

การศึกษาประสิทธิภาพในการทดลองแบบสุ่มชนิดปิดด้านเดียวของครีมอาร์ไกรไลน์ที่มีส่วนผสมของเมทริซิลเปรียบเทียบกับกรดเรตินอยด์ในการรักษาริ้วรอยที่บริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้ว

นภคกุล กมลรัตนกุล วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (ตจวิทยา) มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

## บทคัดย่อ

ภูมิหลัง ปัจจุบันมีการรักษาริ้วรอยหลายวิธี ยาทาเป็นวิธีที่ใช้มานาน ซึ่งการรักษามาตรฐานคือ 0.05% retinoic acid แต่เนื่องจากพบผลข้างเคียงได้บ่อย ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษายากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาริ้วรอยและลดผลข้างเคียงของการใช้ยากลุ่มวิตามินเอ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของครีมที่มีส่วนผสมของ argilerine with matrixyl กับ 0.05% retinoic acid

ระเบียบวิธีวิจัย ผู้ป่วยที่มีริ้วรอยบริเวณหน้าผากและระหว่างคิ้วจำนวน 30 คน ทายาแบบสุ่มบริเวณหน้าผากด้านซ้ายและขวาก่อนนอน ประเมินโดยใช้ visioscan แบบประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยและประเมินรูปถ่ายก่อน และหลัง 3 เดือนหลังการใช้ยาโดยแพทย์ผิวหนัง

ผลการศึกษาและวิเคราะห์ ในระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ของ argilerine with matrixyl สามารถลดริ้วรอยหน้าผากและรอยขมวดคิ้วในคนไทยได้ใกล้เคียงกับ 0.05% retinoic acid โดยมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการประเมินผลความพึงพอใจในการลดริ้วรอยและรอยขมวดคิ้วในคนไทยพบว่าพอใจการใช้ argilerine with matrixyl กับ 0.05% retinoic acid โดยมีความแตกต่างกันอย่างไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยพึงพอใจกับการใช้ อาร์ไกรไลน์กับ เมทริซิล เพราะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า 0.05% กรดเรตินอยด์

ข้อสรุป เสนอว่าอาจใช้ argilerine with matrixyl แทน 0.05% retinoic acid ในการรักษาริ้วรอยได้

คำสำคัญ: ริ้วรอย / อาร์ไกรไลน์/ เมทริซิลเปรียบ / กรดเรตินอยด์

## ภูมิหลัง

ริ้วรอยเป็นการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง ซึ่งเกิดตามวัยและอาจเกิดจากการถูกแดดเป็นเวลานาน คนไข้มาพบแพทย์ด้วยเรื่องริ้วรอยก่อนวัย ริ้วรอยที่เกิดขึ้นมีทั้งริ้วรอยตื้นและลึก

ลักษณะของผิวหนังที่เป็นริ้วรอย มี dryness, laxity, fine wrinkle, skin atrophy, การหายของแผลขี้ผึ้ง, เพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอก

ความเสื่อมของผิวหนังมี 2 แบบคือ ความเสื่อมตามธรรมชาติ (intrinsic aging) และความเสื่อมจากปัจจัยภายนอก (extrinsic aging) คือ แสงแดด และการสูบบุหรี่ ตัวการที่สำคัญ คือ แสงแดด (photoaging)

ปัจจุบัน มีการรักษาริ้วรอยด้วยการทายา เป็นวิธีที่ใช้มานาน และมีประสิทธิภาพ คือ กลุ่มการวิตามินเอ

## ระเบียบวิธีวิจัย

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ที่มารับการรักษาเรื่องริ้วรอยที่โรงพยาบาล แม่ฟ้าหลวง กรุงเทพมหานคร จำนวน 30 คน มีริ้วรอยบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้ว อายุ 35-70 ปี ไม่มีประวัติใช้ยาทา retinoid บริเวณหน้าผาก หรือทานยา retinoid ก่อนการวิจัย 1 เดือน เกณฑ์ในการคัดเลือกคนไข้จากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่ทำให้มีรอยเหี่ยวย่นก่อนวัย ความยืดหยุ่นของผิวหนังผิดปกติ เช่น Cutis Lax, Morphea หรือคนไข้

ตั้งครีမ်หรือให้หมบุดร หรือ แพ้ครีမ် retinoin, argilerine, matrixyl หรือจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม retinoid ชนิดกินหรือทา หรือ ฉีด Botulinum toxin A หรือ ใช้ครีမ်อื่น ๆ ในการลดรอยเหี่ยวย่นบนหน้าผาก

### การเก็บรวบรวมข้อมูลและขั้นตอนในการวิจัย

ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น แล้วกำหนดหน้าผากด้านที่จะทายา A หรือ B ทาครั้งละ 0.5 กรัม 1 ครั้ง ก่อนนอน ผู้ป่วยจะไม่สามารถใช้ครีမ်ทาอื่นได้

### การประเมินทางคลินิก

รอยเหี่ยวย่น (wrinkle) ใช้ semi-quantitative scale จาก 0-4 ( 0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=moderately severe, 4=severe ) ประเมินทุกเดือนในพื้นที่ 3x5 cm

ความลึกของรอยเหี่ยวย่น และ ความหยาบด้วย visioscan

มีการประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยจากผลการรักษาหลังการใช้ยา และ ประเมินรูปถ่ายก่อน และหลัง 3 เดือนหลังการใช้ยาโดยแพทย์ผิวหนัง

### เกณฑ์การหยุดใช้ยา

มีผื่นแพ้สัมผัสที่สงสัยว่าเป็นจากยา มีการระคายเคืองบริเวณที่ทายา

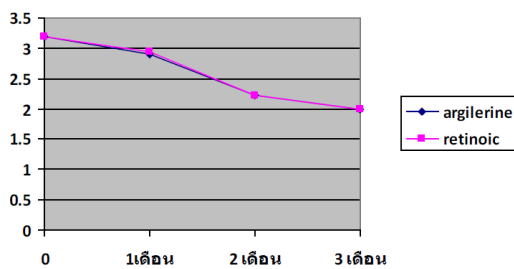
## สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การเปลี่ยนแปลงของ wrinkle assessment scale ระหว่าง argilerine with matrixyl กับ retinoic acid ด้วย Mann-Whitney U test และ wrinkle assesment scale ในกลุ่มเดียวกันในแต่ละเดือน ด้วย Friedman test และ Dunn's multiple comparison test

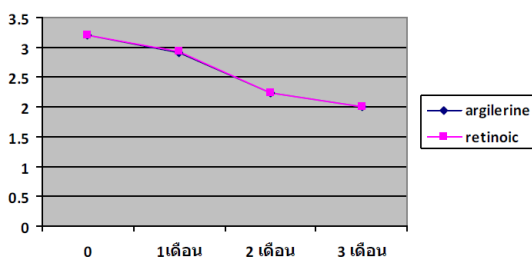
การเปลี่ยนแปลงของ ผล visioscan ระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl กับ retinoic acid โดย Unpaired t-test และ การเปลี่ยนแปลงของผล visioscan ในกลุ่มเดียวกันโตนใช้ Repeated-measure ANOVA และ Turkey's multiple comparison test

## ผลการวิจัย

**ภาพที่ 1** ค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณหน้าผาก ทางคลินิก เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



**ภาพที่ 2** ค่าเฉลี่ยการประเมิน wrinkle บริเวณหว่างคิ้วทางคลินิก เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ในทั้ง 2 กลุ่มวิจัย



ผู้ป่วยร่วรอยบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้วที่ได้ argilerine with matrixyl เริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงร่วรอยชัดเจนในเดือนที่ 2 และไม่มีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ retinoic acid

**ตารางที่ 1** ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงรอยเหี่ยวย่นบริเวณหน้าผากระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl และ retinoic acid โดยใช้ Mann Whitney U test

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl กับretinoic	p-value Sig.(2-tailed)
เดือนที่ 0	0.9929
เดือนที่ 1	0.6543
เดือนที่ 2	0.992

**ตารางที่ 2** ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่า wrinkle บริเวณหน้าผาก ที่วัดได้จากเครื่อง visioscan ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Unpaired t test

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl กับretinoic	p-value Sig.(2-tailed)
เดือนที่ 0	0.9327
เดือนที่ 1	0.7876
เดือนที่ 2	0.3598
เดือนที่ 3	0.9376

พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ยาระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl และ retinoic acid หลังใช้ยา 3 เดือน

**ตารางที่ 3** ข้อมูลวิจัยเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่า wrinkle บริเวณระหว่างคิ้ว ที่วัดได้จากเครื่อง visioscan ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Unpaired t test

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม argilerine with matrixyl กับretinoic	p-value Sig.(2-tailed)
เดือนที่ 0	0.8620
เดือนที่ 1	0.6836
เดือนที่ 2	0.8340
เดือนที่ 3	0.2062

พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.791$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลต่างก่อนและหลังใช้ retinoic acid และ argilerine with matrixyl หลังใช้ยา 3 เดือน

**ตารางที่ 4** ระดับความพึงพอใจหลังใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ Argilerine with matrixyl กับ Retinoic acid

ระดับความพึงพอใจ(คะแนน)	กลุ่ม Argilerine	กลุ่ม Retinoic
ค่าเฉลี่ย	2.733	2.6
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.6915	0.724

ค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของกลุ่มที่ได้ยา argilerine with matrixyl มากกว่ากลุ่มที่ได้ retinoic acid แต่เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่าง

ตารางที่ 5 จำนวนคนที่มีผลข้างเคียงหลังจากได้รับยาโดยมีอาการเป็นผื่นแดงแสบลอกและเป็นขุย

กลุ่ม	เดือนที่		
	1	2	3
Argilerine with matrixyl	7 คน	3 คน	1 คน
Retinoic acid	22 คน	16 คน	6 คน

### สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ

ประชากรที่เข้ารับการศึกษาเป็นเพศหญิง 30 คน อายุเฉลี่ย 47.6 ปี ( 39-65 ปี ) มีประวัติสัมผัสแดดน้อยถึงปานกลาง (90%) ใช้ครีมกันแดดสม่ำเสมอ (66%) ส่วนใหญ่ wrinkle บนหน้าผาก ทั้ง 2 ข้างมีระดับ moderately severe

การศึกษานี้ เป็นการเปรียบเทียบการทา Argilerine with matrixyl และ 0.05% retinoic acid ในคน ๆ เดียวกันโดยสุ่มเลือกทายาหน้าผากข้างซ้ายหรือขวา ทำให้ลด confounding factor และควบคุมปัจจัยอื่นโดยไม่ให้ใช้ครีมอื่นนอกจากยาที่จัดให้เท่านั้น

หลังจากใช้ยา 3 เดือน ริ้วรอยบริเวณหน้าผากและรอยขมวดคิ้วทั้งสองกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่เดือนที่ 2 แต่เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน (p=0.037) แสดงถึงประสิทธิภาพของ argilerine with matrixyl ที่สามารถใช้แทน 0.05% retinoic acid ได้

ผลการวิจัย 12 สัปดาห์ พบว่า argilerine with matrixyl สามารถลดริ้วรอยหน้าผากและรอยขมวดคิ้วในคนไทยได้

ใกล้เคียงกับ 0.05% retinoic acid โดยมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการประเมินผลความพึงพอใจในการลดริ้วรอยและรอยขมวดคิ้วในคนไทยพบว่าพอใจการใช้ argilerine with matrixyl ใกล้เคียงกับ 0.05% retinoic acid โดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ ผู้ป่วยพึงพอใจกับ argilerine with matrixyl เพราะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า 0.05% retinoic acid

ข้อจำกัดในการวิจัย คือ ควรมีระยะเวลาในการศึกษานานขึ้นเพื่อดูผลของ argilerine with matrixyl เทียบกับ 0.05% retinoic acid ในระยะยาว เนื่องจากแนวโน้มของการรักษาดีขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาที่ใช้ยา และควรติดตามผลการรักษาหลังการหยุดยาอยู่นานเท่าไร รวมถึงการตัดสินใจเพื่อเพื่อย้อมพิสูจน์และวัดค่าต่างๆด้วย

ข้อจำกัดอีกข้อ คือ การวิจัยนี้ใช้ยาผสมสองตัวโดยใช้ 3% argilerine และ 3% matrixyl ซึ่งไม่มีการวิจัยเทียบระหว่าง argilerine หรือ matrixyl ตัวเดียวเทียบกับ retinoic acid และน่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่ม argilerine ตัวเดียวเทียบกับ argilerine with matrixyl เพื่อดูว่ามีผล synergistic effect หรือไม่

1. Allen, J.G., & Bolxham, D.P. (1989). The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoids. **Pharmacology & Therapeutics**, 40(1), 1-27.
2. Baynes, J.W. (2001). The role of ages in aging: Causation or correlation. **Exp Gerontol**, 36,1527.

3. Blane-Mira, C., Clemente, J., & Jodas, G. (2002). A synthetic hexapeptide (Argireline) with anti wrinkle activity. **International journal of Cosmetic Science**, **24**, 303-310.
4. Brawan, J., Gonzalez-Serva, A., Nehal, K., Labadie, R., Lufano, L., & Throne, E.G. (1991).
5. Effect of tretinoin on photodamaged skin: a histologic study. **Arch Dermatol**, **127**, 666-672.
6. Carreon-Romero, R. (1990). Topical tretinoin in sun damaged skin, The Philippine experience. **Excerpta Medica**, **106**, 10-11.
7. Doyan, D. (1988). Lipid pigment (lipofusin) in human perioral muscles with aging. **Exp Gerontol**, **23**, 97.
8. Gerstein, A.D. (1993). Wound healing and aging. **Dermatol Clin**, **11**, 749.
9. Ghadially, R. (1995). The aged epidermal permeability barrier. Structural, function and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. **J Clin invest**, **95**, 2281.
10. Gilchrest, B.A. (1996). A review of skin aging and its medical therapy. **Br J Dermatol**, **135**, 867.
11. Goh, J.H. (1990). The treatment of visible signs of senescence: the Asian experience. **Br J Dermatol**, **122**(Suppl.35), 105-109.
12. Griffiths, C.E.M., & Voorhees, J.J. (1993). Topical retinoid acid for photoaging : clinical response and underlying mechanisms. **Skin Pharmacol**, **6**, 70-77.
13. Harman, D. (2006). Free radical theory of aging: an update: Increasing the function life span. **Ann N Y Acad Sci**, **10**, 1067.
14. Helena, T. (1996). Retinoids in aging. **Clinical in Dermatology**, **14**, 207-215.
15. Jick, S.S., Terries, B.Z., & Jick, H. (1993). First trimester topical tretinoin and congenital disorders. **Lancet**, **341**, 1181-1182.
16. Juang, M.Y. (1990). Treatment of visible signs of senescence. **Excerpta Medica**, **106**, 11-12.
17. Klingman, A.M., Grove, G.L., Hirose, R., & Leyden, J.J. (1986). Topical tretinoin for photoaged skin. **J Am Acad Dermatol**, **15**, 836-859.
18. Klingman, L.H., & Klingman, A.M. (1986). The nature of photoaging: Its prevention and repair. **Photodermatol**, **3**, 215-227.
19. Kodoya, K. (2005). Fibulin-5 deposition in human skin: decrease with aging and UVB exposure and increase in solar elastosis. **Br J Dermatol**, **153**, 607.
20. Klingman, L.H. (1986). Photoaging: Manifestation, prevention and treatment. **Dermatol Clin**, **4**, 517-528.
21. Lavker, R.M. (1995). Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. **J Am Acad Dermatol**, **32**, 53.
22. Mauricio G.Y. (1996). Skin Aging and Photoaging. **Clinics in dermatology**, **14**, 153-160
23. Meyer, L.J., & Stern, R. (1994). Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. **J Invest Dermatol**, **102**, 385.
24. Mina, Y., & Gilchrest, B.A. (2001). Skin aging: Postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. **Clin Geriatr Med**, **17**, 617.
25. Munavalli, G.S., Weiss, R.A., & Halder, R.M. (2005). Photoaging and nonablative photorejuvenation in ethnic skin. **Dermatol Surg**, **31**, 1250.
26. Naomi, L. (2000). New and emerging treatments for photoaging. **Dermatologic clinics**, **18**(1), 99-109.
27. Pearl, E.G., Barbara, A.G., Richard, H.W., & Brenda, L.E. (2004). The use of polyhydroxy acids in Photoaged skin. **Cutis**, **73**, 3-13.
28. Reze, K., Heh S.R.K., Wendy, E.S., & Soyun, C. (2007). Improvement of Naturally Aged Skin with vitamin A. **Arch dermatol**, **143**, 606-617.
29. Roskos, K.V., Maibach, H.I., & Guy, R.H. (1989). The effect of aging on percutaneous absorption in man. **J Pharmacokinetic Biopharm**, **17**, 617.
30. Smith, J.G., Davison, E.A., & Sams, W.M. (1962). Alterations in human dermal connective tissue with age and chronic sun damage. **J Invest Dermatol**, **39**, 347-350.
31. Sporn, M.B., Roberts, A.B., & Roche, N. (1986). Mechanism of action of retinoids. **J Am Acad Dermatol**, **15**, 756-763.
32. Tezuka, T. (1994). Terminal differentiation of facial epidermis of the age: Immunohistochemical studies. **Dermatology**, **188**, 21.
33. Tobias, W.F., Walter, W.A., & Peter, E. (1999). Direct and non-direct measurement techniques for analysis of skin surface topography. **Skin Pharmacol Appl Skin Physiol**, **12**(1-2), 1-11.
34. Van, N.D., & Tobin, D.J. (2004). Hair cycle and hair pigmentation. Dynamic interaction and changes associated with aging. **Micron**, **35**, 193.
35. Verschoore, M., & Czernielewski, J. (1993). Topical retinoids: Their uses in dermatology. **Dematol Clin**, **11**, 107-115.

36. Weiss, J.S., Ellis, C.N., & Headington, J.T. (1988). Topical tretinoin for photoaged skin :a double-blind vehicle-controlled study. **JAMA**, **259**, 527-532.
37. Weinstein, G.D., Nigra, T.P., Pochi, P.E., Savin, R.C., Allan, A., & Benik, K. (1991). Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin: a multicenter study. **Arch Dermatol**, **127**, 659-665.
38. Wulf, H.C. (2004). Skin aging and natural photoprotection. **Micron**, **35**, 185.
39. Yaar, M., & Gilchrest, B.A. (2003). Aging of Skin. **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine** (7th ed.). New York: Mc Graw Hill.