จดหมายถึงบรรณาธิการ

วันที่ 5 กรกฎาคม 2564
เรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19
เรียน บรรณาธิการวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก (นายแพทย์วิชัย โชควิวัฒน)

ตามที่วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกได้ตีพิมพ์บทความ เรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในวารสารนี้ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 โดยบทความนี้ระบุไว้สั้นๆ โดยสรุปว่ามีการวิจัยรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับฟ้าทะลายโจร (มี andrographolide 180 มก. ต่อวัน) จำนวน 309 ราย และผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจรจำนวน 526 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจรเปลี่ยนเป็นมีอาการรุนแรงขึ้น (เช่น ปอดอักเสบ ใส่ท่อช่วยหายใจ) จำนวน 77 ราย (14.64%) ส่วนผลดังกล่าวพบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจรจำนวน 3 ราย (0.97%) โดยฟ้าทะลายโจรลดผลเสียดังกล่าวได้ 94.3% โดยมี number needed to treat = 7.32 และบทความระบุว่ากรมแพทย์แผนไทยดำเนินการขยายผลการศึกษาด้วยการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อเพิ่มระดับความน่าเชื่อถือให้มากขึ้นซึ่งรวบรวมอาสาสมัครได้ครบแล้วโดยอยู่ระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูล นั้น

ในการนี้ ข้าพเจ้าขอสอบถาม ให้ข้อมูลและความเห็นเกี่ยวกับการวิจัยการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ที่รายงานในวารสารดังกล่าว ดังนี้

1. รายงานผลการวิจัยในผู้ป่วย 309 รายที่ได้รับฟ้าทะลายโจร และผู้ป่วย 526 รายที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร

1.1. โครงการวิจัยนี้มีข้อเสนอโครงการวิจัยและแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนแล้วหรือไม่

1.2. รายงานผลการวิจัยนี้ได้รับการทบทวนจากผู้ใด (Peer Review) ก่อนการตีพิมพ์หรือไม่ตามนโยบายการตีพิมพ์บทความของวารสารนี้

1.3. ข้อมูลส่วนหนึ่งของผลการวิจัยนี้ได้ถูกนำเสนอและเผยแพร่ต่อสาธารณชน เช่น การประชุมวิชาการแบบ online เมื่อวันที่ 17 มิถุนายน 2564 และผลการวิจัยดังกล่าวได้ถูกนำไปเป็นนโยบายใช้ฟ้าทะลายโจรรักษาผู้ป่วย COVID-19 แล้ว แต่ BBC News (ไทย) https://www.bbc.com/thai/thailand-57451194 กล่าวว่า “ราชกิจจานุเบกษา ประกาศเพิ่มฟ้าทะลายโจรในบัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร เพื่อใช้รักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยอาการน้อย ท่ามกลางความกังวลของแพทย์แผนปัจจุบันว่าข้อมูลการวิจัยยังไม่เป็นที่ประจักษ์” การพิจารณาผลการวิจัยว่าเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ จำเป็นต้องทราบระเบียบวิธีวิจัยของการทำวิจัยและวิธีการวิเคราะห์ข้อมูลผลการวิจัยจึงจะทราบได้ว่าผลการวิจัยถูกต้องและเชื่อถือได้หรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายงานนี้มีจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มต่างกันมาก (309 ราย และ 526 ราย) ดังนั้น ข้าพเจ้าจึงขอทราบข้อมูลและเสนอความเห็น/ข้อสังเกต ดังนี้

1.3.1. บทความนี้ไม่มีรายละเอียดของวิธีการวิจัย เช่น รูปแบบการวิจัย สมมติฐานของการวิจัย การคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion Criteria และ Exclusion Criteria) การคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่เหมาะสม การ

พิจารณาว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับหรือไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร นิยามของตัวแปรต่างๆ (เช่น pneumonia) การปฏิบัติต่อผู้ป่วยที่ร่วมโครงการ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยและการลงข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล

1.3.2. บทความนี้ไม่ได้แสดงการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานและลักษณะของโรคโควิด-19 ของผู้ป่วย 309 ราย และ 526 รายว่ามีลักษณะคล้ายคลึงกันหรือไม่ รายงานผลการวิจัยเปรียบเทียบผลการรักษาที่ดีต้องแสดงลักษณะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก่อนวิเคราะห์ผลเสมอ

1.3.3. จำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาและจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการรุนแรง เช่น ปอดอักเสบ ใส่ท่อช่วยหายใจ มีความสับสน กล่าวคือ

-รายงานนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงขึ้น เช่น ปอดอักเสบ ใส่ท่อช่วยหายใจ ต่อผู้ป่วยทั้งหมด คือ 3/309 (0.97%) และ 77/526 (14.6%)

-ข้อมูลในตารางที่ 1 ซึ่งน่าจะเป็นข้อมูลของโครงการนี้ด้วย มีจำนวนผู้ป่วย pneumonia ต่อผู้ป่วยทั้งหมด คือ 2/278 (0.72%) และ 72/310 (23.2%)

ตารางที่ 1

Patient's characteristic Summary

Palang Chosiri, PhD.

Table 1 Patients' baseline characteristics.

	Non-exposure (n = 310)	Exposure (n = 278)	P-value
Sex, male	37.7% (117)	38.8% (108)	0.7832
Age (years)	38 (27 – 46)	36 (28 – 47)	0.6788
Body weight (kg)	60 (53 – 70)	61.5 (53.8 – 70)	0.6788
Height (cm)	160 (155 – 167)	160 (156 – 168)	0.2841
Body mass index (kg/m^2)	23.4 (20.7 – 26.8)	23.5 (20.8 – 26.6)	0.8942
Systolic blood pressure (mmHg)	126 (115 – 137)	125 (114 – 139)	0.9986
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 (75 – 92)	78 (70 – 84)	**<0.0001**
Pulse (beats/min)	92 (82 – 101)	84 (78 – 94)	**<0.0001**
Body temperature (°C)	36.3 (36.0 – 36.7)	36.5 (36.3 – 36.9)	**<0.0001**
Respiratory rate (/min)	20 (20 – 20)	20 (20 – 20)	0.8416

Values are given as median (inter-quantile range) with non-parametric P-values (Mann-Whitney test) when comparing continuous variables; and as n(%) with P-values (Fisher's exact test) when comparing categorical variables.

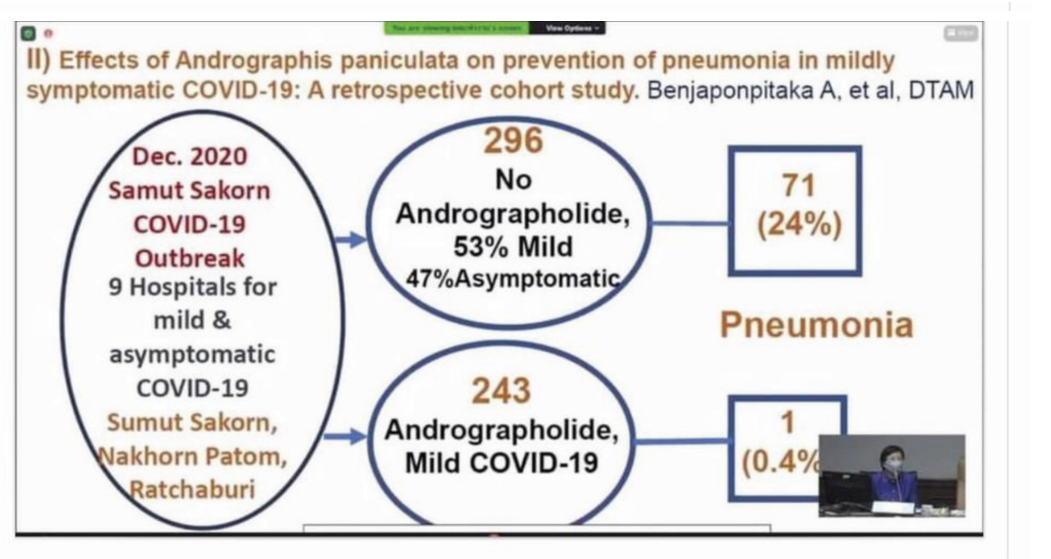
Table 2 Contingency tables of the pneumonia outcome after administered with *Andrographis paniculate*'s extract.

	No pneumonia	pneumonia	Total
Exposed	276	2	278
Non-Exposed	238	72	310
Total	514	74	588

Statistical results:

- There was significantly different on the pneumonia outcome when patients received *Andrographis paniculate*'s extract (p-value < 0.0001, using Fisher's exact test)
- Relative risk of developing pneumonia when receiving *Andrographis paniculate*'s extract is 0.03098 (95% CI: 0.008403 – 0.1128).
- Odds ratio of developing pneumonia when receiving *Andrographis paniculate*'s extract is 0.02395 (95% CI: 0.005722 – 0.08511).

-ข้อมูลในรูปที่ 1 ซึ่งน่าจะเป็นข้อมูลของโครงการนี้ด้วย มีจำนวนผู้ป่วย pneumonia ต่อผู้ป่วยทั้งหมด คือ 1/243 (0.4%) และ 71/296 (24%)



ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยจาก 3 แหล่งดังกล่าวซึ่งไม่เท่ากันและอัตราการเกิด pneumonia ในกลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจรแปรผันตั้งแต่ 14.6% ถึง 24% ซึ่งชี้แนะว่าน่าจะมี selection bias จึงอยากทราบเหตุผลของความแตกต่างกันของจำนวนผู้ป่วย pneumonia และจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในข้อมูลทั้ง 3 ชุดดังกล่าว

อนึ่ง รายงานการศึกษาในวารสารนี้ระบุชื่อโรงพยาบาล 9 แห่งไว้ชัดเจน แต่จำนวนและชื่อโรงพยาบาลในรูปที่ 1 มีความสับสนว่าเป็นจำนวนผู้ป่วยจากกี่โรงพยาบาล หากพิจารณาข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่เกิด pneumonia และผู้ป่วยทั้งหมดจากรายงานนี้ (3/309 รายที่ได้ฟ้าทะลายโจร และ 77/526 รายที่ไม่ได้ฟ้าทะลายโจร) กับจำนวนผู้ป่วยที่เกิด pneumonia และผู้ป่วยทั้งหมดจากรูปที่ 1 (1/243 รายที่ได้ฟ้าทะลายโจร และ 71/296 รายที่ไม่ได้ฟ้าทะลายโจร) แสดงว่าข้อมูลอัตราการเกิด pneumonia ในผู้ป่วยในรายงานนี้ที่ไม่อยู่ในรูปที่ 1 คือ (3-1)/(309-243) = 3% ในกลุ่มที่ได้ฟ้าทะลายโจร และ(77-71)/(526-296) = 2.6% ในกลุ่มที่ไม่ได้ฟ้าทะลายโจร ซึ่งอัตราการเกิด pneumonia ในผู้ป่วยดังกล่าว (3% vs. 2.6%) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ด้วย Fisher exact test (p=0.5 ชนิด 1-tailed และ p=1 ชนิด 2-tailed)

1.3.4. รายงานนี้ระบุว่า “number needed to treat = 7.32 หมายถึงการให้ฟ้าทะลายโจรในผู้ป่วยโควิดทุกๆ 8 คนจะสามารถลดการเกิดเป็นภาวะปอดอักเสบได้ 1 คน” เป็นข้อความไม่ถูกต้อง หากต้องการพรรณนาข้อมูล number needed to treat = 7.32 ต้องระบุว่า “การให้ฟ้าทะลายโจรในผู้ป่วยโควิดจำนวน 8 คนจะลดการเกิดเป็นภาวะปอดอักเสบได้เพิ่มขึ้นจากการไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร 1 คน”

1.3.5. ตารางที่ 1 แสดงว่าลักษณะบางประการของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มแตกต่างกัน และไม่ได้เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของโรคและผลการตรวจ (เช่น Chest X-Ray) ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ก่อนการรักษา ส่วน Respiratory Rate ของผู้ป่วยแทบทุกราย คือ 20 ครั้งต่อนาทีซึ่งไม่น่าเป็นไปได้ ทำให้ไม่แน่ใจความถูกต้องและความเชื่อถือได้ของข้อมูล

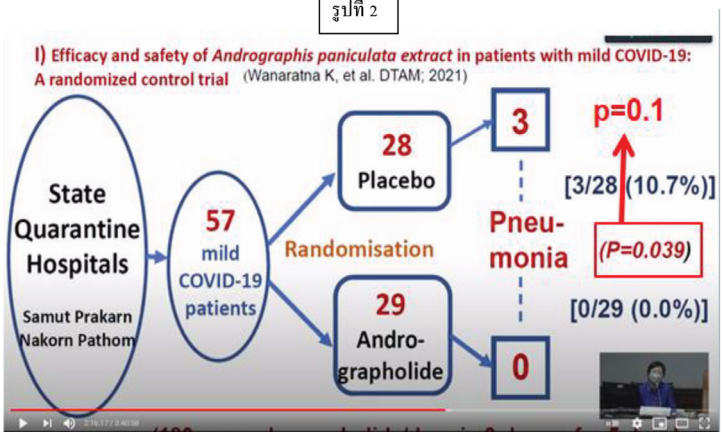
2. รายงานผลการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ

บทความ เรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 ระบุว่ากรมแพทย์แผนไทยดำเนินการขยายผลการศึกษาด้วยการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อเพิ่มระดับความน่าเชื่อถือให้มากขึ้นซึ่งรวบรวมอาสาสมัครได้ครบแล้วโดยอยู่ระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูลนั้น

การประชุมที่จัดโดยกองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมและการบริการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขเมื่อวันที่ 15 พฤษภาคม 2564 มีการนำเสนอวิธีการวิจัยและผลการวิจัยเรื่อง การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของสารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาดสูงต่อระยะเวลาการหายจากอาการป่วยในผู้ป่วยโรคโควิด-19: การศึกษาแบบปกปิดสองทางและมีกลุ่มควบคุม โดยใช้รูปแบบการวิจัยที่ดีมาก คือ Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการน้อยโดยมีสมมติฐานหลัก (primary outcome) ว่าผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับฟ้าทะลายโจร (มี andrographolide $\geq$ 20 mg/capsule) นาน 5 วัน ทำให้ระยะเวลาของอาการสั้นลงอย่างน้อย 2 วัน ซึ่งต้องการผู้ป่วยกลุ่มละ 30 คน (ยอมรับ type I error 5% ชนิด 2-sided และ type II error 20%) ผลการวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร (29 คน) และ Placebo (28 คน) พบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ยกเว้นค่าเฉลี่ยของ hsCRP ในกลุ่ม Placebo มากกว่ากลุ่มฟ้าทะลายโจรโดยมีค่า p=0.0327) อาการและอาการแสดงทางคลินิก (ได้แก่ ไข้, ไอ, เจ็บคอ, มีเสมหะ, มีน้ำมูก, ปวดกล้ามเนื้อ, หายใจลำบาก, ปวดศีรษะและถ่ายเหลว) ในวันที่ 5 หลังการรักษามีน้อยกว่าวันแรกอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่อาการและอาการแสดงทางคลินิกดังกล่าวไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ Placebo และฟ้าทะลายโจรจากการประเมินวันที่ 1, 3 และ 5 และผู้นำเสนอแจ้งว่าระยะเวลาของอาการในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน พบผู้ป่วย 3 รายในกลุ่ม Placebo และ 0 รายในกลุ่มฟ้าทะลายโจรเกิด pneumonia (ไม่มีนิยามของ pneumonia และ pneumonia ไม่ใช่ primary outcome ของโครงการนี้) ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.1 จากการวิเคราะห์ด้วย Fisher exact test ทั้งชนิด 1-tailed และ 2-tailed) อัตราของผลตรวจ RT-PCR เป็นบวกในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มวันที่ 1 (58.6% vs. 64.2%) และวันที่ 5 (34.4% vs. 57.1%) ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ค่าเฉลี่ยของ hsCRP ระหว่างกลุ่มในวันที่ 1, 3 และ 5 มีความแตกต่างกันด้วยค่า p=0.0874, 0.0108 และ 0.0138 ตามลำดับ (ค่าเฉลี่ยของ hsCRP ในกลุ่ม Placebo มากกว่ากลุ่มฟ้าทะลายโจรก่อนเริ่มรักษาอยู่แล้วด้วยค่า p=0.0327) และฟ้าทะลายโจรขนาดดังกล่าวมีความปลอดภัย ดังนั้น ผลการวิจัยที่ใช้รูปแบบการวิจัยที่ดีมากนี้แสดงถึงความปลดภัยของการใช้ฟ้าทะลายโจรขนาดดังกล่าว 5 วัน แต่ยังไม่พบว่าการใช้ฟ้าทะลายโจรขนาดดังกล่าว 5 วันมีประสิทธิผล (clinical benefit) ในการลดระยะเวลาและความรุนแรงของลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

การนำเสนอผลงานวิจัยนี้ในการประชุมวิชาการแบบ online เมื่อวันที่ 17 มิถุนายน 2564 นำเสนออัตราการเกิด pneumonia ดังแสดงในรูปที่ 2 ที่ระบุว่าอัตราการเกิด pneumonia ในกลุ่มฟ้าทะลายโจร คือ 0/29 (0%) และกลุ่ม Placebo คือ 3/28 (10.7%) โดยมีค่า p=0.039 (แตกต่างกันอย่าง**มีนัยสำคัญทางสถิติ**) ซึ่งไม่ถูกต้องเพราะค่า p ของ 0/29 vs. 3/28 ควรเป็น 0.1 (แตกต่างกันอย่าง**ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ**)

รูปที่ 2



ดังนั้น ข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิผลของฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 จากบทความเรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 ที่พบว่าฟ้าทะลายโจรมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 จึงเป็นข้อมูลที่มี strength of evidence ต่ำและน่าจะมี selection bias ขณะที่ข้อมูลจากการวิจัย เรื่อง การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของสารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาดสูงต่อระยะเวลาการหายจากอาการป่วยในผู้ป่วยโรคโควิด-19: การศึกษาแบบปกปิดสองทางและมีกลุ่มควบคุม ที่มี strength of evidence สูง ยังไม่พบว่าฟ้าทะลายโจรมีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 จึงยังไม่ควรเสนอให้ใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 โดยอาศัยข้อมูลที่มี strength of evidence ต่ำและน่าจะมี selection bias ดังกล่าว

จึงเรียนมาเพื่อทราบ พิจารณา และแจ้งให้ทราบด้วยจักเป็นพระคุณยิ่ง

ปล.

1. ข้าพเจ้ามิได้มีอคติกับการใช้สมุนไพรรักษาโรค ข้าพเจ้าเป็นคนแรกๆ ที่วิจัย efficacy & safety ของสมุนไพรด้วยวิธีการวิจัยที่เหมาะสม คือ Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial มาตลอด 30 ปี กับสมุนไพรหลายชนิดโดยพบประโยชน์ของสมุนไพรเพียงบางชนิดในบางโรค คือ ฟ้าทะลายโจรในโรคหวัด (น่าจะเป็นฤทธิ์ต้านการอักเสบแต่ไม่ใช่ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย) ขมิ้นชันรักษา dyspepsia, ชุมเห็ดเทศรักษาท้องผูก สารสกัดขมิ้นชันรักษาข้อเข่าเสื่อม เถาวัลย์เปรียงรักษาข้อเข่าเสื่อม ส่วนสมุนไพรอีกหลายชนิดที่มีการ claim ว่ารักษาโรคหลายโรคได้พบว่าไม่มีประโยชน์ ผลการวิจัยสมุนไพรที่กล่าวข้างต้นได้ตีพิมพ์ อ้างอิง และได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาสมุนไพรที่เป็นยาหลักแห่งชาติ ทำให้มีการใช้สมุนไพรดังกล่าวอย่างแพร่หลายมานานมาก แต่สมุนไพรบางชนิดยังใช้น้อย คือ สารสกัดขมิ้นชันรักษาข้อเข่าเสื่อม เพราะสารสกัดขมิ้นชันขององค์การเภสัชกรรมมีราคาแพงกว่า NSAIDS มาก เถาวัลย์เปรียงรักษาข้อเข่าเสื่อมเพราะต้องใช้ลำต้นของพืชมาทำเป็นยา หากสนใจรายละเอียดของการวิจัยสามารถอ่านงานวิจัยฉบับเต็มได้โดยค้นจาก PubMed/Scopus ที่มีรายงานผลการวิจัยในวารสารต่างชาติ และ จพสท. (Thamlikitkul V)

แต่การที่ข้าพเจ้าแสดงความเห็น เรื่อง การใช้ฟ้าทะลายโจรรักษาโรคโควิด-19 ดังกล่าวข้างต้นเนื่องจากพิจารณาแล้วว่าหลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่หนักแน่นเพียงพอที่จะสรุปว่าฟ้าทะลายโจรมีประสิทธิผลในการรักษาโรคโควิด-19

2. การรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 หลายชนิดเคยพบว่าได้ผลดีหรือน่าจะได้ผลดี (เช่น hydroxychlorquine, anti-HIV drugs, azithromycin) ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายรวมทั้งอยู่ในแนวทางการรักษาโรคโควิด-19 ของประเทศไทยด้วย แต่การรักษาดังกล่าวก็ถูกยกเลิกภายหลังจากการวิจัยที่มีความถูกต้องและเชื่อถือได้แสดงว่าการรักษาดังกล่าวไม่มีประโยชน์และอาจมีผลเสียด้วย

3. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขฉบับปรับปรุง วันที่ 25 มิถุนายน พ.ศ. 2564 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุขระบุว่า “พิจารณาใช้ฟ้าทะลายโจรในผู้ป่วยที่มีอาการน้อย ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคโควิด-19 ที่รุนแรง และไม่มีข้อห้ามต่อการใช้ ฟ้าทะลายโจร ข้อมูลจาก**การศึกษาเบื้องต้น**พบว่า**อาจช่วย**ลดโอกาสการดำเนินโรคไปเป็นปอดอักเสบได้ ขณะนี้กำลังมีการศึกษาเพิ่มเติม” การสอบถามโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยพบว่าโรงพยาบาลเกือบทั้งหมดมิได้ใช้ฟ้าทะลายโจร แต่มีคนและหน่วยงานจำนวนมากแจ้งให้บุคลากรสาธารณสุขและผู้ป่วยโควิด 19 ใช้ฟ้าทะลายโจรอย่างแพร่หลายด้วยการจำหน่ายและแจกฟ้าทะลายโจร

4. หน้าในของปกหลังของวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 ระบุว่า ข้อสังเกตในการรับข้อมูลสุขภาพด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก คือ

01 ข้อมูลมีความน่าเชื่อถือ – แหล่งที่มาของข้อมูลต้องมีความน่าเชื่อถือและเกี่ยวข้องหรือมีความเชี่ยวชาญในเรื่องนั้นๆ

02 ตรวจสอบข้อมูลได้ – สามารถติดต่อสอบถามข้อมูลได้ตามที่อยู่หรือช่องทางการติดต่อเพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมได้

03 ไม่โฆษณาเกินจริง – ข้อมูลไม่กล่าวอ้างสรรพคุณเกินจริง สามารถพิสูจน์ได้หรือมีพื้นฐานความเป็นจริงทางวิทยาศาสตร์

ดังนั้น ข้าพเจ้าจึงปฏิบัติตามข้อสังเกตทั้ง 3 ข้อที่ระบุไว้ในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกด้วยการส่งจดหมายฉบับนี้ถึงบรรณาธิการวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

(ศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ธรรมลิขิตกุล)
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์ที่เกี่ยวข้องได้ชี้แจงเรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ฉบับที่ 1 ดังนี้

1. รายงานผลการวิจัยในผู้ป่วย 309 รายที่ได้รับฟ้าทะลายโจรและผู้ป่วย 526 รายที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร

1.1. โครงการวิจัยมีข้อเสนอโครงการวิจัยและแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนแล้วหรือไม่

ตอบ เดิมในช่วงการระบาดระลอกธันวาคม 2563 กรมได้มีคำแนะนำในการใช้ฟ้าทะลายโจรในการร่วมรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ระดับรุนแรงน้อยและสนับสนุนยาฟ้าทะลายโจรแก่โรงพยาบาลผู้สนใจทั่วประเทศและขอความร่วมมือบันทึกข้อมูลทางวิชาการเพิ่มเติม ต่อมาในช่วงมีนาคมถึงเมษายน 2564 จึงมีการรวบรวมผลการศึกษาทางวิชาการ และขออนุญาตศึกษาข้อมูลย้อนหลังผ่านเวชระเบียนของโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้อง โดยได้รับความยินยอมของแต่ละโรงพยาบาล และคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาจริยธรรมในมนุษย์ในระดับสาธารณสุขจังหวัดที่เกี่ยวข้อง สามจังหวัด ได้แก่ สมุทรสาคร นครปฐม และราชบุรี

1.2. รายงานผลการวิจัยนี้ได้รับการทบทวนจากผู้ใด (Peer Review) ก่อนการตีพิมพ์ หรือไม่ตามนโยบายการตีพิมพ์บทความของวารสารนี้

ตอบ บทความนี้เป็นการรายงานสังเขปเพื่อให้ทันท่วงทีในการเสนอข้อมูลวิชาการบางส่วนสำหรับตอบโต้สถานการณ์ฉุกเฉิน จึงเป็นความรับผิดชอบหลักของเจ้าของบทความ อนึ่ง ได้รับการตรวจสอบเบื้องต้นจากทีมบรรณาธิการของวารสารแล้ว

1.3. ข้อมูลส่วนหนึ่งของผลการวิจัยนี้ได้ถูกนำเสนอและเผยแพร่ต่อสาธารณชน เช่น การประชุมวิชาการแบบ online เมื่อวันที่ 17 มิถุนายน 2564 และผลการวิจัยดังกล่าวได้ถูกนำไปเป็นนโยบายใช้ฟ้าทะลายโจรรักษาผู้ป่วย COVID-19 แล้ว แต่ BBC News (ไทย) https://www.bbc.com/thai/thailand-57451194กล่าวว่า "ราชกิจจานุเบกษา ประกาศเพิ่มฟ้าทะลายโจรในบัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพรเพื่อใช้รักษาโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยอาการน้อย ท่ามกลางความกังวลของแพทย์แผนปัจจุบันว่า ข้อมูลการวิจัยยังไม่เป็นที่ประจักษ์" การพิจารณาผลการวิจัยว่า เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์จำเป็นต้องทราบระเบียบวิธีวิจัยของการทำวิจัยและวิธีการวิเคราะห์ข้อมูลผลการวิจัยจึงจะทราบได้ว่า ผลการวิจัยถูกต้องและเชื่อถือได้หรือไม่โดยเฉพาะอย่างยิ่ง รายงานนี้มีจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มต่างกันมาก (309 ราย และ 526 ราย) ดังนั้น ข้าพเจ้าจึงขอทราบข้อมูลและเสนอความเห็น/ข้อสังเกต ดังนี้

1.3.1. บทความนี้ไม่มีรายละเอียดของวิธีการวิจัย เช่น รูปแบบการวิจัย สมมติฐานของการวิจัย การคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion Criteria และ Exclusion Criteria) การคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่เหมาะสม การพิจารณาว่า ผู้ป่วยรายใดควรได้รับหรือไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร นิยามของตัวแปรต่าง ๆ (เช่น pneumonia) การปฏิบัติต่อผู้ป่วยที่ร่วมโครงการแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยและการลงข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล

ตอบ บทความเป็นรายงานสังเขป มิใช่ original article รายละเอียดเพิ่มเติมอยู่ในรายงานการศึกษาวิจัยซึ่งขณะนี้กำลังยื่นตีพิมพ์ในวารสาร international journal of infectious disease ผ่าน peer review อยู่ อธิบายเบื้องต้นคือเป็นการศึกษาเชิงสังเกต ไม่ได้เข้าไปรบกวนการรักษาปกติ ในจุดเวลาเดียวกันในการวิเคราะห์ข้อมูล

ย้อนหลังช่วงธันวาคม 2563-มีนาคม 2564 โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากคลัสเตอร์เดียวกันและมีคุณลักษณะพื้นฐานเป็นกลุ่มเดียวกับผู้ที่ได้รับฟ้าทะลายโจร คือผู้ป่วยระดับความรุนแรงน้อยและไม่มีปัจจัยเสี่ยง และใช้วิธีทางสถิติคือ Treatment effect Model เพื่อให้สองกลุ่มเปรียบเทียบกันได้ แล้วดูสัดส่วนผลลัพธ์การเกิดปอดอักเสบระหว่างสองกลุ่มจากเวชระเบียน

1.3.2. บทความนี้ไม่ได้แสดงการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานและลักษณะของโรคโควิด-19 ของผู้ป่วย 309 ราย และ 526 รายว่า มีลักษณะคล้ายคลึงกัน หรือไม่รายงานผลการวิจัยเปรียบเทียบผลการรักษาที่ดีต้องแสดงลักษณะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก่อนวิเคราะห์ผลเสมอ

ตอบ ในรายงานสังเขปเป็นการวิเคราะห์อย่างหยาบ Crude analysis แต่สำหรับการศึกษาวิจัยที่อยู่ในเสวนาวิชาการเป็น retrospective cohort ซึ่งผ่านการ clean up data และใช้ treatment effect model เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มแล้วรายละเอียดอยู่ในบทความตามแนบ

1.3.3. จำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาและจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการรุนแรง เช่น ปอดอักเสบ ใส่ท่อช่วยหายใจ มีความสับสน กล่าวคือ-รายงานนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงขึ้น เช่น ปอดอักเสบ ใส่ท่อช่วยหายใจต่อผู้ป่วยทั้งหมดคือ 3/309 (0.97%) และ 77/526 (14.6%)-ข้อมูลในตารางที่ 1 ซึ่งน่าจะเป็นข้อมูลของโครงการนี้ด้วย มีจำนวนผู้ป่วย pneumonia ต่อผู้ป่วยทั้งหมด คือ 2/278 (0.72%) และ 72/310 (23.2%)-ข้อมูลในรูปที่ 1 ซึ่งน่าจะเป็นข้อมูลของโครงการนี้ด้วย มีจำนวนผู้ป่วย pneumonia ต่อผู้ป่วยทั้งหมด คือ 1/243 (0.4%) และ 71/296 (24%) ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยจาก 3 แหล่งดังกล่าวซึ่งไม่เท่ากันและอัตราการเกิด pneumonia ในกลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจรแปรผัน ตั้งแต่ 14.6% ถึง 24% ซึ่งชี้แนะว่า น่าจะมี selection bias จึงอยากทราบเหตุผลของความแตกต่างกันของจำนวนผู้ป่วย pneumonia และจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในข้อมูลทั้ง 3 ชุดดังกล่าวอนึ่ง รายงานการศึกษาในวารสารนี้ระบุชื่อโรงพยาบาล 9 แห่งไว้ชัดเจน แต่จำนวนและชื่อโรงพยาบาลในรูปที่ 1 มีความสับสนว่า เป็นจำนวนผู้ป่วยจากกี่โรงพยาบาล หากพิจารณาข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่เกิด pneumonia และผู้ป่วยทั้งหมดจากรายงานนี้ (3/309 รายที่ได้ฟ้าทะลายโจร และ 77/526 รายที่ไม่ได้ฟ้าทะลายโจร) กับจำนวนผู้ป่วยที่เกิด pneumonia และผู้ป่วยทั้งหมดจากรูปที่ 1 (1/243 รายที่ได้ฟ้าทะลายโจรและ 71/296 รายที่ไม่ได้ฟ้าทะลายโจร) แสดงว่า ข้อมูลอัตราการเกิด pneumonia ในผู้ป่วยในรายงานนี้ที่ไม่อยู่ในรูปที่ 1 คือ (3-1)/(309-243) = 3% ในกลุ่มที่ได้ฟ้าทะลายโจรและ (77-71)/(526-296) = 2.6% ในกลุ่มที่ไม่ได้ฟ้าทะลายโจร ซึ่งอัตราการเกิด pneumonia ในผู้ป่วยดังกล่าว (3% vs. 2.6%) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ด้วย Fisher exact test (p = 0.5 ชนิด 1-tailed และ p = 1 ชนิด 2-tailed)

1.3.4. รายงานนี้ระบุว่า "number needed to treat = 7.32 หมายถึงการให้ฟ้าทะลายโจรในผู้ป่วยโควิด-19 ทุกๆ 8 คนจะสามารถลดการเกิดเป็นภาวะปอดอักเสบได้ 1 คน" เป็นข้อความไม่ถูกต้อง หากต้องการพรรณนาข้อมูล number needed to treat = 7.32 ต้องระบุว่า "การให้ฟ้าทะลายโจรในผู้ป่วยโควิด-19 จำนวน 8 คนจะลดการเกิดเป็นภาวะปอดอักเสบได้เพิ่มขึ้นจากการไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร 1 คน"

ตอบ ขอตอบรวบว่าระยะเวลาในการนำเสนอข้อมูล และการกำหนดระยะเวลาของทีมฝั่งให้นำเสนอ (ในที่นี้คือ อย.ซึ่งมี อ.วิษณุเป็นผู้ทรงคุณวุฒิอยู่ด้วย) เป็นลำดับเวลาที่กระชั้นชิดไล่เลี่ยกัน ซึ่งอยู่ในระหว่างการจัดการ

ข้อมูล และดำเนินการศึกษากระบวนการตามหลักวิชาการ จึงขอให้ยืนยันผลตามข้อมูลชุดสุดท้ายจากการเสวนาวิชาการ ซึ่งมีการตรวจสอบตามหลักวิจัยเรียบร้อยแล้ว

1.3.5. ตารางที่ 1 แสดงว่า ลักษณะบางประการของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มแตกต่างกัน และไม่ได้เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของโรคและผลการตรวจ (เช่น Chest X-Ray) ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ก่อนการรักษา ส่วน Respiratory Rate ของผู้ป่วยแทบทุกรายคือ 20 ครั้งต่อนาที ซึ่งไม่น่าเป็นไปได้ทำให้ไม่แน่ใจความถูกต้องและความเชื่อถือได้ของข้อมูล

ตอบ ถือเป็นข้อจำกัดสำหรับการศึกษาแบบสังเกตการณ์ซึ่งใช้ secondary data ครับ

2. รายงานผลการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบบทความ เรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 ระบุว่า กรมแพทยแ์ผนไทยดำเนินการขยายผลการศึกษาด้วยการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อเพิ่มระดับความน่าเชื่อถือให้มากขึ้นซึ่งรวบรวมอาสาสมัครได้ครบแล้วโดยอยู่ระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูลนั้น การประชุมที่จัดโดยกองผลิตภัณฑ์สุขภาพนวัตกรรมและการบริการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขเมื่อวันที่ 15 พฤษภาคม 2564 มีการนำเสนอวิธีการวิจัยและผลการวิจัยเรื่องการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของสารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาดสูงต่อระยะเวลาการหายจากอาการป่วยในผู้ป่วยโรคโควิด-19: การศึกษาแบบปกปิดสองทางและมีกลุ่มควบคุม โดยใช้รูปแบบการวิจัยที่ดีมาก คือ Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการน้อยโดยมีสมมติฐานหลัก (primary outcome) ว่า ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่ได้รับฟ้าทะลายโจร (มี andrographolide > 20 mg/capsule) นาน 5 วัน ทำให้ระยะเวลาของอาการสั้นลงอย่างน้อย 2 วัน ซึ่งต้องการผู้ป่วยกลุ่มละ 30 คน (ยอมรับ type I error 5% ชนิด 2-sided และ type II error 20%)ผลการวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร (29 คน) และ Placebo (28 คน) พบว่า ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ยกเว้นค่าเฉลี่ยของ hsCRP ในกลุ่ม Placebo มากกว่า กลุ่มฟ้าทะลายโจรโดยมีค่า p = 0.0327) อาการและอาการแสดงทางคลินิก (ได้แก่ ไข้, ไอ, เจ็บคอ, มีเสมหะ, มีน้ำมูก, ปวดกล้ามเนื้อ, หายใจลำบาก, ปวดศีรษะและถ่ายเหลว) ในวันที่ 5 หลังการรักษามีน้อยกว่าวันแรกอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่อาการและอาการแสดงทางคลินิกดังกล่าวไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ Placebo และฟ้าทะลายโจรจากการประเมินวันที่ 1, 3 และ 5และผู้นำเสนอแจ้งว่า ระยะเวลาของอาการในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน พบผู้ป่วย 3 รายในกลุ่ม Placebo และ 0 รายในกลุ่มฟ้าทะลายโจรเกิด pneumonia (ไม่มีนิยามของ pneumonia และpneumonia ไม่ใช่primary outcome ของโครงการนี้) ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.1 จากการวิเคราะห์ด้วย Fisher exact test ทั้งชนิด 1-tailed และ 2-tailed) อัตราของผลตรวจ RT-PCR เป็นบวกในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม วันที่ 1 (58.6% vs. 64.2%) และวันที่ 5 (34.4% vs. 57.1%) ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ค่าเฉลี่ยของ hsCRP ระหว่างกลุ่มในวันที่ 1, 3 และ 5 มีความแตกต่างกันด้วยค่า p = 0.0874, 0.0108 และ 0.0138 ตามลำดับ (ค่าเฉลี่ยของ hsCRP ในกลุ่ม Placebo มากกว่า กลุ่มฟ้าทะลายโจรก่อนเริ่มรักษาอยู่

แล้วด้วย ค่า *p* = 0.0327) และฟ้าทะลายโจรขนาดดังกล่าวมีความปลอดภัย ดังนั้น ผลการวิจัยที่ใช้รูปแบบการวิจัยที่ดีมากนี้แสดงถึงความปลอดภัยของการใช้ฟ้าทะลายโจรขนาดดังกล่าว 5 วัน แต่ยังไม่พบว่าการใช้ฟ้าทะลายโจรขนาดดังกล่าว 5 วัน มีประสิทธิผล (clinical benefit) ในการลดระยะเวลาและความรุนแรงของลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย การนำเสนอผลงานวิจัยนี้ในการประชุมวิชาการแบบ online เมื่อวันที่ 17 มิถุนายน 2564 นำเสนออัตราการเกิด pneumonia ดังแสดงในรูปที่ 2 ที่ระบุว่า อัตราการเกิด pneumonia ในกลุ่มฟ้าทะลายโจรคือ 0/29 (0%) และกลุ่ม Placeboคือ 3/28 (10.7%) โดยมีค่า p = 0.039 (แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) ซึ่งไม่ถูกต้อง เพราะค่า *p* ของ 0/29 vs. 3/28 ควรเป็น 0.1 (แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

ตอบ การคำนวณค่าทางสถิติกรณีของความแตกต่างการเกิดปอดอักเสบ โดยปกติในตาราง 2 x 2 หากมีเซลล์ที่มีค่า 0 จะไม่สามารถคำนวณได้ จึงมีการแนะนำจากนักสถิติให้ใช้การ take natural logarithm เพื่อให้คำนวณแทน

[จดหมายฉบับที่ 2]

วันที่ 5 สิงหาคม 2564

เรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19

เรียน บรรณาธิการวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก (นายแพทย์วิชัย โชควิวัฒน)

ตามที่ข้าพเจ้าได้ส่งจดหมายลงวันที่ 5 กรกฎาคม 2564 ถึงท่านเพื่อสอบถามและแสดงความเห็นต่อบทความเรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 นั้น

ในการนี้ ท่านได้ส่งคำชี้แจงจากผู้เกี่ยวข้องและ Manuscript เรื่อง Effects of *Andrographis paniculata* in the treatment of early-stage COVID-19: A retrospective cohort study ที่ผู้เกี่ยวข้องส่งไปรับการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร International Journal of Infectious Diseases มาให้ข้าพเจ้านั้น

ข้าพเจ้าขอสอบถามและเสนอความคิดเห็นต่อเนื่องและเพิ่มเติม ดังนี้

1. รายงานผลการวิจัยในผู้ป่วย 309 รายที่ได้รับฟ้าทะลายโจร และผู้ป่วย 526 รายที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร

1.1. ข้อเสนอโครงการวิจัย แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย และการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

ผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่า "เดิมในช่วงการระบาดระลอกธันวาคม 2563 กรมได้มีคำแนะนำในการใช้ฟ้าทะลายโจรในการร่วมรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ระดับรุนแรงน้อยและสนับสนุนยาฟ้าทะลายโจรแก่โรงพยาบาลผู้สนใจทั่วประเทศ และขอความร่วมมือบันทึกข้อมูลทางวิชาการเพิ่มเติม ต่อมาในช่วงมีนาคมถึงเมษายน 2564 จึงมีการรวบรวมผลการศึกษาทางวิชาการ และขออนุญาตศึกษาข้อมูลย้อนหลังผ่านเวชระเบียนของโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้อง โดยได้รับความยินยอมของแต่ละโรงพยาบาล และคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาจริยธรรมในมนุษย์ในระดับสาธารณสุขจังหวัดที่เกี่ยวข้อง สามจังหวัด ได้แก่ สมุทรสาคร นครปฐม และราชบุรี" แต่ใน Manuscript ระบุว่า "Ethical review: The data presented here were recorded during routine clinical practice. This study was approved by the Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, Thailand. All data were de-identified prior to analysis and that the authors had all necessary administrative permissions to access the data." ซึ่งไม่สอดคล้องกับข้อความที่ชี้แจงมา

ก. ข้าพเจ้าขอทราบข้อเสนอโครงการวิจัย แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form) และเอกสารการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนระดับสาธารณสุขจังหวัดที่เกี่ยวข้องสามจังหวัด ได้แก่ สมุทรสาคร นครปฐม และราชบุรี ตามที่ระบุไว้

ข. บทความนี้ระบุไว้ที่หน้า 231 ว่าดำเนินการใน 9 โรงพยาบาล ข้าพเจ้าอยากทราบข้อมูลเกี่ยวกับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลอื่นอีก 5-6 แห่ง เนื่องจากผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่า "ได้รับความยินยอมจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาจริยธรรมในมนุษย์ในระดับสาธารณสุขจังหวัดที่เกี่ยวข้อง

สามจังหวัด ได้แก่ สมุทรสาคร นครปฐม และราชบุรี”

1.2. การตีพิมพ์บทความโดยไม่ได้รับการทบทวนจากบุคคลที่ 3 (peer review)

ผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่า “บทความนี้เป็นการรายงานสังเขปเพื่อให้ทันท่วงทีในการเสนอข้อมูลวิชาการบางส่วนสำหรับตอบโต้สถานการณ์ฉุกเฉิน จึงเป็นความรับผิดชอบหลักของเจ้าของบทความ อนึ่ง ได้รับการตรวจสอบเบื้องต้นจากทีมบรรณาธิการของวารสารแล้ว”

ข้าพเจ้าเห็นว่าประเด็นนี้เป็นสิทธิ์ของบรรณาธิการวารสารที่สามารถดำเนินการตามที่เห็นสมควร แต่บทความทุกประเภทที่จะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติระดับสากลต้องได้รับการทบทวนจากบุคคลที่ 3 แล้วเสมอก่อนตีพิมพ์

1.3. จำนวนผู้ป่วยที่รับไว้ศึกษาในโครงการ

เอกสารที่เกี่ยวข้องกับจำนวนผู้ป่วยที่รับไว้ศึกษาในโครงการมี 3 ฉบับ คือ 1) บทความในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 (จำนวนผู้ป่วย 309 ราย และ 526 ราย) 2) เอกสารของ Palang Chosiri (จำนวนผู้ป่วย 278 ราย และ 310 ราย) และ 3) Manuscript (จำนวนผู้ป่วย 243 ราย และ 296 ราย) ซึ่งเอกสาร 3 ฉบับนี้มีจำนวนผู้ป่วยไม่เท่ากัน โดยผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่า “ขอให้ยืนยันผลตามข้อมูลชุดสุดท้ายจากการเสวนาวิชาการ ซึ่งมีการตรวจสอบตามหลักวิจัยเรียบร้อยแล้ว” ซึ่งแสดงว่าผู้เกี่ยวข้องให้ยึดจำนวนผู้ป่วยใน manuscript (จำนวนผู้ป่วย 243 ราย และ 296 ราย)

ก. ข้าพเจ้าขอทราบเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยไว้ศึกษาใน 3 เอกสารดังกล่าวข้างต้น

ข. ข้าพเจ้าขอทราบจำนวนผู้ป่วยที่รับไว้ศึกษาใน 3 เอกสารดังกล่าวข้างต้น ดังนี้

บทความในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก *(จำนวนผู้ป่วย 309 ราย และ 526 ราย)*

โรงพยาบาล	**จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร**	**จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร**
รพ. นครปฐม		
รพ. บ้านโป่ง		
รพ. สมุทรสาคร		
รพ. ราชบุรี		
รพ. สมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย		
รพ. กระทุ่มแบน		
รพ. ปทุมธานี		
รพ. แม่ระมาด		
รพ. สมุทรปาการ		
รวม	**309**	**526**

โรงพยาบาล	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร	จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร
รพ. นครปฐม		
รพ. บ้านโป่ง		
รพ. สมุทรสาคร		
รพ. ราชบุรี		
รพ. สมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย		
รพ. กระทุ่มแบน		
รพ. ปทุมธานี		
รพ. แม่ระมาด		
รพ. สมุทรปาการ		
รวม	**278**	**310**

Manuscript (จำนวนผู้ป่วย 243 ราย และ 296 ราย)

โรงพยาบาล รพ. นครปฐม	**จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร**	**จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร**
รพ. ราชบุรี		
รพ. สมุทรสาคร		
รวม	**243**	**296**

เอกสารของ Palang Chosiri (จำนวนผู้ป่วย 278 ราย และ 310 ราย)

ค. ข้าพเจ้าขอทราบเหตุผลและวิธีการเลือกผู้ป่วย 243 ราย และ 296 รายที่ระบุใน manuscript จากผู้ป่วย 309 ราย และ 526 รายที่ระบุในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

2. Manuscript เรื่อง Effects of Andrographis paniculata in the treatment of early-stage COVID-19: A retrospective cohort study

2.1. Introduction ระบุว่า "we performed a retrospective cohort study in 7 government hospitals for early-stage COVID-19 patients" ซึ่งไม่สอดคล้องกับรายงานในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกซึ่งระบุว่า 9 โรงพยาบาล

2.2. Methods มิได้ระบุระบบและวิธีการเลือกผู้ป่วยซึ่งไม่สอดคล้องกับสิ่งที่ปฏิบัติจริงเพราะผู้วิจัยได้เลือกผู้ป่วยที่รายงาน คือ 243 และ 296 คน จากผู้ป่วย 309 และ 526 คน

2.3. ตารางที่ 2 ระบุว่า BMI = basal metabolic rate ซึ่งไม่ถูกต้องเพราะ BMI คือ Body Mass Index

2.4. จำนวนผู้ป่วยกลุ่มไม่ได้รับฟ้าทะลายโจรที่ไม่มีอาการ (asymptomatic) ที่ระบุไว้หลาย ๆ ที่ใน manuscript คือ 140 คน แต่จำนวนผู้ป่วยดังกล่าวในตารางที่ 3 คือ 144 (31+113) คน ข้าพเจ้าอยากทราบว่า

ตัวเลขใดเป็นตัวเลขที่ถูกต้อง

2.5. Results หน้า 6 ระบุว่า “it was reduced to 0.3% (95% CI -0.3, 0.9) in the AP-treatment group และตารางที่ 4 ก็ระบุว่า 0.3 (95% CI -0.3, 0.9)” ข้าพเจ้าอยากทราบว่าค่า 95% CI ด้านต่ำของ 0.3 เป็นลบ (-0.3) ได้อย่างไร

2.6. Abstract ระบุว่า “in the AP-treatment group and control group were 0.3% (95% CI 0.3, 0.8)....” ซึ่งไม่สอดคล้องกับข้อมูลในตารางที่ 4 ดังกล่าวในข้อ 2.5 นอกจากนี้ หากค่า point estimate คือ 0.3 ดังนั้น ค่าด้านต่ำของ 95% CI ของ 0.3 จะเป็น 0.3 ได้อย่างไร

2.7. ข้าพเจ้าอยากทราบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจร คือ AP-extract 180 mg หรือ crude-AP 144 mg of andrographolide per patient per day มีจำนวนกลุ่มละเท่าใดและมีผลการรักษาแตกต่างกันหรือไม่

2.8. รายชื่อของ authors และกลุ่มคนที่กล่าวถึงใน Acknowledgements ไม่มีชื่อคนเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลทั้ง 3 แห่งที่ร่วมโครงการ ข้าพเจ้าจึงขอทราบชื่อคนที่เก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง แห่ง ละ 1 คน

3. รายงานผลการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ

Manuscript เรื่อง Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild COVID-19: A randomized controlled trial ที่ผู้เกี่ยวข้องส่งไปรับการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร International Journal of Infectious Diseases และการนำเสนอของศาสตราจารย์แพทย์หญิงสยมพร ศิรินาวินในการประชุมวิชาการแบบ online เมื่อวันที่ 17 มิถุนายน 2564 ระบุว่า อัตราการเกิด pneumonia ในกลุ่มฟ้าทะลายโจร คือ 0/29 (0%) และกลุ่ม Placebo คือ 3/28 (10.7%) โดยมีค่า p=0.039 (แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) ซึ่งไม่ถูกต้องเพราะค่า p ของ 0/29 vs. 3/28 ควรเป็น 0.1 (แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

ข้อมูลที่ข้าพเจ้าได้รับ (รูปด้านล่าง) และข้อมูลที่ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสยมพร ศิรินาวินแจ้งข้าพเจ้าทางโทรศัพท์รับว่าค่า p=0.039 ไม่ถูกต้อง และผู้เกี่ยวข้องน่าจะวิเคราะห์ข้อมูลใหม่ได้ค่า p=0.112 (รูปด้านล่าง) เนื่องจากข้าพเจ้าระบุเพียง p=0.1 ในจดหมายที่ส่งถึงผู้วิจัยเรื่องนี้ แต่ไม่เคยระบุ p=0.112 และผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่าได้ถอน manuscript เรื่องนี้ออกจากระบบของวารสารที่ได้ส่ง manuscript แล้ว

แต่ผู้เกี่ยวข้องชี้แจงเรื่องนี้ว่า “การคำนวณค่าทางสถิติกรณีของความแตกต่างการเกิดปอดอักเสบ โดยปกติ

ในตาราง 2 × 2 หากมีเซลล์ที่มีค่า 0 จะไม่สามารถคำนวณได้ จึงมีการแนะนำจากนักสถิติให้ใช้การ take natural logarithm เพื่อให้คำนวณแทน”

ก. ข้าพเจ้าขอทราบชื่อนักสถิติที่แนะนำดังกล่าว

ข. ข้าพเจ้าขอทราบเอกสารอ้างอิง เรื่อง natural logarithm ในกรณีนี้

ข. ข้าพเจ้าขอทราบว่าเมื่อวิเคราะห์ด้วย natural logarithm ตามที่ระบุไว้แล้วได้ค่า *p* เท่าใด

จึงเรียนมาเพื่อทราบ พิจารณา และแจ้งให้ทราบด้วยจักเป็นพระคุณยิ่ง

(ศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ธรรมลิขิตกุล)

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์ที่เกี่ยวข้องได้ชี้แจงฉบับที่ 2 ดังนี้

1.1. ข้อเสนอโครงการวิจัย แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย และการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่า "เดิมในช่วงการระบาดระลอกธันวาคม 2563 กรมได้มีคำแนะนำในการใช้ฟ้าทะลายโจรในการร่วมรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ระดับรุนแรงน้อยและสนับสนุนยาฟ้าทะลายโจรแก่โรงพยาบาลผู้สนใจทั่วประเทศและขอความร่วมมือบันทึกข้อมูลทางวิชาการเพิ่มเติม ต่อมาในช่วงมีนาคมถึงเมษายน 2564 จึงมีการรวบรวมผลการศึกษาทางวิชาการ และขออนุญาตศึกษาข้อมูลย้อนหลังผ่านเวชระเบียนของโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้อง โดยได้รับความยินยอมของแต่ละโรงพยาบาล และคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาจริยธรรมในมนุษย์ในระดับสาธารณสุขจังหวัดที่เกี่ยวข้อง สามจังหวัด ได้แก่ สมุทรสาคร นครปฐม และราชบุรี" แต่ใน Manuscript ระบุว่า "Ethical review: The data presented here were recorded during routine clinical practice. This study was approved by the Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, Thailand. All data were de-identified prior to analysis and that the authors had all necessary administrative permissions to access the data." ซึ่งไม่สอดคล้องกับข้อความที่ชี้แจงมา

ตอบ ให้แก้ไขก่อนตอบไปแล้วนะครับว่าสรุปเป็นการขออนุเคราะห์ใช้ข้อมูลทุติยภูมิของสามที่คือ สสจ.ราชบุรี สสจ.สมุทรสาคร และรพ.นครปฐมครับ ไม่ใช้คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์

ข. ข้าพเจ้าขอทราบว่าเมื่อวิเคราะห์ด้วย natural logarithm ตามที่ระบุไว้แล้วได้ค่า *p* เท่าใด

ตอบ หลังจากตรวจสอบกับนักสถิติแล้วใช้ค่าสถิติfisher exact ได้ $P = 0.112$

เบื้องต้นขอตอบเพียงเท่านี้ก่อน เนื่องจากต้องใช้เวลาในการกลับไปย้อนดู dataset และจากสถานการณ์การระบาดของโรคโคโรน่าไวรัส Covid-19 ในปัจจุบัน ทำให้ไม่สามารถนำข้อมูล แฟ้มรายงานผู้ป่วยของโรงพยาบาลทั้ง 9 แห่งออกมาได้ จึงขอเวลารวบรวมข้อมูล และตอบข้อคำถามในฉบับหน้า

ความจริงที่ควรชี้แจง ประเด็นการถอนงานวิจัยทางคลินิกฟ้าทะลายโจร

ตามที่มีข่าวการถอนงานวิจัยเรื่อง การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของฟ้าทะลายโจรสกัดในผู้ป่วยที่เป็น Covid-19 อาการไม่รุนแรง และเป็นการศึกษาเปรียบเทียบอย่างสุ่ม (Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild Covid-19: A randomized controlled trial) ที่เป็นประเด็นร้อนตั้งแต่วันที่ 8 สค. 2564 นั้น ผู้วิจัยได้ให้เหตุผลในการถอนจาก medRxiv ว่า มีความผิดพลาดในการวิเคราะห์ทางสถิติซึ่งสามารถเข้าใจผิดพลาดได้ (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21259912v2: this manuscript has been noticed an error of statistical analysis which could be misleading) และวันต่อมา พญ.อัมพร เบญจพลพิทักษ์ ซึ่งเป็นผู้ประพันธ์บรรณกิจ (corresponding author) ได้ให้สัมภาษณ์กับสถานีไทยพีบีเอส (https://today.line.me/h/v2/article/6kYn092utm source lineshare) พาดหัวข่าวว่า "ไขปม! ถอนงานวิจัยฟ้าทะลายโจร รักษาโควิด เหตุคำนวณเลขผิด" โดยในข้อข่าว ได้อ้างถึงจุดที่มีการคำนวณคลาดเคลื่อนว่า "ในการรายงานครั้งแรกทีมวิจัยคำนวณค่านัยสำคัญอยู่ที่ $p = 0.03$ ในขณะที่ค่าที่ถูกต้องคือ $p = 0.112$"

ทางภาควิชาระบาดวิทยาคลินิกและชีวสถิติ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ได้เข้าไปเกี่ยวข้องงานวิจัยดังกล่าว เนื่องจาก ศ.พญ.สยมพร ศิรินาวิน อดีตหัวหน้าหน่วยระบาดวิทยาคลินิก ได้ขอความช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูล เพราะทีมผู้วิจัยไม่มีความเชี่ยวชาญในด้านนี้ ได้มีการประชุมรับฟังวัตถุประสงค์ และรูปแบบวิธีวิจัย ซึ่งได้ทำเสร็จเรียบร้อยแล้ว และทางเราได้ทักท้วงเรื่องระเบียบวิธีวิจัยที่พอแก้ไขได้ ณ เวลานั้น โดยเฉพาะการวินิจฉัยภาวะปอดอักเสบ ที่อาจเน้นหรือต่างเวลากันระหว่างสองกลุ่ม และได้แนะนำให้ผู้วิจัยทบทวนรวมถึงตรวจสอบความถูกต้องของการวินิจฉัยดังกล่าว เพื่อลดความเอนเอียงในการวัดตัวผลลัพธ์ที่ทำต่างเวลากันระหว่างสองกลุ่มเหล่านี้จะช่วยให้ข้อมูลมีความเหมาะถูกต้องมากขึ้น รวมทั้งเรื่องการขออนุมัติทำวิจัยในคนให้ถูกต้อง

ต่อมาผู้วิจัยได้ยืนยันว่า ได้ตรวจสอบข้อมูลอย่างถูกต้องแล้ว ทางเราได้ทำหน้าที่ตามที่ร้องขอ และ ได้ย้ำกับผู้วิจัยว่าความถูกต้องของข้อมูลเป็นเรื่องที่สำคัญยิ่ง สถิติไม่สามารถช่วยให้ผลออกมาดีได้หากข้อมูลไม่ถูกต้อง ได้วิเคราะห์ข้อมูลตามหลักการทั่วไปของการศึกษาแบบสุ่มควบคุม โดยเปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ตลอดจนอัตราการเกิดปอดอักเสบระหว่างทั้งสองกลุ่ม (pneumonia) ที่ตอบวัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ พบว่า เกิดภาวะปอดอักเสบ 10.7% และ 0% ในกลุ่มควบคุม และกลุ่มฟ้าทะลายโจรตามลำดับ แต่เมื่อเปรียบเทียบทางสถิติ โดยใช้ Fisher's exact พบว่าภาวะปอดอักเสบของทั้งสองกลุ่ม ไม่ต่างกันในทางสถิติที่ค่า $p = 0.112$ ในขณะที่ผู้วิจัยสรุปในรายงานว่า อัตราการเกิดปอดอักเสบต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.03$

อย่างไรก็ตาม ขนาดผลการรักษาที่ต่างกันถึง 10.79 (ช่วงเชื่อมั่น 95% = -22.29, 0.790) น่าจะมีนัยสำคัญทางคลินิก (Clinical significance) ถึงแม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งขึ้นกับขนาดตัวอย่างอย่างมาก และบ่อยครั้งที่การศึกษาที่มีตัวอย่างขนาดใหญ่ ได้ขนาดผลการรักษาขนาดเล็กมาก ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Statistical significance) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้น เราควรพิจารณาผลการศึกษานี้ ประกอบกับผลข้างเคียงของ

ยาฟ้าทะลายโจร เช่นพิษต่อตับหรือไต ความสามารถเข้าถึงยา ที่ผลิตได้เองในประเทศไทย ตลอดจนราคายาที่ไม่แพง มากกว่าให้ความสนใจไปที่นัยสำคัญทางสถิติ

ทีมนักสถิติของภาควิชาฯ ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูล และแนะนำการแปลผล พร้อมทั้งส่งผลการวิเคราะห์ข้อมูลให้กับผู้วิจัย โดยเป็น print out ของโปรแกรมสถิติ STATA ซึ่งมีผลการวิเคราะห์หลากหลาย รวมทั้งตาราง 2x2 ของการเปรียบเทียบ Fisher's exact test นี้ด้วย และได้ย้ำผู้วิจัยแล้วว่าให้ใช้ค่าไหนสำหรับวัตถุประสงค์ต่าง ๆ แต่เกิดความผิดพลาดที่ผู้วิจัยได้หยิบผลค่า *p* value ของการวิเคราะห์อื่นที่ไม่ใช่การเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะปอดอักเสบ เรารู้สึกเสียใจอย่างยิ่ง ในความผิดพลาดครั้งนี้ และขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

อย่างไรก็ตาม ทางภาควิชาฯ เห็นว่า เราไม่ได้วิเคราะห์ข้อมูลผิด แต่เป็นความไม่รู้และทำงานไม่เป็นระบบ หากทีมนักวิจัย ช่วยกันตรวจสอบรายงานอย่างถี่ถ้วนจะไม่เกิดเหตุการณ์เช่นนี้ ประกอบกับ ทีมของภาควิชาฯ ไม่ได้มีส่วนร่วมในการผลิตรายงาน อาจมีการถามบ้างอย่างประปรายในระหว่างเขียน แต่ไม่ได้ตรวจสอบความถูกต้องก่อนส่งตีพิมพ์ เนื่องจากทางทีมวิจัยไม่ได้ส่งมาให้ตรวจสอบ ดังนั้น ผู้วิจัยไม่ควรอย่างยิ่ง ที่ได้ (อ้าง) ให้เหตุผลว่า มีความผิดพลาดในการวิเคราะห์ทางสถิติ ทำความเสียหายให้กับภาควิชาฯ ตลอดจนคณะฯ และอยากเห็นความรับผิดชอบของผู้วิจัย ในการให้ข่าวตามความเป็นจริง ขอชื่นชมที่ผู้วิจัยขอ (ไม่ใช่ถูก) ถอนงานวิจัยออกจาก medRxiv จะชื่นชมมากขึ้นหากแจ้งเหตุผลให้เหมาะสม เช่น มีความผิดพลาดในการรายงานผล จะทำให้บรรยากาศต่าง ๆ ดีขึ้น และหาแนวทางร่วมกันในการแก้ไขต่อไป

อัมรินทร์ ทักขิญเสถียร
หัวหน้าภาควิชาระบาดวิทยาคลินิกและชีวสถิติ
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
10 สิงหาคม 2564

[จดหมายฉบับที่ 3]

วันที่ 20 สิงหาคม 2564

เรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19

เรียน บรรณาธิการวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก (นายแพทย์วิชัย โชควิวัฒน)

ตามที่ข้าพเจ้าได้ส่งจดหมายลงวันที่ 5 สิงหาคม 2564 ถึงท่านเพื่อสอบถามและแสดงความเห็นต่อเนื่องและเพิ่มเติมต่อบทความ เรื่อง รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 และท่านได้ส่งคำชี้แจงส่วนหนึ่งจากผู้เกี่ยวข้องมาให้ข้าพเจ้านั้น

ในการนี้ ข้าพเจ้าขอสอบถามและเสนอความคิดเห็นต่อเนื่องและเพิ่มเติม ดังนี้

1. รายงานผลการวิจัยในผู้ป่วยจำนวน 835 ราย โดยผู้ป่วย 309 รายที่ได้รับฟ้าทะลายโจร และผู้ป่วย 526 รายที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร

1.1. ข้อเสนอโครงการวิจัย แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย และการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

ข้าพเจ้าได้แจ้งและสอบถามผู้เกี่ยวข้องเกี่ยวกับข้อเสนอโครงการวิจัย แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย และการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโครงการนี้ ซึ่งผู้เกี่ยวข้องเคยตอบว่า "เดิมในช่วงการระบาดระลอกธันวาคม 2563 กรมได้มีคำแนะนำในการใช้ฟ้าทะลายโจรในการร่วมรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ระดับรุนแรงน้อยและสนับสนุนยาฟ้าทะลายโจรแก่โรงพยาบาลผู้สนใจทั่วประเทศและขอความร่วมมือบันทึกข้อมูลทางวิชาการเพิ่มเติม ต่อมาในช่วงมีนาคมถึงเมษายน 2564 จึงมีการรวบรวมผลการศึกษาทางวิชาการ และขออนุญาตศึกษาข้อมูลย้อนหลังผ่านเวชระเบียนของโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้อง โดยได้รับความยินยอมของแต่ละโรงพยาบาล และคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาจริยธรรมในมนุษย์ในระดับสาธารณสุขจังหวัดที่เกี่ยวข้องสามจังหวัด ได้แก่ สมุทรสาคร นครปฐม และราชบุรี" แต่ใน Manuscript เรื่อง Effects of *Andrographis paniculata* in the treatment of early-stage COVID-19: A retrospective cohort study ซึ่งเป็นรายงานผู้ป่วยจำนวน 539 รายจากผู้ป่วย 835 รายของรายงานนี้ระบุว่า "Ethical review: The data presented here were recorded during routine clinical practice. This study was approved by the Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, Thailand. All data were de-identified prior to analysis and that the authors had all necessary administrative permissions to access the data." ซึ่งไม่สอดคล้องกับข้อความที่ชี้แจงมา

ก. ข้าพเจ้าขอทราบข้อเสนอโครงการวิจัย แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form) และเอกสารการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนระดับสาธารณสุขจังหวัดที่เกี่ยวข้องสามจังหวัด ได้แก่ สมุทรสาคร นครปฐม และราชบุรี ตามที่ระบุไว้

คำตอบจากผู้วิจัย

ให้แก้ไขก่อนตอบไปแล้วนะครับว่าสรุปเป็นการขออนุเคราะห์ใช้ข้อมูลทุติยภูมิของสามที่คือ สสจ.ราชบุรี สสจ.สมุทรสาคร และรพ.นครปฐมครับ ไม่ใช่คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์

ข้อสังเกต

คำตอบดังกล่าวไม่สอดคล้องกับคำตอบที่ผู้วิจัยเคยแจ้งให้วารสารนี้ทราบตามที่ระบุไว้ในคำถาม

ข. บทความนี้ระบุไว้ที่หน้า 231 ว่าดำเนินการใน 9 โรงพยาบาล ข้าพเจ้าอยากทราบข้อมูลเกี่ยวกับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลอื่นอีก 5-6 แห่ง เนื่องจากผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่า "ได้รับความยินยอมจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาจริยธรรมในมนุษย์ในระดับสาธารณสุขจังหวัดที่เกี่ยวข้องสามจังหวัด ได้แก่ สมุทรสาคร นครปฐม และราชบุรี"

คำตอบจากผู้วิจัย

ไม่มีคำตอบจากผู้วิจัย

1.3. จำนวนผู้ป่วยที่รับไว้ศึกษาในโครงการ

เอกสารที่เกี่ยวข้องกับจำนวนผู้ป่วยที่รับไว้ศึกษาในโครงการมี 3 ฉบับ คือ 1) บทความในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 (จำนวนผู้ป่วย 309 ราย และ 526 ราย) 2) เอกสารของ Palang Chosiri (จำนวนผู้ป่วย 278 ราย และ 310 ราย) และ 3) Manuscript (จำนวนผู้ป่วย 243 ราย และ 296 ราย) ซึ่งเอกสาร 3 ฉบับนี้มีจำนวนผู้ป่วยไม่เท่ากัน โดยผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่า "ขอให้ยืนยันผลตามข้อมูลชุดสุดท้ายจากการเสวนาวิชาการ ซึ่งมีการตรวจสอบตามหลักวิจัยเรียบร้อยแล้ว" ซึ่งแสดงว่าผู้เกี่ยวข้องให้ยึดจำนวนผู้ป่วยใน manuscript (จำนวนผู้ป่วย 243 ราย และ 296 ราย)

ก. ข้าพเจ้าขอทราบเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยไว้ศึกษาใน 3 เอกสารดังกล่าวข้างต้น

ข. ข้าพเจ้าขอทราบจำนวนผู้ป่วยที่รับไว้ศึกษาใน 3 เอกสารดังกล่าวข้างต้น ดังนี้

บทความในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก (จำนวนผู้ป่วย 309 ราย และ 526 ราย)

โรงพยาบาล	**จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร**	**จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร**
รพ. นครปฐม		
รพ. บ้านโป่ง		
รพ. สมุทรสาคร		
รพ. ราชบุรี		
รพ. สมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย		
รพ. กระทุ่มแบน		
รพ. ปทุมธานี		
รพ. แม่ระมาด		
รพ. สมุทรปาการ		
รวม	**309**	**526**

เอกสารของ Palang Chosiri (จำนวนผู้ป่วย 278 ราย และ 310 ราย)

โรงพยาบาล	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร	จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร
รพ. นครปฐม		
รพ. บ้านโป่ง		
รพ. สมุทรสาคร		
รพ. ราชบุรี		
รพ. สมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย		
รพ. กระทุ่มแบน		
รพ. ปทุมธานี		
รพ. แม่ระมาด		
รพ. สมุทรปาการ		
รวม	**278**	**310**

Manuscript (จำนวนผู้ป่วย 243 ราย และ 296 ราย)

โรงพยาบาล รพ. นครปฐม	**จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร**	**จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร**
รพ. ราชบุรี		
รพ. สมุทรสาคร		
รวม	**243**	**296**

ค. ข้าพเจ้าขอทราบเหตุผลและวิธีการเลือกผู้ป่วย 243 ราย และ 296 รายที่ระบุใน manuscript จากผู้ป่วย 309 ราย และ 526 รายที่ระบุในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

คำตอบจากผู้วิจัย

เบื้องต้นขอตอบเพียงเท่านี้ก่อน เนื่องจากต้องใช้เวลาในการกลับไปย้อนดู dataset และจากสถานการณ์การระบาดของโรคโคโรน่าไวรัส Covid-19 ในปัจจุบัน ทำให้ไม่สามารถนำข้อมูล แฟ้มรายงานผู้ป่วยของโรงพยาบาลทั้ง 9 แห่งออกมาได้ จึงขอเวลารวบรวมข้อมูล และตอบข้อคำถามในฉบับหน้า

ข้อสังเกต

ก. คำถามของข้าพเจ้าไม่เกี่ยวข้องกับแฟ้มรายงานผู้ป่วยของโรงพยาบาลทั้ง 9 แห่งเพียงแต่ใช้ข้อมูลจากข้อเสนอโครงการวิจัยและฐานข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ผลการศึกษาเท่านั้น

ข. ข้าพเจ้าสอบถามหลายท่านที่เกี่ยวข้องกับโครงการนี้ได้ข้อมูลที่ไม่สอดคล้องกับข้อมูลผู้ป่วย 309 รายที่ได้รับฟ้าทะลายโจร และผู้ป่วย 526 รายที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร ตามที่ระบุไว้ในในรายงาน

ข้อเสนอแนะ

ข้าพเจ้าเสนอให้บรรณาธิการวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกสอบถามผู้ร่วมโครงการวิจัยจากโรงพยาบาลทั้ง 9 แห่ง และตรวจสอบข้อมูลดิบ (แบบบันทึกข้อมูลที่ลงข้อมูลผู้ป่วยแล้ว หรือ source documents) ของผู้ป่วยแต่ละราย และฐานข้อมูลที่นำมาใช้วิเคราะห์ผลการวิจัยว่าข้อมูลจากผู้ร่วมโครงการจากโรงพยาบาล 9 แห่งและข้อมูลดิบสอดคล้องกับวิธีการวิจัยและผลการวิจัยที่รายไว้ในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 เดือนมกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233 และ Manuscript เรื่อง Effects of *Andrographis paniculata* in the treatment of early-stage COVID-19: A retrospective cohort study หรือไม่ อย่างไร ซึ่งเป็นเรื่องสำคัญมากต่อความถูกต้องและความเชื่อถือของผลงานวิจัยที่พบว่าฟ้าทะลายโจรรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ได้ผลดี

2. Manuscript เรื่อง Effects of *Andrographis paniculata* in the treatment of early-stage COVID-19: A retrospective cohort study

2.1. Introduction ระบุว่า “we performed a retrospective cohort study in 7 government hospitals for early-stage COVID-19 patients” ซึ่งไม่สอดคล้องกับรายงานในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกซึ่งระบุว่า 9 โรงพยาบาล

2.2. Methods มิได้ระบุระบบและวิธีการเลือกผู้ป่วยซึ่งไม่สอดคล้องกับสิ่งที่ปฏิบัติจริงเพราะผู้วิจัยได้เลือกผู้ป่วยที่รายงาน คือ 243 และ 296 คน จากผู้ป่วย 309 และ 526 คน

2.3. ตารางที่ 2 ระบุว่า BMI = basal metabolic rate ซึ่งไม่ถูกต้องเพราะ BMI คือ Body Mass Index

2.4. จำนวนผู้ป่วยกลุ่มไม่ได้รับฟ้าทะลายโจรที่ไม่มีอาการ (asymptomatic) ที่ระบุไว้หลาย ๆ ที่ใน manuscript คือ 140 คน แต่จำนวนผู้ป่วยดังกล่าวในตารางที่ 3 คือ 144 (31+113) คน ข้าพเจ้าอยากทราบว่าตัวเลขใดเป็นตัวเลขที่ถูกต้อง

2.5. Results หน้า 6 ระบุว่า “it was reduced to 0.3% (95% CI -0.3, 0.9) in the AP-treatment group และตารางที่ 4 ก็ระบุว่า 0.3 (95% CI -0.3, 0.9)” ข้าพเจ้าอยากทราบว่าค่า 95% CI ด้านต่ำของ 0.3 เป็นลบ (-0.3) ได้อย่างไร

2.6. Abstract ระบุว่า “in the AP-treatment group and control group were 0.3% (95% CI 0.3, 0.8)....” ซึ่งไม่สอดคล้องกับข้อมูลในตารางที่ 4 ดังกล่าวในข้อ 2.5 นอกจากนี้ หากค่า point estimate คือ 0.3 ดังนั้น ค่าด้านต่ำของ 95% CI ของ 0.3 จะเป็น 0.3 ได้อย่างไร

2.7. ข้าพเจ้าอยากทราบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจร คือ AP-extract 180 mg หรือ crude-AP 144 mg of andrographolide per patient per day มีจำนวนกลุ่มละเท่าใดและมีผลการรักษาแตกต่างกันหรือไม่

2.8. รายชื่อของ authors และกลุ่มคนที่กล่าวถึงใน Acknowledgements ไม่มีชื่อคนเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลทั้ง 3 แห่งที่ร่วมโครงการ ข้าพเจ้าจึงขอทราบชื่อคนที่เก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง ๆ ละ 1 คน

คำตอบจากผู้วิจัย

ไม่มีคำตอบจากผู้วิจัย

3. รายงานผลการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ

Manuscript เรื่อง Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild COVID-19: A randomized controlled trial ที่ผู้เกี่ยวข้องส่งไปรับการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร International Journal of Infectious Diseases และการนำเสนอของศาสตราจารย์แพทย์หญิงสยมพร ศิรินาวินในการประชุมวิชาการแบบ online เมื่อวันที่ 17 มิถุนายน 2564 ระบุว่า อัตราการเกิด pneumonia ในกลุ่มฟ้าทะลายโจร คือ 0/29 (0%) และกลุ่ม Placebo คือ 3/28 (10.7%) โดยมีค่า p=0.039 (แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) ซึ่งไม่ถูกต้องเพราะค่า p ของ 0/29 vs. 3/28 ควรเป็น 0.1 (แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

ข้อมูลที่ข้าพเจ้าได้รับ (รูปด้านล่าง) และข้อมูลที่ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสยมพร ศิรินาวินแจ้งข้าพเจ้าทางโทรศัพท์รับว่าค่า p=0.039 ไม่ถูกต้อง และผู้เกี่ยวข้องน่าจะวิเคราะห์ข้อมูลใหม่ได้ค่า p=0.112 (รูปด้านล่าง) เนื่องจากข้าพเจ้าระบุเพียง p=0.1 ในจดหมายที่ส่งถึงผู้วิจัยเรื่องนี้ แต่ไม่เคยระบุ p=0.112 และผู้เกี่ยวข้องแจ้งว่าได้ถอน manuscript เรื่องนี้ออกจากระบบของวารสารที่ได้ส่ง manuscript แล้ว

แต่ผู้เกี่ยวข้องชี้แจงเรื่องนี้ว่า “การคำนวณค่าทางสถิติกรณีของความแตกต่างการเกิดปอดอักเสบ โดยปกติในตาราง 2 x 2 หากมีเซลล์ที่มีค่า 0 จะไม่สามารถคำนวณได้ จึงมีการแนะนำจากนักสถิติให้ใช้การ take natural logarithm เพื่อให้คำนวณแทน”

ก. ข้าพเจ้าขอทราบชื่อนักสถิติที่แนะนำดังกล่าว

ข. ข้าพเจ้าขอทราบเอกสารอ้างอิง เรื่อง natural logarithm ในกรณีนี้

ข. ข้าพเจ้าขอทราบว่าเมื่อวิเคราะห์ด้วย natural logarithm ตามที่ระบุไว้แล้วได้ค่า p เท่าใด

คำตอบจากผู้วิจัย

หลังจากตรวจสอบกับนักสถิติแล้วใช้ค่าสถิติ fisher exact ได้ P=0.112

ข้อมูลต่อเนื่อง

สังคมได้อภิปรายเกี่ยวกับการถอนงานวิจัยเรื่องนี้จากวารสารนานาชาติอย่างกว้างขวาง ดังนั้น อธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกจึงชี้แจงผลการวิจัยยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ผ่านทาง https://www.facebook.com/fanmoph/videos/556633038690916/ เมื่อวันที่ 9 สิงหาคม 2564 โดยนำเสนอข้อมูลสำคัญ 2 ประเด็น ดังนี้

ประเด็นที่ 1 การถอนงานวิจัย เรื่อง Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild COVID-19: A randomized controlled trial จากวารสารนานาชาติ

ข้อชี้แจง

เรื่องราวของการถอนงานวิจัยออกมาครั้งนี้ พอจะสรุปได้ดังนี้

1) ทีมนักวิจัยของไทย เป็นผู้ตรวจพบความผิดพลาดของสถิติหนึ่งจุดดังกล่าว และขอถอนงานวิจัยออกมาเอง ไม่ได้ถูกปฏิเสธหรือถูกส่งคืนกลับมาจากวารสารการแพทย์

2) ผลการวิจัย เนื้อหาเกือบทั้งหมดยังคงเป็นไปตามรายงานฉบับแรกที่ถอนกลับมา

3) เมื่อได้ปรับปรุงตัวเลขดังกล่าวให้ถูกต้องเรียบร้อยแล้ว ก็จะส่งกลับไปตีพิมพ์ที่วารสารเดิมต่อไป

นั่นแปลว่า สารสกัดจากฟ้าทะลายโจรของไทย ยังมีแนวโน้มที่ดี ที่จะได้ผลในการป้องกันผู้ติดโควิดไม่ให้เกิดปอดอักเสบ และสามารถใช้งานต่อไปได้

อธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกแจ้งว่า “**ทีมนักวิจัยของไทยเป็นผู้ตรวจพบความผิดพลาดของสถิติหนึ่งจุดดังกล่าว และขอถอนงานวิจัยออกมาเอง ไม่ได้ถูกปฏิเสธหรือถูกส่งคืนกลับมาจากวารสารการแพทย์**” ซึ่งไม่เป็นความจริงเพราะข้าพเจ้าเป็นผู้ตรวจพบความผิดพลาดดังกล่าวจากการนำเสนอของศาสตราจารย์แพทย์หญิงสยมพร ศิรินาวิน เมื่อเดือนมิถุนายน 2564 และจาก manuscript เรื่อง Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild COVID-19: A randomized controlled trial ดังนั้น ข้าพเจ้าจึงส่งจดหมายถึงผู้นิพนธ์หลักตั้งแต่วันที่ 29 กรกฎาคม 2564 โดยแจ้งความผิดพลาดนี้และให้คำเสนอแนะแก่ทีมวิจัย ซึ่งทีมวิจัยก็ได้ถอนบทความดังกล่าวจากวารสาร

ข้าพเจ้าได้แจ้งอธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกให้ข้อมูลเรื่องผู้ตรวจพบความผิดพลาดของสถิติที่ถูกต้องให้สังคมทราบทั่วกันว่าผู้ตรวจพบความผิดพลาดของสถิติไม่ใช่ทีมนักวิจัยของไทยแต่เป็นข้าพเจ้า โดยส่ง e mail และจดหมายลงทะเบียนไปยังอธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกตั้งแต่วันที่ 10 สิงหาคม 2564 แต่อธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกยังมิได้ดำเนินการใด ๆ

ประเด็นที่ 2 การรายงานผลการทดลอง

อธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกชี้แจงแก่สื่อมวลชนว่า “เมื่อได้ปรับปรุงตัวเลขดังกล่าวให้ถูกต้องเรียบร้อยแล้ว ก็จะส่งกลับไปตีพิมพ์ที่วารสารเดิมต่อไป” ซึ่งหมายความว่าจะรายงานผลการวิจัยเรื่องฟ้าทะลายโจรป้องกันปอดอักเสบเป็นสำคัญตามที่ระบุไว้ในสไลด์ที่ใช้นำเสนอ

ผลการทดลองพบว่า

1) ปอดอักเสบ

ไม่พบอาการปอดอักเสบเลยในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร 29 ราย แต่พบในกลุ่มยาหลอก 3 ราย จาก 28 ราย คิดเป็น 10.7% เมื่อคำนวณทางสถิติแล้ว โดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติ ที่ p = 0.112 ตรงนี้คือจุดที่คำนวนผิดในการรายงานครั้งแรก ว่ามีนัยสำคัญที่ p = 0.03

2) ตรวจไวรัสคงอยู่ในวันที่ 5

กลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรพบ 10 รายจาก 29 ราย (34.5%) ส่วนในกลุ่มยาหลอกพบไวรัส 16 รายจาก 28 (57.1%)

3) ผู้ที่มีปอดอักเสบ 3 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีการอักเสบเพิ่มขึ้น

4) การใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรดังกล่าว ไม่มีผลข้างเคียงต่อตับ ไต และระบบเลือด

ข้าพเจ้ามั่นใจว่าอธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกทราบดีว่าการวิจัย เรื่อง Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild COVID-19: A randomized controlled trial มีสมมติฐานว่าฟ้าทะลายโจรสามารถลดระยะเวลาของอาการได้ 2 วันเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับฟ้าทะลายโจร (ระยะเวลาของอาการที่ลดลงเป็นผลการวิจัยหลัก หรือ primary outcome) จึงศึกษาผู้ป่วยกลุ่มละประมาณ 30 คนเพื่อพิสูจน์สมมติฐานนี้ แต่ผลการวิจัยไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาและความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่พบผู้ป่วย 3 รายในกลุ่มยาหลอก และ 0 รายในกลุ่มฟ้าทะลายโจรเกิด pneumonia ซึ่ง pneumonia ไม่ใช่ผลการวิจัยหลัก (primary outcome) แต่ข้อมูลที่กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกนำเสนอในรายงานได้นำเฉพาะผลที่พบว่าฟ้าทะลายโจรอาจมีประโยชน์ (ปอดอักเสบ การตรวจพบไวรัส) มาสื่อสาร โดยไม่ได้นำเสนอข้อมูลระยะเวลาและความรุนแรงของโรคที่เป็นผลการวิจัยหลักของโครงการนี้ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้น ข้าพเจ้าจึงแนะนำอธิบดีกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกให้นำเสนอผลงานวิจัยให้ครบถ้วนโดยไม่เลือกรายงานเฉพาะผลการวิจัยเพียงส่วนเดียว และรายงานผลการวิจัยทั้งหมดที่พบในบทความที่จะส่งกลับไปยังวารสารด้วย

อนึ่ง ข้าพเจ้าไม่เคยระบุว่า "ฟ้าทะลายโจรไม่มีประโยชน์ในการรักษาโรคโควิด-19 หรือฟ้าทะลายโจรมีผลเท่ากับยาหลอก" สิ่งที่ข้าพเจ้าสื่อสารมาโดยตลอด คือ "ยังไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าฟ้าทะลายโจรสามารถป้องกันปอดอักเสบในผู้ป่วยโรคโควิด-19" จากข้อมูล 3 ชิ้นดังกล่าวข้างต้น

จึงเรียนมาเพื่อทราบ พิจารณา และดำเนินการตามที่ท่านเห็นสมควร

(ศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ธรรมลิขิตกุล)
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

คำชี้แจงของบรรณาธิการ

ขอขอบคุณศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ธรรมลิขิตกุล ที่ได้มีจดหมายถึงบรรณาธิการเกี่ยวกับบทความเรื่อง **รายงานสังเขปผลการใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19** ที่ตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 มกราคม-เมษายน 2564 หน้า 229-233

โดยที่วารสารฉบับนี้เป็นวารสารราย 4 เดือน เพื่อให้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องได้ตีพิมพ์ในฉบับเดียวกัน จึงได้ขออนุญาตศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ส่งจดหมายให้ผู้รับผิดชอบบทความดังกล่าวได้ชี้แจง ซึ่งผู้รับผิดชอบบทความได้ชี้แจงมาแล้ว บรรณาธิการจึงได้ส่งหนังสือชี้แจงให้ศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ได้รับทราบ ซึ่งศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ได้ส่งจดหมายฉบับที่ 2 สอบถามข้อมูลเพิ่มเติม ซึ่งผู้รับผิดชอบบทความก็ได้ชี้แจงเป็นครั้งที่ 2 ดังปรากฏเนื้อหาสาระที่นำมาตีพิมพ์ทั้งหมดแล้ว

คำชี้แจงของผู้รับผิดชอบบทความได้ตอบคำถามของศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ไปบางส่วนแล้ว น่าเสียดายที่ผู้รับผิดชอบบทความยังไม่สามารถตอบคำถามได้จนเป็นที่กระจ่างทั้งหมด ทั้งนี้ส่วนสำคัญที่เกี่ยวข้องกับเรื่องนี้เรื่องหนึ่งคือ เรื่องการคำนวณทางสถิติ ซึ่งผู้รับผิดชอบบทความยังไม่ได้ตอบคำถามของศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ซึ่งข้อเท็จจริงเรื่องนี้ปรากฏตามเอกสารชี้แจงของหัวหน้าภาควิชาระบาดวิทยาคลินิกและชีวสถิติของคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เพื่อความกระจ่างของเรื่องนี้จึงได้นำเอกสารชี้แจงฉบับนี้ซึ่งมีการเผยแพร่ต่อสาธารณะแล้ว มาตีพิมพ์ไว้ด้วย

ต่อมาศาสตราจารย์นายแพทย์วิษณุ ได้ส่งจดหมายถึงบรรณาธิการฉบับที่ 3 ซึ่งมีเนื้อหากล่าวถึงเรื่องที่เกี่ยวข้องที่ตามมา รายละเอียดปรากฏชัดเจนในจดหมายที่ได้นำมาตีพิมพ์แล้ว และไม่น่าที่บรรณาธิการจะต้องชี้แจงเพิ่มเติม ขอให้ผู้เกี่ยวข้องโปรดพิจารณาว่าจะชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมหรือไม่ เพื่อจะได้นำมาตีพิมพ์เผยแพร่ในฉบับต่อไป

ในส่วนที่เป็นคำถามถึงบรรณาธิการโดยตรงเรื่องการทบทวนบทความ ขอเรียนชี้แจงว่า นโยบายของวารสารจะทำการทบทวนอย่างเป็นระบบในลักษณะปกปิดทั้ง 2 ด้าน กล่าวคือปกปิดทั้งชื่อผู้เขียนและผู้ทบทวน เฉพาะบทความ 2 ประเภท คือ **นิพนธ์ต้นฉบับ** และ **บทปริทัศน์** เท่านั้น ตามคำชี้แจงในเรื่อง “นโยบายและจรรยาบรรณของวารสาร” ข้อ 1 ย่อหน้าที่ 2 ดังนั้น บทความเรื่อง **รายงานสังเขปการใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษา COVID-19** ซึ่งจัดเป็นประเภท “รายงานสังเขป” จึงไม่อยู่ในข่ายเข้าสู่ระบบการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer review) โดยผู้นิพนธ์จะต้องมีความรับผิดชอบ ตามนโยบายและจรรยาบรรณของวารสาร ซึ่งข้อ 4.1 ระบุว่า “ผู้นิพนธ์ต้องมีความซื่อสัตย์ มีคุณธรรม และมีอิสระทางวิชาการโดยปราศจากอคติในทุกขั้นตอนของการวิจัย”

โดยที่เรื่องฟ้าทะลายโจร มีประเด็นอื่นที่เกี่ยวข้องอีกมาก เพื่อความกระจ่าง จึงได้นำไปอธิบายเพิ่มเติมในหน้าบรรณาธิการแถลง

รายละเอียดเพิ่มเติมจึงขอให้อ่านใน “บรรณาธิการแถลง”

อนึ่ง มีการศึกษาวิจัยเรื่องฟ้าทะลายโจรในประเทศไทยอีกการศึกษาหนึ่งที่น่าสนใจ เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ ปกปิดทั้งสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบนแบบเฉียบพลันและไม่จำเพาะ ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างรวม 862 ราย โดย อมร ลีลารัศมีและคณะ ตีพิมพ์ในจดหมายเหตุทางแพทย์ ของแพทยสมาคมแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ (จพสท.) (Vol 104 No.7 July 2021 หน้า 1,204-1,213) ซึ่งเป็นวารสารที่อยู่ในฐาน SCOPUS ซึ่งเป็นฐานข้อมูลใหญ่มากที่เผยแพร่ผลงานไปถึงระดับนานาชาติได้ดี ผลพบว่า ฟ้าทะลายโจรในขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้ง 4 วัน ได้ผลไม่ต่างจากยาหลอก

บ.ก.