

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในการศึกษาประสิทธิภาพของ
หมามู๋ในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

โดย

นายวิศิษฐ์ วิญญรัตน์

สำนักยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

พ.ศ. 2563

บทคัดย่อ

หมามูย (*Mucuna pruriens*) อยู่ในวงศ์ถั่ว (fabaceae) วงศ์ย่อย Papilionoideae สามารถพบได้ในบริเวณเขตร้อนและเขตกึ่งเขตร้อน ในแต่ละส่วนของต้นหมามูยมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย เช่น ฤทธิ์เพิ่มสมรรถภาพทางเพศในเพศชายของเมล็ดหมามูย ฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลินทรีย์ ในเมล็ดหมามูยมีองค์ประกอบทางเคมีหลายชนิด เช่น สารประกอบฟีนอลิก (phenolic compound) ลีโดปา (L-Dopa) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่สำคัญในการออกฤทธิ์ที่มีผลต่ออาการของโรคพาร์กินสัน (parkinson's disease) ซึ่งเป็นโรคความเสื่อมทางระบบประสาทที่ส่วนใหญ่เกิดจากความเสื่อมของเซลล์ที่ผลิตสารโดปามีน (dopamine) ในสมอง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติของการเคลื่อนไหว โดยมีลักษณะอาการนำ 4 ประการได้แก่ อาการสั่น กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง การเคลื่อนไหวช้า และสูญเสียการทรงตัว การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมองค์ความรู้และศึกษาลักษณะทั่วไปของงานวิจัยและทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิภาพของเมล็ดหมามูยในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยทำการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่ทำการศึกษาก่อนปี พ.ศ. 2562 จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งในประเทศและต่างประเทศ ได้แก่ Pubmed, CINAHL, ProQuest Medical library, Nursing and Health Professions, Cochrane library database ฐานข้อมูล Thailandis เครื่องมือช่วยความร่วมมือพัฒนาห้องสมุดสถาบันอุดมศึกษาไทย Thai Index Medicus เว็บไซต์คลังข้อมูลและความรู้ระบบสุขภาพ ศูนย์ข้อมูลวิจัย Digital "วช." ฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์กลางของประเทศไทย และการสืบค้นด้วยมือ การศึกษาที่คัดเข้าเป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (RCT) ที่มีรายงานผลเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ

ผลการสืบค้นพบว่างานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามามีการศึกษาและนำมาทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบในการศึกษานี้มีเพียง 3 การศึกษา จากผลลัพธ์ของงานวิจัยพบว่าเมล็ดหมามูยมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทั้งด้านการเคลื่อนไหว (motor symptoms) และอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) นอกจากนี้ยังมีผลช่วยเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ (on time) และลดระยะเวลาหลังรับประทานถึงยาออกฤทธิ์ (time to on) และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง แต่เมื่อประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ของ Jadad และคณะ พบว่างานวิจัยมีคุณภาพปานกลาง-ต่ำ และในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันทั้งในด้านวิธีการดำเนินการวิจัย ระยะเวลาการศึกษา สิ่งเปรียบเทียบ การปกปิดและขนาดการใช้เมล็ดหมามูย รวมทั้งกลุ่มตัวอย่างมีขนาดเล็ก ทำให้หลักฐานทางวิชาการที่มีจึงยังไม่ชัดเจนเพียงพอที่จะสรุปว่าเมล็ดหมามูยมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน การศึกษาในอนาคตควรมีการศึกษาทางคลินิกในรูปแบบการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและมีการออกแบบงานวิจัยที่ดี

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทคัดย่อ	ก
สารบัญ	ข
สารบัญตาราง	ค
สารบัญภาพ	ง
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์	1
1.3 ขอบเขตการนำเสนอ	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	3
2.1 หมายุ่ย	3
2.2 โรคพาร์กินสัน	3
2.3 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ	6
บทที่ 3 ระเบียบวิธีการศึกษา	11
บทที่ 4 ผลการศึกษา	15
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ	29
5.1 สรุปผลและอภิปรายผลการศึกษา	29
5.2 ข้อเสนอแนะ	30
5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา	31
บรรณานุกรม	32

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 รายงานการศึกษาประสิทธิภาพของหมามู๋ในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีการวิจัยในมนุษย์	16
4.2 แบบคัดกรองรายงานการวิจัย (research screening form)	16
4.3 การศึกษาวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria)	18
4.4 ลักษณะของการศึกษาวิจัย (study characteristics)	19
4.5 เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์ในการคัดออก	20
4.6 ผลิตภัณฑทดสอบ (intervention) ผลิตภัณฑควบคุม (control) ในงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษา	21
4.7 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมและการสุ่ม (randomization controlled trial; RCT) ตามเกณฑ์ของจาเดตและคณะ (1996)	26

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. ผลการคัดเลือกรายงานการศึกษาวิจัย	17

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคพาร์กินสัน (parkinson's disease) เป็นโรคเรื้อรังที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการประสานงานกันของระบบประสาทกับการทำงานของกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดปัญหาในการเคลื่อนไหว โดยมีลักษณะอาการนำ 4 ประการ ได้แก่ อาการสั่น กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง การเคลื่อนไหวช้า และสูญเสียการทรงตัว พบได้มากในผู้สูงอายุและสามารถทำให้ผู้ป่วยโรคนี้มีโอกาสเกิดความพิการหรือเสียชีวิตได้ จากอุบัติการณ์การเกิดโรคพบว่า ประชากร 1,000 คน จะพบผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน 2 คน ซึ่งโรคนี้มีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น โดยผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป พบอัตราการเกิดโรคพาร์กินสัน ร้อยละ 1 ส่วนผู้สูงอายุที่มีอายุ 80 ปี⁽¹⁻²⁾ พบอัตราการเกิดโรคพาร์กินสันถึงร้อยละ 2 ยาเลโวโดปา (levodopa) เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาโรคพาร์กินสันเนื่องจากมีประสิทธิภาพชัดเจนในการรักษาอาการแข็งเกร็ง อาการสั่นและช่วยให้การเคลื่อนไหวของผู้ป่วยดีขึ้น ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ของยาเลโวโดปา เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการมีสีรุ้ง และความดันโลหิตต่ำ⁽³⁻⁴⁾

หมาม่วย มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Mucuna pruriens* อยู่ในวงศ์ Leguminosae มีชื่อภาษาอังกฤษว่า Cowhage เป็นพืชล้มลุกมีเถาเลื้อยยาว 2-10 เมตร มีขนหนาแน่น เป็นประกอบแบบขนนก ใบย่อยมี 3 ใบ แผ่นใบทั้งสองด้านมีขนสีเทาปกคลุม ฐานใบเบี้ยว ในปัจจุบันมีงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ในการรักษาโรคพาร์กินสัน ฤทธิ์ในการต้านพิษงู ฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลินทรีย์และฤทธิ์เพิ่มสมรรถภาพทางเพศ สารสำคัญที่พบมากในเมล็ด คือ แอลโดปา (L-dopa) พบประมาณร้อยละ 5 โดยสารชนิดนี้เป็นสารตั้งต้นในการสร้างสารโดปามีน (dopamine) ซึ่งเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและสมอง จากรายงานการวิเคราะห์เมล็ดหมาม่วยยังพบสารสำคัญชนิดอื่นอีก เช่น glutathione, lecithine, gallic acid และ beta-sitosterol⁽⁵⁻⁶⁾ ปัจจุบันยังไม่มีการสรุปข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ที่ชัดเจนว่าเมล็ดหมาม่วยมีประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ดังนั้น จึงจำเป็นที่จะต้องรวบรวมผลการศึกษาที่ได้เพื่อสรุปให้ชัดเจนว่า เมล็ดหมาม่วยมีประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจริงหรือไม่

1.2 วัตถุประสงค์

- 1) เพื่อรวบรวมองค์ความรู้และศึกษาลักษณะทั่วไปรวมถึงผลของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของเมล็ดหมาม่วยในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน
- 2) เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในด้านประสิทธิภาพของเมล็ดหมาม่วยในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

1.3 ขอบเขตการนำเสนอ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากรายงานการวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของเมลิทตามูยต่อการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยคัดเลือกงานวิจัยที่ทำในประเทศไทยและงานวิจัยที่ทำในต่างประเทศที่รายงานผลเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ที่ทำการศึกษาก่อน พ.ศ.2562

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถนำผลจากการประเมินประสิทธิภาพของเมลิทตามูยในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ใช้เป็นหลักฐานทางวิชาการ (evidence-base) เพื่อให้เจ้าหน้าที่ปฏิบัติงานและเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องสามารถสืบค้นและใช้งานข้อมูลได้สะดวกและรวดเร็วขึ้น
2. เป็นข้อมูลเพื่อประกอบการพิจารณาหรือใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนโบราณและยาพัฒนาจากสมุนไพรที่มีเมลิทตามูยเป็นส่วนประกอบ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 หมามุ่ย (*Mucuna pruriens*)

หมามุ่ยเป็นพืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Mucuna pruriens* (L.) DC. วงศ์ Leguminosae (ชื่อพ้อง: *Mucuna pruriens* (L.) Hook) มีชื่อภาษาอังกฤษว่า Cowhage หรือ Cowitch หมามุ่ยมีมากกว่า 80 สายพันธุ์ เช่น *M. pruriens* var. *utilis* (ชนิดไม่มีขน), *M. pruriens* var. *pruriens* (ชนิดมีขน)⁽⁶⁾ เป็นพืชล้มลุก มีเถาเลื้อย ยาว 2-10 เมตร มีหนามแน่น เป็นใบประกอบแบบขนนก ใบย่อยมี 3 ใบ แผ่นใบทั้งสองด้านมีขนสีเทาปกคลุม ฐานใบเบี้ยว ปลายใบมนหรือมีติ่งแหลม ออกดอกเป็นช่อกระจุกที่ซอกใบ ดอกมีสีม่วงคล้ำ ผลเป็นฝักโค้งรูปขอบขนาน มีลักษณะม้วนงอที่ปลายฝัก ตามผิวมีขนสีน้ำตาลหนาแน่น เมล็ดรูปไข่มีประมาณ 4-6 เมล็ดต่อฝัก หมามุ่ยมีการแพร่กระจายในแถบทิมาลัยไปจนถึงเขตร้อนชื้นของอินเดียและปกคลุมเขตร้อนชื้นอื่น ๆ โดยเฉพาะแอฟริกา อเมริกาเขตร้อนและเกาะแปซิฟิก ในประเทศอินเดียพบพืชสกุลหมามุ่ยประมาณ 24 สายพันธุ์ มีการเพาะปลูกมากที่รัฐอุตตรประเทศ รัฐมธยประเทศ หมู่เกาะอันดามันและนิโคบาร์ เป็นต้น ในประเทศอินเดียมีการนำหมามุ่ยมาใช้เป็นยาสมุนไพรเป็นเวลานานแล้ว โดยคัมภีร์อายุรเวทของอินเดียระบุว่า เมล็ดหมามุ่ยใช้ทำยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ โรคพาร์กินสัน โรคเบาหวาน ด้านอาการชัก สำหรับในประเทศไทยพบพืชสกุลหมามุ่ยประมาณ 13 สายพันธุ์ โดยหมอบ้านในชนบทตามภูมิภาคต่าง ๆ ทั้งจากภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคตะวันตกและภาคกลาง มีการนำหมามุ่ยมาใช้เป็นยาบำรุงกำลังและเพิ่มสมรรถภาพทางเพศ^(5,7)

เมล็็ดหมามุ่ยมีองค์ประกอบทางเคมีที่สำคัญ เช่น สารกลุ่มแอลคาลอยด์ (alkaloids) นิโคทีน (nicotine) เลซิธิน (lecithin) กรดแกลลิก (gallic acid) ทริปทามีน (tryptamine) สารกลุ่มสเตียรอยด์ (steroids) แอล-โดปา (L-dopa) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนชนิดหนึ่งที่สำคัญในการออกฤทธิ์ที่มีผลต่ออาการของโรคพาร์กินสัน เป็นต้น โดยเมล็็ดหมามุ่ยมีแอล-โดปา (L-dopa) อยู่ประมาณร้อยละ 4-7 โดยสารชนิดนี้เป็นสารตั้งต้นในการสร้างสารโดปามีน (dopamine) ซึ่งเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทในสมอง ส่วนอื่น ๆ ของหมามุ่ยที่พบสารแอล-โดปา (L-dopa) ได้แก่ ลำต้น ใบ ราก ยังพบสารสำคัญชนิดอื่นอีก เช่น แร่ธาตุ 7 ชนิด แคลเซียม แมกนีเซียม เหล็ก ฟอสฟอรัส โพแทสเซียม โซเดียม สังกะสี ข้อมูลทางโภชนาการระบุว่าในเมล็็ดมีโปรตีนในปริมาณสูงเมื่อเทียบกับพืชอื่น ๆ คือ ร้อยละ 23-35 ไขมันร้อยละ 5.05 และไฟเบอร์ร้อยละ 8.68 ฝักของหมามุ่ยปกคลุมด้วยขน (spicule) มี 5-ไฮดรอกซี-ทริปทามีน (5-hydroxy-tryptamine) หรือที่เรียกว่า ซีโรโทนิน (serotonin) และเอนไซม์ที่ย่อยโปรตีน (proteolytic enzyme) ที่มีชื่อว่า มิวคิวนาอิน (mucunain) ซึ่งก่อให้เกิดอาการคัน ผื่นหนังแดง (erythema)⁽⁶⁻⁷⁾

2.2 โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease)

โรคพาร์กินสัน เป็นโรคเรื้อรังที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการประสานงานกันของระบบประสาทกับการทำงานของกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดปัญหาในการเคลื่อนไหว พบได้มากในผู้สูงอายุและสามารถทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคนีมี

โอกาสเกิดความพิการหรือเสียชีวิตได้ ปัจจุบันประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของโรคพาร์กินสันมากขึ้น โดยพบมากในผู้สูงอายุที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป ซึ่งผู้สูงอายุ 100 คนพบว่าป่วยเป็นโรคพาร์กินสัน 1 คน โดยผู้สูงอายุที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป พบอัตราการเกิดโรคพาร์กินสันร้อยละ 1 ส่วนผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไป พบอัตราการเกิดโรคพาร์กินสันถึงร้อยละ 2 สาเหตุของโรคพาร์กินสันยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่าเกิดจากความเสื่อมของสมองส่วนกลาง ซึ่งมีความเกี่ยวเนื่องกับอายุที่เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากวัยสูงอายุมีการลดลงของสารสื่อประสาทที่ชื่อโดปามีน ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมระบบประสาทส่วนกลางในการทำหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหว เมื่อมีการลดลงของสารสื่อประสาทนี้ จะส่งผลให้ระบบประสาทส่วนกลางทำหน้าที่ที่ลดลง สมองสูญเสียการควบคุมสั่งงานของกล้ามเนื้อ ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาเกี่ยวกับการเคลื่อนไหว⁽¹⁻²⁾

2.2.1 อาการของโรคพาร์กินสัน^(1,4,7) ผู้ป่วยจะมีการแสดงทางคลินิกหลัก ๆ อยู่ 2 ประการคือ

2.2.1.1 อาการทางด้านการเคลื่อนไหว (motor-symptoms)

1) อาการสั่น (tremor) อาการสั่นเป็นอาการเริ่มแรกของผู้ป่วย โดยจะมีอาการสั่นที่นิ้วมือก่อน แล้วจึงมีอาการมือและแขนสั่นตามมา โดยจะสั่นเมื่ออยู่นิ่ง ๆ ไม่มีการทำกิจกรรมใด ๆ และเมื่อร่างกายมีการเคลื่อนไหวอาการสั่นจะลดลงหรือหายไป อาการสั่นจะรุนแรงมากขึ้นเมื่อพยาธิสภาพของโรคเปลี่ยนแปลงในทางที่เสื่อมลง จนในที่สุดจะมีอาการสั่นทั่วร่างกาย รวมทั้งคางและลิ้น ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีปัญหาการกลืนและการสื่อสารตามมา

2) อาการเกร็ง (rigidity) เป็นอาการที่กล้ามเนื้อมีการแข็งและเกร็งตลอดเวลา โดยเฉพาะแขนขาและลำตัว ทำให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวลำบาก ทำทางการเดินผิดปกติเบาะจากอาการกล้ามเนื้อแข็งตึงดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อทั้ง ๆ ที่ไม่ได้ทำงานหนักแต่อย่างใด

3) อาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) ในระยะแรกผู้ป่วยจะรู้สึกที่ตัวเองทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้ช้าลงกว่าเดิม ไม่คล่องแคล่วเหมือนเดิม โดยเฉพาะเมื่อเริ่มเคลื่อนไหว เวลาเดินผู้ป่วยจะแกว่งแขนไปมา การก้าวเดินและการหมุนตัวลำบาก เดินชอยเท้าสั้น ๆ ถี่ ๆ นั่งตัวเอียงสีหน้าเหม็นเฉย

4) การสูญเสียการทรงตัว (postural instability) เป็นอาการที่เกิดจากการมีกล้ามเนื้อแข็งตึงและเกร็ง โดยการสูญเสียการทรงตัวนี้จะพบเมื่อผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน ในขณะที่ยืนช่วงลำตัวผู้ป่วยจะโน้มไปข้างหน้า ทำให้ยืนไม่มั่นคง หมุนตัวได้ช้า ไม่สามารถบังคับทิศทางเดินได้ จึงเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยหกล้มหรือเกิดอุบัติเหตุได้ง่าย

2.2.1.2 อาการที่ไม่ใช่อาการด้านการเคลื่อนไหว (motor-symptoms) ได้แก่ การรบกวนการนอน (sleep disturbance) ภาวะซึมเศร้า (depress) ปัญหาด้านการเรียนรู้และพฤติกรรม (cognitive and behavior problem)

2.2.2 ยารักษาโรคพาร์กินสัน⁽⁸⁻¹⁰⁾ เนื่องจากโรคพาร์กินสันเกิดจากความเสื่อมของระบบประสาทในส่วน nigrostriatum เป็นส่วนใหญ่ ทำให้มีการลดระดับของโดปามีนในระบบประสาทส่วนกลาง จึงส่งผลให้การพัฒนายาที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสันหลายกลุ่ม โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อที่จะทดแทนสารโดปามีนที่ลดลง

1) ยาเลโวโดปา (levodopa) เป็นยาที่ใช้รักษาโรคพาร์กินสันมากที่สุดและจัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุด เมื่อเทียบกับยาพาร์กินสันชนิดอื่น โดยถูกจัดเป็น gold standard ที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสัน ในปัจจุบันยาเลโวโดปาที่มีใช้จะประกอบด้วยยาเลโวโดปา และ dopa-decarboxylase inhibitor เสมอผลข้างเคียงส่วนใหญ่ของยาเลโวโดปาจะเป็นเรื่องของอาการคลื่นไส้อาเจียน อาการมีน็ศีรษะ และความดันโลหิตต่ำ

ซึ่งการปรับขนาดยาโดปามีนอย่างช้า ๆ (dose-titration) หรือให้คู่กับยาแก้คลื่นไส้ เช่น domperidone จะช่วยลดผลข้างเคียงดังกล่าวได้ บางครั้งยาโดปามีนทำให้เกิดอาการสับสน เห็นภาพหลอนและปัญหาเรื่องการนอนได้ ผลข้างเคียงสำคัญอีกอย่าง คือ การเกิดปัญหาของการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ ซึ่งอัตราการเกิดในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันโดยเฉลี่ยจะอยู่ประมาณร้อยละ 10 ต่อปี แต่ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงอื่นด้วย ได้แก่ ระยะเวลาของโรคที่นาน ขนาดและระยะเวลาที่ใช้ยาโดปามีน และอายุของผู้ป่วย ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันควรหลีกเลี่ยงการรับประทานยาโดปามีนร่วมกับอาหารที่มีโปรตีนสูง อาทิ นม น้ำเต้าหู้ เนื่องจากโปรตีนสามารถลดการดูดซึมของยาโดปามีนได้ ดังนั้นควรรับประทานยาโดปามีนก่อนอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที

2) ยาเสริมโดปามีน (dopamine agonist) ยาในกลุ่มนี้จะกระตุ้นตัวรับโดปามีน (dopamine receptor) โดยตรงและไม่ต้องอาศัยเอนไซม์ dopa decarboxylase (DDC) เพื่อเปลี่ยนไปเป็น dopamine เหมือนอย่าง L-dopa ยาเสริมโดปามีนแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม non-ergot dopamine receptor และกลุ่ม ergot dopamine receptor ผลข้างเคียงของยาเสริมโดปามีน ผลข้างเคียงในด้านคลื่นไส้ อาเจียน มึนศีรษะ และความดันโลหิตต่ำ พบได้ใกล้เคียงกับยาโดปามีน ซึ่งการปรับขนาดยาอย่างช้าๆ จะช่วยลดโอกาสในการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวได้ นอกจากนี้ยาเสริมโดปามีนอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงทางจิตประสาท โดยเฉพาะการเห็นภาพหลอน ซึ่งมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอายุมาก ได้รับยาขนาดสูงและมีภาวะหลงลืมร่วมด้วย ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ภาวะง่วงนอนหรือหลับทันที ภาวะบวม

3) ยายับยั้ง Catechol-O-Methyltransferase (COMT) เป็นยาที่ยับยั้งเอนไซม์ COMT ที่ไปสลายยาโดปามีนก่อนที่ยาโดปามีนจะไปถึงสมอง ส่งผลให้ยาโดปามีนนั้นถูกทำลายน้อยลง เพิ่ม half-life ของยาโดปามีน และส่งผลให้ยาโดปามีนเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางมากขึ้น เพื่อเปลี่ยนไปเป็นโดปามีนต่อไป ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ entacapone ผลข้างเคียงของยา entacapone เช่น ปวดท้อง ท้องเสียและปัสสาวะสีเข้ม

4) ยายับยั้งเอนไซม์ Monoamine oxidase type B (MAO-B) เอนไซม์ MAO-B เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ทำลายโดปามีน ดังนั้นการใช้ยายับยั้งเอนไซม์ MAO-B จึงส่งผลให้ระดับของโดปามีนในระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มขึ้น ในประเทศไทยนั้นมียายับยั้งเอนไซม์ MAO-B อยู่ 2 ชนิด คือ selegiline และ rasagiline ยาทั้งสองชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ MAO-B แบบ selective และ irreversible โดยมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคพาร์กินสันได้น้อยกว่ากลุ่ม levodopa และ dopamine agonists สามารถใช้เป็นยาตัวเดียวในช่วงแรกของการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคพาร์กินสันยังไม่มาก ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้อาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นของระดับโดปามีนในระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยอาจมีอาการคลื่นไส้ ปวดศีรษะ สับสน เห็นภาพหลอนและความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่าทาง

5) ยา Anticholinergic กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม anticholinergics ในการรักษาอาการพาร์กินสันคือ เชื่อว่าทำให้เกิดความสมดุลระหว่างสารสื่อประสาทโดปามีนและ acetylcholine ในระบบประสาทส่วนกลางและการออกฤทธิ์ที่ตัวรับ muscarinic ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น trihexiphenidyl, bztropine ผลข้างเคียงของยา anticholinergic มีค่อนข้างมาก โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ซึ่งมีผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ตาพร่า หัวใจเต้นเร็ว ปัสสาวะลำบาก คลื่นไส้ ท้องผูกและปากแห้ง นอกจากนี้ยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคต้อหินชนิดมุมแคบ (narrow-angle glaucoma) โรคต่อมลูกหมากโต หรือในผู้ป่วยที่มีการทำงานของลำไส้ลดลง

2.3 แนวความคิดเกี่ยวกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

2.3.1 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ^(11, 14-16)

มีการประมาณการกันว่าในครึ่งหลังของศตวรรษที่ 20 นั้นมีวารสารทางวิชาการมากกว่า 20,000 ฉบับและมีบทความมากกว่า 2,000,000 บทความต่อปี ทำให้การที่จะติดตามงานวิจัยโดยเฉพาะงานวิจัยแบบปฐมภูมิ (primary research) ให้ได้ทั้งหมดนั้นเป็นเรื่องที่เป็นไปได้ยาก ยิ่งไปกว่านั้นบุคลากรทางการแพทย์มีความต้องการข้อมูลที่แตกต่างกันการเข้าถึงและการใช้ข้อมูลอย่างถูกต้องและเหมาะสมจึงเป็นเรื่องที่ยาก ในเมื่อข้อมูลมีหลากหลายและแม้แต่คำถามงานวิจัยหนึ่งหัวข้อก็อาจมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องอยู่มากมายเพื่อตอบคำถามเหล่านั้นและแต่ละงานวิจัยมีคุณภาพที่หลากหลายและเป็นไปได้อย่างมากที่ผลงานวิจัยจะมีความขัดแย้งกันเองระหว่างงาน ฉะนั้นการรวบรวมงานวิจัยอย่างเป็นระบบจะช่วยให้สามารถเห็นผลการวิจัยที่ชัดเจนถูกต้องมากยิ่งขึ้น ในช่วงทศวรรษที่ 1980 ได้มีการประเมินและวิพากษ์บทความทบทวนวิชาการอย่างกว้างขวาง การทำทบทวนบทความวิชาการในสมัยก่อนมีความเป็นไปได้ที่จะก่อให้เกิดความลำเอียงขึ้นและอาจทำให้ข้อสรุปใด ๆ ที่เกิดขึ้นไม่ถูกต้องเหมาะสมนัก ในปี 1992 การทำบทความทบทวนวิชาการได้ถูกปรับเปลี่ยนไปสู่สิ่งที่เรียกว่า การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic reviews) คือ รูปแบบงานวิจัยชนิดหนึ่งในระดับหัตถศึกษาที่เกิดจากการรวบรวมผลลัพธ์ของงานวิจัยชนิดปฐมภูมิ เพื่อตอบคำถามงานวิจัยที่ตั้งขึ้น โดยใช้วิธีการอย่างเป็นระบบที่ชัดเจน (systematically and explicitly) กล่าวคือ มีการกำหนดวัตถุประสงค์การศึกษา เพื่อตอบคำถามงานวิจัยหรือคำถามของการทบทวนวรรณกรรม (review question) โดยใช้การสืบค้นข้อมูลจากผลการศึกษาวิจัยที่ผ่านมา ซึ่งวิธีการสืบค้นเป็นระบบที่ชัดเจน มีการกำหนดกรอบในการสืบค้น กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกผลงานและเกณฑ์การคัดผลงานออก มีการกระบวนกรในการกำหนดคำสืบค้นที่เกี่ยวข้องกับเรื่องที่ต้องการศึกษาให้ได้มากที่สุด การกำหนดฐานข้อมูลในการสืบค้น เพื่อแสดงให้เห็นถึงกระบวนการในการสืบค้นข้อมูลที่เป็นระบบ ภายหลังจากการสืบค้นและได้ผลงานวิจัยที่ตรงกับคำถามของการทบทวนวรรณกรรม จะมีกระบวนการประเมินค่างานวิจัย (critical appraisal) ของรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องที่เกี่ยวข้อง (relevant research) โดยนำผลงานที่ถูกคัดเลือกมารวบรวมแล้วจึงเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์เพื่อนำมาสรุปเป็นผลการศึกษา ในปัจจุบันงานวิจัยที่เป็น การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ได้รับการยอมรับว่าเป็นงานวิจัยที่ให้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือมากที่สุดเป็นอันดับต้นเมื่อเทียบกับงานวิจัยชนิดอื่น ๆ (strength of evidence) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจะต้องทำการค้นหาข้อมูลอย่างเป็นระบบ โดยการค้นหาทั้งที่ถูกตีพิมพ์และไม่ถูกตีพิมพ์เพื่อลดอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) มีการกำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัยที่นำมาทบทวนอย่างชัดเจน เพื่อป้องกันอคติจากผู้วิจัย (investigator bias) ตลอดจนมีการประเมินคุณภาพงานวิจัยนั้น ๆ ก่อน ทำให้งานวิจัยที่ด้อยคุณภาพไม่ถูกรวมกับงานวิจัยที่มีคุณภาพดี นอกจากนั้น การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จะให้ผลสรุปที่ถูกต้องแม่นยำและน่าเชื่อถือมากกว่า traditional review หรือที่เรียกว่าปริทัศน์แบบพรรณนา (narrative review) ที่ส่วนใหญ่เป็นการรายงานโดยผู้เชี่ยวชาญในสาขา เป็นการรวบรวมข้อมูลเฉพาะที่ถูกตีพิมพ์ (published data) ในการรวบรวมไม่มีเกณฑ์ในการคัดเลือกที่ชัดเจน ไม่มีการประเมินคุณภาพของรายงานการวิจัยที่นำมารวบรวม ในการสรุปผลอาจใช้ความรู้สึกของผู้ที่ทบทวนบทความวิชาการแทนการใช้สถิติที่

เหมาะสม ซึ่งทำให้ผลที่ได้ไม่สามารถนำไปใช้ได้อย่างกว้างขวางได้มากเท่ากับผลการศึกษาที่ได้จากการทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

การทำวิจัยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จะช่วยลดความซ้ำซ้อนของการทำวิจัย เพื่อที่จะตอบคำถามอย่างเดียวยได้ในกรณีที่มีการสรุปผลไว้ชัดเจนแล้ว ในทางตรงกันข้ามหากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบแล้วยังไม่สามารถสรุปได้ ก็จะไปสู่การทำวิจัยเพื่อหาคำตอบดังกล่าว

2.3.2 การจัดระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐาน (level of evidence) และระดับความหนักแน่นของคำแนะนำ (strength of recommendation) ⁽¹²⁻¹³⁾

ความรู้ ข้อมูล หรือหลักฐานที่นำมาใช้ตัดสินใจการดูแลรักษาในทางคลินิกนั้นมีหลายรูปแบบ ซึ่งอาจจะเป็นหลักฐานที่เป็นทางการ (formal evidence) เช่น หลักฐานจากการวิจัยต่าง ๆ หรืออาจจะเป็นหลักฐานที่ไม่เป็นทางการ (informal evidence) เช่นสามัญสำนึก (common sense) ประสบการณ์ (experience) ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ (expert opinion) และการสังเกต (observation) ฯลฯ เป็นต้น แต่การตัดสินใจในทางคลินิก (clinical decision making) นั้นจะต้องตัดสินใจจากหลักฐานที่มีความน่าเชื่อถือมากที่สุด ในปัจจุบันมีสถาบันต่าง ๆ จากทั่วโลกได้กำหนด grading system สำหรับใช้ในการจัดระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐาน และระดับความหนักแน่นของคำแนะนำในการปฏิบัติ ปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานคือ รูปแบบของการวิจัย (study designs) ส่วนตัวกำหนดระดับความหนักแน่นของคำแนะนำคือ ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานที่นำมาใช้ ดังนั้นรูปแบบของการวิจัยจึงเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ รูปแบบของการวิจัยในทางการแพทย์มีอยู่หลากหลาย แต่แต่ละรูปแบบต่างก็มีข้อเด่นและข้อด้อยเฉพาะตัว ทำให้การวิจัยแต่ละรูปแบบมีความเหมาะสมสำหรับการค้นหาหลักฐานทางการแพทย์ที่ต่างกัน ในปัจจุบันถือว่าการวิจัยแบบการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized Controlled Trials: RCTs) เป็นการวิจัยมาตรฐาน (gold standard) สำหรับการค้นหาหลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการรักษา และหากมีการวิจัยแบบการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ หลายงานวิจัยที่ให้ผลไปในแนวเดียวกันก็ยิ่งช่วยยืนยันความน่าเชื่อถือของหลักฐานนั้น อย่างไรก็ตามการวิจัยในรูปแบบอื่นก็มีความสำคัญอยู่ เนื่องจากยังมีหลักฐานทางการแพทย์อีกมากมายที่ไม่สามารถสืบค้นได้ด้วยการวิจัยแบบ การศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (RCT) หรืออาจทำได้แต่ยากเนื่องจากข้อจำกัดด้านเวลา ค่าใช้จ่าย และจริยธรรม ความน่าเชื่อถือของหลักฐานนอกจากจะขึ้นอยู่กับรูปแบบของการวิจัยแล้ว รายละเอียดของการทำวิจัย หรือระเบียบวิธีวิจัย (research methodology) ก็ยังมีอิทธิพลอย่างมากต่อความน่าเชื่อถือของผลการวิจัยด้วย

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยได้มีการจัดระดับคุณภาพของหลักฐานที่นำมาใช้ในการแนะนำวิธีปฏิบัติจำแนกได้เป็น 4 ระดับ

ระดับ A หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ randomized controlled clinical trials หรือหลักฐานที่ได้จาก randomized controlled clinical trial ที่ดำเนินการอย่างเหมาะสม

ระดับ B หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ controlled clinical study หรือหลักฐานที่ได้จาก controlled clinical study (เช่น non-randomized controlled trial, cohort study, case control study, cross-sectional study) ที่ดำเนินการอย่างเหมาะสม หรือ หลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกที่ใช้รูปแบบการวิจัยอื่นและผลการวิจัยพบประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติที่เด่นชัดมาก หรือเรื่องดังกล่าวไม่มี

ผลการวิจัยประเภท randomized controlled clinical trial แต่ได้นำเอาหลักฐานที่ได้จาก randomized controlled clinical trial ในประชากรกลุ่มอื่นหรือเรื่องอื่นที่คล้ายคลึงกันมาใช้เป็นหลักฐาน หรือหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ randomized controlled clinical trials หรือ randomized controlled clinical trial ที่ดำเนินการไม่เหมาะสม

ระดับ C หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ descriptive study หรือ หลักฐานที่ได้จาก descriptive study ซึ่งหมายถึงรายงานผู้ป่วยหนึ่งรายหรือมากกว่า หรือหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ controlled clinical study หรือ controlled clinical study ที่ดำเนินการไม่เหมาะสม หรือหลักฐานที่ได้จาก controlled clinical study ในประชากรกลุ่มอื่นหรือเรื่องอื่นที่คล้ายคลึงกัน

ระดับ D หมายถึง หลักฐานที่ได้จากความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากไม่มีหลักฐานจากผลงานวิจัยทางคลินิก หรือผลงานวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ไม่สอดคล้องหรือเหมาะสมกับ สถานการณ์และสภาพของการประกอบวิชาชีพในประเทศไทยหรือมีเพียงหลักฐานทางห้องปฏิบัติการ

2.3.3 ขั้นตอนการทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ⁽¹¹⁻¹⁴⁾

1) การกำหนดแนวทางและคำถามหรือวัตถุประสงค์ของการทบทวนวรรณกรรม

ขั้นตอนการกำหนดคำถามงานวิจัยเป็นส่วนที่สำคัญมากในการกำหนดแนวทางการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จำเป็นต้องตั้งคำถามงานวิจัยที่มีความเฉพาะเจาะจง ตรงกับปัญหาที่ต้องการหาคำตอบ โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้รูปแบบ PICO สำหรับช่วยเป็นแนวทางในการกำหนดหัวข้อคำถาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งคำถามทางคลินิก ซึ่งองค์ประกอบของ PICO ได้แก่

1.1 P: Patient (ผู้ป่วย) หรือ Participants (คนที่เข้าร่วมการศึกษา) หรือ Problem (ปัญหาที่สนใจ)

1.2 I: Intervention (ยาหรือการรักษา) หรือ Exposure (การได้รับหรือสัมผัสสิ่งที่สนใจ)

1.3 C: Comparison (กลุ่มเปรียบเทียบ)

1.4 O: Outcome (ผลลัพธ์)

กระบวนการกำหนดส่วนประกอบทั้งสี่จะช่วยให้มีความชัดเจนในคำถามงานวิจัย สามารถช่วยในการกำหนดคำสำคัญในการสืบค้นข้อมูล การกำหนดเกณฑ์คัดเข้า เกณฑ์คัดออก การสกัดข้อมูลและส่งผลให้ได้งานวิจัยที่มีคุณภาพ

2) การสืบค้นและการคัดเลือกการศึกษาเพื่อทำการทบทวน

2.1 การสืบค้นข้อมูล (searching) มีเป้าหมายคือการสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเรื่องที่น่าสนใจให้ได้มากที่สุด โดยไม่มีงานวิจัยที่สำคัญหายไป ดังนั้นการสืบค้นต้องครอบคลุมและเป็นระบบ โดยการระบุคำสำคัญ (keyword) ที่ใช้ในการสืบค้น การเลือกใช้คำเชื่อมที่เหมาะสมและสืบค้นในแหล่งข้อมูลที่เกี่ยวข้อง เช่น การสืบค้นด้วยคอมพิวเตอร์ (computerized searching) การสืบค้นด้วยมือ (hand Searching) การสืบค้นงานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ (searching for unpublished material)

2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัย (study selection criteria): การกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเพื่อนำมาเข้าสู่กระบวนการทบทวนวรรณกรรม (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดเลือกรอก

(exclusion criteria) เพื่อให้ได้งานวิจัยที่มีคุณลักษณะสอดคล้องกับคำถามวิจัย มีการกำหนดลักษณะประชากรที่ศึกษา สิ่งแทรกแซงหรือสิ่งที่สนใจศึกษา ตัวเปรียบเทียบในการศึกษาและผลลัพธ์ที่ใช้ในการศึกษา การกำหนดรูปแบบการวิจัยในเกณฑ์คัดเข้า โดยรูปแบบงานวิจัยที่มักถูกกำหนดเป็นเกณฑ์ในการคัดเข้า คือ รูปแบบการวิจัยเชิงทดลองที่มีการสุ่ม (randomized controlled trial) เพราะได้รับการยอมรับว่าเป็นรูปแบบงานวิจัยที่เป็นมาตรฐานหลักในการประเมินประสิทธิผลทางคลินิก

3) การสกัดข้อมูล

ข้อมูลในที่นี้หมายถึง ข้อเท็จจริงที่เกี่ยวกับการศึกษา ได้แก่ ระเบียบวิธีวิจัย ผู้ร่วมทดลอง สถานที่ทดลอง การให้สิ่งแทรกแซง ผลลัพธ์ การสรุปผล การตีพิมพ์ และผู้วิจัย การสกัดข้อมูลจากการศึกษาแต่ละฉบับเป็นกระบวนการที่สำคัญและเวลามากที่สุด ต้องทำด้วยความระมัดระวังเพราะอาจมีปัญหาและอคติจากการสกัดข้อมูลได้ ในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจำเป็นต้องวางแผนล่วงหน้าว่าข้อมูลใดที่ต้องการจากการศึกษาที่คัดเข้ามาทำการวิเคราะห์

4) การประเมินคุณภาพของการศึกษาที่คัดเข้า

การประเมินคุณภาพงานวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาและวิเคราะห์เอกสารงานวิจัยที่ได้จากการสืบค้น โดยจำแนกเอกสารงานวิจัยที่คัดเลือกมาแล้วตามรูปแบบวิธีการวิจัย (study design) เอกสารงานวิจัยแต่ละรูปแบบวิธีการวิจัยจะใช้เครื่องมือประเมินคุณภาพที่แตกต่างกัน ซึ่งเครื่องมือประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัยจะช่วยเน้นในการประเมินประเด็นที่สำคัญหลายส่วนตั้งแต่การออกแบบการศึกษา ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและการวิเคราะห์ผล

เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัยประเภทการทดลองที่มีการสุ่ม (randomized controlled trial) เช่น แบบประเมินของจาเดด และคณะ (1996) มีการประเมิน 3 ส่วน คือ การสุ่มให้สิ่งทดลองกับกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา (randomization) การปกปิด (blinding) ที่เหมาะสมทั้งกลุ่มตัวอย่างและผู้ทำวิจัย และการรายงานการขาดหายไปของตัวอย่างที่ศึกษา (attrition) เนื่องจากเป็นแบบประเมินที่ใช้งานไม่ยุ่งยากซับซ้อนเหมือนแบบประเมินของ ซาลเมอร์ และคณะ (1981) จึงเป็นที่นิยมใช้มากกว่า คะแนนที่ได้จากแบบประเมินของจาเดด และคณะ (1996) จะมีตั้งแต่ 0-5 คะแนน งานวิจัยที่ได้คะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไปจะถือว่างานวิจัยนั้นมีคุณภาพสูง

จาเดด และคณะ (1996) ได้กำหนดเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพของรายงานการวิจัย โดยประกอบไปด้วยการประเมิน 3 ด้านหลัก ๆ ที่งานวิจัยพื้นฐานพึงมีคือ กระบวนการสุ่มตัวอย่าง (randomization) การปกปิดสองทาง (double blinding) และการออกจากการศึกษาทดลองของประชากรกลุ่มตัวอย่าง (withdrawals และ dropouts) ซึ่งคิดเป็นคะแนนเต็ม 5 คะแนน

1. กระบวนการสุ่มตัวอย่าง (randomization) จะมีคะแนนเต็ม 2 คะแนน ประกอบไปด้วย

1) การบรรยายถึงวิธีการหรือกระบวนการสุ่มตัวอย่างที่ชัดเจนและเหมาะสม เช่น การใช้ตารางสุ่ม การใช้ computer generated เป็นต้น ส่วนการใช้ลำดับที่เข้ารับการรักษา วันเกิดเป็นรหัสในการสุ่มตัวอย่างนั้นถือว่าไม่มีความเหมาะสม คิดเป็น 1 คะแนน

2) ความเหมาะสมของกระบวนการสุ่มตัวอย่าง ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนต้องมีโอกาสที่จะได้รับการทดลองที่เหมือนหรือไม่แตกต่างกันและผู้ทำการทดลองนั้นจะต้องไม่ทราบถึงลำดับของการให้ยาทดลองหรือลำดับการรักษา (allocation concealment) คิดเป็น 1 คะแนน

2. การปกปิดสองทาง (double blind) จะมีคะแนนเต็ม 2 คะแนน ประกอบไปด้วย

1) การระบุนการปกปิด จะต้องมีการระบุถึงวิธีการปกปิด เช่น มีการใช้ยาหลอกที่มีสัญลักษณ์ภายนอกเหมือนกับยาทดลอง หรือมีการทำ dummy สำหรับการเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ หรือ active placebo นั้น จำเป็นต้องมีการระบุไว้ในการศึกษา

2) ความเหมาะสมของการปกปิด เช่น ระบุว่าไม่มีผู้เกี่ยวข้องกับการศึกษาทดลองสามารถแยกหรือจำแนกได้ว่า สิ่งใดคือยาทดลองหรือยาหลอก

3. การออกจากการศึกษาทดลองของกลุ่มตัวอย่าง (withdrawals และ dropouts) คิดเป็น 1 คะแนน กล่าวคือ รายงานการศึกษาวิจัยจำเป็นต้องมีการระบุถึงจำนวนกลุ่มตัวอย่างและเหตุผลที่ผู้ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาทดลองนั้นไม่สามารถอยู่ร่วมการทดลองจนจบการศึกษาได้ ส่วนการศึกษาที่ผู้เข้าร่วมการทดลองอยู่เข้าร่วมการทดลองจนจบการทดลองครบทุกคน จำเป็นต้องมีการระบุไว้ในรายงานการวิจัยด้วยว่าไม่มีผู้เข้าร่วมการทดลองออกจากการศึกษาทดลอง

5) วิเคราะห์ข้อมูลและแปลผล อภิปรายและสรุปผลลัพธ์รวมที่ได้

การจัดทำตาราง (data tabulation) หลังจากทำการคัดย่อข้อมูลจากการศึกษาวิจัยแต่ละการศึกษาลงในแบบคัดย่อข้อมูลมาตรฐานและทำความเข้าใจในส่วนรายละเอียดของการศึกษาแล้ว ได้นำข้อมูลทั้งหมดมาจัดเรียงเป็นตารางตามความเหมาะสมของเนื้อหา โดยนำผลการวิเคราะห์ข้อมูลมาสรุปตามประเด็นที่ได้ระบุในวัตถุประสงค์ ในด้านการนำไปใช้ทางคลินิก (implication to practice) และในด้านความจำเป็นที่ต้องทำการวิจัยต่อ (implication to research) ี่ความและอภิปรายผล

บทที่ 3 ระเบียบวิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในการศึกษาประสิทธิภาพของเมลิทหมามูยในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน คัดเลือกรายงานการศึกษาวิจัยในประเทศและต่างประเทศไทยทั้งที่ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่โดยคัดเลือกรายงานวิจัยที่ทำการศึกษาก่อน พ.ศ. 2562 โดยทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งในประเทศและต่างประเทศ นอกจากนี้ยังได้ทำการรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมจากแหล่งอื่น ๆ อีกได้แก่ บรรณานุกรมของรายงานวิจัยต้นฉบับ สืบค้นจากเว็บไซต์บทความที่น่าสนใจ

3.1 ประชากร

การสืบค้นงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของเมลิทหมามูยในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน เพื่อรวบรวมและนำมาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) มีประชากรที่ใช้สำหรับการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบครั้งนี้คือ รายงานวิจัยปฐมภูมิที่มีการใช้เมลิทหมามูยเพื่อศึกษาในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการทบทวนงานวิจัยครั้งนี้มี 3 ประเภท ได้แก่

3.2.1 แบบคัดกรองงานวิจัย สร้างขึ้นตามเกณฑ์ในการคัดเลือก ได้แก่ เป็นรายงานการศึกษาวิจัยที่มีการศึกษาประสิทธิภาพของหมามูยในการรักษาพาร์กินสัน และเป็นรายงานการศึกษาวิจัยในมนุษย์และมีรูปแบบการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomization controlled trial) เป็นรายงานการวิจัยที่ศึกษาในประเทศใดก็ได้ ทั้งที่ตีพิมพ์เผยแพร่หรือไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาเสร็จเรียบร้อยแล้ว และรายงานเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดยกำหนดเกณฑ์ที่ผ่านคือ 100%

3.2.2 แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย (critical appraisal form) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงระเบียบวิธีวิจัยของงานวิจัยนั้น ๆ โดยใช้แบบประเมินตามเกณฑ์ของ จาเดต และคณะ (1996) ประเมินหัวข้อในด้านระเบียบวิธีวิจัย เช่น การสุ่มตัวอย่างเข้ากลุ่มทดลอง การปกปิดกลุ่มตัวอย่าง และการออกจากการศึกษาทดลองของกลุ่มตัวอย่าง

3.2.3 แบบคัดย่อข้อมูล (data abstraction form) ในการลงบันทึกข้อมูลจากงานวิจัยที่คัดเลือกมาเพื่อทบทวนความรู้อย่างเป็นระบบ เพื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัย ซึ่งประกอบไปด้วย

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ ผู้ทำวิจัย ชื่อวารสาร ปีที่พิมพ์เผยแพร่ วิธีการดำเนินการวิจัย กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา จำนวนกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 เนื้อหาสาระของงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบและวิธีการใช้หมามูย ประเภทและระยะของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน วิธีการวัดผลของอาการ เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ผลของการวิจัย และข้อเสนอแนะของผู้ทำการวิจัย

3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษา การศึกษาในรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทั้งในประเทศและต่างประเทศ กระบวนการศึกษาวิจัยประกอบไปด้วยขั้นตอนหลัก ๆ ทั้งสิ้น 5 ขั้นตอน คือ (1) การสืบค้นงานวิจัย (searching strategy) (2) เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย (study selection criteria) (3) การคัดย่อข้อมูล (data abstraction) (4) การจัดทำตาราง (data tabulation) และ (5) การสรุปผลและการวิเคราะห์ข้อมูล

3.3.1 การสืบค้นงานวิจัย

3.3.1.1 การสืบค้นด้วยคอมพิวเตอร์ (computerized searching) โดยผู้ทำการวิจัยได้ทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งในประเทศและต่างประเทศและบริการสืบค้นออนไลน์ทางอินเทอร์เน็ต ฐานข้อมูลที่สืบค้น ได้แก่

ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ต่างประเทศ

- Pubmed
- CINAHL
- ProQuest Medical library
- Nursing and Health Professions
- Cochrane library database

ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในประเทศ

- ฐานข้อมูล Thailis เครือข่ายความร่วมมือพัฒนาห้องสมุดสถาบันอุดมศึกษาไทย (<http://tdc.thailis.or.th>)
- Thai Index Medicus
- เว็บไซต์คลังข้อมูลและความรู้ระบบสุขภาพ (<http://kb.hsri.or.th>)
- ศูนย์ข้อมูลวิจัย Digital "วช." (<https://dric.nrct.go.th/Index>)
- ฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์กลางของประเทศไทย (<https://www.tci-thaijo.org/index.php>)

3.3.1.2 การสืบค้นด้วยมือ (hand searching) โดยการสำรวจจากวารสารต่าง ๆ ที่ศึกษาเกี่ยวกับการศึกษาประสิทธิภาพของหมามู๋ที่ใช้ในการรักษาในผู้ป่วยพาร์กินสัน จากดัชนีวารสารเกี่ยวกับระบบสุขภาพ วิจัยทางการแพทย์และพยาบาล บรรณานุกรมของรายงานวิจัยที่สืบค้นได้ บทคัดย่อจากการประชุมสัมมนาที่มีการนำเสนอผลการวิจัยและการสืบค้นวิทยานิพนธ์ในห้องสมุดโดยดูจากชื่อเรื่องและคำสำคัญของรายงานวิจัย

3.3.1.3 การสืบค้นงานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ (searching for unpublished material) โดยการติดต่อกับนักวิจัยโดยตรงหรือติดต่อสอบถามจากผู้เชี่ยวชาญและผู้สนใจในเรื่องที่ทำการทบทวน หรือติดตามจากสถาบันการศึกษาต่าง ๆ เพื่อหางานวิจัยที่เป็นวิทยานิพนธ์และงานวิจัยที่ไม่ได้เผยแพร่

3.3.1.4 กำหนดคำสำคัญ (key words) ในการสืบค้นข้อมูลจะใช้เป็นคำสำคัญทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษที่รวบรวมจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องมาทำการสืบค้น ดังนี้

รายการคำสำคัญภาษาอังกฤษ ประกอบด้วย parkinson disease, parkinson, Mucuna pruriens, velvet bean, Mucuna prurita, Mhamui thai, cowhage, cowitch

รายการคำสำคัญภาษาไทย ประกอบด้วย โรคพาร์กินสัน, พาร์กินสัน, หมามุ่ย แล้วใช้คำเชื่อม and, or และ not

3.3.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัย (study selection criteria)

ในการสืบค้นรายงานการศึกษาวิจัยของเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของเมล็ดหมามุ่ยในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน มีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเป็นรายงานวิจัยเพื่อรวบรวมและนำมาเข้าสู่กระบวนการทบทวนวรรณกรรมที่คุณสมบัติตาม

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) มีดังนี้

1. เป็นการศึกษาวิจัยในมนุษย์และมีรูปแบบการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomization controlled trial)
2. เป็นรายงานการวิจัยที่มีการศึกษาประสิทธิภาพของเมล็ดหมามุ่ยในรักษาโรคพาร์กินสัน (Parkinson disease)

3. เป็นรายงานการวิจัยที่ศึกษาในประเทศใดก็ได้ ทั้งที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่

4. เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาเสร็จเรียบร้อยแล้ว

5. รายงานเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) มีดังนี้

1. ตีพิมพ์เป็นภาษาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษหรือภาษาไทย

3.3.3 การคัดย่อข้อมูล (data abstraction)

ทำการคัดย่อข้อมูลโดยใช้แบบคัดย่อข้อมูล (data abstraction form) ทำการคัดกรองข้อมูลโดยการพิจารณาข้อมูลต่าง ๆ ในรายงานวิจัย ได้แก่ รูปแบบการศึกษา, ประเภทของผู้ป่วย, ขนาดและวิธีการใช้, วิธีการศึกษา, ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง, การวัดผลการศึกษา โดยการศึกษาที่คัดเลือกมาทั้งหมดทำการประเมินเกี่ยวกับกระบวนการสุ่ม, allocation concealment, วิธีการปกปิด, คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษา, และการวิเคราะห์แบบ intention to treat ส่วนการประเมินคุณภาพของแต่ละการศึกษาจะใช้วิธีการให้คะแนนอย่างเป็นระบบตามเกณฑ์ของ จาเดด และคณะ (1996) โดยกำหนดเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพของรายงานการวิจัย โดยประกอบไปด้วยการประเมิน 3 ด้านหลัก ๆ ที่งานวิจัยพื้นฐานพึงมีคือ กระบวนการสุ่มตัวอย่าง (randomization) การปกปิดสองทาง (double blinding) และการออกจากการศึกษาทดลองของประชากรกลุ่มตัวอย่าง (withdrawals และ dropouts) ซึ่งคิดเป็นคะแนนเต็ม 5 คะแนน

3.3.3.1 กระบวนการสุ่มตัวอย่าง (randomization) จะมีคะแนนเต็ม 2 คะแนน ประกอบไปด้วย

1) ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่เป็น randomization controlled trial

ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่เป็น randomization controlled trial หรือบอกว่าไม่เป็น randomization controlled trial หรือไม่

- 2) ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีกระบวนการสุ่มตัวอย่างที่ชัดเจนและเหมาะสม เช่น การใช้ตารางสุ่ม การใช้ computer generated เป็นต้น
- ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่ได้บอกว่ามีกระบวนการสุ่มอย่างไร
- ให้ -1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีกระบวนการสุ่มไม่เหมาะสม เช่น การใช้ลำดับที่เข้ารับการรักษา การใช้เลขวันเกิด รหัสประจำตัวผู้ป่วย

3.3.3.2 การปกปิดสองทาง (double blind) จะมีคะแนนเต็ม 2 คะแนน ประกอบไปด้วย

- 1) ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการ double blind
- ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่มีการ double blind หรือไม่บอกว่ามี การ double blind หรือไม่
- 2) ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการ double blind อย่างเหมาะสม เช่น มีการใช้ยาหลอกที่มีสัญลักษณ์ภายนอกเหมือนกับยาทดลอง หรือมีการทำ dummy สำหรับการเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ หรือ active placebo นั้น
- ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่ได้บอกว่ามี การ double blind อย่างไร
- ให้ -1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการ double blind ไม่เหมาะสม เช่น การใช้ยาที่มีรูปแบบไม่เหมือนกัน (กลุ่มหนึ่งได้ยาเม็ด อีกกลุ่มได้ยาฉีด)

3.3.3.3 การออกจากการศึกษาทดลองของกลุ่มตัวอย่าง (withdrawals และ dropouts)

- 1) ให้ 1 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่มีการระบุถึงจำนวนกลุ่มตัวอย่างและเหตุผลที่ผู้ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาทดลองนั้นไม่สามารถอยู่ร่วมการทดลองจนจบการศึกษาได้ ส่วนการศึกษาที่ผู้เข้าร่วมการทดลองอยู่เข้าร่วมการทดลองจนจบการทดลองครบทุกคน จำเป็นต้องมีการระบุไว้ในรายงานการวิจัยด้วยว่าไม่มีผู้เข้าร่วมการทดลองออกจากการทดลอง
- 2) ให้ 0 คะแนน สำหรับงานวิจัยที่ไม่มีการบอกเหตุผลและจำนวนผู้ป่วยที่ออกจากการทดลองก่อนการทดลองสิ้นสุด

3.3.4 การจัดทำตาราง (data tabulation)

หลังจากทำการคัดย่อข้อมูลจากการศึกษาวิจัยแต่ละการศึกษาลงในแบบคัดย่อข้อมูลมาตรฐานและทำความเข้าใจในส่วนรายละเอียดของการศึกษาแล้ว ผู้วิจัยได้นำข้อมูลทั้งหมดมาจัดเรียงเป็นตารางตามความเหมาะสมของเนื้อหาได้แก่ ลักษณะของการศึกษา (study characteristics) วิธีการวัดผลลัพธ์ (measure outcome) และผลของการศึกษา (outcome)

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

การสรุปผลและการวิเคราะห์ข้อมูล ลักษณะของรายงานวิจัยวิเคราะห์โดยใช้สถิติพรรณนาและวิเคราะห์ และประเมินผลสัมฤทธิ์ทางคลินิกของการใช้เมล็ดหมามูยในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันจะใช้การวิเคราะห์สรุปเชิงเนื้อหา (narrative summary)

บทที่ 4

ผลการศึกษา

4.1 ผลการคัดเลือกงานวิจัย

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในการศึกษาประสิทธิภาพของเมล็ดหมามู๋ในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน จากคัดเลือกรายงานการศึกษาวิจัยที่มีการศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ ทั้งที่ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่โดยคัดเลือกรายงานวิจัยที่ทำการศึกษาก่อน พ.ศ. 2562 โดยทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ทั้งในประเทศและต่างประเทศ ได้แก่ Pubmed, CINAHL, ProQuest Medical library, Nursing and Health Professions, Cochrane library database ฐานข้อมูล Thailis เครือข่ายความร่วมมือพัฒนาห้องสมุดสถาบันอุดมศึกษาไทย (<http://tdc.thailis.or.th>) Thai Index Medicus เว็บไซต์คลังข้อมูลและความรู้ระบบสุขภาพ (<http://kb.hsri.or.th>) ศูนย์ข้อมูลวิจัย Digital "วช." (<https://dric.nrct.go.th/Index>) ฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์กลางของประเทศไทย (<https://www.tci-thaijo.org/index.php>) โดยใช้คำสำคัญ (key words) ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษที่รวบรวมจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องมาทำการสืบค้น ดังนี้ รายการคำสำคัญภาษาอังกฤษ ประกอบด้วย parkinson disease, parkinson, *Mucuna pruriens*, velvet bean, *Mucuna prurita*, Mhamui thai, cowhage, cowitch รายการคำสำคัญภาษาไทย ประกอบด้วย โรคพาร์กินสัน, พาร์กินสัน, หมามู๋ นอกจากนี้ยังได้ทำการรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมจากแหล่งอื่น ๆ อีกได้แก่บรรณานุกรมของรายงานวิจัยต้นฉบับ สืบค้นจากเว็บไซต์บทความที่น่าสนใจ

ผลการสืบค้นข้อมูลด้วยคำค้นที่กำหนดในฐานข้อมูลในไทยและต่างประเทศและแหล่งข้อมูลอื่นๆ (จากเอกสารอ้างอิงงานในงานวิจัยหรือบทความที่เกี่ยวข้อง) พบการศึกษาหรือบทความทั้งหมด 38 ฉบับ เมื่อคัดความซ้ำซ้อน พบว่ามีรายงานการศึกษาวิจัยในมนุษย์และสามารถงานวิจัยฉบับเต็มได้ 5 ฉบับ ดังตารางที่ 4.1 จากรายงานวิจัยทั้ง 5 ฉบับ⁽¹⁸⁻²²⁾ นำมาทำการประเมินเพื่อคัดเลือกรายงานการศึกษาที่เป็นการศึกษาที่เป็นการวิจัยเชิงทดลองที่มีการออกแบบโดยมีกลุ่มควบคุมและมีการสุ่มตัวอย่างเข้ารับการทดลอง (Randomized controlled trials [RCTs]) โดยใช้แบบคัดกรองงานวิจัย (research screening form) ดังตารางที่ 4.2 ซึ่งต้องผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกรายงานวิจัยเข้าการศึกษา (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) เนื่องจากงานวิจัยการศึกษาของ HP-200 in Parkinson's Disease Study Group⁽¹⁸⁾ และ Cassani และคณะ⁽¹⁹⁾ เป็นการศึกษาที่ไม่มีสุ่มตัวอย่างเข้ากลุ่มและไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ จึงได้ทำการคัดงานวิจัยออกจากการศึกษา ทำให้มีรายงานการวิจัยที่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษารั้งนี้จำนวน 3 ฉบับที่ได้ทำการประเมินและเพื่อทบทวนวรรณกรรม ดังแสดงในตารางที่ 4.3

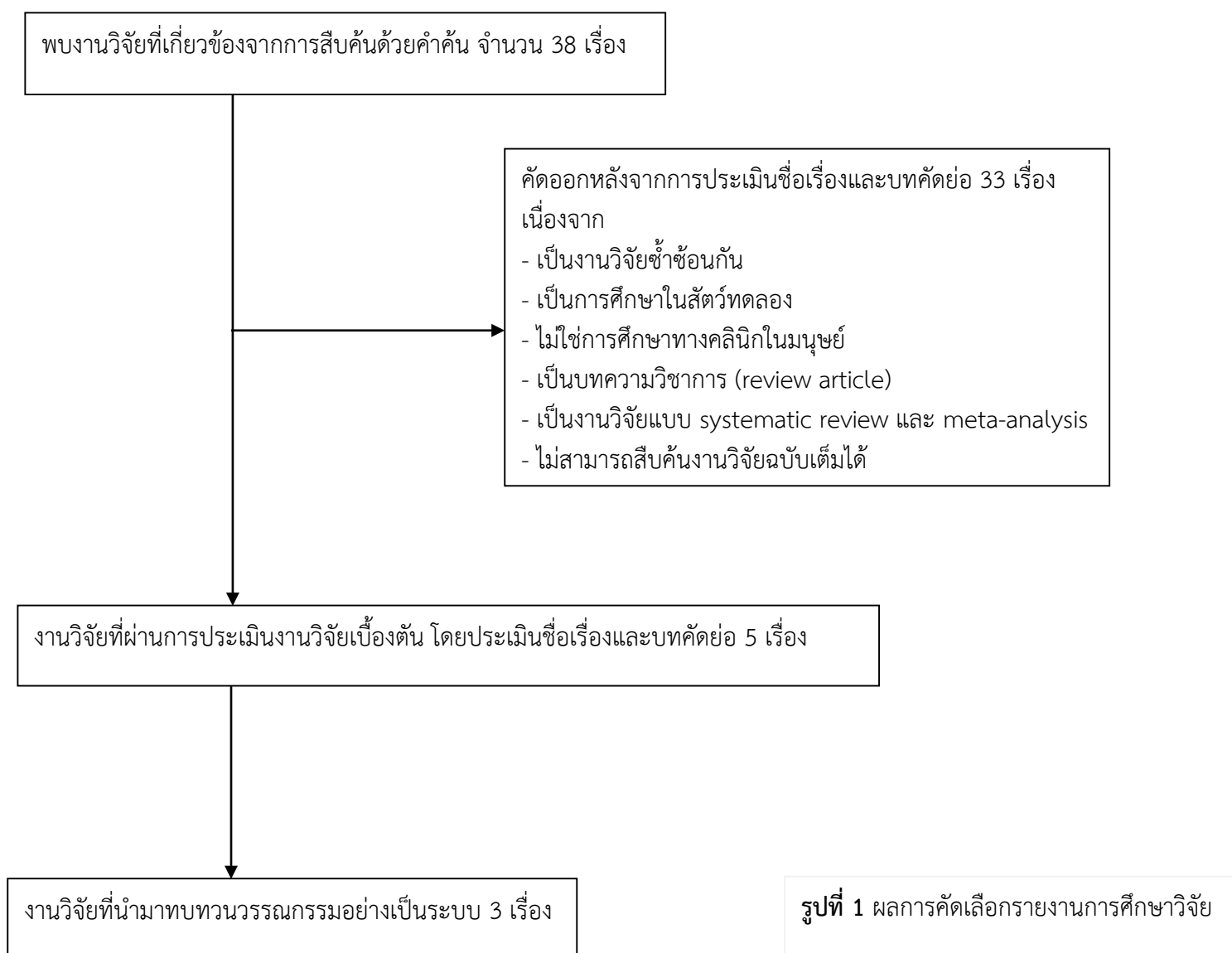
ตารางที่ 4.1 รายงานการศึกษาประสิทธิภาพของหมามู๋ในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีการวิจัยในมนุษย์

ผู้ทำการศึกษา	ปี ค. ศ.	ชื่อเรื่อง	วารสาร
HP-200 in Parkinson's Disease Study Group	1995	An Alternative Medicine Treatment for Parkinson's Disease: Results of a Multicenter Clinical Trial	The Journal of Alternative and Complementary Medicine
Katzenschlager และคณะ	2004	Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study.	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry
Cassani และคณะ	2016	Mucuna pruriens for Parkinson's disease: Low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile	Journal of the Neurological Sciences
Cilia และคณะ	2017	Mucuna pruriens in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled, crossover study.	Neurology
Cilia และคณะ	2018	Daily intake of Mucuna pruriens in advanced Parkinson's disease: A 16-week, noninferiority, randomized, crossover, pilot study.	Parkinsonism & Related Disorders

ตารางที่ 4.2 แบบคัดกรองรายงานการวิจัย (research screening form)

หัวข้อ	HP-200 in Parkinson's Disease Study Group (1995)	Katzenschlager และคณะ (2004)	Cassani และคณะ (2016)	Cilia และคณะ (2017)	Cilia และคณะ (2018)
1. เป็นการศึกษาวิจัยในมนุษย์และมีรูปแบบการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomization controlled trial)	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ใช่

2. เป็นรายงานการวิจัยที่มีการศึกษา ประสิทธิภาพของเมล็ดหมามู่ยในรักษาโรค พาร์กินสัน (Parkinson disease)	ใช่	ใช่	ใช่	ใช่	ใช่
3. เป็นรายงานการวิจัยที่ศึกษาในประเทศใดก็ได้ ทั้งที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้ตีพิมพ์ เผยแพร่	ใช่	ใช่	ใช่	ใช่	ใช่
4. เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาระยะเรียบร้อย	ใช่	ใช่	ใช่	ใช่	ใช่
5. รายงานเป็นภาษาไทยหรือ ภาษาอังกฤษ	ใช่	ใช่	ใช่	ใช่	ใช่



ตารางที่ 4.3 การศึกษาวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria)

ผู้ทำการศึกษา	ปี ค. ศ.	ชื่อเรื่อง	วารสาร
Katzenschlager และคณะ	2004	Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study.	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry
Cilia และคณะ	2017	Mucuna pruriens in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled, crossover study.	Neurology
Cilia และคณะ	2018	Daily intake of Mucuna pruriens in advanced Parkinson's disease: A 16-week, noninferiority, randomized, crossover, pilot study.	Parkinsonism & Related Disorders

4.2 ลักษณะวิจัย (study characteristics)

การศึกษาวิจัยทั้ง 3 การศึกษาของ Katzenschlager และคณะ (2004)⁽²⁰⁾ Cilia และคณะ (2017)⁽²¹⁾ และ Cilia และคณะ (2018)⁽²²⁾ เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของหมามูยในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน โดยแต่ละการศึกษามีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษายู่ระหว่าง 9-18 ราย มีช่วงอายุเฉลี่ยระหว่าง 61.1 – 62.2 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นโรคพาร์กินสันอยู่ระหว่าง 9.4 -12.4 ปี โดยพบว่ามีการศึกษา 2 การศึกษาของ Katzenschlager และคณะ (2004)⁽²⁰⁾ และ Cilia และคณะ (2017)⁽²¹⁾ ทำการสุ่มตัวอย่างและทำการปกปิดสองทาง (randomization, double-blind trials) และมี 1 การศึกษาของ Cilia และคณะ (2018)⁽²²⁾ ทำการสุ่มตัวอย่างและทำการทดลองแบบเปิด (randomization, open-label) การออกแบบการศึกษาพบว่าทั้ง 3 การศึกษา⁽²⁰⁻²²⁾ ทำการศึกษาทดลองรูปแบบไขว้กัน (cross over trials) ระยะเวลาการศึกษาของแต่ละการศึกษา พบว่าการศึกษา 2 การศึกษาของ Katzenschlager และคณะ (2004)⁽²⁰⁾ และ Cilia และคณะ (2017)⁽²¹⁾ ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับยาแบบครั้งเดียว (single dose) แต่มี 1 การศึกษาของ Cilia และคณะ (2018)⁽²²⁾ ใช้ระยะเวลาในการศึกษา 16 สัปดาห์ การศึกษาทั้ง 3 การศึกษามีรายงานถึงรายละเอียดเกี่ยวกับหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent) (รายละเอียดต่างๆของแต่ละการศึกษาแสดงในตารางที่ 4.4) เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคพาร์กินสันเพื่อคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษามี 1 การศึกษาของ Cilia และคณะ (2017)⁽²¹⁾ ไม่ได้รายงานถึงเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคพาร์กินสันเพื่อคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในทุกการศึกษายังตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเลโวโดปาและมีอาการโรคพาร์กินสันคงที่อย่างน้อย 30 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา ตารางที่ 4.5 แสดงเกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์ในการคัดออก

การเตรียมตัวอย่างผลิตภัณฑ์ทดสอบ หมามุ่มที่ใช้ในการศึกษาทั้งหมดใช้ส่วนเมล็ดและเป็นสายพันธุ์ *Mucuna pruriens* และทุกการศึกษามีการบริหารยาโดยนำผงเมล็ดหมามุ่มไปละลายน้ำก่อนการรับประทาน การศึกษาของ Cilia และคณะ⁽²¹⁻²²⁾ ในปี 2017 และ 2018 เตรียมผงยาจากเมล็ดหมามุ่ม โดยการนำเมล็ดหมามุ่ม (จากประเทศโบลิเวีย) ไปคั่วไฟในกระทะเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นปอกเปลือกเมล็ดออกนำไปบดด้วยเครื่อง บดและร่อนผ่านร่อน ในส่วนการศึกษาของ Katzenschlager และคณะ (2004)⁽²⁰⁾ ยาผงเมล็ดหมามุ่มที่นำเข้ามาจาก ประเทศอินเดีย มีลักษณะเป็นยาผงสีเหลืองอ่อน ขนาดของละ 7.5 กรัม ผลิตจากบริษัท wiewelhove เมือง ibbenbueren ประเทศเยอรมัน เพื่อเพิ่มความคงสภาพ เพิ่มการละลายและแต่งรส จึงใช้สารปรุงแต่งในตำรับต่อ ของ ดังนี้ ascorbic acid 0.188 กรัม tangerine oil 0.09 กรัม silicium dioxide 0.262 กรัม saccharine sodium และ citric acid 0.075 กรัม sorbital 1.207 กรัม lecithin 0.341 กรัม (มี L-dopa 250 มิลลิกรัมต่อ ของ) ตารางที่ 4.6 แสดงลักษณะผลิตภัณฑ์ทดสอบ (Intervention) ผลิตภัณฑ์ควบคุม (Control) ในงานวิจัยที่ถูก คัดเข้าการศึกษา

ตารางที่ 4.4 ลักษณะของการศึกษาวิจัย (study characteristics)

ลักษณะของงานวิจัย	Katzenschlager และ คณะ (2004)	Cilia และคณะ (2017)	Cilia และคณะ (2018)
จำนวนผู้เข้าร่วมทดลอง	9	18	14
เพศ : หญิง : ชาย	5 : 4	5 : 13	3 : 11
อายุเฉลี่ย (ช่วงอายุ)	62.2 ปี (50 – 72)	61.8 ปี	61.1 ปี
ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็น โรคพาร์กินสัน (ช่วงเวลา)	12.4 ปี (7-17)	9.8 ปี	9.4 ปี
ระยะเวลาศึกษา	ได้รับครั้งเดียว (single dose)	ได้รับครั้งเดียว (single dose)	16 สัปดาห์
อาการไม่พึงประสงค์	มีรายงาน	มีรายงาน	มีรายงาน
จำนวนผู้ถอนตัวออกจาก การศึกษา	1 ราย	ไม่มี	7 ราย
รูปแบบการศึกษา	RCT double blind Cross-over study	RCT double blind Cross-over study	RCT open-label Cross-over group
ประเทศที่ทำการศึกษา	สหราชอาณาจักร	ประเทศโบลิเวีย	ประเทศโบลิเวีย

ตารางที่ 4.5 เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์ในการคัดออก

การศึกษา	เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์ในการคัดออก
Katzenschlager และคณะ (2004)	<p><u>เกณฑ์ในการคัดเข้า</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน (idiopathic Parkinson's disease) ตามเกณฑ์ของ Queen square brain bank criteria - มีการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (motor fluctuations) และมีอาการยุกยิกช่วงยาออกฤทธิ์ (peak-dose dyskinesia) หลังได้รับยา levodopa ในมือเช้า - ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา levodopa ในระยะเวลาสั้น (1.5 – 4 ชั่วโมง) - ผู้ป่วยมีการรักษาอาการพาร์กินสันคงที่อย่างน้อย 1 เดือนก่อนเข้าร่วมทำการศึกษา <p><u>เกณฑ์ในการคัดออก</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการใช้ยา ดังต่อไปนี้ slow-release formulations of levodopa, catechol O-methyltransferase (COMT) inhibitors, selegiline, anti-cholinergic drug หรือยาที่มีผลรบกวนการดูดซึม (เช่น antacids และ anti-emetics) - ผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตเวชหรือได้รับการรักษาทางจิตเวชหรือผู้ป่วยมีอาการภาวะความทรงจำบกพร่อง (cognitive impairment) (ผลการประเมิน Mini-Mental State Examination (MMSE) น้อยกว่า 24) - คะแนนประเมินระดับความรุนแรงของโรคพาร์กินสันตาม Hoehn and Yahr stage เท่ากับ 5/5 - หลงใต้งตครรภ - ผู้ป่วยโรคเบาหวานในระดับรุนแรงและอาการไม่คงที่ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่อาการไม่คงที่
Cilia และคณะ (2017)	<p><u>เกณฑ์ในการคัดเข้า</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน (idiopathic Parkinson's disease) ตามเกณฑ์ของ UK brain bank criteria - ผู้ป่วยยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา levodopa - มีการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (motor fluctuations) น้อยกว่า 1 ชั่วโมงต่อวัน ร่วมกับมีอาการยุกยิกช่วงยาออกฤทธิ์ (peak-dose dyskinesia) - ผู้ป่วยมีการรักษาอาการพาร์กินสันคงที่อย่างน้อย 30 วัน ก่อนได้รับการคัดเข้า <p><u>เกณฑ์ในการคัดออก</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยมีอาการภาวะความทรงจำบกพร่อง (cognitive impairment) ตามเกณฑ์ของ DSM-IV-TR criteria หรือ Mini-Mental State Examination (MMSE) ผลการประเมินน้อยกว่า 26 ที่มีข้อจำกัดในการเขียนหนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ (Informed Consent)

	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการอย่างนัยสำคัญทางคลินิก - คะแนนประเมินระดับความรุนแรงของโรคพาร์กินสันตาม Hoehn and Yahr stage เท่ากับ 5/5 - ผู้ที่มีอาการป่วยไม่คงที่อย่างรุนแรง - หลีกเลี่ยงตั้งครุภ
Cilia และคณะ (2018)	<p><u>เกณฑ์ในการคัดเลือก</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน (idiopathic Parkinson's disease) และอยู่ในระยะท้ายของโรค (advanced stage) - ผู้ป่วยยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา levodopa - มีการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (motor fluctuations) น้อยกว่า 1 ชั่วโมงต่อวัน ร่วมกับมีอาการยุกยิกช่วงยาออกฤทธิ์ (on-state dyskinesia) - ผู้ป่วยมีการรักษาอาการพาร์กินสันคงที่อย่างน้อย 30 วัน ก่อนได้รับการคัดเลือก <p><u>เกณฑ์ในการคัดออก</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยมีอาการภาวะความทรงจำบกพร่อง (cognitive impairment) ที่มีข้อจำกัดในการเขียนหนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ (Informed Consent) - ผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการอย่างนัยสำคัญทางคลินิก - คะแนนประเมินระดับความรุนแรงของโรคพาร์กินสันตาม Hoehn and Yahr stage เท่ากับ 5/5 - ผู้ที่มีอาการป่วยไม่คงที่อย่างรุนแรง - หลีกเลี่ยงตั้งครุภ

ตารางที่ 4.6 ผลลัพธ์ที่ทดสอบ (intervention) ผลลัพธ์ที่ควบคุม (control) ในงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าการศึกษา

ผู้ทำการศึกษา	ผลลัพธ์ที่ทดสอบ (intervention)	ผลลัพธ์ที่ควบคุม (control)
Katzenschlager และคณะ (2004)	1. ยารูปแบบซอง (sachet) จำนวน 4 ซอง ประกอบด้วย 1.1 ผงเมลิโดพามูย จำนวน 2 ซอง 15 กรัม (ขนาด 7.5 กรัม/ซอง มี levodopa 500 มิลลิกรัม) 1.2 ยาหลอกจำนวน 2 ซอง และ 2. ยารูปแบบแคปซูล (ยาหลอก)	1. ยารูปแบบแคปซูล ประกอบด้วย levodopa 200 มิลลิกรัมและ decarboxylase inhibitor (carbidopa) 50 มิลลิกรัม (LD/CD) และ 2. ยาหลอก รูปแบบซองจำนวน 4 ซอง
	1. ยารูปแบบซอง (sachet) จำนวน 4 ซอง ประกอบด้วย ผงเมลิโดพามูย 30 กรัม	

	(ขนาด 7.5 กรัม/ซอง จำนวน 4 ซอง มี levodopa 1,000 มิลลิกรัม) และ 2. ยารูปแบบแคปซูล (ยาหลอก)	
Cilia และคณะ (2017)	1. ยาจากเมล็ดหมาม่มุ่ยในขนาดสูง (ปริมาณ levodopa 17.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	1. ยา levodopa/benserazide 100 มิลลิกรัม/25 มิลลิกรัม (รูปแบบเม็ดที่ละลายน้ำได้ (dispersible) ประกอบด้วยยา l-dopa และยา benserazide (dopa-decarboxylase inhibitor)) ปริมาณ levodopa 3.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
	2. ยาจากเมล็ดหมาม่มุ่ยในขนาดต่ำ (ปริมาณ levodopa 12.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	2. ยา levodopa ชนิดเดี่ยว ขนาด 17.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ไม่มียา dopa-decarboxylase inhibitor) ผลิตจากเมืองมิลาน ประเทศอิตาลี
	3. ยาจากเมล็ดหมาม่มุ่ยและยา benserazide (ปริมาณ levodopa 3.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	3. ยาหลอก
Cilia และคณะ (2018)	1. การเตรียมผงยาจากเมล็ดหมาม่มุ่ย เตรียมโดยนำเมล็ดหมาม่มุ่ย (จากประเทศโบลิเวีย) ไปคั่วไฟในกระทะเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นปอกเปลือกเมล็ดออกนำไปบดด้วยเครื่องบดและร่อนผ่านร่อน หลังจากนั้นนำไปละลายน้ำ	2. ยาเม็ด Grifoparkin ประกอบด้วย levodopa 250 มิลลิกรัม และ carbidopa 25 มิลลิกรัม (LD/CD)

4.3 ประสิทธิภาพทางคลินิกของการใช้เมล็ดหมาม่มุ่ย

ผลการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่ศึกษาด้านประสิทธิภาพของเมล็ดหมาม่มุ่ยในการรักษาผู้ป่วยพาร์กินสันในมนุษย์และรูปแบบการศึกษาเป็นการทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 3 ฉบับ งานวิจัยฉบับแรกเป็นการศึกษาของ Katzenschlager และคณะ (2004)⁽²⁰⁾ เป็นการศึกษาผลของเมล็ดหมาม่มุ่ยเปรียบเทียบกับยา levodopa/carbidopa ในการต้านอาการพาร์กินสัน (anti-parkinson effect) ความทน (tolerability) และเภสัชจลนศาสตร์ของ levodopa ผู้ป่วยจำนวน 9 ราย แบ่งเป็น เพศหญิง 5 ราย เพศชาย 4 ราย มีผู้ป่วย 1 ราย ถอนตัวออกจากการศึกษา เนื่องจากการอาเจียนเมื่อรับประทานผงเมล็ดหมาม่มุ่ย 30 กรัม ในครั้งแรก ซึ่งจะมีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ผู้ป่วย 8 รายที่อยู่ครบการศึกษา อายุเฉลี่ย 62.2 ปี (ช่วงอายุ 50-72 ปี) ระยะเวลาที่เป็นโรคพาร์กินสันเฉลี่ย 12.4 ปี (ช่วงเวลาที่ เป็นโรคพาร์กินสัน 7 – 17 ปี) ผลคะแนนประเมินระดับความรุนแรงของโรคพาร์กินสันตาม Hoehn and Yahr stage เท่ากับ 3.5 (ช่วงคะแนน 2.5-4) ผู้ป่วยได้รับปริมาณยา levodopa ต่อวันเฉลี่ย 572 มิลลิกรัม (ช่วงขนาดยา 200-1000 มิลลิกรัม) ผู้ป่วยได้รับยาต้านพาร์กินสันชนิดอื่น ได้แก่ amantadine 200 มิลลิกรัม 2 ราย pergolide (เฉลี่ย 3.2 มิลลิกรัม) 3 ราย ropinirole 18 มิลลิกรัม 1 ราย

carbergoline 6 มิลลิกรัม 1 ราย และ pramiperxole 1.4 มิลลิกรัม 1 ราย ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ levodopa/carbidopa (LD/CD) และ ผงเมล็ดหมามูย 15 กรัมและ ผงเมล็ดหมามูย 30 กรัม จำนวน 1 ครั้ง ผู้ป่วยจะเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล 3 ช่วง แต่ละช่วงห่างกัน 1 สัปดาห์ ได้รับสิ่งทดสอบเวลาเดียวกันในตอนเช้า หลังหยุดยารักษาพาร์กินสันทุกชนิดในตอนกลางคืน

การประเมินการเคลื่อนไหว (motor function) จะประเมินที่ค่าเริ่มต้นและหลังจากการเก็บตัวอย่างเลือด โดยใช้เครื่องมือ Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ในระหว่างการได้รับผงเมล็ดหมามูยที่ 15 กรัม และ 30 กรัม และ levodopa /carbidopa และการประเมิน Hand function ด้วยการทดสอบ Brain test โดยการใช้คีย์บอร์ดคอมพิวเตอร์ การประเมินอาการยุกยิก (dyskinesia) จะใช้วิธีการอัดวิดีโอผู้ป่วย ระหว่างช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (on state) และทำการประเมินด้วยเครื่องมือ Modified Goetz rating scale และ Abnormal involuntary movements scale (AIMS) โดยผู้ประเมินที่ถูกปกปิดจำนวน 2 คน ผลการวิจัยพบว่าการประเมินการเคลื่อนไหว (motor function) และการประเมินอาการยุกยิก (dyskinesia) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสามกลุ่ม

ช่วงระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา (full on-state) ในกลุ่มที่ได้รับผงเมล็ดหมามูยขนาด 30 กรัม (ค่าเฉลี่ย 204 นาที) มีช่วงระยะเวลาที่ยาวนานที่สุด รองลงมาคือ กลุ่มที่ได้รับ levodopa/carbidopa (ค่าเฉลี่ย 167.4 นาที) และ กลุ่มที่ได้รับผงเมล็ดหมามูยขนาด 15 กรัม (ค่าเฉลี่ย 147.3 นาที) ตามลำดับสอดคล้องกับผลทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มที่ได้รับผงเมล็ดหมามูยที่ 30 กรัม มีปริมาณยา levodopa ในพลาสมาสูงสุด ระยะเวลาหลังจากรับประทานถึงอาการออกฤทธิ์ (time to full “on”) พบว่ากลุ่มที่ได้รับผงเมล็ดหมามูยมีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ levodopa/carbidopa ดังนี้ ขนาด 30 กรัม (ค่าเฉลี่ย 34.6 นาที) ใช้ระยะเวลาสั้นที่สุดตามด้วยขนาด 15 กรัม (ค่าเฉลี่ย 45.6 นาที) และกลุ่มที่ได้รับ levodopa/carbidopa (ค่าเฉลี่ย 68.5 นาที)

ประเด็นที่น่าพิจารณาสำหรับงานวิจัยฉบับนี้ คือ ผู้วิจัยกล่าวถึงข้อมูลกระบวนการสุ่มถูกเก็บโดยบริษัทที่ผลิตและจัดหาตัวยาและตัวยาหลอก ผู้ป่วยจะถูกสุ่มในการเข้าร่วมงานวิจัยตามลำดับวันที่เข้าร่วมการศึกษา รหัสการสุ่มเก็บไว้ในซองปิดผนึกที่หัวหน้าเภสัชกร โดยการสุ่มถูกกำหนดด้วยคอมพิวเตอร์ ตัวยาที่ใช้ในการทดลองจะเก็บไว้ ณ ฝ่ายเภสัชกรรมที่ The national hospital for neurology and neurosurgery และจ่ายยาโดยเภสัชกร รูปแบบผลิตภัณฑ์ทดสอบและผลิตภัณฑ์ควบคุมมีรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน กล่าวคือ ยา L-dopa 200 มิลลิกรัม และ decarboxylase inhibitor (carbidopa) 50 มิลลิกรัม อยู่ในรูปแบบแคปซูล แต่ผงเมล็ดหมามูยเตรียมในรูปแบบผงสำหรับละลายน้ำ ผู้วิจัยจะทำการปกปิดให้ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะได้รับผลิตภัณฑ์ที่มีทั้งสองรูปแบบเหมือนกัน คือ ผลิตภัณฑ์รูปแบบแคปซูล (ยา levodopa/carbidopa และยาหลอกที่มีรูปร่าง สีและรสของแคปซูลเหมือนกัน) และ รูปแบบของจำนวน 4 ซอง (ผงเมล็ดหมามูยและยาหลอกที่มีสีและรสชาติเหมือนกัน) ในรายงานได้กล่าวถึงส่วนประกอบที่ใช้ในสารปรุงแต่งในสูตรตำรับ แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยไม่ได้ระบุว่ามีการใช้สารใดเป็นตัวยาหลอกที่ใช้แทนผงเมล็ดหมามูยที่มีปริมาณต่อของมากที่สุด (7.5 กรัม) เมื่อเทียบกับสารปรุงแต่งอื่นในสูตรตำรับ รวมถึงสารที่ใช้ในยาแคปซูลเพื่อเตรียมเป็นยาหลอก

งานวิจัยฉบับที่ 2 เป็นการศึกษาของ Cilia และคณะ (2017)⁽²¹⁾ เป็นการศึกษาเพื่อประเมินผลทางคลินิกและความปลอดภัยในการใช้ผงเมล็ดหมามูยที่ผ่านการคั่วในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะท้าย (advanced PD) ที่มี

อาการการตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (motor fluctuations) และมีอาการยุกยิก (dyskinesia) จำนวน 18 ราย (เพศชาย 13 ราย หญิง 5 ราย) ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่เป็นโรคพาร์กินสัน 10 ปี ช่วงระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์เฉลี่ย (on time) หลังจากรับประทานยา levodopa/carbidopa ประมาณ 160 นาที ผู้ป่วยจำนวน 8 รายมีการรักษาด้วยเมล็ดหาม่มุ่ยแล้วมีค่าระยะเวลามัธยฐานที่ 3.5 ปี ผู้ป่วยต้องหยุดยาในกลุ่ม dopamine agonists, MAO-B/COMT inhibitors, anticholinergics และ amantadine ก่อนเริ่มทำการศึกษาก่อน 7 วัน ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาทั้งหมด 6 ครั้งในเวลาเข้าเป็นเวลา 6 วันต่อเนื่อง ในแต่ละรายจะได้รับ 1) ยา levodopa/benserazide 100 มิลลิกรัม/25 มิลลิกรัม หรือ LD+DDCI (ปริมาณ levodopa 3.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) รูปแบบเม็ดที่ละลายน้ำได้ (dispersible) 2) เมล็ดหาม่มุ่ยในขนาดสูง หรือ MP+Hd (ปริมาณ levodopa 17.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) 3) เมล็ดหาม่มุ่ยในขนาดต่ำ หรือ MP+Ld (ปริมาณ levodopa 12.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) 4) ยา levodopa ชนิดเดี่ยว หรือ LD-DCDCI (ปริมาณ levodopa 17.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) 5) เมล็ดหาม่มุ่ยและยา benserazide หรือ MP+DDCI (ปริมาณ levodopa 3.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) 6) ยาหลอก (placebo) ทั้งนี้การเตรียมผงยาจากเมล็ดหาม่มุ่ยเตรียมจากการนำเมล็ดหาม่มุ่ย (จากประเทศโบลิเวีย) ไปคั่วไฟในกระทะเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นปอกเปลือก เมล็ดออกนำไปบดด้วยเครื่องบดและร่อนผ่านร่อน เมื่อเริ่มการทดลองผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจร่างกายและบันทึกผล ด้านการเคลื่อนไหว (Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III) และ Abnormal involuntary movements scale (AIMS), UPDRS part I, II, IV และ Hoehn and Yahr stage ในตอนเช้า หลังจากหยุดยา levodopa มากกว่า 12 ชั่วโมงและงดอาหาร ผู้ป่วยจะได้รับการสังเกตอาการทุก 5 นาที จนกระทั่งไม่มีอาการพาร์กินสัน (on state) และพักอยู่ที่คลินิกจนกลับสู่ภาวะยาหมดฤทธิ์ (off state) หลังจากนั้นจึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ยา levodopa/carbidopa จนถึงเวลาสองทุ่ม

การวิจัยนี้เพื่อพิสูจน์ว่าการรับประทานผงเมล็ดหาม่มุ่ยขนาดสูง (MP-Hd) และผงเมล็ดหาม่มุ่ยขนาดต่ำ (MP-Ld) มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่ด้อยไปกว่าการรักษามาตรฐาน (levodopa/benserazide) ผลการศึกษาพบว่า การรับประทานผงเมล็ดหาม่มุ่ยขนาดสูง (MP-Hd) และผงเมล็ดหาม่มุ่ยขนาดต่ำ (MP-Ld) มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก การประเมินการเคลื่อนไหว ใช้เครื่องมือ UPDRS part III: เป็นการวัดผลลัพธ์หลัก (primary outcome) โดยวัดร้อยละการเปลี่ยนแปลง UPDRS-III จากค่าเริ่มต้น, 90 นาที และ 180 นาที ผลการวิจัยพบว่า เมล็ดหาม่มุ่ยในขนาดสูง (MP-Hd) มีการเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหว (motor symptoms) ที่ 90 นาทีและ 180 นาที ดีกว่ายา levodopa/benserazide อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างเมล็ดหาม่มุ่ยขนาดสูง (MP-Hd) และยา L-dopa ชนิดเดี่ยว (ซึ่งทั้งสองกลุ่มได้รับปริมาณ levodopa 17.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เท่ากัน) การตอบสนองด้านการเคลื่อนไหว ณ เวลาเดียวกันให้ผลเหมือนกัน

การวัดผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ได้แก่ ระยะเวลาหลังจากรับประทานถึงยาการออกฤทธิ์ (latency to full on) พบว่า การได้รับเมล็ดหาม่มุ่ยในขนาดสูง (MP-Hd) มีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้นที่สุด (ค่าเฉลี่ย 18 นาที) และสั้นกว่ายา levodopa/benserazide อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่ม LD+DDCI, LD-DCDCI, MP-Ld และ MP+DDCI มีระยะเวลาไม่แตกต่างกัน และช่วงระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา (duration of on-state) กลุ่มที่ได้รับ LD-DCDCI มีระยะเวลายาวนานที่สุด (ค่าเฉลี่ย 272 นาที) รองลงมาคือ กลุ่ม MP-Hd (ค่าเฉลี่ย 221 นาที), MP-Ld (ค่าเฉลี่ย 195 นาที), LD+DDCI (ค่าเฉลี่ย 177 นาที) และ MP+DDCI (ค่าเฉลี่ย 139 นาที) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่ม MP-Hd และ levodopa/benserazide พบว่า ระยะเวลาของกลุ่ม MP-Hd มากกว่า levodopa/benserazide ร้อยละ 25 ผลด้านอาการยุกยิก (dyskinesia) ที่เวลา 90 นาทีในกลุ่มที่ได้รับเมล็ด

หามาอยู่ในขนาดสูง (MP-Hd) และยา levodopa ชนิดเดี่ยว มีน้อยกว่ายา levodopa/benserazide และไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ levodopa/benserazide เมล็ดหามาอยู่ขนาดต่ำ (MP-Ld) และเมล็ดหามาอยู่ร่วมกับยา benserazide

ผู้ป่วยจะได้รับตัวอย่างทั้ง 6 ตัวอย่างในตอนเช้าเป็นเวลา 6 วันต่อเนื่องกัน โดยจะได้รับการจัดสรรเข้าร่วมงานวิจัยด้วยการสุ่มจากระบบคอมพิวเตอร์และถูกปกปิดไว้ด้วยซองปิดผนึก ผู้เข้าร่วมศึกษาและผู้ประเมินผลลัพธ์จะถูกปกปิดในการได้รับตัวอย่างในการรักษา ทุกตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบจะถูกละลายน้ำในปริมาณ 100 มิลลิลิตร โดยมีสี รสชาติและกลิ่นของตัวอย่างเหมือนกับผงเมล็ดหามาอยู่ การเตรียมยาหลอกและผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีผงเมล็ดหามาอยู่ โดยเติมบดถั่ว 5 กรัมและกาแฟผง 1 กรัม ก่อนทำการศึกษา ได้มีการทดสอบในผู้ป่วยที่มีการรักษาด้วยผงเมล็ดหามาอยู่แล้วการเตรียมตัวอย่างว่าดังกล่าว ผู้ป่วยไม่สามารถแยกได้ว่าตัวอย่างใดเป็นผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากเมล็ดหามาอยู่หรือไม่

งานวิจัยฉบับสุดท้ายเป็นการศึกษาของ Cilia และคณะ (2018)⁽²²⁾ เป็นการศึกษาประสิทธิภาพ ความทน และความปลอดภัยสำหรับการรับประทานเมล็ดหามาอยู่เปรียบเทียบกับยา levodopa/carbidopa ระยะเวลา 16 สัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสันระยะท้าย งานวิจัยนี้ทำการศึกษาต่อเนื่องจากงานวิจัยฉบับที่ 2 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันจำนวน 18 รายที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา แต่มีเพียง 14 รายเข้าสู่การศึกษา เนื่องจากผู้ป่วย 4 รายปฏิเสธที่จะเข้าร่วมการศึกษา แบ่งเป็นผู้ป่วยชาย 11 ราย หญิง 3 ราย อายุเฉลี่ย 61.1 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยในการเป็นโรคพาร์กินสัน 9.4 ปี ขนาดการใช้ levodopa เฉลี่ยก่อนเริ่มการศึกษา 18.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทำการศึกษาที่คลินิกในเมือง Santa Cruz ประเทศโบลิเวีย ผู้ป่วยได้รับแบ่งกลุ่มด้วยวิธีสุ่มเป็นบล็อก (Block Randomization) ง่าย ๆ เป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วย 7 รายแรกให้ได้รับผงเมล็ดหามาอยู่ (ปริมาณ levodopa เฉลี่ย 4.5 เท่าเมื่อเทียบกับยา levodopa/carbidopa) ก่อน ระยะเวลา 8 สัปดาห์ ซึ่งเตรียมได้จากเมล็ดหามาอยู่ เตรียมโดยนำเมล็ดหามาอยู่ (จากประเทศโบลิเวีย) ไปคั่วไฟในกระทะเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นปอกเปลือกเมล็ดออกนำไปบดด้วยเครื่องบดและร่อนผ่านร่อน หลังจากนั้นนำไปละลายน้ำ ส่วนผู้ป่วยอีก 7 รายได้รับยาเม็ด levodopa/carbidopa ก่อน (ยา Grifoparkin ประกอบด้วย levodopa 250 มิลลิกรัม และ carbidopa 25 มิลลิกรัม) ระยะเวลา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับการขนาดยาตามขนาดยา levodopa ที่เคยรับประทาน ก่อนเข้าสู่การศึกษาแต่ละช่วง

ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเพียง 7 ราย (ร้อยละ 50) ที่อยู่จนจบการศึกษา เนื่องจากผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร ระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (on state) สั้นลง ปริมาณเฉลี่ย levodopa ที่ใช้ในแต่ละช่วง ระยะเวลาที่ได้รับยา levodopa/carbidopa ผู้ป่วยได้รับปริมาณ levodopa เฉลี่ย 12.7 มิลลิกรัมกิโลกรัม/วัน ระยะเวลาที่ได้รับผงเมล็ดหามาอยู่ ปริมาณ levodopa ที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ย 57.0 มิลลิกรัมกิโลกรัม/วัน ระยะเวลาที่ยาที่ออกฤทธิ์ (on state) เฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับผงเมล็ดหามาอยู่ (192 นาที) ยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยา levodopa/carbidopa (135 นาที) ผลการวัดผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ด้วยแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยพาร์กินสัน (PDQ-39 summary index) ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ

การขยายการศึกษา (study extension) ผู้ป่วยจำนวน 7 รายที่ได้รับเมล็ดหามาอยู่และหยุดการศึกษาก่อนจบการศึกษา ได้รับการขยายการศึกษาเพื่อทดสอบความทนต่อยาในระยะยาวโดยใช้น้ำในส่วนบน (supernatant water) ที่ได้จากการนำผงเมล็ดหามาอยู่ใส่ลงในแก้วที่มีน้ำตั้งทิ้งไว้ 10 นาทีเพื่อให้ตกตะกอน (มีปริมาณ levodopa

ร้อยละ 3.8) ผู้ป่วยจะถูกติดตามผลความทนต่อยาและประสิทธิภาพเปรียบเทียบกับ การรับประทานรูปแบบผงผ่านทางโทรศัพท์ทุก 2 สัปดาห์ ผู้ป่วย 3 รายที่มีความรู้สึกรังเกียจรสชาติจากการใช้หมามู๋และ/หรืออาจเฝ้านสามารถทนต่อยาได้ดีขึ้น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยจำนวน 3 ใน 7 ราย ค่าปริมาณไนโตรเจนในเลือด (BUN) และระดับเฟอร์ริติน (ferritin level) ลดลงใกล้เข้าสู่ค่าเริ่มต้น

4.5 การประเมินคุณภาพการศึกษาวิจัย (methodological quality assessment)

ตารางที่ 4.7 ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมและมีการสุ่ม (randomization controlled trial; RCT) ตามเกณฑ์ของจาเดดและคณะ (1996)

หัวข้อ	Katzenschlager และคณะ (2004)	Cilia et และคณะ (2017)	Cilia และคณะ (2018)
1. การวิจัยใช้กระบวนการสุ่ม (Randomization) (มีการระบุว่ามีการสุ่มตัวแยกตัวอย่าง =1 คะแนน)	+1	+1	+1
2. การวิจัยใช้รูปแบบการปกปิดแบบสองทาง (double blind) (มีการระบุว่า เป็นการปกปิดแบบสองทาง = 1 คะแนน)	+1	+1	0
3. มีการบันทึกและอธิบายเหตุผลของการออกจากการศึกษาของตัวอย่าง (มีการกล่าวถึงการถอนตัวหรือการขาดหายไปของตัวอย่าง = 1 คะแนน)	+1	+1	+1
4. มีการอธิบายถึงวิธีการสุ่ม (วิธีการที่ใช้จัดลำดับการได้สิ่งทดลองของตัวอย่าง มีความเหมาะสม)	-1	+1	+1
5. มีการอธิบายถึงการปกปิดแบบสองทาง (วิธีการที่ใช้เพื่อให้เกิดการปกปิดสองทางมีความเหมาะสม)	+1	-1	-1
Jadad score	3	3	2

จากการประเมินคุณภาพงานการศึกษาวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก พบว่า 3 การศึกษา⁽²⁰⁻²²⁾ ได้ทำการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างที่เข้ามาทำการศึกษา และมี 1 การศึกษาของ Cilia และคณะ (2018)⁽²²⁾ ที่ไม่ใช่งานวิจัยในรูปแบบปกปิดแบบสองทาง (double blind) นอกจากนี้ ในการศึกษาของ Cilia และคณะ (2017)⁽²¹⁾ แม้ว่าผู้วิจัยกล่าวถึงการปกปิด แต่สิ่งทดลองในการวิจัยนี้มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนทั้งลักษณะทั่วไปและรูปแบบผลิตภัณฑ์ เช่น รูปแบบเม็ดละลายน้ำ รูปแบบผงละลายน้ำ และขนาดรับประทานยาที่แปรผันตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้วิจัยไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดในการเตรียมตัวอย่างผลิตภัณฑ์ทดสอบ เช่น ผู้ที่เตรียมตัวอย่างและวิธีการรับประทานยา เนื่องจากภาพแสดงตัวอย่างหลังผ่านการละลายน้ำปริมาณ 100 มิลลิลิตร พบว่าส่วนใหญ่พบมีตะกอนของกากยาเหลืออยู่ ซึ่งในรายงานไม่ได้อธิบายถึงการบริหารยาอย่างไร ให้รับประทานทั้งส่วนสารละลายใสและตะกอนกากยาหรือไม่ จึงไม่สามารถยืนยันได้ว่าจะสามารถปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ให้ทราบชนิดสิ่งทดลองที่ได้รับได้จริงหรือไม่ ทั้ง 3 การศึกษาพบว่ามีรายงานการถอนตัวออกจากการศึกษาของผู้เข้าร่วมวิจัย (dropouts) โดยพบว่า มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถอนตัวก่อนการศึกษาสิ้นสุดจาก 2 การศึกษา^(20, 22) ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายที่ถอนตัวจากการศึกษาเกิดจากการใช้เมล็ดหมามู๋ โดยในการประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์ของจาเดดและ

คณะ (1996) พบว่ามี 2 การศึกษาที่มีคุณภาพปานกลาง (Jadad score = 3/5) และมีคุณภาพต่ำ (Jadad score = 2/5) 1 การศึกษา ดังตารางที่ 4.7

4.6 การประเมินความปลอดภัย (safety)

ผลการศึกษาของ Katzenschlager และคณะ (2004)⁽²⁰⁾ ในด้านความทนต่อยา (Tolerability) พบผลข้างเคียงระหว่างการศึกษาเพียงเล็กน้อยและเกิดในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 1 รายถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากมีอาการอาเจียนหลังจากการรับประทานผงเมล็ดหาม่มุ่ยขนาด 30 กรัม ซึ่งส่งผลต่อการลดปริมาณการดูดซึมของตัวยา อาการข้างเคียงอื่นที่เกิดขึ้น เช่น อาการอาเจียนเล็กน้อย 2 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa/carbidopa และ 2 รายในผู้ป่วยที่ได้รับผงเมล็ดหาม่มุ่ยขนาด 30 กรัม อาการปวดกระเพาะอาหารเล็กน้อย 1 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa/carbidopa อาการเวียนศีรษะเล็กน้อย 1 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa/carbidopa และผงเมล็ดหาม่มุ่ยขนาด 15 กรัม สำหรับค่าการตรวจทางด้านโลหิตวิทยาและชีวเคมีไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก

การศึกษาของ Cilia et และคณะ (2017)⁽²¹⁾ ทำการประเมินความปลอดภัยเป็นเวลา 180 นาทีหลังจากได้รับประทานยา โดยทำการประเมิน 3 ด้าน 1) ความถี่ ชนิด และระยะเวลาในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) 2) การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ 3) ความรุนแรงของอาการยุกยิก (dyskinesia) ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญและไม่มีผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษา จากผลการศึกษาพบว่า เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังได้รับยา levodopa ชนิดเดียวมากที่สุดและเมื่อเทียบยาผงจากเมล็ดหาม่มุ่ยขนาดสูง (ปริมาณ levodopa 17.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยกว่าการได้รับยา levodopa+benserazide อย่างมีนัยสำคัญ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เกิดภายในระยะเวลา 30-45 นาทีหลังจากรับประทานยาและมีอาการคงอยู่น้อยกว่า 15 นาที ยกเว้นผู้ป่วยจำนวน 4 รายมีอาการมากกว่า 90 นาที หลังได้รับยา levodopa ชนิดเดียว สำหรับเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจไม่พบความแตกต่างระหว่างช่วงเวลาที่ไม่มีอาการโรคพาร์กินสัน (on state) และช่วงเวลาที่มมีอาการโรคพาร์กินสัน (off state) การลดปริมาณ levodopa หรือการเพิ่มตัวยา benserazide (DDCI) ไม่มีผลต่ออาการความดันโลหิตต่ำ การเปลี่ยนแปลงอาการทางจิตเวช และภาวะยุกยิกที่มากขึ้นกว่าการได้รับ levodopa ชนิดเดียว ด้านระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่พบความแตกต่างในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง พบว่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic) ลดลงประมาณ 20-25 มิลลิเมตรปรอท ขณะหัวใจคลายตัว (diastolic) ลดลงประมาณ 10-15 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งในการได้รับยา levodopa+benserazide ทำให้ความดันโลหิตลดลงสูงสุดแต่ไม่มีนัยสำคัญ สอดคล้องกับรายงานการศึกษาที่ใช้ levodopa เพียงชนิดเดียว สามารถทำให้เกิดการลดลงของความดันโลหิต 15-20 มิลลิเมตรปรอท โดยไม่มีอาการแสดงและมีผลเกิดขึ้นเพียงชั่วคราว

สำหรับการศึกษาของ Cilia และคณะ (2018)⁽²²⁾ ได้ทำการประเมินความปลอดภัยใน 3 ด้าน ได้แก่ 1) ความถี่ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ต้องหยุดการรักษา 2) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 3) การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography) จำนวนผู้ป่วยที่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึง

ประสงค์ จำนวน 3 รายเกิดจากยา levodopa/carbidopa จำนวน 7 เกิดจากเมล็ดหมามู๋ ระหว่างการใช้เมล็ดหมามู๋ มีผู้ป่วย มีความรู้สึกรังเกียจรสชาติของเมล็ดหมามู๋ จำนวน 4 ราย มีอาการเวียนศีรษะ จำนวน 1 ราย อาการที่พบได้ทั้งจาก levodopa/carbidopa และเมล็ดหมามู๋ เช่น อาการง่วงนอนตอนกลางวันมากเกินไป อาการทางจิตเวช การเคลื่อนไหว (motor symptom) ที่แย่ลง มีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 50) ต้องหยุดการศึกษา เนื่องจากผู้ป่วยรู้สึกรังเกียจรสชาติหมามู๋ จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 21) และช่วงเวลาที่ไม่มีอาการโรคพาร์กินสัน (on state) ลดลง จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 29) ในการใช้เมล็ดหมามู๋มีผลให้ค่าการวัดปริมาณไนโตรเจนในเลือด (BUN) เฟอริติน (ferritin) วิตามินบี 12 โฟเลต (folate) สูงขึ้นและปริมาณโปรตีนรวมในกระแสเลือดลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยส่วนใหญ่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะเกินค่าปกติ เมล็ดหมามู๋ไม่มีผลทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติและ QTc interval ที่เปลี่ยนแปลง

บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลและอภิปรายผลการศึกษา

จากการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของหมามู่ยในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ที่มีการศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ ทั้งที่ตีพิมพ์และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่โดยคัดเลือกรงานวิจัยที่ทำการศึกษาก่อนปี พ.ศ. 2562 ได้งานวิจัยฉบับเต็มจำนวน 5 ฉบับ⁽¹⁸⁻²²⁾ ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับเมล็ดหมามู่ยในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันและทำการศึกษาในมนุษย์ แต่งานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาทบทวนวรรณกรรมของงานวิจัยที่มีการสุ่มตัวอย่างเข้ารับการทดลองและมีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trials) โดยผ่านเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) มีจำนวน 3 ฉบับ⁽²⁰⁻²²⁾ จากการประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์ของจาเดดและคณะ (1996) พบว่า ร้อยละ 66.67 (2/3)⁽²⁰⁻²¹⁾ ของงานวิจัยทั้งหมดมีคุณภาพปานกลาง (Jadad score = 3/5) และมีคุณภาพต่ำ (Jadad score = 2/5) 1 การศึกษา⁽²²⁾ ร้อยละ 66.67 (2/3)⁽²⁰⁻²¹⁾ ของงานวิจัยทั้งหมดเป็นงานวิจัยที่มีรูปแบบการสุ่มและปกปิด งานวิจัยทุกฉบับ⁽²⁰⁻²²⁾ ใช้ส่วนเมล็ดของหมามู่ยชนิด *Mucuna pruriens* และ ร้อยละ 66.67 (2/3)⁽²¹⁻²²⁾ ของงานวิจัยทั้งหมด เตรียมผงยาโดยนำเมล็ดหมามู่ยไปคั่วไฟในกระโถนเป็นเวลา 15 นาทีก่อนนำไปบดผง ทั้งนี้ มีเพียง 1 งานวิจัยที่มีการวิเคราะห์หาปริมาณ levodopa ในเมล็ดหมามู่ยที่ใช้ในการวิจัย โดยมีปริมาณ levodopa ร้อยละ 4.86 สำหรับผลิตภัณฑ์เมล็ดหมามู่ยที่จะนำมาทำการรักษา ควรผ่านการระบุและตรวจวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ โดยหน่วยงานที่มีมาตรฐานและไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยเป็นผู้วิเคราะห์ เนื่องจากปริมาณสารสำคัญที่พบในเมล็ดหมามู่ยมีปริมาณแตกต่างกันได้ตามพื้นที่ปลูก สายพันธุ์ และกระบวนการแปรรูปพืช มีรายงานการศึกษาปริมาณ levodopa ในเมล็ดหมามู่ยสายพันธุ์ *Mucuna pruriens* var. *utilis* จำนวน 25 ตัวอย่างจากทวีปแอฟริกา ละตินอเมริกาและเอเชีย พบว่าเมล็ดหมามู่ยที่มาจากพื้นที่ต่างกันจะมีปริมาณสาร levodopa ที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก อยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 1.2 -9.5 ค่ามัธยฐานปริมาณ levodopa ในเมล็ดแห้งร้อยละ 5.29 เมล็ดหมามู่ยที่ผ่านการคั่วที่ความร้อนอุณหภูมิ 150 องศาเซลเซียสระยะเวลา 15 นาที คือร้อยละ 5.30 ในขณะที่เมื่อผ่านกระบวนการต้ม (แช่น้ำเป็นเวลา 15 ชั่วโมงและต้มนาน 90 นาที) ปริมาณ levodopa ลดลงร้อยละ 70.3 เมื่อเทียบกับเมล็ดแห้ง⁽¹⁹⁾ ในประเทศไทยมีการศึกษาถึงปริมาณ levodopa ในเมล็ดหมามู่ยในสายพันธุ์ที่ต่างกันระหว่างเมล็ดหมามู่ยไทย (*Mucuna pruriens* var. *pruriens*) จะมีปริมาณ levodopa ร้อยละ 6.23-6.68 มากกว่าที่พบในเมล็ดหมามู่ยอินเดีย (*Mucuna pruriens* var. *utilis*) มีปริมาณร้อยละ 3.54-3.70 และปริมาณ levodopa ลดลง เมื่อความร้อนในการคั่วสูงขึ้น⁽²³⁾ นอกจากสาร levodopa ที่เป็นสารตั้งต้นของโดปามีน ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสันจะมีอยู่ในเมล็ดหมามู่ยแล้ว ยังมีสามารถพบส่วนประกอบสำคัญอื่นหลายชนิดที่มีส่วนในการรักษาโรคพาร์กินสัน เช่น สารประกอบฟีนอลิก (phenolic compound) ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (antioxidant activity) มีรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสารประกอบฟีนอลิกสามารถป้องกันการตายของเซลล์ประสาท (neroprotective effect)⁽²⁴⁻²⁵⁾

จากข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในครั้งนี้ พบว่า รายงานการศึกษาทางคลินิกของเมล็ดหมามูยในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมีจำนวนไม่มากนัก ถึงแม้ว่าผลจากรายงานวิจัยพบว่าเมล็ดหมามูยมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทั้งด้านการเคลื่อนไหว (motor symptoms) และอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms)⁽²²⁾ และยังช่วยเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ (on time) และลดระยะเวลาหลังรับประทานถึงยาออกฤทธิ์ (time to on) ได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁰⁻²¹⁾ แต่เนื่องจากด้านงานวิจัยมีคุณภาพปานกลาง-ต่ำ งานวิจัยทั้ง 3 ฉบับ⁽²⁰⁻²²⁾ มีความแตกต่างกันในหลายประเด็นทั้งขนาดกลุ่มตัวอย่าง วิธีการดำเนินการวิจัย สิ่งเปรียบเทียบ การปกปิดและปริมาณขนาดการใช้เมล็ดหมามูย บางการศึกษาพบประเด็นที่ค่อนข้างสำคัญ เช่น ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมในการศึกษายังเป็นกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก โดยการศึกษาของ Cilia และคณะ (2017)⁽²¹⁾ มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ที่สุด การศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างเพียง 18 ราย ระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาเป็นช่วงระยะเวลาที่สั้น การศึกษาวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของเมล็ดหมามูยในการรักษาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ส่วนใหญ่เป็นผลการศึกษาจากการที่กลุ่มตัวอย่างรับประทานเมล็ดหมามูยในครั้งเดียว⁽²⁰⁻²¹⁾ (single dose) เฉพาะการศึกษาของ Cilia และคณะ (2018)⁽²²⁾ เท่านั้นที่ผู้ป่วยได้รับยาต่อเนื่อง จึงยังขาดข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพทางคลินิกในระยะยาว ด้านการประเมินความปลอดภัยของการใช้เมล็ดหมามูย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง อย่างไรก็ตามจากรายงานการวิจัยจำนวน 3 ฉบับ⁽²⁰⁻²²⁾ พบว่า รายงานวิจัยจำนวน 2 เรื่อง^(20, 22) มีรายงานผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษาจากการได้รับเมล็ดหมามูย โดยการศึกษาของ Cilia และคณะ (2018)⁽²²⁾ พบผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษามากที่สุดถึงร้อยละ 50 ราย จากสาเหตุที่ผู้ป่วยรู้สึกรังเกียจรสชาติหมามูยและระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ลดลง แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีความทน (tolerability) ต่อการใช้เมล็ดหมามูยในระยะยาวได้ค่อนข้างต่ำ ในส่วนผลข้างเคียงต่อการใช้เมล็ดหมามูยที่มีรายงาน เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ อาการเคลื่อนไหวช้าลง อาการง่วงนอนตอนกลางวันมากเกินไป อาการทางจิตเวช ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นได้ผู้ป่วยที่ได้รับยา levodopa^(8, 10) เช่นกัน ดังนั้น หลักฐานทางวิชาการที่มีจึงยังไม่ชัดเจนเพียงพอที่จะสรุปได้ว่าเมล็ดหมามูยมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน การวิจัยเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพทางคลินิกของเมล็ดหมามูยในอนาคต ควรมีการออกแบบงานวิจัยโดยใช้รูปแบบการวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trials) และมีการปกปิดสองทาง (double blind) ในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่และมีการเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาที่เป็นมาตรฐานของการรักษาในปัจจุบัน ระยะเวลาการศึกษาต้องให้สามารถเห็นผลของยาต่อการเปลี่ยนแปลงของภาวะโรคได้ เพื่อนำมาใช้เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ที่น่าเชื่อถือ รวมทั้งการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้เมล็ดหมามูยในระยะยาว รูปแบบของผลิตภัณฑ์ควรมีลักษณะที่เหมือนกัน เนื่องจากรูปแบบที่ต่างกันอาจส่งผลต่อการกระจายและการดูดซึมของยาในร่างกายได้ ตลอดจนความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

5.2 ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะ ดังนี้

5.2.1 ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ ควรทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ จำนวนงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่การศึกษาน้อยเพียง 3 ฉบับ แต่ละงานวิจัยมีขนาดตัวอย่างค่อนข้างน้อย (9-18 คน) ซึ่งอาจไม่เพียงพอที่จะเป็นตัวแทนประชากรที่ดีและมีข้อจำกัดด้านคุณภาพของงานวิจัยที่

คัดเข้าการศึกษา คือ ผลการประเมินคุณภาพ พบว่า งานวิจัยส่วนมากมีคุณภาพปานกลาง-ต่ำ การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาระยะสั้นทำให้ไม่ทราบถึงผลการใช้ผลิตภัณฑ์จากเมล็ดหมามู๋ในระยะยาว ได้แก่ ความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ การสะสมจนเกิดพิษในร่างกายและประสิทธิภาพที่อาจเพิ่มขึ้นหรือลดลงในระยะยาว

5.2.2 ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติมและดำเนินการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis)

5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา

1) งานวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ควรมีการสืบค้นงานวิจัยอย่างครอบคลุมมากที่สุด ถึงแม้ว่าได้สืบค้นข้อมูลจากแหล่งข้อมูลที่หลากหลาย แต่ก็ยังไม่สามารถยืนยันได้ว่าข้อมูลวิจัยที่สืบค้นเป็นงานวิจัยรูปแบบการศึกษาทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบทั้งหมด อาจมีรายงานการวิจัยอื่นที่เกี่ยวข้องที่ไม่ได้ตีพิมพ์หรืออาจมีงานวิจัยในฐานข้อมูลอื่นที่ไม่สามารถเข้าถึงได้

2) การศึกษาที่คัดเข้าเป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (RCT) ที่รายงานผลเป็นภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยเท่านั้น เนื่องจากผู้วิจัยมีข้อจำกัดในการแปลภาษาอื่นๆ

บรรณานุกรม

1. ชวนชม พืชพันธุ์ไพศาล. ผู้ดูแลกับผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน. วารสารวิทยาลัยพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี 2558;26(1):111-6.
2. ชวนชม พืชพันธุ์ไพศาล. โรคพาร์กินสันกับปัญหาหกล้ม. วารสารวิทยาลัยพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี 2560;28(2):165-72.
3. สิริพันธ์ กลั่นบุศย์, ฌปภัช ปิยานีกุล, ชนนันท์ คงบุตร, ชัยศิริ เหลืองสินศิริ, กุลธิดา เมธาวศิน. การศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความชุกและลักษณะทางคลินิกของภาวะยูยกียในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน. Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences 2562;14(2):15-30.
4. รัชณี รอดศิริ. สาเหตุและการแก้ไขภาวะการตอบสนองต่อยา levodopa ไม่สม่ำเสมอ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์; 2559 [เข้าถึงเมื่อ 20 ต.ค. 2562]. เข้าถึงได้จาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=213
5. ระพีพันธุ์ ศิริเดช, วัลวิภา เสืออุดม, วิภาพรรณ ชนะภักดิ์, นารีลักษณ์ ตั้งศรีศักดิ์. ฤทธิ์ทางชีวภาพของหมาม่วย. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี หัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ 2560;3(2):102-9.
6. รุจิรา หวังธีระประเสริฐ, มยุรี ดิษย์เมธาโรจน์. ข้อเท็จจริงในปัจจุบันของหมาม่วยสำหรับการใช้ประโยชน์เป็นผลิตภัณฑ์สุขภาพ. วารสารอาหารและยา 2559;23(1):4-6.
7. เอกลักษณ์ อินทร์รักษา, อรพรรณ ใจอุตม์, ศศิพงศ์ ทิพย์รัชดาพร. ผลิตภัณฑ์หมาม่วยกับฤทธิ์เพิ่มสมรรถภาพทางเพศชาย. วารสารอาหารและยา 2562;26(3):4-10.
8. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ, (บรรณาธิการ). คู่มือแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคพาร์กินสันสำหรับแพทย์ในเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: ศูนย์รักษาโรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย; 2553.
9. ธาณี ดันดีโกสร, วิภาวี อนุพันธ์พิศิษฐ์, ศรีรัฐ ภัคศิริณชิต. โรคพาร์กินสัน:รูปแบบและการรักษา. เวชสารคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ 2546;10(2):73-84.
10. คณะทำงานเฉพาะกิจเพื่อการจัดทำคู่มือการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ. หนังสือคู่มือการใช้ยารักษาโรคพาร์กินสันอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคดีไซน์; 2562
11. ธรรมสรณ์ พิริยสุพงศ์. What is systematic review?. Khon Kaen medical journal 2552;33(2):3-5.
12. Manee Rattanachaiyanont. Clinical evidence in menopause medicine: Part 2 evaluating the evidence. Siriraj Med J 2006;58(5):829-834.
13. คณะอนุกรรมการ Evidence-Based Medicine & Clinical Practice Guidelines ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. คำแนะนำการสร้าง “แนวทางเวชปฏิบัติ” (Clinical Practice Guidelines). สรรราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย 2554;18(6): 36-46.
14. อีรพล ทิพย์พะยอม. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบขั้นพื้นฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2560.

15. คณะทำงานการจัดการความรู้ (KM). คู่มือการสืบค้นข้อมูล (searching) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์; 2557 [เข้าถึงเมื่อ 14 ก.ค. 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/doc20141002-1.pdf>
16. คณะกรรมการจัดการความรู้ (KM). คู่มือการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย (quality assessment) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์; 2562 [เข้าถึงเมื่อ 14 ก.ค. 2562]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/doc20190110.pdf>
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials* 1996;17(1):1–12.
18. An alternative medicine treatment for Parkinson’s disease: results of a multicenter clinical trial. HP-200 in Parkinson’s Disease Study Group. *Journal of alternative and complementary medicine* 1995;1(3):249–55.
19. Cassani E, Cilia R, Laguna J, Barichella M, Contin M, Cereda E, et al. Mucuna pruriens for Parkinson’s disease: Low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile. *Journal of the neurological sciences* 2016;365:175–80.
20. Katzenschlager R, Evans A, Manson A, Patsalos PN, Ratnaraj N, Watt H, et al. Mucuna pruriens in Parkinson’s disease: a double blind clinical and pharmacological study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004;75(12):1672–7.
21. Cilia R, Laguna J, Cassani E, Cereda E, Pozzi NG, Isaias IU, et al. Mucuna pruriens in Parkinson disease A double-blind, randomized, controlled, crossover study. *Neurology* 2017 Jul 5;89(5):432–8.
22. Cilia R, Laguna J, Cassani E, Cereda E, Raspini B, Barichella M, et al. Daily intake of Mucuna pruriens in advanced Parkinson’s disease: A 16-week, noninferiority, randomized, crossover, pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018;49:60–6.
23. ปรีชา บุญจุง, ทรงพร จึงมั่นคง, วิภาวี เสหาหิน, สุภารัตน์ จันทร์เหลือง, กิตติยา ไกยะฝาย, ชครัตตชัย ทับแก้ว. Quantitative Analysis of L-DOPA in Mucuna pruriens Seeds by High Performance Liquid Chromatography. *วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ* 2561;13(4):187-91.
24. Guzen F, Neta F, Da Costa I, Lima FV, Fernandes LB, Cavalcanti JRDP, et al. Effects of Mucuna pruriens (L.) supplementation on experimental models of parkinson’s disease: A systematic review. *Pharmacognosy Reviews*. 2018;12(23):78.
25. Kasture S, Mohan M, Kasture V. Mucuna pruriens seeds in treatment of Parkinson’s disease: pharmacological review. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. 2013;13(3):165–74.