

## ประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพรในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภimaanของการทดลองแบบสุ่ม

ภัทรพร อรรคชาติสี<sup>1</sup>, ราตรี สว่างจิตร์<sup>2,3\*</sup>, ภาณุมาศ ภูมาศ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> นักศึกษาปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>2</sup> หน่วยปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกและการสังเคราะห์หลักฐานเชิงประจักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>3</sup> ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

\* ติดต่อผู้พิมพ์: ราตรี สว่างจิตร์ หน่วยวิจัยการศึกษาทางคลินิกและการสังเคราะห์หลักฐานเชิงประจักษ์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150 E-mail: ratree.m@msu.ac.th

### บทคัดย่อ

#### ประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพรในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภimaanของการทดลองแบบสุ่ม

ภัทรพร อรรคชาติสี<sup>1</sup>, ราตรี สว่างจิตร์<sup>2,3\*</sup>, ภาณุมาศ ภูมาศ<sup>2,3</sup>

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2566; 19(1) : 57-70

รับบทความ: 23 กันยายน 2565

แก้ไขบทความ: 16 มกราคม 2566

ตอบรับ: 2 มีนาคม 2566

การเกิดพิษต่อตับเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาวัณโรค ส่งผลการรักษาวัณโรคไม่สำเร็จ ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางในการป้องกันที่ชัดเจน การศึกษานี้จึงได้มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์อภimaanเพื่อศึกษาผลของสมุนไพรในการป้องกันพิษต่อตับจากการใช้ยาวัณโรค **วิธีดำเนินการวิจัย:** สืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pubmed, Embase, Scopus, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials และฐานข้อมูลในไทยตั้งแต่เริ่มต้นฐานข้อมูลจนถึงสิ้นเดือนมีนาคม พ.ศ.2565 คัดเลือกงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ประเมินผลการใช้สมุนไพรในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรค ขนาดอิทธิพลของงานวิจัยรวมโดยใช้โมเดลการวิเคราะห์แบบสุ่มและรายงานผลการวิเคราะห์เป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) หรือค่าความแตกต่างเฉลี่ย (WMD) กับช่วงความเชื่อมั่น 95% การลงทะเบียนโปรโตคอลของการศึกษาในเว็บไซต์ PROSPERO มีรหัสโปรโตคอลคือ CRD42022353910 ผลการวิจัย: ผลการสืบค้นพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 2,507 ฉบับ ผ่านเกณฑ์คัดเข้า 8 ฉบับ ผู้เข้าร่วมทั้งหมด 1,774 ราย ระยะเวลาในการติดตามตั้งแต่ 2 ถึง 24 สัปดาห์ ผลการวิเคราะห์อภimaanพบว่า ตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ดเมื่อให้ร่วมกับยาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ สามารถลดจำนวนคนที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า RR เท่ากับ 0.05 (95%CI:0.01,0.19) ส่วน สมุนไพรผสม (Polyherbal product) และ Silymarin ลดการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ AST ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD = -21.80 (-27.56, -16.04) และ 5.21 (-9.92, -0.51) ตามลำดับ) **สรุปผลการวิจัย:** ตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด เมื่อให้ร่วมกับการใช้ยาวัณโรคอาจจะมีประโยชน์และปลอดภัยในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ขณะที่สมุนไพรผสมและ Silymarin อาจมีประโยชน์ในการลดระดับ AST ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการบ่งชี้การเกิดพิษต่อตับ

**คำสำคัญ:** การเกิดพิษต่อตับ, ยาวัณโรค, สมุนไพร, สารสกัดขมิ้นชัน



## Efficacy and safety of herbal medicines for prevention hepatotoxicity from anti-tuberculosis drug (anti-TB-DILI): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Pattaraporn Akkahadsee<sup>1</sup>, Ratee Sawangjit<sup>2,3\*</sup>, Panumart Phumart<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Master degree Student in Clinical Pharmacy Program, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>2</sup> Clinical Trials and Evidence Base Syntheses Research Unit (CTEBs RU), Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>3</sup> Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

\*Corresponding author: Ratee Sawangjit, Clinical Trials and Evidence Base Syntheses Research Unit (CTEBs RU), Faculty of Pharmacy, Mahasarakham 44150 Thailand, E-mail: ratee.m@msu.ac.th

### Abstract

#### Efficacy and safety of herbal medicines for prevention hepatotoxicity from anti-tuberculosis drug (anti-TB-DILI): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Pattaraporn Akkahadsee<sup>1</sup>, Ratee Sawangjit<sup>2,3\*</sup>, Panumart Phumart<sup>2,3</sup>

IJPS, 2023; 19(1) : 57-70

Received: 23 September 2022

Revised: 16 January 2023

Accepted: 2 March 2023

Anti-tuberculosis drug-induced liver injury (anti-TB-DILI) is the most common adverse events necessitating therapy interruption. There is at present no standard regimen to prevent anti-TB-DILI. Therefore we performed a systematic review and meta-analysis to determine the efficacy and safety of herbal medicines for preventing anti-tuberculosis drug-induced liver injury (anti-TB-DILI) among tuberculosis patients. **Methods:** We searched published reports through the electronic databases including Pubmed, Embase, Scopus, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials and databases in Thailand from inception to March 2022. The researchers selected randomized trials with a control group on the efficacy of herbs used for prevention of TB drug-induced liver injury among tuberculosis patients. The effect sizes were pooled using the random-effects model and expressed as relative risk (RR) or mean difference (MD) with 95% confidence intervals (CI). This study is registered with PROSPERO, number CRD42022353910. **Result:** The search identified a total of 2,507 related studies but 8 studies with 1,774 TB patients were included in this study. Time to follow-up duration were 2 to 24 weeks. The meta-analysis showed that Turmeric plus *Tinospora cordifolia* significantly reduced the incidence of anti-TB-DILI compared with placebo (RR: 0.05 (95%CI:0.01 to 0.19). While poly-herbal product and silymarin significantly reduced Aspartate aminotransferase (AST) (WMD = -21.80 (-27.56, -16.04) and 5.21 (-9.92, -0.51), respectively) **Conclusion,** Turmeric plus *Tinospora cordifolia* may provides the benefit with safe for preventing anti-TB DILI in TB patients, whereas poly-herbal product and Silymarin may provide benefit on reduction of AST which is a key enzyme to determine hepatotoxicity.

**Keywords:** Hepatotoxicity, anti-TB drug, herbal medicine, *Curcuma longa*



## บทนำ

วัณโรคเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขในประเทศไทยและมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก (Dolin, Raviglione, & Kochi, 1993) องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก ใช้สูตรยามาตรฐานระยะสั้น (Standard Short Course Regimen: SSC) ในการรักษาวัณโรค (World Health Organization, 2017) เนื่องจากเป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ สูตรมาตรฐานนี้ประกอบด้วยยาหลายชนิด ได้แก่ Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamide (Z), Ethambutol (E) (Makhlouf, Helmy, Fawzy, El-Attar, & Rashed, 2008; Organization, 2020) โดยให้ยารักษาพร้อมกัน 4 ชนิดในระยะเข้มข้นจำนวน 2 เดือนหลังจากนั้นให้ยา 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ Isoniazid (H) และ Rifampicin (R) (Ataç *et al.*, 2001; Xia *et al.*, 2010) อย่างไรก็ตามการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันในระยะเข้มข้น (Intensive phase) ช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพดี แต่มีข้อเสียคือ ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสสูงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากขึ้น โดยเฉพาะการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Babalik *et al.*, 2012; Schaberg, 1995) ทำให้ผู้ป่วยใช้ยาวัณโรคไม่สม่ำเสมอ หรือจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยาวัณโรคที่มีประสิทธิภาพลดลง ทำให้การรักษาวัณโรคไม่สำเร็จ หรือเกิดเชื้อดื้อยาได้ (Døssing, Wilcke, Askgaard, & Nybo, 1996; Kaona, Tuba, Siziya, & Sikaona, 2004)

กลไกที่ทำให้เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคมีหลายกลไก เนื่องจากมียาที่เป็นสาเหตุได้หลายชนิด ได้แก่ การเกิดพิษต่อตับจาก Hydrazine และ Monoacetyl hydrazine ซึ่งเป็นสารเมแทบอไลต์ของ Isoniazid ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงสารที่เป็นพิษด้วย ส่วนกลไกที่ทำให้เกิดพิษต่อตับของยา Rifampicin ยังไม่ชัดเจนนัก แต่น่าจะเกิดจากที่ Rifampicin ไปเพิ่มการทำงานของ Cytochrome P450 ทำให้เกิด Toxic metabolites จากยาอื่นได้เพิ่มมากขึ้น (Wang, Pradhan, Zhong, & Ma, 2016) เป็นสาเหตุที่ทำให้การใช้ยา Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin จะเพิ่มอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อตับมากขึ้น สำหรับยา Pyrazinamide พบว่ายาสามารถยับยั้งกระบวนการ CYP450 activity และมีผลต่อระดับ Nicotinic acid derivative (NAD) ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดอนุมูลอิสระที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับได้ (Ramappa & Aithal, 2013) จากกลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค สารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระน่าจะมีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคได้ ประกอบกับปัจจุบันมีข้อมูลการวิจัยพบว่าสมุนไพรหลายชนิดมีฤทธิ์ต้าน

อนุมูลอิสระที่ดีและมีความปลอดภัยสูง ดังนั้น สมุนไพรจึงน่าจะมีประโยชน์ในการปกป้องพิษต่อตับจากยาวัณโรค

แม้ว่าสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) และสารต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory agents) อาจช่วยป้องกันความเป็นพิษต่อตับที่เกิดจากยาต้านวัณโรค แต่ในปัจจุบันยังไม่มียาหรือสมุนไพรที่แนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Liu, Garner, Wang, Huang, & Smith, 2008; Organization, 2020) ดังนั้นปัจจุบันจึงยังมีการศึกษาและทดลองสมุนไพรทางเลือกหลายชนิด เช่น ขมิ้นชัน (*Curcuma longa*), บอระเพ็ด (*Tinospora cordifolia*), และ Silymarin เป็นต้น เพื่อนำมาใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค (Adhvaryu, Reddy, & Vakharia, 2008; Gu *et al.*, 2015; Luangchosiri *et al.*, 2015) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่รวบรวมข้อมูลในแง่ของประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพรในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ผู้วิจัยจึงสนใจทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมานจากข้อมูลงานวิจัยที่มีในปัจจุบัน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพรในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคเพื่อสรุปหลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้สมุนไพรในภาวะดังกล่าว และใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนเพื่อประกอบการตัดสินใจในการนำมาใช้ทางคลินิกอย่างเหมาะสม

## วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมาน (Systematic review and Meta-analysis) จากงานวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial; RCT) โดยสืบค้นงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของการใช้สมุนไพรในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค การศึกษายึดแนวทางการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cochrane Collaboration Framework Guidelines และรายงานผลการศึกษาตามแนวทางของ PRISMA statement (Hutton *et al.*, 2015) โดยมีการลงทะเบียนโปรโตคอลของการศึกษาในเว็บไซต์ PROSPERO มีรหัสโปรโตคอลคือ CRD42022353910

## การสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่ใช้ในการสืบค้น ได้แก่ PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในประเทศไทย ได้แก่ Thai library integrated

system: ThaiLIS, Thai thesis (<http://tdc.thai.lis.or.th/>), Thai Index Medicus (<http://cuml.md.Chula.ac.th/>) สำนักงานข้อมูลสมุนไพรในพจนานุกรม (<http://medplant.mahidol.ac.th/>) และกรมแพทย์แผนไทย (<http://www.dtam.moph.go.th/>) โดยสืบค้นข้อมูลในช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2565 แบบไม่มีการจำกัดด้านภาษาและช่วงเวลาในการศึกษา การสืบค้นใช้คำสำคัญ (key words) หรือคำค้นทางการแพทย์ (Medical subject headings; MeSH) ตามชื่อยา ภาวะโรค และรูปแบบการศึกษาที่สนใจ โดยใช้คำเชื่อม และ/หรือ and/or ได้แก่ "antituberculosis" หรือ "antituberculous" หรือ "tuberculosis" หรือ "isoniazid" หรือ "rifampicin" หรือ "pyrazinamide" หรือ "ethambutol" หรือ "streptomycin" และ "hepatoprotectants" หรือ "hepatoprotective drug" หรือ "liver protectant" หรือ "liver aid" และ "Liver Disease" หรือ "Liver Dysfunction" หรือ "hepatic disease" หรือ "hepatic dysfunction" หรือ "liver failure" หรือ "hepatic failure" หรือ "liver insufficiency" หรือ "hepatic insufficiency" หรือ "drug-induced liver injury" และ "Prevention" หรือ "prophylaxis" หรือ "preventive therapy" นอกจากนี้คณะผู้วิจัยได้สืบค้นงานวิจัยเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิงในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่เคยศึกษาก่อนหน้า และเอกสารอ้างอิงที่อยู่ในรายงานต้นฉบับ

เกณฑ์ในการคัดเลือกรายงานวิจัย คือ เป็นงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาประสิทธิผล คือ มีการรายงานถึงอุบัติการณ์ หรือค่าการทำงานของตับ เช่น Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Transaminase (ALT), Alkaline Phosphatase (ALP) และ Bilirubin และ/หรือความปลอดภัยของสมุนไพรที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ (New case TB) เกณฑ์ในการคัดออกของงานวิจัย คือ การวิจัยเชิงสังเกตการณ์ (Observational studies) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) วิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive Study) การรายงานผู้ป่วย (Case reports) การศึกษาในสัตว์หรือหลอดทดลอง (Animal and in-vitro studies) และงานวิจัยที่ไม่มีการรายงานผลการวิจัย หรือข้อมูลไม่เพียงพอ หรือไม่สามารติดต่อกับผู้ให้ข้อมูลเพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมได้

ผู้วิจัย 2 คน (ภัทรพร และภาณุมาศ) คัดเลือกรายงานวิจัยที่สืบค้นได้ตามเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเข้าและคัดออกที่กำหนดไว้ว่าเป็นอิสระต่อกัน และนำผลการคัดเลือกมาเปรียบเทียบกัน หากมีงานวิจัยที่คัดเลือกไม่ตรงกัน ผู้วิจัยจะปรึกษาหารือเพื่อตัดสินใจร่วมกัน หากไม่สามารถสรุปความเห็น

ร่วมกันได้จะปรึกษาหารือร่วมกับผู้วิจัยที่ 3 (ราตรี) เพื่อหาข้อสรุปผล

### การสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัย 2 คน (ภัทรพร และภาณุมาศ) คัดย่อหรือสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษาอย่างเป็นอิสระต่อกัน โดยใช้แบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้นตามแนวทางของกลุ่ม Cochrane เพื่อให้ได้ข้อมูลในรูปแบบเดียวกัน ข้อมูลสำคัญที่พิจารณาคือ 1) ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ ชื่องานวิจัย ชื่อผู้วิจัย สถาบันและประเทศที่ทำการวิจัย ปีที่พิมพ์ 2) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่าง ได้แก่ อายุเฉลี่ย เพศ รูปแบบการให้ยาวัณโรค ลักษณะ จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม และค่าการทำงานของตับก่อนการศึกษา 3) ข้อมูลด้านมาตรการในงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบงานวิจัย ชนิดยา ขนาดยา วิธีให้ยา ระยะเวลาการให้ยา และการติดตามผล 4) ผลลัพธ์งานวิจัย ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean and standard deviation (SD) ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (anti-TB-DILI) ค่าการทำงานของตับ เช่น ค่า Alanine Transaminase (ALT) ค่า Aspartate Aminotransferase (AST) ค่า Alkaline Phosphatase (ALP) และ ค่า Total bilirubin (Tbil) ก่อนและหลังการศึกษา และอาการไม่พึงประสงค์จากยาสมุนไพร

เมื่อได้งานวิจัยที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษา จะมีการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่เลือกมา โดยใช้เครื่องมือประเมินคุณภาพตามแนวทางของ Cochrane Risk of Bias version 2.0 tool (Higgins & Green, 2008) ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างหลัก 5 ประเด็น ได้แก่ อคติที่เกิดจากกระบวนการสุ่ม อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนจากสิ่งทดลองที่ให้ อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป อคติในการวัดผลลัพธ์ และอคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา ความเสี่ยงในการเกิดอคติในภาพรวมแบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ "ต่ำ" "ยังพบข้อสงสัย" และ "สูง"

### ผลลัพธ์และการวิเคราะห์ทางสถิติ

ผลลัพธ์หลักในการวิเคราะห์ คือ ประสิทธิภาพของสมุนไพรทุกชนิดในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยวัดผลจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค (anti-TB-DILI) ซึ่งเป็นข้อมูลเชิงกลุ่ม (Dichotomous data หรือ binary data) ดังนั้นจึงวิเคราะห์ขนาดอิทธิพลรวมของการศึกษาและรายงานผลในรูปแบบความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk (RR) ผลลัพธ์รอง คือ ค่าการทำงานของตับและอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ Aspartate aminotransferase (AST), Alanine transaminase (ALT), Alkaline phosphatase (ALP), and Total bilirubin (Tbil) ซึ่งเป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง

ดังนั้นจึงวิเคราะห์ผลรวมของการศึกษา (Pooled estimate) และแสดงผลในรูปแบบต่างเฉลี่ย (Mean Difference (MD) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (Confidence interval; 95%CI) ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โมเดลแบบสุ่ม (Random-effects model) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse events: AE) ที่เกิดขึ้นหลังจากใช้สมุนไพร รายงานข้อมูลด้วยสถิติเชิงบรรยาย

การทดสอบความต่างแบบ (Heterogeneity) ใช้สถิติคอคเครอน (Q-test) กำหนดค่านัยสำคัญที่ค่า  $p$ -value < 0.05 และ  $I^2$  ซึ่งแสดงค่าในรูปร้อยละ (Higgins & Thompson, 2002) ทั้งนี้หาก  $I^2$  มีค่ามากแสดงว่ามีความต่างแบบหรือไม่สอดคล้องกันมาก ผู้วิจัยจะหาปัจจัยที่มีผลต่อความต่างแบบ และวิเคราะห์ย่อยตามปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อความต่างแบบของการศึกษาด้วย 4 ปัจจัย คือ ตามระยะเวลาในการศึกษา หรือระยะเวลาในการวัดผล วิธีการประเมินผลลัพธ์ ระยะเวลาในการประเมินผล (Higgins & Green, 2008) และทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) หรือผลของการศึกษาขนาดเล็ก (Small study effect) ด้วย Funnel plots (Chaimani, Higgins, Mavridis, Spyridonos, & Salanti, 2013) วิเคราะห์ความไวของผลการศึกษาด้วยการเปลี่ยนมาใช้ตัวแบบตามหลัก Mantel-Haenszel หรือ Fixed-effects model (DerSimonian & Laird, 1986) และตัดงานวิจัยที่มีความเสี่ยงสูง (High risk of bias) ออกจากการวิเคราะห์ งานวิจัยนี้ใช้โปรแกรม STATA (Version 15.0, StataCorp. College Station, TX, USA) ในการวิเคราะห์ข้อมูล

## ผลการวิจัย

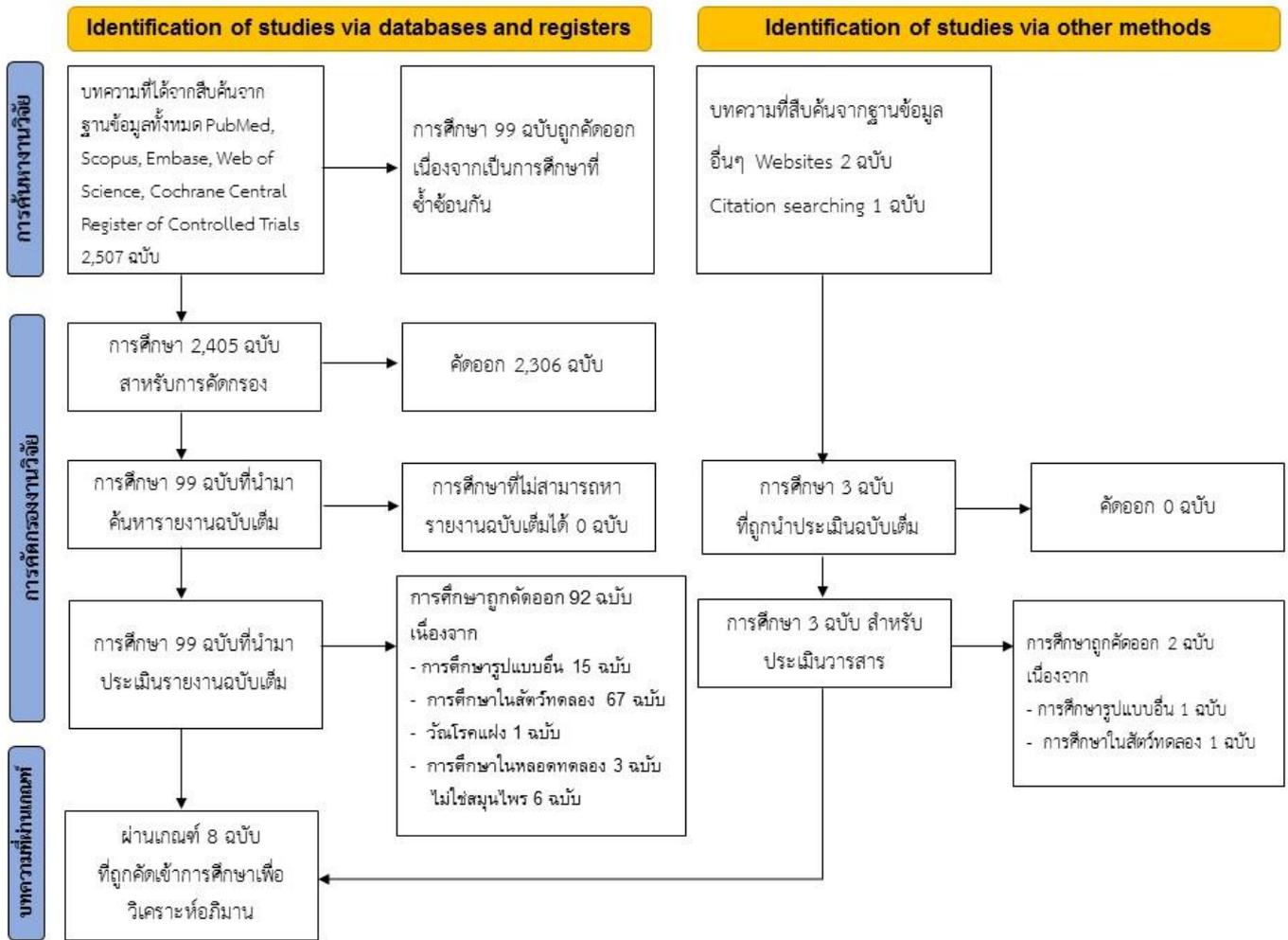
### การคัดเลือกงานวิจัยเข้าการศึกษาและคุณภาพของงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษา

ผลการสืบค้นข้อมูลพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 2,507 ฉบับ งานวิจัย 99 ฉบับถูกคัดออกเพราะมีความซ้ำซ้อนกันหรือเป็นงานวิจัยเดียวกัน เมื่อประเมินชื่อเรื่องและบทคัดย่อมีงานวิจัยอีก 2,306 ฉบับถูกคัดออก เหลืองานวิจัย 99 ฉบับที่นำมาเพิ่มมาประเมิน เมื่อประเมินตามเกณฑ์การคัดเข้า คัดออกที่ตั้งไว้ มีงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 8 ฉบับถูกคัดเข้าสู่การศึกษาเพื่อวิเคราะห์หือภิมาน โดยเป็นงานวิจัยที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษทั้งหมด (Adhvaryu *et al.*, 2008; Gu *et al.*, 2015; Gulati, Ray, & Vijayan, 2010; Heo *et al.*, 2017; Luangchosiri *et al.*, 2015; Marjani *et al.*, 2016; Tabarsi *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016) (รูปที่ 1)

การประเมินคุณภาพของงานวิจัยที่ตัดเข้าการศึกษาด้วย Cochrane risk of bias 2.0 พบว่า งานวิจัยจำนวน 6 ฉบับมีความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ (Low risk of bias) (Adhvaryu *et al.*, 2008; Gulati *et al.*, 2010; Heo *et al.*, 2017; Luangchosiri *et al.*, 2015; Tabarsi *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016) มีเพียง 2 ฉบับมีความเสี่ยงในการเกิดอคติระดับยังพบข้อสงสัย (Some concern risk of bias) เนื่องจากมีอคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม (Gu *et al.*, 2015; Marjani *et al.*, 2016) (ตารางที่ 1)

### ลักษณะของงานวิจัยที่ตัดเข้าการศึกษา

งานวิจัยที่คัดเข้าทั้ง 8 ฉบับ มีการตีพิมพ์ในช่วงปี 2008 ถึงปี 2021 มีผู้ป่วยในการศึกษารวม 1,774 ราย ทั้งหมดเป็นผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ que เริ่มยาวัณโรคสูตรมาตรฐาน ได้แก่ Isoniazid (H) Rifampicin (R) Pyrazinamide (Z) และ Ethambutol (E) งานวิจัยทั้งหมดทำการศึกษาในทวีปเอเชีย ประกอบด้วย ประเทศอิหร่าน จีน อินเดีย เกาหลี และไทย (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยในการศึกษามีอายุเฉลี่ยระหว่าง 35 ถึง 58.53 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีขนาดตัวอย่างในการศึกษา 42 ถึง 568 คน มีระยะเวลาในการติดตามผลการศึกษา 2 ถึง 24 สัปดาห์ มีการใช้สมุนไพรหรือตำรับสมุนไพรในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ 1) ตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด ซึ่งประกอบด้วย Turmeric extract (25%) ร่วมกับ *Tinospora cordifolia* extract (50%) ขนาด 1 กรัม ต่อวัน 2) Silymarin ขนาด 210-420 มิลลิกรัมต่อวัน 3) ตำรับสมุนไพรผสมมากกว่า 2 ชนิด (Polyherbal formulation) ขนาด 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 4) กระเทียม (Garlic) ขนาด 1,000 mg ต่อวัน ซึ่งการศึกษาทั้งหมดมีการให้สมุนไพรหรือยาหลอกพร้อมกับการเริ่มใช้ยาต้านวัณโรค โดย Silymarin เป็นสมุนไพรที่มีการศึกษามากที่สุดจำนวน 5 การศึกษา (Gu *et al.*, 2015; Heo *et al.*, 2017; Luangchosiri *et al.*, 2015; Marjani *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016) ทุกการศึกษามีการวัดผลในระยะเข้มข้น (Intensive phase) คือ 8 สัปดาห์หลังจากเริ่มยาวัณโรค และในช่วงการวัดผลอยู่ระหว่าง 2 ถึง 24 สัปดาห์ โดยการศึกษาทั้งหมดมีการใช้ยาหลอก หรือการไม่ได้ให้สิ่งทดลองใด ๆ เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ แต่มี 1 การศึกษาที่ใช้วิตามินซี ซึ่งมีฤทธิ์ในการป้องกันพิษต่อตับเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ (ตารางที่ 3)



รูปที่ 1 Prisma flow diagram ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ตารางที่ 1 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย (Risk of Bias Assessment)

ประเด็นการประเมิน	ผลการประเมินระดับความเสี่ยงในการเกิดอคติของงานวิจัย							
	Adhvaryu และคณะ (2008)	Gu และคณะ (2015)	Heo และคณะ (2017)	Luangchosiri และคณะ (2015)	Zhang และคณะ (2016)	Gulati และคณะ (2010)	Marjani และคณะ (2016)	Tabarsi และคณะ (2014)
	1. อคติที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการสุ่ม	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย
2. อคติเนื่องจากความเบี่ยงเบนของการให้สิ่งทดลอง	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
3. อคติจากข้อมูลผลลัพธ์ที่ขาดหายไป	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
4. อคติในการวัดผลลัพธ์	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
5. อคติในการเลือกรายงานผลการศึกษา	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
สรุปผลการประเมินความเสี่ยง	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ยังพบข้อสงสัย	ต่ำ

## ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

การศึกษา	ปี	ประเทศ	รูปแบบการศึกษา	การให้สิ่งทดลอง***		จำนวนผู้เข้าร่วม Treatment / Control	จำนวนผู้ป่วยเกิดพิษต่อตับ		เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพิษต่อตับจากยาตัวโรค		ผลลัพธ์ที่ใช้ประเมิน ภาวะพิษต่อตับ	
				กลุ่มทดลอง (Treatment)	กลุ่มควบคุม (Control)		กลุ่มทดลอง (event/N)	กลุ่มควบคุม (event/N)	ค่า AST/ALT	Tbil		
									มีอาการ แสดง	ไม่มีอาการ แสดง		
Adhvaryu และคณะ	2008	อิหร่าน	Open label, Multicenter RCT	Tumeric combine*	ไม่ได้รับยาทดลอง	316/192	2/316	27/192	AST 251-500 U/L	-	-	AST
Gulati และคณะ	2010	อินเดีย	single blind, single center RCT	Poly-herbal product**	ยาทดลอง	22/20	NA	NA		ไม่พบรายละเอียด		ALT, AST, Tbil, AE
Tabarsi และคณะ	2014	เกาหลี	Double blind, single center RCT	Garlic	ยาทดลอง	31/27	4/31	8/27	ALT > 3 ULN	ALT > 5 ULN	-	ALT, AST, AE
Gu และคณะ	2015	อิหร่าน	Open label, multicenter RCT	Silymarin	ไม่ได้รับยาทดลอง	277/291	18/277	27/291		ไม่พบรายละเอียด		ALT, AST, Tbil, AE
Luangchosisri และคณะ	2015	ไทย	Double blind, single center RCT	Silymarin	ยาทดลอง	27/28	1/27	9/28	ALT > 2 ULN หรือไม่สามารถอธิบายสาเหตุที่เพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับได้		Tbil > 1.5 mg/dl	ALT, Tbil, AE
Marjani และคณะ	2016	อินเดีย	Double blind, single center RCT	Silymarin	ยาทดลอง	35/35	8/35	3/35	AST และ/หรือ ALT > 3 ULN	AST และ/หรือ ALT > 5 ULN	Tbil > 2 mg/dL	ALT, AST, Tbil, AE
Zhang และคณะ	2016	จีน	Open label, single center RCT	Silymarin	วิตามินซี	183/187	80/183	67/187	AST และ/หรือ ALT > 3 ULN	-	Tbil > 2 mg/dL	ALT, AST, Tbil, AE
Heo และคณะ	2017	อิหร่าน	Double blind, single center RCT	Silymarin	ยาทดลอง	45/56	4/45	8/56	AST และ/หรือ ALT > 3 ULN	-	Tbil > 2 mg/dL	ALT, AST, Tbil, AE

\* Turmeric combine Curcuma longa (CL) and Tinospora cordifolia (TC) formulation

\*\* Poly-herbal product (developed and pharmacognostically certified by R&D Division of Dey's Medical Stores, Kolkata) was a poly-herbal preparation comprising extracts (50 mg each) of Picrorhizhakarroa (kutaki), Phyllanthusniruri (bhuyamalaki), *Andrographis paniculata* (kalmegh), Cichoriuminvitybus (kasni), Tephrosiapurpurea (sharphaunka), Solanumdulcamara (kakamarchi), Crenumaciacicum (macchaka), Astoniaseholanis (saptaparna), and 25 mg each of Holarrhvaeantidysentric (indriyava), Tinospora cordifolia (guduchi), Terminalachebula (Haritaki), Asteracanthalongifolia (kakilakshya); RCT = Randomized controlled trial; ALT = Alanine aminotransferase; AST= Aspartate aminotransferase; Tbil = Total bilirubin; ULN= Upper limit of normal; AE= Adverse event

\*\*\* การให้สิ่งทดลอง คือ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมได้รับยาตัวโรคสูตรมาตรฐานร่วมกับผลิตภัณฑ์ตามรายละเอียด

## ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและสิ่งทดลองที่ใช้ในการศึกษา

ผู้แต่ง/ปี	อายุ (กลุ่มทดลอง/กลุ่มควบคุม)	เพศชาย (%)	สูตรยาตัวโรค	สิ่งทดลอง	สิ่งควบคุม	ระยะเวลาการให้สิ่งทดลอง (สัปดาห์)	ระยะเวลาในการติดตามสุดท้าย (สัปดาห์)
Adhvaryu และคณะ (2008)	35/35	53.74	2IRZE/4IRE - INH (300 mg/day) - RIF (450 mg/day) - PZA (20 mg/kg/day) - EMB (800 mg/day)	สารสกัดขมิ้นชัน (25%) และ สารสกัดบอระเพ็ด (50%) รับประทานวันละ 2 ครั้ง	ไม่ได้รับ	24	24
Gulati และคณะ (2010)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	2IRZE/4IR - INH (300mg/day) - RIF (400mg/day) - PZA (1,500 mg/day) - EMB (800mg /day)	2 แคปซูล ( 500 mg Polyherbal preparation (Livina) รับประทานวันละ 2 ครั้ง (2,000 mg/วัน)	ยาทดลอง	24	8 "
Tabarsi และคณะ (2014)	37.25/35.55	50.43	IRZE - ไม่มีข้อมูลของขนาดยา	1 เม็ด (1,000 mg Garlic รับประทานวันละ 1 ครั้ง (1,000 mg/วัน)	ยาทดลอง	2	,8

### ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและสิ่งทดลองที่ใช้ในการศึกษา (ต่อ)

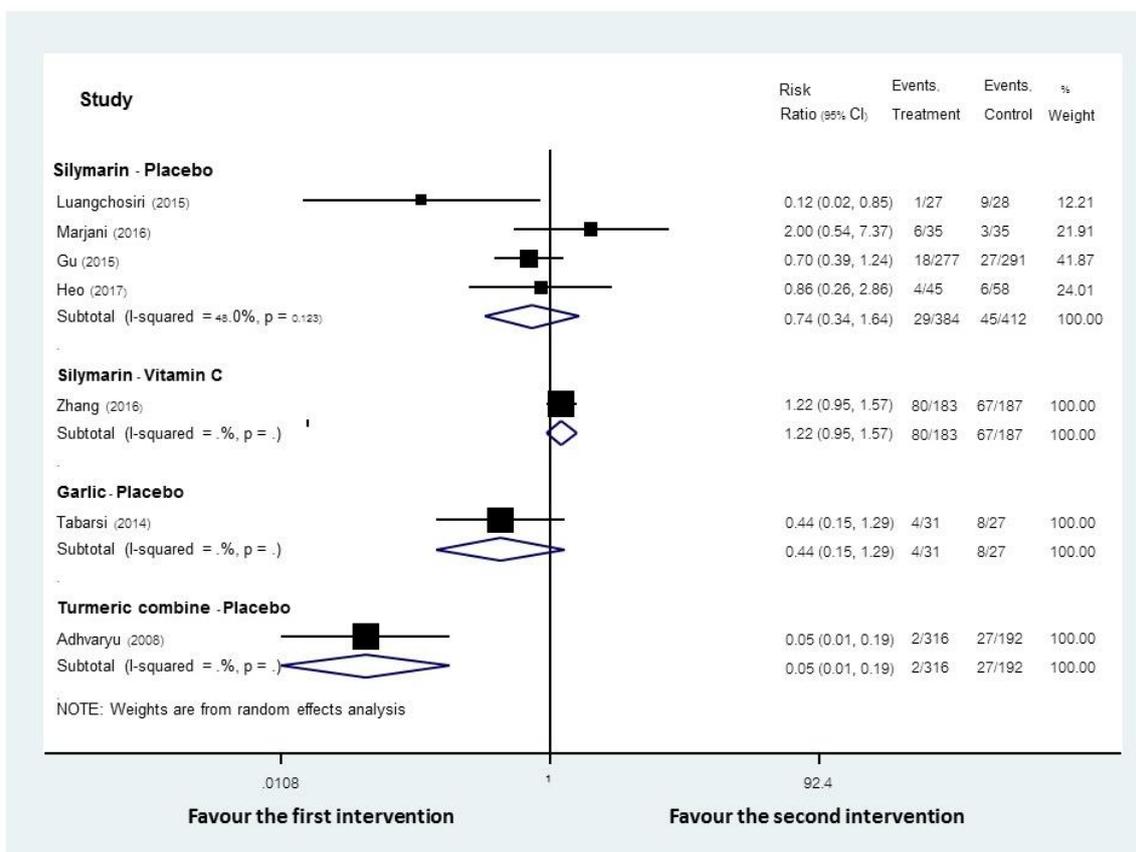
ผู้แต่งปี	อายุ (กลุ่มทดลอง/ กลุ่มควบคุม)	เพศชาย (%)	สูตรยาวัณโรค	สิ่งทดลอง	สิ่งควบคุม	ระยะเวลา การให้สิ่งทดลอง (สัปดาห์)	ระยะเวลาในการ ติดตามสุดท้าย (สัปดาห์)
Gu และคณะ (2015)	37.42/36.16	65.84	2IRZE/4IR - INH (5 mg/kg/ day) - RIF (10 mg/kg/day) - PZA (25 mg/ kg/day) - EMB (15mg/kg/day)	2 แคปซูล (35 mg Silibinin phospholipid complex) รับประทานวันละ 3 ครั้ง (210 mg/วัน)	ไม่ได้รับ	8	8
Luangchosiri และคณะ (2015)	56/51.5	40.0	2IRZE - INH (5 mg/kg/ day) - RIF (10 mg/kg/day) - PZA (25 mg/ kg/day) - EMB (15mg/kg/day)	1 เม็ด (140 mg Silymarin) รับประทานวันละ 3 ครั้ง (420 mg/วัน)	ยาหลอก	8	4**
Marjani และคณะ (2016)	50.1/49.6	53.0	IRZE - INH (5 mg/kg/ day) - RIF (10 mg/kg/day) - PZA (20 mg/ kg/day) - EMB (15 mg/kg/day)	1 เม็ด (140 mg Silymarin) รับประทานวันละ 3 ครั้ง (420 mg/วัน)	ยาหลอก	2	2
Zhang และคณะ (2016)	53.69/45.59	74.05	2IRZE - ไม่มีข้อมูลของขนาดยา	2 แคปซูล ( 200 mg S.Marianum) รับประทาน วันละ 2 ครั้ง (400 mg/วัน)	vitamin C	8	8
Heo และคณะ (2017)	57.73/58.53	66.22	2IRZE - ไม่มีข้อมูลของขนาดยา	1 เม็ด (140 mg Silymarin) รับประทานวันละ 2 ครั้ง (280 mg/วัน)	ยาหลอก	8	8

\* INH= Isoniazid, RIF= Rifampicin, PZA= Pyrazinamide, EMB= Ethambutol \*\* ระยะเวลาการให้สิ่งทดลองนานกว่าระยะเวลาในการติดตามสุดท้าย

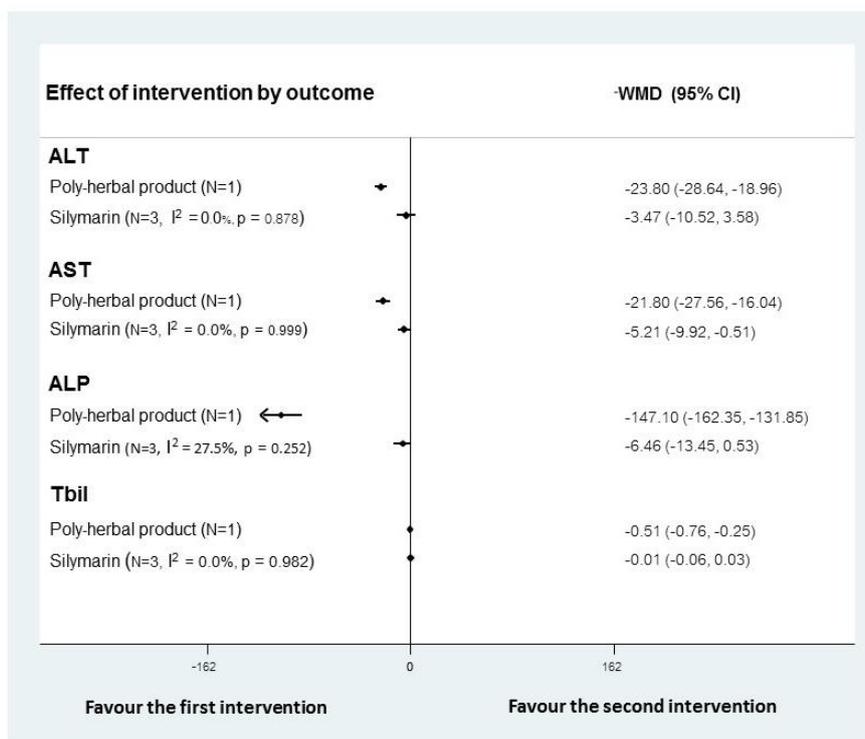
### ประสิทธิภาพของการใช้สมุนไพรในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค

จากงานวิจัยทั้งหมด 8 ฉบับ พบว่าทุกฉบับมีการรายงานผลการประเมินประสิทธิภาพของสมุนไพรที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยลักษณะการรายงานผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพมี 2 รูปแบบหลัก คือ การรายงานผลลัพธ์เป็นจำนวนคนที่เกิดพิษต่อตับ และรายงานผลลัพธ์เป็นค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของตับหลังการใช้สมุนไพร สำหรับผลลัพธ์ด้านจำนวนคนที่เกิดพิษต่อตับมีการรายงานทั้งหมด 7 ฉบับ (Adhvaryu *et al.*, 2008; Gu *et al.*, 2015; Heo *et al.*, 2017; Luangchosiri *et al.*, 2015; Marjani *et al.*, 2016; Tabarsi *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016) มีจำนวนผู้ป่วยวัณโรค 1,732 ราย ผลการวิเคราะห์อภิมานพบว่า ตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด เมื่อให้ร่วมกับกับยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรค รายใหม่ que เริ่มรักษา สามารถลดการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี RR เท่ากับ 0.05 (95%CI:0.01,0.19) ส่วน Silymarin ซึ่งเป็นสมุนไพรที่มี

การศึกษา มากที่สุด (5 RCTs จำนวนผู้ป่วยวัณโรค 1,166 ราย) ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติในการลดการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค มีค่า RR เท่ากับ 0.74 (95%CI:0.34,1.64) โดยมีค่าความต่างแบบของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์อภิมานระดับปานกลาง ( $I^2=48.0\%$ ,  $p\text{-value} = 0.123$ ) (รูปที่ 2) ผลดำเนินการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับเฉลี่ยพบว่ามีการรายงานทั้ง 8 ฉบับ ผลการวิเคราะห์อภิมานที่จุดสิ้นสุดของแต่ละการศึกษา พบว่าการใช้ Silymarin สามารถลดการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของเอนไซม์ตับ AST ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับเฉพาะยาวัณโรค (ค่า MD = -5.21, 95%CI (-9.92, -0.51),  $I^2=0.0\%$ ,  $p\text{-value}=0.999$ ) และ พบว่า Polyherbal product สามารถลดการทำงานของค่า AST (MD = -21.80, 95%CI:-27.56,-16.04), ALT (MD= -23.80, 95%CI:-28.64,-18.96), ALP (MD = -147.10,95%CI: -162.35,-131.85), Tbil (MD= -0.51, 95%CI:-0.76,-0.25) ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมานของสมุนไพรที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคเปรียบเทียบกับ การให้ยาหลอก หรือกลุ่มเปรียบเทียบเมื่อแยกตามชนิดของสมุนไพรและกลุ่มเปรียบเทียบ



รูปที่ 3 การวิเคราะห์ห่อภิมานผลของสมุนไพรต่อค่าการทำงานของตับ ณ จุดสิ้นสุดของการศึกษาหลังใช้สมุนไพร

## การวิเคราะห์กลุ่มย่อยและวิเคราะห์ความไวของผลการศึกษา

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามระยะเวลาในการวัดผล สำหรับผลลัพธ์ด้านการเกิดพิษต่อตับไม่สามารถทำได้ เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอ แต่ผลลัพธ์ด้านการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของตับ การวิเคราะห์ย่อยตามระยะเวลาในการวัดผล พบว่าการวัดผล ณ สัปดาห์ที่ 4 ให้ผลสอดคล้องกับการวิเคราะห์หลัก ณ จุดสิ้นสุดของแต่ละการศึกษา (รูปที่ 1 ในเอกสารเพิ่มเติม) และผลการวิเคราะห์ความไวโดยเปลี่ยนแบบจำลองการวิเคราะห์ เป็นแบบจำลองคงที่ (Fixed effects model) พบว่าผลลัพธ์หลักที่ได้ให้ผลการศึกษาไม่แตกต่างจากผลการวิเคราะห์หลัก (รูปที่ 2 ในเอกสารเพิ่มเติม) ส่วนการวิเคราะห์ความไวโดยการตัดงานวิจัยที่มีคุณภาพไม่ได้ออกจากการศึกษาตามโครงสร้างที่วางแผนไว้ไม่สามารถทำได้ เนื่องจากข้อมูลมีจำกัด

## อคติจากการตีพิมพ์

ผลการวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ของผลลัพธ์หลัก คือ การเกิดพิษต่อตับโดยใช้ funnel plot พบว่ามีการกระจายของจุดบนกราฟอย่างสมมาตร แสดงถึงการไม่มีหลักฐานบ่งชี้การมีอคติจากการตีพิมพ์ (รูปที่ 3 ในเอกสารเพิ่มเติม)

## อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

มีการศึกษาจำนวน 6 ฉบับที่รายงานเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากยา (Adhvaryu *et al.*, 2008; Baniasadi *et al.*, 2010; Heo *et al.*, 2017; Luangchosiri *et al.*, 2015; Marjani *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016) โดยมีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารมากที่สุด (Gastrointestinal side effect) ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน (Nausea/vomiting) (Luangchosiri *et al.*, 2015; Marjani *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016) ปวดเกร็งท้อง (Abdominal pain) เบื่ออาหาร (Anorexia) (Marjani *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016) ซึ่งอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและไม่แตกต่างจากกลุ่มเปรียบเทียบ อีกทั้งยังไม่มียารายงานการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยารักษาวัณโรค หรือทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต จึงอนุมานได้ว่าสมุนไพรที่ใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคที่คัดเข้าการศึกษาครั้งนี้มีความปลอดภัยแม้จะใช้ต่อเนื่องนานถึง 24 สัปดาห์ (Adhvaryu *et al.*, 2008; Gulati *et al.*, 2010)

## อภิปรายผล

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานนี้ พบว่าการใช้สารสกัดขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด (*Curcuma longa* and *Tinospora cordifolia* formulation) ร่วมกับการเริ่มใช้ยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ ช่วยลดการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการใช้สมุนไพรตำรับผสมหลายชนิด (Polyherbal product) และ Silymarin อาจมีประโยชน์ในการลดระดับ AST ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการบ่งชี้การเกิดพิษต่อตับ ทั้งนี้กลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นไปได้ของตำรับทั้งสาม น่าจะมาจากฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) ผ่านการยับยั้งการผลิต Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) ผ่านการยับยั้ง lipid peroxidation หรือ free radical scavenging (Eminzade, Uras, & Izzettin, 2008; Liu *et al.*, 2008)

เมื่อพิจารณาการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Tao Lina และคณะ ในปี 2019 (Tao, Qu, Zhang, Song, & Zhang, 2019) ที่ได้ศึกษาวิเคราะห์อภิมานประสิทธิผลของ Silymarin ต่อการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค ซึ่งเป็นการศึกษา Silymarin เพียงชนิดเดียว ที่ศึกษาประสิทธิผลของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคซึ่งมีจำนวนงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษาเพียง 5 ฉบับ พบว่าผลการศึกษาให้ข้อมูลที่สอดคล้องกับทั้งสองการศึกษาในประเด็นผลของ Silymarin ในการลดระดับเอนไซม์ AST แต่ผลการศึกษาปัจจุบันให้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลของตำรับขมิ้นชันผสมบอระเพ็ดในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ซึ่งเป็นผลทางคลินิกที่ชัดเจน เมื่อเทียบกับการลดระดับเอนไซม์ AST

เมื่อพิจารณาถึงการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ แม้ว่าผลการศึกษาจะให้ผลในเชิงบวกกับการใช้ตำรับยาขมิ้นชันผสมบอระเพ็ด แต่ควรมีการแปลผลและนำไปประยุกต์ใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากผลการศึกษาที่รายงานมาจากงานวิจัยทางคลินิกเพียง 1 ฉบับ ดังนั้นเพื่อให้มีข้อมูลที่ชัดเจนมากขึ้นจึงควรมีการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมเกี่ยวกับตำรับ และสมุนไพรที่ใช้ในตำรับนี้ คือ ขมิ้นชันและบอระเพ็ดเพิ่มเติม ซึ่งข้อดีของการใช้สมุนไพรตำรับผสม คือ ตัวยามักจะเสริมฤทธิ์ในการรักษาและลดการเกิดอาการข้างเคียงได้อย่างไรก็ตาม หากต้องการทราบถึงผลของสมุนไพรแต่ละชนิด อาจจำเป็นต้องศึกษาการใช้สมุนไพรแต่ละชนิดในข้อบ่งชี้เพิ่มเติม ในส่วนของตำรับยาสมุนไพรผสมและ Silymarin ผลการศึกษาที่ให้ผล



ทางบวก เป็นผลในการลดระดับเอนไซม์ตับ AST ซึ่งแม้จะเป็นเอนไซม์สำคัญในการประเมินว่ากำลังเกิดภาวะตับอักเสบหรือเกิดพิษต่อตับจากการใช้ยาหรือไม่ แต่การวัดผลลัพท์เป็นค่าเอนไซม์ที่ลดลงไม่มีเกณฑ์ที่แน่ชัดว่าควรลดลงเท่าใดจึงจะมีความสำคัญทางสถิติ และการลดลงยังขึ้นกับค่าพื้นฐานของเอนไซม์ตับด้วย ผลลัพท์นี้จึงแปลผลทางคลินิกได้ยาก ดังนั้นหากต้องการนำไปใช้ทางคลินิกได้จริงควรมีการประเมินผลเป็นการเกิดหรือไม่เกิดพิษต่อตับตามแนวทางที่น่าเชื่อถือ เช่น แนวทางการประเมินการเกิดพิษต่อตับของ WHO เป็นต้น

จากงานวิจัยที่คัดเข้าทั้งหมด 8 ฉบับ พบมีการศึกษาใน Silymarin มากที่สุดคือ 5 ฉบับ อย่างไรก็ตามการประเมินผลการศึกษาของ Silymarin ส่วนมากเป็นการวัดความแตกต่างของค่าการทำงานของตับมากกว่าการวัดผลการเกิดพิษต่อตับ ทำให้เมื่อวิเคราะห์ผลลัพท์จึงพบว่าสมุนไพรนี้มีประโยชน์ในการลด AST แต่ยังไม่พบผลดีในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับทางคลินิก ซึ่งผลนี้อาจเกิดจากการที่ยาไม่มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับ หรืออาจเกิดจากการมีขนาดตัวอย่างที่น้อยเกินไป และใช้เวลาในการศึกษาน้อยเกินไป เนื่องจากการศึกษาส่วนมากมีการให้สมุนไพรและติดตามผลเพียง 4 สัปดาห์ สำหรับผลลัพท์หลักของการศึกษานี้คือ ประสิทธิภาพของสมุนไพรทุกชนิดในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยวัดผลจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค เพื่อดูว่าหลังการได้รับยาวัณโรคที่ครบแล้วนั้น สมุนไพรที่ให้จะสามารถช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรคได้หรือไม่ ดังนั้นจึงไม่ได้วิเคราะห์ที่ 4 สัปดาห์ เนื่องจากผู้ป่วยยังคงต้องได้รับยาวัณโรคไปจนครบ 24 สัปดาห์อยู่ แต่เนื่องจากการประเมินผลในระยะเวลาที่แตกต่างกัน ผู้วิจัยจึงมีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของค่าการทำงานของตับ (Liver function test) แยกตามสัปดาห์ที่ประเมินผล โดยมีการวิเคราะห์แยกที่ 4 สัปดาห์ เพื่อให้เห็นแนวโน้มของการใช้สมุนไพรที่ระยะเวลาต่างๆ ร่วมด้วย

ดังนั้นเพื่อให้มีความชัดเจนมากขึ้น ควรมีการศึกษาผลของการใช้สมุนไพรนี้ โดยประเมินการเกิดพิษต่อตับเป็นหลัก และควรมีระยะเวลาในการให้ยาที่ยาวขึ้นเป็นอย่างน้อย 8-12 สัปดาห์ เช่นเดียวกับการศึกษาผลของ Polyherbal product ที่แม้จะมีผลดีในการลดระดับเอนไซม์ตับ แต่ยังไม่มีการวัดผลการเกิดพิษต่อตับ ทำให้การนำไปใช้ทางคลินิกทำได้ยาก ดังนั้นเพื่อให้เห็นผลการศึกษาที่ชัดเจนควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการวัดการเกิดพิษต่อตับในเวลาที่เหมาะสม

ด้านความปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse event) อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง สามารถบรรเทาอาการได้ (Minor adverse events) โดยพบการเกิดอาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal side effect) มากที่สุด คือ คลื่นไส้ อาเจียน (Nausea/vomiting) ส่วนอาการอื่นๆ ที่พบได้บ่อย เช่น Abdominal pain Pruritus Exanthema Anorexia Blurry vision Arthalgia และ Peripheral neuropathy ซึ่งสมุนไพรที่นำมาใช้ในการป้องกันพิษต่อตับจากยาวัณโรคในทุกการศึกษานั้น มีความปลอดภัย เนื่องจากไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาวัณโรคหรือเสียชีวิต และไม่พบความแตกต่างในการเกิดอาการข้างเคียงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (Placebo)

ข้อดีของการศึกษานี้ คือ เป็นงานวิจัยฉบับแรกที่วิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของสมุนไพรทุกรูปแบบในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาวัณโรค โดยรวบรวมรายงานการวิจัยอย่างเป็นระบบ โดยไม่จำกัดภาษาและช่วงเวลา ที่วิจัย ทำให้ได้งานวิจัยที่มีความครอบคลุม มีจุดเด่นที่ผลการศึกษา Silymarin ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับ ป้องกันตับอักเสบที่ใช้ง่าย แต่ยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องประสิทธิภาพในการป้องกันตับอักเสบจากสาเหตุต่างๆ ของสมุนไพร และเนื่องจากการวิจัยนี้มีการรวบรวมผลการศึกษา Silymarin จากหลายการศึกษา จึงมี sample size ขนาดใหญ่ขึ้น ทำให้เป็นที่ทราบประสิทธิภาพของ Silymarin ได้ชัดเจนมากขึ้น เนื่องจากผลลัพท์ที่ผู้วิจัยสนใจเป็นข้อมูลอัตวิสัย (Objective data) ที่มีเครื่องมือวัดที่เที่ยงตรงและแม่นยำ ทำให้เกิดอคติจากผู้ประเมินได้น้อย ดังนั้นแม้ว่างานวิจัยที่นำเข้าสู่การศึกษานี้จะเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม (Controlled trial) โดยไม่ปกปิดผู้ป่วยและผู้ประเมินถึงชนิดของการแทรกแซงที่ตัวอย่างได้รับ ก็ไม่มีผลต่อการประเมินผลลัพท์มาก อย่างไรก็ตาม

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ผู้เข้าร่วมในแต่ละการศึกษานั้นมีเกณฑ์การคัดออกการศึกษาที่เข้มงวดแตกต่างกัน ซึ่งปัจจัยรบกวนจากภายนอก เช่น การได้รับยาหรืออาหารเสริมที่มีพิษต่อตับร่วมด้วย รวมถึงเกณฑ์การประเมินการเกิดพิษต่อตับ โดยส่วนใหญ่อ้างอิงตามเกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก (WHO) แต่ก็มีบางการศึกษาที่ใช้เกณฑ์การวัดค่าการทำงานของตับแตกต่างกันออกไป ทำให้ส่งผลถึงการวัดผลลัพท์ในแต่ละการศึกษาได้ แม้งานวิจัยนี้จะมี Methodological heterogeneity และ Clinical heterogeneity

ค่อนข้างสูง แต่อย่างไรก็ตาม จะเห็นว่าผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน แม้ว่าจะมีที่มาที่แตกต่างกัน

ประเด็นในเรื่องปริมาณสารสกัดสมุนไพรใน Silymarin และขนาดการให้สิ่งทดลองต่อวันที่แตกต่างกัน แม้ว่าจะเป็นการศึกษาในสมุนไพรตัวเดียวกัน ก็อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ในการศึกษาได้ และยังพบการศึกษาที่เปรียบเทียบ Silymarin กับ Vitamin C ซึ่งยาที่ใช้ในการเปรียบเทียบนั้นมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และป้องกันพิษต่อตับ และแม้ว่าจะมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษเป็นจำนวนมาก แต่ประชากรส่วนใหญ่เป็นการศึกษาใน Silymarin ส่วนสมุนไพรอื่น ๆ มีจำนวนการศึกษา และผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย ส่งผลต่อขนาดอิทธิพล และทำให้ไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์อภิมานได้

เมื่อพิจารณาประเด็นการนำไปใช้ ข้อมูลจากผลการวิจัยนี้สามารถใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกใช้สมุนไพรในการป้องกันการเกิดพิษต่อตับของผู้ป่วย หรือบุคลากรทางการแพทย์ อีกทั้งสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการเลือกสมุนไพรที่มีแนวโน้มดีไปศึกษาเพิ่มเติม เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น หรือนำไปพัฒนาเป็นตำรับเพื่อใช้ในข้อบ่งใช้ต่อไป

## สรุปผล

ข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมานสรุปได้ว่า ตำรับขมิ้นชัน และบอระเพ็ด (*Curcuma longa* and *Tinospora cordifolia* formulation) เมื่อให้ร่วมกับยาวัณโรคในระยะเข้มข้นของการรักษา (Intensive phase) สามารถช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อตับได้ดีกว่าการให้ยาหลอกหรือการรักษาด้วยยาวัณโรคเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังพบว่า Silymarin มีประสิทธิภาพดีในการลดของค่า AST ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการใช้ Polyherbal product สามารถลดการทำงานของค่า AST, ALT ALP และ Tbil ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสมุนไพรทุกชนิดที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้มีความปลอดภัย และไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง แต่ควรมีการศึกษาผลทางคลินิกเหล่านี้เพิ่มเติมในการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีคุณภาพดี เนื่องจากหลักฐานในปัจจุบันมีข้อจำกัดด้านขนาด และคุณภาพการศึกษา

## กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จาก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคามที่สนับสนุนสถานที่และอุปกรณ์ในการวิจัย และโรงพยาบาลมหาสารคาม หัวหน้ากลุ่ม

งานเภสัชกรรม และบุคลากรในกลุ่มงานเภสัชกรรมทุกท่านที่ให้การช่วยเหลือสนับสนุนการวิจัย

## References

- Adhvaryu, M. R., Reddy, N., & Vakharia, B. C. (2008). Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. *World J Gastroenterol*, 14(30), 4753-4762. doi: 10.3748/wjg.14.4753
- Ataç, G., Sevim, T., Törün, T., Horzum, G., Gemci, I., Öngel, A., . . . Aksoy, E. (2001). The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 5(1), 65-69.
- Babalik, A., Arda, H., Bakirci, N., Agca, S., Oruc, K., Kiziltas, S., . . . Calisir, H. (2012). Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks*, 60(2), 136-144.
- Baniasadi, S., Eftekhari, P., Tabarsi, P., Fahimi, F., Raoufy, M. R., Masjedi, M. R., & Velayati, A. A. (2010). Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22(10), 1235-1238. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b
- Chaimani, A., Higgins, J. P., Mavridis, D., Spyridonos, P., & Salanti, G. (2013). Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One*, 8(10), e76654.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials *Control Clin Trials*. 1986, 177(10).
- Dolin, P. J., Raviglione, M. C., & Kochi, A. (1993). A review of current epidemiological data and estimation of future tuberculosis incidence and mortality.
- Døssing, M., Wilcke, J., Askgaard, D., & Nybo, B. (1996). Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tubercle and Lung Disease*, 77(4), 335-340.



- Eminzade, S., Uras, F., & Izzettin, F. V. (2008). Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. *Nutrition & Metabolism*, 5(1), 1-8.
- Gu, J., Tang, S.-J., Tan, S.-Y., Wu, Q., Zhang, X., Liu, C.-X., . . . Gao, A.-P. (2015). An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(3), 4320.
- Gulati, K., Ray, A., & Vijayan, V. K. (2010). Assessment of protective role of polyherbal preparation, Livina, against anti-tubercular drug induced liver dysfunction. *Indian J Exp Biol*, 48(3), 318-322.
- Heo, E., Kim, D. K., Oh, S. H., Lee, J.-K., Park, J.-H., & Chung, H. S. (2017). Effect of prophylactic use of silymarin on anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 80(3), 265-269.
- Higgins, J. P., & Green, S. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Higgins, J. P., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*, 21(11), 1539-1558.
- Hutton, B., Salanti, G., Caldwell, D. M., Chaimani, A., Schmid, C. H., Cameron, C., . . . Jansen, J. P. (2015). The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*, 162(11), 777-784.
- Kaona, F. A., Tuba, M., Siziya, S., & Sikaona, L. (2004). An assessment of factors contributing to treatment adherence and knowledge of TB transmission among patients on TB treatment. *BMC Public Health*, 4(1), 1-8.
- Liu, Q., Garner, P., Wang, Y., Huang, B., & Smith, H. (2008). Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health*, 8(1), 1-8.
- Luangchosiri, C., Thakkinstian, A., Chitphuk, S., Stitchantrakul, W., Petraksa, S., & Sobhonslidsuk, A. (2015). A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC Complement Altern Med*, 15, 334. doi: 10.1186/s12906-015-0861-7
- Makhlouf, H. A., Helmy, A., Fawzy, E., El-Attar, M., & Rashed, H. A. G. (2008). A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatology international*, 2(3), 353-360.
- Marjani, M., Baghaei, P., Dizaji, M. K., Bayani, P. G., Fahimi, F., Tabarsi, P., & Velayati, A. A. (2016). Evaluation of hepatoprotective effect of silymarin among under treatment tuberculosis patients: A randomized clinical trial. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 15(1), 247.
- Organization, W. H. (2020). World Health Organization Global Tuberculosis Report 2020. *World Health Organization*, 232.
- Ramappa, V., & Aithal, G. P. (2013). Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 3(1), 37-49.
- Schaberg, T. (1995). The dark side of antituberculosis therapy: adverse events involving liver function. *European Respiratory Journal*, 8(8), 1247-1249.
- Tabarsi, P., Fahimi, F., Heidarzadeh, N., Haghgoo, R., Kazempour, M., Masjedi, M., & Velayati, A. A. (2014). The effect of Garcin® in preventing antiTB-induced hepatitis in newly diagnosed tuberculosis patients. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 13(Suppl), 169.



- Tao, L., Qu, X., Zhang, Y., Song, Y., & Zhang, S.-x. (2019). Prophylactic therapy of silymarin (milk thistle) on antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019.
- Wang, P., Pradhan, K., Zhong, X.-b., & Ma, X. (2016). Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta pharmaceutica sinica B*, 6(5), 384-392.
- World Health Organization. (2017). World Health Organization: Global Tuberculosis Report: WHO Press Geneva.
- Xia, Y. Y., Liu, F. Y., Wang, X. M., Yuan, Y. L., Chen, Y. X., Zhou, L., . . . Yang, L. (2010). Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). *BMC Public Health*, 10(1), 1-9.
- Zhang, S., Pan, H., Peng, X., Lu, H., Fan, H., Zheng, X., . . . Wang, J. (2016). Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(2), 409-416. doi: 10.1111/jgh.13070