

การวิเคราะห์หือภิมานประสิทธิรัคัยของเทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลระดับไขมันในเลือด ในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง

วิระพล ภิมาลัย^{1*}, ขวัญชนก ประวิสุทธิ², นพภัสสร โตวิหะ², บรรลือ สังข์ทอง³, กฤษณี สระมูณี⁴

¹ รองศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

² นิสิตเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

³ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

⁴ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

* ติดต่อผู้พิมพ์: โทร. +66 43 754 360; โทรสาร +66 43 754 360; อีเมล : wiraphol.p@msu.ac.th

บทคัดย่อ

การวิเคราะห์หือภิมานประสิทธิรัคัยของเทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง

วิระพล ภิมาลัย^{1*}, ขวัญชนก ประวิสุทธิ², นพภัสสร โตวิหะ², บรรลือ สังข์ทอง³, กฤษณี สระมูณี⁴

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2561; 14(3) : 70-79

รับบทความ : 28 กุมภาพันธ์ 2561

ตอบรับ : 30 เมษายน 2561

เทียบเกล็ดหอยเป็นโยอาหารชนิดละลายน้ำได้ ซึ่งถูกใช้เป็นการรักษาทางเลือก การศึกษาในอดีตพบว่าเทียบเกล็ดหอยสามารถลดระดับไขมันในเลือดในผู้ที่มีไขมันในเลือดสูงได้ และข้อมูลจาก The US Food and Drug Administration (FDA) พบว่าเมื่อให้เทียบเกล็ดหอยร่วมกับอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวและคอเลสเตอรอลต่ำสามารถช่วยลด Total cholesterol (TC) และ Low Density Lipoprotein (LDL) ได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการวิเคราะห์หือภิมานประสิทธิรัคัยของเทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่ภาวะไขมันในเลือดสูง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมานประสิทธิรัคัยของเทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลระดับไขมันในเลือดในการควบคุมระดับไขมันในเลือด **วิธีดำเนินการวิจัย:** ผู้วิจัยสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลได้แก่ Pubmed, Web of Science, CINAHL, Allied and Alternative Medicine Database (AMED) และสืบค้นด้วยมือ การศึกษาที่คัดเข้าเป็นการศึกษาเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (RCT) ที่รายงานผลเป็นภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านภาษา และตีพิมพ์จนถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2561 **ผลการวิจัย:** การศึกษาที่คัดเข้าจำนวน 4 การศึกษาถูกประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์ของ Jadad คุณภาพของการศึกษาที่คัดเข้าพบว่ามีคุณภาพสูงโดยมีคะแนนระหว่าง 3 ถึง 5 คะแนน การศึกษาส่วนใหญ่ศึกษาในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่มีความรุนแรงปานกลาง โดยศึกษาขนาดของเทียบเกล็ดหอยช่วงระหว่าง 5-15 กรัมต่อวัน จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในแต่ละการศึกษาอยู่ในช่วง 27-121 คน ผลการวิเคราะห์พบว่าเทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลระดับไขมันในเลือด นาน 4-12 สัปดาห์ (Cholestyramine ขนาด 4 กรัมต่อวัน 1 การศึกษา, Colestipol 2.5 กรัมต่อวัน 1 การศึกษาและยากกลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors 2 การศึกษาคือ simvastatin 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวันและ Lovastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน) สามารถลดระดับ low density lipoprotein (LDL) ได้ร้อยละ 18.2-35.6 จากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (weight mean difference; WMD= -7.89 mg/dL; 95%CI: -14.63 to -1.15 mg/dL; p=0.02) และลดระดับ total cholesterol (TC) (WMD = -7.10 mg/ dL; 95% CI: -11.32 to -2.88 mg/dL; p=0.001) โดยเทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลระดับไขมันในเลือดไม่มีผลต่อระดับ high density lipoprotein (HDL) และ triglyceride (TG) การศึกษาครั้งนี้พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง (เช่น คลื่นไส้ ท้องอืด) จากการใช้เทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลระดับไขมันในเลือด **สรุปผลการวิจัย:** การวิเคราะห์หือภิมานครั้งนี้พบว่าการใช้เทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลระดับไขมันในเลือด ลด LDL และ total TC ในเลือดได้ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษางานวิจัยในรูปแบบ RCT ที่มีขนาดใหญ่ เพื่อยืนยันผลลัพธ์ในรูปแบบการวิเคราะห์หือภิมานต่อไป

คำสำคัญ: เทียบเกล็ดหอย, ระดับไขมันในเลือด, การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ, การวิเคราะห์หือภิมาน

Meta-Analysis on Effectiveness of Psyllium (*Plantago ovata* Forsk.) Plus Lipid Lowering Agent on Hyperlipidemic Patients

Wiraphol Phimarn^{1*}, Khwanchanok Prawisut², Noppassorn Towitaya², Bunleu Sungthong³, Kritsanee Saramunee⁴

¹ Associate Professor, Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University.

² PharmD student, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University.

³ Assistant Professor, Pharmaceutical Chemistry and Natural Products Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University.

⁴ Assistant Professor, Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University.

* **Corresponding author** : Tel. +66 43 754 360; Fax. +66 43 754 360; E-mail : E-mail : wiraphol.p@msu.ac.th

Abstract

Meta-Analysis on Effectiveness of Psyllium (*Plantago ovata* Forsk.) Plus Lipid Lowering Agent on Hyperlipidemic Patients

Wiraphol Phimarn^{1*}, Khwanchanok Prawisut², Noppassorn Towitaya², Bunleu Sungthong³, Kritsanee Saramunee⁴

IJPS, 2018; 14(1) : 70-79

Received : 28 February 2018

Accepted : 30 April 2018

The psyllium (*Plantago ovata* Forsk.) is a soluble fibers was used as complementary medicine. The previous studies found that psyllium improved lipid profile in hyperlipidemic patients. Data from The US Food and Drug Administration (FDA) approved for psyllium when included in a low saturated fat and cholesterol diet, also helps to lower total cholesterol (TC) and low density lipoprotein (LDL) levels. However, there were no a meta-analysis of effectiveness of psyllium plus lipid lowering agent for hyperlipidemic patients. The objective of this study was to systematically review literature and conduct the meta-analysis of the effectiveness of psyllium plus lipid lowering agent for controlling blood lipid. **Methods:** The researcher retrieved articles via electronic databases such as Pubmed, Web of Science, CINAHL, Allied and Alternative Medicine Database (AMED) and Hand searching. Randomized controlled trials (RCT) reported in English or Thai and publish until 31 January 2018 were used in data analysis. **Results:** The quality of 4 included studies was assessed according to the Jadad criteria. The quality of the most the included studies was high with the score between 3 and 5. The most of studies conducted in moderate hypercholesterolemia with dose of psyllium ranged from 5-15 g/day. The number of participants in the studies ranged from 27-121. The study found that psyllium plus lipid lowering agent (cholestyramine 4 g/day 1 study, Colestipol 2.5 g/day 1 study and HMG CoA reductase inhibitors 2 studies were simvastatin 10, 20 mg/day and Lovastatin 20 mg/day) could statistically significant reduced the level of low density lipoprotein (LDL) 30% from baseline (weight mean difference; WMD= -7.89 mg/dL; 95%CI: -14.63 to -1.15 mg/dL; $p=0.02$) and total cholesterol (TC) (WMD = -7.10 mg/dL; 95% CI: -11.32 to -2.88 mg/dL; $p=0.001$). There were no statistically significant differences in high density lipoprotein (HDL) and triglyceride (TG). No serious adverse events (such as nausea, bloating) from psyllium plus lipid lowering agent had been found during the studies. **Conclusion:** This meta-analysis revealed that psyllium plus lipid lowering agent effectively reduce LDL and TC. However, a large RCT should be conducted to confirm the results of the meta-analysis.

Keywords: Psyllium, Blood lipid, Systematic review, Meta-analysis

บทนำ

ภาวะไขมันผิดปกติ (Dyslipidemia) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease; CVD) (Chapman *et al.*, 2011) การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น การลดระดับไขมันในเลือด จะสามารถลดการเกิด CVD และภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องได้อย่างมีนัยสำคัญ (Davidson *et al.*, 2009) ซึ่งวิธีจัดการกับปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวที่จะต้องให้ความสำคัญเป็นอันดับแรก คือ การออกกำลังกาย การปรับเปลี่ยนวิถีทางการดำเนินชีวิต ซึ่งควรทำควบคู่ไปกับการรักษาตามแนวทางการรักษา (Grundy *et al.*, 2005)

สมุนไพรมีอีกทางเลือกหนึ่งในการช่วยลดระดับไขมันในเลือด เทียนเกล็ดหอย (Psyllium หรือ *Plantago ovata* Forsk.) เป็นสมุนไพรมีรายงานว่าสามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ และยังมีความปลอดภัยสูง (US FDA, 2017) จากการสืบค้นข้อมูลในปัจจุบันพบว่าเทียนเกล็ดหอยเป็นสมุนไพรมีการศึกษาทางคลินิกในด้านการลดระดับไขมันในเลือด โดยกลไกการออกฤทธิ์คาดว่าเกิดจาก 3 กลไก คือ (1) การยับยั้งการดูดซึมกลับของเกลือน้ำดีเข้าสู่ enterohepatic recirculation ทำให้เกิดการขาดเกลือน้ำดี จึงส่งผลให้เกิดการเพิ่มการสลายคอเลสเตอรอล (2) ลดการตอบสนองของร่างกายต่อระดับน้ำตาลในเลือด ส่งผลให้ลดการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ซึ่งการลดลงของอินซูลินจะไปยับยั้ง HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase) จึงลดสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ และ (3) รบกวนการสร้างไมเซลลินในลำไส้ ทำให้การดูดซึมคอเลสเตอรอลลดลง (Pal *et al.*, 2012) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หัตถ์ภิมานที่ผ่านมาเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของเทียนเกล็ดหอยเปรียบเทียบกับยาหลอก (Anderson *et al.*, 2000) และยังไม่มีการสรุปข้อมูลการศึกษาการใช้เทียนเกล็ดหอยร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือด ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจผลของการใช้เทียนเกล็ดหอยร่วมกับยาระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงและได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หัตถ์ภิมานงานวิจัยรูปแบบ Randomized controlled trial (RCT) ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิศักร์ของการใช้เทียนเกล็ดหอยรูปแบบต่างๆ ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดใน

เลือดเปรียบเทียบกับยาลดระดับไขมันในเลือดในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ผู้วิจัยได้ดำเนินงานวิจัยตามแนวทางการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cochrane collaboration framework guidelines (Higgins *et al.*, 2011) และรายงานผลการศึกษาดำเนินงาน PRISMA Statement (Moher *et al.*, 2009) อย่างเคร่งครัด ผู้วิจัยได้สืบค้นงานวิจัยอย่างเป็นระบบ (Systematic review) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ได้แก่ Pubmed, Web of Science, CINAHL, Allied and Alternative Medicine Database (AMED) และการสืบค้นด้วยมือ (Hand searching) ตั้งแต่มีการเริ่มต้นตีพิมพ์การศึกษาของแต่ละฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 31 มกราคม 2561 การศึกษาที่ตัดเข้าเป็นการศึกษาเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (RCT) ที่รายงานผลเป็นภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยเท่านั้นเนื่องจากผู้วิจัยมีข้อจำกัดในการแปลภาษาอื่นๆ

กลยุทธ์ที่ใช้ในการสืบค้น

กำหนดคำสืบค้นโดยใช้หลัก PICOS คือ (1) Participant คือผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดผิดปกติ (2) Intervention คือเทียนเกล็ดหอยและยาลดระดับไขมันในเลือด (3) Comparator คือยาลดระดับไขมันในเลือด (4) Outcome คือระดับไขมันในเลือด Low-density lipoprotein (LDL), High-density lipoproteins (HDL), Total cholesterol (TC) และ Triglyceride (TG) (5) Study design คือ RCT แล้วใช้คำเชื่อม and, or และ not โดยคำสำคัญที่ใช้สืบค้น ได้แก่ Psyllium, Psyllium Seed, Blonde Psyllium Seed, Ispaghula Seed, Psyllium Seed Husk, Lipid disorder, Dyslipidemia, Lipid syndrome, Antilipidemic, Lower lipid drugs, Fat, Fatty, Triglyceride, Low density lipoprotein, High density lipoprotein, Total cholesterol, Cholesterol และ Lipid profiles ใช้โปรแกรม Mendeley ในการจัดระเบียบงานวิจัยที่สืบค้นได้ การคัดเลือกงานวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัยเข้า (Inclusion criteria) ได้แก่ เป็นงานวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมในรูปแบบ RCT ที่ศึกษาผลของเทียนเกล็ดหอยรูปแบบต่าง ๆ ร่วมกับยาลดระดับไขมันเปรียบเทียบกับยาลดระดับไขมันในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง และรายงานผลการศึกษาเป็นตัวเลข เกณฑ์ในการคัดออกได้แก่ การศึกษาเปรียบเทียบผลของเทียนเกล็ดหอยร่วมกับยาลดไขมันในเลือดเปรียบเทียบกับยาหลอก

การย่อและประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัยจำนวน 2 คน (KP, NT) ดำเนินการวิจัยในขั้นตอนนี้อย่างเป็นอิสระต่อกันหากมีความคิดเห็นขัดแย้งกันจะให้ผู้ร่วมวิจัยท่านที่ 3 (WP) เป็นผู้ตัดสิน ในการคัดเลือกงานวิจัยที่สืบค้นได้จากใช้คำสืบค้นตามหลัก PICOS (ถาม search strategy) ตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกที่กำหนดไว้โดยใช้แบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้น ซึ่งประกอบด้วยหัวข้อ ได้แก่ ชื่อผู้วิจัย ปีที่ตีพิมพ์ลักษณะของประชากรและจำนวนลักษณะผลิตภัณฑ์ ยาลดไขมันที่ได้รับระยะเวลาที่ศึกษา และการวัดผลลัพธ์ สำหรับงานวิจัยที่มีการเปรียบเทียบ 2 กลุ่มที่ต่างกัน ผู้วิจัยได้ใช้ข้อมูลเฉพาะกลุ่มที่ได้รับเทียบเกล็ดหอยร่วมกับยาลดไขมันในเลือดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดแบบเดี่ยวเพื่อดูผลของเทียบเกล็ดหอยช่วยเสริมฤทธิ์ของยาลดไขมันในเลือด ดังนั้นจึงไม่ได้นำกลุ่มที่ได้รับเทียบเกล็ดหอยแบบเดี่ยวๆ มาวิเคราะห์ด้วย

งานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมดถูกประเมินคุณภาพด้วยแบบประเมินของ Jadad และคณะ (1996) ซึ่งมีการให้คะแนนอยู่ระหว่าง 0-5 คะแนน หากมีคะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพดี ส่วนการประเมินอคติงานวิจัยผู้วิจัยประเมินตามแนวทางของ Cochrane risk of bias โดยประเมิน 6 หัวข้อหลักซึ่งในแต่ละหัวข้อจะสรุปออกเป็น 3 ระดับ คือ low risk of bias, high risk of bias และ unclear risk of bias (Higgins et al, 2011)

ผลลัพธ์หลักในการวิเคราะห์ คือประสิทธิผลในการลดระดับไขมันเลือดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ในส่วนของการวิเคราะห์อภิมานจะดำเนินการตามแนวทางของ The Cochrane Collaboration ปี ค.ศ. 2011 (Higgins et al, 2011) โดยรายงานผลการศึกษาคือค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การแสดงผลการวิเคราะห์อภิมานจะนำเสนอผลการรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ Forest plot ซึ่งจะใช้แสดงค่าเฉลี่ยของความแตกต่างแบบถ่วงน้ำหนัก (weighted mean difference; WMD) การแสดงผลรวมการศึกษาจะแสดงเป็นค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (weighted mean difference; WMD) ค่า WMD คำนวณได้จากการนำค่าผลการศึกษามาเมื่อสิ้นสุดการศึกษาลบค่าพื้นฐาน สำหรับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviations; SD) คำนวณโดยใช้สูตร

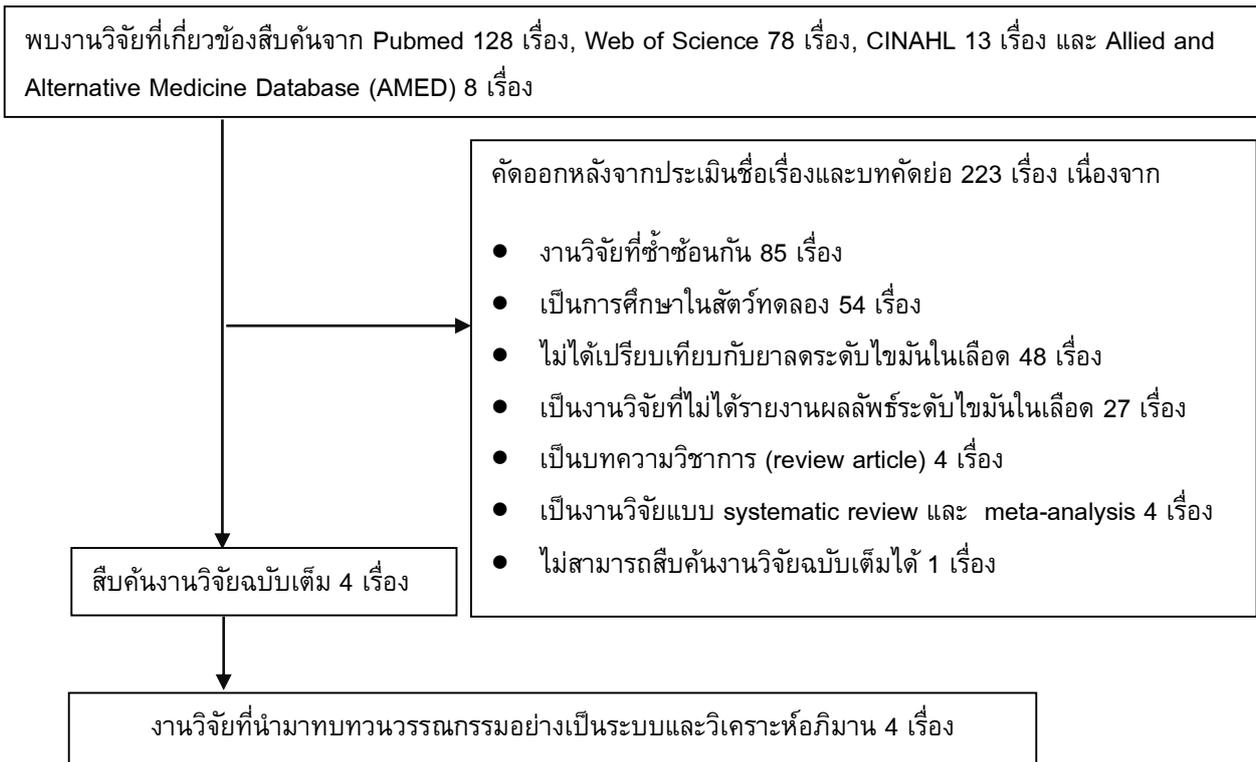
$$SD = \sqrt{SD_{pre}^2 + SD_{post}^2 - (2R \times SD_{pre} \times SD_{post})}$$

กำหนดค่า $R = 0.5$ (Sahebkar et al., 2014) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% Confidence interval; 95%CI) ในการรวมผลงานวิจัยจะใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Review Manager (Revman) version 5.3 การวัดความไม่เป็นเอกพันธ์ (Heterogeneity) ของการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ใช้ค่า percentage of inconsistency index (I^2) ซึ่งหากมีค่า I^2 ร้อยละ 0-50 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ หากมีค่าร้อยละ 51-100 แสดงว่าไม่มีความเป็นเอกพันธ์ การรวมผลการศึกษาคือ Fixed effect model วิเคราะห์ผลการศึกษานกรณีที่มีข้อมูลมีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 \leq 50\%$) หากไม่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 > 50\%$) จะใช้ Random effect model และในการวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) จะใช้ Funnel plot สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ไม่สามารถผลมารวมกันแล้ววิเคราะห์ใหม่ได้จะรายงานผลการศึกษาดังบรรยาย

ผลการวิจัย

ผลการสืบค้นงานวิจัยด้วยคำค้นจากฐานข้อมูลที่กำหนด พบว่ามีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจำแนกตามฐานข้อมูลสืบค้นได้ดังต่อไปนี้ Pubmed 128 เรื่อง, Web of Science 78 เรื่อง, CINAHL 13 เรื่อง และ Allied and Alternative Medicine Database (AMED) 8 เรื่อง เมื่อคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์ที่กำหนดพบงานวิจัยที่ผ่านการพิจารณาจำนวน 4 เรื่อง ดังแสดงในรูปที่ 1

งานวิจัยทั้ง 4 เรื่องที่ถูกคัดเข้าทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา 2 การศึกษา แคนาดา 1 การศึกษา และอินเดีย 1 การศึกษา งานวิจัยจำนวน 4 เรื่องขนาดตัวอย่างมากที่สุดจำนวน 121 คน น้อยที่สุดจำนวน 27 คน รวมทั้งหมด 252 คน ทุกการศึกษาทำการศึกษาในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงความรุนแรงปานกลางถึงสูง ผู้เข้าร่วมการศึกษามีระดับ LDL อยู่ในช่วง 140-208 mg/dL ระดับ TC อยู่ในช่วง 200-258 mg/gL และระดับ TG 350-500 mg/dL ระยะเวลาที่ติดตามผลการศึกษายู่ระหว่าง 4-12 สัปดาห์ รูปแบบผลิตภัณฑ์ของเทียบเกล็ดหอยที่ใช้ในการศึกษาแต่ละการศึกษามีขนาด 2.5-10 กรัมต่อวัน ยาลดไขมันในเลือดที่ใช้ในการศึกษาคือ Cholestyramine และ Colestipol อย่างละ 1 การศึกษาและยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors 2 การศึกษา รายละเอียดอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 1 ผลการคัดเลือกงานวิจัย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของการศึกษาที่คัดเลือก

การศึกษา	ประเทศ	รูปแบบการศึกษา	ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง (M vs F)	อายุกลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ศึกษา	การแทรกแซง		ผลการศึกษา	Jadad score
						กลุ่มทดลอง (I)	กลุ่มควบคุม (C)		
Maciejko 1994	อเมริกา	RCT	Moderate hypercholesterolemia I : 13 vs 5 C : 13 vs 5	36-69 ปี (mean age : N/A)	6 wk	Psyllium 5.1 g + cholestyramine 4 g 2 times/day (18)	Placebo + cholestyramine 4 g 2 times/day (18)	LDL (I : 281 vs C : 258 mg/dL) TC (I : 208 vs C : 179 mg/dL)	4
Spence 1995	แคนาดา	DRCT	Hypercholesterolemia I : 14 vs 11 C : 10 vs 17	27-70 ปี (mean age : 55±10)	10 wk	Psyllium 2.5 g/day + Colestipol 2.5 g/day (25)	Colestipol 5 g/day (27)	LDL (I: 84 vs C 89) TC (I: 118 vs C 132) TG (I: 130 vs C 145)	5
Moreyara 2005	อเมริกา	DRCT	Hyperlipidemia I : 17 vs 6 C1 : 16 vs 7 C2 : 15 : 7	31-77 ปี (mean age : 64±8)	12 wk	simvastatin 10 mg/day + psyllium 1 5 g/day (23)	C1: simvastatin 10 mg/day + placebo (22) C2 : simvastatin 20 mg/day + placebo (22)	LDL (I: 112 vs C1 120) LDL (I: 112 vs C2 113) TC (I: 189 vs C1 212) TC (I: 189 vs C2 191) TG (I: 208 vs C1 226) TG (I: 208 vs C2 217)	4
Agrawal 2007	อินเดีย	RCT	Healthy male I: 14 vs 7 C: 15 vs 7	18-45 ปี (mean age : 29.35±6.69)	4 wk	Lovastatin 20 mg/day + psyllium 10 mg/day (12)	Lovastatin 20 g (12)	LDL (I: 84 vs C 89) TC (I: 142 vs C 118) TG (I: 288 vs C 295)	3

หมายเหตุ : RCT : randomized controlled trial; DRCT : double blinded randomized controlled trial; TC : total cholesterol; TG : triglyceride; LDL: low-density lipoprotein; HDL : high-density lipoprotein

การประเมินอคติงานวิจัย

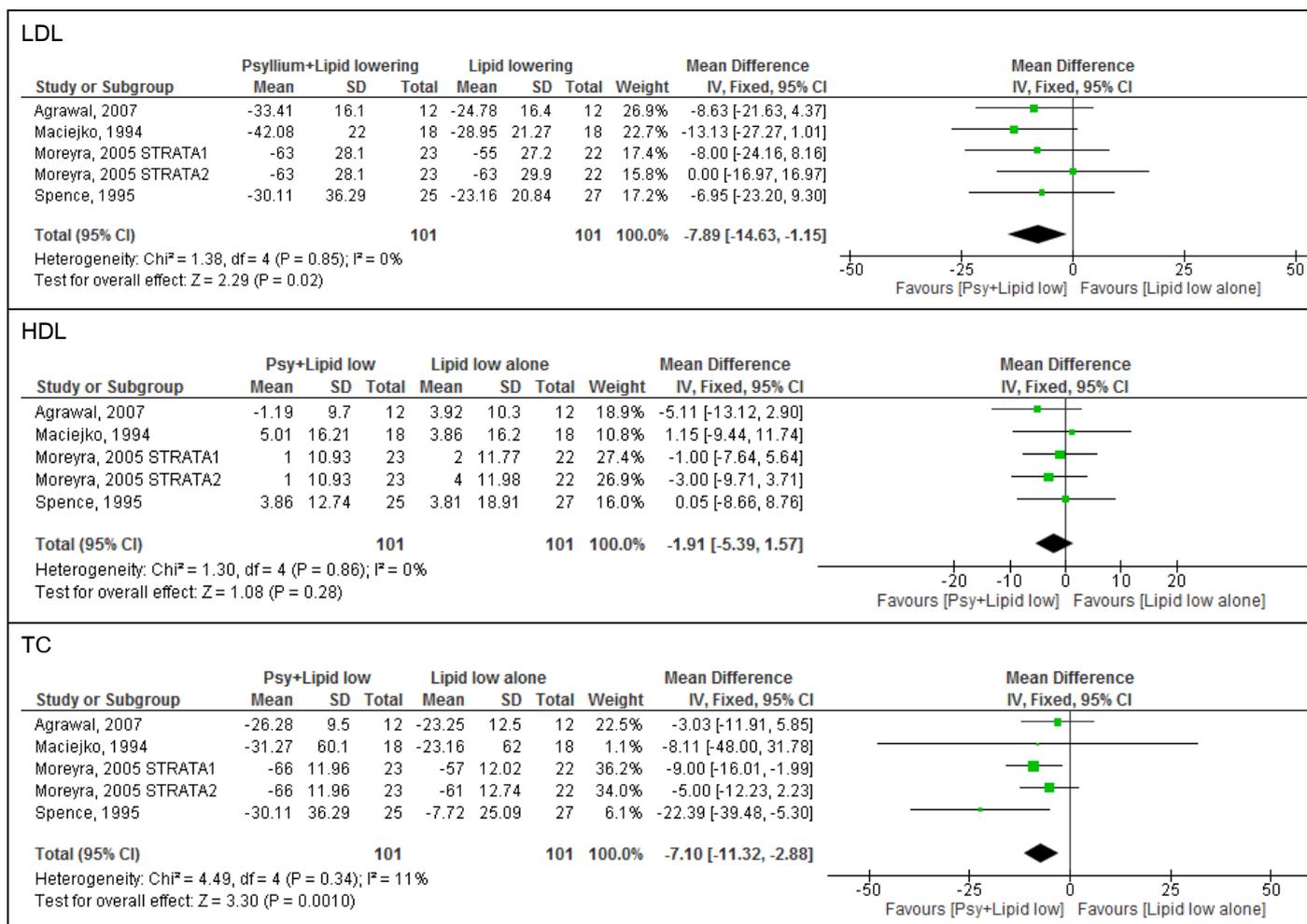
การสรุปอคติของแต่ละงานวิจัยจากการประเมินอคติพบว่า มี 4 งานวิจัยที่ปกปิดรูปแบบยาที่ให้ (Allocation concealment) งานวิจัย 4 การศึกษามีกระบวนการสุ่มปกปิด 2 ทาง (Double blind randomized controlled trial) และ 4 การศึกษาปกปิดผู้ประเมินผลการศึกษา (Participant and

personnel and blinding of outcome assessment) ส่วนผลการประเมินอคติในด้านอื่นๆ พบว่าทุก ๆ การศึกษาที่ถูกคัดเข้าไม่สามารถประเมินอคติได้ (unclear risk of bias) การศึกษาทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ครั้งนี้มีอคติอยู่ในระดับต่ำดังแสดงในตารางที่ 2

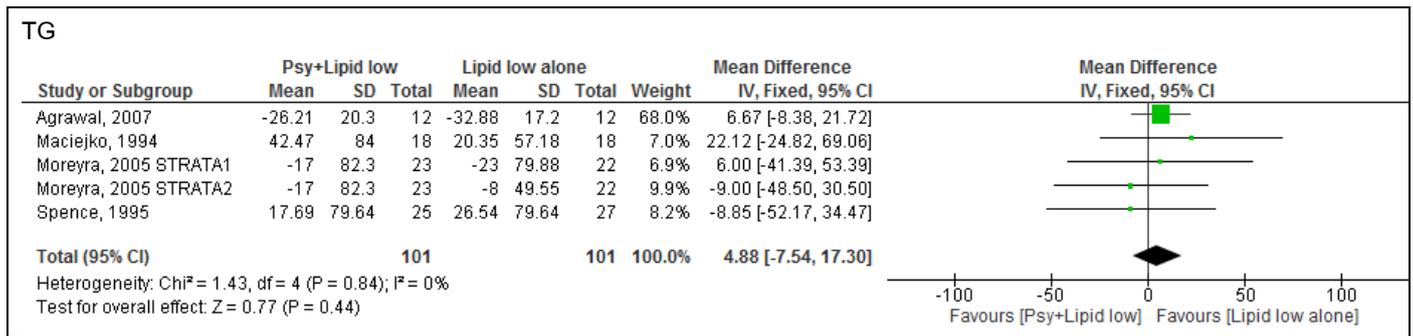
ตารางที่ 2 อคติที่พบในแต่ละการศึกษา

การศึกษา	Sequence generation	Allocation concealment	Investigator blinding	Patients blinding	Incomplete outcomes	Selective outcome	Other source of bias	Overall risk of bias
Maciejko <i>et al.</i> , 1994	L	L	L	L	H	L	L	U
Spence <i>et al.</i> , 1995	L	L	L	L	L	L	L	U
Moreyra <i>et al.</i> , 2005	L	L	L	L	L	L	L	U
Agrawal <i>et al.</i> , 2007	L	L	L	L	L	L	L	U

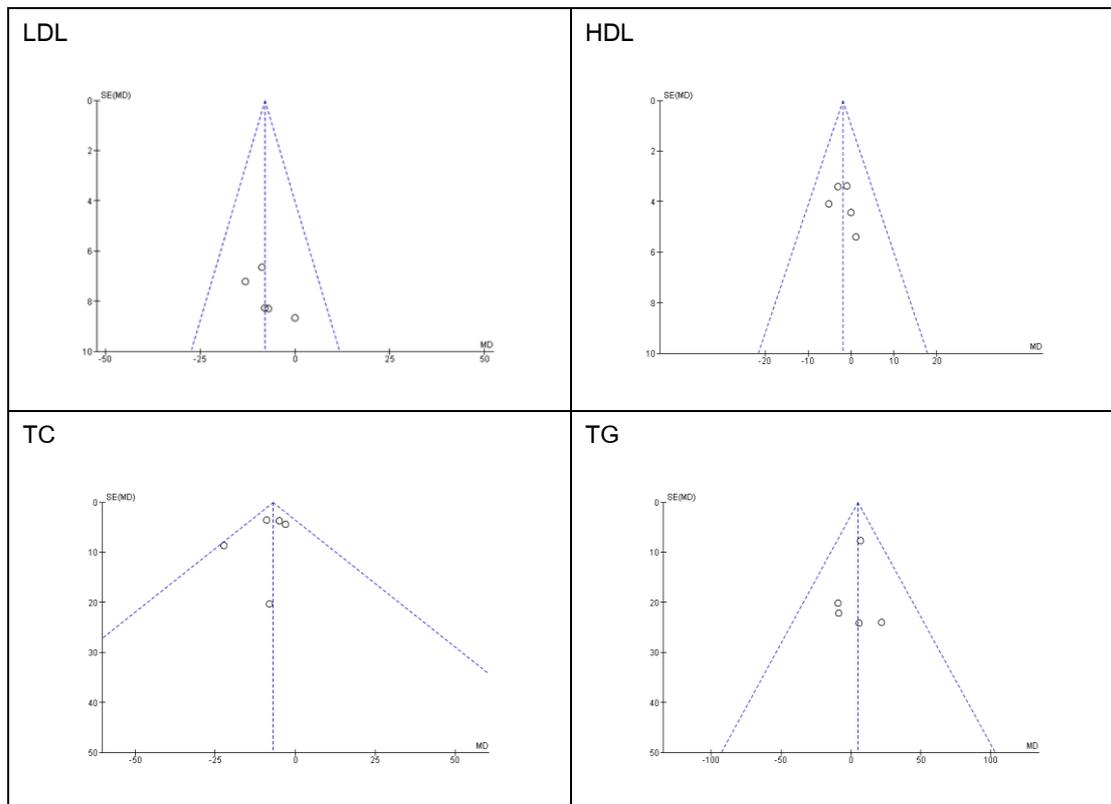
หมายเหตุ: L = Low risk, H = High risk, U = Unclear



รูปที่ 2 ผลของเทียบกันเกิดลดหย่อนในการลดระดับไขมันในเลือด



รูปที่ 2 ผลของเทียนเกล็ดหอยในการลดระดับไขมันในเลือด (ต่อ)



รูปที่ 3 การประเมินอคติจากการตีพิมพ์โดยใช้ funnel plot

ผลต่อการลดระดับไขมันในเลือด

จากการวิเคราะห์หือภิมานพบว่าเทียนเกล็ดหอยร่วมกับยาลดไขมันในเลือดมีประสิทธิภาพในการลดไขมันในเลือดชนิด LDL และ TC (WMD เท่ากับ -7.89 mg/dL ;95% CI: -14.63 to -1.15 mg/dL; p=0.02 และ WMD เท่ากับ -7.10 mg/dL; 95% CI: -11.32 to -2.88 mg/dL; p=0.001ตามลำดับ) ดังแสดงในรูปที่ 2 แต่ไม่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด HDL และ TG (WMD เท่ากับ -1.91 mg/dL (95% CI: -5.39 to 1.57 mg/dL; p=0.28 และ WMD เท่ากับ 4.88 mg/dL; 95% CI: -7.54,17.30; p=0.44

ตามลำดับ) **ดังแสดงในรูปที่ 4 และรูปที่ 5** ตามลำดับ ผลการทดสอบความเป็นเอกพันธ์พบว่าค่า LDL, HDL, TC และ TG มีความเป็นเอกพันธ์ (I²=0%; p=0.85, I²=0%; p=0.86 , I²=11%; p=0.34 และ I²=0%; p=0.84 ตามลำดับ)

อาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษาพบว่ามีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้นที่รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือการศึกษารอง Agrawal และคณะ (Agrawal et al., 2007) พบรายงานอาการไม่พึง

ประสงคิในกลุ่มทดลองต่อระบบทางเดินอาหารเป็นหลักซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรงได้แก่ อาเจียน ท้องอืด อาหารไม่ย่อย จำนวน 2 คน และการศึกษาของ Spence และคณะ (Spence *et al.*, 1995) พบว่ากลุ่มพบอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 16 คน โดยพบอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงได้แก่ บวมบริเวณใบหน้าและปาก (Angioedema) จำนวน 1 คน และอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ คลื่นไส้ (Nausea) 5 คน, ท้องเสีย (Diarrhea) 2 คน อืดอืดแน่นท้อง (bloating) 3 คน และปวดเกร็งท้อง (abdominal cramp) 2 คน

การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

การศึกษานี้วิเคราะห์ความไวโดยการตัดการศึกษาออกทีละการศึกษา (One-removal analysis) ผลการศึกษาพบว่าผลการศึกษายังคงเหมือนเดิม

การวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

การวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์ การศึกษานี้วิเคราะห์โดยใช้ funnel plot หากมีลักษณะไม่สมมาตรกันจะถือว่ามียอคติจากการตีพิมพ์ จากผลการศึกษาพบว่า ระดับ LDL ไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ ส่วนผลลัพธ์ที่พบอคติจากการตีพิมพ์คือ ระดับ HDL, ระดับ TC, และระดับ TG ดังรูปที่ 3

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของผลการศึกษาสรุปได้ว่า การใช้เทียนเกล็ดหอยร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดนั้นสามารถลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL และ TC ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็พบว่ามีการศึกษาที่ไม่สามารถลดระดับไขมันทั้งสองชนิดได้ตามเป้าหมาย ส่วนผลต่อระดับไขมันชนิด HDL และ TG พบว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มเปรียบเทียบซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ในการลดระดับ LDL และ TC คาดว่าเกิดจากการที่เทียนเกล็ดหอยยับยั้งการดูดซึมกลับของเกลือน้ำดีทำให้เกิดการสลายของคอเลสเตอรอล ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase และดูดซึมคอเลสเตอรอลลดลง (Pal *et al.*, 2012) ซึ่งการใช้เสริมกับยาแผนปัจจุบัน เช่น Colestipol และ Simvastatin ทำให้ลดระดับไขมันทั้งสองชนิดได้มากกว่าการใช้ยาแผนปัจจุบันเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาประสิทธิภาพทางคลินิกพบว่ามีบางการศึกษาแม้ว่ากลุ่มที่ได้รับเทียนเกล็ดหอยร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดทั้ง LDL และ TG ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ยังไม่สามารถลดไขมันทั้งสองได้ตามเป้าหมายคือมีระดับ LDL น้อยกว่า 100 mg/dL และ TC น้อยกว่า 200 mg/dL จึงจะ

ลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ (Stone *et al.*, 2013) ซึ่งคาดว่าเกิดจากการศึกษาทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์เป็นการศึกษาในระยะสั้นซึ่งอาจจะยังไม่เห็นผลที่ชัดเจน

ผลลัพธ์ของการศึกษานี้สอดคล้องกับการวิเคราะห์อภิมานของ Anderson และคณะ (2000) (Anderson *et al.*, 2000) ที่พบว่าการใช้เทียนเกล็ดหอยสามารถลดระดับ LDL และ TC ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$ และ $p < 0.0001$ ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกและพบว่าไม่มีผลต่อระดับไขมันอื่นๆ เช่นกัน แต่ขัดแย้งกับการวิเคราะห์อภิมานของ Brown และคณะ (1999) (Brown *et al.*, 1999) ที่พบว่าสามารถลดระดับ LDL ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) แต่ไม่มีผลต่อระดับไขมันชนิดอื่น

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เทียนเกล็ดหอยในรูปแบบต่างๆ ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง อาการส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยร่วมการศึกษามากเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการท้องอืด ปวดท้อง ท้องเสีย ท้องผูก อาหารไม่ย่อย หรือคลื่นไส้ โดยเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Olson และคณะ (1994) (Olsen *et al.*, 1994) เป็นการวิเคราะห์อภิมานรวบรวมข้อมูลทั้งหมดจำนวน 8 การศึกษาพบอาการทางระบบทางเดินอาหาร และอาการคลื่นไส้ และยังคงสอดคล้องกับการศึกษาของ Anderson และคณะ (2000) (Anderson *et al.*, 2000) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์อภิมานเช่นเดียวกันพบว่าผู้ป่วยร่วมการศึกษาก่ออาการทางระบบทางเดินอาหารมากที่สุด

จุดเด่นของการศึกษานี้คือ การศึกษาที่รวมเข้ามาในการวิเคราะห์นั้นเป็นการศึกษาที่มีคุณภาพสูงที่ได้ผ่านการประเมินคุณภาพงานวิจัย ประเมินอคติ และประเมินความไว ซึ่งครอบคลุมสิ่งที่ต้องการศึกษา และเป็นการศึกษาที่เป็นการศึกษาทั้งหมด พบอคติของงานวิจัยค่อนข้างน้อย ผลการศึกษาพบว่าเทียนเกล็ดหอยมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ซึ่งอาจใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมกับยาลดไขมันในเลือดเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดเข้าสู่เป้าหมายได้มากขึ้น แต่การศึกษามีข้อจำกัดคือ การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาระยะสั้น ทำให้ไม่ทราบถึงผลของการใช้ผลิตภัณฑ์จากเทียนเกล็ดหอยในระยะยาว ได้แก่ ความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ การสะสมจนเกิดพิษในร่างกาย และประสิทธิภาพที่อาจลดลงหรือเพิ่มขึ้นในระยะยาว หรือผลในการช่วยลดอัตราการตาย เป็นต้น อีกทั้งการศึกษานี้หลายฉบับ ไม่ได้ระบุถึงปริมาณที่แน่นอนในการใช้ผลิตภัณฑ์จากเทียนเกล็ดหอย

ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือด อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่ศึกษาในมุมมองอื่น ๆ ได้แก่ ด้านเศรษฐศาสตร์ เช่น การเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness evaluation) และด้านคุณภาพชีวิต (Quality of Life) เป็นต้น เพื่อเปรียบเทียบประโยชน์ที่นำมาใช้รักษาร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดต่อไป

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานในการศึกษานี้พบว่า การใช้เทียนเกล็ดหอยร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดในเลือดสามารถลดระดับ LDL และ TC ได้อาจพิจารณาใช้เป็นยาทางเลือกรักษาร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดในเลือดต่อไป เพื่อช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

References

- Agrawal AR, Tandon M, Sharma PL. Effect of combining viscous fibre with lovastatin on serum lipids in normal human subjects. *Int J Clin Pract* 2007;61(11):1812-8.
- Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;71(2):472-9.
- Brown L, Rosner B, Willett WW, et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69(1):30-42.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32(11):1345-61.
- Davidson JA, Parkin CG. Is hyperglycemia a causal factor in cardiovascular disease?. *Diab Care*. 2009; 32 (Suppl 2): s331-s333
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American heart association/ national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol* 2006;21(1):1-6.
- Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928 doi: 10.1136/bmj.d5928
- Higgins, JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011): The Cochrane Collaboration; 2011 [online]. 2011[cited Nov 11, 2017] Available from: www.cochrane-handbook.org.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of report of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Trials* 1996; 17:1-12.
- Maciejko JJ, Brazg R, Shah A, et al. Psyllium for the reduction of cholestyramine-associated gastrointestinal symptoms in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Arch Fam Med* 1994; 3(11):955-60.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151: 264-8.
- Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1161-6.
- Olson BH, Anderson SM, Becker MP, et al. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. *J Nutr* 1997;127(10):1973-80.
- Pal S, Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obes Rev*. 2012;13(11):1034-47.
- Sahebkar A. Are curcuminoids effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytother Res* 2014; 28(5):633-42.
- Spence JD, Huff MW, Heidenheim P, et al. Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1995;123(7):493-9.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey CN, Blum
CB, Robert H, *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on
the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce
Atherosclerotic Cardiovascular *Risk in Adults*.
Circulation. 2013;01.cir.0000437738.63853.7a

US Food and Drug Administration. [homepage on the
Internet]. Title 21--food and drugs chapter I--food
and drug administration department of health and
human services subchapter b--food for human
consumption. [updated 2017 Aug 14; cited 2017
Apr 28]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=101.81>.