

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเวดจ์สเตโรล/โพลีโคซานอลในการลดระดับแอลดีแอล
คอเลสเตอรอลในเลือดในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

นางสาวศิริรญา เลชะพันธ์รัตน์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

EFFICACY AND SAFETY OF RED YEAST RICE/POLICOSANOL ON LOW DENSITY
LIPOPROTEIN CHOLESTEROL REDUCTION IN HYPERCHOLESTEROLEMIC
OUTPATIENTS

Miss Sirinapa Lekhaphanrat

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

ศิริรณา เลขะพันธ์รัตน์ : ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลในการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง. (EFFICACY AND SAFETY OF RED YEAST RICE/POLICOSANOL ON LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL REDUCTION IN HYPERCHOLESTEROLEMIC OUTPATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ดร.สุธาทิพย์ พิชญ์ไพบุญย์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์, 111 หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบผลการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลกับยาหลอก ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง **วิธีการศึกษา** เป็นการศึกษาแบบข้ามกลุ่มการรักษา เชีงสุ่มและปกปิดการรักษาทั้งสองข้าง ดำเนินการศึกษา ณ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนเมษายนถึงสิงหาคม 2556 โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 14 คน หลังจากสมัครเข้าร่วมการศึกษาและหยุดยาลดไขมันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ถูกแบ่งกลุ่มการรักษาด้วยการสุ่มแบบปกปิด ให้กินเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอล (แคปซูลละ 100/5 มิลลิกรัม) วันละครั้ง ๆ ละ 2 แคปซูล หรือยาหลอก นาน 4 สัปดาห์ จากนั้นหยุดการรักษา 4 สัปดาห์ แล้วสลับการรักษาในแต่ละกลุ่มอีก 4 สัปดาห์ มีการประเมินผลการเปลี่ยนแปลงระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อในแต่ละช่วง **ผลการรักษา** ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐาน ผลการตรวจร่างกาย และระดับคอเลสเตอรอลในเลือดพื้นฐานไม่แตกต่างกัน ($p>0.05$) ผลการศึกษาพบว่าเมื่อได้กินเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลนาน 4 สัปดาห์ ระดับคอเลสเตอรอลรวมและระดับ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน โดยระดับคอเลสเตอรอลรวม ลดลงจาก 235.14 ± 37.77 เป็น 213.64 ± 30.98 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p=0.007$) และระดับ LDL-C ลดลงจาก 162.09 ± 25.97 เป็น 139.84 ± 22 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ($p=0.001$) ส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์และ HDL-C มีค่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าพื้นฐาน ไม่มีผู้เข้าร่วมการศึกษารายใดที่มีระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อสูงขึ้นเกินสามเท่าของค่าปกติ นอกจากนั้นค่าความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด และการทำงานของไตซึ่งประเมินจากระดับครีเอตินินในเลือดไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **สรุปการศึกษา** การให้กินเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลในคนไทย เป็นเวลา 4 สัปดาห์สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์และ HDL-C ในด้านของความปลอดภัยการให้เรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลในขนาดและระยะเวลาดังกล่าวไม่มีผลต่อการทำงานของตับและกล้ามเนื้อ

ภาควิชา.....เภสัชกรรมปฏิบัติ..... ลายมือชื่อ.....
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา.....2556..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

#5476223033: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: RED YEAST RICE / POLICOSANOL / CHOLESTEROL / EFFICACY / SAFETY

SIRINAPA LEKHAPHANRAT: EFFICACY AND SAFETY OF RED YEAST RICE/POLICOSANOL ON LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL REDUCTION IN HYPERCHOLESTEROLEMIC OUTPATIENTS. ADVISOR: ASST. PROF.SUTATHIP PICHAYAPAIBOON, Ph.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF.SOMKIAT SANGWATANAROJ, MD, 111 pp.

Objective: To compare the cholesterol lowering effects of red yeast rice/policosanol with placebo in hypercholesterolemic outpatients. **Methods:** This study was a prospective, randomized, double blind, two-way crossover study. After informed consent and 4 week washout period, fourteen hypercholesterolemic outpatients were randomly assigned with concealed allocation to receive either red yeast rice/policosanol (each capsule 100/5 mg) 2 capsules daily or placebo 2 capsules daily for 4 weeks. Then there was a 4-week washout period followed by a crossover to the other treatment for another 4 weeks. Cholesterol lowering effects (total cholesterol, LDL-C, triglyceride and HDL-C), liver and muscle enzymes were assessed at the end of each 4-week treatment period. **Results:** Baseline patients characteristics were similar between two groups. ($p>0.05$) Red yeast rice/policosanol significantly reduced total cholesterol and LDL-C from baseline. Total cholesterol significantly reduced from 235.14 ± 37.77 to 213.64 ± 30.98 mg/dL ($p=0.007$) and LDL-C significantly reduced from 162.09 ± 25.97 to 139.84 ± 22 mg/dL. ($p=0.001$) Triglyceride and HDL-C did not change significantly. Serial monitoring of serum hepatic transaminase and creatine kinase level revealed no significant increases in value after 4 weeks. There was also an insignificant change in blood pressure, fasting blood sugar or serum creatinine throughout the study period. **Conclusion:** Four-week dietary supplement with red yeast rice/policosanol at a fixed dose 200/10 mg per day significantly reduced total cholesterol and LDL-C from baseline. There was no significant difference in triglyceride and HDL-C levels compared with baseline. The dose and duration of a nutritional supplement with red yeast rice/policosanol used in this study appeared to be safe.

Department :Pharmacy Practice..... Student's Signature :

Field of Study :Clinical Pharmacy..... Advisor's Signature :

Academic Year :2013..... Co-advisor's Signature :

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือและสนับสนุนจากหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คณบดีคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุชาติพิทย พิษณุ ไพบูลย์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาช่วยเหลือเป็นที่ปรึกษา ให้ความรู้และคำแนะนำ ตลอดจนควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิดจนสิ้นสุดการวิจัย

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล ที่ให้คำปรึกษาในทุกด้านด้วยความเมตตาเสมอมา ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิศวรรณกุล และอาจารย์ ดร.สิริพรรณ พัฒนาฤดี ที่กรุณาให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะเกี่ยวกับงานวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือจนสิ้นสุดงานวิจัย ขอขอบพระคุณพยาบาลประจำแผนกอายุรกรรมชั้น 1 รวมไปถึงเจ้าหน้าที่ทุกฝ่ายที่คอยช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลวิจัย

ท้ายสุดนี้ขอขอบพระคุณบิดา มารดา และเพื่อนนิสิตทุกคน ที่สนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอดจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	5
กรอบแนวคิดวิจัย.....	6
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	7
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ.....	8
เวดส์สเตอร์.....	15
โพลีโคซานอล.....	24
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	31
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	31
ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง.....	31
เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	33
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	34
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	35
การวัดผลการวิจัย.....	39
การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่เลือกใช้ในการคำนวณ.....	39

	หน้า
การพิจารณาด้านจริยธรรม.....	40
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	41
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	43
1.1 ลักษณะทั่วไปและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย.....	43
1.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา.....	49
ส่วนที่ 2 ผลการลดระดับไขมันในเลือดของเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลและยาหลอก	52
2.1 ผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโค	
ซานอลกับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น.....	52
2.2 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลี	
โคซานอลกับยาหลอก.....	54
2.3 ผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยเปรียบเทียบระหว่างได้รับเรด	
ยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก.....	57
ส่วนที่ 3 ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล	
และยาหลอก.....	63
3.1 ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซา	
นอลกับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น.....	63
3.2 ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อเปรียบเทียบระหว่างได้รับเรดยีสต์	
ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก.....	64
ส่วนที่ 4 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ หลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโค	
ซานอลและยาหลอก.....	69
4.1 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ หลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลี	
โคซานอล และยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น.....	69
4.2 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ เปรียบเทียบระหว่าง	
ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก.....	69
ส่วนที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์จากยา และความร่วมมือในการรักษา.....	71
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	72
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	76
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย.....	77

	หน้า
ข้อเสนอแนะจากการวิจัย.....	77
รายการอ้างอิง.....	79
ภาคผนวก.....	89
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย.....	90
ภาคผนวก ข เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	93
ภาคผนวก ค เอกสารแสดงความยินยอมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	102
ภาคผนวก ง แบบติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์.....	105
ภาคผนวก จ วิธีการสุ่มแบบ block randomization.....	106
ภาคผนวก ฉ ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย.....	107
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	111

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิดไขมันในเลือดสูงทุติยภูมิ.....	9
ตารางที่ 2 ระดับไขมันที่พึงมีในเลือดตามระดับความเสี่ยง.....	11
ตารางที่ 3 เป้าหมายการรักษาและการกำหนดการรักษาตามลำดับความเสี่ยง.....	11
ตารางที่ 4 ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาลดระดับไขมันในเลือดแต่ละชนิด.....	14
ตารางที่ 5 ส่วนประกอบที่สำคัญของ Red yeast rice.....	15
ตารางที่ 6 อันตรกิริยาของยาที่อาจเกิดขึ้นเมื่อให้ร่วมกับเวดยีสต์ไรซ์.....	17
ตารางที่ 7 การศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดของเวดยีสต์ไรซ์.....	22
ตารางที่ 8 ผลการลดระดับไขมันในเลือดที่ขนาดต่าง ๆ ของโพลีโคซานอลในผู้ป่วยไขมัน ในเลือดสูง.....	26
ตารางที่ 9 การศึกษาเปรียบเทียบการลดระดับไขมันในเลือดของโพลีโคซานอลและยาลด ไขมันในเลือด.....	28
ตารางที่ 10 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย.....	44
ตารางที่ 11 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2.....	47
ตารางที่ 12 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา.....	50
ตารางที่ 13 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาเปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2.....	51
ตารางที่ 14 ค่าเฉลี่ยระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลเป็น เวลา 4 สัปดาห์.....	53
ตารางที่ 15 ค่าเฉลี่ยระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังได้รับยาหลอกเป็นเวลา 4 สัปดาห์....	54
ตารางที่ 16 เปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ เวดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลและยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์.....	57
ตารางที่ 17 ระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบระหว่างเวดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก	58
ตารางที่ 18 ผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ เมื่อได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซา นอล ครบ 4 สัปดาห์.....	63

ตารางที่ 19 ผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ เมื่อได้รับยาหลอกครบ 4 สัปดาห์	64
ตารางที่ 20 ระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อเปรียบเทียบระหว่างเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก.....	65
ตารางที่ 21 ผลการตรวจระดับระดับน้ำตาลในเลือด และผลตรวจอื่นๆ เมื่อได้รับยาครบ 4 สัปดาห์ระหว่างเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก.....	70
ตารางที่ 22 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ เปรียบเทียบระหว่างเรดยีสต์ไรซ์/โ ลิโคซานอล กับยาหลอก.....	71
ตารางที่ 23 ลำดับการแบ่งกลุ่มการรักษา.....	106
ตารางที่ 24 ข้อมูลทั่วไปในผู้ป่วยแต่ละราย.....	107
ตารางที่ 25 ข้อมูลระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/ โพลีโคซานอลและยาหลอกนาน 4 สัปดาห์.....	108
ตารางที่ 26 ข้อมูลระดับเอนไซม์ตับ และกล้ามเนื้อของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลัง ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอกนาน 4 สัปดาห์.....	109
ตารางที่ 27 ข้อมูลระดับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ และดัชนีมวลกายของผู้ป่วยแต่ ละรายก่อนและหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอกนาน 4 สัปดาห์.....	110

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดวิจัย.....	6
ภาพที่ 2 สูตรโครงสร้าง Monacolin K หรือ lovastatin.....	16
ภาพที่ 3 แผนภาพการวิจัย.....	38
ภาพที่ 4 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด ระหว่างกลุ่มที่ได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอล และยาหลอก (N = 14).....	56
ภาพที่ 5 ระดับคอเลสเตอรอลรวมของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอล และยาหลอก.....	59
ภาพที่ 6 ระดับ LDL-C ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลและยาหลอก.....	60
ภาพที่ 7 ระดับไตรกลีเซอไรด์ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลและยาหลอก.....	61
ภาพที่ 8 ระดับ HDL-C ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลและยาหลอก.....	62
ภาพที่ 9 ระดับเอนไซม์ SGOT ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอล และยาหลอก.....	66
ภาพที่ 10 ระดับเอนไซม์ SGPT ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอล และยาหลอก.....	67
ภาพที่ 11 ระดับเอนไซม์ CK ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลและยาหลอก.....	68

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
ACEIs	Angiotensin Converting Enzyme inhibitors
ALT	Alanine aminotransferase
ARBs	Angiotensin Receptor Blockers
AST	Aspartate aminotransferase
BMI	Body mass index
C	Carbon
CHD	Coronary heart disease
CI	Confidence interval
CK	Creatine kinase
DBP	Diastolic blood pressure
FBG	Fasting blood glucose
g	Gram
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol
HMG-Co A	Hydroxy methylglutaryl coenzyme A
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol
LFT	Liver function test
mg	Milligram
mg/dL	Milligram/decilitre
mmHg	Millimetres of mercury
NS	Non-significant
SBP	systolic blood pressure
Scr	Serum creatinine
SD	Standard deviation

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
TLC	Therapeutic lifestyle change
U/L	Unit/litre
VLDL	Very low density lipoprotein

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ภาวะดังกล่าวก่อให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมาได้ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease, CHD) โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke)^[1] ข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาและทั่วโลก จากรายงานของสมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (American Heart Association)^[2] พบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการตายอันดับแรกของประเทศ โดยมีผู้เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจในปี 2007 จำนวน 813,804 คน จากจำนวนผู้เสียชีวิตทั้งหมด 2,243,712 คน คิดเป็นร้อยละ 33.6 สำหรับประเทศไทยจากรายงานด้านสุขภาพของสำนักงานสถิติแห่งชาติปี พ.ศ. 2553 พบว่าโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นสาเหตุการตายลำดับที่ 4 ของประชากรไทย โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 18,399 คน^[3] ซึ่งจะเห็นได้ว่าภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ ซึ่งก่อให้เกิดการสูญเสียหลายด้านของผู้ป่วยและครอบครัว ไม่ว่าจะเป็นค่ารักษาพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วย และที่สำคัญที่สุดคือการเสียชีวิตของผู้ป่วย

ระดับคอเลสเตอรอลรวม (Total cholesterol: TC) และระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (Low density lipoprotein cholesterol: LDL-C) ที่สูงขึ้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคหลอดเลือดหัวใจ จากการศึกษากายวิภาคศาสตร์จำนวนมากพบหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าการลดระดับไขมันดังกล่าวจะช่วยป้องกันหรือลดการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[4-7] ในปัจจุบัน National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III ได้กำหนดแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงโดยใช้ LDL-C เป็นเป้าหมายหลักในการรักษา^[8, 9] มีการศึกษากายวิภาคศาสตร์จำนวนมากพบว่าการลดระดับ LDL-C ในเลือดสามารถลดอัตราการตายที่เกิดจากโรคหัวใจ และหลอดเลือด ลดอัตราการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหลอดเลือดสมองได้^[10, 11] ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride: TG)

และระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล (High density lipoprotein cholesterol: HDL-C) ก็เป็นสิ่งที่ต้องควบคุมให้ได้ตามเป้าหมายด้วยเช่นกัน

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงสามารถทำได้ 2 วิธีหลักคือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic) เช่น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิต คือการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย วิธีที่สองคือการรักษาโดยการให้ยาลดไขมันในเลือด สำหรับยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน มี 5 กลุ่ม ได้แก่ (1) กลุ่ม Hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-Co A reductase) inhibitors หรือ กลุ่มสแตติน (statins) (2) กลุ่ม fibric acid derivatives หรือ fibrates (3) กลุ่ม bile acid sequestrants (4) กลุ่ม nicotinic acid หรือ niacin และ (5) กลุ่ม cholesterol absorption inhibitors^[12-14]

ยากกลุ่ม HMG-Co A reductase inhibitors เป็นยาลดไขมันในเลือดที่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนว่า มีประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C มากที่สุด และเป็นการป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention) ได้แก่ การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงโดยที่ยังไม่มีอาการทางคลินิกของโรคหลอดเลือดหัวใจ เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และการป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention) ในผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแล้ว เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหรือการเปลี่ยนจากภาวะหัวใจขาดเลือดไปเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย โดยลดอัตราการเกิดโรค (morbidity) และอัตราการตาย (mortality) จากโรคหลอดเลือดหัวใจได้อย่างชัดเจน^[6, 15, 16] ปัจจุบันจึงมีการใช้ยากกลุ่ม HMG-Co A reductase inhibitors จำนวนมาก แต่อุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงจากยากกลุ่มนี้ เช่น ตับอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ มีรายงานการเกิดมากขึ้นเช่นกัน^[17] ซึ่งปัจจุบันมีการคิดค้นและพัฒนาประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C โดยมีการนำสารที่ได้จากธรรมชาติหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมาใช้ เพื่อเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาในขนาดสูง หรือเพื่อเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่ไม่ชอบการรับประทานยา ทำให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยามากยิ่งขึ้นอีกด้วย

Red yeast rice (เรดยีสต์ไรซ์)^[18-21] คือข้าวแดงที่ได้จากการหมักด้วยเชื้อราที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Monascus purpureus* ซึ่งนำมาใช้ประโยชน์ในการประกอบอาหารของชาวจีน โดยสารสำคัญที่ชื่อว่า monacolins มีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-Co A reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในวิถีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล นอกจากนี้เรดยีสต์ไรซ์ยัง

ประกอบไปด้วยกรดไขมันไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) และ phytosterols ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดได้อีกด้วย

มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของเรตยีสต์ไรซ์ในการลดระดับไขมันในเลือดโดยเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง โดยให้เรตยีสต์ไรซ์เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์ สามารถลดระดับ คอเลสเตอรอลรวม และ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[20, 22, 23] และจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม statins (statins-intolerant patient) ผลการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยเรตยีสต์ไรซ์ สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวม และ LDL-C ได้ โดยที่ระดับเอนไซม์ creatine kinase (CK) และอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อของผู้ป่วยไม่เพิ่มขึ้นจากเดิมก่อนเข้าศึกษา^[24, 25] เมื่อทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดเทียบกับยาในกลุ่ม statins คือ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัม พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวม และ LDL-C ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นถึงการไ้เรตยีสต์ไรซ์นั้น มีประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม statins^[26, 27]

ในกลุ่มผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย (post – myocardial infarction) นั้นมีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่มีการให้เรตยีสต์ไรซ์และยาหลอก โดยมีการติดตามโดยเฉลี่ย 4 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์ สามารถลดอัตราการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดหัวใจ และอัตราการตายที่มีสาเหตุมาจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ส่วนระดับไขมันในเลือด กลุ่มที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์มีระดับคอเลสเตอรอลรวม, LDL-C และ TG ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน^[28-31]

ในด้านความปลอดภัยจากการใช้เรตยีสต์ไรซ์ จากการศึกษาของ Lin และคณะ^[32] ให้ผู้ป่วยได้รับเรตยีสต์ไรซ์เป็นเวลา 8 สัปดาห์พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) หรือ creatine kinase (CK) เพิ่มขึ้นมากกว่าสามเท่าจากค่าปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น^[21, 31, 33] ที่ไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์แล้วเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง

Policosanol (โพลีโคซานอล) คือกลุ่มของแอลกอฮอล์สายตรงยาว (long chain aliphatic alcohols) ที่มีความยาวคาร์บอน 20-36 อะตอม^[34] พบในไขจากสัตว์และพืชบางชนิด เช่น ไขจากผึ้ง รำข้าว อ้อย ข้าวโอ๊ต และข้าวสาลี เป็นต้น มีการศึกษาประโยชน์ของโพลีโคซานอลพบว่า

สามารถลดคอเลสเตอรอลในเลือดได้ โดยลดการสังเคราะห์และเพิ่มการทำลายของเอนไซม์ HMG-Co A reductase จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าการบริโภคโพลีโคซานอลที่มีความยาวคาร์บอน 24-34 อะตอม 5-20 มิลลิกรัม/วัน สามารถลด LDL-C ได้ร้อยละ 21-29 ในขณะที่มี HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8-15^[35] นอกจากนี้มีรายงานว่าโพลีโคซานอลสามารถป้องกันและรักษาโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ ช่วยยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลและเพิ่มการย่อยสลาย LDL^[36] ส่วนทางด้านความปลอดภัยนั้นพบว่าทำให้โพลีโคซานอลไม่มีพิษทั้งในเซลล์ร่างกายและเซลล์ที่กำลังเจริญเติบโต^[37]

อย่างไรก็ตามการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้เรตีสต์โรซ์และโพลีโคซานอลที่ผ่านมานั้นได้ทำการศึกษาในต่างประเทศทั้งหมด โดยยังไม่มีข้อมูลที่ทำการศึกษาในคนไทยและปัจจุบันผลิตภัณฑ์เรตีสต์โรซ์และโพลีโคซานอลได้มีการจำหน่ายทางการค้าแล้ว ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเพื่อติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้เรตีสต์โรซ์และโพลีโคซานอลในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เปรียบเทียบผลต่อระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดของเรตีสต์โรซ์และโพลีโคซานอลกับยาหลอก ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

วัตถุประสงค์รอง

1. เปรียบเทียบผลต่อระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของเรตีสต์โรซ์และโพลีโคซานอลกับยาหลอก ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ในด้าน

- 1) การลดระดับคอเลสเตอรอลรวม (TC)
- 2) การลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride; TG)
- 3) การเพิ่มระดับเฮชดีแอลคอเลสเตอรอล (HDL-C)

2. ศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้เรตีสต์โรซ์และโพลีโคซานอล ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ในด้าน

- 1) การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา
- 2) ระดับเอนไซม์ AST, ALT และ CK

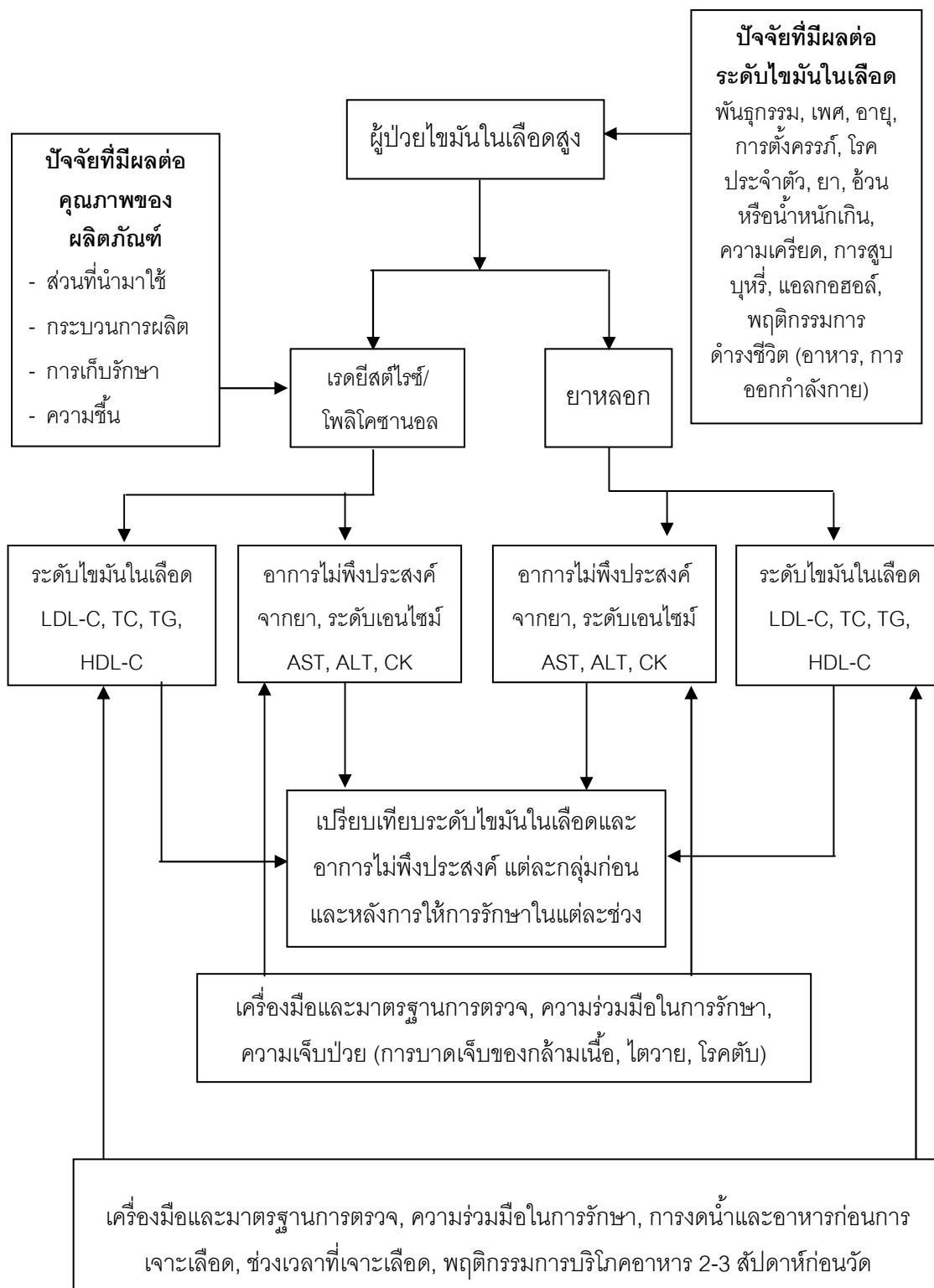
ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized clinical study) ดำเนินการศึกษาประสิทธิศึกย์และความปลอดภัย จากการใช้เรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลในการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ในผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2556

ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษามีการบริโภคอาหาร และการออกกำลังกายในปริมาณที่ไม่เปลี่ยนแปลง และดำเนินชีวิตตามปกติตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

กรอบแนวคิดวิจัย



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดวิจัย

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยคอเลสเตอรอลในเลือดสูง หมายถึง ผู้ป่วยนอกที่มีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-C) ในเลือดสูงมากกว่า 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาก่อน หรือเคยได้รับยาลดไขมันในเลือดแต่หยุดยาก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างน้อย 1 เดือน

ประสิทธิศักร์ (efficacy) หมายถึง ความสามารถของยาในการลดระดับ TC, LDL-C, TG และการเพิ่มระดับ HDL-C โดยทำการประเมินประสิทธิศักร์ในการวิจัยหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาแต่ละวิธีครบ 4 สัปดาห์

การประเมินประสิทธิศักร์ในการลดระดับ TC, LDL-C, TG และการเพิ่มระดับ HDL-C ประเมินจากร้อยละที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น คำนวณโดย

$$\frac{\text{ผลต่างของระดับไขมันหลังได้รับผลิตภัณฑ์กับค่าเริ่มต้น}}{\text{ค่าระดับไขมันเริ่มต้นของผู้ป่วย}} \times 100$$

ความปลอดภัย (safety) หมายถึง การเกิดอาการและอาการแสดงที่ไม่พึงประสงค์จากยา เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยประเมินจาก

- การสัมภาษณ์ผู้ป่วย เพื่อสอบถามถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ ปวดศีรษะ มึนงง เจ็บบริเวณทรวงอก ไม่สบายท้อง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยไม่ทราบสาเหตุ
- ผลการตรวจร่างกาย (physical examination) ได้แก่ ไข้สูง ผื่นแพ้
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) aspartate aminotransferase (AST) และ creatine kinase (CK) เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าจากค่าสูงสุดของค่าปกติ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลประสิทธิศักร์และความปลอดภัยของการใช้เรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลในการลดคอเลสเตอรอลในเลือด ในผู้ป่วยไทยที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดผิดปกติ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการพิจารณาในการใช้ยา และเป็นทางเลือกหนึ่งให้แก่แพทย์และผู้ป่วยอย่างเหมาะสมในการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดต่อไป

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากงานวิจัยนี้ มีขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเรดยีสต์ไรซ์และโพลิโคซานอลในการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ดังนั้นเนื้อหาที่ผู้วิจัยกล่าวถึงในบทนี้ จึงเป็นเนื้อหาซึ่งได้จากการทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวกับหัวข้อดังนี้ (1) ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) (2) เรดยีสต์ไรซ์ (red yeast rice) (3) โพลิโคซานอล (policosanol)

1. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia)

ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ที่เหมาะสม ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ภาวะดังกล่าวก่อให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมาได้ ความผิดปกติของระดับไขมันมีหลายรูปแบบ^[38] ได้แก่

- ระดับคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol; TC) สูงในเลือด
- ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (low density lipoprotein-cholesterol; LDL-C) สูงในเลือด
- ระดับเฮชดีแอลคอเลสเตอรอล (high density lipoprotein-cholesterol; HDL-C) ต่ำในเลือด
- ระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride; TG) สูงในเลือด
- ระดับไขมันผิดปกติแบบใดแบบหนึ่งร่วมกัน 2 อย่างขึ้นไป
- อื่น ๆ เช่น ระดับคอเลสเตอรอลรวมต่ำในเลือดหรือระดับ HDL-C สูงในเลือด

ข้อมูลทางวิทยาการระบาดจำนวนมากในประชากรหลายเชื้อชาติ ทั้งชายและหญิง แสดงให้เห็นว่าระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือด มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อลดระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ในเลือด ยังบ่งว่าสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและอัตราการตายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งประชากรที่มีความเสี่ยงสูง^[10, 11]

1.1 สาเหตุของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ^[8, 14]

ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ตามสาเหตุที่เกิดขึ้นดังนี้

- 1.1.1 ไขมันในเลือดผิดปกติปฐมภูมิ (primary dyslipidemia) ภาวะนี้เป็นการผิดปกติจากสาเหตุทางพันธุกรรม หรือไม่ทราบสาเหตุ โรคที่พบในกลุ่มนี้คือ polygenic hypercholesterolemia, familial combined hyperlipidemia, familial hypercholesterolemia (FH), familial hypertriglyceridemia, familial hypoalphalipoproteinemia, dysbetalipoproteinemia
- 1.1.2 ไขมันในเลือดผิดปกติทุติยภูมิ (secondary dyslipidemia) ภาวะนี้เกิดจากโรคหรือยาบางชนิดที่มีผลต่อกระบวนการสร้างหรือสลายลิโปโปรตีน (lipoprotein) ทำให้ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิดไขมันในเลือดผิดปกติทุติยภูมิ^[7, 39]

Hypercholesterolemia			
Disease:	Hypothyroidism Obstructive liver disease Nephrotic syndrome Anorexia nervosa	Drug:	Cyclosporine Thiazide Progestrogens
Hypertriglyceridemia:			
Disease:	Obesity Diabetes mellitus Chronic renal failure Alcohol Stress Sepsis	Drug:	Estrogens Isotretinoin Beta-blockers Glucocorticoids Thiazide Protease inhibitors
Low high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)			
Disease:	Cigarette smoking Malnutrition Obesity	Drug:	Beta-blockers Anabolic steroids

1.2 การจัดระดับความเสี่ยงเพื่อควบคุมภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ^[8, 40, 41]

ระดับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ จะมีผลต่อการกำหนดระดับ LDL-C ที่พึงมีในเลือด มี 3 ลำดับ ซึ่งมีผลต่อการกำหนดระดับ LDL-C ที่พึงมีในเลือด หากมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงร่วมด้วย (≥ 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ให้ใช้ non-HDL-C แทน ซึ่งแสดงดังตารางที่ 2

ระดับที่ 1 เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ ผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้ว และผู้ที่มีโรคอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงเทียบเท่ากับเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่

- โรคเบาหวาน
- Ischemic stroke ที่เกิดจากหลอดเลือด carotid artery, transient ischemic attack
- Symptomatic peripheral arterial disease
- Abdominal aortic aneurysm

ระดับที่ 2 เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงปานกลางในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ปัจจัยดังกล่าว นอกเหนือจาก LDL-C ที่สูง ได้แก่

- สูบบุหรี่
- ความดันโลหิตสูง (ความดัน $\geq 140/90$ มิลลิเมตรปรอท หรือได้รับยาลดความดันโลหิต)
- HDL-C < 40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
- มีประวัติครอบครัว คือพี่น้องหรือพ่อแม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยผู้ชายเป็นเมื่ออายุ < 55 ปี ผู้หญิงเป็นเมื่ออายุ < 65 ปี
- อายุ ผู้ชายอายุ ≥ 45 ปี, ผู้หญิงอายุ ≥ 55 ปี

ระดับที่ 3 เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงน้อยในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง 0-1 ข้อ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงเช่นเดียวกับระดับ 2

ตารางที่ 2 ระดับไขมันที่พืงมีในเลือดตามระดับความเสี่ยง^[8, 9]

ระดับความเสี่ยง	ระดับ LDL-C ที่พืงมีในเลือด (mg/dL)	ระดับ TG ที่พืงมีในเลือด (mg/dL)	ระดับ HDL-C ที่พืงมีในเลือด (mg/dL)	ระดับ non HDL-C ที่พืงมีในเลือด (mg/dL)
เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือเป็นโรคที่มีความเสี่ยง เทียบเท่า	< 100	< 150	> 40	< 130
มีปัจจัยเสี่ยง 2 ข้อขึ้นไป	< 130	< 150	> 40	< 160
มีปัจจัยเสี่ยง 0-1 ข้อ	< 160	< 150	> 40	< 190

1.3 เป้าหมายของการรักษารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

LDL-C ใช้เป็นเป้าหมายสำหรับการกำหนดการรักษา โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต และการรักษาด้วยยาในลำดับความเสี่ยงที่แตกต่างกันดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เป้าหมายการรักษาและการกำหนดการรักษาตามลำดับความเสี่ยง^[8, 9, 42]

ระดับความเสี่ยง	LDL-C เป้าหมาย (mg/dL)	ระดับ LDL-C ที่ เริ่มต้นการรักษา โดย TLC (mg/dL)	ระดับ LDL-C ที่ เริ่มต้นการรักษา ด้วยยา (mg/dL)
เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือเป็นโรคที่มีความเสี่ยงเทียบเท่า	< 70	≥ 100	≥ 100
มีปัจจัยเสี่ยง 2 ข้อขึ้นไป			
▫ 10-year CHD risk for CHD: 10-20%	< 130	≥ 130	≥ 160
▫ 10-year CHD risk for CHD: < 10%	< 130	≥ 130	≥ 130
มีปัจจัยเสี่ยง 0-1 ข้อ	< 160	≥ 160	≥ 190

CHD = coronary heart disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TLC = therapeutic lifestyle change

1.4 การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

1.4.1 การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิต (Therapeutic lifestyle change)^[43, 44]

1.4.1.1 การควบคุมอาหาร

การควบคุมอาหารเป็นเป้าหมายแรกในการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต เพื่อลดระดับ LDL-C โดยการรับประทานอาหารที่ถูกต้อง คือ การรับประทานอาหารที่มีพลังงานพอเหมาะและมีอาหารหลักครบทุกหมู่ การรับประทานอาหารให้มีปริมาณไขมันลดลงเป็นเวลานานกว่า 2 ปี สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

- รับประทานอาหารไขมันทั้งหมด ไม่ควรเกินร้อยละ 25-35 ของพลังงานรวมต่อวัน หลีกเลี่ยงอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง ซึ่งมีมากในอาหารจำพวก ไข่แดง หนังสัตว์ เครื่องในสัตว์ หอยนางรม ปลาหมึก กุ้ง
- ลดการรับประทานอาหารที่มีคอเลสเตอรอลให้น้อยกว่าวันละ 200 มิลลิกรัม โดยอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวสูง เช่น กะทิ ไขมันจากสัตว์ หนังสัตว์ เนื้อสัตว์ติดมัน นม น้ำมันมะพร้าว น้ำมันปาล์ม เนย เนยแข็งบางชนิด การรับประทานไขมันที่ไม่อิ่มตัว จะช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่ม HDL-C ได้ ดังนั้นจึงควรปรุงอาหารด้วยน้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันที่สกัดจากเมล็ดดอกทานตะวัน เมล็ดดอกคำฝอย รับประทานอาหารที่มีกากใยมาก ได้แก่ ข้าวโอ๊ต ข้าวบาร์เลย์ ลูกพรุน แอปเปิ้ล มะละกอ เป็นต้น

1.4.1.2 การควบคุมน้ำหนัก

ผู้ที่มีน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ และภาวะ metabolic syndrome การควบคุมน้ำหนักมีเป้าหมายเพื่อป้องกันไม่ให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและลดน้ำหนักในส่วนที่เกิน ซึ่งการควบคุมน้ำหนักให้ได้ผลนั้นจำเป็นต้องอาศัย การควบคุมอาหาร เปลี่ยนแปลงพฤติกรรม และออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ

1.4.1.3 การออกกำลังกาย

ผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ เพราะการออกกำลังกายจะช่วยทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลง และเพิ่มระดับ HDL-C ลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะ metabolic syndrome รวมทั้งช่วยให้การทำงานของเยื่อผนังหลอดเลือดดีขึ้นด้วย จึงลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ ควรเลือกวิธีการออกกำลังกายให้เหมาะสมตามอายุและสภาพของร่างกายของแต่ละบุคคล เช่น การเดินหรือวิ่ง ปั่นจักรยาน ว่ายน้ำ หรือจัดสวน เป็นต้น สำหรับการออกกำลังกายที่สำคัญคือ เริ่มการออกกำลังกายแต่น้อย ๆ และค่อย ๆ เพิ่มขึ้น ให้มีความสม่ำเสมอ คืออย่างน้อยสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และนานเพียงพอคือครั้งละ 30-45 นาที ตามความเหมาะสม

1.4.2 การรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือด (Drug therapy)^[8, 13, 14]

ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงเกินกว่าระดับที่ต้องการหลังจากที่ควบคุมด้วยอาหารและวิธีอื่น ๆ แล้ว การใช้ยาเพื่อลดระดับไขมันในเลือด อาจเป็นขั้นตอนการรักษาที่จำเป็น ยาที่ใช้ควบคุมระดับไขมันในเลือดมีหลายประเภทด้วยกัน ยาแต่ละประเภทมีความสามารถในการควบคุมระดับไขมันชนิดต่าง ๆ แตกต่างกันไปรวมทั้งผลข้างเคียงจากยาก็ต่างกันไปด้วย ดังตารางที่ 4 ปัจจุบันมียาลดไขมันที่มีใช้กันอยู่ 5 ชนิดด้วยกัน คือ

- 1) Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors ได้แก่ Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin และ Rosuvastatin
- 2) Fibric acid derivatives ได้แก่ Gemfibrozil, Fenofibrate และ Clofibrate
- 3) Bile acid sequestrants หรือ resins ได้แก่ Cholestyramine, Colestipol
- 4) Nicotinic acid หรือ niacin
- 5) Selective cholesterol absorption inhibitors ได้แก่ Ezetimibe

ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors มีประสิทธิภาพ และนิยมใช้ลดระดับ LDL-C มากที่สุด โดยสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ ทั้งในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้ว เพื่อป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ (secondary prevention) และทั้งในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด (primary prevention) ซึ่งช่วยลดอัตราการเกิด และการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ประมาณร้อยละ 24-37

ตารางที่ 4 ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาลดระดับไขมันในเลือดแต่ละชนิด^[8, 13]

ชนิดของยา	กลไกการออกฤทธิ์	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน			ผลข้างเคียงจากยา
		↑ LDL-C	↑ HDL-C	↓ TG	
Statins	↓ Cholesterol synthesis ↑ LDL receptors	18-55	5-15	7-30	myopathy, increased liver enzymes
Fibric acid derivative (Fibrates)	↑ LPL and triglyceride hydrolysis ↓ VLDL synthesis ↑ LDL catabolism	5-20	10-20	20-50	dyspepsia, gallstones, nausea, hepatic dysfunction, myopathy
Bile acid Sequestrants	Interruption of the enterohepatic recycling of bile acids; ↑ Synthesis of bile acids from cholesterol ↑ LDL receptors	15-30	3-5	3-10	gastrointestinal distress, constipation, abdominal pain nausea, decreased absorption of other drug
Nicotinic acid	↓ Synthesis of VLDL and LDL	5-25	15-35	20-50	flushing, itching, headache, hyperuricemia, impair glucose tolerance Upper GI distress
Selective cholesterol absorption inhibitor	↓ Cholesterol transport ↑ LDL receptors	18-22	0-2	0-5	Diarrhea, headache, chest pain

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; VLDL = very low density lipoprotein; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride

2. เรดยีสต์ไรซ์

2.1 ข้อมูลของเรดยีสต์ไรซ์

เรดยีสต์ไรซ์ หรือข้าวหมักสีแดง^[18, 19, 45, 46] คือผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักข้าวกับเชื้อราที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Monascus purpureus* โดยเชื้อรานี้จะเจริญและย่อยข้าว ขณะเดียวกันก็สร้างรงควัตถุสีแดง ทำให้ข้าวมีลักษณะสีแดงเข้มและมีกลิ่นเฉพาะ เมื่อนำไปอบแห้งก็จะได้ข้าวแดง ซึ่งได้ใช้มามากกว่าพันปี ในประเทศจีนจะนำมาใช้ในการเก็บรักษาอาหาร และใช้เป็นสีผสมอาหาร ในอุตสาหกรรมอาหาร เช่น ไวน์แดง เต้าหู้ยี้ มิโซะ สาเก เนื้อ ปลา เต้าหู้จีน และยังมีการใช้เป็นยาสมุนไพรจีนโบราณที่ช่วยให้ระบบไหลเวียนเลือดในร่างกายดีขึ้นอีกด้วย

ตารางที่ 5 ส่วนประกอบที่สำคัญของ Red yeast rice^[18]

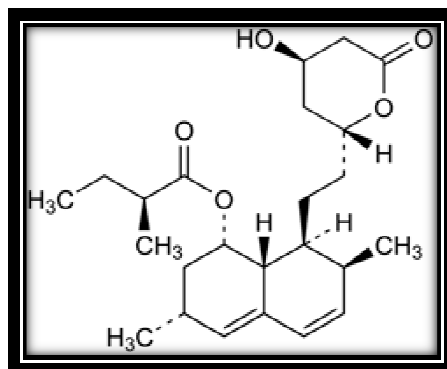
Component	Percent by weight (%)
Starch	73.4
Fiber	0.8
Protein	5.8
HMG-CoA reductase inhibitors (monacolins)	0.4
Fatty acid:	
- Monounsaturated	< 1.5
- Saturated	< 0.5
Phosphorus	0.44
Trace elements	Trace

Trace element: sodium, calcium, aluminium, iron, manganese, copper, and silver

2.2 กลไกการออกฤทธิ์

ในเรดยีสต์ไรซ์ประกอบด้วยสารสำคัญหลายชนิดดังแสดงในตารางที่ 5 สารสำคัญที่มีผลต่อการลดระดับไขมันในเลือดคือ monacolins ซึ่งมีทั้งหมด 9 ชนิด สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการ

ทำงานของ HMG-CoA reductase ได้ โดยจะมีส่วนประกอบของ monacolins ประมาณร้อยละ 0.4 ของส่วนประกอบทั้งหมด^[20]



Monacolin K เป็น monacolins ชนิดหนึ่ง มีสูตรโครงสร้างเหมือนกับยาลดไขมันในกลุ่ม statins ที่ชื่อว่า lovastatin โดยเชื่อว่าเป็นสารสำคัญหลักในการออกฤทธิ์ลดไขมันในเลือด ซึ่งในเรดยีสต์ไรซ์จะมี monacolin K โดยประมาณคือร้อยละ 0.2 โดยการศึกษารายงานของ Man และคณะ^[47] ในปี 2002 ได้ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในระดับเซลล์ของเรดยีสต์ไรซ์ ที่มีผลต่อการลดระดับไขมันในเลือด พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ HMG-CoA reductase และลดการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลใน hepatic G2 cells กลไกอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการลดไขมันในเลือด ได้แก่ การป้องกันการดูดซึมของคอเลสเตอรอลจากอาหาร และเพิ่มการขจัดออกของคอเลสเตอรอลในระบบไหลเวียนเลือด จากการศึกษาของ Haber และคณะ^[48] ปีค.ศ.1999 เรดยีสต์ไรซ์ 2.4 กรัม จะประกอบด้วยสารที่ช่วยลดไขมันในเลือดทั้งสิ้น 9.6 มิลลิกรัม โดยสามารถเทียบประสิทธิผลในการลดไขมันในเลือดได้เท่ากับ lovastatin 10-40 มิลลิกรัม

2.3 ขนาดที่แนะนำ

ขนาดมาตรฐานของเรดยีสต์ไรซ์นั้นยังไม่เป็นที่กำหนดแน่นอน แต่ในการศึกษาทางคลินิก ที่ทำการศึกษาในผู้ใหญ่จะใช้น้ำหนักของเรดยีสต์ไรซ์ ในช่วง 1.2 – 2.4 กรัมต่อวัน^[20, 21, 23]

2.4 อาการไม่พึงประสงค์

ส่วนประกอบที่สำคัญของเวดยีสต์ไรซ์ คือ statins ซึ่งเชื่อว่าผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นนั้นจะคล้ายกับการได้รับยาในกลุ่ม statins โดยในการศึกษาทางคลินิกพบว่าผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ปวดศีรษะ มึนงง ไม่สบายท้อง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้นั้น คือการทำลายกล้ามเนื้อ ผลต่อการทำงานของตับและไต เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม statins^[18]

2.5 อันตรกิริยาของยา

มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาของยากับเวดยีสต์ไรซ์ ในผู้ป่วยหญิงอายุ 28 ปีที่มีการปลูกถ่ายไตมาแล้ว 6 ปี และได้รับยา cyclosporine ผลที่เกิดขึ้นคือทำให้มีระดับเอนไซม์ creatine kinase (CK) สูงขึ้นเป็น 2,600 U/L (ค่าปกติ 0-130 U/L) เนื่องจาก cyclosporine จะมีผลต่อยาที่ผ่านกระบวนการ metabolism ที่ตับ โดย cytochrome P450 isoenzyme 3A4 ส่งผลให้มีระดับของสารสำคัญในเวดยีสต์ไรซ์คือ monacolin K (lovastatin) เพิ่มสูงขึ้นจึงทำให้ผู้ป่วยเกิด rhabdomyolysis ได้^[49] อันตรกิริยาของยาอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นเมื่อให้ร่วมกับเวดยีสต์ไรซ์แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 อันตรกิริยาของยาที่อาจเกิดขึ้นเมื่อให้ร่วมกับเวดยีสต์ไรซ์^[18]

ยาที่ให้ร่วม	ผลที่เกิด
ยาลดไขมันในเลือด (statins, gemfibrozil)	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (additive effect)
Cyclosporine, ranitidine, erythromycins,azole anti-fungals	เพิ่มความเสี่ยงต่อการทำลายกล้ามเนื้อ ตับและไตมากยิ่งขึ้น
Alcohol	เพิ่มความเสี่ยงต่อการทำลายของตับ
Grapefruit juice	ทำให้ระดับเวดยีสต์ไรซ์ในเลือดสูงขึ้น

2.6 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในเด็ก หญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตรและผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง ส่วนผู้ที่แพ้ยีสต์หรือเชื้อรานั้นก็ควรระมัดระวังการใช้ด้วยเช่นกัน^[18]

2.7 ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของเรดยีสต์ไรซ์

การศึกษาประสิทธิผลทางคลินิกของเรดยีสต์ไรซ์ ในการลดระดับไขมันในเลือดเทียบกับยาอื่น ๆ ในกลุ่ม statins และยาหลอกมีหลายการศึกษาพบว่า เรดยีสต์ไรซ์สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับ LDL-C และระดับไตรกลีเซอไรด์ ในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงได้อย่างชัดเจน โดยยาเริ่มให้ผลการรักษาภายใน 14 วันหลังจากรับประทานยา^[50]

การศึกษาในประเทศจีนของ Junxian Wang และคณะ^[23] ในปีค.ศ.1997 ลักษณะงานวิจัยเป็นแบบ randomized single-masked trial ได้เปรียบเทียบประสิทธิผลของเรดยีสต์ไรซ์ ในการลดระดับไขมันในเลือดเทียบกับสมุนไพรจีนชนิดอื่นที่ไม่มีฤทธิ์ลดไขมันในเลือด (กลุ่มควบคุม) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวน 446 คน หลังจาก 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์ 1.2 กรัมต่อวัน สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวม ได้ถึงร้อยละ 22.7 และลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 30.9 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมสามารถลดได้ร้อยละ 7.0 และ 8.3 ตามลำดับ

ต่อมาได้มีการศึกษาของ Heber และคณะ^[20] ในปีค.ศ.1999 ทำการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled, prospectively randomized เปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่าง เรดยีสต์ไรซ์ 2.4 กรัมต่อวัน และการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยชาวอเมริกันที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง จำนวน 83 คน โดยทำการศึกษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ตัวชี้วัดหลักคือระดับไขมันในเลือด ได้แก่ คอเลสเตอรอลรวม, ไตรกลีเซอไรด์, LDL-C และ HDL-C โดยวัดสัปดาห์ที่ 8, 9, 11 และ 12 ผลการศึกษาพบว่า เรดยีสต์ไรซ์ สามารถลดระดับ คอเลสเตอรอลรวม, LDL-C และ ไตรกลีเซอไรด์ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยที่ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-C

การศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศจีน ของ Lin และคณะ^[32] ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยในการลดไขมันในเลือดของสารสกัดจากข้าวที่หมักด้วยรา *Monascus purpureus* เปรียบเทียบกับยาหลอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวน 79 คน โดยการศึกษาเป็นแบบ randomized, double blind, placebo-controlled trial หลังสิ้นสุดการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ สารสกัดจากข้าวที่หมักด้วยรา *Monascus purpureus* 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลการศึกษาที่ 4 และ 8 สัปดาห์ ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 29.1 และ 26.3, คอเลสเตอรอลรวม ลดลงร้อยละ 22.5

และ 20.4, ไตรกลีเซอไรด์ ลดลงร้อยละ 12.7 และ 15.0 ตามลำดับ ส่วน HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.4 และ 0.9 ตามลำดับแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรงและค่าเอนไซม์ AST, ALT, CK เพิ่มขึ้นจากค่าปกติมากกว่า 3 เท่า ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวจะเห็นได้ว่าการรับประทานเรดยีสต์ไรซ์นั้น ผลการศึกษาที่ 4 และ 8 สัปดาห์ให้ผลการลดระดับไขมันในเลือดไม่แตกต่างกัน

ส่วนการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับไขมันในเลือดของเรดยีสต์ไรซ์กับยาในกลุ่ม statins นั้น Wenrong และคณะ^[27] ในปีค.ศ.2000 ได้ทำการศึกษาแบบ randomized, single-blind study เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดระหว่าง Xuezhikung ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์รูปแบบหนึ่งของเรดยีสต์ไรซ์ กับ simvastatin 10 มิลลิกรัม ศึกษาในผู้ป่วยจีนที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง จำนวนทั้งสิ้น 108 คน โดยผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจำนวน 53 คน ได้รับ Xuezhikung 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มควบคุมจำนวน 55 คนได้รับ simvastatin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ Xuezhikung สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวม, LDL-C และ ไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 23.0, 28.0 และ 28.1 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการลดระดับไขมันในเลือดจากการใช้ Xuezhikang และ simvastatin และในด้านความปลอดภัยนั้น หลังการศึกษาครบ 8 สัปดาห์มีผู้ป่วย 1 คนในกลุ่มที่ได้รับ simvastatin มีค่าระดับเอนไซม์ CK สูงขึ้นจาก 15 U/L เป็น 109 U/L และมีภาวะ myalgia ร่วมด้วย ซึ่งสอดคล้องกับอีกหลายการศึกษาที่เปรียบเทียบเรดยีสต์ไรซ์กับยาในกลุ่ม statins^[26, 33]

การศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุในประเทศจีนของ Qin และคณะ^[51] ได้ทำการศึกษาเพื่อดูประสิทธิผลของเรดยีสต์ไรซ์ เทียบกับยาหลอก หลังจาก 8 สัปดาห์กลุ่มที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน มีระดับคอเลสเตอรอลรวม, LDL-C และ ไตรกลีเซอไรด์ ลดลงจากค่าตั้งต้นร้อยละ 25.9, 32.8 และ 19.9 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับคอเลสเตอรอลรวม และ LDL-C ลดลงเพียงร้อยละ 6.5 และ 7.9 ตามลำดับ ส่วนระดับ ไตรกลีเซอไรด์ เพิ่มขึ้นจากค่าตั้งต้นร้อยละ 2.3 จากการศึกษาจะเห็นได้ว่าการติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยนั้นใช้เวลาสั้นคือ 8 สัปดาห์เท่านั้น ต่อมาการศึกษาของ Marrazzi และคณะ^[52] ปีค.ศ. 2011 ได้ศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุเช่นกัน โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไปและเคยเกิดผลข้างเคียงจากยาในกลุ่ม statins จำนวนทั้งสิ้น 80 คน รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ randomized, prospective, parallel group, single-blind study โดย

กลุ่มศึกษาได้รับ nutraceutical-combined pill ซึ่งประกอบไปด้วย berberine 500 มิลลิกรัม, policosanol 10 มิลลิกรัม, เรดยีสต์ไรซ์ 200 มิลลิกรัม, folic acid 0.2 มิลลิกรัม, coenzyme Q10 2.0 มิลลิกรัม, และ astaxanthin 0.5 มิลลิกรัม ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาทั้งสิ้น 12 เดือน โดยนัดติดตามเพื่อดูประสิทธิผลและความปลอดภัยในเดือนที่ 3, 6 และ 12 จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มศึกษามีระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ลดลงจากค่าตั้งต้นร้อยละ 20 และ 31 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับ HDL-C ไม่มีความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังศึกษา ส่วนด้านความปลอดภัยนั้น ไม่พบผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาในช่วงเวลาที่ศึกษาดังกล่าว จากทั้งสองการศึกษานี้พบว่าเรดยีสต์ไรซ์ สามารถใช้ลดระดับไขมันในเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในผู้ป่วยสูงอายุ

ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins แล้วเกิดผลข้างเคียงและไม่สามารถทนต่อยา (statins-intolerant patients) นั้น มีการศึกษาของ Becker และคณะ^[53] ในปีค.ศ.2009 ศึกษาประสิทธิผลและความทนต่อยาในการใช้เรดยีสต์ไรซ์ และการปรับพฤติกรรมการดำเนินชีวิต ในผู้ป่วยชาวอเมริกันที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและไม่สามารถทนต่อยาในกลุ่ม statins ได้ รูปแบบการศึกษาคือแบบ randomized, double blind, placebo-controlled trial โดยกลุ่มศึกษาจำนวน 31 คนจะได้รับเรดยีสต์ไรซ์ 3,600 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนกลุ่มควบคุมจำนวน 31 คนได้รับยาหลอก ติดตามผู้ป่วยทั้งสิ้น 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาในด้านประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C นั้น ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มเรดยีสต์ไรซ์ สามารถลดได้ถึงร้อยละ 27.3 และที่ 24 สัปดาห์ลดได้ร้อยละ 21.3 ซึ่งเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมนั้นลด LDL-C ได้เพียงร้อยละ 5.7 และ 6.7 ตามลำดับ ในด้านความปลอดภัยนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับเอนไซม์ตับ ระดับ CK และระดับคะแนนความปวดของการปวดกล้ามเนื้อ ระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมทั้งที่ 12 สัปดาห์และ 24 สัปดาห์ ซึ่งการศึกษานี้^[24, 25] ให้ผลเช่นเดียวกันคือเรดยีสต์ไรซ์มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด และมีความปลอดภัยในการใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงต่อยาในกลุ่ม statins ได้ ดังแสดงในตารางที่ 7

มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย ในประเทศจีนของ Lu และคณะ^[31] เป็นการศึกษา randomized, double blind, controlled study โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เคยเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายมาแล้วภายในระยะเวลา 5 ปี และมีภาวะไขมันในเลือดสูง จำนวน 3,986 ราย โดยกลุ่มศึกษาได้รับ Xuezhikang ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน และอีกกลุ่มได้รับยาหลอก โดยติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 4.5 ปี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ Xuezhikang และยาหลอก มีความถี่ของการ

เกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดหัวใจ (major coronary event) ร้อยละ 5.7 และ 10.4 ตามลำดับ โดย Xuezhikang สามารถลดการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดหัวใจได้ถึงร้อยละ 45 เมื่อเทียบกับยาหลอกลดได้เพียงร้อยละ 4.7 และ Xuezhikang ยังสามารถลดอัตราการตายที่มีสาเหตุมาจากหลอดเลือดหัวใจและอัตราการตายโดยรวมได้ถึงร้อยละ 30 และ 33 ตามลำดับ ในด้านความปลอดภัยนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ^[28-30] เช่นกัน

ตารางที่ 7 การศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดของเวดยีสต์ไรซ์

Study	Design	Patient	Intervention	Result (mean percentage of change)				
				Total-C	LDL-C	TG	HDL-C	other
Heber 1999 ^[20]	12 weeks Randomized, double blind, placebo controlled trial	83 Healthy subject with hyperlipidemia	Red yeast rice 2.4 g/day	-16.1	-21.9	-6.7	↔	No significant difference in adverse event
			Diet	-1.82	-2.58	+2.5	↔	
Shucun Qin 1999 ^[51]	8 weeks Randomized, double blind, placebo controlled trial	70 Elderly patients with primary hyperlipidemia (age > 75)	Red yeast rice 1.2 g/day	-25.9	-32.8	-19.9	-	No significant difference in adverse event
			Placebo	-6.5	-7.9	+2.3	-	
Wenrong 2000 ^[27]	8 weeks Randomized, single- blind, placebo controlled trial	108 primary hyperlipidemia patients	Xuezhikang 1.2 g/day	-23	-28	-28.1	5	No significant difference in adverse event
			simvastatin 10 mg/day	-23.3	-29.5	-29.5	14.3	

ตารางที่ 7 การศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดของเวดปีสตีโรซ์ (ต่อ)

Study	Design	Patient	Intervention	Result (mean percentage of change)				
				Total-C	LDL-C	TG	HDL-C	other
Lin 2005 ^[32]	4 weeks Randomized, double blind, placebo controlled trial	79 Patient with hyperlipidemia	Red yeast rice 1.2 g/day	-22.5	-29.1	-12.7	+0.9	No significant difference in adverse event
			Placebo	-0.5	-0.5	+5.0	+0.5	
Becker 2009 ^[53]	24 weeks Randomized, controlled trial	62 Dyslipidemia with statin intolerance patients	Red yeast rice 1.8 g/day	-14.9	-21.3	-7.2	8.6	Without increasing CPK and pain levels
			Placebo	-5.3	-8.7	-1.4	7.9	
Halbert 2010 ^[25]	12 weeks Randomized, double blind, placebo controlled trial	43 Dyslipidemia with statin intolerance patients	Red yeast rice 4.8 g/day	-23.0	-30.2	-7.8	-3.8	Mean pain severity score did not differ sig ($p=0.82$)
			pravastatin 40 mg/day	-19.6	-27	-7.0	+0.2	

3. โพลีโคซานอล

3.1 ข้อมูลของโพลีโคซานอล

โพลีโคซานอล คือกลุ่มของแอลกอฮอล์สายตรงยาว (long chain aliphatic alcohols) ที่มีความยาวคาร์บอน 20-36 อะตอม^[34] พบในไขจากสัตว์และพืชบางชนิด เช่น ไขจากผึ้ง รำข้าว อ้อย ข้าวโอ๊ต และข้าวสาลี เป็นต้น โดยปริมาณและองค์ประกอบของโพลีโคซานอลในไขแต่ละชนิดแตกต่างกันขึ้นอยู่กับวัตถุดิบที่นำมาสกัด เช่น ไขอ้อยมีโพลีโคซานอลที่มีความยาวคาร์บอน 24-34 อะตอม โดยมีออกตะโคซานอล (octacosanol ;C28) มากที่สุด คือร้อยละ 66 ส่วนในไขผึ้งพบโพลีโคซานอลที่มีความยาวคาร์บอน 18-34 อะตอม โดยมีไตรคอนทานอล (triacontanol ; C30) มากที่สุด คือร้อยละ 30.2^[35] มีการศึกษาประโยชน์ของโพลีโคซานอลพบว่าสามารถลดคอเลสเตอรอลในเลือดได้ นอกจากนี้มีรายงานว่าโพลีโคซานอลสามารถป้องกันและรักษาโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ^[37]

3.2 กลไกการออกฤทธิ์

โพลีโคซานอลมีผลลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดจากการลดการสร้างและเพิ่มการทำลายของ Hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-Co A reductase) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในวิถีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล^[54, 55]

3.3 ขนาดที่แนะนำ

จากการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาพบว่าขนาดต่ำสุดของโพลีโคซานอลที่ลดระดับไขมันในเลือดได้คือ 2 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามขนาดที่ใช้ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน^[56]

3.4 อาการไม่พึงประสงค์

จากการติดตามความปลอดภัยหลังนำออกสู่ตลาด จากจำนวนผู้ใช้ 27,879 คน พบอาการไม่พึงประสงค์คือ น้ำหนักลด (ร้อยละ 0.07) ปัสสาวะบ่อยและมาก (ร้อยละ 0.07) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 0.05) รับประทานอาหารมาก (ร้อยละ 0.05) และการศึกษาทางคลินิกไม่พบความแตกต่างของการได้รับโพลีโคซานอลและยาหลอกในด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์^[56]

3.5 อันตรกิริยาของยา

โพลีโคซานอลมีผลลดการรวมตัวของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) และมีผลเพิ่มฤทธิ์ต่อการต้านการแข็งตัวของเลือดเมื่อให้ร่วมกับ anticoagulant^[56] จากการศึกษาของ Arruzazabala และคณะ^[57] พบว่าเมื่อให้โพลีโคซานอลร่วมกับ aspirin ในอาสาสมัครสุขภาพดีนั้นพบว่าเมื่อให้ coagulation time เพิ่มขึ้น จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ policosanol ร่วมกับยาในกลุ่ม anticoagulant และ antiplatelet

3.6 ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของโพลีโคซานอล

จากการศึกษาของโพลีโคซานอลต่อระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงนั้น การศึกษา randomized, placebo-controlled, double-blind^[58-61] พบว่าโพลีโคซานอลขนาด 2-40 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดระดับ คอเลสเตอรอลรวม ได้ร้อยละ 8-23 ลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 11-27 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยการลดระดับไขมันในเลือดนั้นจะขึ้นกับขนาดของโพลีโคซานอลด้วยเช่นกัน แต่ขนาดของโพลีโคซานอลที่มากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อวันจะไม่พบความแตกต่างของการลดระดับคอเลสเตอรอลเมื่อเทียบกับการให้โพลีโคซานอลขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ผลการลดระดับไขมันในเลือดที่ขนาดต่าง ๆ ของโพลิโคซานอลในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง^[62]

Dose/Day	Range of effect (%)
Policosanol 2 mg	TC ↓ 14.8 LDL-C ↓ 15.6
Policosanol 5 mg	TC ↓ 8-19.8 LDL-C ↓ 11.3-23.7 HDL-C ↑ 2.2-15.5
Policosanol 10 mg	TC ↓ 14.1-22.1 LDL-C ↓ 19.1-27.5 HDL-C ↑ 7.1-29
Policosanol 20 mg	TC ↓ 13-23 LDL-C ↓ 19.1-31.2 HDL-C ↑ 8.6-17.6
Policosanol 40 mg	TC ↓ 17.3 LDL-C ↓ 28.1 HDL-C ↑ 17

การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย^[63-65] โดยให้โพลิโคซานอลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวม ลดลงร้อยละ 14-29, LDL-C ลดลงร้อยละ 20-44 และมีระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8-24 โดยไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้โพลิโคซานอลแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญและไม่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วยอีกด้วย

ในด้านความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ตับสูง จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงและมีระดับเอนไซม์ AST และ ALT สูงจำนวน 46 คน โดยให้โพลิโคซานอลขนาด 5 หรือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้โดยไม่มีผลต่อระดับเอนไซม์ตับของผู้ป่วย^[66]

การศึกษาที่เปรียบเทียบการลดระดับไขมันในเลือดกับยาในกลุ่ม statins นั้นพบว่าโพลีโคซานอลสามารถลดระดับไขมันในเลือดในด้านคอเลสเตอรอลรวม, LDL-C และการเพิ่มระดับ HDL-C ได้ไม่แตกต่างกับ simvastatin^[67], lovastatin^[68] และ pravastatin^[69] ผลการศึกษาแสดงดังตารางที่ 9 ส่วนการเปรียบเทียบกับ atorvastatin นั้นการศึกษาของ Castano และคณะ^[70] ทำการศึกษาแบบ randomized, single-blind, parallel-group study ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีไขมันในเลือดสูงจำนวน 75 คน โดยให้โพลีโคซานอล 10 มิลลิกรัมเทียบกับ atorvastatin 10 มิลลิกรัม เป็นเวลา 8 สัปดาห์พบว่า atorvastatin สามารถลดระดับ คอเลสเตอรอลรวม และ LDL-C ได้ดีกว่าโพลีโคซานอลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างของการลดระดับ ไตรกลีเซอไรด์ ในทั้งสองกลุ่ม และโพลีโคซานอลเพิ่มระดับ HDL-C ได้ดีกว่า atorvastatin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มได้ถึงร้อยละ 5.3

ตารางที่ 9 การศึกษาเปรียบเทียบการลดระดับไขมันในเลือดของโพลีโคซานอลและยาลดไขมันในเลือด

Study	Design	Patient	Intervention (mg/day)	Result (mean percentage of change)				
				Total-C	LDL-C	TG	HDL-C	Side effect
Ortensi 1997 ^[67]	8 weeks Randomized, double-blind, comparative trial	53 elderly patients with primary hypercholesterolemia	Policosanol 10 mg	-14.7	-17.9	-13.8	NS	No significant difference in adverse event
			Simvastatin 10 mg	-15.2	-19.8	-8.7	NS	
Castano 1999 ^[68]	8 weeks Randomized, double-blind, comparative trial	68 elderly patients with Type II hypercholesterolemia and high coronary risk	Policosanol 10 mg	-13.9	-19.3	-14.1	18.4	- ALT significantly increase in pravastatin - 2 dropped in pravastatin (MI and jaundice) None in policosanol - 3 side effects in pravastatin (polyphagia, myalgia, headache)
			Pravastatin 10 mg	-11.8	-15.6	-3.4	5.6	
Castano 2000 ^[69]	12 weeks Randomized, double-blind, comparative trial	59 patients with type II hypercholesterolemia	Policosanol 10 mg	-22.4	-32.4	-	14.3	-lovastatin increased creatine kinase -2 lovastatin patients discontinued because of adverse event (rash, GI disturbance)
			Lovastatin 20 mg	-19.8	-27.6	-	3.7	

ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัยในครั้งนี้คือ Armolip[®] ซึ่งใน 1 เม็ดประกอบด้วย เรตยีสต์ไรซ์ 200 มิลลิกรัม โพลีโคซานอล 10 มิลลิกรัม โคเอนไซม์คิวเทน 2 มิลลิกรัม แอสต้าแซนธิน 0.5 มิลลิกรัม และกรดโฟลิก 0.2 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์เดี่ยวของเรตยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลที่มีการจดทะเบียนและนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย โดยมีหลักฐานการศึกษาวิจัยของ Guardamagna และคณะ^[71] ได้ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในการลดไขมันในเลือด ในผู้ป่วยเด็ก อายุ 8-16 ปี จำนวน 40 ราย โดยเป็น Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (FH) จำนวน 24 ราย และ Familial Combined Hyperlipidemia (FCH) จำนวน 16 ราย รูปแบบการศึกษาเป็น double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study โดยกลุ่มศึกษาได้รับ Armolip[®] และกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก วันละ 1 เม็ด ติดตามทั้งสิ้น 8 สัปดาห์ พบว่า Armolip[®] สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ คอเลสเตอรอลรวม, LDL-C และ apolipoprotein B ลดลงร้อยละ 18.5, 25.1 และ 25.3 ($p < 0.001$) ตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้รับ Armolip[®] มีผู้ป่วย 3 คน เกิดผลข้างเคียงคือ ปวดหัว อาหารไม่ย่อย และ ท้องเสีย แต่สามารถหายได้เองใน 3 วัน และผู้ป่วยอีก 2 คน มีระดับเอนไซม์ CK เพิ่มขึ้น (264 และ 274 U/L ตามลำดับ) โดยที่ไม่มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อร่วมด้วย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Caputi และคณะ^[72] ที่ศึกษาในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงจำนวน 3,627 คน รูปแบบการศึกษา parallel, longitudinal, randomized within center, multicenter study โดยให้ Armolip[®] ควบคู่ไปกับการควบคุมอาหาร เทียบกับการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวเป็นเวลา 16 สัปดาห์พบว่า Armolip[®] สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ได้ร้อยละ 17.7 และ 18.6 ตามลำดับ ส่วนการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวลดได้ร้อยละ 10.8 และ 9.1 ตามลำดับ

ส่วนประกอบอื่น ๆ ในผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในครั้งนี้ ได้แก่ โคเอนไซม์คิวเทน 2 มิลลิกรัม แอสต้าแซนธิน 0.5 มิลลิกรัม และกรดโฟลิก 0.2 มิลลิกรัม นั้นไม่มีผลในการลดระดับไขมันในเลือด จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า โคเอนไซม์คิวเทนและแอสต้าแซนธิน ออกฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งขนาดที่ใช้ในทางคลินิกคือ 60-200 และ 6-12 มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ^[73, 74] ส่วนโฟลิกนั้นออกฤทธิ์ลดระดับสารโฮโมซิสทีนในเลือด โดยขนาดที่ใช้คือมากกว่า 0.4 มิลลิกรัมต่อวัน และให้อย่างน้อย 6 เดือนจึงให้ผลดังกล่าว^[75]

จากการศึกษาที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่า เรตยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลมีประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระดับ LDL-C ซึ่งทั้งหมดที่กล่าวมาเป็นการศึกษาใน

ต่างประเทศ สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของเรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลในการลดระดับไขมันในเลือด อีกทั้งผลิตภัณฑ์เรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอล ได้มีออกจำหน่ายทางการค้าในประเทศไทยแล้ว จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้วิจัยเรื่องนี้ เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาของแพทย์และผู้ป่วยต่อไป

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบข้ามกลุ่มการรักษา เชนส์และปกปิด การรักษาทั้งสองฝ่าย (Randomized double-blind crossover study) ที่ทำการวิจัยในแผนก อายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมีนาคมถึงกรกฎาคม 2556 และขั้นตอน การดำเนินงานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ที่มาเข้ารับการรักษาที่ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา ด้วยยาลดไขมันในเลือด หรือเคยได้รับยาลดไขมันในเลือดแต่หยุดยาก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างน้อย 1 เดือน ซึ่งมาเข้ารับการรักษาที่ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ซึ่งผ่านเกณฑ์คัดเข้างานวิจัย และผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

2. ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาของ Guardamagna และคณะ^[71] ในปี 2011 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของเรตยีสต์โรซ์เทียบกับยาหลอกในการลดระดับไขมันในเลือด รูปแบบการศึกษาคือ randomized, double blind, placebo-controlled cross-over trial ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ผลิตภัณฑ์ที่ใช้คือ Armolipid® โดย 1 เม็ด ประกอบด้วย เรตยีสต์โรซ์ 200 มิลลิกรัม โพลีโคซานอล 10 มิลลิกรัม โคเอนไซม์ คิวเทน 2 มิลลิกรัม แอสต้าแซนธิน 0.5 มิลลิกรัม และกรดโฟลิก 0.2 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง โดยประเมินประสิทธิภาพผลของการลดไขมันในเลือดจากระดับ LDL-C หลังสิ้นสุดการศึกษาที่ 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับเรตยีสต์โรซ์มีระดับ LDL-C 124.71 mg/dL ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี ระดับ LDL-C 166.02 mg/dL และมีค่าช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -38.61 ถึง -26.25

โดยกำหนดให้ความแตกต่างระหว่างระดับ LDL-C เฉลี่ยของทั้งสองกลุ่ม (d) = 15 mg/dL

การวิจัยครั้งนี้มีคำถามหลักของงานวิจัยนี้คือเรดยีสต์ไรซ์ สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือไม่ ถือเป็น การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย จึงคำนวณขนาดตัวอย่าง (N) ตามสูตรคำนวณ^[76] ดังนี้

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(d)^2}$$

โดย N คือ ขนาดตัวอย่างต่อกลุ่ม

Z ค่าสถิติ Z_{α} กำหนดใช้ช่วงค่าเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

จะได้ $Z_{\alpha (0.05, 2\text{-tailed})} = 1.96$

Z ค่าสถิติ Z_{β} กำหนดอำนาจในการทดสอบเท่ากับร้อยละ 90

จะได้ $Z_{\beta (0.05, 2\text{-tailed})} = 1.28$

d หมายถึง effect size คือความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่จะยอมรับว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก

σ^2 คือ ความผันแปรของตัววัดหลัก (variability of primary endpoint)

เนื่องจากไม่ทราบค่า σ^2 จึงใช้ S_p^2 (pooled variance) แทน โดยคำนวณจากสูตร^[76]

$$95\%CI = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) \pm \left\{ Z_{\alpha} \cdot S_p \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \right\}$$

$$-38.6 = (-32.43) - \left\{ 1.96 \cdot S_p \cdot \sqrt{\frac{1}{38} + \frac{1}{38}} \right\}$$

$$S_p = 13.77$$

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 \times (13.77)^2}{(15)^2}$$

$$n = 10$$

ประมาณการว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 10 ต้องออกจากการศึกษาในระหว่างการวิจัย (drop out = 10%)

$$n = \frac{10}{(1-0.1)} = \approx 12 \text{ คน}$$

ดังนั้นจะต้องติดตามผู้ป่วยในการวิจัยทั้งหมดอย่างน้อย 12 คน

3. เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

3.1 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งมาเข้ารับการตรวจรักษาที่ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก แผนกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีคุณสมบัติครบดังเกณฑ์ต่อไปนี้

1. มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงกว่า 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และยังไม่เคยได้รับยาลดไขมันในเลือด หรือเคยได้รับยาลดไขมันในเลือดแต่หยุดยาก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างน้อย 1 เดือน
2. เป็นเพศชายหรือหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 – 80 ปี
3. สามารถใช้ภาษาไทยในการสื่อสารได้
4. ผู้ป่วยรับทราบและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

3.2 เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการศึกษาวิจัย

ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและมีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ภายในเวลา 3 เดือนก่อนการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่ามีโรคประจำตัว ได้แก่ hypothyroidism , nephrotic syndrome, chronic renal failure, โรคตับ (active liver disease)
3. Serum creatinine > 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือระดับเอนไซม์ AST, ALT สูงกว่า 2 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
4. ผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ CK สูงกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
5. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors
6. ผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
7. ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่า 400 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
8. ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด ได้แก่ progestogen, estrogen, corticosteroid ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย

9. ผู้ป่วยที่รับประทานยา อาหารเสริม หรือสมุนไพรที่มีผลต่อเวดยีสต์โรซซ์และโพลิโคซานอล ได้แก่ cyclosporine, erythromycin, gemfibrozil, diltiazem, itraconazole, grapefruit juice, anticoagulant
10. ผู้ป่วยที่แพทย์เห็นสมควรให้ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือด หรือไม่ให้เข้าร่วมศึกษา

3.3 เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัยระหว่างการทำวิจัย

1. ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น มีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง จนผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการดังกล่าวได้ และจำเป็นต้องหยุดรับประทานยา
2. ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ตับ AST, ALT หรือ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
3. ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับเวดยีสต์โรซซ์และโพลิโคซานอลร่วมในระหว่างการทำวิจัย เช่น cyclosporine, erythromycin, gemfibrozil, diltiazem, itraconazole, anticoagulant
4. ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันชนิดอื่นร่วมด้วยในระหว่างการทำวิจัย

4. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัย

- ผลิตภัณฑ์เวดยีสต์โรซซ์และโพลิโคซานอล ชื่อการค้าคือ Armolip® (อาร์โมลิป) ผลิตโดยบริษัท Rottapharm S.P.A (Armolip® 1 แคปซูลประกอบด้วย เวดยีสต์โรซซ์ 100 มิลลิกรัม โพลิโคซานอล 5 มิลลิกรัม โคเอนไซม์ คิวเทน 1 มิลลิกรัม แอสต้าแซนธิน 0.25 มิลลิกรัม และกรดโฟลิก 0.1 มิลลิกรัม)
- ยาหลอก โดยทำจากผงแป้งบรรจุใส่แคปซูล

โดยผลิตภัณฑ์เวดยีสต์โรซซ์และยาหลอกได้ถูกบรรจุลงในแคปซูลขนาดและสีเดียวกัน โดยคลังผลิตยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เอกสารที่ใช้ในงานวิจัย

- แบบบันทึกประวัติและติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง (ภาคผนวก ก)

- ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient information) (ภาคผนวก ข)
- ใบยินยอมของการเข้าร่วมการศึกษา (Consent form) (ภาคผนวก ค)
- แบบติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ (ภาคผนวก ง)

5. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

5.1 ขั้นตอนเตรียมการก่อนการวิจัย

5.1.1 ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง เรายีสต์ไรซ์ และโพลีโคซานอล

5.1.2 เสนอโครงร่างการวิจัยผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5.2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย แสดงในภาพประกอบที่ 3

5.2.1 Run in period : visit 0 เริ่มคัดเลือกผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงจากผู้ป่วยที่มาตรวจที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอกชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงและสนใจเข้าร่วมโครงการ ได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยอาจได้รับ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ตามเอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข) และให้ผู้ป่วยลงชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ค) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดแพทย์จะพิจารณาให้ผู้ป่วยหยุดยาลดไขมันในเลือดเป็นเวลา 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมศึกษา

5.2.2 Treatment period I : visit 1 ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าศึกษา ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง การศึกษา อาชีพ สิทธิในการรักษา โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา ยาที่ใช้ประจำ ประวัติการตรวจร่างกายและบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในครั้งนี้ได้แก่ ระดับไขมันในเลือด (Lipid profile) การทำงานของตับ (Liver function test; LFT) ระดับเอนไซม์ CK ไว้เป็นระดับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานก่อนเริ่มการวิจัย บันทึกข้อมูลทั้งหมดในแบบบันทึกประวัติและติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง (ภาคผนวก ก) ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีสุ่มตัวอย่างแบบ block randomization และใช้การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) รายละเอียดการทำ block randomization อยู่ในภาคผนวก จ การรักษาที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้รับเป็นดังนี้

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1: ผู้ป่วยได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนทุกวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์
- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 : ผู้ป่วยได้รับยาหลอก ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนทุกวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

เมื่อผู้ป่วยได้รับประทานผลิตภัณฑ์ครบ 4 สัปดาห์แล้วผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการประเมินประสิทธิศึกย์และความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ visit 2

5.2.3 Wash out period หลัง visit 2 หยุดให้การรักษา 4 สัปดาห์

5.2.4 Treatment period II : visit 3 ตรวจวัดระดับไขมันในเลือด เอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อในผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อเป็นค่าเริ่มต้นก่อนที่จะได้รับยาในช่วงที่ 2 โดยสลับการรักษาโดยในแต่ละกลุ่มดังนี้

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1: ผู้ป่วยได้รับยาหลอก ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน ทุกวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์
- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 : ผู้ป่วยได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนทุกวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

5.2.5 การติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์

ติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ทุก 1 สัปดาห์ ในระหว่างที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล หรือยาหลอก โดยสอบถามผู้ป่วยตามแบบติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ (ภาคผนวก ง) ในประเด็นต่อไปนี้

- ความต่อเนื่องและความสม่ำเสมอในการรับประทานเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล หรือยาหลอก
- ปัญหาในการรับประทานเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลหรือยาหลอก
- อาการผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลหรือยาหลอก
- ยาหรือสารอื่นใดที่ได้รับเพิ่มเติมจากยาเดิม

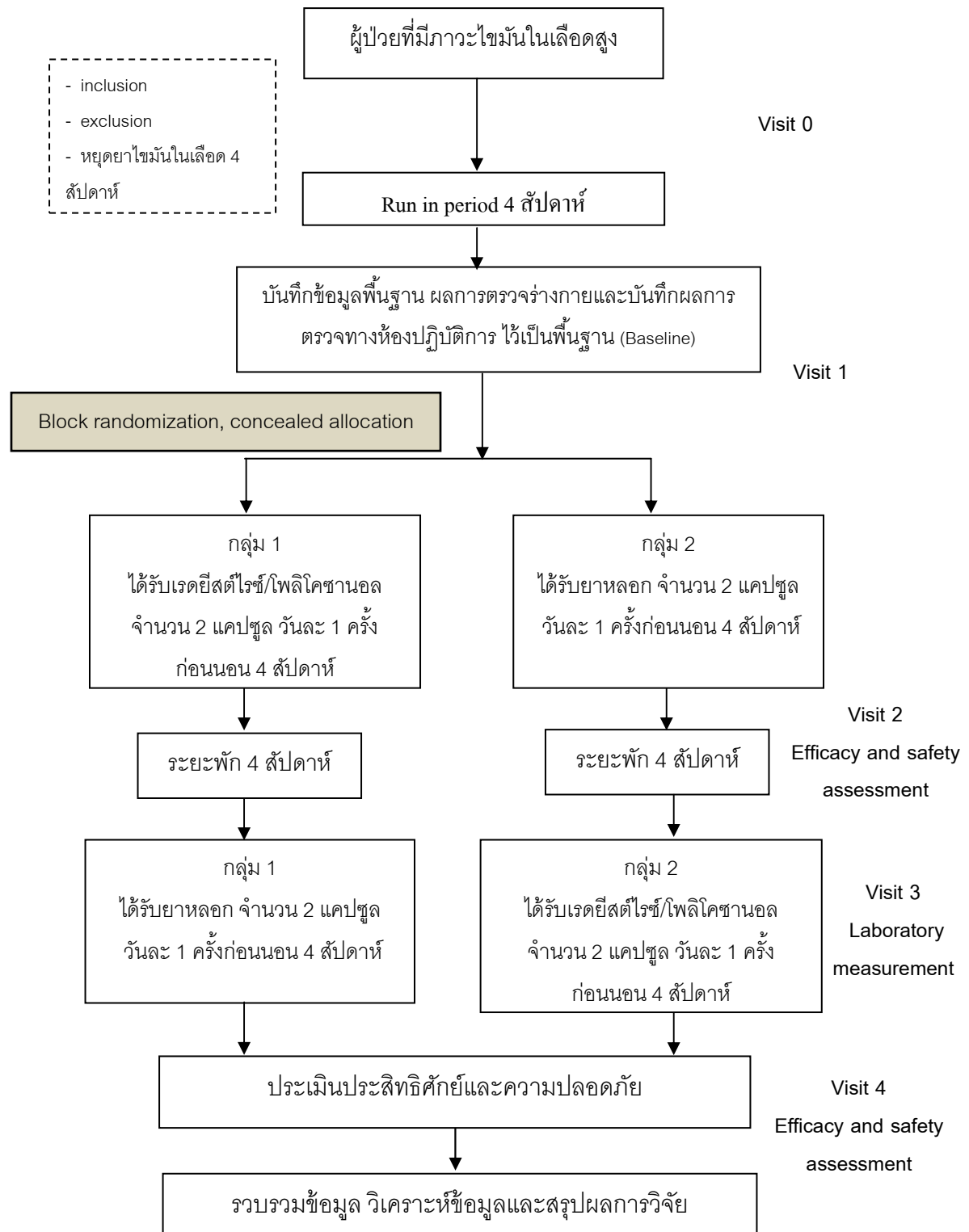
หลังจากผู้ป่วยสลับการรักษาและได้รับจนครบ 4 สัปดาห์แล้ว ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินประสิทธิศึกย์และความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ (visit 4) จึงถือว่าสิ้นสุดการศึกษา

5.2.6 การติดตามและการประเมินผลการรักษา

เมื่อผู้ป่วยได้รับประทานผลิตภัณฑ์ครบ 4 สัปดาห์ในแต่ละช่วงการรักษาผู้ป่วยจะได้รับการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ โดยทำการเจาะเลือดในช่วงเวลา 7.00 – 10.00 น. หลังจากงดอาหารและน้ำมาแล้ว 12 ชั่วโมง การประเมินประสิทธิภาพนั้นจะพิจารณาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือระดับไขมันในเลือดขณะเวลาดังกล่าว โดยระดับ LDL-C นั้นจะคำนวณได้จากสูตรคำนวณ Friedewald^[77] ในหน่วย mg/dL

$$\text{LDL-C} = (\text{Total Cholesterol}) - (\text{HDL-C}) - (\text{Triglyceride}/5)$$

ส่วนการประเมินความปลอดภัยจะประเมินจากสัมพัทธ์ผู้ป่วย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือระดับเอนไซม์ AST, ALT และ CK



ภาพที่ 3 แผนภาพการวิจัย

6. การวัดผลการวิจัย

ผลการวิจัยปฐมภูมิ (primary outcome) คือ ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-C) หลังจากได้รับการรักษาด้วยเวเรดีย์สตีโรซและโพลิโคซานอล

ผลการวิจัยทุติยภูมิ (secondary outcome) คือ

1. ระดับไขมันในเลือด ได้แก่ ระดับคอเลสเตอรอลรวม (TC) ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) และระดับเฮชดีแอลคอเลสเตอรอล (HDL-C)
2. ผลข้างเคียงจากการใช้ยา ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ระดับเอนไซม์ AST ALT และ CK

7. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 17.0 (SPSS Co., Ltd., Bangkok Thailand) วิเคราะห์ด้วยวิธี intention to treat analysis โดยการวิเคราะห์ผลลัพธ์ในผู้ป่วยทุกรายที่รับการสุ่มการได้รับยา ในกรณีที่ไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา (drop out) และผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาได้นั้น เมื่อสิ้นสุดการศึกษาก็จะใช้ข้อมูลที่เป็นจุดสุดท้ายที่สามารถวัดได้ หรือใช้ข้อมูลที่เริ่มต้นการศึกษา (baseline) เป็นผลลัพธ์ของผู้ป่วยรายนั้น โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) และสถิติเชิงอนุมาน (statistical inference) ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p < 0.05$

7.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย แบ่งเป็น

1) ข้อมูลไม่ต่อเนื่อง (Discrete data) ได้แก่ เพศ ช่วงอายุ สถานภาพการสมรส การออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาเสริมหรือสมุนไพร โรคประจำตัวผู้ป่วย ยาที่ได้รับร่วมระหว่างศึกษา นำเสนอโดยตารางแจกแจงความถี่และคำนวณเป็นร้อยละ

2) ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ความสูง ดัชนีมวลกาย ค่าความดันโลหิต ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ (ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด ค่าการ

ทำงานของตับ ค่าการทำงานของกล้ามเนื้อ (ครีเอทีนิน) นำเสนอโดยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

7.2 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

การทดสอบการกระจายแบบปกติ (normality test) ของข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov Test ก่อนที่จะวิเคราะห์ด้วย T-test หากข้อมูลไม่มีการแจกแจงปกติใช้ Wilcoxon Signed-Ranks Test

1) Pair t-test ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลต่อเนื่องระหว่างค่าพื้นฐานกับหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลหรือยาหลอก

2) Independent t-test ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลต่อเนื่องระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2

3) สำหรับ crossover analysis วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS 2004 (Number Cruncher Statistical System) ซึ่งใช้ t-test for crossover analysis ในการเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดระหว่างเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลและยาหลอก ในการข้ามกลุ่มการรักษา

4) Chi-square test ใช้ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างลักษณะทั่วไปของประชากร ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ในกรณีที่ข้อมูลมีค่าความถี่คาดหวังค่าใดค่าหนึ่งน้อยกว่า 5 หรือค่าน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของจำนวนเซลล์ในตารางจรขนาด 2X2 หรือ 2X3 ใช้ Fisher's exact test

8. การพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้รับทุนอุดหนุนจากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้วิจัยอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องหรือได้รับผลประโยชน์ใด ๆ จากบริษัท Rottapharm S.P.A ซึ่งเป็นบริษัทที่ผลิตผลิตภัณฑ์ในการศึกษาครั้งนี้ ส่วนข้อพิจารณาด้านจริยธรรมตามหลักการเคารพในบุคคล หลักการให้ประโยชน์และหลักความยุติธรรมดังรายละเอียดในภาคผนวก ข

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ คัดเลือกมาจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาในแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างเดือนเมษายนถึงกรกฎาคม 2556 โดยมีผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษารวม 16 ราย มีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 2 ราย เนื่องจากขอถอนตัวจากการศึกษาในช่วงก่อนที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษา เหลือผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษารวม 14 ราย ถูกสุ่มด้วยวิธี block randomization เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 7 ราย คือ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (red yeast rice-policosanol/placebo) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นเปลี่ยนเป็นยาหลอก 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (placebo/red yeast rice-policosanol) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย ได้รับยาหลอก 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นเปลี่ยนเป็นเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาเหลือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบ 13 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่มาตามนัด 1 ราย โดยผู้ป่วยรายนี้ได้รับประทานยาครบตามการศึกษา แต่ไม่สามารถเดินทางมาวัดผลการตรวจระดับไขมันในเลือดในครั้งสุดท้ายได้ โดยการศึกษาใช้หลักการวิเคราะห์วิธี intention to treat analysis โดยใช้ผลการศึกษารั้งสุดท้ายที่วัดได้ (last observation carried forward; LOCF) มาประเมินผลการรักษา

ผลการวิจัยแบ่ง ออกเป็น

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

- 1.1 ลักษณะทั่วไปและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย
- 1.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา

2. ผลการลดระดับไขมันในเลือดของเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก

- 2.1 ผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยหลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 2.2 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก
- 2.3 ผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยเปรียบเทียบระหว่างได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก

3. ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อหลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก

- 3.1 ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อหลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 3.2 ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อเปรียบเทียบระหว่างได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก

4. ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ หลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก

- 4.1 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ หลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลและยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 4.2 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ เปรียบเทียบระหว่างได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก

5. อาการไม่พึงประสงค์จากยา และความร่วมมือในการรักษา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

1.1 ลักษณะทั่วไปและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย

ในการวิจัยนี้พบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกอย่างเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 14 ราย เป็นเพศชาย 7 ราย เพศหญิง 7 ราย คิดเป็นอัตราส่วนชายต่อหญิง 1 ต่อ 1 โดยมีอายุตั้งแต่ 32 ถึง 77 ปี และมีอายุเฉลี่ยเป็น 57.6 ± 14.2 ปี โดยมีน้ำหนักเฉลี่ย 67.2 ± 12.1 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย 163.3 ± 8.4 เซนติเมตร ผู้ป่วยร้อยละ 21.4 มีค่าดัชนีมวลกาย $23.0-24.9$ กิโลกรัม/ตารางเมตร จัดอยู่ในช่วงอ้วนระดับที่ 1 ผู้ป่วยร้อยละ 28.6 มีค่าดัชนีมวลกาย $25.0-29.9$ กิโลกรัม/ตารางเมตร จัดอยู่ในช่วงอ้วนระดับที่ 2 และผู้ป่วยร้อยละ 14.3 มีค่าดัชนีมวลกายสูงกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร จัดอยู่ในช่วงอ้วนระดับที่ 3 ตามเกณฑ์การแบ่งค่าดัชนีมวลกายในผู้ป่วยชาวเอเชียขององค์การอนามัยโลก^[78] ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีสิทธิเบิกคำรักษาพยาบาลได้ร้อยละ 64.29 เนื่องจากรับราชการหรือบุคคลในครอบครัวสามารถเบิกได้ ผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 78.6) ออกกำลังกายมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และมีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 21.4) ที่ไม่ออกกำลังกายเลย ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ไม่สูบบุหรี่ และไม่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ^a	จำนวน (ร้อยละ) (n = 14)
เพศ	
ชาย	7 (50)
หญิง	7(50)
อายุ (ปี)	57.6±14.2
31-40	2 (14.3)
41-50	2 (14.3)
51-60	4 (28.6)
61-70	2 (14.3)
71-80	4 (28.6)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	67.2±12.1
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	163.3±8.4
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	25.4±5.4
เหมาะสม (18.5-22.9)	5 (35.7)
อ้วน ระดับ I (23.0-24.9)	3 (21.4)
อ้วน ระดับ II (25.0-29.9)	4 (28.6)
อ้วน ระดับ III (≥ 30)	2 (14.3)
สิทธิการรักษา	
เบิกได้	9 (64.29)
ชำระเงินเอง	4 (28.57)
ประกันสังคม	1 (7.14)
การออกกำลังกาย (ครั้ง/สัปดาห์)	3.6±2.9
ไม่ออกเลย	3 (21.4)
1-3 ครั้ง/สัปดาห์	5 (35.7)
4-5 ครั้ง/สัปดาห์	1 (7.1)
ทุกวัน	5 (35.7)
การดื่มแอลกอฮอล์	0 (0)
สูบบุหรี่	0 (0)

ตารางที่ 10 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ) (n = 14)
โรคประจำตัว^a	
โรคความดันโลหิตสูง	10 (71.4)
โรคเบาหวาน	5 (35.7)
โรคต่อมลูกหมากโต	2 (14.3)
โรคหลอดเลือดหัวใจ	1 (7.1)
ยาที่ใช้ร่วม	
Hydrochlorothiazide	6 (42.9)
Metformin	4 (28.6)
Glipizide	3 (21.4)
Losartan	3 (21.4)
Amlodipine	2 (14.3)
Diltiazem	2 (14.3)
Atenolol	2 (14.3)
Alfuzosin	2 (14.3)
Carvedilol	2 (14.3)
Propranolol	1 (7.1)
Verapamil	1 (7.1)
การแพ้ยา อาหาร	
มี	4 (28.6)
ไม่มี	10 (71.4)

a = สำหรับข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องแสดงด้วยค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

* จำนวนรวมผู้ป่วยจะมากกว่า 14 ราย เนื่องจากผู้ป่วย 1 ราย อาจมีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค

เมื่อจำแนกตามประวัติการเจ็บป่วย โรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูงได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 10 ราย (ร้อยละ 71.4) โรคเบาหวาน 5 ราย (ร้อยละ 35.7) โรคต่อมลูกหมากโต 2 ราย (ร้อยละ 14.3) และโรคหลอดเลือดหัวใจ 1 ราย (ร้อยละ 7.1) จากข้อมูลในตารางที่ 10 แสดงกลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ พบว่ามีผู้ป่วย 13 ราย คือร้อยละ 92.9 มีการใช้ยาอื่นร่วมด้วยขณะที่เข้าร่วมการศึกษา โดยกลุ่มยาลดความดันโลหิตเป็นกลุ่มยาที่มีการใช้ร่วมมากที่สุด ได้แก่ ยาขับปัสสาวะ 6 ราย (ร้อยละ 42.9) ยากลุ่ม beta blockers 5 ราย (ร้อยละ 35.7) ยากลุ่ม calcium channel blockers 5 ราย (ร้อยละ 35.7) ยากลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme inhibitors/ Angiotensin Receptor Blockers (ACEIs/ARBs) 3 ราย (ร้อยละ 21.4) และ alpha blockers 2 ราย (ร้อยละ 14.3) รองลงมาคือยาลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยมีผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 50) ที่ใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดร่วมด้วยขณะเข้าร่วมวิจัย ได้แก่ metformin 4 ราย (ร้อยละ 28.6) และ glipizide 3 ราย (ร้อยละ 21.4) ผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าร่วมการวิจัยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาหรือปรับขนาดยาแต่ละชนิดที่ใช้ร่วมตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้

เมื่อคัดเลือกแบบสุ่มแล้วจำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 7 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทั่วไปและผลการตรวจร่างกายพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ^a	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p- value
	กลุ่มที่ 1 (n=7)	กลุ่มที่ 2 (n=7)	
เพศ			
ชาย	4 (57.1)	3 (42.9)	0.629 ^b
หญิง	3 (42.9)	4 (57.1)	
อายุ (ปี)	52.7±10.2	62.6±16.7	0.208 ^c
31-40	1 (14.3)	1 (14.3)	0.290 ^d
41-50	1 (14.3)	1 (14.3)	
51-60	3 (42.9)	1 (14.3)	
61-70	2 (28.6)	0 (0)	
71-80	0 (0)	4 (57.1)	
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	65.6±6.4	68.9±16.4	0.623 ^c
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	166.1±9.9	160.4±6.1	0.218 ^c
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	23.8±2.1	26.9±7.3	0.297 ^c
เหมาะสม (18.5-22.9)	3 (42.9)	2 (28.6)	0.270 ^d
อ้วน ระดับ I (23.0-24.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	
อ้วน ระดับ II (25.0-29.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	
อ้วน ระดับ III (≥ 30)	0 (0)	2 (28.6)	
สิทธิการรักษา			
เบิกได้	3 (42.9)	6 (85.7)	0.590 ^c
ชำระเงินเอง	3 (42.9)	1 (14.3)	
ประกันสังคม	1 (14.3)	0 (0)	
การออกกำลังกาย (ครั้ง/สัปดาห์)	3.3±2.9	4.0±3.1	0.590 ^c
ไม่ออกเลย	2 (28.6)	1 (14.3)	0.156 ^d
1-3 ครั้ง/สัปดาห์	2 (28.6)	3 (42.9)	
4-5 ครั้ง/สัปดาห์	0 (0)	1 (14.3)	
ทุกวัน	3 (42.9)	2 (28.6)	
การดื่มแอลกอฮอล์	0 (0)	0 (0)	-
การสูบบุหรี่	0 (0)	0 (0)	-

ตารางที่ 11 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ^a	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p- value
	กลุ่มที่ 1 (n=7)	กลุ่มที่ 2 (n=7)	
โรคประจำตัวอื่น			
ไม่มี	1 (14.3)	0 (0)	1.000 ^b
มี	6 (85.7)	7 (100)	
-โรคความดันโลหิตสูง	5 (71.4)	5 (71.4)	
-โรคเบาหวาน	2 (28.6)	3 (42.9)	
-โรคต่อมลูกหมากโต	1 (14.3)	0 (0)	
-โรคหลอดเลือดหัวใจ	1 (14.3)	1 (14.3)	
ยา สมุนไพรที่ใช้ร่วม			
ไม่มี	1 (14.3)	0 (0)	1.000 ^b
มี	6 (85.7)	7 (100)	
-Hydrochlorothiazide	3 (42.9)	3 (42.9)	
-Metformin	2 (28.6)	2 (28.6)	
-Glipizide	1 (14.3)	2 (28.6)	
-Losartan	0 (0)	3 (42.9)	
-Amlodipine	1 (14.3)	1 (14.3)	
-Diltiazem	1 (14.3)	1 (14.3)	
-Atenolol	2 (28.6)	0 (0)	
-Alfuzosin	1 (14.3)	1 (14.3)	
-Carvedilol	1 (14.3)	1 (14.3)	
-Propranolol	0 (0)	1 (14.3)	
-Verapamil	0 (0)	1 (14.3)	
การแพ้ยา อาหาร			
มี	3 (42.9)	1 (14.3)	0.429 ^b
ไม่มี	4 (57.1)	6 (85.7)	

a = สำหรับข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องแสดงด้วยค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b = เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Fisher's exact test

c = เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Independent t-test

d = เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Chi-Square test

1.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา

พบว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับการรักษา (run in period) ในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงทั้งสิ้น 14 คนนั้น มีค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลรวม (Total cholesterol: TC), แอลดีแอลคอเลสเตอรอล (Low density lipoprotein cholesterol: LDL-C) และระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าค่าปกติเมื่อใช้ค่าอ้างอิงของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คือ 239.1 ± 37.0 , 164.5 ± 29.7 และ 110.4 ± 21.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride: TG), เฮชดีแอลคอเลสเตอรอล (High density lipoprotein cholesterol: HDL-C), ระดับเอนไซม์ตับ, ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ และระดับการทำงานของไตอยู่ในช่วงค่าปกติ ซึ่งรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 12

เมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ดังแสดงในตารางที่ 13 พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าดังนี้ ระดับคอเลสเตอรอลรวม คือ 237.9 ± 36.2 กับ 240.4 ± 40.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับ LDL-C คือ 165.5 ± 27.7 กับ 163.6 ± 33.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับไตรกลีเซอไรด์คือ 123.4 ± 36.6 กับ 123.4 ± 42.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และระดับ HDL-C คือ 47.7 ± 10.7 กับ 52.1 ± 16.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ระดับไขมันในเลือดดังกล่าวของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

การทำงานของตับของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา พบว่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าเป็น 22.0 ± 4.5 กับ 19.9 ± 4.9 ยูนิต/ลิตร และ 22.3 ± 7.7 กับ 20.4 ± 10.5 ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ ระดับเอนไซม์ CK ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าเป็น 196.4 ± 130.5 กับ 135.9 ± 110.6 ยูนิต/ลิตรตามลำดับ พบว่าระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

การทำงานของไตของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาพบว่าค่าเฉลี่ยครีเอตินินในเลือดกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าเป็น 0.87 ± 0.16 กับ 0.80 ± 0.16 มิลลิกรัม/เดซิลิตรตามลำดับ พบว่าระดับการทำงานของไตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ตารางที่ 12 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	mean±SD (n = 14)	ค่าปกติ ^a
ระดับไขมันในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
TC	239.1±37.0	120-200
LDL -C	164.5±29.7	60-130
Triglyceride	123.4±38.2	45-150
HDL-C	49.9±13.5	30-60
ระดับเอนไซม์ตับ (ยูนิต/ลิตร)		
AST	20.9±4.7	5-35
ALT	21.4±8.9	0-40
ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ (ยูนิต/ลิตร)		
CK	166.1±120.4	30-190
ระดับน้ำตาลในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
FBG	110.4±21.3	70-99
ระดับการทำงานของไต (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
Scr	0.84±0.16	0.70-1.20

SD = standard deviation; TC = Total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; CK = creatine kinase; FBG = fasting blood glucose; Scr = serum creatinine

a = ค่าอ้างอิงทางห้องปฏิบัติการในผู้ใหญ่ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ตารางที่ 13 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาเปรียบเทียบระหว่าง
กลุ่มที่ 1 และ 2

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเริ่มต้น±SD		p- value
	กลุ่มที่ 1 (n=7)	กลุ่มที่ 2 (n=7)	
ระดับไขมันในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			
TC	237.9±36.2	240.4±40.7	0.548 ^a
LDL -C	165.5±27.7	163.6±33.8	0.382 ^a
Triglyceride	123.4±36.6	123.4±42.7	0.861 ^a
HDL-C	47.7±10.7	52.1±16.4	0.590 ^a
ระดับเอนไซม์ตับ (ยูนิต/ลิตร)			
AST	22.0±4.5	19.9±4.9	0.805 ^a
ALT	22.3±7.7	20.4±10.5	0.179 ^a
ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ (ยูนิต/ลิตร)			
CK	196.4±130.5	135.9±110.6	0.459 ^a
ระดับน้ำตาลในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			
FBG	110.9±27.9	110.0±14.3	0.053 ^a
ระดับการทำงานของไต (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			
Scr	0.87	0.80	0.799 ^a

a = เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Independent t-test

SD = standard deviation; TC = Total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; CK = creatine kinase;

FBG = fasting blood glucose; Scr = serum creatinine

2. ผลการลดระดับไขมันในเลือดของเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก

เมื่อนำข้อมูลระดับคอเลสเตอรอลรวม, LDL-C, Triglyceride, HDL-C, ระดับเอนไซม์ตับ, ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ, ระดับครีเอตินินในเลือด และระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด ทั้งก่อนและหลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลและยาหลอกของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จำนวน 14 ราย มาทดสอบการแจกแจงของข้อมูลโดยใช้สถิติ one sample Kolmogorov-Smirnov test พบว่าข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ($p > 0.05$) ซึ่งเป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นสำหรับการนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงอนุมานได้แก่ pair t-test และ t-test for crossover ได้ผลดังต่อไปนี้

2.1 ผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยหลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

การเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ย ในผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนและหลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก จำนวน 14 ราย เมื่อผู้ป่วยรับประทานครบ 4 สัปดาห์ วิเคราะห์โดยใช้สถิติ paired t-test

ผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า ระดับคอเลสเตอรอลรวม และระดับ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับไขมันก่อนได้รับการรักษา โดยระดับคอเลสเตอรอลรวมลดลงจาก 235.14 ± 37.77 เหลือ 213.64 ± 30.98 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ($p = 0.007$) และระดับ LDL-C ลดลงจาก 162.09 ± 25.97 เหลือ 139.84 ± 22.00 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ($p = 0.001$) ในส่วนของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ สัปดาห์ที่ 4 มีค่าลดลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับระดับไขมันตั้งต้นแต่ไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.462$) โดยลดลงจาก 121.36 ± 38.28 เหลือ 116.71 ± 36.30 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับ HDL-C มีค่าเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยแต่ไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.466$) โดยเพิ่มขึ้นจาก 48.79 ± 12.78 เป็น 50.29 ± 13.41 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ดังตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ค่าเฉลี่ยระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล เป็นเวลา 4 สัปดาห์

ชนิดไขมันในเลือด (mg/dL)	ค่าเฉลี่ย \pm SD (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)		mean absolute change [95% CI]	p-value ^a
	สัปดาห์ที่ 0 (N = 14)	สัปดาห์ที่ 4 (N = 14)		
	TC	235.14 \pm 37.77 (187,302)		
LDL-C	162.09 \pm 25.97 (137,206)	139.84 \pm 22.00 (101,165.4)	22.24 [10.44 – 34.05]	0.001*
TG	121.36 \pm 38.28 (75,207)	116.71 \pm 36.30 (58,183)	4.64 [-8.59 – 17.88]	0.462 ^{NS}
HDL-C	48.79 \pm 12.78 (34,79)	50.29 \pm 13.41 (31,80)	-1.50 [-5.82 – 2.82]	0.466 ^{NS}

SD = standard deviation; TC = Total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein

a ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของระดับ TC, LDL-C, TG และ HDL-C ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ NS = Non significant

ผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก พบว่าเมื่อผู้ป่วยรับประทานยาครบ 4 สัปดาห์ ระดับคอเลสเตอรอลรวม ระดับ LDL-C และระดับไตรกลีเซอไรด์ มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับระดับไขมันตั้งต้นแต่ไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับคอเลสเตอรอลรวมเพิ่มขึ้นจาก 237.14 \pm 31.27 เป็น 247.29 \pm 32.99 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นจาก 163.16 \pm 27.53 เป็น 173.47 \pm 27.17 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้นจาก 112.07 \pm 35.11 เป็น 121.93 \pm 34.70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ส่วนระดับ HDL-C มีค่าเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยจาก 49.57 \pm 12.58 เป็น 49.64 \pm 12.07 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ($p = 0.947$) จะเห็นได้ว่าระดับไขมันในเลือดทั้ง 4 ชนิดหลังได้รับยาหลอก 4 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ค่าเฉลี่ยระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังได้รับยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์

ชนิดไขมัน ในเลือด (mg/dL)	ค่าเฉลี่ย \pm SD (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)		mean absolute change [95% CI]	p-value ^a
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4		
	(N = 14)	(N = 14)		
TC	237.14 \pm 31.27 (182,287)	247.29 \pm 32.99 (178,307)	-10.14 [-21.73 – 1.44]	0.081 ^{NS}
LDL-C	163.16 \pm 27.53 (209.2,123.6)	173.47 \pm 27.17 (220.2,121.4)	-10.31 [-21.12 – 0.49]	0.06 ^{NS}
TG	112.07 \pm 35.11 (50,178)	121.93 \pm 34.70 (62,174)	0.14 [-15.91 – 16.20]	0.985 ^{NS}
HDL-C	49.57 \pm 12.58 (29,82)	49.64 \pm 12.07 (32,80)	-0.07 [-2.34 – 2.20]	0.947 ^{NS}

SD = standard deviation; TC = Total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride;
HDL-C = high-density lipoprotein

a ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของระดับ TC, LDL-C, TG และ HDL-C ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 4

NS = Non significant

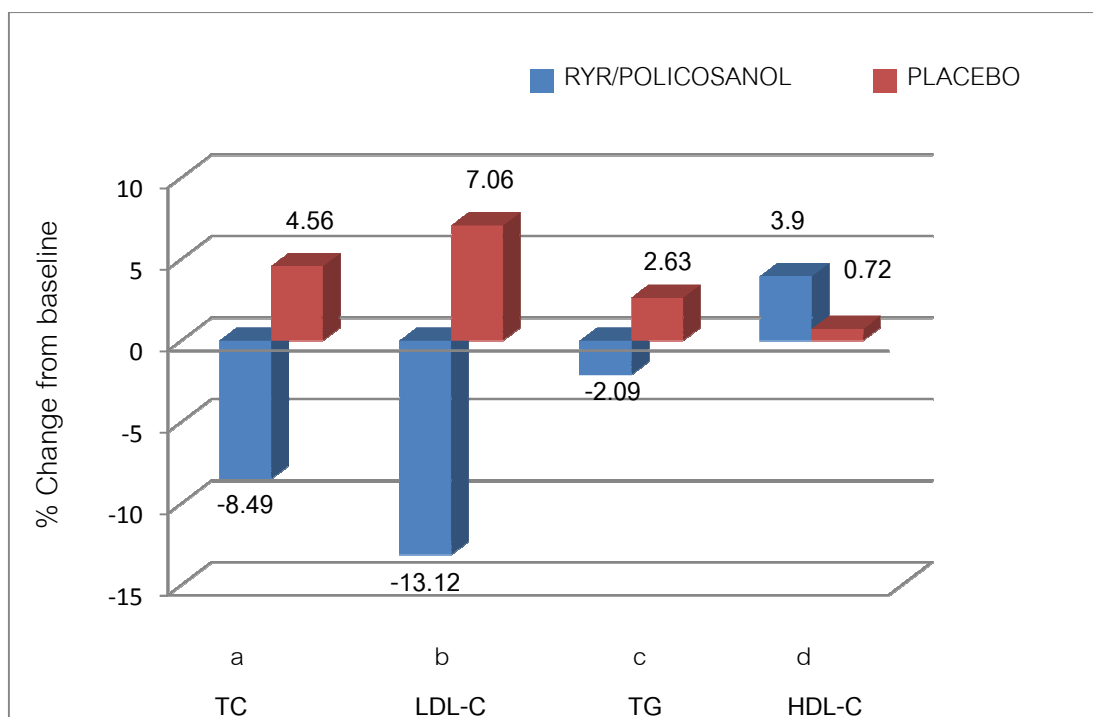
2.2 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก

การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก หลังจากที่ผู้ป่วยรับประทานครบ 4 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของระดับคอเลสเตอรอลรวม ในกลุ่มที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลนั้นลดลงเฉลี่ยร้อยละ 8.49 \pm 10.65 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกนั้น มีระดับคอเลสเตอรอลรวมเพิ่มขึ้นจากค่าตั้งต้นเฉลี่ยร้อยละ 4.56 \pm 8.79 ซึ่งร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลรวมของทั้งสองกลุ่มนั้นพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$)

เปรียบเทียบผลการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักในการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลมีการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ลดลงจากค่าตั้ง

ต้นโดยเฉลี่ยร้อยละ 13.12 ± 12.02 และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งมีค่าเพิ่มขึ้นจากค่าตั้งต้นเฉลี่ยร้อยละ 7.06 ± 12.05

จากการตรวจระดับไตรกลีเซอไรด์ ไม่พบความแตกต่างของร้อยละระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้นระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับเวดยีสตีโรซ/โพลีโคซานอล และยาหลอก ($p = 0.584$) หลังจากที่ผู้ป่วยรับประทานครบ 4 สัปดาห์ ระดับไตรกลีเซอไรด์ ในกลุ่มที่ได้รับเวดยีสตีโรซ/โพลีโคซานอลนั้นลดลงเฉลี่ยร้อยละ 2.09 ± 20.59 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกนั้น มีระดับไตรกลีเซอไรด์ เพิ่มขึ้นจากค่าตั้งต้นเฉลี่ยร้อยละ 2.63 ± 22.98 ส่วนระดับ HDL-C นั้น ทั้งสองกลุ่มมีระดับการเปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจากค่าตั้งต้นเล็กน้อย โดยกลุ่มที่ได้รับเวดยีสตีโรซ/โพลีโคซานอลและยาหลอกมีระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยร้อยละ 3.95 ± 18.69 และ 0.72 ± 7.87 ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.554$) ดังแสดงในภาพที่ 4 และตารางที่ 16



TC = Total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein; SD = standard deviation (a) $p = 0.003$; (b) $p < 0.001$; (c) $p = 0.584$; (d) $p = 0.554$

ภาพที่ 4 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก (N = 14)

ตารางที่ 16 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์

ชนิดไขมัน ในเลือด (mg/dL)	ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ ไขมันในเลือด ± SD (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)		mean absolute change [95% CI]	p-value ^a
	RYR/Policosanol (N = 14)	Placebo (N = 14)		
	TC	-8.49 ± 10.65 (-22.19,17.11)	4.56 ± 8.79 (-10.53,18.69)	-13.05 [(-20.94) – (-5.16)]
LDL-C	-13.12 ± 12.02 (-30.54,7.01)	7.06 ± 12.05 (-14.07,27.51)	-20.11 [(-28.83) – (-11.54)]	<0.001 [*]
TG	-2.09 ± 20.59 (-34.83,29.63)	2.63 ± 22.98 (-37.72,46.43)	-4.72 [(-22.86) – 13.43]	0.584 ^{NS}
HDL-C	3.95 ± 18.69 (-17.65,51.43)	0.72 ± 7.87 (-15.79,12.24)	3.23 [(-8.25) – 14.70]	0.554 ^{NS}

SD = standard deviation; TC = Total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein

a ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean±SD ของการเปลี่ยนแปลงระดับ TC, LDL-C, TG และ HDL-C ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$; NS = Non significant

2.3 ผลการลดระดับไขมันในเลือดโดยเฉลี่ยเปรียบเทียบระหว่างได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก

เมื่อนำผลระดับไขมันในเลือด ได้แก่ระดับคอเลสเตอรอลรวม, LDL-C, ไตรกลีเซอไรด์ และ HDL-C หลังจากที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์ และยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 14 ราย หลังจากการข้ามกลุ่มการรักษามาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ two periods crossover analysis โดยผลจากช่วงเวลา (period effects) และผลสืบเนื่องจากยาเดิม (carryover effects) ของการรักษาทั้ง 2 ชนิดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลรวม และ LDL-C หลังจากได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลมีค่า 213.64 ± 30.98 และ

139.84±22.00 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ซึ่งมีค่าน้อยกว่าหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาหลอก คือ 247.29±32.99 และ 173.47±27.17 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ค่าดังกล่าวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ส่วนค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์และ HDL-C นั้น หลังจากได้รับเวดิสต์โรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอกมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังตารางที่ 17 และภาพที่ 5, 6, 7 และ 8

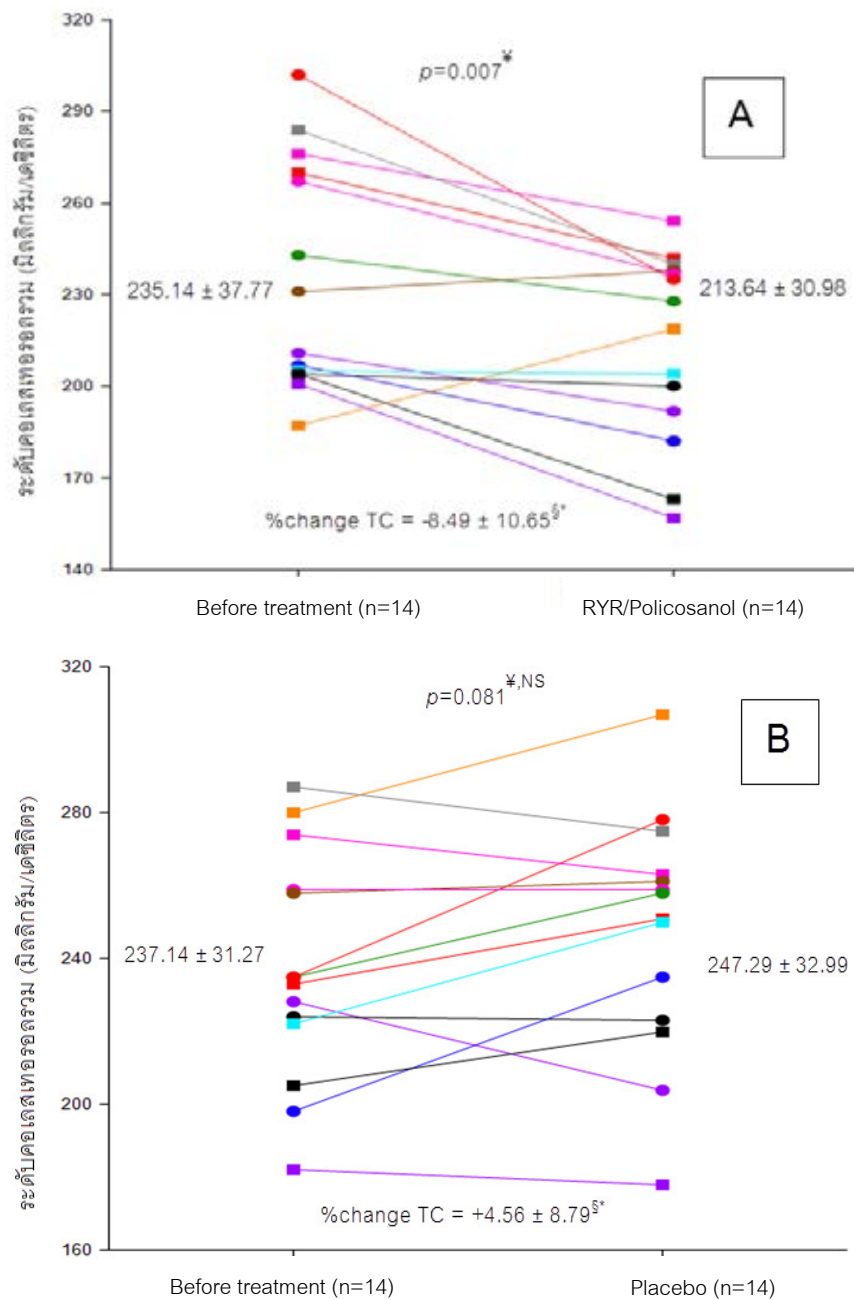
ตารางที่ 17 ระดับไขมันในเลือดเปรียบเทียบระหว่างเวดิสต์โรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก

ระดับไขมันในเลือด (mg/dL)	Mean ± SD		p-value ^a
	เวดิสต์โรซ์/โพลีโคซานอล	ยาหลอก	
TC	213.64 ± 30.98	247.29 ± 32.99	<0.001 [*]
LDL-C	139.84 ± 22.00	173.47 ± 27.17	<0.001 [*]
TG	116.71 ± 36.30	121.93 ± 34.70	0.442 ^{NS}
HDL-C	50.29 ± 13.41	49.64 ± 12.07	0.650 ^{NS}

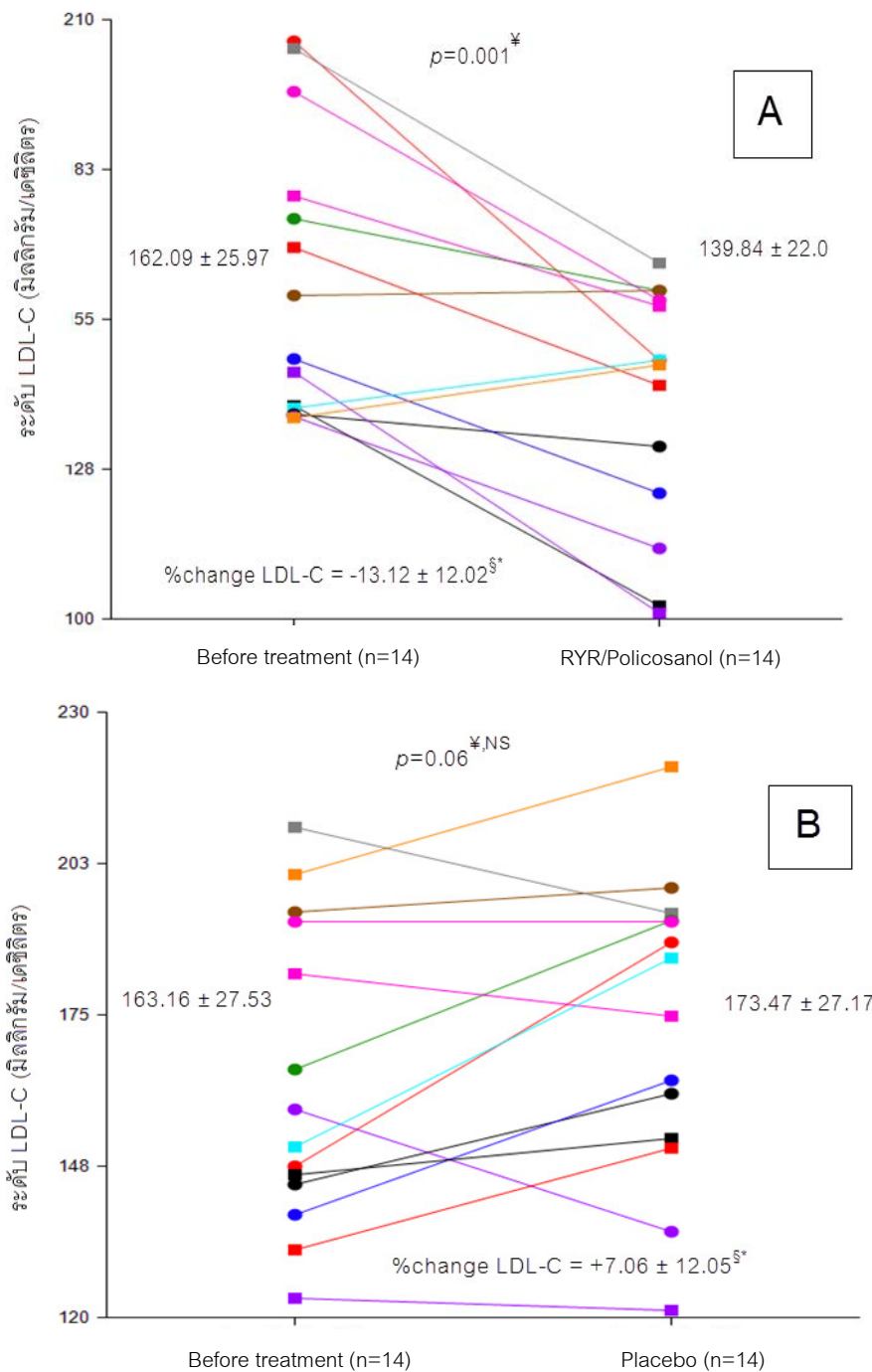
SD = standard deviation; TC = Total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglyceride; HDL-C = high-density lipoprotein

a ใช้สถิติ t test for crossover analysis ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS เปรียบเทียบ mean±SD ของระดับ TC, LDL-C, TG และ HDL-C ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับเวดิสต์โรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก

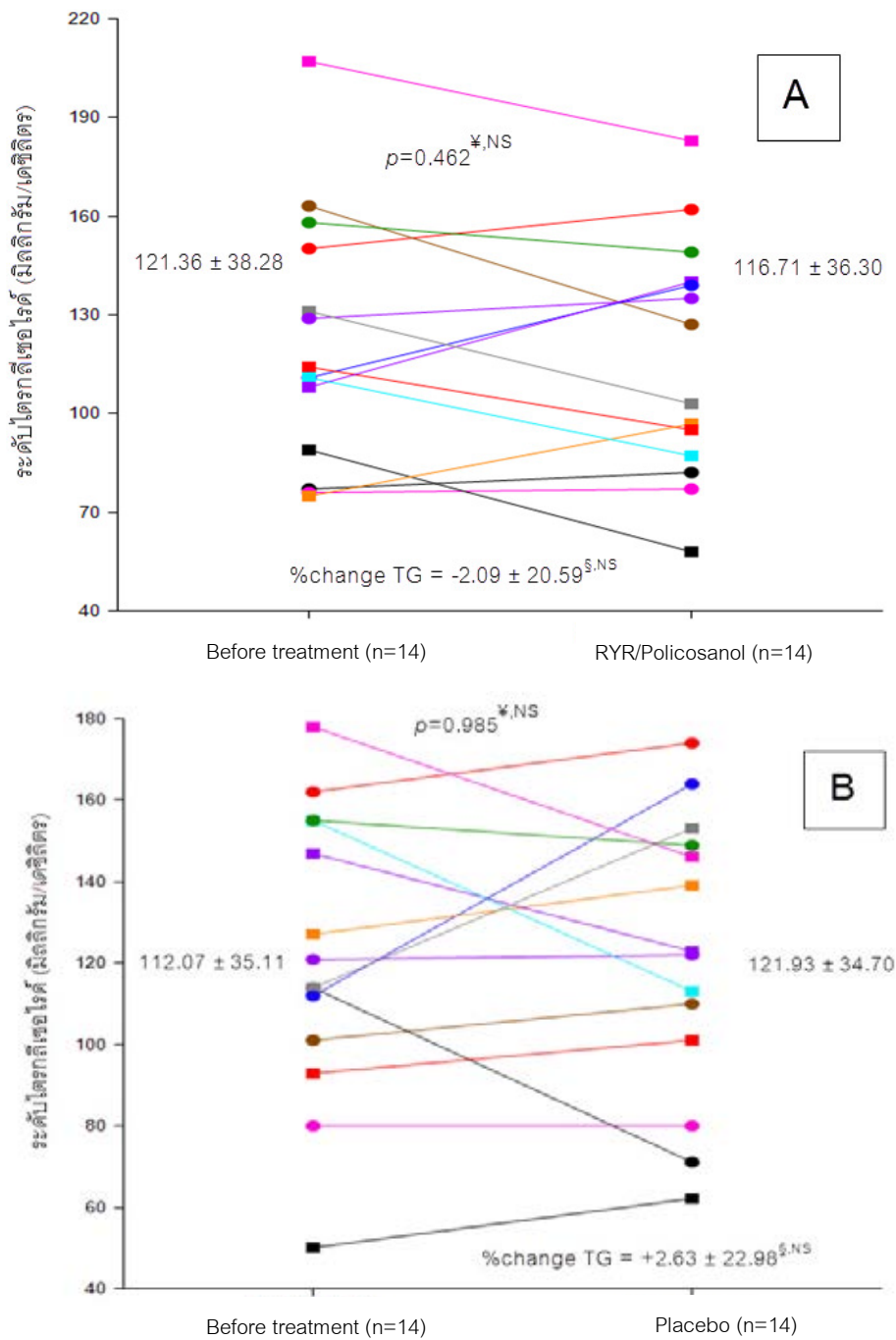
* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ NS = Non significant



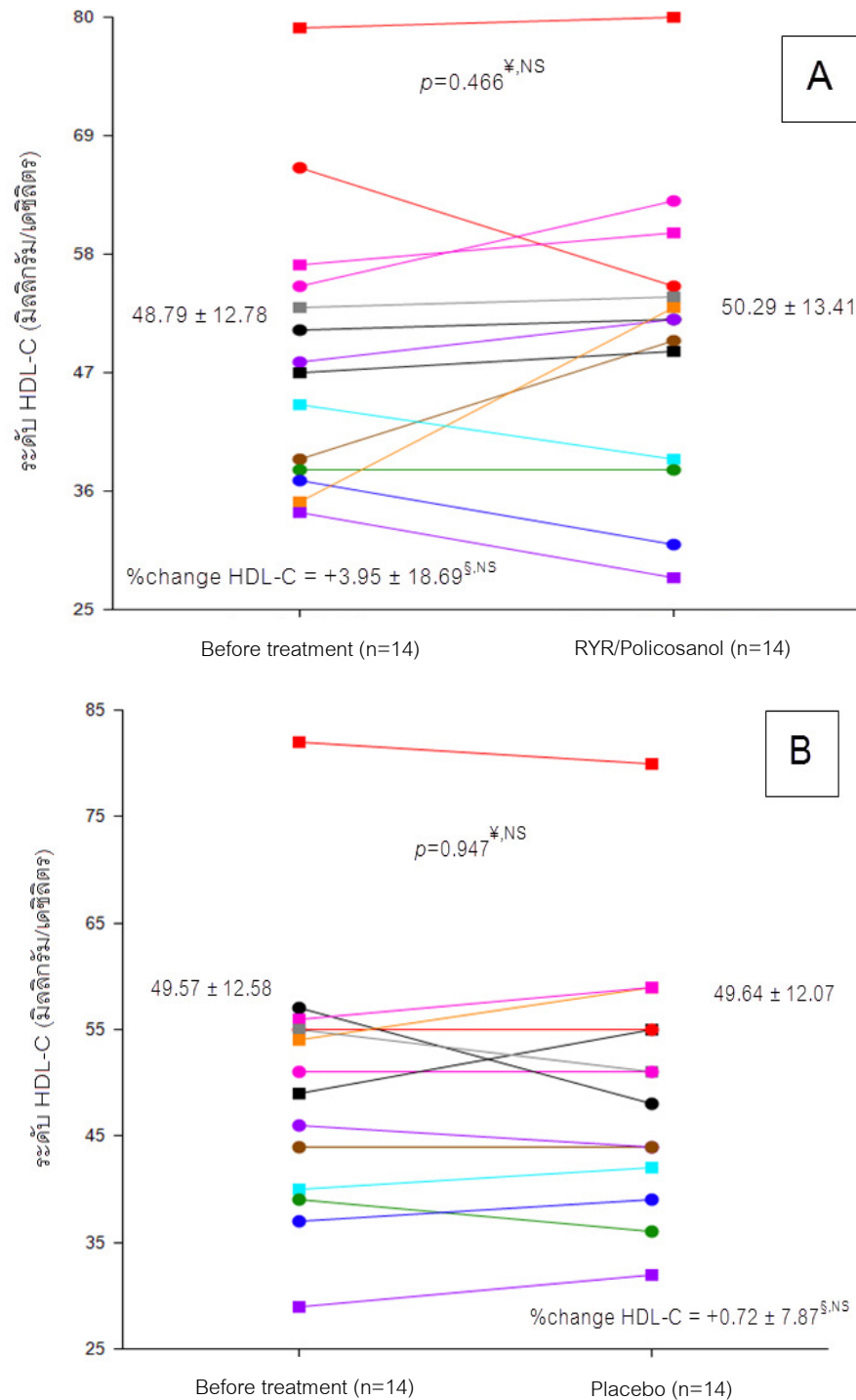
ภาพที่ 5 ระดับคอเลสเตอรอลรวมของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเรตีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล (A) และยาหลอก (B) นาน 4 สัปดาห์; NS = non-significant ($p > 0.05$); ¥ = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; %change = ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลรวม; § = เมื่อเปรียบเทียบระหว่างเรตีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอกโดยใช้สถิติ t-test for crossover โดยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS; * = significant ($p < 0.05$)



ภาพที่ 6 ระดับ LDL-C ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอล (A) และยาหลอก (B) นาน 4 สัปดาห์; NS = non-significant ($p > 0.05$); ¥ = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; %change = ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C; § = เมื่อเปรียบเทียบระหว่างเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลกับยาหลอกโดยใช้สถิติ t-test for crossover โดยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS; * = significant ($p < 0.05$)



ภาพที่ 7 ระดับไตรกลีเซอไรด์ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล (A) และยาหลอก (B) นาน 4 สัปดาห์; NS = non-significant ($p > 0.05$); ¥ = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; %change = ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์; § = เมื่อเปรียบเทียบระหว่างเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลกับยาหลอกโดยใช้สถิติ t-test for crossover โดยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS



ภาพที่ 8 ระดับ HDL-C ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอล (A) และยาหลอก (B) นาน 4 สัปดาห์; NS = non-significant ($p>0.05$); \yen = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; %change = ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับ HDL-C; \S = เมื่อเปรียบเทียบระหว่างเรดยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลกับยาหลอกโดยใช้สถิติ t-test for crossover โดยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS

3. ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก

3.1 ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

ตารางที่ 18 แสดงผลการตรวจระดับเอนไซม์ AST, ALT และ CK เมื่อผู้ป่วยได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล ครบ 4 สัปดาห์ ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับและกล้ามเนื้อ จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่พบผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ตับ AST, ALT หรือระดับ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ โดยระดับเอนไซม์ตับ AST และ ALT มีค่าลดลงเล็กน้อยจากค่าตั้งต้นโดยลดลงจาก 21.21 ± 5.87 และ 22.57 ± 10.99 ยูนิต/ลิตร เหลือ 19.36 ± 3.89 และ 20.79 ± 7.53 ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.072$) และ ($p=0.199$) ตามลำดับ ส่วนระดับเอนไซม์ CK พบว่ามีค่าลดลงจากค่าตั้งต้น โดยลดลงจาก 162.86 ± 115.67 เหลือ 125.79 ± 44.21 ยูนิต/ลิตร แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.200$) เช่นกัน

ตารางที่ 18 ผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ เมื่อได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล ครบ 4 สัปดาห์

Laboratory test (normal range) Unit/L ^a	ค่าเฉลี่ย \pm SD (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)		mean absolute change [95% CI]	p-value ^b
	สัปดาห์ที่ 0 (N = 14)	สัปดาห์ที่ 4 (N = 14)		
	AST (5-35)	21.21 ± 5.87 (14,32)		
ALT (0-40)	22.57 ± 10.99 (10,47)	20.79 ± 7.53 (11,33)	1.79 [(-1.06) – 4.63]	0.199 ^{NS}
CK (30-190)	162.86 ± 115.67 (48,424)	125.79 ± 44.21 (48,185)	37.07 [(-22.31) – 96.45]	0.200 ^{NS}

AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; CK = creatine kinase; Scr = serum creatinine

a ค่าอ้างอิงทางห้องปฏิบัติการในผู้ใหญ่ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

b ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของระดับ AST, ALT และ CK ในผู้ป่วยที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล เปรียบเทียบกับที่ 0 และ 4 สัปดาห์; NS = non-significant

เมื่อผู้ป่วยได้รับยาหลอกครบ 4 สัปดาห์พบว่า ระดับเอนไซม์ตับ AST และ ALT มีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหลังจากค่าตั้งต้น โดยเพิ่มขึ้นจาก 20.93 ± 4.63 และ 21.86 ± 8.25 ยูนิต/ลิตร เป็น 21.07 ± 4.27 และ 23.07 ± 8.58 ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.863$) และ ($p=0.308$) ตามลำดับ ส่วนระดับเอนไซม์ CK พบว่ามีค่าลดลงจากค่าตั้งต้น โดยลดลงจาก 147.57 ± 114.48 เหลือ 139.43 ± 62.13 ยูนิต/ลิตร แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.642$) ดังแสดงในตารางที่ 19

ตารางที่ 19 ผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ เมื่อได้รับยาหลอกครบ 4 สัปดาห์

Laboratory test (normal range) Unit/L ^a	ค่าเฉลี่ย \pm SD (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)		mean absolute change [95% CI]	p-value ^b
	สัปดาห์ที่ 0 (N = 14)	สัปดาห์ที่ 4 (N = 14)		
	AST (5-35)	20.93 ± 4.63 (14,29)		
ALT (0-40)	21.86 ± 8.25 (9,36)	23.07 ± 8.58 (11,39)	-1.21 [(-3.69) – 1.26]	0.308 ^{NS}
CK (30-190)	147.57 ± 114.48 (48,385)	139.43 ± 62.13 (59,276)	8.14 [(-28.82) – 45.11]	0.642 ^{NS}

AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; CK = creatine kinase; Scr = serum creatinine

a = ค่าอ้างอิงทางห้องปฏิบัติการในผู้ใหญ่ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

b ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean \pm SD ของระดับ AST, ALT และ CK ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเปรียบเทียบกับที่ 0 และ 4 สัปดาห์; NS = non-significant

3.2 ผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อเปรียบเทียบระหว่างได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก

เมื่อนำผลการทำงานของตับและกล้ามเนื้อ ได้แก่ระดับเอนไซม์ AST, ALT และ CK หลังจากที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์ และยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 14 รายหลังจากการข้ามกลุ่มการรักษาไม่วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ two periods crossover analysis โดยผลจากช่วงเวลา (period effects) และผลสืบเนื่องมาจากยาเดิม (carryover effects) ของการรักษาทั้ง 2 ชนิดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล

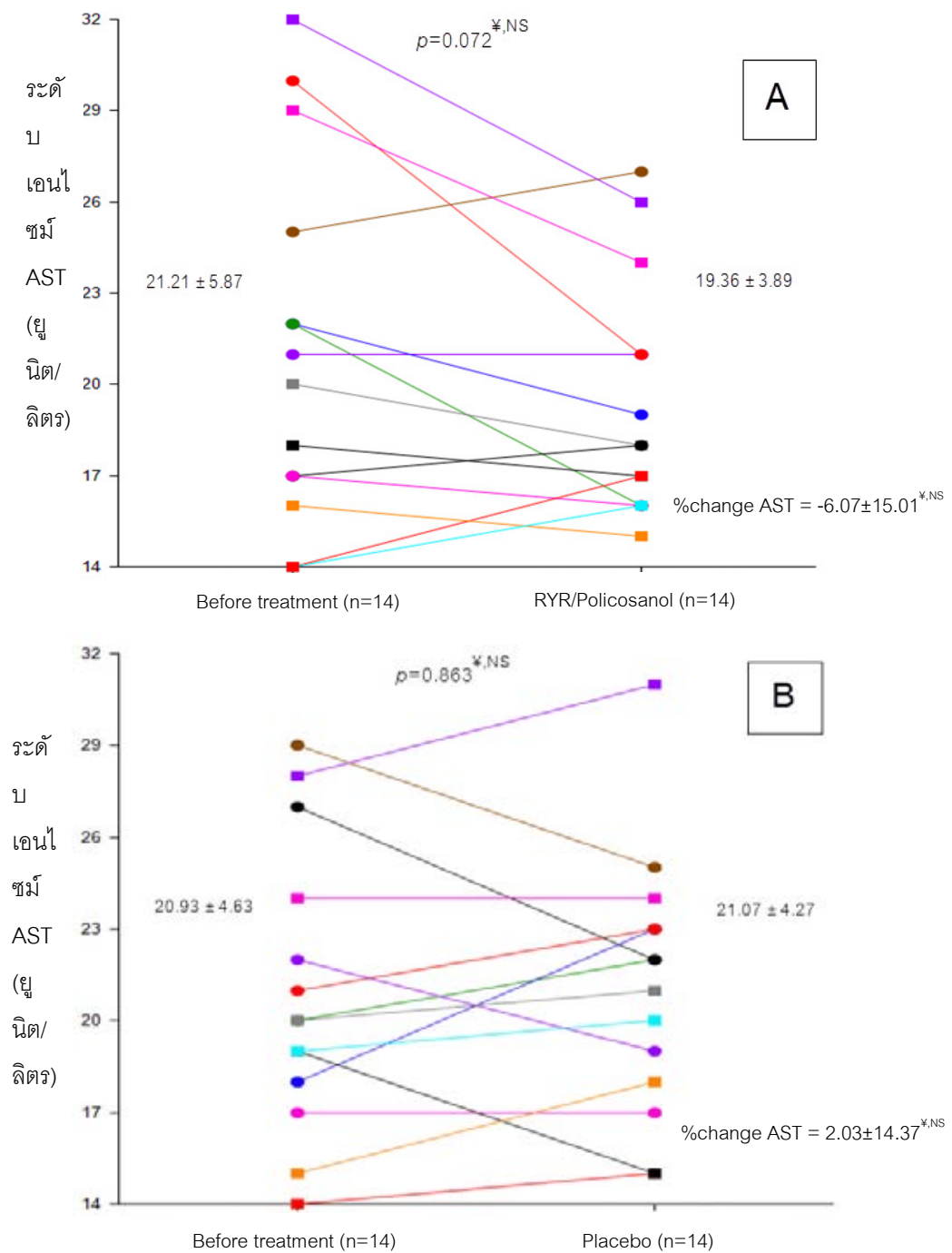
นั้น มีระดับเอนไซม์ AST, ALT และ CK น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังตารางที่ 20 และภาพที่ 9, 10 และ 11

ตารางที่ 20 ระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อเปรียบเทียบระหว่างเรดอีสต์โรซ/โพลีโคซานอล กับยาหลอก

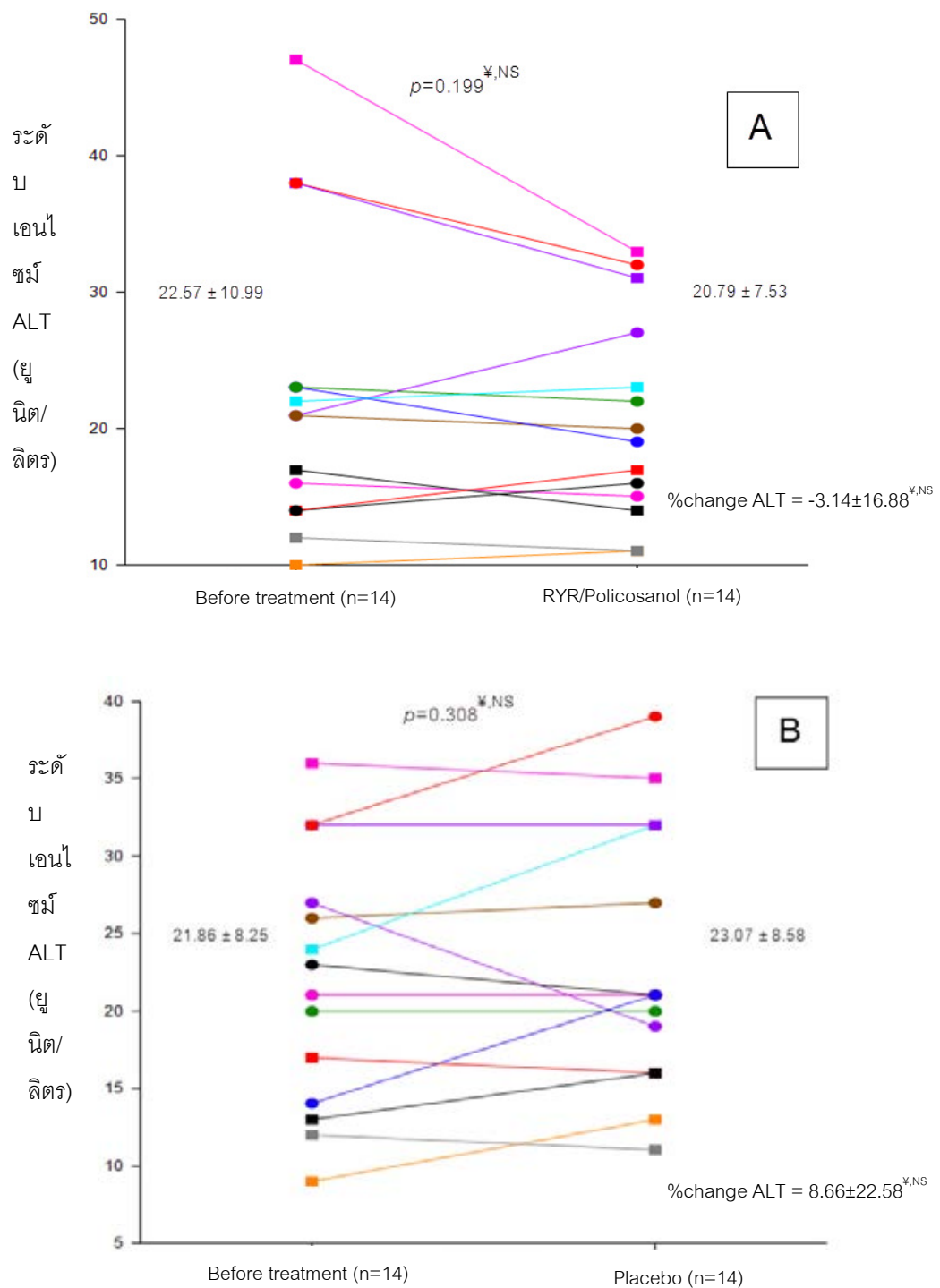
ระดับเอนไซม์ (หน่วย/ลิตร)	Mean \pm SD		p-value ^a
	เรดอีสต์โรซ/โพลีโคซานอล	ยาหลอก	
AST	19.36 \pm 3.89	21.07 \pm 4.27	0.052 ^{NS}
ALT	20.79 \pm 7.53	23.07 \pm 8.58	0.087 ^{NS}
CK	125.79 \pm 44.21	139.43 \pm 62.13	0.370 ^{NS}

SD = standard deviation; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; CK = creatine kinase

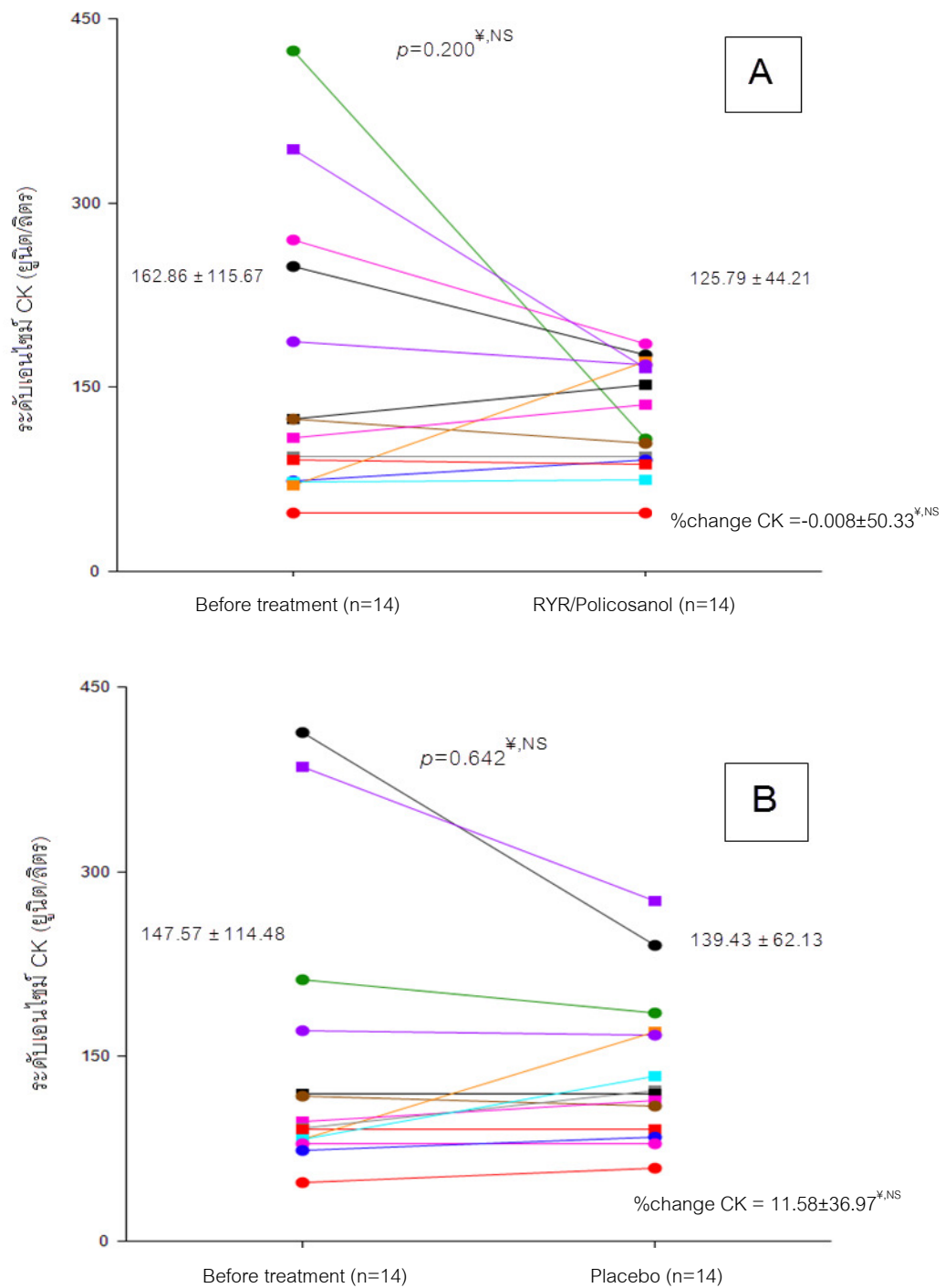
a ใช้สถิติ t test for crossover analysis ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS เปรียบเทียบ mean \pm SD ของระดับ AST, ALT และ CK ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับเรดอีสต์โรซ/โพลีโคซานอล และยาหลอก; NS = Non-significant



ภาพที่ 9 ระดับเอนไซม์ AST ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล (A) และยาหลอก (B) นาน 4 สัปดาห์; NS = non-significant ($p>0.05$); ¥ = เมื่อเปรียบเทียบค่าตั้งต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; %change = ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ AST



ภาพที่ 10 ระดับเอนไซม์ ALT ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล (A) และยาหลอก (B) นาน 4 สัปดาห์; NS = non-significant ($p>0.05$); ¥ = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; %change = ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ ALT



ภาพที่ 11 ระดับเอนไซม์ CK ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล (A) และยาหลอก (B) นาน 4 สัปดาห์; NS = non-significant ($p > 0.05$); ¥ = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; %change = ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ CK

4. ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ หลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก

4.1 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ หลังได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

เมื่อนำข้อมูลระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับครีเอตินินในเลือด, ความดันโลหิตขณะที่หัวใจบีบตัว, ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว และค่าดัชนีมวลกาย หลังผู้ป่วยได้รับเรตยีสต์ไรซ์ และยาหลอกนาน 4 สัปดาห์ มาเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้นโดยใช้ pair t-test พบว่าค่าผลตรวจดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าตั้งต้น ($p>0.05$) ในผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ดังแสดงในตารางที่ 21

4.2 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ เปรียบเทียบระหว่างได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล กับยาหลอก

เมื่อนำผลตรวจอื่น ๆ ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับครีเอตินินในเลือด, ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว, ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว และค่าดัชนีมวลกาย หลังจากที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์ และยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 14 รายหลังจากการข้ามกลุ่มการรักษาามาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ 2-period crossover analysis โดยผลจากช่วงเวลา (period effects) และผลสืบเนื่องมาจากยาเดิม (carryover effects) ของการรักษาทั้ง 2 ชนิด ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 22

ตารางที่ 21 ผลการตรวจระดับระดับน้ำตาลในเลือด และผลตรวจอื่นๆ เมื่อได้รับยาครบ 4 สัปดาห์ระหว่างเวดจ์/โพลิโคซานอล กับยาหลอก

ผลตรวจ	ค่าเฉลี่ย ±SD (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)		mean absolute change [95% CI]	p-value ^b	ค่าเฉลี่ย ±SD (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)		mean absolute change [95% CI]	p-value ^b
	เวดจ์/โพลิโคซานอล				ยาหลอก			
	สัปดาห์ที่ 0 (N = 14)	สัปดาห์ที่ 4 (N = 14)			สัปดาห์ที่ 0 (N = 14)	สัปดาห์ที่ 4 (N = 14)		
FBG	111.50 ± 23.11 (89,156)	110.64 ± 25.43 (84,181)	0.86 [(-8.62) – 10.34]	0.848 ^{NS}	110.64 ± 29.18 (83,198)	110.36 ± 28.98 (86,198)	0.29 [(-3.31) – 3.88]	0.866 ^{NS}
Scr	0.85 ± 0.18 (0.59,1.21)	0.86 ± 0.16 (0.64,1.13)	-0.01 [(-0.07) – 0.04]	0.518 ^{NS}	0.85 ± 0.16 (0.59,1.12)	0.87 ± 0.18 (0.59,1.18)	-0.02 [(-0.06) – 0.20]	0.273 ^{NS}
SBP ^a	131.71 ± 6.54 (120,139)	131.71 ± 4.70 (125,142)	0.00 [(-3.38) – 3.38]	1.000 ^{NS}	130.79 ± 8.50 (114,142)	129.79 ± 7.24 (118,140)	1.00 [(-1.89) – 3.89]	0.468 ^{NS}
DBP ^a	80.36 ± 5.47 (70,92)	79.36 ± 3.82 (72,88)	1.00 [(-0.47) – 2.47]	0.165 ^{NS}	79.50 ± 7.74 (64,90)	79.93 ± 5.85 (70,88)	-0.43 [(-2.99) – 2.14]	0.724 ^{NS}
BMI	25.44 ± 5.59 (19.15,41.44)	25.39 ± 5.43 (18.90,40.80)	0.05 [(-0.09) – 0.20]	0.461 ^{NS}	25.46 ± 5.35 (19.10,41.00)	25.53 ± 5.31 (18.90,40.58)	-0.07 [(-0.24) – 0.99]	0.389 ^{NS}

SD = standard deviation; FBG = fasting blood glucose (mg/dL); Scr = serum creatinine (mg/dL); SBP = systolic blood pressure (mmHg); DBP = diastolic blood pressure (mmHg); BMI = body mass index (kg/m²)

a = ความดันโลหิตขณะวัดที่โรงพยาบาล (office blood pressure)

b ใช้สถิติ paired t-test เปรียบเทียบ mean±SD ของระดับ FBG, Scr, SBP, DBP และ BMI ก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยเวดจ์/โพลิโคซานอลและยาหลอก; NS = Non significant

ตารางที่ 22 ผลการทำงานของไตและค่าผลตรวจอื่น ๆ เปรียบเทียบระหว่างเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล
นอลกับยาหลอก

ผลตรวจ	Mean ± SD		p-value ^a
	เรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล	ยาหลอก	
FBG (mg/dL)	110.64 ± 25.43	110.36 ± 28.98	0.945 ^{NS}
Scr (mg/dL)	0.86 ± 0.16	0.87 ± 0.18	0.723 ^{NS}
SBP (mmHg)	131.71 ± 4.70	129.79 ± 7.24	0.219 ^{NS}
DBP (mmHg)	79.36 ± 3.82	79.93 ± 5.85	0.703 ^{NS}
BMI (kg/m ²)	25.39 ± 5.43	25.53 ± 5.31	0.057 ^{NS}

SD = standard deviation; FBG = fasting blood glucose; Scr = serum creatinine; SBP = systolic blood pressure;

DBP = diastolic blood pressure; BMI = body mass index

a ใช้สถิติ t test for crossover analysis ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS เปรียบเทียบ mean±SD ของระดับ FBG, Scr, SBP, DBP และ BMI ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอก; NS = Non significant

5. อาการไม่พึงประสงค์จากยา และความร่วมมือในการรักษา

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้มีการสอบถามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ทุก 1 สัปดาห์ หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลและยาหลอก และการสอบถามเมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด จากจำนวนผู้ป่วย 14 รายที่ได้รับเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลและยาหลอก ไม่พบผู้ป่วยรายใดที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

จากการติดตามความร่วมมือในการกินเรตยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล วันละ 1 ครั้ง ครั้งละ 2 แคปซูล ก่อนนอน และกินยาหลอกวันละ 1 ครั้ง ครั้งละ 2 แคปซูล ก่อนนอน โดยวิธีนับแคปซูลยาที่เหลือหลังจากครบ 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 14 รายกินยาครบทุกวัน ไม่มีผู้ป่วยรายใดลืมกินยา

บทที่ 5

อภิปรายผล

1. อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบข้ามกลุ่มการรักษา เจริญสุขและปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่าย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลต่อระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของเรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลกับยาหลอก ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกและยินยอมเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 14 ราย

1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ร้อยละ 71.5 มีอายุมากกว่า 50 ปี ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการสำรวจสถานะสุขภาพอนามัยของประชากรไทย^[79] โดยจะพบความชุกของผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปมากกว่าช่วงอายุอื่น ๆ ผู้ป่วยร้อยละ 64.3 มีค่าดัชนีมวลกายเกินมาตรฐานคือ ตั้งแต่ 23 กิโลกรัม/ตารางเมตร โดยมีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในช่วง 25.0 – 29.9 กิโลกรัม/ตารางเมตรมากที่สุด ตามเกณฑ์การแบ่งค่าดัชนีมวลกายในผู้ป่วยชาวเอเชียขององค์การอนามัยโลก^[78] ผู้ป่วยจะจัดว่าเป็นโรคอ้วน (obesity) ซึ่งสอดคล้องกับพฤติกรรมการออกกำลังกายที่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 57.1 ออกกำลังกายน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์

ประวัติการเจ็บป่วยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา พบว่าผู้ป่วยมีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วยมากที่สุดคือร้อยละ 71.4 รองลงมาคือโรคเบาหวาน ร้อยละ 35.7 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของซุติพร^[80] และสุวิมล^[81] ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงเช่นกันพบว่า โรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมส่วนใหญ่คือ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 90 และ 75 และโรคเบาหวานร้อยละ 25.7 และ 27.5 ตามลำดับ โดยทั้งโรคความดันโลหิตสูงและเบาหวานจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ^[8]

1.2 ผลการลดระดับไขมันในเลือด

จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลขนาด 200/10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ มีระดับคอเลสเตอรอลรวมและระดับ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับระดับพื้นฐาน โดยลดระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ได้เฉลี่ยร้อยละ 8.49 และ 13.12 ตามลำดับ ส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์และ HDL-C ไม่พบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Caputi และคณะ^[72] ที่ศึกษาผลของการลดระดับคอเลสเตอรอลในผู้ป่วยชาวอิตาลีที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง โดยได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล 200/10 มิลลิกรัมต่อวันควบคู่กับการควบคุมอาหาร เป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ การศึกษาดังกล่าวพบการเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน คือลดลงร้อยละ 17.7 และ 18.6 ตามลำดับ ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์และ HDL-C ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การศึกษาของ Guardamagna และคณะ^[71] ศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 8-16 ปี โดยได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล 200/10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์จากนั้นข้ามกลุ่มการรักษาให้ได้รับยาหลอกอีก 8 สัปดาห์ พบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับเวดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลมีระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ลดลงร้อยละ 18.5 และ 25.1 ตามลำดับ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ^[52, 82-85] ในผู้ป่วยที่ได้รับเวดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลขนาด 200-600 และ 10-12 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4-16 สัปดาห์ พบว่ามีระดับคอเลสเตอรอลรวมลดลงร้อยละ 12-21.4 และ LDL-C ลดลงร้อยละ 14.3-31 เมื่อเทียบกับระดับพื้นฐานก่อนได้รับการรักษา โดยที่ระดับไตรกลีเซอไรด์และ HDL-C ไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น

เวดยีสต์ไรซ์มีส่วนประกอบที่สำคัญคือ monacolin K หรือ lovastatin จากการศึกษาพบว่า monacolin K ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) reductase ซึ่งมีผลทำให้ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดลดลง^[47, 48] การศึกษาทางคลินิกพบว่า การให้เวดยีสต์ไรซ์ขนาด 2.4-3.6 กรัมต่อวัน โดยมี monacolin K 10-15 มิลลิกรัม สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้เทียบเท่ากับการให้ยา lovastatin ขนาด 20-40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยส่วนประกอบอื่น ๆ ของเวดยีสต์ไรซ์ ได้แก่ กรดไขมันไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) และ

phytosterols นั้นจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด ทำให้เรดยีสต์ไรซ์สามารถให้ผลการลดระดับไขมันในเลือดได้ดีขึ้นอีกด้วย^[20]

การศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลในการใช้เรดยีสต์ไรซ์ ซึ่งมี monacolin K เป็นส่วนประกอบ 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยคอเลสเตอรอลในเลือดสูง สามารถลดระดับ LDL-C ได้ ถึงร้อยละ 20-33^[20, 22, 23, 32, 53] ในขณะที่การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 13.12 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาอื่น ๆ อาจเนื่องมาจากเรดยีสต์ไรซ์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้มีส่วนประกอบของ monacolin K น้อยกว่าการศึกษาอื่น ๆ โดยพบว่ามี monacolin K เพียง 3 มิลลิกรัมต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับ จึงมีผลทำให้ระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ลดลงน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา

การศึกษาของ Li และคณะ^[50] ศึกษาเปรียบเทียบการให้เรดยีสต์ไรซ์ขนาด 1,200 กับ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) โดยมี monacolin K เป็นส่วนประกอบ 10 และ 20 มิลลิกรัมตามลำดับ พบว่าการให้เรดยีสต์ไรซ์ขนาด 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 14 วัน สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ได้ร้อยละ 22 และ 32 ตามลำดับ ซึ่งมากกว่าการให้ขนาด 1,200 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งลดได้ร้อยละ 13 และ 23 ตามลำดับ โดยที่ทั้งสองขนาดไม่พบความแตกต่างของระดับ HDL-C

ถึงแม้ว่าขนาดของเรดยีสต์ไรซ์ที่มากขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์กับการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือด การศึกษาของ Gordon และคณะ^[86] จึงได้มีการศึกษาหาปริมาณสารสำคัญคือ monacolin K ที่พบในผลิตภัณฑ์เรดยีสต์ไรซ์ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อแคปซูลที่มีวางจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา ทั้งสิ้น 12 ผลิตภัณฑ์ พบว่าขนาดของเรดยีสต์ไรซ์ที่เท่ากันคือ 600 มิลลิกรัมต่อแคปซูล มีจำนวนของ monacolin K ที่แตกต่างกันออกไป โดยพบว่ามีจำนวนตั้งแต่ 0.1 – 10.09 มิลลิกรัมต่อแคปซูล ทั้งนี้จำนวนที่แตกต่างกันของ monacolin K ในผลิตภัณฑ์เรดยีสต์ไรซ์นั้นอาจเนื่องมาจากกระบวนการเพาะเลี้ยงเชื้อรา *Monascus purpureus* สภาวะการหมักเชื้อรากับข้าว อุณหภูมิ ความสมดุลทางกรดต่าง สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้ล้วนแต่เป็นสาเหตุให้ผลิตภัณฑ์เรดยีสต์ไรซ์มีปริมาณสารสำคัญคือ monacolin K ที่แตกต่างกันออกไป

ส่วนประกอบที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ โพลีโคซานอล จากการศึกษที่ผ่านมาพบว่าโพลีโคซานอลขนาด 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลด LDL-C ได้ร้อยละ 21-29^[35] จากการศึกษาของ Menedez และคณะ^[54, 55] พบว่าโพลีโคซานอลลดการสร้างและเพิ่มการทำลายของ

Hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-Co A reductase) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในวิถีการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล แต่จากการศึกษาที่ผ่านมายังมีบางการศึกษาที่มีผลที่ขัดแย้งของการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือด โดยการศึกษาของ Dulin^[87] และ Greyling^[88] พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโพลิโคซานอลขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับนั้น ไม่พบความแตกต่างของระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C ในเลือด เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งผลต่อการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของโพลิโคซานอลนั้น ยังไม่เป็นที่แน่ชัด

การประเมินผลการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของการรักษาด้วยเรตยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลยังมีข้อควรคำนึงหลายประการ เนื่องจากการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของแต่ละบุคคลนั้นมีปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องเป็นอย่างมาก เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย ภาวะเครียด^[14] การศึกษานี้พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวม, LDL-C, ไตรกลีเซอไรด์ และ HDL-C นั้นมีความแปรปรวนสูงซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยดังที่กล่าวมา และการศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ไม่ได้มีการควบคุมหรือจำกัดการรับประทานอาหาร และการออกกำลังกายของผู้ป่วย ทำให้ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของผู้ป่วยแตกต่างกันออกไป

1.3 อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา

อาการไม่พึงประสงค์จากเรตยีสต์ไรซ์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ มึนงง ไม่สบายท้อง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้นั้น คือการทำลายกล้ามเนื้อ ผลต่อการทำงานของตับและไต เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม statins^[18] และอาการไม่พึงประสงค์จากโพลิโคซานอลที่อาจพบได้แก่ น้ำหนักลด ปัสสาวะบ่อยและมาก นอนไม่หลับ รับประทานอาหารมาก^[56] ในการศึกษาที่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เรตยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลในขนาด 200/10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ จากการโทรศัพท์สอบถามผู้ป่วยทุก 1 สัปดาห์และการตรวจติดตามผู้ป่วย รวมไปถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ ระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีค่าสูงเกินกว่าค่าปกติ จากการศึกษาของ Guardamagna และคณะ^[71] ที่ศึกษาการใช้เรตยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอลในขนาดเดียวกัน พบว่าผู้ป่วย 3 รายจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 40 ราย มีอาการข้างเคียงได้แก่ ปวดหัว ท้องเสีย และไม่สบายท้อง และอาการดังกล่าวดีขึ้นหลังจากหยุดการใช้เรตยีสต์ไรซ์/โพลิโคซานอล 3 วัน แต่จากการศึกษาดังกล่าวศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 8-16 ปี และระยะเวลาที่ศึกษานานกว่าคือ 8 สัปดาห์ จึงเป็นผลทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้

การศึกษาในผู้ใหญ่ที่มีการใช้เรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลในขนาดเดียวกัน แต่ใช้เวลาทั้งสิ้น 16 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยคอเลสเทอรอลในเลือดสูง 1,223 คน เมื่อสิ้นสุดการศึกษามีผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารร้อยละ 1.23 นอนไม่หลับร้อยละ 0.33 และอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อร้อยละ 0.25^[72]

เรดยีสต์ไรซ์มีสารที่สำคัญในการออกฤทธิ์ลดระดับคอเลสเทอรอลในเลือดคือ monacolin K ซึ่งมีสูตรโครงสร้างเช่นเดียวกับ lovastatin ยาในกลุ่ม Hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-Co A reductase) inhibitors ทำให้อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นเดียวกับยาในกลุ่มสแตตินได้ จากการศึกษาที่ผ่านมาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากเรดยีสต์ไรซ์นั้นมีรายงานในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอื่น ๆ ที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร่วมด้วย ที่พบบ่อยได้แก่ cyclosporine, azole anti-fungals, และยาในกลุ่มสแตติน ซึ่งทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ (myopathy) และมีระดับเอนไซม์ CK สูงขึ้นมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ หรือในบางรายเกิดภาวะ rhabdomyolysis^[49, 89] จากการศึกษาที่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยไม่ได้กินยาหรือผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่เกิดอันตรกิริยากับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลอีกทั้งยังเป็นการศึกษาในระยะสั้นเพียง 4 สัปดาห์

2. ข้อจำกัดในงานวิจัย

2.1 การควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย เป็นการแนะนำให้ควบคุมการรับประทานอาหารตามความเหมาะสมกับโรคที่ผู้ป่วยเป็นและให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารในแต่ละมื้อตามปกติตลอดการศึกษา โดยไม่มีการประเมินพฤติกรรมการบริโภคอาหารและการออกกำลังกายในรูปแบบมาตรฐานร่วมด้วย

2.2 งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาระยะสั้นเพียง 4 สัปดาห์ จึงไม่สามารถศึกษาผลของการลดระดับคอเลสเทอรอลและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยในระยะยาวได้

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย

1. สรุปผลการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบข้ามกลุ่มการรักษา เชนัสุมและปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่าย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลต่อระดับคอเลสเตอรอลในเลือดของเรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลกับยาหลอก ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ณ แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมีนาคม ถึง กรกฎาคม 2556 ทำการสุ่มแบบปกปิด ให้ได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล (แคปซูลละ 100/5 มิลลิกรัม) 2 แคปซูลต่อวัน หรือยาหลอก วันละ 2 แคปซูล นาน 4 สัปดาห์ จากนั้นหยุดการรักษา 4 สัปดาห์ แล้วสลับการรักษาในแต่ละกลุ่มอีก 4 สัปดาห์ มีการประเมินผลการเปลี่ยนแปลงระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อในแต่ละช่วง ดำเนินการเก็บข้อมูลการวิจัยสรุปได้ดังนี้

ผลการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล วันละ 200/10 มิลลิกรัมเทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ระดับคอเลสเตอรอลรวมและ LDL-C แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยที่ระดับไตรกลีเซอไรด์และ HDL-C ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนั้นเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลในขนาดการรักษาและระยะเวลาดังกล่าว ไม่มีผลต่อระดับเอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ ระดับน้ำตาลในเลือด และการทำงานของไต ซึ่งอาจเป็นแนวทางในการนำไปใช้ในผู้ป่วยที่เริ่มมีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงหรือการรักษาควบคู่กับการควบคุมอาหารในผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงต่อไป

2. ข้อเสนอแนะ

2.1 ผลการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดและความปลอดภัยของเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลในการศึกษานี้เป็นการศึกษาในระยะสั้น ควรเพิ่มระยะในเวลากการศึกษาเพื่อดูผลของการลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดรวมไปถึงความปลอดภัยในการใช้ระยะยาวต่อผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลต่อตับและกล้ามเนื้อของผู้ป่วย

2.2 การออกแบบงานวิจัยในอนาคตควรมีการควบคุมปัจจัยที่มีความสำคัญต่อระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ได้แก่พฤติกรรมการบริโภคอาหารและการออกกำลังกายให้มีมาตรฐานในผู้ป่วยที่เข้าร่วมศึกษา

2.3 ผลลัพธ์ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้เป็นผลลัพธ์รูปแบบผสมระหว่างเรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอล ในการศึกษาครั้งต่อไปควรมีการศึกษาแยกผลลัพธ์เพื่อดูผลของการลดระดับคอเลสเตอรอลและความปลอดภัยของสารสำคัญในแต่ละชนิด

2.4 เนื่องจากผลลัพธ์เรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลที่มีวางขายในประเทศไทยปัจจุบันมีราคาค่อนข้างสูง ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในแง่การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ของการใช้เรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลเทียบกับการรักษาโดยใช้ยาลดไขมันในเลือด (lipid lowering agent) เพื่อประเมินความคุ้มค่าโดยพิจารณาตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เพื่อเป็นประโยชน์ต่อตัวผู้ป่วยและมีความคุ้มค่าเพียงพอที่จะแนะนำให้ผู้ป่วยได้ใช้

รายการอ้างอิง

- [1] Talbert, R. Hyperlipidemia. In Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G., Matzke, R., Well, B., and Posey, L. (eds.), Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, pp.395-417. New York: Mc Graw Hill, 2002.
- [2] Roger, V.L., et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation 123 (Feb 1 2011): e18-e209.
- [3] สำนักงานสถิติแห่งชาติ. รายงานด้านสุขภาพ สำนักงานสถิติแห่งชาติ ตาราง 2 จำนวนและอัตราตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามกลุ่มอายุ เพศ และสาเหตุ พ.ศ. 2553 [online]. 2010. Available from: http://bps.ops.moph.go.th/Healthinformation/statistic53/2.3.3_53.pdf. [2012, September 21]
- [4] Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 339 (Nov 5 1998): 1349-57.
- [5] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 360 (Jul 6 2002): 7-22.
- [6] Downs, J.R., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 279 (May 27 1998): 1615-22.
- [7] McKenny, J. Dyslipidemias, atherosclerosis and coronary heart disease. In Koda-Kimble, M., Yoang, L., Kradjan, W., and Guglielmo, B. (eds.), Applied therapeutics: the clinical use of drugs, 8 ed. pp. 13.1-43. Philadelphia(PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [8] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of

- High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285 (May 16 2001): 2486-97.
- [9] Grundy, S.M., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 110 (Jul 13 2004): 227-39.
- [10] Reiner, Z., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 32 (Jul 2011): 1769-818.
- [11] LaRosa, J.C., He, J., and Vupputuri, S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 282 (Dec 22-29 1999): 2340-6.
- [12] Mahley, R., and Bersot, T. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemias. In Hardman, J., and Limbird, L. (eds.), Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, pp.971-1002. New York: Mc Graw-Hill, 2002.
- [13] สุรกีจ นาทีสุวรรณ. Novel therapeutic agents in the management of dyslipidemia. In สุวัฒน์นา จุฬารัตนพจนทล, และ เนติ สุขสมบุรณ์ (บรรณาธิการ), Advances in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics, หน้า 1-11. กรุงเทพมหานคร: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2546.
- [14] วิทยา ศรีมาตา. ภาวะไขมันในเลือดสูง. ใน: วิทยา ศรีมาตา (บรรณาธิการ), โรคต่อมไร้ท่อ และเมตาบอลิซึม, หน้า 317-347. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ 21 เซ็นจูรี่, 2540.
- [15] Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 288 (Dec 18 2002): 2998-3007.
- [16] Collins, R., Armitage, J., Parish, S., Sleight, P., and Peto, R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people

- with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 361 (Jun 14 2003): 2005-16.
- [17] Bays, H. Statin Safety: An Overview and Assessment of the Data—2005. The American Journal of Cardiology 97 (Apr 17 2006): S6-S26.
- [18] Monograph. *Monascus purpureus* (red yeast rice). Altern Med Rev 9 (Jun 2004): 208-10.
- [19] กรรท สุนทรกุล, สุกานดา วิชิตพันธ์, และ คณิต วิชิตพันธ์. โมนัสคัส : ราแดงที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพ. วารสารศูนย์บริการวิชาการ 18 (2553): 4-7.
- [20] Heber, D., Yip, I., Ashley, J.M., Elashoff, D.A., Elashoff, R.M., and Go, V.L. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. Am J Clin Nutr 69 (Feb 1999): 231-6.
- [21] Klimek, M., Wang, S., and Ogunkanmi, A. Safety and efficacy of red yeast rice (*Monascus purpureus*) as an alternative therapy for hyperlipidemia. P.T 34 (Jun 2009): 313-27.
- [22] Shen, Z., et al. Prospective study of xuezhikang of treatment of primary hyperlipidemia. Am J Chin Nutr 76 (1996): 156-7.
- [23] Wang, J., et al. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. Current Therapeutic Research 58 (1997): 964-78.
- [24] Venero, C.V., Venero, J.V., Wortham, D.C., and Thompson, P.D. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. Am J Cardiol 105 (Mar 1 2010): 664-6.
- [25] Halbert, S.C., et al. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. Am J Cardiol 105 (Jan 15 2010): 198-204.
- [26] Mak, K., Ching, C., Mukundan, N., Sim, S., Gao, H., and Wong, H. A randomized, parallel, double-blind study comparing the lipid lowering effect of xuezhikang (lipascor) with simvastatin in asymptomatic patients with hyperlipidaemia. ASEAN Heart Journal 13 (2005): 15-20.

- [27] Wenrong, K., et al. Xuezhikang in treating primary hyperlipidemia. Chin J Intern Med 37 (1998): 19-21.
- [28] Ye, P., et al. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study. J Am Geriatr Soc 55 (Jul 2007): 1015-22.
- [29] Zhao, S.P., et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, reduces cardiovascular events in type 2 diabetes patients with coronary heart disease: subgroup analysis of patients with type 2 diabetes from China coronary secondary prevention study (CCSPS). J Cardiovasc Pharmacol 49 (Feb 2007): 81-4.
- [30] Li, J.J., et al. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). J Clin Pharmacol 49 (Aug 2009): 947-56.
- [31] Lu, Z., et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 101 (Jun 15 2008): 1689-93.
- [32] Lin, C.C., Li, T.C., and Lai, M.M. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. Eur J Endocrinol 153 (Nov 2005): 679-86.
- [33] Gheith, O., Sheashaa, H., Abdelsalam, M., Shoeir, Z., and Sobh, M. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with secondary hyperlipidemia. Clin Exp Nephrol 12 (Jun 2008): 189-94.
- [34] Irmak, S., Dunford, N., and Milligan, J. Policosanol contents of beeswax, sugar cane and wheat extracts. Food Chem 95 (2006): 312-8.
- [35] Hargrove, J.L., Greenspan, P., and Hartle, D.K. Nutritional significance and metabolism of very long chain fatty alcohols and acids from dietary waxes. Exp Biol Med 229 (Mar 2004): 215-26.

- [36] Menendez, R., et al. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances low density lipoprotein processing in cultured human fibroblasts. Biol Res 27 (1994): 199-203.
- [37] Rendon, A., Rodriguez, M., Lopez, M., Garcia, H., Cajigas, A., and Mas, R. Policosanol : a study of its genotoxicity and teratogenicity in rodents. Toxicol Lett (1992): 249.
- [38] ปิยะมิตร ศรีธรรม. Definition, diagnosis and epidemiology of dyslipidemia. ใน: ฟังใจงามอุโฆษ (บรรณารักษ์), ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, หน้า 7-11. กรุงเทพมหานคร: มาฆของคุณ, 2542.
- [39] Ginsberg, H., and Goldberg, I. Disorders of lipoprotein metabolism. In Braunwald, A., Fauci, J., Martin, D., Kasper, K., Isselbacher, J., and Wilson, S. (eds.), Harrison's principles of internal medicine, 15 ed. pp. 2245-57. New York: Mc Graw-Hill, 2001.
- [40] Grundy, S.M., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 112 (Oct 25 2005): 2735-52.
- [41] Leshner, B. New National Cholesterol Education Program (NCEP) Recommendation. Pharmacist's letter/prescriber's letter 20 (2004).
- [42] Scirica, B. Treatment of elevated cholesterol. Circulation 110 (2005): 360-3.
- [43] Myers, J. Exercise and cardiovascular health. Circulation 107 (2003): e2-5.
- [44] Stone, N., Bilek, S., and Rosenbaum, S. Recent national cholesterol education program adults treatment panel III update: adjustment and options. Am J Cardiol 96 (2005): 52E-9E.
- [45] Journoud, M., and Jones, P.J. Red yeast rice: a new hypolipidemic drug. Life Sci 74 (Apr 16 2004): 2675-83.
- [46] นันทฎาร์ ชัยมงคล. สภาวะการผลิตตรงควัตถุสีแดงและโมนาโคลิน เค จากเชื้อรา *Monascus purpureus*. วิทยานิพนธ์ปริญญาามหาบัณฑิต, สาขาวิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการอาหาร คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2546.

- [47] Man, R.Y., Lynn, E.G., Cheung, F., Tsang, P.S., and O, K. Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). Mol Cell Biochem 233 (Apr 2002): 153-8.
- [48] Heber, D. Dietary supplement or drug? The case for cholestin. Am J Clin Nutr 70 (Jul 1999): 106-8.
- [49] Prasad, G.V., Wong, T., Meliton, G., and Bhaloo, S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. Transplantation 74 (Oct 27 2002): 1200-1.
- [50] Li, J.J., Hu, S.S., Fang, C.H., Hui, R.T., Miao, L.F., and Yang, Y.L. Effect of xuezhikang, an extract of cholestin, on lipid profile and C-reactive protein: a short-term time course study in patients with stable angina. China Chemical Acta 352 (2005): 217-24.
- [51] Qin, S., Zhang, W., and Qi, P. Elderly patients with primary hyperlipidemia benefited from treatment with a *Monascus purpureus* rice preparation: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. 39th Annual Conference on Cardiovascular Epidemiology and Prevention 1999 : 24-7.
- [52] Marazzi, G., et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. Adv Ther 28 (Dec 2011): 1105-13.
- [53] Becker, D.J., Gordon, R.Y., Halbert, S.C., French, B., Morris, P.B., and Rader, D.J. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. Ann Intern Med 150 (Jun 16 2009): 830-9, W147-9.
- [54] Menendez, R., Amor, A.M., Gonzalez, R.M., Fraga, V., and Mas, R. Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. Biol Res 29 (1996): 253-7.
- [55] Menendez, R., et al. Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. Arch Med Res 32 (Jan-Feb 2001): 8-12.
- [56] Monograph. Policosanol. Altern Med Rev 9 (Sep 2004): 312-7.

- [57] Arruzazabala, M.L., Valdes, S., Mas, R., Carbajal, D., and Fernandez, L.
Comparative study of policosanol, aspirin and the combination therapy
policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers.
Pharmacol Res 36 (Oct 1997): 293-7.
- [58] Aneiros, E., et al. Effect of successive dose increases of policosanol on the lipid
profile and tolerability of treatment. Current Therapeutic Research 54 (Sep
1993): 304-12.
- [59] Aneiros, E., et al. Effect of policosanol in lowering cholesterol levels in patients with
type II hypercholesterolemia. Current Therapeutic Research 56 (Feb 1995):
176-82.
- [60] Pons, P., et al. Efficacy and safety of policosanol in patients with primary
hypercholesterolemia. Current Therapeutic Research 52 (Oct 1992): 507-
13.
- [61] Pons, P., et al. One-year efficacy and safety of policosanol in patients with type II
hypercholesterolemia. Current Therapeutic Research 55 (Sep 1994): 1084-
92.
- [62] Janikula, M. Policosanol: a new treatment for cardiovascular disease? Altern Med
Rev 7 (Jun 2002): 203-17.
- [63] Crespo, N., Alvarez, R., Más, R., Illnait, J., Fernández, L., and Fernández, J.C.
Effects of policosanol on patients with non—insulin-dependent diabetes
mellitus and hypercholesterolemia: a pilot study. Current Therapeutic
Research 58 (Jan 1997): 44-51.
- [64] Crespo, N., Illnait, J., Mas, R., Fernandez, L., Fernandez, J., and Castano, G.
Comparative study of the efficacy and tolerability of policosanol and
lovastatin in patients with hypercholesterolemia and noninsulin dependent
diabetes mellitus. Int J Clin Pharmacol Res 19 (1999): 117-27.
- [65] Torres, O., Agramonte, A.J., Illnait, J., Mas Ferreiro, R., Fernandez, L., and
Fernandez, J.C. Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with
policosanol. Diabetes Care 18 (Mar 1995): 393-7.

- [66] Zardoya, R., et al. Effects of policosanol on hypercholesterolemic patients with abnormal serum biochemical indicators of hepatic function. Current Therapeutic Research 57 (Jul 1996): 568-77.
- [67] Ortensi, G., Julio, G., Hector, V., and Pedro A, T. A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. Current Therapeutic Research 58 (Jun 1997): 390-401.
- [68] Castano, G., et al. Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients. Int J Clin Pharmacol Res 19 (1999): 105-16.
- [69] Castaño, G., Más, R., Fernández, J.C., Fernández, L., Alvarez, E., and Lezcay, M. Efficacy and tolerability of policosanol compared with lovastatin in patients with type II hypercholesterolemia and concomitant coronary risk factors. Current Therapeutic Research 61 (Mar 2000): 137-46.
- [70] Castano, G., et al. Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolaemia. Drugs Aging 20 (2003): 153-63.
- [71] Guardamagna, O., Abello, F., Baracco, V., Stasiowska, B., and Martino, F. The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. Nutr Metab Cardiovasc Dis 21 (Jun 2011): 424-9.
- [72] Caputi, A., and Benvenuti, C. Improving the diet efficacy in hypercholesterolemic subjects with red yeast rice plus policosanols. L'Internista/Medicina Clinica 16 (2008): 53-60.
- [73] Coenzyme Q10. Monograph. Altern Med Rev 12 (Jun 2007): 159-68.
- [74] Kidd, P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. Altern Med Rev 16 (Dec 2011): 355-64.
- [75] Folic acid. Monograph. Altern Med Rev 10 (Sep 2005): 222-9.

- [76] ปิยลัมพร หะวานนท์ และ วสันต์ ปัญญาแสง. การพิจารณาขนาดตัวอย่าง. ใน: พิเชษฐ สัมปทานุกุล. (บรรณาธิการ), หลักการทำวิจัยสู่ความสำเร็จในการปฏิบัติ, หน้า 255-271. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2554.
- [77] Friedewald, W.T., Levy, R.I., and Fredrickson, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18 (Jun 1972): 499-502.
- [78] Gill, T. Epidemiology and health impact of obesity: an Asia Pacific perspective. Asia Pac J Clin Nutr 15 (2006): 3-14.
- [79] สาธารณสุข, กระทรวง. การรายงาน การประเมินสถานการณ์โรคและปัจจัยเสี่ยงโรคไม่ติดต่อและการบาดเจ็บ. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สามเจริญพานิชย์, 2549.
- [80] ชูติพร กิตติยาศิษย์. ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโรซิวาสทาทินขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง เทียบกับ 10 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง. วิทยานิพนธ์ปริญญาามหาบัณฑิต, สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย , 2547.
- [81] สุวิมล บวรสุภศรี. การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้โรซิวาสทาทิน 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ 10 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง. วิทยานิพนธ์ปริญญาามหาบัณฑิต, สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 2548.
- [82] Barrat, E., et al. A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. Int J Food Sci Nutr [online]. 2013. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815518> [2013, Jul 10]
- [83] Barrat, E., et al. Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects with untreated moderate hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Nutr [online]. 2012. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23266743> [2013, Jul 10]

- [84] Pirro, M., et al. Nutraceutical combination (red yeast rice, berberine and policosanols) improves aortic stiffness in low-moderate risk hypercholesterolemic patients. PharmaNutrition 1 (Apr 2013): 73-7.
- [85] Ogier, N., et al. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. Eur J Nutr 52 (Mar 2013): 547-57.
- [86] Gordon, R.Y., Cooperman, T., Obermeyer, W., and Becker, D.J. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! Arch Intern Med 170 (Oct 25 2010): 1722-7.
- [87] Dulin, M.F., Hatcher, L.F., Sasser, H.C., and Barringer, T.A. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 84 (Dec 2006): 1543-8.
- [88] Greyling, A., De Witt, C., Oosthuizen, W., and Jerling, J.C. Effects of a policosanol supplement on serum lipid concentrations in hypercholesterolaemic and heterozygous familial hypercholesterolaemic subjects. Br J Nutr 95 (May 2006): 968-75.
- [89] Polsani, V.R., Jones, P.H., Ballantyne, C.M., and Nambi, V. A case report of myopathy from consumption of red yeast rice. J Clin Lipidol 2 (Feb 2008): 60-2.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

แบบบันทึกประวัติและติดตามผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	
Code No. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	อายุ.....ปี อาชีพ.....
.....	
สิทธิการรักษา <input type="checkbox"/>	เบิกได้ <input type="checkbox"/> ชำระเงิน <input type="checkbox"/> บัตรทอง <input type="checkbox"/> ประกันสังคม <input type="checkbox"/>
สถานภาพสมรส <input type="checkbox"/>	โสด <input type="checkbox"/> คู่ <input type="checkbox"/> ม่าย <input type="checkbox"/> หย่าร้าง <input type="checkbox"/> แยกกันอยู่ <input type="checkbox"/>
ประวัติการแพ้ยาหรืออาหาร <input type="checkbox"/>	ไม่แพ้ <input type="checkbox"/> แพ้.....อาการที่พบ.....
สูบบุหรี่ <input type="checkbox"/>	ไม่สูบ <input type="checkbox"/> สูบ.....มวน, ซอง/วัน ดื่มสุรา <input type="checkbox"/>
	ไม่ดื่ม <input type="checkbox"/> ดื่ม.....แก้ว/ขวดต่อวัน
การออกกำลังกาย <input type="checkbox"/>	ไม่ออกเลย <input type="checkbox"/> 1-3 ครั้งต่อสัปดาห์ <input type="checkbox"/> 4-5 ครั้งต่อสัปดาห์ <input type="checkbox"/> ทุกวัน
ประวัติการแพทย์	
โรคประจำตัว	
<input type="checkbox"/>	ภาวะไขมันในเลือดสูง เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
<input type="checkbox"/>	โรคเบาหวาน เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
<input type="checkbox"/>	โรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น โรคหัวใจขาดเลือด เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
<input type="checkbox"/>	โรคความดันโลหิตสูง เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
<input type="checkbox"/>	โรคหลอดเลือดสมอง เช่น หลอดเลือดสมองตีบหรือแตก เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
<input type="checkbox"/>	โรคหลอดเลือดแดงแข็ง เช่น โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
<input type="checkbox"/>	โรคไต เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
<input type="checkbox"/>	โรคตับ เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
<input type="checkbox"/>	โรคอื่น ๆ เป็นมา <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ปี <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> เดือน
ยา/อาหารเสริม/สมุนไพร ที่ได้รับร่วมด้วยขณะนี้	
.....
.....
.....
.....

ผลการตรวจร่างกาย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ข้อมูล	ช่วงที่ 1 ได้รับ.....		ช่วงที่ 2 ได้รับ.....	
	ครั้งที่ 1 (Baseline)	ครั้งที่ 2 (week 4)	ครั้งที่ 3 (Baseline)	ครั้งที่ 4 (week 4)
	วันที่.....	วันที่.....	วันที่.....	วันที่.....
น้ำหนัก (kg)				
ส่วนสูง (m)				
BMI (kg/m ²)				
BP (mmHg)				
FBS (mg/dL)				
TC (mg/dL)				
LDL-C (mg/dL)				
TG (mg/dL)				
HDL-C (mg/dL)				
AST (IU/L)				
ALT (IU/L)				
CK (IU/L)				
Cr (mg/dL)				

ผลการตรวจอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ	ผลการตรวจอาการไม่พึงประสงค์	
	วันที่พบอาการ	การแก้ไข
<input type="checkbox"/> คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดท้อง ท้องอืด ไม่สบายท้อง <input type="checkbox"/> ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย มึนงง <input type="checkbox"/> ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง <input type="checkbox"/> เอนไซม์ AST, ALT, CK > 3 เท่า ของค่าเริ่มต้น <input type="checkbox"/> อื่น ๆ		

สรุปบันทึกการติดตามผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองจากแพทย์ และเข้าร่วมการวิจัย พร้อมทั้งได้ลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอม
เข้าร่วมการวิจัย วันที่.....
2. ผู้ป่วยได้รับยาครั้งที่ 1 วันที่.....
ได้รับผลิตภัณฑ์ RYR/Policosanol Placebo จำนวน.....แคปซูล หลังสิ้นสุดการศึกษาเหลือ....
แคปซูล
3. ผู้ป่วยได้รับยาครั้งที่ 2 วันที่.....
ได้รับผลิตภัณฑ์ RYR/Policosanol Placebo จำนวน.....แคปซูล หลังสิ้นสุดการศึกษาเหลือ....
แคปซูล
4. สรุปผลการใช้ยาของผู้ป่วย
 - ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยา ครั้ง วันที่
 - ผู้ป่วยจำเป็นต้องออกจากกรวิจัยวันที่.....เนื่องจาก
 - ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น มีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือปวดท้อง
จนผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการดังกล่าวได้
 - ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ตับ AST, ALT หรือ CK เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติเมื่อเริ่มการศึกษา
 - ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับผลิตภัณฑ์ red yeast rice ร่วมในระหว่างการทำวิจัย
เช่น cyclosporine, erythromycin, gemfibrozil, itraconazole
 - ผู้ป่วยที่รับประทานไขมันในเลือดชนิดอื่นร่วมด้วยในการวิจัย
 - ผู้ป่วยขาดการติดต่อระหว่างกรวิจัย
 - อื่น ๆ

ภญ.ศิรินภา เลขะพันธ์รัตน์

ผู้ทำการวิจัย

ภาคผนวก ข

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเวดจ์สเตโรล/โพลีโคซานอลในการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือด ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

ผู้ทำวิจัย

ชื่อ ภญ.ศรินภา เลขะพันธ์รัตน์
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทรศัพท์ 0-2218-8407 มือถือ 081-633-2277

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

ชื่อ ผศ. ดร.สุธาทิพย์ พิชญ์ไพบูลย์
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทรศัพท์ 0-2218-8407

ชื่อ ผศ. นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์
ที่อยู่ สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ตึกอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330 โทรศัพท์ 0-2256-4184

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับให้เข้าร่วมการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง และก่อนที่ท่านจะตกลงเข้าร่วมโครงการวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยจากครอบครัว เพื่อน และแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลและความเป็นมา

ปัจจุบันผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวนมากไม่สามารถควบคุมระดับไขมันได้ตามเกณฑ์ ส่งผลให้ประชากรจำนวนมากเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของประชากรไทย ซึ่งแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงนั้นจะใช้ระดับของแอลดีแอล คอเลสเตอรอล เป็นเป้าหมายหลักในการรักษา ซึ่งปัจจุบันมีการนำผลิตภัณฑ์ที่ได้จากธรรมชาติเข้ามาเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษามากยิ่งขึ้น ผลิตภัณฑ์เรดยีสต์ไรซ์ หรือข้าวหมักราแดงนี้จะมีส่วนประกอบที่สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ซึ่งในเรดยีสต์ไรซ์มีสารที่ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาลดไขมันในเลือดในกลุ่มสแตตินที่นิยมใช้ในปัจจุบัน

โพลีโคซานอลพบในไข่จากสัตว์และพืชบางชนิด โดยมีการศึกษาถึงประโยชน์ของโพลีโคซานอลพบว่าสามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ ทั้งคอเลสเตอรอลชนิดรวม และแอลดีแอลคอเลสเตอรอล โดยการปรับสมดุลการสร้างคอเลสเตอรอลที่ตับ ปัจจุบันผลิตภัณฑ์เรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลได้มีจำหน่ายออกมาขายในประเทศไทยแล้ว ซึ่งมีจำหน่ายในรูปแบบสารเสริมอาหาร ผู้วิจัยจึงทำการวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลในการลดระดับไขมันในเลือด เพื่อนำผลการวิจัยมาเป็นแนวทางการรักษาอีกทางเลือกหนึ่งให้กับแพทย์และผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้เรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอลในการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอล ในผู้ป่วยที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดสูง จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 14 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากที่ท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอเจาะเลือด โดยการเจาะเลือดปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) จะทำในช่วงเช้าเวลา 7.00-10.00 น. หลังจากงด

อาหารและน้ำ 12 ชั่วโมง เพื่อตรวจระดับไขมันในเลือด ค่าการทำงานของตับ และกล้ามเนื้อ เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันและเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อดำเนินการตรวจร่างกาย ประเมินผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในส่วนของระดับไขมันในเลือด ค่าการทำงานของตับ และกล้ามเนื้อ โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 16 สัปดาห์ และมาพบผู้วิจัยทั้งสิ้น 4 ครั้ง

สถานที่ทำโครงการวิจัย และจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

สถานที่ทำโครงการวิจัยคือแผนกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จะมีข้อปฏิบัติร่วมดังต่อไปนี้

ในครั้งแรกที่พบกับแพทย์และผู้วิจัย ท่านจะได้รับการตรวจร่างกายโดยทั่วไป เจาะเลือด ปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) เพื่อตรวจวัดระดับไขมันในเลือด เอนไซม์ตับและกล้ามเนื้อ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนการวิจัย และได้รับความรู้ด้านโรค คำแนะนำในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำรงชีวิต โดยการควบคุมอาหาร และการออกกำลังกาย จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 14 คนจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 7 คน ด้วยวิธีการสุ่ม และให้ได้รับผลิตภัณฑ์ ดังนี้

- **กลุ่มที่ 1 จะได้รับการรักษาโดยเรียงลำดับดังนี้**
 1. ครั้งแรกได้รับเวดยีสตีโรซ/โพลีโคซานอล รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์
 2. พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 2 ท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย และเจาะเลือด ปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) เพื่อเป็นข้อมูลผลการศึกษาล้างได้รับผลิตภัณฑ์ในช่วงที่ 1
 3. ช่วงพัก 4 สัปดาห์ และมาพบแพทย์ในครั้งที่ 3 ท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย และเจาะเลือดปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) เพื่อเป็นข้อมูลก่อนได้รับการรักษาในช่วงที่ 2 โดยเปลี่ยนเป็นยาหลอก รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์
 4. พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 4 ท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย และเจาะเลือด ปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) เพื่อเป็นข้อมูลผลการศึกษาล้างได้รับ

ผลิตภัณฑ์ในช่วงที่ 2 รวมระยะเวลาที่ท่านจะอยู่ในโครงการทั้งสิ้น 16 สัปดาห์

- **กลุ่มที่ 2 จะได้รับการรักษาโดยเรียงลำดับดังนี้**

1. ครั้งแรกได้รับยาหลอก รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์
2. พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 2 ท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย และเจาะเลือด ปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) เพื่อเป็นข้อมูลผลการศึกษาลงได้รับ ผลิตภัณฑ์ในช่วงที่ 1
3. ช่วงพัก 4 สัปดาห์ และมาพบแพทย์ในครั้งที่ 3 ท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย และเจาะเลือดปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) เพื่อเป็นข้อมูลก่อน ได้รับการรักษาในช่วงที่ 2 โดยเปลี่ยนเป็นเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์
4. พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 4 ท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย และเจาะเลือด ปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) เพื่อเป็นข้อมูลผลการศึกษาลงได้รับ ผลิตภัณฑ์ในช่วงที่ 2 รวมระยะเวลาที่ท่านจะอยู่ในโครงการทั้งสิ้น 16 สัปดาห์

หลังสิ้นสุดการวิจัยแพทย์จะพิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษาที่เหมาะสมของท่านต่อไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ท่านจะได้รับการเจาะเลือด ก่อนและหลังการให้การรักษาทั้งหมด 4 ครั้ง โดยการเจาะเลือดปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) จะทำในช่วงเช้าเวลา 7.00-10.00 น. หลังจากงดอาหาร และน้ำ 12 ชั่วโมง เพื่อตรวจระดับไขมันในเลือด ค่าการทำงานของตับ และกล้ามเนื้อ ส่วนเลือดที่เหลือหลังจากเสร็จสิ้นการวิเคราะห์ห้องปฏิบัติการจะเก็บไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสนาน 5 วันก่อนจะนำไปทำลายด้วยวิธีการที่เหมาะสมตามแนวทางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิด

ขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรรับประทานยาอื่น สารเสริมอาหาร นอกเหนือจากยาที่ได้รับอยู่เดิมแล้ว เนื่องจากยาหรือสารเสริมอาหารดังกล่าวอาจมีผลต่อผลการวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

1. ท่านอาจจะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก บวม จากการเจาะเลือด หรืออาจหน้ามืด และมีโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดได้ แต่พบได้น้อยมาก

2. ในระหว่างการรักษาด้วยเรดยีสต์ไรซ์และโพลีโคซานอล ท่านอาจมีอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกิดขึ้น เช่น อาการปวดศีรษะ ไม่สบายท้อง อาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือมีระดับเอนไซม์ตับ และ/หรือกล้ามเนื้อสูงขึ้น หากท่านมีอาการอาการโรคลมพิษ; หายใจลำบาก; อาการบวมของใบหน้า ริมฝีปาก ลิ้น ริมฝีปากและ/หรือผู้วิจัยทราบทันที

ซึ่งผู้วิจัยดำเนินการป้องกันโดยการให้ความรู้แก่ผู้เข้าร่วมวิจัยถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถสังเกตและแจ้งแพทย์หรือผู้วิจัยทันทีที่เกิดอาการ ซึ่งหากผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดอันตรายจากอาการไม่พึงประสงค์ของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ทางผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาให้กับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

หากท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่านควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันที เมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลมาจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

อาสาสมัครจะไม่ได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมโครงการนี้

ประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากการวิจัยต่อส่วนรวมคือ ทราบข้อมูลประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดของเวดยีสตีโรลและโพลีโคซานอลและความปลอดภัย สามารถนำข้อมูลที่ได้มาประกอบการพิจารณาแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงโดยผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติเพื่อใช้ในทางปฏิบัติต่อไป

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ หลายแบบสำหรับโรคของท่าน ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยากจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งทีนัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้วิจัยแล้ว ผู้วิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามเอกสารให้ความยินยอมไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับแพทย์ผู้ทำการวิจัยในโครงการวิจัยคือนายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ตามเบอร์โทรศัพท์ที่ระบุไว้หน้าแรก

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับสารเสริมอาหารเรดยีสต์โรสและโพลีโคซานอลในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และค่าวิเคราะห์ห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ท่านจะไม่ได้รับเงินตอบแทนจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและค่าชดเชยสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวกสบายในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง ครั้งละ 100 บาท เป็นจำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครมระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยและแพทย์ผู้ร่วมในโครงการสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้ความยินยอม โดยส่งไปที่นางสาวศิริรญา เลขาพันธ์รัตน์ ตามที่อยู่หรือเบอร์โทรศัพท์ที่ให้ไว้ในหน้าแรก

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย

5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชัดเจนอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากงานวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 4 ถนนพระราม 3 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 3 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ข้าพเจ้าได้อ่านรายละเอียดในเอกสารนี้ครบถ้วนแล้ว

ลงชื่อ.....

(.....)

วันที่.....

ภาคผนวก ค

เอกสารแสดงความยินยอมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเวดจ์สเตโรล/โพลีโคซานอลในการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือด ในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัยและพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไปโดยจะส่งหนังสือขอยกเลิกการให้คำยินยอมหรือแจ้งยกเลิกการให้คำยินยอมไปที่นางสาวศิริินภา เถชะพันธ์รัตน์ คณะเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท แขวงปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 เบอร์โทรศัพท์ (มือถือ) 081-6332277

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของข้าพเจ้า เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการใช้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้วข้าพเจ้าจึงลงนาม หรือประทับลายนิ้วหัวแม่มือขวาของข้าพเจ้าในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลายนิ้วมือ.....ผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

.....ลงนามพยาน

(.....)ชื่อพยาน

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ง
แบบติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์

Code..... วัน/เดือน/ปีที่โทร..... การได้รับยา ช่วงที่ 1 ช่วงที่ 2

1. ความสม่ำเสมอในการรับประทานเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลหรือยาหลอก

ท่านรับประทานยาทุกวัน ใช่ ไม่ใช่

ลิ้มรับประทานยา.....วัน

สาเหตุที่ลิ้มรับประทาน.....

แนวทางการแก้ไข.....

.....

2. ปัญหาในการรับประทานเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลหรือยาหลอก

ไม่มีปัญหา

มีปัญหา คือ.....

แนวทางการแก้ไข.....

.....

3. อาการผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอลหรือยาหลอก

ไม่มี

มี คือ.....

แนวทางการแก้ไข.....

.....

4. ยา อาหารเสริม หรือสารอื่นใดที่ได้รับเพิ่มเติมจากยาเดิมที่เคยใช้อยู่

ไม่มี

มี คือ.....

แนวทางการแก้ไข.....

.....

ภาคผนวก จ

วิธีการสุ่มแบบ Block randomization

การทำ block สำหรับ 2 กลุ่มการรักษานั้น คือ การรักษา ก (เรดยีสต์โรซและโพลีโคซานอล/ยาหลอก) และการรักษา ข (ยาหลอก/เรดยีสต์โรซและโพลีโคซานอล) กำหนดขนาด block เท่ากับ 4 แล้วคำนวณหาจำนวนวิธีการเรียงลำดับของกลุ่มการรักษา ก และกลุ่มการรักษา ข ในผู้ป่วยกลุ่มละ 4 คน ทำได้กี่วิธี ดังนี้

โดยที่ N คือขนาดของ block เท่ากับ 4

T คือจำนวนการรักษาที่ศึกษา เท่ากับ 2

$$\begin{aligned} \text{จำนวนวิธีที่เรียงลำดับได้} &= N! / [T! \times (N - T)!] \\ &= 6 \end{aligned}$$

จำนวนวิธีที่เรียงลำดับได้เท่ากับ 6 หมายถึง การเรียงลำดับกลุ่มการรักษา A และการรักษา B ในขนาด block 4 คน ทำได้ 6 วิธี ดังนี้ คือ กกขข, กขกข, ขกกข, ขขกก, ขกขก และ กขขก ขึ้นต่อไปให้หมายเลข 1 ถึง 6 ในแต่ละ block (1= กกขข, 2=กขกข, 3=ขกกข, 4=ขขกก, 5=ขกขก และ 6=กขขก) และใช้วิธีการสุ่มแบบง่าย (simple randomization) จากตารางเลขสุ่มเลือกหมายเลขเหล่านี้

ตารางที่ 23 ลำดับการแบ่งกลุ่มการรักษา

No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx
1	ก	5	ข	9	ข	13	ก	17	ก
2	ข	6	ข	10	ก	14	ข	18	ข
3	ข	7	ก	11	ข	15	ก	19	ก
4	ก	8	ก	12	ก	16	ข	20	ข

การปกปิดลำดับการแบ่งกลุ่ม (Allocation Concealment)

ขั้นตอนนี้ใช้เพื่อป้องกันการเกิดอคติจากการคัดเลือกตัวอย่างประชากร (Selection bias) วิธีการคือ การใส่ลำดับการรักษา แต่ละแบบลงในซองที่ปิดสนิท หน้าของระบุชื่อ-นามสกุลผู้ป่วย หมายเลขผู้ป่วย เบอร์โทรศัพท์ โดยผู้วิจัยจะทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบใดเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

ภาคผนวก จ
ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย

ตารางที่ 24 ข้อมูลทั่วไปในผู้ป่วยแต่ละราย

No	Order ^a	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)	Smoking	Alcohol	Disease	Drug	Exercise (days/week)
1	1ก	F	53	65.9	170	22.80	No	No	Yes	Yes	No exercise
2	4ก	F	54	54.0	160	21.09	No	No	Yes	Yes	No exercise
3	7ก	M	56	63.0	163	23.71	No	No	Yes	Yes	1-3
4	8ก	M	61	65.0	165	23.87	No	No	Yes	Yes	Everyday
5	10ก	M	59	69.5	165	25.52	No	No	Yes	Yes	4-5
6	12ก	M	32	72.5	182	21.88	No	No	No	No	Everyday
7	13ก	F	49	61.0	150	27.11	No	No	Yes	Yes	1-3
8	2ข	M	76	74.0	169	25.90	No	No	Yes	Yes	4-5
9	3ข	F	77	67.0	155	27.89	No	No	Yes	Yes	1-3
10	5ข	F	72	56.6	165	20.78	No	No	Yes	Yes	Everyday
11	6ข	M	71	71.0	171	24.28	No	No	Yes	Yes	Everyday
12	9ข	F	35	96.0	153	41.00	No	No	Yes	Yes	No exercise
13	11ข	M	75	45.8	155	19.06	No	No	Yes	Yes	Everyday
14	14ข	F	47	80.0	163	30.11	No	No	Yes	Yes	1-3

M = male; F = female; BMI = bodymass index; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; CVS = cardiovascular disease

a = ลำดับการแบ่งกลุ่มการรักษา โดยที่ กลุ่ม ก คือ ผู้ป่วยได้เรดยีสต์โรซ/โพลีโคซานอล 4 สัปดาห์แล้วสลับเป็นยาหลอก 4 สัปดาห์ และกลุ่ม ข คือ ผู้ป่วยได้รับยาหลอก 4 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนเป็นเรดยีสต์โรซ/โพลีโคซานอล 4 สัปดาห์

ตารางที่ 25 ข้อมูลระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังได้รับเวดยีสตีโรซ/โพลีโคซานอล และยาหลอกนาน 4 สัปดาห์

No.	Lipid profile (mg/dL)															
	Total cholesterol				LDL-C				Triglyceride				HDL-C			
	RYR/policosanol		Placebo		RYR/policosanol		Placebo		RYR/policosanol		Placebo		RYR/policosanol		Placebo	
	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4
1	302	235	235	278	206	147.6	147.6	188.2	150	162	162	174	66	55	55	55
2	231	238	258	261	159.4	160.2	193.8	198	163	127	101	110	39	50	44	44
3	243	228	235	258	173.4	160.2	165	192.2	158	149	155	149	38	38	39	36
4	211	192	228	204	137.2	113	157.8	135.6	129	135	121	122	48	52	46	44
5	267	237	259	259	196.8	158.6	192	192	76	77	80	80	55	63	51	51
6	204	200	224	223	137.6	131.6	144.2	160.8	77	82	114	71	51	52	57	48
7	207	182	198	235	147.8	123.2	138.6	163.2	111	139	112	164	37	31	37	39
8	204	163	205	220	139.2	102.4	146	152.6	89	58	50	62	47	49	49	55
9	270	242	233	251	168.2	143	132.4	150.8	114	95	93	101	79	80	82	80
10	187	219	280	307	137	146.6	200.6	220.2	75	97	127	139	35	53	54	59
11	201	157	182	178	145.4	101	123.6	121.4	108	140	147	123	34	28	29	32
12	276	254	274	263	177.6	157.4	182.4	174.8	207	183	178	146	57	60	56	59
13	284	240	287	275	204.8	165.4	209.2	193.4	131	103	114	153	53	54	55	51
14	205	204	222	250	138.8	147.6	151	185.4	111	87	155	113	44	39	40	42

ตารางที่ 26 ข้อมูลระดับเอนไซม์ตับ และกล้ามเนื้อของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังได้รับเวดจ์สเตโรล/โพลีโคซานอล และยาหลอกนาน 4 สัปดาห์

No.	Lipid profile (unit/liter)											
	AST				ALT				CK			
	RYR/policosanol		Placebo		RYR/policosanol		Placebo		RYR/policosanol		Placebo	
	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4
1	30	21	21	23	38	32	32	39	48	48	48	59
2	25	27	29	25	21	20	26	27	124	104	118	110
3	22	16	20	22	23	22	20	20	424	108	212	185
4	21	21	22	19	21	27	27	19	187	168	171	167
5	17	16	17	17	16	15	21	21	270	185	79	79
6	17	18	27	22	14	16	23	21	248	176	413	240
7	22	19	18	23	23	19	14	21	74	91	74	85
8	18	17	19	15	17	14	13	16	124	152	120	120
9	14	17	14	15	14	17	17	16	91	87	91	91
10	16	15	15	18	10	11	9	13	70	171	83	170
11	32	26	28	31	38	31	32	32	344	166	385	276
12	29	24	24	24	47	33	36	35	109	136	97	114
13	20	18	20	21	12	11	12	11	94	94	92	122
14	14	16	19	20	22	23	24	32	73	75	83	134

ตารางที่ 27 ข้อมูลระดับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ และดัชนีมวลกายของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังได้รับเรดยีสต์ไรซ์/โพลีโคซานอล และยาหลอกนาน 4 สัปดาห์

No.	Laboratory											
	Fasting blood sugar (mg/dL)				Serum creatinine (mg/dL)				Body mass index (kg/m ²)			
	RYR/policosanol		Placebo		RYR/policosanol		Placebo		RYR/policosanol		Placebo	
	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4	Week 0	Week 4
1	94	94	94	95	0.62	0.68	0.68	0.63	22.8	23.01	22.84	23.36
2	101	101	96	88	0.74	0.76	0.82	0.78	21.09	21.56	21.84	21.76
3	100	100	98	96	0.94	1.03	0.95	1.01	23.71	23.79	23.94	23.82
4	90	98	86	91	1.04	0.95	1.04	1.08	23.88	23.8	24.06	23.88
5	156	181	198	198	0.97	0.98	0.95	0.95	25.53	25.34	25.49	25.49
6	89	84	83	86	1.01	1.13	1.12	0.99	21.88	21.74	21.98	22.04
7	146	150	124	108	0.76	0.7	0.71	0.71	27.11	26.89	27.2	27.33
8	133	117	139	139	0.96	0.92	0.89	1.01	26.26	26.19	25.9	26.34
9	105	104	100	101	0.65	0.64	0.62	0.7	28.39	28.3	27.89	28.1
10	101	105	116	116	0.83	0.89	0.86	0.91	20.13	20.35	20.78	21.01
11	146	98	108	108	1.21	1	1.03	1.18	24.35	24.28	24.28	24.11
12	98	111	97	97	0.59	0.66	0.59	0.59	41.44	40.8	41	40.58
13	96	94	101	101	0.88	0.97	0.89	0.87	19.15	18.9	19.1	18.9
14	106	112	109	121	0.66	0.78	0.75	0.8	30.49	30.52	30.11	30.67

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวศิริรญา เลขะพันธ์รัตน์ เกิดเมื่อวันที่ 21 สิงหาคม พ.ศ. 2528 ที่อำเภอเมือง จังหวัดนครพนม สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยรังสิต ในปี พ.ศ. 2552 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ. 2554

