

Chulalongkorn University

Chula Digital Collections

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

2022

การศึกษาประสิทธิภาพของ ยาออแลนซาปีน,ออนแดนซิตรอน และเดกซาเมทาโซน โดยไม่ใช้ยาเดกซาเมทาโซนในวันที่ 2-3 เปรียบเทียบกับการใช้ออนแดนซิตรอน และเดกซาเมทาโซน ในวันที่ 1-3 ของรอบยาเคมี ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รับยาเคมีบำบัดสูตรโมติฟายด์โพลิรีน็อกซ์

หทัยภัทร วีระวัฒนานันท์

คณะ แพทยศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>

 Part of the [Medical Sciences Commons](#)

Recommended Citation

วีระวัฒนานันท์, หทัยภัทร, "การศึกษาประสิทธิภาพของ ยาออแลนซาปีน,ออนแดนซิตรอน และเดกซาเมทาโซน โดยไม่ใช้ยาเดกซาเมทาโซนในวันที่ 2-3 เปรียบเทียบกับการใช้ออนแดนซิตรอนและเดกซาเมทาโซน ในวันที่ 1-3 ของรอบยาเคมี ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รับยาเคมีบำบัดสูตรโมติฟายด์โพลิรีน็อกซ์" (2022). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 6746.

<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/6746>

This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การศึกษาประสิทธิภาพของ ยาออลแลนซาปีน,ออนแดนซิตรอน และเดกซาเมทาโซน
โดยไม่ใช้ยาเดกซาเมทาโซนในวันที่ 2-3 เปรียบเทียบกับการใช้ออนแดนซิตรอน
และเดกซาเมทาโซน ในวันที่ 1-3 ของรอบยาเคมี ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน ที่ได้รับยา
เคมีบำบัดสูตรโมดิฟายด์ฟูลฟิรโนกซ์



น.ส.หทัยภัทร วีระพัฒนานันท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The Comparison between Olanzapine and One-Dose Dexamethasone
versus Four-Day Dexamethasone in Prevention of Chemotherapy induced
Nausea and Vomiting in Patients with Pancreatic Cancer Receiving Modified
FOLFIRINOX



Miss Hathaipat Veerawatananan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2022
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาประสิทธิภาพของ ยาออลแลนซาปีน,ออนแดนซิตรอน และเดกซาเมทาโซนโดยไม่ใช้ยาเดกซาเมทาโซนในวันที่ 2-3 เปรียบเทียบกับการใช้ออนแดนซิตรอนและเดกซาเมทาโซน ในวันที่ 1-3 ของรอบยาเคมี ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรโมดิฟายด์ฟอลฟิรโนกซ์

โดย

น.ส.หทัยภัทร วีระพัฒนานันท์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สืบพงศ์ ธนสารวิมล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิริพิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สืบพงศ์ ธนสารวิมล)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ยุทธชัย ลิขิตเจริญ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกฤติยา กอไพศาล)

หทัยภัทร วีระพัฒน์นันท์ : การศึกษาประสิทธิภาพของ ยาออลแลนซาปีน,ออนแดนเซตรอน และเดกซาเมทาโซนโดยไม่ใช้ยาเดกซาเมทาโซนในวันที่ 2-3 เปรียบเทียบกับการใช้ออนแดนเซตรอนและเดกซาเมทาโซน ในวันที่ 1-3 ของรอบยาเคมี ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรโมดิฟายด์โฟลฟิริน็อกซ์. (The Comparison between Olanzapine and One-Dose Dexamethasone versus Four-Day Dexamethasone in Prevention of Chemotherapy induced Nausea and Vomiting in Patients with Pancreatic Cancer Receiving Modified FOLFIRINOX) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.สืบพงศ์ ธารสารวิมล

บทนำ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแก้อาเจียนสูตรต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนมีความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การให้ยาสูตรที่ไม่มียา dexamethasone ในวันที่ 2-4 จึงอาจจะเหมาะสมกับผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนมากกว่า ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดของ สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 กับสูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX

วิธีดำเนินการวิจัย ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับอ่อนที่จะได้รับยา mFOLFIRINOX จะได้รับ ondansetron 3 วันและ dexamethasone 10 มก. ในวันที่ 1 ต่อมาจะถูกสุ่มแบบหนึ่งต่อหนึ่งให้ได้รับ olanzapine 5 มก. รับประทานวันละครั้งในวันที่ 1-4 หรือ dexamethasone 4 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งในวันที่ 2-4 ร่วมกับยาหลอก ผู้ป่วยทั้งหมดถูกข้ามไปรับการรักษาอีก ชุดหนึ่งในรอบที่สอง โดยเป้าหมายหลักของการศึกษา คือ อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียนในช่วง 0-120 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัดยา

ผลการวิจัย ผู้วิจัยได้เก็บรวบรวมอาสาสมัคร ตั้งแต่ 10 มกราคม 2566 ถึง 30 พฤษภาคม 2566 มีผู้ป่วยได้ยาเคมีบำบัดครบทั้ง 2 รอบ ทั้งหมด 10 ราย จากการศึกษา พบว่า มีผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียนใน 0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่มที่ได้ olanzapine 20% และในกลุ่ม dexamethasone 30% โดยไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 1.00) มีคนไข้ที่มีภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม olanzapine 80% ส่วนในกลุ่ม dexamethasone 100% โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.47) ค่าเฉลี่ยของ POCT-Glucose ในกลุ่ม olanzapine อยู่ที่ 201 ส่วนในกลุ่ม dexamethasone มีค่าเฉลี่ยของ POCT-Glucose อยู่ที่ 244 โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ไม่สามารถป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้ดีกว่า สูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6470078430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Modified FOLFIRINOX, pancreatic cancer, dexamethasone, chemotherapy-induced nausea and vomiting, Olanzapine

Hathaipat Veerawatananan : The Comparison between Olanzapine and One-Dose Dexamethasone versus Four-Day Dexamethasone in Prevention of Chemotherapy induced Nausea and Vomiting in Patients with Pancreatic Cancer Receiving Modified FOLFIRINOX. Advisor: Asst. Prof. SUEBPONG TANASANVIMON, M.D.

Background: Modified FOLFIRINOX is a standard chemotherapy in patients with pancreatic cancer. Currently, there is no specific antiemetic regimen for mFOLFIRINOX. The common antiemetic regimens include dexamethasone, 5-HT₃ antagonist and olanzapine. As patients with pancreatic cancer are at risk of hyperglycemia, lower use of dexamethasone is preferred. The study aimed to compare the efficacy of olanzapine, ondansetron, and one-dose dexamethasone to ondansetron and four-day dexamethasone in patients with pancreatic cancer receiving mFOLFIRINOX.

Method: Patients with pancreatic cancer scheduled for mFOLFIRINOX were enrolled. All patients received 3-day ondansetron and 10-mg dexamethasone on day 1. Patients were randomized 1:1 to receive either olanzapine 5 mg orally once a day on day 1-4 or dexamethasone 4 mg orally twice a day on day 2 to day 4. All patients were crossed over to receive another treatment arm in the second cycle. Primary endpoint was complete response (CR) rates of vomit in overall period (Day 0-5)

Results: By May 2023, there were 10 patients enrolled. The overall CR rates were 20% and 30% in olanzapine and dexamethasone groups, respectively ($p = 1.00$). The overall complete control (no nausea or vomiting) rates were 0 % and 10 % in olanzapine and dexamethasone groups, respectively ($p = 1.00$). There were 80% and 100% patients with POCT-Glucose ≥ 180 in olanzapine and dexamethasone groups, respectively ($p = 0.47$). Mean POC-glucose level were 201 and 244.5 mg/dl in olanzapine and dexamethasone groups, respectively ($p = 0.45$).

Conclusions: In this randomized trial, there was no statistical difference in overall CR rates between olanzapine with one-dose dexamethasone regimen and 4-day dexamethasone regimen.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2022

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์นี้สามารถสำเร็จได้ต้องขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธารสารวิมล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักที่ได้สละเวลาให้คำปรึกษา และให้คำแนะนำตลอดในทุกขั้นตอนของการทำการศึกษา

ขอบพระคุณ คณาจารย์ในหน่วยโรคมะเร็ง ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ให้ความช่วยเหลือ ร่วมมือส่งผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา ขอขอบคุณแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ในการคัดกรองคนไข้ จัดเตรียมยาให้กลุ่มต่างๆ ขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา ที่ได้สละเวลาให้คำปรึกษาเกี่ยวกับสถิติที่ใช้ในการวิจัย ขอขอบคุณพยาบาลในหน่วยโรคมะเร็ง ในหอผู้ป่วยเคมีบำบัดที่สละเวลาประสานงานกับผู้วิจัย เตรียมยา และเก็บรวบรวมแบบสอบถาม ขอขอบคุณเภสัชกรฝ่ายผลิต กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในการทำยาหลอก และขอขอบคุณผู้ป่วยอาสาสมัครและผู้ดูแลทุกท่านที่ได้สละเวลามีค่าในการเข้าร่วมการศึกษาวิทยานิพนธ์นี้ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ที่มีส่วนช่วยให้วิทยานิพนธ์สำเร็จขึ้นมาได้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่ได้กล่าวมา

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณครอบครัวของข้าพเจ้าที่ให้ความกำลังใจและช่วยเหลือตลอดมา



หทัยภัทร วีระวัฒนนันท์

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rational).....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (research question).....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย(objective)	3
1.4 สมมุติฐาน (hypothesis).....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น (assumption)	3
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework).....	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (operational definition)	5
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (expected benefit and application).....	6
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดและยาที่ใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด	9

2.2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากสูตรยา modified FOLFIRINOX.....	11
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	15
3.1 รูปแบบการวิจัย (research design).....	15
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology).....	15
3.3 ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ (sample size determination)	16
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย (methods).....	18
3.5 การรวบรวมข้อมูล (data collection)	23
3.6 ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitation).....	23
3.7 ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations)	23
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis).....	24
3.9 การรับรองงานวิจัย(research approval).....	24
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	25
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา (population).....	25
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (baseline characteristic).....	26
4.3 ผลลัพธ์หลักของงานวิจัย: อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน (complete response of vomiting) ในช่วง 0-120 ชั่วโมง	27
4.4 ผลลัพธ์รองของงานวิจัย	28
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	34
5.1 อภิปรายผล.....	34
5.2 สรุปผล.....	37
5.3 ข้อดีของการศึกษานี้.....	37
5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้	38
5.5 ข้อเสนอแนะ	38
บรรณานุกรม.....	40

ภาคผนวก.....	43
ประวัติผู้เขียน.....	48



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 คำแนะนำการให้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในสูตรยาเคมีที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง adapted from National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 1.2023.....	8
ตารางที่ 2 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (baseline characteristic).....	26
ตารางที่ 3 ตารางแสดงอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ และการควบคุมสมบูรณ์ ระหว่างกลุ่ม olanzapine และ กลุ่ม dexamethasone.....	30
ตารางที่ 4 ตารางแสดงค่ามัธยฐานของมาตรวัดอาการคลื่นไส้อาเจียนทางสายตา.....	31
ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลข้างเคียงของยาที่น่าสนใจ	31
ตารางที่ 6 ตารางแสดงข้อมูลการเกิดภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัด.....	32

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	4
รูปภาพที่ 2 รูปแสดง capsule เบอร์ 0.....	18
รูปภาพที่ 3 รูปแสดง เม็ดยา olanzapine	19
รูปภาพที่ 4 รูปแสดง เม็ดยา dexamethasone.....	19
รูปภาพที่ 5 แผนผังการดำเนินการวิจัย.....	21
รูปภาพที่ 6 แผนผังแสดงการคัดเลือกประชากรที่นำมาวิเคราะห์ (consort diagram).....	25
รูปภาพที่ 7 แผนภูมิแท่งแสดงอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน (complete response of vomiting) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม olanzapine และ กลุ่ม dexamethasone....	28
รูปภาพที่ 8 แผนภูมิวงกลมแสดงความชื่นชอบของผู้ป่วย	33

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rational)

โรคมะเร็งตับอ่อน เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 10 ในเพศชาย อันดับที่ 8 ในเพศหญิง และเป็นมะเร็งซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตลำดับที่ 4 จากโรคมะเร็งทั้งหมด จากสถิติของสมาคมโรคมะเร็งสหรัฐอเมริกา โรคมะเร็งตับอ่อน เป็นโรคที่มักตรวจพบรอยโรคได้เมื่อมีอาการค่อนข้างมาก อยู่ในระยะแพร่กระจายแล้วเป็นส่วนใหญ่ โดยอาการนำที่ทำให้มาโรงพยาบาลโดยส่วนใหญ่ เป็นอาการปวดท้องส่วนบน คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด อาการดีซ่าน หรือมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โรคเบาหวานที่คุมได้ยากขึ้น ยาเคมีบำบัดถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนส่วนใหญ่นี้ที่มีความแข็งแรงมากพอ

ปัจจุบันยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนมีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยหนึ่งในยาสูตรหลักทั้งในมะเร็งตับอ่อนระยะต้นและระยะท้าย คือ ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRINOX ซึ่งประกอบด้วย ยา fluorouracil, oxaliplatin และ irinotecan โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันประสิทธิภาพในการควบคุมโรคและยืดเวลารอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน อย่างไรก็ตาม ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRINOX ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อย ทั้งผลข้างเคียงต่อระบบเลือด ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ และผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น อ่อนเพลีย ท้องเสีย ค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ รวมทั้งทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ในเวชปฏิบัติจึงได้มีการปรับสูตรยาเป็น modified FOLFIRINOX ให้ยังคงมีประสิทธิภาพใกล้เคียงเดิมแต่ผลข้างเคียงต่าง ๆ ลดลง

การให้ยาป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนสำหรับผู้ป่วยที่รับยาสูตร modified FOLFIRINOX ปัจจุบันพิจารณาตามแนวทางปฏิบัติสำหรับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงการเกิดการคลื่นไส้ อาเจียนระดับปานกลาง โดยอาจประกอบด้วยยา dexamethasone, ยากลุ่ม 5-HT3 antagonists, ยา olanzapine และ/หรือ ยากลุ่ม NK1-antagonists ซึ่งมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียน อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแก้อาเจียนสูตรต่าง ๆ นี้ในผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX

ยา dexamethasone เป็นยาหลักในสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด โดยในกรณีสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนทุกสูตรมีการให้ยา dexamethasone 12 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำ ในวันแรก แต่ในวันที่ 2-3 อาจมีการให้ยา dexamethasone หรือไม่ ขึ้นกับสูตรยาป้องกันการอาเจียน อาการข้างเคียงสำคัญประการ

หนึ่งของยา dexamethasone คือ ภาวะน้ำตาลสูง ซึ่งในคนไข้มะเร็งระดับอ่อนหลายคนมีโรคเบาหวานจากความผิดปกติของตับอ่อนอยู่แล้ว อาจมีปัญหาในการควบคุมระดับน้ำตาล ทั้งขณะได้รับยาเคมีบำบัดและในระยะยาวได้ (1, 2) การให้ยาสูตรที่ไม่มียา dexamethasone ในวันที่ 2-3 จึงอาจจะเหมาะสมกับผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนมากกว่า

ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดของ สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 กับสูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อน ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX

1.2 คำถามของการวิจัย (research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

- สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด จะสามารถป้องกันภาวะอาเจียน จากยาเคมีบำบัด ในช่วงระยะเวลา 0-120 ชั่วโมงหลังได้ยา (overall phase) ได้ดีกว่า สูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัดหรือไม่ ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX

คำถามรอง (Secondary research question)

- สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด จะสามารถป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียน จากยาเคมีบำบัดในช่วง 24 ชั่วโมงแรก (acute phase) และ ตั้งแต่ 24-120 ชั่วโมง (delayed phase) ได้ดีกว่า สูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัดหรือไม่ ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX

- ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด จะสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าผู้ป่วยที่รับสูตรยาที่ประกอบด้วยยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัดหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย(objective)

1. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนซึ่งประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ยา dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ใน การป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในช่วงระยะเวลา 0-120 ชั่วโมงหลังได้ยา (overall phase)
2. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนซึ่งประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ยา dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก (acute phase) และตั้งแต่ 24-120 ชั่วโมง (delayed phase)
3. เพื่อศึกษาผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ยา dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX

1.4 สมมุติฐาน (hypothesis)

สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด จะสามารถ ป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในช่วงระยะเวลา 0-120 ชั่วโมงหลังให้ยา (overall phase) ได้ดีกว่า สูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX โดยมีผลให้ระดับน้ำตาล ในเลือดสูงในอัตราที่ต่ำกว่า

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น (assumption)

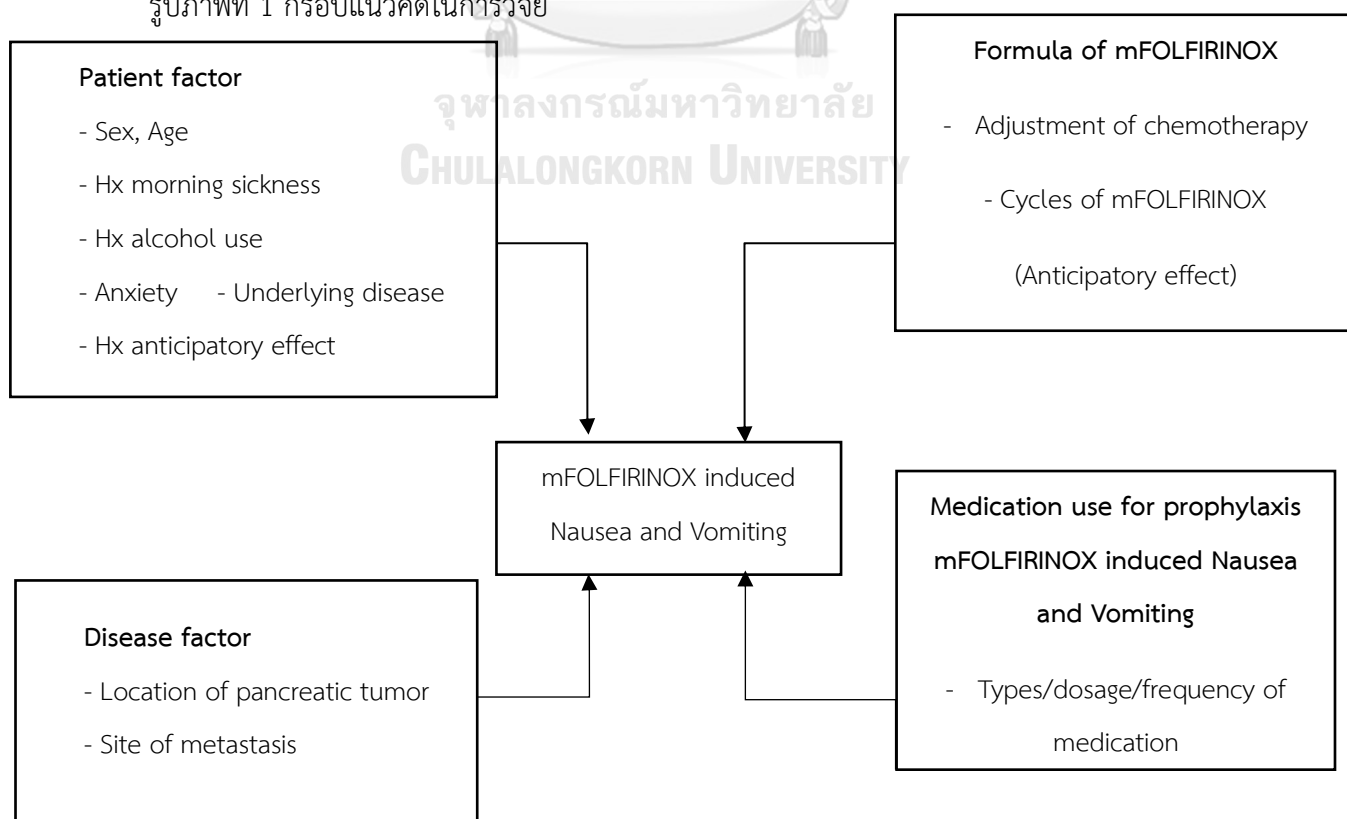
ในระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจะต้องไม่ใช้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน หรือยาแก้ คลื่นไส้ อาเจียนอื่นๆ นอกเหนือจากที่งานวิจัยกำหนด แต่สามารถใช้ยาแก้อาการคลื่นไส้อาเจียนอื่น ๆ ได้หากมีอาการคลื่นไส้อาเจียน (rescue therapy)

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)

งานวิจัย ออกแบบตามกรอบแนวคิดการวิจัย ตามแผนภาพที่ 1 โดยแบ่งปัจจัยที่มีผลต่ออาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ออกเป็น

- ปัจจัยจาก สูตรยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดชนิด และขนาดของยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่แตกต่างกันมีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ต่างกัน
- ปัจจัยจาก ยาเคมีบำบัด การปรับสูตรยาเคมีบำบัด และรอบของยาเคมีบำบัด โดย อาจมีผลของ Anticipatory effect ตั้งแต่ในรอบแรกๆของการให้ยาเคมีบำบัด
- ปัจจัยจาก ตัวโรคมะเร็งตับอ่อน ตำแหน่งของมะเร็งตับอ่อน มะเร็งที่ส่วนต้นของตับอ่อน (head of pancreas) อาจไปกดลำไส้เล็ก ทำให้มีอาการของลำไส้อุดตัน มีอาการคลื่นไส้อาเจียน หรืออาจกดทางเดินน้ำดี ทำให้เกิดอาการตัวเหลืองตาเหลือง ส่วนมะเร็งตับอ่อนส่วนลำตัวและหางตับอ่อน (body/tail of pancreas) อาจมีการลุกลามมาที่บริเวณปมประสาท ทำให้มีอาการปวดได้ ตำแหน่งของมะเร็งที่ต่างกันอาจมีผลต่อการรับยาเคมีบำบัดและ อาการคลื่นไส้อาเจียนที่ต่างกันได้
- ปัจจัย ของ ผู้ป่วย เพศหญิง อายุน้อย ดีนสุรา เคยมีประวัติเมาพาหนะหรือแพ้อาหารช่วงตั้งครรภ์ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะมีอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่รุนแรงกว่าคนทั่วไป

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (operational definition)

- การตอบสนองสมบูรณ์ของอาการคลื่นไส้ (complete response of nausea) หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีการคลื่นไส้
- การตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน (complete response of vomiting) หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีการอาเจียน
- การควบคุมได้สมบูรณ์ (complete controlled) หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีการอาเจียน ไม่มีการคลื่นไส้และ ไม่มีการได้รับยาช่วยเหลือแก้คลื่นไส้อาเจียน (rescue antiemetic drug)
- การคลื่นไส้หรืออาเจียนหลังการให้ยาเคมีบำบัดช่วงต้น (acute nausea vomiting) หมายถึง มีภาวะคลื่นไส้หรืออาเจียนหลังให้ยาเคมีบำบัด ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก หลังการให้ยา
- การคลื่นไส้หรืออาเจียนหลังการให้ยาเคมีบำบัดช่วงปลาย (delayed nausea vomiting) หมายถึง มีภาวะคลื่นไส้หรืออาเจียนหลังให้ยาเคมีบำบัด ในช่วง 24-120 ชั่วโมง หลังการให้ยา
- อาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากการคาดการณ์ล่วงหน้า (anticipatory nausea and vomiting) หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาเคมีบำบัดใน ผู้ป่วยที่เคยมีประสบการณ์การคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดรอบก่อน ซึ่งมักมีอาการก่อนการให้ยาในรอบต่อไป เนื่องจากผู้ป่วยคาดการณ์ว่าจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นเดิมเมื่อได้รับยาเคมีบำบัด
- ผลข้างเคียงจากการให้ยาเคมีบำบัด ตาม Common Terminology of Adverse events (CTCAE) version 5 ดังแสดง

ระดับอาการคลื่นไส้จำแนกตามเกณฑ์ของ CTCAE version 5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) โดยแบ่งเป็นระดับดังนี้

- ระดับที่ 1 มีอาการคลื่นไส้ทำให้ความอยากอาหารลดลง แต่ไม่มีผลต่อการกินอาหาร ของผู้ป่วย
- ระดับที่ 2 มีอาการคลื่นไส้และทำให้กินอาหารได้ลดลงแต่ไม่มีน้ำหนักลด ไม่มีภาวะขาดน้ำ หรือภาวะทุพโภชนาการ
- ระดับที่3 มีอาการคลื่นไส้ร่วมกับมีน้ำหนักลด ภาวะขาดน้ำ ต้องมีการช่วยเหลือใน ด้านอื่นๆ เช่น ต้องใส่สายให้อาหาร ไดน้ำเกลือ หรือต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อเพิ่ม สารอาหารแก่ร่างกาย

ระดับอาการอาเจียน จำแนกตาม CTCAE version 5 โดยแบ่งเป็นระดับดังนี้

- ระดับที่ 1 มีอาการอาเจียน โดยที่ไม่จำเป็นต้องใช้วิธีอื่นร่วมรักษา
- ระดับที่ 2 มีอาการอาเจียน และต้องใช้วิธีอื่นร่วมรักษา เช่น การให้น้ำเกลือ หรืออื่นๆ แต่สามารถรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้
- ระดับที่ 3 มีอาการอาเจียน ระดับที่ต้องนอนโรงพยาบาล หรือใส่สายให้อาหาร
- ระดับที่ 4 มีอาการอาเจียน ระดับที่อันตรายแก่ชีวิต

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (expected benefit and application)

การนำสูตรการให้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน กลุ่มที่ให้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน โดยใช้ olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-3 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ที่มีความเสี่ยงจะมีผลข้างเคียงจากการได้สูตรยาที่มี dexamethasone คาดว่าจะลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจาก dexamethasone เช่น น้ำตาลสูงขณะนอนโรงพยาบาล และการเพิ่ม olanzapine อาจทำให้การป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดได้ดีขึ้น

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)

- หากผู้ป่วยมีภาวะคลื่นไส้อาเจียน ตั้งแต่ระดับที่ 2 ขึ้นไป ตาม CTCAE version 5 ผู้ป่วยจะถูกออกจากงานวิจัย
- การวิจัยนี้ใช้การใช้แบบสอบถาม เพื่อประเมินความรุนแรงของการคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งอาจทำให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่เข้าใจสับสน ทำให้เกิดข้อบกพร่องของข้อมูลได้ ซึ่งอาจแก้ไขโดยให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามระหว่างที่อยู่โรงพยาบาลด้วยและตรวจสอบความเข้าใจต่อแบบสอบถามของผู้เข้าร่วมการวิจัย
- ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนหลายตัว มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่คล้ายกัน จึง มีโอกาสเกิด tardive dyskinesia และ extrapyramidal symptoms ได้มากขึ้นเมื่อใช้ olanzapine ร่วมกับ metoclopramide หรือ อาจมีอาการง่วงซึมมากขึ้น เมื่อใช้ olanzapine ร่วมกับ ondansetron ซึ่งจะมีการแจ้งผู้ป่วยให้รับทราบถึงผลข้างเคียงของยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนและ ยาเคมีบำบัด มีการสังเกตอาการ ตรวจวัดสัญญาณชีพ หลังจากได้ยาขณะนอนโรงพยาบาล และแนะนำหากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติสามารถแจ้งผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง มาโรงพยาบาลก่อนนัดได้ และ แนะนำไม่ให้ใช้ยาที่มีผลกดระบบประสาทส่วนกลางชนิดอื่นๆ

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFIRINOX ถือเป็นหนึ่งในสูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ให้รักษามะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน โดยมีข้อมูลว่าสามารถยืดอายุชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจายได้นานขึ้น เมื่อเทียบกับยา gemcitabine จาก 6.8 เดือนเป็น 11.1 เดือน นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำของโรคและเพิ่มอัตราการตอบสนองของมะเร็ง ซึ่งประสิทธิภาพที่มากขึ้นตามมาด้วยผลข้างเคียงที่มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ยาสูตร FOLFIRINOX มีผลข้างเคียงในระดับ 3-4 ค่อนข้างมาก เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ท้องเสีย ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ (3) ทำให้มีการปรับปรุงสูตรยาเป็น modified FOLFIRINOX ซึ่งมีหลากหลายรูปแบบ โดยลดปรับขนาดยา oxaliplatin หรือ irinotecan หรือ ไม่ให้ 5-fluorouril bolus เพื่อลดอาการข้างเคียงจากสูตรยาเคมีบำบัดโดยที่ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคใกล้เคียงกับสูตรยา FOLFIRINOX (4, 5)

สูตรยาเคมีบำบัด modified FOLFIRINOX ซึ่งประกอบไปด้วย ยา 5-fluorouril, oxaliplatin และ irinotecan แม้จะมีการปรับลดยาจากสูตร FOLFIRINOX แล้ว แต่ยังคงทำให้เกิดอัตราการเกิดอาการคลื่นไส้ได้ถึงร้อยละ 78.9 และอาการอาเจียนร้อยละ 45.6 (6) แม้ว่าส่วนใหญ่จะเป็นระดับไม่รุนแรง โดยมีอาการอาเจียนระดับ 3-4 เพียงร้อยละ 5.1 การให้ยาป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่รับยาสูตร modified FOLFIRINOX ปัจจุบันเป็นไปตามคำแนะนำทั่วไปสำหรับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง ในการเกิดการคลื่นไส้ อาเจียน

แนวทางให้ยาป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดพิจารณาจากความเสี่ยงของสูตรยาเคมีที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยแบ่งเป็นระดับต่ำ ปานกลางหรือสูง ยา Modified FOLFIRINOX เป็นสูตรยาเคมีที่อยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนในระดับปานกลางซึ่งมีโอกาสทำให้เกิดอาการอาเจียนได้ร้อยละ 30-90 โดยตามแนวทางปฏิบัติของ National Comprehensive Cancer network (NCCN) มีตัวเลือกสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนหลายรูปแบบดังตารางที่ 1

อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันคำแนะนำการให้ยาป้องกันการคลื่นไส้ อาเจียนในสูตรยาเคมีที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง สำหรับสูตรยาหลักในมะเร็งทางเดินอาหารพิจารณาไม่แตกต่างกันทั้งสูตรยาที่ประกอบด้วยยาเคมีบำบัด 2 ชนิด เช่น FOLFOX, FOLFIRI ฯลฯ หรือสูตรยาที่ประกอบด้วยยาเคมีบำบัด 3 ชนิดอย่าง FOLFIRINOX เนื่องจากถือเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงในการเกิดอาการ

คลื่นไส้อาเจียนในระดับปานกลางทั้งหมด (7) แม้ว่าในสูตรที่ประกอบไปด้วยยาเคมีบำบัด 3 ชนิด
น่าจะทำให้มีอาการคลื่นไส้อาเจียนที่มากกว่า

ตารางที่ 1 คำแนะนำการให้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในสูตรยาเคมีที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง
adapted from National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 1.2023

<u>DAY 1:</u> Select treatment option D, E or F	
<u>Treatment option D, use the following combination:</u> <ol style="list-style-type: none"> 5-HT3 RA (choose one): <ul style="list-style-type: none"> Dolasetron 100 mg PO once Granisetron 10 mg SQ once (preferred), or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of anticancer therapy Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once Palonosetron 0.25 mg IV once (preferred) Dexamethasone 12 mg PO/IV once 	<u>Treatment option D:</u> <ul style="list-style-type: none"> Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3 OR 5-HT3 RA monotherapy. <ul style="list-style-type: none"> Granisetron 1-2 mg (total dose) PO daily or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV daily on days 2, 3 Ondansetron 8 mg PO twice daily or 16 mg PO daily or 8-16 mg IV daily on days 2, 3 Dolasetron 100 mg PO daily on days 2,3
<u>Treatment option E, use the following combination:</u> <ol style="list-style-type: none"> Olanzapine 5-10 mg PO once Palonosetron 0.25 mg IV once Dexamethasone 12 mg PO/IV once 	<u>Treatment option E:</u> <ul style="list-style-type: none"> Olanzapine 5-10 mg PO daily on days 2, 3
<u>Treatment option F, use the following combination:</u> <ol style="list-style-type: none"> NK1 RA (choose one): <ul style="list-style-type: none"> Aprepitant 125 mg PO once Aprepitant injectable emulsion 130 mg IV once Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg (available as fixed combination product only) PO once Fosaprepitant 235 mg / palonosetron 0.25 mg (available as fixed combination product only) IV once Fosaprepitant or Rolapitant 5-HT3 RA (choose one): <ul style="list-style-type: none"> Dolasetron 100 mg PO once Granisetron 10 mg SQ once, or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of anticancer therapy Ondansetron 16-24 mg PO once, or 8-16 mg IV once Palonosetron 0.25 mg IV once Dexamethasone 12 mg PO/IV once 	<u>Treatment option F:</u> <ul style="list-style-type: none"> Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 (if aprepitant PO used on day 1) +/- Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3

2.1 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดและยาที่ใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เกิดจากกลไกดังต่อไปนี้ ยาเคมีบำบัดจะไปกระตุ้น chemoreceptor trigger zone, ทางเดินอาหาร และ cerebral cortex ให้เกิดการสร้างสารสื่อประสาท เช่น serotonin (5-hydroxytryptamine [5-HT₃]), dopamine, acetylcholine, corticosteroid, opioid, cannabinoid และ Neurokinin-1 receptors ซึ่งสารนี้จะไปจับกับตัวรับสารสื่อประสาท ที่แล้วส่งกระแสประสาทไปยังระบบประสาทส่วนกลางที่ควบคุมการอาเจียน โดยตรงที่บริเวณ Amygdala ซึ่งจะส่งกระแสประสาทไปกระตุ้นให้มีอาการอาเจียน ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด จึงเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อกลไกเหล่านี้ โดยยาที่ใช้ในการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง ได้แก่ ยา 5-HT₃ receptor antagonists, ยา dexamethasone และยา olanzapine มีกลไกการออกฤทธิ์ และผลข้างเคียงดังนี้ (5)

Ondansetron (8)

- First Generation 5-HT₃ receptor antagonists
- กลไกการออกฤทธิ์: ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ serotonin โดยการ เป็น receptor antagonist ที่ผนังลำไส้และที่ chemoreceptor trigger zone
- ขนาดยา 8 mg tablet
- การใช้ปริมาณยาเพียงครั้งเดียวได้ประสิทธิภาพเทียบเท่ากับหลายครั้งในหนึ่งวัน
- รูปแบบยาแบบรับประทานได้ผลเท่ากับยาฉีด
- ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (Mean Elimination Half-life) 4.1- 6.2 ชั่วโมง
- ผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น ปวดศีรษะ, มีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติได้ชั่วคราว, ท้องผูก, หัวใจเต้นผิดจังหวะ (QT prolong), Serotonin syndrome
- ข้อควรระวัง ไม่ควรใช้เกิน 8 mg ในผู้ป่วยที่มีการทำงานตับบกพร่องรุนแรง (Child pugh score \geq 10)
- ปฏิกิริยาระหว่างยา

Serotonin Drugs: การใช้ยา ondansetron ร่วมกับ ยาในกลุ่ม Serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) อาจทำให้เกิด Serotonin syndrome ได้ง่ายขึ้น โดยจะมีอาการทางระบบประสาท มีความเปลี่ยนแปลงของการรู้สึกตัว (agitation, hallucination, coma), autonomic instability

ยาที่มีเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 เนื่องจาก ondansetron metabolize ผ่าน cytochrome P450

Dexamethasone

- กลไกการออกฤทธิ์: ปฏิสัมพันธ์ระหว่างสารสื่อประสาท serotonin และ receptor proteins tachykinin NK1, NK2 และ ออกฤทธิ์ ที่ solitary tract nucleus ใน medulla
- ผลการรักษาจะดีมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาแก้อาเจียนประเภทอื่นๆ
- ใช้ได้ดีกับอาการที่เกิดก่อนและภายหลัง 24 ชั่วโมง (acute และ delayed emesis)
- ผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด, ปวดท้องแบบ dyspepsia, นอนไม่หลับ ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน



Olanzapine (9)

- เป็นยาในกลุ่ม atypical (second-generation) antipsychotic
- กลไกการออกฤทธิ์: ด้านการหลั่งสารสื่อประสาทหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับ Chemotherapy induced nausea and vomiting เช่น dopamine, histamine, serotonin และ acetylcholine
- ขนาดยา 5,10 mg tablet
- ค่าครึ่งชีวิต (Half-life) 21-54 ชั่วโมง
- ผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น กดระบบประสาท ง่วงนอน, ความดันโลหิตต่ำ, การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ dystonia, tardive dyskinesia
- ข้อควรระวัง อาจเกิด neuroleptic malignant syndrome, metabolic changes (hyperglycemia, dyslipidemia), orthostatic hypotension ได้, เพิ่ม mortality ในผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีโรคร่วมเป็น Dementia-Related Psychosis, มีโอกาสเกิด tardive dyskinesia และ extrapyramidal symptoms บ่อยขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ metoclopramide
- ปฏิกิริยาระหว่างยา
Diazepam: อาจเกิด orthostatic hypotension
ยาที่ออกฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง อาจมีอาการง่วงซึมมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ ยาที่ออกฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ondansetron และ แอลกอฮอล์

Metoclopramide (10)

- ใช้เป็น rescue drug เมื่อมีอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด
- Dopamine D2 antagonist
- กลไกการออกฤทธิ์: ออกฤทธิ์ inhibit dopamine D2 และ Serotonin 5HT3 receptor ใน chemoreceptor trigger zone ที่ area postrema ที่สมอง ป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนและ เพิ่ม gastric emptying โดยลด lower esophageal sphincter (LES) pressure , เพิ่ม gastrointestinal motility
- ขนาดยา 5,10 mg tablet
- ค่าครึ่งชีวิต (Half-life) 5-6 ชั่วโมง
- ผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น ง่วงซึม, extrapyramidal reactions
- ข้อควรระวัง อาจเกิด neuroleptic malignant syndrome, tardive dyskinesia และ extrapyramidal symptoms
- ปฏิกริยาระหว่างยา
Antipsychotics: อาจเกิด tardive dyskinesia และ extrapyramidal symptoms บ่อยขึ้น
CNS depressants: อาจมีอาการง่วงซึมมากขึ้น
CYP2D6 inhibitors

2.2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากสูตรยา modified FOLFIRINOX

การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีสูตร modified FOLFIRINOX

- จากการศึกษา ของ Conroy et.al. มีการใช้ Dexamethasone 30 นาที่ทางก่อน ให้ยา ร่วมกับ 5HT3 antagonist 15 นาที่ ทางเส้นเลือดดำ ก่อนให้ยาเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ในระยะเนื้องอก และมีการใช้ metoclopramide, 5-HT3 antagonist หรือ dexamethasone เพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ซึ่งยังมีอัตราการคลื่นไส้ร้อยละ 78.9 อาการอาเจียนร้อยละ 45.6 โดยอัตราการอาเจียนระดับ 3 ขึ้นไปร้อยละ 5.1 (3, 11)
- จากการศึกษาของ N. Silvestris et. al. มีการใช้ aprepitant (125 mg ในวันที่ 1 และ 80 mg ในวันที่ 2-3), ondansetron (8 mg) หรือ granisetron (3 mg), และ

dexamethasone (8 mg) ในวันที่ 1-2 ซึ่งสามารถป้องกันไม่ให้เกิดอาการอาเจียนและไม่ต้องใช้ยาแก้คลื่นไส้เพิ่มเติม (complete response rate) ได้ถึง ร้อยละ 96 (12)

- จากการศึกษาระยะเวลาก่อนหน้าแบบ prospective ศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด modified FOLFIRINOX ในประเทศจีน มีการใช้ 5-HT3 antagonist (ondansetron, azasetron), metoclopramide, and dexamethasone ในการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน พบอาการอาเจียนทั้งหมดร้อยละ 22.6 โดยไม่พบอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับ 3-4 (13)

อย่างไรก็ตาม dexamethasone ซึ่งเป็นยาหลักที่ใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนในสูตรยาเคมีบำบัดที่เสี่ยงต่อการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับปานกลาง รวมถึงสูตร modified FOLFIRINOX มีผลข้างเคียงหลายประการ แม้จะใช้ระยะสั้นเพื่อป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน ได้แก่ อาการนอนไม่หลับ ภาวะอาหารไม่ย่อย น้ำหนักขึ้น สิว ในช่วงสัปดาห์หลังได้ยา (14) นอกจากนี้ผลของ dexamethasone อาจทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ควรใช้อย่างระมัดระวังในคนไข้ที่มีโรคเบาหวาน โดยผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อน มีโอกาสมีโรคเบาหวานร่วมด้วยได้ถึงร้อยละ 47 (15) มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและมะเร็งระดับอ่อน หลายการศึกษาพบว่า เบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่มีเพิ่มโอกาสทำให้เกิดมะเร็งระดับอ่อนมากขึ้น ในขณะเดียวกัน ผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนอาจมีการทำงานของตับอ่อนผิดปกติ ทำให้เกิดโรคเบาหวานตามมาหรือทำให้โรคเบาหวานแย่ลงได้ และพบว่าเบาหวานเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อผลการรักษาในระยะยาวของโรคมะเร็งระดับอ่อนด้วย (1, 2) นอกจากนี้การให้ dexamethasone เพื่อป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในช่วงที่ให้ยาเคมีบำบัด ทำให้เกิดความเครียดที่จะเกิดภาวะ steroid induced diabetes mellitus ได้ในระยะยาว โดยจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า พบว่า หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้ว 3 หรือ 6 เดือน ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานร้อยละ 22 (16) และมีความเสี่ยงในการเกิด ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องแบบทุติยภูมิได้ร้อยละ 15 โดยพบว่า ความเสี่ยงสัมพันธ์กับปริมาณสะสมของ dexamethasone ที่ได้รับ (17)

จากการทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติม พบว่า มีการพยายามลดการใช้ dexamethasone ลงในวันที่ 2-3 ของรอบการให้ยาเคมีบำบัดในสูตรที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับปานกลาง

- ใน systematic review ในปี พ.ศ. 2562 มีการเปรียบเทียบการให้ dexamethasone เฉพาะวันแรกกับการให้ dexamethasone ต่อในวันที่ 2-3 ร่วมกับยา palonosetron พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลาง มี relative risk สำหรับ delayed complete response

1.03 (95% CI, 0.96–1.11) และ overall complete response อยู่ที่ 0.99 (95% CI, 0.91– 1.08) สรุปได้ว่า การให้ยา dexamethasone เฉพาะวันแรกก็สามารถป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ไม่แตกต่างกับสูตรที่มี การให้ยา dexamethasone ต่อในวันที่ 2-3 (18)

- มี Phase III, Randomized control trial ศึกษาเทียบสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียน ในสูตรที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับปานกลาง สูตรแรกประกอบไปด้วย ondansetron, dexamethasone ในวันที่ 1 และ metoclopramide ในวันที่ 2-3 สูตรที่ 2 palonosetron และ dexamethasone ในวันที่ 1 สูตรที่ 3 ประกอบไปด้วย ondansetron ในวันแรก และ dexamethasone ในวันที่ 1-3 ซึ่งมีผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อน อยู่ร้อยละ 1.6 พบว่า ประสิทธิภาพในการป้องกันไม่ให้มีอาการคลื่นไส้อาเจียนและไม่มีการใช้ยาแก้อาเจียน (total control) ในระยะ delay ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 3 สูตร (19)

- มีข้อมูลจาก systematic review เปรียบเทียบสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วย olanzapine และสูตร non-olanzapine ในคนที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดการคลื่นไส้อาเจียนระดับสูงและปานกลาง พบว่า olanzapine มีผลป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนได้ดีกว่า สูตร non-olanzapine โดยผล subgroup analysis สูตรที่ประกอบด้วย olanzapine แทนยา dexamethasone ก็ยังมีประสิทธิภาพในการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนได้ดีกว่า พิจารณา จาก ผลการไม่มีอาการอาเจียนใน delayed phase (OR 5.11(2.29-11.44)) (20)

อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาสูตรการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนจาก modified FOLFIRINOX โดยเฉพาะ และยังไม่มีคำแนะนำชัดเจนในแง่การใช้ยา dexamethasone ในสูตรยาป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับปานกลาง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการใช้ ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-3 ของรอบยาเคมีในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX โดยผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่อาจได้รับยา olanzapine ด้วยเนื่องจากเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ร่วมกับที่ผ่านมามีพบว่า ผู้ป่วยหลายรายที่มีปัญหาระดับน้ำตาลในเลือดสูงขณะนอนโรงพยาบาลหลังจากได้รับยา dexamethasone ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษา การใช้สูตรยาป้องกันการอาเจียนที่ให้ยา dexamethasone เฉพาะวันแรก โดยเพิ่มยา olanzapine แทน ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพของการ

คลื่นไส้ อาเจียน และผลข้างเคียง ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified
FOLFIRINOX



บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะ therapeutic trial เป็น cross-over double blinded randomized controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology)

3.2.1 ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

ประชากรที่ศึกษา (target population) คือผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่มารับการรักษาที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX แบบผู้ป่วยใน

3.2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (inclusion criteria)

1. อายุอยู่ในช่วง 18-80 ปี
2. มีสภาพร่างกายตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) อยู่ในระดับ 0-1
3. ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งตับอ่อน ที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน และจะได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX
4. แสดงความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย

3.2.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนในช่วง 24 ชั่วโมง ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
2. มีประวัติแพ้ยาคลื่นไส้อาเจียน ondansetron, dexamethasone หรือ olanzapine หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา
3. มีค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ (total bilirubin เกิน 3 mg/dL, AST หรือ ALT เกิน 5 เท่าของค่า ปกติสูงสุด)
4. มีไตวายเรื้อรัง ตั้งแต่ stage IV ขึ้นไป ($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) โดยคำนวณ eGFR จากสูตร CKD-EPI
5. มีโรคจิตเวชที่ยังไม่สงบ หรือ มีการใช้ยาทางจิตเวชในปัจจุบัน
6. มีประวัติชัก หรือ มีประวัติ tardive dyskinesia มาก่อน

7. ผู้ที่ไม่สามารถตอบสอบถามได้ เช่น มี cognitive compromise
8. ผู้ที่มีปัญหาด้าน motor function เช่น Parkinson disease
9. มีประวัติโรคทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น โรคลมชัก มะเร็งแพร่กระจายไปที่ระบบประสาทส่วนกลาง
10. มีประวัติได้รับการฉายรังสีในช่องท้องในระยะ 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการวิจัยและในระยะศึกษาวิจัย

3.2.4 เกณฑ์ในการยุติงานวิจัย (termination criteria)

1. ผู้ป่วยขอถอนตัวออกจากงานวิจัย
2. ผู้ป่วยได้รับยาป้องกันคลื่นไส้อาเจียนครบทั้ง 2 รอบของงานวิจัย
3. ผู้ป่วยมีภาวะคลื่นไส้อาเจียน ตั้งแต่ grade 2 ขึ้นไป ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 ซึ่งหมายถึงผู้ป่วย มีภาวะคลื่นไส้อาเจียนจนรับประทานอาหารได้ลดลง จนสารอาหารไม่เพียงพอ จะต้องได้รับอาหารเสริมทางสายยางให้อาหาร ทางเส้นเลือดหรือ ต้องนอนโรงพยาบาล
4. ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยาป้องกันคลื่นไส้อาเจียนที่ได้รับ ตั้งแต่ grade 2 ขึ้นไป ตาม CTCAE version 5.0

3.3 ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ (sample size determination)

3.3.1 เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะถูกสุ่มเข้ากลุ่มแบบหนึ่งต่อหนึ่ง ว่าจะได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนในสูตรใดก่อน โดยใช้วิธีการสุ่มแบบบล็อก (block randomization) โดยบล็อกจะมีการสุ่มเป็น block of 4 โดยทั้งผู้วิจัยและผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าได้สุ่มเข้ากลุ่มไหน ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนตาม protocol ที่ถูกสุ่ม ในรอบแรกของการได้รับยาเคมีบำบัด

3.3.2 ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร หาความแตกต่างของสัดส่วน 2 ตัวแปรที่เป็นอิสระต่อกันตามสูตรดังนี้

Power Calculation

According to Chow, Shao, Wang, & Lokhnygina (2018) page 83, the power for the two-sided test of $H_0: \delta = 0$ versus $H_A: \delta \neq 0$ is

$$\Phi\left(\frac{|\delta_1|}{\frac{\sigma_d}{\sqrt{2n}}} - Z_{1-\alpha/2}\right)$$

where $\Phi()$ is the standard normal distribution function, δ_1 is a value of the difference under the alternative hypothesis, and $Z_{1-\alpha/2}$ is the upper $1 - \alpha/2$ percentile of the standard normal distribution. The sample size calculation formula for a two-sided test is

$$n = \text{Ceiling}\left\{\frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma_d^2}{2\delta_1^2}\right\}.$$

จากการทบทวนวรรณกรรม (21) พบว่า สูตรยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ใช้ ซึ่งประกอบไปด้วย olanzapine (olanzapine 10 mg, azasetron 10 mg, dexamethasone 10 mg ในวันที่ 1, Olanzapine 10 mg po day 2-5) มีประสิทธิภาพของยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนในยาเคมีบำบัดที่เป็น moderately emetogenic risk ใน whole phase (day1- day5 post chemotherapy) มี complete response ของ อาการคลื่นไส้ เหนือกว่าสูตรไม่มี Olanzapine (azasetron 10 mg, dexamethasone 10 mg IV ในวันที่ 1 และ Dexamethasone 10 mg IV ในวันที่ 2-5) อยู่ที่ ร้อยละ 26.62 (ร้อยละ 83.0 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 56.45 , $p < 0.05$) และมี complete response ของ อาการอาเจียน เหนือกว่าร้อยละ 13.43 (ร้อยละ 89.23 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 75.8, $p < 0.05$) อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

$$\text{แทนค่า ขนาดตัวอย่าง} \quad n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times 0.7 \times 0.3}{2 \times (0.27) (0.27)} = 12$$

สรุป กลุ่มละ 12 ราย

Alpha (α) 0.05, $Z(1-\alpha/2)$ 1.96

Beta (β) 0.1, Power ($1-\beta$) 0.8

$Z(1-\beta)$ 0.84

$P_{\text{exp}} = 0.83\%$; $P_{\text{control}} = 0.56\%$

Variance ของ proportion = $P_{\text{bar}} \times Q_{\text{bar}}$

$P_{\text{bar}} = (P_{\text{control}} + P_{\text{exp}}) / 2$

$Q_{\text{bar}} = 1 - P_{\text{bar}}$

จากการแทนค่าในสูตรทำให้ได้กลุ่มตัวอย่างจำนวน 12 คนต่อกลุ่ม
รวมกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มเป็นจำนวน 12 คน
คิด drop out ร้อยละ 10 จึงกำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างเป็นจำนวน **14** คน

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย (methods)

3.4.1 ขั้นตอนการจัดเตรียมยาและสุ่มตัวอย่าง

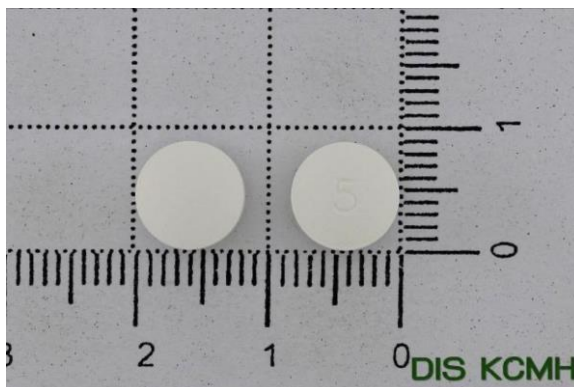
1. จัดเตรียม ยาและยาหลอก โดยบรรจุลง แคปซูลเบอร์ 0 แบบไม่บดเม็ดยา ใช้น้ำตาลแล็กโตส (lactose) ในการอัดเม็ดยา ซึ่งจัดทำโดยแผนก เภสัชกรรมฝ่ายผลิต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยติดต่อเริ่มผลิตยาหลังจากได้รับการรับรอง จากคณะกรรมการจริยธรรมฯ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแล้ว ยาและยาหลอก มี 3 ชนิด ดังนี้

- 1) Dexamethasone 4 mg ชื่อการค้า DEXASONE® ผลิตโดยบริษัท แลซแมน จำกัด ซึ่งอยู่ในบัญชียาของ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในรูปแบบ capsule เบอร์ 0
- 2) Olanzapine 5 mg ชื่อการค้า OLAPIN® ผลิตโดยบริษัท ยูนิซัน จำกัด ซึ่งอยู่ในบัญชียาของ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในรูปแบบ capsule เบอร์ 0
- 3) Placebo ในรูปแบบ capsule เบอร์ 0

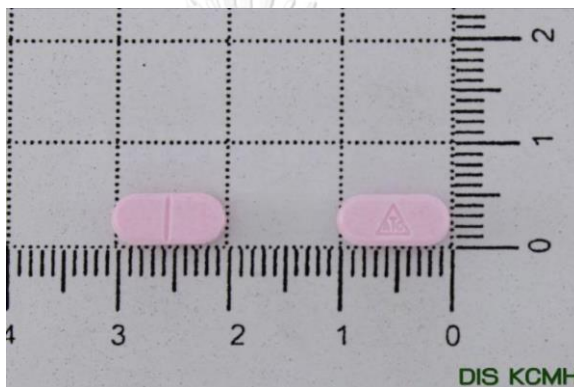
รูปภาพที่ 2 รูปแสดง capsule เบอร์ 0



รูปภาพที่ 3 รูปแสดง เม็ดยา olanzapine



รูปภาพที่ 4 รูปแสดง เม็ดยา dexamethasone



2. ใช้การสุ่มตัวอย่างว่าจะได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนในสูตรใดก่อน randomization โดยวิธี block of 4 โดย ผู้ช่วยวิจัย สร้างรายชื่อการสุ่ม (randomization list) จากทาง <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> ผู้ดำเนินการวิจัยจะไม่ได้มีส่วนร่วมในการสร้างรายชื่อสุ่ม และ ผู้ดำเนินการวิจัยและผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าได้สุ่มเข้ากลุ่มไหน
3. ผู้ช่วยวิจัยจัดเตรียมยาปิดผนึกใส่ซองทึบ แล้วให้ เรียงลำดับหมายเลข randomization list ซึ่งผู้ดำเนินการวิจัยจะไม่มีส่วนร่วมในการจัดยา

3.4.2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. แจ้งข้อมูลให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบถึงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่จะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมงานวิจัย
2. ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะถูกซักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบข้อมูลบันทึก เพื่อประเมิน เกณฑ์ในการเข้าร่วม และคัดออกจากการศึกษา พร้อมเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

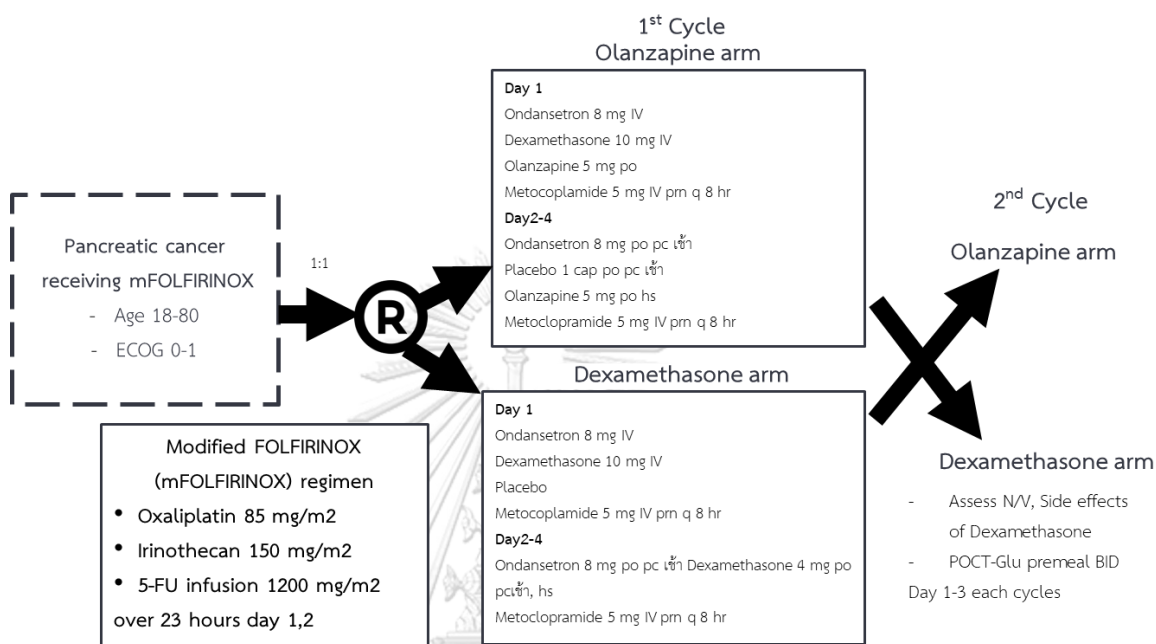
3. หลังจากเซ็นใบยินยอม ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับแบบสอบถาม บันทึกอาการคลื่นไส้อาเจียนด้วยตนเอง และผลข้างเคียงอื่นๆ โดยให้ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทำหลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยจะบันทึกในช่วงระยะเวลาในช่วงที่ให้ยาเคมีบำบัด และหลังกลับบ้าน โดยผู้วิจัยจะอธิบายวิธีบันทึกข้อมูล โดยผู้วิจัยจะเก็บแบบบันทึกในการให้ยาครบถ้วน
4. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะถูกสุ่มเข้ากลุ่มว่าจะได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนในสูตรใดก่อน ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนตาม protocol ที่ถูกสุ่ม ในรอบแรกของการได้รับยาเคมีบำบัด

กลุ่มทดลอง (intervention protocol)	กลุ่มควบคุม
<p>วันที่ 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ondansetron 8 mg IV - Dexamethasone 10 mg IV - Olanzapine 5 mg po <p>ก่อนจะได้รับยาเคมีบำบัด 30 นาที</p>	<p>วันที่ 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ondansetron 8 mg IV - Dexamethasone 10 mg IV - Placebo 1 tab po <p>ก่อนจะได้รับยาเคมีบำบัด 30 นาที</p>
<p>วันที่ 2 -4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ondansetron 8 mg po hs - Placebo 1 cap po pc เช้า - Olanzapine 5 mg po hs 	<p>วันที่ 2-4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ondansetron 8 mg po hs - Dexamethasone 5 mg po bid เช้า, ก่อนนอน

5. ระหว่างอยู่โรงพยาบาลผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการจดบันทึกอาการคลื่นไส้และอาเจียน และการได้รับ ยาช่วยเหลือน้ำเกลือคลื่นไส้อาเจียน (rescue antiemetic drug) โดยจะได้รับเป็น metoclopramide 10 mg IV เวลาคลื่นไส้อาเจียน โดยให้ซ้ำ ได้ ทุก 8 ชั่วโมง และจะมีการตรวจระดับน้ำตาลในเลือด (Serum Fasting Glucose และ HbA1C) ตอนเปิดเส้นให้ยา ก่อนให้ยาเคมีบำบัดและเจาะระดับน้ำตาลปลายนิ้ว อย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง ช่วงก่อนอาหารมื้อเช้าและมื้อเย็น ระหว่างนอนโรงพยาบาล หากมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกิน 180 จะมีการให้ insulin เพิ่มเติมเพื่อรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงขณะนอนโรงพยาบาล
6. หลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัดแล้ว ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับแบบสอบถามอาการเรื่องการคลื่นไส้และ อาเจียน และการใช้ rescue antiemetic drug และผลข้างเคียงอื่นๆ ทางโทรศัพท์ 1 ครั้ง หลังได้ยา ครบ มากกว่า 120 ชั่วโมง โดยยา rescue antiemetic drug ที่ได้รับเป็น home

medication จะเป็น metoclopramide (10 mg) 1 tab รับประทานเวลามีคลื่นไส้อาเจียน โดย รับประทานซ้ำ ได้ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งเป็นไปตาม มาตรฐานในการให้ยาเคมีบำบัด

รูปภาพที่ 5 แผนผังการดำเนินการวิจัย



7. ในรอบถัดไปของการให้ยาเคมีบำบัดผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้ถูก crossed over ไปใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนอีกกลุ่มหนึ่ง โดยทำซ้ำ ข้อ 4-6 ก่อนเริ่มยาในรอบถัดไป ยาเคมีบำบัดทั้ง 2 รอบ จะให้ในรูปแบบผู้ป่วยใน โดย ระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัดครั้งที่หนึ่งและครั้งที่สองห่างกัน 2 สัปดาห์

8. หลังจากได้รับยาครบ 2 รอบ การให้ยาป้องกันคลื่นไส้อาเจียน จะเป็นแนวทางตามความเห็นของแพทย์เจ้าของไข้

3.4.3 ขั้นตอนการเก็บข้อมูลและการวัด (observation and measurement)

3.4.3.1 เก็บข้อมูลประชากรพื้นฐาน (baseline characteristic) ได้แก่ อายุ, เพศ, ECOG performance status, น้ำหนัก, พื้นผิวร่างกาย (body surface area), โรคประจำตัว, ประวัติโรคเบาหวาน, ระดับน้ำตาลในเลือด (fasting blood glucose), ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C), ประวัติการดื่มสุรา, ประวัติการเมาพะอานะ (motion sickness), ระยะของโรค, เป้าหมายของการรักษา, ตำแหน่งของการแพร่กระจาย (ถ้ามี), ประวัติการใส่ stent, ระดับ CA 19-9

3.4.3.2 เก็บข้อมูลผลลัพธ์หลัก (primary outcome)

อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน (complete response of vomiting) ในช่วง 0-120 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัดของกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนซึ่งประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX และกลุ่มควบคุม ที่ได้สูตรยามาตรฐานที่มี dexamethasone ในวันที่ 2-4

3.4.3.3 เก็บข้อมูลผลลัพธ์รอง (secondary outcome)

- อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการคลื่นไส้ (complete response of nausea) และ อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน (complete response of vomiting) ในช่วง 24 ชั่วโมง และ 24 -120 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัด ของกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX และกลุ่มควบคุม ที่ได้สูตรยามาตรฐานที่มี dexamethasone ในวันที่ 2-4
- อัตราการควบคุมได้สมบูรณ์ (complete controlled) ของการคลื่นไส้อาเจียนในช่วง 0-24, 24-120 และ 0-120 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัด ของกลุ่มที่ได้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนซึ่งประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ยา dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX และกลุ่มควบคุม ที่ได้สูตรยามาตรฐานที่มี dexamethasone ในวันที่ 2-4
- Visual analog scale ตามระดับที่ผู้ป่วยมีอาการอาเจียน ทั้งในช่วง acute, delayed และ overall phase
- ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่เกิดจากยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน
- อัตราการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารสูงเกิน 180 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในระหว่างที่รับยาเคมีบำบัด โดยวัดด้วยวิธี POC-Glucose
- ความชื่นชอบของผู้ป่วยระหว่างสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน 2 กลุ่ม (Patient preference)

3.5 การรวบรวมข้อมูล (data collection)

เก็บข้อมูล หอผู้ป่วยเคมีบำบัด หน่วยอายุรกรรมมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ผู้จัดสรรรายชื่อ randomization number คือ ผู้ช่วยวิจัย โดย ผู้ดำเนินการวิจัยไม่มีส่วนร่วม
ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.6 ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitation)

การศึกษาแบบ cross-over ในการวิจัยที่ศึกษาเรื่องเกิดคลื่นไส้หรืออาเจียน จากยาเคมี
บำบัด ผลการศึกษา อาจจะได้รับผลกระทบจาก time varying confounders อาการคลื่นไส้อาเจียน
โดยทั่วไป หากไม่มีการปรับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนหรือยาเคมีบำบัด อาการคลื่นไส้อาเจียนจาก
ยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้น มักจะใกล้เคียงเดิมในรอบของการให้ยาเคมีบำบัดแต่ละรอบ อย่างไรก็ตาม หาก
ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนตั้งแต่รอบการให้ยาเคมีบำบัดที่ 1 อาจมีผลให้เกิดภาวะ anticipatory
nausea and vomiting จากประสบการณ์การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในรอบ
ก่อนๆ หรือหากมีการปรับขนาดยาเคมีบำบัดในรอบการรักษาที่ 2 อาจส่งผลให้โอกาสการเกิดการ
คลื่นไส้อาเจียนลดลงได้ ผู้ทำการวิจัยได้พยายามควบคุม time varying confounding factors โดย
ถ้าผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้หรืออาเจียนรุนแรงมากกว่า grade 2 ตาม CTCAE แล้วจะถูกขุดออกจาก
การศึกษา

3.7 ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations)

ก่อนเริ่มการศึกษา จะแจ้งให้ผู้เข้าร่วมการวิจัย ทราบข้อมูลเกี่ยวกับงานวิจัยอย่างครบถ้วน
ในแง่วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัย จะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่
อาจเกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมการวิจัย ให้ตัดสินใจ อย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
และเก็บข้อมูลในแบบบันทึกโดยไม่มีการระบุตัว ตัวถึงผู้เข้าร่วมการวิจัย และจะเก็บข้อมูลของ
ผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นความลับ ไม่เปิดเผยต่อบุคคลอื่น ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการรักษาที่เป็นตาม
มาตรฐาน จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การที่ไม่ให้ dexamethasone วันที่ 2-3 ไม่ได้มี
ประสิทธิภาพที่แย่กว่าสูตรที่มี dexamethasone และจะมีการตรวจเพิ่มเติมเท่าที่จำเป็น ซึ่งใน
งานวิจัยนี้จะมีการตรวจน้ำตาลปลายนิ้วเพิ่มเติมในช่วงของการได้ยาเคมีบำบัด

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)ตกออ/ฉ-

- Pearson Chi-square test, Fisher's exact test ในการวิเคราะห์ข้อมูลพารามิเตอร์แบบ dichotomous
- Paired t tests ใช้เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในข้อมูลพารามิเตอร์แบบ continuous (ถ้ามีการกระจายของข้อมูลแบบปกติ)
- Sign test, Wilcoxon signed-rank test ใช้เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในข้อมูลพารามิเตอร์แบบ continuous (ถ้ามีการกระจายของข้อมูลแบบไม่ปกติ)
- วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ IBM SPSS สำหรับ Windows เวอร์ชัน 29 สำหรับการทดสอบทั้งหมด
ค่า $P < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

3.9 การรับรองงานวิจัย(research approval)

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หมายเลข IRB 0517/65 วันที่ 15 พฤศจิกายน 2565 และได้ลงทะเบียนงานวิจัยใน Thai Clinical Trial Registration หมายเลข TCTR20230307001

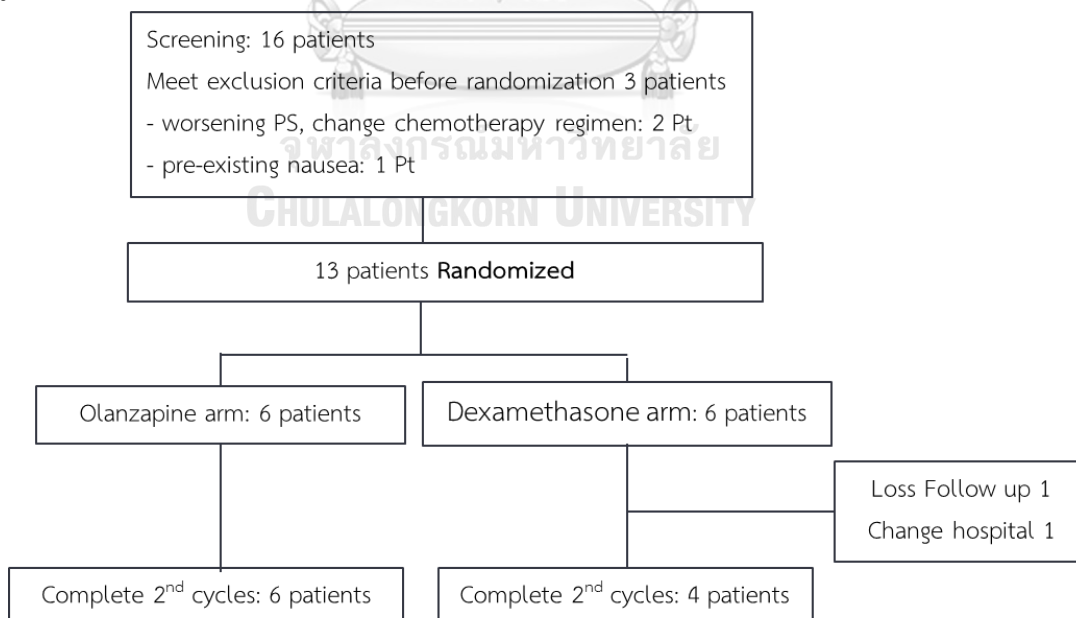
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา (population)

ผู้วิจัยได้เก็บรวบรวมอาสาสมัคร ตั้งแต่ 10 มกราคม 2566 ถึงวันที่ 30 พฤษภาคม 2566 มีผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ทั้งสิ้น 16 ราย ถูกคัดออก จากงานวิจัย 3 ราย เนื่องจาก ก่อนได้ยาเคมีบำบัด สภาพร่างกาย ECOG >2 มีการเปลี่ยนแปลงการ รักษา 2 ราย มีอาการคลื่นไส้อาเจียนก่อนได้รับยาเคมีบำบัด 1 ราย สรุปรวม โดยมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ การคัดเลือกเข้าวิจัย เข้าสู่กระบวนการสุ่มคัดเลือก 13 ราย

จากการสุ่มคัดเลือก มีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 อยู่กลุ่ม Olanzapine ก่อน 6 ราย อยู่กลุ่ม Dexamethasone 6 ราย มี ผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มที่ได้ dexamethasone ก่อน ที่ได้รับยา เคมีบำบัด ไม่ครบทั้ง 2 รอบ เนื่องจาก ขอย้ายไปรับการรักษาที่อื่น 1 รายและ ติดต่อไม่ได้ 1 ราย สรุปรวม ณ วันที่วิเคราะห์ผลการศึกษา มีผู้ป่วยได้ยาเคมีบำบัดครบทั้ง 2 รอบ ทั้งหมด 10 ราย ดังนั้น มีเหตุการณ์การใช้ยาวิจัย ที่นำมาวิเคราะห์ผล ทั้งหมด 20 เหตุการณ์ โดยสามารถสรุปได้ตามรูปภาพ ที่ 6

รูปภาพที่ 6 แผนผังแสดงการคัดเลือกประชากรที่นำมาวิเคราะห์ (consort diagram)



PS: performance status, Pt: patients

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (baseline characteristic)

ข้อมูลพื้นฐานของการศึกษานี้สามารถ นำมาสรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 2 โดย เนื่องจากงานวิจัยมีลักษณะเป็นการศึกษาแบบข้ามกลุ่ม (crossover study) ผู้ป่วยที่นำมาศึกษาทั้งสองกลุ่ม ที่ได้ยา olanzapine และ dexamethasone เป็นผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน จึงมีลักษณะพื้นฐานเหมือนกัน โดย เป็นเพศชาย เท่ากับ เพศหญิง (50%) มีอายุเฉลี่ย 64.2 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 53.93 กิโลกรัม ส่วนใหญ่ มีคะแนนประเมินสมรรถภาพร่างกาย ตาม Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) 1 คะแนน (80%) ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจาย (60%) ตำแหน่งของมะเร็งตับอ่อน ส่วนใหญ่อยู่ที่ส่วน tail ของตับอ่อน (50%) รองลงมา คือที่ head/uncinate process (20%) ตำแหน่งที่แพร่กระจายในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ 4 มีการแพร่กระจายไปที่ ตับ และเยื่อช่องท้อง (30%) มากที่สุด เป้าหมายของการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (70%) รองลงมาเป็นการให้ยาก่อนผ่าตัด (neoadjuvant) (20%) และ ให้ยาหลังผ่าตัด (adjuvant) (10%) มีประวัติโรคเบาหวานก่อนการวินิจฉัยโรคมะเร็ง (30%) มีผู้ป่วยที่มีผลเลือดที่มีค่าน้ำตาลในเลือด และน้ำตาลสะสมเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานโดยที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ทั้งสิ้น 3 ราย (30%) รวม ผู้ป่วยทั้งหมดที่มีภาวะเบาหวานที่ต้องได้รับการรักษาระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด 6 ราย (60%)

ตารางที่ 2 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (baseline characteristic)

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวน 10 คน
เพศ, จำนวน (%)	
- ชาย	5 (50%)
- หญิง	5 (50%)
อายุ (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	64.2 \pm 9.7
คะแนนประเมินสมรรถภาพร่างกาย ECOG, จำนวน (%)	
- 0	2 (20%)
- 1	8 (80%)
น้ำหนัก (กิโลกรัม) (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	53.93 \pm 13.6
พื้นที่ผิวร่างกาย (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1.56 \pm 0.2

ระยะของมะเร็ง, จำนวน (%)	
- ระยะที่ 3	4 (40%)
- ระยะที่ 4	6 (60%)
ตำแหน่งของมะเร็งตับอ่อน, จำนวน (%)	
- Head/Uncinate process	3 (30%)
- Body	2 (20%)
- Tail	5 (50%)
ตำแหน่งที่แพร่กระจาย, จำนวน (%)	
- ตับ	3 (30%)
- เยื่อช่องท้อง	3 (30%)
- ต่อม้ำเหลือง	1 (10%)
เป้าหมายของการรักษา, จำนวน (%)	
- ให้ยาก่อนผ่าตัด	2 (20%)
- ให้ยาหลังผ่าตัด	1 (10%)
- ให้ยาแบบประคับประคอง	7 (70%)
ประวัติการใส่สายระบายน้ำดี	2 (20%)
ประวัติโรคเบาหวานก่อนการวินิจฉัยโรคมะเร็ง	3 (30 %)
ระดับน้ำตาลในเลือด (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	163 \pm 56.8
ระดับน้ำตาลสะสม HbA1C (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	7.39 \pm 1.43
ประวัติการดื่มสุราเป็นประจำ, จำนวน (%)	2 (20%)
ประวัติอาการเมาจากการโดยสารยานพาหนะ, จำนวน (%)	2 (20%)

ECOG: Eastern Co-operation Oncology Group

4.3 ผลลัพธ์หลักของงานวิจัย: อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน (complete response of vomiting) ในช่วง 0-120 ชั่วโมง

จากการศึกษา พบว่า มีผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียนในทุก
ระยะ ช่วง 0-120 ชั่วโมง หลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่มที่ได้ olanzapine ทั้งหมด 2 ราย คิดเป็น

20% และในกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 3 ราย คิดเป็น 30% โดยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในแผนภาพที่ 7 และตารางที่ 3

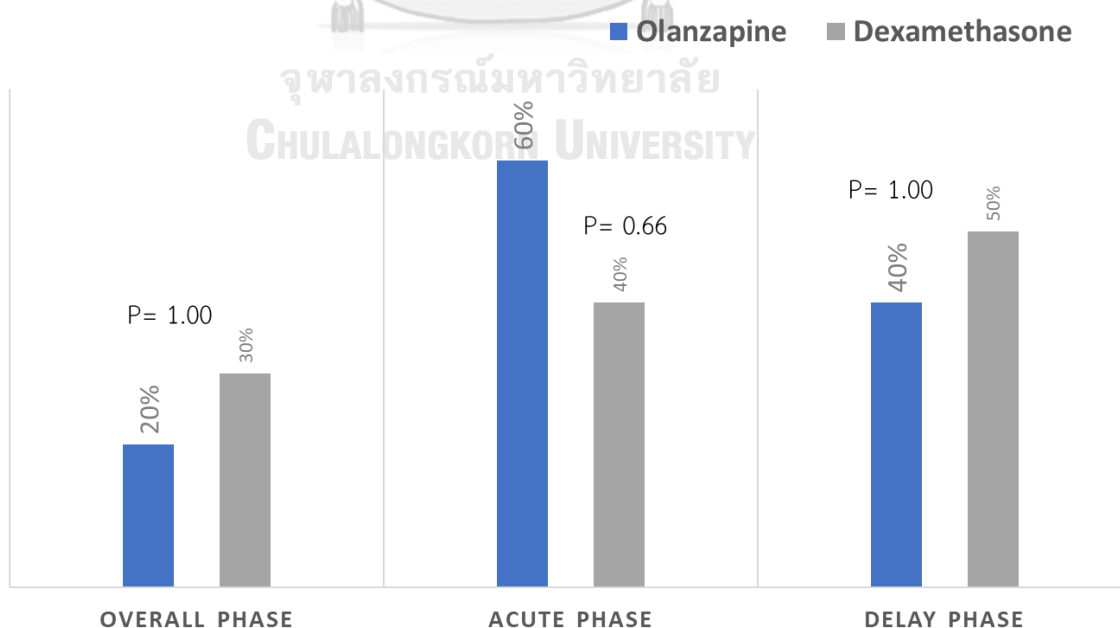
4.4 ผลลัพธ์รองของงานวิจัย

4.4.1 อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน ในแต่ละระยะ

ผู้ป่วยที่มี อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน ในระยะต้น ช่วงไม่เกิน 24 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่ม olanzapine มีทั้งหมด 6 ราย คิดเป็น 60% และในกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 4 ราย คิดเป็น 40% โดยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 0.66 ดังแสดงในแผนภาพที่ 7 และตารางที่ 3

ผู้ป่วยที่มี อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน ในระยะล่าช้า ช่วงตั้งแต่ 24-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่ม olanzapine มีทั้งหมด 4 ราย คิดเป็น 40% และในกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 5 ราย คิดเป็น 50% โดยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในแผนภาพที่ 7 และตารางที่ 3

รูปภาพที่ 7 แผนภูมิแท่งแสดงอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียน (complete response of vomiting) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม olanzapine และ กลุ่ม dexamethasone



4.4.2 อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการคลื่นไส้ ในแต่ละระยะ

ผู้ป่วยที่มี อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการคลื่นไส้ ในระยะต้น ช่วงไม่เกิน 24 ชั่วโมง หลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่ม olanzapine มีทั้งหมด 3 ราย คิดเป็น 30% และในกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 3 ราย คิดเป็น 30% โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในตารางที่ 3

ผู้ป่วยที่มี อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการคลื่นไส้ ในระยะล่าช้า ช่วงตั้งแต่ 24-120 ชั่วโมง หลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่ม olanzapine มีทั้งหมด 1 ราย คิดเป็น 10% และในกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 1 ราย คิดเป็น 10% โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในตารางที่ 3

ผู้ป่วยที่มี อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการคลื่นไส้ ในทุกระยะ ช่วง 0-120 ชั่วโมง หลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่มที่ได้ olanzapine ทั้งหมด 1 ราย คิดเป็น 10% และในกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 1 ราย คิดเป็น 10% โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในตารางที่ 3

4.4.3 การควบคุมสมบูรณ์ ในแต่ละระยะ

ผู้ป่วยที่มี การควบคุมสมบูรณ์ในระยะต้น ช่วงไม่เกิน 24 ชั่วโมง หลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่ม olanzapine มีทั้งหมด 3 ราย คิดเป็น 30% และในกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 2 ราย คิดเป็น 20% โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในตารางที่ 3

ผู้ป่วยที่มี การควบคุมสมบูรณ์ในระยะล่าช้า ช่วงตั้งแต่ 24-120 ชั่วโมง หลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 1 ราย คิดเป็น 10% และ ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม olanzapine มี การควบคุมสมบูรณ์ในระยะล่าช้า โดยสรุป ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันของ การควบคุมสมบูรณ์ใน ระยะล่าช้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในตารางที่ 3

ผู้ป่วยที่มี การควบคุมสมบูรณ์ ในทุกระยะ ช่วง 0-120 ชั่วโมง หลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่มที่ได้ dexamethasone มีทั้งหมด 1 ราย คิดเป็น 10% และ ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม olanzapine มี

การควบคุมสมบรูณ์ ในทุกระยะ โดยสรุป ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันของ การควบคุมสมบรูณ์ในทุก ระยะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตารางแสดงอัตราการตอบสนองสมบรูณ์ และการควบคุมสมบรูณ์
ระหว่างกลุ่ม olanzapine และ กลุ่ม dexamethasone

	กลุ่ม Olanzapine N = 10 (%)	กลุ่ม Dexamethasone N = 10 (%)	P-value
ทุกระยะ (Overall phase)			
อัตราการตอบสนองสมบรูณ์ของอาการอาเจียน	2 (20%)	3 (30%)	1.00
อัตราการตอบสนองสมบรูณ์ของอาการคลื่นไส้	1 (10%)	1 (10%)	1.00
การควบคุมสมบรูณ์	0 (0%)	1 (10%)	1.00
ระยะต้น (Acute phase)			
อัตราการตอบสนองสมบรูณ์ของอาการอาเจียน	6 (60%)	4 (40%)	0.66
อัตราการตอบสนองสมบรูณ์ของอาการคลื่นไส้	3 (30%)	3 (30%)	1.00
การควบคุมสมบรูณ์	3 (30%)	2 (20%)	1.00
ระยะล่าช้า (Delayed phase)			
อัตราการตอบสนองสมบรูณ์ของอาการอาเจียน	4 (40%)	5 (50%)	1.00
อัตราการตอบสนองสมบรูณ์ของอาการคลื่นไส้	1 (10%)	1 (10%)	1.00
การควบคุมสมบรูณ์	0 (0%)	1 (10%)	1.00

4.4.4 มาตรวัดอาการคลื่นไส้ทางสายตา (Visual analog scale of nausea)

มีผู้ป่วยที่ได้ประเมินแบบบันทึกอาการคลื่นไส้ ทั้งหมด 20 ใบ โดย ในระยะต้น กลุ่ม olanzapine มีค่ามัธยฐานของมาตรวัดอาการคลื่นไส้ทางสายตา เท่ากับ 2.5 ส่วนกลุ่ม dexamethasone มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.0 ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.67)

ส่วนในระยะล่าช้า กลุ่ม olanzapine มีค่ามัธยฐานของมาตรวัดอาการคลื่นไส้ทางสายตา เท่ากับ 4.0 ส่วนกลุ่ม dexamethasone มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.0 เช่นกัน ซึ่ง ไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 4 ตารางแสดงค่ามัธยฐานของมาตรวัดอาการคลื่นไส้อาเจียนทางสายตา

มาตรวัดอาการคลื่นไส้ทางสายตา, median (interquartile range)	Olanzapine arm	Dexamethasone arm	P-value
ระยะต้น (Acute phase)	2.5 (0-6.5)	4.0 (0-7.25)	0.67
ระยะล่าช้า (Delayed phase)	4.0 (2.5-5.0)	4.0 (2.75-6.5)	0.24

หมายเหตุ เนื่องจากการกระจายของข้อมูล VAS แบบไม่ปกติ (ไม่เป็นไปตาม normal distribution) จึง ใช้ Wilcoxon signed-rank test ในการแปลผล

4.4.5 ผลข้างเคียงของยาที่น่าสนใจ (Specific adverse event)

ผลข้างเคียงของยาที่น่าสนใจ ในการศึกษาได้แก่ อาการง่วงนอนมากผิดปกติ (hypersomnolence) ,อาการท้องผูก และ กลุ่มอาการจากสมองส่วนนอกปิรามิด (extrapyramidal symptoms) โดยผลการศึกษาเป็นดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลข้างเคียงของยาที่น่าสนใจ

ผลข้างเคียงของยาที่น่าสนใจ, n (%)	Olanzapine N = 10 (%)	Dexamethasone N = 10 (%)	P value
อาการง่วงนอนมากผิดปกติ	7 (70%)	7 (70%)	1.00
อาการท้องผูก	2 (20%)	2 (20%)	1.00
กลุ่มอาการจากสมองส่วนนอกปิรามิด (extrapyramidal symptoms)	0	0	1.00

อาการง่วงนอนมากผิดปกติ (hypersomnolence) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดย มีอาการทั้งหมด 7 คน ในแต่ละกลุ่ม คิดเป็น 70% (p-value = 1.00)

อาการท้องผูก พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดย มีอาการทั้งหมด 2 คน ในแต่ละกลุ่ม คิดเป็น 20% (p-value = 1.00)

กลุ่มอาการจากสมองส่วนนอกปิรามิด (extrapyramidal symptoms) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดย ไม่พบการเกิดอาการจากสมองส่วนนอกปิรามิดเลยในทั้ง 2 กลุ่ม (p-value = 1.00)

ทั้งนี้ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นทั้งหมด ไม่พบผลข้างเคียงระดับรุนแรงเกินระดับ 2 ในทั้ง 2 กลุ่ม

4.4.6 ภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัด

จากการศึกษา พบว่า มีคนไข้ที่มีภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัด (ค่า POCT-Glucose ≥ 180) ในกลุ่ม olanzapine ทั้งหมด 8 คน คิดเป็น 80% ส่วนในกลุ่ม dexamethasone มีคนไข้ที่มี ภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งหมด 10 คน คิดเป็น 100% โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 0.47 โดย ค่าเฉลี่ยของ POCT-Glucose ในกลุ่ม olanzapine อยู่ที่ 201 ส่วนในกลุ่ม dexamethasone มีค่าเฉลี่ยของ POCT-Glucose อยู่ที่ 244.5 ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 0.45 ดังแสดงในตารางที่ 6

ในระหว่างการใช้ยาเคมีบำบัด มีการรักษาภาวะน้ำตาลสูง ด้วยอินซูลินแบบออกฤทธิ์ระยะสั้นฉีดทางใต้ผิวหนัง โดยในกลุ่ม olanzapine มีผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด insulin เพิ่ม 8 คน คิดเป็น 80% ส่วนในกลุ่ม dexamethasone มี ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด insulin เพิ่ม 9 คน คิดเป็น 90% โดย ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value อยู่ที่ 1.00 ดังแสดงในตารางที่ 6

จากการศึกษา พบคนไข้ 1 ราย ในกลุ่ม dexamethasone มี POCT-Glucose ≥ 450 แต่ ไม่ได้มีภาวะฉุกเฉินจากระดับน้ำตาลในเลือดสูง นอกจากนี้ มีคนไข้ 3 รายที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวานมาก่อนจึงมีการปรับยาเบาหวาน เพิ่มเติมระหว่างรอบของยาเคมีบำบัดและได้รับยาอินซูลิน และยาเบาหวานแบบรับประทาน ต่อเนื่อง

ตารางที่ 6 ตารางแสดงข้อมูลการเกิดภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัด

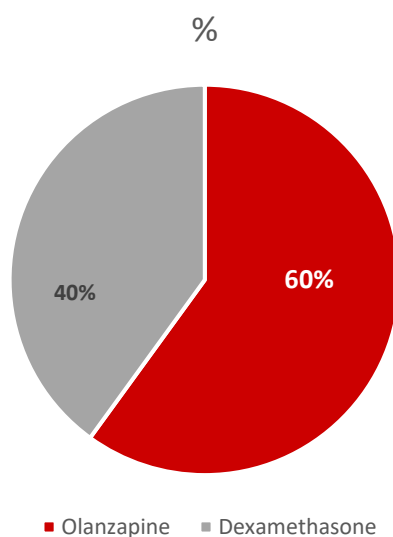
	Olanzapine N = 10 (%)	Dexamethasone N = 10 (%)	P-value
ค่าเฉลี่ย POCT-Glucose (\pm SD)	201.1 \pm 62.5	244.5 \pm 78.2	0.45
ค่า POCT-Glucose ≥ 180	8 (80%)	10 (100%)	0.47
ค่า POCT-Glucose ≥ 250	7 (70%)	7 (70%)	1.00
ค่า POCT-Glucose ≥ 450	0 (0%)	1 (10%)	1.00

มีการให้ insulin short acting เพิ่มขึ้นได้ ยา	8 (80%)	9 (90%)	1.00
--	---------	---------	------

4.4.7 ความชื่นชอบของผู้ป่วย (Patient preference)

ในการศึกษาครั้งนี้ ได้มีการสอบถามความชื่นชอบของผู้ป่วยที่ได้รับยา olanzapine หรือยา dexamethasone ครบทั้ง 2 รอบของยาเคมีบำบัด โดยพบว่าส่วนใหญ่ มีความชื่นชอบ กลุ่ม olanzapine มากที่สุด 6 ราย คิดเป็น 60% ดังแผนภาพที่ 8

รูปภาพที่ 8 แผนภูมิวงกลมแสดงความชื่นชอบของผู้ป่วย



บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษา พบว่า สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ไม่สามารถป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้ดีกว่า สูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX จากผลลัพธ์หลักของการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียนในทุกๆระยะ ช่วง 0-120 ชั่วโมง หลังได้ยาเคมีบำบัด ของกลุ่มที่ได้ olanzapine ทั้งหมด 2 ราย คิดเป็น 20% และในกลุ่ม dexamethasone มีทั้งหมด 3 ราย คิดเป็น 30% โดยไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึง ผลลัพธ์รองของการศึกษา อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของภาวะคลื่นไส้อาเจียนในแต่ละระยะ และอัตราการควบคุมสมบูรณ์ของทั้ง 2 กลุ่ม ก็ ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มที่ได้ olanzapine มีแนวโน้มที่จะมีภาวะน้ำตาลสูงระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดต่ำกว่า กลุ่มที่ได้ dexamethasone แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นกัน

สาเหตุที่ทำให้ผลการศึกษา ไม่เป็นไปตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ คาดว่าอาจเกิดจาก สาเหตุดังต่อไปนี้

- 1) อัตราการตอบสนองสมบูรณ์ของอาการอาเจียนในทุกๆระยะ ในทั้ง 2 กลุ่ม ค่อนข้างต่ำ แสดงให้เห็นว่า สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน มาตรฐานเดิมอาจไม่เพียงพอ ในยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX เช่นเดียวกับ การใช้สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่นำมาศึกษาซึ่งประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด
- 2) จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา อาจมีจำนวนน้อยเกินไป ทำให้ไม่สามารถ เห็นผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ
- 3) สูตรเคมีบำบัดที่แตกต่างจากการศึกษาเดิม จากการศึกษาเดิม (18, 19) สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ไม่มี dexamethasone มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการอาเจียน ในผู้ป่วยที่ได้รับ ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับปานกลางและระดับสูง

ที่ดีกว่า และไม่ด้อยกว่า สูตรที่มี dexamethasone ซึ่งในการศึกษาเหล่านั้น มี สูตรยาเคมีบำบัดที่มี oxaliplatin แต่ไม่มีสูตรเคมีบำบัด modified FOLFIRINOX รวมอยู่ด้วย

- 4) สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ไม่มี dexamethasone ที่แตกต่างกัน จากการศึกษาเดิม (19) ที่ใช้ palonosetron แทน dexamethasone ซึ่ง palonosetron เป็น serotonin receptor antagonist ที่มีความสามารถจับกับ 5-HT₃ ได้ดี และมียาครึ่งชีวิตประมาณ 40 ชั่วโมง ซึ่งยาวนานกว่ายาในกลุ่มเดียวกันตัวอื่นๆ ซึ่ง ต่างจากการศึกษาที่สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด

จากการศึกษานี้ พบว่า อุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียง อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ในรพ จุฬาลงกรณ์ สูงกว่าในผลการศึกษาเดิม โดยมีอุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้อยู่ที่ 90% และ อุบัติการณ์ของอาการอาเจียน อยู่ที่ 75% สูงกว่าในการศึกษาเดิม (11) ที่ศึกษาการให้ยา modified FOLFIRINOX แบบตามหลังการผ่าตัด (adjuvant) ซึ่งพบว่ามีอุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้อยู่ที่ 78.9 % และ อุบัติการณ์ของอาการอาเจียน อยู่ที่ 45.6% สาเหตุที่ทำให้ผลอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียง อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ในรพ จุฬาลงกรณ์สูงกว่าในการศึกษาเดิม อาจอธิบายได้จาก การที่ผลข้างเคียงในเรื่องอาการคลื่นไส้อาเจียน เป็นจุดมุ่งหมายหลักของการศึกษา ทำให้คนไข้ใส่ใจติดตามอาการในเรื่องอาการคลื่นไส้อาเจียนมากขึ้น และจากการศึกษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 70% ของผู้ป่วยทั้งหมด เป็น ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนในระยะแพร่กระจาย ต่างจากการศึกษาเดิมที่เป็นมะเร็งตับอ่อนในระยะต้น ซึ่งอาจจะมีสมรรถภาพร่างกายที่ดีกว่า เมื่อพิจารณาจากอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียง อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX ในรพ จุฬาลงกรณ์ที่ค่อนข้างสูง สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนของยาเคมี modified FOLFIRINOX อาจจะต้องมีการปรับปรุงพัฒนาต่อไปเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของคนไข้

ในส่วนของผลข้างเคียงจากยา สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด เมื่อเปรียบเทียบกับ สูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัด นั้น ผลข้างเคียงในเรื่องของอาการง่วงนอนมากผิดปกติ (hypersomnolence) ,อาการท้องผูก และ กลุ่มอาการจากสมองส่วนนอกปิรามิด (extrapyramidal symptoms) พบว่า ไม่ได้มีความแตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า (22) ที่เปรียบเทียบ สูตรที่ประกอบไป

ด้วย olanzapine กับ placebo ซึ่งก็ไม่พบว่าผลข้างเคียงในเรื่องของอาการง่วงซึมผิดปกติที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้จากผลข้างเคียงของยา olanzapine

สำหรับ อุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัด พบว่า ในกลุ่ม olanzapine มีอุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัด ต่ำกว่า กลุ่ม dexamethasone รวมถึง มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่ม dexamethasone ที่มีค่า POCT-Glucose HIGH > 450 แต่ไม่มีภาวะฉุกเฉินจากน้ำตาลในเลือดสูงและ ไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งก็เป็นไปตามสมมติฐานของการศึกษา รวมถึง ผู้ป่วยในกลุ่ม dexamethasone ได้รับการรักษาภาวะน้ำตาลสูงระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดด้วยยาอินซูลินแบบออกฤทธิ์ระยะสั้นเสริม เป็นจำนวนมากกว่า กลุ่ม olanzapine อย่างไรก็ตามการเก็บข้อมูลในเรื่องของการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงระหว่างการนอนโรงพยาบาลรับยาเคมีบำบัด ไม่ได้กำหนดแนวทางการรักษาในอินซูลินเสริมที่ชัดเจน โดยผู้ที่พิจารณาในการให้ยาอินซูลินแบบออกฤทธิ์ระยะสั้นเสริมระหว่างให้ยาเคมีบำบัดอาจจะเป็นผู้วิจัย อาจารย์เจ้าของไข้หรือ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดที่ประจำหอผู้ป่วยเคมีบำบัดก็ได้ และอาจมีการปรับยารักษาโรคเบาหวานแบบกลับบ้านเพิ่มเติมได้หากมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อเนื่องตลอด และมีค่าน้ำตาลสะสมที่เกินเกณฑ์ควบคุม ซึ่งมีผู้ที่ได้รับการปรับยารักษาโรคเบาหวานแบบกลับบ้านเพิ่มเติม จำนวน 2 ราย แต่ในรอบที่มารับยาเคมีบำบัดรอบที่ 2 หลังจากปรับยาเบาหวาน คนไข้ทั้ง 2 รายนี้ก็ยังมียาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงระหว่างได้ยาเคมีบำบัด

ความชื่นชอบของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม olanzapine และ dexamethasone พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ชื่นชอบกลุ่ม olanzapine มากกว่า กลุ่ม dexamethasone โดยความชื่นชอบในการศึกษาเป็น ความชื่นชอบโดยรวม ทั้งในเรื่องอาการคลื่นไส้ อาเจียน และอาการอื่นๆ เช่น อาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ผลข้างเคียงอื่นๆของยาเคมีบำบัด ซึ่ง จากการประเมินผู้ป่วยในส่วนของความชื่นชอบไม่ได้แยกย่อยปัจจัยเหล่านี้

จากผลการอภิปรายเบื้องต้น พบว่า การให้ olanzapine แทน dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด modified FOLFIRINOX ไม่ได้มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่เหนือกว่า สูตรยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่มี dexamethasone ในวันที่ 2-4 แต่จากผลการศึกษา ผลของการป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนดูไม่ได้มีความแตกต่างกันมากนัก รวมทั้งผลข้างเคียงอื่นๆดูไม่ได้มีความแตกต่างกัน แต่สูตรที่ใช้ olanzapine มีอุบัติการณ์การเกิด

น้ำตาลในเลือดสูงต่ำกว่า จึงอาจจะพิจารณาใช้ได้ในคนที่ปัญหาเบาหวานที่คุมไม่ได้ หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา dexamethasone

5.2 สรุปผล

สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ไม่สามารถป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้ดีกว่า สูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX แต่มีแนวโน้มที่จะมีภาวะน้ำตาลสูงระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดต่ำกว่า สูตรยา ondansetron และ dexamethasone ในวันที่ 1-4 และผลข้างเคียงอื่นๆไม่มีความแตกต่างกัน จึงอาจพิจารณาเป็นตัวเลือกในการรักษาได้

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

ข้อดีของการศึกษานี้ คือเป็นการศึกษาทดลองแบบ randomized controlled trial มีการสุ่มคนใช้ในการได้รับสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในแต่ละรอบ ซึ่งปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่ออาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดคือ รอบของการให้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยบางรายจะมีการคลื่นไส้อาเจียนมากที่สุดในรอบแรกๆ การสุ่มผู้ป่วยเข้าแต่ละกลุ่มการศึกษาจึงน่าจะช่วยแก้ปัญหาลดเรื่องของ อคติจากการเลือก (selection bias) ได้ นอกจากนี้ในการศึกษายังมีการใช้ยาหลอก และการปกปิดทั้งสองฝั่ง (double-blind) ซึ่งทั้งผู้ทำวิจัย เจ้าหน้าที่บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วยจะไม่ทราบว่า ผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มการศึกษากลุ่มใดในแต่ละรอบของการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งลดอคติในการประเมินผล (detection bias) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในการศึกษานี้มีการประเมินในเรื่อง อาการคลื่นไส้ และความขึ้นชอบของแต่ละสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด และการศึกษานี้ ทำเป็นการศึกษาแบบข้ามกลุ่ม (cross-trial study) ซึ่งในทั้ง 2 กลุ่มที่ทำการศึกษาจะเป็นผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน มีลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เหมือนกัน ลดปัญหาในเรื่องของตัวแปรกวนอื่นๆ (confounding factors) และสามารถวัดผลเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มได้ทั้งในเรื่องของความขึ้นชอบ และผลข้างเคียงต่าง เช่นอาการง่วงซึมมากผิดปกติ ซึ่งการแปลผลค่อนข้างขึ้นอยู่กับแต่ละบุคคล สุดท้าย การศึกษานี้ยังเป็นการศึกษาที่ศึกษาเฉพาะในเรื่องของอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

สูตร modified FOLFIRINOX และศึกษาในเรื่องของอุบัติการณ์การเกิดน้ำตาลในเลือดสูงระหว่างยาเคมีบำบัดซึ่งยังไม่เคยมีคนทำมาก่อน และ ทำให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับ ยาเคมีบำบัด modified FOLFIRINOX ในเวชปฏิบัติจริงในเวิร์ดเคมีบำบัดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ว่ามีอุบัติการณ์การเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนและ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมากน้อยแค่ไหน

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

ข้อดีของการศึกษานี้ คือ จำนวนคนไข้ modified FOLFIRINOX ที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนน้อย คิดเป็น 70% ของขนาดตัวอย่างที่วางแผนไว้ ซึ่งขนาดตัวอย่างที่วางแผนอาจจะไม่มากพอที่จะสามารถพิสูจน์ให้เห็นถึงความเหนือกว่าของประสิทธิภาพของการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน ในเรื่องของการรับการรักษาอยู่ในการศึกษาต่อเนื่อง มีผู้ป่วยในกลุ่ม dexamethasone ที่ loss follow up ไป 2 รายมากกว่าในกลุ่ม olanzapine อาจทำให้ผลลัพธ์ของการศึกษา มีผลกระทบจาก อาการคลื่นไส้อาเจียนจากการเรียนรู้ (anticipatory effect) ซึ่งจากจำนวนคนไข้ที่น้อย ทำให้ไม่สามารถแปลผลได้ ว่า อาการคลื่นไส้อาเจียนจากการเรียนรู้ (anticipatory effect) มีผลมากน้อยเพียงใด อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้ทำการคัดกลุ่มคนไข้ที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนตั้งแต่ระดับที่สองขึ้นไปออกจากการศึกษา เพื่อลดผลกระทบจากภาวะนี้ นอกจากนี้ ในเรื่องของการแปลผลภาวะน้ำตาลในเลือดสูงระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด อาจได้รับผลจากการปรับยาเบาหวานในระหว่างรอบของยาเคมีบำบัด ซึ่งเดิมผู้วิจัยอนุญาตให้มีการปรับยาได้ โดย จากการศึกษพบว่ามีการปรับยาเบาหวานในผู้ป่วยระหว่างรอบยาเคมีบำบัดอยู่ 2 ราย แต่ ผู้ป่วยทั้ง 2 รายนั้น มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดทั้ง 2 รอบของการให้ยาไม่แตกต่างกัน และ จากการศึกษา ไม่ได้กำหนดแนวทางการให้อินซูลินที่ชัดเจนเมื่อเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โดยผู้ตัดสินใจให้อินซูลินอาจเป็นผู้วิจัย แพทย์เจ้าของไข้ หรือ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดที่ประจำหอผู้ป่วยเคมีบำบัดก็ได้ ทำให้แนวทางการให้อินซูลินอาจมีความแตกต่างกันในแต่ละคน

5.5 ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษา พบว่า สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่ประกอบด้วยยา olanzapine, ondansetron และ dexamethasone โดยไม่ใช้ dexamethasone ในวันที่ 2-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ไม่สามารถป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้ดีกว่า สูตรยา ondansetron และ

dexamethasone ในวันที่ 1-4 ของรอบยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งในอนาคตอาจทำการศึกษาปรับปรุง ประสิทธิภาพของสูตรยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนโดยอาจทำการศึกษาในประชากรขนาดใหญ่ขึ้น และ วัดผลเรื่องการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โดยจัดทำ แนวทางที่ชัดเจนมากขึ้น และจาก อุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ค่อนข้างสูง อาจพิจารณาพัฒนาสูตรการให้ยาป้องกันอาการ คลื่นไส้อาเจียนให้ดีขึ้น โดยอาจพิจารณาเพิ่ม dexamethasone ในคนที่ไม่ได้มีปัญหาภาวะน้ำตาลใน เลือดสูง หรือ พิจารณาเพิ่มยาแก้อาเจียนชนิดอื่นๆ เช่น NK1 antagonist เพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิต ของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร modified FOLFIRINOX



บรรณานุกรม

1. Pizzato M, Turati F, Rosato V, La Vecchia C. Exploring the link between diabetes and pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19(8):681-7.
2. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol.* 2021;27(30):4939-62.
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(19):1817-25.
4. Tong H, Fan Z, Liu B, Lu T. The benefits of modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer and its induced adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):8666.
5. Mahaseth H, Brucher E, Kauh J, Hawk N, Kim S, Chen Z, et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2013;42(8):1311-5.
6. Shinohara A, Ikeda M, Irisawa A, Kobayashi M, Udagawa R, Funazaki H, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced pancreatic cancer receiving modified FOLFIRINOX. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(4_suppl):344-.
7. National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis (Version 2.2023) [updated June 29,2023. Available from:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
8. PRESCRIBING INFORMATION ZOFTRAN - Food and Drug Administration [updated June 29,2023. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020007s040,020403s018lbl.pdf.
9. PRESCRIBING INFORMATION Olazapine - Food and Drug Administration [updated June 29,2023. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020592s062021086s040021253s048lbl.pdf.

10. PRESCRIBING INFORMATION Metocloplamide - Food and Drug Administration
[updated June 29,2023. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/017854s062lbl.pdf.
11. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al.
FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*.
2018;379(25):2395-406.
12. Silvestris N, Brunetti AE, Russano M, Nardulli P. Optimal control of nausea and
vomiting with a three-drug antiemetic regimen with aprepitant in metastatic pancreatic
cancer patients treated with first-line modified FOLFIRINOX. *Support Care Cancer*.
2013;21(11):2955-6.
13. Li X, Ma T, Zhang Q, Chen Y-G, Guo C-X, Shen Y-N, et al. Modified-FOLFIRINOX in
metastatic pancreatic cancer: A prospective study in Chinese population. *Cancer*
Letters. 2017;406:22-6.
14. 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. *Br J Cancer*. 2006;94(7):1011-5.
15. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes,
Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103-10.
16. Jeong Y, Han HS, Lee HD, Yang J, Jeong J, Choi MK, et al. A Pilot Study
Evaluating Steroid-Induced Diabetes after Antiemetic Dexamethasone Therapy in
Chemotherapy-Treated Cancer Patients. *Cancer Res Treat*. 2016;48(4):1429-37.
17. Han HS, Park JC, Park SY, Lee KT, Bae SB, Kim HJ, et al. A Prospective
Multicenter Study Evaluating Secondary Adrenal Suppression After Antiemetic
Dexamethasone Therapy in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Korean South
West Oncology Group Study. *Oncologist*. 2015;20(12):1432-9.
18. Okada Y, Oba K, Furukawa N, Kosaka Y, Okita K, Yuki S, et al. One-Day Versus
Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of
Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual
Patient Data-Based Meta-Analysis. *Oncologist*. 2019;24(12):1593-600.

19. van der Vorst M, Toffoli EC, Beusink M, van Linde ME, van Voorthuizen T, Brouwer S, et al. Metoclopramide, Dexamethasone, or Palonosetron for Prevention of Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting After Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEDEA): A Randomized, Phase III, Noninferiority Trial. *Oncologist*. 2021;26(1):e173-e81.
20. Chelkeba L, Gidey K, Mamo A, Yohannes B, Matso T, Melaku T. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(1):877.
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(1):131.



ภาคผนวก

แบบบันทึกเก็บข้อมูล

Subject No Enroll study date

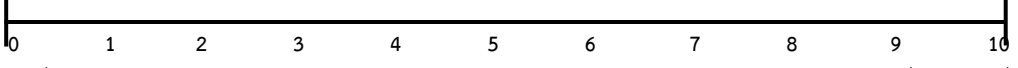
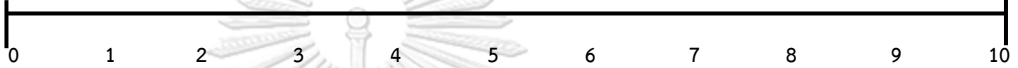
Part A: Demographic characteristic at the first visit	
1. Age =	<input type="text"/> <input type="text"/> years old
2. Gender:	<input type="checkbox"/> 1. Male <input type="checkbox"/> 2. Female
3. Weight:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg. Height: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm. BSA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4. History of alcohol exposure:	<input type="checkbox"/> 1. <5 drink/week <input type="checkbox"/> 2. ≥ 5 drink/week
5. History of motion sickness:	<input type="checkbox"/> 1. Yes <input type="checkbox"/> 2. No
6. ECOG	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Part B: Diagnosis and treatment	
7. Date of first diagnosis pancreatic cancer (1 st pathology date)	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8. Stage of pancreatic cancer	<input type="checkbox"/> Locally advanced <input type="checkbox"/> metastasis
9. Site of metastasis	
10. CA19-9	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
11. History of stent insertion	<input type="checkbox"/> 1. Yes <input type="checkbox"/> 2. No
12. Aim of treatment	<input type="checkbox"/> Neoadjuvant <input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> Palliative
13. Adjustment of chemotherapy	_____
Part C: History of Diabetes Mellitus	
14. Diagnosed DM	<input type="checkbox"/> 1.Yes <input type="checkbox"/> 2.No
15. Treatment:	<input type="checkbox"/> Diet control <input type="checkbox"/> Oral hyperglycemic drug <input type="checkbox"/> Insulin
16. FBS	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
17. HbA1C	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1 drink = เบียร์ 1 กระป๋อง หรือ ไวน์ 1 แก้ว หรือ เหล้า 1 เป๊ก หรือ เหล้าขาว 0.5 เป๊ก



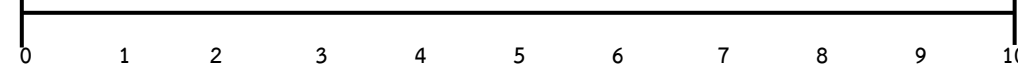
	Cycle 1	Cycle 2
Acute phase (0-24 hour)		
Vomiting	___yes ___no	___yes ___no
Nausea	___yes ___no	___yes ___no
Rescue antiemetic drug used	___yes ___no	___yes ___no
Nausea VAS (cm)		
Complete response	___yes ___no	___yes ___no
Complete controlled	___yes ___no	___yes ___no
Delayed phase (24-120 hour)		
Vomiting	___yes ___no	___yes ___no
Nausea	___yes ___no	___yes ___no
Rescue antiemetic drug used	___yes ___no	___yes ___no
Nausea VAS (cm)		
Complete response	___yes ___no	___yes ___no
Complete controlled	___yes ___no	___yes ___no
Overall (0-120 hour)		
Vomiting	___yes ___no	___yes ___no
Nausea	___yes ___no	___yes ___no
Rescue antiemetic drug used	___yes ___no	___yes ___no
Nausea VAS (cm)		
Complete response	___yes ___no	___yes ___no
Complete controlled	___yes ___no	___yes ___no
Adverse effect	_____grade____ _____grade____	_____grade____ _____grade____
Hyperglycemia	_____	Mx _____
Patient preference		

แบบบันทึกอาการด้วยตนเอง หลังได้รับยาเคมีบำบัด

อาการคลื่นไส้ อาเจียน

วันที่ 1	โปรดกากบาท (x) บริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการคลื่นไส้ในระยะเวลาภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด 
	ท่านมีอาการอาเจียนหรือไม่มีไม่มี
	ท่านได้รับประทานยาแก้อาเจียนหรือไม่รับประทานไม่รับประทาน
วันที่ 2-5	โปรดกากบาท (x) บริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการคลื่นไส้ในช่วงตั้งแต่ 2-5 วันที่ผ่านมา 
	ท่านมีอาการอาเจียนหรือไม่มีไม่มี
	ท่านได้รับประทานยาแก้อาเจียนหรือไม่รับประทานไม่รับประทาน

อาการง่วงซึม, ท้องผูก, เบื่ออาหาร

วันที่ 1-5	โปรดกากบาท (x) บริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการง่วงซึมมากขึ้นในช่วงหลังได้ยา 
	ท่านได้รับประทานยานอนหลับหรือไม่รับประทานไม่รับประทาน
วันที่ 1-5	โปรดกากบาท (x) บริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการท้องผูกมากขึ้นในช่วงหลังได้ยา 
	ท่านได้รับประทานยาลำบายหรือไม่รับประทานไม่รับประทาน
	ท่านมีอาการอาหารไม่ย่อย เรอเปรี้ยวหรือไม่มีไม่มี
วันที่ 1-5	โปรดกากบาท (x) บริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการเบื่ออาหารหลังได้ยาเคมีบำบัด 

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	หทัยภัทร วีระพัฒนานันท์
วัน เดือน ปี เกิด	9 เมษายน 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพฯ
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2557-2560 แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
	พ.ศ. 2560-2563 แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชา อายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี
	พ.ศ. 2563- 2564 นายแพทย์ชำนาญการ อายุรศาสตร์ทั่วไป โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
	พ.ศ. 2564-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ที่อยู่ปัจจุบัน	บ้านเลขที่ 158 ซอยประชาอุทิศ 44 แขวงบางมด เขตทุ่งครุ กรุงเทพฯ 10140