

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสหัสศาราท่อภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่าง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ปภาวี พรหมสูงวงษ์^{*§}, พรรณกร พันธกิจ[†], กชพรรณ ชูพงษ์[‡], สุริยนต์ โคตรชมภู[‡], วิราศิณี อึ้งสำราญ[‡], ธวัชชัย กมลธรรม[‡]

^{*} หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา แขวงดุสิต เขตดุสิต

จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10300

[†] โรงพยาบาลคลองหลวง ตำบลคลองหก อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

[‡] โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลคลองหนึ่ง ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

[§] สาขาวิชาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา แขวงดุสิต เขตดุสิต จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10300

[§] ผู้รับผิดชอบบทความ: prapawee.attm@gmail.com

บทคัดย่อ

บทนำและวัตถุประสงค์: ภาวะระบบประสาทส่วนปลายเสื่อมในผู้ป่วยโรคเบาหวาน มีอาการแสดงของอาการปวด อาการชา สูญเสียความรู้สึก นำไปสู่การเกิดแผล การติดเชื้อ การถูกตัดเท้า และสูญเสียชีวิต ยาสหัสศาราท่อเป็นยาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีข้อบ่งใช้ ขั้วลมในเส้น แก้อาการปวดปลายประสาท บรรเทาอาการปวดกล้ามเนื้อ ข้อ ลดอาการเกร็งมือ และชาเท้า โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสหัสศาราท่อที่มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่าง ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รวมไปถึงศึกษาความสัมพันธ์ต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาสหัสศาราท่อ

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลอง (experimental research) โดยการสุ่มเปรียบเทียบแบบปกปิด ทั้ง 2 ทาง (double-blinded, randomized controlled trial) ผู้ที่มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่างในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุ 45-75 ปี ที่เข้ารับบริการคลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลคลองหลวง หน่วยบริการโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลคลองหนึ่งจำนวน 62 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ 1 ได้รับยาสหัสศาราท่อและกลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอกขนาดรับประทาน 500 มิลลิกรัม ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหารติดต่อกัน 28 วัน ทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการเสริมวิตามิน บี 1 ครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า คัดกรองภาวะระบบประสาทส่วนปลายเสื่อมด้วย The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) ประเมินประสิทธิผลด้วยแบบความเจ็บปวด Short – form McGill ประเมินอาการทางระบบประสาทด้วย The Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6) ประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเบาหวานด้วย Diabetes-39

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับยาสหัสศาราท่อการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความเจ็บปวด McGill ลดลง -1.66 คะแนน (95%CI: -2.23, -1.09) คะแนนรวมของอาการทางระบบประสาทความรู้สึก 6 อาการ ลดลง -1.24 คะแนน (95%CI: -1.83, -0.64) อาการเจ็บปวดตึง ๆ ลดลง -0.69 คะแนน (95%CI: -0.85, -0.53) และอาการมึนชา ลดลง -0.62 คะแนน (95%CI: -0.76, -0.48) ประเมินคุณภาพชีวิต Diabetes-39 มีทิศทางความมีเรื้อรังและความกระปรี้กระเปร่าคะแนนผลกระทบ

ลดลง -5.27 คะแนน (95%CI: -6.81, -3.72)

อภิปรายผล: พบว่าคะแนนความเจ็บปวดและคะแนนของอาการทางระบบรับรู้สีกได้แก่อาการเจ็บปวดตึง ๆ และมึนชา คะแนนคุณภาพชีวิตมิติด้านความมีเรี่ยวแรงและความกระปรี้กระเปร่า ในกลุ่มที่ได้รับยาสหัชชาราลดลงแตกต่างกันกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) นอกจากนี้ค่าการทำงานของตับและไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ พบอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการปวดแสบร้อนท้อง ปากแห้ง คอแห้ง เวียนศีรษะและท้องผูก ระดับความรุนแรงอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ: ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการรับประทานยาสหัชชารานผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่าง ติดต่อกันเป็นเวลา 28 วัน ช่วยลดอาการทางระบบรับรู้สีก อาการปวดและอาการมึนชา เพิ่มคุณภาพชีวิตด้านมิติด้านความมีเรี่ยวแรงและความกระปรี้กระเปร่า และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

คำสำคัญ: ยาสหัชชาร, ภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่าง, ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

Efficacy and Safety of Ya Sahatsathara on Diabetic Peripheral Neuropathy of Lower legs in Type 2 Diabetic Patients

Prapawee Phromsungwong^{*,§}, Phunnakorn Phankong[†], Kotchaparn Chupong[†],
Suriyon Kotchompoo[‡], Wirasinee Ungsamran[‡], Thavatchai Kamoltham[¶]

^{*}Master of Science in Applied Thai Traditional Medicine Program, Suan Sunandha Rajabhat University, Dusit Subdistrict, Dusit District, Bangkok 10300, Thailand.

[†]Khlongluang Hospital, Khlong Hok Subdistrict, Khlong Luang District, Pathum Thani 12120, Thailand.

[‡]Khlong Nueng Tambon Health Promoting Hospital (THPH), Khlong Nueng Subdistrict, Khlong Luang District, Pathum Thani 12120, Thailand.

[¶]Department of Applied Thai Traditional Medicine, Suan Sunandha Rajabhat University, Dusit Subdistrict, Dusit District, Bangkok 10300, Thailand.

[§]**Corresponding author:** prapawee.attm@gmail.com

Abstract

Introduction and Objectives: Complication of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) continues its natural course with increasing pain and numbness, loss of sensation, ulcers, infections, amputations and even death. Ya Sahatsathara (SHT) is one of the herbal medicinal formulas on the National List of Essential Medicines. There is an indication of the use for relieving gastrointestinal gas (lom kong yap), muscle and joint pain, hand spasms and foot numbness. This study aimed to investigate the efficacy and safety of SHT on peripheral neuropathy of lower legs in T2DM patients, and to assess the correlation between SHT therapy and the quality of life of the patients.

Methods: This double-blinded, randomized controlled trial was undertaken in 62 T2DM patients with peripheral neuropathy, aged 45–75 years, who received treatment in the Diabetes Clinic of Khlong Luang Hospital and Khlong Nueng THPH. The patients were divided into two groups: group 1 receiving SHT and group 2 receiving placebo. Each patient took 500 mg (2 capsules) each time, 3 times a day before meals for 28 consecutive days. Both groups received a vitamin B1 supplement after meals. Screening for peripheral nervous system degeneration was performed using the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). The drug efficacy was evaluated with the Short-Form McGill Pain Questionnaire and the Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6); and the quality of life (QOL) was assessed with the Diabetes-39 Questionnaire.

Results: The group received SHT found a change in the pain score of McGill, which decreased by -1.66 (95%CI: -2.23, -1.09). The total score of the six sensory symptoms decreased by -1.24 (95%CI: -1.83, -0.64). Aching pain decreased by -0.69 (95%CI: -0.85, -0.53), and numbness decreased by -0.62 (95%CI: -0.76, -0.48). The evaluation of the quality of life of diabetic patients with Diabetes-39 indicated a better quality of life in terms of energy and vitality, with the effect scores decreasing by -5.27 (95%CI: -6.81, -3.72).

Discussion: The scores for pain and sensory symptoms, such as aching pain and numbness, as well as the quality of life in terms of energy and vitality. The group received SHT found change in scores decreased significant differences (p -value < 0.05) compare with placebo control group. In addition, liver and kidney function values were within normal limits. The adverse reactions listed in consist of abdominal pain, dry mouth, dry throat, dizziness and constipation were mild to moderate severity.

Conclusion: Ya Sahatsathara medication in T2DM patients with peripheral neuropathy, for 28 days consecutively, can reduce sensory symptoms, pain and numbness, but increase quality of life regarding energy and vitality. No severe adverse drug reactions were observed.

Key words: Ya Sahatsathara; diabetic peripheral neuropathy of lower legs; patients with type 2 diabetic mellitus

บทนำและวัตถุประสงค์

โรคเบาหวานเป็นกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ต้องมีการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยมีรูปแบบการดูแลเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การให้ความรู้ในการจัดการตนเองและการสนับสนุนให้มีการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว^[1] สำหรับสถานการณ์โรคเบาหวานในประเทศไทยมีผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานถึง 4.4 ล้านคน พบว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากที่สุด ถึงร้อยละ 95 ซึ่งเป็นผลจากภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลินที่เหมาะสม (relative insulin deficiency) นำไปสู่การมีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นซึ่งระดับน้ำตาลที่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องทำให้เกิดความเสียหายของระบบหลอดเลือดทั่วร่างกาย ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนทางไต ภาวะแทรกซ้อนทางตา และภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท^[2] โดยเฉพาะภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อม จากการศึกษาย้อนหลังของสถานบริการสาธารณสุขเขตเมือง 37 แห่ง พบว่าจำนวนผู้ป่วย

เบาหวาน 1,110 คนมีความชุกของภาวะระบบประสาทส่วนปลายเสื่อมถึงร้อยละ 34^[3] อีกทั้งจากการศึกษาภาพตัดขวางของโรงพยาบาลรัฐ 7 แห่ง พบจำนวนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 899 คน มีภาวะระบบประสาทส่วนปลายเสื่อมและมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดแผลบริเวณเท้าถึงร้อยละ 15.9^[4] นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติต่อการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นของเซลล์ประสาทอัตโนมัติบริเวณเอ็นร้อยหวาย (achilles tendon reflex) ความไวต่อความรู้สึกสัมผัสและสัมผัสเย็น^[5] ทำให้ผู้ป่วยสามารถแสดงอาการเชิงบวกและเชิงลบได้^[6] โดยอาการในเชิงบวกซึ่งรวมถึงภาวะพาเรสทีเซีย (paresthesia) คือ ความรู้สึกเหมือนโดนของแหลมทิ่ม (tingling) รู้สึกเสียวซ่าหรือรู้สึกปวดเมื่อสัมผัสเบา (hyperesthesia) รู้สึกปวดแสบร้อน (burning) รู้สึกเหมือนมีตัวอะไรมาไต่ (formication) หรือรู้สึกปวดขึ้นมาเอง (allodynia) ส่วนอาการในเชิงลบมักพบได้จากการตรวจร่างกาย เช่น รู้สึกชา (numbness) ไม่รู้สึก (dead/asleep feeling) หรือกล้ามเนื้อขาส่วนล่างอ่อนแรง (weakness in the

ที่เกี่ยวข้องกับสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบของยาตำรับสหัชชาราช พบว่ามีฤทธิ์ระงับปวด (analgesic activity) ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) ฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotective effects) และฤทธิ์ปกป้องหลอดเลือดและขยายหลอดเลือด (vasculoprotective and vasodilatation effects) มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาสหัชชาราชมีผลขยายหลอดเลือดและปกป้องหลอดเลือดจากการถูกเหนี่ยวนำด้วยสาร L-NAME และไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในหนูปกติและหนูที่มีความดันโลหิตสูง^[12] มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสหัชชาราชในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิเทียบกับยาแก้ปวดแผนปัจจุบัน ไดโคโลฟีแนครับประทานขนาด 1,000 มิลลิกรัม 3 เวลา ก่อนอาหารเป็นระยะเวลา 28 วัน ไม่มีผลกับค่าประเมินการทำงานของไตและตับเพิ่มขึ้น ยังมีแนวโน้มทำให้ค่าเอนไซม์ AST ลดลงด้วย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาไดโคโลฟีแนคมีแนวโน้มทำให้ระดับความดันโลหิตสูงขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลงค่าเอนไซม์ ALT เป็นค่าประเมินสภาวะการทำงานของตับที่เพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติ^[13] การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบยาสหัชชาราชกับยาแผนปัจจุบันไดโคโลฟีแนคในการลดอาการปวดกล้ามเนื้อ รับประทานขนาด 400 มิลลิกรัม 3 เวลา ก่อนอาหาร เป็นระยะเวลา 7 วัน พบว่ายาสหัชชาราชมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาไดโคโลฟีแนคโดยเฉพาะผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร แสดงให้เห็นว่ายาตำรับมีความปลอดภัยในการใช้กับมนุษย์^[14] และมีการศึกษาเรื่อง การประเมินประโยชน์และความปลอดภัยของตำรับยาสหัชชาราชตามข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในผู้ป่วยที่มาใช้บริการ ณ โรงพยาบาลพระอาจารย์ฝั้น อาจาโร นำตำรับยา

สหัชชาธรรมาชีใช้ในกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลัง ปวดเมื่อยร่างกาย ปวดข้อ อาการเกร็งและอาการมือเท้าชา ที่มารับบริการ จำนวน 283 คน พบว่ามีประโยชน์ในด้านลดอาการปวดได้ดี^[15] ซึ่งข้อมูลด้านประสิทธิผลของยาสหัชชาธรรมาชีและแนวทางการดูแลรักษาผู้ที่มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมเนื่องจากโรคเบาหวานในปัจจุบันยังมียู่งจำกัด

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาสหัชชาธรรมาชีต่อภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่างในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยศึกษาประสิทธิผล ความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาสหัชชาธรรมาชีเพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนการรักษาด้วยการแพทย์แผนไทย หรือเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมเนื่องจากโรคเบาหวานต่อไป

ระเบียบวิธีศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิก (experimental research) แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม โดยสุ่มเปรียบเทียบแบบปกปิดทั้ง 2 ทาง (double-blinded randomized controlled trial) ประเมินก่อนการรับประทานยาและประเมินผลหลังการรับประทานยาในสัปดาห์ที่ 2 และ สัปดาห์ที่ 4 โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับยาสหัชชาธรรมาชี ขนาด 500 มิลลิกรัม ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร (เช้า-กลางวัน-เย็น) รับประทานยาดูดติดต่อกันเป็นเวลา 28 วัน และ กลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอก (placebo) รับประทานเช่นเดียวกับกลุ่มที่ 1 ทั้ง 2 กลุ่มได้รับวิตามินบี 1 ขนาด 100 มิลลิกรัม การศึกษานี้ได้ผ่านการอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏ

สวนสุนันทา รหัสโครงการวิจัย 64-005-1-3 โดยทำการศึกษาที่คลินิกโรคเบาหวาน โรงพยาบาลคลองหลวง หน่วยบริการโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลคลองหนึ่ง จังหวัดปทุมธานี

1. วิธีสุ

1.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่างที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ กลุ่มมีความเสี่ยงปานกลาง โดยการคัดกรองจากระดับความเสี่ยงต่อการเกิดแผลที่เท้า ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 ในผู้ป่วยเบาหวานทุกรายได้รับการตรวจประเมินเท้าโดยละเอียดอย่างน้อยปีละครั้งโดยตรวจด้วยส้อมเสียงและ monofilament^[16] คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยวิธีการคัดเลือกแบบเฉพาะเจาะจง (purposive sampling) กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างสำหรับการทดสอบโดยใช้โปรแกรม G*Power version 3.1.9.2^[17] กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยกำหนดค่า power เท่ากับ 90% ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 62 คน

การเผือกกลุ่มตัวอย่างในกรณีอาสาสมัครหายไป (drop out) โดยใช้สูตร

$$n_{\text{เผือก}} = \frac{(n_{\text{ก่อนเผือก}})}{(1-R)}$$

คาดว่าจะมีอาสาสมัครหายไป 10% เมื่อนำค่าต่าง ๆ มาแทนค่าในสูตร จะได้

$$n_{\text{เผือก}} = \frac{62}{(1-0.1)} = 68.89$$

ดังนั้น ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 68 คน จึงแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่ม

ละ 34 คน ด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบปกปิดทั้ง 2 ทาง (double-blinded, randomized sampling) โดยวิธีการจับฉลาก ฉลากจะมีทั้งหมด 68 ใบ ฉลากแต่ละใบจะระบุหมายเลข 1-68 หากผู้เข้าร่วมวิจัยจับได้หมายเลขที่จะเข้าการรักษาในกลุ่มที่ 1 และหากผู้เข้าร่วมวิจัยจับได้หมายเลขที่จะเข้าการรักษาในกลุ่มที่ 2 ซึ่งทั้งผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้วิจัยจะไม่รู้ว่ายาที่ได้รับหรือจ่ายให้ นั้นเป็นตัวยาลจริงหรือยาหลอกโดยผู้ที่ทำการสุ่มตัวอย่าง ผู้ให้ยาแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย และผู้ประเมินผล การศึกษาในการศึกษาคั้งนี้จะไม่ใช้บุคคลเดียวกัน

1.1.1 เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria)

1) เพศชายหรือเพศหญิง อายุระหว่าง 45-75 ปี

2) หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีเพศสัมพันธ์และหญิงที่แต่งงานแล้ว จะต้องไม่ตั้งครรภ์ ถ้ามีเหตุสงสัยให้ตรวจ pregnancy test ทุกกรณี มีการคุมกำเนิดที่ปลอดภัยอย่างน้อย 28 วัน ก่อนและหลังการวิจัยและไม่อยู่ในช่วงให้นมบุตร

3) มีระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือดหลังดื่มน้ำและอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ย้อนหลัง 3 ครั้ง สุดท้ายของการมาตรวจรักษา

4) ผลประเมินภาวะ diabetic peripheral neuropathy (DPN) ด้วย Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) ในหัวข้อ history (MNSI 1) ตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป และหัวข้อ physical assessment (MNSI 2) ตั้งแต่ 2.5 คะแนนขึ้นไปและต้องสามารถเดินได้ด้วยตนเองโดยไม่ใช้เครื่องช่วย

5) ไม่มีโรคประจำตัวที่เป็นการวินิจฉัยร่วม เช่น ภาวะจอตาผิดปกติจากเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต โรคไทรอยด์

โรคมะเร็ง โรคระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น หรือมีประวัติโรคแผลเปื่อยเพปติก กรดไหลย้อน หรืออยู่ในระหว่างการรับประทานยา phenytoin, propranolol, theophylline และ rifampicin

6) ไม่มีอาการอื่นหรือโรคที่รุนแรงจากการชักประวัติ การตรวจร่างกายและประวัติผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

7) สม่ครใจเข้าร่วมโครงการและยินดีปฏิบัติตามคำแนะนำระหว่างที่ทำการศึกษาและสามารถสื่อสาร พูด อ่าน เขียนภาษาไทยได้

1.1.2 เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1) มีประวัติแพ้ยาสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบของตำรับยาสหศาสตร์ และ/หรือ แป้งข้าวโพด

2) มีอาการปวดหรือชาขาส่วนล่างที่มีพยาธิสภาพอันเกิดจากระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ เช่น โรคหมอนรองกระดูกสันหลังส่วนเอวเคลื่อนกดทับรากเส้นประสาท โรคข้อต่อกระดูกสันหลังส่วนเอวเสื่อม โรคกระดูกพรุน เป็นต้น

3) เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของโรคร่วม เช่น มีค่าความดันโลหิตสูง (มากกว่า 130/85 มม.ปรอท) ภาวะจอตาผิดปกติจากเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต โรคไทรอยด์ โรคมะเร็งที่อยู่ระหว่างการให้เคมีบำบัด มีแผลหรือเนื้อตาย (ulceration/gangrene) รวมไปถึงการติดเชื้อที่เกิดขึ้นบริเวณขาส่วนล่าง เป็นต้น

4) อยู่ในระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยอื่นหรือรับการรักษาด้วยวิธีอื่นในระหว่างที่เข้าร่วมโครงการ

1.1.3 เกณฑ์การให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเลิกจากการศึกษา (discontinuation criteria)

1) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจาก

การใช้ยา

2) ไม่สามารถมารับประทานยาได้ตามแผนวิจัยเป็นเวลา 28 วัน

1.2 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1.2.1 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

1) ยาแคปซูลสหัสตรา ขนาดบรรจุ 500 มิลลิกรัม/แคปซูล

2) ยาหลอก บรรจุแบ่งข้าวโพด 500 มิลลิกรัม/แคปซูล

ผลิตโดยโรงงานผลิตภายใต้การควบคุมของโรงพยาบาลอุทอง จังหวัดสุพรรณบุรี ซึ่งได้รับการรับรองมาตรฐานการผลิตโดย Good Manufacturing Practice: GMP จาก อย. ในปี พ.ศ. 2553 มีศูนย์วัตถุดิบอุทองซึ่งตรวจสอบคุณภาพวัตถุดิบจากสมุนไพรที่มีการส่งเสริมการปลูกแบบมีการรับรองมาตรฐานการปฏิบัติทางการเกษตรที่ดีและเหมาะสม (GAP: Good Agricultural Practices)

1.2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วยแบบเก็บข้อมูล แบ่งออกเป็น 5 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัย

ส่วนที่ 2 ข้อมูลการคัดกรองผู้เข้าร่วมวิจัย

ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัวและข้อมูลเกี่ยวกับสุขภาพ

ส่วนที่ 4 ข้อมูลการตรวจร่างกายทั่วไป

ส่วนที่ 5 ข้อมูลการตรวจความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายและการตรวจเท้า โดยแบ่งการประเมินออกเป็น 4 ส่วน ดังนี้

1) แบบประเมินทางระบบประสาท (MNSI) ซึ่งพัฒนาขึ้นโดย Feldman และคณะ ในปี ค.ศ. 1994^[18] และแปลเป็นฉบับภาษาไทย โดยธัญชนก ดาวิทย์และอุไรวรรณ ชัชวาล มีการศึกษาประเมินถึงความเที่ยง (reliability) หรือความคงที่ของการวัด

(test-retest reliability) ในส่วนของข้อคำถามที่ใช้ซักประวัติ พบว่าประเมินได้อยู่ในเกณฑ์สูงมาก โดยมีค่า ICC มากกว่า 0.90^[19] เป็นแบบประเมินที่มีค่าความจำเพาะและความแม่นยำสูง เพื่อคัดกรองภาวะความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยเบาหวาน ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ 1.1) การซักประวัติด้วยคำถาม 15 ข้อ คะแนนรวม 13 คะแนน ผลคะแนนตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไปแสดงถึง มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย 1.2) การตรวจร่างกายระบบประสาทส่วนปลาย ข้างละ 5 ข้อ คะแนนรวม 10 คะแนน ประกอบด้วย การตรวจลักษณะทั่วไป การตรวจ ulceration การตรวจ ankle reflex การตรวจ vibration perception at great toe และการตรวจ monofilament ผลคะแนน 2.5 ขึ้นไปแสดงถึง มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย

2) แบบประเมินความเจ็บปวด (short - form McGill) แปลเป็นภาษาไทยโดย วสุวัฒน์ กิตติสมประยูรกุล, จักรกริช กล้าผจญ และอภิชนา โฉมวิริยะ เพื่อศึกษาความเที่ยงตรง เป็นเครื่องมือประเมินความเจ็บปวดแบบหลายมิติครอบคลุมทั้งด้านลักษณะความเจ็บปวด ด้านจิตใจ อารมณ์ ตำแหน่งที่เกิดความเจ็บปวดรวมทั้งความรุนแรง ใช้ประเมินความเจ็บปวดได้ทั้งเฉียบพลัน เรื้อรัง และ neuropathic pain มี internal consistency ระดับดี $\alpha = 0.7881$ ^[20] 2.1) คะแนนลักษณะอาการปวดด้านความรู้สึก (sensory score) 11 ข้อ โดยคะแนนรวมมีค่าตั้งแต่ 0-33 คะแนน 2.2) คะแนนลักษณะอาการปวดด้านอารมณ์ (affective score) 4 ข้อ โดยคะแนนรวมมีค่าตั้งแต่ 0-12 คะแนน 2.3) คะแนนรวม (total score) คือ คะแนนด้านความรู้สึก (sensory score) รวมกับคะแนนด้านอารมณ์ (affective score) โดยคะแนนรวมมีค่าตั้งแต่ 0-45 2.4) คะแนน

total count คือจำนวนข้อรวมของลักษณะความปวดที่ผู้ป่วยเลือกโดยคะแนนรวมมีค่าตั้งแต่ 0-15 2.5) ระดับอาการปวดในขณะที่ถูกประเมิน (present pain intensity, PPI) มี 6 ระดับ โดยคะแนนรวมมีค่าตั้งแต่ 0-5 2.6) visual analog scale (VAS) 0-100 มิลลิเมตร โดยให้ทำเครื่องหมาย × บนเส้นตรงขนาดยาว 100 มิลลิเมตร โดยไม่มีขีดแบ่ง โดยคะแนนรวมมีค่าตั้งแต่ 0-100

3) แบบสอบถาม NTSS - 6 ฉบับภาษาอังกฤษของ Bastyr III และคณะ ปี 2005 แปลเป็นภาษาไทยโดย อุไรวรรณ ชัชวาลย์ มีค่าความเที่ยง (reliability) หรือความคงที่ของการวัด (test retest reliability) ที่เชื่อถือได้ การคำนวณค่า ICC = 0.92 ค่า 95% CI เป็น 0.86 ถึง 0.96 สำหรับตรวจประเมินผู้ป่วยเบาหวานที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย^[21] โดยประเมินลักษณะของอาการผิดปกติ

ของระบบประสาทส่วนปลาย 6 ลักษณะ ได้แก่ อาการเจ็บปวดตึง ๆ อาการรู้สึกไวต่อการสัมผัส อาการปวดแสบ-ร้อน อาการเจ็บปวดแปลบ อาการมีนชา และอาการรู้สึกเหมือนเข็มทิ่มตำ

4) แบบวัดคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเบาหวาน (diabetes - 39) ของเกร็กกอรี่บอยเยอร์ (Gregory Boyer)^[22] ซึ่งมีการแปลเป็นภาษาไทยโดยกรรณิการ์ สงรักษาและสงวน ลือเกียรติบัณฑิต ทดสอบความเที่ยงได้ค่ามากกว่า 0.70 เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพแบบเฉพาะโรค (disease-specific measurement) โดยใช้แบบประเมิน diabetes-39 แบบวัดคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเบาหวานนี้วัดผลกระทบของโรคเบาหวานต่อคุณภาพชีวิตใน 6 มิติสุขภาพ มีจำนวน 39 ข้อ

2. วิธีการศึกษา

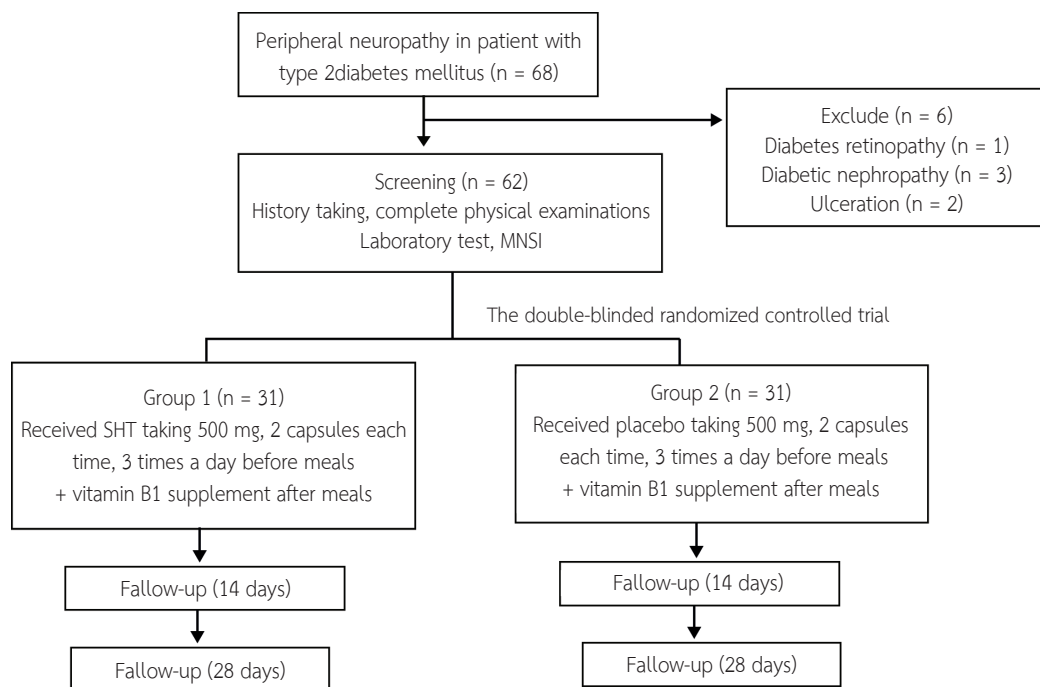


Figure 1 The study process

2.1 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิตินำข้อมูลที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างมาตรวจสอบความถูกต้อง ครบถ้วน จากนั้นนำไปวิเคราะห์ด้วยวิธีทางสถิติสำเร็จรูป กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

1) ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยใช้สถิติร้อยละ (percentage) ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัวและข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย (BMI) นำเสนอโดยตารางแจกแจงความถี่และคำนวณเป็นร้อยละ

2) ใช้สถิติเชิงอนุมาน เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ที่มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อม เปรียบเทียบก่อนและหลังของผู้ป่วยแต่ละราย เปรียบเทียบผลต่างของคะแนนภายในกลุ่มเดียวกันโดยใช้สถิติ paired *t*-test และ เปรียบเทียบก่อนและหลังการได้รับยาสัทธิศาสตร์และกลุ่มควบคุมของผู้ป่วยแต่ละราย เปรียบเทียบผลต่างของคะแนนระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ independent *t*-test ประเมินความสัมพันธ์ของสัดส่วนวิเคราะห์โดยใช้สถิติ chi-square test หรือ fisher exact test ประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของคะแนนระหว่างกลุ่ม โดยมีการวัดซ้ำค่าสังเกตของตัวแปรในการศึกษาเดียวกัน (cluster/subject) ที่พบว่าค่าสังเกตมีความสัมพันธ์กัน (correlated data) ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีการติดตามระยะยาว (longitudinal data) โดยใช้สถิติสมการการประมาณค่าันัยทั่วไป (generalized estimating equation: GEE) โดยทุกการเปรียบเทียบกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ (p -value < 0.05)

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสัทธิศาสตร์และกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาหลอกส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 83.9 และ 64.5 ตามลำดับ มีอายุเฉลี่ย 66.71 ± 6.23 ปี และ 65.26 ± 8.25 ปี ตามลำดับ มีระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานเฉลี่ย 14.29 ± 4.89 ปี และ 11.35 ± 4.29 ปี ตามลำดับ มีโรคร่วม ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 71 และ 61.3 ตามลำดับ และไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 61.3 และ 58.1 ตามลำดับ (Table 1)

2. ประสิทธิผลยาสัทธิศาสตร์ต่อผู้ที่มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่างในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

2.1 ผลการเปรียบเทียบการประเมิน The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) ระหว่างก่อนและหลังการรับประทานยา เพื่อใช้คัดกรองภาวะความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยโรคเบาหวาน กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสัทธิศาสตร์และยาหลอกมีคะแนนการซักประวัติก่อนการรับประทานยาเฉลี่ย 7.16 ± 1.24 และ 6.03 ± 0.98 ตามลำดับ และหลังการรับประทานยาในวันที่ 28 เฉลี่ย 7.13 ± 1.26 และ 6.03 ± 0.98 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการซักประวัติระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสัทธิศาสตร์และกลุ่มยาหลอกไม่แตกต่างกัน ในส่วนคะแนนการตรวจร่างกายก่อนการรับประทานยาเฉลี่ย 4.18 ± 0.94 และ 3.31 ± 0.54 ตามลำดับ และหลังการรับประทานยาในวันที่ 28 เฉลี่ย 3.82 ± 0.82 และ 3.31 ± 0.54 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการตรวจร่างกายระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสัทธิศาสตร์และ

Table 1 General and health-related information

Variable	SHT remedy (n = 31)	Placebo (n = 31)	p – value
Gender			
Male	5 (16.1)	11 (35.5)	0.082**
Female	26 (83.9)	20 (64.5)	
Age	66.71 ± 6.23	65.26 ± 8.25	0.437*
Duration of diabetes	14.29 ± 4.89	11.35 ± 4.29	0.015*
Concomitant disease			
No	2 (6.5)	6 (19.4)	0.255***
Hypertension	22 (71.0)	19 (61.3)	0.421**
Hyperlipidemia	19 (61.3)	18 (58.1)	0.796**
Treatment			
Oral medication	29 (93.5)	29 (93.5)	1.000***
Oral medication with insulin injections	2 (6.5)	2 (6.5)	
Medicine			
Biguanide	26 (83.9)	29 (93.5)	0.425***
Sulfonylureas	25 (80.6)	21 (67.7)	0.246***
Thiazolidinediones	7 (22.6)	5 (16.1)	0.520***
Symptoms of peripheral neuropathy	25 (80.6)	28 (90.3)	0.473***
Smoking history			
No smoking	29 (93.5)	25 (80.6)	0.328***
Used to smoke	1 (3.2)	3 (9.7)	
Smoking	1 (3.2)	3 (9.7)	
Alcohol history			
No	28 (90.3)	23 (74.2)	0.096**
Drink from time to time	3 (9.7)	8 (25.8)	
Exercise			
No	27 (87.1)	22 (71.0)	0.119**
Exercise sometimes	4 (12.9)	9 (29.0)	
Controlling the amount and type of food, such as flour, sugar, fat, pickled foods			
Control	13 (41.9)	17 (54.8)	0.309**
No control	18 (58.1)	14 (45.2)	

* Independent t-test ** Chi-Square test หรือ *** Fisher's exact test; Statistical significance $p < 0.05$

กลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่แตกต่างกัน

2.2 ผลการเปรียบเทียบผลการประเมินความเจ็บปวด short - form McGill ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาสัทธิศาธาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนน sensory score ลดลงแตกต่างกัน -1.23 คะแนน (95%CI: -1.69, -0.77) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) คะแนน affective score ลดลงแตกต่างกัน -0.35 คะแนน (95%CI: -0.66, -0.05) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.024) คะแนน total score ลดลงแตกต่างกัน -1.66 (95%CI: -2.23, -1.09) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) คะแนน total count ลดลงแตกต่างกัน -1.66 คะแนน (95%CI: -2.23, -1.09) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) คะแนน present pain index (PPI) ลดลงแตกต่างกัน -0.15 คะแนน (95%CI: -0.26, -0.04) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.005) คะแนน visual analog scale ลดลงแตกต่างกัน -6.72 คะแนน (95%CI: -10.06, -3.38) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) (Table 2)

2.3 ผลการเปรียบเทียบการประเมินอาการทางระบบรับรู้ความรู้สึกด้วย The Neuropathy Total Symptom Score - 6 (NTSS - 6) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาสัทธิศาธาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวมอาการทางระบบรับรู้ความรู้สึก 6 อาการ ลดลงแตกต่างกัน -1.24 คะแนน (95%CI: -1.83, -0.64) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -

value < 0.001) อาการเจ็บปวดตึง ๆ ลดลงแตกต่างกัน -0.69 คะแนน (95%CI: -0.85, -0.53) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) คะแนนอาการมึนชาลดลงแตกต่างกัน -0.62 คะแนน (95%CI: -0.76, -0.48) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ในส่วนของอาการรู้สึกไวต่อการสัมผัส อาการปวดแสบ-ร้อน อาการเจ็บปวดแปลบ อาการรู้สึกเหมือนเข็มทิ่มตำมีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนนไม่แตกต่างกัน (Table 3)

3. ความสัมพันธ์ของภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วนล่างต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาสัทธิศาธา

ผลการเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาสัทธิศาธาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่าเฉลี่ยคะแนนผลต่างระหว่างก่อนและหลังการทดลองของคุณภาพชีวิตในมิติด้านความมีเรี่ยวแรงและความกระปรี้กระเปร่าระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสัทธิศาธาและกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาหลอกแตกต่างกัน -5.27 คะแนน (95%CI: -6.81, -3.72) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ในส่วนคุณภาพชีวิตในมิติด้านการควบคุมเบาหวาน มิติด้านความวิตกกังวล มิติด้านภาระทางสังคม และมิติด้านเพศสัมพันธ์ ทั้งก่อนและหลังการรับประทานยา มีค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน (Table 4)

Table 2 Comparative results of sensory symptoms and pain between the SHT remedy and placebo groups

Score McGill	SHT remedy (n = 31)	Placebo (n = 31)	Mean difference (95%CI)	p – value
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Sensory score				
Day 0	6.58 ± 2.17	5.42 ± 1.80	1.16 (0.15, 2.18)	0.026*
Day 14 ^a	4.52 ± 1.96	5.19 ± 1.74	-0.68 (-1.62, 0.27)	0.156
Day 28 ^a	3.29 ± 1.79	4.87 ± 1.89	-1.58 (-2.52, -0.64)	0.001*
Change score analysis ^b	-1.62 (-1.83, -1.4)	-0.30 (-0.52, -0.09)	-1.23 (-1.69, -0.77)	< 0.001*
Affective score				
Day 0	3.65 ± 1.68	3.61 ± 1.50	0.03 (-0.78, 0.84)	0.937
Day 14 ^a	2.65 ± 1.74	2.94 ± 1.53	-0.29 (-1.12, 0.54)	0.488
Day 28 ^a	1.81 ± 1.56	2.52 ± 1.41	-0.71 (-1.47, 0.05)	0.065
Change score analysis ^b	-0.92 (-1.08, -0.75)	-0.55 (-0.72, -0.38)	-0.35 (-0.66, -0.05)	0.024*
Total score				
Day 0	10.23 ± 3.20	9.03 ± 1.96	1.19 (-0.16, 2.54)	0.082
Day 14 ^a	7.16 ± 3.31	8.13 ± 2.13	-0.97 (-2.32, 0.39)	0.158
Day 28 ^a	5.10 ± 2.84	7.39 ± 2.42	-2.29 (-3.63, -0.95)	0.001*
Change score analysis ^b	-2.54 (-2.82, -2.27)	-0.84 (-1.12, -0.56)	-1.66 (-2.23, -1.09)	< 0.001*
Total count				
Day 0	5.71 ± 1.76	5.06 ± 1.41	0.65 (-0.16, 1.46)	0.116
Day 14 ^a	5.52 ± 1.65	4.97 ± 1.33	0.55 (-0.21, 1.31)	0.155
Day 28 ^a	4.48 ± 2.03	4.84 ± 1.44	-0.36 (-1.25, 0.54)	0.431
Change score analysis ^b	-0.57 (-0.7, -0.43)	-0.16 (-0.3, -0.02)	-0.33 (-0.54, -0.12)	0.002*
Present pain index (PPI)				
Day 0	2.42 ± 0.50	2.23 ± 0.48	0.10 (-0.15, 0.35)	0.439
Day 14 ^a	2.13 ± 0.43	2.26 ± 0.45	-0.13 (-0.35, 0.09)	0.249
Day 28 ^a	1.94 ± 0.44	2.16 ± 0.45	-0.23 (-0.45, 0.00)	0.052
Change score analysis ^b	-0.24 (-0.3, -0.18)	-0.08(-0.14, -0.02)	-0.15 (-0.26, -0.04)	0.005*
Visual analog scale (VAS)				
Day 0	72.58 ± 10.41	67.87 ± 8.94	4.71 (-0.22, 9.64)	0.061
Day 14 ^a	58.10 ± 8.86	62.52 ± 11.30	-4.42 (-9.58, 0.74)	0.092
Day 28 ^a	44.16 ± 11.8	55.68 ± 11.99	-11.52 (-17.56, -5.47)	< 0.001*
Change score analysis ^b	-13.92 (-15.61, -12.23)	-6.39 (-8.08, -4.7)	-6.72 (-10.06, -3.38)	< 0.001*

^a Independent t-test ^bgeneralized estimating equation (GEE) *Statistical significance $p < 0.05$

Table 3 Comparative results of sensory symptoms assessment using The Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6) between SHT remedy and placebo groups

Score NTSS–6	SHT remedy (n = 31)	Placebo (n = 31)	Mean difference (95%CI)	p – value
	Mean ± SD	Mean ± SD		
The total score of the six sensory symptoms				
Day 0	10.17 ± 2.22	9.31 ± 3.26	0.86 (–0.56, 2.28)	0.229
Day 14 ^a	7.55 ± 2.25	8.59 ± 2.36	–1.04 (–2.21, 0.13)	0.081
Day 28 ^a	6.30 ± 2.09	8.13 ± 2.50	–1.83 (–3.00, –0.66)	0.003*
Change score analysis ^b	–1.92 (–2.21, –1.62)	–0.61 (–0.91, –0.32)	–1.24 (–1.83, –0.64)	< 0.001*
Aching pain				
Day 0	2.15 ± 1.08	2.34 ± 0.40	–0.19 (–0.61, 0.23)	0.358
Day 14 ^a	1.31 ± 0.82	2.33 ± 0.54	–1.02 (–1.38, –0.66)	< 0.001*
Day 28 ^a	0.96 ± 0.52	2.28 ± 0.61	–1.32 (–1.61, –1.03)	< 0.001*
Change score analysis ^b	–0.62 (–0.71, –0.54)	–0.01 (–0.09, 0.08)	–0.69 (–0.85, –0.53)	< 0.001*
Allodynia				
Day 0	1.56 ± 0.78	1.29 ± 0.97	0.27 (–0.18, 0.72)	0.234
Day 14 ^a	1.23 ± 0.80	1.20 ± 0.99	0.02 (–0.44, 0.48)	0.925
Day 28 ^a	1.18 ± 0.83	0.98 ± 0.84	0.20 (–0.22, 0.63)	0.339
Change score analysis ^b	–0.19 (–0.28, –0.1)	–0.16 (–0.25, –0.06)	–0.03 (–0.21, 0.15)	0.719
Burning sensation				
Day 0	0.78 ± 1.10	0.31 ± 0.69	0.47 (0.01, 0.94)	0.048*
Day 14 ^a	0.63 ± 1.05	0.30 ± 0.67	0.33 (–0.12, 0.78)	0.144
Day 28 ^a	0.67 ± 1.08	0.33 ± 0.77	0.33 (–0.15, 0.81)	0.169
Change score analysis ^b	–0.06 (–0.12, 0)	0.01 (–0.05, 0.07)	–0.05 (–0.2, 0.09)	0.478
Stabbing pain				
Day 0	1.63 ± 1.12	1.41 ± 1.22	0.23 (–0.37, 0.82)	0.449
Day 14 ^a	1.27 ± 0.94	1.28 ± 1.15	–0.01 (–0.54, 0.52)	0.968
Day 28 ^a	1.02 ± 0.83	1.1 ± 1.02	–0.08 (–0.55, 0.4)	0.752
Change score analysis ^b	–0.30 (–0.39, –0.22)	–0.16 (–0.24, –0.08)	–0.13 (–0.29, 0.02)	0.088
Numbness				
Day 0	2.75 ± 0.41	2.53 ± 0.33	0.22 (0.03, 0.40)	0.026*
Day 14 ^a	1.89 ± 0.50	2.44 ± 0.42	–0.55 (–0.78, –0.31)	< 0.001*
Day 28 ^a	1.32 ± 0.34	2.36 ± 0.52	–1.04 (–1.26, –0.82)	< 0.001*
Change score analysis ^b	–0.71 (–0.77, –0.65)	–0.09 (–0.15, –0.03)	–0.62 (–0.76, –0.48)	< 0.001*
Tingling sensation				
Day 0	1.48 ± 0.81	1.12 ± 0.88	0.37 (–0.07, 0.80)	0.095
Day 14 ^a	1.26 ± 0.80	1.05 ± 0.85	0.20 (–0.22, 0.62)	0.336
Day 28 ^a	1.15 ± 0.73	1.02 ± 0.87	0.13 (–0.28, 0.54)	0.531
Change score analysis ^b	–0.16 (–0.23, –0.09)	–0.06 (–0.13, 0.02)	–0.08 (–0.22, 0.06)	0.248

^aIndependent *t*-test ^bgeneralized estimating equation (GEE) *Statistical significance *p* < 0.05

Table 4 Comparative results of the quality of life between SHT remedy and placebo groups

Quality of life	SHT remedy (n = 31)	Placebo (n = 31)	Mean difference (95%CI)	p – value
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Diabetes Control				
Day 0	45.47 ± 6.34	47.40 ± 8.04	-1.93 (-5.61, 1.75)	0.299
Day 28 ^a	41.35 ± 5.08	42.34 ± 6.86	-0.99 (-4.05, 2.08)	0.523
Score difference before and after ^b	-4.12 ± 4.00	-5.06 ± 2.77	0.94 (-0.81, 2.69)	0.286
Energy and Mobility				
Day 0	56.02 ± 8.74	49.28 ± 7.94	6.74 (2.5, 10.98)	0.002*
Day 28 ^a	46.92 ± 8.50	45.45 ± 8.58	1.47 (-2.87, 5.81)	0.501
Score difference before and after ^b	-9.10 ± 3.75	-3.84 ± 2.07	-5.27 (-6.81, -3.72)	< 0.001*
Anxiety and Worry				
Day 0	35.89 ± 12.94	32.66 ± 10.55	3.23 (-2.77, 9.22)	0.286
Day 28 ^a	34.41 ± 13.00	31.05 ± 10.70	3.36 (-2.69, 9.41)	0.271
Score difference before and after ^b	-1.48 ± 2.75	-1.61 ± 3.35	0.13 (-1.42, 1.69)	0.863
Social Burden				
Day 0	36.67 ± 11.80	31.51 ± 10.36	5.16 (-0.48, 10.8)	0.072
Day 28 ^a	35.16 ± 12.53	29.78 ± 9.47	5.38 (-0.27, 11.03)	0.062
Score difference before and after ^b	-1.51 ± 3.43	-1.72 ± 2.42	0.22 (-1.29, 1.72)	0.776
Sexual Functioning				
Day 0	1.25 ± 4.47	3.41 ± 5.31	-2.15 (-4.64, 0.34)	0.090
Day 28 ^a	1.08 ± 4.4	3.23 ± 5.13	-2.15 (-4.58, 0.28)	0.082
Score difference before and after ^b	-0.18 ± 1.00	-0.18 ± 1.00	0.00 (-0.51, 0.51)	1.000

^aIndependent t-test ^bgeneralized estimating equation (GEE) *Statistical significance $p < 0.05$

4. ความปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสัณฐานในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสัณฐาน คือ อาการปวดแสบร้อนท้อง จำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 9.68 รองลงมา คือ ปากแห้ง คอแห้ง จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.45 และอาการเวียนศีรษะ จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.45 อาการท้องผูก จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 3.23

และอาการเท้าบวม จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 3.23 อาการปวดแสบร้อนท้องหลังรับประทานอาหารเป็นระยะเวลาไม่นาน (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) และอาการบรรเทาหลังจากรับประทานอาหาร ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์นั้นเป็นอาการของกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้แจ้ง ระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับอาการน้อย-ปานกลาง ไม่พบอาการรุนแรง ค่าการทำงานของตับ (liver function test) กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสัณฐานและกลุ่มยาหลอกมีระดับ

AST (SGOT) หลังการรับประทานยาในวันที่ 28 เฉลี่ย 25.61 ± 8.31 และ 20.55 ± 5.61 ตามลำดับ โดยค่าเฉลี่ยระดับ AST (SGOT) ระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสหัสธาราและกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาหลอกแตกต่างกัน 5.06 (95%CI: 1.46, 8.67) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.007) แต่อยู่ในช่วงเกณฑ์ปกติ ไม่พบความเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นที่บ่งชี้ถึงการได้รับการอักเสบของเซลล์ตับ คือ AST และ ALT ต้องมีค่าไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติ และค่า total-bilirubin มากกว่า 2 เท่าจากค่าปกติ^[23] ในส่วนของค่า ALT (SGPT) total protein globulin และ total bilirubin ระหว่างก่อนและหลังการรับประทานยาไม่แตกต่างกัน

ค่าการทำงานของไต (renal function test) หลังการรับประทานยาในวันที่ 28 ค่าเฉลี่ยระดับ BUN creatinine ระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาสหัสธาราและกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาหลอกไม่แตกต่างกัน

ในการศึกษานี้มีการตรวจประเมินผลทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ เพื่อเป็นการติดตามสุขภาพทั่วไปในการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า ข้อมูลส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นค่า FBS hemoglobin (Hb) neutrophils monocytes และ mean cell hemoglobin (MCH) แต่ค่าเหล่านี้ไม่อยู่ในเกณฑ์ภาวะอันตราย (Table 5)

Table 5 Comparison of laboratory values between SHT remedy and placebo groups

Laboratory Test	SHT remedy (n = 31)	Placebo (n = 31)	Mean difference (95%CI)	p – value
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Liver function test				
AST (SGOT) (Normal Range ≤ 38 U/L)				
Day 0	23.65 ± 6.69	21.26 ± 6.66	2.39 (–1.00, 5.78)	0.164
Day 28 ^a	25.61 ± 8.31	20.55 ± 5.61	5.06 (1.46, 8.67)	0.007*
ALT (SGPT) (Normal Range ≤ 45 U/L)				
Day 0	22.16 ± 8.22	20.58 ± 8.22	1.58 (–2.60, 5.76)	0.452
Day 28 ^a	22.32 ± 10.88	21.03 ± 8.65	1.29 (–3.70, 6.28)	0.607
ALP (Alkaline phosphatase) (Normal Range 30–120 U/L)				
Day 0	80.58 ± 20.26	76.71 ± 19.47	3.87 (–6.23, 13.97)	0.446
Day 28 ^a	76.52 ± 21.10	77.29 ± 23.47	–0.77 (–12.11, 10.56)	0.892
Renal function test				
BUN (Normal Range 7.80–20.00 mg/dl)				
Day 0	16.99 ± 5.02	15.75 ± 5.95	1.24 (–1.56, 4.03)	0.379
Day 28 ^a	16.94 ± 5.63	15.54 ± 4.83	1.39 (–1.27, 4.06)	0.300
Creatinine (Normal Range 0.5–1.30 mg/dl)				
Day 0	0.78 ± 0.19	0.74 ± 0.19	0.03 (–0.06, 0.13)	0.489
Day 28 ^a	0.83 ± 0.25	0.75 ± 0.20	0.09 (–0.30, 0.02)	0.144

^aIndependent t-test * Statistical significance $p < 0.05$ Reference range Report of blood results of the medical laboratory, Klong Luang Hospital (referenced at the time of the research, 2021-2022)

อภิปรายผล

ผลการศึกษาระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา สหัชชาและกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาหลอก ผลการ เปรียบเทียบแบบประเมิน The Michigan Neu- ropathy Screening Instrument (MNSI) ค่า เฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการซักประวัติ และการตรวจร่างกายระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ ยาสหัชชาและกลุ่มยาหลอกไม่แตกต่างกัน ผล การศึกษาด้านประสิทธิผลของยาสหัชชาที่มีในผู้ที่ มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขาส่วน ล่างในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในด้านการลดระดับ ความรุนแรงของโรค การเปรียบเทียบผลการประเมิน ความเจ็บปวด short - form McGill มีค่าเฉลี่ยการ เปลี่ยนแปลงของคะแนนอาการปวดลดลงแตกต่าง กับกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติที่ระดับ 0.05 และการเปรียบเทียบผลการประเมิน อาการทางระบบรับรู้สัมผัสด้วย The Neuropathy Total Symptom Score - 6 (NTSS - 6) ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับยาสหัชชาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี คะแนนอาการทางระบบรับรู้สัมผัสโดยมีค่าเฉลี่ย การเปลี่ยนแปลงของคะแนนลดลงแตกต่างกับกลุ่ม ตัวอย่างที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ ระดับ 0.05 คือ คะแนนรวมของอาการทางระบบรับ ความรู้สึก 6 อาการ คะแนนของอาการเจ็บปวดตึง ๆ และคะแนนของอาการมึนชา แสดงให้เห็นว่ายาสหัช ชาช่วยจัดการความเจ็บปวด ในการลดอาการปวด และ/หรือร่วมกับอาการชาจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิด ขึ้นของภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณขา ส่วนล่างในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อรับประทาน ยาติดต่อกัน 28 วัน โดยการศึกษานี้มีข้อสันนิษฐาน ว่าอาจมาจากสมุนไพรตำรับสหัชชาที่มีฤทธิ์ต้านการ

อักเสบ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการผลิต lipopolysac- charide (LPS) ที่ทำให้เกิดไนตริกออกไซด์ (NO)^[24] ซึ่งพบว่ามีลักษณะตรงกับการใช้ยาแบบดั้งเดิมตาม การแพทย์แผนไทย โดยในทางทฤษฎีการแพทย์แผน ไทย ยาสหัชชาเป็นตำรับที่มีรสร้อน ช่วยกระจาย กองลมในร่างกายที่เกิดการคั่งค้างเคลื่อนตัวช้า เพิ่ม กำลังธาตุไฟและธาตุน้ำให้ขับเคลื่อน ส่งผลให้ธาตุลม เคลื่อนกระจายได้ทั่วร่างกายและส่วนปลายได้ดีขึ้น จึงทำให้อาการปวดตึงกล้ามเนื้อและอาการชาบริเวณ ส่วนปลายบรรเทาลง สอดคล้องกับการศึกษาเรื่อง การประเมินประโยชน์และความปลอดภัยของตำรับ ยาสหัชชาตามข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ใน ผู้ป่วยที่มารับบริการ ณ โรงพยาบาลพระอาจารย์ฝั้น อาจาโร นำตำรับยาสหัชชามาใช้ในกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลัง ปวดเมื่อยร่างกาย ปวด ข้อ อาการเกร็งและอาการมือเท้าชา พบว่ามีประโยชน์ ในด้านลดอาการปวดได้ดี^[15] และยังช่วยให้ผู้ป่วย โรคเบาหวานมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นในมิติด้านความมี เรี่ยวแรงและความกระปรี้กระเปร่า ในส่วนอาการ รู้สึกไวต่อสัมผัส อาการปวดแสบ-ร้อน อาการเจ็บ ปวดแปลบ อาการรู้สึกเหมือนเข็มทิ่มตำ มีค่าเฉลี่ยการ เปลี่ยนแปลงของคะแนนลดลงไม่แตกต่างกัน อาจเป็น เพราะปัจจัยด้านความรุนแรงของโรค ระยะเวลาการ ดำเนินของโรค พยาธิกำเนิดของภาวะระบบประสาท ส่วนปลายเสื่อมที่แตกต่างกัน อีกทั้งเมื่อรับประทาน ยาสหัชชาเป็นเวลา 28 วัน พบอาการไม่พึงประสงค์ ตามที่ระบุในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ อาการปวด แสบร้อนท้อง ปากแห้ง คอแห้ง เวียนศีรษะและท้อง ผูก^[25] ระดับความรุนแรงอยู่ในระดับอาการน้อยถึง ปานกลาง สำหรับค่าการทำงานตับ (liver function test) อยู่ในช่วงเกณฑ์ปกติ ไม่พบความเปลี่ยนแปลง

ที่เพิ่มขึ้นที่บ่งชี้ถึงการได้รับการอักเสบของเซลล์ตับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า เมื่อรับประทานยา สหัชชารา ขนาด 1,000 มิลลิกรัม 3 เวลา ก่อนอาหาร เป็นระยะเวลา 28 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม ปฐมภูมิ ไม่มีผลกับค่าประเมินการทำงานของไตและ ตับเพิ่มขึ้น อีกทั้งยังมีแนวโน้มทำให้ค่าเอนไซม์ AST ลดลงด้วย^[13] ส่วนค่าการทำงานของไต (renal function) ได้แก่ BUN Cr ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 2 กลุ่มอยู่ในช่วงเกณฑ์ปกติ เป็นข้อบ่งชี้ว่าไม่เป็นอันตรายต่อไต สามารถใช้ยาได้อย่างปลอดภัย

ข้อสรุป

การรับประทานยาสหัชชาราในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่มีภาวะเส้นประสาทส่วนปลายเสื่อมบริเวณ ขาส่วนล่าง ติดต่อกันเป็นเวลา 28 วัน ช่วยลดอาการ ทางระบบรับรู้ลึก อาการปวดและอาการมีนชา เพิ่มคุณภาพชีวิต และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ รุนแรง

ข้อจำกัดในการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษามีจำนวนน้อยไม่ได้ ติดตามอาการหลังการหยุดยารวมถึงยังไม่สามารถ อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของสหัชชาราต่ออาการ ที่ทางระบบรับรู้ลึกและอาการปวดได้

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการติดตามประเมินประสิทธิผลและความ ปลอดภัยเมื่อมีการหยุดรับประทานยา และศึกษาใน กลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้น ควรศึกษาเรื่องเภสัช จลนศาสตร์ (pharmacokinetics) เพื่อให้ทราบถึง ปริมาณยาที่เหมาะสมในการรับประทานยาต่อรับ สหัชชารา

References

1. American Diabetes Association. Introduction: Standards of medical care in diabetes 2022. the journal of clinical and applied research and education. 2022;45(Suppl.1):S1-2.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2017. the journal of clinical and applied research and education. 2017;40(Suppl.1):P25-32.
3. Nitiyanant W, Chetthakul T, Sang A-kad P, Therakiat-kumjorn C, Kunsuikmengrai K, Yeo JP. A survey study on diabetes management and complication status in primary care setting in Thailand. J Med Assoc Thai. 2007;90(1):65-71. (in Thai)
4. Sattaputh C, Potisat S, Jongsareejit A, Krairittichai U, Pooreesathian K. Prevalence of factors predisposing to foot complication and their relation to other risks. J Med Assoc Thai. 2012;95(8):1013-20. (in Thai)
5. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Sittithumcharee G, Jirawatnotai S. Association of serum high-sensitivity C-reactive protein with metabolic control and diabetic chronic vascular complications in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr. 2017;11(2):103-8. (in Thai)
6. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005;366(9498):1719-24. (in Thai)
7. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. Med Clin North Am. 2013;97(5):775-90.
8. Margolis D, Jeffcoate W. Epidemiology of foot ulceration and amputation: Can global variation be explained. Med Clin North Am. 2013;97(5): 791-805.
9. Niruthisard S. Essential Knowledge in pain management. 1st ed. Bangkok: Anesthesiology, Faculty of Medicine at Chulalongkorn University; 2016. 276 p. (in Thai)
10. Kittikajorn A. Scriptures of traditional medicine 2. Bangkok: Prime Minister's Office; 1970. (in Thai).
11. Khotaphan S, Charucharana S. Office syndrome in Thai traditional medicine. Phranakhon Rajabhat Research Journal (Science and Technology). 2017;12(2):135-42. (in Thai).
12. Booranasubkajorn S, Huabprasert S, Wattananarangsarn J, Chotitham P, Jutasompakorn P, Laohapand T, Akaraserenont P, Tripatara P. Vasculoprotective and vasodilata-

- tion effects of herbal formula (Sahatsatara) and piperine in spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine*. 2017;24:148-56.
13. Pinsornsak P, Kanokkangsadal P, Itharat A. The clinical efficacy and safety of the Sahastara remedy versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee: A double-blind, randomized, and controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:103046. (in Thai)
 14. Nootim P. Comparative efficacy of Sahasthara capsule VS diclofenac tablet for the relief of muscle pain (thesis). Silpakorn University. Nakhon Pathom; 2015 (in Thai).
 15. Tipratchadaporn S, Sithisarankul P, Phutrakool P, Teerachaisakul M, Pongpirut K. Health benefit and safety assessment of Sahastara recipe prescribed as indicated in Thai National Drug List at Pra Arjarn Phan Arjaro Hospital. Thai Traditional Medicine Research Institute. 2021 (in Thai)
 16. Diabetes Association of Thailand. Clinical practice guideline for diabetes 2017. 3rd ed. Pathumthani: Romyen media public limited; 2017. 211 p. (in Thai).
 17. Faul F. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39:175-91.
 18. Feldman EL. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281-9.
 19. Damri T, Chatchawan U. Validity and reliability of the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) on the Diabetic type II patients (Thai version). *J Med Tech Phy Ther*. 2015;27(3):307-19. (in Thai).
 20. Kittisomprayoonkul W, Klaphajone J, Kovindha A. Short-form McGill pain questionnaire (Thai version). *J Med Assoc Thai*. 2006;89(6):846-53. (in Thai).
 21. Bastyr EJ, Price KL, Bril V; MBBO Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: Questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther*. 2005;27(8):1278-94.
 22. Songraksa K, Lerkiatbundit S. Development of a disease specific quality of life instrument : Thai version of the diabetic-39. *Songkla Med J*. 2009;27(1):36-49. (in Thai).
 23. Food and Drug Administration [FDA]. Guidance for industry drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation. U.S. food and drug administration [Internet]. 2009 [cited 2022 Nov 15]; [24 screens]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf>
 24. Kakatum N. Anti-inflammatory activity of Thai traditional remedy extract for muscle pain treatment called Sahasthara and its plant ingredients. (thesis). Thammasat University. Pathumthani; 2011. (in Thai).
 25. Ministry of Health, Thailand. Thai national list of essential medicines 2019 [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 15]. Available from: drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/.