

# ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของครีมที่มีส่วนประกอบของสารกระตุ้นการสร้างเซลล์ผิวหนังร่วมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอาซีนในการดูแลแผลไหม้ที่มีความหนาบางส่วน

นันทพร นามวิริยะโชติ<sup>1</sup>  
พรพรหม เมืองแมน<sup>2</sup>  
พรอนงค์ อร่ามวิทย์<sup>1\*</sup>

## Efficacy and Systemic Safety of Epidermal Growth Factor plus Silver Sulfadiazine Cream for the Treatment of Partial Thickness Burn Wounds.

Nantaporn Namviriyachote<sup>1</sup>, Pornprom Muangman<sup>2</sup>, Pornanong Aramwit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Pathumwan, Bangkok, 10330, Thailand.

<sup>2</sup>Trauma Division, Department of Surgery, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok Noi, Bangkok, 10700, Thailand.

\*E-mail: aramwit@gmail.com

Songkla Med J 2012;30(4):209-220

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

<sup>2</sup>หน่วยศัลยศาสตร์อุบัติเหตุ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

รับต้นฉบับวันที่ 2 เมษายน 2555 รับลงตีพิมพ์วันที่ 23 กรกฎาคม 2555

## บทคัดย่อ:

**วัตถุประสงค์:** เพื่อติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ครีมที่มีส่วนประกอบของ Epidermal Growth Factor (EGF) ร่วมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอาซีนในการรักษาแผลไหม้ที่มีความหนาบางส่วน

**วัสดุและวิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบไปข้างหน้า (prospective clinical study) โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มีแผลไหม้ความหนาบางส่วน อายุระหว่าง 18-60 ปี มีขนาดพื้นที่แผลไหม้มากกว่าร้อยละ 20 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย จำนวน 9 ราย โดยใช้ครีมทาบริเวณแผลไหม้วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ประเมินอาการปวดโดยใช้แบบประเมินอาการปวด และการเจาะเลือดเพื่อตรวจค่าการทำงานของตับและไตในวันแรกรับและในวันที่ 7, 14, 21 และ 28 ของการรักษา

**ผลการศึกษา:** ในสัปดาห์แรกพบผู้ป่วยมีคะแนนเฉลี่ยการประเมินความปวดมากที่สุด และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 สำหรับค่าการทำงานของตับและไต พบระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine transaminase (ALT) มีค่าสูงกว่าค่าปกติเล็กน้อยในช่วงเริ่มต้นการรักษา อย่างไรก็ตามค่าเหล่านี้ค่อยๆ ลดลงจนอยู่ในช่วงปกติเมื่อ 2 สัปดาห์ ซึ่งตลอดการศึกษานี้ไม่พบความผิดปกติเกิดขึ้นที่บริเวณบาดแผล

**สรุป:** ครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF ร่วมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอาซีนปลอดภัยต่อการใช้ในผู้ป่วยแผลไหม้ที่มีความหนาบางส่วน

**คำสำคัญ:** ความปลอดภัย, ซิลเวอร์ซัลฟาไดอาซีน, บาดแผลไหม้, สารกระตุ้นการสร้างเซลล์ผิวหนัง

## Abstract:

**Objective:** This clinical study was undertaken to investigate the efficacy and safety of topical Epidermal Growth Factor (EGF) plus silver sulfadiazine cream for the treatment of partial thickness burn wounds.

**Materials and methods:** This investigation was a prospective clinical study in patients with partial thickness burn wounds. Patients eligible for this study must have burn area higher than 20% of total body surface area and be aged between 18 and 60 years. Total of 9 patients was recruited into this study and all patients were treated with EGF plus silver sulfadiazine cream once daily for consecutively 4 weeks. Pain score was evaluated using a visual analog scale and blood serum was used to evaluate liver and kidney function on the day of enrollment and on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> day of treatment.

**Results:** Average pain score was the highest at the first time of treatment and then significantly declined after that. Liver and kidney functions were almost in normal range except aspartate aminotransferase (AST) and alanine transaminase (ALT), which were a little over the upper limit at initial of treatment then subsided to normal in the second week. There was no abnormality at the wound site throughout the study.

**Conclusions:** It is concluded that EGF plus silver sulfadiazine cream is safe for the treatment of partial thickness burn wounds.

**Key words:** burn wound, epidermal growth factor, safety, silver sulfadiazine

## บทนำ

ในชีวิตประจำวันอุบัติเหตุไฟไหม้น้ำร้อนลวกเป็นอุบัติเหตุที่เกิดขึ้นได้บ่อยครั้ง จากรายงานขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2547<sup>1</sup> พบว่าภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีสถิติการเกิดอุบัติเหตุที่สูงที่สุด (ร้อยละ 34) โดยมีสาเหตุจากอุบัติเหตุไฟไหม้ (ร้อยละ 14) ซึ่งอุบัติเหตุไฟไหม้นี้ก่อให้เกิดเสียหายต่อทรัพย์สิน อีกทั้งผู้ประสบเคราะห์อาจต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อได้รับการช่วยชีวิตให้พ้นขีดอันตราย รวมถึงการดูแลรักษาบาดแผลอย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนในระหว่างการรักษา อาจทำให้เสียโอกาสในการกลับเข้าทำงาน และกลายเป็นภาระของครอบครัว<sup>2</sup> ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยแผลไหม้จึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยทั่วไปการรักษาบาดแผลไหม้สามารถแบ่งตามความลึกของแผลได้ 3 ระดับ<sup>3,4</sup> ได้แก่ แผลไหม้ระดับที่ 1 มีพยาธิสภาพอยู่ในชั้นหนังกำพร้า นิยมให้การรักษาโดยใช้โลชั่นเพื่อให้ความชุ่มชื้น แผลไหม้ระดับที่ 2 หรือแผลไหม้ที่มีความหนาบางส่วน มีความลึกอยู่ในชั้นหนังแท้ บาดแผลระดับนี้จะสามารถหายได้เองโดยกลไกการเจริญของเซลล์ผิวหนังร่วมกับการหดรั้งของแผล โดยทั่วไปแพทย์พิจารณาใช้ยาทารักษาแผลไหม้หรืออาจปิดด้วยแผ่นปิดแผล แผลไหม้ระดับที่ 3 มีความลึกตั้งแต่ระดับชั้นไขมันเป็นต้นไป ซึ่งแผลความลึกระดับนี้จะไม่หายเอง แพทย์จึงนิยมผ่าตัดปลูกถ่ายผิวหนังทดแทน เป้าหมายในการรักษาแผลไหม้ คือ การเร่งการหายของแผลร่วมกับป้องกันการติดเชื้อบริเวณบาดแผล ซึ่งครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดออกซิน ความเข้มข้นร้อยละ 1 เป็นยาตามมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับในการรักษาแผลไหม้เนื่องจากมีราคาไม่แพง ทาได้สะดวก ไม่ติดสีตาบริเวณแผล มีฤทธิ์ป้องกันเชื้อได้กว้าง เช่น *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* และ *Proteus species*<sup>5</sup> อย่างไรก็ตามสารชนิดนี้ไม่มีคุณสมบัติในการเร่งการหายของบาดแผลซึ่งเป็นเป้าหมายหนึ่งของการรักษาแผลไหม้ ดังนั้นจึงมีความพยายามในการนำสารประกอบ

ชนิดต่างๆ มาเป็นส่วนประกอบในครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดออกซินเพื่อเร่งกระบวนการเจริญของเซลล์ผิวหนังและทำให้แผลปิดสนิทเร็วขึ้น

Epidermal Growth Factor (EGF) เป็นองค์ประกอบของสารน้ำต่างๆ ในร่างกาย เช่น น้ำลาย<sup>6</sup> น้ำย่อยในทางเดินอาหาร<sup>7</sup> น้ำไขสันหลัง<sup>8</sup> และน้ำนม<sup>7</sup> สารชนิดนี้สามารถจับกับตัวรับ (Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR) ซึ่งตัวรับชนิดนี้อยู่บริเวณชั้นหนังกำพร้า จึงมีส่วนในกระบวนการสร้างเซลล์ผิวหนัง กระตุ้นให้เซลล์หนังกำพร้าสร้างออกใหม่เพิ่มขึ้น (re-epithelialization) จากการศึกษาของ Brown และคณะ<sup>10</sup> ปี พ.ศ. 2532 กล่าวว่าการใช้ครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร ทาบริเวณแผลที่มีความหนาบางส่วน (split thickness wound) วันละ 2 ครั้ง พบว่า กลุ่มแผลที่ใช้ครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF และครีมที่มีส่วนประกอบของซิลเวอร์ซัลฟาไดออกซินร่วมกับ EGF จะหายภายใน 2 วัน ถึงร้อยละ 50 และ 60 ตามลำดับ ซึ่งเร็วกว่าการหายของแผลกลุ่มควบคุม 2 เท่า นอกจากนี้ EGF ยังสามารถกระตุ้นการสร้างเนื้อเยื่อทดแทน การรวมตัวของเซลล์สร้างเส้นใย มีผลให้เซลล์ยึดติดกันได้มากขึ้น ในการศึกษาของ Laato<sup>11</sup> ในปี พ.ศ. 2530 ศึกษาการกระตุ้นการหายของแผลจาก EGF ในความเข้มข้นต่างๆ กันในหนูที่ทำให้เกิดแผล ผู้วิจัยนำฟองน้ำมาฝังไว้บริเวณแผลให้ EGF ความเข้มข้น 0.2, 1 และ 5 ไมโครกรัมต่อสารละลายซีรัมอัลบูมินความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ฉีดเข้าไปในโพรงฟองน้ำทุกวันเป็นระยะเวลา 7 วัน พบว่ากลุ่มที่ใช้ EGF ขนาด 5 ไมโครกรัม มีการสร้างเนื้อเยื่อทดแทน พบการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดไหลเวียนภายหลังจากการฉีด EGF 7 วันมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ EGF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยสาเหตุนี้ EGF จึงถูกพัฒนาขึ้นสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยที่มีแผลเรื้อรัง เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยมะเร็ง<sup>12,13</sup> รวมถึงน่าจะเอื้อประโยชน์ในผู้ป่วยแผลไหม้ เพื่อเร่งกระบวนการปิดของบาดแผล เพิ่มการสร้างคอลลาเจน และกระตุ้นการหายของบาดแผล

ในด้านการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ EGF พบการศึกษาในผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้า<sup>14</sup> และแผลจากการฉายรังสีในปากผู้ป่วยมะเร็ง<sup>15</sup> ซึ่งรายงานว่ามีอาการไม่พึงประสงค์แต่อย่างใด อย่างไรก็ตามในการศึกษาความปลอดภัยของการใช้เจลที่มีส่วนประกอบของ EGF ในผู้ป่วยแผลเบาหวานที่เท้า พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเพียงเล็กน้อย เช่น ระคายเคือง ผื่นผิวหนัง และอาการปวด<sup>16</sup> สำหรับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยแผลไหม้ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาดังกล่าว และเนื่องจากแผลไหม้มีพยาธิสภาพแตกต่างจากแผลชนิดอื่น โดยแผลไหม้มีบริเวณของบาดแผลกว้างและลึก ดังนั้นการดูดซึมของยาทาบริเวณแผลซึ่งไม่มีผิวหนังปกคลุมอาจทำให้ร่างกายได้รับยาปริมาณมาก และอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะที่สำคัญในร่างกายได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแผลไหม้ด้วยครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF ร่วมกับซิลเวอร์-ซิลฟาทาไอออน

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาทางคลินิก ลักษณะไปข้างหน้า (prospective clinical study) ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีแผลไหม้ความหนาบางส่วน (ระดับ 2) ที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ 4 โรงพยาบาลศิริราช ในช่วงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2554 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 อายุระหว่าง 18-60 ปี มีขนาดพื้นที่แผลไหม้มากกว่าร้อยละ 20 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย โดยที่แผลไหม้จะต้องไม่ได้รับการรักษาแผลด้วยวิธีการใดๆ มาก่อน ไม่มีโรคที่อาจมีผลทำให้การหายของบาดแผลช้าลง เช่น เบาหวาน โรคตับหรือไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือด โรคเกี่ยวกับเลือด หรือภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอื่นๆ ในกรณีหญิงวัยเจริญพันธุ์จะต้องได้รับการตรวจก่อนเข้าร่วมการวิจัยว่าไม่ตั้งครรภ์ และในระหว่างดำเนินการวิจัยต้องมีการคุมกำเนิด

อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ไม่มีประวัติแพ้สารหรือยาที่ใช้ในการวิจัย เช่น ซิลเวอร์ซิลฟาทาไอออน หรือส่วนประกอบอื่นๆ ที่มีอยู่ในตำรับ และมีความสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา

## ขั้นตอนการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือได้รับการทำแผลวันละ 1 ครั้ง เริ่มจากให้ผู้ป่วยรับประทานยาพาราเซตามอล ขนาด 500 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด ก่อนทำแผลเป็นเวลา 30 นาที ทำความสะอาดแผลไหม้ด้วยน้ำเกลือไอโซโทนิก สังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบริเวณบาดแผล เช่น อาการบวมแดง หรือมีกลิ่นผิดปกติ โดยแพทย์และพยาบาลชำนาญการจำนวน 2 คน หลังจากการประเมินบาดแผลแล้ว จึงทาครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF ความเข้มข้น 0.06 กรัม ร่วมกับซิลเวอร์ซิลฟาทาไอออน 0.01 กรัมต่อน้ำหนักครีม 1 กรัม บริเวณแผลไหม้ให้มีความหนาประมาณ 2-5 มิลลิเมตร<sup>17</sup> ปิดทับด้วยผ้าก๊อชชนิดปราศจากเชื้อ ปิดคลุมแผลให้มิด วางทับด้านบนด้วยแกมจีปราศจากเชื้อ และปิดทับด้วยเทปแต่งแผลชนิดใส ภายหลังจากการทำแผล 30 นาที ผู้วิจัยให้ผู้ป่วยประเมินระดับอาการปวดด้วยตนเอง โดยใช้แบบประเมินอาการปวด สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยของระบบการทำงานของอวัยวะในร่างกาย ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจค่าการทำงานของตับและไตในวันแรกรับและในวันที่ 7, 14, 21 และ 28 ของการรักษา

## การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ความดันโลหิต ระดับอาการปวด รายงานด้วยค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลที่เวลาต่างๆ ด้วยสถิติ Repeated Measure Analysis of Variance (ANOVA) สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ประวัติทางสังคม สาเหตุการเกิดแผลไหม้ รายงานด้วยจำนวนและร้อยละ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป Statistical Package for the Social Science (SPSS.co.th, Bangkok, Thailand) กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

## ผลการศึกษา

### ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์รับเข้าการศึกษาและมีความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยมีจำนวน 9 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 78) อายุเฉลี่ย 38 ปี ขณะแรกเริ่มมีสัญญาณชีพมากกว่าค่าปกติ และมีร้อยละเฉลี่ยของพื้นที่แผลไหม้เท่ากับ 32.56 ของพื้นที่ผิวร่างกาย โดยสาเหตุการเกิดแผลไหม้ นั้นเกิดจากอุบัติเหตุไฟไหม้มากที่สุด (ร้อยละ 67) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและแผลไหม้ (ตารางที่ 1)

### ข้อมูลด้านความปลอดภัย

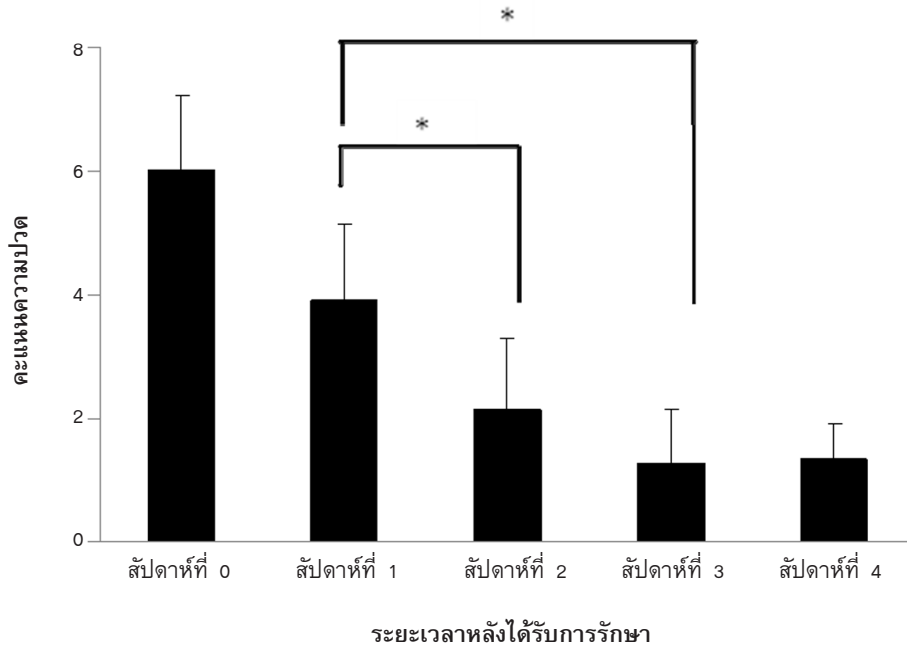
#### ระดับความเจ็บปวด

ระดับความเจ็บปวดภายหลังการทำแผล (รูปที่ 1) ผู้ป่วยจะประเมินความปวดด้วยตนเอง ภายหลังจากการทำแผล 30 นาที โดยกำหนดให้

คะแนน 0 หมายถึง ไม่มีอาการปวด คะแนน 5 หมายถึง มีอาการปวดปานกลาง และคะแนน 10 หมายถึง มีอาการปวดมากที่สุด ในช่วงแรกเริ่มของการรักษา ผู้ป่วยมีคะแนนเฉลี่ยการประเมินความปวดเท่ากับ  $6.00 \pm 1.22$  คะแนน โดยเมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่แผลไหม้และระดับอาการปวดในสัปดาห์แรกพบว่ามีความสัมพันธ์กันในเชิงบวก ( $p < 0.05$ ) ระดับอาการปวดจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 1 กับสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ภายหลังจากสัปดาห์ที่ 2 ระดับอาการปวดจะลดลงเล็กน้อยจนกระทั่งครบ 4 สัปดาห์ ซึ่งเมื่อครบ 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีคะแนนความปวดเฉลี่ยเท่ากับ  $1.33 \pm 0.58$  คะแนน โดยคะแนนความปวดเฉลี่ยตลอด 4 สัปดาห์ มีค่าเท่ากับ  $3.21 \pm 2.02$  คะแนน (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและแผลไหม้ (จำนวน 9 ราย)

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จำนวน (ร้อยละ)
<b>1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย</b>	
เพศชาย	7 (77.78)
อายุ (ปี)	38±14.95
ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท)	
- ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว	140.11±11.11
- ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว	85.33±12.74
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้งต่อนาที)	102.97±27.52
อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)	22.44±1.33
น้ำหนักแรกเริ่ม (กิโลกรัม)	67.12±8.00
ระดับน้ำตาลในเลือด (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	107.56±15.10
ประวัติการดื่มสุรา	2 (22.22)
ประวัติการสูบบุหรี่	2 (22.22)
ประวัติการแพ้ยาหรืออาหารหรือสารเคมี	1 (11.11)
<b>2. ข้อมูลพื้นฐานของแผลไหม้</b>	
สาเหตุการเกิดบาดแผลไหม้	
- ไฟไหม้	6 (66.67)
- น้ำร้อนลวก	2 (22.22)
- สารเคมี	1 (11.11)
ขนาดของบาดแผลไหม้ (ร้อยละของพื้นที่ผิวร่างกาย)	32.56±8.52



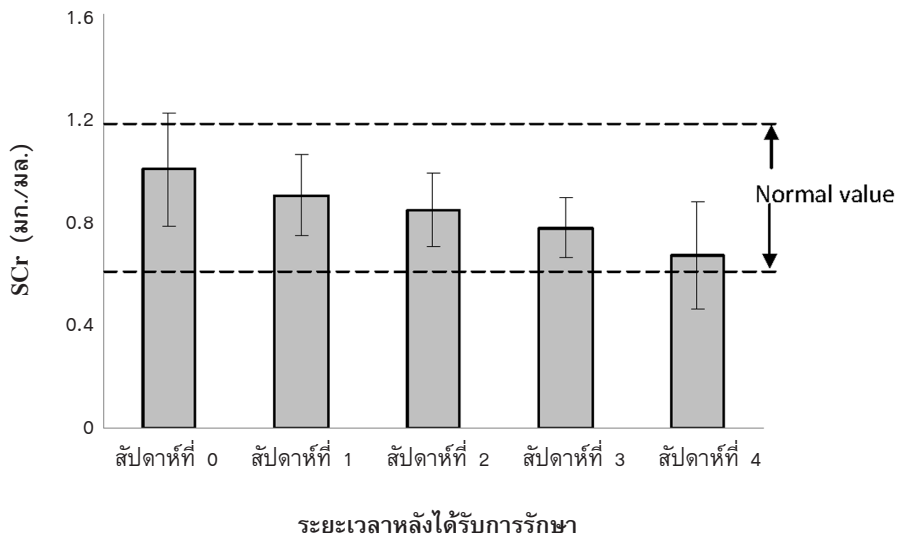
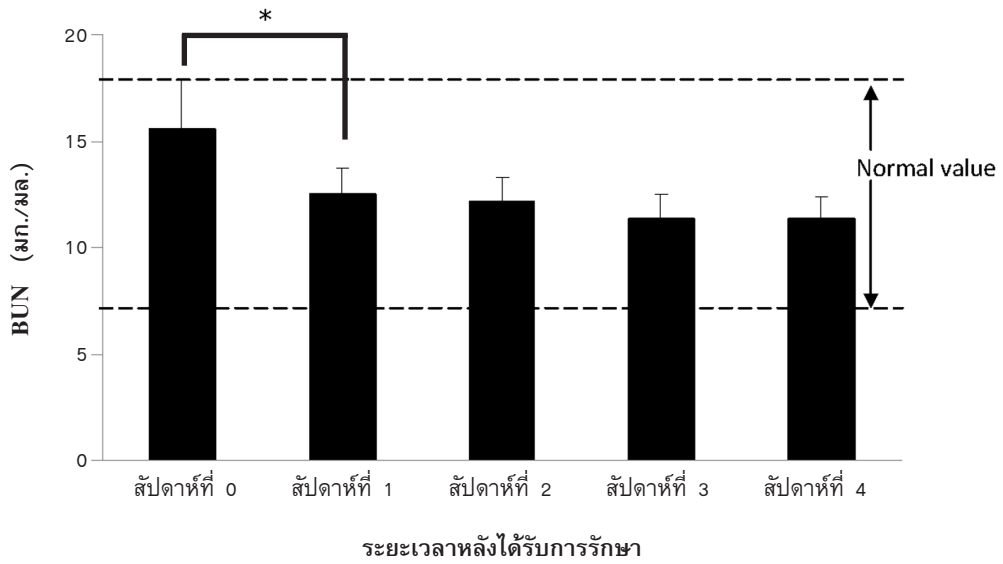
หมายเหตุ: \* แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปที่ 1 แสดงคะแนนความเจ็บปวดภายหลังการทำแผล

### การทำงานของตับและไต

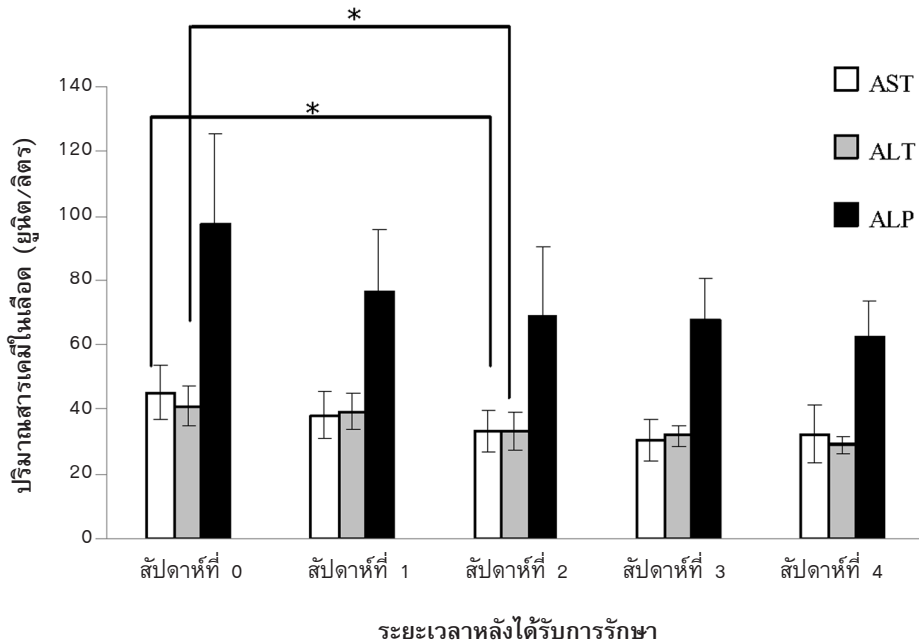
การศึกษาความปลอดภัยของการทำงานของตับและไต ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเมื่อแรกรับ และทุก 1 สัปดาห์ จนกระทั่งผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ซึ่งการศึกษานี้พิจารณาจากการตรวจปริมาณเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT) และ alkaline phosphatase (ALP) ในการศึกษาความปลอดภัยของการทำงานของตับ สำหรับการศึกษาค่าความปลอดภัยของการทำงานของไต จะพิจารณาปริมาณยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) และปริมาณครีอาทีนินในซีรัม

(serum creatinine; SCr) เมื่อเริ่มต้นศึกษาผู้ป่วย การทำงานของไตเป็นปกติ (BUN และ SCr เท่ากับ  $15.52 \pm 2.32$  และ  $1.00 \pm 0.22$  มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ) แต่ค่าเอนไซม์ AST และ ALP มีค่ามากกว่า ค่าปกติเล็กน้อย ( $45 \pm 8.51$  และ  $40.89 \pm 6.09$  ยูนิต ต่อลิตร ตามลำดับ) ซึ่งทั้งสองค่านี้จะค่อยๆ ลดลงจน มีค่าอยู่ในช่วงปกติเมื่อเข้าสู่สัปดาห์ที่ 2 โดยพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 2 ซึ่งเมื่อพิจารณาสารเคมีในเลือดภายหลังสิ้นสุด การศึกษาพบว่าไม่พบการทำงานของตับและไตที่ผิดปกติ (รูปที่ 2 และรูปที่ 3)



หมายเหตุ: \* แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย BUN = blood urea nitrogen, SCr = serum creatinine

รูปที่ 2 แสดงสารเคมีในเลือดและแสดงการทำงานของไต ในระยะเวลาที่ 0, 1, 2, 3 และ 4 สัปดาห์



หมายเหตุ: \* แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย AST = aspartate aminotransferase (AST) ค่าปกติ 5-40 ยูนิต/ลิตร ALT = alanine transaminase ค่าปกติ 7-56 ยูนิต/ลิตร ALP = alkaline phosphatase ค่าปกติ 30-120 ยูนิต/ลิตร

รูปที่ 3 แสดงสารเคมีในเลือดและแสดงการทำงานของตับ ในระยะเวลาที่ 0, 1, 2, 3 และ 4 สัปดาห์

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ติดตามการใช้ยาในกลุ่มอื่นๆ ในผู้ป่วยที่อาจมีผลต่อการทำงานของตับและไต ซึ่งกลุ่มยาที่สำคัญได้แก่ยาแก้ปวดและยาปฏิชีวนะพบว่า ยาแก้ปวดที่มีการใช้ขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาได้แก่ tramadol, ibuprofen, paracetamol และ morphine ซึ่งพบว่าขนาดที่ใช้ต่อวันของยาแต่ละชนิดไม่เกินขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ได้ ในส่วนของยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับในระหว่างการรักษาโดยผู้ป่วยบางรายที่แพทย์สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อมีการได้รับยาผ่านหลอดเลือดดำดังนี้ cefazolin หรือ amoxicillin ร่วมกับ clavulanic acid หรือ meropenam หรือ ceftazidime ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยสามารถรับประทานได้ตามปกติ แพทย์มีการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในรูปแบบการรับประทานสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อ

ได้แก่ amoxicillin ร่วมกับ clavulanic acid หรือ ciprofloxacin จากการตรวจสอบวิธีการบริหารยาแล้วพบว่าอยู่ในช่วงของการรักษาโดยจะบริหารยาเป็นระยะเวลา 7-10 วัน รวมถึงมีการตรวจวัดระดับเอนไซม์ในตับและค่าการทำงานของไตในทุกสัปดาห์ทั้งก่อนและหลังได้รับยา แม้ว่าค่าสารเคมีในเลือดที่แสดงการทำงานของตับและไตอาจมีผลจากยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย แต่สาเหตุที่สำคัญน่าจะเกิดจากสภาวะความเจ็บป่วยของโรคกล่าวคือ ผู้ป่วยแผลไหม้มีขนาดของบาดแผลมากกว่าร้อยละ 20 ซึ่งมีความรุนแรงมาก ความเจ็บปวดดังกล่าวมีผลให้ร่างกายเกิดภาวะเครียด มีการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อเป็นพลังงานจำนวนมาก จึงทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ BUN และ liver enzyme ได้อย่างไรก็ตาม ค่าความผิดปกตินี้จะปรากฏเพียง 1-2



สัปดาห์เท่านั้น เนื่องจากเมื่อแผลใกล้หาย การสูญเสียโปรตีนจะลดลง ทำให้ค่าสารเคมีเข้าสู่ภาวะปกติ ซึ่งเมื่อพิจารณาจากผลการศึกษาพบว่าระดับของสารเคมีที่แสดงการทำงานของตับและไตจะสูงขึ้นในช่วงเริ่มการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0) จากนั้นจะลดลงสู่ค่าปกติในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ประกอบกับการใช้ยาทา (ครีมที่มีส่วนผสมของ EGF และซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์) ซึ่งมีการบริหารยาจนกระทั่งบาดแผลปิดสนิท ไม่พบค่าสารเคมีที่แสดงการทำงานของตับและไตมีระดับที่ผิดปกติในสัปดาห์ที่ 3 และ 4 ทั้งนี้ผู้วิจัยไม่ได้ตรวจวัดระดับยาในเลือดเนื่องจากจะเป็นการเพิ่มค่าใช้จ่ายให้กับงานวิจัย ผู้ป่วย และโรงพยาบาล โดยผู้วิจัยใช้วิธีสังเกตลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยรวมถึงการตรวจค่าสารเคมีในเลือดทุกสัปดาห์แทนการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อให้มั่นใจว่าการรักษามีความปลอดภัยกับผู้ป่วย

### การสังเกตลักษณะบาดแผลใหม่

การสังเกตลักษณะแผลใหม่บริเวณบาดแผล ได้แก่ ลักษณะบวม แดง มีน้ำหนองออกมามากผิดปกติ บริเวณบาดแผล โดยจะประเมินทุกวันขณะทำแผล ผู้ประเมินประกอบด้วย แพทย์และพยาบาลชำนาญการ จำนวน 2 คน ซึ่งจากการประเมินไม่พบความผิดปกติที่เกิดขึ้น

### วิจารณ์

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ครีมที่มีส่วนผสมของ EGF ร่วมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์ในการรักษาแผลไหม้ที่มีความหนาบางส่วน กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีแผลไหม้ความหนาบางส่วนจำนวน 9 ราย ได้รับการทำแผลโดยการทำความสะอาดและใช้ครีมทาบริเวณแผลใหม่วันละ 1 ครั้งต่อเนื่องกันจนครบ 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าในสัปดาห์แรกพบผู้ป่วยมีคะแนนเฉลี่ยการประเมินความปวดมากที่สุด และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 สำหรับค่า

การทำงานของตับและไต พบระดับเอนไซม์ AST และ ALT มากกว่าค่าปกติเล็กน้อยในสัปดาห์แรก อย่างไรก็ตามค่าเหล่านี้ค่อยๆ ลดลงจนอยู่ในช่วงปกติเมื่อ 2 สัปดาห์ ซึ่งตลอดการศึกษานี้ไม่พบความผิดปกติที่เกิดขึ้นบริเวณบาดแผล

การศึกษาระดับอาการปวด ระดับคะแนนเฉลี่ยอาการปวดเมื่อเริ่มต้นการศึกษา (สัปดาห์ที่ 0) มากที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยเพิ่งได้รับการบาดเจ็บไม่นานและแผลมีขนาดกว้าง โดยในการศึกษาของ Atchison และคณะ<sup>18</sup> กล่าวถึงคะแนนประเมินความปวดมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับขนาดพื้นที่แผลไหม้ อย่างไรก็ตามคะแนนการประเมินอาการปวดอาจขึ้นกับปัจจัยอื่นๆ ด้วย เช่น เพศ และอายุ<sup>19</sup> ภายหลังจากสัปดาห์แรกของการรักษา คะแนนเฉลี่ยการประเมินอาการปวดจะลดลงจนกระทั่งบาดแผลหาย ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Muangman และคณะ<sup>20</sup> รายงานถึงระดับอาการปวดเฉลี่ยในผู้ป่วยแผลไหม้จากการใช้ครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์เปรียบเทียบกับแผ่นปิดแผลชนิดไฮโดรคอลลอยด์พบว่าคะแนนเฉลี่ยการประเมินอาการปวดในวันที่ 0, 3 และ 7 ค่อยๆ ลดลงในทั้งสองกลุ่ม และการศึกษาของ Palapinyo และคณะ<sup>21</sup> ปี พ.ศ. 2554 รายงานระดับความปวดจากการใช้ครีมซิลเวอร์ซิงค์ซัลฟาไดออกไซด์เปรียบเทียบกับครีมซิลเวอร์ซิงค์เซริซินซัลฟาไดออกไซด์ที่ 1, 2, 3 และ 4 สัปดาห์ พบว่าทั้งสองกลุ่มมีคะแนนเฉลี่ยการประเมินความปวดไม่แตกต่างกันและลดลงเรื่อยๆ ในแต่ละสัปดาห์ของการศึกษา เมื่อพิจารณาคะแนนเฉลี่ยการประเมินอาการปวดตลอดการศึกษา พบว่ามีแนวโน้มน้อยกว่าการศึกษาของที่ผ่านมา<sup>22,23</sup> ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากในการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยครีมที่มีส่วนผสมของสารกระตุ้นการสร้างเซลล์ผิวหนังร่วมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์ จึงอาจส่งผลให้บาดแผลหายเร็วขึ้น ระดับความปวดจึงลดลง นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับประทานยาพาราเซตามอลขนาด 500 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด ก่อนเริ่มทำแผล 30 นาที ซึ่งระดับอาการปวดจะประเมินภายหลังการทำแผล 30 นาที จึงอาจมีผลจากระดับยาบรรเทาอาการปวดที่รับประทานก่อนทำแผล

ในการศึกษาความปลอดภัยของการใช้ครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF ต่อการทำงานของอวัยวะตับและไต พบว่า ค่าสารเคมีส่วนใหญ่อยู่ในช่วงปกติ จึงกล่าวได้ว่าการใช้ครีมดังกล่าวน่าจะไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของตับและไต ในการศึกษาของ Coombs และคณะ<sup>24</sup> ปี พ.ศ. 2535 รายงานการดูดซึมของซิลเวอร์จากการใช้ครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์ในผู้ป่วยแผลไหม้ โดยระดับของซิลเวอร์ในกระแสเลือดจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วใน 6 ชั่วโมง ซึ่งแม้จะมีปริมาณของซิลเวอร์ในร่างกายมาก แต่การทำงานของอวัยวะตับและไตกลับไม่มีความสัมพันธ์ต่อระดับของซิลเวอร์ในกระแสเลือด โดยหลังจากที่ใช้ครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์อย่างต่อเนื่องระดับซิลเวอร์จะคงที่และค่อยๆ ลดระดับลงจนเข้าสู่ระดับปกติเมื่อ 5 สัปดาห์ สอดคล้องกับการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้แผ่นปิดแผลที่มีส่วนประกอบของผลึกนาโนซิลเวอร์ (nanocrystalline silver) ในผู้ป่วยแผลไหม้จำนวน 30 ราย ติดตามผลการรักษานาน 6 เดือน พบว่าไม่พบความผิดปกติที่ก่อให้เกิดพิษเกี่ยวกับเลือดและสารเคมีในเลือด<sup>25</sup> สำหรับการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ EGF ต่ออวัยวะในร่างกายจากการศึกษาของ Cross และ Roberts<sup>26</sup> ปี พ.ศ. 2542 เกี่ยวกับการกระจายตัวของสารละลาย EGF จากแผลความลึกระดับที่ 3 ในหนู โดยศึกษาในวันที่ 0, 2 และ 7 หลังจากทำให้เกิดแผล พบว่า EGF จะถูกดูดซึมจากแผลและกระจายตัวอยู่ในระดับชั้นเนื้อเยื่องอกทดแทน (granulation tissue) สำหรับการแทรกซึมของ EGF ลงสู่ชั้นไขมันและกล้ามเนื้อมีน้อยมาก และในการศึกษาของ Aguilera และคณะ<sup>27</sup> ในปี พ.ศ. 2552 เกี่ยวกับการแทรกซึมของ EGF ในรูปแบบต่างๆ ผ่านชั้นหนังหนม พบว่า EGF ในรูปแบบครีม สามารถแทรกซึมผ่านชั้นหนังหนมได้น้อยที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับ EGF ในรูปแบบอื่นๆ ดังนั้น จึงกล่าวได้ว่าผลของ EGF ร่วมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์ในรูปแบบครีมที่ใช้ในการศึกษานี้อาจไม่ส่งผลกระทบต่อระบบการทำงานในร่างกาย โดยเฉพาะตับและไต ความปลอดภัยจากการใช้ครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF ร่วมกับซิลเวอร์-

ซัลฟาไดออกไซด์จึงน่าจะมีผลเฉพาะบริเวณพื้นแผลที่สัมผัสกับครีม ซึ่งเมื่อพิจารณาลักษณะแผลโดยแพทย์และพยาบาลผู้ชำนาญการพบว่าไม่พบความผิดปกติใดๆ ที่เกิดขึ้นบริเวณบาดแผลในระหว่างการใช้ครีมชนิดนี้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีจำนวนตัวอย่างไม่มากนัก จึงอาจไม่สามารถบอกถึงความปลอดภัยจากการใช้ครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF ร่วมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์ได้ชัดเจน ประกอบกับการศึกษานี้ศึกษาในแผลไหม้ที่มีความลึกระดับที่ 2 เท่านั้น จึงไม่สามารถขยายผลการศึกษาไปสู่แผลไหม้ที่มีความลึกระดับที่ 3 ได้ ดังนั้นจึงควรเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างและเลือกศึกษาในกลุ่มแผลไหม้กลุ่มอื่นสำหรับการศึกษาต่อไป

## สรุป

การใช้ครีมที่มีส่วนประกอบของ EGF ร่วมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดออกไซด์ในผู้ป่วยแผลไหม้ความหนาบางส่วน ไม่พบความผิดปกติที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษา ไม่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดเพิ่มขึ้น มีค่าระดับสารเคมีที่แสดงถึงการทำงานของตับและไตอยู่ในช่วงปกติ และไม่ก่อความผิดปกติบริเวณบาดแผล

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ คุณรัชนี้ เบญจจรรย์ คุณสุภาพรรณ สุวรรณโชติ และพยาบาลประจำหอผู้ป่วยอุบัติเหตุ 4 โรงพยาบาลศิริราช ทุกท่าน ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยจนสำเร็จ

## เอกสารอ้างอิง

1. Chandran A, Hyder AA, Peek-Asa C. The global burden of unintentional injuries and an agenda for progress. *Epidemiol Rev* 2010; 32: 110 - 20.
2. Dyster-Aas J, Kildal M, Willebrand M. Return to work and health-related quality of life after burn injury. *J Rehabil Med* 2007; 39: 49 - 55.
3. Pham TN, Gibran NS, Heimbach DM. Evaluation of the burn wound management decisions. In:

- Herndon DN, editor. Total burn care. 3<sup>rd</sup> ed. New York: W.B. Saunders; 2007: p.119 - 26.
4. Muangman P, Chuntrasakul C. Fundamental in burn wound care. In: Aramwit P, Muangman P, editors. Update on wound care. Bangkok: Printing Place; 2009: p.56 - 65.
  5. Miller AC, Rashid RM, Falzon L, et al. Silver sulfadiazine for the treatment of partial-thickness burns and venous stasis ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 159 - 65.
  6. Wright JB, Lam K, Burrell RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. *Am J Infect Control* 1998; 26: 572 - 7.
  7. Gregory H, Walsh S, Hopkins CR. The identification of urogastrone in serum, saliva, and gastric juice. *Gastroenterology* 1979; 77: 313 - 8.
  8. Hirata Y, Uchihashi M, Nakajima M, et al. Immuno-reactive human epidermal growth factor in human pancreatic juice. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1242 - 5.
  9. Hirata Y, Uchihashi M, Nakajima H, et al. Presence of human epidermal growth factor in human cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1174 - 7.
  10. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989; 321: 76 - 9.
  11. Laato M, Kahari VM, Niinikoski J, et al. Epidermal growth factor increases collagen production in granulation tissue by stimulation of fibroblast proliferation and not by activation of procollagen genes. *Biochem J* 1987; 247: 385 - 8.
  12. Mohan VK. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D 150): effect on healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 405 - 11.
  13. Lee SW, Moon SY, Kim YH, et al. The use of recombinant human epidermal growth factor to promote healing for chronic radiation ulcer. *Int Wound J* 2007; 4: 216 - 20.
  14. Tuyet HL, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, et al. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. *Int Wound J* 2009; 6: 159-66.
  15. Hong JP, Lee SW, Song SY, et al. Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009; 18: 636 - 41.
  16. Viswanathan V, Pendsey S, Sekar N, et al. A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-DTM150) inhealing diabetic foot ulcers. *Wounds* 2006; 18: 186 - 96.
  17. Caruso DM, Foster KN, Blome-Eberwein SA, et al. Randomized clinical study of Hydrofiber dressing with silver or silver sulfadiazine in the management of partial-thickness burns. *J Burn Care Res* 2006; 27: 298 - 309.
  18. Atchison NE, Osgood PF, Carr DB, et al. Pain during burn dressing change in children: relationship to burn area, depth and analgesic regimens. *Pain* 1991; 47: 41 - 5.
  19. Latarjet J, Choinère M. Pain in burn patients. *Burns* 1995; 21: 344 - 8.
  20. Muangman P, Pundee C, Opananon S, et al. A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *Int Wound J* 2010; 7: 271 - 6.
  21. Palapinyo S, Muangman P, Aramwit P. Systemic safety of silver zinc sulfadiazine with silk sericin cream for burn wound treatment. *KKU Res J* 2011; 16: 1014 - 24.
  22. Muangman P, Chuntrasakul C, Silthram S, et al. Comparison of efficacy of 1% silver sulfadiazine and Acticoat for treatment of partial-thickness burn wounds. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 953 - 8.
  23. Varas RP, O'Keeffe T, Namias N, et al. A prospective, randomized trial of Acticoat versus silver sulfadiazine in the treatment of partial-

- thickness burns: which method is less painful?  
J Burn Care Rehabil 2005; 26: 344 - 7.
24. Coombs CJ, Wan AT, Masterton JP, et al. Do burn patients have a silver lining? Burns 1992; 18: 179 - 84.
25. Vlachou E, Chipp E, Shale E, et al. The safety of nanocrystalline silver dressings on burns: a study of systemic silver absorption. Burns 2007; 33: 979 - 85.
26. Cross SE, Roberts MS. Defining a model to predict the distribution of topically applied growth factors and other solutes in excisional full-thickness wounds. J Invest Dermatol 1999; 112: 36 - 41.
27. Aguilera A, Bermudez Y, Garcia O, et al. Quantification and determination of topical delivery of epidermal growth factor from semisolid formulations. Biotechnologia Aplicada 2009; 26: 138 - 42.