

การวิจัยสมุนไพรทางคลินิก*

ศาสตราจารย์ นายแพทย์วิษณุ ธรรมลิขิตกุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ และสถานส่งเสริมการวิจัย, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร ๑๐๓๐๐.

*บทความนี้ดัดแปลงจากบทความเรื่อง การวิจัยสมุนไพรทางคลินิก ในวารสารคลินิก ๒๕๓๔;๗:๕๕๖-๖๔. โดยได้รับอนุญาตแล้ว

สมุนไพรน่าจะจัดเป็นยาประเภทยาใหม่ แม้ว่าสมุนไพรหลายชนิดได้นำมาใช้รักษาโรคเป็นเวลานานแล้ว แต่การใช้สมุนไพรดังกล่าวมักเป็นการใช้โดยอาศัยประสบการณ์ส่วนตัวแล้วบอกเล่าสืบต่อกันมา มีสมุนไพรน้อยชนิดที่มีการพิสูจน์สรรพคุณที่ระบุไว้และความปลอดภัยด้วยวิธีการทางวิทยาศาสตร์ ดังนั้น ก่อนนำสมุนไพรมาใช้ในเวชปฏิบัติ จำเป็นต้องศึกษาวิจัยตามขั้นตอนต่าง ๆ เหมือนยาใหม่ โดยไม่นำมีความจำเป็นต้องนำสมุนไพรมาใช้อย่างรีบด่วน เนื่องจากการใช้สมุนไพรส่วนมากเป็นการใช้เพื่อทดแทนการรักษาด้วยยาแผนปัจจุบันที่มีอยู่แล้ว การวิจัยสมุนไพรมีขั้นตอน ดังนี้

การศึกษาวิจัยสมุนไพรในห้องปฏิบัติการ

การศึกษาวิจัยสมุนไพรขั้นตอนนี้มักทำในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทราบสารสำคัญ สูตรโครงสร้างของสารสำคัญ ความเป็นพิษเฉียบพลัน พิษกึ่งเรื้อรังและพิษเรื้อรัง และขนาดสมุนไพรที่เหมาะสม การศึกษาขั้นตอนนี้มีความสำคัญ ๒ ประการคือ เพื่อขจัดสมุนไพรที่มีพิษอย่างชัดเจนออกไปก่อนที่จะนำมาใช้ในคน และเพื่อทราบสารสำคัญที่จะนำมาอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของสมุนไพรและใช้สารสำคัญดังกล่าวสำหรับควบคุมคุณภาพของสมุนไพรที่จะนำมาวิจัยทางคลินิกด้วย บางกรณีการศึกษาขั้นตอนนี้อาจศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรได้ด้วย เช่น การศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพโดยนำสมุนไพรที่คาดว่าจะมีฤทธิ์ต้านจุลชีพมาทดสอบกับจุลชีพ

การศึกษาศักดิ์ฤทธิ์ของสมุนไพรในการรักษาโรคที่ทำให้เกิดขึ้นในสัตว์ทดลอง เป็นต้น ผลที่ได้จากการศึกษาขั้นตอนนี้ไม่ใช่หลักฐานที่บ่งถึงประสิทธิผลของการรักษาในคน และไม่ควรนำสมุนไพรมาใช้ในเวชปฏิบัติโดยอาศัยหลักฐานจากการศึกษาขั้นตอนนี้เพียงอย่างเดียว จำเป็นต้องศึกษาวิจัยขั้นตอนต่อไปเสมอ

การศึกษาวิจัยสมุนไพรในคน

การศึกษาวิจัยสมุนไพรในคน ควรเลือกสมุนไพรที่มีความปลอดภัยสูงโดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาวิจัยสมุนไพรในห้องปฏิบัติการหรือข้อมูลการใช้สมุนไพรดังกล่าวในคนจากการใช้สืบต่อกันมาเป็นเวลานานแล้ว พบว่าปลอดภัย ส่วนโรคหรือภาวะที่จะนำมาสมุนไพรมาใช้รักษา ควรเป็นโรคหรือภาวะที่พบบ่อย วินิจฉัยโรคได้ง่าย และไม่มีอันตรายหรืออัตราตายหรือถ้ามีก็ต้องมีโอกาสน้อยมาก หากโรคหรือภาวะนั้นมีการรักษาที่ได้ผลดี ปลอดภัยหาได้ง่าย และราคาถูกอยู่แล้ว การแสวงหาสมุนไพรมาทดแทนอาจมีความจำเป็นน้อย อย่างไรก็ตามสมุนไพรบางชนิดที่อาจมีประสิทธิผลในการรักษาโรครุนแรงได้ (เช่น โรคมะเร็ง โรคเอดส์ เป็นต้น) ก็สามารถนำสมุนไพรดังกล่าวมาศึกษาวิจัยในคนได้เนื่องจากการรักษาโรคหรือภาวะดังกล่าวนี้ยังไม่มีหรือมีน้อยและประสิทธิผลในการรักษาไม่ดี หรือมีผลข้างเคียงบ่อย หรือมีผลข้างเคียงที่รุนแรง หรือมีราคาแพงมาก

การศึกษาวิจัยสมุนไพรทางคลินิกมี ๔ ระยะ ดังนี้

การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๑

การศึกษาระยะนี้เป็นการศึกษาในคนกลุ่มน้อยกลุ่มเดียว (เช่น ๑๐ คน) มักใช้อาสาสมัครชายที่มีสุขภาพสมบูรณ์ โดยนำผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการมาทดลองในคนเพื่อทราบข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ ขนาดของสมุนไพรที่เหมาะสม และผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยมาก การศึกษาระยะนี้มักเป็นการศึกษาเพื่อทราบปริมาณสารสำคัญในเลือดและปัสสาวะภายหลังได้รับสมุนไพรในขนาดที่กำหนด

การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๒

การศึกษาระยะนี้เป็นการศึกษาประสิทธิผลของสมุนไพรในผู้ป่วยโดยนำผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๑ (เช่น ขนาดยา) มาใช้เพื่อทราบประสิทธิผลเบื้องต้นของสมุนไพรว่ามีประสิทธิผลหรือไม่ หากมี จะมีมาก-น้อยเพียงใด เพื่อใช้เป็นแนวทางในการวางแผนศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๓ ต่อไป การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๒ นี้เป็นการทดลองใช้สมุนไพรในผู้ป่วยที่เป็นโรคที่สนใจกลุ่มเดียว โดยเปรียบเทียบอาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับสมุนไพร เช่น การทดลองรักษาผู้ป่วยท้องผูกจำนวน ๑๐ คนด้วยผงชุมเห็ดเทศที่เตรียมจากใบแห้งขนาด ๑๕ กรัม รับประทานวันละครั้งก่อนนอนติดต่อกัน ๗ วัน พบว่าผู้ป่วย ๖ คน (ร้อยละ ๖๐) หายจากอาการท้องผูก และผู้ป่วยทุกรายไม่มีผลข้างเคียงจากการรักษา การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๒ มีข้อดีคือเป็นการศึกษาประชากรกลุ่มเดียวกัน จึงลดความแปรปรวนระหว่างประชากร แต่มีข้อจำกัดคือผลการศึกษาที่พบอาจมีได้แสดงถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพร เนื่องจากผู้ป่วยที่นำมาวิจัยมักมีจำนวนน้อย และผลที่พบอาจเกิดจากปัจจัยอื่นที่ไม่ได้เกิดจากสมุนไพรที่ผู้ป่วยได้รับ ปัจจัยอื่นดังกล่าวมีหลายชนิดโดยปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่ ฤทธิ์ของยาหลอก (placebo effect) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 35 สำหรับโรคทั่วไป และปัจจัยอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยโดยปัจจัยนั้นมีผลต่อการรักษาด้วย (co-intervention) เช่น หากผู้ป่วยท้องผูกที่ได้รับชุมเห็ดเทศปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (เช่น รับประทานผัก-ผลไม้มากขึ้นและดื่มน้ำมากขึ้น) ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยชุมเห็ดเทศ ผลการรักษาที่พบจึงไม่สามารถ

ระบุได้ว่าผลการรักษาดังกล่าวเกิดจากชุมเห็ดเทศหรือเกิดจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในระหว่างที่ได้รับชุมเห็ดเทศ นอกจากนี้ การไม่พบผลข้างเคียงของการรักษาด้วยชุมเห็ดเทศในผู้ป่วยจำนวน ๑๐ รายก็มิได้แสดงถึงความปลอดภัยของชุมเห็ดเทศ เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนน้อยมาก อัตราการเกิดผลข้างเคียงที่พบน้อยจึงไม่พบจากผู้ป่วยจำนวน ๑๐ รายนี้ ดังนั้นจึงไม่ควรยึดถือผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยระยะนี้ว่าเป็นหลักฐานที่แสดงประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพร และนำผลการศึกษาวิจัยระยะนี้ไปใช้ในเวชปฏิบัติ เนื่องจากการศึกษาระยะนี้มักมีประชากรที่ศึกษาจำนวนน้อยและไม่มียากลุ่มควบคุมในเวลาเดียวกัน การนำผลจากการวิจัยระยะนี้ไปใช้ในเวชปฏิบัติมักพบว่าการรักษาดังกล่าวมิได้มีประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาเสมอไป มีเพียงน้อยกรณีที่สามารถนำผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๒ ไปใช้ในเวชปฏิบัติได้ ได้แก่ ๑) โรคที่ศึกษามีอัตราการตายหรืออัตราการสูงมาก หรือโรคที่มีธรรมชาติของโรคไม่หายหรือดีขึ้นเองได้ และพบผลการรักษาด้วยสมุนไพรที่ได้อย่างชัดเจน เช่น หากมีสมุนไพรชนิดหนึ่งสามารถรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้าจริงให้หายได้เพียง ๑ ราย แสดงว่าสมุนไพรชนิดนี้มีประสิทธิผลในการรักษาโรคนี้ได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้จะถึงแก่กรรมทุกราย ๒) โรคที่ศึกษามีอุบัติการณ์ต่ำมากจึงไม่สามารถศึกษาผู้ป่วยจำนวนมากได้ ก็อาจนำสมุนไพรที่พบว่าประสิทธิผลจากการรักษาผู้ป่วยเพียงกลุ่มเดียวมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคดังกล่าวไปก่อนได้

การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๓

การศึกษาระยะนี้เป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยที่แน่นอนของสมุนไพร การศึกษาระยะนี้จึงเป็นการศึกษาระยะที่สำคัญที่สุดโดยเป็นการศึกษาผู้ป่วยที่มีกลุ่มควบคุมเป็นกลุ่มเปรียบเทียบในขณะเดียวกัน

การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๓ แบ่งเป็น ๒ ประเภท ได้แก่

ประเภทที่ ๑ การศึกษาเพื่อพิสูจน์ว่าสมุนไพรมีประสิทธิภาพมากกว่าการไม่รักษา (หรือการรักษาด้วยยาหลอก) หรือมากกว่าการรักษามาตรฐาน ซึ่งนิยมเรียกการศึกษานี้ว่า superiority trial การศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วย

ที่ได้รับสมุนไพรกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา (หรือได้รับยาหลอก) หรือได้รับการรักษามาตรฐาน โดยโรคของผู้ป่วยสามารถหายหรือดีขึ้นเองได้ หรือการรักษามาตรฐานยังมีประสิทธิผลน้อยและผู้วิจัยคาดว่าสมุนไพรน่าจะมีประสิทธิผลมากกว่าการรักษามาตรฐาน

ประเภทที่ ๒ การศึกษาเพื่อพิสูจน์ว่าสมุนไพรที่มีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากการรักษามาตรฐาน ซึ่งนิยมเรียกการศึกษาระบบนี้ว่า non-inferiority หรือ equivalence trial การศึกษาประเภทนี้มักดำเนินการในกรณีที่การรักษามาตรฐานได้ผลดีอยู่แล้ว หรือกรณีที่ผู้วิจัยมีได้คาดหวังว่าสมุนไพรจะมีประสิทธิผลมากกว่าการรักษามาตรฐาน แต่สมุนไพรมีข้อดีกว่าการรักษามาตรฐาน เช่น สมุนไพรมีพิษและผลข้างเคียงน้อยกว่า สมุนไพรราคาถูกกว่า เป็นต้น

การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๓ มีข้อควรคำนึงและวิธีการ ดังนี้

๑. คำถามวิจัยหรือวัตถุประสงค์ของการศึกษา

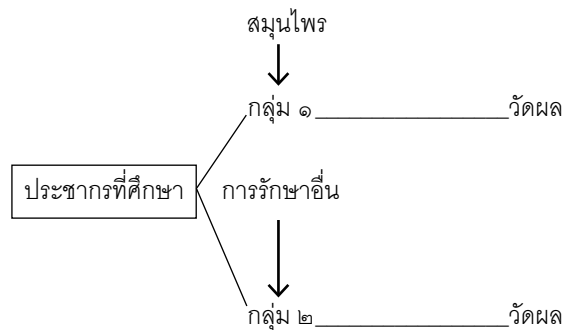
คำถามวิจัยหลักหรือวัตถุประสงค์หลักควรมีเพียงประการเดียว แต่อาจมีคำถามวิจัยรองหรือวัตถุประสงค์รองหลายประการได้ คำถามวิจัยหลักหรือวัตถุประสงค์หลักของการศึกษามักเป็นประเด็นของประสิทธิผลของการรักษา ส่วนคำถามวิจัยรองหรือวัตถุประสงค์รองของการศึกษามักเป็นประเด็นของความปลอดภัยของการรักษาและความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการรักษาด้วยสมุนไพร คำถามวิจัยหรือวัตถุประสงค์ของการศึกษาที่ชัดเจนมีความสำคัญต่อการเลือกรูปแบบการวิจัย การเลือกประชากร การวัดผล การเก็บข้อมูล และการวิเคราะห์ข้อมูล คำถามวิจัยที่ดีควรชัดเจนและมีความสมบูรณ์ เช่น ผงชุมเห็ดเทศที่เตรียมจากใบชุมเห็ดเทศแห้ง ขนาด ๑๕ กรัม รับประทานวันละครั้งก่อนนอน สามารถรักษาอาการท้องผูกได้ดีกว่ายาหลอกร้อยละ 50 หรือไม่

๒. รูปแบบการวิจัย

รูปแบบการวิจัยของการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๓ เพื่อทราบประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพรที่ใช้อยู่ มี ๒ ชนิด คือ

ก. รูปแบบการวิจัยที่มีกลุ่มควบคุมต่างกลุ่ม (controlled study)

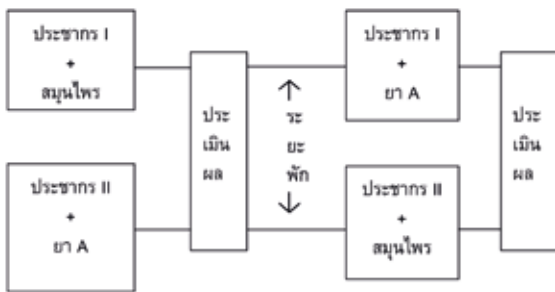
การวิจัยรูปแบบนี้ทำโดยแบ่งประชากรที่ศึกษาออกเป็นกลุ่มย่อยๆ โดยผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาด้วยสมุนไพรที่ต้องการศึกษา ส่วนผู้ป่วยกลุ่มอื่นได้รับการรักษาชนิดอื่น แล้วนำประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษาที่พบในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมาเปรียบเทียบกัน ดังแสดงในรูปที่ ๑ หากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยกระทำด้วยวิธีสุ่ม ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยแต่ละรายมีโอกาสได้รับการรักษาด้วยสมุนไพรหรือการรักษาอื่นเท่าเทียมกัน ก็เรียกรูปแบบการวิจัยนี้ว่า randomized controlled study ซึ่งเป็นรูปแบบการวิจัยที่ดีที่สุดในการศึกษาพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพร



รูปที่ ๑. รูปแบบการวิจัยที่มีกลุ่มควบคุมต่างกลุ่ม

ข. รูปแบบการวิจัยสลับกลุ่ม (cross-over study) การวิจัยรูปแบบนี้ ประชากรที่ศึกษาทุกคนได้รับการรักษาทั้งสมุนไพรและการรักษาอื่นทุกชนิดสลับกันแล้ววัดผลการรักษาภายหลังได้รับการรักษาแต่ละชนิด แล้วนำผลการรักษาแต่ละชนิดมาเปรียบเทียบกัน การศึกษารูปแบบนี้มีข้อควรระวัง คือ ๑) ไม่ควรให้ผู้ป่วยทั้งกลุ่มได้รับการรักษาชนิดหนึ่งแล้วต่อด้วยการรักษาอีกชนิดหนึ่ง เนื่องจากธรรมชาติของโรคอาจเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลา โดยขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาในช่วงหลัง โรคของผู้ป่วยอาจรุนแรงขึ้นหรือบรรเทาได้ นอกจากนี้ การดำเนินการดังกล่าวยังมีผลของ co-intervention ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาแต่ละชนิดที่แตกต่างกัน ดังนั้น ความรุนแรงของโรคและการรักษาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยในช่วงหลังอาจแตกต่างจากความรุนแรงของโรคและการรักษาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยในช่วงแรก

ทำให้ผลการรักษาในแต่ละช่วงที่ได้รับการรักษาแตกต่างกันโดยไม่เกี่ยวข้องกับสมุนไพรมันที่ได้รับ การวิจัยรูปแบบนี้จึงควรแบ่งผู้ป่วยเป็น ๒ กลุ่มแบบสุ่ม โดยแต่ละกลุ่มได้รับการรักษาคนละชนิดตามระยะเวลาที่กำหนด แล้วจึงสลับกลุ่มกันภายหลังประเมินผลการรักษาแล้ว ๒) ระยะพัก (wash-out period) ระหว่างการรักษาแต่ละชนิดต้องนานพอที่ทำให้ฤทธิ์ของการรักษาที่เคยได้รับครั้งก่อนหมดไป หรือจนกระทั่งผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงเหมือนเดิมก่อนเริ่มการรักษาชนิดถัดไป ดังแสดงในรูปที่ ๒



รูปที่ ๒. รูปแบบการวิจัยสลับกลุ่ม (cross-over study)

ตัวอย่างที่ ๑ การทดลองรักษาผู้ป่วยท้องผูกด้วยชุมเห็ดเทศเปรียบเทียบกับ bisacodyl ด้วยรูปแบบการวิจัยสลับกลุ่ม ทำได้โดยแบ่งผู้ป่วยท้องผูกจำนวน ๑๐๐ คนออกเป็น ๒ กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับชุมเห็ดเทศ ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับ bisacodyl แล้วประเมินผลการรักษา หลังจากนั้นหยุดยาทั้งสองชนิด รอให้ผู้ป่วยมีอาการท้องผูกอีก แล้วจึงให้ผู้ป่วยที่เคยได้รับชุมเห็ดเทศได้รับ bisacodyl ส่วนผู้ป่วยที่เคยได้ bisacodyl ก็ได้รับชุมเห็ดเทศ แล้วประเมินผลการรักษาอีกครั้ง แล้วนำผลการรักษาทั้งหมดมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกัน

ตัวอย่างที่ ๒ การทดลองรักษาผู้ป่วยเบาหวานด้วยบอระเพ็ดเปรียบเทียบกับ glibenclamide ด้วยรูปแบบการวิจัยสลับกลุ่ม ทำได้โดยแบ่งผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า ๑๒๗ มก./ดล. จำนวน ๑๐๐ คนออกเป็น ๒ กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับบอระเพ็ด ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับ glibenclamide นาน ๗ วันแล้วประเมินผลการรักษาโดยตรวจระดับน้ำตาลในเลือดซ้ำ หลังจากนั้นหยุดยาทั้งสองชนิด รอให้ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า ๑๒๗ มก./ดล. แล้วจึงให้ผู้ป่วยที่เคยได้รับบอระเพ็ดได้รับ

glibenclamide ส่วนผู้ป่วยที่เคยได้ glibenclamide ก็ได้รับบอระเพ็ด แล้วประเมินผลการรักษาอีกครั้งโดยตรวจระดับน้ำตาลในเลือดซ้ำ แล้วนำผลการรักษาทั้งหมดมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกัน

การวิจัยรูปแบบนี้ดีมากเพราะผู้ป่วยที่ศึกษาทุกคนได้รับการรักษาทุกชนิดจึงไม่มีความแปรปรวนของผู้ป่วยระหว่างการรักษาแต่ละชนิด และใช้ขนาดตัวอย่างน้อยกว่าการวิจัยที่ควบคุมต่างกลุ่ม แต่การวิจัยรูปแบบนี้มีที่ใช้น้อยเนื่องจากสามารถใช้สำหรับการวิจัยโรคเรื้อรัง (เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง) หรือโรคที่มีการกลับเป็นซ้ำบ่อย ๆ (เช่น หอบหืด) เท่านั้น

๓. การเลือกประชากรที่ศึกษา

สมุนไพรมักถูกนำมาใช้สำหรับรักษาโรค ดังนั้นประชากรที่นำมาศึกษามักเป็นผู้ป่วยที่มีโรคหรือภาวะผิดปกติ ผู้วิจัยจึงต้องกำหนดเกณฑ์คัดเลือกประชากรที่ศึกษา (selection criteria) ให้ชัดเจนว่าต้องการศึกษาประชากรประเภทใดเพื่อให้ประชากรที่รับไว้ในการศึกษาทุกรายมีลักษณะเดียวกันหรือลักษณะคล้ายคลึงกันมากที่สุด และผู้อื่นสามารถนำผลการวิจัยไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติได้ภายหลังการศึกษาลิ้นสุดลง

เกณฑ์คัดเลือกประชากรที่ศึกษามี ๒ ชนิด ได้แก่

เกณฑ์เลือกประชากรไว้ศึกษา (inclusion criteria) หมายถึงเกณฑ์ที่ระบุลักษณะทั่วไปของประชากร (เพศและอายุของประชากร) แหล่งของประชากร และนิยามของโรคหรือภาวะของประชากรที่ศึกษา เช่น เกณฑ์เลือกผู้ป่วยไว้ศึกษาประสิทธิภาพของชุมเห็ดเทศในการรักษาอาการท้องผูกได้กำหนดเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยไว้ศึกษา คือ ผู้ป่วยชายหรือหญิงอายุมากกว่า ๑๘ ปี ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยปัญหาสุขภาพอื่นและมีอาการท้องผูก คือ ไม่ถ่ายอุจจาระติดต่อกันนานอย่างน้อย ๗๒ ชั่วโมง

เกณฑ์ไม่รับประชากรไว้ศึกษา (exclusion criteria) หมายถึงเกณฑ์ที่ระบุว่าประชากรบางรายที่มีเกณฑ์เลือกประชากรไว้ศึกษาครบแต่ผู้วิจัยก็ไม่รับไว้ในการศึกษา การกำหนดเกณฑ์ไม่รับประชากรไว้ศึกษามีเหตุผลสำคัญ ๒ ประการ คือ ๑) เพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร และ ๒) เพื่อป้องกันอคติที่อาจเกิดจากการรับ

ประชากรบางรายไว้ศึกษา เช่น การศึกษาประสิทธิผลของ
 ชุมเห็ดเทศในการรักษาอาการท้องผูกได้กำหนดเกณฑ์ที่ไม่
 รับประชากรไว้ศึกษา คือ ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างให้
 นมบุตร ผู้ป่วยที่แพ้ชุมเห็ดเทศ ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลาย
 ก้อนภายใน ๓ วัน ผู้ป่วยได้รับยาที่ทำให้ท้องผูกหรือท้อง
 เดิน (เช่น ยาลดกรดที่มีแมกนีเซียม ยาลดความดันเลือด
 ยาต้านการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ยาแก้ปวดที่มีมอร์ฟีน
 ยาต้านโคลิเนอร์จิก) ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดิน
 อาหาร ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำและเกลือแร่ ผู้ป่วยที่รับ
 การผ่าตัดทางเดินอาหารภายใน ๑๔ วัน

๔. การประมาณจำนวนประชากรที่ศึกษา

จำนวนประชากรที่เหมาะสมมีความสำคัญ
 เนื่องจากการศึกษาประชากรจำนวนน้อยเกินไปจะไม่พบ
 ความแตกต่างของผลการรักษา ส่วนการศึกษาประชากร
 จำนวนมากเกินไปจะพบความแตกต่างของผลการรักษา
 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเสมอแม้ว่าความแตกต่างที่พบ
 มีขนาดเล็กและไม่มีความสำคัญทางคลินิก ดังแสดงใน
 ตารางที่ ๑ กล่าวคือ ตัวอย่าง ๑ อัตราการตอบสนองต่อ
 การรักษาในกลุ่มที่ได้รับชุมเห็ดเทศ (๘๐%) มีมากกว่า
 กลุ่มยาหลอก (๔๐%) ถึงหนึ่งเท่าซึ่งความแตกต่างนี้มีความ
 หมายทางคลินิก แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญ
 ทางสถิติเพราะมีผู้ป่วยเพียงกลุ่มละ ๑๐ ราย ในขณะที่
 ตัวอย่าง ๒ อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ
 ชุมเห็ดเทศ (๘๒%) มีมากกว่ากลุ่มยาหลอก (๔๐%)
 น้อยมากซึ่งความแตกต่างนี้ไม่มีความหมายทางคลินิก
 แต่ความแตกต่างนี้กลับมีนัยสำคัญทางสถิติเพราะมี
 ผู้ป่วยมากถึงกลุ่มละ ๑๐,๐๐๐ ราย

**ตารางที่ ๑. ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนผู้ป่วยกับการพิสูจน์
 ความแตกต่างของผลการวิจัย**

ตัวอย่าง ๑

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย	อัตราการตอบ สนองต่อรักษา	p
ยาหลอก	๑๐	๔ (๔๐%)	๐.๒
ชุมเห็ดเทศ	๑๐	๘ (๘๐%)	

ตัวอย่าง ๒

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย	อัตราการตอบ สนองต่อรักษา	p
ยาหลอก	๑๐,๐๐๐	๔,๐๐๐ (๔๐%)	๐.๐๐๔
ยาหลอก	๑๐,๐๐๐	๔,๒๐๐ (๔๒%)	

ดังนั้น การศึกษาที่มีประชากรจำนวนที่เหมาะสม
 จึงมีความสำคัญ การคาดประมาณจำนวนประชากรที่
 เหมาะสมสามารถทำได้ล่วงหน้าก่อนเริ่มการวิจัย การคาด
 ประมาณจำนวนประชากรที่ศึกษาที่เหมาะสมสำหรับการ
 ศึกษาวิจัยทางคลินิกในระยะที่ ๓ ต้องมีข้อมูลสำคัญดังนี้

๑. รูปแบบการวิจัย การวิจัยที่ใช้รูปแบบการวิจัย
 ต่างชนิดกันมีวิธีคิดคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่เหมาะสมแตกต่างกัน
๒. ผลการรักษาที่คาดว่าจะพบในกลุ่มควบคุม
 ซึ่งได้จากการปฏิบัติศัลยกรรมต่าง ๆ
๓. ผลการรักษาที่คาดว่าจะพบในกลุ่มสมุนไพร
 โดยผลการรักษานี้มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่าง
 มีความสำคัญทางคลินิก ข้อมูลนี้มักได้จากการศึกษาวิจัย
 ทางคลินิกในระยะที่ ๒ หรือจากประสบการณ์การใช้สมุนไพร
๔. ขนาดความผิดพลาดชนิดที่ 1 (type I error หรือ alpha error) และขนาดความผิดพลาดชนิดที่ ๒ (type II error หรือ beta error) ที่ผู้วิจัยยอมรับได้ มักกำหนดขนาดของความผิดพลาดชนิดที่ ๑ ไว้ร้อยละ ๕ (2-sided) และขนาดของความผิดพลาดชนิดที่ ๒ ไว้ร้อยละ ๒๐

ตัวอย่างการคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่เหมาะสมใน
 การวิจัยประสิทธิผลของชุมเห็ดเทศในการรักษาอาการ
 ท้องผูก

ผู้วิจัยค้นข้อมูลรายงานการวิจัยที่มีอยู่พบว่า
 ผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกมีอาการดีขึ้นเองประมาณ ๓๐%
 ส่วนประสิทธิผลการใช้ชุมเห็ดเทศรักษาผู้ป่วยท้อง
 ผูกได้ผลประมาณ ๗๐% ซึ่งได้ผลมากกว่าการไม่รักษา
 ประมาณหนึ่งเท่า (๗๐% เทียบกับ ๓๐%) ผู้วิจัยกำหนด
 ขนาดของความผิดพลาดชนิดที่ ๑ ไว้ร้อยละ ๕ (2-sided)
 และขนาดของความผิดพลาดชนิดที่ ๒ ไว้ร้อยละ ๒๐ จาก
 ข้อมูลดังกล่าวนี้เมื่อนำไปแทนค่าในสูตรหรือในโปรแกรม

คอมพิวเตอร์ก็พบว่าควรศึกษาผู้ป่วยจำนวน ๓๐ รายต่อกลุ่ม

จำนวนประชากรที่คำนวณได้นั้นเป็นเพียงค่าประมาณเท่านั้น การวิจัยจริงอาจต้องการประชากรจำนวนน้อยกว่าหรือมากกว่านี้ได้ ขึ้นอยู่กับผลการศึกษาที่ได้จริงว่าคล้ายคลึงกับผลที่คาดว่าจะเกิดมาก-น้อยเพียงใด การทราบจำนวนประชากรที่เหมาะสมยังมีประโยชน์ในการกำหนดงบประมาณและระยะเวลาของโครงการวิจัยนั้นด้วย

กรณีที่ต้องการวิจัยต้องมีประชากรจำนวนมากและต้องใช้เวลาจำนวนมากหากศึกษาในสถานที่ศึกษาแห่งเดียวก็อาจเพิ่มสถานที่ศึกษา (multi-center study) หรือเปลี่ยนเกณฑ์ประเมินผล หรือปรับขนาดของความผิดพลาดที่ยอมรับได้ โดยทั่วไปหากต้องการพิสูจน์ความแตกต่างขนาดน้อยมักต้องการประชากรจำนวนมาก แต่ถ้าต้องการพิสูจน์ความแตกต่างขนาดมากมักต้องการประชากรจำนวนน้อย

๕. การแบ่งกลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่แตกต่างกันควรมีลักษณะคล้ายคลึงกันมากที่สุด

ในด้านตัวแปรที่สำคัญ การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบสุ่มเป็นวิธีที่ทำให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวได้ดีที่สุด ทั้งยังเป็นการป้องกันอคติที่ดีอีกด้วย วิธีการแบ่งกลุ่มแบบสุ่มมีหลายวิธี วิธีที่ใช้บ่อยมี ๓ แบบ คือ

๑. การแบ่งกลุ่มแบบสุ่มธรรมดา (simple randomization) เป็นการแบ่งกลุ่มที่ทำได้ง่าย เช่น การโยนเหรียญ หากพบ “หัว” ผู้ป่วยรายนั้นก็ได้รับการรักษาวิธีหนึ่ง หากพบ “ก้อย” ผู้ป่วยรายนั้นก็ได้รับการรักษาอีกวิธีหนึ่ง การหยิบซองที่ระบุชนิดการรักษาไว้ล่วงหน้าทุกครั้งที่มีผู้ป่วย การใช้ตารางสุ่ม เป็นต้น ข้อจำกัดของการแบ่งกลุ่มวิธีนี้ คือ จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มอาจแตกต่างกัน และลักษณะสำคัญของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มก็อาจแตกต่างกันด้วย

๒. การแบ่งกลุ่มแบบบล็อก (block randomization) เป็นการแบ่งกลุ่มโดยกำหนด บล็อกที่ระบุชนิดของการรักษาไว้ล่วงหน้าแบบสุ่ม แล้วจัดแบ่งผู้ป่วยตามบล็อกต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ ๓ เช่น ต้องการแบ่งผู้ป่วย ๒๐ คน

ออกเป็น ๒ กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้สมุนไพรร (ก) อีกกลุ่มได้ยาหลอก (ข) แบบบล็อก ทำได้โดยกำหนด ๕ บล็อก แต่ละบล็อกกำหนดยา ก และ ข แบบสุ่มไว้ล่วงหน้า แล้วจึงกำหนดว่าจะใช้บล็อกใดก่อน-หลัง เช่น จะใช้บล็อก ๓, ๒, ๕, ๔, ๑ ตามลำดับ ดังนั้น ผู้ป่วย ๔ คนแรกจะใช้บล็อก ๓ ก่อน กล่าวคือ ผู้ป่วยคนที่ ๑ ได้รับความ ข ผู้ป่วยคนที่ ๒ ได้รับความ ก ผู้ป่วยคนที่ ๓ ได้รับความ ข ผู้ป่วยคนที่ ๔ ได้รับความ ก ผู้ป่วย ๔ คนถัดไปก็ใช้บล็อกที่ ๒ เช่นนี้เรื่อยไป

วิธีนี้มีข้อดี คือ จำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะใกล้เคียงกันมากหรือเท่ากัน แต่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอาจมีลักษณะสำคัญไม่เหมือนกันได้ถ้าจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก เนื่องจากการแบ่งกลุ่มวิธีนี้ได้กำหนดลักษณะสำคัญของผู้ป่วยที่ต้องการให้เหมือนกันทุกกลุ่มไว้ล่วงหน้า

รูปที่ ๓. การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบบล็อก

บล็อก ๑	บล็อก ๒	บล็อก ๓	บล็อก ๔	บล็อก ๕
ก	ก	ข	ข	ก
ก	ข	ก	ข	ข
ข	ก	ข	ก	ก
ข	ข	ก	ก	ข

๓. การแบ่งกลุ่มแบบบล็อกโดยอาศัยตัวแปรสำคัญ (stratified randomization) เป็นการแบ่งกลุ่มที่มีหลักการคล้ายกับ block randomization โดยการแบ่งกลุ่มวิธีนี้จะกำหนดตัวแปรที่คาดว่าจะมีความสำคัญต่อการรักษาไว้ในแต่ละบล็อก แล้วจึงจัดแบ่งผู้ป่วยแต่ละรายตามลักษณะของผู้ป่วยให้อยู่ตามกลุ่มที่กำหนด เช่น การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยในการวิจัยชุมเห็ดเทศ (ช) เพื่อรักษาอาการท้องผูกเปรียบเทียบกับยาหลอก (ล) หากผู้วิจัยคาดว่าอายุและสภาพผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับอาการท้องผูก กล่าวคือ ถ้าผู้ป่วยอายุมากและต้องนอนบนเตียงตลอดเวลา มีโอกาสท้องผูกได้ง่ายและตอบสนองต่อยาระบายไม่ดี ดังนั้น ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มควรมีปัจจัยทั้ง ๒ นี้ (อายุและสภาพผู้ป่วย) ในจำนวนใกล้เคียงกัน ผู้วิจัยจึงกำหนดลักษณะผู้ป่วยในแต่ละบล็อกได้ ๔ บล็อกดังแสดงในรูปที่ ๔ การจัดให้ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการรักษาแต่ละชนิดทำได้โดยใช้ลักษณะของผู้ป่วยแต่ละรายในการระบุชนิดของ

การรักษา เช่น ผู้ป่วยรายแรกอายุ ๖๐ ปี เดินได้ก็จะได้รับยา ซ (บล็อก ๒) ผู้ป่วยรายต่อไปอายุ ๒๐ ปี ต้องนอนบนเตียงตลอดก็จะได้รับยา ซ (บล็อก ๑) ผู้ป่วยรายต่อไปอายุ ๖๐ ปี เดินได้ ก็จะได้รับยา ซ (บล็อก ๒) เช่นนี้เรื่อยไป การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยวิธีนี้มีข้อดี คือ จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะใกล้เคียงกันและตัวแปรที่สำคัญ (อายุและสภาพผู้ป่วย) ก็จะมีลักษณะคล้ายคลึงกันด้วย ถ้ามีตัวแปรจำนวนมาก จะทำให้มีบล็อกจำนวนมากด้วย จึงควรกำหนดเฉพาะตัวแปรหลักที่มีความสำคัญเพียง ๑ หรือ ๒ ชนิดเท่านั้น

ถ้าเป็นการศึกษาในสถานที่หลายแห่ง (multi-center study) แต่ละแห่งต้องมีทั้งกลุ่มที่ได้รับสมุนไพรและกลุ่มควบคุม ไม่ควรศึกษาโดยกำหนดให้ผู้ป่วยในสถานที่หนึ่งได้สมุนไพรทั้งหมดและอีกสถานที่หนึ่งเป็นกลุ่มควบคุมทั้งหมด เนื่องจากผู้ป่วยในสถานที่แต่ละแห่งอาจมีความแตกต่างกัน และยังเกิด co-intervention ได้ง่ายด้วย

รูปที่ ๔. การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบบล็อกโดยอาศัยตัวแปรสำคัญ

อายุ ≤ 50 ปี	อายุ > 50 ปี	อายุ ≤ 50 ปี	อายุ > 50 ปี
ต้องนอน	เดินได้	เดินได้	ต้องนอน
ตลอด			ตลอด
ซ	ซ	ล	ล
ล	ซ	ซ	ล
ซ	ล	ซ	ซ
ล	ล	ล	ซ

๖. การพิจารณากลุ่มควบคุม

การวิจัยสมุนไพรทางคลินิกระยะที่ ๓ ควรมีกลุ่มควบคุม ดังนี้

กรณีศึกษาโรคหรือภาวะซึ่งเป็นอาการที่ไม่สามารถวัดผลการรักษาเชิงปริมาณได้ (เช่น อาการปวด อาการคัน เป็นต้น) โรคนั้นไม่มีอันตรายรุนแรงถ้าไม่ได้รับการรักษา หรือโรคนั้นอาจหายได้เอง อาจมีกลุ่มควบคุม ๒ กลุ่ม กลุ่มหนึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (หรือไม่ได้รับการรักษา) ส่วนอีกกลุ่มเป็น กลุ่มที่ได้รับการรักษา

มาตรฐานสำหรับโรคหรือภาวะนั้น (หากมี) เพื่อพิสูจน์ว่าสมุนไพรมีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกและมีประสิทธิผลใกล้เคียงกับการรักษามาตรฐาน การที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอกเนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่เป็นโรคทั่วไปมีอาการดีขึ้นหรือหายได้เอง ประสิทธิภาพของยาหลอกพบได้ร้อยละ ๑๕-๕๘ และยาหลอกมีผลข้างเคียงร้อยละ ๘-๕๐^๑ การใช้วิธีดังกล่าวยังมีประโยชน์ในการคิดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องการศึกษาด้วย เช่น การศึกษาข้ามชั้นในการรักษาท้องอืดเพื่อมีกลุ่มควบคุม ๒ กลุ่ม คือ กลุ่มหนึ่งได้รับยาหลอก ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาขับลม ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกมีอาการดีขึ้นหรือหายไ้ร้อยละ ๕๓ และพบผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ ๒๖^๒

กรณีที่วิจัยโรคซึ่งผู้ป่วยทุกขัทรมาณหรืออาจเกิดผลเสียถ้าไม่ได้รับการรักษาควรมีกลุ่มควบคุมเพียงกลุ่มเดียว คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน เนื่องจากการมีกลุ่มยาหลอกจะขัดจริยธรรมของการวิจัยในคน เช่น การศึกษาว่านหางจระเข้ในการรักษาแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวกจะมีกลุ่มควบคุม คือ กลุ่มได้รับ silver sulfadiazine เท่านั้น

๗. การบริหารยาสมุนไพร

การวิจัยสมุนไพรชนิดเดียวกันสำหรับรักษาโรคเดียวกันอาจได้ผลการวิจัยที่แตกต่างกัน ปัจจัยหนึ่งที่ทำให้พบผลการวิจัยที่แตกต่างกัน คือ สารสำคัญในสมุนไพรที่นำมาใช้มีปริมาณแตกต่างกันหรือขนาดของสมุนไพรที่แตกต่างกัน ดังนั้น การนำสมุนไพรมาใช้วิจัยจะต้องกำหนดว่าใช้ส่วนใดของพืชและมีการเตรียมอย่างไร มีการควบคุมสารสำคัญอะไร ในปริมาณเท่าใด จะบริหารโดยวิธีใด ขนาดเท่าใด เวลาใด

การวิจัยโรคที่วัดผลโดยอาศัยอาการซึ่งวัดเป็นปริมาณไม่ได้ ควรใช้วิธี double-blind กล่าวคือ ทั้งผู้ป่วยและผู้วิจัยต่างไม่ทราบว่าเป็นผู้ป่วยรายใดได้รับการรักษาชนิดใด กรณีเช่นนี้ สมุนไพรและยาหลอกหรือยามาตรฐานต้องมีลักษณะเหมือนกันทุกประการ การเตรียมสมุนไพรกับยาควบคุมให้มีลักษณะเหมือนกันต้องระวังเรื่องการสูญเสียสารสำคัญด้วย เช่น การวิจัยข้ามชั้นซึ่งเป็นสมุนไพรที่มีสีและกลิ่นเฉพาะ ผู้วิจัยจึงพยายามผลิตขมิ้นชันในรูปของยาเม็ดเคลือบ แต่พบว่าในกระบวนการทำยาเม็ดเคลือบ

ความร้อนได้ทำให้สารสำคัญบางส่วนของขม้นชั้นสูญหายไปและเกิดสารใหม่บางชนิด จึงไม่สามารถเตรียมขม้นชั้นในรูปของยาเม็ดเคลือบได้ และต้องเปลี่ยนเป็นบรรจุขม้นชั้นในแคปซูล ซึ่งพบว่าไม่มีกลิ่นนอกจากจะเปิดแคปซูลระหว่างการวิจัยต้องมีการตรวจสอบสมุนไพรมะพร้าวที่ใช้เป็นระยะเพื่อตรวจสอบว่ายังมีสารสำคัญในปริมาณเดิมหรือไม่ เช่น ฟาทะลายใจเมื่อเก็บไว้นาน ๑ ปี จะมีการลดลงของสารสำคัญถึงร้อยละ ๕๐ จึงต้องมีการผลิตสมุนไพรมะพร้าวเป็นระยะ

ผู้วิจัยต้องตรวจสอบว่าผู้ป่วยได้รับยาครบตามที่กำหนดหรือไม่ มักกระทำโดยการนับจำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับ

ผู้วิจัยต้องระมัดระวังมิให้เกิด contamination ซึ่งหมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยบางรายในกลุ่มควบคุมได้รับการรักษาด้วยสมุนไพรมะพร้าวโดยบังเอิญ ทำให้ผู้ป่วยรายนั้นอยู่ในกลุ่มทดลอง ทำให้ผลการรักษาในกลุ่มควบคุมอาจดีกว่าที่ควรจะเป็น เช่น การศึกษาประสิทธิผลของขม้นชั้น ถ้าผู้ป่วยที่ถูกจัดให้ได้รับยาหลอกกินขม้นชั้นเป็นประจำอยู่แล้วโดยที่ผู้วิจัยไม่ทราบ ผู้ป่วยรายนั้นก็ไม่ได้ถือว่าอยู่ในกลุ่มควบคุม การป้องกัน contamination ทำได้โดยกำหนดเกณฑ์ไม่รับประชากรที่ได้รับสมุนไพรมะพร้าวที่ต้องการศึกษาไว้ศึกษา การแจ้งให้ประชากรที่ศึกษาทราบว่าหากร่วมในการศึกษาแล้วควรปฏิบัติตนอย่างไรเพื่อหลีกเลี่ยงการได้รับสมุนไพรมะพร้าวที่ต้องการศึกษา การแจ้งให้ผู้วิจัยและผู้เกี่ยวข้องทราบว่าควรปฏิบัติอย่างไรกับผู้ป่วยที่ศึกษาเพื่อหลีกเลี่ยงการได้รับสมุนไพรมะพร้าวที่ต้องการศึกษา ร่วมกับการตรวจสอบภาวะ contamination ในระหว่างการศึกษา

ผู้วิจัยต้องระมัดระวังเรื่อง cointervention ซึ่งหมายถึงการกระทำหรือการรักษาใดที่ให้แก่ผู้ป่วยเพียงกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง โดยที่การกระทำหรือการรักษานั้นมีผลต่อการรักษาได้ เช่น การศึกษาชุมเห็ดเทศในการรักษาอาการท้องผูก หากกลุ่มทดลองได้รับสารละลายจากผงชุมเห็ดเทศปริมาณ ๑๒๐ มล. ต่อมก่อนนอน ส่วนกลุ่มควบคุมไม่ได้รับอะไรเลย ถ้าพบว่ากลุ่มทดลองถ่ายอุจจาระได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม ผู้วิจัยคงไม่ทราบว่าอาการที่ผู้ป่วยกลุ่มทดลองถ่ายอุจจาระเป็นผลจากชุมเห็ดเทศ หรือเป็นเพราะผู้ป่วยดื่มน้ำ ๑๒๐ มล. ดังนั้น การศึกษานี้ กลุ่มควบคุมจึงได้น้ำ ๑๒๐ มล. เต็มสี่คาราเมลต่อนอนด้วยเพื่อให้

ผู้ป่วยทุกรายได้รับน้ำปริมาณเท่ากันก่อนนอน การป้องกัน cointervention ทำได้โดยกำหนดเกณฑ์ไม่รับประชากรที่อาจได้รับสิ่งที่เป็น cointervention ไว้ศึกษา การแจ้งให้ประชากรที่ศึกษาทราบว่าหากร่วมในการศึกษาแล้วควรปฏิบัติตนอย่างไรเพื่อหลีกเลี่ยง cointervention การแจ้งให้ผู้วิจัยและผู้เกี่ยวข้องทราบว่าควรปฏิบัติอย่างไรกับผู้ป่วยที่ศึกษาเพื่อหลีกเลี่ยงการได้รับสมุนไพรมะพร้าวที่ต้องการศึกษา การใช้มาตรการ double blind ซึ่งหมายถึงผู้วิจัยและผู้ป่วยต่างก็ไม่ทราบว่าผู้ป่วยรายใดได้รับสมุนไพรมะพร้าวหรือได้รับการรักษาเปรียบเทียบ ร่วมกับการตรวจสอบภาวะ cointervention ในระหว่างการศึกษา

๘. การวัดผลการวิจัย

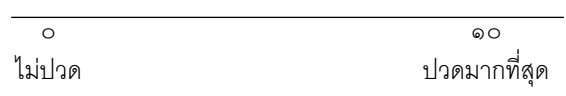
การวิจัยสมุนไพรมะพร้าวทางคลินิกในระยะที่ ๓ ควรมีการประเมินผลการรักษา ดังนี้

ก. ประสิทธิภาพของการรักษา

ผู้วิจัยต้องกำหนดเกณฑ์ประเมินผลการรักษาให้ชัดเจนและเป็นที่ยอมรับได้ทั้งผู้ป่วยและผู้วิจัย กรณีที่มีผู้ประเมินผลหลายคน (หรือประเมินผลโดยใช้เครื่องวัดหลายเครื่อง) ควรทดสอบให้แน่ใจว่าทุกคน (ทุกเครื่อง) ประเมินสิ่งเดียวกันได้ผลเหมือนกัน กรณีที่มีผู้ประเมินผลคนเดียว (หรือประเมินผลโดยใช้เครื่องวัดเครื่องเดียว) ควรทดสอบให้แน่ใจว่าคน (เครื่อง) นั้นประเมินสิ่งเดียวกัน ๒ ครั้งในเวลาต่างกันได้ผลเหมือนกัน

ผู้วิจัยควรกำหนดเกณฑ์ประเมินผลการรักษาที่สามารถวัดได้เป็นปริมาณ เช่น การเปลี่ยนแปลงขนาดของแผลโดยการวัด เป็นต้น กรณีที่ผลของการรักษาเป็นอาการที่ไม่สามารถวัดได้เป็นปริมาณที่แท้จริง เช่น อาการปวด อาจใช้ Visual Analog Scale ดังรูปที่ ๕ หรือใช้ check list เช่น อาการหายไป อาการดีขึ้น อาการคงเดิม อาการเลวลง โดยผลการรักษาแต่ละรายการต้องมีค่าจำกัดความที่แน่นอน

รูปที่ ๕. Visual Analog Scale สำหรับประเมินผลการรักษาที่วัดเป็นปริมาณที่แท้จริงไม่ได้



ข. ความปลอดภัยของการรักษา

ผู้วิจัยต้องประเมินพิษและผลข้างเคียงจากการรักษาควบคู่ไปกับการประเมินประสิทธิผลของการรักษาเสมอ เพื่อให้ทราบความชุก ลักษณะ และความรุนแรงของผลข้างเคียงที่พบ เพื่อผู้ที่จะนำผลการวิจัยไปใช้จะได้พิจารณาผลดีและผลเสียของการรักษาด้วยสมุนไพรดังกล่าวได้ก่อนนำผลการวิจัยไปใช้ในเวชปฏิบัติ

ค. ความพึงพอใจของผู้ป่วย

ผู้วิจัยควรประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยด้วยในกรณีที่สมุนไพรอยู่ในรูปแบบสารธรรมชาติเพราะสมุนไพรอาจมีสี กลิ่น รส ที่ผู้ป่วยไม่ยอมรับ แม้ว่าสมุนไพรดังกล่าวจะมีประสิทธิผลดีและมีผลข้างเคียงน้อย เพื่อนำผลการประเมินมาใช้เป็นแนวทางในการเตรียมสมุนไพรในรูปแบบที่เหมาะสมมากขึ้น

ผู้วิจัยต้องพยายามติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยให้ได้มากที่สุด หากผู้วิจัยไม่สามารถติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยจำนวนมาก อาจทำให้ผลการวิจัยที่ได้ไม่ถูกต้อง ถ้าเป็นไปได้ควรศึกษาผู้ป่วยที่อยู่ในโรงพยาบาลซึ่งมักติดตามผลการรักษาได้ครบ ส่วนการวิจัยการรักษานอกด้วยสมุนไพรควรพยายามหามาตรการที่จะติดตามผู้ป่วยให้ได้มากที่สุด เช่น บันทึกที่อยู่ของผู้ป่วยเพื่อตามมารับการติดตามผลการรักษา เลือกเฉพาะผู้ป่วยที่สามารถมารับการติดตามผลการรักษาได้มาวิจัย ให้เงินค่าเดินทางและค่าขาดงาน เป็นต้น การวิจัยขั้นต้นในการรักษาอาการท้องอืดเพื่อมีมาตรการติดตามผู้ป่วย คือพยายามกระตุ้นให้ผู้ป่วยกลับมาพบผู้วิจัยในวันที่ ๗ ของการรักษา ในขณะที่เดียวกันผู้วิจัยก็มอบไปรษณียบัตรที่มีแบบประเมินผลให้ผู้ป่วยลงผลการรักษาในช่องที่เหมาะสมแล้วส่งไปรษณียบัตรกลับมาให้ผู้วิจัยหากผู้ป่วยไม่สามารถมาพบผู้วิจัยได้ ถ้าผู้ป่วยไม่มาพบผู้วิจัยตามนัดและผู้วิจัยไม่ได้รับไปรษณียบัตรใน ๒ สัปดาห์ ก็ส่งคนไปติดตามผลการรักษาจากผู้ป่วยที่บ้านตามที่อยู่ที่ได้บันทึกเอาไว้ พบว่าการใช้มาตรการดังกล่าวข้างต้นมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถประเมินผลการรักษาได้เพียงร้อยละ ๙

๙. การวิเคราะห์ผลการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูลผลการศึกษาลึกต้องสอดคล้องกับสมมติฐานของการวิจัย สอดคล้องกับการ

ได้มาซึ่งจำนวนผู้ป่วย และใช้วิธีการวิเคราะห์ทางสถิติที่เหมาะสม ผู้วิจัยต้องวิเคราะห์และเปรียบเทียบผู้ป่วยทุกกลุ่มว่ามีจำนวนและลักษณะคล้ายคลึงกันจริงในปัจจัยต่าง ๆ ที่สำคัญและเกี่ยวข้องกับผลการรักษาไม่ว่าการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยจะใช้วิธีใดก็ตามรวมทั้งวิธีสุ่มด้วย กรณีที่ผู้วิจัยไม่สามารถศึกษาผู้ป่วยบางรายได้อย่างครบถ้วน (เช่น เกิดผลแทรกซ้อนจากการรักษา ผู้ป่วยไม่ร่วมมือ ผู้ป่วยถึงแก่กรรม ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ เป็นต้น) ผู้วิจัยควรกล่าวถึงผู้ป่วยเหล่านี้ถึงสาเหตุที่ไม่สามารถศึกษาผู้ป่วยอย่างครบถ้วนได้ ผู้วิจัยควรแสดงจำนวนและลักษณะของผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ไม่สามารถติดตามได้และกลุ่มที่ติดตามได้ หลังจากนั้น ผู้วิจัยจึงวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษา พิษและผลข้างเคียงของการรักษา และความพึงพอใจของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มต่าง ๆ

การวิเคราะห์ประสิทธิผลของการรักษาควรวิเคราะห์ทั้งประสิทธิผลของการรักษาในสถานการณ์ที่สมบูรณ์ (วิเคราะห์เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาและติดตามผลครบถ้วนตามที่ผู้วิจัยกำหนด) ซึ่งเรียกว่า efficacy analysis หรือ per-protocol analysis และวิเคราะห์ประสิทธิผลของการรักษาในสถานการณ์จริง (วิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการแบ่งกลุ่มและได้รับการรักษา โดยอาจมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาและติดตามผลไม่ครบถ้วนตามที่ผู้วิจัยกำหนด) ซึ่งเรียกว่า effectiveness analysis หรือ intention-to-treat analysis ผลที่พบจากการวิเคราะห์ประเภท effectiveness analysis มักสอดคล้องกับผลที่จะพบจากการนำสมุนไพรไปใช้ในเวชปฏิบัติ

การรายงานผลการวิเคราะห์ควรนำเสนอค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval, 95% CI) ของข้อมูลด้วยนอกเหนือจากค่า p (probability) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของประสิทธิผลของการรักษาเพราะค่า 95% CI ทำให้ผู้ที่จะนำผลงานวิจัยไปใช้ทราบว่าผลการรักษามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสำคัญทางคลินิกหรือไม่

หากพบว่าผลการรักษาในกลุ่มที่ได้รับสมุนไพรแตกต่างกันจากกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติและมีความสำคัญทางคลินิก ควรรายงานค่า number needed to be treated (NNT) ซึ่งหมายถึงจำนวนผู้ป่วยที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยสมุนไพรเพื่อทำให้ได้ผลดีจากการรักษาเพิ่มขึ้น ๑ รายจากการรักษาด้วยวิธีที่นำมาเปรียบเทียบ และอาจวิเคราะห์ความคุ้มค่าของการรักษาด้วยสมุนไพร (efficiency) ด้วย

หากพบว่าผลการรักษาในกลุ่มที่ได้รับสมุนไพรไม่แตกต่างจากกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ควรอภิปรายด้วยว่าการที่ไม่พบความแตกต่างกันของผลการรักษานั้นเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาน้อยเกินไปหรือเนื่องจากสมุนไพรมีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากการรักษาที่นำมาเปรียบเทียบจริง

การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๔

การศึกษาระยะนี้เป็นการติดตามตรวจสอบประสิทธิผลและความปลอดภัยของสมุนไพรที่พบว่ามีประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการวิจัยและถูกนำไปใช้ในเวชปฏิบัติแล้วว่ายังคงมีประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาอยู่หรือไม่ การศึกษาระยะนี้ยังมีความจำเป็นเนื่องจากการศึกษาระยะที่ ๑ ถึง ๓ นั้นดำเนินการในผู้ป่วยจำนวนไม่มากนัก (จำนวนสิบหรือร้อย) ผลข้างเคียงที่มีอุบัติการณ์น้อยก็อาจไม่พบระหว่างการวิจัยได้ นอกจากนี้การนำสมุนไพรไปใช้ในเวชปฏิบัติก็มิได้มีการใช้ในผู้ป่วยที่มีเกณฑ์ครบถ้วนและได้รับการปฏิบัติอย่างครบถ้วนตามที่ผู้วิจัยกำหนดเสมอไป ผลการรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติจึงอาจแตกต่างจากผลการรักษาที่พบในผู้ป่วยที่ร่วมโครงการวิจัยได้

บทความนี้ได้เน้นถึงเทคนิคและกระบวนการในการวิจัยสมุนไพรทางคลินิกโดยอาศัยประสบการณ์ของผู้เขียนที่มีโอกาสร่วมในโครงการวิจัยสมุนไพรทางคลินิกหลายโครงการตามที่ระบุไว้ในเอกสารท้ายเรื่อง ผู้เขียนหวังว่าบทความนี้คงมีประโยชน์สำหรับผู้วิจัยสมุนไพรทางคลินิกในอันที่จะทำให้ผลงานวิจัยที่ได้เป็นความรู้ใหม่ที่ถูกต้องและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในระบบสาธารณสุขได้อย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

๑. Beecher HK. The powerful placebo. JAMA 1955;159:1602-6.
๒. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, นันทวัน บุญยประภัสสร, ทวีผล เชาขาคังคี, และคณะ. การศึกษาประสิทธิภาพของขมิ้นชันในการรักษาอาการท้องอืดเฟ้อ. จ.พ.ศ. ๓. ๒๕๓๒;๗๒:๖๑๑-๒๐.

ภาคผนวก

เอกสารประกอบสำหรับการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ ๔ ของผู้นิพนธ์

๑. Thamlikitkul V, Bunyapraphatsara N, Dechatiwongse T, et al. Randomized double blind study of Curcuma domestica Val for dyspepsia. J Med Assoc Thai 1989;72:613-20.
๒. Thamlikitkul V, Bunyapraphatsara N, Dechatiwongse T, et al. Randomized controlled trial of Cassia alata Linn for constipation. J Med Assoc Thai 1990;73:217-22.
๓. Thamlikitkul V, Dechatiwongse T, Theerapong S, et al. Efficacy of Andrographis paniculata Nees for pharyngotonsillitis in adults. J Med Assoc Thai 1991;74:437-43.
๔. Thamlikitkul V, Bunyapraphatsara N, Riewpaiboon W, et al. Clinical trial of Aloe vera Linn for treatment of minor burns. Siriraj Hosp Gaz 1991;43:313-6.
๕. Thamlikitkul V, Wasuwat S, Karnchanapee P. Efficacy of Phyllanthus amarus for eradication of hepatitis B virus in chronic carriers. J Med Assoc Thai 1991;74:381-5.
๖. Sinsatienporn S, Yamwong P, Amornrat A, Boonrod U, Chaikajonpath S, Bansiddhi J, Techadamrongsin Y, Bunjob M, Thamlikitkul V. Efficacy of Gymnostemma pentaphyllum in patients with hyperlipidemia. Siriraj Hosp Gaz 2001;53:63-9.
๗. Sasithornrojanchai S, Udompanthurak S, Thamlikitkul V. The effect of Thunbergia laurifolia Linn. on blood alcohol concentration after consumption of beer. Intern Med J Thai 2004;20:27-9.
๘. Sangsuwan C, Udompanthurak S, Vannasaeng S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of Tinospora crispa for additional therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Med Assoc Thai 2004; 87:543-6.
๙. Sangkitporn S, Shide L, Klinbuayaem V, Leenasirimakul P, Wirayut-watthana NA, Leechanachai P, et al. Efficacy and safety of zidovudine and zalcitabine combined with a combination of herbs in the treatment of HIV-infected Thai patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005;36:704-8.
๑๐. Sinsatienporn S, Boonrod U, Chavalittumrong P, Bunjob M, Anulukanapakorn K, Luanratana O, Hong Thongdaeng P, Thamlikitkul V. Clinical Study of Morus alba Linn. on Glycemic Control and Blood Lipids in Patients with Type 2 Diabetes. Siriraj Med J 2006;58:1039-41.
๑๑. Jindarat S, Muangnoi C, Changsiriporn D, Platong A, Thanamontra A, et al. Efficacy and Safety of Cinnamon Stomachic Mixture for Patients with Functional Dyspepsia. Siriraj Med J 2006;58:1103-6.
๑๒. Kitphathi R, Thanakumtorn S, Chittaganpitch M, Bunjob M, Wongsin-kongman P, Sawanpanyalert P, Thamlikitkul V. Safety and Efficacy of Hyptis suaveolens Extract for Therapy of Influenza in Healthy Adults. Siriraj Med J 2007;59:364-8.

- ๑๓. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Watanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and Safety of Curcuma domestica Extracts in Patients with Knee Osteoarthritis. J Altern Complement Med 2009;15:891-7.
- ๑๔. Kuptniratsaikul V, Pinthong T, Bunjob M, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Thamlikitkul V. Efficacy and Safety of Derris scandens Benth extracts in Patients with Knee Osteoarthritis J Altern Complement Med 2011;17(2):147-6-53.
- ๑๕. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล. การวางแผนการศึกษาทดลองทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษา. สารศิริราช ๒๕๓๐;๓๕:๘๑๑-๓.
- ๑๖. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล. การประเมินคุณค่าของบทความเรื่อง การทดลองประสิทธิภาพของการรักษา. สารศิริราช ๒๕๒๘;๓๑:๔๕-๕๒.