

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาทาพระเส้นในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิ เปรียบเทียบกับยาครีมทาแก้ปวด : การศึกษาเปิดเผยแบบสุ่ม

กฤษิต กนกกั้งสตาล^{1,2}, มาลิน ไวประดับ³, พิชรา ตุ่นสกุล³, เครือวัลย์ ก้านลำไย³, โรจน์ คุณอเนก⁴, อรุณพร อีฐรัตน์^{1,2}

¹สถานการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

²ศูนย์แห่งความเป็นเลิศทางการวิจัยแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

³โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช อำเภอเมือง จังหวัดลพบุรี

⁴ภาควิชาวิทยาศาสตร์สิ่งแวดล้อม คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของตำรับยาทาพระเส้นในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิเปรียบเทียบกับยาครีมทาแก้ปวด **วิธีการ:** การศึกษาเป็นการวิจัยเปิดเผยแบบสุ่ม การศึกษาแบ่งอาสาสมัคร 60 คนเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยาทาพระเส้น ครั้งละ 6 มิลลิลิตร วันละ 3 ครั้ง จำนวน 31 คน และกลุ่มที่ได้รับยาครีมทาแก้ปวด ครั้งละ 1 กรัม วันละ 3 ครั้ง จำนวน 29 คน ระยะเวลาติดตามอาการ คือ 14 วัน ประสิทธิภาพของการรักษาประเมินจากระดับความปวดของข้อเข่าโดยใช้ visual analog scale (VAS) ระยะเวลาในการเดิน 100 เมตร และ WOMAC index score ความปลอดภัยของการรักษาประเมินจากการตรวจร่างกาย ค่าทางห้องปฏิบัติการการทำงานของไตและตับ **ผลการวิจัย:** ยาทาพระเส้นมีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดของข้อเสื่อมภายใน 14 วัน แต่อาการปวดของผู้ป่วยกลุ่ม YTS ที่วัดโดย VAS และ WOMAC index score ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการใช้ยาครีมทาแก้ปวด ($P < 0.05$) อย่างไรก็ตาม อาสาสมัครที่ใช้ยาทาพระเส้นมีระยะเวลาในการเดิน 100 เมตรและการประเมินอาการโดยรวมดีกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาครีมทาแก้ปวด ($P = 0.027$ และ < 0.01 ตามลำดับ) ความปลอดภัยของยาทาพระเส้นและยาครีมทาแก้ปวดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **สรุป:** ยาทาพระเส้นเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิ

คำสำคัญ: ยาทาพระเส้น ข้อเข่าเสื่อม ยาแผนไทย ตำราโอสถพระนารายณ์ การต้านการอักเสบ

รับต้นฉบับ: 30 ม.ค. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 14 ก.พ. 2563, รับลงตีพิมพ์: 17 ก.พ. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: อรุณพร อีฐรัตน์ สถานการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ตำบลคลองหนึ่งอำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120 E-mail: iarunporn@yahoo.com

Clinical Efficacy and Safety of Ya-Ta-Pra-Sen in Treating Primary Osteoarthritis of Knee Compared with Analgesic Cream an Open Label Randomized Controlled Trial

Puritat Kanokkangsadal^{1,2}, Malin Waipradab³, Patchara Toonsakul³, Krueawan Kanlamiyai³,
Roj Khun-anake⁴, Arunporn Itharat^{1,2}

¹Department of Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University

²Center of Excellence in Applied Thai Traditional Medicine Research, Faculty of Medicine, Thammasat University

³Kingnarai Hospital, Muang District, Lopburi

⁴Department of Environmental Science, Faculty of Science and Technology, Thammasat University

Abstract

Objective: To investigate clinical efficacy and safety of Ya ta pra sen in treating primary osteoarthritis of the knee compared with analgesic cream. **Methods:** The research was an open label randomized control trial. The study allocated 60 volunteers into 2 groups i.e., 31 subjects in Ya ta pra sen (YTS) group receiving 6 mL of YTS 3 time/day and 29 subjects in analgesic cream group receiving 1 gram of cream for 3 time/day. Follow-up time was 14 days after treatment. Clinical efficacy was assessed by joint pain level using visual analog scale (VAS), 100 meters walking time and WOMAC index score. Safety was assessed by physical examination, laboratory tests on liver and renal functions. **Results:** YTS was effective in relieving knee pain in day14, but pain in YTS group was measured by VAS and WOMAC index score was not significantly different from that in analgesic cream group ($P < 0.05$). However, those with YTS had better 100 meters walking time and global assessment ($P = 0.027$ and $P < 0.01$ respectively). **Conclusion:** YTS is a good alternative treatment for primary OA knee.

Keywords: Yataprasen, osteoarthritis, Thai traditional medicine, Osot-Pra-Na-Rai textbook, anti-inflammation

บทนำ

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) เป็นโรคกระดูกและข้อที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และเป็นสาเหตุหนึ่งที่นำไปสู่ความทุพพลภาพ ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยมีอัตราเพิ่มขึ้นตามจำนวนของผู้สูงอายุที่กำลังเพิ่มขึ้นทั่วโลก จากการคาดการณ์ขององค์การอนามัยโลก พบว่าจะมีผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี สูงถึง 1.5 พันล้านคน ในปี 2050 (1) และร้อยละ 50 ของผู้สูงอายุเหล่านั้นมีโอกาสเป็นโรคข้อเสื่อม (2) ในขณะที่ประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยโรคกระดูกและข้อมากถึง 6 ล้านคนโดยเฉพาะโรคข้อเข่าเสื่อม ซึ่งมีอาการทางคลินิกที่สำคัญ คือ อาการปวดข้อ ข้อโตขึ้น ข้อติดขัด จนถึงสูญเสียการทำงานข้อ ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาที่เริ่มต้นตั้งแต่การไม่ใช้ยา คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การควบคุมน้ำหนัก และการใช้ยาทั้งรูปแบบรับประทาน ยาทาภายนอก ยาฉีดเข้าข้อ จนกระทั่งการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเทียม อย่างไรก็ตาม การใช้ยาบรรเทาอาการปวดยังถือเป็นมาตรฐานการรักษาลำดับแรกในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งรูปแบบรับประทานและยาทาภายนอก

ในขณะที่ทางการแพทย์แผนไทยนอกจากการรักษาด้วยการหัตถบำบัดประคบสมุนไพรแล้ว ยังมีตำรับยาที่ใช้เกี่ยวกับการรักษาโรคทางกล้ามเนื้อและกระดูกหลายตำรับ หนึ่งในนั้นคือ ตำรับยาทาพระเส้น ซึ่งเป็นตำรับยาขนานที่ 58 ในตำรายาโอสถพระนารายณ์ ซึ่งใช้ทาบรรเทาอาการปวดของกล้ามเนื้อและกระดูก ตำรับยาประกอบไปด้วยเครื่องยาทั้งสิ้น 13 สิ่ง ได้แก่ พริกไทย ข่า กระชายหอม กระเทียม มหาหิงคุ์ ยาดำ ตะไคร้หอม ใบขี้เหล็ก ใบตองแตก ใบมะขาม ใบเลี่ยน ใบมะคำไก่ และใช้สุราเป็นน้ำกระสาย จากนั้นจึงนำมาทาบริเวณที่ต้องการ (3) ยาตำรับนี้มีการใช้มาเป็นระยะเวลานานในชุมชนโพธิ์ตรุอำเภอมือง จังหวัดลพบุรี เมื่อโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชได้ออกเยี่ยมบ้านผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมพบว่าประสิทธิภาพเบื้องต้นในการใช้ยาทาพระเส้นรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมได้ดี สอดคล้องกับผลการศึกษาทางวิทยาศาสตร์ของส่วนประกอบหลายชนิดในตำรับที่แสดงให้เห็นว่า ตำรับยาทาพระเส้นมีประสิทธิภาพในการช่วยบรรเทาอาการปวดลดการอักเสบของข้อได้ เช่น ฤทธิ์ต้านอักเสบของพริกไทย (4, 5) ข่า (6, 7) มะคำไก่ (7, 8) โดยสมุนไพรมีกลไกในการออกฤทธิ์ยับยั้ง cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่แตกต่างกันไป เช่น nitric oxide, prostaglandin E2, interleukin, tumor necrotic factor

ถึงแม้จากการสำรวจพบว่า ยาทาพระเส้นนั้นให้ผลการบรรเทาอาการข้อเข่าเสื่อมได้ดี แต่ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิก ดังนั้นการวิจัยนี้จึงเป็นการศึกษายาทาพระเส้นในรูปแบบดั้งเดิมในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิเปรียบเทียบกับยาครีมทาแก้ปวด (analgesic cream) เพื่อยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลในการใช้ยาและเป็นข้อมูลสนับสนุนในการใช้ยาทาพระเส้น ตลอดจนเป็นทางเลือกในการนำสมุนไพรไทยมาใช้ในการบำบัดรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อโดยเฉพาะอย่างยิ่งกับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม อีกทั้งยังเป็นประโยชน์ในการทดแทนการใช้ยาแผนปัจจุบันในกลุ่มยาแก้ปวดและนำไปสู่การส่งเสริมให้ประชาชนได้มีการปลูกสมุนไพรไว้ใช้ในการดูแลสุขภาพตนเองเมื่อเจ็บป่วย

วิธีการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเปิดเผยแบบสุ่ม (open-label randomized control trial) ของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาทาพระเส้นในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิเปรียบเทียบกับยาทาบรรเทาอาการปวด การศึกษาครั้งนี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช รหัสโครงการ KNH07/2559

อาสาสมัคร

เกณฑ์คัดอาสาสมัครเข้าในการวิจัย คือ ผู้ป่วยนอก จำนวน 66 คน ไม่จำกัดเพศ อายุ 45-80 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยด้วยอาการทางคลินิกร่วมกับภาพทางรังสี โดยอยู่ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางตามเกณฑ์ของ Kellgren and Lawrence X-ray grade เท่ากับ 1-3 อาสาสมัครที่มีค่า BMI > 32 kg/m² มีประวัติแพ้ยาสมุนไพรในตำรับยาทาพระเส้น มีความผิดปกติของการทำงานของตับและไต และจำเป็นต้องใช้ยาแก้ปวดต่อเนื่อง จะถูกคัดออกจากโครงการ

ยาและสารเคมี

ยาทาพระเส้นถูกเตรียมตามตำรายาโอสถพระนารายณ์ (3) โดยนำสมุนไพรสดตามส่วนประกอบของยาทาพระเส้น (ตารางที่ 1) ตามสัดส่วน จากนั้นนำมหาหิงคุ์ ยาดำ และพริกไทย ที่ตำให้ละเอียดผสมเข้าด้วยกันกับสมุนไพรอื่น ๆ ที่ถูกทำให้เป็นชิ้นขนาดเล็ก จัดเตรียมใส่ใน

ถูกผ้าขาวบางและนำไปหมักในเหล้าขาวขนาด 40 ดีกรีจนท่วมยา หมักทิ้งไว้ 3 วัน จึงกรองออกบรรจุขวด การเตรียมทำภายใต้การควบคุมการผลิตโดยศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์

ยาครีมทาแก้ปวดเป็นยาที่ใช้ส่งจ่ายในเวชปฏิบัติ โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช โดยสั่งซื้อจากบริษัทไทยนครพัฒนา

วิธีดำเนินการ

อาสาสมัครได้รับการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยจนเข้าใจดี ตลอดจนได้รับคำแนะนำในการเตรียมตัว การรายงานผลวิจัย และได้ลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย อาสาสมัครที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์ ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 33 คนด้วยวิธีการสุ่มอย่างง่าย โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ กลุ่มที่ 1 ได้รับยาทาพระเสน่ โดยทาครั้งละ 6 มิลลิตรบริเวณรอบ ๆ เช่าที่มีอาการ โดยให้อาสาสมัครกดจากขวดบีบจำนวน 3 ครั้ง วันละ 3 ครั้ง เช้า กลางวัน และเย็น ส่วนกลุ่มที่ 2 ได้รับยาครีมทาแก้ปวด โดยทาบริเวณรอบ ๆ เช่าที่มีอาการครั้งละ 1 กรัม โดยให้บีบครีมความยาว 2 นิ้วไม้บรรทัด วันละ 3 ครั้ง เช้า กลางวัน และเย็น ทั้งนี้ในระหว่างเข้าร่วมโครงการอาสาสมัครจะต้องไม่ทายาหรือรับประทานยาแก้ปวด ยกเว้นรับประทานยา กลุ่ม acetaminophen ขนาด 500 มิลลิกรัม และไม่เกิน 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน

อาสาสมัครได้รับยาในการศึกษาครั้งนี้เป็นเวลา 14 วัน โดยมีการเก็บข้อมูลทั่วไป ชักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจผลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับและไต การวัดระดับความเจ็บปวดด้วย visual analog scale (VAS) ระยะเวลาการเดิน 100 เมตร และคะแนน WOMAC index ตามวิธีการของ ปิยะ ปิ่นศรีศักดิ์ และคณะ (9) ตัวอย่างได้รับการประเมินในครั้งแรกเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนรับยา (วันที่ 0) และได้รับการติดตามผลการใช้ยาในวันที่ 7 และวันที่ 14

การวัดผล

การศึกษาประเมินประสิทธิผลของการรักษาจากระดับความเจ็บปวดด้วย VAS ระยะเวลาการเดิน 100 เมตร คะแนน WOMAC index และการประเมินผลการรักษาโดยรวมด้วยตัวผู้ป่วยเองด้วย Likert scale 5 ระดับ (0 = ไม่ดีขึ้นเลย, 4 = ดีขึ้นจนอาการปวดหายไป) ความปลอดภัยของการใช้ยาประเมินจากการชักประวัติ ตรวจร่างกาย และผลการตรวจการทำงานของตับและไตเมื่อทำการศึกษาครบ 14 วัน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษาใช้ paired t-test หรือ Wilcoxon's signed rank test สำหรับการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของข้อมูลพื้นฐานกับข้อมูลในวันที่ 7 และ 14 ในแต่ละกลุ่มที่ศึกษา และใช้ repeated measure ANOVA หรือ Friedman's test ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา

ตารางที่ 1. ส่วนประกอบของยาทาพระเสน่

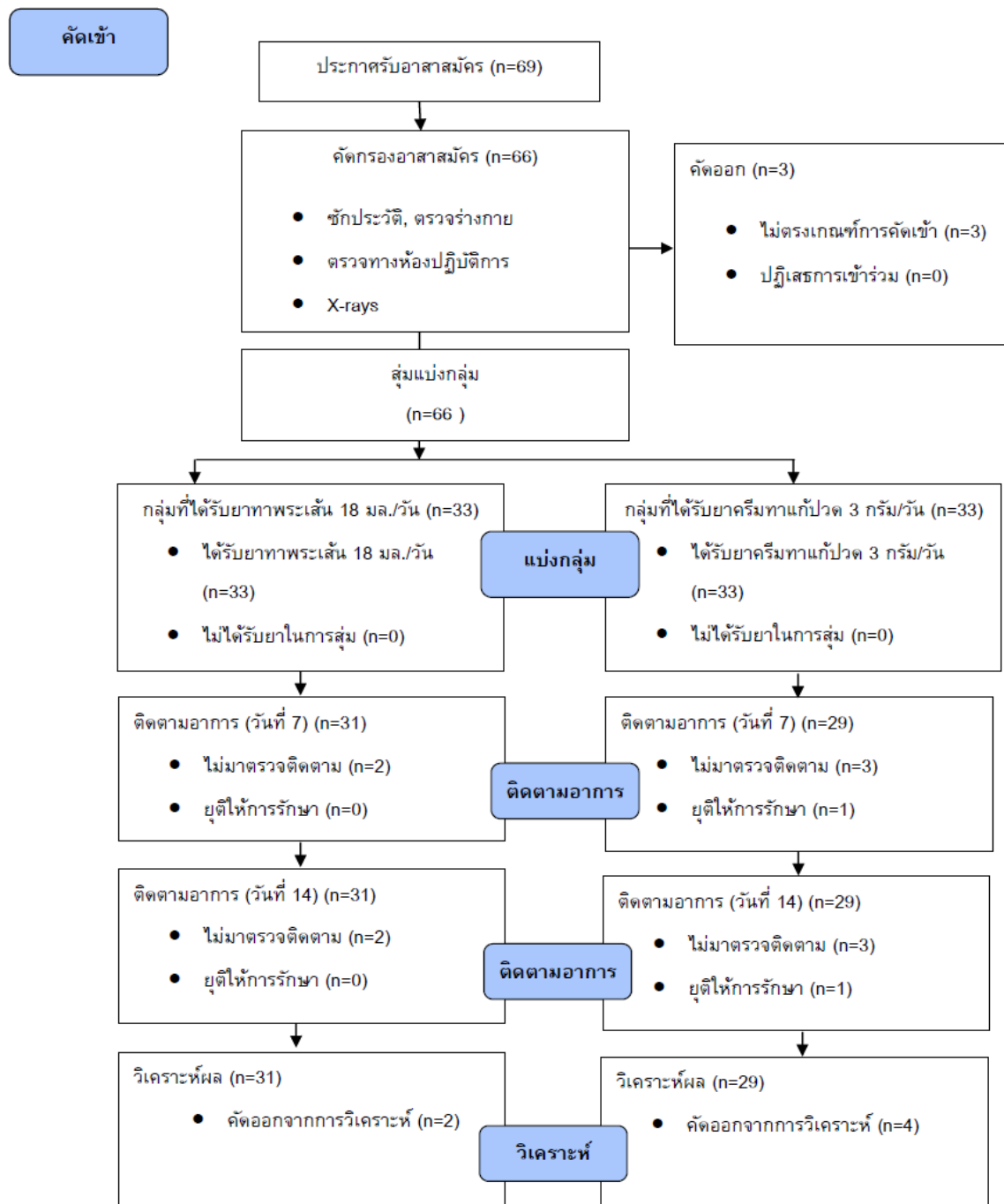
ชื่อสามัญ	ส่วนที่ใช้	ชื่อวิทยาศาสตร์	วงศ์	อัตราส่วน
พริกไทย	เมล็ด	<i>Piper nigrum</i> L.	Piperaceae	1
ข่า	เหง้า	<i>Alpinia galanga</i> (L.) Willd	Zingiberaceae	1
กระชาย	เหง้า	<i>Boesenbergia rotunda</i> (L.) Mansf.	Zingiberaceae	1
หอมแดง	หัว	<i>Allium ascalonicum</i> L.	Amaryllidaceae	1
กระเทียม	ผล	<i>Allium sativum</i> L.	Amaryllidaceae	1
มหาหิงคุ์	ยาง	<i>Ferula assa-foetida</i> L.	Apiaceae	1
ตะไคร้หอม	ต้น	<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Redle	Poaceae	1
ขี้เหล็ก	ใบ	<i>Senna siamea</i> (Lam.) H.S.	Leguminosae	4
ทองแดง	ใบ	<i>Baliospermum solanifolium</i> (Burm.)	Euphorbiaceae	4
มะขาม	ใบ	<i>Tamarindus indica</i> L.	Leguminosae	4
เลี่ยน	ใบ	<i>Melia azedarach</i> L.	Meliaceae	4
มะคำไก่	ใบ	<i>Drypetes roxburghii</i> (Wall.) Hurus.	Euphorbiaceae	16
ว่านหางจระเข้ (ยาดำ)	ยาง	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.	Xanthorrhoeaceae	1

ส่วนการเปรียบเทียบคะแนนการประเมินผลการรักษา โดยรวมระหว่างกลุ่มที่ศึกษาจะใช้ chi-square หรือ Fisher's exact test

ผลการวิจัย

จากรูปที่ 1 อาสาสมัครผ่านการคัดเลือกเข้า การศึกษาทั้งสิ้น 66 คน แบ่งเป็นกลุ่ม ๆ ละ 33 คน อาสาสมัครมาติดตามอาการครบ 60 คน เป็นกลุ่มยาทาพระ เสน์ 31 คนและยาครีมทาแก้ปวด 29 คน อาสาสมัครออก

จากโครงการก่อนสิ้นสุดการวิจัยทั้งสิ้น 6 คน เป็น อาสาสมัครในกลุ่มยาทาพระเสน์ 2 คน และกลุ่มยาครีมทา แก้ปวด 4 คน ทั้งหมดเป็นเพศหญิง ทั้งนี้อาสาสมัคร 6 คน ไม่มีสาเหตุที่รุนแรงในการออกจากโครงการวิจัย มี อาสาสมัคร 1 คนใน ในกลุ่มยาครีมทาแก้ปวดเกิดอาการ ปวดเข้ามาและต้องการรับการรักษาด้วยการ กายภาพบำบัดต่อเนื่อง อาสาสมัครอีกจำนวน 5 คนออก จากการวิจัยเพราะไม่สามารถติดตามอาการตามเวลานัดได้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. แผนภาพแสดงการดำเนินการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครในกลุ่มยาทาพระเส้นและยาครีมทาแก้ปวดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) ทั้งนี้จากการซักประวัติ พบว่า ไม่มีอาสาสมัครรับประทานยาแก้ปวดชนิดอื่น รวมถึงยาากลุ่ม acetaminophen ระหว่างเข้าร่วมโครงการ จากการติดตามการใช้ยา ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าร้อยละ 80 โดยวัดจากปริมาณยาที่เหลือในการติดตามอาการวันที่ 7 และ 14

ประสิทธิภาพ

ตารางที่ 3 แสดงประสิทธิภาพของยาทาพระเส้นและยาบรรเทาอาการปวด การประเมินระดับความเจ็บปวดด้วย VAS ด้วยตัวผู้ป่วยเอง พบว่า การใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม

สามารถลดระดับความเจ็บปวดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่การใช้ยาในวันที่ 7 และลดลงอย่างต่อเนื่องในวันที่ 14 สอดคล้องกับคะแนน WOMAC ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม ในทุกประเด็นทั้งความปวด ข้อติด การทำงานในชีวิตประจำวัน และคะแนนรวม แต่พบว่า การใช้ยาทาพระเส้น สามารถลดระยะเวลาในการเดิน 100 เมตร ได้ต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่วันที่ 7 ของการใช้ยา ในขณะที่ผู้ป่วยที่ใช้ยาครีมทาแก้ปวดมีระยะเวลามากขึ้นเมื่อใช้ในวันที่ 7 และกลับมามีผลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 14 เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลพื้นฐาน

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพ ในส่วนของการประเมินด้วย VAS และคะแนน WOMAC ในทุกประเด็น แต่พบว่า เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาการเดิน

ตารางที่ 2. ข้อมูลพื้นฐานอาสาสมัคร

ข้อมูล	ยาทาพระเส้น (n=31)	ยาครีมทาแก้ปวด (n=29)	P ¹
เพศหญิง, จำนวน (ร้อยละ)	27(87%)	24(82%)	0.638
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย (SD)	64.35(9.39)	64.62(5.78)	0.895
น้ำหนัก (กิโลกรัม), ค่าเฉลี่ย (SD)	61.86(6.97)	62.31(8.59)	0.824
ส่วนสูง (เซนติเมตร), ค่าเฉลี่ย (SD)	155.74(8.4)	156.10(5.1)	0.841
ดัชนีมวลกาย (BMI; กิโลกรัม/เมตร ² , ค่าเฉลี่ย (SD)	24.2(6.37)	25.6(3.27)	0.278
ระดับอาการปวด (VAS; เซนติเมตร), ค่าเฉลี่ย (SD)	6.12(1.49)	6.20(1.78)	0.855
ระยะเวลาเดิน 100 (วินาที), ค่าเฉลี่ย (SD)	143.32(41.21)	124.07(33.00)	0.051
คะแนน WOMAC, ค่าเฉลี่ย (SD)			
คะแนนความเจ็บปวด	23.7(7.77)	26.0(8.58)	0.296
คะแนนข้อติด	10.0(3.59)	9.80(3.82)	0.888
คะแนนการทำงานในชีวิตประจำวัน	75.5(25.1)	76.9(23.7)	0.819
คะแนนรวม	112(34.7)	109(37.7)	0.774
ผลทางห้องปฏิบัติการ			
การทำงานของไต, ค่าเฉลี่ย (SD)			
BUN (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	13.29(3.65)	14.31(3.57)	0.279
Creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.86(0.23)	0.85(0.22)	0.338
GFR (มิลลิลิตร/นาที)	77.09(17.1)	77.22(16.6)	0.997
การทำงานของตับ, ค่าเฉลี่ย (SD)			
AST (หน่วย/ลิตร)	20.90(5.87)	21.31(4.63)	0.768
ALT (หน่วย/ลิตร)	17.96(6.70)	16.89(16.6)	0.517

1: independent sample t test ยกเว้นการวิเคราะห์ตัวแปรเพศใช้ Chi-square test

ตารางที่ 3. ประสิทธิภาพของยาทาพระเส้นเปรียบเทียบกับยาทาบรรเทาอาการปวด

ข้อมูล ¹	วันที่ติดตาม อาการ	การรักษา		P ²
		ยาทาพระเส้น (n=31)	ยาครีมทาแก้ปวด (n=29)	
ระดับอาการปวด (VAS; เซนติเมตร)	0	6.13(1.50)	6.20(1.78)	0.382
	7	4.58(1.52) ⁺⁺⁺	4.76(1.57) ⁺⁺⁺	
	14	3.48(1.96) ⁺⁺⁺	4.20(1.67) ⁺⁺⁺	
ระยะเวลาการเดิน 100 เมตร (วินาที)	0	143.32(41.22)	124.00(33.00)	0.027
	7	131.74(35.32)	133.90(26.28) ⁺⁺⁺	
	14	120.74(23.93) ⁺⁺	112.62(24.54) ⁺	
คะแนน WOMAC index				
อาการปวด	0	23.77(7.77)	26.00(8.59)	0.115
	7	18.74(8.63) ⁺⁺⁺	22.89(7.41) ⁺⁺⁺	
	14	16.38(10.74) ⁺⁺⁺	19.07(8.68) ⁺⁺⁺	
อาการข้อติด	0	10.03(3.60)	9.90(3.83)	0.302
	7	7.74(3.13) ⁺⁺⁺	8.89.00(4.01) ⁺	
	14	5.58(4.07) ⁺⁺⁺	7.28(4.16) ⁺⁺⁺	
การทำงานใน ชีวิตประจำวัน	0	75.52(25.14)	76.97(23.75)	0.282
	7	60.07(28.25) ⁺⁺⁺	66.03(23.06) ⁺	
	14	44.84(29.87) ⁺⁺⁺	57.21(31.60) ⁺⁺	
คะแนนรวม	0	112.23(34.71)	109.52(37.77)	0.523
	7	88.03(36.33) ⁺⁺⁺	93.63(36.12) ⁺⁺⁺	
	14	69.16(41.00) ⁺⁺⁺	83.21(43.82) ⁺⁺⁺	

1: ข้อมูลนำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย (SD)

2: repeated measured ANOVA

+: แตกต่างจากวันที่ 0 โดย P<0.05; ++: แตกต่างจากวันที่ 0 โดย P<0.01; +++: แตกต่างจากวันที่ 0 โดย P<0.001

100 เมตร ของทั้ง 2 กลุ่มการรักษาพบว่า มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.027) กล่าวคือ การใช้ยาทาพระเส้นสามารถบรรเทาอาการปวดได้อย่างต่อเนื่อง และมีอัตราการเปลี่ยนแปลงมากกว่าการใช้ยาครีมทาแก้ปวด ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากหลายสาเหตุที่ทำให้ระยะเวลาการเดินมีความแตกต่างกัน เช่น การทำกิจกรรมบางอย่างก่อนการวัดผลซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อ และทำให้เดินได้ช้าลง (ตารางที่ 3)

การประเมินผลการรักษาโดยรวมในครั้งสุดท้ายของการติดตามอาการ พบว่า อาสาสมัครในกลุ่มยาทาพระเส้นมีผลการรักษาโดยรวมดีกว่ากลุ่มยาครีมทาแก้ปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า อาสาสมัครในกลุ่มยาทาพระ

เส้นมีอาการดีขึ้นจนอาการปวดข้อหายไป 16 คน และดีขึ้นมากจำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 51.6 และ 32.3 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มยาครีมทาแก้ปวด มีอาสาสมัครที่อาการดีขึ้นเล็กน้อย 11 คนและอาการดีขึ้นมากจำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 31.9 และ 20.7 ตามลำดับ ทั้งนี้ในกลุ่มยาครีมทาแก้ปวด มีตัวอย่าง 6 คน ที่รายงานว่าอาการไม่ดีขึ้นเลย (ตารางที่ 4)

ความปลอดภัย

อาสาสมัครมีอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการผื่นแดง คัน และระคายเคืองบริเวณที่ทา ซึ่งพบในกลุ่มยาทาพระเส้นและกลุ่มยาครีมทาแก้ปวด 2 ราย (ร้อยละ 6.45) และ 2

ตารางที่ 4. การประเมินผลการรักษาโดยรวมในวันที่ 14 ของการรักษา

การประเมินผลการรักษาโดยรวม	จำนวน (ร้อยละ)		P ¹
	ยาทาพระเส้น (n=31)	ยาครีมทาแก้ปวด (n=29)	
ไม่ดีขึ้นเลย	0(0)	6(20.7)	<0.001
ดีขึ้นเล็กน้อย	1(3.2)	11(31.9)	
ดีขึ้นปานกลาง	4(12.9)	4(13.8)	
ดีขึ้นมาก	10 (32.3)	6(20.7)	
ดีขึ้นจนอาการปวดข้อหายไป	16(51.6)	2(6.9)	

1: Chi-square test

ราย (ร้อยละ 6.89) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ยาทาพระเส้นมีความปลอดภัยอยู่ในเกณฑ์ดี พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับเล็กน้อย โดยอาการทางผิวหนังเกิดขึ้นในทั้ง 2 กลุ่มการรักษา เป็นลักษณะผื่นคัน แดง จากการทายาพระเส้นที่มีสุราเป็นน้ำกระสายยา และอาการระคายเคืองจากการใช้ยาครีมทาแก้ปวด ทั้งนี้แนะนำให้สังเกตอาการหลังจากการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม ในช่วง 2-3 วันแรกพบว่า ผิวหนังมีความทนต่อยาทาพระเส้นและยาครีมทาแก้ปวดได้มากขึ้น และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในการใช้วันถัดมา

ตัวอย่างในกลุ่มยาทาพระเส้นมีอาการถ่ายเหลว 3 ราย (ร้อยละ 9.67)โดยมีความรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปาน

กลาง อาสาสมัครได้รับคำแนะนำให้ดื่มน้ำและเกลือแร่เพื่อทดแทนการเสียน้ำ และให้ล้างมือให้สะอาดทุกครั้งหลังการใช้ยาทาพระเส้น เนื่องจากยาทาพระเส้นมีส่วนประกอบของกลุ่มยาถ่าย เช่น ยาดำ ซึ่งอาจก่อให้เกิดการปนเปื้อนและผ่านทางช่องปากทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้

ตารางที่ 5 แสดงผลการติดตามการทำงานของไตและตับในอาสาสมัคร พบว่า ยาทาพระเส้นและยาบรรเทาอาการปวดไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าการทำงานของตับและไต การวิเคราะห์ทางสถิติแสดงให้เห็นว่า การทำหน้าที่ของไตในกลุ่มที่ได้รับยาทาพระเส้นและที่ได้รับยาบรรเทาอาการปวด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่เกินไปกว่าค่า

ตารางที่ 5. การติดตามการทำงานของไตและตับในอาสาสมัครที่ได้รับยาทาพระเส้นและยาบรรเทาอาการปวด

ข้อมูล ¹	วันที่ติดตาม	การรักษา		p ²
	อาการ	ยาทาพระเส้น (n=31)	ยาครีมทาแก้ปวด (n=29)	
การทำงานของไต				
BUN (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0	13.29(3.65)	14.31(3.58)	0.279
(ค่าปกติ= 7.0-18.0)	14	13.71(4.15)	13.86(3.37)	0.876
Creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0	0.86(0.23)	0.85(0.22)	0.969
(ค่าปกติ= 0.7-1.3)	14	0.86(0.26)	0.90(0.27)	0.635
GFR (มิลลิลิตร/นาที)	0	77.10(17.3)	77.22(16.56)	0.977
	14	77.23(19.62)	75.37(19.18)	0.771
Liver Functions				
AST (หน่วย/ลิตร)	0	20.90(5.88)	21.31(4.64)	0.768
(ค่าปกติ=15-37)	14	20.03(5.08)	20.97(5.49)	0.497
ALT (หน่วย/ลิตร)	0	17.97(6.70)	16.90(5.97)	0.517
(ค่าปกติ=30-65)	14	17.42(6.65)	16.66(7.52)	0.678

1: นำเสนอข้อมูลในรูปค่าเฉลี่ย (SD) 2: Independent sample t-test

นัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้ยา ทั้ง 2 กลุ่มด้วย กล่าวคือ ยาทาพระเส้นและยาบรรเทาอาการปวดไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตค่าเอนไซม์ AST และ ALT ของกลุ่มที่ได้รับยาทาพระเส้นและกลุ่มที่ได้รับยาบรรเทาอาการปวด ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและไม่เกินกว่าค่าอ้างอิงมาตรฐาน อีกทั้งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม กล่าวคือ ยาทาพระเส้นและยาบรรเทาอาการปวดไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ (ตารางที่ 5)

การอภิปรายผล

ยาทาพระเส้นเป็นยาในตำรับโอสถพระนารายณ์ ที่ใช้สืบทอดต่อเนื่องกันมาเป็นเวลานาน การศึกษานี้ถือเป็นการศึกษาแรกที่นำยาทาพระเส้นในรูปแบบดั้งเดิมมาทำวิจัยตามแนวทางการพัฒนายา โดยใช้เปรียบเทียบกับยาครีมทาแก้ปวดซึ่งเป็นยาที่มีการส่งจ่ายในเวชปฏิบัติอย่างแพร่หลายจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ยาทาพระเส้นมีประสิทธิผลที่สามารถลดอาการปวดได้ดี ทั้งนี้สอดคล้องกับงานวิจัยเกี่ยวกับส่วนประกอบสมุนไพรในยาทาพระเส้นที่พบว่าหลายชนิดมีฤทธิ์ในการบรรเทาปวดลดอาการอักเสบได้ เช่น มะค่าไก่ ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่มีอัตราส่วนมากที่สุดในตำรับ มีการศึกษาพบว่ามียูทรีโนต้านการอักเสบโดยยับยั้งการหลั่งไนโตรออกไซด์ (7) และสารสำคัญในพืชกลุ่มเดียวกันสามารถลดการอักเสบในหนู (8) พริกไทยอ่อน ซึ่งมีสารสำคัญอย่าง piperine ซึ่งมีงานวิจัยหลายงานที่แสดงให้เห็นว่า มีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวดและลดอาการอักเสบได้ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารไนโตรออกไซด์(10) PGE₂ (4), COX-2 (11) ซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกับยาแก้ปวด รวมไปถึงสารสำคัญของข่า เช่น galangin ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ บรรเทาอาการปวด (12) นอกจากนี้ยังมีสารในกลุ่ม anthraquinone ที่พบได้ในยาดำที่มีฤทธิ์ในการช่วยระบาย เพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ (13)

ผลการศึกษาสอดคล้องกับมุมมองในทางการแพทย์แผนไทยที่การระบาย คือทำให้ธาตุลม (วาโย ธาตุ) และไฟ (เตโชธาตุ) ที่เป็นสาเหตุสำคัญของการปวดและอักเสบเกิดการเคลื่อนที่ไม่ค้างคั่ง การไหลเวียนของเลือดเพิ่มขึ้นและบรรเทาอาการปวดได้ ในขณะที่เดียวกันพบว่า สารกลุ่ม anthraquinone มีฤทธิ์ในการต้านการ

อักเสบได้ดีอีกด้วย คล้ายคลึงกับการใช้ยาทางแผนปัจจุบันที่ชื่อว่า diacerein ซึ่งเป็นสารกลุ่ม anthraquinone มาใช้ทดแทนยาแก้ปวดในผู้ป่วยที่มีการแพ้ NSAIDs (14, 15)

ทั้งนี้เมื่อดูวิธีการเตรียมยาทาพระเส้นแบบดั้งเดิมที่ใช้ให้ผู้ป่วยเป็นยากระสายนั้น เมื่อเปรียบเทียบในทางวิทยาศาสตร์ คือ ลักษณะของการสกัดที่ทำให้สารสำคัญของสมุนไพรนั้นละลายออกมากับตัวทำละลาย เมื่อนำไปใช้ทาจึงเกิดการดูดซึมสารสำคัญที่มีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวดได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้มีการทดสอบและหาปริมาณของสารสำคัญที่แน่ชัดในยาทาพระเส้น แต่ได้ศึกษาในรูปแบบดั้งเดิมที่สามารถจัดเตรียมได้โดยง่าย ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อหาว่าสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวดได้นั้นเป็นสารกลุ่มใด และควรมีปริมาณที่เหมาะสมเท่าไรในการรักษาผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม

ในขณะที่ยาทาพระเส้นมีความปลอดภัยในการใช้ อยู่ในเกณฑ์ที่ดี โดยมีเพียงอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงและอาการสามารถทุเลาได้เองหลังจากใช้เป็นเวลา 2-3 วัน ทั้งนี้อาการทางผิวหนังอาจเกิดจากการระคายเคืองของแอลกอฮอล์ซึ่งส่งผลทำให้ผิวหนังขาดความชุ่มชื้นและเกิดอาการคันได้ สำหรับอาการถ่ายเหลวที่เกิดขึ้นในอาสาสมัครบางรายอาจเกิดจากการได้รับสารกลุ่ม anthraquinone ที่ออกฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการบีบตัวของลำไส้ ทำให้เกิดการถ่ายเหลว(13) ซึ่งอาจไม่ได้เกิดจากการดูดซึมทางผิวหนังเนื่องจากปริมาณน้อย แต่เกิดจากการใช้ยาทาพระเส้นที่ต้องใช้มือทา แล้วไม่ได้ล้างทำความสะอาดมือ ทำให้ไปสัมผัสกับอาหารที่รับประทาน ส่งผลให้เกิดอาการถ่ายเหลวดังกล่าวได้ ทั้งนี้เมื่ออาสาสมัครที่มีอาการถ่ายเหลวได้รับคำแนะนำให้การล้างมือ หรือรับประทานเกลือแร่ทดแทนน้ำเมื่อมีอาการ พบว่า อาการดังกล่าวสามารถหายได้เอง และมีอาการเพียงช่วง 1-3 วันแรกที่มีการใช้ยาเท่านั้น อย่างไรก็ตามการใช้ยาทุกชนิดมีโอกาสที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้จึงควรมีการเฝ้าระวังการใช้ยาในผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเมื่อจำเป็นต้องใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ยาทาพระเส้นในรูปแบบดั้งเดิมมีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวด ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิดีขึ้น และมีความปลอดภัยในการใช้ติดต่อกันนาน 14 วัน อย่างไรก็ตามประสิทธิผลนั้นไม่แตกต่างจาก

การใช้ยาครีมทาแก้ปวด แต่ผู้ป่วยมีความพึงพอใจในการเลือกใช้ยาสมุนไพรมากกว่า ยาทาพระเส้นจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษาอาการปวดของผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิ งานวิจัยนี้สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการใช้ยาสมุนไพรตำรับยาทาพระเส้นในอนาคต อย่างไรก็ตามหากมีการปรับเปลี่ยนรูปแบบของยาทาพระเส้นให้มีความเหมาะสม ทันสมัย ใช้สะดวก และไม่ต้องสัมผัสกับมือที่ใช้ในการรับประทานอาหาร จะช่วยลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาได้ด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณงานวิจัยจากศูนย์แห่งความเป็นเลิศทางการวิจัยแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ขอขอบพระคุณนายแพทย์ นรินทร์ โชติรสนิรมิต และเจ้าหน้าที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก ศัลยกรรมกระดูก ตลอดจนเจ้าหน้าที่กลุ่มงานแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช จังหวัดลพบุรีที่ได้ช่วยเหลือและสนับสนุนการทำวิจัยครั้งนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute on Aging, National Institutes of Health, & World Health Organization (WHO). Global health and aging (NIH Publication No. 11-7737) [online]. 2011 [cited on Oct 15, 2019]. Available from: www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf
2. Miller ME, Rejeski WJ, Messier SP, and Loesser RF. Modifiers of change in physical functioning in older adults with knee pain: the Observational Arthritis Study in Seniors (OASIS). *Arthritis Rheum* 2001; 45: 331-9.
3. Picheansoonthon C, Chawalit M, Jirawong W. The explanation of Tamra-Phra-O-Sot-Phra-Narai. Bangkok: Amarin Printing; 2001.
4. Bang JS, Oh DH, Choi HM, Sur BJ, Lim SJ, Kim JY, et al. Anti-inflammatory and anti-arthritis effects of piperine in human interleukin 1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in rat arthritis models. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R49.
5. Meghwal M, Goswami TK. Piper nigrum and pipe rine: an update. *Phytother Res* 2013; 27: 1121-30.
6. Acharya SD, Ullal SD, Padiyar S, Rao YD, Upadhyaya K, Pillai D, et al. Analgesic effect of extracts of *Alpinia galanga* rhizome in mice. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2011; 9: 100-4.
7. Anuthakoengkun A and Itharat A. Inhibitory effect on nitric oxide production and free radical scavenging activity of Thai medicinal plants in osteoarthritic knee treatment. *J Med Assoc Thai* 2014; 97 Suppl 8:S116-24
8. Wansi JD, Wandji J, Sewald N, Nahar L, Martin C, Sarker SD. Phytochemistry and pharmacology of the genus *Drypetes*: A review. *J Ethnopharmacol* 2016; 190: 328-53.
9. Pinsornsak P, Kanokkangsadal P, Itharat A. The clinical efficacy and safety of the sahasara 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. doi: 10.1155/2015/103046
10. Ying X, Chen X, Cheng S, Shen Y, Peng L, Xu HZ. Piperine inhibits IL- β induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocyte. *Int Immunopharmacol* 2013; 17: 293-9.
11. Kim HG, Han EH, Jang WS, Choi JH, Khanal T, Park BK, et al. Piperine inhibits PMA-induced cyclooxygenase-2 expression through downregulating NF- κ B, C/EBP and AP-1 signaling pathways in murine macrophages. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 2342-8.
12. Jung YC, Kim ME, Yoon JH, Park PR, Youn HY, Lee HW, et al. Anti-inflammatory effects of galangin on lipopolysaccharide-activated macrophages via ERK and NF- κ B pathway regulation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2014; 36: 426-32.
13. Garcia-Villar R, Leng-Peschlow E, Ruckebusch Y. Effect of anthraquinone derivatives on canine and rat

- intestinal motility. J Pharm Pharmacol 1980; 32: 323-9.
14. El-Say KM, Abd-allah FI, Lila AE, Hassan Ael-S, Kassem AE. Diacerein niosomal gel for topical delivery: development, in vitro and in vivo assessment. J Liposome Res 2016; 26: 57-68.
15. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: 363-88.