มการรักษา และที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา โดยผลการวิเคราะห์เชิงอภิมานเป็นดังนี้

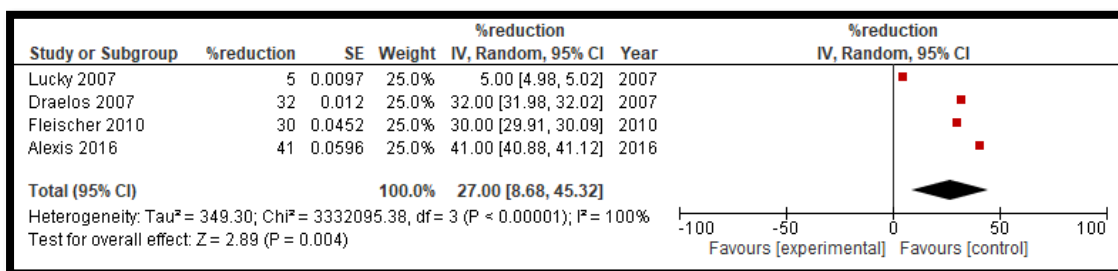
4.1.1 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน(Meta-analysis) เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวอักเสบหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง พบว่า สามารถลดสิวอักเสบได้ 52.75% ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์



ภาพประกอบ 13 ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวอักเสบหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้งที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

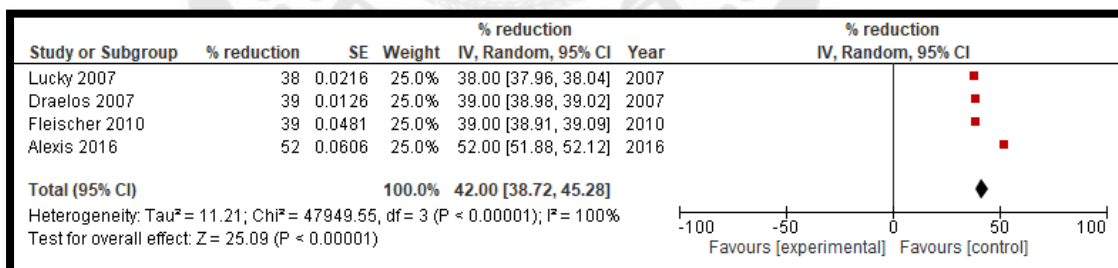


4.1.2 ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณ(Meta-analysis) เปรียบเทียบการลดลงของสิวไม่อักเสบหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง พบว่า สามารถลดสิวไม่อักเสบได้ 27% ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์



ภาพประกอบ 14 ภาพแสดงเปรียบเทียบการลดลงของสิวไม่อักเสบหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

4.1.3 ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณ(Meta-analysis) เปรียบเทียบการลดลงของสิวทั้งหมดหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง พบว่า สามารถลดสิวทั้งหมดได้ 42% ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์



ภาพประกอบ 15 ภาพแสดงเปรียบเทียบการลดลงของสิวทั้งหมดหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

#### 4.2 ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณ(Meta-analysis)ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง โดยประเมินจากเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

โดยมีงานวิจัยเพียง 1 ฉบับ<sup>(5)</sup> ที่รายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) เป็นเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Mean percent reduction from baseline in acne lesion count) ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา หรือ จำนวนของสิว (Acne lesion count) ก่อนเริ่มการรักษา และที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา โดยในงานวิจัยฉบับนี้ค่อนข้างมีความน่าเชื่อถือ เนื่องจาก ทำในอาสาสมัครผู้ป่วยสิวจำนวนมากถึง 4,340 คน และ ผลการประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากอคติ (risk of bias) พบว่ามีความเสี่ยงต่ำ จึงสรุปผลเป็นดังนี้

4.2.1 เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวกักเสบหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง พบว่า สามารถลดสิวกักเสบได้ 54.6% ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

4.2.2 เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวไม่อักเสบหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง พบว่า สามารถลดสิวกักเสบได้ 45.1% ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

4.2.3 เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวทั้งหมดหลังการใช้ทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง พบว่า สามารถลดสิวทั้งหมดได้ 48.8% ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

#### 4.3 ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ การใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในการรักษาสิวระยะยาว (long term treatment)

จากการศึกษาที่รวบรวมได้พบว่ามีเพียง 1 งานวิจัยที่ศึกษาการใช้ยาทา Dapsone ในระยะยาว<sup>(6)</sup> ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง ในระยะเวลา 12 เดือน พบว่า ที่ 12 เดือน หลังจากใช้ยาทา Dapsone อาสาสมัครมีเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวกักเสบทุกชนิดแตกต่างกับก่อนเริ่มการศึกษามากอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (สิวกักเสบลดลง 58% , สิวไม่อักเสบลดลง 20% , สิวทั้งหมดลดลง 49% ,  $P = 0.002$  ทุกชนิดของสิว) โดยสิวกักเสบ ลดลงแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ เร็วที่สุด คือ ที่ 1 เดือน และค่อยๆลดลงอย่างต่อเนื่องจนถึงเดือนที่ 6 และเริ่มคงที่จนถึงเดือนที่ 12 , สิวไม่อักเสบเริ่มลดลงช้ากว่าโดยเริ่มลดลงอย่างต่อเนื่องในเดือนที่ 3 ถึงเดือนที่ 6 และเริ่มคงที่จนถึงเดือนที่ 12 และสิวกักเสบทั้งหมดเริ่มลดลงอย่างต่อเนื่องในเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 6 และเริ่มคงที่จนถึงเดือนที่ 12 แต่ยังไม่พบงานวิจัยที่ศึกษา ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% ในระยะยาว

#### 4.4 ระยะเวลาหลังจากใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ที่สามารถลดจำนวนของสิวได้ 25%, 50% เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline)

จากรายงานผลการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่า ประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง ในอาสาสมัครเพศชายและเพศหญิงอายุ 12 ขึ้นไป สามารถลดจำนวนของสิวได้ดังนี้<sup>(3, 6, 9)</sup>

- ลดจำนวนของสิวกักเสบ 25% ได้ในช่วง 2-4 สัปดาห์ และลดได้ 50% ได้ในช่วง 12-24 สัปดาห์
- ลดจำนวนของสิวไม่อักเสบได้ 25% ได้ในช่วง 8-12 สัปดาห์ แต่ยังไม่มีการวิจัยใดที่สามารถลดจำนวนสิวกักเสบได้ 50% ในระหว่างที่ทำการรักษา
- ลดจำนวนของสิวทั้งหมดได้ 25% ได้ในช่วง 4-12 สัปดาห์ และลดได้ 50% ได้ในระยะเวลา 24-48 สัปดาห์

จากรายงานผลการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่าประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในอาสาสมัครเพศชายและเพศหญิงอายุ 12 ขึ้นไปสามารถลดจำนวนของสิวได้ดังนี้<sup>(5)</sup>

- ลดจำนวนของสิวกักเสบ 25% ได้ในช่วง 2 สัปดาห์ และลดได้ 50% ได้ในช่วง 8-12 สัปดาห์
- ลดจำนวนของสิวไม่อักเสบได้ 25% ได้ในช่วง 2-4 สัปดาห์ แต่ยังไม่มีการวิจัยใดที่สามารถลดจำนวนสิวกักเสบได้ 50% ในระหว่างที่ทำการรักษา
- ลดจำนวนของสิวทั้งหมดได้ 25% ได้ในช่วง 2-4 สัปดาห์ แต่ยังไม่มีการวิจัยใดที่สามารถลดจำนวนสิวกักเสบได้ 50% ในระหว่างที่ทำการรักษา

#### 4.5 ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน เช่น เพศ, อายุ, เชื้อชาติ

จากรายงานผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ที่ผ่านมาจำนวน 6 ฉบับ<sup>(31, 33-36, 44)</sup> โดยแบ่งเป็นของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% จำนวน 3 ฉบับ และ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% จำนวน 3 ฉบับ ได้ผลดังนี้

- ผลการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง

อ้างอิงจากตารางแสดงผลการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง พบว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มีประสิทธิภาพที่ดีในอาสาสมัครกลุ่มอายุ 12-15 ปี โดยสามารถลดสิวอักเสบได้มากที่สุดเช่นเดียวกับกับกลุ่มประชากรทั่วไปที่อายุมากกว่า 12 ปี นอกจากนี้ยังพบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มีประสิทธิภาพดีในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มเพศหญิงวัยกลางคน (อายุ  $\geq 18$  ปี) และเพศหญิงวัยรุ่น (อายุ 12-17 ปี) พบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มีประสิทธิภาพดีในกลุ่มเพศหญิงวัยกลางคนมากกว่ากลุ่มเพศหญิงวัยรุ่น

ตาราง 5 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง

Study (Author/year)	Original study	Subgroup analysis in dapsone treatment group	Conclusion
Raimer,2008 (31)	Draelos,2007 <sup>(9)</sup>	อายุ 12-15 ปี (N=578)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครอายุ 12-15 ปี กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone มีเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวมุขชนิดมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก (vehicle) อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (<math>P &lt; 0.001</math> ทุกชนิดของสิวมุข) (IP : 44.9% vs 36.8% , NP : 26.9% vs 15.8% , Total 34.6% vs 24.8% )</li> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครอายุ 12-15 ปี กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone มีเปอร์เซ็นต์ผลสำเร็จของ GAAS score มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก (vehicle) อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (40.1% Vs 28.2% , <math>P &lt; 0.001</math>)</li> </ul>

ตาราง 5 (ต่อ)

Study (Author/year)	Original study	Subgroup analysis in dapsone treatment group	Conclusion
	Lucky,2007 <sup>(6)</sup>	อายุ 12-15 ปี (N=181)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 เดือน หลังจากใช้ยาทา Dapsone อาสาสมัครอายุ 12-15 ปีมีเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวอักเสบและสิวทั้งหมดแตกต่างกับก่อนเริ่มการศึกษาอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (IP ลดลง 44% Total ลดลง 30% , P &lt; 0.001) แต่เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวไม่อักเสบพบว่าไม่แตกต่างกับก่อนเริ่มการศึกษาอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (NP ลดลง 6% , P = 0.454 )</li> </ul>
Tanghetti,2012 (33)	Draelos,2007 <sup>(9)</sup>	เพศชาย ( N=700) ----- เพศหญิง ( N=753)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่า เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวกทุกชนิดเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) ในกลุ่มของเพศหญิงลดลงมากกว่าเพศชายอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (P&lt; 0.001 ทุกชนิดของสิว) (IP : 56.8% vs 43.2% , NP : 39.8% vs 28.5% , Total 46.6% vs 35.8% )</li> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่าในกลุ่มของเพศหญิงมีเปอร์เซ็นต์ผลสำเร็จของ GAAS score มากกว่ากลุ่มเพศชายอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (48.6% Vs34.4% , P=0.0003)</li> </ul>
Del Rosso,2015 (34)	Draelos,2007 <sup>(9)</sup>	เพศหญิง อายุ ≥18ปี (N=434)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่า เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวไม่อักเสบและสิวทั้งหมดเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline)</li> </ul>

ตาราง 5 (ต่อ)

Study (Author/year)	Original study	Subgroup analysis in dapsone treatment group	Conclusion
		เพศหญิง อายุ 12-17 ปี (N=347)	พบว่า ในกลุ่มของเพศหญิงอายุ $\geq 18$ ปี ลดลงมากกว่ากลุ่มเพศหญิง อายุ 12-17 ปี อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (NP 47.4% vs 35.5% , P < 0.0001) (Total 52.8% vs 44% , P=0.0008) แต่เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวอักเสบเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) พบว่า ในกลุ่มของเพศหญิงอายุ $\geq 18$ ปี ลดลงไม่แตกต่างกับกลุ่มเพศหญิงอายุ 12-17 ปี อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (IP 60% vs 56.2% , P=0.3 ) <ul style="list-style-type: none"> <li>ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่า ในกลุ่มของเพศหญิง อายุ <math>\geq 18</math> ปี มีเปอร์เซ็นต์ผลสำเร็จของ GAAS score มากกว่ากลุ่มเพศหญิงอายุ 12-17 ปี อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (53.5% Vs 45.3% , P=0.022)</li> </ul>

หมายเหตุ : IP หมายถึง สิวชนิดอักเสบ (inflammatory papule) , NP หมายถึง สิวชนิดไม่อักเสบ (comedone) , Total หมายถึง สิวทั้งหมด (total acne lesion )

- วิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง

อ้างอิงจากรายการแสดงผลวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง พบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% มีประสิทธิภาพที่ดีในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และดีในกลุ่มอายุ  $\geq 18$  ปี มากกว่า กลุ่มอายุ 12-17 ปี แต่มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มเชื้อชาติ

Caucasian และกลุ่มที่ไม่ใช่เชื้อชาติ Caucasian และ ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันระหว่าง อาสาสมัครกลุ่ม Fitzpatrick skin type I-III และ อาสาสมัครกลุ่ม Fitzpatrick skin type IV-VI

ตาราง 6 ตารางแสดงผลวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง

Study (Author/year)	Original study	Subgroup analysis in dapsone treatment group	Conclusion
Tanghetti,2018 (44)	Thiboutot,2016 <sup>(5)</sup>	เพศชาย (N=951) เพศหญิง (N=1209)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่า เปรอร์เห็นการลดลงของสิ่วทุกชนิดเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) พบว่า ในกลุ่มของเพศหญิงลดลงมากกว่าเพศชายอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ในทุกระดับความรุนแรงของสิ่ว</li> </ul>
Taylor,2018 (36)	Thiboutot,2016 <sup>(5)</sup>	Fitzpatrick skin type I-III (N=1123) Fitzpatrick skin type IV- VI (N=1034)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่มี Fitzpatrick skin type I-III และ IV-VI กลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone มีเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วทุกชนิดมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก (vehicle) อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (Fitzpatrick skin type I-III : <math>P &lt; 0.001</math>) (Fitzpatrick skin type IV-VI : <math>P \leq 0.01</math>)</li> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่า เปรอร์เห็นการลดลงของสิ่วทุกชนิดเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) พบว่า ในกลุ่มของอาสาสมัครที่มี Fitzpatrick skin type I-III ลดลงไม่แตกต่างกับกลุ่ม Fitzpatrick skin type IV-VI อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (IP : <math>P = 0.32</math> , NP : <math>P 0.71</math> , Total : <math>P = 0.42</math> )</li> </ul>

ตาราง 6 (ต่อ)

Study (Author/year)	Original study	Subgroup analysis in dapsone treatment group	Conclusion
Draelos,2017 (35)	Thiboutot,2016 <sup>(5)</sup>	อายุ 12-17 ปี (N = 1066 ) อายุ $\geq$ 18 ปี (N = 1096 )	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ที่ 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่าในกลุ่มอายุ <math>\geq</math> 18 ปี มีเปอร์เซ็นต์ผลสำเร็จของ GAAS score มากกว่ากลุ่มอายุ 12-17 ปี อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( 37% vs 22.5% , OR 1.81, 95%CI 1.54-2.08)</li> </ul>
		เชื้อชาติ Caucasian ( N=1248) ไม่ใช่เชื้อชาติ Caucasian (N= 914 )	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่าในกลุ่มเชื้อชาติ Caucasian มีเปอร์เซ็นต์ผลสำเร็จของ GAAS score ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ใช่เชื้อชาติ Caucasian อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( 28.5% vs 31.7% )</li> </ul>
		เพศชาย (N= 953 ) เพศหญิง (N=1209)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 12 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่ใช้ยาทา Dapsone พบว่าในกลุ่มของเพศหญิงมีเปอร์เซ็นต์ผลสำเร็จของ GAAS score มากกว่ากลุ่มเพศชายอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( 33.9% vs 24.7% , OR = 0.8 , 95%CI =0.68-0.93 )</li> </ul>

หมายเหตุ : IP หมายถึง สิวชนิดอักเสบ (inflammatory papule) , NP หมายถึง สิวชนิดไม่อักเสบ (comedone) , Total หมายถึง สิวทั้งหมด (total acne lesion )



#### 4.6 ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง เมื่อใช้เปรียบเทียบกับการใช้ยารักษาสิวชนิดอื่น หรือ เมื่อใช้ร่วมกับการใช้ยารักษาสิวชนิดอื่น

อ้างอิงจากรายการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ยังไม่มีรายงานผลการรักษาที่เปรียบเทียบหรือใช้ร่วมกับการใช้ยารักษาสิวชนิดอื่น แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% เมื่อใช้ร่วมกับการใช้ยารักษาสิวชนิดอื่น จำนวน 4 ฉบับ<sup>(1, 3, 4, 7)</sup> พบว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% เมื่อใช้ร่วมกับ ยาทา Adapalene ความเข้มข้น 0.1% สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาสิวได้ โดยเมื่อใช้ยาดังกล่าวร่วมกันทำให้เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวไม่อักเสบและสิวมืดทั้งหมดเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) ลดลงมากกว่าการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% เพียงอย่างเดียว แต่เมื่อใช้ร่วมกับยาทา Benzoyl peroxide ความเข้มข้น 4% พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกัน , ยังมีการศึกษาที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับยาทา Tazarotene ความเข้มข้น 0.1% พบว่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาสิวได้ โดยเมื่อใช้ยาดังกล่าวร่วมกันทำให้เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวไม่อักเสบและสิวมืดทั้งหมดเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) ลดลงมากกว่าการใช้ยาทา Tazarotene ความเข้มข้น 0.1% เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับการรับประทานยา isotretinoin พบว่าเมื่อใช้ยาดังกล่าวร่วมกันจำนวนของสิวมืดลดลงมากกว่าการรับประทานยา isotretinoin เพียงอย่างเดียว ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาสิวเมื่อนำมาใช้ร่วมกับการใช้ยารักษาสิวชนิดอื่นได้ นอกจากนี้ยังมีการนำยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มาใช้ในการรักษาสิวในระยะยาวเพื่อคงสภาพหลังจากรักษา (Maintenance therapy) พบว่า หลังการรักษาในช่วงแรกที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับ ยารับประทาน Doxycycline อาสาสมัครที่มีสิวมืดลดลงจะถูกลดการใช้ยาลงเหลือเพียงยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% เพียงอย่างเดียว พบว่า สิวทุกชนิดยังคงลดลงอย่างต่อเนื่อง ไม่แตกต่างกับช่วงที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับ ยารับประทาน Doxycycline แต่ในส่วนของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพเมื่อใช้เปรียบเทียบกับการใช้ยารักษาสิวชนิดอื่น หรือ เมื่อใช้ร่วมกับการใช้ยารักษาสิวชนิดอื่น

#### 4.7 ผลข้างเคียงของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง

จากตารางแสดงผลข้างเคียงของการใช้ยาทา Dapsone พบว่า การใช้ยา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% และ 7.5% มีรายงานผลข้างเคียงเฉพาะที่ซึ่งพบได้ส่วนใหญ่ คือ อาการแสบ , แดง , ผิวมัน และ ลอก โดยมักมีอาการน้อยถึงปานกลาง และผลข้างเคียงเฉพาะที่หายได้เมื่อหยุดใช้ยา ส่วนผลข้างเคียงไม่เฉพาะที่ ที่พบได้ส่วนใหญ่ คือ อาการปวดศีรษะ , โรคหวัด และ คออักเสบ โดยพบรายงานมากในการศึกษาวิจัยของ Lucky ในปี ค.ศ.2007<sup>(6)</sup> เนื่องจากเป็นการศึกษาในระยะยาว ใช้ระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี โดยในงานวิจัยที่มีการเปรียบเทียบระหว่างการใช้อาหาร Dapsone เทียบกับยาหลอก พบว่ายาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้น มีผลข้างเคียงเฉพาะที่ และ ผลข้างเคียงไม่เฉพาะที่ไม่แตกต่างกันมากกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก นอกจากนี้มีบางการศึกษาที่รายงานค่าการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา Dapsone ความเข้มข้น 5% พบว่า ค่าเฉลี่ยของยา Dapsone ในกระแสเลือด (Mean plasma dapsone concentration) อยู่ระหว่าง 4.75-11 ng/ml และ ค่าเฉลี่ยของ N-acetyl dapsone ในกระแสเลือด (Mean N-acetyl dapsone concentration) อยู่ระหว่าง 2.34-4.5 ng/ml และ ไม่พบรายงานผลข้างเคียงของการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยาทา Dapsone เช่น ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธิโมโกลบินินเมีย (Methemoglobinemia) หลังการใช้ยาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้น

ตาราง 7 ตารางแสดงผลข้างเคียงของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง และ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง

Study (Author/Year)	Intervention	Non-application adverse effect																			
		Application adverse effect	Overall (%)	Dryness (%)	Erythema (%)	Oiliness (%)	Peeling (%)	Itching (%)	Burning (%)	Irritation/pain (%)	Low Hb level	Overall (%)	Headache (%)	Nasopharyngitis (%)	Pharyngitis (%)	Sinusitis (%)	URI (%)	Methemoglobinemia (%)	Hemolytic anemia (%)	Mean plasma dapsone concentration (ng/ml)	Mean N-acetyl dapsone concentration (ng/ml)
Draeos,2007 (7 <sup>(9)</sup> )	ยาทา 5% Dapsone	NA	38	20	16.3	NA	NA	1	1.4	0.1	ไม่แตกต่าง	31.2	3.1	4.8	2.5	NA	3.2	0	0	NA	NA
	ยาทา 7.5% Dapsone	NA	37.5	18.9	16.1	NA	NA	1.3	1.6	0.1	ไม่แตกต่าง	32	3.3	6.3	2.6	NA	2.9	0	0	NA	NA
Lucky,2007 (6)	ยาทา 5% Dapsone	NA	13.8	2.9	1.6	NA	1	1.4	1.6	0.4	ไม่แตกต่าง	63.6	20.2	15.4	8.8	5.8	4.9	0	0	7.5-11	3.2-4.5
	ยาทา 7.5% Dapsone	NA	37.5	18.9	16.1	NA	NA	1.3	1.6	0.1	ไม่แตกต่าง	32	3.3	6.3	2.6	NA	2.9	0	0	NA	NA
Fleischer, 2010 (3)	ยาทา 5% Dapsone	NA	NA	0	8	6	0	1	1	NA	NA	NA	2	5	2	1	4	0	0	4.75	2.34
	ยาทา 5% Dapsone + ยาทา 0.1% Adapalene	NA	NA	1	3	5	0	4	10	NA	NA	NA	2	4	1	2	3	0	0	7.1	2.73

ตาราง 7 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	Application adverse effect											Non-application adverse effect										
		Overall (%)	Dryness (%)	Erythema (%)	Illness (%)	Peeling (%)	Itching (%)	Burning (%)	Irritation/pain (%)	Low Hb level	Overall (%)	Headache (%)	Nasopharyngitis (%)	Pharyngitis (%)	Sinusitis (%)	URI (%)	Methemoglobinemia (%)	Hemolytic anemia (%)	Mean plasma dapsona concentration (ng/ml)	Mean N-acetyl dapsona concentration (ng/ml)			
Tanghetti, 2011 <sup>(1)</sup>	ยาทา 5% Dapsona +	NA	1	4	4	2	1	1	NA	NA	NA	2	4	3	0	2	0	0	6.72	2.35			
	ยาทา 4% Benzoyl peroxide																						
	ยาทา 5% Dapsona+	NA	2.3	2.3	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA			
Fagheri,2014 <sup>(4)</sup>	ยาทา 0.1% Tazarotene	NA	2.4	4.8	NA	1.2	1.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA			
	ยาทา 5% Dapsona + ยาทารักษา Isotretinoin	62	10.3	13.8	NA	3.4	3.4	24.1	NA	ไม่แตกต่าง อย่างมีนัย ยะสำคัญ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA			
	ยาทารักษา Isotretinoin	10.3	0	3.4	NA	0	0	6.9	NA	ไม่แตกต่าง อย่างมีนัย ยะสำคัญ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA			

ตาราง 7 (ต่อ)

Study (Author/Year)	Intervention	Application adverse effect										Non-application adverse effect																		
Alexis, 2016 <sup>(8)</sup>	ยาทา 5% Dapsone	Overall (%)	15.9	9.5	11.1	11.1	NA	1.6	NA	1.6	NA	NA	NA	NA	4.4	Nasopharyngitis (%)	Pharyngitis (%)	Sinusitis (%)	URI (%)	Methemoglobinemia (%)	Hemolytic anemia (%)	Mean plasma dapsone concentration (ng/ml)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Mean N-acetyl dapsone concentration(ng/ml)	
Kircik, 2016 <sup>(7)</sup>	ยาทา 5% Dapsone + ยารับประทาน Doxycycline	Overall (%)	NA	NA	NA	NA	3.13	3.13	NA	NA	NA	NA	6.25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thiboutot, 2016 <sup>(6)</sup>	ยาทา 7.5% Dapsone	Overall (%)	NA	1.2	NA	NA	1.1	NA	0.5	NA	NA	1.6	1.9	1.6	1.9	NA	NA	NA	1.5	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Del Rosso, 2018 <sup>(2)</sup>	ยาหลอด 7.5% Dapsone	Overall (%)	NA	1	NA	NA	0.6	NA	1.5	NA	1.2	2.2	NA	NA	NA	NA	NA	1.6	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีการดำเนินการวิจัย

ผิวหนังเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย พบได้ในทุกเพศทุกวัย โดยเฉพาะในกลุ่มวัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ตอนต้น ในการรักษาผิวหนังในปัจจุบันมักพบปัญหาเรื่องการระคายเคืองบริเวณผิวหนังในบริเวณที่ใช้ยาทารักษาผิว โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่เพศหญิง ซึ่งปัญหานี้มีผลกระทบต่อความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยารักษาผิว ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อความสำเร็จในการรักษาผิวต่อไป<sup>(10)</sup>

โดยยารักษาผิวมาตรฐานที่ใช้ในเวชปฏิบัติมีทั้งกลุ่มยาทาและกลุ่มยารับประทาน ซึ่งยาแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ในการรักษา และผลข้างเคียงที่แตกต่างกันออกไป ในเวชปฏิบัติการรักษาผิวที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลางมักรักษาโดยใช้ยาทาเป็นหลัก โดยมักใช้ยาทาหลายชนิดร่วมกันในการรักษา (Combination therapy)<sup>(10)</sup> เนื่องจากสาเหตุของการเกิดผิวหนังเกิดได้จากหลายกลไก<sup>(48)</sup> ดังนั้น การใช้ยาทาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันนำมาใช้ร่วมกันจึงทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาผิวดีขึ้น<sup>(10)</sup>

จากที่กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาการรักษาผิวทางเลือก (Alternative treatment) ที่มีประสิทธิภาพดี, สามารถหยุดกลไกการเกิดผิวได้หลายกลไก และมีผลข้างเคียงน้อย เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งให้แก่ผู้ป่วยผิว

ยา Dapsone ออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไกหลัก คือ ฤทธิ์ลดการอักเสบ และ ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย โดยมีการใช้ยา Dapsone ชนิดรับประทานในการรักษาโรคที่มีการอักเสบทางผิวหนังที่มีการสะสมของเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil หรือ เม็ดเลือดขาวชนิด Eosinophil เช่น โรค Dermatitis herpetiformis , โรค IgA pemphigus , โรค Linear IgA dermatosis , โรค Prurigo pigmentosa เป็นต้น หรือ ใช้รักษาโรคผิวหนังที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น โรคเรื้อน (Leprosy)<sup>(49)</sup> นอกจากนี้ในอดีตยังมีการนำยา Dapsone ชนิดรับประทานมาใช้ในการรักษาผิวที่มีความรุนแรงมาก (Nodulocystic acne) ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพที่ดี<sup>(50)</sup> แต่เนื่องจาก Dapsone ชนิดรับประทาน พบผลข้างเคียงจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด คือ ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธฮีโมโกลบินินีเมีย (Methemoglobinemia) ดังนั้น จึงมีการพัฒนายา Dapsone ชนิดทาขึ้น เพื่อลดผลข้างเคียงจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดที่กล่าวมาข้างต้น โดยยาทา Dapsone นำมาใช้รักษาผิว โดยหวังฤทธิ์ในการลดการอักเสบ และ ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย C.acne ของตัวยา ในปัจจุบันยาทา

Dapsone ที่ผลิตออกมามี 2 ความเข้มข้น คือ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% โดยทั้ง 2 ความเข้มข้นได้รับการรับรองจาก USFDA ในข้อบ่งชี้ในการรักษาสิวในปี ค.ศ.2005<sup>(51)</sup> และ ปี ค.ศ. 2016<sup>(52)</sup>

การศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาและรวบรวมข้อมูลโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้น ในเรื่องของระยะเวลาที่ยาสามารถสามารถลดจำนวนของสิวได้ 25%, 50% เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) , ประสิทธิภาพของยาทา Dapsone เมื่อใช้ใน กลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน , ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาทา Dapsone เมื่อเปรียบเทียบ หรือใช้ร่วมกับยารักษาสิวนชนิดอื่น รวมถึงความปลอดภัยของการใช้ยาทา Dapsone ในการรักษา สิวทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยปัจจุบันวิธีการใช้ยาทา Dapsone ในรักษาสิวในแต่ละ ความเข้มข้น มีความแตกต่างกัน คือ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง และ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ใช้ทาวันละ 1 ครั้ง จะเห็นได้ว่า ยาทา Dapsone 7.5% มีความ สะดวกต่อผู้ใช่มากกว่า แต่ในปัจจุบันยังไม่มี การวิจัยทางคลินิกที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ยาทั้ง 2 ความเข้มข้น ดังนั้น ทางผู้วิจัยจึงสนใจจะเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง โดยการนำข้อมูลมาวิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) โดยประเมินจากเปอร์เซ็นต์ การลดลงของสิวที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษาวินิจฉัยจะทำให้แพทย์มีข้อมูล เกี่ยวกับการใช้ยาทา Dapsone ในการรักษาสิวมมากขึ้น ทำให้เป็นการเพิ่มทางเลือกของการใช้ยา รักษาสิว และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติในผู้ป่วยไทยต่อไป

### อภิปรายผลการวิจัย

ในที่นี้ขออภิปรายผลการวิจัยเรียงตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัย ดังนี้

1. ผลการวิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ การใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับการใช้ยาทา Dapsone ที่ ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้งโดยประเมินจากเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

ผลเป็นดังนี้

ชนิดของสิว	เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังการใช้ยาทา Dapsone	
	ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5%	ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5%
สิวอักเสบ	52.75 %	54.6%
สิวไม่อักเสบ	27 %	45.1%
สิวทั้งหมด	42 %	48.8%

จากผลวิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) พบว่า เปอร์เซ็นต์การลดลงของ สิวอักเสบและสิวทั้งหมดที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5% ค่อนข้างไม่มีความแตกต่างกัน แต่พบว่าเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวไม่อักเสบ หรือ สิวอุดตัน ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5% ค่อนข้างมีความแตกต่างกัน โดยพบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% สามารถลดสิว ไม่อักเสบได้มากกว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% โดยทางผู้วิจัยได้มีข้อสมมติฐาน ดังต่อไปนี้ คือ สิวชนิดไม่อักเสบ หรือ สิวอุดตัน (Comedone) เกิดจากผิวหนังบริเวณรูขุมขนแบ่งตัวมาก ผิดปกติ (Follicular hyperkeratinization) โดยเกิดการลดลงของกรดไขมันไลโนเลอิก (Linoleic acid) บริเวณผิวหนัง ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง ร่วมกับ การกระตุ้นของ ฮอริโมนเพศชาย (Androgen) และ การเพิ่มขึ้นของ Interleukin-1 alpha (IL-1 $\alpha$ ) โดยนอกจากนี้ ยังมีปัจจัยอื่นๆที่ทำให้เกิดสิวอุดตัน (Comedone) นั่นคือ การเพิ่มขึ้นของเชื้อ *C.acne* บนผิวหนัง ซึ่งทำให้มีการสร้าง Interleukin-1 alpha (IL-1 $\alpha$ ) เพิ่มมากขึ้นจากเชื้อแบคทีเรีย *C.acnes* เอง และ จากเซลล์บริเวณผิวหนัง (Keratinocyte) และ ยังส่งผลกระทบต่อการทำงานของฮอริโมน IGF-1 (insulin-like growth factor-1) และตัวรับของฮอริโมน IGF-1 (insulin-like growth factor-1 receptor) ซึ่งทั้ง IL-1 $\alpha$  และ IGF-1 ส่งผลทำให้ผิวหนังบริเวณรูขุมขนมีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้น ผิดปกติ ร่วมกับ เชื้อแบคทีเรีย *C.acnes* มีการสร้าง ไบโอฟิล์ม (biofilm) ซึ่งเปรียบเสมือนกาว ทำให้เซลล์ บริเวณผิวหนังชั้นบนสุด (Cornycyte) เกิดการเกาะติดกัน ทำให้เกิดเป็นสิวอุดตันที่มองไม่เห็น ด้วยตาเปล่า (Microcomedone) ขึ้น<sup>(48)</sup> นอกจากนี้ยังตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ใน บริเวณสิวอุดตัน (Comedone) จากการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยา และยังตรวจพบ proinflammatory cytokines ชนิด TNF- $\alpha$  ในบริเวณสิวอุดตันหัวเปิด (Open comedone) อีกด้วย<sup>(53)</sup> จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* และกระบวนการอักเสบบริเวณ ผิวหนังส่งผลต่อการเกิดสิวอุดตัน ดังนั้น ทางผู้วิจัยจึงมีสมมติฐานว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น



7.5% ที่ใช้ทุกวันละ 1 ครั้ง น่าจะลดการอักเสบ และลดจำนวนเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* ได้มากกว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ที่ใช้ทุกวันละ 2 ครั้ง โดยยาทา Dapsone มีกลไกการออกฤทธิ์ลดการอักเสบหลายกลไก เช่น ลดการสร้างสารอนุมูลอิสระ (Oxygen reactive species) , ยับยั้งการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil และ Eosinophil โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Neutrophil myeloperoxidase และ Eosinophil peroxidase , ยับยั้งการรวมตัวกันของเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil (Neutrophil chemotaxis) โดยพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ลดการอักเสบของยา Dapsone ที่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา Dapsone (Dose dependent) คือ กลไกลดการสร้างสารอนุมูลอิสระ (Oxygen reactive species) และ กลไกยับยั้งการรวมตัวกันของเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil (Neutrophil chemotaxis) <sup>(49)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับสมมติฐานข้างต้น แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงความสามารถในการลดจำนวนเชื้อแบคทีเรีย *C. acnes* ของยาทา Dapsone ว่าขึ้นกับความเข้มข้นของยาหรือไม่

2. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในการรักษาสิวระยะยาว (long term treatment)

จากการศึกษาที่รวบรวมได้พบว่ามีเพียง 1 งานวิจัยที่ศึกษาการใช้ยาทา Dapsone ในระยะยาว ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง ในระยะเวลา 12 เดือน พบว่า ในแต่ละช่วงของงานวิจัยได้มีการรายงานผลเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิว <sup>(6)</sup> เป็นดังนี้

ชนิดของสิว	เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิว				
	เดือนที่ 1	เดือนที่ 3	เดือนที่ 6	เดือนที่ 9	เดือนที่ 12
สิวอักเสบ	31%	49%	56%	57%	58%
สิวไม่อักเสบ	4%	5%	18%	17%	20%
สิวทั้งหมด	23%	38%	46%	48%	49%

จากเปอร์เซ็นต์การลดลงของสิวในแต่ละช่วงของงานวิจัย จะเห็นได้ว่าสิวอักเสบและสิวทั้งหมดเริ่มมีจำนวนลดลงตั้งแต่วันที่ 1 แต่สิวไม่อักเสบหรือสิวอุดตันเริ่มมีจำนวนลดลงในวันที่ 3 โดยที่สิวทุกชนิดค่อยๆลดจำนวนลงและเริ่มคงที่ในเดือนที่ 6-12 โดยข้อมูลในงานวิจัยนี้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติได้ คือ แพทย์ควรประเมินผลการรักษาสิวหลังจาก

ผู้ป่วยสิวใช้ยาทา Dapsone ไปแล้วประมาณ 6 เดือน ในกรณีที่มีผลการรักษาไม่ดี แพทย์อาจจะต้องพิจารณาใช้ยารักษาสิวดูอื่นร่วมด้วยหรือเปลี่ยนวิธีการรักษาแต่ถ้าผลการรักษาดี ก็สามารถให้ยาทา Dapsone ต่อเนื่องไปได้ในระยะยาว (Maintenance therapy) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kircik และคณะ ในปี 2016<sup>(7)</sup> ที่นำยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มาใช้ในการรักษาสิวในระยะยาว เพื่อคงสภาพหลังจากรักษา (Maintenance therapy) หลังที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับ ยารับประทาน Doxycycline ในช่วงแรก โดยพบว่า สิวทุกชนิดยังคงลดลงอย่างต่อเนื่อง ไม่แตกต่างกับช่วงที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับ ยารับประทาน Doxycycline

กล่าวโดยสรุปคือ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มีประสิทธิภาพในการรักษาสิวระยะยาว และสามารถนำมาใช้เพื่อคงสภาพหลังจากรักษา (Maintenance therapy) ได้ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ในระยะยาว ดังนั้นจึงต้องติดตามผลการวิจัยในอนาคตต่อไป

3. ระยะเวลาหลังจากใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ที่สามารถลดจำนวนของสิวได้ 25%, 50% เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Baseline)

ผลเป็นดังนี้

ชนิดของยา	ระยะเวลาที่สิวอักเสบ		ระยะเวลาที่สิวไม่อักเสบ		ระยะเวลาสิวทั้งหมด	
	ลดลง	ลดลง	ลดลง	ลดลง	ลดลง	ลดลง
	25%	50%	25%	50%	25%	50%
ยาทา Dapsone 5%	2-4 สัปดาห์	12-24 สัปดาห์	8-12 สัปดาห์	-	4-12 สัปดาห์	24-48 สัปดาห์
ยาทา Dapsone 7.5%	2 สัปดาห์	8-12 สัปดาห์	2-4 สัปดาห์	-	2-4 สัปดาห์	-

จากผลการศึกษาที่รวบรวมได้จะเห็นได้ว่ายาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้น สามารถลดจำนวนของสิวอักเสบได้เร็วที่สุด ซึ่งเป็นไปตามกลไกการทำงานของยา Dapsone ที่มีการลดการอักเสบเป็นหลัก แต่เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาหลังจากใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% เทียบกับยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% พบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% สามารถลดจำนวนของสิวกทุกชนิดได้เร็วกว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ซึ่งสอดคล้องกับสมมติฐานที่กล่าวไว้ข้างต้นว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% น่าจะสามารถลดการอักเสบ และลดจำนวนของเชื้อแบคทีเรีย *C.acne* ได้ดีกว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และจากตารางแสดงระยะเวลาที่สิวลดลงหลังการใช้ยาทา Dapsone ข้างต้น จะเห็นได้ว่าไม่พบระยะเวลาที่สิวกไม่อักเสบหรือสิวกทั้งหมดลดลง 50% ในบางความเข้มข้นของยาทา Dapsone เนื่องจาก ในระยะเวลาการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่อยู่ที่ประมาณ 12 สัปดาห์ ซึ่งอาจไม่เพียงพอให้สิวกไม่อักเสบหรือสิวกทั้งหมดลดลง 50% โดยมีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา Dapsone ความเข้มข้น 5% ในระยะยาวเป็นเวลา 12 เดือน<sup>(6)</sup>

เนื่องจากในทางเวชปฏิบัติ การเลือกใช้ยาของแพทย์ในการรักษาสิวกจะคำนึงถึงประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา (Onset of action) ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงได้นำข้อมูลระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาทา Dapsone มาเปรียบเทียบกับยารักษาสิวกมาตรฐานชนิดอื่น เพื่อเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้อายารักษาสิวกของแพทย์ต่อไป โดยจะเปรียบเทียบระยะเวลาที่ยารักษาสิวกสามารถลดจำนวนของสิวกได้ 25% เป็นหลัก เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ไม่เพียงพอที่จะสามารถลดจำนวนของสิวกได้ 50% โดยจากงานวิจัยของ Jacobs และคณะ ในปี 2014<sup>(54)</sup> ซึ่งเป็นการรวบรวมระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยารักษาสิวกมาตรฐานตัวอื่นๆ ได้ผลเป็นดังนี้

ชนิดของยา	ระยะเวลาที่สิวก อักเสบลดลง	ระยะเวลาที่สิวก ไม่อักเสบลดลง
	25%	25%
	(สัปดาห์)	(สัปดาห์)
ยาทา 2.5% Benzoyl peroxide ทาวันละ 2 ครั้ง	1.6 - 2.8	-
ยาทา 5% Benzoyl peroxide ทาวันละ 2 ครั้ง	1.5 - 6.5	4.4 - >10
ยาทา 5% Benzoyl peroxide + 1% Clindamycin ทาวันละ 2 ครั้ง	0.7-2.6	3.7-4.9

ชนิดของยา	ระยะเวลาที่สิว	ระยะเวลาที่สิว
	อักเสบลดลง 25% (สัปดาห์)	ไม่อักเสบลดลง 25% (สัปดาห์)
ยาทา 2.5% Benzoyl peroxide + 0.1% Adapalene ทาวนละ 1 ครั้ง	1.7	-
ยาทา 0.1% Adapalene ทาวนละ 1 ครั้ง	0.6 - 8.4	0.9 - 10.5
ยาทา 0.025% Tretinoin ทาวนละ 1 ครั้ง	1.3 - 5.1	1 - 3.9
ยาทา 0.05% Tretinoin ทาวนละ 1 ครั้ง	1.1 - 7.6	1.5 - 3

จากตารางข้างต้นพบว่าเมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาที่สิวกอักเสบลดลง 25% ระหว่างยาทา Dapsone กับยารักษาสิวมาตรฐานที่มีฤทธิ์ลดการอักเสบ และฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *C.acne* เป็นหลัก เช่น ยาทา Benzoyl peroxide ความเข้มข้น 2.5% และ 5% , ยาทา Benzoyl peroxide ความเข้มข้น 5% ที่ผสมกับ 1% Clindamycin , ยาทา 2.5% Benzoyl peroxide ที่ผสมกับ 0.1% Adapalene (Epiduo®) พบว่ามีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ใกล้เคียงกัน แต่ยารักษาสิวมาตรฐานดังกล่าว มักมีรายงานผลข้างเคียงเรื่องการระคายเคืองในบริเวณที่ใช้ยามากกว่า<sup>(10)</sup> แต่เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาที่สิวกไม่อักเสบลดลง 25% ระหว่างยาทา Dapsone กับยารักษาสิวมาตรฐานกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) ที่มีฤทธิ์ละลายสิวกุดตัน (Comedolytic) เป็นหลัก เช่น ยาทา 0.1% Adapalene , ยาทา Tretinoin ความเข้มข้น 0.025% และ 0.05% พบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ใกล้เคียงกับยากลุ่มดังกล่าว แต่พบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างช้ากว่ายากลุ่มดังกล่าว ดังนั้น อาจต้องพิจารณาใช้ยาชนิดอื่นที่มีฤทธิ์ละลายสิวกุดตัน (Comedolytic) ควบคู่กับการใช้ยาทา Dapsone เพื่อช่วยลดปริมาณสิวกไม่อักเสบ แต่อย่างไรก็ตามผลการเปรียบเทียบระยะเวลาการออกฤทธิ์ (Onset of action) ที่แม่นยำอาจต้องใช้ผลวิจัยทางคลินิกที่ศึกษาเปรียบเทียบกันโดยตรงระหว่างยาทา Dapsone และยารักษาสิวมาตรฐานอื่นๆ เพื่อยืนยันผลอีกครั้ง

4. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน เช่น เพศ, อายุ, เชื้อชาติ

จากการศึกษาที่รวบรวมได้พบว่า ยาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้น มีประสิทธิภาพในการรักษาสิวได้ดีกว่าการใช้ยาหลอด (Vehicle) อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ในทุกเพศ, ทุกกลุ่มอายุ (อายุ 12-17 ปี, อายุ  $\geq 18$  ปี), ทุกกลุ่มเชื้อชาติ และ ทุกกลุ่มสีผิว แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ได้ผลแบ่งตามหัวข้อต่างๆ ดังต่อไปนี้

	ประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5%	ประสิทธิภาพของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5%
เพศ	เพศหญิง ดีกว่า เพศชาย	เพศหญิง ดีกว่า เพศชาย
อายุ	เพศหญิงอายุ $\geq 18$ ปี ดีกว่า เพศหญิง อายุ 12-17 ปี	อายุ $\geq 18$ ปี ดีกว่า อายุ 12-17 ปี
เชื้อชาติ	-	เชื้อชาติ Caucasian ไม่แตกต่างกับ เชื้อชาติ Caucasian
สีผิว	-	Fitzpatrick skin type I-III ไม่แตกต่างกับ Fitzpatrick skin type IV-VI

กล่าวโดยสรุปคือ ยาทา Dapsone มีประสิทธิภาพดีในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และ ในอายุมาก มากกว่าอายุน้อย โดยผู้ป่วยสิวในกลุ่มนี้โดยเฉพาะกลุ่มเพศหญิงวัยกลางคน ส่วนใหญ่มักมีปัญหาในเรื่องของผิวระคายเคืองง่าย (Sensitive skin) และมักจะไม่สามารถใช้ยา รักษาสิวก่อนมาตรฐานได้ เนื่องจากมีปัญหาการระคายเคืองต่อผิวในบริเวณที่ใช่ยา ดังนั้น ยาทา Dapsone จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งให้แก่ผู้ป่วยสิวก่อนนี้ เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า

5. ประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบหรือใช้ร่วมกับการใช้ยารักษา สิวชนิดอื่น

จากการศึกษาที่รวบรวมได้พบเพียงการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% เมื่อใช้ร่วมกับการใช้ยารักษาสิวชนิดอื่นเท่านั้น โดยผล การศึกษาที่พบเป็นดังนี้

มีการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% เปรียบเทียบกับการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับยาทา Benzoyl peroxide ความเข้มข้น 4% พบว่าผลการลดลงของสิ่วทุกชนิดไม่แตกต่างกัน จะเห็นได้ว่า เมื่อใช้ยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวร่วมกันไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพของยา ดังนั้น จึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติในแง่การนำยาทา Dapsone มาใช้แทนยาทาในกลุ่ม Benzoyl peroxide มากกว่าการนำยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวมาใช้ร่วมกัน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสิ่วที่ใช้ยาในกลุ่ม Benzoyl peroxide แล้วมีผลข้างเคียงเรื่องความระคายเคือง เนื่องจากที่กล่าวไปในการอภิปรายผลการวิจัยข้อที่ 3 พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาที่สิ่วอักเสบลดลง 25% ระหว่างการใช้ยาทา Dapsone กับยาทาในกลุ่ม Benzoyl peroxide พบว่ามีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ใกล้เคียงกัน

มีการนำยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มาใช้ร่วมกับยาทาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) พบว่า การใช้ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับยาทา Adapalene ความเข้มข้น 0.1% สามารถลดจำนวนของสิ่วไม่อักเสบและสิ่วทั้งหมดได้มากกว่าการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% เพียงชนิดเดียว ซึ่งสอดคล้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) ที่มีฤทธิ์ละลายสิ่วอุดตัน (Comedolytic) เป็นหลัก และ พบว่าการใช้ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับยาทา Tazarotene ความเข้มข้น 0.1% สามารถลดจำนวนของสิ่วไม่อักเสบและสิ่วทั้งหมดได้มากกว่าการใช้ยาทา Tazarotene ความเข้มข้น 0.1% เพียงชนิดเดียว ซึ่งสอดคล้องกับสมมติฐานที่กล่าวไปในการอภิปรายผลการวิจัยข้อที่ 1 คือ ยาทา Dapsone มีฤทธิ์ช่วยลดสิ่วไม่อักเสบหรือสิ่วไม่อุดตันได้ จากฤทธิ์ของตัวยาที่ช่วยลดการอักเสบ และลดจำนวนของเชื้อแบคทีเรีย *C.acne* โดยข้อสมมติฐานนี้ก็สอดคล้องกับผลการวิจัยของ Tanghetti และคณะ ในปี 2006<sup>(55)</sup> และ ผลการวิจัยของ Del Rosso ในปี 2007<sup>(56)</sup> ที่เปรียบเทียบการใช้ Tazarotene ความเข้มข้น 0.1% เพียงชนิดเดียว กับการใช้ Tazarotene ความเข้มข้น 0.1% ร่วมกับ Benzoyl peroxide ความเข้มข้น 5% / Clindamycin ความเข้มข้น 1% หรือ เปรียบเทียบการใช้ Adapalene ความเข้มข้น 0.1% เพียงชนิดเดียว กับการใช้ Adapalene ความเข้มข้น 0.1% ร่วมกับ Benzoyl peroxide ความเข้มข้น 5% /Clindamycin ความเข้มข้น 1% พบว่าเมื่อใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน พบว่าสามารถลดจำนวนสิ่วไม่อักเสบหรือสิ่วอุดตันได้มากกว่าการใช้ยาทา Tazarotene หรือ การใช้ยาทา Adapalene เพียงชนิดเดียว ดังนั้น จะเห็นได้ว่า เมื่อใช้ยาทารักษาสิ่วกลุ่มที่ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *C.acne* และลดการอักเสบได้ เช่น ยาทา Dapsone , ยาทา Benzoyl peroxide/Clindamycin สามารถเสริมฤทธิ์กับยาทาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) ในการลดจำนวนของสิ่วไม่อักเสบหรือสิ่วอุดตันได้ จากที่กล่าวมา

ข้างต้นสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติได้ คือ สามารถนำยาทา Dapsone มาใช้ร่วมกับยาทาากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดสิวอุดตันได้

มีการนำยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มาใช้ร่วมกับยารักษาสิวชนิดรับประทาน โดยมีการนำยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มาใช้ในการรักษาสิวในระยะยาว หลังที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับ ยารับประทาน Doxycycline ในช่วงแรก พบว่า สิวทุกชนิดยังคงลดลงอย่างต่อเนื่อง ไม่แตกต่างกับช่วงที่ใช้ทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวร่วมกัน ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายาทา Dapsone สามารถนำมาใช้เพื่อคงสภาพการรักษาสิว (Maintenance therapy) ได้ หลังจากที่ในช่วงแรกใช้ร่วมกับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียชนิดรับประทาน (Oral antibiotic) ที่ไม่สามารถใช้รักษาสิวได้ในระยะยาว เนื่องจากปัญหาการดื้อยา นอกจากนี้ยังมีการนำยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มาใช้ร่วมกับการรับประทานยา isotretinoin พบว่าเมื่อใช้ยาดังกล่าวร่วมกันจำนวนของสิวทุกชนิดลดลงมากกว่าการรับประทานยา isotretinoin เพียงอย่างเดียว แต่ผลการรักษาโดยรวมไม่แตกต่างกันมากนัก เนื่องจาก ผลสำเร็จของ GAAS score ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่พบผลข้างเคียง เช่น อาการแห้ง (Dryness), แดง (Erythema), แสบ (Burning) และอาการระคายเคืองผิว (Irritation) ในกลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ร่วมกับการรับประทานยา isotretinoin มากกว่า ในกลุ่มที่รับประทานยา isotretinoin เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ดังนั้น ในผู้สิวที่จำเป็นต้องใช้ยารับประทาน isotretinoin อาจจะต้องพิจารณาชนิดของยาทาที่จะให้ควบคู่กันในการรักษาสิวในผู้ป่วยเป็นรายๆไป โดยอาจต้องเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยารักษาสิวมาตรฐานชนิดอื่นด้วย

6. ผลข้างเคียงและความปลอดภัยของการใช้ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง หรือ ยาทา Dapsone ที่ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง

จากการศึกษาที่รวบรวมได้พบว่า การใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5% มีผลข้างเคียงเฉพาะที่ซึ่งพบได้ส่วนใหญ่ คือ อาการแห้ง , แดง , ผิวมัน และ ลอก โดยมักมีอาการน้อยถึงปานกลาง และหายได้เมื่อหยุดใช้ยา ส่วนผลข้างเคียงไม่เฉพาะที่ ที่พบได้ส่วนใหญ่ คือ อาการปวดศีรษะ , โรคหวัด และ คออักเสบ โดยผลข้างเคียงไม่เฉพาะที่ที่พบส่วนใหญ่พบว่า ไม่ได้สัมพันธ์กับการใช้ยาทา Dapsone เช่น อาการปวดศีรษะ โดยพบว่าอัตราการเกิดอาการปวดศีรษะหลังใช้ยาทา Dapsone น้อยกว่าอัตราการเกิดอาการปวดศีรษะในกลุ่มประชากรทั่วไปที่ไม่ได้ใช้ยา<sup>(57)</sup> และนอกจากนี้ในการศึกษาที่มีการใช้ยาทา Dapsone เทียบกับยาหลอก (Vehicle)

(5, 9) พบว่ายาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้น มีผลข้างเคียงเฉพาะที่และผลข้างเคียงไม่เฉพาะที่ไม่แตกต่างกับกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก (Vehicle)

ผลข้างเคียงของยาทา Dapsone เมื่อใช้ร่วมกับยาทาสิวมาทรูฐานกลุ่มอื่นๆ พบว่า เมื่อใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับยาทาในกลุ่ม Benzoyl peroxide พบรอยสีน้ำตาลบริเวณผิวหนังที่ทายา ซึ่งหากเป็นรอยที่ผิวหนังสามารถเช็ดออกได้ แต่ไม่สามารถล้างออกได้เมื่อติดบริเวณเสื้อผ้า โดยหากจำเป็นต้องใช้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน จะต้องแนะนำผู้ป่วยให้ทายาทั้ง 2 ชนิดคนละเวลายัน หรือ ทายากลุ่ม Benzoyl peroxide แล้วล้างออก ก่อนที่จะทายา Dapsone ต่อไป (3, 58) แต่เมื่อมีการใช้ร่วมกับยาทาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) พบว่าไม่เพิ่มผลข้างเคียงเมื่อเทียบกับการใช้ยาทาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) เพียงชนิดเดียว (1) แต่พบว่าเมื่อใช้ร่วมกับยารับประทาน Isotretinoin พบว่ามีผลข้างเคียงเพิ่มมากขึ้น และแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการใช้ยารับประทาน Isotretinoin เพียงชนิดเดียว แต่เป็นผลข้างเคียงในระดับความรุนแรงน้อย (4)

นอกจากนี้ มีบางการศึกษาวิจัยที่ รายงานค่าการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา Dapsone ความเข้มข้น 5% พบว่าค่าเฉลี่ยของยา Dapsone ในกระแสเลือด (Mean plasma dapsone concentration) อยู่ระหว่าง 4.75-11 ng/ml และ ค่าเฉลี่ยของ N-acetyl dapsone ในกระแสเลือด (Mean N-acetyl dapsone concentration) อยู่ระหว่าง 2.34-4.5 ng/ml ซึ่งอยู่ในระดับต่ำ (3, 6) และ ในทุกการศึกษาวิจัยที่มีการเจาะเลือดดูค่า Hemoglobin เพื่อดูว่ามีการแตกทำลายของเม็ดเลือด (Hemolysis) หลังการใช้ยาทา Dapsone หรือไม่ พบว่า ไม่มีงานวิจัยใดที่อาสาสมัครมีค่า Hemoglobin หลังการใช้ยาแตกต่างกับก่อนใช้ยาอย่างมีนัยยะสำคัญ (4, 6, 9) และ ไม่พบผลข้างเคียงของการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยาทา Dapsone เช่น ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธิฮีโมโกลบินีเมีย (Methemoglobinemia) ในอาสาสมัครของงานวิจัยใดเลย แม้ว่าในบางการศึกษาวิจัยจะมีอาสาสมัครที่ป่วยเป็นโรคพร่องเอนไซม์จีซีพีดี (G6PD deficiency) ร่วมด้วยก็ตาม (6, 9) ซึ่งสอดคล้องไปกับการวิจัยของ Thiboutot และคณะ ในปี ค.ศ. 2007 (12) ที่ได้ทำการศึกษาค่าการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทั้งในการใช้ระยะสั้น และระยะยาว พบว่า หลังใช้ยาทา Dapsone 5% เป็นเวลา 14 วัน มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) น้อยกว่า การรับประทานยา Dapsone 100 มิลลิกรัม 1 ครั้ง ถึง 126 เท่า และ หลังใช้ยาทา Dapsone 5% เป็นเวลา 12 เดือน พบว่ามีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) น้อยกว่า การรับประทานยา Dapsone 100 มิลลิกรัม 1 ครั้ง ถึง 100 เท่า และตลอดระยะเวลาการ



วิจัย 12 เดือน ระดับยา Dapsone ในกระแสเลือด (plasma dapsone concentration) ค่อนข้างคงที่ ไม่ได้เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยาในระยะเวลาที่นานขึ้น และไม่พบผลข้างเคียงของการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยาทา Dapsone เช่น ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธฮีโมโกลบินีเมีย (Methemoglobinemia) ในอาสาสมัคร แต่เนื่องจากผู้ป่วยโรคพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency) มีโอกาสในการเกิดภาวะโลหิตจางจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) มากกว่าคนปกติถึง 2 เท่า จึงได้มีการศึกษาวิจัยของ Piette และคณะ ในปี ค.ศ. 2008<sup>(59)</sup> ที่ศึกษาถึงความปลอดภัยของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ในอาสาสมัครที่เป็นโรคพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency) โดยเฉพาะ โดยศึกษาในระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ระดับของยา Dapsone ในกระแสเลือดอยู่ในระดับคงที่ (steady state) ภายใน 2 สัปดาห์หลังจากการใช้ยา และระดับของยาลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อหยุดใช้ โดยระดับของยา Dapsone ในกระแสเลือดในอาสาสมัครที่เป็นโรคพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าระดับปกติของยาในกรณีรับประทานยา Dapsone 100 mg 1 ครั้ง พบว่ามีค่าการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) น้อยกว่าถึง 100 เท่า นอกจากนี้ยังมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการดูค่าเลือดที่บ่งบอกถึงการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolysis lab) เช่น ค่า Hemoglobin, ค่า Bilirubin, ค่า haptoglobin , ค่า LDH , จำนวนเม็ดเลือดแดงชนิด Reticulocyte โดยเจาะเลือดดูผลที่สัปดาห์ที่ 2 , 12 หลังจากใช้ยาทา Dapsone พบว่าในสัปดาห์ที่ 2 ระดับของค่า Hemoglobin ในอาสาสมัครลดลงจากเดิมเฉลี่ย 0.32 g/dL แต่เมื่อเจาะในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าไม่ลดลง และไม่พบการเปลี่ยนแปลงค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการตัวอื่นๆในอาสาสมัครทั้งในสัปดาห์ที่ 2 , 12 ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่า Hemoglobin ที่ลดลงในช่วงแรก ไม่สอดคล้องกับผลทางห้องปฏิบัติการตัวอื่นๆที่บ่งบอกถึงการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง ซึ่งบ่งชี้ว่าค่า Hemoglobin ที่ลดลงนั้นไม่ได้เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolysis) นอกจากนี้ยังไม่พบอาสาสมัครมีอาการทางคลินิกของภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธฮีโมโกลบินีเมีย (Methemoglobinemia) ระหว่างการวิจัย ดังนั้นจึงสรุปได้ว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% มีความปลอดภัยทั้งในอาสาสมัครปกติและในผู้ป่วยโรคพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency)

แต่จากการศึกษาทางคลินิกที่รวบรวมได้ ไม่มีรายงานค่าการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ในงานวิจัย แต่พบว่า ในงานวิจัยของ Jarratt และคณะในปี 2016<sup>(13)</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบปริมาณการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic

absorption) ของยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง ศึกษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยให้ทาครั้งละ 2 กรัม (บริเวณ ใบหน้า , หน้าอก , หลัง และไหล่) พบว่า ในกลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone 5% จะได้รับยาวันละ 4 กรัม คิดเป็นยา Dapsone 200 มิลลิกรัม และในกลุ่มที่ใช้ยาทา Dapsone 7.5% จะได้รับยาวันละ 2 กรัม คิดเป็นยา Dapsone 150 มิลลิกรัม โดยหลังจากเจาะเลือดอาสาสมัครเพื่อดูปริมาณการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา พบว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง มีปริมาณการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) น้อยกว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทาวันละ 2 ครั้ง ถึง 25-40% โดยเพศและอายุไม่มีผลต่อการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา นอกจากนี้ในงานวิจัยนี้ยังมีการรายงานผลข้างเคียงเฉพาะที่ที่เกิดหลังการทายา เช่น อาการแสบ ลอก แดง พบว่า เกิดน้อยและอาการไม่รุนแรง โดยผลข้างเคียงเฉพาะที่ ที่เกิดในกลุ่มที่ใช้ Dapsone 5% ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางคลินิกเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ Dapsone 7.5% โดยดูจากการประเมินคะแนนการระคายเคืองของผิวหนัง (Mean cumulative irritancy index) และในงานวิจัยนี้ไม่พบผลข้างเคียงจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยา Dapsone (Systemic adverse effects) เช่น ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธิโมโกลบินีเมีย (Methemoglobinemia) ดังนั้น จะเห็นได้ว่า ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ที่ใช้ทาวันละ 1 ครั้ง มีผลข้างเคียงน้อย และมีความปลอดภัย เช่นเดียวกับยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ที่ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง

ยา Dapsone จัดเป็นยากลุ่ม Sulfone ไม่ใช่ยากลุ่ม Sulfonamide แม้ว่าจะมีลักษณะทางเคมีที่คล้ายคลึงกัน แต่ไม่พบการแพ้ยาที่ข้ามกลุ่มกัน (Cross reaction) ดังนั้น ผู้ที่แพ้ยากลุ่ม Sulfonamide จึงไม่เป็นข้อห้ามในการใช้ยาทา Dapsone<sup>(60)</sup> แต่พบว่าการรับประทานยา Dapsone ร่วมกับยา trimethoprim/ sulfamethoxazole จะทำให้ระดับยาทั้ง 2 ชนิดข้างต้นมีระดับความเข้มข้นในเลือดเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า ดังนั้น จึงมีการศึกษาดูปฏิกิริยา (Drug interaction) ของยาทา Dapsone เมื่อใช้ร่วมกับการรับประทานยา trimethoprim/sulfamethoxazole ซึ่งในงานวิจัยของ Thiboutot และคณะ ในปี ค.ศ. 2007<sup>(12)</sup> พบว่า ระดับของยา Dapsone ในกระแสเลือด (systemic absorption) เมื่อใช้ร่วมกับการรับประทานยา trimethoprim/ sulfamethoxazole มีค่าเพิ่มมากขึ้น แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการกินยา Dapsone 100 mg 1 ครั้ง พบว่ามีค่าการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic absorption) น้อยกว่าถึง 100 เท่า นอกจากนี้ยังมีการตรวจ ระดับของยา trimethoprim/sulfamethoxazole ในกระแสเลือด (systemic absorption) เมื่อใช้ร่วมกับ ยา Dapsone พบว่า ระดับของยา trimethoprim/sulfamethoxazole ในกระแสเลือดไม่ได้เพิ่มขึ้น

เมื่อเทียบกับการใช้ยา trimethoprim/sulfamethoxazole เพียงอย่างเดียว และไม่พบผลข้างเคียงของการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยาทา Dapsone เช่น ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) , ภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (Methemoglobinemia) ในอาสาสมัคร

แต่หลังจากมีการใช้ยาทา Dapsone ในระยะหลังจากยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาด (Post marketing surveillance) พบว่ามีผู้ที่ใช้ยา Dapsone 3 ราย เกิดภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (Methemoglobinemia) ขึ้น โดยเกิดจาก Dapsone ความเข้มข้น 5% 2 ราย และ Dapsone ความเข้มข้น 7.5% 1 ราย โดยรายแรกเกิดในผู้หญิงอายุ 19 ปี<sup>(61)</sup> ที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้งในการรักษาสิว ร่วมกับยา citalopram และ ยาคุมกำเนิด ซึ่งในรายนี้มีข้อสันนิษฐานว่าภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (Methemoglobinemia) เกิดจากการรับประทานยา citalopram ร่วมด้วย เนื่องจาก เป็นยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของระบบเอนไซม์ Cytochrome P 450 ส่งผลทำให้ระดับยาที่ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolized) ผ่านระบบเอนไซม์นี้ เช่น ยา Dapsone มีระดับสูงขึ้นในกระแสเลือด<sup>(62)</sup> รายที่ 2 เกิดในเด็กอายุ 19 เดือน<sup>(62)</sup> ที่ทายา Dapsone ความเข้มข้น 5% โดยบังเอิญ ซึ่งทาบนพื้นที่ผิวของร่างกายเป็นบริเวณกว้าง ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยใดที่ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ในอาสาสมัครอายุน้อยกว่า 12 ปี หรือ ใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% ในอาสาสมัครอายุน้อยกว่า 9 ปี<sup>(41)</sup> ดังนั้น ในทางคลินิกจึงยังไม่มีการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ในผู้ป่วยสิวลายุน้อยกว่า 12 ปี และ รายที่ 3 เกิดในผู้หญิงอายุ 15 ปี<sup>(63)</sup> ที่ทายา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ โดยทาบริเวณใบหน้า, หน้าอก และหลัง โดยทาในปริมาณมาก (ปริมาณยาที่ทา 1 ครั้ง ขนาดประมาณหัวแปรงสีฟัน) โดยในปัจจุบันวิธีการใช้ยาทา Dapsone 7.5% ที่ได้รับการรับรองจากสำนักงาน FDA ในการรักษาสิว คือ ให้ทาปริมาณเท่าเมล็ดถั่ว (pea-sized) ที่บริเวณใบหน้าเท่านั้น ซึ่งในรายนี้มีข้อสันนิษฐานว่าภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (Methemoglobinemia) เกิดจากการใช้ปริมาณยาที่มากเกินไป จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยทั้ง 3 รายข้างต้น มีระดับเมธฮีโมโกลบินในกระแสเลือดในระดับที่ไม่สูง คือ 20.3% , 20.6% และ 34.1% ตามลำดับ ซึ่งไม่ทำให้ถึงแก่ชีวิต (ระดับเมธฮีโมโกลบินในกระแสเลือดที่ทำให้ถึงแก่ชีวิต คือ ระดับ > 70%) โดยผู้ป่วยทั้ง 3 รายข้างต้นหายจากภาวะเมธฮีโมโกลบินนีเมีย (Methemoglobinemia) หลังได้รับการรักษาด้วยการฉีด Methylene blue โดยผู้ป่วยทั้ง 3 รายไม่ได้มีภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) ร่วมด้วย , ไม่ต้องการการรักษาอื่นๆ เพิ่มเติม และหายเป็นปกติโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ โดยจากการรายงานผลข้างเคียงของผู้ป่วย 3 รายข้างต้น เมื่อเทียบกับ

ระยะเวลาที่ยาทา Dapsone 5% และ 7.5% ถูกใช้รักษาสิวอย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 จนถึงปัจจุบัน พบว่าผลข้างเคียงดังกล่าวพบได้น้อยมาก และปัจจุบันยาแดปโซน 5% และ 7% ที่ได้รับการอนุมัติในสหรัฐอเมริกาและยุโรปก็ไม่ได้แนะนำให้เจาะเลือดเพื่อตรวจระดับของ methemoglobin ในระหว่างการใช้ยา

กล่าวโดยสรุป คือ ยาทา Dapsone ทั้งความเข้มข้น 5% และ 7.5% มีความปลอดภัยทั้งในกลุ่มประชากรทั่วไปและกลุ่มผู้ป่วยโรคพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency) ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป โดยมีผลข้างเคียงทั้งผลข้างเคียงเฉพาะที่ และไม่เฉพาะที่ค่อนข้างน้อย , ผู้ที่แพ้ยาในกลุ่ม Sulfonamide ไม่เป็นข้อห้ามในการใช้ยาทา Dapsone และ สามารถใช้ยาทา Dapsone ร่วมกับยา รับประทาน trimethoprim/sulfamethoxazole ได้

### สรุปผลการวิจัย

จากผลการวิจัยพบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% และ 7.5% มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาสิว โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสิวเพศหญิง และ กลุ่มอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป และสามารถใช้ได้ทั้งในกลุ่มประชากรทั่วไปและกลุ่มผู้ป่วยโรคพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency) เนื่องจากค่าการดูดซึมของยา Dapsone เข้าสู่กระแสเลือดของยาน้อยกว่ายารับประทานเป็นอย่างมาก และมีผลข้างเคียงหลังการใช้ยาค่อนข้างน้อยและไม่รุนแรง โดยยาทา Dapsone มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาสิวกว่าสิวลุดตัน โดยยาทาทั้ง 2 ความเข้มข้น มีประสิทธิภาพในการลดสิวกักเสบไม่แตกต่างกัน โดยสามารถลดจำนวนสิวกักเสบได้ 25% ในระยะเวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์ ซึ่งถือว่าออกฤทธิ์ค่อนข้างเร็ว แต่ประสิทธิภาพในการรักษาสิวลุดตัน พบว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% มีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% ทั้งในแง่ของจำนวนของสิวลุดตัน และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ โดยหลังการรักษาด้วยยาทา Dapsone จะประเมินผลการรักษาสิวลุดตันที่ประมาณ 6 เดือน เนื่องจากที่ 6 เดือนเป็นต้นไปยาทา Dapsone มีผลการรักษาสิวลุดตันที่ค่อนข้างคงที่ โดยสามารถใช้ยาทา Dapsone ในการรักษาสิวลุดตันอย่างต่อเนื่องในระยะยาวเพื่อคงสภาพหลังการรักษา (Maintenance therapy) ได้ โดยอาจจะใช้ยาทา Dapsone ต่อเนื่อง หลังการรักษาพร้อมกับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียชนิดรับประทานในช่วงแรก และนอกจากนี้สามารถนำยาทา Dapsone มาใช้เป็นยาทางเลือก (Alternative treatment) แทนยารักษาสิวลุดตันมาตรฐาน เช่น ยาทาในกลุ่ม Benzoyl peroxide ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาผลข้างเคียงจากการใช้ยา เนื่องจาก พบว่ามีระยะเวลาการออกฤทธิ์ในการลดจำนวนสิวกักเสบได้ใกล้เคียงกัน แต่มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า และ ยาทา Dapsone สามารถช่วยเสริมฤทธิ์ของยากลุ่ม

อนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) ในการลดจำนวนของสิ่วุดตันอีกด้วย โดยยาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้น มีผลข้างเคียงหลังการใช้ยาก่อนข้างน้อยและไม่รุนแรง โดยผลข้างเคียงที่มักพบ คือ อาการแสบ , แดง , ผิวมัน และ ลอก และไม่พบผลข้างเคียงจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยาทา Dapsone ทั้ง 2 ความเข้มข้นในงานวิจัยเลย ดังนั้น ยาทา Dapsone จึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติในการรักษาสิ่วได้

#### ข้อดีของการศึกษาวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone 5% ทาวันละ 2 ครั้ง เทียบกับ ยาทา Dapsone 7.5% ทาวันละ 1 ครั้ง โดยการนำมาวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Meta-analysis)

2. งานวิจัยนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาทา Dapsone ในการรักษาสิ่วอย่างครอบคลุมทุกด้าน ทั้งประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ในระยะสั้นและระยะยาวของยา, ระยะเวลา (Onset of action) ที่ยาทา Dapsone ที่สามารถลดจำนวนของสิ่วได้ 25% , 50% , ประสิทธิภาพของการใช้ยาในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน , ความปลอดภัยและผลข้างเคียงในการใช้ยา ซึ่งมีประโยชน์ต่อแพทย์ในทางเวชปฏิบัติในแง่ของการเลือกนำยาทา Dapsone มาใช้เป็นยาทางเลือก (Alternative treatment) ในการรักษาสิ่ว และเป็นประโยชน์ในการให้ข้อมูลเกี่ยวกับยาแก่ผู้ป่วยสิ่วอย่างครบทุกด้าน

3. งานวิจัยนี้ยังมีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาทา Dapsone เมื่อเปรียบเทียบหรือใช้ร่วมกับยารักษาสิ่วมาตรฐานกลุ่มอื่นๆ ซึ่งมีประโยชน์ต่อแพทย์ในทางเวชปฏิบัติในแง่ของการเลือกใช้ยารักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยสิ่วแต่ละราย

#### ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย

1. งานวิจัยนี้รวบรวมทั้งงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) และ งานวิจัยที่ไม่ใช่งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Non-randomized controlled trial) มาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ (Meta-analysis) เนื่องจากงานวิจัยที่ค้นพบมีค่อนข้างน้อย ทำให้มีความแตกต่างของแต่ละงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูล

2. การรายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) ในบางงานวิจัย รายงานเพียงคะแนนระดับความรุนแรงของสิ่ว (Acne score) ไม่ได้รายงานเป็นจำนวนของสิ่ว (Acne lesion count) หรือ เปอร์เซ็นต์การลดลงของสิ่วเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา (Mean percent reduction

from baseline in acne lesion count) และบางงานวิจัยรายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) เพียงก่อนเริ่มการรักษา (Baseline) และ เมื่อจบการศึกษา ไม่ได้รายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) ในการติดตามผล (Follow up) ในแต่ละครั้งของอาสาสมัคร ทำให้บางงานวิจัยมีข้อมูลไม่เพียงพอในการนำไปวิเคราะห์ข้อมูล

#### ข้อเสนอแนะ

##### ข้อเสนอแนะสำหรับระเบียบวิจัยในอนาคต

ในอนาคตหากมีการทำงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) ของการใช้ยาทา Dapsone ที่เพิ่มมากขึ้น ควรนำเพียงงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) มาวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิमान (Meta-analysis) เพียงอย่างเดียว เพื่อจะได้ผลที่ชัดเจนมากขึ้น

##### ข้อเสนอแนะสำหรับหัวข้อวิจัยในอนาคต

1. ควรมีการศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 5% วันละ 2 ครั้ง เทียบกับ การใช้ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% วันละ 1 ครั้ง ในทางคลินิก เนื่องจาก ยาทา Dapsone ความเข้มข้น 7.5% มีความสะดวกต่อผู้ใช้มากกว่า ดังนั้น หากรู้ถึงประสิทธิภาพของยาที่แน่ชัด จะเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้ยาของแพทย์และผู้ป่วยสืบทต่อไป

2. ควรมีการศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาทา Dapsone กับยารักษาสิวมาตรฐานกลุ่มอื่นๆ โดยตรง (head-to-head clinical trials) เช่น เปรียบเทียบกับยาทาในกลุ่ม Benzoyl peroxide , ยาทาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอ (Topical retinoid) หรือ ยาทาในกลุ่มฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Topical antibiotic) อื่นๆ เพิ่มเติม

3. ควรมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโอกาสการเกิดเชื้อ *C.acne* ดื้อยาหลังการใช้ยาทา Dapsone เป็นระยะเวลานาน

## บรรณานุกรม

1. Tanghetti E, Dhawan S, Green L, et al. Clinical evidence for the role of a topical anti-inflammatory agent in comedonal acne: findings from a randomized study of dapsonе gel 5% in combination with tazarotene cream 0.1% in patients with acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10(7): 783-92.
2. Del Rosso JQ, Kircik L, Tanghetti E. Management of Truncal Acne Vulgaris with Topical Dapsone 7.5% Gel. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018 ; 11(8): 45-50.
3. Fleischer AB, Shalita A, Eichenfield LF, et al. Dapsone gel 5% in combination with adapalene gel 0.1%, benzoyl peroxide gel 4% or moisturizer for the treatment of acne vulgaris: a 12-week, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9(1): 33-40.
4. Faghihi G, Rakhshanpour M, Abtahi-Naeini B, et al. The efficacy of 5% dapsone gel plus oral isotretinoin versus oral isotretinoin alone in acne vulgaris: A randomized double-blind study. *Adv Biomed res.* 2014; 3: 177.
5. Thiboutot DM, Kircik L, McMichael A, et al. Efficacy, Safety, and Dermal Tolerability of Dapsone Gel, 7.5% in Patients with Moderate Acne Vulgaris: A Pooled Analysis of Two Phase 3 Trials. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016; 9(10): 18-27.
6. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6(10): 981-7.
7. Kircik LH. Use of Dapsone 5% Gel as Maintenance Treatment of Acne Vulgaris Following Completion of Oral Doxycycline and Dapsone 5% Gel Combination Treatment. *J Drugs Dermatol.* 2016; 15(2): 191-5.
8. Alexis AF, Burgess C, Callender VD, et al. The Efficacy and Safety of Topical Dapsone Gel, 5% for the Treatment of Acne Vulgaris in Adult Females With Skin of Color. *J Drugs Dermatol.* 2016 ; 15(2): 197-204.
9. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(3): 439.e1-10.

10. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(5): 945-73.e33.
11. Stotland M, Shalita AR, Kissling RF. Dapsone 5% Gel. *Am J Clin Dermatol*. 2009/08/01; 10(4): 221-7.
12. Thiboutot DM, Willmer J, Sharata H, et al. Pharmacokinetics of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(8): 697-712.
13. Jarratt M, Jones T, Chang-Lin J-E, et al. Safety and Pharmacokinetics of Once-Daily Dapsone Gel, 7.5% in Patients With Moderate Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2016; 15: 1250-9.
14. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 ; 172 Suppl 1: 3-12.
15. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 11: 59-69.
16. Kang S, Amagai M, Bruckner A, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 9<sup>th</sup> ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2019.
17. Noppakun N, Sindhuphak W, Wattanakrai P, et al. Clinical practice guideline in acne. *Clinical practice guideline*. 2010: 58-80.
18. Dréno B, Poli F, Pawin H, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(1): 43-8.
19. O'Brien Sc, Lewis Jb, Cunliffe Wj. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treat*. 1998; 9(4): 215-20.
20. Rockville MD. Draft Guidance - Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment. USFDA. 2005: 54945-6.
21. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997; 36(6): 416-8.
22. Agnew T, Furber G, Leach M, et al. A Comprehensive Critique and Review of Published Measures of Acne Severity. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9(7): 40-52.



23. Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, et al. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35(4): 559-65.
24. Puig L, Guerra-Tapia A, Conejo-Mir J, et al. Validation of the Spanish Acne Severity Scale (Escala de Gravedad del Acné Española--EGAE). *Eur J Dermatol.* 2013; 23(2): 233-40.
25. Phillips SB, Kollias N, Gillies R, et al. Polarized light photography enhances visualization of inflammatory lesions of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37(6): 948-52.
26. Lucchina LC, Kollias N, Gillies R, et al. Fluorescence photography in the evaluation of acne. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35(1): 58-63.
27. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19(3): 210-6.
28. Shams N, Niaz F, Zeeshan S, et al. Cardiff Acne Disability Index Based Quality of Life In Acne Patients, Risk Factors And Associations. *JLUMHS.* 2018; 17: 29-35.
29. Barratt H, Hamilton F, Car J, et al. Outcome measures in acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol.* 2009; 160(1): 132-6.
30. Jones M, Winkelmann R, Rosso J. Status Report on the Safety of Topical Dapsone Therapy for Dermatologic Disease. *J Cutan Med.* 2018; 2: 30.
31. Pickert A, Raimer S. An evaluation of dapsone gel 5% in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(9): 1515-21.
32. Blaskovich MAT, Elliott AG, Kavanagh AM, et al. In vitro Antimicrobial Activity of Acne Drugs Against Skin-Associated Bacteria. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 14658.
33. Tanghetti E, Harper J, Oefelein M. The Efficacy and Tolerability of Dapsone 5% Gel in Female vs Male Patients With Facial Acne Vulgaris: Gender as a Clinically Relevant Outcome Variable. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11: 1417-21.
34. Del Rosso JQ, Kircik L, Gallagher CJ. Comparative efficacy and tolerability of dapsone 5% gel in adult versus adolescent females with acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015; 8(1): 31-7.

35. Draelos Z, Rodriguez D, Kempers S, et al. Treatment Response With Once-Daily Topical Dapsone Gel, 7.5% for Acne Vulgaris: Subgroup Analysis of Pooled Data from Two Randomized, Double-Blind Study. *J Drugs Dermatol.* 2017; 16: 591-8.
36. Taylor SC, Cook-Bolden FE, McMichael A, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Topical Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Acne Vulgaris by Fitzpatrick Skin Phototype. *J Drugs Dermatol.* 2018; 17(2): 160-7.
37. Nickles MA, Lake E. Topical dapsone in the treatment of acne: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022 ; 61(11): 1412-21.
38. Wang X, Wang Z, Sun L, et al. Efficacy and safety of dapsone gel for acne: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2022 ; 11(2): 611-20.
39. Higgins J, Altman D, Sterne J. Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510* (updated March 2011) [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011; from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
40. Park J, Lee Y, Seo H, et al. Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies (RoBANS): Development and validation of a new instrument. In: *Abstracts of the 19th Cochrane Colloquium*; 2011; from <https://abstracts.cochrane.org/2011>
41. Moore A, Lain E, McMichael A, et al. Once-daily Dapsone 7.5% Gel for the Treatment of Acne Vulgaris in Preadolescent Patients: A Phase IV, Open-label, 12-week Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021; 14: 43-8.
42. Stein Gold LF, Jarratt MT, Bucko AD, et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Adolescents and Adults With Acne Vulgaris: First of Two Identically Designed, Large, Multicenter, Randomized, Vehicle-controlled Trials. *J Drugs Dermatol.* 2016 ; 15(5): 553-61.
43. Eichenfield LF, Lain T, Frankel EH, et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Adolescents and Adults With Acne Vulgaris: Second of Two Identically Designed, Large, Multicenter, Randomized, Vehicle-Controlled Trials. *J Drugs Dermatol.* 2016 ; 15(8): 962-9.

44. Tanghetti E, Harper J, Baldwin H, et al. Once-Daily Topical Dapsone Gel, 7.5%: Effective for Acne Vulgaris Regardless of Baseline Lesion Count, With Superior Efficacy in Females. *J Drugs Dermatol*. 2018 ; 17(11): 1192-8.
45. Das N, Gupta N, Pradhan S, et al. A randomised, double blind, comparative clinical trial assessing the effectiveness and safety of dapsone 5% versus clindamycin 1% in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2020; 12(2).
46. Lynde CW, Andriessen A. Cohort study on the treatment with dapsone 5% gel of mild to moderate inflammatory acne of the face in women. *Skinmed*. 2014; 12(1): 15-21.
47. Dagala RM, Abad-casintahan MF, Venida-tablizo A. The efficacy of 7.5% dapsone cream versus 5% benzoyl peroxide cream in acne vulgaris: a randomized singleblind study. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2020; 12(2).
48. Beylot C, Auffret N, Poli F, et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 ; 28(3): 271-8.
49. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res*. 2014 ; 306(2): 103-24.
50. Sadaf A, Nadia Ali A, Rabia H, et al. Efficacy and safety of oral dapsone in acne vulgaris experience of a tertiary care teaching hospital in central Lahore. *J Fatima Jinnah Med Univ*. 2020; 14: 87-90.
51. U.S. Food & Drug Administration [internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; [cited 2023 February 2]; from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/021794s000toc.cfm?fbclid=IwAR0cy07biqv9pmy5pNw4IOA9zadeuiQlA-eEcUMfPCQczBemBCtiSiAztow](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021794s000toc.cfm?fbclid=IwAR0cy07biqv9pmy5pNw4IOA9zadeuiQlA-eEcUMfPCQczBemBCtiSiAztow)
52. CY 2016 CDER Drug and Biologic Calendar Year Approvals. United States: U.S. Food and Drug Administration; [cited 2023 February 2]; from <https://www.fda.gov/media/102962/download>
53. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, et al. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1992 ; 98(6): 895-901.

54. Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, et al. Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2014 ; 170(3): 557-64.
55. Tanghetti E, Abramovits W, Solomon B, et al. Tazarotene versus tazarotene plus clindamycin/benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group trial. *J Drugs Dermatol.* 2006 04/01; 5: 256-61.
56. Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2007 ; 6(6): 616-22.
57. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia.* 1995 ; 15(1): 45-68.
58. Dubina MI, Fleischer AB. Interaction of Topical Sulfacetamide and Topical Dapsone With Benzoyl Peroxide. *Arch. Dermatol.* 2009; 145(9): 1027-9.
59. Piette WW, Taylor S, Pariser D, et al. Hematologic Safety of Dapsone Gel, 5%, for Topical Treatment of Acne Vulgaris. *Arch Dermatol.* 2008; 144(12): 1564-70.
60. Webster GF. Is topical dapsone safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient and sulfonamide-allergic patients? . *J Drugs Dermatol.* 2010 ; 9(5): 532-6.
61. Swartzentruber GS, Yanta JH, Pizon AF. Methemoglobinemia as a complication of topical dapsone. *N Engl J Med.* 2015; 372(5): 491-2.
62. Graff DM, Bosse GM, Sullivan J. Case Report of Methemoglobinemia in a Toddler Secondary to Topical Dapsone Exposure. *J Pediatr.* 2016; 138(2).
63. Yale S, Stefanko N, McCarthy P, et al. Severe methemoglobinemia due to topical dapsone misuse in a teenage girl. *Pediatr Dermatol.* 2019; 37.



Data Extraction form

Efficacy and safety of topical Dapsone in treatment of acne vulgaris : A systematic review and meta-analysis

Study id ..... Reviewer..... Date of review .....

Study title .....

Authors.....

Journal..... Year.....Volumn.....Page.....

Study design  RCT

Randomization.....

Allocation concealment.....

Blinding.....

Non-RCT :  Pre-and post-dapsone treatment  Other

Location:  Single-center  multi-center

Country.....

Study period.....

Intervention

5% Dapsone apply bid , duration of treatment ..... , N .....

7.5% Dapsone apply bid , duration of treatment ..... , N .....

.....% Dapsone apply bid , duration of treatment ..... , N .....

Comparison

Drug..... apply..... , duration of treatment ..... , N .....

Placebo

No treatment

Co-intervention

Soap.....

Moisturizer.....

Sunscreen.....

other.....

Follow up interval.....weeks , Duration .....weeks

Withdraw N(%) .....

Loss F/U N(%) .....

Analysis  ITT  per protocol  as treated

Outcome and definition

Percent reduction from baseline in acne lesion count ( IP ,  NP ,  Total)

Acne lesion count at the end of treatment ( IP ,  NP ,  Total )

Acne score .....

Success for acne score definition .....

Duration until acne lesion count decrease by  25% ,  50% ,  .....%

Other end point

definition.....

Safety and side effect → specify: itching, peeling, dryness, erythema

→ Blood chemistry

→ Plasma dapsone concentrations

Participant

Inclusion criteria

Age ..... years

Acne lesion count : IP ..... NP ..... Total .....

Location .....

Other , Specified .....

Exclusion criteria

Severe cystic acne

Topical drug could affect acne

.....duration.....

Systemic drug could affect acne

.....duration.....

- Hypersensitivity of Dapsone , Sulfa
- Childbearing
- Pregnancy
- G6PD deficiency

## Summarized general characteristic of subject

Characteristic	Dapsone <input type="checkbox"/> 5% <input type="checkbox"/> 7.5%	Other
	N=	N=
Age (mean±SD)		
Sex (%)		
Race (%)		
Acne lesion count		
-IP (mean±SD)		
-NP (mean±SD)		
-Total (mean±SD)		
Acne score (%)		



## Summarized Outcome

( % Reduction from baseline : % , SE )

( Acne lesion count : Mean, SD )

Intervention	Inflammatory papule (acne lesion count: mean±SD)
Interval (week)	
Dapsone <input type="checkbox"/> 5%	
<input type="checkbox"/> 7.5%	
Other	

Intervention	Non-Inflammatory papule (acne lesion count: mean±SD)
Interval (week)	
Dapsone <input type="checkbox"/> 5%	
<input type="checkbox"/> 7.5%	
Other	

Intervention	Total lesion (acne lesion count: mean±SD)
Interval	
Dapsone <input type="checkbox"/> 5%	
<input type="checkbox"/> 7.5%	
Other	

Intervention	Inflammatory papule (% reduction from baseline)
Interval (week)	
Dapsone <input type="checkbox"/> 5%	
<input type="checkbox"/> 7.5%	
Other	

Intervention	Non-Inflammatory papule (% reduction from baseline)
Interval (week)	
Dapsone	<input type="checkbox"/> 5%
	<input type="checkbox"/> 7.5%
Other	

Intervention	Total lesion (% reduction from baseline)
Interval	
Dapsone	<input type="checkbox"/> 5%
	<input type="checkbox"/> 7.5%
Other	

Intervention	Success for acne score at the end of treatment: N(%)
Dapsone	<input type="checkbox"/> 5% <input type="checkbox"/> 7.5%
Other	

Intervention	Adverse event: Application-site						
Interval	Overall	drynes	erythem	oilines	peelin	itchin	burnin
	l	s	a	s	g	g	g
Dapsone							
	<input type="checkbox"/> 5% <input type="checkbox"/> 7.5%						
	%						
Other							

Intervention	Adverse event: Nonapplication-site
Interval	Low Hb level
Dapsone	
	<input type="checkbox"/> 5% <input type="checkbox"/> 7.5%

---

 Other
 

---

Duration until acne lesion count decrease by 25% .....

Duration until acne lesion count decrease by 50% .....

## Risk of Bias

 RCT : Cochrance risk of bias

Domain	Reviewer assessment
Random sequence generation	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Allocation concealment	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Selective reporting	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
other sources of bias	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Blinding(participants and personnel)	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Blinding(Outcome assessment)	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Incomplete outcome data	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear

 Non-RCT : The risk of bias assessment tool for non-randomized studies (RoBANS)

Domain	Reviewer assessment
The selection of participant	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Confounding variables	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Measurement of exposure	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Blinding of outcome assessments	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Incomplete outcome data	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear
Selection outcome reporting	<input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear

ประวัติผู้เขียน

