



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัย

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ
ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ในผู้ที่มีภาวะลองโควิด

A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of
Clears-belong Plus in participants with long COVID

โดย

อ.ดร.ภญ.จิตติยา ลักคุณะประสิทธิ์

สนับสนุนโดย

สถาบันวิจัย มหาวิทยาลัยรังสิต

2565

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณสถาบันวิจัย มหาวิทยาลัยรังสิต ที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัยเพื่อดำเนินโครงการวิจัยจนสำเร็จลุล่วง

ขอขอบคุณผู้ร่วมวิจัย ผู้ช่วยวิจัย และบุคลากรของวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ที่ เป็นกำลังสำคัญช่วยเหลือให้ดำเนินโครงการวิจัยจนสำเร็จลุล่วง

ขอขอบคุณคำปรึกษาในแง่มุมต่าง ๆ จากที่ปรึกษาโครงการวิจัยและคณาจารย์ทุกท่าน ซึ่งช่วยให้ ดำเนินโครงการวิจัยจนสำเร็จลุล่วง

ท้ายที่สุดนี้ขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่าน ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยและให้ข้อมูลเพื่อนำไปสู่การ สร้างหลักฐานงานวิจัยนี้ให้สำเร็จลุล่วง

ธิติยา ลักคุณะประสิทธิ์



บทคัดย่อภาษาไทย

ที่มา: ภาวะลองโควิดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่เกิดขึ้นทั่วโลกหลังจากการระบาดของโรคโควิด-19 และยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบแก๊นชา ซึ่งเป็นสมุนไพรสูตรผสม ในผู้ที่มีภาวะลองโควิด

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่องแบบสุ่ม ปกปิดสองทางและมีกลุ่มควบคุม ดำเนินการที่วิทยาลัยเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีภาวะลองโควิดและผ่านเกณฑ์การคัดเลือก ได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบแก๊นชา หรือยาหลอกเป็นระยะเวลา 7 วัน ผลลัพธ์หลักคือการเปลี่ยนแปลงของระดับ C-reactive protein (CRP) และคะแนนอาการของภาวะลองโควิดโดยรวม ผลลัพธ์รองคือความรุนแรงของอาการลองโควิด การหายจากภาวะลองโควิด คุณภาพชีวิต และอาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัย 66 คนได้ผ่านการคัดกรองและสุ่มให้ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบแก๊นชา หรือยาหลอก ผู้เข้าร่วมวิจัยมีค่าเฉลี่ยอายุ (SD) คือ 41 (12) ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ติดเชื้อโควิด-19 แบบไม่รุนแรงครั้งเดียว และมีอาการของภาวะลองโควิดนานเกิน 3 เดือน พบว่าผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบแก๊นชา ไม่มีความสัมพันธ์กับการลดลงของระดับ CRP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า median difference (MD) (95% CI) เท่ากับ -0.05 (-0.50, 0.40) มิลลิกรัม/ลิตร เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่มีความสัมพันธ์กับการลดลงของคะแนนอาการของภาวะลองโควิดโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [MD (95% CI) เท่ากับ -4 (-7.58, -0.42)] ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดที่หายจากภาวะลองโควิด แต่กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบแก๊นชา มีความรุนแรงของอาการลองโควิดในระดับปานกลางหรือมาก ที่ลดลงร้อยละ 43 [RR (95% CI) เท่ากับ 0.57 (0.35, 0.91)] มีอาการอ่อนเพลียในความรุนแรงระดับปานกลางหรือมาก ที่ลดลงร้อยละ 75 [RR (95% CI) เท่ากับ 0.25 (0.08, 0.81)] และมีอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรมในความรุนแรงระดับปานกลางหรือมาก ที่ลดลงร้อยละ 65 [RR (95% CI) เท่ากับ 0.35 (0.16, 0.78)] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่าง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบแก๊นชา ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง

สรุปผลการศึกษา: การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงศักยภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบแก๊นชา ในการบรรเทาภาวะลองโควิด ควรมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่มีขนาดตัวอย่างใหญ่ขึ้น และระยะเวลาในการรักษานานขึ้น เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมทั้งควรมีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์นี้ด้วย

การลงทะเบียนงานวิจัยทางคลินิก: Thai Clinical Trials Registry (TCTR ID TCTR20230131004)

คำสำคัญ: ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบแก๊นชา สมุนไพรสูตรผสม อาการอ่อนเพลีย ภาวะลองโควิด อาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรม

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Background: Long COVID or post COVID conditions has become a global public health problem after COVID-19 pandemic, and there has been no specific treatment for it. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of combined plant extracts named Clears-belong Plus (CBL-P), in participants with long COVID.

Methods: This study was a pilot randomized double-blinded controlled trial conducted at College of Pharmacy, Rangsit University. Eligible participants with long COVID were randomized in a 1:1 ratio to receive supplemented CBL-P or placebo for 7 days. The primary outcomes were changes in C-reactive protein (CRP) levels and the total symptom score calculated from 19 pre-specified long COVID symptoms of interest. The secondary outcomes were improvement of long COVID symptoms, full recovery from long COVID, health-related quality of life, and adverse events.

Results: Sixty-six participants were screened and randomized to receive either CBL-P or placebo. The mean age (SD) was 41 (12) years. The majority of them were women with a single occurrence of a mild COVID-19 infection, an onset of long COVID symptoms within the 1st month, and the duration of long COVID more than 3 months. After treatment, CBL-P supplement was not significantly associated with reduced CRP with a median difference (MD) (95% CI) of -0.05 (-0.50, 0.40) mg/L when compared to placebo, but it was associated with a significant reduction of the total symptom score with MD (95% CI) of -4 (-7.58, -0.42). None had full recovery from long COVID, but participants in the CBL-P group had 43% reduction in moderate or severe symptoms [RR (95% CI) of 0.57 (0.35, 0.91)], 75% reduction in moderate or severe fatigue [RR (95% CI) of 0.25 (0.08, 0.81)], and 65% reduction in moderate or severe post-exertional malaise [RR (95% CI) of 0.35 (0.16, 0.78)]. CBL-P was not associated with changes of health-related quality of life. Most adverse events were mild and acceptable.

Conclusions: This study demonstrates the potential and safety of CBL-P in treatment of long COVID. A randomized controlled trial with larger sample size and longer duration of treatment should be conducted to confirm these findings, and possible mechanisms of actions of these plant extracts should be investigated.

Trial registration: Thai Clinical Trials Registry (TCTR ID TCTR20230131004)

Keywords: Clears-belong Plus, combined plant extract, fatigue, herbal supplement, long COVID, post-exertional malaise

สารบัญ

บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ.....	ง
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
ขอบเขตการวิจัย.....	2
กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	7
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	7
การกำหนดกลุ่มตัวอย่าง.....	7
เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	7
ผลลัพธ์ของการวิจัย.....	8
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	8
การสร้างเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	9
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	9
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	11
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	14

บทที่ 5 สรุป วิจาร์ณ และข้อเสนอแนะ	28
สรุป.....	28
วิจาร์ณและข้อเสนอแนะ	28
เอกสารอ้างอิง	30
ภาคผนวก	35



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
3.1 สรุปขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	12
3.2 รายละเอียดสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันที่ 1 และวันที่ 8	13
4.1 ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย	18
4.2 ผลของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ต่อระดับ C-reactive protein, the total symptom score, the utility score และ the VAS score	20
4.3 อาการลงโควิดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงานหลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย	21
4.4 อาการอ่อนเพลียและเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรมที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงานก่อนได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย	24
4.5 ผลของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ต่อความรุนแรงของอาการลงโควิดในระดับปานกลางหรือมาก	25
4.6 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงาน	26
4.7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส	27



สารบัญรูปภาพ

ภาพที่	หน้า
3.1 ภาพรวมของการดำเนินการวิจัย	12
4.1 แผนภาพการคัดเลือกและกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัย	17



บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันมีการแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 (COVID -19) โดยผู้ที่เคยติดเชื้อไวรัสโควิด-19 เมื่อหายจากการติดเชื้อแล้วพบว่าประมาณ 40% เกิดภาวะลองโควิด (long COVID) (Chen et al., 2022) จากนิยามของศูนย์ควบคุมโรคติดต่อสหรัฐอเมริกา (Center for Disease Control and Prevention, CDC) ได้กำหนดให้ภาวะลองโควิดเป็นอาการที่เกิดขึ้นใหม่ หรือกลับเป็นซ้ำ หรือยังเป็นอยู่ต่อเนื่อง ที่พบหลังจากที่ติดเชื้อโควิด-19 อย่างน้อย 4 สัปดาห์ (Centers for Disease Control and Prevention, 2022) โดยอาการอาจดำเนินต่อไปเป็นเวลาหลายสัปดาห์หรือหลายเดือนหลังจากที่เริ่มมีการติดเชื้อ อาการของภาวะลองโควิดนั้นเกิดขึ้นได้อย่างหลากหลาย เช่น อ่อนเพลีย รู้สึกเหนื่อยกว่าปกติ หายใจลำบากหรือหายใจถี่ ไอเรื้อรัง เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็วหรือเต้นแรง ปวดศีรษะ ไม่มีสมาธิ ปวดท้อง ท้องเสีย (Cirulli et al., 2020; Raveendran et al., 2021) เป็นต้น จากการศึกษาพบว่าสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะลองโควิด คือ การที่ร่างกายเกิดกระบวนการอักเสบ โดยพบว่าเมื่อเกิดการติดเชื้อโควิด-19 เชื้อไวรัสจะทำให้เกิดการอักเสบได้ทั่วร่างกาย และอาจไปทำลายกล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์ประสาท เซลล์สมอง ถุงลมปอด ไต หรืออวัยวะอื่น ๆ ทำให้มีอาการของภาวะลองโควิดเกิดขึ้นได้ ซึ่งไม่จำเป็นต้องเหมือนกันในแต่ละคน ทั้งนี้ผู้ที่มีการรุนแรงขณะติดเชื้อ อาจทำให้เชื้อไปทำลายอวัยวะและระบบต่าง ๆ ในร่างกายให้มีความผิดปกติมากกว่าผู้ที่มีการน้อย (Crook et al., 2021; Raveendran et al., 2021; Shin Jie Yong, 2021)

ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีความเข้มแข็งทางด้านสมุนไพรและมีการใช้สมุนไพรเพื่อการรักษามายาวนาน เนื่องจากความหลากหลายของสมุนไพร จุดแข็งของประเทศไทยคือ การมีวัตถุดิบสมุนไพรที่มีคุณภาพมีสารสำคัญที่สามารถสกัดออกมาและแปรรูปเป็นยาสมุนไพรที่มีมูลค่าสูง ในปัจจุบันนี้ความต้องการสมุนไพรเพิ่มสูงขึ้นมากในตลาดโลก เนื่องจากสมุนไพรช่วยทั้งการส่งเสริมสุขภาพ ป้องกัน และรักษาโรคได้ อย่างไรก็ตามสิ่งที่ควรได้รับการพัฒนาเพิ่มเติมสำหรับสมุนไพรไทยคือการเพิ่มโอกาสทางการแข่งขันในตลาดยารักษาโรค ซึ่งสมุนไพรไทยหลายชนิดมีประโยชน์ทางยาและสามารถนำมาพัฒนาวิจัยต่อยอดเพื่อเพิ่มข้อมูลสนับสนุนทั้งทางประสิทธิภาพและความปลอดภัย อีกทั้งยังเป็นการเพิ่มมูลค่าของสมุนไพรนั้น ๆ ประเทศไทยมีสมุนไพรมากมายและหลากหลายชนิด แต่ยังขาดการสร้างนวัตกรรม รวมทั้งการสร้างหลักฐานข้อมูลเชิงวิชาการเพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Parasuraman, 2018)

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ผ่านมาตรฐานตามข้อกำหนดของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประกอบด้วยสมุนไพร 5 ชนิด คือ เปลือกมะนาว ใบย่านาง ใบกัญชา เหง้าข่า และเมล็ดพริกไทยดำ สมุนไพรเหล่านี้ได้รับการยอมรับและมีการใช้ในตำรับแพทย์แผนไทยอย่างกว้างขวาง ซึ่งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่มีการรายงานในสมุนไพรดังกล่าวคือ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย และฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Al-Khayri et al., 2022;

Jaisin et al., 2020; Patel & Patel, 2019) ด้วยเหตุนี้งานวิจัยนี้จึงมีสมมุติฐานว่าผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-ปี้ลอง พลัส ผสมไบโกลูชา อาจสามารถบรรเทาอาการของภาวะลองโควิดได้ เมื่อพิจารณาจากการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะลองโควิด ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นที่จะศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-ปี้ลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ต่อการบรรเทาอาการของภาวะลองโควิด การลดลงของตัวชี้วัดการอักเสบ และคุณภาพชีวิตของผู้ที่มีภาวะลองโควิด

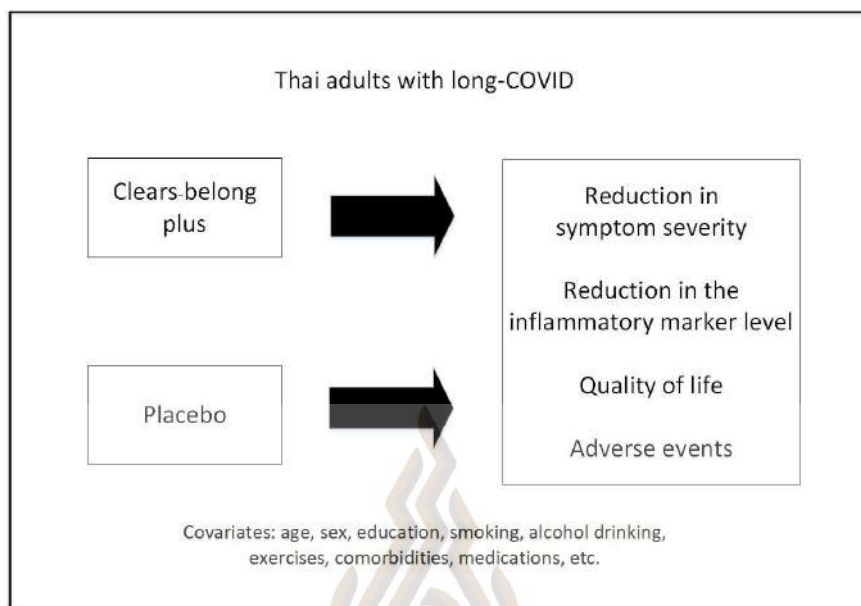
วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 1) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-ปี้ลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ต่อการบรรเทาอาการของภาวะลองโควิด
- 2) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-ปี้ลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ต่อการลดลงของตัวชี้วัดการอักเสบในผู้ที่มีภาวะลองโควิด
- 3) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-ปี้ลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ที่มีภาวะลองโควิด
- 4) เพื่อศึกษาความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-ปี้ลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ในผู้ที่มีภาวะลองโควิด

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยนำร่องเชิงปริมาณ ประชากรเป้าหมาย (target population) คือ ผู้ใหญ่ชาวไทยที่มีภาวะลองโควิด กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้เข้าร่วมวิจัยผู้ใหญ่ชาวไทยที่มีอาการของภาวะลองโควิด โดยจะทำการศึกษาวิจัย ณ วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต เพื่อศึกษาผลของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-ปี้ลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ C-reactive protein, คะแนนอาการของภาวะลองโควิดโดยรวม, ความรุนแรงของอาการลองโควิด, คุณภาพชีวิต และอาการไม่พึงประสงค์ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในระยะเวลา (treatment duration) 1 สัปดาห์

กรอบแนวคิดในการวิจัย



ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

กลุ่มเป้าหมายซึ่งคือผู้ที่มีภาวะลองโควิดอาจได้รับประโยชน์โดยตรงจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ในการบรรเทาอาการของภาวะลองโควิดหรือหายจากภาวะลองโควิดและ/หรือ มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น นอกจากนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับตัวชี้วัดการอักเสบ (ค่า C-reactive protein, CRP) ของตน ประโยชน์ทางอ้อมคือได้องค์ความรู้เกี่ยวกับการใช้สมุนไพรชนิดต่างๆ ที่เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบโกลูชา ว่ามีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการของภาวะลองโควิดได้หรือไม่ นอกจากนี้มีการวางแผนเผยแพร่ผลงานวิจัยนี้ในวารสารทางวิชาการ

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะลองโควิด

ภาวะลองโควิด (long COVID หรือ post-COVID conditions) เป็นอาการที่เกิดขึ้นใหม่ หรือ กลับเป็นซ้ำ หรือยังเป็นอยู่ต่อเนื่อง ที่พบหลังจากที่ติดเชื้อโควิด-19 อย่างน้อย 4 สัปดาห์ (Centers for Disease Control and Prevention, 2022) และอาการที่เกิดขึ้นไม่สามารถอธิบายได้ด้วยการวินิจฉัยสาเหตุอื่น ๆ โดยมีอาการเกิดขึ้นได้ในหลายระบบในร่างกาย เช่น ระบบทั่วไปของร่างกาย ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ และระบบประสาท เป็นต้น จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์ห่อภิมาณที่นำข้อมูลจาก 41 การศึกษามาวิเคราะห์ผล (Chen et al., 2022) พบว่าภาวะลองโควิดมีความชุกทั่วโลกเป็น 43% (95% CI 39% - 46%) และความชุกในทวีปเอเชียเป็น 51% (95% CI 37%-65%) อาการที่พบบ่อยที่สุด 3 ลำดับแรกคือ อ่อนเพลีย (23%) หงุดหงิดง่าย (14%) และ หายใจลำบาก (13%) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมและวิเคราะห์ห่อภิมาณอีกการศึกษาหนึ่งที่รายงานอาการที่พบบ่อยที่สุดของภาวะลองโควิดคืออ่อนเพลียและหายใจลำบาก (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021) สำหรับประเทศไทย กรมการแพทย์ได้ทำการสำรวจอาการของภาวะลองโควิดในผู้ที่เคยติดเชื้อโควิด-10 จำนวน 1300 คน พบว่าอาการที่พบบ่อย 10 ลำดับแรกคือ อ่อนเพลีย หายใจลำบาก/หอบเหนื่อย ไอ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ผอมลง เวียนศีรษะ วิดกกังวล/เครียด ความจำสั้น และเจ็บหน้าอก ตามลำดับ (ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข, 2022) ผู้ที่มีภาวะลองโควิดอาจมีอาการร่วมกันหลายอาการ และอาจส่งผลต่อการทำกิจวัตรประจำวัน ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง สาเหตุและกลไกในการเกิดภาวะลองโควิดยังไม่มีเป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สาเหตุที่เป็นไปได้ อาจเกิดจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในระยะยาว และการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งอาจเกิดจากการที่มีโปรตีนและกรดนิวคลีอิกของเชื้อที่ยังหลงเหลืออยู่ในร่างกาย ทำให้เกิดการกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ผิดปกติ (S. J. Yong, 2021) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากหลายการศึกษาที่พบว่าค่าของ inflammatory biomarkers เช่น C-reactive protein, D-dimer, interleukin-6, หรือ ferritin ในเลือดมีปริมาณเพิ่มสูงขึ้นในผู้ที่มีภาวะลองโควิด (Gameil et al., 2021; Liao et al., 2021; Mandal et al., 2021; Pasini et al., 2021)

อาการของภาวะลองโควิดเกิดขึ้นได้ในหลายระบบอวัยวะซึ่งแบ่งเป็น อาการทั่วไป เช่น อ่อนเพลีย จมกรวนการใช้ชีวิตประจำวัน ไข้ (Shin Jie Yong, 2021) อาการทางระบบทางเดินหายใจและหัวใจ เช่น หายใจลำบากหรือหายใจถี่ ไอ เจ็บหน้าอก ใจสั่น (Yong & Liu, 2022) อาการทางระบบประสาท เช่น ปัญหาด้านความจำ สมาธิ อาการหลงลืม ปวดศีรษะ ปัญหาการนอนหลับ เวียนศีรษะเมื่อลุกขึ้นยืน หน้ามืด ความรู้สึกเจ็บเหมือนเข็มแทง การไต่กลิ่นหรือรับรสเปลี่ยนไป ภาวะซึมเศร้าหรือความวิตกกังวล (Crook et al., 2021; Shin Jie Yong, 2021) อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย ปวดท้อง และอาการอื่น ๆ เช่น ปวดข้อหรือกล้ามเนื้อ ผื่น และการเปลี่ยนแปลงของรอบประจำเดือน (Cirulli et

al., 2020; Crook et al., 2021; Shin Jie Yong, 2021) อัตราและระยะเวลาการหายจากภาวะลองโควิด ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา เนื่องจากผู้ป่วยหลายรายที่มีอาการไม่ได้ปรึกษาแพทย์ (Yong & Liu, 2022) อย่างไรก็ตามโดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นและหายได้ในช่วง 4-6 เดือน สำหรับการรักษาภาวะลองโควิดยังไม่มี การรักษาแบบจำเพาะ (van Kessel et al., 2022) ปัจจุบันแนวทางการรักษาภาวะลองโควิด ได้แก่ การรักษาตามอาการ กายภาพบำบัด จิตบำบัด หรือกิจกรรมบำบัด ขึ้นอยู่กับลักษณะอาการที่เป็น (Greenhalgh et al., 2020) ในบางงานวิจัยพบว่า การฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยที่มีภาวะลองโควิดทำให้อาการของภาวะลองโควิดลดลงได้ (Subramanian et al., 2022; Yong & Liu, 2022)

แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับสมุนไพรไทย

การใช้สมุนไพรเป็นหนึ่งในภูมิปัญญาชาวบ้านที่สืบทอดกันมาอย่างยาวนาน สมุนไพรบางชนิดมีสรรพคุณรักษาอาการบางอย่างได้เฉพาะเจาะจง แต่บางชนิดรักษาได้หลายอาการ ในพื้นที่ชนบทของประเทศไทย การใช้ยาแผนโบราณและสมุนไพรยังคงมีบทบาทสำคัญในระบบการดูแลสุขภาพในท้องถิ่น แม้ว่ายาแผนปัจจุบันจะเข้าถึงได้ง่ายก็ตาม การใช้ยาแผนโบราณมีเพิ่มขึ้นในโรงพยาบาลชุมชน แต่รายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรและยาแผนโบราณนั้นยังมีจำกัด พืชสมุนไพรที่มีความสำคัญและถูกนำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการส่งเสริมสุขภาพร่างกายหรือเพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์มาเป็นระยะเวลานาน การใช้สมุนไพรเป็นการแพทย์ทางเลือกได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เมื่อไม่นานมานี้ องค์การอนามัยโลกหรือ World Health Organisation (WHO) มีการประเมินและรายงานว่าร้อยละ 80 ของผู้คนทั่วโลกพึ่งพาสมุนไพรเพื่อการดูแลสุขภาพเบื้องต้นบางประการ จากข้อมูลของ WHO พบว่าพืชประมาณ 21,000 สายพันธุ์นั้นมีประโยชน์ที่สามารถนำมาใช้เป็นพืชสมุนไพรหรือใช้ทางการแพทย์ได้ (World Health, 2019)

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร 5 ชนิด ที่อยู่ในตำรับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา คือ เปลือกมะนาว ใบย่านาง ใบกัญชา เหง้าข่า และเมล็ดพริกไทยดำ โดยงานวิจัยในหลอดทดลองที่ตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ มีการรายงานว่าสารสำคัญในพืชกัญชาในกลุ่มคานาบินอยด์ (cannabinoids) เช่น คานาบินโดล (cannabidiols; CBD) เดลต้า-9-เตตราไฮโดรคานาบินโดล (delta-9-tetrahydrocannabinol; THC) และ คานาบินอล (cannabinol; CBN) มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น และยังมีการทดสอบฤทธิ์อื่น ๆ ของสารกลุ่ม cannabinoids เช่น ฤทธิ์ลดความเจ็บปวดแบบเรื้อรัง ฤทธิ์ต้านการอักเสบในคนไข้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้สรรพคุณของสมุนไพร เช่นเปลือกมะนาวมีสารสำคัญ เช่น รูติน (rutin) ซึ่งมีการรายงานว่าสารนี้มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ ด้านสารอนุมูลอิสระและเสริมภูมิคุ้มกันในร่างกาย ใบย่านาง มีการรายงานฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด สารจากเหง้าข่า ซึ่งมีสารสำคัญ เช่น เฮสเพอริดิน (hesperidin) อะเซทอกซีชาวิคอลอะซิเตต (acetoxychavicol acetate) และเมล็ดพริกไทยดำ มีสาร ไพเพอร์รีน (piperine) ซึ่งสารเหล่านี้มีงานวิจัยในหลอดทดลองรายงานฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็งหลากหลายชนิด เช่น เซลล์มะเร็ง

เต้านม ต่อมลูกหมาก ปอดและลำไส้ และนอกจากนี้สมุนไพรต่าง ๆ ยังมีสารในกลุ่มฟีนอลิกส์ (phenolics) และฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ซึ่งมีการรายงานฤทธิ์ทางยาอย่างหลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ และฤทธิ์ต้านมะเร็ง ซึ่งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดังกล่าวจึงอาจเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์และเพื่อส่งเสริมสุขภาพร่างกาย



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (target population) คือผู้ใหญ่ชาวไทยที่มีภาวะลองโควิด กลุ่มตัวอย่างคือ บุคลากรและนักศึกษาของมหาวิทยาลัยรังสิต และประชาชนทั่วไป ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมตามเกณฑ์การ คัดเลือกของโครงการวิจัย จำนวน 66 คน

การกำหนดกลุ่มตัวอย่าง

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบนำร่อง (pilot trial) และยังไม่มีข้อมูลที่ศึกษาเกี่ยวกับแต่ละ อาการของภาวะลองโควิดอย่างละเอียดเพียงพอที่จะใช้อ้างอิงเพื่อคำนวณกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา และ จากการศึกษแบบจำลอง (simulation study) ของ Teare และคณะ ในปี 2014 (Teare et al., 2014) ได้แนะนำให้มียังจำนวนตัวอย่าง อย่างน้อย 60 คน (30 คนต่อกลุ่ม) สำหรับการศึกษแบบ pilot randomized controlled trial ที่มีผลลัพธ์หลักเป็นแบบ continuous outcome ดังนั้นผู้วิจัยจึง กำหนดให้ขนาดตัวอย่างของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-ปัลลอส พลัส ผสมใบ กัญชา 33 คน และผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มควบคุม 33 คน รวมเป็นทั้งหมด 66 คน เมื่อคำนึงถึงโอกาสเกิด drop out/lost-to-follow up เป็น 10%

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. มีสัญชาติไทย อายุ 20 ปี เป็นต้นไป
2. มีผลตรวจการติดเชื้อโควิด-19 เป็นบวก ซึ่งยืนยันได้จาก antigen test kit (ATK) หรือ real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือใบรับรองแพทย์ หรือ หลักฐานอย่างอื่น อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนวันคัดกรอง
3. มีอาการของภาวะลองโควิด จากการประเมินโดยแพทย์
4. ยินยอมที่จะให้ความร่วมมือตามข้อกำหนดของโครงการวิจัย

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. มีภาวะปอดอักเสบ หรืออาการที่ทำให้สงสัยว่าอาจมีภาวะปอดอักเสบ จากการซักประวัติและ ตรวจร่างกายโดยแพทย์ในวันคัดกรอง
2. มีโรคร่วมอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ จากการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยแพทย์ในวัน คัดกรอง: โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคปอดเรื้อรังอื่น ๆ โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือด สมอง โรคหัวใจแต่กำเนิด โรคเบาหวาน โรคจิตเวช ภาวะตับอักเสบ ภาวะตับแข็ง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ
3. กำลังใช้ยา warfarin หรือยาในกลุ่ม benzodiazepines

4. ผลตรวจหาปริมาณสาร tetrahydrocannabinol (THC) ทางปัสสาวะเป็นบวก ณ วันคัดกรองหรือกำลังใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของกัญชงหรือกัญชาอยู่
5. ผลตรวจการตั้งครรภ์ทางปัสสาวะเป็นบวก ณ วันคัดกรอง
6. วางแผนที่จะตั้งครรภ์ หรือกำลังให้นมบุตร
7. มีประวัติแพ้ส่วนประกอบใด ๆ ของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา หรือยาหลอก
8. กำลังเข้าร่วมในโครงการวิจัยอื่นอยู่
9. ภาวะทางสุขภาพอื่นใด ๆ ที่ผู้วิจัยพิจารณาว่าจะส่งผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก หากเข้าร่วมโครงการวิจัย

ผลลัพธ์ของการวิจัย

ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes)

1. การเปลี่ยนแปลงของระดับ C-reactive protein เมื่อครบ 1 สัปดาห์หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย
2. การเปลี่ยนแปลงของคะแนนอาการของภาวะลองโควิดโดยรวม เมื่อครบ 1 สัปดาห์หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย

ผลลัพธ์รอง (secondary outcomes)

1. จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอาการของภาวะลองโควิดในระดับความรุนแรงน้อย ปานกลาง และมาก เมื่อครบ 1 สัปดาห์หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย
2. การหายจากภาวะลองโควิด เมื่อครบ 1 สัปดาห์หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย
3. คุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีภาวะลองโควิด หลังจากได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ โดยประเมินจากแบบสอบถาม EQ-5D-5L
4. อาการไม่พึงประสงค์จากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา ในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีภาวะลองโควิด

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลในโครงการนี้คือ

- แบบบันทึกข้อมูล (case report form) ที่ผู้วิจัยเป็นผู้บันทึกเพื่อเก็บข้อมูลจากผู้เข้าร่วมวิจัย
- แบบสอบถามอาการของภาวะลองโควิด และแบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L ที่ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นผู้บันทึกข้อมูลด้วยตนเอง
- การเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อการตรวจวัดระดับ C-reactive protein ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) random blood glucose (random blood glucose test)

liver function test (alanine aminotransferase, ALT และ aspartate aminotransferase, AST) และ renal function test (serum creatinine, SCr)

- การเก็บปัสสาวะเพื่อตรวจหาปริมาณสาร THC และตรวจการตั้งครรภ์ ตามเกณฑ์การคัดออกของโครงการวิจัย

การสร้างเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบสอบถามอาการของภาวะลองโควิด จะสอบถามอาการของภาวะลองโควิดที่พบบ่อยได้บ่อย (Centers for Disease Control and Prevention, 2022) โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะบันทึกอาการของภาวะลองโควิดที่ตนมีลงในแบบสอบถาม โดยให้คะแนนระดับความรุนแรงของอาการนั้นจาก 0-3 คะแนน (คะแนน 0 คือ ไม่มีอาการ 1 คือ มีอาการน้อย 2 คือ มีอาการปานกลาง และ 3 คือมีอาการมาก) (Thomas et al., 2021) อาการของภาวะลองโควิดที่เก็บรวบรวม มีดังต่อไปนี้

- อ่อนเพลีย
- นอนไม่หลับ
- เหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรมต่าง ๆ
- วิงเวียนศีรษะ
- เป็นไข้
- เป็นเหน็บชา
- หายใจลำบาก/หายใจไม่เต็มอิ่ม
- การรับกลิ่น/รสเปลี่ยนแปลง
- ไอ
- วิดกกังวล/ซึมเศร้า
- มีเสมหะ
- ท้องเสีย
- แขนหน้าอก
- ปวดท้อง
- ใจสั่น
- ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ/ข้อ
- ขาดสมาธิ/คิดอะไรไม่ออก/หลงลืมง่าย
- มีผื่นขึ้น
- ปวดศีรษะ

แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L (Herdman et al., 2011) ได้รับการอนุญาตให้ใช้ในโครงการวิจัยนี้จาก EUROQOL group ก่อนเริ่มใช้งานแล้ว

แบบบันทึกข้อมูลและแบบสอบถามทั้งหมดที่ใช้ในโครงการวิจัยนี้ ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยรังสิต ก่อนเริ่มใช้งาน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยรังสิต (COA. No. RSUERB2023-007) และลงทะเบียนงานวิจัยใน Thai Clinical Trials Registry (TCTR ID TCTR20230131004) ก่อนเปิดรับผู้เข้าร่วมวิจัยคนแรก

ในวันที่ 1 ซึ่งเป็นวันคัดกรองและสุ่มกลุ่มการรักษา (screening and randomization visit) ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณสมบัติเหมาะสมตามเกณฑ์การคัดเลือกจะสามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ และลงนามในเอกสารแสดงความยินยอม จากนั้นจะมีการเก็บข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) เช่น วันเดือนปีเกิด เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง สัญญาณชีพ อาชีพ ระดับการศึกษา การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การออกกำลังกาย ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อโควิด-19 และประวัติการฉีดวัคซีนโควิด-19 ประวัติการแพ้ยา/วัคซีน โรคประจำตัวและยาที่ใช้อยู่ และสอบถามอาการของภาวะลองโควิดของผู้เข้าร่วมวิจัย ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยตอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิต เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัดระดับ C-reactive protein ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด และการทำงานของตับและไต และเก็บตัวอย่างปัสสาวะเพื่อตรวจหาปริมาณสาร THC และการตั้งครกหากเป็นเพศหญิง จากนั้นจึงมีการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา หรือยาหลอก โดยใช้วิธี block randomization ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา ได้รับการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย (เลขสารบบอาหาร: 13-2-10660-5-0002) ใน 1 แคปซูล ประกอบไปด้วยผงมะนาว 180 มิลลิกรัม ผงใบย่านาง 110 มิลลิกรัม ผงใบกัญชาซึ่งไม่มียอดหรือช่อดอก 50 มิลลิกรัม ผงข่า 30 มิลลิกรัม และผงพริกไทย 30 มิลลิกรัม ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา จะได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารดังกล่าวในขนาด 500 มิลลิกรัม/แคปซูล โดยรับประทานครั้งละ 3 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร เป็นระยะเวลา 7 วัน ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอกซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นแป้งที่อยู่ในรูปแบบแคปซูลที่มีลักษณะเหมือนกันกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา ทุกประการ แต่ไม่มีสารออกฤทธิ์ในการรักษา และได้รับในขนาดและระยะเวลาเท่ากันเพื่อเป็นการปกปิดกลุ่มการรักษา ผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้วิจัยที่เกี่ยวข้องกับการประเมินผลลัพธ์จะไม่ทราบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาชนิดใด (double-blinded) มีเพียงผู้วิจัยที่เป็นผู้สุ่มการรักษาและดูแลผลิตภัณฑ์วิจัย (unblinded personnel) เท่านั้นที่ทราบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาชนิดใด และจะไม่เปิดเผยข้อมูลนี้จนกว่าการศึกษาวิจัยจะเสร็จสิ้น

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 2 กลุ่ม สามารถรับการรักษาตามอาการได้เหมือนกันจากการปรึกษาแพทย์/เภสัชกรในสถานพยาบาลได้ตามปกติ แต่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับแจ้งไม่ให้ใช้ยา/ผลิตภัณฑ์ใด ๆ ดังต่อไปนี้

- ยา/ผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่มีส่วนประกอบของกัญชาหรือกัญชง
- ยาสมุนไพร หรือ อาหารเสริมอื่น ๆ

ในวันที่ 8 ผู้เข้าร่วมวิจัยจะมาวันนัดสิ้นสุดการรักษา (end of treatment visit) ผู้วิจัยจะสอบถามอาการของภาวะลองโควิด สอบถามอาการไม่พึงประสงค์ ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยตอบแบบสอบถาม

คุณภาพชีวิต มีการเก็บตัวอย่างเลือด และให้ผู้เข้าร่วมวิจัยคืนขวดผลิตภัณฑ์วิจัยที่รับประทานหมดแล้ว/เหลืออยู่ เพื่อตรวจสอบการให้ความร่วมมือในการใช้ผลิตภัณฑ์วิจัย

ในวันที่ 14 ซึ่งเป็นวันสิ้นสุดการศึกษาวิจัย (end of study) ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการติดตามจากผู้วิจัยทางโทรศัพท์ เพื่อสอบถามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจมี

ทั้งนี้หลังจากที่ทราบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันที่ 1 (ผลตรวจก่อนเริ่มรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา หรือยาหลอก) หากผู้เข้าร่วมวิจัยใดมีความผิดปกติของผลตรวจที่ผู้วิจัยพิจารณาว่าจะมีผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้วิจัยสามารถขอให้ผู้เข้าร่วมวิจัยลดขนาดยา หรือยุติการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา หรือยาหลอก ตามความเหมาะสม และผู้เข้าร่วมวิจัยจะยังคงมาตามนัดสิ้นสุดการรักษาในวันที่ 8 และได้รับการติดตามสอบถามอาการไม่พึงประสงค์จนถึงวันที่ 14 ดังเช่นผู้เข้าร่วมวิจัยอื่น

ภาพรวมของการดำเนินการวิจัยแสดงไว้ในภาพที่ 3.1 สรุปขั้นตอนการดำเนินการวิจัยแสดงไว้ในตารางที่ 3.1 และรายละเอียดสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงไว้ในตารางที่ 3.2

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้ทั้งสถิติพรรณนาและสถิติอนุมาน

จะมีการอธิบาย baseline characteristics ของผู้เข้าร่วมวิจัยในแต่ละกลุ่มเป็น N (%) สำหรับ categorical variables และเป็น mean (SD) หรือ median (interquartile range) สำหรับ continuous variables

จะมีการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยหรือค่ากลางของ C-reactive protein และคะแนนอาการของภาวะลองโควิดโดยรวมระหว่างผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม เมื่อครบ 1 สัปดาห์หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย จากสถิติ linear regression หรือ quantile regression โดยรายงานเป็นค่า mean หรือ median difference (MD) และ 95% confidence interval (95% CI) คะแนนอาการของภาวะลองโควิดโดยรวมคำนวณจากผลรวมของระดับความรุนแรงของอาการโควิดแต่ละอาการของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย (ช่วงของคะแนน 0-57 คะแนน) คะแนนอาการของภาวะลองโควิดโดยรวมมีค่ามากจะหมายถึงมีความรุนแรงของอาการมาก หรือมีอาการลองโควิดหลายอาการ

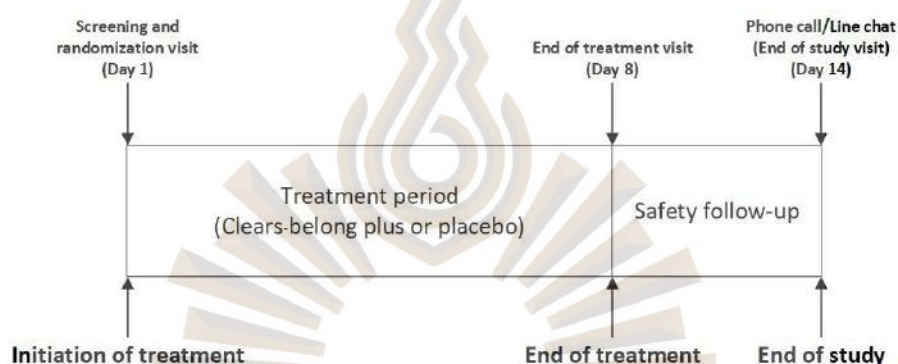
จะมีการอธิบายร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยในแต่ละกลุ่มอาการของภาวะลองโควิดในระดับความรุนแรงน้อย ปานกลาง และมาก เมื่อครบ 1 สัปดาห์หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย และเปรียบเทียบค่าดังกล่าวโดยใช้สถิติ Chi-squared test

จะมีการเปรียบเทียบร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยในแต่ละกลุ่มที่หายจากภาวะลองโควิด (คือผู้เข้าร่วมวิจัยที่ให้คะแนน 0 สำหรับทุกอาการของภาวะลองโควิด หลังจากได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย) และผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอาการที่ดีขึ้น เมื่อครบ 1 สัปดาห์หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย โดยแสดงเป็นค่า relative risk (RR) และ 95% CI จากสถิติ Generalized linear models for the binomial family

จะมีการอธิบายคุณภาพชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยเมื่อครบ 1 สัปดาห์หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย เป็นค่าเฉลี่ยหรือค่ากลางของคะแนน utility score และ Visual Analog Scale (VAS) จากแบบสอบถาม EQ-5D-5L และเปรียบเทียบค่าดังกล่าวโดยใช้สถิติ linear regression หรือ quantile regression

จะมีการอธิบายร้อยละและความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม กำหนดให้ $p\text{-value} < 0.05$ และทดสอบแบบ two-sided test โดยใช้โปรแกรม Stata version 18.0 ในการวิเคราะห์ทางสถิติ

ภาพที่ 3.1 ภาพรวมของการดำเนินการวิจัย



ตารางที่ 3.1 สรุปขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

Activities	Day 1 (Screening and randomization)	Day 8 (End of treatment)	Day 14 (End of study) (Phone call or Line chat)
Informed consent process	√		
Eligibility criteria checking	√		
Baseline characteristics	√		
Collection of long COVID symptoms	√	√	
Quality of life questionnaire completion	√	√	
Blood collection	√	√	
Urine collection	√		
Randomization	√		
Adverse event collection	√	√	√
Study drug compliance checking		√	

ตารางที่ 3.2 รายละเอียดสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันที่ 1 และวันที่ 8

ลำดับ	รายละเอียดการตรวจ	สิ่งส่งตรวจ	ค่าปกติ	หน่วย
1. C-reactive protein (CRP)				
	C-reactive protein (CRP)	Clotted blood	<5	mg/L
2. ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC)				
	RBC count	EDTA whole blood	3.6 – 5.0 x10 ⁶ (Female) 4.2 – 5.4 x10 ⁶ (Male)	cell/ μ l
	Hematocrit		35 – 47 (Female) 40 – 52 (Male)	%
	Hemoglobin		12-16 (Female) 14-18 (Male)	g/dL
	MCV		80 – 100	fL
	MCH		27 -32	pg/dL
	MCHC		32 – 36	g/dL
	RDW		11.5 – 14.5	%
	WBC count		5,000 - 10,000	cell/cu.mm
	Platelet count		140,000 – 440,000	cell/cu.mm
3. Random plasma glucose test				
	Random plasma glucose	Clotted blood	<200	mg/dL
4. Liver function test				
	Alanine aminotransferase (ALT)	Clotted blood	0-40	U/L
	Aspartate aminotransferase, AST	Clotted blood	0-40	U/L
5. Renal function test				
	Serum creatinine (SCr)	Clotted blood	0.7-1.3 (Male) 0.6-1.1 (Female)	mg/dL

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมวิจัย 66 คนได้ผ่านการคัดกรองของโครงการวิจัยและได้รับการสุ่มให้ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมไบโกลูซา 33 คน และยาหลอก 33 คน (ภาพที่ 4.1) ผู้เข้าร่วมวิจัย 3 คนมีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติแบบไม่มีอาการ (asymptomatic transaminitis) ตั้งแต่ก่อนเข้าร่วมวิจัย ซึ่งผู้วิจัยทราบหลังจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของตัวอย่างเลือดที่เก็บก่อนเริ่มการรักษา ผู้วิจัยจึงแจ้งให้ทั้ง 3 คนหยุดใช้ผลิตภัณฑ์วิจัยเพื่อความปลอดภัย (1 คนไม่ได้ใช้ผลิตภัณฑ์ในโครงการวิจัยเลย และ 2 คนหยุดใช้ผลิตภัณฑ์วิจัยก่อนกำหนด) นอกจากนี้มีผู้เข้าร่วมวิจัย 10 คนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่หยุดใช้ผลิตภัณฑ์วิจัยก่อนกำหนดเนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับยาหลอกในโครงการวิจัย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 66 คน ถูกนำมาวิเคราะห์ผลทั้งหมด ตามหลัก intention-to-treat analysis เพื่อลดอคติจากการตัดข้อมูลออก ผู้วิจัยได้รายงานการเบี่ยงเบนจากโครงการวิจัยทั้งหมดที่เกิดขึ้นให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยรังสิตรับทราบแล้ว

ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน (ตารางที่ 4.1) ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีค่าเฉลี่ย (SD) ของอายุเท่ากับ 40.3 (11.5) และ 41.6 (12.7) ปี ตามลำดับ ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีการติดเชื้อโควิด-19 เป็นจำนวน 1 ครั้งที่มีความรุนแรงต่ำ และมีอาการของภาวะลองโควิดนานเกิน 3 เดือน

ระดับ C-reactive protein

ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า median (IQR) ของระดับ C-reactive protein ก่อนได้รับผลิตภัณฑ์วิจัยเท่ากับ 2.46 (0.92, 4.17) และ 1.93 (0.61, 3.91) มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ (ตารางที่ 4.2) หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มมีระดับ C-reactive protein ที่ลดลงเป็น 1.76 (0.90, 5.51) และ 1.94 (0.53, 4.69) มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส มีระดับ C-reactive protein ที่ลดลงมากกว่าผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า median difference (95% CI) เท่ากับ -0.05 (-0.50, 0.40) มิลลิกรัม/ลิตร

อาการของภาวะลองโควิด

ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า median (IQR) ของคะแนนอาการลองโควิดโดยรวม (total symptom score) ก่อนได้รับผลิตภัณฑ์วิจัยเท่ากับ 15 (9, 20) and 13 (8, 18) คะแนน ตามลำดับ (ตารางที่ 4.2) หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มมีคะแนนอาการลองโควิดโดยรวมที่ลดลงเป็น 5 (3, 8) and 8 (3, 11) คะแนน ตามลำดับ ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส มีคะแนนอาการลองโควิดโดยรวมลดลง

มากกว่าผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า median difference (95% CI) เท่ากับ -4 (-7.58, -0.42) คะแนน

หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยมีความรุนแรงของแต่ละอาการลงโควิดดังแสดงในตารางที่ 4.3 ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดที่ให้คะแนน 0 สำหรับทุกอาการลงโควิด อย่างไรก็ตาม อาการที่มีความรุนแรงแตกต่างกันระหว่างผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มหลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัยคือ อาการอ่อนเพลีย (fatigue) และเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรม (post-exertional malaise) (P-value เท่ากับ 0.027 และ 0.020 ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาเฉพาะสองอาการนี้ก่อนได้รับผลิตภัณฑ์วิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มมีอาการดังกล่าวไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 4.4) หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส มีอาการอ่อนเพลียในความรุนแรงระดับปานกลางหรือมาก ที่ลดลงร้อยละ 75 [RR (95% CI) เท่ากับ 0.25 (0.08, 0.81)] และมีอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรมในความรุนแรงระดับปานกลางหรือมาก ที่ลดลงร้อยละ 65 [RR (95% CI) เท่ากับ 0.35 (0.16, 0.78)] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ตารางที่ 4.5)

นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาความรุนแรงของอาการลงโควิดทั้งหมดในระดับปานกลางหรือมาก (moderate or severe symptoms) ก่อนได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส และกลุ่มยาหลอกมีสัดส่วนของคนที่มีความรุนแรงของอาการใดก็ตามในระดับปานกลางหรือมาก เท่ากับร้อยละ 87.88 และร้อยละ 90.91 ตามลำดับ (ตารางที่ 4.5) หลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัยทั้งสองกลุ่มมีสัดส่วนของคนที่มีความรุนแรงของอาการในระดับปานกลางหรือมาก เท่ากับร้อยละ 39.39 และร้อยละ 69.70 ตามลำดับ ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส มีความรุนแรงของอาการลงโควิดในระดับปานกลางหรือมาก ที่ลดลงร้อยละ 43 [RR (95% CI) เท่ากับ 0.57 (0.35, 0.91)] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ตารางที่ 4.5)

คุณภาพชีวิต

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มมีคะแนน utility score และ VAS ที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย (ตารางที่ 4.2) อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของคะแนน utility score และ VAS ในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยมีค่า median difference (95% CI) ของคะแนน utility score และ VAS เท่ากับ 0.00 (-0.05, 0.05) และ 0.00 (-3.84, 3.84) ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์

มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) จำนวน 31 และ 33 เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส และยาหลอกตามลำดับ (ตารางที่ 4.6)

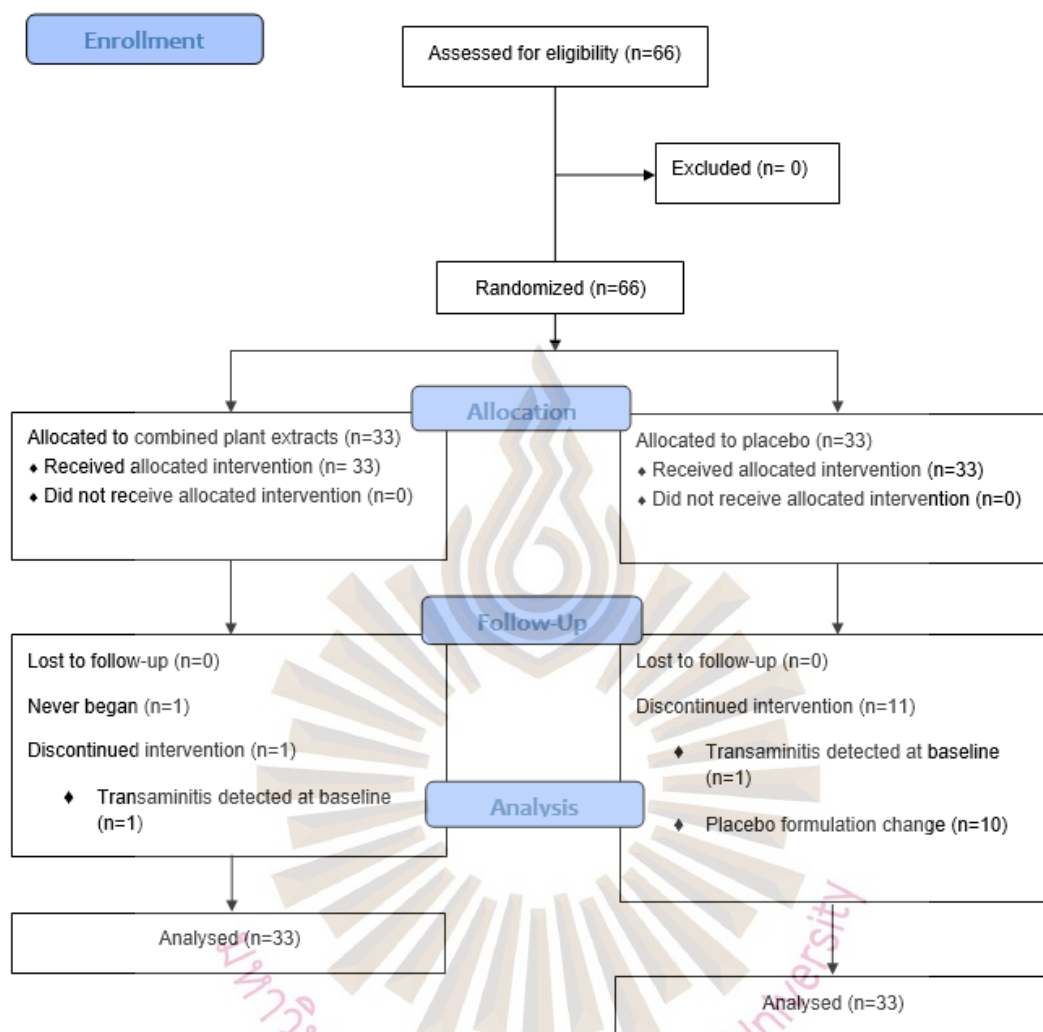
เหตุการณ์ส่วนใหญ่ (55 เหตุการณ์ คิดเป็น ร้อยละ 85.94) มีความรุนแรงอยู่ในระดับน้อย (mild) มี 7 เหตุการณ์ (ร้อยละ 10.94) ที่มีความรุนแรงอยู่ในระดับปานกลาง (moderate) และมี 2 เหตุการณ์ (ร้อยละ 3.13) ที่มีความรุนแรงอยู่ในระดับมาก (severe) ทั้งสองเหตุการณ์เกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ดังนี้

1. อาการเวียนศีรษะ (dizziness) 1 เหตุการณ์ ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (serious adverse event) ด้วย เนื่องจากทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้วิจัยพิจารณาว่า เหตุการณ์นี้ไม่มีความสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับในโครงการวิจัย เนื่องจากผู้เข้าร่วมวิจัยรายนี้ ตรวจพบค่าเอนไซม์ตับผิดปกติแบบไม่มีอาการตั้งแต่ก่อนเข้าร่วมวิจัย จึงไม่ได้รับประทาน ผลิตภัณฑ์วิจัยที่จ่ายให้เลยตั้งแต่แรก
2. อาการบวมใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) 1 เหตุการณ์ ผู้วิจัยพิจารณาว่าเหตุการณ์นี้ไม่มีความสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับในโครงการวิจัย เนื่องจากผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดอาการดังกล่าว หลังจากที่ถูกแมลงกัดต่อย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน 15 เหตุการณ์ ได้รับการประเมินว่ามีความสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส (ตารางที่ 4.7) โดยทั้งหมดมีความรุนแรงอยู่ในระดับน้อย ยกเว้นอาการผื่นลมพิษ (urticaria) 1 เหตุการณ์ ที่มีความรุนแรงอยู่ในระดับปานกลาง อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัสและพบบ่อยที่สุดคือ อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes) 3 เหตุการณ์ อาการท้องอืด (flatulence) 2 เหตุการณ์ และปากแห้ง (dry mouth) 2 เหตุการณ์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดได้รับการติดตามจนผู้เข้าร่วมวิจัยหายดีทุกรายแล้ว ผู้วิจัยได้รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่เกิดขึ้นให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยรังสิตรับทราบแล้ว

ภาพที่ 4.1 แผนภาพการคัดเลือกและกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัย



ตารางที่ 4.1 ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย

	Placebo N = 33	CBL-P N = 33	P-value
Age, years, mean (SD)	41.6 (12.7)	40.3 (11.5)	0.664
Sex, n (%)			
Female	20 (60.6)	21 (63.6)	0.800
Male	13 (39.4)	12 (36.4)	
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.6 (4.2)	27.1 (6.9)	0.305
SBP, mmHg, mean (SD)	130.5 (16.8)	130.1 (22.4)	0.931
DBP, mmHg, mean (SD)	85.2 (8.4)	84.8 (13.1)	0.885
Heart rate, beats/min, mean (SD)	79.3 (8.2)	79.0 (10.6)	0.923
Education, n (%)			
Elementary/high school	15 (45.5)	15 (45.5)	1.000
Bachelor's degree	14 (42.4)	14 (42.4)	
Master's degree/higher	4 (12.1)	4 (12.1)	
Smoking, n (%)			
Non smoker	28 (84.9)	25 (75.8)	0.670
Ex-smoker	3 (9.1)	4 (12.1)	
Current smoker	2 (6.1)	4 (12.1)	
Alcohol, n (%)			
Non drinker	13 (39.4)	20 (60.6)	0.085
Drinker	20 (60.6)	13 (39.4)	
Exercise ≥ 150 minutes/week, n (%)	3 (9.1)	6 (18.2)	0.475
Frequency of COVID-19 infection, n (%)			
1 time	27 (81.8)	26 (78.8)	1.000
2 times	5 (15.2)	6 (18.2)	
3 times	0 (0)	1 (3.0)	
4 times	1 (3.0)	0 (0)	
Hospitalization due to COVID-19 infection, n (%)	1 (3.0)	2 (6.1)	1.000
COVID-19 vaccination, n (%)			
2 doses	3 (9.1)	5 (15.2)	0.264
3 doses	9 (27.3)	14 (42.4)	
4 doses	19 (57.6)	14 (42.4)	
5 doses	2 (6.1)	0 (0)	
BNT162b2 mRNA or mRNA-1273, n (%)	19 (57.6)	16 (48.5)	0.459

Drug/vaccine allergy, n (%)	5 (15.2)	5 (15.2)	1.000
Comorbidities, n (%)	21 (63.6)	14 (42.4)	0.084
Onset of long COVID symptoms, n (%)			
In the 1 st month	27 (81.8)	27 (81.8)	0.733
In the 2 nd month	4 (12.1)	6 (18.2)	
In the 3 rd month	1 (3.0)	0 (0)	
After the 3 rd month	1 (3.0)	0 (0)	
Duration of long COVID symptoms, n (%)			
1 - < 2 months	2 (6.1)	2 (6.1)	1.00
2 - 3 months	2 (6.1)	2 (6.1)	
> 3 months	29 (87.9)	29 (87.9)	
Concomitant medications for long COVID symptoms, n (%)	9 (27.3)	8 (24.4)	0.778
CRP, median (IQR)	1.9 (0.6, 3.9)	2.5 (0.9, 4.2)	0.538
Total symptom score, median (IQR)	13 (8, 18)	15 (9, 20)	0.468

BMI: body mass index; COVID-19: coronavirus disease 2019; CBL-P: Clears-belong Plus; DBP: diastolic blood pressure; IQR: interquartile range; SBP: systolic blood pressure; SD: standard deviation



ตารางที่ 4.2 ผลของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ต่อระดับ C-reactive protein, the total symptom score, the utility score และ the VAS score

	Pre-treatment		Post-treatment		Difference of changes between group	
	CBL-P	Placebo	CBL-P	Placebo	Coefficient (95% CI)	P-value
CRP, mg/L, median (IQR)	2.46 (0.92, 4.17)	1.93 (0.61, 3.91)	1.76 (0.90, 5.51)	1.94 (0.53, 4.69)	-0.05 (-0.50, 0.40)	0.824
Total symptom score, median (IQR)	15 (9, 20)	13 (8, 18)	5 (3, 8)	8 (3, 11)	-4 (-7.58, -0.42)	0.029
The utility score, median (IQR)	0.94 (0.86, 0.96)	0.93 (0.84, 0.97)	0.96 (0.94, 1.00)	1.00 (0.96, 1.00)	0.00 (-0.05, 0.05)	1.000
The VAS score, median (IQR)	80 (80, 90)	85 (80, 95)	90 (85, 95)	95 (85, 95)	0.00 (-3.84, 3.84)	1.000

CBL-P: Clears-belong Plus; CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; IQR: interquartile range;

VAS: Visual Analogue Scale

ตารางที่ 4.3 อาการลองโควิดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงานหลังได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย

Symptoms, N (%)	CBL-P (N = 33)	Placebo (N = 33)	P-value
Fatigue			
No	15 (45.45)	12 (36.36)	0.027
Mild	15 (45.45)	9 (27.27)	
Moderate	3 (9.09)	12 (36.36)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
PEM			
No	6 (18.18)	3 (9.09)	0.020[†]
Mild	21 (63.64)	13 (39.39)	
Moderate	6 (18.18)	13 (39.39)	
Severe	0 (0.00)	4 (12.12)	
Fever			
No	30 (90.91)	30 (90.91)	0.360 [†]
Mild	3 (9.09)	1 (3.03)	
Moderate	0 (0.00)	2 (6.06)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Dyspnea			
No	16 (48.48)	15 (45.45)	0.369
Mild	14 (42.42)	11 (33.33)	
Moderate	3 (9.09)	7 (21.21)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Cough			
No	29 (87.88)	26 (78.79)	0.434 [†]
Mild	4 (12.12)	5 (15.15)	
Moderate	0 (0.00)	2 (6.06)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Sputum			
No	28 (84.85)	21 (63.64)	0.111 [†]
Mild	4 (12.12)	10 (30.30)	
Moderate	1 (3.03)	2 (6.06)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Chest discomfort			
No	30 (90.91)	28 (84.85)	0.605
Mild	1 (3.03)	3 (9.09)	

Moderate	1 (3.03)	2 (6.06)	
Severe	1 (3.03)	0 (0.00)	
Palpitation			
No	28 (84.85)	26 (78.79)	0.796 [†]
Mild	4 (12.12)	5 (15.15)	
Moderate	1 (3.03)	2 (6.06)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Brain fog			
No	16 (48.48)	8 (24.24)	0.121
Mild	12 (36.36)	17 (51.52)	
Moderate	5 (15.15)	8 (24.24)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Headache			
No	19 (57.58)	23 (69.70)	0.711 [†]
Mild	13 (39.39)	9 (27.27)	
Moderate	1 (3.03)	1 (3.03)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Insomnia			
No	22 (66.67)	22 (66.67)	0.853 [†]
Mild	8 (24.24)	7 (21.21)	
Moderate	2 (6.06)	4 (12.12)	
Severe	1 (3.03)	0 (0.00)	
Dizziness			
No	25 (75.76)	20 (60.61)	0.410 [†]
Mild	7 (21.21)	10 (30.30)	
Moderate	1 (3.03)	3 (9.09)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Numbness			
No	27 (81.82)	22 (66.67)	0.303 [†]
Mild	4 (12.12)	9 (27.27)	
Moderate	2 (6.06)	2 (6.06)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Change of smell or taste			
No	31 (93.94)	30 (90.91)	0.742 [†]
Mild	1 (3.03)	1 (3.03)	
Moderate	0 (0.00)	2 (6.06)	

Severe	1 (3.03)	0 (0.00)	
Anxiety			
No	31 (93.94)	26 (78.79)	0.176 [†]
Mild	2 (6.06)	5 (15.15)	
Moderate	0 (0.00)	2 (6.06)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Loose stools			
No	31 (93.94)	30 (90.91)	1.000 [†]
Mild	2 (6.06)	2 (6.06)	
Moderate	0 (0.00)	1 (3.03)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Stomachache			
No	31 (93.94)	30 (90.91)	1.000 [†]
Mild	2 (6.06)	3 (9.09)	
Moderate	0 (0.00)	0 (0.00)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Myalgia			
No	15 (45.45)	17 (51.52)	0.511 [†]
Mild	15 (45.45)	11 (33.33)	
Moderate	3 (9.09)	5 (15.15)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	
Rash			
No	31 (93.94)	33 (100)	0.492 [†]
Mild	1 (3.03)	0 (0.00)	
Moderate	1 (3.03)	0 (0.00)	
Severe	0 (0.00)	0 (0.00)	

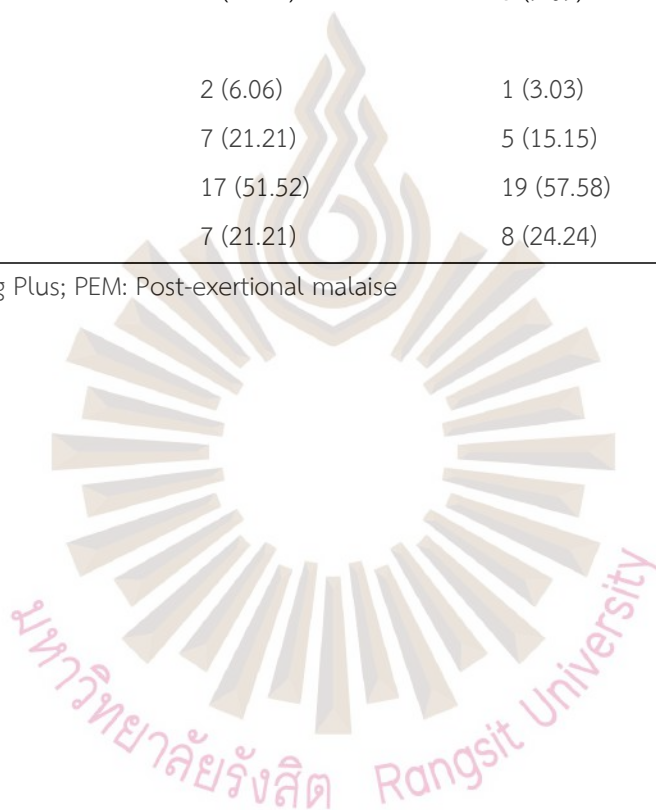
CBL-P: Clears-belong Plus; PEM: Post-exertional malaise

[†]Fisher's exact test

ตารางที่ 4.4 อาการอ่อนเพลียและเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรมที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงานก่อนได้รับผลิตภัณฑ์วิจัย

Symptoms, N (%)	CBL-P (N = 33)	Placebo (N = 33)	P-value
Fatigue			
No	4 (12.12)	6 (18.18)	0.861
Mild	13 (39.39)	11 (33.33)	
Moderate	12 (36.36)	13 (39.39)	
Severe	4 (12.12)	3 (9.09)	
PEM			
No	2 (6.06)	1 (3.03)	0.839
Mild	7 (21.21)	5 (15.15)	
Moderate	17 (51.52)	19 (57.58)	
Severe	7 (21.21)	8 (24.24)	

CBL-P: Clears-belong Plus; PEM: Post-exertional malaise



ตารางที่ 4.5 ผลของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ต่อความรุนแรงของอาการลงโควิดใน
ระดับปานกลางหรือมาก

	Pre-treatment		Post-treatment		Relative risk (95% CI)	P-value
	CBL-P	Placebo	CBL-P	Placebo		
Any moderate or severe symptoms, n (%)	29 (87.88)	30 (90.91)	13 (39.39)	23 (69.70)	0.57 (0.35, 0.91)	0.020
Moderate or severe fatigue, n (%)	16 (48.48)	16 (48.48)	3 (9.09)	12 (36.36)	0.25 (0.08, 0.81)	0.020
Moderate or severe PEM, n (%)	24 (72.73)	27 (81.82)	6 (18.18)	17 (51.52)	0.35 (0.16, 0.78)	0.010

CBL-P: Clears-belong Plus; CI: confidence interval; PEM: Post-exertional malaise



ตารางที่ 4.6 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยรายงาน

Adverse event	CBL-P, N (%)	Placebo, N (%)
Rash	2 (6.5%)	1 (3.0%)
Pruritus	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Chest discomfort	1 (3.2%)	1 (3.0%)
Flatulence	2 (6.5%)	4 (12.1%)
Constipation	1 (3.2%)	1 (3.0%)
Loose stools	2 (6.5%)	2 (6.1%)
Headache	0 (0.0%)	3 (9.1%)
Dizziness	1 (3.2%)	3 (9.1%)
Brain fog	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Anxiety	2 (6.5%)	0 (0.0%)
Numbness	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Drowsiness	1 (3.2%)	2 (6.1%)
Insomnia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Changed sense of smell	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Hyperhidrosis	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Dry mouth	2 (6.5%)	2 (6.1%)
Hot flashes	3 (9.7%)	0 (0.0%)
Fever	2 (6.5%)	0 (0.0%)
Respiratory tract infection/symptoms	3 (9.7%)	9 (27.3%)
Musculoskeletal pain	3 (9.7%)	2 (6.1%)
Transaminitis	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Hyperglycemia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Total	31 (100%)	33 (100%)

CBL-P: Clears-belong Plus

ตารางที่ 4.7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส

	Severity	N (%)
Rash*	Moderate	1 (3.0%)
Pruritus	Mild	1 (3.0%)
Chest discomfort	Mild	1 (3.0%)
Flatulence	Mild	2 (6.1%)
Constipation	Mild	1 (3.0%)
Loose stools	Mild	1 (3.0%)
Drowsiness	Mild	1 (3.0%)
Insomnia	Mild	1 (3.0%)
Hyperhidrosis	Mild	1 (3.0%)
Dry mouth	Mild	2 (6.1%)
Hot flashes	Mild	3 (9.1%)

*The event occurred after the treatment was completed.



บทที่ 5

สรุป วิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา มีความสัมพันธ์กับการบรรเทาความรุนแรงของอาการภาวะลองโควิดโดยรวม อาการอ่อนเพลีย และอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้จะไม่มีผลลดระดับ C-reactive protein ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชามีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง โดยอาการที่พบบ่อยคือ ร้อนวูบวาบ ท้องอืด และปากแห้ง การศึกษานี้ให้ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา ในผู้ที่มีภาวะลองโควิด เพื่อเป็นแนวทางในการวิจัยสมุนไพรสูตรผสมที่เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์นี้ในอนาคต โดยควรมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่มีขนาดตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้น และระยะเวลาในการรักษานานขึ้น เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมทั้งควรมีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา ด้วยเช่นกัน

วิจัย และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา มีความสัมพันธ์กับการบรรเทาความรุนแรงของอาการภาวะลองโควิดโดยรวม โดยผลดังกล่าวได้รับอิทธิพลจากผลต่อการลดอาการอ่อนเพลียและอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรม ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชาอาจช่วยลดอาการเหล่านี้ผ่านทางหลายกลไกการออกฤทธิ์ การศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา ช่วยลดระดับ oxidative stress ควบคุมการอักเสบ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และปกป้องการทำงานของระบบประสาท (Jongrungruangchok et al., 2023) *C. aurantifolia* มีวิตามินซีในปริมาณสูง ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ช่วยปกป้องไม่ให้เซลล์ถูกทำลายจาก reactive oxygen species (ROS) (Loizzo et al., 2012). สาร flavonoids และ phenolics ใน *T. triandra* ช่วยบรรเทาผลกระทบจาก ROS และ oxidative stress (Surapong et al., 2016). สาร cannabidiol ที่อยู่ในใบของ *C. sativa* ช่วยลดการอักเสบผ่านการยับยั้ง pro-inflammatory cytokines จึงช่วยกระตุ้น anti-inflammatory cytokines (Nichols & Kaplan, 2020). Kaempferia ซึ่งเป็น flavonoid ในรากของ *A. galanga* ช่วย

ยับยั้งการสร้าง pro-inflammatory mediators จากการลดการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) และ lipoxygenase (LOX) (Prasad et al., 2021) นอกจากนี้สาร cannabidiol ในกัญชายังมีฤทธิ์ปกป้องระบบประสาท (neuroprotection) ผ่านการกระตุ้น PPAR γ และ TRPV1 channels จึงส่งผลให้บรรเทาการอักเสบในระบบประสาท (neuroinflammation) และปกป้องเซลล์ประสาท (Campos et al., 2016). Piperine ซึ่งเป็นสารที่อยู่ใน *P. nigrum* ช่วยเพิ่มชีวปริมาณสารออกฤทธิ์ (bioavailability) ของสารอาหารและสารประกอบอื่น ๆ ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 และ P-glycoprotein จึงช่วยเพิ่มผลการรักษาให้มากยิ่งขึ้น (Fernández-Lázaro et al., 2020). มีผู้เสนอว่า mitochondrial dysfunction อาจเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดอาการอ่อนเพลียและเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรม ในผู้ที่มีภาวะลองโควิดและในผู้ที่มีภาวะอ่อนเพลียเรื้อรัง (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, ME/CFS) (Appelman et al., 2024; Myhill et al., 2009) ในการศึกษา preclinical studies พบความเป็นไปได้ที่สาร cannabidiol มีฤทธิ์ปกป้องระบบประสาทและสนับสนุน mitochondrial function (Campos et al., 2016; Ryan et al., 2009). ฤทธิ์ด้านการอักเสบของ *P. nigrum* และ *C. sativa* (Butt et al., 2013) อาจช่วยลดการอักเสบของระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรม นอกจากนี้มีการศึกษา preclinical study ที่แสดงให้เห็นว่า kaempferia มีฤทธิ์ปกป้อง mitochondria ในโรคทางระบบประสาท (Agil et al., 2023) ฤทธิ์ปกป้องระบบประสาทและฤทธิ์ด้านการอักเสบในสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cannabidiol และ kaempferia อาจช่วยบรรเทาอาการทางระบบประสาท (อาการอ่อนเพลียและอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงทำกิจกรรม) ในผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อยืนยันกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัดอีกที

C-reactive protein เป็น acute phase protein ที่มักใช้เป็นตัวบ่งชี้การอักเสบสำหรับการติดเชื้อโควิด-19 และภาวะลองโควิด (Espín et al., 2023; Lai et al., 2023) ในการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชามีระดับ C-reactive protein ที่ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นเพราะระดับ C-reactive protein ในผู้ที่มีภาวะลองโควิดจะเพิ่มสูงขึ้นเป็นระยะเวลา 7 เดือนหลังจาก acute phase (Espín et al., 2023) แต่ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้หลายคนได้ติดเชื้อโควิด-19 นานกว่านั้น นอกจากนี้ระยะเวลาการรักษา 7 วันในการศึกษานี้อาจไม่เพียงพอที่จะสังเกตเห็นผลของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเคลียร์-บิลอง พลัส ผสมใบกัญชาต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ C-reactive protein และรวมถึงผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตด้วย ดังนั้นในอนาคตจึงควรมีการศึกษาที่มีระยะเวลารักษาที่นานขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Agil, M., Kusumawati, I., Muslikh, F. A., & Ma'arif, B. (2023). Neuroprotective activity of Indonesian traditional herbal medicine: A systematic review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13(10), 14-30.
- Al-Khayri, J. M., Upadhy, V., Pai, S. R., Naik, P. M., Al-Mssallem, M. Q., & Alessa, F. M. (2022). Comparative Quantification of the Phenolic Compounds, Piperine Content, and Total Polyphenols along with the Antioxidant Activities in the Piper trichostachyon and P. nigrum. *Molecules*, 27(18), 5965.
- Appelman, B., Charlton, B. T., Goulding, R. P., Kerkhoff, T. J., Breedveld, E. A., Noort, W., Offringa, C., Bloemers, F. W., van Weeghel, M., Schomakers, B. V., Coelho, P., Posthuma, J. J., Aronica, E., Joost Wiersinga, W., van Vugt, M., & Wüst, R. C. I. (2024). Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. *Nat Commun*, 15(1), 17. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44432-3>
- Butt, M. S., Pasha, I., Sultan, M. T., Randhawa, M. A., Saeed, F., & Ahmed, W. (2013). Black pepper and health claims: a comprehensive treatise. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(9), 875-886. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.571799>
- Campos, A. C., Fogaça, M. V., Sonego, A. B., & Guimarães, F. S. (2016). Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Research*, 112, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022, 2024 Jun 11). Long COVID or Post-COVID Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
- Chen, C., Haupt, S. R., Zimmermann, L., Shi, X., Fritsche, L. G., & Mukherjee, B. (2022). Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Infectious Diseases*, 226(9), 1593-1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
- Cirulli, E. T., Barrett, K. M. S., Riffle, S., Bolze, A., Neveux, I., Dabe, S., Grzymiski, J. J., Lu, J. T., & Washington, N. L. (2020). Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *medrxiv*.
- Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*, 374.

- Espín, E., Yang, C., Shannon, C. P., Assadian, S., He, D., & Tebbutt, S. J. (2023). Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine*, 91, 104552. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104552>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L. L., Cuadrado, M. L., Plaza-Manzano, G., & Navarro-Santana, M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*, 92, 55-70.
- Fernández-Lázaro, D., Mielgo-Ayuso, J., Córdova Martínez, A., & Seco-Calvo, J. (2020). Iron and Physical Activity: Bioavailability Enhancers, Properties of Black Pepper (Bioperine®) and Potential Applications. *Nutrients*, 12(6), 1886. <https://doi.org/10.3390/nu12061886>
- Gameil, M. A., Marzouk, R. E., Elsebaie, A. H., & Rozaik, S. E. (2021). Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J*, 11(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00144-1>
- Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, 370, m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonsel, G., & Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*, 20(10), 1727-1736. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x>
- Jaisin, Y., Ratanachamnong, P., Wongsawatkul, O., Watthammawut, A., Malaniyom, K., & Natewong, S. (2020). Antioxidant and anti-inflammatory effects of piperine on UV-B-irradiated human HaCaT keratinocyte cells. *Life Sciences*, 263, 118607.
- Jongrungraungchok, S., Madaka, F., Wunnakup, T., Sudsai, T., Pongphaew, C., Songsak, T., & Pradubyat, N. (2023). In vitro antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer activities of mixture Thai medicinal plants. *BMC Complement Med Ther*, 23(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03862-8>
- Lai, Y. J., Liu, S. H., Manachevakul, S., Lee, T. A., Kuo, C. T., & Bello, D. (2023). Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*, 10, 1085988. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988>

- Liao, B., Liu, Z., Tang, L., Li, L., Gan, Q., Shi, H., Jiao, Q., Guan, Y., Xie, M., He, X., Zhao, H., Chen, W., Liu, Y., Li, L., Wang, Y., Cao, Y., Shi, Y., Li, Y., & Lei, C. (2021). Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. *International Journal of Medical Sciences*, 18(1), 29-41. <https://doi.org/10.7150/ijms.49728>
- Loizzo, M. R., Tundis, R., Bonesi, M., Menichini, F., De Luca, D., Colica, C., & Menichini, F. (2012). Evaluation of Citrus aurantifolia peel and leaves extracts for their chemical composition, antioxidant and anti-cholinesterase activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(15), 2960-2967. <https://doi.org/10.1002/jsfa.5708>
- Mandal, S., Barnett, J., Brill, S. E., Brown, J. S., Denny, E. K., Hare, S. S., Heightman, M., Hillman, T. E., Jacob, J., Jarvis, H. C., Lipman, M. C. I., Naidu, S. B., Nair, A., Porter, J. C., Tomlinson, G. S., & Hurst, J. R. (2021). 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, 76(4), 396-398. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
- Myhill, S., Booth, N. E., & McLaren-Howard, J. (2009). Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2(1), 1-16.
- Nichols, J. M., & Kaplan, B. L. F. (2020). Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res*, 5(1), 12-31. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>
- Parasuraman, S. (2018). Herbal drug discovery: challenges and perspectives. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine (Formerly Current Pharmacogenomics)*, 16(1), 63-68.
- Pasini, E., Corsetti, G., Romano, C., Scarabelli, T. M., Chen-Scarabelli, C., Saravolatz, L., & Dioguardi, F. S. (2021). Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*, 8, 714426. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.714426>
- Patel, K., & Patel, D. K. (2019). The beneficial role of rutin, a naturally occurring flavonoid in health promotion and disease prevention: a systematic review and update. *Bioactive food as dietary interventions for arthritis and related inflammatory diseases*, 457-479.

- Prasad, S., Kulshreshtha, A., Lall, R., & Gupta, S. C. (2021). Inflammation and ROS in arthritis: management by Ayurvedic medicinal plants. *Food & Function*, 12(18), 8227-8247. <https://doi.org/10.1039/d1fo01078f>
- Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(3), 869-875.
- Ryan, D., Drysdale, A. J., Lafourcade, C., Pertwee, R. G., & Platt, B. (2009). Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2053-2063. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4212-08.2009>
- Subramanian, A., Nirantharakumar, K., Hughes, S., Myles, P., Williams, T., Gokhale, K. M., Taverner, T., Chandan, J. S., Brown, K., & Simms-Williams, N. (2022). Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*, 28(8), 1706-1714.
- Surapong, R., Benjamart, C., Ladachart, T., & Methin, P. (2016). Chemical Constituents and in vitro anticancer activity of Tiliacora triandra leaves. *Pharmacognosy Journal*, 8(1), 1-3.
- Teare, M. D., Dimairo, M., Shephard, N., Hayman, A., Whitehead, A., & Walters, S. J. (2014). Sample size requirements to estimate key design parameters from external pilot randomised controlled trials: a simulation study. *Trials*, 15, 264. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-264>
- Thomas, S., Patel, D., Bittel, B., Wolski, K., Wang, Q., Kumar, A., Il'Giovine, Z. J., Mehra, R., McWilliams, C., Nissen, S. E., & Desai, M. Y. (2021). Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 4(2), e210369. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
- van Kessel, S. A. M., Olde Hartman, T. C., Lucassen, P. L. B. J., & van Jaarsveld, C. H. M. (2022). Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Family Practice*, 39(1), 159-167.
- World Health, O. (2019). *WHO global report on traditional and complementary medicine 2019*. World Health Organization.
- Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*, 53(10), 737-754.

Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*, 53(10), 737-754.

<https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

Yong, S. J., & Liu, S. (2022). Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Reviews in Medical Virology*, 32(4), e2315.

ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. (2022). การดูแลรักษาผู้ป่วยโควิด-19 หลังรักษาหาย (Post COVID syndrome) หรือภาวะ Long COVID สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข. <http://dmsic.moph.go.th/index/detail/8879>



ภาคผนวก

ประวัติผู้วิจัย

เอกสารรับรองโครงการวิจัย ภาษาไทย

เอกสารรับรองโครงการวิจัย ภาษาอังกฤษ

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยอายุ 18 ปีขึ้นไป ฉบับวันที่ 1 มิ.ย. 2566

หนังสือแสดงเจตนายินยอม 18 ปีขึ้นไป

แบบบันทึกข้อมูล วันที่ 1

แบบบันทึกข้อมูล วันที่ 8 และวันที่ 14

แบบสอบถามอาการภาวะสองโควิด

แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L

แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์

แบบบันทึกการส่งกลุ่มการรักษา

แบบบันทึกความร่วมมือในการใช้ยาวิจัย

