

# การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานประสิทธิภาพของ ฟลาโวนอยด์ในการรักษาในผู้ป่วยโรคริดสีดวงทวารหนัก

## A Systematic Review and Meta-analysis on Flavonoids for the Patients with Hemorrhoid Treatment

วิระพล ภิมาลัย,<sup>1\*</sup> ฉัตรมณี แท่งทองกลาง,<sup>2</sup> ธัญญาภัทร์ วัชรชัยพัฒน์,<sup>3</sup> วณิดา ไทรชมภู,<sup>1</sup> บรรลือ สังข์ทอง,<sup>1</sup> กฤษณี สระมณี<sup>1</sup>

Wiraphol Phimarn,<sup>1\*</sup> Chatmanee Thangthonglang,<sup>2</sup> Thanyaphat Watcharachaiphath<sup>3</sup>, Wanida Caichompoo<sup>1</sup>, Bunlue Sungthong<sup>1</sup>, Kritsanee Saramunee<sup>1</sup>

### บทคัดย่อ

ฟลาโวนอยด์เป็นพืชเคมีซึ่งมีสรรพคุณใช้ในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนักมีรายงานการใช้แพร่หลายในหลายประเทศแต่ข้อมูลของประสิทธิภาพในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนักด้วยฟลาโวนอยด์นั้นยังให้ผลในการรักษาที่ขัดแย้งกันเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนัก วิธีการดำเนินการวิจัยคือทำการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยรูปแบบ สุ่มในมนุษย์ที่มีกลุ่มควบคุมที่ถูกตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pubmed, CENTRAL, Science-direct, SciSearch และ Thailis รวมถึงสืบค้นด้วยมือจากผลงานที่ไม่ได้ถูกตีพิมพ์ กำหนดคำสืบค้นที่เจาะจงรวบรวมงานวิจัยจนถึงปี 2557 พบงานวิจัยที่สอดคล้องกับเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 4 ฉบับ เมื่อประเมินคุณภาพงานวิจัยพบว่ามีความสูงโดยได้คะแนนการประเมินตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไป (จากคะแนนเต็ม 5) ตามเกณฑ์ของ Jadad และคณะ โดยแต่ละการศึกษามีขนาดตัวอย่างตั้งแต่ 26 ถึง 570 คน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าฟลาโวนอยด์มีประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างกันกับยาหลอกใน 4 ด้าน ได้แก่ การลดการเกิดเลือดออก (RR=1.00, 95%CI =0.90, 1.11) ลดอาการปวด (RR=1.05, 95%CI =0.87, 1.25) ลดอาการหลอดเลือดขยายที่ยื่นออกมา (RR=0.92, 95%CI =0.77, 1.09) และลดอาการคัน (RR=1.00, 95%CI=0.83-1.21) การศึกษานี้เป็นข้อมูลสนับสนุนว่าฟลาโวนอยด์มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอกในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนัก อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trials เพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลทางคลินิกต่อไป

<sup>1</sup> อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150

<sup>2</sup> เภสัชกรปฏิบัติการ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสังขะ อำเภอสังขะ จังหวัดสุรินทร์

<sup>3</sup> เภสัชกรปฏิบัติการ ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 7 อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น

<sup>1</sup> Instructors, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantarawichai District, Maha Sarakham, Thailand 44150

<sup>2</sup> Pharmacist, Pharmacy department, Sangkha Hospital, Sangkha District, Surin

<sup>3</sup> Pharmacist, Regional Medical Sciences Center 7 Khon Kaen, Muang Khon Kaen Thailand

\* Corresponding author : Wiraphol Phimarn, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Maha Sarakham 44150, Tel. +66 43754360, Fax +66 43754360, E-mail : wiraphol.p@msu.ac.th

**คำสำคัญ :** ฟลาโวนอยด์ รีดสีดวงทวารหนัก การวิเคราะห์ห่อภิมาณ

### Abstract

Flavonoids is a phytochemical used for hemorrhoid treatment, widely accepted in many countries. However, efficacy of treating hemorrhoid by flavonoids is supported by contradict evidence. Therefore, this study was to review literatures systematically and conduct the meta-analysis to confirm efficacy of flavonoids in hemorrhoid treatment. Published and unpublished papers were searched from accessible database such as Pubmed, CENTRAL, Science-direct, SciSearch, and Thailis including a hand search. Specific keywords were assigned prior to the study. Study designed randomized controlled trial in human, written in English or Thai, and conducted until 2014 were recruited. Four papers met inclusion criteria with high quality of methodology (Jadad's score  $\geq 3$  out of 5). The number of patients involved in the studies ranged 26 - 570. Results showed no statistical difference for flavonoids in bleeding reduction (RR=1.00, 95%CI =0.90, 1.11), persisted pain (RR=1.05, 95%CI =0.87, 1.25), prolapsed improvement (RR=0.92, 95%CI =0.77, 1.09) and itching improvement (RR=1.00, 95%CI=0.83-1.21). This study supports that therapeutic efficacy of flavonoids was not different from the comparative placebo treatment. However, a randomized control trial is still needed in order to confirm other clinical outcomes of flavonoids

**Keywords:** Flavonoids, Hemorrhoid, Meta-analysis

### บทนำ

โรคริดสีดวงทวารหนัก (Hemorrhoids) เกิดจากการโตขึ้นของกลุ่มเส้นเลือดและเนื้อเยื่อบริเวณส่วนปลายของลำไส้ตรงทำให้เกิดเลือดออกเวลาถ่ายอุจจาระ ผู้ป่วยมักจะมีอาการเจ็บปวดขณะถ่ายอุจจาระ หรืออาจมีเลือดสดปนบางครั้งอาจมีอาการคันรอบ ๆ ปากทวารหนัก ผู้ป่วยบางรายอาจล่ำพบบก้นบริเวณทวารหนักหรือมีก้อนยื่นออกมาจากทวารหนักขณะถ่ายอุจจาระ<sup>1,2</sup> โรคริดสีดวงทวารหนักเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างสูงสามารถพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของประชากรที่มีอายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไป<sup>3</sup> สาเหตุหลักเกิดจากรับประทานอาหารที่มีเส้นใยน้อย อาหารไขมันสูงและเนื้อสัตว์ ซึ่งอาหารเหล่านี้จะเป็นอาหารที่ย่อยยากและอยู่ในระบบทางเดินอาหารนานทำให้ลำไส้ใหญ่มีการ

เคลื่อนไหวน้อยลง ทำให้เกิดท้องผูกและเกิดเป็นริดสีดวงทวารหนักในที่สุด โดยโรคนี้เป็นโรคเรื้อรังที่ต้องการการดูแลอย่างต่อเนื่องทั้งในด้าน การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการใช้ยา<sup>4</sup> สารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) เช่น diosmin, hisdromin, hesperidin สารในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาช่วยเพิ่มความแข็งแรงของหลอดเลือด (venotonics)<sup>5,6</sup> จากการศึกษาประสิทธิภาพด้านคลินิกของสารในกลุ่มนี้พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนักในด้านลดอาการคัน ปวด การเกิดเลือดออก และกลับเป็นซ้ำ ซึ่งยาแผนปัจจุบันที่นำมาใช้ในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนัก เช่น Daflon<sup>®</sup>, Servier<sup>®</sup> จะประกอบด้วยสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ ได้แก่ hesperidin และ diosmin แต่อย่างไรก็ตามแม้ว่าสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจะมี

การศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันประสิทธิภาพทางคลินิก แต่ผลลัพธ์ในแต่ละการศึกษาไม่สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมและทำการวิเคราะห์อย่างเป็นระบบเพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพของสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ ในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนักที่แน่ชัดต่อไป

### วิธีการดำเนินงานวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) จากงานวิจัยที่เป็นงานวิจัยรูปแบบ Randomized Controlled Trial เกี่ยวกับประสิทธิผลของฟลาโวนอยด์ในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนัก โดยทำการรวบรวมจากงานวิจัยในประเทศไทยและต่างประเทศ ทั้งที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ ซึ่งทำสำเร็จจนถึงปี พ.ศ. 2557

การสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องโดยพยายามสืบค้นจากแหล่งข้อมูลทางการแพทย์คือ 1) ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ สืบค้นจากฐานข้อมูลทางวิชาการที่น่าเชื่อถือ ได้แก่ Pubmed, CENTRAL (The Cochrane Central Register of controlled clinical trials), และ Science-direct 2) เอกสารอ้างอิง และบรรณานุกรม โดยนำเอาเอกสารอ้างอิงจากข้อข้างต้นมาพิจารณาชื่อเรื่องที่เกี่ยวข้องแล้วทำการสืบค้นหางานวิจัยต้นฉบับ โดยค้นหาผ่านฐานข้อมูลสำหรับค้นหาบรรณานุกรม ได้แก่ SciSearch (Scientific.thomson.com/products/sci) 3) การค้นหาเองด้วยมือ โดยสืบค้นจากวารสาร ที่มีอยู่ในห้องสมุดคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ห้องสมุดมหาวิทยาลัยอื่นๆ โดยค้นหาจากชื่อเรื่องและชื่อผู้แต่ง และ 4) ฐานข้อมูล Thailis เครือข่ายความร่วมมือพัฒนาห้องสมุดสถาบันอุดมศึกษาไทย

คำสืบค้นเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลในแหล่งสืบค้นเป้าหมาย โดยรายการคำสำคัญประกอบด้วย flavonoids, micronized purified flavonoid fraction, MPFF bioflavonoids, hesperidin, diosmin venotonic, phenotonic, hemorrhoid, efficacy, effectiveness, pharmacological activity แล้วใช้คำเชื่อม and, or, not

### เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัยเข้าการศึกษา

การสืบค้นงานวิจัยเพื่อรวบรวมและนำมาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานมีเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยดังนี้ คือ 1) รายงานการวิจัยเชิงทดลองที่ออกแบบโดยมีกลุ่มควบคุมและมีกลุ่มตัวอย่างเข้ารับการทดลองโดยวิธีการสุ่ม (randomized) โดยมีการให้ปัจจัยแทรกแซง (intervention) โดยกลุ่มควบคุมอาจได้รับยาตัวอื่นเปรียบเทียบกับหรือได้รับยาหลอก (Placebo) 2) เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงผลของการให้ฟลาโวนอยด์ที่อยู่ในรูปยาแผนปัจจุบันชนิดรับประทาน ในการรักษาโรคริดสีดวงทวารหนัก โดยมีการกำหนดระยะเวลาในการเริ่มให้ยาในการรักษาไว้อย่างชัดเจน 3) เป็นงานวิจัยที่มีการกำหนดแนวทางและระยะเวลาในการติดตามประสิทธิภาพระยะเวลาของการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์อย่างชัดเจน 4) เป็นงานวิจัยที่ศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ ทั้งที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ ทำสำเร็จจนถึงปี พ.ศ. 2557 และ 5) รายงานเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ

### การคัดย่อและประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัยใช้แบบคัดย่อข้อมูล (data abstract form) เพื่อคัดย่อข้อมูลงานวิจัย ได้แก่ จำนวนและลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง ขนาดและวิธีใช้ รูปแบบของผลิตภัณฑ์ ระยะเวลาที่ใช้ การวัดผลการวิจัย โดยการศึกษาที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมดจะถูก

นำมาประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้แบบประเมินของ Jadad และคณะมี 0-5 คะแนน โดยมีประเด็นที่ใช้ประเมินงานวิจัยประกอบด้วย กระบวนการสุ่ม (randomization) การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) วิธีการปกปิดสิ่งทดลอง (blinding) และการให้คำอธิบายเกี่ยวกับการออกจากการศึกษาของกลุ่มตัวอย่าง โดยงานวิจัยที่ได้  $\geq 3$  คะแนน ถือว่าผ่านเกณฑ์การประเมิน โดยผลลัพธ์หลักที่ใช้ในการวิเคราะห์ (primary analysis outcomes) จะทำการวัดผลลัพธ์ของผู้ป่วยออกเป็น 2 ระดับ (dichotomous) คืออาการของผู้ป่วยที่ดีขึ้น (improvement) และอาการไม่ดีขึ้น/แย่ลง (symptomatic or worse) หลังจากรักษาานาน 7 วันหรือจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษา งานวิจัย 1 เรื่อง มีผู้พิจารณาประเมินก่อนบันทึกข้อมูล 2 คน หากมีความเห็นขัดแย้งกันจะให้ผู้พิจารณาคนที่ 3 เป็นคนตัดสิน

### สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

การแสดงผลของการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) การศึกษานี้จะนำเสนอผลการรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ Forest plot ซึ่งจะแสดงค่า relative risk (RR) เป็นค่ากลางและช่วงความเชื่อมั่น (Confidence interval) เท่ากับร้อยละ 95 โดยการวิเคราะห์จะใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Review Manager (RevMan) version 5.2 การศึกษานี้ใช้ค่า Q-statistic หรือ Cochran statistic และค่า Percentage of inconsistency index ( $I^2$ ) เพื่อวัดความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ของแต่ละการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ค่า  $I^2$  จะรายงานออกมาในรูปของร้อยละ วิธีการแปลผลคือ ถ้า  $I^2 < 25$  หมายความว่าไม่มีเอกพันธ์สูง ถ้า  $I^2$  อยู่ระหว่างร้อยละ 25-50 หมายความว่าไม่มีเอกพันธ์ต่ำแต่ยังถือว่ามีเอกพันธ์ ถ้า  $I^2 > 50$  หมายความว่าไม่มีความเป็นเอกพันธ์

การรวมผลการวิจัย (Pooled estimate) วิธีการวิเคราะห์การรวมผลการศึกษามี 2 วิธีหลัก ได้แก่ 1) Fixed effect model ใช้ในการวิเคราะห์การรวมผลการศึกษาในกรณีที่ข้อมูลมีความเป็นเอกพันธ์ โดยสถิติที่ใช้เรียกว่า Mantel-Haenszel แต่หากเป็นการรวมผลการศึกษาจากงานวิจัยที่มีกลุ่มตัวอย่างน้อยและแม้ว่าข้อมูลไม่มีความเป็นเอกพันธ์ซึ่งอาจเกิดโดยความบังเอิญอย่างสุ่มก็สามารถเลือกใช้ Fixed effect model ได้<sup>7</sup> 2) Random effects model ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาที่พบว่าข้อมูลมีความไม่เป็นเอกพันธ์ โดยสถิติที่ใช้เรียกว่า DerSimonian-Laird model

### ผลการทดลอง

ผลการสืบค้นงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจจากฐานข้อมูลที่กำหนด พบว่ามีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ในการรักษาโรคหลอดเลือดในมนุษย์ทั้งหมด 137 ฉบับ ในจำนวนนี้มีงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 5 ฉบับ อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยจำนวน 1 เรื่อง โดย Godeberge P และคณะ<sup>8</sup> ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 120 คน และพบว่าฟลาโวนอยด์มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.01$ ) แต่การศึกษานี้วัดผลการศึกษาเป็นอาการของโรคหลอดเลือดโดยรวม (overall) ไม่สามารถนำไปวิเคราะห์ผลการศึกษารวมกับการศึกษาอื่นๆ ได้ ผู้วิจัยจึงตัดงานวิจัยนี้ออกไป ทำให้ผลสุดท้ายมีงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์และนำไปวิเคราะห์อภิมานได้ทั้งหมด 4 เรื่อง (Figure 1)

การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม (RCT) ที่ถูกคัดเข้าสู่การศึกษานี้ 4 การศึกษาเป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ในรูปแบบ micronized purified flavonoid fraction (MPFF) กับยาหลอก (placebo) รายละเอียดของแต่ละการศึกษาดังแสดงใน Table 1 การศึกษานี้แบ่งผลลัพธ์ของการรักษาออกเป็น 4 ด้านได้แก่

ประสิทธิภาพในการลดการเลือดออก (bleeding) การลดอาการปวด (pain) การลดหลอดเลือดขอดที่ยื่นออกมา (prolapsed) และการลดอาการคัน (Itching) การวิเคราะห์ผลรวมการศึกษาได้เลือกใช้ Fixed model method ทั้งหมดเนื่องจากผลการศึกษส่วนใหญ่มีความเป็นเอกพันธ์ และแม้ว่ามีบางการศึกษาที่ไม่มีความเป็นเอกพันธ์แต่มีกลุ่มตัวอย่างน้อยผู้วิจัยก็ได้เลือกใช้วิธีวิเคราะห์นี้ด้วย

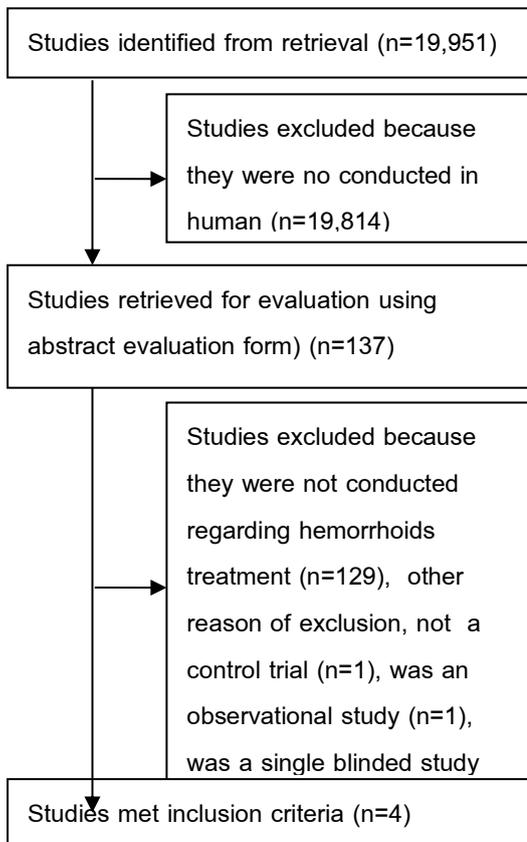
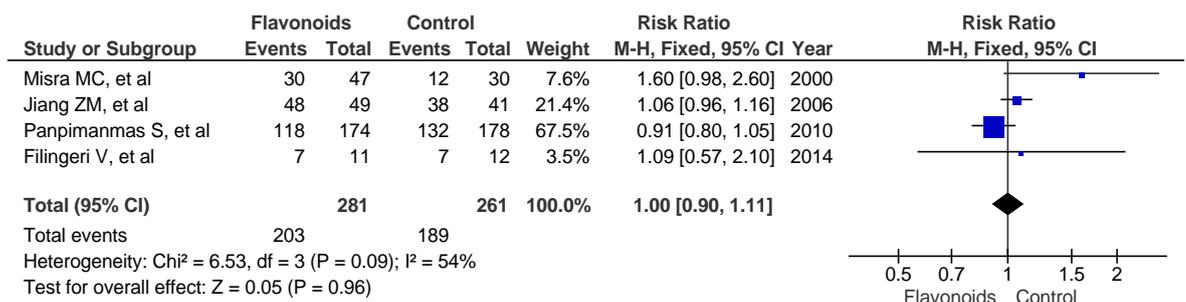


Figure 1 Flow chart of search results.

**ประสิทธิภาพในการลดการเกิดเลือดออก (Bleeding reduction)**

จากงานวิจัยจำนวน 4 เรื่อง (Misra MC, et al.<sup>9</sup>; Jiang ZM, et al.<sup>10</sup>; Panpimanmas S, et al.<sup>5</sup> และ Filingeri V, 2014<sup>11</sup>) ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ flavonoids ลดอาการปวดในผู้ป่วยโรคริดสีดวงทวารหนักเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยการศึกษาของ Misra MC และคณะ<sup>9</sup> การศึกษาของ Jiang ZM และคณะ<sup>10</sup> และการศึกษาของ Panpimanmas S และคณะ<sup>5</sup> ได้ใช้ MPFF ในขนาด 500 มิลลิกรัมรับประทานครั้งละ 6 เม็ดต่อวันใน 4 วันแรกแล้วตามด้วย 4 เม็ดต่อวันในอีก 3 วันถัดมา ส่วนการศึกษาของ Filingeri V และคณะ<sup>11</sup> ได้ใช้ MPFF ในขนาดที่ต่างจาก 3 การศึกษาข้างต้นคือ รับประทาน MPFF วันละ 2 ครั้งนาน 1 สัปดาห์และหลังจากนั้นอีก 15 วันรับประทานครั้ง 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง เมื่อวิเคราะห์ความเป็นเอกพันธ์ของงานวิจัยทั้ง 4 ฉบับพบว่างานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ไม่แตกต่างกัน ( $I^2 = 54\%$ ,  $p=0.09$ ) การวิเคราะห์ผลรวมของการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ ในการรักษาริดสีดวงทวารหนักระยะเฉียบพลัน (acute phase) ไม่แตกต่างจากการใช้ยาหลอกในด้านการลดการเลือดออก (RR = 1.00, 95%CI = 0.90, 1.11) (Figure 2)

Figure 2 Relative risk (RR) of bleeding reduction, RR values are shown with 95 per cent confidence intervals



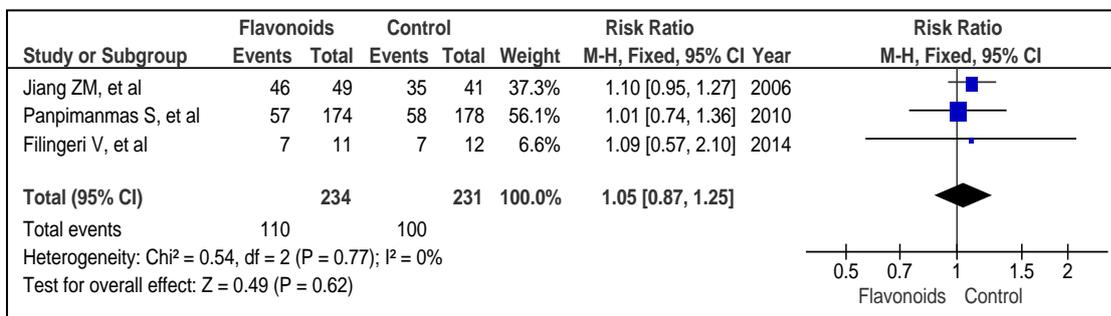
### ประสิทธิภาพในด้านการลดอาการปวด (Persistent pain)

มีงานวิจัย 3 ฉบับที่คัดเข้ามาเพื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการลดอาการปวดในผู้ป่วยริดสีดวงทวารหนัก ได้แก่ งานวิจัยของ Jiang ZM และคณะ<sup>8</sup>, Panpimanmas S และคณะ<sup>5</sup> และ Filingeri V และคณะ<sup>11</sup> ผลการวิเคราะห์ความเป็นเอกพันธ์ของทั้ง 3 การศึกษาพบว่ามีความเป็นเอกพันธ์ ( $I^2 = 0\%$ ,  $p=0.77$ ) ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการลดอาการปวดในผู้ป่วยริดสีดวงทวารหนักพบว่าฟลาโวนอยด์มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับยาหลอก (RR = 1.05, 95%CI = 0.87, 1.25) (Figure 3)

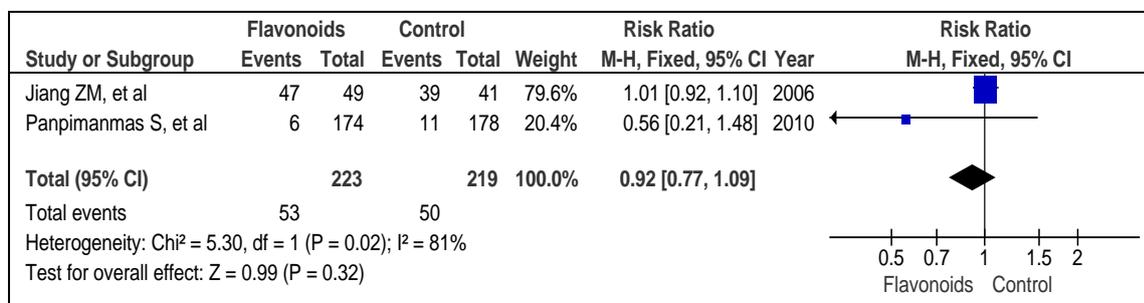
### ประสิทธิภาพในการลดหลอดเลือดที่ยื่นออกมา (Prolapsed improvement)

จากงานวิจัยจำนวน 2 เรื่องได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพในการลดหลอดเลือดที่ยื่นออกมา ได้แก่ การศึกษาของ Panpimanmas S และคณะ<sup>5</sup> และ Jiang ZM และคณะ<sup>10</sup> ผลการวิเคราะห์ความเป็นเอกพันธ์ของทั้ง 2 การศึกษาพบว่าไม่มีความเป็นเอกพันธ์ ( $I^2 = 81\%$ ,  $p=0.02$ ) แต่การเปรียบเทียบประสิทธิภาพในด้านนี้มีกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อยดังนั้นการศึกษานี้จึงใช้ Mantel-Haenszel ในการวิเคราะห์ผลรวมของการศึกษาโดย ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการลดหลอดเลือดที่ยื่นออกมาในผู้ป่วยริดสีดวงทวารหนักพบว่าฟลาโวนอยด์มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับยาหลอก (RR = 0.92, 95%CI = 0.77, 1.09) (Figure 4)

**Figure 3** Relative risk (RR) of Persistent pain, RR values are shown with 95 per cent confidence intervals



**Figure 4** Relative risk (RR) of Prolapsed improvement, RR values are shown with 95 per cent confidence intervals



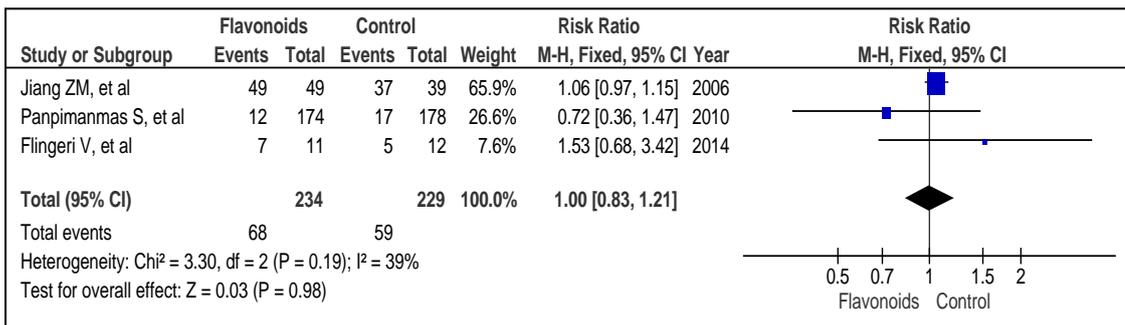
### ประสิทธิภาพในด้านการลดอาการคัน (Itching improvement)

จากงานวิจัยจำนวน 3 ฉบับที่ศึกษาประสิทธิภาพในการลดอาการคัน ได้แก่ งานวิจัยของ Panpimanmas S และคณะ<sup>5</sup>, Jiang ZM และคณะ<sup>10</sup> และ Filingeri V และคณะ<sup>11</sup> ผลการวิเคราะห์ความเป็นเอกพันธ์ของทั้ง 3 การศึกษา พบว่ามีความเป็นเอกพันธ์ ( $I^2 = 40\%$ ,  $p=0.19$ ) ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการลดอาการคันในผู้ป่วยริดสีดวงทวารหนักพบว่าฟลาโวนอยด์ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับยาหลอก (RR = 1.00, 95%CI = 0.83, 1.21) (Figure 5)

### สรุปผลและวิจารณ์การทดลอง

จากการทบทวนงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ ในการรักษาริดสีดวงทวารหนัก พบงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์ 4 ฉบับ งานวิจัยทั้ง 4 ฉบับมีความแตกต่างกันในหลายประเด็นทั้งในเรื่องขนาดของกลุ่มตัวอย่าง วิธีการดำเนินงานวิจัย เกณฑ์ที่ใช้ในการวัดผลการรักษาและผลลัพธ์ที่ใช้ในการวัดผล เมื่อทำการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ของ Jadad พบว่ามีคะแนนอยู่ในระดับดี (คะแนนรวม  $\geq 3$ ) การศึกษาครั้งนี้สามารถสรุปผลการวิจัยได้ว่าการใช้ ฟลาโวนอยด์มีประสิทธิภาพไม่ต่างจากยาหลอก

**Figure 5** Relative risk (RR) of Itching improvement, RR values are shown with 95 per cent



confidence intervals

ในการลดการเกิดเลือดออก การลดอาการปวด การลดหลอดเลือดขดที่ยื่นออกมา และการลดอาการคัน ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองในสัตว์ทดลองโดยใช้สารสกัดกลุ่ม flavonoids เช่น quercetin, diosmin, luteolin พบว่าซึ่งมีฤทธิ์ช่วยเพิ่มความแข็งแรงของหลอดเลือดดำ (venotonic) ทำให้หลอดเลือดไม่เปราะแตกง่าย และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดย flavonoids ในเพชรสังฆาตสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase และ lipooxygenase จึงทำให้ลดอาการปวดได้<sup>6,14</sup> ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณนี้ดูเหมือนจะขัดแย้งกับการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Alonso-Coello P และคณะ<sup>12</sup> ซึ่งได้ทำการศึกษา

เกี่ยวกับประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ในการรักษาริดสีดวงทวารหนัก และพบว่าฟลาโวนอยด์มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ในด้านการลดการเกิดเลือดออก ลดอาการปวด ลดหลอดเลือดขดที่ยื่นออกมาและลดอาการคันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่คัดเข้ามาของ Alonso-Coello P และคณะ<sup>12</sup> ไม่ได้ประเมินคุณภาพก่อนนำมาวิเคราะห์ ทำให้คุณภาพของงานวิจัยที่นำมาใช้วิเคราะห์รวมผลการศึกษามีความแปรปรวนจากต่ำจนถึงสูงซึ่งอาจส่งผลต่อผลการวิเคราะห์ได้ อีกทั้งการวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้ได้รวมเอางานวิจัยที่ศึกษาหลังปี ค.ศ. 2006 ในการวิเคราะห์รวมผลเอาไว้ด้วยจึงทำให้ผลการ

วิเคราะห์มีความเป็นปัจจุบัน การศึกษาในประเทศไทยโดย Panpimanmas S และคณะ<sup>5</sup> ซึ่งเป็นศึกษาแบบ RCT ที่มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่สุด การศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่าง 570 คน แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ เปรียบเทียบกับยาหลอกและเพชรสังฆาต ผลการศึกษาพบว่าฟลาโวนอยด์ มีประสิทธิภาพในการรักษาริดสีดวงทวารหนักไม่แตกต่างจากยาหลอกและเพชรสังฆาต<sup>5</sup> แต่ในการวิเคราะห์อภิมานนี้ผู้วิจัยได้คัดเลือกเฉพาะกลุ่มฟลาโวนอยด์ และยาหลอกเข้ามาในการศึกษา อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Panpimanmas S และคณะ<sup>5</sup> ก็ยังคงเป็นการศึกษาที่มีขนาดใหญ่ที่สุดอยู่และมีอิทธิพลต่อผลการวิเคราะห์อภิมานนี้ค่อนข้างนี้มาก ทำให้ผลให้ผลการศึกษาในครั้งนี้ฟลาโวนอยด์มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตามผลการศึกษาของ Panpimanmas S และคณะ<sup>5</sup> สอดคล้องกับผลวิเคราะห์อภิมานของคณะผู้วิจัยก่อนหน้านี้<sup>13</sup> ที่พบว่าประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์เปรียบเทียบกับเพชรสังฆาตในการรักษาริดสีดวง ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน

ข้อจำกัดของการวิเคราะห์อภิมานครั้งนี้คือมีงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกเพียง 4 งานเท่านั้นซึ่งเป็นรายงานการวิจัยที่มีการตีพิมพ์เผยแพร่ในฐานข้อมูลที่ใช้สืบค้น อาจมีรายงานการวิจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องที่ไม่ได้ตีพิมพ์ หรืออาจมีงานวิจัยในฐานข้อมูลอื่นที่ผู้วิจัยไม่สามารถเข้าถึงได้ และการศึกษานี้วัดประสิทธิภาพของฟลาโวนอยด์ ในการรักษาริดสีดวงทวารหนักระยะสั้นคือ 7-14 วัน การวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของฟลาโวนอยด์ ในการรักษาริดสีดวงทวารหนักควรทำการศึกษาในระยะยาวขึ้นเพื่อให้เห็นผลของยาต่อการเปลี่ยนแปลงของสภาวะโรคได้นอกจากนี้

สรุปจากการศึกษานี้เป็นข้อมูลสนับสนุนว่า ฟลาโวนอยด์ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยา

หลอกในการรักษาริดสีดวงทวารหนัก อย่างไรก็ตามก็ ตามควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trials ในระยะยาวเพื่อยืนยันผลทางคลินิกอื่นๆ เพิ่มเติม เช่นการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ รวมถึงความปลอดภัยในการใช้สารกลุ่มนี้

#### กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคามที่ได้เอื้อเฟื้ออุปกรณ์ และสถานที่ที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัย

#### เอกสารอ้างอิง

1. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012; 18(17): 2009-17.
2. Lekutai S, Pirshahid PA. The effect of treatment of hemorrhoids patients from *Cissus quadrangularis* Linn extracts. *J Health Sci* 2011;20:848-56.
3. ปริญญา ทวีชัยการ. ริดสีดวงทวาร. กรุงเทพฯ : อมรินทร์พริ้นติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง. 2544.
4. Spruill WJ, Wade WE. Diarrhea, constipation and irritable bowel syndrome. In DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7<sup>th</sup> ed. Appleton&Lange: Stamford; 2008.
5. Panpimanmas S, Sithipongsri S, Sukdanon C, Manmee C. Experimental comparative study of the efficacy and side Effects of *Cissus quadrangularis* L. (Vitaceae) to Daflon (Servier) and Placebo in the Treatment of Acute Hemorrhoids. *J Med Assoc Thai* 2010; 93 (12): 1360-7

6. Panthong A, Supraditaporn W, Kanjanapothi D, Taesotikul T, Reutrakul V. Analgesic, anti-inflammatory and venotonic effects of *Cissus quadrangularis* Linn. *J Ethnopharmacology* 2007; 110 : 264–70
7. อิศรางค์ นุชประยูร. บทปริทัศน์อย่างเป็นระบบ. ในหลักการทําวิจัยสู่ความสำเร็จในการปฏิบัติ พิเชฐ สัมปทานุกุล บรรณาธิการ. พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555.
8. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology* 1994;45(6):574-8.
9. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal hemorrhoids. *Br J Surg* 2000; 87 : 868-72.
10. Jiang ZM, Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. *Current Medical Research and Opinion* 2006; 22(6): 1141–7
11. Filingeri V, Buonomo O, Sforza D. Use of flavonoids for the treatment of symptoms after hemorrhoidectomy with radiofrequency scalpel. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18: 612-6.
12. Alonso-Coello P, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, *et al.* Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. *Br J Surg* 2006;93(8):909-20.
13. Phimarn W, Caichompoo W, Sungthong B, Saramunee K. A Systematic review and meta-analysis on effectiveness of *Cissus quadrangularis* (Linn.) in hemorrhoid treatment. *IJPS* 2014; submitted
14. Mishra G, Srivastava S, Nagori BP. Pharmacological and therapeutic activity of *Cissus quadrangularis*: An overview. *Int J PharmTech Res* 2010; 2(2):1298-310.

Table 1 Characteristics of the included studies

Authors	Year	Type of study	Jaded score	Participants	Interventions		Outcomes	Results
					Control group	Experimental group		
Godeberge P. <sup>8</sup>	1994	Randomized double blind controlled trial	3/5	120 patients with acute symptoms of hemorrhoids	Placebo for 14 days	Dafion 500 mg two tablets daily for 14 days	overall symptom improvement	The experimental group showed significantly o improvement ( $p < 0.01$ )
Misra MC, et al. <sup>9</sup>	2000	Randomized double blind controlled trial	3/5	100 patients with acute rectal bleeding	Placebo for 7 days	MPPF 500 6 tablets in first 4 day and 4 tablets for 3 day	Bleeding improvement	The experimental group had rapid cessation of bleeding than control group ( $p < 0.05$ )
Jiang ZM, et al. <sup>10</sup>	2006	Randomized double blind controlled trial	5/5	90 acute haemorrhoidal patients with symptoms such as pain, itching and oedema	Identical appearance placebo tablets were in and same therapeutic scheme	MPPF 500 mg, 6 tablets daily for 4 days, followed by 4 tablets daily for the next 3 days	Pain, bleeding, itching, oedema, and prolapsed improvement	There was a significant difference in favour of MPPF in the evolution of pain and oedema and in bleeding ( $p < 0.05$ )
Panpimanmas, et al. <sup>5</sup>	2010	Randomized double blind controlled trial	4/5	570 patients acute symptomatic Hemorrhoid within the last five days	<i>C. quadrangularis</i> powder 500 mg dry weight or placebo 3 tablets twice a day p.c. for 4 days and then 2 tablets twice a day p.c. for 3 days.	Dafion 500 mg 3 tablets twice a day p.c. for 4 days and then 2 tablets twice a day p.c. for 3 days.	Pain, bleeding, itching, oedema, and prolapsed improvement	There were no significant difference between 3 groups ( $p < 0.05$ )
Filingeri V, et al. <sup>11</sup>	2014	Randomized double blind controlled trial	3/5	26 patients with grade IV haemorrhoids	Placebo for 15 days	MPPF 2 times a day for a week and then at a dose of once a day for 15 days	Pain, bleeding and itching improvement	There were significant difference in bleeding and pain between 2 groups ( $p < 0.05$ )

MPPF = micronized purified flavanoid fraction

MMDH= a micronized mixture of diosmin and hesperidins