

Efficacy of 0.05% Tretinoin Cream For Treatment of Wrinkle in Photoaged skin of the forearm in Thai patients, A Randomized Double-blind Placebo Control Trial.

Pangtawat Cheeranavanit MD,

Nopadon Noppakkun MD.

ABSTRACT :

CHEERANAVANIT P, NOPPAKUN N. EFFICACY OF 0.05%TRETINOIN CREAM IN THE TREATMENT OF WRINKLE IN PHOTOAGED SKIN OF THE FOREARM IN THAI PATIENTS, A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL. THAI J DERMATOL 2009; 25: 201-207.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

Tretinoic acid is a well-documented drug in the treatment of photoaged skin. There are few reports about tretinoin cream for treatment of wrinkle in photoaged skin in Asian skin especially Thais. The purpose of this study was to determine the efficacy of 0.05%tretinoin cream in the treatment of wrinkle in photoaged skin on forearm in Thai patients. Forty three patients completed a randomized, double-blind, vehicle-controlled, left and right comparison study. Topical 0.05%tretinoin cream or its vehicle was applied once daily to either the right or the left forearm for 24 weeks. Objective measurement of wrinkle by visioscan was done. There was statistically significant improvement of wrinkle in tretinoin group at 24 weeks (p value = 0.017) canpare to placebo.

Key word: Photoaged skin of the forearm, Tretinoin, Wrinkle, Thai patients

บทคัดย่อ:

พงศ์วัช ชีรณวณิช, นกต นพคุณ ประสิทธิภาพของยา 0.05 % เทรติโนอินชนิดครีมในการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 201-207.

หน่วยผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เตรติโนอิน เป็นยาที่ใช้ในการรักษาผิวหนังเสื่อมจากแสงแดดอย่างแพร่หลาย การศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในคนตะวันตกซึ่งเป็นคนผิวขาวแต่การศึกษาในคนเอเชียยังมีไม่มากโดยเฉพาะในคนไทย การศึกษานี้เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ 0.05% เทรติโนอินชนิดครีมในการรักษารอยเหี่ยวย่นบนแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย เปรียบเทียบกับยาหลอก ผู้ป่วย 43 คน รับการรักษาด้วยยา 0.05% เทรติโนอินทาบนแขนด้านนอกหนึ่งข้างวันละครั้ง และทายาหลอกเป็นเวลา 24 สัปดาห์. ประเมินโดยใช้เครื่องมือวัดรอยย่น(visioscan) พบว่า 0.05% tretinoin cream รักษาวิूरอยบนแขนที่มีความเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p value = 0.017)เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

คำสำคัญ : ความเสื่อมของผิวหนังบนแขนจากแสงแดด, เทรติโนอินครีม, รอยเหี่ยวย่น, คนไทย

การสัมผัสแสงแดดเป็นเวลานานเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการทำลายทั้งหน้าที่และโครงสร้างของผิวหนัง¹ การเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังเหล่านี้ค่อยๆ เกิดขึ้นและสะสมทำให้เห็นได้ชัดขึ้นโดยผิวหนังที่เสื่อมจากแสงแดดนั้นจะมีลักษณะดังนี้ เหี่ยวย่น ผิวขรุขระ สีดำด่าง และสีผิวจะหม่นหมอง ยาทาเตรติโนอินนั้นได้รับการพิสูจน์จากหลายการศึกษาแล้วว่าสามารถลดความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดได้โดยการศึกษาส่วนมากทำในคนคอเคเซียน^{3,4,5} แต่มีการศึกษาในคนผิวเอเชียค่อนข้างน้อย^{6,7} โดยเฉพาะในคนไทยมีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาบนใบหน้า⁸ จึงเป็นที่มาในการทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา 0.05% เทรติโนอินชนิดครีมในการลดรอยเหี่ยวย่นบริเวณแขนที่มีการเสื่อมจากแสงแดดในคนไทย, การศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบแขนซ้ายและขวากับกลุ่มควบคุมโดยปิดสองข้าง

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วย 46 คน ได้เข้าร่วมงานวิจัย มีอายุระหว่าง 44-85 ปีและมีอายุเฉลี่ย 61 ปี มีผู้ป่วย 3 คนออกจากการศึกษาเนื่องจากแพ้ยา ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่ครบการศึกษา 41 คนโดยเป็นผู้หญิง 72% และผู้ชาย 38% ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ (90%) มีประวัติสัมผัสแดดปานกลางถึงมากและความรุนแรงการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดเสื่อมในผู้เข้าร่วมวิจัยมีการจำแนกดังนี้ เสื่อมปานกลางมี 21 คน (48.8%), เสื่อมค่อนข้างมากมี 16 คน (37.2%) และเสื่อมรุนแรงมากมี 6 คน (14.0%)โดยใช้การให้คะแนน 5 ระดับ (0= ไม่มีความเสื่อม, 1=เสื่อมเล็กน้อย, 2=เสื่อมปานกลาง, 3=เสื่อมค่อนข้างมาก, 4=เสื่อมรุนแรง) ก่อนทำการการศึกษาผู้เข้าร่วมวิจัยต้องหยุดใช้ยาเตรติโนอินเป็นเวลา 30 วัน

การรักษา

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการสุ่มเลือกข้างของแขนในการทายา 0.05% เทรติโนอิน หรือยาหลอกโดยใช้วิธีการสุ่มแบบธรรมดา ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องทายาที่ด้านนอกของแขน ทุกวันก่อนเข้านอนเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ห้ามใช้ยาทาใดๆ ในขณะที่เข้าร่วมวิจัยรวมถึงครีมบำรุงผิวหรือครีมกันแดดด้วย

การประเมินทางคลินิก

การประเมินทางคลินิกทำที่ ก่อนทำวิจัยและทำเดือนละครั้งจนครบ 6 เดือน ลักษณะของความเสื่อมจากแสงแดด (รอยเหี่ยวย่น, ความขรุขระ, รอยดำ) และความเสื่อมจากแสงแดดโดยรวมได้ถูกประเมินโดยให้คะแนน (0= ไม่มี, 1=เล็กน้อย, 2=ปานกลาง, 3=ค่อนข้างมาก, 4=รุนแรง) รวมถึงการใช้เครื่องมือซึ่งทำที่เดือนที่ 0, 2, 4 และ 6 ประกอบไปด้วยเครื่อง Visioscan ในการวัดรอยเหี่ยวย่น, ความขรุขระ และการใช้ mexameter ในการวัดความเข้มของสีข้อมูลที่ได้ออกมาทั้งสองมือทั้งสองนี้จะแสดงเป็นตัวเลข มีการประเมินผลโดยรวมจากแพทย์

ผิวหนัง 3 ท่านโดยรูปถ่ายทางคลินิกเปรียบเทียบก่อนและหลังการศึกษา (-2=แย่มาก, -1=แย่น้อย, 0=ไม่เปลี่ยนแปลง, 1=ดีขึ้นเล็กน้อย, 2=ดีขึ้นมาก) เมื่อสิ้นสุดการศึกษาได้ให้ผู้ป่วยประเมินผลด้วยตนเอง (-2=แย่มาก, -1=แย่น้อย, 0=ไม่เปลี่ยนแปลง, 1=ดีขึ้นเล็กน้อย, 2=ดีขึ้นมาก)

สถิติ

ข้อมูลซึ่งเป็น ordinal data (clinical evaluation, clinical global assessment by 3 dermatologists and patient satisfaction score) ใช้การวิเคราะห์แบบ Wilcoxon sign-rank test. ส่วนข้อมูลที่เป็น continuous data (biophysical) ใช้ paired-t test. P values เป็นแบบ 2 ข้างและ significant เมื่อ P values ≤ 0.05

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วย 46 คนได้เข้าร่วมงานวิจัย มีผู้ป่วย 3 คนออกจากการศึกษาเนื่องจากแพ้ยา ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่ครบการศึกษา 41 คน

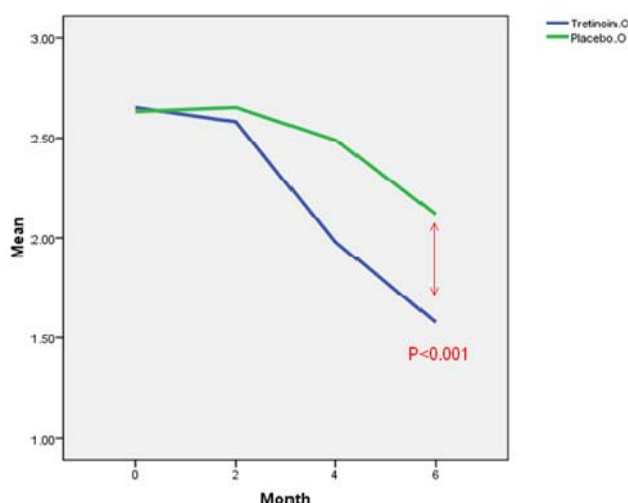


Figure 1 : overall photoaging score by investigator clinical assessment

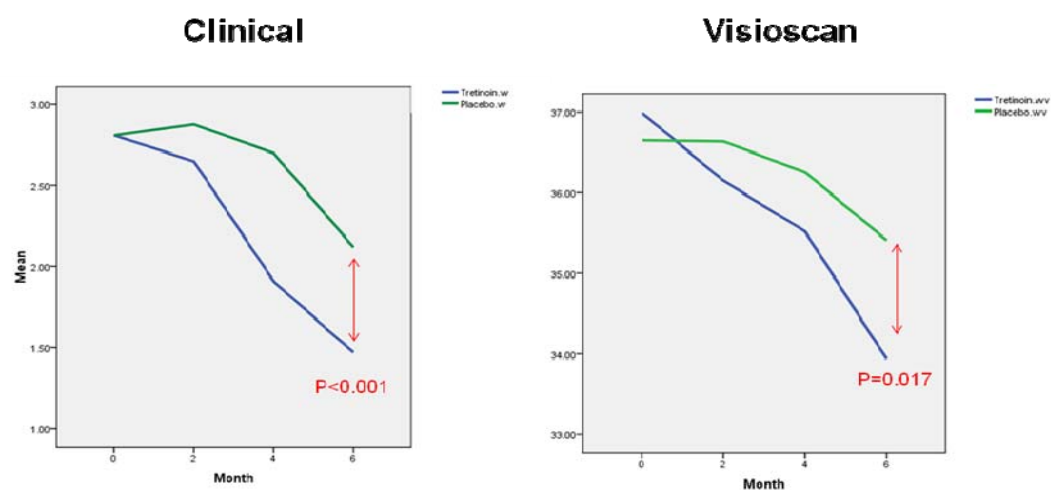


Figure 2 wrinkle: investigator clinical assessment (left) and visioscan assessment (right)



Figure 3 show wrinkle before(left) and after(right) tretinoin treatment

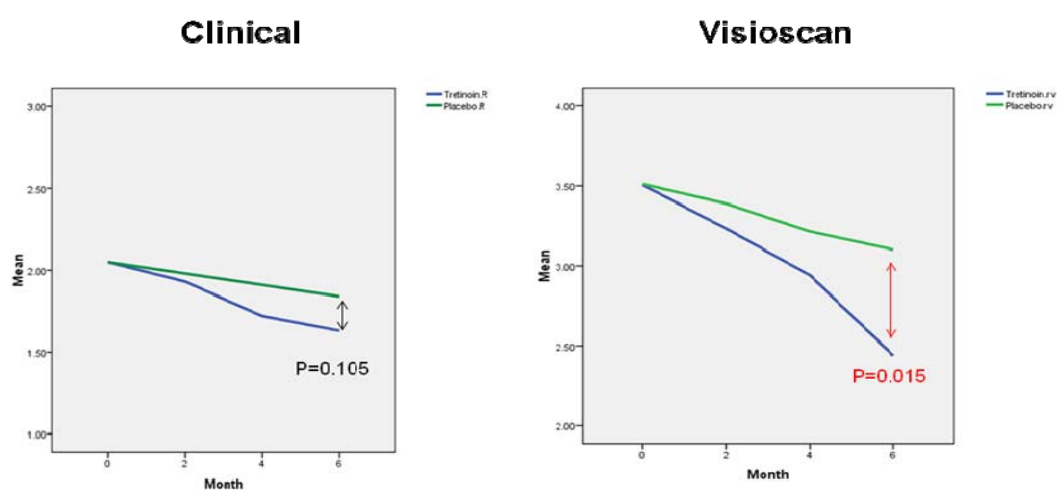


Figure 4 roughness: investigator clinical assessment (left) and visioscan assessment (right)



Figure 5 show roughness before(left) and after(right) tretinoin treatment

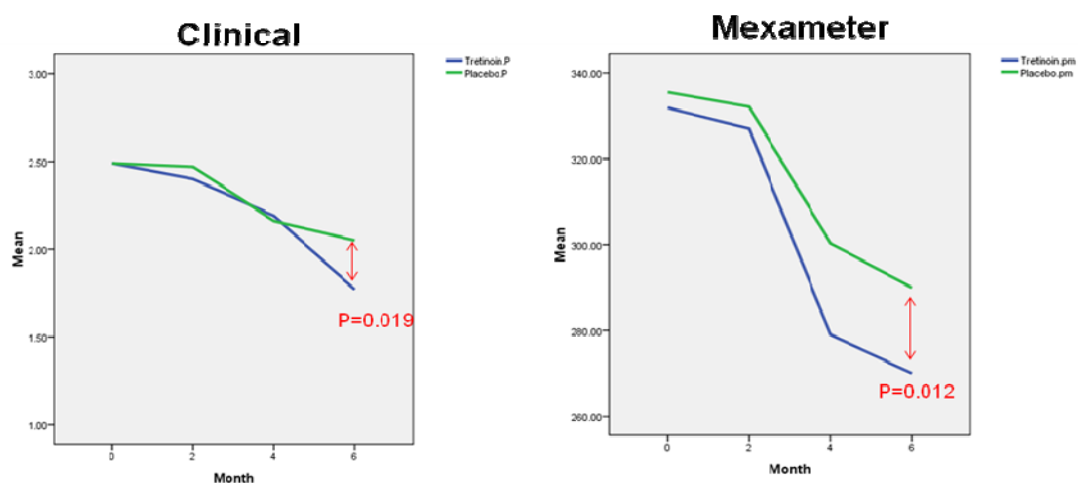


Figure 6 pigment: investigator clinical assessment (left) and visioscan assessment (right)



Figure 7 show pigment before(left) and after(right) tretinoin treatment

ผลการศึกษาทางคลินิก

ความเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดดโดยรวมนั้นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มใช้ยาเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (Fig 1, $p<0.001$) สำหรับรอยเหี่ยวย่น, ทางคลินิกนั้นที่ 6 เดือนหลังการรักษาพบว่ากลุ่มที่ได้ยาเทรติโนอินนั้นสามารถลดรอยเหี่ยวย่นทางคลินิกได้ดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fig 2, $p<0.001$) เมื่อวัดด้วยเครื่อง Visioscan นั้นผลออกมาในแนวทางเดียวกัน (Fig 2, $p=0.017$) สำหรับความหยาบผิว ในทางคลินิกทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fig 4, $p=0.105$) แต่เมื่อวัดด้วยเครื่อง visioscan นั้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเทรติโนอินนั้นความหยาบผิวลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fig 4, $p=0.015$) สำหรับความชุ่มชื้นของผิวหนัง, ในทางคลินิกนั้นการลดลงของเม็คซีเมื่อประเมินทางคลินิกและด้วยเครื่อง mexameter นั้นกลุ่มยาเทรติโนอินดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fig 6, $p=0.019$ and $p=0.012$ ตามลำดับ) ส่วนใหญ่ของกลุ่มที่ได้ยาเทรติโนอินจะเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงเมื่อใช้ยาไปแล้วประมาณ 4 เดือนและมีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อใช้ยานานขึ้นจนจบการศึกษา

ผลการประเมินจากรูปถ่ายทางคลินิกเปรียบเทียบก่อนและหลังการศึกษาโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเทรติโนอินนั้นให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.048$) เมื่อสอบถามผู้ป่วยเมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าผู้ป่วยรู้สึกว่ายานี้ดีกว่ายาหลอกทางสถิติ ($p=0.029$)

ผลข้างเคียง

มีผู้เข้าร่วมวิจัย 3 คนที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากมีผื่นแพ้โดยมีอาการคัน แดง แสบร้อน ผื่นนั้นเกิดขึ้นทั้งสองข้างของแขนซึ่งทายาเทรติโนอินและยาหลอกดังนั้นผู้เข้าร่วมวิจัยน่าจะแพ้ตัวครีมเบสที่นำมาทำตัวยาทั้งสอง. มีผู้เข้าร่วมวิจัย 6 คน (14%) มีอาการคันเล็กน้อยที่แขนด้านซ้ายเทรติโนอินมีเพียงคนเดียวเท่านั้นที่ต้องใช้ยา 0.1% triamcinolone acetanide cream ทาเป็นเวลานานถึงสัปดาห์อาการจึงดีขึ้น มีหนึ่งคน (2%) ที่มีอาการรู้สึกร้อนง่ายขึ้นเวลาถูกแสงแดดในแขนด้านที่ใช่เทรติโนอิน. โดยทั่วไปผลข้างเคียงมักจะเกิดขึ้นชั่วคราวในช่วงสองเดือนแรกของการใช้ยาและดีขึ้นได้เอง

วิจารณ์

ผลของการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ 0.05% tretinoin cream ในการรักษาผิวหนังที่มีความเสื่อมจากแสงแดดที่แขนคนไทยเมื่อทาเป็นเวลา 6 เดือน ประสิทธิภาพของ 0.05% tretinoin cream นั้นที่แสดงในการศึกษานี้ด้วยหลายวิธีเช่น การประเมินทางคลินิกโดยผู้ทำวิจัย การประเมินจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน มีการประเมินลักษณะความเสื่อมทางผิวหนังโดยใช้เครื่องมือและประเมินผลโดยผู้เข้าร่วมวิจัย นอกจากนี้เมื่อใช้ 0.05% tretinoin cream จะเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกได้เมื่อทาเป็นเวลา 4 เดือน

ผลข้างเคียงทางผิวหนังในการศึกษานี้ (16%) น้อยกว่าในการศึกษาของ Weiss et al² (92%) ซึ่งใช้ความเข้มข้น 0.1% tretinoin cream มากกว่าในการศึกษานี้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าแม้ใช้ความเข้มข้นน้อยก็ยังมีความปลอดภัยในการรักษาผิวหนังที่มีความเสื่อมจากแสงแดด

กลไกการทำงานของ tretinoin นั้นผ่าน intranuclear retinoid receptor ซึ่งทำให้เกิดการ transcription of retinoid responsive element gene⁹ ๒ tretinoin นั้นออกฤทธิ์ผ่านการทำงานระดับเซลล์เช่น กระตุ้นการแบ่งตัวและการพัฒนาของเซลล์ ๒ tretinoin สามารถเพิ่มความหนาของ epidermis ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของรอยเหี่ยวย่นและความหยาบผิว เนื่องจากตัวยังเพิ่ม turnover rate of epidermis จึงทำให้ช่วยในการลดเม็ดสี⁴ ซึ่งจากการศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นผลเช่นเดียวกัน โดยสรุป 0.05% tretinoin cream นั้นสามารถใช้ในการรักษาผิวหน้าที่มีความเสื่อมจากแสงแดดบนแขนคนไทยเมื่อทาเป็นเวลา 6 เดือน

กิตติคุณประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ นกมล นพคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆในการวิจัยด้วยดี มาโดยตลอด เกษักรหญิงจิตต์ธิดา ชูแสงเลิศวิจิตร

ช่วยเหลือในเรื่องตัวยา รวมถึงผู้ที่เกี่ยวข้องในงานวิจัยนี้ทุกท่าน

References

1. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE, Savin RC, Allan A, benik K, et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin: a multicenter study. Arch Dermatol 1991; 127: 659-65.
2. Weiss JS, Ellis CN, Headdington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double blind vehicle-controlled study. JAMA 1988; 259: 527-32.
3. Klingman LH: Photoaging: Manifestation, prevention and treatment. Dermatol Clin 1986; 4: 517-28.
4. Brawan J, Gonzalez-Serva A, Nehal K, Labadie R, Lufrano L, Throne EG. Effect of tretinoin on photodamaged skin: a histologic study. Arch Dermatol 1991; 127: 666-72.
5. Klingman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ: Topical tretinoin for photoaged skin. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 836-59.
6. Juang MY. Treatment of visible signs of senescence. The Taiwan experience. Excerpta Medica. Asia Pacific Congress series 1990; 106: 11-12.
7. Carreon-Romero R. Topical tretinoin in sun damaged skin, The Philippine experience. Excerpta Medica. Asia Pacific Congress series 1990; 106: 10-11.
8. Kotrajaras R., Klingman AM. The effect of topical tretinoin on photodamaged facial skin: the Thai experience. Br J Dermatol 1993; 129: 302-09.
9. Yaar M, Gilchrist BA. Aging of Skin. In: Freedberg IM, editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine; 7th ed. New York 2003: 1386-97.