

# การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบในการลอกเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วในผู้ป่วยเบาหวาน

พรอนงค์ อรามวิทย์<sup>1\*</sup>

สุรวเชษฐ์ น้าหอม<sup>2</sup>

## The Efficacy and Safety of Socks Containing Urea for the Treatment of Xerosis in Diabetic Feet.

Pornanong Aramwit<sup>1</sup>, Surawej Numhom<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bioactive Resources for Innovative Clinical Applications Research Unit and Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Pathum Wan, Bangkok, 10330, Thailand.

<sup>2</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Ratchatewi, Bangkok, 10400, Thailand.

\*E-mail: aramwit@gmail.com

Songkla Med J 2014;32(4):249-258

### บทคัดย่อ:

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบในการลอกเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วในผู้ป่วยเบาหวาน

**วัสดุและวิธีการ:** เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบกึ่งทดลองโดยการสวมถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียในปริมาตรข้างละ 20 มิลลิลิตร ที่เท้าทั้ง 2 ข้าง นาน 2 ชั่วโมง ระหว่างสัปดาห์ เซลล์ผิวหนังที่เท้าที่ตายแล้วจะค่อยๆ ลอกออก เมื่อครบกำหนด 1 สัปดาห์ แพทย์จะประเมินสภาพผิวหนังที่เท้าของผู้ป่วยและกรอกแบบสอบถามความพึงพอใจ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานนวัตกรรมแห่งชาติ (องค์การมหาชน)

<sup>1</sup>หน่วยปฏิบัติการวิจัยสารทรงฤทธิ์ชีวภาพเพื่อนวัตกรรมทางคลินิก และ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

<sup>2</sup>ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400  
รับต้นฉบับวันที่ 17 มกราคม 2557 รับลงตีพิมพ์วันที่ 1 เมษายน 2557

**ผลการศึกษา:** มีอาสาสมัครทั้งสิ้น 18 ราย ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและร่วมการศึกษา แต่มีอาสาสมัคร 1 ราย ขอลอกจากการศึกษาหลังใช้ผลิตภัณฑ์เนื่องจากพบความผิดปกติหลังการใช้โดยมีอาการบวมของผิวหนัง แต่ผิวหนังที่ตายแล้วไม่ลอกออกโดยเกิดหลังจากใช้ผลิตภัณฑ์แล้วนาน 3 วัน ผลการประเมินสภาพฝ่าเท้าของผู้ป่วย 17 ราย พบว่า หลังจากใช้ผลิตภัณฑ์นาน 2 สัปดาห์ ตำแหน่งที่เกิดผิวหนังหนา รวมถึงคะแนนความรุนแรงของความหนาฝ่าเท้า ที่ตายแล้วลดลงจาก  $1.61 \pm 0.58$  และ  $2.46 \pm 2.37$  เป็น  $1.09 \pm 0.85$  และ  $1.77 \pm 2.13$  ( $p=0.036$  และ  $p=0.000$  ตามลำดับ) หลังใช้ผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบกับสภาพผิวหนังก่อนใช้ โดยมีอาสาสมัครจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 58.82) ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความหนาของผิวหนังฝ่าเท้ามากตั้งแต่ก่อนเริ่มเข้าการศึกษาทั้งสิ้น โดยผู้ป่วยที่เหลือไม่จำเป็นต้องได้รับการขูดผิวหนังเพิ่มเติม ส่วนอาการข้างเคียงที่พบเป็นอาการข้างเคียงเล็กน้อยที่สามารถพบได้ทั่วไปและไม่เป็นอันตราย

**สรุป:** จากการติดตามผลการใช้ในระยะสั้นพบว่าถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบมีความปลอดภัยสูง สามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยเบาหวานแทนการขูดลอกผิวหนัง มีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่มีความหนาของผิวหนังที่เท้าค่อนข้างน้อย แต่ในผู้ป่วยที่มีผิวหนังหนามากอาจจำเป็นต้องใช้ผลิตภัณฑ์นี้เพื่อลอกเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วมากกว่า 1 ครั้งหรือใช้กระบวนการรักษาอื่นควบคู่ด้วย

**คำสำคัญ:** เซลล์ผิวหนังที่ตายแล้ว, เท้า, เบาหวาน, ยูเรีย

## Abstract:

**Objective:** To investigate the efficacy and safety of urea-containing socks for the treatment of xerosis of the foot in diabetic patients.

**Material and Method:** After baseline foot examination, the participants wore urea-containing socks which contains 20 mL of urea solution on both feet for 2 hours. Repeated foot examination was performed by a physician after one week. Participants were given a satisfaction survey at the end of the study.

**Results:** Eighteen participants enrolled in the study. One withdrew from the study due to minor side effects (swelling of skin but no peeling after the use of urea-containing socks for 3 days). The results from 17 participants indicated that the number of xerosis of feet was reduced compared to baseline ( $1.09 \pm 0.85$  vs  $1.61 \pm 0.58$ ,  $p=0.036$ ). Moreover, the severity of xerosis was reduced significantly after using urea-containing socks compared to baseline ( $1.77 \pm 2.13$  vs  $2.46 \pm 2.37$ ,  $p=0.000$ ). Only 10 participants (58.82%) with high degree of xerosis at the beginning of the study needed further treatment. The rest of the participants need no further treatment. Mild side effects were experienced in 12 participants (70.59%) including burning sensation, itching, rash or numbness. No participants experienced serious side effects.

**Conclusion:** Short term observation indicates that urea-containing socks are safe and can be used as alternative treatment for xerosis of the foot in diabetic patients with high efficacy in mild xerosis. However, patients with high degree of xerosis may need repeated treatment or use other treatments concomitantly.

**Keywords:** diabetic, foot, urea, xerosis

## บทนำ

เบาหวานจัดเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญทั่วโลก ประเทศไทยมีผู้ป่วยเบาหวานเป็นจำนวนมากและเพิ่มขึ้นทุกปี จากการสำรวจสุขภาพคนไทยครั้งล่าสุดในปี พ.ศ. 2554 พบว่าอัตราป่วยด้วยโรคเรื้อรัง พ.ศ. 2544-2552 มีผู้ป่วยเป็นเบาหวานเพิ่มขึ้นจาก 288 ราย เป็น 736 รายต่อประชากรแสนราย<sup>1</sup> จะเห็นได้ว่าประเทศไทยกำลังเผชิญกับปัญหาโรคเบาหวานที่รุนแรง การศึกษาหาความชุกของเบาหวานในประชาชนไทยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี พบว่า มีความชุกร้อยละ 9.60 และร้อยละ 50 ของผู้เป็นเบาหวานไม่ทราบว่าเป็นเบาหวาน<sup>2</sup> ปัญหาที่สำคัญประการหนึ่งของผู้ป่วยเบาหวานคือการเกิดบาดแผล โดยเฉพาะบาดแผลที่เท้า ในบางกรณีปัญหาอาจรุนแรงมากจนทำให้ต้องตัดนิ้วหรือตัดเท้าทิ้งไปเพื่อป้องกันการลุกลาม

มาตรฐานการรักษาและป้องกันปัญหาที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวานประการหนึ่งคือการลอกผิวหนังที่ตายแล้วของผู้ป่วยออก โดยทั่วไปผู้ป่วยเบาหวานมักจะมีเท้าที่ผิดปกติ<sup>3</sup> ทำให้มีการเสียดสีของผิวหนังมากกว่าปกติ การเสียดสีนี้เองทำให้เกิดผิวหนังหนาหรือที่ชาวบ้านเรียกว่า ตาปลา (xerosis) ทำให้ผิวหนังบริเวณดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิดบาดแผลและติดเชื้อ แพทย์จึงจำเป็นต้องตัดหรือขูดผิวหนังดังกล่าวออกเป็นระยะอย่างน้อยทุก 3 เดือน เพื่อให้โอกาสการเกิดบาดแผลและติดเชื้อน้อยลง<sup>4,5</sup> อย่างไรก็ตามขั้นตอนการขูดนอกจากจะเสียเวลาและค่าใช้จ่ายแล้ว การขูดที่น้อยเกินไปอาจทำให้ไม่สามารถแก้ปัญหาการติดเชื้อได้ แต่การขูดที่รุนแรงอาจทำให้เกิดบาดแผลและติดเชื้อตามมา<sup>6</sup>

ยูเรีย (urea) เป็นสารที่ใช้กันมายาวนานเพื่อรักษาสภาพผิวโดยเฉพาะผิวที่แห้งกร้าน เนื่องจากยูเรียมีคุณสมบัติในการดูดน้ำได้ดีจึงสามารถเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับผิวหนัง นอกจากนี้ยังสามารถลดการติดเชื้อผ่านการเพิ่มคุณสมบัติในการต่อต้านเชื้อของผิวหนังได้อีกด้วย<sup>7</sup> เมื่อไม่นานนี้ Ciamaichella และคณะ<sup>8</sup> ยังได้พิสูจน์ให้เห็นว่าสารยูเรียสามารถใช้ป้องกันและรักษา “ตาปลา” ที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวานได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธีการอื่นๆ นอกจากนี้ งานวิจัยของ Federici และคณะ<sup>9</sup> ยังแสดงให้เห็นเช่นเดียวกันว่าครีมยูเรียสามารถรักษาภาวะตาปลาที่รุนแรงที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวานได้อย่างมีประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับครีมอื่นๆ ที่มีอยู่ในท้องตลาด นอกจากนี้ยังมีความปลอดภัยและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองด้วย อย่างไรก็ตาม ยูเรียในรูปแบบครีมค่อนข้างไม่สะดวกต่อการใช้โดยเฉพาะกับผิวหนังบางบริเวณที่จำเป็นต้องใช้งานและสัมผัสกับสิ่งต่างๆ ตลอดเวลา เช่น ฝ่าเท้า ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาประสิทธิภาพของยูเรียในรูปแบบอื่นต่อการรักษาภาวะผิวหนังที่หนาผิดปกติที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวาน

กระบวนการลอกผิวหนังที่ตายแล้วออก (peeling) จัดเป็นกระบวนการหนึ่งที่สำคัญมากทางการแพทย์ โดยทั่วไปกระบวนการลอกผิวหนังจะพบในกระบวนการเสริมความงาม เช่น การลอกผิว อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยหลายกลุ่มรวมทั้งผู้ป่วยเบาหวานจำเป็นต้องได้รับการลอกผิวที่ตายออก เช่น บริเวณผิวหนังที่เท้า เนื่องจากผิวหนังที่ตายแล้วจะเป็นอาหารที่เหมาะสมต่อการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย ก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพอื่นๆ ตามมา เช่น การติดเชื้อ ในปัจจุบันกระบวนการลอกผิวหนังที่ตายแล้วที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวานทำได้โดยการขูดหรือตัดผิวหนังที่ตายแล้วออก ซึ่งแพทย์จะต้องเสียเวลานานในการทำหัตถการดังกล่าว อีกทั้งผู้ป่วยยังได้รับความเจ็บปวดในกรณีที่มีการขูดหรือตัดที่ลึกเกินไปอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับบาดเจ็บเพิ่มเติมจากการเกิดบาดแผลอีกด้วย ยูเรียเป็นสารที่นอกจากจะมีคุณสมบัติในการดูดน้ำแล้วยังสามารถลอกผิวได้ ทั้งนี้เนื่องจากผิวหนังที่ตายแล้วหากมีการดูดน้ำในปริมาณสูงจะทำให้เกิดการแยกชั้นออกจากผิวหนังดี ทำให้หลุดลอกออกมาได้ง่าย มีการศึกษาโดย Omi และคณะ<sup>10</sup> แสดงให้เห็นว่าสารเคมีต่างๆ อันได้แก่ glycolic acid, lactic acid รวมถึงยูเรียสามารถลอกผิวหนังที่ตายแล้วออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยไม่มีการทำลายชั้นผิวหนังปกติ นอกจากนี้ผลการวิจัยยังแสดงให้เห็นว่าการลอกผิวหนังที่ตายแล้วออกจะทำให้เซลล์ผิวหนังมีการสร้างคอลลาเจนเพิ่มมากขึ้นด้วย

อิกงานวิจัยหนึ่งโดย Nook<sup>11</sup> ในปี พ.ศ. 2530 ได้แสดงให้เห็นว่าครีมที่มีสารยูเรียเป็นองค์ประกอบมีประสิทธิภาพสูงกว่าในการลอกผิวหนังที่ตายแล้วเมื่อเปรียบเทียบกับครีมที่มี salicylic acid เป็นองค์ประกอบแต่เพียงอย่างเดียว ยูเรียนอกจากจะใช้ในการลอกผิวหนังแล้วยังมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเกล็ดงูซึ่งมีมาตรฐานในการรักษาโดยการลอกผิวและให้ความชุ่มชื้นกับผิวเช่นกัน<sup>12</sup> ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารละลายยูเรียในรูปแบบของถุงเท้าเพื่อใช้ในการลอกผิวที่เท้าซึ่งตายแล้วของผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งนอกจากจะเป็นการลดภาระการทำงานของบุคลากรทางการแพทย์ ลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรวมถึงการตัดนิ้วเท้าเมื่อเกิดการลุกลามของโรคแล้ว ยังเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยรวมอีกด้วย

### วัสดุและวิธีการ

#### วัสดุ

ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบได้รับความอนุเคราะห์มาจากบริษัท พีไอพี อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด (กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย) (รูปที่ 1) โดยในถุงเท้าแต่ละข้างจะบรรจุสารละลายยูเรียในความเข้มข้นร้อยละ 5 ปริมาตรข้างละ 20 มิลลิลิตร ผลิตภัณฑ์นี้มีเลขที่รับแจ้งจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เลขที่ 57019587



รูปที่ 1 ผลิตภัณฑ์ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบ

#### วิธีการ

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบในการลอกเซลล์ผิวเท้าที่ตายแล้วในผู้ป่วยเบาหวาน โดยให้แพทย์ผู้รักษาประเมินว่าสารละลายยูเรียที่อยู่ในรูปแบบถุงเท้าสามารถลอกผิวหนังที่เท้าซึ่งตายแล้วของผู้ป่วยเบาหวานได้หรือไม่ และผู้ป่วยที่ได้รับการลอกเซลล์ผิวเท้าที่ตายแล้วด้วยถุงเท้าที่มีสารยูเรียเป็นส่วนประกอบจำเป็นต้องได้รับการขูดลอกผิวหนังเพิ่มเติมหรือไม่ รวมถึงศึกษาความปลอดภัยของถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบดังกล่าวต่อผิวหนังที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวาน โดยพิจารณาจากอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบกึ่งทดลอง ทำการศึกษาในอาสาสมัครที่ป่วยเป็นเบาหวานมานานกว่า 1 ปี จำนวนทั้งหมด 18 ราย (36 เท้า) ซึ่งจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ได้คำนวณมาจากการอ้างอิงบทความของ Park และคณะ<sup>13</sup> เรื่อง Effectiveness of modified phenol peel (Exoderm<sup>®</sup>) on facial wrinkle, acne scars and other skin problems of Asian patients โดยการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลอกเซลล์ผิวของ modified phenol peel (Exoderm<sup>®</sup>) เพื่อลดปัญหารอยย่นของผิว เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวมีการวัดผลใกล้เคียงกับการศึกษานี้ จึงถูกเลือกมาเป็นการศึกษาอ้างอิง โดยในงานวิจัยนี้ได้กำหนดค่า effect size ที่ 0.4 เนื่องจากการศึกษานี้สามารถวัดผลการเปลี่ยนแปลงได้อย่างน้อยร้อยละ 60 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม จากการคำนวณจะได้จำนวนตัวอย่างเท้าทั้งสิ้นที่ต้องการเท่ากับ 32 ข้างหรือ 16 ราย ผู้วิจัยได้ทำการเก็บตัวอย่างเพิ่มเพื่อป้องกันการออกจากการศึกษาของผู้ป่วยที่อาจเกิดขึ้นได้เป็นปกติ

อาสาสมัครที่เข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยทุกรายจะได้รับการตรวจสภาพเท้าจากแพทย์ประจำโครงการอย่างละเอียด โดยแพทย์จะให้คะแนนความหนาของฝ่าเท้าตั้งแต่ 0-10 โดย 10 จะถือว่ามีความหนามากที่สุด และ 0 คือ ไม่พบภาวะหนังหนาดังกล่าว และระดับความหนาของผิวหนังที่ฝ่าเท้า

ในระดับตั้งแต่ 4-7 จะพิจารณาเป็นผิวหนังที่มีความหนา ระดับกลาง และในกรณีที่มีระดับความหนาสูงกว่า 7 จะพิจารณาว่าเป็นระดับที่มีความรุนแรง หากแพทย์มีความเห็นให้อาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย อาสาสมัครจะได้รับการล้างเท้าให้สะอาด เช็ดเท้าให้แห้ง หลังจากนั้นอาสาสมัครจะต้องสวมถุงเท้าที่ประกอบด้วยสารละลายยูเรียที่เท้าทั้ง 2 ข้างเป็นเวลานาน 2 ชั่วโมง ซึ่งระหว่างนั้นอาสาสมัครสามารถทำกิจกรรมอื่นๆ ได้ตามปกติ ในกรณีที่ผู้ป่วยสวมถุงเท้าที่ประกอบด้วยสารละลายยูเรียนานกว่า 2 ชั่วโมง จากการสังเกตก็ไม่พบว่าก่อให้เกิดผลเสียหรือการระคายเคืองแต่อย่างใด เมื่อครบตามกำหนดเวลาอาสาสมัครจะได้รับการล้างเท้าให้สะอาดอีกครั้ง เช็ดเท้าให้แห้งและให้แพทย์ทำการประเมินสภาพผิวเท้าอีกครั้ง

ในระหว่าง 1-2 สัปดาห์หลังการใช้ถุงเท้าที่ประกอบด้วยสารละลายยูเรีย เซลล์ผิวหนังที่เท้าที่ตายแล้วซึ่งสัมผัสกับสารละลายยูเรียจะค่อยๆ ลอกออกโดยผู้วิจัยจะขอให้อาสาสมัครปล่อยให้ผิวหนังมีการลอกออกเองโดยไม่ดึง เกา ขูดผิวหนังออก นอกจากนี้ผู้วิจัยจะขอให้อาสาสมัครพยายามเก็บผิวหนังที่หลุดออกไว้ให้ผู้วิจัย เพื่อผู้วิจัยจะได้สามารถดูจากลักษณะว่าอาสาสมัครมีการลอก ตัด หรือขูดผิวหนังออกหรือไม่เมื่อครบกำหนด 2 สัปดาห์ แพทย์จะทำการประเมินสภาพผิวหนังที่เท้าของผู้ป่วยอีกครั้งหนึ่งพร้อมกรอกแบบสอบถามสำหรับแพทย์เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการตัดหรือขูดผิวหนังเพิ่มเติมหรือไม่ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพของถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบดังกล่าว นอกจากนี้แพทย์ผู้รักษาและอาสาสมัครจะต้องกรอกแบบสอบถามความพึงพอใจของถุงเท้านี้ด้วย โดยแบบสอบถามความพึงพอใจนี้จะมีคะแนนตั้งแต่ 0 (ไม่พอใจเลย) ถึง 5 (พอใจมากที่สุด) ผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการศึกษาจะต้องมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังนี้

1. มีอายุตั้งแต่ 20 ปี ขึ้นไป และสามารถอ่านหรือเข้าใจภาษาไทยได้เป็นอย่างดี
2. เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานมาไม่ต่ำกว่า 1 ปี โดยมีระดับน้ำตาลในเลือด

หลังอดอาหารมานาน 8 ชั่วโมงไม่ต่ำกว่า 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

3. ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับดี (ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารมานาน 8 ชั่วโมงไม่เกิน 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือระดับ hemoglobin A1C ต่ำกว่าร้อยละ 7) จากการวินิจฉัยโดยแพทย์หรือไม่มีการปรับยาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา

4. ไม่มีโรคประจำตัวร้ายแรงอื่นๆ เช่น มะเร็ง โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Human Immunodeficiency Virus; HIV)

5. มีค่าการทำงานตับไม่สูงกว่า 2 เท่าของค่าสูงสุด หรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ

6. ได้รับการตรวจร่างกายเบื้องต้นและได้รับคำอนุญาตจากแพทย์ให้เข้าร่วมในการศึกษานี้ได้

7. ยินยอมเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้

ผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ จะถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัย

1. มีประวัติแพ้สารเคมีที่เกี่ยวข้องในการศึกษาวิจัยนี้
2. มีแผลสดที่เท้าด้านใดด้านหนึ่งในวันที่จะทำการทดสอบ
3. ใช้ยาหรือครีมใดๆ ทาเท้าก่อนการศึกษาน้อยกว่า 7 วัน
4. แพทย์มีความเห็นว่าผู้ป่วยไม่ควรได้รับการลอกเซลล์ผิวเท้าที่ตายแล้วไม่ว่าด้วยเหตุผลใดก็ตาม
5. ผู้ป่วยขอถอนตัวออกจากการศึกษาวิจัย
6. แพทย์มีความเห็นให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องออกจากการศึกษาไม่ว่าด้วยเหตุผลใดก็ตาม

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

การทดสอบสมมติฐานของการศึกษาวิจัยนี้ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่าแอลฟาเท่ากับ 0.05 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป Statistic Package for the Social Sciences (SPSS



Co., Ltd., Bangkok, Thailand) เวอร์ชัน 17.0 โดยมีรายละเอียดของการวิเคราะห์ข้อมูลดังนี้

1. ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย โดยใช้สถิติพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในส่วนของข้อมูลด้านอายุ เพศ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย และระยะเวลาในการได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเบาหวาน

2. ข้อมูลความพึงพอใจของอาสาสมัคร ในด้านต่างๆ โดยใช้สถิติพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3. ข้อมูลคะแนนสภาพผิวก่อนเริ่มทำการศึกษาวิจัย และตลอดระยะเวลาทำการศึกษาวิจัย โดยใช้สถิติ Dependent t-test เปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยก่อนและหลังทำการศึกษา

4. ข้อมูลคะแนนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการตัดหรือขูดผิวหนังที่เท้าเพิ่มเติม เปรียบเทียบก่อนและหลังทำการศึกษา โดยใช้สถิติ Dependent t-test เปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยก่อนและหลังทำการศึกษา

5. สัดส่วนของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการตัดหรือขูดผิวหนังที่เท้าเพิ่มเติม เปรียบเทียบก่อนและหลังทำการศึกษา โดยใช้สถิติไคสแควร์ (chi-square)

ระเบียบวิธีวิจัยของโครงการนี้ได้รับการรับรองด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการด้านจริยธรรมของการศึกษาวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 11 มีนาคม 2556 เลขที่อนุมัติ 13-33-007

### ผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงคลินิกเปรียบเทียบสภาพผิวหน้าเท้าของผู้ป่วยเบาหวานก่อนและหลังทำการลอกฝ่าเท้าด้วยถุงลอกเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบ โดยมีอาสาสมัครที่ป่วยเป็นเบาหวานและผ่านเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าของการศึกษานี้ทั้งหมด 18 ราย ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครในการศึกษานี้ โดยอาสาสมัครมีการควบคุมระดับน้ำตาลได้อยู่ในเกณฑ์

ปกติ นอกจากนั้นจะเห็นได้ว่าอาสาสมัครกว่าร้อยละ 80 จะมีโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร (N=18 คน)

	จำนวน (ร้อยละ)
ชาย	8 (55.6)
อายุ (ปี)	62.78±9.17
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	59.94±10.91
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	24.32±4.05
ระยะเวลาในการเป็นโรคเบาหวาน (ปี)	14.17±6.52
ระดับน้ำตาลในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	115.00±12.78
โรคที่เป็นร่วมด้วย	
ความดันโลหิตสูง (ราย)	11 (84.6)
ไขมันในเลือดสูง (ราย)	11 (84.6)

เมื่อพิจารณาด้านจำนวนตำแหน่ง และความรุนแรงหรือความหนาของฝ่าเท้าของอาสาสมัครที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานทั้งหมด 18 รายนี้พบว่าตำแหน่งการเกิดผิวหนังหนาหรือผิวหนังที่ตายแล้วของผู้ป่วยเบาหวานจะพบมากตามตำแหน่งที่มีการรับน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเบาหวานเอง ได้แก่ ตำแหน่งฐานนิ้วโป้งเท้า และตำแหน่งฐานนิ้วก้อยเท้า โดยสามารถพบได้ทั้งชายและขวแล้วแต่บุคคล จากการศึกษาพบว่าตำแหน่งเฉลี่ยของผิวหนังฝ่าเท้าหนาที่พบมีประมาณ 1-2 ตำแหน่งต่อฝ่าเท้าแต่ละข้าง และความรุนแรงหรือความหนาของผิวหนังดังกล่าวที่พบมีค่าตั้งแต่ 0-8 คะแนน

เมื่อครบกำหนดการวัดผลการศึกษา (หลังใช้ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบนาน 2 สัปดาห์) จำนวนอาสาสมัครที่สามารถประเมินสภาพผิวหน้าเท้าได้มีทั้งหมด 17 ราย จากอาสาสมัครทั้งหมด 18 ราย โดยอาสาสมัครจำนวน 1 รายขอออกจากการศึกษาเนื่องจากมีอาการผิปกดที่ฝ่าเท้าเล็กน้อยหลังการใช้ผลิตภัณฑ์ โดยหลังจากอาสาสมัครรายนี้ใช้ผลิตภัณฑ์

ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบตามคำแนะนำ พบว่ามีการพอง บวม ของเนื้อเยื่อฝ่าเท้าเล็กน้อย แต่ไม่มีการหลุดลอกออกของผิวหนังฝ่าเท้า ซึ่งในช่วงเวลา ที่ทำการทดสอบ อาสาสมัครมีการทำกิจกรรมที่แตกต่าง ไปจากเดิมค่อนข้างมาก และแพทย์ผู้รักษาประเมินว่า ความผิดปกติที่เกิดขึ้นมีโอกาสเป็นผลมาจากการใช้ ผลิตภัณฑ์ที่ทดสอบต่ำมาก อย่างไรก็ตาม อาการ ข้างเคียงดังกล่าวรักษาให้หายได้จากการใช้ยาสเตียรอยด์ ทานาน 3 วัน เมื่อทำการประเมินสภาพผิวหนังฝ่าเท้า ของอาสาสมัครที่เหลืออยู่จำนวน 17 ราย โดยแยก พิจารณาแต่ละฝ่าเท้าของอาสาสมัครเป็น 1 ตัวอย่าง พบว่า มีฝ่าเท้าที่มีภาวะหนังหนาทั้งหมด 31 ฝ่าเท้า (ในอาสาสมัครบางรายจะพบภาวะหนังฝ่าเท้าหนา เพียงฝ่าเท้าเดียว) โดยจำนวนตำแหน่งที่มีผิวหนังหนา เฉลี่ยลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มทำการศึกษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

นอกจากนี้ เมื่อทำการประเมินคะแนนความรุนแรง หรือความหนาของผิวหนังฝ่าเท้ายังพบว่าหลังการใช้ ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบ ความรุนแรง หรือความหนาของผิวหนังฝ่าเท้ายังลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ (ตารางที่ 2) โดยจำนวนฝ่าเท้าที่จำเป็นต้อง ได้รับการรักษาเพิ่มเติมหลังจากทำการใช้ถุงเท้าที่มี สารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบไปแล้ว 1 ครั้ง มีจำนวน 15 ฝ่าเท้า จากทั้งหมด 31 ฝ่าเท้า ร้อยละ 48.39 และ เมื่อพิจารณาฝ่าเท้าที่จำเป็นต้องลอกผิวหนังเท้าเพิ่มเติม ทั้ง 15 ฝ่าเท้าในการศึกษานี้ พบว่าจำนวนดังกล่าว เป็นฝ่าเท้าที่มีความหนาปานกลางจนถึงมาก (อ้างอิง คะแนนความรุนแรงตั้งแต่ 4-10) ทั้งหมด 9 ฝ่าเท้า จากทั้งหมด 31 ฝ่าเท้า ร้อยละ 29.03 และอีก 6 ฝ่าเท้า มาจากกลุ่มของอาสาสมัครที่มีฝ่าเท้าหนาเล็กน้อย เท่านั้นที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมต่อไป รูปที่ 2 แสดงตัวอย่างของเท้าก่อนและระหว่าง 1 สัปดาห์ หลังการใช้ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบ จำนวนอาสาสมัครที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา เพิ่มเติมหลังจากใช้ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็น องค์ประกอบไปแล้ว 1 ครั้ง มีจำนวน 10 ราย จากก่อน เริ่มทำการศึกษาทั้งหมด 17 ราย ร้อยละ 58.82 โดย อาสาสมัครทั้ง 10 รายนี้จะเป็อาสาสมัครที่มีความหนา ของผิวหนังฝ่าเท้ามากตั้งแต่ก่อนเริ่มเข้าการศึกษา

ตารางที่ 2 ตำแหน่งและความรุนแรงของความหนาผิวหนังฝ่าเท้าของอาสาสมัครระบุเป็นค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน แยกเป็นขาแต่ละข้าง (N=31 ข้าง)

	ก่อนใช้ผลิตภัณฑ์	หลังใช้ผลิตภัณฑ์ 2 สัปดาห์	p-value
จำนวน callus (จุด)	1.61±0.58	1.09±0.85	0.036*
ความรุนแรง	3.43±2.44	2.59±2.46	0.000*
จำนวนข้างที่ต้องการการรักษาเพิ่มเติม			
รายที่มีความหนาของผิวหนังเมื่อก่อนใช้ผลิตภัณฑ์แบบ ปานกลาง-รุนแรง	13 (ร้อยละ 41.94)	9 (ร้อยละ 29.03)	
รายที่มีความหนาของผิวหนังเมื่อก่อนใช้ผลิตภัณฑ์แบบเล็กน้อย	18 (ร้อยละ 58.06)	6 (ร้อยละ 19.35)	

\*แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

หมายเหตุ จำนวน callus และความรุนแรงของความหนาของผิวหนัง และความจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมได้จากการประเมิน โดยแพทย์



รูปที่ 2 ตัวอย่างเท้าของอาสาสมัครก่อน (ซ้าย) และระหว่าง 2 สัปดาห์หลังการใช้ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบ (ขวา)

เมื่อทำการประเมินความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบดังกล่าวพบว่าอาการข้างเคียงที่อาจเกิด ได้แก่ อาการแสบ (burn) พบเพียง 5 รายจากทั้งหมด 17 ราย โดยอาการดังกล่าวเป็นเพียงอาการแสบร้อนเพียงเล็กน้อยสามารถทนได้ และในอาสาสมัครที่ได้คะแนนสูงที่สุดก็ไม่พบว่าเกิดอาการแดงแต่อย่างใด อาการอื่นๆ ที่อาจพบได้ ได้แก่ อาการคัน (itching) ผื่นแดง (rash) อาการชา (numbness) โดยพบว่าอาการข้างเคียงที่เกิดในอาสาสมัครทั้ง 17 รายนี้เป็นอาการข้างเคียงเล็กน้อยที่สามารถพบได้ทั่วไปจากผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะคล้ายกันและไม่เป็นอันตรายแต่อย่างใด (ตารางที่ 3)

เมื่อสำรวจคะแนนความพึงพอใจต่อผลิตภัณฑ์ดังกล่าว แบ่งออกตามผู้ให้คะแนน ได้แก่ แพทย์ผู้ทำการประเมินผิวหนังเท้าของอาสาสมัคร และอาสาสมัครเป็นผู้ประเมินเอง พบว่าคะแนนความพึงพอใจที่ได้มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $8.39 \pm 1.19$  คะแนน และ  $8.15 \pm 1.28$  คะแนน ตามลำดับ ซึ่งจัดว่าอาสาสมัครและ

แพทย์ผู้ทำการรักษามีความพึงพอใจต่อผลิตภัณฑ์ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบเพื่อใช้ในการลอกเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วของผู้ป่วยเบาหวานค่อนข้างสูง

ตารางที่ 3 อาการข้างเคียงที่พบหลังจากใช้ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบ (N=17 คน)

อาการ	จำนวนที่พบ (ร้อยละ)	ความรุนแรง	
		ค่าเฉลี่ย	ระดับ (ต่ำสุด-สูงสุด)
แสบ	5 (29.41)	0.46±0.66	0-2
คัน	4 (23.53)	0.38±0.65	0-2
ผื่นแดง	1 (5.88)	0.08±0.28	0-1
ชา	2 (11.76)	0.23±0.60	0-2

หมายเหตุ ค่าที่แสดงได้จากการประเมินโดยการตอบแบบสอบถาม ความพึงพอใจของอาสาสมัครแต่ละราย โดยมีคะแนนตั้งแต่ 0 (ไม่มีอาการเลย) ถึง 5 (มีอาการรุนแรงที่สุด)<sup>14</sup>



## วิจารณ์

จากผลการศึกษาวินิจฉัยในครั้งนี้พบว่าหลังจากอาสาสมัครทั้งหมด 17 รายได้รับการลอกฝ่าเท้าด้วยถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบแล้ว มีการหลุดลอกออกของผิวหนังฝ่าเท้าสูงกว่าร้อยละ 90 ของผิวหนังฝ่าเท้าทั้งหมด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่แสดงให้เห็นว่ายูเรียสามารถลอกผิวหนังที่ตายแล้วได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยยูเรียสามารถลดความแห้งกร้านที่รุนแรงของผิวหนังได้สูงถึงร้อยละ 89 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีสารกลีเซอรอลเป็นองค์ประกอบหลัก<sup>9</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าตำแหน่งของผิวหนังฝ่าเท้าหนาลดลงเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา ในส่วนของความรุนแรงหรือความหนาของผิวหนังดังกล่าว พบว่าความหนาของผิวหนังฝ่าเท้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจกล่าวได้ว่าตัวผลิตภัณฑ์ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบที่ใช้ในการศึกษานี้สามารถช่วยลดความจำเป็นต่อการขูดลอกเท้า หรือช่วยลดความรุนแรงของผิวหนังฝ่าเท้าหนาของผู้ป่วยโรคเบาหวานได้ในระดับหนึ่งโดยไม่มีผลกระทบต่อเซลล์ผิวหนังปกติ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ได้จากการใช้ครีมยูเรียกับเท้าของผู้ป่วยเบาหวาน<sup>8,10</sup> โดยจะเห็นว่ามีจำนวนฝ่าเท้าที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมมีเพียง 15 ฝ่าเท้าจากทั้งหมด 31 ฝ่าเท้า คิดเป็นเพียงร้อยละ 48.39

อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาตามความรุนแรงหรือความหนาของผิวหนังฝ่าเท้าของอาสาสมัครเบาหวานในการศึกษานี้ พบว่าจำนวนฝ่าเท้าที่ยังคงจำเป็นต้องได้รับการขูดลอกฝ่าเท้าหรือรักษาเพิ่มเติมมีจำนวน 9 ใน 13 ฝ่าเท้า (ร้อยละ 69.23) โดยเป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงของผิวหนังฝ่าเท้าหนาปานกลางจนถึงมาก ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความรุนแรงของผิวหนังฝ่าเท้าหนาเล็กน้อยนั้น พบว่าจำนวนฝ่าเท้าที่ยังคงจำเป็นต้องได้รับการขูดลอกฝ่าเท้าหรือรักษาเพิ่มเติมมีจำนวนเพียง 6 ใน 18 ฝ่าเท้า (ร้อยละ 33.33) เท่านั้น จากข้อมูลดังกล่าวอาจสรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบนี้อาจมีความจำเป็นต้องใช้มากกว่า 1-2 ครั้ง ติดต่อกันในรายที่มีภาวะของ

ผิวหนังฝ่าเท้าหนามาก เพื่อช่วยลดความจำเป็นต่อการขูดลอกฝ่าเท้าในอนาคตต่อไป

นอกจากนี้อาจกล่าวได้ว่า ผลิตภัณฑ์ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบมีประโยชน์ในการใช้ควบคู่กับการขูดลอกฝ่าเท้าในการรักษาแบบมาตรฐานของภาวะผิวหนังฝ่าเท้าหนาในผู้ป่วยโรคเบาหวานดังกล่าว กล่าวคืออาจแนะนำให้ทำการขูดลอกฝ่าเท้าตามแบบมาตรฐานในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความรุนแรงหรือความหนาของผิวหนังฝ่าเท้ามากกว่า และให้ผู้ป่วยเบาหวานใช้ผลิตภัณฑ์ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบนี้ตาม เนื่องจากโดยทั่วไปแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องจะทำการขูดลอกผิวหนังฝ่าเท้าที่มีปัญหาให้มากที่สุด เพื่อป้องกันการเกิดแผลในอนาคตต่อไป แต่พบว่าอาจมีบางรายที่ขูดมากเกินไปจนเกิดแผลได้ หรือผู้ป่วยเริ่มเจ็บเมื่อมีการขูดลอกฝ่าเท้าไประยะหนึ่ง ดังนั้นผลิตภัณฑ์ถุงเท้านี้อาจมีประโยชน์เมื่อใช้ควบคู่กับการขูดลอกฝ่าเท้าในการรักษาแบบมาตรฐาน

ในด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวต่อผิวหนังฝ่าเท้าของผู้ป่วยเบาหวานมีค่อนข้างมาก โดยจะพบว่าอาการข้างเคียงที่พบกับอาสาสมัครในการศึกษานี้อยู่ในระดับเล็กน้อยเท่านั้น มีเพียงอาสาสมัครรายดังกล่าว 1 รายเท่านั้นที่เกิดอาการข้างเคียงที่นอกเหนือจากอาการข้างเคียงทั่วไปที่สามารถพบได้ แต่ไม่อาจสรุปได้ว่าอาการดังกล่าวเกิดขึ้นจากผลิตภัณฑ์นี้เท่านั้น โดยพิจารณาจากคะแนนความพึงพอใจของผลิตภัณฑ์ที่อาสาสมัครและแพทย์ผู้รักษาพบว่าคะแนนความพึงพอใจอยู่ในระดับสูงทั้ง 2 กลุ่ม

## สรุป

ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบสามารถใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยเบาหวานแทนการขูดลอกผิวหนังโดยแพทย์ เพื่อรักษาสุขภาพเท้าให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่เท้าลดลง โดยมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม ถุงเท้าที่มีสารละลายยูเรียเป็นองค์ประกอบจะใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีความหนาของผิวหนัง

ที่เท้าค่อนข้างน้อย แต่ในผู้ป่วยที่มีผิวแห้งหนามาก อาจจำเป็นต้องใช้มากกว่า 1 ครั้ง หรือใช้กระบวนการรักษาอื่นควบคู่ไปด้วย

### เอกสารอ้างอิง

1. Boonthamcharoen K. Physical health. In: Kanchanachitra C, editor. Thai health 2011. Nakorn Pathom: Amarin Printing and Publishing; 2011; p.11.
2. Aekplakorn W, Stolk RP, Neal B, et al. The prevalence and management of diabetes in Thai adults: the international collaborative study of cardiovascular disease in Asia. *Diabetes Care* 2003; 26: 2758 - 63.
3. Pendsey SP. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30: 75 - 9.
4. Ahmad I, Akhtar S, Masoodi Z. Role of early radical debridement and skin cover in diabetic foot ulceration. *J Wound Care* 2012; 21: 442 - 7.
5. Haycocks S, Chadwick P. Debridement of diabetic foot wounds. *Nurs Stand* 2012; 26: 51 - 8.
6. Gordon KA, Lebrun EA, Tomic-Canic M, et al. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. *Skinmed* 2012; 10: 24 - 6.
7. Grether-Beck S, Felsner I, Brenden H, et al. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1561 - 72.
8. Ciammaichella G, Belcaro G, Dugall M, et al. Product evaluation of Ureadin Rx Db (ISDIN) for prevention and treatment of mild-to-moderate xerosis of the foot in diabetic patients. Prevention of skin lesions due to microangiopathy. *Panminerva Med* 2012; 54 (1 Suppl 4): S35 - 42.
9. Federici A, Federici G, Milani M. An urea, arginine and carnosine based cream (Ureadin Rx Db ISDIN) shows greater efficacy in the treatment of severe xerosis of the feet in Type 2 diabetic patients in comparison with glycerol-based emollient cream. A randomized, assessor-blinded, controlled trial. *BMC Dermatol* 2012; 12: 16.
10. Omi T, Sato S, Numano K, et al. Ultrastructural observations of chemical peeling for skin rejuvenation (ultrastructural changes of the skin due to chemical peeling). *J Cosmet Laser Ther* 2010; 12: 21 - 4.
11. Nook TH. In vivo measurement of the keratolytic effect of salicylic acid in three ointment formulations. *Br J Dermatol* 1987; 117: 243 - 5.
12. Tadini G, Giustini S, Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2279 - 84.
13. Park JH, Choi YD, Kim SW, et al. Effectiveness of modified phenol peel (Exoderm) on facial wrinkles, acne scars and other skin problems of Asian patients. *J Dermatol* 2007; 34: 17 - 24.
14. Frerick H, Keitel W, Kuhn U, et al. Topical treatment of chronic low back pain with a capsicum plaster. *Pain* 2003; 106: 59 - 64.