

การศึกษาประสิทธิภาพของโพลีเอทิลีนในกระบวนการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง (แอนทราไซคลินคู่กับไซโคลฟอสฟาไมด์หรือซิสพลาตินขนาดสูง) โดยใช้โพลีเอทิลีนร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน
เปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR) เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The double-blinded, randomized placebo-controlled, cross-over study compare
the efficacy of olanzapine, ondansetron and dexamethasone regimen to
ondansetron and dexamethasone alone in the patients receiving the highly
emetogenic chemotherapy



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาประสิทธิภาพของโพลีเอทิลีนในการควบคุม
อาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่
ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง (แอนทราไซคลินคู่
กับไซโคลฟอสฟาไมด์หรือซิสพลาตินขนาดสูง) โดยใช้โ
พลีเอทิลีนร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน
เปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมททาโซนและ
ออนแดนซีทรอน

โดย

นางสาววิริศา วิมลเฉลา

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สืบพงศ์ ธนสารวิมล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วิชรัตน์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิงยศ อวิหิงสานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สืบพงศ์ ธนสารวิมล)

..... กรรมการ

(นายแพทย์ เอกราช อริยะชัยพาณิชย์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ศุภินี อธิติเมทินทร์)

วิธีา วิมลเจลา : การศึกษาประสิทธิภาพของโอแลนซาปีนในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง (แอนทราไซคลินคู่กับไซโคลฟอสฟาไมด์หรือซิสพลาตินขนาดสูง) โดยใช้โอแลนซาปีนร่วมกับเดกซาเมทาโซนและออนแดนซีทรอนเปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมทาโซนและออนแดนซีทรอน (The double-blinded, randomized placebo-controlled, cross-over study compare the efficacy of olanzapine, ondansetron and dexamethasone regimen to ondansetron and dexamethasone alone in the patients receiving the highly emetogenic chemotherapy) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. สิบพงศ์ ธนสารวิมล, 62 หน้า.

ที่มา: ในปัจจุบันสูตรยาหลักเพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูงซึ่งประกอบด้วยเดกซาเมทาโซน, พาโลโนซีทรอน และนิวโรไคเนนวันแอนทาโกนิสหรือ โอแลนซาปีน ถูกแนะนำขึ้นเป็นสูตรยาหลัก อย่างไรก็ตามพาโลโนซีทรอน และนิวโรไคเนนวันแอนทาโกนิสมีราคาแพงและไม่สามารถเข้าถึงได้ทุกคนในผู้ป่วยของประเทศไทย ผู้วิจัยจึงทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเพิ่มโอแลนซาปีนร่วมกับออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซนเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบสุ่ม, วิธีอำพรางผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัย และมีการใช้ยาหลอก ในรอบที่สองของเคมีบำบัดจะมีการครอบงำโอเวอร์ไปใช้ยาอีกสูตรหนึ่ง ผู้ป่วยที่คัดเลือกคือไม่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อน และมีนัดหมายเพื่อรับเคมีบำบัดสูตรดอกไซโรบิซินและไซโคลฟอสฟาไมด์หรือซิสพลาตินขนาดสูง จะถูกสุ่มแบบ 1:1 เพื่อเข้าในกลุ่มโอแลนซาปีนหรือยาหลอกร่วมกับออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซน ในรอบที่สองผู้ป่วยจะได้รับยาอีกกลุ่มหนึ่ง จุดประสงค์หลักคือเพื่อดูอัตราของการไม่มีอาการอาเจียนและไม่ต้องใช้ยาเพื่อควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียน (complete response: CR)

ผลการศึกษา: จากผลการศึกษาในรอบแรกของเคมีบำบัด, CR ของเวลาทั้งหมด (0-24 h) เป็น 69% ในผู้ป่วย 32 คนที่ได้โอแลนซาปีนและ 25% ในผู้ป่วย 32 คนที่ได้ยาหลอก, $p < 0.001$. CR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญในกลุ่มที่ได้โอแลนซาปีนเทียบกับยาหลอก (0-24 h) (75% vs. 31%, $p < 0.001$) และ (24-120 h) (69% vs. 43%, $p = 0.038$). ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการคลื่นไส้ในกลุ่มที่ได้โอแลนซาปีนสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติในเคมีบำบัดรอบแรก (0-24 h; 53% vs 25%, $p = 0.021$, 24-120h; 41% vs. 13%, $p = 0.011$, overall; 41% vs. 13%, $p = 0.011$). ในการวิเคราะห์แบบครอสโอเวอร์หลังครบสองรอบ CR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติในกลุ่มโอแลนซาปีนเมื่อเทียบกับยาหลอก (0-24 h) (72% vs. 33%, $p < 0.001$), (24-120 h) (67% vs. 38%, $p < 0.001$) และ (0-120 h) (67% vs. 25, $p < 0.001$). ส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีอาการคลื่นไส้ในการวิเคราะห์แบบครอสโอเวอร์หลังครบสองรอบของกลุ่มที่ได้โอแลนซาปีนสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (0-24 h; 41% vs 11%, $p = 0.001$, 24-120h; 42% vs. 14%, $p = 0.001$, overall; 41% vs. 11%, $p = 0.001$) ในการวิเคราะห์แบบครอสโอเวอร์หลังครบสองรอบของ visual analog score (VAS), ผู้ป่วยที่ได้โอแลนซาปีนมีค่าเฉลี่ยของอาการคลื่นไส้และอาการอ่อนเพลียที่น้อยกว่า (1.28 vs. 3.05, $p < 0.001$) และ (3.5 vs. 4.58, $p < 0.001$) ตามลำดับ แต่มีอาการอยากอาหารและง่วงนอนที่มากกว่า (2.5 vs. 1.55, $p = 0.003$) และ (3.26 vs. 2.2, $p < 0.001$) ตามลำดับ ไม่พบผลข้างเคียงจากโอแลนซาปีนที่มากกว่าระดับสอง และไม่พบว่ามีผลแตกต่างของการเกิด QTc prolongation และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง QT interval ระหว่างสองกลุ่ม (7 vs 5, $p = 0.28$) (-4.30 ms vs. -1.86 ms, $p = 0.69$) ตามลำดับ ผู้ป่วย 52/60 คนเลือกที่จะได้รับยาโอแลนซาปีนต่อ, $p < 0.001$.

สรุปผล: ในกรณีที่ไม่สามารถใช้พาโลโนซีทรอน หรือนิวโรไคเนนวันแอนทาโกนิส การใช้โอแลนซาปีนร่วมกับออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซนสามารถช่วยป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูงได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ นิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

5974100530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: OLANZAPINE / HIGHLY EMETOGENIC CHEMOTHERAPY / QT PROLONGATION / ONDANSETRON / DEXAMETHASONE / CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING

VEERISA VIMOLCHALAO: The double-blinded, randomized placebo-controlled, cross-over study compare the efficacy of olanzapine, ondansetron and dexamethasone regimen to ondansetron and dexamethasone alone in the patients receiving the highly emetogenic chemotherapy. ADVISOR: ASST. PROF. SUEBPONG TANASANVIMON, M.D., 62 pp.

Background: Currently, the anti-emetic regimen consisting of dexamethasone and palonosetron plus a NK-1 antagonist or olanzapine is widely recommended in prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) for highly emetogenic chemotherapy (HEC). However, palonosetron and NK-1 antagonist are costly and not accessible for all Thai patients. We sought to evaluate efficacy and safety of the additional olanzapine to ondansetron and dexamethasone for CINV prevention in patients receiving HEC.

Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study, we randomly assigned chemotherapy-naïve patients receiving HEC, either anthracycline-cyclophosphamide or high dose cisplatin (>50 mg/m²) regimen, to receive olanzapine or placebo in addition to ondansetron and dexamethasone. All subjects were crossed over to another treatment arm on second-cycle chemotherapy. The primary endpoint was complete response (CR) rate defined as no vomiting and no use of rescue drugs.

Results: At first cycle, CR was 69% among the 32 patients receiving olanzapine and 25% among the 32 patients receiving placebo, $p<0.001$. CR was significantly better with olanzapine than with placebo in acute-phase (0-24 h) (75% vs. 31%, $p<0.001$) and delayed-phase (24-120 h) (69% vs. 43%, $p=0.038$). In analysis after two crossover antiemetic regimens, CR was significantly improved in olanzapine group compared to placebo group in acute phase (72% vs. 33%, $p<0.001$), delayed-phase (67% vs. 38%, $p<0.001$) and overall period (67% vs. 25, $p<0.001$). No nausea rate in olanzapine group was higher than placebo in the first period (24 h; 53% vs 25%, $p=0.021$, 24-120h; 41% vs. 13%, $p=0.011$, overall; 41% vs. 13%, $p=0.011$). In analysis after two crossover antiemetic regimens, no nausea rate in olanzapine group was higher than placebo group in all periods (24 h; 41% vs 11%, $p=0.001$, 24-120h; 42% vs. 14%, $p=0.001$, overall; 41% vs. 11%, $p=0.001$). In crossover analysis using visual analog score (VAS), the patients with olanzapine had significantly lower mean VAS in nausea (1.28 vs. 3.05, $p<0.001$) and fatigue (3.5 vs. 4.58, $p<0.001$) but higher mean VAS in appetite (2.5 vs. 1.55, $p=0.003$) and sleepiness (3.26 vs. 2.2, $p<0.001$). There were no grade 3 and 4 antiemetic-drug-related toxicities. QTc prolongation incidences and mean QT interval change did not different between two groups (7 vs 5, $p=0.28$) (-4.30 ms vs. -1.86 ms, $p=0.69$) respectively. The olanzapine combination was preferable to placebo in 52 of 60 patients, $p<0.001$.

Conclusions: Without the NK-1 antagonists, the additional olanzapine to ondansetron and dexamethasone significantly improved CINV prevention and was safe in patients receiving HEC.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2017

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ช่วยเหลือให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จ
ลุล่วงไปด้วยดี

1. ผศ.นพ.สีบพงศ์ ธนสารวิมล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งแนะแนวทางใน
การทำวิจัยและให้ข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัย

2. คณะกรรมการวิทยานิพนธ์ทุกท่าน อันประกอบด้วย ศ.นพ.ยิ่งยศ อภิหิสานนท์
, รศ.พญ.ศุภินี อธิธิเมษินทร์ และ อ.นพ.เอกราช อริยะชัยพาณิชย์ ให้คำแนะนำในการ
ปรับปรุง

ระเบียบวิธีวิจัย

3. อ.นพ.ศิวัช ศักดิ์เดชยนต์ ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น
4. อาจารย์วสันต์ พันแสง ให้คำปรึกษาเรื่องการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ
5. อาจารย์แพทย์หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
6. คุณพลอยดวงพร วงศ์ชนะภัย และเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา ช่วยดูแลและ
เก็บข้อมูลผู้ป่วยอย่างครบถ้วน
7. เกสัชกรหน่วยมะเร็งวิทยา ช่วยแนะนำการสัมภาษณ์ผู้ป่วย
8. แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา
9. อาสาสมัครและญาติของอาสาสมัครทุกท่าน ที่ให้ข้อมูลต่างๆสำหรับงานวิจัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research Question)	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	5
1.4 สมมุติฐานงานวิจัย (Hypothesis).....	5
1.5 กรอบความคิดในงานวิจัย (Conceptual framework)	6
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)	6
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	7
1.8 รูปแบบการวิจัย	7
1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ	8
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	8
1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation).....	9
1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)	9

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)	9
บทที่ 2 ปรัชญาวรรณกรรม	10
บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)	10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	18
3.1 ระเบียบการวิจัย (Research methodology)	18
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย	21
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	23
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	24
3.6 งบประมาณ (Budgets)	28
บทที่ 4 ผลการศึกษา	29
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา	38
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ.....	41
6.1 ข้อสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการศึกษา.....	41
6.2 ข้อเสนอแนะ.....	41
รายการอ้างอิง.....	42
ภาคผนวก.....	45
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	62

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากร	32
ตารางที่ 2 Complete response (CR) rate	34
ตารางที่ 3 No nausea rates	35
ตารางที่ 4 QTc prolongation events (n=60)	37



สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 แสดง CR rate(%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ test group หรือ control group แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้ (nausea control)	14
ภาพที่ 2 แสดง CR rate(%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ APD หรือ OPD แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้ (nausea control).....	16
ภาพที่ 3 แสดงรูปแบบงานวิจัย.....	25
ภาพที่ 4 แสดงวิธีการอำพรางผู้วิจัยและผู้ป่วย.....	26
ภาพที่ 5 แสดงโหนดชาปิ่นและยาหลอก.....	26



สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย	6
แผนภูมิที่ 2 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย	30
แผนภูมิที่ 3 Percentage of patients experiencing at least one episode of vomiting or retching.	35
แผนภูมิที่ 4 แสดง VAS อาการคลื่นไส้ในแต่ละวันของรอบที่ 1	36
แผนภูมิที่ 5 แสดง VAS อาการง่วงนอนและอาการอยากอาหารในแต่ละวันของรอบที่ 1	36



คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

AC	Doxorubicin/Cyclophosphamide	ดอกไซรูบิซิน/ไซโคลฟอสฟาไมด์
CINV	Chemotherapy induced-nausea and vomiting	ภาวะที่เคมีบำบัดทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน
HEC	Highly emetogenic chemotherapy	เคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง
NK-1	Neurokinin-1	นิวโรไคนินวัน
5-HT3	5-hydroxytryptamine 3	ไฟว์ไฮดรอกซีทริปตามีน
CR	Complete response	ไม่มีอาการอาเจียนและไม่มีการใช้ยาป้องกัน
VAS	Visual analog scale	การแปลงอาการมาเป็นตัวเลขเพื่อวัดผลอาการ นั้นๆ
QTc	Corrected QT	QT คำนวณโดยวิธีของ Bazett's formula



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเป็นผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบได้เสมอในเวชปฏิบัติ มีผลสืบเนื่องทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลง และบางครั้งอาจนำไปสู่การลดขนาดยาจนถึงหยุดยาเคมีบำบัดได้ในที่สุด ในช่วงยี่สิบปีที่ผ่านมา มีการพัฒนาตัวยาแก้คลื่นไส้อาเจียนไปมาก จนสามารถลดการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในสูตรยาที่ก่อให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนได้มากและปานกลาง ลงจาก 80% เป็น 35% และ 13% ตามลำดับ(1) ส่งผลให้ผู้ป่วยติดตามการรักษาได้อย่างตรงตามเวลาและต่อเนื่อง ทำให้ให้การรักษาโรคมะเร็งทุกชนิดมีผลลัพธ์ที่ดีขึ้น และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยรวมดีขึ้นไปอีก

ภาวะอาเจียนแบ่งเป็น 2 ระยะเวลาคือ ระยะเวลาเฉียบพลัน(acute phase) (0-24 ชั่วโมง) และระยะหลังได้ยาเคมีบำบัด(delayed phase) (24-120 ชั่วโมง) การรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในสูตรยาที่ก่อให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูง(Highly emetogenic chemotherapy; HEC) ประกอบด้วยยาทั้งหมด 4 ชนิดคือ 1. ยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน(NK1 antagonist) ได้แก่ อะพรีพิแทน (aprepitant), ฟอสซาพิแทน (fosapitant), โรลาพิแทน(rolapitant) และ เนตตุพิแทน (netupitant) 2. ตัวยับยั้งตัวรับซีโรโตนิน (5 HT3 antagonist) ได้แก่ ออนแดนซีทรอน (ondansetron), พาโลโนซีทรอน (palonosetron), โดลาซีทรอน (dolasetron) และ กรานีซีทรอน (granisetron) 3. เดกซาเมททาโซน (dexamethasone) 4. ยากลุ่มรักษาโรคทางจิตเวช (antipsychosis) ได้แก่ โอลแลนซาปีน (olanzapine) ที่ในปัจจุบันนำมาป้องกันและรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนได้อย่างมีประสิทธิภาพ(2-4) ตามมาตรฐานสากลในปัจจุบันสูตรยาที่นำมาใช้มีหลายสูตร ทั้งนี้ยังไม่ได้บ่งชี้ว่าสูตรใดดีที่สุด ให้เลือกใช้ตามความเหมาะสม แบ่งเป็น สูตรที่มียายับยั้งนิวโรไคนินวันเป็นหลักประกอบด้วย นิวโรไคนินวันแอนทาโกนิส ซีโรโตนินแอนทาโกนิส และเดกซาเมททาโซน, สูตรที่มีพาโลโนซีทรอน แบ่งเป็น สูตรที่มีหรือไม่มี โอลแลนซาปีน ร่วมกับเดกซาเมททาโซน และสูตรที่ให้ยาทั้งหมด 4 ตัวคือ นิวโรไคนินวันแอนทาโกนิส ซีโรโตนินแอนทาโกนิส โอลแลนซาปีน และเดกซาเมททาโซน(4) เนื่องจากประเทศไทยนั้นยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน

คืออะพรีพิแทนและยาบับยั้งซีโรโตนิน คือพาลิโนซีทรอน ที่เป็นยานอกบัญชียาหลัก ไม่สามารถเบิกจ่ายได้และมีราคาแพง ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนในขนาดสูงจึงใช้ยาหลัก 2 ชนิดในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเท่านั้น (ออนแดนซีทรอน และ เดกซาเมททาโซน)

ออนแดนซีทรอนเป็นยารุ่นแรกที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับซีโรโตนิน ผ่านอนุมติการใช้ยาจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี 2534 หลังจากที่ซีสพลาตินได้นำมาใช้รักษาโรคมะเร็งได้ 12 ปี โดยมียาในกลุ่มเดียวกันอีกสองชนิดคือ กรานซีทรอนและ โดลาซีทรอน ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาไม่แตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพในการป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดในขนาดสูง ระยะเวลาพลัน แต่มีข้อระวังคือในขนาดที่สูงเกิน 32 มิลลิกรัมของออนแดนซีทรอนมีข้อมูลว่าทำให้เกิด ภาวะคลื่นไฟฟ้าหัวใจควิที่ยืดยาวผิดปกติ(QT prolongation)(5-10)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า พาลิโนซีทรอนซึ่งเป็นยาในกลุ่มยับยั้งตัวรับซีโรโตนินกลุ่มใหม่ (second generation 5HT3) สามารถควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้ดีกว่าออนแดนซีทรอน อันเนื่องจากพาลิโนซีทรอนสามารถควบคุมอาการได้ทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะดีเลย์ต่อยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง เพราะพาลิโนซีทรอนมีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่าและมีความสามารถในการจับกับโดพามีนรีเซปเตอร์ได้ยาวกว่า(11) และปัจจุบันพาลิโนซีทรอนถูกใช้เป็นส่วนใหญ่ในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศทางฝั่งยุโรป แต่ในประเทศไทยยังคงใช้ออนแดนซีทรอน เป็นที่แพร่หลายกว่า

เดกซาเมททาโซนเป็นยาที่ช่วยเรื่องลดอาการแพ้และอาการอักเสบ นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์ด้านการคลื่นไส้และอาเจียนได้เมื่อใช้ตัวเดียวหรือรวมกับยาตัวอื่นๆ กลไกการออกฤทธิ์เรื่องการป้องกันคลื่นไส้และอาเจียนยังไม่แน่ชัดแต่มีรายงานว่าเป็นดังนี้ 1. ลดภาวะการอักเสบในร่างกาย 2. ออกฤทธิ์โดยตรงที่นิวเคลียสในสมองที่เป็นจุดทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียน(nucleus tractus solitarius) 3. ทำปฏิกิริยากับสารสื่อสมองเช่น ซีโรโตนิน ตัวรับนิวโรไคนินวันและทู และตัวรับแอลฟาอะดรีนาลีน 4. ช่วยคงให้ระบบอวัยวะและการทำงานในร่างกายอยู่ในสภาวะปกติ 5. ควบคุมไฮโปทาลามิก, พิทูอิทารี, อะดรีนอล แอ็กซิส 6. ลดอาการปวดส่งผลให้ช่วยลดการใช้ยา กลุ่มมอร์ฟีนซึ่งทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนได้(12) รายงานว่าเดกซาเมททาโซนทำให้เกิด

ภาวะนอนไม่หลับ, ระดับน้ำตาลในโลหิตสูง, กระสับกระส่าย, ภาวะบวมน้ำ และสิวขึ้นได้ในผู้ป่วย บางราย ทำให้วิจัยสมัยใหม่ได้นำยาอื่นๆเข้ามาแทนในช่วงดีเลย์เนื่องจากเพื่อหลีกเลี่ยง ผลข้างเคียงเหล่านั้น เช่นพาลิโนซีทรอน, โอลานซาปีน หรืออะพรีพิแทน(13)

โอลานซาปีนเป็นยารักษาโรคทางจิตเวช กลุ่มเดียวกับไทโอเบนโซไดอะซีปีน (Thiobenzodiazepine) ที่นำมาใช้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี 2539 และถูกนำมาใช้รักษาอาการ คลื่นไส้เป็นครั้งแรกในปี 2545 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะสุดท้ายที่มีการใช้ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioid) เพื่อป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้สืบเนื่องจากยาแก้ปวด(14) โอลานซาปีนออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของหลายตัวรับในสมอง ทำให้สามารถยับยั้งสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดภาวะ คลื่นไส้และอาเจียนได้ กล่าวคือ ยับยั้งตัวรับโดปามีน ดีวัน ดีทู ดีทีรีและ ดีโฟร์ (dopamine D1, D2, D3 and D4 receptors), ยับยั้งตัวรับซีโรโตนิน (5HT2a, 5HT2c, 5HT3, และ 5HT6 receptors), ยับยั้งตัวรับแอลฟาวัน (Alpha-1 adrenergic receptors), ยับยั้งตัวรับมัสคารินิก (muscarinic receptors) และฮิสตามีนวัน (H1 receptors)(15) เนื่องจากออกฤทธิ์หลายตัวรับ โอลานซาปีนจึง สามารถช่วยคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ดีทั้งช่วงเฉียบพลันและช่วงดีเลย์ หรือ 24-120 ชั่วโมงหลัง ได้ยาเคมีบำบัด รวมถึงมีข้อมูลกล่าวว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะการอาเจียนที่ยับยั้ง ได้ยาก (refractory emesis) และภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่เป็นมากขึ้นขณะได้รับยาชนิดอื่นอยู่ก่อน ได้อีกด้วย (breakthrough emesis)(14, 16-19)

แนวคิดที่นำมาสู่คำถามของงานวิจัยนี้อันเนื่องมาจากโอลานซาปีน เป็นยาที่อยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติแต่มีราคาที่ถูกกว่าและใช้มานาน ผลข้างเคียงน้อย จากการศึกษาที่ผ่านของนาวา วรีปี 2554 มีการนำโอลานซาปีนมาใช้ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการใช้ยาเคมีบำบัด ทั้งกลุ่มเคมีบำบัดในสูตรที่ก่อให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนได้มากและปานกลาง(HEC, MEC) พบว่า ได้ผลดีกว่าอะพรีพิแทน แต่ไม่ต่างกันในแง่ของสถิติ (20) รวมถึงจากการศึกษาของประเทศจีนปี 2552 ซึ่งนำโอลานซาปีนเพิ่มใน อะซาซีทรอน (azasetron) และเดกซาเมททาโซน พบว่าได้ผล ป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้อย่างมีนัยยะสำคัญนั้นไม่ได้ทำเป็นในลักษณะของการเปรียบเทียบ กับยาหลอกแบบสุ่ม (21) ทั้งนี้อะซาซีทรอนก็ไม่ได้ใช้อย่างแพร่หลาย สูตรยาที่ต้องใช้โอลานซาปีน ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดสองวันเหมือนในการศึกษาระยะที่สอง และระยะที่สามของนาวา วรีปีก็ไม่ได้ใช้ กันแล้วในปัจจุบัน (22, 23) ล่าสุดในปี 2559 โอลานซาปีนได้ถูกนำมาเพิ่มในยาสามตัวหลัก

(เดกซาเมททาโซน, พาโลโนซีทรอน และ อะพรีพิแทน) ได้ผลป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากได้อย่างมีนัยยะสำคัญ(24) ทางผู้วิจัยจึงเห็นถึงประสิทธิภาพในการเพิ่มโอแลนซาป็นในสูตรยาหลักของประเทศไทย (ออนแดนซีทรอนและเดกซาเมททาโซน) ซึ่งยาอะพรีพิแทนและพาโลโนซีทรอนยังเข้าถึงได้ยากในปัจจุบัน โดยใช้โอแลนซาป็นขนาดสิบมิลลิกรัม ทำในรูปแบบของยาหลอก (placebo control) และอำพรางทั้งสองฝ่าย (double blind) โดยไม่ต้องให้ยาก่อนเริ่มยาสองวัน แบบงานวิจัยเดิม

อันเนื่องมาจากการศึกษาที่เป็นแบบ cross-over study หากเป็นการเริ่มการศึกษาด้วยโอแลนซาป็น ก่อนยาหลอกลำดับอาจมีการรบกวนต่อผลการศึกษา เทียบกับ เริ่มด้วยยาหลอกหลังโอแลนซาป็น จากข้อมูลยา โอแลนซาป็น มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 21-54 ชั่วโมง ดังนั้นจะมีช่วงขจัดยาออกจากร่างกาย (wash out)อยู่ที่ 5-15 วัน ซึ่งไม่น่ารบกวนต่อลำดับการศึกษาของยาสูตรแอนทราไซคลินร่วมกับไซโคลฟอสฟาไมด์ และซิสพลาตินในขนาดสูงที่ให้ทุก 21 วัน

จุดประสงค์ของงานวิจัยนี้มุ่งที่จะศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของโอแลนซาป็นเมื่อใช้ร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน เพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนในระดับสูง ในกรณีที่ไม่มียาอะพรีพิแทนและพาโลโนซีทรอน

1.2 คำถามของการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก (Primary research question)

การใช้โอแลนซาป็นร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรแอนทราไซคลินและไซโคลฟอสฟาไมด์หรือซิสพลาตินขนาดสูงเป็นครั้งแรกดีกว่าการใช้ยาหลอก ร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอนใช่หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. เปรียบเทียบอาการคลื่นไส้ระหว่างการรักษาทั้งสองกลุ่ม ในช่วงเฉียบพลัน (หลังได้ยาเคมีบำบัด 24 ชั่วโมง), ช่วงระยะหลัง (24-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) และ ช่วงเวลา

ทั้งหมด (0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง

2. เปรียบเทียบผลข้างเคียงหลักระหว่างกลุ่มที่ให้และไม่ให้อิโตนซาปรีน (อาการง่วงซึมและอาการอยากอาหาร)
3. เปรียบเทียบผลข้างเคียงอื่นๆระหว่างกลุ่มที่ให้และไม่ให้อิโตนซาปรีน
4. เปรียบเทียบความพึงพอใจระหว่างกลุ่มที่ให้และไม่ให้อิโตนซาปรีน

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการรักษาทั้งสองกลุ่มการศึกษา ในเรื่องการอาเจียนโดยไม่มีช่วงอาเจียนและไม่มีอาการขอใช้ยาป้องกันการอาเจียนอื่นๆ (Complete Response) ในช่วงเฉียบพลัน (หลังได้ยาเคมีบำบัด 24 ชั่วโมง), ช่วงระยะหลัง (24-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) และช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง แบ่งเป็นสองวัตถุประสงค์หลักคือ

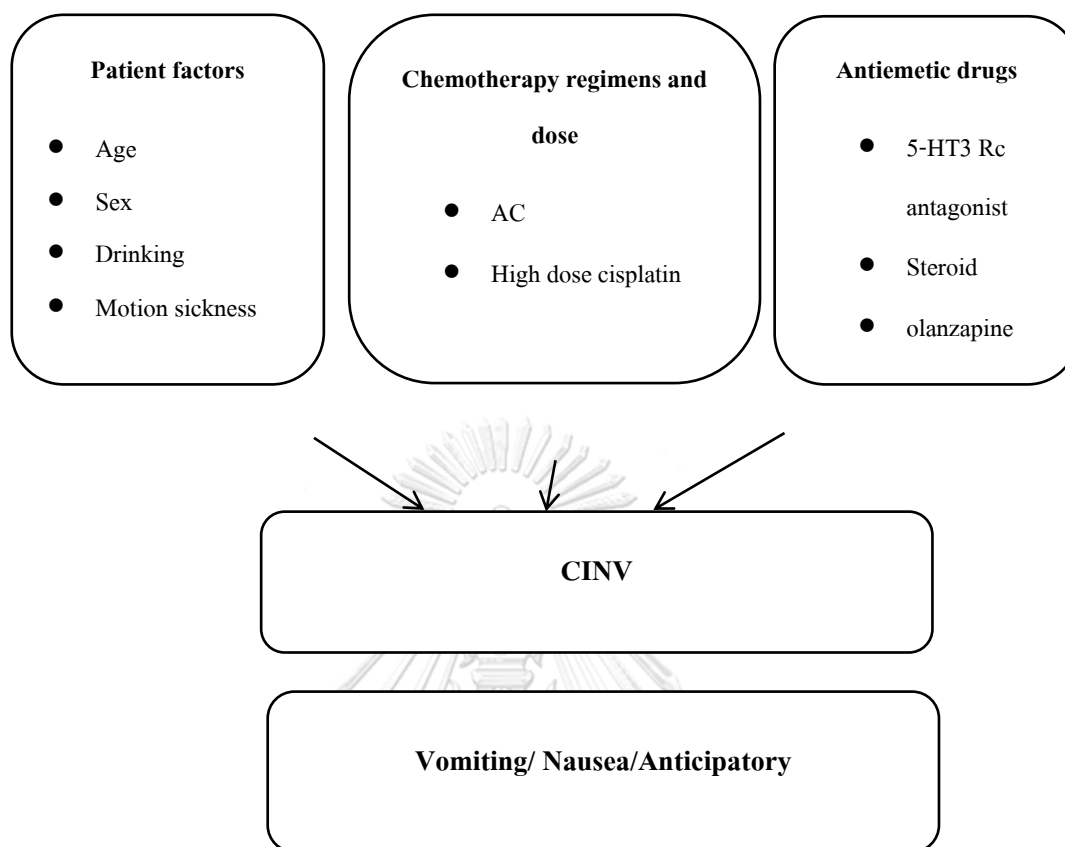
1. Overall complete Response เฉพาะ 1st cycle
2. Overall complete Response ของทุก cycle เมื่อจบ cycle ที่ 2

1.4 สมมุติฐานงานวิจัย (Hypothesis)

H0: การใช้อิโตนซาปรีนร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนระดับสูง ไม่เหนือกว่าการใช้ยาหลอก ร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน

H1: การใช้อิโตนซาปรีนร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนระดับสูง เหนือกว่าการใช้ยาหลอก ร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน

1.5 กรอบความคิดในงานวิจัย (Conceptual framework)



แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้มีภาวะคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูง คือ ไซโคลฟอสฟาไมด์และแอนทราไซคลิน หรือซิสพลาตินขนาดสูง เป็นครั้งแรกให้ยาป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียน 3 ชนิดคือ โอลันซาปีน, ออนแดนซีทรอน และ เดกซาเมททาโซน เปรียบเทียบกับ ยาหลอก, โอลันซาปีน และ เดกซาเมททาโซน ในช่วง เมษายน 2560 – กุมภาพันธ์ 2561 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อควบคุมปัจจัยทางลักษณะของประชากรตัวอย่างที่เข้าร่วมในงานวิจัย ผู้ป่วยจะมีอาการอาเจียนหรือไม่ เมื่อได้โอลันซาปีนหรือไม่ได้โอลันซาปีน

เกณฑ์การตัดสินว่าไม่มีอาการอาเจียนคือ ผู้ป่วยนั้นไม่มีอาการอาเจียนออกมานับทั้งน้ำและอาหาร การขย้อนแม้ไม่มีสิ่งใดออกมานับว่าเป็นการอาเจียน 1 ครั้ง

ในการคำนวณทางสถิติ โอกาสความน่าจะเป็นที่ผู้วิจัยจะสรุปผิดเท่ากับร้อยละ 5 เมื่อสรุปว่ามีอาการอาเจียนที่ดีขึ้นหลังได้โอแลนซาปีนทั้งที่โดยแท้จริงนั้นไม่แตกต่าง

โอกาสความน่าจะเป็นที่จะสรุปได้ตรงความจริงเท่ากับร้อยละ 80 เมื่อสรุปว่ามีอาการอาเจียนที่ดีขึ้นหลังได้โอแลนซาปีน โดยแท้จริงนั้นก็มีความแตกต่างกัน ซึ่งถือว่าผลสรุปของงานวิจัยนั้นน่าเชื่อถือ สามารถนำไปใช้อ้างอิงหรือประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- High emetic risk chemotherapy (HEC) คือยาเคมีบำบัดกลุ่มที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยได้มากกว่า 90% ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ สูตรยาผสมระหว่างดอกไซโรบิซินและไซโคลฟอสฟาไมด์ (doxorubicin and cyclophosphamide regimen), ซิสพลาติน (cisplatin), ดอกไซโรบิซิน ≥ 60 มก./ม² (doxorubicin), ดาร์คาบาซีน (dacarbazine), คาร์มัสทีน ≥ 250 มก/ม.² (carmustine), อีพิโรบิซิน ≥ 90 มก/ม.² เป็นต้น

- Complete response (CR) ใช้เป็นวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัย นิยามคือ ผู้ป่วยไม่มีการอาเจียนซึ่งหมายรวมถึง อาการขย้อนอยากอาเจียนแม้ไม่มีอาหารหรือน้ำและ ไม่ต้องใช้ยาเพื่อป้องกันการอาเจียนอื่นๆ (Rescue drugs)

- Acute period คือระยะเวลาหลังได้ยาเคมีบำบัด 0-24 ชั่วโมง, Delay period คือระยะเวลาหลังได้ยาเคมีบำบัด 24-120 ชั่วโมง และ Overall period คือช่วงเวลาทั้งหมด 0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด

- High-dose cisplatin regimen คือสูตรยาที่มียาเคมีซิสพลาตินขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 50 mg/m²

- QT prolongation วัดที่ Lead V3 โดยใช้ Bazett's formula, cut point ที่ >450 มิลลิวินาที

1.8 รูปแบบการวิจัย

The double-blinded, randomized placebo-controlled, cross-over study

1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

หลังจากอาสาสมัครให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะซักประวัติ ตรวจร่างกาย และผลเลือด บันทึกอาการเบื้องต้นและอธิบายผลข้างเคียงและประโยชน์จากการเข้าร่วมในงานวิจัย หากไม่มีข้อห้ามในการเข้ารับยาวิจัย จะได้รับเชิญให้เข้าร่วมงานวิจัยโดยมาพบแพทย์ตามวันเวลาที่กำหนด โดยทางผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลสองครั้งแรกที่ผู้ป่วยมารับยาเคมีบำบัด ครั้งใดครั้งหนึ่งในสองครั้งนี้จะเป็นยาจริง และอีกครั้งที่เหลือจะเป็นยาหลอก โดยที่ทั้งผู้วิจัยและผู้ป่วยไม่ทราบว่าเป็นยาใด หลังรับยาวิจัยผู้ป่วยจะได้รับแบบประเมินหลังได้ยาเคมีบำบัดติดตามไปในช่วง 0-120 ชั่วโมงแรก โดยจะมีผู้ช่วยวิจัยโทรถามอาการควบคุมไปทุกวันในเรื่องของอาการคลื่นไส้ จำนวนครั้งที่อาเจียน อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น และการใช้ยาชนิดอื่น ๆ ร่วมกับยาสามตัวที่ได้รับ ผู้ป่วยจะได้รับแบบสอบถามจนจบรอบที่สองของยาเคมีบำบัด จากนั้นทางผู้วิจัยจะให้ผู้ป่วยเลือกว่าชอบรอบใดมากกว่ากัน และให้ยาจริงไปต่อจนครบรอบเคมีบำบัดที่เหลือ

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

1. หลักในการเคารพในส่วนบุคคล (Respect for person)

ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้เข้ารับการวิจัย ทางผู้วิจัยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยอย่างครบถ้วนทั้งวิธีทางการวิจัย ผลข้างเคียงของยาและความปลอดภัยจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดี และตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยคือผู้ป่วยสามารถเข้าหรือไม่เข้าร่วมงานวิจัยได้

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ทางผู้วิจัยจะบ่งถึงประโยชน์ที่จะได้รับคือ ทางผู้ได้รับการวิจัยอาจได้รับยาชนิดใหม่ที่น่าสนใจในงานวิจัยซึ่งเป็นยาที่ใช้ทั่วไปในทางปฏิบัติและผ่านการรับรองจากองค์กรทางอาหารและยาทั่วโลก ส่วนในแง่ความเสี่ยงต่อตัวผู้ป่วยคือ อาจมีผลข้างเคียงจากยาวิจัยคืออาการง่วงซึมได้ ซึ่งทางผู้วิจัยจะมีการแนะนำและให้ข้อมูลนี้ หากมีความผิดปกติใดๆเกิดขึ้นสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ 24 ชั่วโมง และในเรื่องของการเก็บบันทึกข้อมูลจะรักษาเป็นความลับของผู้ป่วย จะไม่มีการบันทึกข้อมูลใดๆที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย

3. หลักความยุติธรรม (justice)

ทางผู้วิจัยมีเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าและออกอย่างชัดเจน ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับยาที่เกี่ยวข้องจะไม่ได้รับการเข้าร่วมในงานวิจัย และผู้วิจัยมีการสุ่มผู้ที่จะได้รับหรือไม่ได้รับยาอย่างเท่าเทียมกัน รวมถึงจะไม่มีผู้ใดทราบว่าท่านได้รับยาวิจัยใดบ้าง ทั้งผู้ทำการวิจัย ผู้ป่วย และผู้ร่วมวิเคราะห์ผล ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนมีความเป็นไปได้อย่างเท่าเทียมที่จะได้หรือไม่ได้ยาวิจัยในครั้งนี้

1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

- ผู้ป่วยแต่ละคนมีความทนต่อยาเคมีบำบัดไม่เท่ากัน แม้เป็นการรับยาเคมีบำบัดในครั้งแรก
- การเก็บข้อมูลในรอบถัดไปอาจมีผลของเคมีบำบัดในรอบแรกเข้ามารบกวนผลของการศึกษา (anticipatory CINV)

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

การให้อิโกลนซาป็นร่วมกับออนเดนซีสตรอน และเดกซาเมทาโซนหากสามารถป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูงได้โดยไม่ต้องใช้ยาชนิดอื่นเพิ่มเติม เช่น อะพรีพิแตนหรือพาลิโนซีสตรอน ซึ่งเป็นยานอกบัญชียาหลักที่มีราคาสูง จะทำให้สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยมีราคาขายที่ต่ำกว่า ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากกว่า

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

เนื่องจากการศึกษามีการให้แบบสอบถามให้กับผู้ป่วยไปทำต่อที่บ้าน อาจมีการหลงลืมหรือไม่แน่ใจในการทำแบบสอบถาม จึงมีการให้ผู้ช่วยวิจัยโทรถามถึงผลการศึกษาในแต่ละวันควบคู่กันไปด้วย

บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)

1. การศึกษาของ Passik และคณะ (2545)(14) ประเทศสหรัฐอเมริกา เกี่ยวกับการเริ่มนำโอแลนซาปีนมาใช้ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้เป็นครั้งแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาแก้ปวดประเภทโอปิออยด์
 - open-label pilot study เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม โดยนำผู้ป่วย 15 คน อายุเฉลี่ย 58 ปี ผู้ชาย 4 คน ผู้หญิง 11 คน รับโอแลนซาปีนขนาดต่างกันคือ 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม
 - ขยายยาทุกระดับช่วยลดอาการคลื่นไส้ได้อย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อเทียบกับไม่ได้ โดยที่ขนาด 5 มิลลิกรัมเป็นระดับที่ได้คุณภาพชีวิตที่ดีมากที่สุด ($P < 0.005$)
 - ในช่วงเวลาทั้งหมด 8 วันของการศึกษา ไม่มีผลข้างเคียงใดๆจากโอแลนซาปีน (extrapyramidal symptoms and mental status)
 - ผลจากงานวิจัยนี้สนับสนุนประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้ของโอแลนซาปีน และส่งผลให้เกิดการศึกษาที่เป็นลักษณะ controlled trial ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดต่อไป
2. การศึกษาระยะที่ 1 (phase 1) ของ Passik และคณะ (2547)(17) ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการใช้โอแลนซาปีนเพื่อป้องกันการเกิดภาวะอาเจียนช่วง 24-120 ชั่วโมงหลังได้เคมีบำบัด (delayed emesis) ในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับปานกลางและระดับสูง เพื่อหาขนาดยาของโอแลนซาปีนที่ปลอดภัยและเหมาะสมต่อผู้ป่วย
 - ศึกษาในผู้ป่วย 15 รายที่ได้รับสูตรยาที่มีส่วนประกอบของ ไฮโดรฟอสฟาไมด์, ดอกไซรูบิซิน, แพลทตินัม หรืออิริโนทีแคน ที่ได้รับเป็นรอบแรก โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 หมู่ เพิ่มขนาดยาขึ้นไปเรื่อยๆระดับ 3-6 เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม

- เริ่มให้อาหารปั่น 5 มิลลิกรัมก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด 2 วัน ร่วมกับเดกซาเมททาโซน 20 มิลลิกรัม, กรานีซีทรอน 10 ไมโครกรัมก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด หลังจากนั้นให้อาหารปั่น 10 มิลลิกรัมให้ต่อเนื่องไปอีก 8 วัน รวมเป็น 10 วัน
- ขนาดยาที่มากที่สุดที่ผู้ป่วยรับได้คือ 5 มิลลิกรัมต่อวันในช่วง 2 วันแรก และ 10 มิลลิกรัมในช่วง 0-7 วันถัดไปหลังได้รับเคมีบำบัด
- ผู้ป่วย 4/6 รายที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดคลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง และผู้ป่วย 9/9 รายที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดคลื่นไส้และอาเจียนในขนาดปานกลาง ไม่เกิดอาการอาเจียนในระยะ 24-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด
- ผู้ป่วย 3 รายมีอาการง่วงมึน เกรด 3, ไม่มีผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงจากยาในระดับ 4
- จากการศึกษาชี้ให้เห็นด้วยว่าอาหารปั่นมีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการอาเจียนจากเคมีบำบัด ส่งผลให้เกิดการวิจัยในระยะที่สองต่อไป

3. การศึกษาระยะที่ 2 (phase 2) ของ Navari และคณะ (2548) (22) ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการใช้อาหารปั่นร่วมกับกรานีซีทรอนและเดกซาเมททาโซนเพื่อป้องกันการเกิดภาวะอาเจียนหลังได้เคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับปานกลางและระดับสูง

- ศึกษาในผู้ป่วย 30 รายที่ได้รับสูตรยาที่มีส่วนประกอบของ ซิสพลาติน ≥ 70 มิลลิกรัม/ตารางเมตร, ไฮโดรฟอสฟาไมด์, ดอกโซรูบิซิน ≥ 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร, แพลททินัม หรืออิริโนทีแคน ที่ได้รับเป็นรอบแรก
- เริ่มให้อาหารปั่น 5 มิลลิกรัมก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด 2 วัน ร่วมกับเดกซาเมททาโซน 20 มิลลิกรัม, กรานีซีทรอน 10 ไมโครกรัมก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด หลังจากนั้นให้อาหารปั่น 10 มิลลิกรัมให้ต่อเนื่องไปอีก 2-4 วัน, เดกซาเมททาโซน 16 มิลลิกรัม วันที่ 2-3 และ 8 มิลลิกรัม วันที่ 4
- 100% ของผู้ป่วยไม่มีอาเจียน และไม่ต้องใช้ยาป้องกันหรือลดอาการคลื่นไส้และอาเจียน (CR) ในช่วงระยะเฉียบพลัน (acute period), 80% ในช่วงหลังเคมี

บ้ำบัด 24- 120 ชั่วโมง (delayed period) และ 80% ในช่วงเวลา 0-120 ชั่วโมง (overall period) ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบ้ำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง

- 100% ของผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ และไม่ต้องใช้ยาป้องกันหรือลดอาการคลื่นไส้ (CR) ในช่วงระยะเฉียบพลัน (acute period), 85% ในช่วงหลังเคมีบ้ำบัด 24- 120 ชั่วโมง (delayed period) และ 85% ในช่วงเวลา 0-120 ชั่วโมง (overall period) ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบ้ำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับปานกลาง

- 85% ของผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ในระยะเฉียบพลันและ 65% ของผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ในระยะหลังและระยะเวลาทั้งหมด

- จากการศึกษาที่ชี้ให้เห็นว่าโอแลนซาปีนร่วมกับออนแดนซีทรอนและเดกซาเมททาโซนมีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบ้ำบัดที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนในขนาดกลางและขนาดสูงโดยได้ overall CR อยู่ที่ 85%

4. การศึกษาระยะที่ 2 (phase 2) อีกการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของโอแลนซาปีน ของ Navari และคณะ (2550) (23) ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการใช้โอแลนซาปีนร่วมกับฟาโลโนซีทรอนและเดกซาเมททาโซนเพื่อป้องกันการเกิดภาวะอาเจียนหลังได้เคมีบ้ำบัดในผู้ป่วยที่ได้เคมีบ้ำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับปานกลางและระดับสูง

- ศึกษาในผู้ป่วย 40 รายที่ได้รับเคมีบ้ำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับปานกลางและระดับสูง โดยได้โอแลนซาปีน 10 มิลลิกรัม, เดกซาเมททาโซน 20 มิลลิกรัม และฟาโลโนซีทรอน 0.25 มิลลิกรัม ก่อนให้เคมีบ้ำบัด หลังจากนั้นให้โอแลนซาปีน 10 มิลลิกรัมวันที่ 2-4 โดยไม่ต้องใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนอื่นๆ

- 100% ของผู้ป่วยไม่มีอาเจียน และไม่ต้องใช้ยาป้องกันหรือลดอาการคลื่นไส้ และอาเจียน (CR) ในช่วงระยะเฉียบพลัน (acute period), 75% ในช่วงหลังเคมีบำบัด 24- 120 ชั่วโมง (delayed period) และ 75% ในช่วงเวลา 0-120 ชั่วโมง (overall period) ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง (ผู้ป่วย 8 ราย)

- 97% ของผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ และไม่ต้องใช้ยาป้องกันหรือลดอาการคลื่นไส้ (CR) ในช่วงระยะเฉียบพลัน (acute period), 75% ในช่วงหลังเคมีบำบัด 24- 120 ชั่วโมง (delayed period) และ 72% ในช่วงเวลา 0-120 ชั่วโมง (overall period) ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับปานกลาง (ผู้ป่วย 32 ราย)

- จากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าไอแลนซาป็นร่วมกับพาลิโนซีทรอนซึ่งเป็นซีโรโตนินแอนตาโกนิสต์รุ่นที่ 2 และเดกซาเมททาโซนมีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนในขนาดกลางและขนาดสูงโดยได้ overall CR อยู่ที่ 75%

5. การศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Tan (21) และคณะ 2552 ประเทศจีน เป็นการศึกษาดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของไอแลนซาป็นเมื่อนำมาใช้ร่วมกับยาที่เป็นมาตรฐานเดิม โดยใช้ยาสามชนิดคือไอแลนซาป็นร่วมกับอะซาซีทรอนและเดกซาเมททาโซนเปรียบเทียบกับไม่ได้ใช้ไอแลนซาป็น ในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดสูตรที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนระดับปานกลางและระดับสูง

- ผู้ป่วย 229 คนจะได้รับการสุ่มอย่างเท่าๆกันเพื่อให้ได้รับการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ไอแลนซาป็น (ไอแลนซาป็น 10 มิลลิกรัม, อะซาซีทรอน 10 มิลลิกรัม และเดกซาเมททาโซน 10 มิลลิกรัมต่อวันในวันที่หนึ่ง หลังจากนั้นจะได้ไอแลนซาป็น 10 มิลลิกรัมต่อวันในวันที่ 2-5 หรือกลุ่มที่ไม่ได้ไอแลนซาป็นโดยที่ยาในวันที่ 2-5 จะถูกเปลี่ยนเป็นได้รับเดกซาเมททาโซน 10 มิลลิกรัมต่อวันแทน งานวิจัยนี้ไม่ได้ทำเป็นลักษณะของการใช้ยาหลอก (placebo) และไม่ได้ทำเป็นการทดลองแบบอำพรางทั้งสองฝ่าย (double blind)

- มีการเก็บแบบสอบถามเพื่อดูคุณภาพชีวิตในช่วง 120 ชั่วโมงแรก, วัตถุประสงค์หลักเพื่อดู CR คือการไม่มีการอาเจียนและไม่ได้ใช้ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนใดๆเพิ่ม
- ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง อาการคลื่นไส้และอาเจียน ในระยะ 24 ชั่วโมงแรกในกลุ่มที่ได้และไม่ได้โอแลนซาปีนนั้นไม่ต่างกัน ($p>0.05$), อาการคลื่นไส้และอาเจียนในช่วงหลัง (24-120 ชั่วโมง) มีผลดีขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติคือ อาการคลื่นไส้มีผู้ที่ไม่มีอาการเลยเพิ่มขึ้นจาก 30% เป็น 70% ($p<0.05$) และอาการอาเจียนมีผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือขย้อน หรือใช้ยาป้องกันการอาการคลื่นไส้และอาเจียนเพิ่มขึ้นจาก 57% เป็น 79% ($p<0.05$), ส่วน overall CR เพิ่มขึ้นจาก 28% เป็น 70% ($p<0.05$) ดังรูปที่ 1. และจากผู้ป่วยทั้งหมดพบว่ากลุ่มที่ได้โอแลนซาปีนนั้นดูมีคุณภาพชีวิตโดยรวมที่ดีกว่า
- จากการศึกษานี้ซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่สามอันแรก ที่ทำให้โอแลนซาปีนร่วมกับอะซาทิรอนและเดกซาเมทาโซนเข้ามามีบทบาทและใช้อย่างแพร่หลายในประเทศจีนเพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด

	Complete response (%)											
	AN		AV		DN		DV		NC		VC	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
TG	94.64	98.46	91.07	96.92	69.64	83.07	78.57	89.23	69.64	83.07	78.57	89.23
CG	86.96	93.54	89.13	96.77	30.43	58.06	56.52	75.80	28.26	56.45	56.52	75.80
P value	> 0.05		> 0.05		< 0.05		< 0.05		< 0.05		< 0.05	

AN: acute nausea, AV: acute vomiting, DN: delayed nausea, DV: delayed vomiting, NC: nausea of whole period of chemotherapy, VC: vomiting of whole period of chemotherapy, TG: test group, CG: control group, H: highly emetogenic chemotherapy, M: moderately emetogenic chemotherapy

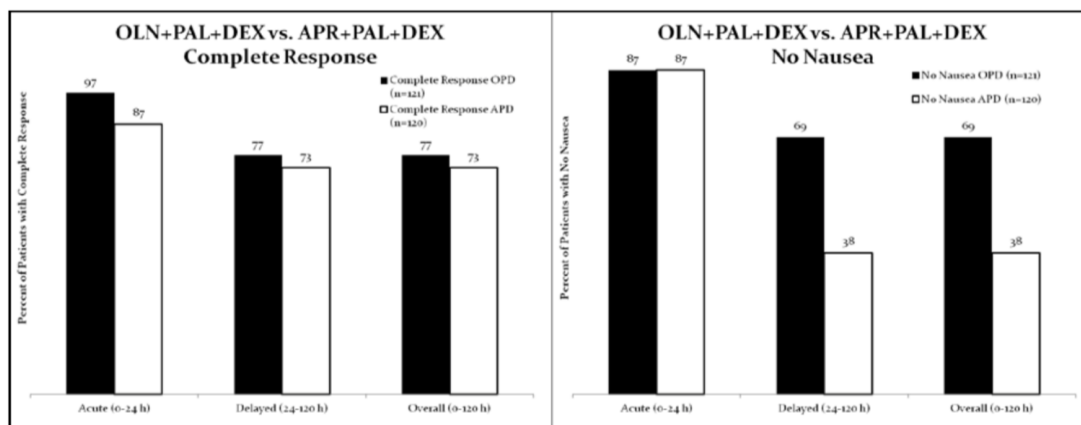
ภาพที่ 1 แสดง CR rate(%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ test group หรือ control group แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้ (nausea control)

6. การศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Navari(20) และคณะ 2554 ประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากเดิมยาในกลุ่มซีโรโตนินแอนทาโกนิสที่เป็นยา รุ่นแรกร่วมกับเดกซาเมทาโซน

สามารถป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดได้ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกเป็นหลัก แต่ไม่สามารถคุมในช่วง 24-120 ชั่วโมงหลังให้เคมีบำบัดได้อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ต่อมาจึงมีการนำยาชนิดอื่นๆ เช่น พาโลโนซีทรอน (second generation serotonin antagonist), โอลันซาปรีน และอะพรีพิแทนเข้ามารวมเพิ่มเติม ทำให้สามารถควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนในช่วงดีเลย์ได้มากขึ้นจึงมีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง อะพรีพิแทน(A)และโอลันซาปรีน(O) เมื่อใช้ร่วมกับเดกซาเมททาโซน(D)และพาโลโนซีทรอน(P) (APD vs. OPD) ในแง่ของการป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดจำพวก HEC

- ผู้ป่วย 251 รายได้รับ HEC คือ ซิสพลาติน ≥ 70 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร, ไซโคลฟอสฟาไมด์ ≥ 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรร่วมกับ ดอกไซรูบิซิน ≥ 50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร โดยจะถูกสุ่มให้ได้ยาในสองกลุ่มเท่าๆกัน
- OPD คือ โอลันซาปรีน 10 มิลลิกรัม, พาโลโนซีทรอน 0.25 มิลลิกรัม และเดกซาเมททาโซน 20 มิลลิกรัมในวันแรก จากนั้นจะได้ โอลันซาปรีนวันที่ 2-4, APD คือ อะพรีพิแทน 125 มิลลิกรัม, พาโลโนซีทรอน 0.25 มิลลิกรัม และเดกซาเมททาโซน 20 มิลลิกรัมในวันแรก จากนั้นจะได้ เดกซาเมททาโซน 8 มิลลิกรัมต่อวันและอะพรีพิแทน 80 มิลลิกรัมต่อวัน วันที่ 2-4
- กลุ่ม OPD: CR ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก (acute phase) เป็น 97% ช่วง 24-120 ชั่วโมงแรก (delayed phase) เป็น 77% และ รวมทุกช่วงเวลา (overall) เป็น 77%, no nausea เป็น 87% ช่วง 24-120 ชั่วโมงแรก (delayed phase) เป็น 69% และ รวมทุกช่วงเวลา (overall) เป็น 69%
- กลุ่ม APD: CR ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก (acute phase) เป็น 87% ช่วง 24-120 ชั่วโมงแรก (delayed phase) เป็น 73% และ รวมทุกช่วงเวลา (overall) เป็น 73%, no nausea เป็น 87% ช่วง 24-120 ชั่วโมงแรก (delayed phase) เป็น 38% และ รวมทุกช่วงเวลา (overall) เป็น 38%
- จากผลการศึกษารูปว่าโอลันซาปรีนและอะพรีพิแทนนั้นมีประสิทธิภาพในการป้องกัน CINV ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ โดยที่โอลันซาปรีนมีแนวโน้มป้องกันการเกิดอาการ

คลื่นไส้ได้ดีกว่าดังรูปที่ 2. จึงทำให้เกิดแนวคิดที่ว่าหากไม่มีอะพรีพิแทน โอลแลนซาป็นซึ่งเป็นยาที่ราคาถูกลงกว่า อาจสามารถนำมาใช้ในการป้องกัน CINV ได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นกัน



ภาพที่ 2 แสดง CR rate(%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ APD หรือ OPD แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้ (nausea control)

7. การศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Navari และคณะ 2559 ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาที่นำโอลแลนซาป็นร่วมกับเดกซาเมททาโซน, อะพรีพิแทนหรือฟอสซาพิแทน และซีโรโทนินแอนตาโกนิสเทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมททาโซน, อะพรีพิแทนหรือฟอสซาพิแทน และซีโรโทนินแอนตาโกนิส เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกัน CINV เมื่อให้ยาสี่ตัวเทียบกับสามตัว

- ผู้ป่วย 380 รายสุ่มเข้ารับยาสองกลุ่มเท่าๆกัน มีการใช้ยาหลอก จุดประสงค์หลักเพื่อดูประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้
- ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาสี่ตัวนั้นดีกว่าให้ยาสามตัวอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติดังนี้ ในช่วง 24 ชั่วโมงหลังได้เคมีบำบัดพบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ 74% vs. 45%, $p=0.002$ (โอลแลนซาป็น vs. ยาหลอก ตามลำดับ), ช่วงดีเลย์ผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ 42% vs. 25%, $p=0.002$, ช่วงเวลาทั้งหมดผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ 37% vs. 22%, $p=0.002$

- ผลการศึกษาในเรื่องอาการอาเจียน CR rate: 86% vs. 65% ($p < 0.001$), 67% vs 52% ($p = 0.007$), และ 64% vs. 41% ($p < 0.001$) ในช่วง 24 ชั่วโมงหลังได้เคมีบำบัด, ช่วงดีเลย์ (24-120 ชั่วโมง) และช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมง)
- จากการศึกษาเป็นการสนับสนุนประสิทธิภาพของโอสลันซาป็นในการป้องกันอาการคลื่นไส้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากเป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้

8. การศึกษาแบบเป็นระบบ (systematic review and meta-analysis) ของ Jukapun Yoodde มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ประเทศไทยปี 2560 (25) เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของโอสลันซาป็นในการป้องกัน CINV

- ค้นหางานวิจัยที่เกี่ยวข้องได้มาทั้งหมด 15 clinical trials และ 1 observational study ผ่าน MEDLINE, EMBASE, SCOPUS และ the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ที่ตีพิมพ์จนถึง 15 กรกฎาคม 2559
- พบว่าในสูตรยาที่มีโอสลันซาป็น CR rate เหนือกว่าสูตรยาที่ไม่มีโอสลันซาป็น ในช่วงดีเลย์และช่วงเวลาทั้งหมด ($RR = 1.27$, 95%CI 1.07-1.49, $RR = 1.32$, 95% CI 1.08-1.62 ตามลำดับ) ส่วนในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังได้ยาเคมีบำบัดนั้น ไม่ต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบการวิจัย (Research methodology)

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุ ≥ 18 ปี
2. ECOG performance status 0, 1 or 2
3. วินิจฉัยเป็นโรคมะเร็ง
4. ไม่เคยได้รับเคมีบำบัดชนิดใดมาก่อน
5. ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC regimen หรือ high dose cisplatin
6. ผลเลือดก่อนเข้าการศึกษา
CrCl > 30 mL/min
SGOT or SGPT $< 3^*$ ULN
ANC > 1500 /mm³
7. ผู้ป่วยเซ็นยินยอม inform consent

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ไม่มีคลื่นไส้อาเจียนในช่วง 24 ชั่วโมงก่อนได้ยาเคมีบำบัด
2. ไม่ได้อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์
3. ไม่มีโรคทางจิต หรือหลงลืมขั้นรุนแรง
4. ไม่มีโรคทางสมองเช่น brain metastases หรือ seizure disorder
5. ไม่ได้ใช้ยา antipsychotic อื่นๆ เช่น risperidone, quetiapine, clozapine, phenothiazine, or butyrophenone ในช่วง 30 วันก่อนเข้ารับการศึกษา
6. ไม่ได้ใช้ amifostine
7. ไม่มีฉายแสงเข้าที่หน้าท้องและช่องอก
8. ไม่ได้ใช้ร่วมกับ quinolone antibiotic

9. ไม่ได้เป็น chronic alcoholism
10. ไม่แพ้ โอลแดนซาป็น
11. ไม่มีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ไม่มีโรคหัวใจล้มเหลว และหัวใจขาดเลือด
12. ไม่มีโรคเบาหวานที่ควบคุมยาก
13. ไม่มีมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหารส่วนต้น

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample Techniques)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้ยาเคมีบำบัดสูตรแอนทราไซคลินและไซโคลฟอสฟาไมด์ หรือ ซิสพลาตินขนาดสูง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study Population)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 3 พฤษภาคม 2560 ถึง 31 สิงหาคม 2561 ที่ได้ยาเคมีบำบัดสูตรแอนทราไซคลินและไซโคลฟอสฟาไมด์ หรือซิสพลาตินขนาดสูง

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร: Compared two independent proportions เพื่อคำนวณ primary end point ที่เป็น overall CR เฉพาะ 1st cycle

คำนวณอ้างอิงจากการศึกษาจากการทบทวนวรรณกรรมของ Costantine Albany และคณะ, 2555 (26) พบว่าอะพริพิแทน ร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน เทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน ได้ complete remission (no emesis and no drug rescue) 42% และ 13% ตามลำดับ และจากการศึกษาของ Navari และคณะ phase III, 2554(20) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของโอลแดนซาป็นและอะพริพิแทน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้โอลแดนซาป็น, พาโลโนซีทรอนและเดกซาเมททาโซน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ อะพริพิแทน, พาโลโนซีทรอนและเดกซาเมททาโซน พบว่าทั้งสองสูตรนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่ใช้โอลแดนซาป็น คู่มือประสิทธิภาพที่ดีกว่า ทางผู้วิจัยจึงอ้างอิงว่าสามารถใช้ข้อมูลของอะพริพิแทนในการศึกษาข้างต้นมาอ้างอิงเพื่อใช้คำนวณค่า sample size ต่อไป

ดังนั้น ในการศึกษาคั้งนี้จึงใช้ค่าสถิติแทนค่าในสูตรดังนี้

$$p = \frac{p_1 + rp_2}{1+r}$$

$$n \geq \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{r(p_2 - p_1)^2}$$

จากสูตร

โดยกำหนดให้ โดยกำหนดให้

n = ขนาดตัวอย่าง

P_1 คือ กลุ่มที่ใช้ยาหลอก มีค่าเท่ากับ 13%

P_2 คือ กลุ่มที่ใช้อะพริพิแทน มีค่าเท่ากับ 42%

Z_α คือค่า type I error กำหนดให้ $\alpha = 5\%$; $Z_\alpha = 1.65$ (คิดแบบ one-sided)

Z_β คือค่า type II error กำหนดให้ $B = 20\%$; $Z_\beta = 0.84$

$r = 1$

คำนวณ

$n = 29$ /กลุ่ม

ดังนั้น จึงต้องใช้จำนวนตัวอย่าง **58 ราย เป็นอย่างน้อย**ในการศึกษาคั้งนี้ และ include ประมาณ 10% drop out ของข้อมูลจึงเก็บผู้ป่วยจำนวน**ทั้งหมด 64 ราย**

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ตัวแปรอิสระ คือ การได้อิโตนซาป็น 10 มิลลิกรัมต่อวัน วันที่ 1-4

ตัวแปรตาม คือ อาการอาเจียนที่เปลี่ยนแปลงไป

ตัวแปรควบคุม คือ การใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนชนิดอื่นๆ, ชนิดของยาเคมีบำบัด, การฉายแสงเข้าที่ช่องออกและช่องท้อง, การใส่สายอาหารทางโพรงจมูก และอาการคลื่นไส้อาเจียนที่มีอยู่ก่อน

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. ขออนุญาตทำวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาล

3. กำหนดจำนวนตัวอย่างไว้ 64 คน โดยคะเนระยะเวลารวบรวมอาสาสมัครประมาณ 5-6 เดือน การคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ และเกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ ดำเนินการจนกว่าจะได้อาสาสมัครครบตามจำนวนที่กำหนดไว้

4. อาสาสมัครทุกท่านจะได้รับข้อมูลคำอธิบายรายละเอียดของงานวิจัย ได้แก่ที่มาของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ เปิดโอกาสให้ซักถาม ตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยซักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆ จะเป็นความลับและนำเสนอเฉพาะในส่วนที่เป็นผลสรุปของการวิจัย

5. ขอความยินยอมการเข้าร่วมทำการวิจัยจากผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยให้มีการเซ็นยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Consent form เอกสารแนบท้าย)

6. ผู้ป่วยที่มาคลินิก medical oncology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีแผนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC หรือ high dose cisplatin เป็นครั้งแรก โดยที่ผ่าน inclusion และ exclusion criteria จะได้รับหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัยทุกคน ระบุให้ความยินยอมในการให้ข้อมูลส่วนตัว ข้อมูลทางคลินิก โดยผู้วิจัยจะใช้แบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก) ซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วน คือ

1. ข้อมูลทั่วไป (demographic data) ประกอบด้วย อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, น้ำหนัก, ส่วนสูง, EKG 12 lead และ ECOG, 2. ลักษณะทางพยาธิวิทยา ประกอบด้วย ระยะเวลา, ชนิดของเนื้องอก และการแพร่กระจาย 3. การรักษาที่ได้รับ

7. ทางผู้วิจัยประสานไปยังบริษัทยูนิซัน ผู้ผลิตยา Olapin 10 mg ซึ่งเป็น โอลาเนซาปีน ชนิด generic ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อผลิตยาหลอกที่มีลักษณะเหมือนทุกประการ (identical) โดยผลิตจากแป้ง โดยทางบริษัทไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับใดๆในงานวิจัยครั้งนี้

8. ขั้นตอนการสุ่มตัวอย่างและเก็บข้อมูล

1. Stratified randomization (permuted block of six) ปัจจัยคือสูตรยาเคมีบำบัด (regimen) ที่ได้รับโดยใช้ program computerized
2. ตัดฉลากเม็ดยาและจ่ายยาผ่านเภสัชกรผู้ได้รับมอบหมาย คือการอำพรางนี้ที่มผู้วิจัย และผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าอยู่ในกลุ่มใด การอำพรางจะเปิดหลังเก็บข้อมูลครบทั้งหมดแล้ว (double-blind, placebo-controlled study) โดยเภสัชกรไม่ได้อยู่ในทีมผู้วิจัย
3. เก็บข้อมูลโดยให้แบบสอบถามผู้ป่วย (ภาคผนวก) บันทึกอาการที่บ้านในช่วง 0-120 ชั่วโมง โดยเก็บบันทึก complete response สำหรับ primary outcome และ visual analogue scale สำหรับ secondary outcome คืออาการคลื่นไส้, อาการง่วงซึม และอาการอยากอาหาร
4. พยาบาลผู้ช่วยวิจัยเก็บข้อมูลผ่านทางโทรศัพท์ในช่วง 1-5 วันหลังได้รับเคมีบำบัดด้วย เพื่อเป็นการตรวจสอบข้อมูลผู้ป่วยอีกครั้ง, อธิบายการลงข้อมูลกรณีผู้ป่วยไม่แน่ใจ และเป็นการเตือนผู้ป่วยเรื่องการลงแบบสอบถาม
5. เมื่อผู้ป่วยมาติดตามให้ยาเคมีบำบัดไป ทีมผู้วิจัยจะเก็บแบบสอบถามของรอบที่ผ่านมา
6. ทำซ้ำข้อที่ 3-5 จนครบสองครั้ง โดยครั้งที่สองจะทำเป็นแบบ cross-over study กล่าวคือหากผู้ป่วยได้รับยาหลอกในรอบแรกจะได้รับยาจริงในรอบถัดไป ในทางกลับกันผู้ป่วยที่ได้ยาจริงจะได้รับยาหลอกในรอบถัดไป

9. หลังได้รับเคมีบำบัดรอบที่หนึ่ง 2 อาทิตย์ จะมีการนัดผู้ป่วยมาซักประวัติ, ตรวจร่างกาย และเจาะเลือดเพื่อดูอาการข้างเคียง และค่าความเข้มข้นเลือด, ค่าไต, ค่าเอนไซม์ตับ เป็นต้น เพื่อนำไปวิเคราะห์เรื่องผลข้างเคียงจากยาต่อไป

10. ผู้ป่วยจะต้องเลือกว่าในสองครั้งที่ผ่านมาฉันชอบรอบใดมากกว่ากัน (patient preference)
11. ผู้วิจัยให้ยาลดอาการคลื่นไส้และอาเจียนเพิ่มอีกสองชนิดนอกเหนือจากยาวิจัยกลับบ้านไปด้วย โดยแนะนำให้ผู้ป่วยใช้เมื่อมีอาการเท่านั้น (Rescue drug) คือ Ondansetron และ Metoclopramide จะมีการลงแบบสอบถามและสอบถามโดยพยาบาลที่ติดต่อกันทุกวันเรื่องการรับประทานยาแก้คลื่นไส้อาเจียนในแต่ละวัน
12. กรณีที่มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนมาก หากครั้งถัดไปผู้ป่วยต้องการเพิ่มยาแก้คลื่นไส้และอาเจียนให้เพิ่มยาให้แก่ผู้ป่วยเป็นยากลับบ้านได้ทุกชนิดเพื่อเป็น rescue drugs ยกเว้นไม่ให้เพิ่ม Olanzapine
13. สรุปผลการวิจัย, วิจารณ์ผล และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย

3.3 การรวบรวมข้อมูล

- สถานที่เก็บข้อมูล: หน่วยโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตึก ภปร. ชั้น 3 และตึกว่องวานิช ชั้น 4
- ผู้เก็บข้อมูล: ผู้วิจัยจะเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งให้ได้รับยาสองสูตรดังกล่าว ทั้งอธิบายข้อมูลวิจัย, วิธีการปฏิบัติ, ประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจได้รับและบันทึกเอกสารขอความยินยอมภายในวันนั้น โดยผู้วิจัยเป็นผู้ตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญเข้าใจและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนลงนามเข้าร่วมการวิจัย โดยที่จะมีการนัดผู้ป่วยมารับยาในวันที่กำหนดต่อไป ผู้ร่วมวิจัย ผู้ช่วยวิจัย และผู้ได้รับมอบหมายจัดเตรียมยาจะไม่มีผู้ใดทราบว่าคุณจะได้รับยาวิจัยชนิดใด
- ผู้บันทึกข้อมูล: ผู้ป่วยบันทึกข้อมูลหลังได้รับยาเคมีบำบัดในช่วง 120 ชั่วโมงแรก (วันที่1-5) ถึงเรื่องอาการอาเจียนและอาการคลื่นไส้, อาการง่วงซึม และความอยากอาหารลงแบบบันทึกที่ให้ในแต่ละรอบ (ภาคผนวก) วันที่ 2-5 ผู้ช่วยงานวิจัยจะโทรไปสอบถามอาการคลื่นไส้อาเจียนและอาการข้างเคียงลงแบบบันทึกเพื่อช่วยตอบข้อสงสัยและช่วยให้ผู้ป่วยลงแบบบันทึกได้อย่างถูกต้องตรงกัน

- การรวบรวมข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA.) ในการวิเคราะห์

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.4.1 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

ข้อมูลเชิงคุณภาพโดยใช้สถิติพรรณนา (Descriptive) แสดงค่าความถี่ และร้อยละ

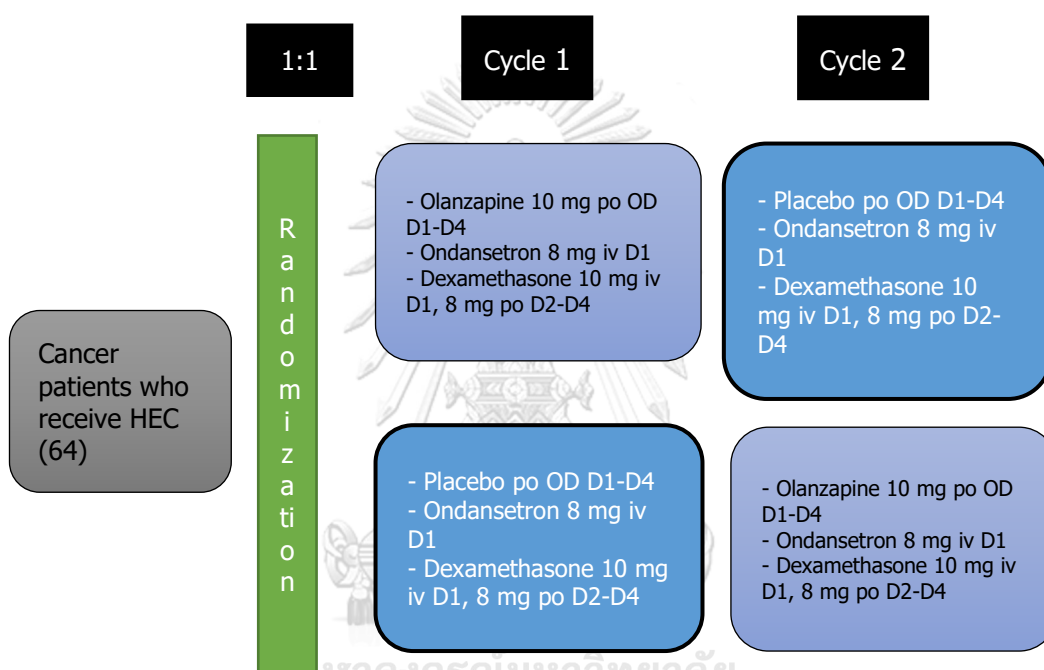
ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงค่ากลางด้วยค่าเฉลี่ย มัธยฐาน และพิสัย

ในลำดับของการวิเคราะห์หอนุมานทางสถิติ โดยค่าสถิติทั้งหมดจะกำหนดค่าระดับความมี

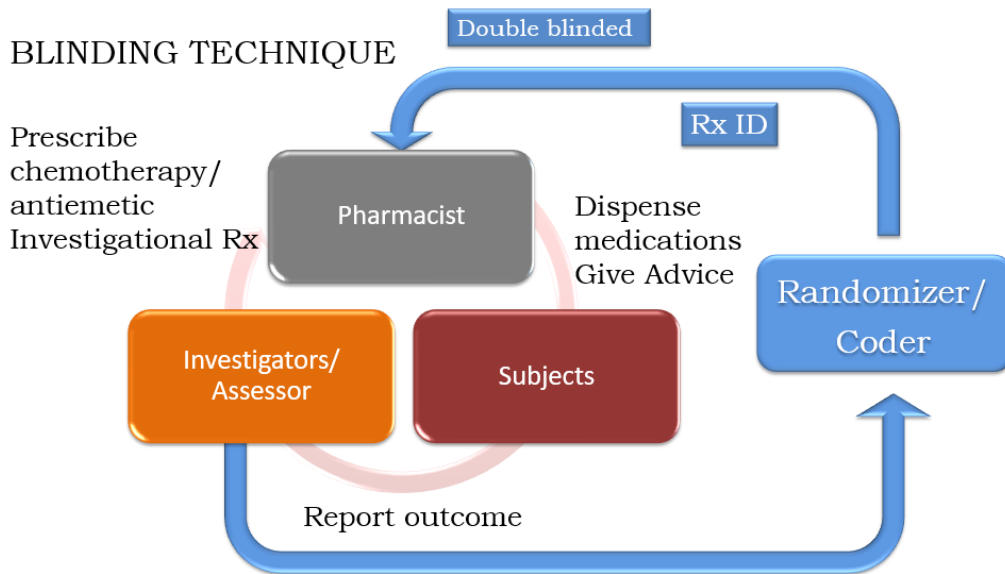
นัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} \leq 0.05$

ใช้สถิติวิเคราะห์ในแต่ละวัตถุประสงค์ของผลการศึกษาดังต่อไปนี้

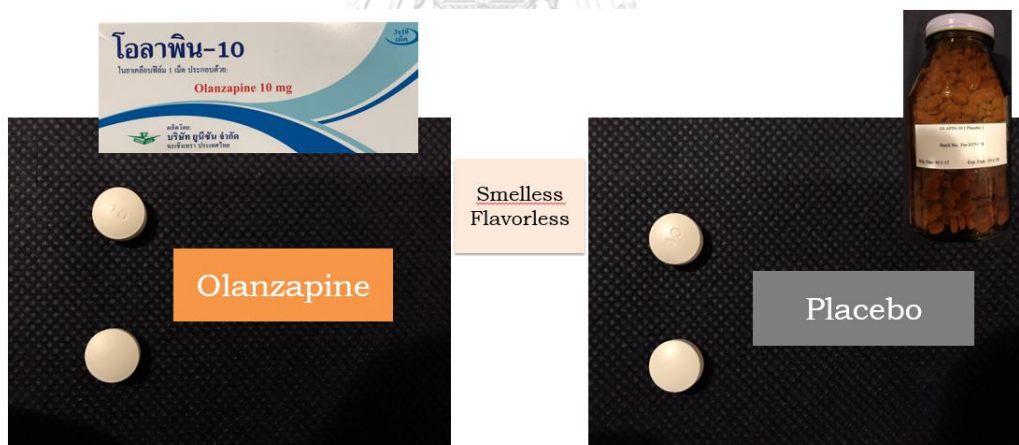
1. วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษาลำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพระหว่างได้หรือไม่ได้ โอลานซาป็นในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูงใน รอบแรกคือ 1. อาการอาเจียน (มีหรือไม่มีอาการอาเจียน: complete response) 2. ข้อมูลพื้นฐานของประชากร (baseline characteristics) 3. อาการไม่พึงประสงค์ (adverse event) ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ด้วย ด้วยสถิติ Chi square method และใช้ McNemar method ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ หลัง crossover
2. วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษาลำหรับข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างได้หรือไม่ได้ โอลานซาป็นในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง 1. Visual analog scale (VAS) ของอาการคลื่นไส้, อาการร่งวงซึม และอาการอยาก อาหาร 2. ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ QTc prolongation (mean QTc prolongation) 3. คะแนนความชอบของแต่ละรอบ โดยจะเก็บเทียบรวมทั้งสองรอบที่ เป็นการเก็บแบบ crossover ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ ด้วยสถิติ ANOVA for crossover
3. ใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA.) ในการวิเคราะห์ข้อมูล



ภาพที่ 3 แสดงรูปแบบงานวิจัย



ภาพที่ 4 แสดงวิธีการอำพรางผู้วิจัยและผู้ป่วย



ภาพที่ 5 แสดงโอแลนซาปีนและยาหลอก

3.5 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)

จะเริ่มทำการเก็บรวบรวมข้อมูลหลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยก่อน

การดำเนินงาน	2559					2560												2561						
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	
1.การเตรียมงาน	●	●	●	●	●	●	●	●	●															
2.รวบรวมข้อมูล								●	●	●	●	●	●	●										
3.วิเคราะห์ข้อมูล																●	●	●	●					
4.สรุปเขียนรายงาน																				●	●			
5.รายงานผล																						●	●	●

3.6 งบประมาณ (Budgets)

จากหน่วยมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

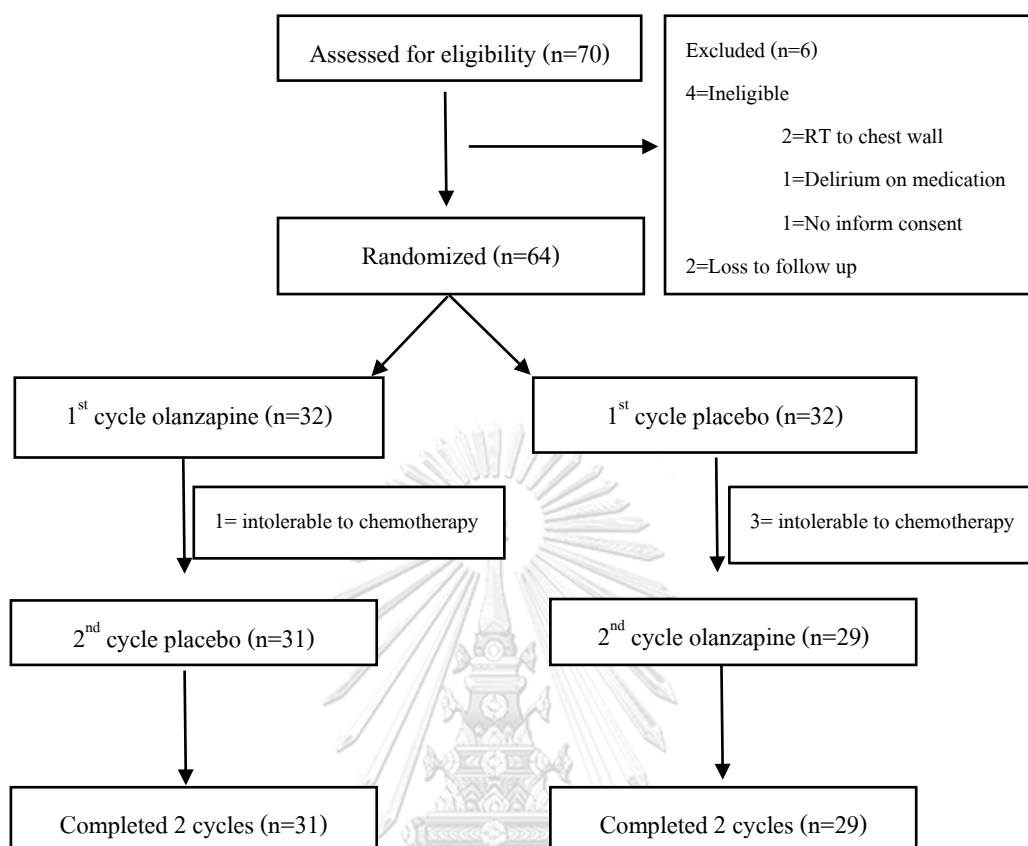
รายการ	ค่าใช้จ่าย (บาท)
ค่ายาโอแลนซาปีน โอลาพิน 10 มก (เม็ดละ 80 บาท)	20,000
ค่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจ	40,000
ค่าเจาะเลือด	30,000
ค่าเอกสารและวัสดุงานธุรการ	1,500
รวมจำนวนเงินทั้งสิ้น	91,500 บาท



บทที่ 4 ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน

จากผู้ป่วยที่มาตรวจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 3 พฤษภาคม พุทธศักราช 2560 จนถึง 31 สิงหาคม พุทธศักราช 2560 มีผู้ป่วยทั้งหมด 70 คนที่ตรงกับเกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion criteria) มี 6 รายถูกคัดออกจากการศึกษา โดย 2 ราย เป็นเพราะพบว่าต้องมีการฉายแสงเข้าที่ช่องอกตอนหลัง, 1 รายต้องใช้ยาระงับอาการหลังลิ้มที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล, 1 รายปฏิเสธการลงชื่อยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย และอีก 2 ราย เป็นเพราะไม่มารับยาตามนัด ดังนั้นมีผู้ป่วยทั้งหมด 64 รายที่สามารถรับยาโอแลนซาปีน ($n=32$) หรือยาหลอก ($n=32$) ในยาเคมีบำบัดรอบแรก และสลับไปได้อีกชนิดเมื่อเข้าสู่รอบที่ 2 โดยในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีผู้ป่วย 3 คนที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก จึงขอออกจากการศึกษา ส่วนในกลุ่มที่ได้โอแลนซาปีนมีผู้ป่วย 1 คนที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก จึงขอออกจากการศึกษา แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยแสดงในแผนภูมิที่ 2



แผนภูมิที่ 2 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัยดังแสดงในตารางที่ 1 ในกลุ่มโอสถอินทราพิบีนเทียบกับยาหลอก (olanzapine(n=32) vs placebo(n=32)) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 52 ปี vs. 51 ปี, เป็นผู้หญิง 22 คน(68.75%) เท่ากัน p=1.00, ผู้ป่วยที่เข้าร่วมไม่เคยดื่มสุรา 24 คน(75.0%) vs. 22 คน(68.75%) p=0.446, ผู้ป่วยมีอาการเมารถและเมาเรือ 3 คน(9.37%) vs. 5 คน (15.63%) p=0.708, ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีสภาวะร่างกายอยู่ในระดับที่ 1 เมื่อประเมินด้วยอีสเทิร์น โคโอเปอเรทีฟ อองโคโลจี กรุ๊ป สกอร์ (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score) 14 คน(43.75%) vs. 18 คน(56.25%) p=0.450, ข้อมูลพื้นฐานของชนิดเนื้องอกมะเร็งเป็น ดังนี้ มะเร็งเต้านม 18 คน(56.25%) vs 19 คน(59.38%), มะเร็งช่องศีรษะและคอ 9 คน(28.13%) vs. 13 คน(40.63%), มะเร็งปอด 3 คน(9.37%) vs. 2 คน(6.25%) และมะเร็งอื่นๆ 2 คน (6.25%)

vs 0 คน $p=0.398$, ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง 9 คน(28.13%) vs. 13 คน(40.63%) $p=0.430$, ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดแบ่งตามสูตรที่ได้รับดังนี้ สูตร Doxorubicin/Cyclophosphamide (AC) 18 คน (56.25%) vs. 19 คน (59.38%), High dose cisplatin 14 คน (43.75%) vs. 13 คน (40.62%) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้ cisplatin 9 vs. 11 คน, cisplatin/etoposide 2 vs. 0 คน, cisplatin/vinorelbine 1 vs. 2 คน, cisplatin/pemetrexed 1 vs. 0 คน, cisplatin/5-FU 1 vs. 0 คน, $p=0.472$, ค่าเฉลี่ยขนาดยาซิสพลาติน (Mean dose cisplatin, mg/m^2) 72.09 vs. 73.84, $p=0.222$



ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากร

	Olanzapine (n=32)	Placebo (n=32)	Total (n=64)	p-value
Mean age (Year)	52	51	51.50	0.993
Age (range)(n)				0.775
18-50	12(37.50%)	14(43.75%)	36(56.25%)	
51-70	18(56.25%)	17(53.25%)	35(54.50%)	
> 70	2(6.25%)	1(3.15%)	3(4.65%)	
Gender				1.00
male	10 (31.25%)	10 (31.25%)	20 (31.25%)	
female	22 (68.75%)	22 (68.75%)	44 (68.75%)	
ECOG				0.450
0	18 (56.25%)	14 (43.75%)	32 (50.0%)	
1	14 (43.75%)	18 (56.25%)	32 (50.0%)	
Mean BW. (kg)	56	63	59.50	0.337
Alcohol use				0.446
current	1 (3.12%)	0(0.00%)	1 (1.56%)	
former	7 (21.88%)	10 (31.25%)	17 (26.56%)	
never	24 (75.0%)	22 (68.75%)	46 (71.88%)	
Current drinking				0.655
Light	3	2	5	
Moderate	0	1	1	
Heavy	5	7	12	
Motion sickness				0.708
Yes	3 (9.37%)	5 (15.63%)	8 (12.5%)	
No	29 (90.63%)	27 (84.38%)	56 (87.5%)	
Cancer type				0.398
Breast	18 (56.25%)	17 (53.13%)	35 (54.69%)	
Head&neck	9 (28.13%)	13 (40.63%)	22 (34.37%)	
Lung	3 (9.37%)	2 (6.25%)	5 (7.81%)	
Other	2 (6.25%)	0	2 (3.12%)	
RT				0.430
Yes	9 (28.13%)	13 (40.63%)	22 (34.38%)	
No	23 (71.88%)	19 (59.38%)	42 (65.63%)	
Chemotherapy				0.472
AC	18 (56.25%)	19 (59.38%)	37 (57.81%)	
HD cisplatin	14 (43.75%)	13 (40.62%)	27 (42.19%)	
- cisplatin	9 (28.13%)	11 (34.38%)	20 (31.25%)	
- cisplatin/etoposide	2 (6.25%)	0	2 (3.12%)	
- cisplatin/vinorelbine	1 (3.12%)	2 (6.25%)	3 (4.69%)	
- cisplatin/pemetrexed	1 (3.12%)	0	1 (1.56%)	
- cisplatin/5FU	1 (3.12%)	0	1 (1.56%)	
Mean dose cisplatin (mg/m ²)	72.09 (69.19-75.49)	73.84 (62.36-82.37)	72.96 (62.36-82.37)	0.222

ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ (Efficacy analysis)

อัตราการไม่มีอาการอาเจียน (Complete response)

จากการวิเคราะห์ผลอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมหลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ซึ่งเป็น(primary end point) พบว่าอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียน(complete response: CR)ในช่วงเวลาทั้งหมดในกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับโอแลนซาปีนเป็น 69% เทียบกับ 25% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งมากกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$) และอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนในช่วง 24 ชั่วโมงแรกเป็น 75% เทียบกับ 31% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก $p<0.001$ ส่วนอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนในช่วง 24-120 ชั่วโมงก็ยังคงเป็นไปในแบบเดียวกัน 69% ในกลุ่มที่ได้โอแลนซาปีนและ 44% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก $p<0.001$ อื่นๆถือว่าเป็นวัตถุประสงค์รอง (secondary end point) คือในการวิเคราะห์หลังจากรอบที่สองที่มีการ Crossover พบว่าในรอบที่สองมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในรอบนี้ซึ่งคนทั้งหมดเกิดจากไม่สามารถทนผลข้างเคียงที่สืบเนื่องจากอาการคลื่นไส้และอาเจียน ได้นำเข้ามารวมในการวิเคราะห์นี้ด้วยถือว่าเป็นกลุ่มที่เกิดอาการอาเจียน วิเคราะห์ประสิทธิภาพพร้อมสองรอบนี้ด้วยวิธี McNemar method พบว่าเป็นไปในทางเดียวกับผลการศึกษาลักษณะคือ ทั้งระยะ 24 ชั่วโมงแรก, ระยะ 24-120 และระยะทั้งหมด 0-120 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่ได้รับโอแลนซาปีนมีอัตราของผู้ที่ไม่มีอาการอาเจียนและใช้ยาเสริมที่มากกว่าดังนี้ 71.9% vs. 32.8%, $p<0.001$, 67.2% vs. 37.5%, $p<0.001$ และ 67.2% vs. 25.0%, $p<0.001$ ตามลำดับ, CR ที่รอบที่ 1 และ crossover CR ดังแสดงใน ตารางที่ 2 จากการวิเคราะห์ตามช่วงเวลาจากวันที่ 1-5 พบว่าในช่วงวันที่ 4-5 มีอัตราการอาเจียนที่สูงที่สุด (แผนภูมิที่ 3)

อัตราการไม่มีอาการคลื่นไส้ (No nausea rate)

จากการวิเคราะห์ผลอัตราของผู้ที่ไม่มีอาการคลื่นไส้หลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ประเมินโดยดูจากแบบสอบถามที่ผู้ป่วยประเมินใน visual analog scale ว่าให้คะแนนอาการคลื่นไส้เป็น 0 พบว่าในกลุ่มที่ได้โอแลนซาปีนสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติในทุกช่วงเวลาดังนี้ ช่วง 24 ชั่วโมงแรก; 53.1% vs 25%, $p=0.021$, ช่วง 24-120 ชั่วโมง; 40.6% vs. 12.5%, $p=0.011$, ช่วงเวลาทั้งหมด; 40.6% vs. 12.5%, $p=0.011$ ในการวิเคราะห์หลังจากรอบที่สองที่มีการ Crossover พบว่าในรอบที่สองมีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในรอบนี้ซึ่งคนทั้งหมดเกิดจากไม่สามารถทนผลข้างเคียงที่สืบเนื่องจากอาการคลื่นไส้และอาเจียน ได้นำเข้ามารวมในการวิเคราะห์นี้ด้วยถือว่าเป็นกลุ่มที่เกิดอาการคลื่นไส้ วิเคราะห์ประสิทธิภาพพร้อมสองรอบนี้ด้วยวิธี ANOVA for crossover พบว่าเป็นไปในแนวทางเดียวกับรอบแรกคือ กลุ่มที่ได้โอแลนซาปีนมีอัตรา

ของผู้ที่ไม่มีอาการคลื่นไส้สูงกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติในทุกช่วงเวลาดังนี้ ช่วง 24 ชั่วโมงแรก; 48.4% vs 20.3%, $p=0.001$, ช่วง 24-120 ชั่วโมง; 42.2% vs. 14.1%, $p=0.001$, ช่วงเวลาทั้งหมด; 40.6% vs. 10.9%, $p<0.001$, no nausea rate ทั้งหมดแสดงในตารางที่ 3

อาการไม่พึงประสงค์ (Nausea, Sleepiness and appetite)

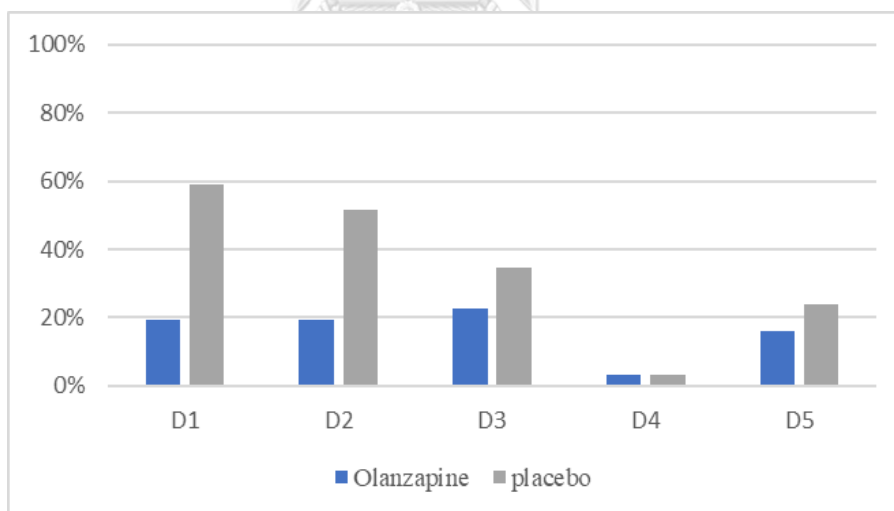
จากการวิเคราะห์อาการที่ไม่พึงประสงค์โดยใช้ visual analog scale (VAS) ให้คะแนนวัดที่ 0-10 ในแต่ละวัน (day 1-5) ประเมินรวมสองรอบแบบ crossover analysis โดยใช้ ANOVA for crossover method พบว่าผู้ป่วยที่ได้โอแลนซาปีนมีอาการคลื่นไส้ลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญโดยมีค่าเฉลี่ยของ VAS อยู่ที่ 1.28 เทียบกับ 3.05 ใน placebo, $p<0.001$ และ ค่าเฉลี่ย VAS ของผู้ป่วยที่ได้โอแลนซาปีนมีอาการร่งวงและอยากอาหารเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญโดยมีค่าเฉลี่ย VAS อยู่ที่ 2.5 vs. 1.55, $p=0.003$ และ 3.26 vs. 2.2, $p<0.001$ ตามลำดับ ซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื่องจากส่วนใหญ่มักมีปัญหาเรื่องการนอนไม่หลับและอาการเบื่ออาหาร โดยที่ผู้ที่ได้โอแลนซาปีนมีอาการคลื่นไส้ที่น้อยกว่ายาหลอกอย่างชัดเจนในช่วง 1-2 วันแรก (แผนภูมิ 4a) ส่วนอาการร่งวงและอยากอาหารมีมากกว่าในผู้ป่วยที่ได้โอแลนซาปีนทุกช่วงเวลา แต่อาการร่งวงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้โอแลนซาปีนลดลงในช่วงวันที่ 4-5 อาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยเริ่มทนต่อยาหรือปรับตัวได้ดีขึ้น โดยที่ไม่มีผู้ที่ขอหยุดยาเนื่องจากอาการที่ร่งวงมากผิดปกติ (แผนภูมิ 4b,4c)

ตารางที่ 2 Complete response (CR) rate

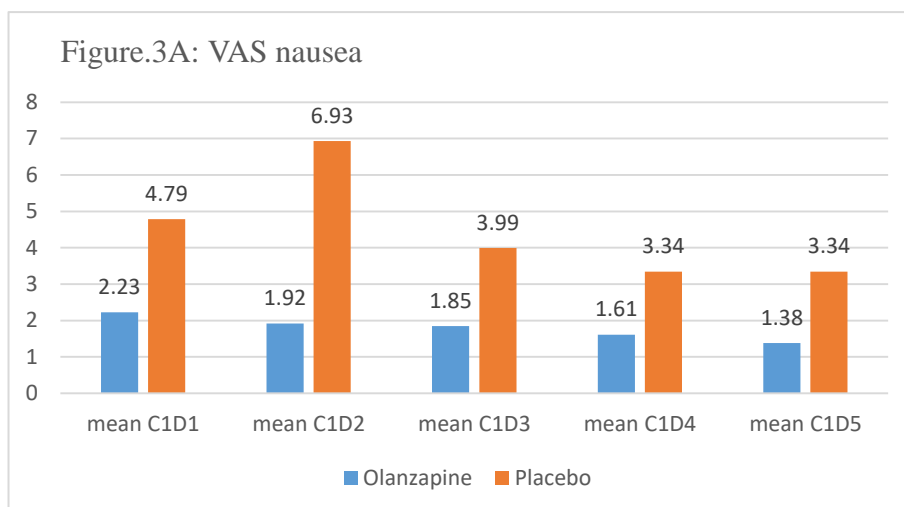
1 st cycle CR rates			
1 st cycle	Olanzapine (n=32) (n%, 95% CI)	Placebo (n=32) (n%, 95% CI)	p-value (Fisher-exact)
Overall CR	22(68.7%, 0.51-0.82)	8(25.0%, 0.13-0.42)	0.001
Acute CR	24(75.0%, 0.58-0.87)	10(31.2%, 0.18-0.49)	0.001
Delayed CR	22(68.7%, 0.51-0.82)	14(43.7%, 0.28-0.44)	0.038
Cross-over CR rates			
2 cycles	Olanzapine (n=64) (n%, 95% CI)	Placebo (n=64) (n%, 95% CI)	p-value (McNemar's)
Overall CR	43(67.2%, 0.55-0.77)	16(25.0%, 0.16-0.37)	0.001
Acute CR	46(71.9%, 0.60-0.81)	21(32.8%, 0.23-0.45)	0.001
Delayed CR	43(67.2%, 0.55-0.77)	24(37.5%, 0.27-0.50)	0.001

ตารางที่ 3 No nausea rates

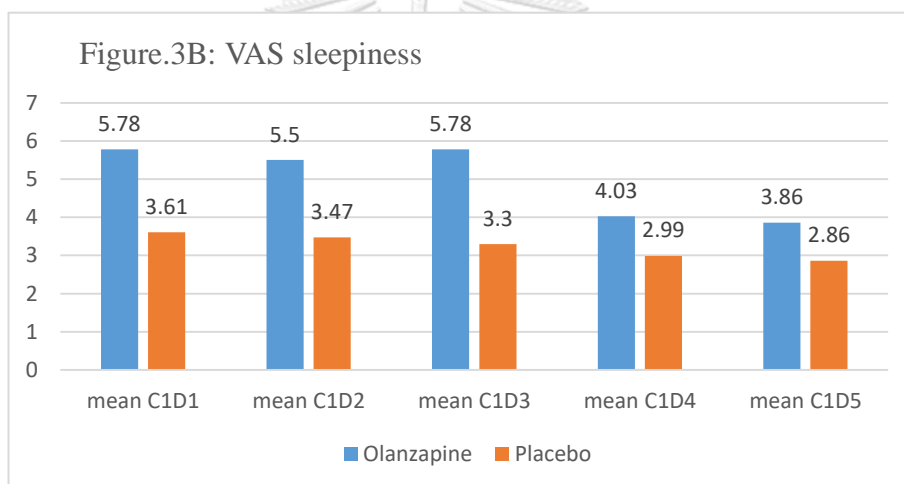
1st cycle No nausea rates			
1 st cycle	Olanzapine (n=32) (n%, 95% CI)	Placebo (n=32) (n%, 95% CI)	p-value (Fisher-exact)
Overall no nausea	13(40.6%, 0.24-0.59)	4(12.5%, 0.04-0.29)	0.021
Acute no nausea	17(53.1%, 0.35-0.70)	8(25.0%, 0.12-0.44)	0.011
Delayed no nausea	13(40.6%, 0.24-0.59)	4(12.5%, 0.04-0.29)	0.010
Cross-over No nausea rates			
2 cycles	Olanzapine (n=64) (n%, 95% CI)	Placebo (n=64) (n%, 95% CI)	p-value (McNemar's)
Overall no nausea	26(40.6%, 0.29-0.54)	7(10.9%, 0.05-0.22)	0.001
Acute no nausea	31(48.4%, 0.36-0.61)	13(20.3%, 0.11-0.33)	0.001
Delayed no nausea	27(42.2%, 0.30-0.55)	9(14.1%, 0.07-0.26)	0.001



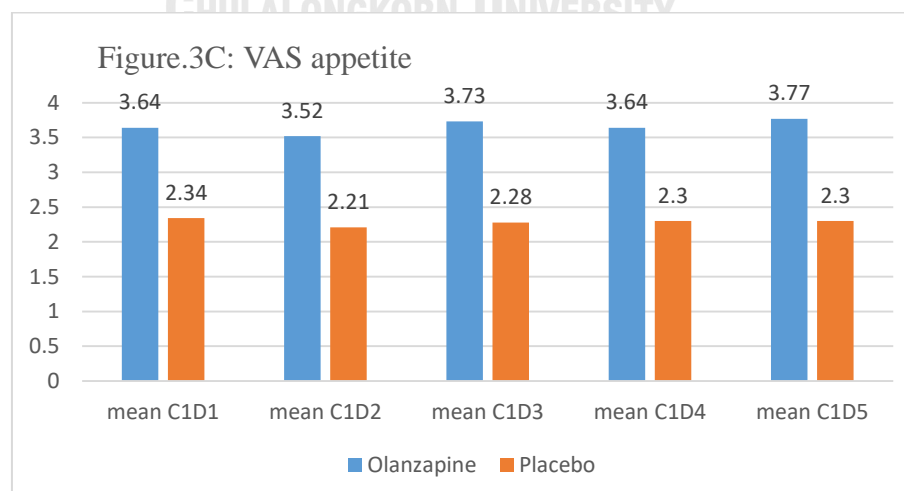
แผนภูมิที่ 3 Percentage of patients experiencing at least one episode of vomiting or retching.



แผนภูมิที่ 4 แสดง VAS อาการคลื่นไส้ในแต่ละวัน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



แผนภูมิที่ 5 แสดง VAS อาการร่งงนอนและอาการอยากอาหารในแต่ละวัน

ผลข้างเคียง (Adverse events)

ทั้งสองกลุ่มมีอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดเท่าๆกันคือ เม็ดเลือดแดงต่ำ (56.2% vs. 40.6%), นิ่วทอพิลด์ต่ำ (43.7% vs 43.7%) เยื่อปวกอักเสบ (40.6% vs 37.5%) ในกลุ่มโอแลนซาปีน vs. ยาหลอก พบว่าในกลุ่มโอแลนซาปีนพบนิ่วทอพิลด์ต่ำ ระดับ3-4 ที่น้อยกว่ากลุ่มยาหลอก 31.2% vs. 40.6% แต่ไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิ่วทอพิลด์ต่ำเกิดขึ้น มีผู้ป่วย 4 คนที่ไม่ได้รับการรักษาต่อหลังรอบที่ 1 เนื่องจากไม่สามารถทนผลข้างเคียงเคมีบำบัดได้ 3 คนในกลุ่มยาหลอก และ 1 คนในกลุ่มโอแลนซาปีน

ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับโอแลนซาปีนเช่น ไม่พบภาวะน้ำตาลสูงเกินระดับสอง และไม่มีอาการง่วงซึมเกินระดับหนึ่งคืออาการง่วงที่รบกวนการทำงานประจำวัน

ในแง่ของ QTc prolongation พบว่ามีผู้ป่วย 12 คนเกิดภาวะนี้ ทั้งหมดเป็นระดับที่1 คืออยู่ในช่วง 450-480 ms 7 คนในกลุ่มโอแลนซาปีน และ 5 คนในกลุ่มยาหลอก $p=0.28$ โดยที่ผู้ป่วยที่มีภาวะ QTc prolongation ส่วนใหญ่รับ high dose cisplatin; 26 คน (6/26, 23% ในกลุ่มโอแลนซาปีน และ 3/26, 12% ในกลุ่มยาหลอก $p= 0.375$) (ตารางที่ 4) ผู้ป่วยสองรายที่มี QTc prolongation ทั้งสองรอบ ค่าเฉลี่ย QT interval change ไม่ต่างกันระหว่างโอแลนซาปีน และ ยาหลอก -4.3 vs. -1.86 ms ตามลำดับ $p=0.69$

ผู้ป่วยชอบรอบใดมากกว่า (Patients' preference)

จากผู้ป่วยทั้งหมด 60 คน ที่ได้รับทั้งสองรอบเคมีบำบัดครบ ผู้ป่วย 52 คนเลือกรอบที่มีโอแลนซาปีน 4 คนเลือกยาหลอก และ 4 คนไม่สามารถเลือกได้ ($p<0.001$)

ตารางที่ 4 QTc prolongation events (n=60)

	Olanzapine		Placebo		Total
	Cisplatin	AC	Cisplatin	AC	
Cycle 1	2/14(14%)	1/18(6%)	0/13(0%)	1/19(5%)	4/64(6%)
Cycle 2	4/12(33%)	0/17(0%)	3/13(23%)	1/18(6%)	8/60(13%)
Total	6/26(23%)	1/35(3%)	3/26(12%)	2/37(5%)	12/124(10%)

บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการทดลองงานวิจัยแบบสุ่ม Randomized, double-blind, cross-over แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการเพิ่มโอแลนซาปีนร่วมกับออนแดนซีทรอนและเดกซาเมททาโซนว่าทำให้เกิดประสิทธิภาพที่เหนือกว่าเมื่อไม่ได้ใช้โอแลนซาปีนในแง่ของการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด โดยที่ทำได้สามารถเพิ่มการควบคุมอาการอาเจียน(CR) และอาการคลื่นไส้ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ โดยที่ไม่เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ และผลข้างเคียงอื่นๆอย่างมีนัยยะสำคัญ

เมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการเพิ่มโอแลนซาปีนเข้ามาในการรักษามาตรฐานที่ปฏิบัติเดิมซึ่งประกอบด้วยยาสองชนิดคือซีโรโดนินแอนทาโกนิส(ondansetron) และเดกซาเมททาโซน สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดได้อย่างคล้ายคลึงกันดังเช่น การศึกษาระยะที่สามที่มีการเพิ่มโอแลนซาปีนในสูตรยาที่มี ซีโรโดนินแอนทาโกนิส, เอนควันแอนทาโกนิสและเดกซาเมททาโซนคือสูตรยาที่มียาป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียน 4 ชนิด(24) และคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ประกอบด้วยยาแก้คลื่นไส้และอาเจียน 3 ชนิด ประกอบด้วยเอนควันแอนทาโกนิส,ซีโรโดนินแอนทาโกนิสและเดกซาเมททาโซน(20) ประโยชน์ของโอแลนซาปีนในการศึกษานี้ให้ประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาแม้จะมีความต่างระหว่างการศึกษาในเรื่องของ ผลของงานวิจัยหลัก(study end point), ขนาดของโอแลนซาปีนและสูตรของเคมีบำบัดในแต่ละการศึกษาที่ถูกกำหนดก่อนเริ่มการศึกษาที่ต่างกันระหว่างการศึกษา

การเพิ่มโอแลนซาปีนในออนแดนซีทรอนและเดกซาเมททาโซน สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนทั้งในระยะเวลาทั้งหมด, อาการในช่วง 24 ชั่วโมงแรก และอาการในช่วง 24-120 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง แม้ผลการศึกษานี้จะมีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่ประกอบด้วยซีโรโดนินแอนทาโกนิส แต่เป็นที่สังเกตว่าการศึกษานี้ผลการควบคุมอาการอาเจียนในช่วง 24 ชั่วโมงแรกได้ดีกว่าการศึกษาอื่นอย่างเห็นได้ชัด ไม่เหมือนกับการศึกษาอื่นที่การเพิ่มโอแลนซาปีนในพาลิโนซี

ทรอนและอะซาทูรอน(20, 21) จะเห็นประโยชน์มากในช่วง 24-120 ชั่วโมงหลังได้เคมีบำบัด โดยที่ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพอย่างมีนัยยะสำคัญ อย่างไรก็ตามในการศึกษาที่ใช้กรานีซีทรอนและโทรปีซีทรอน(27-30)ก็ได้ประโยชน์ในการควบคุมอาการอาเจียนในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังได้เคมีบำบัดเช่นกัน อันเนื่องมาจากยาซีโรโตนินแอนทาโกนิสสามารถป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนได้ดีในช่วง 24 ชั่วโมงแรกมากกว่า การเพิ่มโอแลนซาปีนจึงสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนในช่วง 24-120 ชั่วโมงหลังได้ดีขึ้นซึ่งคล้ายคลึงกันในทุกการศึกษาที่มีการเพิ่มโอแลนซาปีน ส่วนประโยชน์ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกนั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาประโยชน์จากยาแกคลื่นไส้และอาเจียนอาจขึ้นกับหลายปัจจัยเช่น สูตรของเคมีบำบัดที่ใช้, ประชากรที่เลือกเข้ามาในการศึกษา และชนิดของซีโรโตนินที่ต่างกันในแต่ละการศึกษา อย่างไรก็ตาม ในศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของโอแลนซาปีนที่เพิ่มในซีโรโตนินแอนทาโกนิสและเดกซาเมทาโซนทั้งในช่วง 24 ชั่วโมงแรก, 24-120 ชั่วโมง หลังได้เคมีบำบัด และช่วงเวลาทั้งหมดในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง โดยรูปแบบการศึกษาที่เป็นแบบครอสโอเวอร์ ทำให้สามารถควบคุม interpersonal variation ได้อันเนื่องมาจากอาการคลื่นไส้และอาเจียนนั้นเป็นอาการที่ค่อนข้าง subjective outcome

จากงานวิจัยลักษณะเดียวกันที่ผ่านมาพบว่า สูตรยาป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่ใช้เมื่อเป็นการใช้ออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซนจะมีการให้ออนแดนซีทรอน 16 มิลลิกรัมต่อวัน ในวันที่ 2-4 และ เดกซาเมทาโซน 16 มิลลิกรัมต่อวัน ในวันที่ 2-5 ร่วมด้วย ซึ่งในงานวิจัยนี้ไม่ได้ให้ยาในช่วงวันดังกล่าว แต่ให้เป็นในลักษณะยาใช้เพื่อรักษาการอาเจียน (rescue drug) แทน อันเนื่องมาจากยาโอแลนซาปีนซึ่งยังไม่ได้มีงานวิจัยที่สนับสนุนเรื่องความปลอดภัยของผลข้างเคียงในเรื่องของ QT prolongation เมื่อใช้ร่วมกับออนแดนซีทรอน ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ CR rate ในช่วง delayed phase ของกลุ่มควบคุมในการศึกษานี้ไม่ดีเท่าการศึกษาที่ผ่านมา (25% vs. 53%)(31)

ผลข้างเคียงจากโอแลนซาปีนที่ให้ร่วมกับออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซนอยู่ในระดับที่ผู้ป่วยสามารถรับได้ และไม่ต่างจากการศึกษาอื่นๆ ไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงที่เกิดจากโอแลนซาปีน มีผู้ป่วยที่มีอาการรบกวนกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับโอแลนซาปีน(17, 20-24) ซึ่งจากการวิเคราะห์ผล

แบบครอสโอเวอร์ ผู้ป่วยรู้สึกว่าได้ประโยชน์จากผลข้างเคียงนี้มากกว่า ส่วนในแง่ของ QTc prolongation ที่เป็นหนึ่งในผลข้างเคียงของทั้งโอแลนซาปิ่นและออนแดนซีทรอน ซึ่งเป็นที่กังวลหากนำยาสองตัวนี้มาใช้ร่วมกัน จากงานวิจัยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติทั้งในเรื่องของการเกิด QTc prolongation และค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลง QTc prolongation (mean QTc changes) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้โอแลนซาปิ่นหรือยาหลอก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่มซิสพลาตินดามีการเกิด QTc prolongation ที่มากกว่า แม้ว่าจะไม่ได้มีการศึกษาที่รองรับอย่างชัดเจน แต่การให้โอแลนซาปิ่นในผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินในขนาดสูง อาจจะต้องระวังผลข้างเคียงจาก QTc prolongation ที่มากขึ้น รวมถึงต้องระวังในเรื่องของอันตรกิริยากับตัวยาอื่นและความไม่สมดุลของเกลือแร่ในร่างกายในผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินขนาดสูง

ข้อจำกัดของงานวิจัยคือเป็นการศึกษาในเซ็นเตอร์เดียวและมีขนาดตัวอย่างขนาดเล็ก แม้ว่าจำนวนของขนาดตัวอย่างจะมากพอที่จะทดสอบประสิทธิภาพของโอแลนซาปิ่นได้ทั้งจุดประสงค์หลัก และจุดประสงค์รอง แต่ยังไม่พอที่จะหาความแตกต่างของ QTc prolongation ในผู้ป่วยที่ได้รับโอแลนซาปิ่นหรือยาหลอก ข้อจำกัดถัดมาคือถึงแม้จะเป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีการใช้ยาหลอกและทำการทดลองแบบอำพรางแล้วก็ตาม โอแลนซาปิ่นอาจจะทำได้ไม่สมบูรณ์เนื่องจากตัวยาทำให้เกิดอาการง่วงนอนอย่างเห็นได้ชัด ข้อจำกัดทางด้านการประเมิน EKG ซึ่งไม่สามารถทราบได้ถึงจุดเวลาที่แน่นอนของการเกิด QTc prolongation การศึกษาถัดไปน่าจะต้องทำเป็นลักษณะตรวจติดตามหลายจุดเวลา และเนื่องจากการศึกษารูปแบบครอสโอเวอร์ ผลการศึกษาในรอบที่สองอาจถูกกวนจากหลายปัจจัยรวมถึงการปรับลดขนาดยาลงอันเนื่องมาจากผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด

ในปัจจุบัน สูตรยาป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูงประกอบด้วย เดกซาเมททาโซน, พาโลโนซีทรอน ร่วมกับ เอนเควันแอนทาโกนิส หรือ โอแลนซาปิ่น การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์และความปลอดภัยของการใช้โอแลนซาปิ่นร่วมกับ ออนแดนซีทรอนและเดกซาเมททาโซนในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง ซึ่งจะเป็นประโยชน์และเป็นสูตรยาที่ใช้ป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดแต่ไม่สามารถเข้าถึงยาพาโลโนซีทรอนและอะพรีพิแทนได้

บทที่ 6

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

6.1 ข้อเสนอสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย

ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาอะพรีพิแทน (NK-1 antagonist) และพาลิโนซีทรอนได้ การใช้โଇแลนซาปีนร่วมกับออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซนสามารถใช้ป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูงได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มซิสพลาตินขนาดสูงอาจต้องระวัง QTc prolongation ร่วมด้วย

6.2 ข้อเสนอแนะ

1. เพิ่มจำนวนของกลุ่มตัวอย่าง อาจทำได้โดยร่วมกับเซ็นเตอร์อื่นที่เคยทำการศึกษาแบบเดียวกัน เป็น pool-analysis หรือทำการศึกษาใหม่เพื่อกำหนดกลุ่มตัวอย่างเพื่อทดสอบความแตกต่างของ QTc prolongation เป็นจุดประสงค์หลัก
2. ในงานศึกษาครั้งหน้า การทำ EKG หลายช่วงเวลาเพื่อให้สามารถค้นหาจุดที่เกิด QTc prolongation ได้เพิ่มมากขึ้น
3. การศึกษาครั้งหน้า การ stratified factors เพิ่มอาจช่วยควบคุมปัจจัยต่างๆได้มากขึ้น

รายการอ้างอิง

1. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24(27):4472-8.
2. DeRemer DL, Clemmons AB, Orr J, Clark SM, Gandhi AS. Emerging Role of Olanzapine for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Pharmacotherapy.* 2016;36(2):218-29.
3. Tajeja N, Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. *Postgraduate medical journal.* 2016;92(1083):34-40.
4. NCCN. antiemesis. National comprehensive cancer network. 2016;2(Clin. Pract.Guidel. Oncol.).
5. Vieweg WV. New Generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval Prolongation. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry.* 2003;5(5):205-15.
6. Wang X, Wang L, Wang H, Zhang H. Effectiveness of Olanzapine Combined with Ondansetron in Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting of Non-small Cell Lung Cancer. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72(2):471-3.
7. Sorooshian H, Vo L. A modified olanzapine regimen for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *The Journal of community and supportive oncology.* 2015;13(11):388-91.
8. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1554-9.
9. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2004;24(1):62-9.
10. company EL. Olanzapine, Zyprexa. 2008 Available from <http://www.zyprexa.com> at 15/04/2018.
11. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2003;14(10):1570-7.

12. Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, Chien CC, Ho CM, Wang JJ. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:48-54.
13. Vardy J, Chiew KS, Galica J, Pond GR, Tannock IF. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *British journal of cancer.* 2006;94(7):1011-5.
14. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *Journal of pain and symptom management.* 2002;23(6):526-32.
15. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 1996;14(2):87-96.
16. Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP, Leach M, Lagman R. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *Journal of pain and symptom management.* 2003;25(6):578-82.
17. Passik SD, Navari RM, Jung S-H, Nagy C, Vinson J, Kirsh KL, et al. A Phase I Trial of Olanzapine (Zyprexa) for the Prevention of Delayed Emesis in Cancer Patients: A Hoosier Oncology Group Study. *Cancer Investigation.* 2004;22(3):383-8.
18. Passik SD, Kirsh KL, Theobald DE, Dickerson P, Trowbridge R, Gray D, et al. A retrospective chart review of the use of olanzapine for the prevention of delayed emesis in cancer patients. *Journal of pain and symptom management.* 2003;25(5):485-8.
19. Chiu L, Chow R, Popovic M, Navari RM, Shumway NM, Chiu N, et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2016;24(5):2381-92.
20. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *The journal of supportive oncology.* 2011;9(5):188-95.
21. Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:131.
22. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, Loehrer PJ, Sr., Johnson C, Mayer ML, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer.* 2005;13(7):529-34.

23. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, Sr., Passik SD, Vinson J, McClean J, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer*. 2007;15(11):1285.
24. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016;375(2):134-42.
25. Yoodee J, Permsuwan U, Nimworapan M. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;112:113-25.
26. Albany C, Brames MJ, Fausel C, Johnson CS, Picus J, Einhorn LH. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT₃ receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3998-4003.
27. Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, Watanabe A, Ichihara K, Masumori N, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management*. 2014;47(3):542-50.
28. Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest*. 2000;18(2):163-73.
29. Morrow GR, Schwartzberg L, Barbour SY, Ballinari G, Thorn MD, Cox D. Palonosetron versus older 5-HT₃ receptor antagonists for nausea prevention in patients receiving chemotherapy: a multistudy analysis. *The Journal of community and supportive oncology*. 2014;12(7):250-8.
30. Machu TK. Therapeutics of 5-HT₃ receptor antagonists: current uses and future directions. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;130(3):338-47.
31. Ithimakin S, Runglodvatana K, Nimmannit A, Akewanlop C, Srimuninnimit V, Keerativitayanan N, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of ondansetron plus dexamethasone with or without metoclopramide as antiemetic prophylaxis in patients receiving high-dose cisplatin in medical practice. *Support Care Cancer*. 2012;20(4):849-55.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก (Appendix)

แบบบันทึกข้อมูลที่บ้าน

แบบประเมินอาการโดยทั่วไปก่อนรับยาเคมีบำบัด

วันที่: ____/____/____

โปรดจุดบริเวณใดๆของเส้นที่อธิบายอาการพื้นฐานในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมาของท่านได้ดีที่สุด

1. กรุณาให้คะแนนอาการคลื่นไส้ที่มากที่สุดในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

2. กรุณาให้คะแนนอาการง่วงของท่านในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

3. กรุณาให้คะแนนความอยากอาหารที่มากเกินปกติของท่านในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ไม่มีอาการใดๆ-----อาการมากที่สุด

แบบสอบถามอาการอาเจียนหลังได้ยาเคมีบำบัดวันที่ 1-5 วันที่: ___/___/___

โปรดเลือกตอบตามอาการที่ท่านเป็นตารางละหนึ่งหัวข้อ

	อาการคลื่นไส้ (เลือก หนึ่งหัวข้อ)	อาการอาเจียน*(เลือก หนึ่งหัวข้อ)	จำนวนครั้งที่ต้องใช้ยาแก้คลื่นไส้ และอาเจียน
5วันแรกหลังได้ ยาเคมีบำบัด	_ไม่มีเลย	_ไม่มีเลย	_ไม่ใช้เลย
	_เล็กน้อย	_1 ครั้ง	_1 ครั้ง
	_ปานกลาง	_2 ครั้ง	_2 ครั้ง
	_รุนแรง	_มากกว่า 2 ครั้ง	_มากกว่า 2 ครั้ง

*อาการอาเจียน 1 ครั้ง คือ

- อาเจียนออกมาทั้งที่เป็นของแข็งและของเหลว 1 ครั้ง
- อาการขย้อนอยากอาเจียนแม้ไม่มีอาหารหรือน้ำ 1 ครั้ง
- ช่วงที่มีอาการอาเจียนหรือขย้อนติดต่อกันอย่างต่อเนื่องที่ห่างกันน้อยกว่า 1 นาทีนับเป็น 1 ครั้ง

กรณีที่มีการอาเจียนมากกว่า 2 ครั้ง โปรดระบุจำนวนครั้ง ___

แบบสอบถามอาการคลื่นไส้และอาการอื่นๆหลังได้ยาเคมีบำบัดวันที่ 1-5 วันที่: ___/___/___

โปรดจุดบริเวณใดๆของเส้นที่อธิบายอาการพื้นฐานในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมาของท่าน**ได้ดีที่สุด**

1. กรุณาให้คะแนนอาการคลื่นไส้ที่มากที่สุดในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

2. กรุณาให้คะแนนอาการร่วงของท่านในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

3. กรุณาให้คะแนนความอยากอาหารที่มากเกินปกติของท่านในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

ไม่มีอาการใดๆ-----อาการมากที่สุด



แบบประเมินความพึงพอใจครั้งที่ 1 2 (เลือกครั้งใดครั้งหนึ่ง) วันที่ _____

เลือกหนึ่งข้อที่อธิบายอาการของท่านได้ดีที่สุด

1. ระดับความอ่อนเพลียของท่านในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ไม่มีเลย-----มากที่สุด

2. ความพึงพอใจหลังได้ยาในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมาของท่าน

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

แย่ที่สุด-----ดีที่สุด




เปรียบเทียบระหว่างครั้งที่หนึ่งและครั้งที่สอง ท่านชอบครั้งใดมากกว่ากัน

1. ครั้งที่ 1
2. ครั้งที่ 2
3. ไม่สามารถตอบได้



แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

	<p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>Case Record Form แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย</p>
---	--	--

CRF:

ID

Date of Rx _____	DOB _____	
Sex	Female <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/>	co-morbid: _____
BW(kg) _____	Ht(cm) _____	BW at C2__ BW at C3__
Lab		
DM	No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>	
ECOG PS	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>	
Alcohol use	Never <input type="checkbox"/> Former <input type="checkbox"/> Current <input type="checkbox"/>	Amount__ drink/week
Smoking	Never <input type="checkbox"/> Former <input type="checkbox"/> Current <input type="checkbox"/>	pack-year _____
Motion sickness	No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>	
Cancer information		
Primary cancer	Breast <input type="checkbox"/> Head and neck <input type="checkbox"/>	
	Sarcoma <input type="checkbox"/> Ovary <input type="checkbox"/>	
	Other <input type="checkbox"/>	
CMT regimen	AC <input type="checkbox"/>	
	Cisplatin <input type="checkbox"/>	
	other	

Treatment dose	dose/m ²	date	Time	Note

C1 / C2

Date.....

Vomiting Outcome

			<input type="checkbox"/> 1	No	<input type="checkbox"/> 0	Nausea(0-3)
D1	Vomiting	Yes	<input type="checkbox"/> 1	No	<input type="checkbox"/> 0	
	If Yes	times	_____	time	_____	_____
		Rescue drug	_____	time	_____	amount
D2	Vomiting	Yes	<input type="checkbox"/> 1	No	<input type="checkbox"/> 0	
	If Yes	times	_____	time	_____	_____
		Rescue drug	_____	time	_____	amount
D3	Vomiting	Yes	<input type="checkbox"/> 1	No	<input type="checkbox"/> 0	
	If Yes	times	_____	time	_____	_____
		Rescue drug	_____	time	_____	amount
D4	Vomiting	Yes	<input type="checkbox"/> 1	No	<input type="checkbox"/> 0	
	If Yes	times	_____	time	_____	_____
		Rescue drug	_____	time	_____	amount
D5	Vomiting	Yes	<input type="checkbox"/> 1	No	<input type="checkbox"/> 0	
	If Yes	times	_____	time	_____	_____
		Rescue drug	_____	time	_____	amount

Nausea/Sleepiness/Appetite

Baseline

	Nausea	VAS(0-10)	Sleepiness	VAS(0-10)	Appetite	VAS(0-10)
D1	Nausea	VAS(0-10)	Sleepiness	VAS(0-10)	Appetite	VAS(0-10)
		_____		_____		_____
D2	Nausea	VAS(0-10)	Sleepiness	VAS(0-10)	Appetite	VAS(0-10)
		_____		_____		_____
D3	Nausea	VAS(0-10)	Sleepiness	VAS(0-10)	Appetite	VAS(0-10)
		_____		_____		_____
D4	Nausea	VAS(0-10)	Sleepiness	VAS(0-10)	Appetite	VAS(0-10)
		_____		_____		_____
D5	Nausea	VAS(0-10)	Sleepiness	VAS(0-10)	Appetite	VAS(0-10)
		_____		_____		_____
	AverageQ(VAS(0-10)	_____			

ความพึงพอใจ ชอบ 1 2 เลือกไม่ได้
 ความอ่อนเพลีย _____
 ความพอใจโดยรวม _____

QT/QTc _____

แบบฟอร์มการติดตามทางโทรศัพท์

วันที่ติดต่อ 1 2 3 4 5 (วงวันใดวันหนึ่ง)

วันที่ติดต่อ _ _ - _ _ - _ _ _ _

สามารถติดต่อผู้ป่วยได้หรือไม่ (ได้/ไม่ได้) ถ้าไม่ได้ เหตุการณ์เก็บข้อมูลบันทึกเป็นผู้ป่วยที่ต้องตามไปเก็บข้อมูลในรอบถัดไป

ถ้าติดต่อได้บันทึกเวลา (_ _ - _ _)

สอบถามหัวข้อดังต่อไปนี้

1. Dexamethasone 5 mg PO QD ได้ตามที่กำหนดหรือไม่ (ใช่/ไม่ใช่)

กรณีไม่ทานยาโปรดให้เหตุผล _____

2. ยาที่นำมาใช้ในงานวิจัย (Olanzapine or placebo) 10 mg PO QD ได้ตามที่กำหนดหรือไม่ (ใช่/ไม่ใช่)

กรณีไม่ทานยาโปรดให้เหตุผล _____

3. ใช้ยาที่นอกเหนือจากยาที่ให้ (rescue drugs) (ใช่/ไม่ใช่) ถ้าใช่โปรดระบุ

ชื่อยา	ขนาดยา	ขนาดต่อวัน	จำนวนวันที่ใช้

ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย

การศึกษาประสิทธิภาพของโอแลนซาปีนในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง (แอนทราไซคลินคู่กับไซโคลฟอสฟาไมด์หรือซิสพลาตินขนาดสูง) โดยใช้โอแลนซาปีนร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอนเปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน

The double-blinded, randomized placebo-controlled, cross-over study compare the efficacy of olanzapine, ondansetron and dexamethasone regimen to ondansetron and dexamethasone alone in the patients receiving the highly emetogenic chemotherapy

ผู้สนับสนุนการวิจัย หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ	แพทย์หญิงวิวิศา วิมลเฉลา
ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย	หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน	02-2564533
เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง	089-461-1303

ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ	อ.นพ. สืบพงศ์ ธนสารวิมล
ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย	หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน	02-256-4533
เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง	081-938-5586

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านจะต้องได้รับยาเคมีบำบัดที่มีผลทำให้มีอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูง สามารถป้องกันได้ด้วยยาแก้คลื่นไส้และอาเจียนยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันคือ ออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซน ทั้งนี้ในการศึกษาจะมีการเพิ่มยาตัวที่สามคือโอแลนซาปีนเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก โดยก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเป็นผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบได้เสมอในเวชปฏิบัติมีผลสืบเนื่องทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลงและบางครั้งอาจนำไปสู่การลดขนาดยาจนถึงหยุดยาเคมีบำบัดได้ในที่สุด การรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในสูตรยาที่ก่อให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนได้มากและปานกลางระยะเฉียบพลันและช่วงระยะหลังได้ยาเคมีบำบัด 24-120 ชั่วโมงประกอบด้วยยาทั้งหมด 3 ชนิดคือ 1. ยาที่ยับยั้งตัวรับนิวโรไคตินวันได้แก่อะพรีพิแทน ที่มีในประเทศไทย 2. ตัวที่ยับยั้งตัวรับซีโรโตนินได้แก่ออนแดนซีทรอน 3. เดกซาเมทาโซนซึ่งมีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดได้อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และถูกแนะนำในแนวเวชปฏิบัติว่าเป็นมาตรฐานการรักษาในระดับสากล แต่ในปัจจุบันประเทศไทยมีตัวยาอะพรีพิแทนเป็นยานอกบัญชียาหลักไม่สามารถเบิกจ่ายได้ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนในขนาดสูงจึงใช้ยา 2 ชนิดในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเท่านั้นคือออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซน ยาที่นำมาศึกษาคือโอแลนซาปีนเป็น

ยาที่ใช้แพร่หลายมานานออกฤทธิ์ที่ช่วยยับยั้งอาการคลื่นไส้และอาเจียนได้ดีทั้งช่วงเฉียบพลันและช่วง 24-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัดเนื่องจากออกฤทธิ์ยับยั้งได้หลากหลายตัวรับยาเมื่อเทียบกับยาชนิดอื่น อีกทั้งมีราคาที่ถูกกว่าและใช้มานานกว่า 15 ปีผลข้างเคียงน้อยรวมทั้งจากการศึกษาที่ผ่านมาที่มีการนำโอแลนซาปีนมาใช้ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการใช้ยาเคมีบำบัดทั้งกลุ่มเคมีบำบัดในสูตรที่ก่อให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนได้มากและปานกลางพบว่าได้ผลดีกว่าอะพริพิแทนแต่การศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบในลักษณะเดียวกับการศึกษานี้ทั้งด้วยยาและวิธีการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

จุดประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อดูถึงประสิทธิผลของโอแลนซาปีนเมื่อใช้ร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอนเพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนในระดับสูงในกรณีที่ไม่มียาอะพริพิแทน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยต้องการผู้ป่วยทั้งหมด 65 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะจัดยาหลอกและโอแลนซาปีนเข้าตามหมายเลขที่กำหนด เพื่อจัดทำเป็นฉลากจัดยาให้ผู้ป่วยแบบสุ่มโดยที่ทางผู้วิจัยได้มอบหมายให้มีผู้จัดยาเตรียมยาไว้ให้ ซึ่งทำให้ท่านมีความเป็นไปได้ที่จะได้รับยาหลอกหรือโอแลนซาปีนก็ได้ร่วมกับยาอีกสองชนิดคือ ออนแดนซีทรอนและเดกซาเมททาโซนและในแต่ละรอบผู้ป่วยจะได้ยาที่ต่างกันไปคือมีโอกาสได้ยาหลอก 1 ครั้งและยาโอแลนซาปีน 1 ครั้งโดยที่ทั้งผู้วิจัยหลัก ผู้เก็บข้อมูล ผู้จัดเตรียมยาและตัวท่านเองไม่ทราบหลังจากนั้นท่านจะรับโอแลนซาปีน (หรือยาหลอก) ทั้งหมด 4 วัน ท่านจะได้แบบบันทึกอาการที่บ้านในช่วงวันที่ 1-5 วัน (ตัวอย่างแบบฟอร์มดังแนบ) มีแบบสอบถามทั้งหมด 6 ข้อ ใช้เวลาในการตอบแบบสอบถามโดยประมาณ 15 นาทีต่อวันโดยนำเอกสารทั้งหมดให้กับแพทย์ในครั้งถัดไปและเก็บข้อมูลผ่านทางโทรศัพท์โดยผู้ช่วยวิจัยผ่านทางโทรศัพท์ในช่วงวันที่ 2-5 วันหลังได้รับเคมีบำบัด 2 ครั้งแรกทั้งหมด 4 ข้อ ใช้

เวลา 15 นาทีท่านจะอยู่ในโครงการเป็นระยะเวลาทั้งหมด 42 วัน หลังจากนั้นข้อมูลจะถูกนำไปวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีทางสถิติทั้งนี้ผู้วิจัยจะเสนอโครงการวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยพิจารณา ก่อนดำเนินการวิจัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอความร่วมมือในการตอบแบบสอบถามช่วงวันที่ 2-5 และโทรถามอาการทางโทรศัพท์ หลังกลับบ้านในช่วงวันที่ 2-5 หลังได้รับยาเคมีบำบัด

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ผลข้างเคียงของการใช้ โอลแดนซาปีนในระยะสั้นคือการมีฤทธิ์กดประสาทส่วนพิษของการใช้ยาในระยะยาวคือน้ำหนักขึ้นและภาวะน้ำตาลในกระแสเลือดสูงผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ยานานกว่า 3-6 เดือนในการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบผลข้างเคียงในระดับ 3 และ 4 และเนื่องจากใช้ป้องกันภาวะผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนในระดับสูงเพียง 5 วันแรกจึงติดตามภาวะของการกดประสาทเท่านั้นที่พบบ่อยคือ ตามัว ง่วงนอน และชาปลายมือปลายเท้า อื่นๆที่พบได้แต่น้อยคือปวดกระเพาะปัสสาวะ ปวดหลัง และปวดศีรษะ

ในแง่ปฏิกิริยาของยาที่มีผลต่อกันคือ โอลแดนซาปีนและออนแดนซีทรอน ซึ่งจะเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ในกรณีที่ใช้ ออนแดนซีทรอนในระดับสูงมากกว่า 32 มิลลิกรัม ซึ่งตามรายงานการศึกษาในปัจจุบัน ผลข้างเคียงนี้ไม่เกิดขึ้นกรณีที่ใช้ในแง่ของการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูง แต่อย่างไรก็ตามทางผู้วิจัยจะมีการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจหลังจากได้ยาเคมีบำบัด 6 ชั่วโมง

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นองค์ความรู้และสามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยท่านอื่นในอนาคตได้ ซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งดีขึ้น และกรณีที่ท่านได้ยาโอลแดนซาปีน หากการศึกษานี้เกิดประโยชน์จริงท่านก็ได้ประโยชน์จากตัวยาเช่นกัน แต่หากได้ยาหลอกท่านก็ยังได้รับการรักษาตามมาตรฐานที่มีอยู่เดิม

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

การรักษาในผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เป็นการรักษาตามมาตรฐานเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ แต่จะยังได้รับการรักษาตามมาตรฐานนี้ไม่แตกต่างไปจากผู้เข้าร่วมโครงการ

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามนี้

ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความ
สัตย์จริง

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ ผู้สนับสนุนการวิจัย

ในกรณีที่ท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับ
ผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงวิวิศา วิมลเฉลา เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 089-461-1303 หากพบ
อันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมวิจัยท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันทีหากท่านปฏิบัติ
ตามคำแนะนำของทีมผู้วิจัยแล้วผู้วิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน
อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลาเสียรายได้ตามความเหมาะสมและการลงนามในเอกสาร
ให้ความยินยอมไม่ได้หมายความว่าท่านสละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านมี

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมดคือในส่วนของ
ยาที่นำมาใช้ในงานวิจัย และค่าอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่นอกเหนือจากการรักษามาตรฐานที่ท่าน
จะได้รับ รวมถึงหากมีผลข้างเคียงใดๆเกิดขึ้นกับท่าน ในส่วนของค่าเดินทางอื่น ๆ นั้นที่เป็นส่วนหนึ่ง
ของการเดินทางมารับการรักษาอยู่เดิม ทางทีมวิจัยจะไม่ได้ออกค่าใช้จ่ายในส่วนนี้

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

นอกเหนือจากยาวิจัยและค่าอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่เพิ่มจากการรักษามาตรฐาน ท่านจะ
ไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย และไม่ได้รับเงินชดเชยค่าเดินทาง เนื่องจาก
การวิจัยนี้ทางผู้วิจัยได้ให้การดูแลรักษาตามมาตรฐานเวชปฏิบัติการรักษา

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วม
การศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผล
ต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่
สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่
เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
จริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไป
ตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิด
สิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการ
เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่แพทย์หญิงวิวิศา วิมลเฉลาหน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
5. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
6. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
7. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
8. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาววีรวิศา วิมลเฉลา

วันเดือนปีเกิด วันที่ 17 พฤศจิกายน พุทธศักราช 2531 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร

การศึกษา

พ.ศ. 2550 - 2555 แพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2556 แพทย์ใช้ทุน รพศ. สวรรค์ประชารักษ์ จ.นครสวรรค์

พ.ศ. 2557 - 2560 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และนิสิตหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ (มะเร็งวิทยา) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY