



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสไปโรโนแลคโตนร่วมกับยาทา 3% ไมนออกซิไดล  
ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์:  
การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองทางเปรียบเทียบกับยาหลอก

EFFICACY AND SAFETY OF ORAL SPIRONOLACTONE COMBINED WITH 3%  
TOPICAL MINOXIDIL FOR THE TREATMENT OF FEMALE PATTERN HAIR LOSS IN  
PREMENOPAUSAL WOMEN : A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,  
PLACEBO-CONTROLLED STUDY

พิมพ์กานต์ วีระชาติวิชชัย

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสไปโรโนแลคโตนร่วมกับยาทา 3% ไม่นอกซีดิล  
ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์:  
การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองทางเปรียบเทียบกับยาหลอก



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
ปีการศึกษา 2566  
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

EFFICACY AND SAFETY OF ORAL SPIRONOLACTONE COMBINED WITH 3% TOPICAL  
MINOXIDIL FOR THE TREATMENT OF FEMALE PATTERN HAIR LOSS IN  
PREMENOPAUSAL WOMEN : A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,  
PLACEBO-CONTROLLED STUDY



PIMPAKARN WERACHATTAWATCHAI

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

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

2023

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสไปโรโนแลคโตนร่วมกับยาทา 3% ไม่นอกซิดิลในการรักษาภาวะผมบาง  
จากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์: การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองทางเปรียบเทียบกับยาหลอก

ของ

พิมพ์กานต์ วีระชาติวิรัชชัย

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์จัตตชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก  
(อาจารย์ แพทย์หญิงศรัญญา คุณเขต)

..... ประธาน  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พูลเกียรติ สุขนวนิช)

..... กรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล)

ชื่อเรื่อง	ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสไปโรโนแลคโตนร่วมกับยาทา 3% ไมโนกซิดิล ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์: การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองทางเปรียบเทียบกับยาหลอก
ผู้วิจัย	พิมพ์กานต์ วีระชาติวิชชัย
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2566
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ แพทย์หญิง ศรัญญา คุณเขต

ภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนมีแนวโน้มที่เพิ่มมากขึ้น อีกทั้งการรักษามาตรฐานซึ่งคือยาทา 2% และ 5% minoxidil ยังให้ผลการรักษาที่ไม่ค่อยดีนักในบางราย ในการรักษาทางเลือกพบว่ายา spironolactone ได้รับความนิยมในเวชปฏิบัติในผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่การศึกษายังมีค่อนข้างน้อย ผลของการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ยา spironolactone ในขนาดวันละ 100 – 200 มิลลิกรัม สามารถเพิ่มความหนาของผมและชะลอภาวะผมบางลงได้ โดยที่ไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่ทั้งนี้ยังไม่เคยมีการประเมินผลการรักษาแบบ objective outcome มาก่อน จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ โดยทำการศึกษาแบบสุ่มและปกปิดสองทางเทียบกับยาหลอก อาสาสมัครเพศหญิงที่มีภาวะผมบางจากพันธุกรรมอายุ 21 – 45 ปี จำนวน 48 คน แบ่งเป็นสองกลุ่มเท่า ๆ กัน กลุ่มทดลองได้รับยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง และกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง นาน 24 สัปดาห์ ประเมินผลด้วยการเทียบความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมจากภาพถ่าย videodermoscopy และเทียบภาพถ่าย global photography ก่อนและหลังการรักษา รวมถึงรวบรวมอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ผลการศึกษาพบว่าการประเมินภาพถ่าย videodermoscopy พบว่าทั้งสองกลุ่มการรักษาสามารถเพิ่มความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมที่ 24 สัปดาห์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (all  $p < 0.05$ ) โดยที่กลุ่มทดลองสามารถเพิ่มความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่และขนาดเส้นผมได้ 9.93 เส้น/ตร.ซม. และ 4.27 ไมโครเมตร ตามลำดับ ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมที่เพิ่มได้ 4.88 เส้น/ตร.ซม. และ 2.91 ไมโครเมตร ตามลำดับ ( $p = 0.063$  และ  $p = 0.206$  ตามลำดับ) เมื่อเทียบภาพถ่าย global photography ก่อนและหลังการรักษา พบว่าอาสาสมัครร้อยละ 57 จากกลุ่มทดลองและร้อยละ 50 จากกลุ่มควบคุมมีผมหนาขึ้น โดยที่กลุ่มทดลองมีอาสาสมัครที่มีผลการรักษาดีขึ้นชัดเจน (clinically significant improvement) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (38% กับ 9%;  $p = 0.034$ ) ทั้งนี้พบมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (50% กับ 4%;  $p < 0.001$ ) โดยพบอาการประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอมากที่สุด พบได้ร้อยละ 37.5 ในกลุ่มทดลอง แต่อาการดังกล่าวไม่รุนแรงและกลับมาเป็นปกติได้เองหลังหยุดยากล่าวโดยสรุปการใช้ยา spironolactone วันละ 100 มิลลิกรัมร่วมกับยาทา 3% minoxidil มีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าการใช้ยาทา 3% minoxidil เพียงอย่างเดียวในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ แม้จะมีโอกาสที่จะมีอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อยโดยเฉพาะประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ แต่มักมีอาการเพียงเล็กน้อย

คำสำคัญ : ภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง, ยา spironolactone, ยาทา minoxidil, การวัดความหนาแน่นของเส้นผม, videodermoscopy, ภาพถ่าย global photography



## กิตติกรรมประกาศ

ปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้ประสบความสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีโดยได้รับความกรุณาของคุณและสนับสนุนเป็นอย่างดีจากคณาจารย์ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์แพทย์หญิง ศรัญญา คุณเขต ประธานควบคุมปริญญาานิพนธ์ที่กรุณาสละเวลาอันมีค่าในการให้คำแนะนำปรึกษา ชี้แนะแนวทางวิธีการศึกษาวิจัย ตลอดจนปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ เพื่อให้งานวิจัยฉบับนี้เสร็จเรียบร้อยสมบูรณ์และก่อให้เกิดประโยชน์อันสูงสุดของงานวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์พูลเกียรติ สุขชนวนิช ประธานกรรมการสอบปากเปล่า ที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษารวมทั้งมอบแง่คิดต่างๆ อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษาวิจัย ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล ที่ร่วมเป็นกรรมการการสอบปากเปล่าและช่วยเหลือผู้วิจัยด้วยความเมตตาโดยตลอด

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์แพทย์หญิงนันทิชา คมนามูล และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กุลวัตร ธาดานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้ความช่วยเหลือรวมทั้งให้คำแนะนำปรึกษาทางด้านสถิติในการศึกษาวิจัยฉบับนี้ตลอดมา

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาลินี โรจนีรัญสกุล,รองศาสตราจารย์ ดร.มาลัย ทวีโชติภัทร์ และอาจารย์ แพทย์หญิงศิลดา กนกรงค์ษ์ ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบพิจารณาเค้าโครงรวมทั้งให้คำปรึกษา ชี้แนะแนวทางในการศึกษาวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒที่ให้ความอนุเคราะห์ทุนสำหรับการศึกษาวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณเพื่อนแพทย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้ความช่วยเหลือและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยตลอดมา

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยฉบับนี้คงเป็นประโยชน์ไม่มากนักน้อยสำหรับผู้สนใจที่จะศึกษาต่อไป

พิมพ์กานต์ วีระชาติวัชชัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย .....	5
คำถามการวิจัย .....	5
สมมติฐานงานวิจัย.....	6
ขอบเขตของโครงการวิจัย.....	7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	7
นิยามศัพท์เฉพาะ (Operational definition) <sup>(7)</sup> .....	8
กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework).....	9
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	10
ภาวะผมร่วงจากพันธุกรรมในเพศหญิง (female pattern hair loss) .....	10
การใช้ยา spironolactone ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง .....	24
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	30
รูปแบบงานวิจัย (Research design).....	30
กลุ่มเป้าหมายงานวิจัย (Target population) .....	30
การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation).....	30



การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population) .....	31
การสุ่ม (Randomization) การปิดบังการจัดสรร (Allocation concealment) .....	31
เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัคร.....	31
อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย.....	34
Protocol flow chart.....	37
ขั้นตอนการทำวิจัย (Study process) .....	38
วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit สัปดาห์ที่ 8, 16, และ 24) .....	42
การประเมินผล (Study outcome) .....	44
การประเมินผลที่ใช้ในงานวิจัย.....	44
การเก็บรวบรวมข้อมูลและการจัดการข้อมูล (Data collection and management).....	46
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis) .....	47
บทที่ 4 วิธีดำเนินงานวิจัย .....	49
ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลของเส้นผมก่อนการรักษาของอาสาสมัคร .....	49
ตอนที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมหลังการรักษา.....	53
2.1 การประเมินความหนาแน่นและขนาดของเส้นผม (hair density and diameter) เทียบ ก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย videodermoscopy .....	55
2.2 การประเมินความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวม เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย global photography.....	61
ตอนที่ 3 ผลการประเมินด้านความพึงพอใจต่อผลการรักษาของอาสาสมัคร .....	65
ตอนที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	66
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	70
5.1 สรุปผลการวิจัย .....	70

5.1.1 การประเมินความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย videodermoscopy.....	70
5.1.2 การประเมินขนาดเส้นผม (hair diameter) เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย videodermoscopy .....	70
5.1.3 การประเมินความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวม เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย global photography .....	71
5.1.4 ผลการประเมินด้านความพึงพอใจต่อผลการรักษาของอาสาสมัคร.....	72
5.1.5 อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างการรักษา .....	72
5.1.6 ผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ.....	73
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	73
5.2.1 ประสิทธิภาพของการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัมในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง .....	73
5.2.2 ความปลอดภัยของการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง .....	75
5.3 ข้อดีของการวิจัย .....	76
5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย .....	77
5.5 ข้อเสนอแนะ .....	77
บรรณานุกรม .....	78
ภาคผนวก.....	83
ประวัติผู้เขียน.....	90

## สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 แสดงวิธีการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ <sup>17, 11)</sup> .....	18
ตาราง 2 แสดงการใช้ยา spironolactone ในการรักษาภาวะผมร่วงจากพันธุกรรมในเพศหญิง..	26
ตาราง 3 แสดงขั้นตอนงานวิจัย .....	46
ตาราง 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย (baseline characteristic) .....	51
ตาราง 5 แสดงความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) ของอาสาสมัคร .....	54
ตาราง 6 ความหนาแน่นของเส้นผมหลังการรักษาและการเปลี่ยนแปลงเทียบกับก่อนการรักษา. 56	
ตาราง 7 แสดงขนาดของเส้นผมหลังการรักษาและการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา 59	
ตาราง 8 แสดงผลการประเมินสุดท้าย (final score) ของการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวมก่อนและหลังการรักษา โดยประเมินจากภาพถ่าย global photography .....	62
ตาราง 9 แสดงความพึงพอใจต่อผลการรักษาของอาสาสมัคร .....	65
ตาราง 10 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events) ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา .....	66
ตาราง 11 แสดงอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มการรักษา .....	67
ตาราง 12 แสดงผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ .....	69

## สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย (conceptual framework) .....	9
ภาพประกอบ 2 แสดงแบบแผนของลักษณะผมบางในภาวะผมบางจากพันธุกรรมในผู้หญิง .....	13
ภาพประกอบ 3 แสดงระดับความรุนแรง Ludwig scale <sup>(7)</sup> .....	14
ภาพประกอบ 4 แสดงระดับความรุนแรง Sinclair scale <sup>(7)</sup> .....	15
ภาพประกอบ 5 แสดงกล้อง videodermoscope ยี่ห้อ Folliscope® .....	35
ภาพประกอบ 6 แสดงอุปกรณ์ stereotactic device .....	35
ภาพประกอบ 7 แสดงเครื่องฝังสีกิ่งถาวร .....	36
ภาพประกอบ 8 แสดงสีสำหรับสักหนังศีรษะ .....	36
ภาพประกอบ 9 แสดง protocol flow chart .....	37
ภาพประกอบ 10 แสดงการวัดค่า hair density ผ่านระบบคอมพิวเตอร์ .....	40
ภาพประกอบ 11 แสดงการวัดค่า hair diameter ผ่านระบบคอมพิวเตอร์ .....	40
ภาพประกอบ 12 และ 13 แสดงเครื่องมือ stereotactic device พร้อมตริงกล้องถ่ายภาพ .....	41
ภาพประกอบ 14 ขั้นตอนการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร .....	50
ภาพประกอบ 15 แสดงค่าเฉลี่ยความหนาแน่นของเส้นผมที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างก่อนและหลัง การรักษา 24 สัปดาห์ (change from baseline of hair density) แบบ adjustment for baseline .....	56
ภาพประกอบ 16 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผมที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างก่อนและหลังการรักษา 24 สัปดาห์ (change from baseline of hair diameter) แบบ adjustment for baseline.....	59
ภาพประกอบ 17 แสดงภาพถ่าย videodermoscopy ก่อนการรักษา (รูปซ้าย) และหลังการรักษา (รูปขวา) ในกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์.....	60

ภาพประกอบ 18 แสดงภาพถ่าย videodermoscopy ก่อนการรักษา (รูปซ้าย) และหลังการรักษา (รูปขวา) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ .....	60
ภาพประกอบ 19 แสดงการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวมเทียบก่อนและหลังการรักษา โดยประเมินจากภาพถ่าย global photography.....	62
ภาพประกอบ 20 แสดงภาพถ่าย global photography ก่อนการรักษา (รูปซ้าย) และหลังการรักษา (รูปขวา) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง ที่มีผลการรักษาดีผมหนาขึ้นมาก (marked improvement).....	64
ภาพประกอบ 21 แสดงภาพถ่าย global photography ก่อนการรักษา (รูปซ้าย) และหลังการรักษา (รูปขวา) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง ที่มีผลการรักษาดีผมหนาขึ้นพอสมควร (moderate improvement) .....	64

## บทที่ 1

### บทนำ

ภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง (female pattern hair loss) เป็นภาวะหรือโรคผมบางชนิดไม่มีแผลเป็น (non-scarring alopecia) ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้หญิง โดยพบมีอุบัติการณ์สูงในกลุ่มเชื้อชาติคอเคเซียน (Caucasian) มากกว่าชาวเอเชีย<sup>(6, 7)</sup> ซึ่งลักษณะอาการทางคลินิกที่พบได้บ่อยและจำเพาะคือ จะมีผมบางในบริเวณด้านบนของหนังศีรษะ (mid-scalp area) ในขณะที่แนวผมด้านหน้า (frontal hairline) ยังคงปกติ<sup>(7)</sup> สำหรับสาเหตุของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน อาทิ ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม, ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม และและปัจจัยทางด้านฮอร์โมนเพศ ซึ่งส่งผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเส้นผมที่เรียกว่า hair miniaturization กล่าวคือเส้นผมจะมีขนาดเล็กลงเรื่อย ๆ โดยจะเปลี่ยนแปลงจากเส้นผมชนิด terminal ที่มีขนาดเส้นใหญ่หนาและมีสีเข้ม มาเป็นเส้นผมชนิด vellus-like hair ที่มีขนาดเล็กสั้นและมีสีอ่อน<sup>(8)</sup> ประกอบกับช่วงของการเจริญเติบโตของเส้นผมในระยะ anagen phase นั้นจะสั้นลงกว่าปกติอีกด้วย ผลของการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดข้างต้นทำให้มีภาวะผมบางเกิดขึ้น<sup>(7, 9, 10)</sup>

ภาวะผมบางอาจจะเริ่มแสดงอาการได้ตั้งแต่ช่วงเข้าสู่วัยรุ่นไปจนถึงวัยหมดประจำเดือน แต่ส่วนใหญ่มักจะพบในกลุ่มสตรีวัยใกล้หมดประจำเดือนจนถึงวัยหมดประจำเดือนไปแล้ว โดยมีเป้าหมายในการรักษาคือ การชะลอการร่วงบางของเส้นผมและกระตุ้นผมที่มีขนาดเล็กให้มีขนาดใหญ่ขึ้น<sup>(11)</sup> ซึ่งการรักษาในปัจจุบันมีทั้งการรักษาที่เป็นมาตรฐานและการรักษาทางเลือกอีกหลากหลายวิธี โดยยาที่ใช้เป็นการรักษาหลักที่เป็นมาตรฐานสำหรับภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงที่ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA-approved) คือ ยา minoxidil ชนิดทาที่ความเข้มข้น 2% และ 5% เท่านั้น ส่วนการรักษาทางเลือกนั้นจะพิจารณาเลือกให้มีความเหมาะสมและปลอดภัยตามช่วงอายุ โดยที่ตัวอย่างของการรักษาทางเลือก เช่น ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านฮอร์โมนเพศชาย (anti-androgen drugs), การรักษาด้วยแสงความเข้มข้นต่ำ (low level laser/light therapy), การรักษาด้วยเกล็ดเลือดเข้มข้น (platelet-rich plasma), และการผ่าตัดปลูกผม (hair transplantation) เป็นต้น<sup>(10-13)</sup>

จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าความชุกของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงจะเพิ่มตามช่วงอายุที่เพิ่มขึ้น แต่ก็มีบางรายงานการศึกษาที่พบว่าเมื่ออัตราการเพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะผมบางจากพันธุกรรมเพศหญิงในกลุ่มหญิงที่มีอายุน้อยเช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา

ของ Tosti และ Piraccini ในปี ค.ศ. 2006<sup>(11)</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 50 – 60 ปี จะปรากฏอาการแสดงได้บ่อยที่สุด ในขณะที่อีกช่วงอายุที่ปรากฏอาการแสดงได้บ่อยเช่นกันคืออายุระหว่าง 25 – 40 ปี จะเห็นได้ว่าในระยะหลังภาวะผมบางจากพันธุกรรมในกลุ่มเพศหญิงที่มีอายุน้อยหรือในวัยก่อนหมดประจำเดือนที่แนวโน้มที่เพิ่มมากขึ้น และประกอบกับผู้ป่วยในกลุ่มนี้ก็มีความต้องการในการเข้ารับการรักษาที่เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย<sup>(14)</sup> ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลที่ทำให้ผู้วิจัยสนใจทำการศึกษาวิจัยในเรื่องการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในกลุ่มหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน

ดังที่กล่าวมาข้างต้นว่าในปัจจุบันการรักษาหลักที่เป็นมาตรฐานสำหรับภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงที่ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา คือการใช้ยา minoxidil ชนิดทาที่ความเข้มข้น 2% และ 5% ซึ่งโดยรวมพบว่ามีประสิทธิภาพที่ค่อนข้างดี แต่ในผู้ป่วยบางรายก็ยังไม่ให้ผลการรักษาที่ไม่ค่อยดีเท่าที่ควร อีกทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีลักษณะผมบางเป็นบริเวณกว้างทำให้การบริหารยาชนิดทาให้ครอบคลุมทั่วทั้งบริเวณที่เป็นอาจจะประสบความสำเร็จได้ค่อนข้างยาก รวมถึงการเกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ อาทิ การเกิดภาวะขนดกมากขึ้น (hypertrichosis), ผื่นแพ้สัมผัส (allergic contact dermatitis) และ ผื่นสัมผัสระคายเคือง (irritant contact dermatitis) ทั้งจากสาร propylene glycol ซึ่งเป็นส่วนประกอบ (inactive ingredient) หรือจากตัวยา minoxidil เองก็ตาม<sup>(11, 15)</sup> ดังนั้นผู้วิจัยจึงเกิดแนวคิดที่ว่า การรักษาทางเลือกวิธีไหนที่จะมีประสิทธิภาพที่ดี มีความปลอดภัย ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดกับผู้ป่วย มีหลักฐานงานวิจัยสนับสนุน และสามารถใช้กับผู้ป่วยหญิงในวัยก่อนหมดประจำเดือนได้ ซึ่งจากการค้นคว้าข้อมูลก็พบว่า การรักษาทางเลือกที่มักถูกนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจริงลงมาก็คือ ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านฮอร์โมนเพศชาย (anti-androgen drugs) ในรูปแบบของยารับประทาน อันได้แก่ ยาสไปโรโนแลคโตน (spironolactone), ยาไซโปรเตอโรน (cyproterone acetate) และ ยาฟลูตาไมด์ (flutamide)<sup>(7, 11)</sup> ซึ่งเมื่อพิจารณาข้อมูลของยาแต่ละตัวในแง่ของกลไกการออกฤทธิ์ ผลการรักษา และผลข้างเคียง ปรากฏดังนี้

ยาฟลูตาไมด์ (flutamide) จัดเป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านฮอร์โมนแอนโดรเจนที่ตัวรับ (androgen receptor antagonist) โดยการไปยับยั้งการจับกันของฮอร์โมนแอนโดรเจนกับตัวรับ ผลการรักษาจากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าสามารถบรรเทาภาวะผมร่วงผมบางลงได้ นอกจากนี้ผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดความรู้สึกทางเพศลดลง (loss of libido) และมีผลต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal distress) มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องได้แล้วนั้น การใช้ยาฟลูตาไมด์ในขนาดที่สูงก็ยังมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือ การเกิดภาวะตับอักเสบ (hepatitis) และ



ตับวาย (liver failure) โดยที่ในปัจจุบันยาชนิดนี้ก็ไม่ได้มีการใช้กันอย่างแพร่หลายนักในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรม<sup>(16, 17)</sup>

ส่วนยาไซโปรเตอโรน (cyproterone acetate) ก็จัดเป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านฮอร์โมนแอนโดรเจนที่ตัวรับเช่นกัน และนอกจากนั้นยังมีผลลดระดับของฮอร์โมนเพศชายชนิด testosterone จากที่ไปออกฤทธิ์ลดระดับของฮอร์โมน luteinizing (LH) ยาชนิดนี้ก็ไม่ได้นิยมนำมาใช้ในเวชปฏิบัติสำหรับรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมมากนัก เนื่องจากพบมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิตได้ นั่นคือ การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) นอกจากนี้ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจพบได้ ได้แก่ น้ำหนักขึ้น, ประจำเดือนมาไม่ปกติ (menstrual irregularities), ความต้องการทางเพศลดลง (decreased libido), เจ็บเต้านม (breast tenderness) และยังจัดเป็นยาในกลุ่ม pregnancy category X จากที่อาจก่อให้เกิดลักษณะอวัยวะเพศผิดปกติได้ในทารกในครรภ์ที่เป็นเพศชาย (feminization)<sup>(11, 18, 19)</sup>

สำหรับยาสไปโรโนแลคโตน (spironolactone) เป็นยาขับปัสสาวะในกลุ่ม potassium sparing diuretics ออกฤทธิ์ยับยั้งฮอร์โมน aldosterone ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมน้ำและเกลือแร่ที่ท่อไตส่วนปลาย และยังออกฤทธิ์ต้านฮอร์โมนเพศชาย จากที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับโครงสร้างของฮอร์โมนเพศชายชนิดต่าง ๆ ทำให้ไปแย่งจับกับตัวรับฮอร์โมนเพศชาย (androgen receptor) นอกจากนี้ยังสามารถลดระดับของฮอร์โมน testosterone และลดการทำงานของเอนไซม์  $5\alpha$ -reductase ได้อีกด้วย โดยเมื่อพิจารณาถึงผลการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงจากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าสามารถบรรเทาภาวะผมร่วงผมบางลงได้ โดยใช้ในขนาดวันละ 100 – 200 มิลลิกรัม ดังอ้างอิงจากผลงานวิจัยของ Palaska และคณะ<sup>(1)</sup> ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 200 มิลลิกรัม โดยเทียบกับยาหลอก พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อประเมินจากภาพถ่าย global photography ก่อนและหลังการรักษา และจากผลการศึกษาของ Burns และคณะ<sup>(2)</sup> ที่ได้ทำการ ศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลของหญิงที่มีภาวะผมบางจากพันธุกรรมและได้รับการรักษาด้วยยาสไปโรโนแลคโตน โดยประเมินจากภาพถ่าย global photography เช่นกัน พบว่าทุกคนมีอาการที่ดีขึ้นหรือคงที่ โดยไม่มีใครที่มีอาการแย่ลงเลย โดยที่ขนาดเฉลี่ยของยาที่ใช้คือวันละ 100 มิลลิกรัม และขนาดของยาที่ใช้มีตั้งแต่วันละ 25 มิลลิกรัมไปจนถึงวันละ 200 มิลลิกรัม

จากงานวิจัยที่ผ่านมายังไม่พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรง แต่ทั้งนี้ อาการข้างเคียงที่ต้องพึงระวังจากการใช้ยาสไปโรโนแลคโตน ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ



(hypotension) และภาวะเกลือแร่โพแทสเซียมสูง (hyperkalemia) โดยเฉพาะในผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ นอกจากนี้ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจพบได้ เช่น อาการเจ็บเต้านม (breast tenderness), ประจำเดือนมาไม่ปกติ (menstrual irregularities), ปวดศีรษะ และอ่อนเพลีย เป็นต้น<sup>(11)</sup>

ซึ่งในปัจจุบันข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาสไปโรโนแลคโตนในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงมีค่อนข้างน้อย รวมถึงยังไม่มีการศึกษาที่ใช้การประเมินผลลัพธ์แบบ objective outcome อาทิ การประเมินความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมโดย quantitative videodermoscopy ดังนั้นจากเหตุผลที่ได้กล่าวมาทั้งหมด ทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาสไปโรโนแลคโตน ในการรักษาผู้ที่มีภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงในวัยก่อนหมดประจำเดือน โดยมีการประเมินผลลัพธ์แบบ objective outcome และเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยที่ขนาดของยาสไปโรโนแลคโตนที่ทางผู้วิจัยสนใจศึกษานั้นคือขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดยาที่ใช้เป็นส่วนใหญ่ในการศึกษาที่ผ่านมาทั้งในด้านประสิทธิภาพและด้านความปลอดภัย อีกทั้งยังเป็นขนาดยาที่ใช้กันเ็นทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงอีกด้วย

นอกจากนี้ทางผู้วิจัยยังมีความประสงค์ให้อาสาสมัครได้รับการรักษาที่เป็นมาตรฐานด้วยในระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย จึงให้การรักษาด้วยยาทา 3% minoxidil ในอาสาสมัครทุกรายในโครงการทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาสไปโรโนแลคโตนและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยที่อ้างอิงจากแนวทางการดูแลรักษาโรคผมบางจากพันธุกรรม (clinical practice guideline for androgenetic alopecia) ฉบับปัจจุบันที่จัดทำโดยสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย ซึ่งแนะนำให้ใช้ยาทา 2 – 3% minoxidil วันละ 2 ครั้งในผู้หญิง เหตุที่ทางผู้วิจัยเลือกใช้ยาทา 3% minoxidil ในโครงการเพราะว่าจากประสบการณ์การใช้ในทางเวชปฏิบัติพบว่า ส่วนใหญ่ยาทา 3% จะได้ผลการรักษาที่ดีกว่า 2% minoxidil นอกจากนั้นยาทา 3% minoxidil ยังมีต้นทุนที่น้อยกว่า 2% minoxidil มาก จากเหตุที่ 3% minoxidil เป็นที่นิยมและมีการใช้ในปริมาณที่มากกว่ามากเมื่อเทียบกับ 2% minoxidil ทำให้ราคาต้นทุนถูกกว่า อีกทั้ง 3% minoxidil ยังมีทางเลือกของรูปแบบบรรจุภัณฑ์ที่ประหยัดลงอีกด้วย เนื่องจากทุนสำหรับการวิจัยค่อนข้างมีจำกัดทำให้ทางผู้วิจัยต้องนำปัจจัยเรื่องต้นทุนยามาพิจารณาด้วย

## วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ด้วยการให้ยารับประทานสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไมนอกซิดิล

### วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาความปลอดภัยในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ด้วยการให้ยารับประทานสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไมนอกซิดิล

## คำถามการวิจัย

### คำถามวิจัยหลัก

ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหยด ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง มีประสิทธิภาพที่แตกต่างกันหรือไม่ ในการเพิ่มความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) โดยการประเมินด้วยวิธีการใช้ quantitative videodermoscopy

### คำถามวิจัยรอง

1. ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือการรับประทานยาหยด ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง มีประสิทธิภาพที่แตกต่างกันหรือไม่ ในการเพิ่มขนาดของ เส้นผม (hair diameter) โดยการประเมินด้วยวิธีการใช้ quantitative videodermoscopy
2. ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหยด ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง มีประสิทธิภาพที่แตกต่างกันหรือไม่ ในการเพิ่มความหนาแน่นของเส้นผมจากการประเมินภาพถ่าย global photography โดยตจแพทย์
3. ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหยด ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง ทำให้อาสาสมัครมีความพึงพอใจต่อผลการ รักษาแตกต่างกันหรือไม่

4. ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหลอก ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง ทำให้เกิดผลข้างเคียงแตกต่างกันหรือไม่

## สมมติฐานงานวิจัย

### สมมติฐานหลัก

ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหลอก ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง มีประสิทธิภาพที่เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ ในการเพิ่มความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) โดยการประเมินด้วยวิธีการใช้ quantitative videodermoscopy

### สมมติฐานรอง

1. ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหลอก ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง มีประสิทธิภาพที่เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ ในการเพิ่มขนาดของเส้นผม (hair diameter) โดยการประเมินด้วยวิธีการใช้ quantitative videodermoscopy

2. ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหลอก ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง มีประสิทธิภาพที่เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ ในการเพิ่มความหนาแน่นของเส้นผมจากการประเมินภาพถ่าย global photography โดยตจแพทย์

3. ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหลอก ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง ทำให้อาสาสมัครมีความพึงพอใจต่อผลการรักษาเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ

4. ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การรับประทาน ยาสไปโรโนแลคโตน ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ การรับประทานยาหลอก ร่วมกับการใช้ ยาทา 3% ไมนอกซิดิล วันละสองครั้ง ทำให้เกิดผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน

### ขอบเขตของโครงการวิจัย

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรับประทานยาสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 100 ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไม่นอกซิดิล ในกลุ่มอาสาสมัครเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะผมบางจากพันธุกรรมในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (Ludwig grade I – II) ที่มารับการรักษา ณ ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยประเมินผลจาก

1. ความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) และขนาดเส้นผม (hair diameter) ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อวัดด้วยวิธี quantitative videodermoscope ซึ่งจะประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย

2. ความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวมที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเปรียบเทียบภาพถ่าย global photography (frontal และ vertex view) ก่อนและหลังการรักษา ซึ่งจะประเมินโดยตจแพทย์ที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับงานวิจัยจำนวน 2 ท่าน

3. ระดับความพึงพอใจต่อผลการรักษาของอาสาสมัครหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์

นอกจากนี้ยังศึกษาในด้านความปลอดภัยของการรับประทานยาสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไม่นอกซิดิล โดยการสอบถามผลข้างเคียงทั่วไปที่เกิดขึ้นกับอาสาสมัครในระหว่างการวิจัย การตรวจร่างกายโดยแพทย์ การตรวจวัดสัญญาณชีพ และการตรวจเลือดประเมินการทำงานของไตและระดับของเกลือแร่ในเลือด

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ด้วยการรับประทานยาสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไม่นอกซิดิล ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการวิจัย จะสามารถนำไปใช้พิจารณาเป็นแนวทางการรักษาทางเลือกได้ในเวชปฏิบัติ

2. ทำให้ทราบถึงผลข้างเคียงและความปลอดภัยในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ ด้วยการรับประทานยาสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไม่นอกซิดิล

3. ทำให้ทราบถึงความพึงพอใจต่อผลของการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ด้วยการรับประทานยาสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไม่นอกซิดิล

### นิยามศัพท์เฉพาะ (Operational definition)<sup>(7)</sup>

ภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง (female pattern hair loss)

หมายถึง ภาวะผมบางชนิดไม่มีแผลเป็นที่มักเกิดขึ้นในผู้หญิงโดยมีลักษณะ คือ ผมบางทั่ว ๆ ในบริเวณด้านบนของหนังศีรษะ (mid-scalp area) โดยที่แนวผมทางด้านหน้า (frontal hair line) ยังคงปกติ

Ludwig scale

หมายถึง ระดับความรุนแรงของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง โดยแบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับ

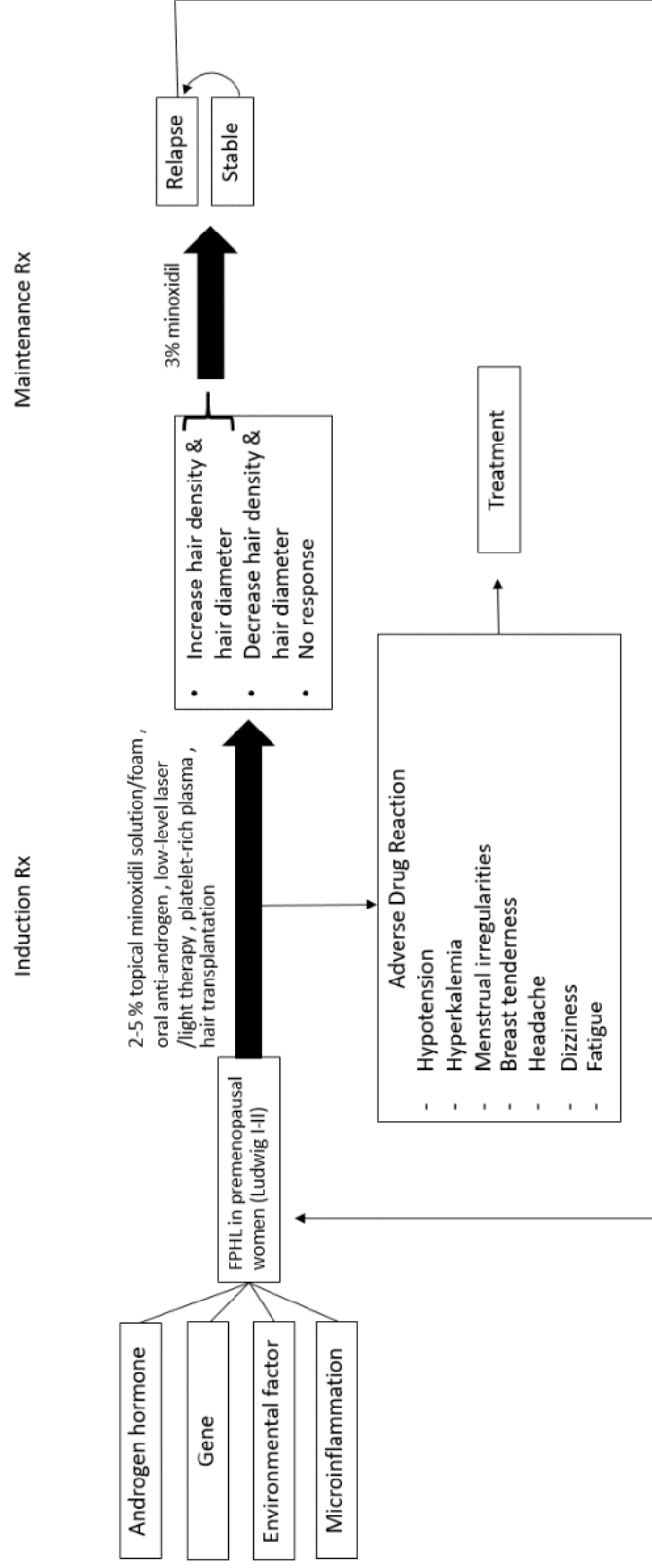
Sinclair scale

หมายถึง ระดับความรุนแรงของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง โดยแบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับ

Hair miniaturization

หมายถึง การที่ต่อมรากขนสร้างเส้นผมที่มีขนาดเล็กลงเรื่อย ๆ เปลี่ยนจาก terminal hair มาเป็น vellus-like hair ทำให้สัดส่วนของ terminal hair : vellus hair นั้นลดลง

## กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



ภาพประกอบ 1 แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย (conceptual framework)

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สำหรับงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาค้นคว้าข้อมูลของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และนำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. ภาวะผมบางพันธุกรรมในเพศหญิง (female pattern hair loss)
2. การใช้ยา spironolactone ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง

#### ภาวะผมร่วงจากพันธุกรรมในเพศหญิง (female pattern hair loss)

##### 1. บทนำ

ภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง (female pattern hair loss) เป็นภาวะผมบางที่พบได้บ่อยมากที่สุดของผู้หญิง โดยแสดงอาการได้ตั้งแต่วัยรุ่น และมีแนวโน้มความชุกเพิ่มมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น สำหรับสาเหตุของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยหลายประการร่วมกัน อาทิ พันธุกรรม, สิ่งแวดล้อม และฮอร์โมนเพศชาย (androgen) โดยผู้ป่วยมักมีผมบางในบริเวณด้านบนของหนังศีรษะ (mid-scalp area) ในขณะที่แนวผมทางด้านหน้า (frontal hairline) ยังคงปกติ ซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดการเปลี่ยนแปลงของเส้นผมที่เรียกว่า hair miniaturization กล่าวคือ ผมค่อย ๆ เปลี่ยนจาก terminal hair ที่มีขนาดใหญ่มาเป็น vellus-like hair ที่มีขนาดเล็ก ประกอบกับวงจรของการเจริญเติบโตของเส้นผมในระยะ anagen phase นั้นก็มีระยะเวลาที่สั้นลงอีกด้วย ส่งผลก่อให้เกิดภาวะผมบางขึ้น<sup>(6-10)</sup> ซึ่งอาจส่งผลทำให้เกิดปัญหาทางสุขภาพจิตต่อตัวผู้ป่วยได้เป็นอย่างมาก

##### 2. ระบาดวิทยา

ภาวะผมบางจากพันธุกรรมเป็นภาวะผมบางที่พบได้บ่อยที่สุดในเพศหญิง<sup>(7)</sup> โดยพบอุบัติการณ์เกิดในชนชาวเอเชีย (Asian) น้อยกว่าในชาวผิวขาว (Caucasian) ดังอ้างอิงจากงานศึกษาวิจัยของ Lin Hui su และคณะ ปี 2013<sup>(6)</sup> ที่พบว่าความชุกของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงในชาวไต้หวันคือ 11.8% ของจำนวนประชากรทั้งหมด ในขณะที่ชนชาวผิวขาว (Caucasian) พบความชุกของภาวะนี้อยู่ที่ 19% นอกจากนี้ ยังพบว่าช่วงอายุที่เพิ่มมากขึ้นนั้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง สอดคล้องกับงานศึกษาวิจัยของ Tosti และ Piraccini ในปี ค.ศ. 2006<sup>(14)</sup> ที่พบว่าหญิงที่มีอายุระหว่าง



50 – 60 ปี เกิดภาวะผมบางจากพันธุกรรมมากที่สุด นอกจากนี้อีกช่วงอายุที่ปรากฏอาการแสดงได้บ่อยเช่นกันคือ ช่วงอายุระหว่าง 25 – 40 ปี ดังนั้นจึงควรตระหนักถึงการเกิดภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงในกลุ่มคนอายุน้อยด้วย

### 3. สาเหตุและพยาธิกำเนิด

ปัจจุบันสาเหตุของการเกิดภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยหลายประการร่วมกัน อาทิ พันธุกรรม (genetics), สิ่งแวดล้อม (environment), ฮอโมนเพศชาย (androgens) และการอักเสบบริเวณรูขุมขน (microinflammation) ซึ่งส่งผลทำให้เกิดการสร้างเส้นผมที่มีขนาดเล็กลงเรื่อย ๆ (follicular miniaturization) เปลี่ยนจาก terminal hair มาเป็น vellus-like hair ประกอบกับวงจรของการเจริญเติบโตของเส้นผมในระยะ anagen phase นั้นมีระยะที่สั้นลง ส่งผลทำให้เกิดภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงขึ้น<sup>(10, 20)</sup>

การเกิดกระบวนการสร้างเส้นผมที่มีขนาดเล็กลงเรื่อย ๆ (follicular miniaturization) นั้นมีสาเหตุมาจากปริมาตรที่ลดลงของ dermal papilla ซึ่งเป็นตัวกำหนดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของรูขุมขน (hair follicle) ซึ่งการที่ dermal papilla มีปริมาตรที่ลดลงนั้นเชื่อว่า อาจเกิดจากกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis of dermal papilla cells) โดยกระบวนการ apoptosis นี้เป็นผลมาจากความไม่สมดุลกันระหว่าง growth factors และ cytokines ที่กระตุ้นการเกิด apoptosis กับ growth factors และ cytokines ที่ช่วยคงระยะ anagen phase เอาไว้ ผลของกระบวนการ apoptosis ทำให้เส้นผมมีขนาดเล็กลงเหมือน vellus hair และระยะ anagen phase สั้นลงกว่าปกติ (premature termination of anagen phase) จากการโดนทำลายของ follicular keratinocyte<sup>(10, 20)</sup>

สำหรับเหตุที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงมีดังนี้<sup>(10, 20)</sup>

#### 3.1 Genetics

มีรายงานการเกิดภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงในผู้ที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นภาวะนี้มาก่อน โดยพบมากถึงร้อยละ 40 – 54 ซึ่งมักจะเป็นผู้ที่มีอาการแสดงตั้งแต่อายุน้อยกว่า 40 ปี<sup>(21)</sup> โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการทำงานร่วมกันของยีนหลายชนิด (polygenic pattern with incomplete penetrance) ซึ่งในปัจจุบันเชื่อว่ายีน androgen receptor (AR) และ the ectodysplasin A2 receptor (EDA2R) ที่อยู่บนบริเวณโครโมโซม X อาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงที่เริ่มมีอาการแสดงเร็ว โดยการที่ไปเพิ่มจำนวนของ androgen receptor ที่บริเวณหนังศีรษะในตำแหน่งที่ได้รับผลกระทบนั้น ๆ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ยีน CYP19A1 (aromatase gene) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้ด้วย



โดยปกติเอนไซม์ aromatase จะออกฤทธิ์เปลี่ยนฮอร์โมน testosterone ไปเป็นฮอร์โมน estradiol ซึ่งส่งผลทำให้ปริมาณของฮอร์โมน testosterone นั้นมีปริมาณที่น้อยลงดังนั้นก็จึงเป็นสิ่งที่ป้องกันไม่ให้เกิดภาวะผมบางในผู้หญิง<sup>(22, 23)</sup> ซึ่งในทางกลับกันหากยีนนี้มีความผิดปกติไปก็อาจเกิดภาวะผมบางในเพศหญิงได้เช่นกัน

### 3.2 Environment

ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมร่วมกับการทำงานที่ผิดปกติร่วมกันของยีนหลายชนิด ส่งผลทำให้เกิดภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงได้เช่นกัน โดยปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่อาจมีผลกระทบ เช่น โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, ความเครียด (psychological stress), การสูบบุหรี่, การมีบุตรหลายคน (multiple marriages), การสัมผัสแสงแดด (sun exposure) และภาวะที่จำกัดการเคลื่อนไหวของร่างกาย (lack/mild physical activity) เป็นต้น<sup>(24)</sup>

### 3.3 Hormones

ฮอร์โมนเพศชาย (androgen) ไม่ค่อยมีบทบาทเด่นชัดนักในภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงซึ่งต่างไปจากภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศชาย แต่อย่างไรก็ตาม ฮอร์โมนเพศชายก็อาจจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเส้นผมในภาวะนี้ในเพศหญิงเหมือนอย่างในเพศชายได้ โดยที่พบว่าฮอร์โมนเพศชายชนิด dihydrotestosterone (DHT) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ถูกเปลี่ยนมาจากฮอร์โมน testosterone โดยเอนไซม์ 5 $\alpha$ -reductase มีบทบาทในการเกิดการเปลี่ยนแปลงของเส้นผมจาก terminal hair ไปเป็น vellus-like hair นอกจากนี้ฮอร์โมน DHT ยังไปรบกวนกระบวนการทำงานของ Wnt signaling ทำให้ไม่สามารถคงสภาพของระยะ anagen phase ไว้ได้ จึงทำให้เกิดภาวะผมบางขึ้น

### 3.4 Microinflammation

เชื่อว่าการเกิด miniaturization อาจเป็นผลมาจากกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในบริเวณ hair follicle ตรงตำแหน่ง peri-infundibular area ซึ่งพบว่าอาจมีความสัมพันธ์กับปัจจัยภายนอกที่มากกระตุ้น เช่น รังสีอัลตราไวโอเล็ต, มลพิษในสิ่งแวดล้อม และเชื้อจุลินทรีย์ที่อยู่ในบริเวณผิวหนังและ hair follicle เป็นต้น<sup>(25)</sup>

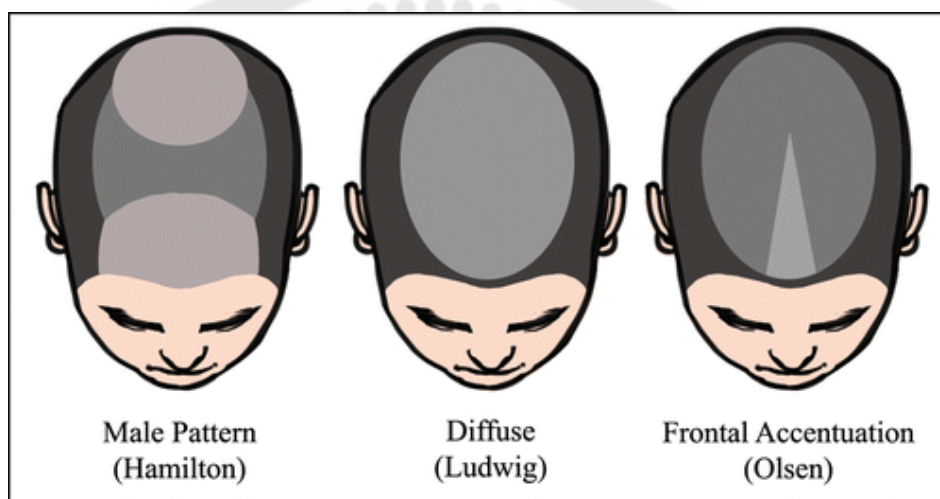
## 4. ลักษณะทางคลินิก

ภาวะผมบางจากพันธุกรรมจะมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยที่ลักษณะแบบแผน (pattern) ของภาวะผมบางจากพันธุกรรมที่พบในผู้หญิง สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ลักษณะ<sup>(7, 26)</sup> ดังแสดงในภาพประกอบที่ 2

1. Ludwig pattern จะมีผมบางในบริเวณด้านบนของศีรษะ (mid-scalp area) ในขณะที่แนวผมทางด้านหน้า (frontal hairline) ยังคงเป็นปกติ ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุด

II. Christmas tree pattern จะพบลักษณะผมบางในบริเวณด้านบนของศีรษะ (mid-scalp area) ร่วมกับมีผมบางในบริเวณส่วนกลางของแนวผมทางด้านหน้า (frontal accentuation) ลักษณะโดยรวมคล้ายกับ Christmas tree ซึ่งลักษณะนี้จะพบรองลงมาจากลักษณะแรก

III. Hamilton-Norwood/male pattern จะเป็นลักษณะผมบางในเพศหญิงที่พบได้น้อยที่สุดคือ มีผมบางในบริเวณที่เหมือนกับที่เกิดขึ้นในผู้ชาย โดยจะมีผมบางในบริเวณด้านบนของศีรษะ (mid-scalp area) ร่วมกับการร่นของแนวผมด้านหน้า (frontal hairline recession) และพบผมบางมากในบริเวณกระหม่อม (vertex area)



ภาพประกอบ 2 แสดงแบบแผนของลักษณะผมบางในภาวะผมบางจากพันธุกรรมในผู้หญิง

### 5. การวัดระดับความรุนแรง




ปัจจุบันการแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย มีอยู่ 2 วิธี คือ Ludwig scale และ Sinclair scale<sup>(7)</sup> ซึ่งมักนำมาใช้ในการประเมินระดับความรุนแรงของอาการทางคลินิก รวมถึงใช้ประเมินประสิทธิภาพของการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงจากการรักษาต่าง ๆ โดยการเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของภาวะผมบางทั้งก่อนและหลังการรักษา

### 5.1 Ludwig scale: แบ่งออกเป็น 3 ระดับ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 3

ระดับ 1 : มีลักษณะผมบางบริเวณด้านบนของศีรษะ (mid-scalp area) แต่ในบริเวณที่นับจากแนวผมด้านหน้า (frontal hairline) มา 1 – 3 เซนติเมตร ยังคงปกติ

ระดับ 2 : มีลักษณะผมบางที่คล้ายกับระดับ 1 แต่มีความรุนแรงมากกว่า

ระดับ 3 : มีลักษณะศีรษะล้านในบริเวณด้านบนของหนังศีรษะ รุนแรงที่สุด

<i>Grade</i>	<i>Description</i>	<i>Clinical aspect</i>
Grade I:	Perceptible thinning of the hair on the crown, limited in the front by a line situated 1–3 cm behind the frontal hair line.	
Grade II:	Pronounced rarefaction of the hair on the crown within the area seen in Grade I.	
Grade III	Full baldness (total denudation) within the area seen in Grades I and II.	

ภาพประกอบ 3 แสดงระดับความรุนแรง Ludwig scale <sup>(7)</sup>

### 5.2 Sinclair scale: แบ่งออกเป็น 5 ระดับ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 4

ระดับ 1 : ปกติ

ระดับ 2 : ผมบริเวณกลางศีรษะมีความกว้างขึ้น (บางลง)

ระดับ 3 : ผมบริเวณกลางศีรษะและแกกด้านข้างมีความกว้างขึ้น (บางลง)

ระดับ 4 : เหมือนระดับที่ 1 และ 2 แต่ผมบริเวณด้านบนของศีรษะบางเด่นขึ้น

ระดับ 5 : ผมบางทั่ว ๆ ทั้งศีรษะ



ภาพประกอบ 4 แสดงระดับความรุนแรง Sinclair scale <sup>(7)</sup>

## 6. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

โดยทั่วไปการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่มีความจำเป็นในการวินิจฉัยหญิงที่มีภาวะผมบางจากพันธุกรรม ยกเว้นในกรณีที่มีประวัติหรือการตรวจร่างกายบ่งชี้ว่าอาจจะมีภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง (hyperandrogenism) ซึ่งควรตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อยืนยันและหาสาเหตุของฮอร์โมนเพศชายที่สูงขึ้นนี้ต่อไปตามความเหมาะสม

## 7. การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง สามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจหนังศีรษะดูลักษณะอาการทางคลินิกเป็นหลัก คือจะพบผมบางในลักษณะที่เป็น pattern โดยส่วนใหญ่ก็จะเป็นในบริเวณด้านบนของหนังศีรษะ (mid-scalp area) โดยที่แนวผมทางด้านหน้ามักจะยังปกติ อย่างไรก็ตามบางรายอาจจะมาด้วยลักษณะผมบางในรูปแบบอื่น ๆ นอกเหนือไปจากนี้ได้เช่นกัน ดังนั้นหากสงสัยจะต้องทำการซักประวัติและตรวจร่างกายที่ช่วยทำให้นึกถึงภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงเอาไว้ด้วย เช่น ผมเริ่มร่วง/บางลงเมื่อไร, ค่อย ๆ ร่วงอย่างค่อยเป็นค่อยไป หรือร่วงอย่างรวดเร็ว และประวัติผมบางภายในครอบครัว เป็นต้น<sup>(27)</sup> โดยภาวะผมบางนี้ ผมจะร่วงแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยปกติผมจะบางแบบไม่เกิดแผลเป็นบนหนังศีรษะ (non-scarring alopecia) แต่ในบางครั้งหากเป็นในระดับที่รุนแรงมากและเป็นมาเป็นเวลานาน อาจจะทำให้เกิดแผลเป็นบนหนังศีรษะ (scarring alopecia) ได้เช่นกัน

สำหรับเส้นผมที่งอกใหม่จะค่อย ๆ เปลี่ยนแปลงจาก terminal hair ไปเป็น vellus-like hair เรียกกระบวนการนี้ว่า hair miniaturization <sup>(10, 20)</sup> และเมื่อใช้ dermoscope ตรวจดูจะยังพบ follicular ostia รวมถึงพบมีความแตกต่างกันของขนาดเส้นผม (hair diameter diversity) ที่มากกว่าร้อยละ 20 โดยเฉพาะบริเวณส่วนกลางของหนังศีรษะ<sup>(28)</sup> ซึ่งมีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงได้ วิธีการตรวจเบื้องต้นที่นิยมใช้ในการตรวจทางคลินิกเพื่อการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรค มีดังต่อไปนี้

### 7.1 Hair pull test

เป็นวิธีการตรวจเพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะผมร่วงที่ทำได้ง่ายและรวดเร็ว ทำได้โดยการให้ผู้ตรวจหยิบเส้นผมของผู้ป่วยมาประมาณ 50 – 60 เส้น แล้วออกแรงดึงจากโคนผมมาบริเวณปลายผม ถ้ามีเส้นผมหลุดออกมามากกว่าร้อยละ 10 หรือประมาณ 6 เส้น แสดงว่าการตรวจให้ผลบวก แสดงถึงมี active hair shedding ซึ่ง active hair shedding ในภาวะผมบางจากพันธุกรรมจะเกิดขึ้นในเฉพาะบริเวณที่มี hair miniaturization ซึ่งจะแตกต่างจากโรค telogen effluvium ที่หากดึงเส้นผมจะหลุดออกทั่ว ๆ ทั้งศีรษะ ทั้งนี้วิธีนี้ควรงดสระผมมาก่อนการทดสอบอย่างน้อย 2 – 3 วัน<sup>(7, 14, 20)</sup>

### 7.2 Dermoscopy

เป็นวิธีการตรวจที่จัดเป็น noninvasive test ทำได้ง่ายและรวดเร็ว มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงได้ โดยเฉพาะในระยะแรกเริ่มของโรคที่อาการแสดงอาจยังไม่แน่ชัดนัก ซึ่งทำได้โดยการใช้อุปกรณ์ที่มีกำลังขยายสูงส่องตรวจบริเวณหนังศีรษะ ซึ่งจะพบยังมีรูขุมขน (follicular ostia) พบมีความแตกต่างกันของขนาดเส้นผม (hair-diameter diversity) ที่มากกว่าร้อยละ 20 โดยเฉพาะในบริเวณส่วนกลางของหนังศีรษะ<sup>(28)</sup> และมีการลดลงของจำนวนเส้นผมในแต่ละ follicular unit อาจจะมีเหลือเพียง 1 – 2 เส้นต่อ follicular unit<sup>(20)</sup> นอกจากนี้ยังอาจพบ trichoscopic sign อื่น ๆ ได้ เช่น perifollicular hyperpigmentation และ yellow dots เป็นต้น<sup>(29, 30)</sup>

### 7.3 Scalp biopsy

เป็นวิธีการตรวจที่ไม่จำเป็นในการวินิจฉัยภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงโดยปกติ แต่สามารถนำมาใช้ช่วยในกรณีที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโรค โดยวิธีนี้จะเป็นวิธีที่ invasive method ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วยได้ โดยการตัดชิ้นเนื้อขนาด 4 มิลลิเมตร (punch biopsy) แบบ horizontal section หรือ vertical sections แล้วนำไปส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยจะพบพยาธิสภาพดังนี้<sup>(31)</sup>

- มีการเพิ่มขึ้นของรูขุมขนที่มีขนาดเล็กถ่วง (miniaturized hair follicles) ซึ่งขนาดของรูขุมขนจะมีขนาดที่หลากหลายแตกต่างกัน

- ค่า terminal hair : vellus hair ratio  $\leq$  4:1 ทำให้สงสัยภาวะนี้มากขึ้น และหาก terminal hair : vellus hair ratio  $\leq$  2:1 สามารถวินิจฉัยภาวะผมบางจากพันธุกรรมได้อย่างชัดเจน

- มีจำนวน telogen hairs เพิ่มขึ้น

- จำนวน terminal hair follicles ในชั้นไขมันลดลง

- มีการเพิ่มขึ้นของ fibrous tracts
- มี peri-infundibular inflammation เล็กน้อย

## 8. การวินิจฉัยแยกโรค

### 8.1 Telogen effluvium

ในระยะที่ลักษณะผมบางเป็นบางบริเวณ (pattern) ของหนังศีรษะยังไม่เห็นชัดเจน ภาวะผมบางจากพันธุกรรมควรวินิจฉัยแยกโรคกับโรค telogen effluvium เพราะทั้งสองภาวะนี้อาจจะมาด้วยผมร่วงมากเป็นบางช่วงได้ โดยที่ลักษณะอาการทางคลินิกของ telogen effluvium จะมีผมจะหลุดร่วงทั่ว ๆ ศีรษะ และความรุนแรงจะไม่ร่วงเกินร้อยละ 50 ของผมทั้งหมด และในกรณีที่ผมร่วงไม่มากก็อาจจะไม่เห็นภาวะผมบางชัดเจน เกิดจากสาเหตุได้หลายสาเหตุ อาจเกิดจากยาบางชนิด เช่น Acetretin, heparin, isotretinoin, lithium และ warfarin เป็นต้น อาการป่วยหรือโรคบางอย่าง, ความเครียด และการเปลี่ยนแปลงระดับของฮอร์โมน โดยเฉพาะผู้หญิงหลังคลอด เป็นต้น ดังนั้นการซักประวัติผู้ป่วยให้ละเอียดจึงเป็นสิ่งสำคัญในการช่วยวินิจฉัยโรคนี้ โดยสาเหตุเหล่านี้จะทำให้ผมในระยะ anagen เข้าสู่ระยะ telogen เร็วขึ้นทำให้มีปริมาณของ telogen hair มากกว่าปกติและมีการหลุดร่วงของ telogen hair มากกว่าปกติในเวลาถัดมา การตรวจด้วย trichogram นั้นจะพบว่ามี telogen hair มากกว่าร้อยละ 20<sup>(32)</sup>

### 8.2 Fibrosing alopecia in a pattern distribution (FAPD)

เป็นโรคผมร่วงแบบมีแผลเป็น (scarring alopecia) ชนิดหนึ่งและจัดเป็น subtype ของโรค lichen planopilaris (LPP) จะพบลักษณะทางคลินิกของทั้งสองโรคร่วมกันคือ ภาวะผมบางจากพันธุกรรม และโรค LPP โดยจะตรวจพบมีลักษณะของ LPP ในบริเวณที่มี hair miniaturization ดังนั้นในรายที่ภาวะผมบางจากพันธุกรรมดูมีบางบริเวณที่ผมหายไป และมีการอักเสบรอบ ๆ รูขุมขน จะต้องสงสัยภาวะนี้ไว้ด้วยถึงแม้จะพบได้ไม่บ่อยนัก หากสงสัยจะต้องตรวจยืนยันด้วยการตรวจทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อ (scalp biopsy)<sup>(33)</sup>

## 9. ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง สามารถส่งผลกระทบต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วยได้เป็นอย่างมาก อาทิ อาจก่อให้เกิดความเครียด สูญเสียความมั่นใจในตัวเอง มีปัญหาในการเข้าสังคม เก็บตัว มีผลต่อการเรียนการทำงาน คุณภาพชีวิตโดยรวมแย่ลง จนถึงขั้นร้ายแรงสุด อาจมีความคิดฆ่าตัวตายได้<sup>(34)</sup>



## 10. การพยากรณ์โรค

ภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง มีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยผมจะเริ่มร่วงบางมากขึ้นอย่างช้า ๆ โดยปกติจะเริ่มแสดงอาการได้ตั้งแต่เมื่อเริ่มเข้าสู่วัยรุ่นเป็นต้นไป ถึงแม้การดำเนินโรคจะเป็นไปอย่างช้า ๆ แต่การเริ่มการรักษาที่รวดเร็วตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกของโรคก็เป็นสิ่งที่สามารถช่วยป้องกันการเกิดภาวะผมร่วงที่อาจเป็นมากขึ้นในอนาคตได้

## 11. การรักษา

ปัจจุบันการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงในวัยเจริญพันธุ์มีทั้งการรักษาด้วยยาหลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1, การรักษาด้วยแสงความเข้มขั้นต่ำ, การรักษาด้วยกรดเลือดเข้มข้น, เทคนิคการปกปิด และการผ่าตัดปลูกผม อธิบายเพิ่มเติมดังนี้

ตาราง 1 แสดงวิธีการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์<sup>17)</sup>

Treatments for FPHL			
Product	Mechanism of Action	Treatment Recommendations	Pregnancy Category
Spironolactone	Antiandrogen, reduces testosterone levels, and competitive AR blocker	100-200 mg by mouth daily in divided doses	D
Cyproterone acetate	Antiandrogen, competitive AR blocker, decreases testosterone levels by suppressing luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone	2 mg cyproterone acetate by mouth daily generally prescribed together with an oral contraceptive, or cyproterone acetate 25-50 mg/d on days 1-10 of menstrual cycle	X
Flutamide	Antiandrogen, competitive AR blocker	62.5-250 mg by mouth once daily	D
Minoxidil	Unknown, vasodilatory and antiinflammatory effect	2% - 5% topical application once or twice daily to scalp	C

### 11.1 Topical minoxidil

เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA-approved medication) เพียงชนิดเดียวในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง ในรูปแบบ solution และ foam คือ 2% minoxidil solution และ 5% minoxidil foam โดยที่ 2% minoxidil solution กำหนดให้ทาวันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 1 มิลลิลิตร ในขณะที่ 5% minoxidil foam กำหนดให้ทาวันละครั้ง ครั้งละครึ่งฝ่า<sup>(35)</sup> ในประเทศไทย ยังไม่มีการจำหน่าย 5% minoxidil foam อย่างเป็นทางการ ในปัจจุบันจึงได้มีการนำ 3% และ 5% minoxidil solution มาใช้ในเวชปฏิบัติ โดยให้ทาวันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 1 มิลลิลิตร และ 1 ครั้ง ครั้งละ 1 มิลลิลิตร ตามลำดับ<sup>(7, 27)</sup>

สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของยา minoxidil ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ายาจะไปทำให้เส้นผมมีระยะ anagen phase ที่ยาวขึ้นและสามารถไปเพิ่มจำนวนของเส้นผมได้<sup>(10, 36)</sup> ผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของยา minoxidil คืออาจจะมีการหลุดร่วงของเส้นผมเพิ่มมากขึ้นในช่วง 4 – 6 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยา minoxidil ได้เนื่องจากยาจะไปเร่งให้มีการเปลี่ยนแปลงของรูขุมขนจากระยะ telogen phase ไปเป็นระยะ anagen phase ดังนั้นผมที่อยู่ในช่วง telogen phase จึงหลุดร่วงออกมามากขึ้นในช่วงแรก<sup>(27)</sup> นอกจากนี้ ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะขนขึ้นมากกว่าปกติ (hypertrichosis) โดยเฉพาะขนที่หน้า, ผื่นแพ้ระคายเคือง (irritant contact dermatitis), ผื่นแพ้สัมผัส (allergic contact dermatitis) ทั้งจากตัว propylene glycol ซึ่งเป็นส่วนประกอบ หรือจากตัวยา minoxidil เองก็ตาม<sup>(27)</sup>

### 11.2 Oral anti-androgen

#### 11.2.1 Spironolactone

เป็นยาทางเลือก (off-label drug) ที่นิยมใช้รองลงมาโดยจัดเป็น aldosterone antagonist มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างฮอร์โมน androgen จากรังไข่ และไปแย่งจับกับตัวรับของ androgen (androgen receptor) กับฮอร์โมน testosterone และ dihydrotestosterone ที่เซลล์เป้าหมาย ขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาภาวะผมร่วงจากพันธุกรรมในเพศหญิง คือวันละ 100 – 200 มิลลิกรัม<sup>(10, 11)</sup>

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ เช่น ภาวะโพแทสเซียมที่สูงขึ้น ซึ่งจากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่าในผู้ป่วยหญิงที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปีที่มีสุขภาพดีและไม่มีประวัติป่วยเป็นโรคไตมาก่อน ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจติดตามค่าโพแทสเซียมในเลือด<sup>(37, 38)</sup> สำหรับผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจพบได้ อาทิ อาการความดันโลหิตต่ำ (hypotension), ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ (menstrual irregularities), อ่อนเพลีย, อาการเจ็บเต้านม (breast tenderness),



ปวดศีรษะ (headache) และยาชนิดนี้ยังไม่ควรใช้ในผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์ (pregnancy category D) ดังนั้น ผู้ป่วยหญิงที่มีแนวโน้มจะตั้งครรภ์ หากจำเป็นต้องรับประทานยาไปโรนแลคโตนต้องรับประทานยาคุมกำเนิด หรือคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่น ๆ ร่วมด้วยเสมอ เพื่อป้องกันการเกิดการตั้งครรภ์ขึ้น<sup>(11)</sup>

### 11.2.2 Flutamide

อีกหนึ่งยาทางเลือก (off-label drug) ที่ใช้ในการรักษาภาวะผมร่วงจากพันธุกรรมในเพศหญิง จัดเป็นยาในกลุ่มที่ต่อต้านการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน androgen โดยการไปยับยั้งการจับกันของฮอร์โมน androgen กับตัวรับ ขนาดที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาภาวะผมร่วงจากพันธุกรรมในเพศหญิงคือวันละ 62.5 – 250 มิลลิกรัม<sup>(11)</sup> โดยงานวิจัยของ Roberto และคณะ ปี 2011<sup>(17)</sup> ที่ศึกษาการใช้ยา flutamide ที่ขนาดต่าง ๆ กันเป็นระยะเวลา 4 ปี โดยที่ในช่วงสองปีแรกใช้ยาขนาดวันละ 125 – 250 มิลลิกรัม ผลพบว่าภาวะผมร่วงบางลดลง ในขณะที่ในปีที่สามและสี่ใช้ยาในขนาดวันละ 62.5 มิลลิกรัม ไม่พบการหลุดร่วงของเส้นผมเพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าการใช้ flutamide ที่ขนาดวันละ 250 มิลลิกรัม ก่อให้เกิดผลข้างเคียงคือพบ 4% ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ในตับ (increased transaminase enzymes) ทำให้มีผู้วิจัยบางส่วนขอถอนตัวออกจากการวิจัย นอกจากนี้ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจพบได้ ได้แก่ ความรู้สึกทางเพศลดลง (loss of libido), มีผลต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal distress) และตับวาย (liver failure) ซึ่งเจอได้น้อย ในปัจจุบันยาชนิดนี้ยังไม่ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายนักในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรม และข้อมูลงานวิจัยก็ยังมีจำนวนจำกัดอยู่

### 11.2.3 Cypoterone acetate

เป็นยาทางเลือกชนิดหนึ่ง (off-label drug) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้านการทำงานของฮอร์โมน androgen โดยการไปยับยั้งการจับกันของฮอร์โมน androgen และตัวรับ (androgen receptors) ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือวันละ 50 มิลลิกรัม ในวันที่ 5 – 15 ของรอบเดือน ร่วมกับการกินยาเม็ดคุมกำเนิด ethinyl estradiol (EE) ในวันที่ 5 – 25 ของรอบเดือน โดยยาชนิดนี้สามารถยับยั้ง peripheral reaction ของฮอร์โมน androgen ได้เป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี<sup>(27)</sup> ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อผลข้างเคียงต่าง ๆ อาทิ น้ำหนักขึ้น, ประจำเดือนมาไม่ปกติ, ความต้องการทางเพศลดลง, เจ็บเต้านม, ภาวะเพศผิดปกติในทารกในครรภ์เพศชาย (feminization) จึงจัดเป็นยาใน pregnancy category X รวมถึงผลข้างเคียงที่สำคัญที่อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิตได้ นั่นคือการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ยาชนิดนี้จึงไม่นิยมนำมาใช้ในเวชปฏิบัติมากนัก<sup>(8, 11, 18, 19)</sup>

### 11.3 Camouflaging products

เป็นการใช้สารปกปิดเพื่อช่วยในการอำพรางภาวะผมบาง เหมาะสำหรับผู้ที่มีภาวะผมบางในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารปกปิดส่วนใหญ่มักจะทนต่อเหงื่อและน้ำ แต่สามารถล้างออกด้วยแชมพูสระผม ตัวอย่างสารปกปิดที่มักนิยมนำมาใช้กันได้แก่ hair building fiber, สเปรย์เพิ่มความหนาของเส้นผม (scalp spray thickeners), alopecia masking lotion, สารทาเพิ่มความเงาของผม (topical shading) โดยลักษณะสภาพหนังศีรษะของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน ก็จะมีคามเหมาะสมกับผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันเช่นกัน อาทิ ผู้ป่วยที่มีหนังศีรษะมันหรือหนังศีรษะปกติ เหมาะสมที่จะใช้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นฝุ่นผงหรือแป้งได้ดี เนื่องจากหนังศีรษะสามารถดูดซึมผลิตภัณฑ์ได้ดี และช่วยป้องกันภาวะหนังศีรษะมันได้อีกด้วย ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีสภาพหนังศีรษะแห้ง การใช้ผลิตภัณฑ์สารปกปิดชนิดครีมจะสามารถป้องกันความแห้งของหนังศีรษะได้ดีกว่า<sup>(10, 39)</sup>

### 11.4 Hair replacement

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะผมบางระดับปานกลางถึงรุนแรง การใช้สารปกปิดอาจไม่เพียงพอ ดังนั้นการใช้ผลิตภัณฑ์จำพวก hairpiece และ wig จึงเป็นแนวทางเลือกที่เหมาะสมกว่า<sup>(39)</sup>

### 11.5 Hair transplantation

เป็นการรักษาด้วยการผ่าตัดนำเส้นผมที่อยู่ด้านหลังของศีรษะ (donor area) ย้ายมายังบริเวณหนังศีรษะที่มีผมบาง ระยะเวลาที่ทำในแต่ละรอบจนกระทั่งเริ่มเห็นผลจะอยู่ที่ประมาณ 6 เดือน<sup>(39, 40)</sup> สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น หน้าบวม (facial edema), หนังศีรษะบวมแดง (scalp swelling and erythema), สะเก็ดบริเวณหนังศีรษะ (crusting), ภาวะเลือดออกหลังการผ่าตัด, การติดเชื้อ (infection), ปวดศีรษะ (temporary headache), รอยแผลเป็นที่หนังศีรษะ (abnormal scarring) เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม โดยส่วนใหญ่แล้วการทำ hair transplantation ในผู้หญิงยังไม่ค่อยเป็นที่นิยมเท่ากับในผู้ชาย<sup>(39)</sup>

## 12. วิธีการวัดผล

ในปัจจุบันมีวิธีที่นิยมที่สามารถนำมาใช้ในการประเมินภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง (female pattern hair loss) ดังต่อไปนี้

### 12.1 Quantitative videodermoscope

เป็นวิธีที่ได้รับความนิยม มีมาตรฐานได้รับการยอมรับในทางคลินิก โดยสามารถวัดได้ทั้งค่าความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) และขนาดของเส้นผม (hair diameter) ดังนั้นจึงจัดเป็นการวัดแบบ objective outcome ซึ่งจะมีการใช้เครื่องมือที่เรียกว่า

Folliscope® (LeedM Corporation, Seoul, South Korea)<sup>(41)</sup> ซึ่งเป็นกล้องดิจิทัลที่มีกำลังขยายสูงเชื่อมต่อกับระบบคอมพิวเตอร์ (computerized hand-held USB camera PT system) และมีการใช้โปรแกรมเฉพาะในการวิเคราะห์ข้อมูลของเส้นผม โดยที่กล้องดิจิทัลกำลังขยายสูงจะจับภาพด้วยซอฟต์แวร์ Folliscope PT® ซึ่งจะวิเคราะห์ภาพที่กำลังขยาย 50 เท่าในบริเวณพื้นที่ 36.48 ตารางมิลลิเมตร โดยที่การวัดความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) หน่วยเป็นจำนวนของเส้นผมต่อ 1 ตารางเซนติเมตร และการวัดขนาดเส้นผม (hair diameter) หน่วยเป็นไมโครเมตร สำหรับตำแหน่งในการวัดจะทำการวัดในตำแหน่งกระหม่อม (vertex area) บนหนังศีรษะโดยจะมีวิธีกำหนดจุดในการวัดให้เป็นจุดเดิม เพื่อเป็นจุดอ้างอิงในตำแหน่งเดิมของการวัดแต่ละครั้ง เพื่อทำการเปรียบเทียบค่าความหนาแน่นเส้นผม (hair density) และขนาดเส้นผม (hair diameter) ทั้งก่อนและหลังการรักษาว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร<sup>(42)</sup>

### 12.2 Global photography

เป็นการประเมินความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวม โดยการถ่ายภาพบริเวณหนังศีรษะและเส้นผมของผู้ป่วยแบบ global photographic view ที่มุมมอง 45 องศา (frontal view) และ 90 องศา (vertex view) แล้วทำการเปรียบเทียบกันในช่วงก่อน, ระหว่างและ หลังการรักษาเสร็จสิ้น ซึ่งการถ่ายภาพในแต่ละครั้งจะต้องกำหนด ระยะการถ่ายภาพแสง และท่าของผู้ป่วยให้คงที่<sup>(43)</sup> ภาพถ่ายทั้งหมดจะถูกบันทึกไว้ภายในด้วยกล้องดิจิทัลที่มีความละเอียดสูง สำหรับการประเมินภาพถ่ายมักใช้หลักเกณฑ์การประเมินการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของเส้นผมด้วยเกณฑ์ 7-point rating scale<sup>(42)</sup> ดังนี้

- 3 greatly decreased
- 2 moderately decreased
- 1 slightly decreased
- 0 unchanged
- 1 slightly increased
- 2 moderately increased
- 3 greatly increased

### 12.3 10-point visual analog scale

เป็นการประเมินความพึงพอใจต่อผลของการรักษาของตัวผู้ป่วยเองหลังการรักษาเสร็จสิ้น ผ่านทางเกณฑ์ 10-point visual analog scale<sup>(44)</sup>

#### 12.4 แบบประเมินคุณภาพชีวิต (quality of life)

ประกอบด้วยชุดคำถามเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตที่ให้ผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินเองถึงผลของการรักษาต่อคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่ได้มีข้อตกลงว่าเครื่องมือการวัดคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพเครื่องมือไหนที่เหมาะสมมากที่สุดกับการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่มีปัญหาผื่นร่วนผบบบาง แต่เครื่องมือที่มักนิยม ได้แก่ Dermatology Life Quality Index (DLQI), Dermatology Quality of Life Scales (DQOLS) และ Skindex ซึ่ง Skindex จัดเป็นแบบสอบถามในการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่นิยมนำมาใช้ในปัจจุบันกันเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีความถูกต้องเที่ยงตรง น่าเชื่อถือและมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลง โดย Skindex จะแบ่งออกเป็น 3 ประเภทหลัก ๆ เรียงตามการพัฒนาของเครื่องมือ คือ skindex 29, skindex 16 และ skindex 17 ซึ่งโดยภาพรวมแล้วคำถามจะครอบคลุมใน 3 ด้านที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตดังนี้ ด้านลักษณะอาการ, ด้านอารมณ์ และด้านหน้าที่หรือความสามารถ ซึ่งในคำถามแต่ละข้อก็จะแบ่งระดับคะแนนความถี่หรือความบ่อยในหัวข้อนั้น ๆ ที่ส่งผลต่อการดำเนินชีวิต หลังจากนั้นจะรวมคะแนนในแต่ละด้าน แล้วจึงนำคะแนนรวมของแต่ละด้านมาแปลงเป็น 0 – 100 คะแนน เพื่อแปลผลการส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตต่อไป<sup>(45-48)</sup>

### การใช้ยา spironolactone ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยและผลข้างเคียงของยา spironolactone ที่ขนาดต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ดังแสดงในตารางที่ 2

ในปี ค.ศ. 2005 Sinclair และคณะ<sup>(3)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ RCT ในกลุ่มผู้หญิงจำนวน 80 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะผมร่วงจากพันธุกรรม โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา spironolactone ในขนาดวันละ 200 มิลลิกรัม กับยา cyproterone acetate ขนาดวันละ 50 – 100 มิลลิกรัม เมื่อประเมินผลการรักษาผ่านทางภาพถ่าย global photography ซึ่งใช้เกณฑ์ 3-point rating scale ในการประเมิน พบว่าผลการรักษาระหว่างทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีแนวโน้มที่แตกต่างกัน ผลรวมของการรักษาทั้ง 2 วิธี เป็นดังนี้ หญิงจำนวน 35 ราย (44%) มีการงอกของผมเกิดขึ้นใหม่, หญิงอีกจำนวน 35 ราย (44%) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผม และ หญิงจำนวน 10 ราย (12%) ยังมีการหลุดร่วงของเส้นผมต่อเนื่อง

ในปี ค.ศ. 2009 Yazdabadi และคณะ<sup>(4)</sup> ได้รายงานเคสเด็กหญิงอายุ 9 ปี ที่มีภาวะผมบางจากพันธุกรรมในระดับความรุนแรง Sinclair scale ระดับ 2 โดยได้รับการรักษาด้วยยา spironolactone ในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลพบว่า Sinclair scale จากระดับ 2 เปลี่ยนมาเป็นระดับ 1 จากการประเมินผ่าน global photography ก่อนและหลังการรักษาที่ 6 เดือน รวมทั้งให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถาม ก็พบว่ามีการหลุดร่วงของผมลดลง และมีการงอกใหม่ของเส้นผมเพิ่มขึ้น โดยไม่ได้รายงานในเรื่องผลข้างเคียงใด ๆ

ในปี ค.ศ. 2015 Famenini และคณะ<sup>(5)</sup> ได้ทำการศึกษาโดยแบ่งเป็น 2 ส่วน โดยที่การศึกษาแรกเป็นการศึกษาแบบ retrospective study ทำการศึกษาในกลุ่มผู้หญิงจำนวน 19 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา spironolactone ในขนาดเฉลี่ยวันละ 110 มิลลิกรัม ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรม ผลปรากฏว่า หญิงจำนวนร้อยละ 31.6 รู้สึกว่ามีการเพิ่มขึ้นของเส้นผมอย่างชัดเจน ในขณะที่หญิงจำนวนร้อยละ 42.1 รู้สึกว่ามีการเพิ่มขึ้นของเส้นผมเล็กน้อย และจำนวนร้อยละ 26 ไม่รู้สึกถึงการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ในขณะที่การศึกษาส่วนที่สองเป็น survey study เป็นการสอบถามผู้หญิงที่ได้รับการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมด้วยยา spironolactone จำนวน 20 ราย พบว่า ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ในการรักษาคือวันละ 110 มิลลิกรัม หญิงจำนวนร้อยละ 10 รู้สึกว่ามีการเพิ่มขึ้นของเส้นผมอย่างชัดเจน และหญิงจำนวนร้อยละ 20 รู้สึกว่ามีการเพิ่มขึ้นของเส้นผมเล็กน้อย ในขณะที่หญิงจำนวนร้อยละ 45 ไม่รู้สึกถึงการเปลี่ยนแปลงใด ๆ, หญิงร้อยละ 15 ไม่ตอบ สนองต่อการรักษา และร้อยละ 15 อากาผมบาง แยก โดยสรุปเมื่อทำการรวมข้อมูลของทั้งสองการศึกษา พบว่าร้อยละ 74.3 ของหญิงที่ได้รับ

การรักษาด้วยยา spironolactone มีการเพิ่มของเส้นผมที่มากขึ้นหรือไม่มีการหลุดร่วงของเส้นผมที่มากไปจากเดิม

ในปี ค.ศ. 2019 Palaskar และคณะ<sup>(1)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงด้วยยา spironolactone ในขนาดวันละ 200 มิลลิกรัม โดยทำการศึกษาในผู้หญิงจำนวน 94 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการรักษาด้วยยาทา 5% minoxidil ทาวันละ 2 ครั้งเพียงอย่างเดียว เทียบกับกลุ่มที่สองที่ได้รับการรักษาด้วยยาทา 5% minoxidil ทาวันละ 2 ครั้งร่วมกับการรับประทานยาสไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 200 มิลลิกรัม ผลปรากฏว่าค่าเฉลี่ยของ Sinclair scale (mean  $\pm$  SD) ก่อนและหลังการรักษาที่ 6 เดือนในกลุ่มแรกคือ  $2.93 \pm 0.63$  เปลี่ยนไปเป็น  $2.85 \pm 0.68$  ในขณะที่ในกลุ่มที่สอง Sinclair scale มีค่า  $3.02 \pm 0.64$  และเปลี่ยนไปเป็น  $2.56 \pm 0.50$  ซึ่งจะเห็นได้ว่าที่ 6 เดือนหลังการรักษา กลุ่มที่รักษาด้วยยาทา 5% minoxidil ร่วมกับการกินยา spironolactone ในขนาดวันละ 200 มิลลิกรัม มีค่าการเปลี่ยนแปลงของ Sinclair scale ที่ดีกว่ากลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.02$ )

ต่อมาในปี ค.ศ. 2020 Burns และคณะ<sup>(2)</sup> ได้ทำการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analysis) ในกลุ่มหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะผมร่วงจากพันธุกรรมจำนวน 79 ราย โดยศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา spironolactone พบว่าหญิงจำนวนร้อยละ 53 ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยา spironolactone เพียงอย่างเดียว ในขณะที่อีกร้อยละ 47 ได้รับการรักษาด้วยการรับประทานยา spironolactone ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ ได้แก่ ยาทา minoxidil, การรักษาด้วยแสงความเข้มขั้นต่ำ หรือ การรับประทานธาตุเหล็กเสริม โดยที่ขนาดเฉลี่ยของยา spironolactone ที่ใช้คือ วันละ 100 มิลลิกรัม ผลการศึกษาพบว่า หญิงทุกคนมีค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ Sinclair scale ที่ดีขึ้นหรือคงที่เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของ Sinclair scale (mean change) รวมคือ 0.65 และงานวิจัยนี้ ยังพบว่าอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นไม่ได้ขึ้นกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ สำหรับผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดคือ อาการมึนศีรษะ (dizziness) โดยไม่พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงใดที่เป็นอันตราย อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางส่วนขอลดขนาดยาและหยุดยา spironolactone ไปเนื่องจากทนผลข้างเคียงไม่ได้



ตาราง 2 แสดงการใช้ยา spironolactone ในการรักษาภาวะผมร่วงจากพันธุกรรมในเพศหญิง

Authors	Study design	N	Population	Intervention	Duration of treatment	Results	Side effects
Sinclair R. et al., 2005 <sup>(3)</sup>	RCT	80	12-79 years women; Sinclair scale grade 1-5	Group 1 (n=40) spironolactone 200 mg/day Group 2 (n=40) cyproterone acetate 50-100 mg/day	6 mo 12 mo 24 mo	Global photography : 3-point rating scale - no significant difference result between groups - The results of 2 groups were combined 35 (44%) : hair regrowth 35 (44%) : no clear change in hair density 10 (12%) : continued hair loss	-

ตาราง 2 (ต่อ)

Authors	Study design	N	Population	Intervention	Duration of treatment	Results	Side effects
Yazdabadi A. et al., 2009 <sup>(4)</sup>	Case report	1	A 9-year old prepubertal girl; Sinclair scale grade 2	spironolactone 100 mg/day	6 mo	Global photography : Sinclair grade - improvement of Sinclair grade 2 --> 1 <u>Patient assessment</u> : - Decreased hair shedding and increase in hair density	The patient did not report any side effects
Famenini S. et al., 2015 <sup>(5)</sup>	Retrospective analysis	39	No data	Retrospective study group (n=19) spironolactone 110 mg/day (mean dose) Survey study group (n=20) spironolactone 110 mg/day (mean dose)	7-20 mo (in retrospective study group)	<u>Patient assessment</u> : - Retrospective study group 31.6% increased hair thickness 42.1% mild improvement 26% no change - Survey study group 10% increased hair thickness 20% mild improvement 45% no change 15% worse thinning 15% no response - Combine study : 74.3% of patients reported stabilization or improvement of their disease	No significant serious adverse effects among 2 study groups



Authors	Study design	N	Population	Intervention	Duration of treatment	Results	Side effects
Palaska N. et al., 2019 <sup>(1)</sup>	RCT	94	18-50 years women; Sinclair scale grade 2 and above	Group 1 (n=48) topical 5%minoxidil 1 ml bid -Group 2 ( n=46) topical 5% minoxidil 1 ml bid combination with spironolactone 100-200 mg/day	2 mo 6 mo 12 mo	Global photography :Sinclair grade (mean±SD) - At 6 mo : both groups improved Sinclair grade from baseline ; gr.2 significantly higher mean Sinclair grade than gr.1 (p = 0.02) Gr1: 2.93±0.63 --> 2.85±0.68 Gr2: 3.02±0.64 --> 2.56±0.50 <u>Patient assessment:</u> - At 12 mo : gr2. had significantly higher of improvement in WAAQOL score than gr1. (p<0.001)	- Both groups reported dryness, headache, hypertrichosis and skin irritation - In gr.2 patients reported breast tenderness and irregular menses.

ตาราง 2 (ต่อ)

Authors	Study design	N	Population	Intervention	Duration of treatment	Results	Side effects
Burns L.J. et al., 2020 <sup>(2)</sup>	Retrospective analysis	79	21-79 years women; Sinclair scale grade 1-5	Group1 (n=42) spironolactone 100 mg/day -Gr2( n=37) spironolactone 100 mg/day in combination with topical minoxidil/ low-level laser light device/iron supplementation	6 mo	<u>Global photography</u> : Sinclair grade (mean change) - All patients maintained or improved Sinclair grade with total mean change 0.65 Sinclair grade range 1.5-2.0 increased by 0.32 Sinclair grade range 2.5-3.0 increased by 0.93 Sinclair grade of 3.5-4.0 increased by 1.19	- Dizziness, menstrual spotting, nausea, breast tenderness, increased urination, self resolving hyperkalemia - some patients required spironolactone dose reduction (14%) or discontinuation (4%) due to side effects

### บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบงานวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้าที่มีการเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มแบบสุ่ม มีการปกปิดผู้ประเมินและผู้เข้าร่วมงานวิจัย (prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study)

#### กลุ่มเป้าหมายงานวิจัย (Target population)

ผู้หญิงในวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะผมบางจากพันธุกรรมในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (Ludwig grade I – II)

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

การวิจัยมีวัตถุประสงค์หลักคือเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ด้วยยารับประทาน spironolactone ในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอก โดยในทั้งสองกลุ่มของการศึกษาจะได้รับการรักษาด้วยยาทา 3% minoxidil ร่วมไปด้วย โดยต้องการประเมินผลการรักษาด้วยการเปรียบเทียบค่าความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) และขนาดของเส้นผม (hair diameter) ที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างก่อนและหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ โดยวิธี quantitative videodermoscopy

แต่เนื่องด้วยจากการศึกษาวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับการใช้ยาสไปโรโนแลคโตนในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงที่ผ่านมา นั้น ยังไม่มีการศึกษาใดที่รายงานผลลัพธ์ของการรักษาออกมาเป็นค่าความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมมาก่อน ดังนั้นในโครงการวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงมีความประสงค์ให้เป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) โดยกำหนดขนาดของตัวอย่างในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 20 ราย โดยจะแบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่ม ดังนี้

- กลุ่ม A : รับประทานยา spironolactone วันละ 100 มิลลิกรัม  
ร่วมกับทายา 3% minoxidil วันละ 2 ครั้ง จำนวนทั้งสิ้น 20 ราย
- กลุ่ม B : รับประทานยาหลอก  
ร่วมกับทายา 3% minoxidil วันละ 2 ครั้ง จำนวนทั้งสิ้น 20 ราย

แต่เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษานั้นนานถึง 24 สัปดาห์ จึงอาจทำให้มีผู้เข้าร่วมวิจัยบางรายไม่สามารถมาตามนัดได้จนจบการศึกษา จึงกำหนดอัตรา drop out ไว้ที่ร้อยละ 20 คิดเป็นจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิ้น 48 ราย โดยแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มละ 24 ราย

### การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครเพศหญิงที่เข้ามารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะผมบางจากพันธุกรรมในระดับน้อยหรือปานกลาง (female pattern hair loss) โดยผ่านการประชาสัมพันธ์ที่ศูนย์ผิวหนังฯ และทางสื่อออนไลน์ (social media) เป็นการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบ consecutive sampling โดยจะคัดเลือกจากอาสาสมัครทุกรายที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกและมีความยินดีจะเข้าร่วมโครงการ

### การสุ่ม (Randomization) การปิดบังการจัดสรร (Allocation concealment)

ผู้วิจัยเลือกใช้วิธี block randomization ในการแจกแจงยาให้แก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยเรียงตามลำดับหมายเลขของผู้เข้าร่วมงานวิจัย ซึ่งจะได้รับการสุ่มว่าจะได้รับยาในกลุ่ม A หรือกลุ่ม B จำนวนกลุ่มละ 24 ราย รวมเป็นจำนวนทั้งสิ้น 48 ราย โดยทำการสุ่มผ่านระบบคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม [www.randomization.com](http://www.randomization.com) และเพื่อเป็นการรักษา allocation concealment และ blinding ทางผู้ช่วยวิจัยจะเป็นผู้ทำการสุ่มและแจกยาให้แก่อาสาสมัคร ซึ่งในการสุ่มอาสาสมัครจำนวน 48 รายจะถูกจัดแบ่งออกเป็น block ละ 4 คน จำนวน 6 block และ block ละ 6 คน จำนวน 4 block โดยที่อาสาสมัครในกลุ่ม A ให้รับประทานยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ในขณะที่กลุ่ม B ให้รับประทานยาหลอก ซึ่งทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษาด้วยยาทา 3% minoxidil โดยให้ทาครั้งละ 1 ซีซีวันละสองครั้งไปด้วย ทั้งนี้ผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะไม่ทราบเลยว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยถูกจัดอยู่ในกลุ่มการรักษาแบบใดจนเสร็จสิ้นการศึกษา

### เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัคร

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. อาสาสมัครเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะผมบางจากพันธุกรรม (female pattern hair loss) ในระดับน้อยถึงปานกลาง (Ludwig grade I – II)
2. มีอายุระหว่าง 18 – 45 ปี

3. ยังไม่หมดประจำเดือน
4. สามารถมาพบแพทย์ตามนัดได้
5. ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และได้ลงลายลักษณ์อักษรเป็นหลักฐานในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (inform consent form)

6. มีประวัติการได้รับวัคซีนป้องกัน COVID-19 อย่างน้อย 2 เข็มขึ้นไป โดยแต่ละเข็มมีระยะห่างที่เหมาะสมตามคำแนะนำของ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. มีประวัติเจ็บป่วยเป็นโรคไต โรคตับ โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคมะเร็ง หรือโรค Addison's
2. มีประวัติครอบครัวเป็นโรคมะเร็งเต้านมในญาติสายตรง (first-degree relatives)
3. มีประวัติแพ้ยา spironolactone หรือยา minoxidil
4. รับประทานยาที่อาจเกิดปฏิกิริยา (drug interaction) กับ spironolactone เช่น ACE inhibitors, angiotensin II antagonists, heparin, low molecular weight heparin, lithium, digoxin, cholestyramine และยา corticosteroids เป็นต้น
5. กำลังตั้งครรภ์ หรืออยู่ระหว่างการให้นมบุตร
6. ไม่ได้คุมกำเนิดเมื่อมีเพศสัมพันธ์หรือใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพต่ำ อันได้แก่ การนับวัน และการหลั่งภายนอก
7. ใช้วิธีคุมกำเนิดชนิดที่มีฮอร์โมน อันได้แก่ ยารับประทานคุมกำเนิด ยาฉีดคุมกำเนิด ยาฝังคุมกำเนิด และ การใช้แผ่นแปะคุมกำเนิด
8. พบมีภาวะความดันโลหิตต่ำกว่าปกติ ( $< 90/60$  mmHg) ก่อนเข้าร่วมวิจัย
9. ตรวจพบมีความผิดปกติของการทำงานของไต หรือ โซเดียม/โพแทสเซียมในเลือดจากการตรวจเลือดก่อนเข้าร่วมการวิจัย ดังนี้
  - ค่า GFR  $< 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> หรือ ค่า creatinine  $> 1.1$  mg/dL
  - ค่าโพแทสเซียมในเลือด  $< 3.5$  mEq/L หรือ  $> 5.1$  mEq/L
  - ค่าโซเดียมในเลือด  $< 135$  mmol/L หรือ  $> 145$  mmol/L
10. มีประวัติการใช้ยาชนิดรับประทานที่มีผลต่อการงอกของเส้นผม ภายในระยะเวลา 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย เช่น finasteride, dutasteride, flutamide, minoxidil, cyproterone acetate, spironolactone, cimetidine, diazoxide, cyclosporine, ketoconazole, steroids, ยาเคมีบำบัด, ยาแก้น้ำกัด และ ยาขยายหลอดเลือด เป็นต้น

11. มีประวัติการใช้ยาชนิดทาที่มีผลต่อการงอกของเส้นผม ภายในระยะเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย อันได้แก่ ยาทา minoxidil, ยาทา finasteride และ ยาทา dutasteride

12. มีประวัติการใช้แชมพู/เซรั่มใส่หนังศีรษะที่มีฤทธิ์ลดการหลุดร่วง/กระตุ้นการงอกของเส้นผม ภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย ทั้งนี้รวมไปถึงแชมพูยา ketoconazole

13. มีประวัติการรักษาภาวะผมร่วงด้วยวิธีอื่น ภายในระยะเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย เช่น แสงความเข้มชั้นต่ำ (low-level laser/light therapy) หรือ เกร็ดเลือดเข้มข้น (platelet-rich plasma) เป็นต้น

14. มีประวัติได้รับการผ่าตัดปลูกผม (hair transplantation) มาก่อน

15. มีโรคประจำตัวอื่นที่อาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะผมร่วงได้ อาทิ โรคไทรอยด์ (hypo/hyperthyroidism), โรคโลหิตจาง (anemia), โรคที่มีความผิดปกติในระบบย่อยและดูดซึมอาหาร และโรคดึงผมตัวเอง (trichotillomania)

16. มีประวัติควบคุมอาหารอย่างเคร่งครัด หรือมีความผิดปกติเกี่ยวกับการกิน

17. มีประวัติเป็นโรคผิวหนังชนิดอื่น ๆ ที่บริเวณหนังศีรษะ อาทิ โรคเซ็บเดิม (seborrheic dermatitis), โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) และ โรคเชื้อราที่หนังศีรษะ (tinea capitis)

**เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครออกในระหว่างการการศึกษา (discontinuation criteria)**

1. เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาจำเป็นต้องหยุดยา อาทิ anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome และ DRESS syndrome

2. เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่อาจจะเป็นอันตรายต่ออาสาสมัคร อาทิ

- ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) เมื่อโพแทสเซียมในเลือด > 5.4 mEq/L หรือ เมื่อโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 5.2 – 5.4 mEq/L ติดต่อกันสองครั้ง เมื่อตรวจติดตาม

- ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) เมื่อโซเดียมในเลือด > 135 mmol/L

- ภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) เมื่อค่าความดันโลหิต < 90/60 mmHg

3. เป็นความสมัครใจของอาสาสมัครที่ต้องการยุติการเข้าร่วมโครงการวิจัย

## อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. ยา spironolactone ชนิดเม็ด ขนาดเม็ดละ 100 มิลลิกรัม ยี่ห้อ “Hyles (ไฮเลส) 100” ผลิตโดยบริษัท เบอรลินฟาร์มาซูติคอลลินด์สตรี้ จำกัด
2. ยา minoxidil ชนิดทาภายนอก ขนาดความเข้มข้น 3% ในรูปแบบ solution ยี่ห้อ “Nuhair (นูแฮร์) 3” ผลิตโดยบริษัท โปลิฟาร์ม จำกัด (แบบไม่ติดฉลากบนขวดยา) ปริมาตรขวดละ 60 มิลลิลิตร
3. ยาหลอกชนิดเม็ดที่มีลักษณะภายนอกเหมือนยาไฮเลสทุกประการ ประกอบด้วยสาร microcrystalline cellulose (Avicel®PH102) และ fumed silica (Aerosil®) ผลิตโดยบริษัท บางกอกแล็บแอนด์คอสเมติก จำกัด
4. กล้อง videodermoscope ยี่ห้อ Folliscope® (LeedM Corporation, Seoul, South Korea) เป็นกล้องกำลังขยายสูงสามารถเชื่อมต่อกับระบบคอมพิวเตอร์และโปรแกรมซอฟต์แวร์ Folliscope PT® (ภาพประกอบ 5)
5. กล้องดิจิทัลยี่ห้อ Canon รุ่น 500D ความละเอียดสูง 15.1 ล้านพิกเซล
6. อุปกรณ์ stereotactic device สำหรับยึดกล้องดิจิทัลและจัดท่าทางในการถ่ายรูปให้คงที่ทุกครั้ง (ภาพประกอบ 6)
7. เครื่องฝังสีกึ่งถาวร (semi-permanent tattoo makeup device kit) ยี่ห้อ Charmant II (SEONGYUN Co., Ltd, Gyeonggi-do, South Korea) (ภาพประกอบ 7)
8. สีสำหรับสักหนังศีรษะจาก Hair Scalp Center ([www.hairscalpcenter.com](http://www.hairscalpcenter.com)) ซึ่งเป็นสีที่จะอยู่บนหนังศีรษะประมาณ 1 ปี (ภาพประกอบ 8)
9. เอกสารบันทึกข้อมูลประจำตัวของผู้เข้าร่วมงานวิจัย (case report form, CRF) ซึ่งประกอบด้วย
  - แบบสอบถามข้อมูลประวัติผู้เข้าร่วมงานวิจัย
  - แบบบันทึกการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลวิจัยที่ต้องการศึกษา
  - แบบประเมินความพึงพอใจต่อการรักษา
  - แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษา
10. เอกสารอธิบายข้อมูลและขั้นตอนการวิจัย (patient information sheet)
11. ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (informed consent form)
12. บัตรนัดหมายสำหรับการติดตาม





ภาพประกอบ 5 แสดงกล้อง videodermoscope ยี่ห้อ Folliscope®



ภาพประกอบ 6 แสดงอุปกรณ์ stereotactic device

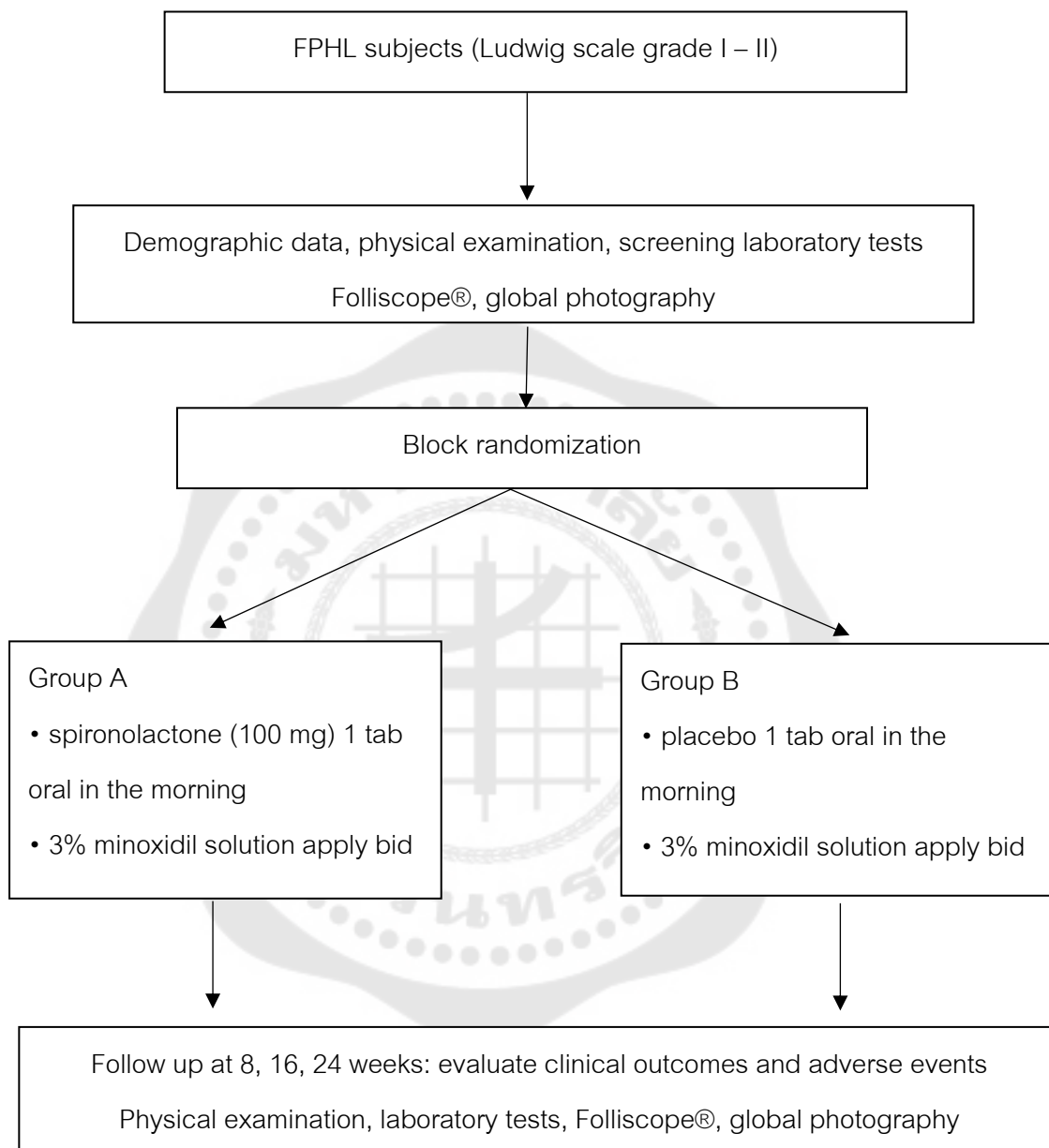


ภาพประกอบ 7 แสดงเครื่องฝังสีกึ่งถาวร



ภาพประกอบ 8 แสดงสีสำหรับสักหนังศีรษะ

## Protocol flow chart



ภาพประกอบ 9 แสดง protocol flow chart

## ขั้นตอนการทำวิจัย (Study process)

### วันคัดกรองและเริ่มวิจัย (screening and enrollment visit, วันที่ 0)

ก่อนเริ่มโครงการ ทางผู้วิจัยได้ดำเนินการขอรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ทั้งนี้ผู้วิจัยได้ผ่านการอบรมความรู้พื้นฐานเรื่อง “หลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์” (Fundamental Principles of Research Ethics) และ “แนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี” (GCP online training) และได้ลงทะเบียนงานวิจัยทางคลินิกของไทย (Thai Clinical Trials Registry, TCTR) ซึ่งหลังจากที่ผ่านกระบวนการขอรับรองจริยธรรมและลงทะเบียนเสร็จเรียบร้อยแล้ว ผู้วิจัยจึงเริ่มการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าโครงการวิจัย โดยคัดเลือกตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ข้างต้น ผู้วิจัยอธิบายและให้ข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการรักษาให้กับอาสาสมัครอย่างละเอียด โดยแจ้งทั้งข้อดี ข้อเสียและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการรักษา รวมถึงแนวทางการแก้ไข และการติดตามอาสาสมัคร ต่อมาให้อาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ลงชื่อแสดงความยินยอมในแบบฟอร์มยืนยันการยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

แล้วผู้วิจัยจึงทำการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ชั่งประวัติตรวจร่างกาย วัดสัญญาณชีพโดยหากอาสาสมัครมีความดันโลหิตต่ำกว่า 90/60 มิลลิเมตรปรอท ผู้วิจัยจะไม่คัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการวิจัย หลังจากนั้นตรวจคัดกรองการตั้งครรภ์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยใช้ชุดทดสอบการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ (urine pregnancy test) และตรวจเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไต และระดับเกลือแร่ในเลือด โดยเจาะเลือด 1 – 3 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจค่า creatinine, sodium และ potassium ในเลือด เมื่อได้รับผลตรวจเลือดเพื่อคัดกรองแล้ว ผู้วิจัยจะไม่คัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการวิจัย หากมีค่า GFR (glomerular filtration rate) น้อยกว่า 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> หรือมีค่า creatinine มากกว่า 1.1 mg/dL, มีค่าโพแทสเซียมในเลือด น้อยกว่า 3.5 mEq/L หรือมากกว่า 5.1 mEq/L หรือ มีค่าโซเดียมในเลือด น้อยกว่า 135 mmol/L หรือ มากกว่า 145 mmol/L หลังจากนั้นทำการแจ้งผลเลือดกับอาสาสมัครทุกราย

สำหรับอาสาสมัครที่ผ่านการตรวจคัดกรอง ผู้วิจัยจะทำการประเมินความหนาแน่นของเส้นผมตามการแบ่งระดับความรุนแรงของ Ludwig scale และถ่ายภาพ global photography ของศีรษะก่อนการรักษาเพื่อเก็บเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline information) ร่วมกับทำการวัดความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมด้วยภาพถ่ายจากกล้อง Folliscope® ในบริเวณ mid-scalp โดยจะเลือกใช้ไฟหรือซีแมลงวันบนหนังศีรษะเป็นจุดอ้างอิงสำหรับการวัดซ้ำในนัดติดตามครั้งถัดไป และหากไม่มีไฟหรือซีแมลงวันในบริเวณที่จะต้องการวัดนั้น จะใช้วิธีการกำหนด

จุดอ้างอิงบนหนังศีรษะด้วยสีกึ่งถาวร โดยแนวทางการใช้เครื่องมือทั้งสองในการประเมินผล มีดังต่อไปนี้

### 1. Quantitative Videodermoscopy

ใช้กล้อง videodermoscope (Folliscope®) ทำการบันทึกภาพเส้นผมและหนังศีรษะในบริเวณ mid-scalp และเพื่อความแม่นยำในการกำหนดตำแหน่งที่จะใช้ในการวัดซ้ำ ในครั้งต่อไป จะเลือกใช้ไฟหรือซีแมลงวันบนหนังศีรษะเป็นจุดอ้างอิง แต่หากไม่มีไฟหรือซีแมลงวัน ในบริเวณที่ต้องการวัด จะใช้วิธีการกำหนดจุดอ้างอิงด้วยการฝังสีกึ่งถาวรเป็นจุดเล็ก ๆ บนหนังศีรษะแทน หลังจากนั้นทำการถ่ายภาพด้วย videodermoscope แล้ววัดความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) หรือจำนวนของเส้นผมต่อพื้นที่ 1 ตารางเซนติเมตร หน่วยเป็น hair/cm<sup>2</sup> และวัดค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผม (hair diameter) หน่วยเป็นไมโครเมตร โดยใช้การคำนวณด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ร่วมกับการนับมือ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 10 และ 11 แล้วบันทึกข้อมูลที่ได้ลงในเอกสารบันทึกข้อมูลประจำตัวของผู้ป่วย (case report form)

### 2. Global photography

ผู้วิจัยทำการถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิทัลความละเอียดสูงเพื่อประเมินความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวม ซึ่งจะถ่ายภาพบริเวณหนังศีรษะและเส้นผมของผู้เข้าร่วมงานวิจัยแบบ global photographic view ที่มุมมอง 45 องศา (frontal view) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 12 และที่มุมมอง 90 องศา (vertex view) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 13 ซึ่งการถ่ายภาพในแต่ละครั้งจะต้องกำหนดระยะห่าง แสงสว่าง และท่าของผู้เข้าร่วมงานวิจัยให้คงเดิม โดยจะตรึงกล้องถ่ายรูปด้วยเครื่องมือ stereotactic device ภาพถ่ายทั้งหมดจะถูกบันทึกไว้ในคอมพิวเตอร์โดยมีการบันทึกรหัสประจำตัวของผู้เข้าร่วมงานวิจัยไว้



ภาพประกอบ 10 แสดงการวัดค่า hair density ผ่านระบบคอมพิวเตอร์



ภาพประกอบ 11 แสดงการวัดค่า hair diameter ผ่านระบบคอมพิวเตอร์





ภาพประกอบ 12 และ 13 แสดงเครื่องมือ stereotactic device พร้อมเครื่องกล้องถ่ายรูป  
ไว้ที่มุมมอง 45 องศา (frontal view) และที่มุมมอง 90 องศา (vertex view)

ขั้นตอนต่อมาผู้ช่วยวิจัยจะทำการแจกชุดยาที่ผู้ช่วยวิจัยเป็นผู้บรรจุเองให้กับผู้เข้าร่วมงานวิจัย ตามกลุ่มที่ถูกสุ่มแบบ block randomization ไว้ โดยใช้รหัส A และ B เป็นการกำหนดกลุ่มยา ซึ่งผู้ช่วยวิจัยเป็นผู้เดียวที่จะทราบชนิดของกลุ่มยาและทราบว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยถูกจัดอยู่กลุ่มใด

ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับยาตามกลุ่มที่ถูกสุ่มไว้ โดยแต่ละรายจะได้รับยาที่ถูกบรรจุไว้ในถุงซีลล๊อคจำนวน 1 ถุง พร้อมกับได้รับยาทาอีกจำนวน 2 ขวด ซึ่งจะไม่มีการระบุชื่อยาใด ๆ โดยที่ในกลุ่ม A จะได้รับซองยาที่บรรจุยา spironolactone ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 56 เม็ด หน้าซองยาระบุไว้ว่าให้รับประทานยาครั้งละ 1 เม็ด วันละครั้งในตอนเช้า ในขณะที่กลุ่ม B จะได้รับซองยาที่บรรจุยาหลอกจำนวน 56 เม็ด หน้าซองยาระบุไว้ว่าให้รับประทานยาครั้งละ 1 เม็ด วันละครั้งในตอนเช้า โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาทาจำนวน 2 ขวด คือ 3% minoxidil โดยหน้าขวดไม่ได้ติดฉลากและระบุไว้ว่าให้ทาครั้งละ 1 มิลลิลิตร วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น



ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมงานวิจัยลืมรับประทานยา หากยังไม่ใกล้ถึงมือยามื้อถัดไป ให้รับประทานยาได้ทันทีที่นึกขึ้นได้ แต่หากว่าใกล้ถึงมือยามื้อถัดไปแล้ว ให้ข้ามยามื้อที่ลืมไปและให้จดบันทึกว่าลืมรับประทานยาในวันที่เท่าไร และรับประทานยาเม็ดถัดไปตามปกติ ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ยารับประทาน หรือยาทาหนังศีรษะที่ไม่ได้อยู่ในโครงการวิจัยในขณะ ที่อยู่ในการศึกษาวิจัย

ในกรณีที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ ไม่ว่าจะจากยารับประทานหรือจากยาทา ก็ตาม ให้ผู้ เข้าร่วมงานวิจัยบันทึกอาการผิดปกตินั้นไว้ในแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ และสามารถติดต่อแพทย์ผู้วิจัยได้ตลอดเวลา หลังจากนั้นผู้วิจัยจะทำการนัดหมายผู้เข้าร่วมงานวิจัย เข้ามาพบแพทย์ที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร เพื่อซักประวัติ ตรวจร่างกาย ประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ และตรวจทางห้องปฏิบัติการหากมีความจำเป็น พร้อมทั้งบันทึกข้อมูลอาการต่าง ๆ ไว้ในเอกสารบันทึกข้อมูลประจำตัวของผู้เข้าร่วมงานวิจัย (case report form) รวมทั้งให้การดูแลรักษาอาการดังกล่าวจนบรรเทาลง โดยระยะเวลาการดำเนินการในวันคัดกรองนี้ใช้เวลาเฉลี่ยประมาณรายละเอียด 30 นาที

#### **วันนัดหมายติดตาม (Follow-up visit สัปดาห์ที่ 8, 16, และ 24)**

ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการตรวจติดตามที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เป็นจำนวน 3 ครั้ง คือในสัปดาห์ที่ 8, สัปดาห์ที่ 16, และสัปดาห์ที่ 24 เพื่อประเมินผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome) โดยทำการบันทึกการเปลี่ยนแปลงด้วยภาพถ่ายจากกล้อง Folliscope® และกล้องดิจิทัลความละเอียดสูง (global photography) บันทึกข้อมูลลงเอกสาร ข้อมูลประจำตัวของผู้เข้าร่วมงานวิจัย ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ตรวจวัดสัญญาณชีพ ประเมินภาวะตั้งครรภ์โดยการสอบถามประวัติประจำเดือน และหากมีประวัติขาดประจำเดือน จะทดสอบการตั้งครรภ์โดยใช้ชุดตรวจการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ (urine pregnancy test) เพื่อตรวจยืนยันการตั้งครรภ์ในทุก ๆ ครั้ง และตรวจเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไตและระดับเกลือแร่ในเลือด โดยเจาะเลือดปริมาณ 1 – 3 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจหาค่า creatinine, sodium และ potassium

อีกทั้งติดตามความร่วมมือในการใช้ยา พร้อมทั้งมอบยาชุดใหม่อีกจำนวน 8 สัปดาห์ให้กับผู้เข้าร่วมวิจัย และ ในนัดติดตามครั้งสุดท้าย จะมีการประเมินความพึงพอใจต่อการรักษาของผู้เข้าร่วมงานวิจัยด้วย โดยระยะเวลาการดำเนินการในวันตรวจติดตามใช้เวลาเฉลี่ยประมาณรายละเอียด 30 นาที

ทั้งนี้ในระหว่างการตรวจติดตามหากพบว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีความดันโลหิตน้อยกว่า 90/60 มิลลิเมตรปรอท ทางผู้วิจัยจะทำการชั่งประวัติและตรวจร่างกายเพิ่มเติม รวมถึงส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการหากจำเป็นเพื่อหาสาเหตุของความดันโลหิตต่ำ และให้การรักษาดูแลจนอาการดีขึ้น โดยจะให้การรักษายาบาลเบื้องต้น ณ สถานบริการทางการแพทย์ มศว คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (ชั้น 3 อาคารบริการศ.มด.ปิ่น มาลากุล) และจะนำอาสาสมัครออกจากงานวิจัยทันที

หลังจากได้รับผลตรวจเลือดเพื่อติดตามในแต่ละครั้ง ผู้วิจัยจะแจ้งผลให้แก่ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทราบทุกรายในทุกครั้ง และหากพบว่ามีค่าโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.4 mEq/L หรือมีค่าโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 mmol/L ผู้วิจัยจะนำอาสาสมัครออกจากงานวิจัยทันที และให้การรักษาดูแลที่เหมาะสม โดยมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรศาสตร์โรคหัวใจเป็นที่ปรึกษา โดยจะส่งตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในทุกรายหากมีค่าโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.4 mEq/L และหากพบมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (T wave แคบลงและสูงขึ้น, QT interval สั้นลง, PR interval ยาวขึ้น, QRS complex กว้างขึ้น, P wave หายไป, เกิด sine wave หรือเกิด ventricular fibrillation) หรือมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง จะให้การรักษาแบบฉุกเฉิน ได้แก่ ยาฉีด 10% calcium gluconate และการฉีด insulin ร่วมกับ glucose เข้าทางหลอดเลือดดำเป็นต้น แต่หากไม่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจหรือมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง พิจารณาให้การรักษาด้วยยา kayexalate 15 – 30 กรัม รับประทาน วันละ 2 – 3 ครั้ง และติดตามจนกว่าค่าโพแทสเซียมในเลือดจะปกติ โดยที่ผู้เข้าร่วมงานวิจัยสามารถเลือกได้ว่าจะไปตรวจและรับการรักษา ณ สถานพยาบาลที่สะดวก หรือ สถานบริการทางการแพทย์ มศว คลินิก

ในกรณีที่ค่าโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 5.2 – 5.4 mEq/L ผู้วิจัยจะนัดผู้เข้าร่วมงานวิจัยมาตรวจเลือดซ้ำที่ระยะห่าง 1 – 2 สัปดาห์ และหากผลยังคงอยู่ระหว่าง 5.2 – 5.4 mEq/L อีก ก็จะนำอาสาสมัครออกจากงานวิจัยเช่นกัน และพิจารณาให้รับประทานยา kayexalate 15 – 30 กรัม วันละ 2 – 3 ครั้ง และติดตามจนกว่าค่าโพแทสเซียมในเลือดจะปกติ

ทั้งนี้เครื่องมือวิจัยทุกชนิดของผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกราย จะไม่มีการระบุ ชื่อ-นามสกุล หรือสัญลักษณ์รูปแบบอื่น ที่สามารถระบุถึงตัวอาสาสมัครผู้เข้าร่วมงานวิจัยได้เป็นรายบุคคล โดยจะใช้เป็นรหัสแทน

## การประเมินผล (Study outcome)

### ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary outcome)

- ความแตกต่างของความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (change from baseline) โดยการประเมินจากภาพถ่าย videodermoscope

### ผลลัพธ์รองของการศึกษา (secondary outcome)

- ความแตกต่างของขนาดเส้นผม (hair diameters) ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (change from baseline) โดยการประเมินจากภาพถ่าย videodermoscopy

- ความแตกต่างของความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา (change from baseline) โดยการประเมินจากภาพถ่าย global photography โดยตจแพทย์

- คะแนนความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมงานวิจัยหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ ผ่านทางการวัด 10-point visual analog scale

- อาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทานยา spironolactone ในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

## การประเมินผลที่ใช้ในงานวิจัย

1. การประเมินค่าความหนาแน่นและขนาดของเส้นผม (hair density and diameter) ด้วยกล้อง videodermoscope

เป็นการประเมินความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) หน่วยเป็นจำนวนเส้นผมต่อ 1 ตารางเซนติเมตร และวัดขนาดเฉลี่ยของเส้นผม (hair diameter) หน่วยเป็นไมโครเมตร ผ่านการคำนวณด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ร่วมกับการนับมือ โดยใช้ภาพถ่ายที่กำลังขยาย 50 เท่าจากนั้นบันทึกข้อมูลลงในเอกสารบันทึกข้อมูลประจำตัวของผู้เข้าร่วมงานวิจัย โดยเปรียบเทียบกับก่อนและหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ ว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร

2. การประเมินค่าความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวมผ่านภาพถ่าย global photography โดยตจแพทย์ที่ไม่เกี่ยวกับงานวิจัยจำนวน 2 ราย

เป็นการประเมินความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวมโดยใช้ภาพถ่ายบริเวณหนังศีรษะและเส้นผมแบบ global photographic view ที่มุมมอง 45 องศา (frontal view) และมุมมอง 90 องศา (vertex view) โดยการถ่ายภาพในแต่ละครั้งจะกำหนดระยะห่าง แสงสว่าง และท่าของ

ผู้เข้าร่วมงานวิจัยให้คงเดิม ซึ่งจะต้องมีการตรึงกล้องดิจิทัลที่ใช้ถ่ายด้วยเครื่องมือ stereotactic device แล้วทำการเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา ที่ 24 สัปดาห์ ว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร โดยใช้ 7-point rating scale

### 3. การประเมินความพึงพอใจต่อการรักษาของผู้เข้าร่วมงานวิจัยเอง (patient satisfaction)

ให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยประเมินความพึงพอใจของตนเองหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ ผ่านทางการวัดด้วย 10-point visual analog scale

### 4. การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events)

ผู้เข้าร่วมงานวิจัยรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมถึงแพทย์ผู้วิจัยจะ สอบถามอาการและประเมินอาการในวันนัดติดตามจนกระทั่งเสร็จสิ้นการวิจัย โดยจะบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ไว้ในแบบบันทึกผลข้างเคียงของผู้เข้าร่วมงานวิจัย หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรง (serious adverse events, SAEs) เช่น เป็นอันตรายคุกคามต่อชีวิต ทำให้ต้องเข้าพักรักษาตัวโรงพยาบาล เกิดความพิการหรือทุพพลภาพ หรือ เกิดภูมิแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylaxis) เป็นต้น ทางแพทย์ผู้วิจัยจะต้องเขียนรายงานอธิบายรายละเอียดถึงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น และจะต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรงนี้แก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ โดยเร็วที่สุดหรือภายใน 24 ชั่วโมง

ตาราง 3 แสดงขั้นตอนงานวิจัย

ครั้งนัดหมาย (visit)	วันคัดกรอง	วันที่ตรวจเส้นผมครั้งแรก	วันนัดติดตามครั้งที่ 1	วันนัดติดตามครั้งที่ 2	วันนัดติดตามครั้งที่ 3
รายละเอียด		วันที่ 0	เดือนที่ 2	เดือนที่ 4	เดือนที่ 6
<b>1. คัดเลือกอาสาสมัคร</b>					
• Inclusion criteria	/				
• Exclusion criteria	/				
<b>2. บันทึกข้อมูล</b>					
• ข้อมูลพื้นฐาน	/				
• แบบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย	/				
• Randomization		/			
<b>3. บันทึกและประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของเส้นผม</b>					
• ถ่ายรูปเพื่อวัดความหนาแน่นและเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นผมด้วยเครื่อง Folliscope®		/	/	/	/
• ถ่ายรูป Global photography		/	/	/	/
• ตรวจสอบเลือกทางห้องปฏิบัติการ	/	/	/	/	/
• ประเมินผลข้างเคียง			/	/	/
• ประเมินความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมวิจัย					/
• ประเมินผลการรักษาจากภาพถ่าย					/
<b>4. ผู้ช่วยวิจัยทำการจัดเตรียมยาให้อาสาสมัคร</b>					
• ผู้ช่วยวิจัยทำการจัดเตรียมยาให้อาสาสมัคร		/	/	/	
<b>5. อาสาสมัครรับประทานและทายาตามที่กำหนด</b>					
• อาสาสมัครรับประทานและทายาตามที่กำหนด		/	/	/	

### การเก็บรวบรวมข้อมูลและการจัดการข้อมูล (Data collection and management)

บันทึกข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครและข้อมูลเกี่ยวกับภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงลงใน case record form โดยการนัดหมายทุก ๆ ครั้ง ที่ 0, 8, 16 และ 24 สัปดาห์ จะทำการบันทึกข้อมูลความหนาแน่นเส้นผม (hair density) และขนาดของเส้นผม (hair diameters) รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ลงใน case record form นอกจากนี้สำหรับการประเมินผลการรักษาจากภาพถ่าย global photography และความพึงพอใจต่อการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัย จะถูกประเมินลงใน case record form ในนัดติดตามครั้งสุดท้ายที่ 24 สัปดาห์ เมื่อเก็บรวบรวมข้อมูลเสร็จสิ้นให้บันทึกข้อมูลของอาสาสมัครทั้งหมดลงในโปรแกรม microsoft excel พร้อมทั้งตรวจสอบและแก้ไขข้อมูลให้ถูกต้อง เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปวิเคราะห์ผลถัดไป

ซึ่งไฟล์ข้อมูลทั้งหมดจะถูกบันทึกไว้ในเครื่องคอมพิวเตอร์ส่วนตัวของแพทย์ผู้วิจัย โดยมีรหัสป้องกันการเข้าถึงข้อมูลของอาสาสมัคร หลังสิ้นสุดการวิจัยไฟล์ข้อมูลจะถูกเก็บไว้ต่อเป็นเวลา 10 ปี หลังจากนั้นจะทำลายข้อมูลทิ้งไป สำหรับเอกสารข้อมูลวิจัยที่เป็นแผ่นกระดาษจะถูกเก็บไว้ต่อเป็นเวลา 10 ปี ในตู้ที่มีการล็อก โดยจะมีเพียงแค่แพทย์ผู้วิจัยเท่านั้นที่สามารถเปิดออกได้ และจะมีการทำลายเมื่อครบ 10 ปีเช่นกัน

### สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)

โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม software for statistics and data science (STATA) โดยกำหนดค่า p-value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance)

**สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic)** ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับภาวะผมบางจากพันธุกรรมของอาสาสมัคร (baseline characteristics)

1. **ข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data)** รายงานผลเป็นความถี่ (frequency) และปริมาณร้อยละ (percentage)

2. **ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data)** กรณีที่มีการกระจายตัวปกติ (normal distribution) จะรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ส่วนกรณีที่มีการกระจายตัวไม่ปกติ (non-normal distribution) รายงานผลเป็นมัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range)

### สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics)

1. **เปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data)** ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา และการประเมินความหนาแน่นของเส้นผมจากภาพถ่ายผ่านการประเมิน 7-point rating scale ระหว่างการรับประทานยาไปโรโนแลคโตนในขนาดวันละ 100 มิลลิกรัมร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไมนอกซิดิล หรือ การรับประทานยาหลอก ร่วมกับการใช้ยาทา 3% ไมนอกซิดิล โดยใช้ Fisher's exact test และ Pearson's chi-square test

2. **เปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data)** ได้แก่ ความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) และขนาดของเส้นผม (hair diameter) ในสัปดาห์ที่ 0 และ 24 ของแต่ละกลุ่ม โดยใช้ pair t-test, ความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) และขนาดของเส้นผม (hair diameter) ที่เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Linear regression analysis, คะแนนความพึงพอใจ

ต่อผลการรักษาของผู้เข้าร่วมงานวิจัย (patient satisfaction) เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม และ  
คะแนนความร่วมมือในการใช้ยา เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Wilcoxon rank sum test





## บทที่ 4 วิธีดำเนินงานวิจัย

การศึกษาวิจัยประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา spironolactone ร่วมกับยาทา 3% minoxidil ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า แบบสุ่มปกปิดสองทางและเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยโครงการวิจัยได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัย ลัยศรีนครินทรวิโรฒ ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการแบ่งการวิเคราะห์ข้อมูลออกเป็น 4 ขั้นตอน ดังแสดงต่อไปนี้

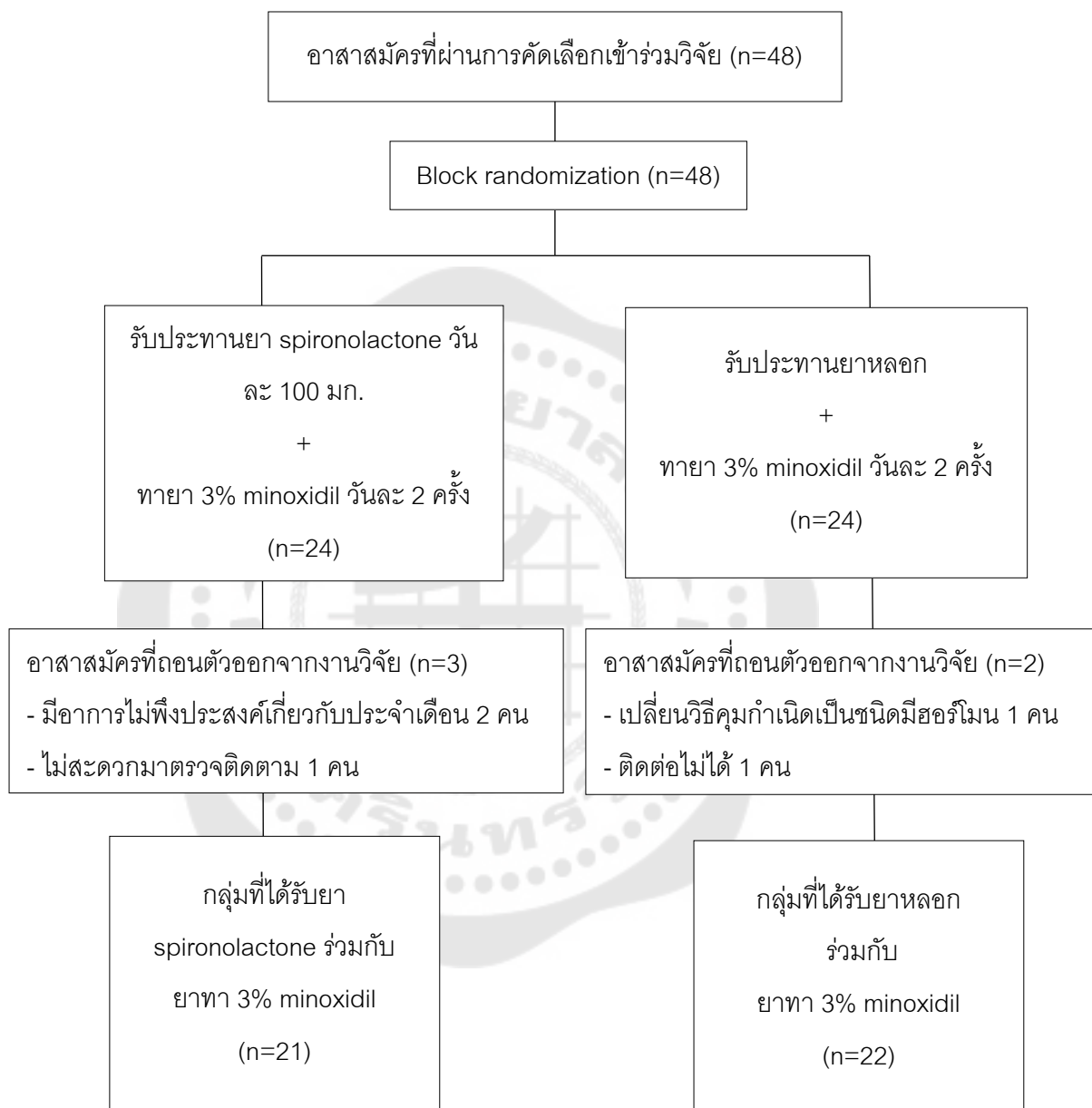
- ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลของเส้นผมก่อนการรักษาของอาสาสมัคร
- ตอนที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมหลังการรักษา
- ตอนที่ 3 ผลการประเมินด้านความพึงพอใจต่อผลการรักษาของอาสาสมัคร
- ตอนที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

### ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลของเส้นผมก่อนการรักษาของอาสาสมัคร

อาสาสมัครที่ผ่านการคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้หญิงไทยที่มีอายุระหว่าง 18 – 45 ปี ยังไม่หมดประจำเดือน และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะผมบางจากพันธุกรรม (female pattern hair loss) ในระดับน้อยถึงปานกลาง (Ludwig grade I – II) รวมทั้งสิ้นจำนวน 48 คน อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone วันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง จำนวน 24 คน และอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง จำนวน 24 คน

ทั้งนี้ในระหว่างดำเนินโครงการวิจัย มีอาสาสมัครที่ออกจากโครงการทั้งสิ้นจำนวน 5 คน โดยที่อยู่ในกลุ่มยา spironolactone จำนวน 3 คน และอยู่ในกลุ่มยาหลอกอีกจำนวน 2 คน ทำให้คงเหลือผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่มาติดตามจนเสร็จสิ้นงานวิจัย รวมทั้งสิ้นจำนวน 43 คน อยู่ในกลุ่มยา spironolactone จำนวน 21 คน และอยู่ในกลุ่มยาหลอก จำนวน 22 คน โดยมีขั้นตอนการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร ดังแสดงในภาพประกอบ 14 โดยสาเหตุของการออกจากงานวิจัยของอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone ได้แก่ มีประจำเดือนมากระปรี้กระเปร่า และปวดท้องประจำเดือนมากกว่าปกติ จำนวน 2 คน และอีก 1 คน ไม่สะดวกมาติดตามที่ศูนย์ผิวหนังฯ สำหรับในกลุ่มยาหลอกมีอาสาสมัคร 1 คน ที่ได้เปลี่ยนวิธีคุมกำเนิดไปเป็นการฝังยาคุม ซึ่งมีฮอร์โมนและไม่เป็นไปตาม

ข้อ กำหนดของโครงการวิจัย และอีก 1 คนไม่สามารถติดต่อได้ตั้งแต่เริ่มต้นติดตามครั้งแรก ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลของเส้นผมก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยของอาสาสมัคร แสดงดังตาราง 4



ภาพประกอบ 14 ขั้นตอนการจัดกลุ่มของอาสาสมัคร

ตาราง 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัย (baseline characteristic)

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่ม spironolactone (n=24)	กลุ่ม placebo (n=24)
อายุ (ปี)		
mean ± SD	30.79 ± 6.22	31.29 ± 7.39
อายุต่ำสุด – สูงสุด	21 – 45	21 – 43
ระยะเวลาของภาวะผมบาง (ปี)		
mean ± SD	6.71 ± 2.94	6.79 ± 3.51
ต่ำสุด – สูงสุด	1 – 11	2 – 15
โรคประจำตัว (จำนวน (ร้อยละ))	3 (12.5)	4 (16.7)
มีประวัติผมบางในครอบครัว (จำนวน (ร้อยละ))	19 (79.2)	22 (91.7)
การรักษาที่ผ่านมาในอดีต (จำนวน (ร้อยละ))		
เคยรักษา	7 (29.2)	9 (37.5)
ยาทาอย่างเดียว	4 (57.1)	6 (66.7)
ยาทาและยารับประทาน	3 (42.9)	3 (33.3)
Ludwig classification (จำนวน(ร้อยละ))		
ระดับ I	20 (83.3)	22 (91.7)
ระดับ II	4 (16.7)	2 (8.3)
ความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) (hair/cm <sup>2</sup> ), mean ± SD		
เส้นผมทั้งหมด (total hair)	99.50 ± 17.34	98.92 ± 23.41
ผมเส้นใหญ่ (terminal hair)	42.96 ± 20.57	39.79 ± 12.02
ผมเส้นเล็กและผมเส้นกลาง (non-terminal hair)	56.58 ± 19.87	59.13 ± 27.03
ขนาดเส้นผม (hair diameter) (micrometers), mean ± SD	55.52 ± 7.56	55.60 ± 7.63

จากตาราง 4 อาสาสมัครมีจำนวนรวมทั้งสิ้น 48 คน มีอายุตั้งแต่ 21 – 45 ปี แบ่งเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มยา spironolactone และกลุ่มยาหลอก จำนวนกลุ่มละ 24 คน โดยที่อายุเฉลี่ยของอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone และกลุ่มยาหลอก คือ  $30.79 \pm 6.22$  ปี และ  $31.29 \pm 7.39$  ปี ตามลำดับ สำหรับระยะเวลาที่อาสาสมัครมีภาวะผมบางพบมีตั้งแต่ 1 ปี จนถึง 15 ปี โดยที่ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่มีภาวะผมบางของอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone และกลุ่มยาหลอก คือ  $6.71 \pm 2.94$  ปี และ  $6.79 \pm 3.51$  ปี ตามลำดับ

ในกลุ่มยา spironolactone มีอาสาสมัครที่มีโรคประจำตัวจำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 12.5 ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอกมีจำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 16.7 โดยที่พบว่าโรคประจำตัวของอาสาสมัครนั้นไม่มีความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะผมบางจากพันธุกรรม โรคประจำตัวที่พบ เช่น ไขมันในเลือดสูง ภูมิแพ้จมูก หอบหืด และ ไมเกรน เป็นต้น ส่วนประวัติผมบางในครอบครัว พบว่าในกลุ่มยา spironolactone มีอาสาสมัครจำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 79.2 ที่มีประวัติผมบางในครอบครัว ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอกมีจำนวน 22 คน คิดเป็นร้อยละ 91.7

ในกลุ่มยา spironolactone มีอาสาสมัครจำนวน 7 คน (ร้อยละ 29.2) ที่มีประวัติเคยรับการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมมาก่อนที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอกพบมีจำนวน 9 คน (ร้อยละ 37.5) โดยที่ในกลุ่มยา spironolactone มีอาสาสมัครที่เคยใช้ยาทาอย่างเดียวนับจำนวน 4 คน และเคยใช้ยาทาพร้อมกับยารับประทานจำนวน 3 คน ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอก เคยใช้ยาทาอย่างเดียวนับจำนวน 6 คน และเคยใช้ยาทาพร้อมกับยารับประทานจำนวน 3 คน

สำหรับระดับความรุนแรงของโรคผู้วิจัยได้จัดแบ่งตามระดับความรุนแรงของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง (Ludwig scale) โดยพบว่าอาสาสมัครที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ที่ระดับ I มีจำนวน 20 คน คิดเป็นร้อยละ 83.3 ในกลุ่มยา spironolactone และมีจำนวน 22 คน คิดเป็นร้อยละ 91.7 ในกลุ่มยาหลอก ในขณะที่อาสาสมัครที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ที่ระดับ II มีจำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 16.7 ในกลุ่มยา spironolactone และมีจำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 8.3 ในกลุ่มยาหลอก

ความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมของอาสาสมัครก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือก่อนการรักษา (baseline hair density and diameter) แสดงในตาราง 4 โดยที่พบว่าความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมด (total hair density) ของอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $99.50 \pm 17.34$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ในขณะที่ของอาสาสมัครในกลุ่มยาหลอก มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $98.92 \pm 23.14$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร สำหรับความหนาแน่นของผมเส้นใหญ่ (terminal

hair density) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $42.96 \pm 20.57$  และ  $39.79 \pm 12.02$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ในกลุ่มยา spironolactone และกลุ่มยาหลอก ตามลำดับ

เมื่อประเมินเฉพาะเส้นผมที่มีขนาดกลางและเล็ก (non-terminal hair) กล่าวคือ เส้นผมที่มีขนาดเล็กกว่า 60 ไมโครเมตร พบว่าความหนาแน่นของผมเส้นเล็กและเส้นกลาง (non-terminal hair density) ของอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone และในกลุ่มยาหลอก มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $56.58 \pm 19.87$  และ  $59.13 \pm 27.03$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ตามลำดับ สำหรับขนาดของเส้นผมก่อนการรักษา (baseline hair diameter) ของอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $55.52 \pm 7.56$  ไมโครเมตร ในขณะที่ของอาสาสมัครในกลุ่มยาหลอก มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $55.60 \pm 7.63$  ไมโครเมตร

แม้ว่าความหนาแน่นของเส้นผมก่อนการรักษาของทั้งสองกลุ่มจะมีค่าที่แตกต่างกันอยู่บ้าง แต่เมื่อนำข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลเส้นผมก่อนการรักษาของทั้งสองกลุ่มไปวิเคราะห์ทางสถิติแล้วพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (all  $p$ -values > 0.05) รวมถึงเมื่อวิเคราะห์เฉพาะข้อมูลของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการจนถึงสิ้นสุดงานวิจัย (complete case analysis) ก็พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน (all  $p$ -values > 0.05)

## ตอนที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมหลังการรักษา

เนื่องจากมีอาสาสมัครจำนวน 5 คน ที่ออกจากงานวิจัยไปก่อนเสร็จสิ้นงานวิจัย จึงส่งผลให้ข้อมูลความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมในสัปดาห์ที่ 24 ของอาสาสมัครทั้ง 5 คนขาดหายไป ดังนั้นผู้วิจัยจึงใช้วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ modified intention to treat analysis หรือ intention to treat analysis with missing data โดยจะใช้เฉพาะข้อมูลของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการจนถึงสิ้นสุดงานวิจัยมาใช้ในการวิเคราะห์เท่านั้น (complete case analysis) สำหรับการเปรียบเทียบความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมก่อนและหลังการรักษา

ความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) ของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มแสดงดังตาราง 5 โดยทางผู้วิจัยได้วิเคราะห์ข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยาของอาสาสมัคร ทั้งเฉพาะยารับประทาน เฉพาะยาทา และ การใช้ยาทั้งหมด (total drug use) ผลพบว่า ในกลุ่มยา spironolactone มีค่าเฉลี่ยของความร่วมมือในการรับประทานยา เท่ากับร้อยละ  $93.73 \pm 4.97$ , ค่าเฉลี่ยของความร่วมมือในการทายา เท่ากับร้อยละ  $93.42 \pm 7.91$  และค่าเฉลี่ยของความร่วมมือในการใช้ยาทั้งหมด เท่ากับร้อยละ  $93.58 \pm 5.09$  ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอก มีค่าเฉลี่ยของความร่วมมือในการรับประทานยา การทายา และ การใช้ยาทั้งหมด เท่ากับร้อยละ  $89.42 \pm 10.46$ ,

91.62 ± 11.99 และ 90.52 ± 10.48 ตามลำดับ โดยที่ทั้งสองกลุ่มถือว่ามีความร่วมมือที่ดีในการใช้ยา ทั้งยารับประทานและยาทา อีกทั้งยังมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ( $p=0.336$ ,  $p=0.650$ ,  $p=0.568$  ตามลำดับ; Wilcoxon rank-sum test)

ตาราง 5 แสดงความร่วมมือในการใช้ยา (compliance) ของอาสาสมัคร

	กลุ่ม spironolactone (n=21)	กลุ่ม placebo (n=22)
ความร่วมมือในการใช้ยา (ร้อยละ), mean ± SD		
ยารับประทาน (oral drug)	93.73 ± 4.97	89.42 ± 10.46
ยาทา (topical drug)	93.42 ± 7.91	91.62 ± 11.99
การใช้ยาทั้งหมด (total drug use)	93.58 ± 5.09	90.52 ± 10.48

แต่หากพิจารณาในรายบุคคล พบว่ามีอาสาสมัครจำนวน 5 คนที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่น้อยกว่าร้อยละ 80 โดยที่มีอาสาสมัครจำนวน 3 คน ที่ใช้ยารับประทานหรือยาทาเพียงชนิดเดียวที่น้อยกว่าร้อยละ 80 เป็นอาสาสมัครในกลุ่มยาหลอกจำนวน 2 คน (รายหนึ่งใช้ยารับประทานร้อยละ 69 และอีกรายหนึ่งใช้ยาทาร้อยละ 78) เป็นอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone จำนวน 1 คน (ใช้ยาทาร้อยละ 77) ในขณะที่มีอาสาสมัครจำนวน 2 คนในกลุ่มยาหลอก ที่ใช้ทั้งยารับประทานและยาทาน้อยกว่าร้อยละ 80 (รายหนึ่งใช้ยารับประทานร้อยละ 63 ร่วมกับใช้ยาทาร้อยละ 48 และอีกรายใช้ยารับประทานร้อยละ 74 ร่วมกับใช้ยาทาร้อยละ 77)

สำหรับการประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมก่อนและหลังการรักษาของทั้งสองกลุ่ม สามารถแบ่งตามวิธีการประเมินผลได้หลัก ๆ ดังนี้

1. การประเมินความหนาแน่นและขนาดของเส้นผม (hair density and diameter) เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย videodermoscopy
2. การประเมินความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวม เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย global photography

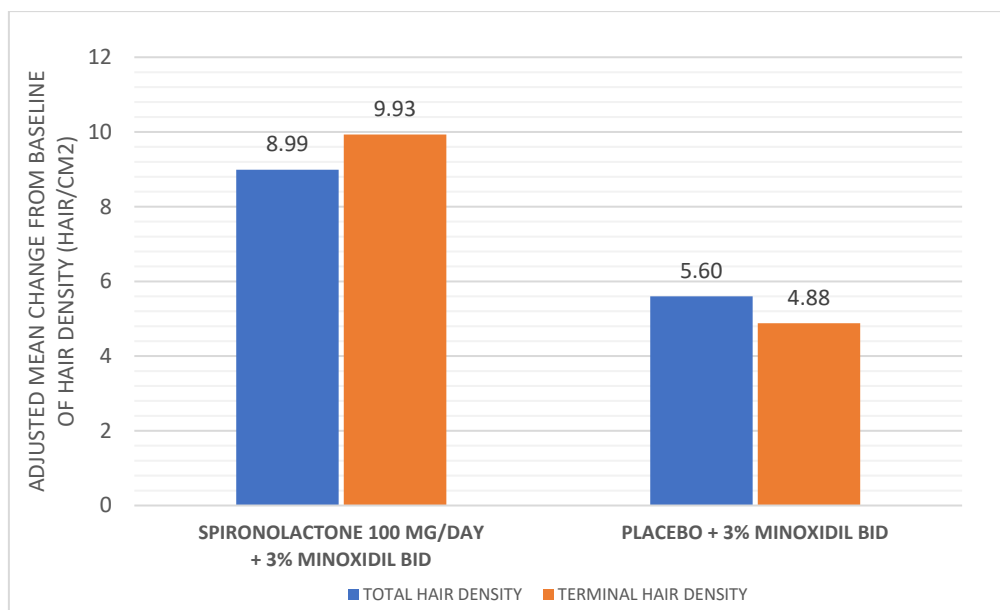
## 2.1 การประเมินความหนาแน่นและขนาดของเส้นผม (hair density and diameter) เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย videodermoscopy

### 2.1.1 ความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมด (total hair density)

หลังได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมด (mean of total hair density) ของอาสาสมัครในทั้งสองกลุ่มเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยที่ในกลุ่มยา spironolactone ค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมดเพิ่มจาก  $100.48 \pm 18.04$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรที่ก่อนการรักษา เป็น  $109.43 \pm 14.62$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรในสัปดาห์ที่ 24 และในทิศทางเดียวกันในกลุ่มยาหลอก ค่าเฉลี่ยก็เพิ่มจาก  $99.77 \pm 23.84$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรที่ก่อนการรักษา เป็น  $105.41 \pm 24.33$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรในสัปดาห์ที่ 24 ซึ่งทั้งสองกลุ่มหลังการรักษามีความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (both  $p$ -values  $< 0.001$ ; paired t-test)

เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมดเทียบก่อนและหลังการรักษา (average change from baseline of total hair density) ดังแสดงในภาพประกอบ 15 พบว่าหลังการรักษากลุ่มยา spironolactone มีความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมดเพิ่มขึ้นเฉลี่ยอยู่ที่  $8.99 \pm 1.37$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ซึ่งมากกว่ากลุ่มยาหลอกที่มีความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย  $5.60 \pm 1.34$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า การเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมดระหว่างทั้งสองกลุ่มนั้น ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.086$ ; linear regression with baseline adjustment) ทั้งนี้เหตุที่ทางผู้วิจัยเลือกใช้การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแบบ adjusting for baseline เนื่องจากถึงแม้ว่าความหนาแน่นของเส้นผมก่อนการรักษา (baseline hair density) ระหว่างทั้งสองกลุ่มจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม แต่ก็จัดว่ามีความแตกต่างกันอยู่ โดยเฉพาะความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่ (terminal hair density at baseline) และความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลาง (non-terminal hair density at baseline)





ภาพประกอบ 15 แสดงค่าเฉลี่ยความหนาแน่นของเส้นผมที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างก่อนและหลังการรักษาระยะ 24 สัปดาห์ (change from baseline of hair density) แบบ adjustment for baseline ตาราง 6 ความหนาแน่นของเส้นผมหลังการรักษาและการเปลี่ยนแปลงเทียบกับก่อนการรักษา

ความหนาแน่นของเส้นผม (hair density)(hairs/cm <sup>2</sup> ), mean ± SD	กลุ่ม spironolactone (n=21)	กลุ่ม placebo (n=22)
หลังการรักษา (week 24)		
เส้นผมทั้งหมด (total hair)	109.43 ± 14.62	105.41 ± 24.33
	109.10 ± 1.37**	105.72 ± 1.34**
ผมเส้นใหญ่ (terminal hair)	53.24 ± 18.13	44.95 ± 13.28
	51.58 ± 1.88**	46.53 ± 1.84**
ผมเส้นเล็กและผมเส้นกลาง (non-terminal hair)	56.19 ± 19.86	60.45 ± 23.84
	57.78 ± 1.29**	58.93 ± 1.26**
การเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (change from baseline)		
เส้นผมทั้งหมด (total hair)	8.95 ± 7.61	5.64 ± 5.30
	8.99 ± 1.37**	5.60 ± 1.34**
ผมเส้นใหญ่ (terminal hair)	9.48 ± 11.25	5.32 ± 6.81
	9.93 ± 1.89**	4.88 ± 1.84**
ผมเส้นเล็กและผมเส้นกลาง (non-terminal hair)	-0.52 ± 7.24	0.32 ± 4.97
	-0.68 ± 1.29**	0.47 ± 1.26**

### 2.1.2 ความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่ (terminal hair density)

สำหรับความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่ (terminal hair density) พบว่าผลลัพธ์เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลลัพธ์ของความหนาแน่นของเส้นผมทั้งหมด (total hair density) หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่ (mean of terminal hair density) ของอาสาสมัครในทั้งสองกลุ่มเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยที่ในกลุ่มยา spironolactone ค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่เพิ่มขึ้นจาก  $43.81 \pm 21.40$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรที่ก่อนการรักษา เป็น  $53.24 \pm 18.13$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรในสัปดาห์ที่ 24 และในกลุ่มยาหลอกมีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก  $39.64 \pm 11.49$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรที่ก่อนการรักษา เป็น  $44.95 \pm 13.28$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรในสัปดาห์ที่ 24 ซึ่งทั้งสองกลุ่มหลังการรักษามีความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (both  $p$ -values = 0.001; paired t-test)

และเมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่ เทียบก่อนและหลังการรักษา (average change from baseline of terminal hair density) ดังแสดงในภาพ ประกอบ 15 พบว่าหลังการรักษากลุ่มยา spironolactone มีความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่เพิ่มขึ้นเฉลี่ยอยู่ที่  $9.93 \pm 1.89$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ซึ่งก็มากกว่ากลุ่มยาหลอกเช่นกันที่มีความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่เพิ่มขึ้นเฉลี่ย  $4.88 \pm 1.84$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ทางสถิติก็พบว่าการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่ระหว่างทั้งสองกลุ่มนั้น ก็ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน ( $p=0.063$ ; linear regression with baseline adjustment)

### 2.1.3 ความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลาง (non-terminal hair density)

สำหรับความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลาง (non-terminal hair density) พบว่าไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นเมื่อเทียบก่อนและหลังการรักษา โดยที่ค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลาง (mean of non-terminal hair density) ของอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone ลดลงเล็กน้อยจาก  $56.71 \pm 19.71$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรที่ก่อนการรักษา เป็น  $56.19 \pm 19.86$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรในสัปดาห์ที่ 24 และในกลุ่มยาหลอกมีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก  $60.14 \pm 26.26$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรที่ก่อนการรักษา เป็น  $60.45 \pm 23.84$  เส้นต่อตารางเซนติเมตรในสัปดาห์ที่ 24 ซึ่งทั้งสองกลุ่มหลังการรักษามีการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลางอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ( $p=0.744$  ในกลุ่มยา spironolactone และ  $p=0.767$  ในกลุ่มยาหลอก; paired t-test)

และเมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลางเทียบก่อนและหลังการรักษา (average change from baseline of non-terminal hair density) พบว่าหลังการรักษากลุ่มยา spironolactone มีความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลางลดลงเฉลี่ย  $0.68 \pm 1.29$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ในขณะที่กลุ่มยาหลอกมีความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลางเพิ่มขึ้นเฉลี่ย  $0.47 \pm 1.26$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ทางสถิติแล้วพบว่า การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมขนาดเล็กและกลางระหว่างทั้งสองกลุ่มนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.528$ ; linear regression with baseline adjustment)

#### 2.1.4 ขนาดของเส้นผม (hair diameter)

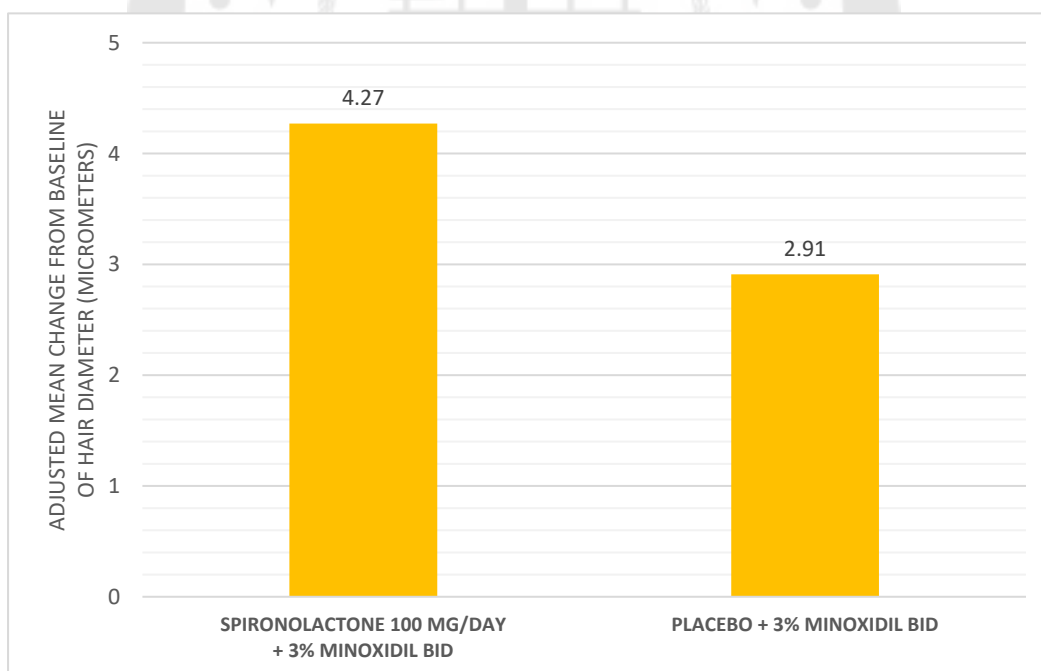
หลังได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผม (mean hair diameter) ของอาสาสมัครในทั้งสองกลุ่มเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยที่ในกลุ่มยา spironolactone ค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผมเพิ่มขึ้นจาก  $55.71 \pm 7.62$  ไมโครเมตรที่ก่อนการรักษา เป็น  $59.93 \pm 6.94$  ไมโครเมตรในสัปดาห์ที่ 24 และในทิศทางเดียวกันในกลุ่มยาหลอก ค่าเฉลี่ยก็เพิ่มจาก  $55.31 \pm 7.15$  ไมโครเมตรที่ก่อนการรักษา เป็น  $58.26 \pm 6.43$  ไมโครเมตรในสัปดาห์ที่ 24 ซึ่งทั้งสองกลุ่มหลังการรักษามีขนาดของเส้นผมที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (both  $p$ -values  $<0.001$ ; paired t-test)

เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของขนาดเส้นผมเทียบก่อนและหลังการรักษา (average change from baseline of hair diameter) ดังแสดงในภาพประกอบ 16 พบว่าหลังการรักษากลุ่มยา spironolactone มีขนาดของเส้นผมเพิ่มขึ้นเฉลี่ยอยู่ที่  $4.27 \pm 0.76$  ไมโครเมตร ซึ่งเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มยาหลอกที่มีขนาดของเส้นผมเพิ่มขึ้นเฉลี่ย  $2.91 \pm 0.74$  ไมโครเมตร อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ทางสถิติแล้วพบว่า การเพิ่มขึ้นของขนาดเส้นผมระหว่างทั้งสองกลุ่มนั้น ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.206$ ; linear regression with baseline adjustment)

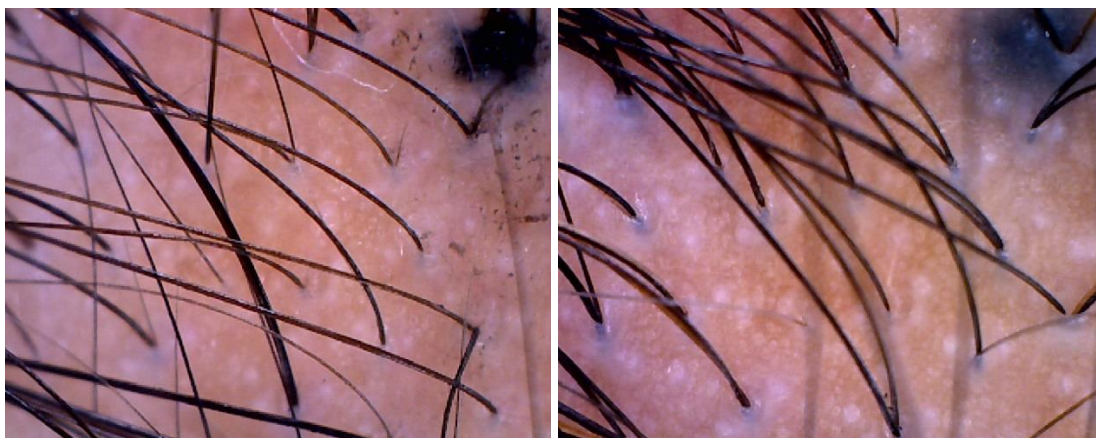
ตาราง 7 แสดงขนาดของเส้นผมหลังการรักษาและการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

ขนาดของเส้นผม (hair diameter)(micrometer), mean $\pm$ SD	กลุ่ม spironolactone (n=21)	กลุ่ม placebo (n=22)
หลังการรักษา (week 24)	59.93 $\pm$ 6.43	58.26 $\pm$ 6.43
	59.77 $\pm$ 0.76**	58.42 $\pm$ 0.74**
การเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (change from baseline)	4.23 $\pm$ 4.58	2.92 $\pm$ 2.84
	4.27 $\pm$ 0.76**	2.91 $\pm$ 0.74**

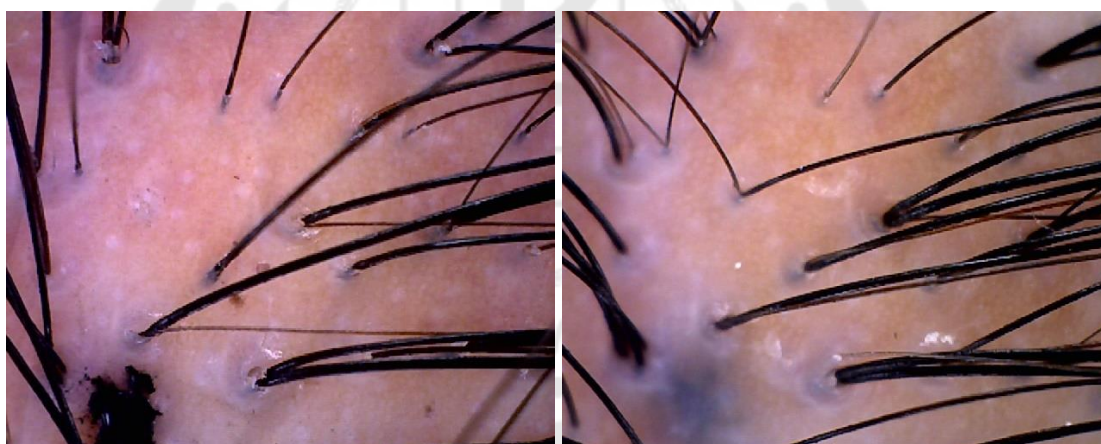
\*\*เมื่อ adjustment for baseline



ภาพประกอบ 16 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นผมที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างก่อนและหลังการรักษา 24 สัปดาห์ (change from baseline of hair diameter) แบบ adjustment for baseline



ภาพประกอบ 17 แสดงภาพถ่าย videodermoscopy ก่อนการรักษา (รูปซ้าย) และหลังการรักษา (รูปขวา) ในกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์



ภาพประกอบ 18 แสดงภาพถ่าย videodermoscopy ก่อนการรักษา (รูปซ้าย) และหลังการรักษา (รูปขวา) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์

## 2.2 การประเมินความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวม เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย global photography

การประเมินผลของการรักษาด้วยการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมโดยรวม ผ่านการเปรียบเทียบภาพถ่าย global photography ในสัปดาห์ที่ 0 และ 24 ของอาสาสมัคร โดยใช้เกณฑ์การประเมินแบบ 7-point rating scale ซึ่งผลของการประเมินสามารถแบ่งออกได้เป็น 7 ระดับ ดังนี้

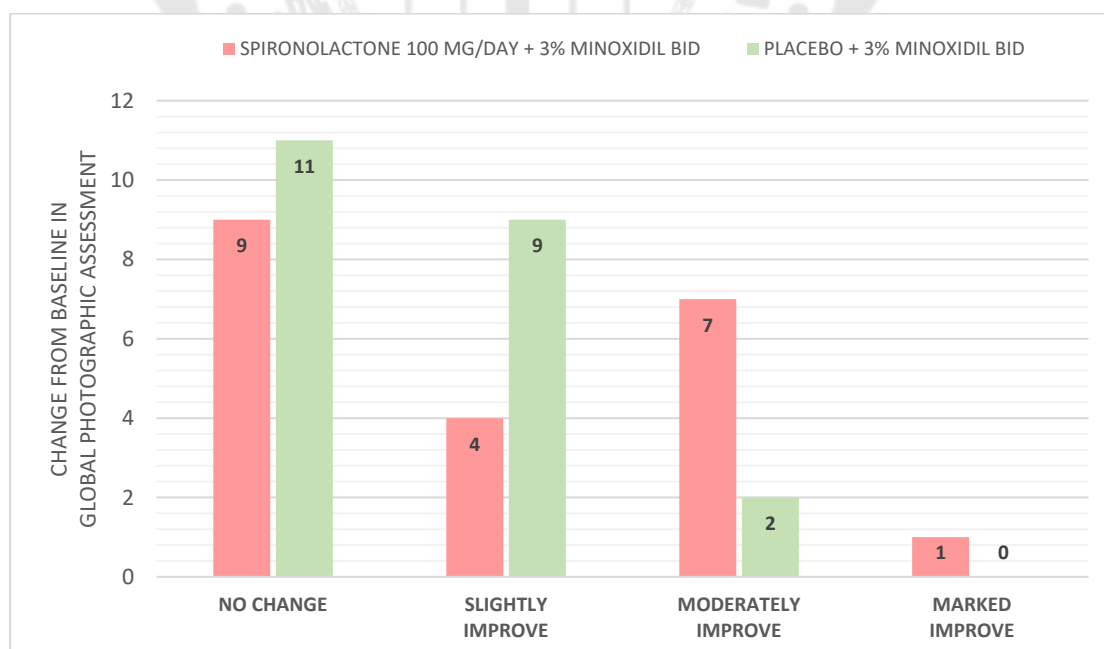
- 3 แย่ลงอย่างมาก (marked worse)
- 2 แย่ลงพอสมควร (moderately worse)
- 1 แย่ลงเล็กน้อย (slightly worse)
- 0 ไม่เปลี่ยนแปลง (no change)
- 1 ดีขึ้นเล็กน้อย (slightly improve)
- 2 ดีขึ้นพอสมควร (moderately improve)
- 3 ดีขึ้นอย่างมาก (marked improve)

ศจแพทย์จำนวน 2 ราย ที่มีประสบการณ์ในการประเมินภาพถ่าย global photography มาก่อนเป็นผู้ทำการประเมิน ทั้งนี้ในครั้งแรกจะทำการประเมินแยกกัน โดยที่จะไม่ทราบผลการประเมินของกันและกันมาก่อน ผลพบว่าในการประเมินครั้งแรกมีผลการประเมินที่ตรงกันทั้งสิ้น 34 รายจากจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 79 ที่มีผลการประเมินตรงกัน สำหรับในกรณีที่ผลการประเมินจากศจแพทย์ทั้งสองท่านไม่ตรงกัน ภาพถ่าย global photography ของอาสาสมัครรายนั้นๆ จะถูกนำมาถกเถียงหาข้อสรุปร่วมกัน (discussion) ระหว่างศจแพทย์ทั้งสองท่าน เพื่อให้ได้ผลการประเมินสุดท้าย (final score) ดังแสดงในตาราง 8 และภาพประกอบ 19



ตาราง 8 แสดงผลการประเมินสุดท้าย (final score) ของการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวมก่อนและหลังการรักษา โดยประเมินจากภาพถ่าย global photography

7-point rating scale	กลุ่ม spironolactone (จำนวน(ร้อยละ)) (n=21)	กลุ่ม placebo (จำนวน(ร้อยละ)) (n=22)
Greatly worse	0 (0)	0 (0)
Moderately worse	0 (0)	0 (0)
Slightly worse	0 (0)	0 (0)
No change	9 (43)	11 (50)
Slightly improve	4 (19)	9 (41)
Moderately improve	7 (33)	2 (9)
Greatly improve	1 (5)	0 (0)



ภาพประกอบ 19 แสดงการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวมเทียบก่อนและหลังการรักษา โดยประเมินจากภาพถ่าย global photography



ในกลุ่มยา spironolactone มีอาสาสมัครที่ได้รับการประเมินผลว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมหลังการรักษาจำนวน 9 คน (ร้อยละ 43), ผมหนาขึ้นเล็กน้อยจำนวน 4 คน (ร้อยละ 19), ผมหนาขึ้นพอสมควร จำนวน 7 คน (ร้อยละ 33) และ ผมหนาขึ้นอย่างมาก จำนวน 1 คน (ร้อยละ 5) ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอกนั้นมีอาสาสมัครที่ได้รับการประเมินผลว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงจำนวน 11 คน (ร้อยละ 50), ผมหนาขึ้นเล็กน้อย จำนวน 9 คน (ร้อยละ 41) และ ผมหนาขึ้นพอสมควร จำนวน 2 คน (ร้อยละ 9) โดยที่ไม่มีอาสาสมัครรายใดในกลุ่มยาหลอกที่มีผมหนาขึ้นอย่างมาก แต่ทั้งนี้ในทั้งสองกลุ่มของการรักษาไม่มีอาสาสมัครรายใดเลยที่มีผมบางลงหลังการรักษา เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมโดยรวมหลังการรักษาระหว่างสองกลุ่มเมื่อแยกตาม 7-point rating scale นั้น ยังไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.092$ ; Fisher's exact test)

หากพิจารณาถึงกรณีที่ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นชัดเจน (clinically significant outcome) กล่าวคือ ได้ผล moderate หรือ marked improvement หลังการรักษา พบว่าในกลุ่มยา spironolactone มีอาสาสมัครที่มีผลการรักษาที่ดีขึ้นชัดเจนหลังการรักษาจำนวน 8 คน (คิดเป็นร้อยละ 38) ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอกมีอาสาสมัครที่มีผลการรักษาที่ดีขึ้นชัดเจนจำนวน 2 คน (คิดเป็นร้อยละ 9) ซึ่งนับว่าในกลุ่มยา spironolactone มีอัตราการได้ clinically significant improvement ที่มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.034$ ; Fisher's exact test)



ภาพประกอบ 20 แสดงภาพถ่าย global photography ก่อนการรักษา (รูปซ้าย) และหลังการรักษา (รูปขวา) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง ที่มีผลการรักษาดีมามาก (marked improvement)



ภาพประกอบ 21 แสดงภาพถ่าย global photography ก่อนการรักษา (รูปซ้าย) และหลังการรักษา (รูปขวา) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง ที่มีผลการรักษาดีพอสมควร (moderate improvement)

### ตอนที่ 3 ผลการประเมินด้านความพึงพอใจต่อผลการรักษาของอาสาสมัคร

หลังจากการรักษาเสร็จสิ้นที่ 24 สัปดาห์ อาสาสมัครจะได้ประเมินความพึงพอใจของตนเองต่อผลของการรักษา โดยใช้เกณฑ์การประเมินแบบ 10-point visual analog scale (ซึ่ง 0 คือ ไม่พึงพอใจเลย และ 10 คือ พึงพอใจมาก) พบว่าอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone ให้คะแนนความพึงพอใจต่อผลการรักษาเฉลี่ยเท่ากับ  $8.81 \pm 1.21$  คะแนน ในขณะที่อาสาสมัครในกลุ่มยาหลอกให้คะแนนเฉลี่ยเท่ากับ  $9.09 \pm 1.02$  คะแนน ซึ่งจะเห็นได้ว่าในกลุ่มยาหลอกมีระดับความพึงพอใจต่อผลการรักษาที่สูงกว่ากลุ่มยา spironolactone เล็กน้อย แต่ทั้งนี้คะแนนความพึงพอใจของทั้งสองกลุ่มการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.488$ ; Wilcoxon rank-sum test ) ดังแสดงในตาราง 9

ตาราง 9 แสดงความพึงพอใจต่อผลการรักษาของอาสาสมัคร

	กลุ่ม spironolactone (n=21) (mean $\pm$ SD)	กลุ่ม placebo (n=22) (mean $\pm$ SD)
Patient satisfaction	$8.81 \pm 1.21$	$9.09 \pm 1.02$

#### ตอนที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย

จากการตรวจติดตามและสอบถามเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยในทุก ๆ นัดติดตามที่ 8, 16 และ 24 สัปดาห์ พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงาน ได้แก่ ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ (menstrual irregularities) ซึ่งรวมทั้ง ประจำเดือนมาถี่กว่าปกติ และประจำเดือนมากะปริดกะปรอย (spotting), ปวดท้องประจำเดือน (dysmenorrhea), คัดตึงเต้านม (breast tenderness), เวียนศีรษะ (dizziness), ขนดกขึ้นบริเวณใบหน้า (facial hypertrichosis) และ คันหนังศีรษะ (scalp pruritus) ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ นั้นมีรายงานเกิดขึ้นในกลุ่มยา spironolactone โดยที่ในกลุ่มยาหลอกมีรายงานเพียงอาการคันหนังศีรษะเท่านั้น ดังแสดงในตาราง 10 และ 11

ตาราง 10 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events) ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา

Adverse events	กลุ่ม spironolactone (จำนวน(ร้อยละ)) (n=24)	กลุ่ม placebo (จำนวน(ร้อยละ)) (n=24)
Menstrual irregularities **	9 (37.5)	0 (0)
Dysmenorrhea	3 (12.5)	0 (0)
Brest tenderness	1 (4.2)	0 (0)
Dizziness	2 (8.3)	0 (0)
Headache	0 (0)	0 (0)
Facial hypertrichosis	1 (4.2)	0 (0)
Scalp pruritus	0 (0)	1 (4.2)
Scaly scalp	0 (0)	0 (0)

\*\* ค่า  $p < 0.05$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา

ตาราง 11 แสดงอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มการรักษา

Adverse events	กลุ่ม spironolactone	กลุ่ม placebo
	(จำนวน(ร้อยละ)) (n=24)	(จำนวน(ร้อยละ)) (n=24)
Adverse events during treatment		
Yes	12 (50.00)	1 (4.2)
No	12 (50.00)	23 (95.8)
Adverse events leading to withdrawal	2 (8.3)	0 (0)

อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการรักษาเกิดขึ้นในอาสาสมัครในกลุ่มยา spironolactone จำนวน 12 ราย คิดเป็นอัตราร้อยละ 50 ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอกเกิดขึ้นในอาสาสมัครจำนวน 1 ราย คิดเป็นอัตราร้อยละ 4 ซึ่งพบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มยา spironolactone นั้นมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ; Pearson's chi-square test)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มยา spironolactone คือ อาการผิดปกติเกี่ยวกับประจำเดือน ได้แก่ ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ จำนวน 9 ราย (คิดเป็นร้อยละ 37.5) และปวดท้องประจำเดือนมากกว่าปกติ จำนวน 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 12.5) ซึ่งอาการประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอที่พบบนนั้น พบได้ทั้งที่มากกว่าปกติ เช่น มาเดือนละ 2 ครั้ง และพบได้ทั้งมีเลือดออกกะปริดกะปรอยระหว่างรอบเดือน (spotting) ส่วนอาการอื่นที่พบได้บ้าง คือ เวียนศีรษะ จำนวน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 8), ตึงคัดเต้านม และ ขนที่หน้าผากดกขึ้นกว่าเดิม อีกอาการละ 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4) ในขณะที่ในกลุ่มยาหลอกพบมีเพียงอาการคันหนังศีรษะจำนวน 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มแยกตามอาการ พบว่าไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเกือบทุกอาการไม่พึงประสงค์ ยกเว้นเพียงอาการ ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ (menstrual irregularities) ที่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.002$ ; Fisher's exact test) ดังแสดงในตาราง 11

สำหรับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อย ไม่กระทบถึงการใช้ชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร อีกทั้งยังไม่ต้องการการรักษาเพิ่มเติม ได้แก่ ปวดท้องประจำเดือนมากกว่าปกติเล็กน้อยและไม่ต้องให้ยาแก้ปวด, อาการ



คันศีรษะเล็กน้อย, มีนศีรษะเล็กน้อยแต่ไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ และ คัดตึงเต้านมเล็กน้อย เมื่อสอบถามอาสาสมัครเหล่านี้ยินดีที่จะรับการรักษาต่อ

อย่างไรก็ตามพบมีอาสาสมัครจำนวน 2 รายในกลุ่มยา spironolactone มีความประสงค์ขอออกจากงานวิจัยไปก่อนครบกำหนดเนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับประจำเดือน โดยที่อาสาสมัครทั้ง 2 รายมีประจำเดือนมาจะปกติจะปรอยร่วมกับมีอาการปวดท้องประจำเดือนมากกว่าปกติ แต่ทั้งนี้เมื่อติดตามอาการหลังจากหยุดรับประทานยา spironolactone ไป พบว่าอาสาสมัครรายแรกมีประจำเดือนกลับมาเป็นปกติภายใน 2 เดือน ส่วนอาสาสมัครรายที่สองมีประจำเดือนกลับมาเป็นปกติภายใน 3 เดือน และทั้งคู่ไม่มีอาการผิดปกติอื่น ๆ อีก

ส่วนอาสาสมัครรายอื่น ๆ ที่มีอาการผิดปกติเกี่ยวกับประจำเดือน ทุกรายแจ้งว่าอาการที่เกิดขึ้นไม่ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน สามารถที่จะรับประทานยาต่อไปได้จนถึงสิ้นสุดการวิจัย โดยอาการที่เกิดขึ้นเป็นเพียงอาการชั่วคราว และเมื่อหยุดการรับประทานยา spironolactone ไปแล้ว อาสาสมัครทุกรายกลับมามีประจำเดือนที่เป็นปกติและไม่มีอาการผิดปกติอื่น ๆ อีกเช่นกัน

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามการทำงานของไตและระดับของเกลือแร่ในเลือด โดยที่ในทุกนัดติดตามที่ 8, 16 และ 24 สัปดาห์ อาสาสมัครจะได้รับการตรวจเลือดเพื่อประเมินค่า creatinine, potassium และ sodium ผลพบว่าระหว่างระยะเวลา 24 สัปดาห์ของการรักษา ไม่มีอาสาสมัครรายใดในทั้งสองกลุ่มที่พบมีความผิดปกติของการทำงานของไต และระดับของโซเดียมในเลือดเลย แต่มีอาสาสมัครจำนวน 2 รายในกลุ่มยา spironolactone และจำนวน 1 รายในกลุ่มยาหลอก ที่ตรวจพบมีภาวะ mild hyperkalemia จากการตรวจในสัปดาห์ที่ 24 โดยที่ไม่มีอาการ และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติพบว่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบในทั้งสองกลุ่มนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.607$ ; Fisher's exact test)

ตาราง 12 แสดงผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ

	กลุ่ม spironolactone (จำนวน(ร้อยละ)) (n=21)	กลุ่ม placebo (จำนวน(ร้อยละ)) (n=22)
Abnormal laboratory results		
Yes	2 (9.5)	1 (4.5)
No	19 (90.5)	21 (95.5)
Mild hyperkalemia	2 (9.5)	1 (4.5)
Hyponatremia	0 (0)	0 (0)
Creatinine rising	0 (0)	0 (0)

จากที่ตรวจพบภาวะ mild hyperkalemia ในสัปดาห์ที่ 24 ในอาสาสมัครจำนวน 3 ราย พบว่าอาสาสมัครจำนวน 2 รายในกลุ่มยา spironolactone มีระดับ potassium ในเลือดสูงเท่ากับ 5.2 และ 5.3 mEq/L ในขณะที่อาสาสมัครอีกรายในกลุ่มยาหลอก มีระดับ potassium ในเลือดสูงเท่ากับ 5.2 mEq/L โดยที่ทุกรายไม่มีอาการ แต่เนื่องจากเป็นนัดติดตามครั้งสุดท้าย อาสาสมัครทุกรายจึงไม่ได้รับประทานยาต่อ และเมื่อตรวจเลือดซ้ำเพื่อประเมินภาวะ hyperkalemia พบว่าอาสาสมัครทั้ง 3 รายมีค่า potassium ในเลือดที่เป็นปกติที่ 21 และ 23 วัน โดยไม่ได้ทำการรักษาแต่อย่างใด



## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

##### 5.1.1 การประเมินความหนาแน่นของเส้นผม (hair density) เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย videodermoscopy

การรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรม (female pattern hair loss) ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ด้วยการรับประทานยา spironolactone วันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับทายา 3% minoxidil วันละสองครั้ง และด้วยการใช้ยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้งเพียงอย่างเดียว เป็นระยะ เวลา 24 สัปดาห์ สามารถเพิ่มความหนาแน่นของจำนวนเส้นผมทั้งหมด (total hair count) และความหนาแน่นของเส้นผมขนาดใหญ่ (terminal hair count) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่มการรักษา เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (all  $p < 0.05$ ) โดยที่กลุ่มที่ได้รับยา รับประทานร่วมกับยาทา สามารถเพิ่มจำนวน total hair count และ terminal hair count ได้เฉลี่ย  $8.99 \pm 1.37$  และ  $9.93 \pm 1.89$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาทา สามารถเพิ่มจำนวน total hair count และ terminal hair count ได้เฉลี่ย  $5.60 \pm 1.34$  และ  $4.88 \pm 1.84$  เส้นต่อตารางเซนติเมตร ตามลำดับ สำหรับ non-terminal hair count ไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงในทั้งสองกลุ่มการรักษา

หากพิจารณาผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม หลังการรักษา 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ร่วมกับยาทา 3% minoxidil สามารถเพิ่มจำนวน terminal hair count ได้ 9.93 เส้นต่อตารางเซนติเมตร ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทา 3% minoxidil เพียงอย่างเดียว ที่เพิ่มได้ 4.88 เส้นต่อตารางเซนติเมตร แต่เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.063$ ) สำหรับจำนวน total hair count ก็เป็นไปในทิศทางเดียวกันคือกลุ่มที่ได้รับยา รับประทานร่วมกับยาทาสามารถเพิ่มได้มากกว่า โดยเพิ่มได้ 8.99 เส้นต่อตารางเซนติเมตร ในขณะที่กลุ่มที่รับเฉพาะยาทาสามารถเพิ่มได้ 5.60 เส้นต่อตารางเซนติเมตร แต่เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติก็พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ( $p=0.086$ )

##### 5.1.2 การประเมินขนาดเส้นผม (hair diameter) เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย videodermoscopy

การรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ด้วยการรับประทานยา spironolactone วันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับทายา 3% minoxidil วันละสองครั้ง และด้วยการใช้

ยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้งเพียงอย่างเดียว เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดเส้นผม (hair diameter) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่มการรักษา เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (all  $p < 0.05$ ) โดยที่กลุ่มที่ได้รับยาารับประทานร่วมกับยาทา สามารถเพิ่มขนาด hair diameter ได้เฉลี่ย  $4.27 \pm 0.76$  ไมโครเมตร ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาทา สามารถเพิ่มขนาด hair diameter ได้เฉลี่ย  $2.91 \pm 0.74$  ไมโครเมตร

หากพิจารณาผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม หลังการรักษา 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ร่วมกับยาทา 3% minoxidil สามารถเพิ่มขนาด hair diameter ได้  $4.27$  ไมโครเมตร ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทา 3% minoxidil เพียงอย่างเดียวที่เพิ่มได้  $2.91$  ไมโครเมตร แต่เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.206$ )

### 5.1.3 การประเมินความหนาแน่นของเส้นผมโดยรวม เทียบก่อนและหลังการรักษา (change from baseline) จากภาพถ่าย global photography

การเปรียบเทียบภาพถ่าย global photography ก่อนและหลังการรักษา นับเป็นการประเมินผลเกี่ยวกับ clinical outcome ว่าหลังการรักษามีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร ซึ่งประเมินโดยตจแพทย์จำนวน 2 ราย ผลการประเมินในครั้งแรกพบว่ามีการประเมินที่ตรงกันระหว่างตจแพทย์ทั้งสองรายถึงร้อยละ 79 ซึ่งถือว่ามีผลดีในผลการประเมิน อ้างอิงจากผลการประเมินสุดท้าย (final score) หลังผ่านการ discussion ร่วมกันระหว่างตจแพทย์ทั้งสองราย พบว่าในทั้งสองกลุ่มการรักษาไม่มีอาสาสมัครรายใดเลยที่มีผมบางลงหลังการรักษา แต่ทั้งนี้อาสาสมัครส่วนใหญ่ของทั้งสองกลุ่มการรักษาก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของเส้นผมหลังการรักษาเช่นกัน โดยที่พบมากถึงร้อยละ 50 (11 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยาทา 3% minoxidil เพียงอย่างเดียว และร้อยละ 43 (9 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ร่วมกับยาทา 3% minoxidil

หลังการรักษาพบว่าร้อยละ 57 (12 ราย) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยาารับประทานร่วมกับยาทา และร้อยละ 50 (11 ราย) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาทา มีความหนาแน่นของเส้นผมที่มากขึ้น (improvement) ซึ่งหากแบ่งตามระดับพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาารับประทานร่วมกับยาทา อาสาสมัครจำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 5 มีผมหนาขึ้นมาก (marked improvement), อาสาสมัครอีกจำนวน 7 ราย หรือร้อยละ 33 มีผมหนาขึ้นพอสมควร (moderate improvement) และอาสาสมัครอีกจำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 19 มีผมหนาขึ้นเล็กน้อย (mild improvement) ในขณะที่ในกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาทา อาสาสมัครจำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 9 มีผมหนาขึ้นพอสมควร (moderate improvement) และอาสาสมัครอีกจำนวน

9 ราย คิดเป็นร้อยละ 41 มีผลหมาขึ้นเล็กน้อย (mild improvement) โดยที่ไม่มีอาสาสมัครรายใดในกลุ่มนี้เลยที่มี marked improvement แต่อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งเป็น 7-point rating scale แล้วพบว่าทั้งสองกลุ่มการรักษา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.092$ )

หากพิจารณาเฉพาะในกรณีที่มีผลหมาขึ้นชัดเจนหลังการรักษา (clinically significant improvement หรือได้ผลการรักษาในระดับ moderate และ marked improvement) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้านประทานร่วมกับยาทา มีอาสาสมัครที่ผลหมาขึ้นชัดเจน จำนวน 8 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 38 ในขณะที่ในกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาทามีเพียง 2 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 9 ซึ่งมากกว่ากันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.034$ )

#### 5.1.4 ผลการประเมินด้านความพึงพอใจต่อผลการรักษาของอาสาสมัคร

อาสาสมัครประเมินความพึงพอใจของตัวเองหลังการรักษาโดยใช้ 10-point visual analog scale (ซึ่ง 0 คือไม่พึงพอใจ และ 10 คือพึงพอใจมาก) พบว่าอาสาสมัครในทั้งสองกลุ่มการรักษามีความพึงพอใจต่อผลการรักษาที่ใกล้เคียงกันมาก โดยที่ในกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาทามีคะแนนความพึงพอใจที่สูงกว่า คือ 9.09 คะแนน ในขณะที่อีกกลุ่มมีคะแนนความพึงพอใจอยู่ที่ 8.81 คะแนน และไม่มีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.488$ )

#### 5.1.5 อาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครระหว่างการรักษา

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานในกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ร่วมกับยาทา minoxidil ได้แก่ menstrual irregularities, spotting, dysmenorrhea, dizziness, breast tenderness และ facial hypertrichosis ซึ่งอาการที่พบได้บ่อยที่สุดคือ อาการผิดปกติเกี่ยวกับประจำเดือน กล่าวคือ menstrual irregularities ซึ่งรวมทั้งมาบ่อยกว่าปกติและเลือดออกกะปริดกะปรอย (spotting) พบในอาสาสมัครจำนวน 9 รายหรือร้อยละ 37.5 นอกจากนั้นยังพบอาการปวดท้องประจำเดือน (dysmenorrhea) ที่มากกว่าปกติในอาสาสมัครจำนวน 3 ราย หรือร้อยละ 12.5 โดยรวมพบมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในกลุ่มนี้มากถึงร้อยละ 50 ของอาสาสมัคร (จำนวน 12 ราย) ในขณะที่ในกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยาทา มีรายงานเพียงอาการคันหนังศีรษะเกิดขึ้น 1 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 4 ระหว่างการรักษาทั้งสองกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาต้านประทานร่วมกับยาทามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) ซึ่งหากวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแยกตามอาการแล้วพบว่าอาการที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาต้านประทานร่วมกับยาทามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ menstrual irregularities ( $p=0.002$ )

นอกจากนั้นมีอาสาสมัครจำนวน 2 คน ในกลุ่มที่ได้รับยาต้านประทานร่วมกับยาทาที่ขอออกจากงานวิจัยไปก่อนครบกำหนด เนื่องจากมีความกังวลเกี่ยวกับอาการประจำเดือนมาไม่

สม่าเสมอและปวดท้องประจำเดือนมากกว่าปกติ ในขณะที่อาสาสมัครรายอื่น ๆ ที่มีอาการ ผิดปกติเกี่ยวกับประจำเดือน แจ้งว่าไม่ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันและยินดีสมัครใจที่จะ รับประ ทานยาต่อไปได้จนถึงสิ้นสุดการวิจัย อย่างไรก็ตามเมื่ออาสาสมัครทั้งหมดหยุดรับประทานยา spironolactone แล้ว ทุกรายกลับมามีประจำเดือนที่เป็นปกติ

### 5.1.6 ผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามการทำงานของไตและระดับเกลือแร่ใน เลือดของอาสาสมัครระหว่างการรักษา พบว่าไม่มีอาสาสมัครรายใดเลยที่มี creatinine rising หรือ มีระดับของโซเดียมในเลือดที่ผิดปกติ แต่พบมีภาวะ mild hyperkalemia โดยที่ไม่มีอาการใน อาสาสมัครจำนวน 3 รายในสัปดาห์ที่ 24 ซึ่งเป็นอาสาสมัครในกลุ่มยารับประทานร่วมกับยาทา จำนวน 2 ราย และอีกรายเป็นอาสาสมัครในกลุ่มเฉพาะยาทา คิดเป็นร้อยละ 10 และร้อยละ 5 โดยประมาณ ตามลำดับ ซึ่งการเกิด hyperkalemia นี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติระหว่างสองกลุ่มการรักษา ( $p=0.607$ ) ทั้งนี้เมื่อทำการตรวจติดตามระดับของโพแทสเซียมใน เลือดอีกครั้งพบว่าระดับของโพแทสเซียมในเลือดกลับมาเป็นปกติได้เองในอาสาสมัครทุกรายโดย ที่ไม่ได้ทำการรักษาใด ๆ เพิ่มเติม

## 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

### 5.2.1 ประสิทธิภาพของการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัมใน การรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง

ถึงแม้ว่ายา spironolactone จะถูกนำมาใช้ทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะผมบาง จากพันธุกรรมในเพศหญิงอย่างแพร่หลาย ในขนาดวันละ 100 – 200 มิลลิกรัม แต่การศึกษาวิจัย เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา spironolactone ในภาวะนี้มีค่อนข้าง จำกัด โดยที่การศึกษาที่ผ่านมาจะใช้การประเมินผลด้วยภาพถ่าย global photography และ ความพึงพอใจต่อผลการรักษาเป็นหลัก ยังไม่เคยมีการศึกษาที่มีการประเมินผลเป็น hair count หรือ hair diameter มาก่อน

ในปี ค.ศ. 2009<sup>(4)</sup> มีการรายงานกรณีศึกษาการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 6 เดือนเพื่อรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรม ในเด็กหญิงอายุ 9 ปี ซึ่งพบว่าผมหนาขึ้นมาก ประเมินจากภาพถ่าย global photography พบ Sinclair scale เปลี่ยน จากระดับ 2 มาเป็นระดับ 1 โดยที่ไม่มีรายงานถึงอาการข้างเคียง ซึ่งต่อมาในปี ค.ศ. 2019<sup>(1)</sup> ได้มีการศึกษาแบบ open label ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ ยา spironolactone ในขนาดวันละ 200 มิลลิกรัมร่วมกับยาทา 5% minoxidil วันละสองครั้ง

เทียบกับการใช้ยา 5% minoxidil วันละสองครั้งเพียงอย่างเดียว ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงชาวอินเดียจำนวน 94 ราย ผลพบว่าหลังการรักษา 6 เดือนกลุ่มที่ใช้ยา spironolactone ร่วมกับยาทา minoxidil มีการลดลงของค่า Sinclair scale มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทาเพียงอย่างเดียวและพบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.02$ ) โดยที่ Sinclair scale ของกลุ่มยารับประทานร่วมกับยาทา ลดลงจาก  $3.02 \pm 0.64$  เป็น  $2.56 \pm 0.50$  ในขณะที่กลุ่มเฉพาะยาทามีค่าลดลงจาก  $2.93 \pm 0.63$  เป็น  $2.85 \pm 0.68$  ส่วนการศึกษาอื่น ๆ จะเป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งผลก็พบไปในทิศทางเดียวกัน คือมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของผม โดยที่ขนาดที่นิยมใช้ในการศึกษาคือประมาณวันละ 100 มิลลิกรัม

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม โดยทำการศึกษาแบบ RCT ที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก และประเมินผลทั้งการเปลี่ยนแปลงทาง clinical outcome โดยเปรียบเทียบภาพถ่าย global photography ก่อนและหลังการรักษา รวมถึงประเมิน hair count และ hair diameter ที่เปลี่ยนแปลงไปด้วย ด้วยเหตุที่ต้องการให้อาสาสมัครในกลุ่มยาหลอกได้รับการรักษาด้วยในระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ในทั้งสองกลุ่มจึงได้รับการรักษาด้วยยาทา 3% minoxidil ร่วมไปด้วย ผลพบว่าการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัมร่วมกับยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ สามารถเพิ่ม total hair count, terminal hair count และ hair diameter ได้มากกว่าการใช้ยาทา 3% minoxidil วันละสองครั้งเพียงอย่างเดียว โดยที่หลังการรักษาในกลุ่มยา spironolactone พบมี total hair count เพิ่มขึ้น 8.99 เส้นต่อตารางเซนติเมตร, terminal hair count เพิ่มขึ้น 9.93 เส้นต่อตารางเซนติเมตร และ hair diameter เพิ่มขึ้น 4.27 ไมโครเมตร ในขณะที่กลุ่มยาหลอกมีค่าเพิ่มขึ้น 5.60 เส้นต่อตารางเซนติเมตร, 4.88 เส้นต่อตารางเซนติเมตร และ 2.91 ไมโครเมตร ตามลำดับ แต่ถึงกระนั้นเมื่อวิเคราะห์ทางสถิติแล้วพบว่ายังไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.086$ ,  $p=0.063$  และ  $p=0.206$  ตามลำดับ)

การประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกด้วยวิธี global photographic assessment ก่อนและหลังการรักษา ผลพบว่าไม่มีอาสาสมัครรายใดเลยที่มีผมบางลง ทั้งในกลุ่มที่ใช้ยา spironolactone ร่วมกับยาทา minoxidil และกลุ่มยาทา minoxidil เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้พบว่าการรักษาสามารถ promote hair growth ได้ร้อยละ 57 ในกลุ่มยาผสม และร้อยละ 50 ในกลุ่มยาทา โดยที่ผลการรักษาในกลุ่มยาทาพบเป็น mild improvement ในร้อยละ 41 และเป็น moderate improvement ในร้อยละ 9 ในขณะที่ผลการรักษาในกลุ่มยาผสมพบเป็น



mild improvement ในร้อยละ 19, เป็น moderate improvement ในร้อยละ 33 และเป็น marked improvement ในร้อยละ 5 ซึ่งในกลุ่มยาทาไม่มีอาสาสมัครรายใดที่มีผลการรักษาเป็น marked improvement เลย และหากพิจารณาเฉพาะรายที่มีผลการรักษาดีขึ้นชัดเจน (clinically significant improvement) ก็พบ ว่าในกลุ่มยาผสมมีจำนวนผู้ที่มีผลการรักษาดีขึ้นชัดเจนมากกว่าในกลุ่มยาทาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.034$ ; ร้อยละ 38 กับ ร้อยละ 9)

โดยภาพรวมการรักษาด้วยยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัมร่วมกับยาทา 3% minoxidil มีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าการรักษาด้วยยาทา 3% minoxidil เพียงอย่างเดียวในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง

### 5.2.2 ความปลอดภัยของการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิง

โดยรวมอาสาสมัครสามารถทนต่อการใช้ยา (tolerability) spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ได้ค่อนข้างดี ถึงแม้จะพบอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้บ่อยถึงร้อยละ 50 ของอาสาสมัคร แต่อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง ไม่รบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน สามารถใช้ยาต่อได้ และไม่ต้องการการรักษาเพิ่มเติม มีเพียงส่วนน้อยที่ต้องหยุดยาไปจากอาการข้างเคียง ประมาณร้อยละ 8

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ อาการผิดปกติเกี่ยวกับประจำเดือน อันได้แก่ menstrual irregularities ร้อยละ 37.5 และ dysmenorrhea ร้อยละ 12.5 ซึ่งอาการผิดปกติเกี่ยวกับประจำเดือนเหล่านี้ที่เป็นสาเหตุให้อาสาสมัครขอหยุดการรักษา ส่วนอาการอื่นที่พบได้ คือ dizziness ร้อยละ 8 และ breast tenderness ร้อยละ 4 แต่อย่างไรก็ตามเมื่อหยุดรับประทานยา spironolactone แล้วก็พบว่าอาการประจำเดือนผิดปกติในอาสาสมัครทุกรายกลับมาเป็นปกติ โดยไม่ต้องรับการรักษาใด ๆ ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานในงานวิจัยนี้ก็ เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลของการศึกษาที่ผ่านมาจากประเทศอินเดีย<sup>(1)</sup> ซึ่งรายงานอาการประจำเดือนผิดปกติจากการใช้ยา spironolactone ในร้อยละ 22 ของอาสาสมัคร และรายงานอาการตึงคัดเต้านมในร้อยละ 24 ของอาสาสมัคร

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าระหว่างการรักษามีภาวะ mild hyperkalemia เกิดขึ้นในอาสาสมัครจำนวน 2 ราย โดยที่ไม่มีอาการ คิดเป็นอัตราประมาณร้อยละ 10 โดยที่ระดับของโพแทสเซียมในเลือดที่ตรวจพบอยู่ระหว่าง 5.2 - 5.3 mEq/L แต่เนื่องจากตรวจพบในนัดติดตามครั้งสุดท้ายอาสาสมัครจึงไม่ได้รับประทานยาต่อจากที่สิ้นสุดโครงการวิจัยแล้ว และเมื่อตรวจติดตามค่าโพแทสเซียมก็พบว่ากลับมาอยู่ในระดับปกติทุกราย โดยที่ไม่ได้รับการรักษา นอกจากนั้นภาวะ self-resolving hyperkalemia นี้ก็ตรวจพบในอาสาสมัครรายหนึ่งใน

กลุ่มยาหลอกเช่นกัน ทั้งนี้การพบภาวะ self-resolving hyperkalemia นั้นก็มีรายงานมาก่อนจากการศึกษาที่ผ่านมาทั้งจากการศึกษาที่ใช้ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัมเพื่อรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรม และจากการศึกษาที่ใช้ในขนาดที่น้อยกว่าเพื่อรักษาผิว ถึงแม้ภาวะ hyperkalemia จะพบได้น้อยและเป็นเพียง mild hyperkalemia ซึ่งอาจจะพบได้ในคนทั่วไปเช่นกัน อย่างไรก็ตามก็ควรตรวจติดตามค่าโพแทสเซียมเป็นระยะ เมื่อรับประทานยา spironolactone โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากการทำงานของไตไม่ปกติ

โดยสรุปจากผลจากการศึกษาพบว่าการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัมร่วมกับยาทา 3% minoxidil มีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่า การใช้ยาทา 3% minoxidil เพียงอย่างเดียว ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในหญิงวัยเจริญพันธุ์ โดยสามารถเพิ่มความหนาแน่นและขนาดของเส้นผมได้มากกว่าเมื่อได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ทั้งนี้การใช้ยา spironolactone ร่วมด้วยก็อาจจะก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นได้ โดยเฉพาะอาการผิดปกติเกี่ยวกับประจำเดือน แต่ส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อย นอกจากนั้นควรตรวจติดตามการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดเป็นระยะด้วย ดังนั้นจึงสามารถนำการรับประทานยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ไปพิจารณาเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในเพศหญิงร่วมกับการรักษามาตรฐานคือยาทา minoxidil เพื่อเสริมประสิทธิผลของการรักษาต่อไป ทั้งนี้ต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตที่มีอาสาสมัครที่จำนวนมากขึ้นและมีระยะเวลาการศึกษาที่ยาวนานขึ้น เพื่อสนับสนุนผลของงานวิจัยนี้

### 5.3 ข้อดีของการวิจัย

1. การวิจัยนี้เป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา spironolactone ขนาดวันละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยาทา 3% minoxidil ในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในกลุ่มเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งมีวิธีการประเมินผลลัพธ์แบบ objective outcome ร่วมกับประเมิน clinical outcome จึงทำให้ข้อมูลมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น

2. เป็นการวิจัยแบบ prospective, randomized, placebo-controlled study ที่ใช้การสุ่มด้วยวิธี block randomization และมีการ blinding ทั้งผู้วิจัยและอาสาสมัคร เพื่อลดอคติที่จะเกิดขึ้น



#### 5.4 ข้อจำกัดของการวิจัย

1. มีจำนวนอาสาสมัครในโครงการวิจัยที่ไม่มากนัก ประกอบกับอาสาสมัครที่เข้าร่วมในงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็นอาสาสมัครที่มีระดับความรุนแรงของภาวะผมบางจากพันธุกรรมในระดับที่รุนแรงน้อย (Ludwig grade I) จึงอาจทำให้กลุ่มตัวอย่างยังไม่สามารถแทนประชากรจริงได้

2. มีระยะเวลาที่จำกัดในการเก็บข้อมูลวิจัยเพียง 6 เดือน ซึ่งอาจจะไม่นานพอที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนหรือมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมในผู้หญิง ซึ่งปกติมักต้องอาศัยระยะเวลาการรักษาที่นาน

3. โปรแกรมวัดลักษณะของเส้นผม Folliscope® เป็นเครื่องมือที่ต้องอาศัยความชำนาญ และผลของข้อมูลขึ้นอยู่กับการวัดของผู้วัดแต่ละคน

#### 5.5 ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการเพิ่มจำนวนของกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้นรวมถึงคัดเลือกอาสาสมัครที่มีภาวะผมบางจากพันธุกรรมในระดับรุนแรงมากขึ้น (Ludwig grade II - III) เข้ามาในการศึกษาเพิ่มด้วย

2. ควรเพิ่มระยะเวลาในการเก็บข้อมูลวิจัยที่มากกว่า 6 เดือน เนื่องจากเมื่อพิจารณาถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยมีแนวน้ำมันที่ให้ผลลัพธ์ที่ดีเพิ่มมากขึ้น

3. ปริมาณการเข้ายาในรูปแบบทาของอาสาสมัครในแต่ละครั้งไม่ได้เป็นไปตามที่กำหนดเท่าที่ควร เช่นบางรายอาจไม่ได้ใช้ครั้งละจำนวน 1 มิลลิลิตร โดยอาจใช้มากกว่าหรือน้อยกว่าที่กำหนดซึ่งอาจแก้ไขด้วยการแจกกระบอกฉีดยาหรือภาชนะที่วัดปริมาณได้แม่นยำ

4. การศึกษาไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบว่าการรับประทานยา spironolactone ที่ขนาดใดจึงจะมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุดในการรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรม ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

## บรรณานุกรม

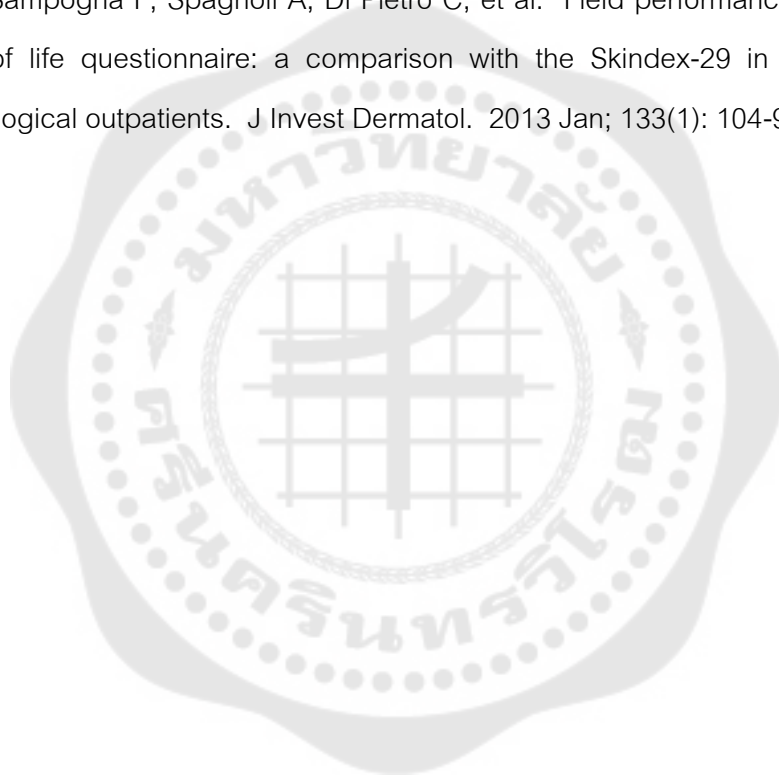
1. Palaskar N, Chaudhari N, Balpande G, et al. A randomised trial of 5% minoxidil versus combination of 5% minoxidil and oral spironolactone in treatment of female pattern hair loss. *International Journal of Research in Dermatology*. 2019 10/06; 5.
2. Burns LJ, De Souza B, Flynn E, et al. Spironolactone for treatment of female pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83(1): 276-8.
3. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *British Journal of Dermatology*. 2005 2005/03/01; 152(3): 466-73.
4. Yazdabadi A, Green J, Sinclair R. Successful treatment of female-pattern hair loss with spironolactone in a 9-year-old girl. *Australas J Dermatol*. 2009 May; 50(2): 113-4.
5. Famenini S, Slaughter C, Duan L, et al. Demographics of women with female pattern hair loss and the effectiveness of spironolactone therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Oct; 73(4): 705-6.
6. Su LH, Chen LS, Chen HH. Factors associated with female pattern hair loss and its prevalence in Taiwanese women: a community-based survey. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Aug; 69(2): e69-77.
7. Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, et al. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Womens Dermatol*. 2018; 4(4): 203-11.
8. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2013 Aug 29; 5: 541-56.
9. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends in Molecular Medicine*. 2001 2001/07/01; 7(7): 293-301.
10. Bhat YJ, Saqib N-U, Latif I, et al. Female Pattern Hair Loss-An Update. *Indian Dermatol Online J*. 2020; 11(4): 493-501.
11. Atanaskova Mesinkovska N, Bergfeld WF. Hair: what is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin*. 2013 Jan; 31(1): 119-27.

12. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Sep; 47(3): 377-85.
13. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov; 57(5): 767-74.
14. Tosti A, Piraccini BM. Androgenetic alopecia. In: Tosti A, Piraccini BM, editors. *Diagnosis and treatment of hair disorders: An evidence based atlas*. London, UK: Taylor and Francis; 2006.
15. Rossi A, Cantisani C, Melis L, et al. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012 May; 6(2): 130-6.
16. Carmina E, Lobo RA. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. *Fertil Steril*. 2003 Jan; 79(1): 91-5.
17. Paradisi R, Porcu E, Fabbri R, et al. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother*. 2011 Apr; 45(4): 469-75.
18. Coneac A, Muresan A, Orasan MS. Antiandrogenic Therapy with Ciproterone Acetate in Female Patients Who Suffer from Both Androgenetic Alopecia and Acne Vulgaris. *Clujul Med*. 2014; 87(4): 226-34.
19. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007 May; 75(5): 344-54.
20. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015 Jul-Aug; 90(4): 529-43.
21. Paik JH, Yoon JB, Sim WY, et al. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol*. 2001 Jul; 145(1): 95-9.

22. Rathnayake D, Sinclair R. Innovative Use of Spironolactone as an Antiandrogen in the Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Dermatologic Clinics*. 2010 2010/07/01; 28(3): 611-8.
23. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2009 Aug; 161(2): 289-94.
24. Gatherwright J, Liu MT, Gliniak C, et al. The contribution of endogenous and exogenous factors to female alopecia: a study of identical twins. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Dec; 130(6): 1219-26.
25. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol*. 2000 Aug; 39(8): 576-84.
26. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol*. 2011 Jan; 164(1): 5-15.
27. Thaichinda S. Alopecia. *Songkla Med J* 2008;26(6):587-599
28. Ioannides D, Lazaridou E. Female pattern hair loss. *Curr Probl Dermatol*. 2015; 47: 45-54.
29. Deloche C, de Lacharrière O, Misciali C, et al. Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia. *Arch Dermatol Res*. 2004 Mar; 295(10): 422-8.
30. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, et al. Dermoscopy in female androgenic alopecia: method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichology*. 2009 Jul; 1(2): 123-30.
31. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010 Jan; 56(1): 24-38.
32. Paus R PSBoHaNIBJ, Jorizzo JL and Rapini RP. *Dermatology E-edition*. 2004; 1007-23.
33. Hordinsky MK. Alopecias. In Bologna JL, Jorizzo JL and Rapini RP. *Dermatology E-edition*. 2004:1033-50

34. Cash TF, Price VH, Savin RC. Psychological effects of androgenetic alopecia on women: comparisons with balding men and with female control subjects. *J Am Acad Dermatol.* 1993 Oct; 29(4): 568-75.
35. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic Alopecia: An Evidence-Based Treatment Update. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2014 2014/07/01; 15(3): 217-30.
36. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Oct; 9 Suppl 6: S1-57.
37. Azarchi S, Bienenfeld A, Lo Sicco K, et al. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jun; 80(6): 1509-21.
38. Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne. *JAMA Dermatol.* 2015 Sep; 151(9): 941-4.
39. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging.* 2007; 2(2): 189-99.
40. Unger WP, Unger RH. Hair transplanting: an important but often forgotten treatment for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Nov; 49(5): 853-60.
41. Leerunyakul K, Suchonwanit P. Evaluation of Hair Density and Hair Diameter in the Adult Thai Population Using Quantitative Trichoscopic Analysis. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 2476890-.
42. Suchonwanit P, Chalermroj N, Khunkhet S. Low-level laser therapy for the treatment of androgenetic alopecia in Thai men and women: a 24-week, randomized, double-blind, sham device-controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2019 Aug; 34(6): 1107-14.
43. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R, et al. EEMCO Guidance for the Assessment of Hair Shedding and Alopecia. *Skin Pharmacology and Physiology.* 2004; 17(2): 98-110.
44. Yamazaki M, Miyakura T, Uchiyama M, et al. Oral finasteride improved the quality of life of androgenetic alopecia patients. *J Dermatol.* 2011 Aug; 38(8): 773-7.

45. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, et al. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.* 2007 Dec; 127(12): 2726-39.
46. Chren M-M. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatologic clinics.* 2012; 30(2): 231-xiii.
47. Nijsten T, Sampogna F, Abeni D. Categorization of Skindex-29 scores using mixture analysis. *Dermatology.* 2009; 218(2): 151-4.
48. Sampogna F, Spagnoli A, Di Pietro C, et al. Field performance of the Skindex-17 quality of life questionnaire: a comparison with the Skindex-29 in a large sample of dermatological outpatients. *J Invest Dermatol.* 2013 Jan; 133(1): 104-9.





ภาคผนวก



## แบบกรอกข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย

### ส่วนที่ 1: ข้อมูลส่วนตัว

วัน/เดือน/ปี ที่บันทึกข้อมูล .....

ลำดับผู้เข้าร่วมวิจัย (ID number) ที่ .....

อายุ ..... ปี (วัน/เดือน/ปีเกิด.....)

โรคประจำตัว ..... ไม่มี.....มี ระบุ.....

ยาที่รับประทานประจำ ..... ไม่มี.....มี ระบุ.....

วันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย (last menstrual period) .....

ผลการตรวจการตั้งครรภ์จากปัสสาวะ (urine pregnancy test) ก่อนเข้าร่วมวิจัย.....

### ส่วนที่ 2: ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะผมบางจากพันธุกรรม

ระยะเวลาที่เป็น .....

ประวัติคนในครอบครัวมีภาวะผมบางจากพันธุกรรม .....ไม่มี .....มี

เคยรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมมาก่อนหรือไม่ .....ไม่เคย.....เคย




หากเคยรักษาภาวะผมบางจากพันธุกรรมมาก่อน รักษาด้วยวิธีใดบ้าง

.....1. ยาทา ถ้าทราบชื่อโปรดระบุ.....

.....2. ยากิน ถ้าทราบชื่อโปรดระบุ.....

.....3. อื่น ๆ ระบุ.....

ระดับความหนาแน่นเส้นผมตาม Ludwig scale

Grade	Description	Clinical aspect
Grade I:	Perceptible thinning of the hair on the crown, limited in the front by a line situated 1-3 cm behind the frontal hair line.	
Grade II:	Pronounced rarefaction of the hair on the crown within the area seen in Grade I.	
Grade III:	Full baldness (total denudation) within the area seen in Grades I and II.	

ตารางบันทึกผล quantitative videodermoscopy และ compliance

Week	Hair density (hairs/cm <sup>2</sup> )	Hair diameter (mm)	Compliance
Week 0			
Week 8			<input type="checkbox"/> ไม่มียาเหลือ <input type="checkbox"/> ยาเม็ดเหลือ ..... เม็ด <input type="checkbox"/> ยาทาเหลือ ..... ซีซี
Week 16			<input type="checkbox"/> ไม่มียาเหลือ <input type="checkbox"/> ยาเม็ดเหลือ ..... เม็ด <input type="checkbox"/> ยาทาเหลือ ..... ซีซี
Week 24			<input type="checkbox"/> ไม่มียาเหลือ <input type="checkbox"/> ยาเม็ดเหลือ ..... เม็ด <input type="checkbox"/> ยาทาเหลือ ..... ซีซี

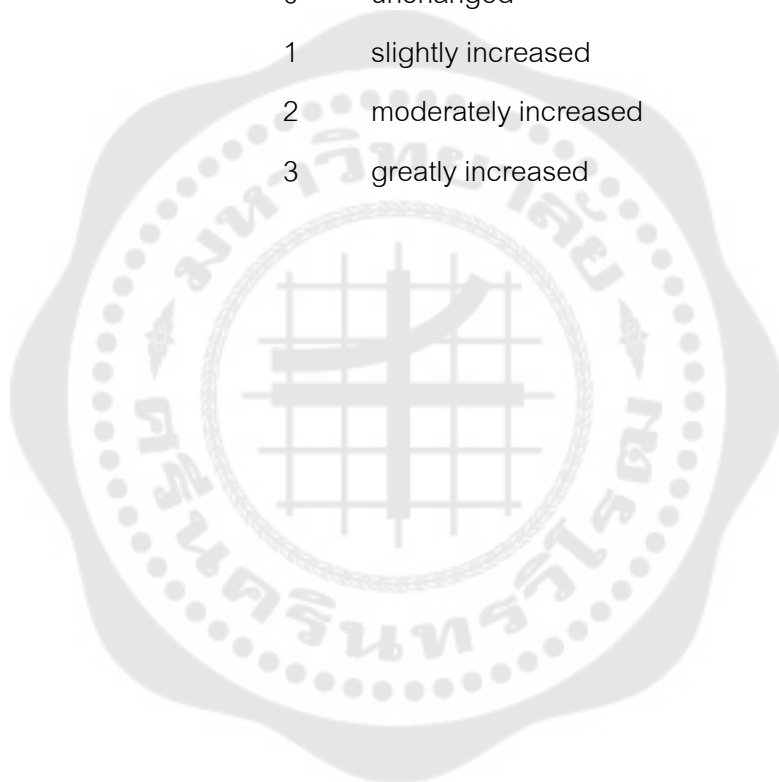
ตารางบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอาการไม่พึงประสงค์

Week	Laboratory tests	Side effects	Menstruation
Week 0	Creatinine ..... Na ..... K .....		LMP ..... UPT .....
Week 8	Creatinine ..... Na ..... K .....	( ) dizziness ( ) hypertrichosis ( ) headache ( ) scalp pruritus ( ) menstrual irregularities ( ) scaly scalp ( ) menstrual spotting ( ) scalp pustules ( ) breast tenderness ( ) others.....	LMP ..... UPT .....
Week 16	Creatinine ..... Na ..... K .....	( ) dizziness ( ) hypertrichosis ( ) headache ( ) scalp pruritus ( ) menstrual irregularities ( ) scaly scalp ( ) menstrual spotting ( ) scalp pustules ( ) breast tenderness ( ) others.....	LMP ..... UPT .....
Week 24	Creatinine ..... Na ..... K .....	( ) dizziness ( ) hypertrichosis ( ) headache ( ) scalp pruritus ( ) menstrual irregularities ( ) scaly scalp ( ) menstrual spotting ( ) scalp pustules ( ) breast tenderness ( ) others.....	LMP ..... UPT .....

แบบประเมินผลการรักษาจากภาพถ่าย global photography โดยแพทย์ท่านที่ 1  
ติดตามสัปดาห์ที่ 24

ประเมินการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นเส้นผม โดยใช้ 7-point rating scale (วงกลมบริเวณ  
ตัวเลข)

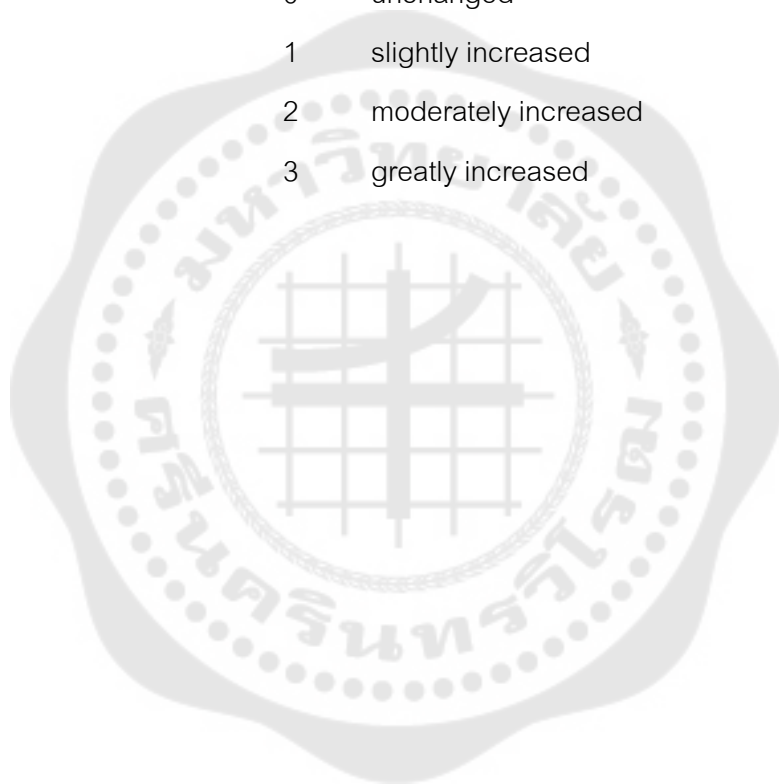
- 3 greatly decreased
- 2 moderately decreased
- 1 slightly decreased
- 0 unchanged
- 1 slightly increased
- 2 moderately increased
- 3 greatly increased



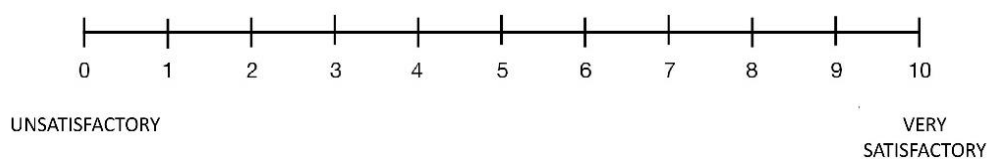
แบบประเมินผลการรักษาจากภาพถ่าย global photography โดยแพทย์ท่านที่ 2  
ติดตามสัปดาห์ที่ 24

ประเมินการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นเส้นผม โดยใช้ 7-point rating scale (วงกลมบริเวณ  
ตัวเลข)

- 3 greatly decreased
- 2 moderately decreased
- 1 slightly decreased
- 0 unchanged
- 1 slightly increased
- 2 moderately increased
- 3 greatly increased



แบบประเมินความพึงพอใจต่อผลการรักษาโดยอาสาสมัคร หลังสิ้นสุดการรักษา  
**คำชี้แจง** โปรดประเมินความพึงพอใจในผลการรักษาโดยรวม ทางซ้ายสุดของเส้นคือไม่พอใจเลย  
 ทางขวาสุดของเส้นคือพอใจมากที่สุด (วงกลมบริเวณตัวเลข)



(ไม่พึงพอใจ)

(พึงพอใจมาก)





ประวัติผู้เขียน

