

ประสิทธิผลของการเสริมอาหารเสริมน้ำมันปลาต่อการลดระดับไฮเซนซิติวิตี ซี-รีแอคทีฟโปรตีนในเลือดในผู้ที่ได้รับยาลดไขมันซิมวาสแตติน

วีรรัตน์ เหมือนพลอย พ.บ., วิฑูร จุลรัตน์ภรณ์ พ.บ.

สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

Abstract: Efficacy of Adding Fish Oil Supplementation on Serum High Sensitivity C-Reactive Protein Level in Simvastatin Treated Patients

Weerarat Muenploy, M.D., Vitoon Jularattanaporn, M.D. , Ph.D.

Anti Aging and Regenerative Medicine, Mae Fah Luang University

(E-mail: nmuenploy@gmail.com)

(Received: 8 May, 2022; Revised: 5 August, 2022; Accepted: 4 November, 2022)

Background: Atherosclerosis, which is a major contributor to the development of cardiovascular diseases, is the leading cause of death globally. At every stage of atherosclerosis' pathogenesis—from disease formation to plaque rupture—inflammation is thought to be a significant player. Statins and fish oil supplementation are widely considered to have cardiovascular benefits through a variety of mechanisms, in which the most notable one is their anti-inflammatory properties. **Objective:** This study compared the effects of fish oil supplementation on serum high-sensitivity C-reactive protein levels in simvastatin-treated patients to placebo. **Method:** A total of 30 male participants, aged 35–55 years old who had been taking simvastatin for at least six months and met all inclusion criteria were randomly assigned to receive either fish oil supplementation 1,000 mg/day (EPA ethyl esters 460 mg + DHA ethyl ester 380 mg) or corresponding placebo for 4 weeks. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels were compared before and after 4 weeks. **Result:** Serum high sensitivity C-reactive protein levels were observed to be reduced by 0.05 ± 0.52 mg/L (a decrease of 4.42%) in the fish oil group and increased by 0.29 ± 0.87 mg/L in the placebo group (an increase of 27.62%). However, when the efficacy between the two groups was compared, there was no significant difference ($p = 0.249$). **Conclusion:** There was no statistically significant difference in serum high-sensitivity C-reactive protein levels between patients receiving 1,000 mg/day of fish oil supplement and those receiving placebo in simvastatin-treated patients.

Keywords: C-reactive protein; Fish oil supplementation; Simvastatin treated patients

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเป็นสาเหตุสำคัญที่นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรโลก กลไกการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรคระยะลุกลาม ไปจนถึงระยะที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการอุดตันของลิ้นเลือด ยาลดไขมันในกลุ่ม Statins และอาหารเสริมน้ำมันปลาเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางว่ามีประโยชน์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจากหลายกลไก หนึ่งในนั้นคือคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการเสริม

อาหารเสริมน้ำมันปลาเพื่อลดระดับค่าซีการอักเสบไฮเซนซิติวิตี ซี-รีแอคทีฟโปรตีน (hs-CRP) ในเลือดในผู้ที่รับประทานยาลดไขมัน simvastatin **วิธีการ:** การศึกษานี้ได้คัดเลือกอาสาสมัครเพศชาย อายุ 35-55 ปี ที่ได้รับยาลดไขมัน simvastatin มาเป็นเวลามากกว่า 6 เดือน จำนวน 30 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม กลุ่มทดลองให้รับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลา 1,000mg (ประกอบด้วย EPA 460 mg และ DHA 380 mg) ต่อวันและกลุ่มควบคุมให้รับประทานอาหารเสริมหลอก และติดตามประเมินผลค่า hs-CRP ก่อนและหลังการทดลองที่ 4 สัปดาห์ **ผล:** ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มทดลองที่ได้รับอาหารเสริม

น้ำมันปลาเมื่อครบ 4 สัปดาห์ มีค่าเฉลี่ยระดับ hs-CRP ในเลือด ลดลง 0.05 ± 0.52 mg/L (ลดลง 4.42%) และกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมหอยมีระดับการเปลี่ยนแปลง hs-CRP เฉลี่ยเพิ่มขึ้น 0.29 ± 0.87 mg/L (เพิ่มขึ้น 27.62%) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.249$) **สรุป:** สรุปผลได้ว่า ระดับค่าบ่งชี้การอักเสบ hs-CRP ในเลือดของผู้ที่ได้รับยาลดไขมัน simvastatin ในการรับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลาที่ขนาด 1,000 mg ต่อวัน (ประกอบด้วย EPA 460 mg และ DHA 380 mg) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับอาหารเสริมหอย และไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ ในอาสาสมัครกลุ่มทดลองที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลา

คำสำคัญ: ซี-รีแอคทีฟโปรตีน; อาหารเสริมน้ำมันปลา; ผู้ที่ได้รับยาลดไขมันซิมวาสแตติน

บทนำ

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เป็นสาเหตุสำคัญที่นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด¹ ในอดีตนั้นเชื่อกันว่าการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง มาจากการสะสมของไขมันเพียงเท่านั้น แต่จากความรู้ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันในการแพทย์ทั่วไปแล้วว่า พยาธิวิทยาสำคัญของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรค ระยะลุกลาม ไปจนถึงระยะที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการอุดตันของลิ้นเลือด²⁻⁴

ปัจจุบันจึงได้มีการนำค่า high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ซึ่งเป็นค่าบ่งชี้การอักเสบ (inflammatory biomarker) มาใช้ในการตรวจหาความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ประเมินความรุนแรง รวมไปถึงติดตามการรักษาโรคในกลุ่มนี้⁵ โดยงานวิจัยหลายชิ้นได้รายงานไว้ว่า ผู้ที่มีค่า hs-CRP ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะแทรกซ้อนจากภาวะดังกล่าว⁶⁻⁷ จากหลักฐานความรู้ในปัจจุบัน อาจกล่าวได้ว่า hs-CRP เป็นทั้ง ปัจจัยเสี่ยง (risk factor) และดัชนีบ่งชี้ความเสี่ยง (risk marker) ในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁸ ดังนั้นการลดระดับ hs-CRP ในเลือดจึงสามารถลดความเสี่ยงและความรุนแรงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งอันจะนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

ยาลดไขมันในกลุ่ม statins เป็นที่ยอมรับในวงการแพทย์อย่างกว้างขวางว่า สามารถลดทั้งความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคดังกล่าว (primary and secondary prevention) โดยกลไกดังกล่าวเป็นผลจากทั้งความสามารถในการลดระดับไขมันในเลือดและฤทธิ์ในการลดการอักเสบ⁷ การศึกษาของ Musial¹⁵ และคณะพบว่า เมื่อให้ยาลดไขมัน simvastatin ในอาสาสมัครที่มีระดับ Cholesterol ในเลือดสูงสามารถลดระดับค่าบ่งชี้การอักเสบ CRP และ TNF- α ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ น้ำมันปลา (fish oil) เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอย่างหนึ่งที่ถูกนำมาใช้บริโภคอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน

เนื่องจากอุดมไปด้วย omega-3 ซึ่งเป็นกรดไขมันชนิดจำเป็นต่อร่างกาย และร่างกายไม่สามารถสร้างขึ้นเองได้ ต้องได้รับจากการบริโภคเข้าไปเท่านั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งประโยชน์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด อันได้แก่ การลดระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือด การลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (decrease platelet aggregation) การทำให้คราบไขมันที่เกาะอยู่ในผนังหลอดเลือดคงตัว (plaque stabilization) และคุณสมบัติในการลดการอักเสบในร่างกาย⁹ ด้วยความสนใจในสารดังกล่าว ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติม พบว่าความสามารถในการลดระดับค่า hs-CRP ยังไม่ชัดเจน แต่เมื่อนำมาใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statins ในผู้ป่วยที่มีคราบไขมันเกาะในหลอดเลือดหัวใจ (coronary plaque) พบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ยา statins เพียงอย่างเดียว¹¹

อย่างไรก็ตามเมื่อได้ทำการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาโดยใช้ moderate to high-potency statin ที่เป็ยยาที่ไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่น atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin¹⁰⁻¹¹ ผู้วิจัยมีความเห็นว่า หากใช้อาหารเสริมน้ำมันปลาเป็นการรักษาเสริมในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา simvastatin (ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติและผู้ป่วยเข้าถึงได้ทุกสิทธิการรักษา) เป็นยาประจำอยู่แล้ว จะสามารถลดระดับค่า hs-CRP ได้มากกว่าเดิมหรือไม่ จึงเป็นที่มาของงานวิจัยชิ้นนี้ โดยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะก่อให้เกิดประโยชน์ ในการใช้เป็นการรักษาเสริมเพื่อลดภาวะการอักเสบอันเป็นกลไกสำคัญที่จะนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยเป็นการทดลองแท้จริง (True-experimental, human, randomized, placebo-controlled trial) ซึ่งได้รับการพิจารณา และรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการเสริมอาหารเสริมน้ำมันปลาในการลดระดับค่าการอักเสบ hs-CRP ในเลือดของผู้ที่รับประทานยาลดไขมัน simvastatin โดยได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครเพศชายอายุ 35-55 ปี ที่มารับการรักษาใน รพ.วังเหนือ อ.วังเหนือ จ.ลำปาง จำนวน 30 คน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ตั้งแต่วันที่ 12 มีนาคม 2565 – 12 เมษายน 2565 มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยคือ เพศชาย สัญชาติไทย อายุระหว่าง 35-55 ปี มีค่าดัชนีมวลกายไม่เกิน 25 kg/m^2 รับประทานยา simvastatin 20-40 mg มาอย่างน้อย 6 เดือน มีระดับ hs-CRP ในเลือดมีค่าไม่เกิน 10 mg/L ไม่สูบบุหรี่ ไม่ได้รับประทานอาหารเสริมอื่น ๆ ไม่มีภาวะแทรกซ้อนของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่ปรากฏชัดเจน เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน เป็นต้น และได้รับข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัย ข้อดีและข้อเสียอย่างละเอียด และมีความเต็มใจ

ที่จะสมัครเข้าร่วมงานวิจัย รวมทั้งลงชื่อยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย เหนือที่คัดออกจากงานวิจัย คือ มีการตรวจร่างกายพบการอักเสบเฉียบพลันในร่างกาย เช่น ร้อนใน, ฟันผุ, เหงือกอักเสบ เป็นต้น มีประวัติแพ้อาหารทะเล มีโรคที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เป็นผู้ที่ใช้ยาละลายลิ่มเลือดหรือใช้ยาแอสไพริน (ASA prophylaxis) เนื่องจากอาจมีผลต่อการแข็งตัวของเลือด และมีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 ภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการ เมื่ออาสาสมัครรับทราบรายละเอียดโครงการและลงลายมือชื่อลงในใบยินยอมแล้ว ผู้วิจัยทำการแบ่งกลุ่มอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่มโดยใช้วิธีการสุ่มอย่างง่าย เข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมจนได้กลุ่มตัวอย่างครบ คือ กลุ่มละ 15 คน โดยอาสาสมัครจะได้รับแนวทางในการปฏิบัติตัว การรับประทานอาหาร และการออกกำลังกายให้เป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยในระหว่างทำการทดลอง อาสาสมัครทุกคนจะไม่ทราบว่าตนอยู่ในกลุ่มการรักษาใด อาสาสมัครกลุ่มทดลองจะได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลาชื่อ Omacor โดยใน 1 เม็ดประกอบด้วย กรดไขมันกลุ่ม omega-3 1,000 mg โดยเป็น Eicosapentaenoic acid (EPA) ethyl esters 460 mg และ Docosahexenoic acid (DHA) ethyl ester 380 mg วันละ 1000 mg และกลุ่มควบคุมจะได้รับอาหารเสริมหลอก (placebo) โดยให้รับประทานวันละ 1 เม็ดหลังอาหารเช้า ติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ การเก็บตัวอย่างเลือดส่งตรวจค่า hs-CRP จะทำก่อนและหลังการทดลอง

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS ใช้สถิติเชิงพรรณนา ในการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของอาสาสมัคร ใช้สถิติเชิง

อนุมานในการทดสอบความแตกต่างใน 2 กลุ่มประชากร ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยใช้ independent t-test และ chi-square test สำหรับการเปรียบเทียบระดับ hs-CRP ก่อนและหลังการรับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลาในกลุ่มเดียวกันจะใช้ paired t-test วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม โดยใช้สถิติ independent t-test เพื่อวัดความแตกต่างของ parameter ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง กำหนดค่า p-value < 0.05 มีความสำคัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใด ๆ (conflict of interest) และการนำเสนอข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้จะแสดงเป็นภาพรวม ไม่แสดงเป็นรายบุคคล ข้อมูลส่วนบุคคลของอาสาสมัครจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับและไม่มีการเปิดเผย และงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจะดำเนินการภายใต้หลักจริยธรรมของเฮลซิงกิ (The Declaration of Helsinki) ทุกประการ

ผล

หลังจากเริ่มดำเนินการวิจัย มีอาสาสมัครจำนวน 5 คนที่ไม่สามารถอยู่ร่วมจนจบโครงการได้ เนื่องจาก ติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 จำนวน 3 คน มีอาการเวียนศีรษะ นำยามาคินจำนวน 1 คน และกินยาไม่ครบตามกำหนด 1 คน เหลือจำนวนอาสาสมัครที่สามารถนำมาวิเคราะห์ข้อมูลได้ทั้งสิ้น 25 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลองที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลา 12 คน และกลุ่มควบคุมที่ได้รับอาหารเสริมหลอก 13 คน โดยรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

	ทั้งหมด (n=25)	Fish oil (n=12)	Placebo (n=13)	P-value
อายุ (ปี), mean±SD	48.96±4.65	48.17±5.04	49.69±4.33	0.424
ดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²), mean±SD	22.29±1.84	21.97±2.36	22.59±1.22	0.427
ระดับความดันโลหิตค่าบน (มม.ปรอท), mean±SD	129.36±14.81	128.42±15.48	130.23±14.74	0.767
ระดับความดันโลหิตค่าล่าง (มม.ปรอท), mean±SD	78.40±6.67	77.67±6.75	79.08±6.79	0.608
โรคประจำตัว, n(%)				
ไขมันในเลือดสูง	25 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	-
ความดันโลหิตสูง	23 (92.0)	11 (91.7)	12 (92.3)	1.000
เบาหวาน	18 (72.0)	9 (75.0)	9 (69.2)	1.000
ประวัติดื่มสุรา, n(%)	17 (68.0)	8 (66.7)	9 (69.2)	1.000
ขนาดของยา Simvastatin, n(%)				
20 mg/day	22 (88.0)	12 (100.0)	10 (76.9)	0.220
40 mg/day	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย (ต่อ)

	ทั้งหมด (n=25)	Fish oil (n=12)	Placebo (n=13)	P-value
ยาที่รับประทาน, n(%)				
Metformin	16 (64.0)	8 (66.7)	8 (61.5)	1.000
Enalapril	16 (64.0)	8 (66.7)	8 (61.5)	1.000
Amlodipine	16 (64.0)	6 (50.0)	10 (76.9)	0.226
Glipizide	9 (36.0)	4 (33.3)	5 (38.5)	1.000
อื่น ๆ	6 (24.0)	3 (25.0)	3 (23.1)	1.000

หมายเหตุ วิเคราะห์ข้อมูลโดย independent t-test และ chi-square test

จากตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 25 ราย พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาครั้งนี้ มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 48.96 ± 4.65 ปี ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายเท่ากับ 22.29 ± 1.84 กก./ม.² ค่าเฉลี่ยของระดับความดันโลหิตค่าบนและค่าล่างเท่ากับ 129.36 ± 14.81 และ 78.40 ± 6.67 มม.ปรอท ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายมีโรคประจำตัวเป็นโรคไขมันในเลือดสูง รองลงมาเป็นโรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 92.0 โรคเบาหวานร้อยละ 72.0 ตามลำดับ มีประวัติตีตมสุราร้อยละ 68.0 ขนาดของยา simvastatin ที่ได้รับเป็น 20 mg/day ร้อยละ 88.0 และ 40 mg/day ร้อยละ 12.0 ตามลำดับ ยาที่รับประทานส่วนใหญ่เป็น metformin, enalapril และ amlodipine อย่างละร้อยละ 64.0

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริม น้ำมันปลาจำนวน 12 ราย พบว่า มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 48.17 ± 5.04 ปี ค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายเท่ากับ 21.97 ± 2.36 กก./ม.² ค่าเฉลี่ยของระดับความดันโลหิตค่าบนและค่าล่างเท่ากับ 128.42 ± 15.48 และ 77.67 ± 6.75 มม.ปรอท ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายมีโรคประจำตัวเป็นโรคไขมันในเลือดสูง รองลงมาเป็นโรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 91.7 โรคเบาหวานร้อยละ 75.0 ตามลำดับ มีประวัติตีตมสุราร้อยละ 66.7 ขนาดของยา simvastatin ที่ได้รับเป็น 20 mg/day ทุกราย ยาที่รับประทานส่วนใหญ่เป็น metformin และ enalapril อย่างละร้อยละ 66.7

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริม หลอกจำนวน 13 ราย พบว่า มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 49.69 ± 4.33 ปี ค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายเท่ากับ 22.59 ± 1.22 กก./ม.² ค่าเฉลี่ยของระดับความดันโลหิตค่าบนและค่าล่างเท่ากับ 130.23 ± 14.74 และ 79.08 ± 6.79 มม.ปรอท ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายมีโรคประจำตัวเป็นโรคไขมันในเลือดสูง รองลงมาเป็นโรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 92.3 โรคเบาหวานร้อยละ 69.2 ตามลำดับ มีประวัติตีตมสุราร้อยละ 69.2 ขนาดของยา simvastatin ที่ได้รับเป็น 20 mg/day ร้อยละ 76.9 และ 40 mg/day ร้อยละ 23.1 ตามลำดับ ยาที่รับประทานส่วนใหญ่เป็น amlodipine ร้อยละ 76.9 รองลงมาเป็น metformin และ enalapril อย่างละร้อยละ 61.5 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบรายละเอียดข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลากับอาหารเสริมหลอกพบว่า อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับความดันโลหิตค่าบนและค่าล่าง การมีโรคประจำตัว ประวัติตีตมสุรา ขนาดของยา simvastatin ยาที่รับประทาน ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($P > 0.05$)

ผลการตรวจระดับ hs-CRP ในเลือดทั้งก่อนและหลังการทดลอง เมื่อครบ 4 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลากับอาหารเสริมหลอก แสดงได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ระดับ hs-CRP กลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลากับอาหารเสริมหลอกในช่วงก่อนการทดลองและติดตามผล 4 สัปดาห์

hs-CRP	ก่อนการทดลอง		ติดตามผล 4 สัปดาห์		Mean Difference (SD)	P-value
	Mean	SD	Mean	SD		
Fish oil	1.13	0.72	1.07	0.65	-0.05(0.52)	0.730
Placebo	1.05	0.74	1.34	0.89	0.29(0.87)	0.253
p-value	0.784		0.412		0.249	

วิเคราะห์ข้อมูลโดย independent t-test, paired t-test

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงระดับ hs-CRP ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลากับอาหารเสริมหลอก

ลักษณะการเปลี่ยนแปลง	Fish oil	Placebo	p-value
hs-CRP	n (%)	n (%)	
เพิ่มขึ้น	5 (41.7)	6 (46.2)	0.821
ลดลง	7 (58.3)	7 (53.8)	

วิเคราะห์ข้อมูลโดย chi-square test

จากตารางที่ 2 แสดงระดับ hs-CRP ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลากับอาหารเสริมหลอก โดยผู้วิจัยได้ทำการทดสอบลักษณะการแจกแจงของข้อมูล (normality test) ของข้อมูลระดับ hs-CRP ก่อนการทดลอง และติดตามผล 4 สัปดาห์ และค่าการเปลี่ยนแปลงด้วยการทดสอบ Kolmogorov-Smirnov Test ซึ่งให้ผลค่า p-value มากกว่า 0.05 แสดงได้ว่าข้อมูลเหล่านี้มีลักษณะการแจกแจงปกติ (normal distribution) ซึ่งใช้สถิติ t-test ในการวิเคราะห์ผลต่อไปได้ ผลการศึกษาพบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลา มีระดับ hs-CRP ก่อนการทดลองและติดตามผล 4 สัปดาห์ เฉลี่ยเท่ากับ 1.13 ± 0.72 และ 1.07 ± 0.65 mg/L ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงที่ลดลงแต่ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ($p=0.730$) ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมหลอกมีระดับ hs-CRP ก่อนการทดลองและติดตามผล 4 สัปดาห์ เฉลี่ยเท่ากับ 1.05 ± 0.74 และ 1.34 ± 0.89 mg/L ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นแต่ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ($p=0.253$) เมื่อเปรียบเทียบระดับ hs-CRP ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลากับอาหารเสริมหลอกในช่วงก่อนการทดลองมีผลต่างเท่ากับ 0.08 mg/L (95% CI -0.52, 0.68) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($p=0.784$) และช่วงติดตามผล 4 สัปดาห์ มีผลต่างเท่ากับ -0.26 mg/L (95% CI -0.91, 0.39) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลา มีระดับ hs-CRP ต่ำกว่าอาหารเสริมหลอกแต่ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ($p=0.412$)

เมื่อเปรียบเทียบค่าการเปลี่ยนแปลงระดับ hs-CRP พบว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลา มีระดับการเปลี่ยนแปลง hs-CRP เฉลี่ยเท่ากับ -0.05 ± 0.52 mg/L (ลดลง 4.42%) และกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมหลอกมีระดับการเปลี่ยนแปลง hs-CRP เฉลี่ยเท่ากับ 0.29 ± 0.87 mg/L (เพิ่มขึ้น 27.62%) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($p=0.249$)

จากตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะการเปลี่ยนแปลงระดับ hs-CRP พบว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลา มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงระดับ hs-CRP ที่ลดลงร้อยละ 58.3 และเพิ่มขึ้นร้อยละ 41.7 และกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมหลอกมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงระดับ hs-CRP ที่ลดลงร้อยละ 53.8 และเพิ่มขึ้นร้อยละ 46.2 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($p=0.821$)

จากอาสาสมัครทั้งหมด 30 ราย มีผู้เข้าร่วมวิจัย 1 รายแจ้งความผิดปกติจากการรับประทานอาหารเสริมหลอก โดยมีอาการ

เวียนศีรษะหลังจากรับประทานได้ 1 สัปดาห์ ทั้งนี้ไม่พบรายงานอาการข้างเคียงใด ๆ ในอาสาสมัครรายอื่น ๆ ที่เหลือ

วิจารณ์ (Discussion)

ในอดีตที่ผ่านมา มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการลดค่าปัจจัยการอักเสบ hs-CRP อย่างแพร่หลาย เนื่องจากกระบวนการอักเสบเป็นกลไกสำคัญในการทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด² การศึกษาของ Salazar⁸ และคณะ รายงานว่าผู้ที่ มีระดับ hs-CRP อยู่ในช่วง 1-3 mg/L จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ที่ มีระดับ hs-CRP น้อยกว่า 1 mg/L ถึง 50% ในขณะที่ผู้ที่ มีระดับ hs-CRP มากกว่า 3 mg/L จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอีก 2 เท่าโดยระดับ hs-CRP ในเลือด ที่น้อยกว่า 1 mg/L แปลผลว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำ ระดับ hs-CRP ในเลือดระหว่าง 1-3 mg/L แปลผลว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดปานกลาง และระดับ hs-CRP ในเลือดระหว่าง 3-10 mg/L แปลผลว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁷

ยาลดไขมันกลุ่ม statins และ Omega-3 ต่างก็ถูกศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะในแง่ของคุณสมบัติในการลดการอักเสบ ในปี 2008 มีการทำการศึกษา JUPITER (Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein) ในอาสาสมัครทั้งหมด 17,802 คน ที่มีระดับไขมัน LDL-C น้อยกว่า 130 mg/dL และระดับ hs-CRP ในเลือด มากกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/dL โดย เปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin 20 mg ต่อวัน เทียบกับยาหลอก พบว่าในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ rosuvastatin สามารถลดระดับ hs-CRP ในเลือด ได้ถึง 37 % และยังลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹² แสดงให้เห็นว่า ฤทธิ์ต้านอักเสบของยาลดไขมันกลุ่ม statins มีบทบาทในการป้องกันความเสี่ยงในการเกิดโรคและการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยไม่ขึ้นกับประสิทธิภาพในการลดไขมัน LDL-C ในเลือด ในปี 2002 การศึกษาของ Chan¹⁰ และคณะในอาสาสมัครเพศชาย 48 คน ที่มีภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกาย มากกว่า 29 kg/m² และรอบเอวมากกว่า 100 ซม. และอัตราส่วนรอบเอวต่อสะโพก

(waist-to-hip ratio) มากกว่า 0.97) ร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูง โดยกลุ่มที่ 1 ให้รับประทาน atorvastatin 40 mg ต่อวัน กลุ่มที่ 2 ให้รับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลา 4g ต่อวัน (ประกอบด้วย EPA 45% และ DHA 39%) กลุ่มที่ 3 ให้รับประทาน atorvastatin ร่วมกับอาหารเสริมน้ำมันปลา และกลุ่มที่ 4 รับประทานอาหารเสริมหอย เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin และกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin ร่วมกับอาหารเสริมน้ำมันปลา สามารถลดระดับ hs-CRP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในปี 2021 มีการศึกษา meta analysis ของ Fan¹¹ และคณะ รวบรวมการศึกษาแบบ Randomized Controlled Trials ทั้งหมด 8 งานวิจัย พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ การรักษาด้วยยาลดไขมัน กลุ่ม statins ร่วมกับอาหารเสริมน้ำมันปลา สามารถลดระดับ hs-CRP ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาโดยใช้ moderate to high-potency statin ที่เป็นยาที่ไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

การศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นการทดลองทางคลินิก และผู้วิจัยได้พยายามกำจัดปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างของค่า CRP ในแต่ละบุคคล (variation of CRP levels) ได้แก่ เพศ ชาติพันธุ์ อายุ การสูบบุหรี่ เป็นต้น¹³ โดยกำหนดให้กลุ่มตัวอย่างเป็น เพศชาย สัญชาติไทย อายุ 35-55 ปี ไม่สูบบุหรี่ จำนวน 30 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม กลุ่มทดลองให้รับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลา 1,000 mg (ประกอบด้วย EPA 460 mg และ DHA 380 mg) วันละ 1 ครั้ง และกลุ่มควบคุมให้รับประทานอาหารเสริมหอย พบว่าเมื่อสิ้นสุดการทดลองที่ 4 สัปดาห์ ในกลุ่มทดลองที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลามีระดับ hs-CRP ลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบระดับ hs-CRP ระหว่างกลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลากับกลุ่มควบคุมที่ได้รับอาหารเสริมหอยในช่วงก่อนและหลังการทดลอง พบว่ากลุ่มที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลามีระดับ hs-CRP ต่ำกว่าอาหารเสริมหอยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน และไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ ในอาสาสมัครกลุ่มทดลองที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลา แสดงให้เห็นว่าการรับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลาในขนาดและระยะเวลาที่เท่ากับการในศึกษานี้มีความปลอดภัยโดยเฉพาะในแง่ของอาการข้างเคียง

จะเห็นได้ว่าผลการศึกษา ไม่พบว่าการรับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลาที่ขนาด 1,000 mg (ประกอบด้วย EPA 460 mg และ DHA 380 mg) ต่อวัน ในผู้ที่ได้รับยาลดไขมัน simvastatin จะสามารถลดระดับค่าบ่งชี้การอักเสบ hs-CRP ในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างกับผลการศึกษาของ Chan¹⁰ และคณะ ที่ทำการศึกษาลักษณะคล้ายกัน ในปี 2002 เรื่อง “Effect of Atorvastatin and Fish Oil on Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentrations in Individuals with Visceral Obesity” ที่พบว่า อาสาสมัคร

กลุ่มที่รับประทาน atorvastatin ร่วมกับอาหารเสริมน้ำมันปลา สามารถลดระดับ hs-CRP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับประทานอาหารเสริมหอย และกลุ่มที่ได้รับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลาเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม ทั้ง 2 การศึกษานี้มีข้อแตกต่างกันอยู่หลายประการ ทั้งในเรื่องของขนาดประชากร ระยะเวลาในการทำการทดลอง ลักษณะทั่วไปของประชากร เช่น ดัชนีมวลกาย ระดับ hs-CRP เริ่มต้น รวมไปถึงชนิดของยาลดไขมัน statin และขนาดของอาหารเสริมน้ำมันปลาที่ใช้ในการวิจัย เป็นต้น

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ อาจเป็นไปได้ว่าใช้เวลาเพียง 4 สัปดาห์ จึงพบความแตกต่างเพียงเล็กน้อย หากใช้ระยะเวลานานขึ้น อาจพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ กลุ่มประชากรในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำ คือ ไม่มีภาวะอ้วน ไม่สูบบุหรี่ ค่าความดันโลหิตและโรคประจำตัวอื่น ๆ ควบคุมได้ดี ทำให้ระดับค่า hs-CRP เริ่มต้นของอาสาสมัครส่วนใหญ่อยู่ในระดับความเสี่ยงต่ำ (<1mg/L) และความเสี่ยงปานกลาง (1-3 mg/L) มีอาสาสมัครเพียง 1 รายเท่านั้นที่มีค่า hs-CRP เริ่มต้นอยู่ในระดับความเสี่ยงสูง (>3 mg/L) ซึ่งการรักษาเสริมหากกระทำในคนที่มีความเสี่ยงสูง จากค่าปกติมาช่วยลดได้ชัดเจนกว่าในคนที่มีความเสี่ยงต่ำเพียงเล็กน้อย ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งของการศึกษานี้คือ ช่วงเวลาในการทำการวิจัย ซึ่งตรงกับช่วงเทศกาลสงกรานต์ซึ่งจากการสอบถามพยาบาลผู้ช่วยวิจัยในพื้นที่ได้ข้อมูลว่า อาสาสมัครส่วนใหญ่มีกิจกรรมสังสรรค์และมีการดื่มสุราที่มากกว่าในช่วงเวลาปกติ ซึ่งอาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สามารถส่งผลกระทบต่อระดับ hs-CRP ในเลือดขณะรักษาได้เช่นกัน ทั้งนี้หากแพทย์เจ้าของไข้ต้องการนำการรับประทานน้ำมันปลาเสริมไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยของตน อาจต้องมีการใช้วิธีการลดระดับ hs-CRP โดยวิธีอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยา (non-pharmacological intervention) ควบคู่ไปด้วย ได้แก่ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมรับประทาน อาหาร โดยบริโภคไขมันดี คาร์โบไฮเดรตชนิดดีดื่มน้ำตาลต่ำ เส้นใยอาหาร วิตามิน แร่ธาตุต่าง ๆ รวมไปถึงการออกกำลังกายที่เหมาะสม เป็นต้น¹⁴

สรุป (Conclusion)

ในการศึกษานี้ จากอาสาสมัครทั้งหมด 25 ราย ไม่พบความแตกต่างของระดับค่าบ่งชี้การอักเสบ hs-CRP ของผู้ที่ได้รับยาลดไขมัน Simvastatin ในการรับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลาที่ขนาด 1,000 mg ต่อวัน (ประกอบด้วย EPA 460 mg และ DHA 380 mg) เมื่อเปรียบเทียบกับอาหารเสริมหอย และไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ ในอาสาสมัครกลุ่มทดลองที่ได้รับอาหารเสริมน้ำมันปลา จึงอาจมีการศึกษาต่อยอดเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลของการรับประทานอาหารเสริมน้ำมันปลาต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ ดร. นายแพทย์วิฑูร จูรัตนภรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาทางวิจัย ได้เมตตาใส่ใจ มอบความรู้ และคำแนะนำในทุกขั้นตอนจนเสร็จสมบูรณ์ คุณสุพรรณ สมควร พยาบาลวิชาชีพ รพ.วังเหนือ และเจ้าหน้าที่ท่านอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

ที่ได้เอื้อเฟื้อข้อมูลและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลตลอดการทำงานวิจัยในครั้งนี้ และงานวิจัยนี้จะสำเร็จลุล่วงไม่ได้เลยหากปราศจากความร่วมมือและความกรุณาจากอาสาสมัครทุกคน

References

1. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013; 11:117.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105:1135-43.
3. Rajamani K, Fisher M. An Overview of Atherosclerosis. In: *Primer on Cerebrovascular Diseases*. 2nd ed. Cambridge: Academic Press; 2017; 105-8.
4. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132:1243-52.
5. Adukauskienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R, Čeponienė I. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Kaunas).* 2016; 52:1-10.
6. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 1998; 97:2007-11.
7. Ridker PM. A Test in Context High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:712-23.
8. Salazar J, Martínez MS, Chávez M, Toledo A, Añez R, Torres Y, et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014:605810.
9. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:585-94.
10. Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem.* 2002; 48:877-83.
11. Fan H, Zhou J, Yuan Z. Meta-Analysis Comparing the Effect of Combined Omega-3 + Statin Therapy Versus Statin Therapy Alone on Coronary Artery Plaques. *Am J Cardiol.* 2021; 151:15-24.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Jr Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359:2195-207.
13. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. *Drug Des Devel Ther.* 2010; 4:383-413.
14. Mach F, Montecucco F. Therapeutic approaches for reducing C-reactive protein (CRP) levels and the associated cardiovascular risk. *Current Chemical Biology.* 2009; 3:60-4.
15. Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol.* 2001; 77:247-53.