

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแก้คลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ (ยานิวทริแทน ยาพาลิโนซีตรอน ยาโอแลนซาปีนและยาเดกซาเมททาโซน) ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง กับยาสูตรมาตรฐานใหม่ (ยาออนแดนซีตรอน ยาโอแลนซาปีนและยาเดกซาเมททาโซน)



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

An interim analysis of double-blind placebo control trial study comparing standard 3-
drugs; ondansetron, dexamethasone and olanzapine to netupitant-containing
regimen for preventing high-dose cisplatin induced nausea and vomiting



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 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ
ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทูพิแทนเป็น
ส่วนประกอบ (ยานิวทูพิแทน ยาพาลิโนซีตรอน ยาโอแลน
ซาปีนและยาเดกซาเมทาโซน) ในการควบคุมอาการ
คลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาติน
ขนาดสูง กับยาสูตรมาตรฐานใหม่ (ยาออนแดนซีตรอน ยา
โอแลนซาปีนและยาเดกซาเมทาโซน)

โดย

นายเฉลิมชัย เลิศอนันต์สิทธิ์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชนิดา วินะยานุวัติคุณ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปวีณา สุสันฐิตพงษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชนิดา วินะยานุวัติคุณ)

..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงอรอนงค์ โพธิ์แก้ววรางกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐพงษ์ งามไพบุลย์)

6174046930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: NETUPITANT, OLANZAPINE, HIGHLY EMETOGENIC CHEMOTHERAPY, CHEMOTHERAPY
INDUCED NAUSEA AND VOMITING

Chalermchai Lertanansit : An interim analysis of double-blind placebo control trial study comparing standard 3-drugs; ondansetron, dexamethasone and olanzapine to netupitant-containing regimen for preventing high-dose cisplatin induced nausea and vomiting. Advisor: CHANIDA VINAYANUWATTIKUN

Background: Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is an important in cancer treatment. Here, we compared the efficacy of netupitant-containing regimen; composed of NEPA (netupitant, palonosetron), dexamethasone and olanzapine (NEPAs) which is recommended for prevention CINV from high-emetogenic chemotherapy (HEC) to in-house standard 3-drugs combination regimen; ondansetron, dexamethasone, olanzapine for preventing CINV from high-dose cisplatin (> 75 mg/m²)

Methods: The randomized, double-blind, placebo-control trial, we randomly assigned chemotherapy-naive patients who receiving high-dose cisplatin in 1:1 ratio to receive either NEPAs or in-house standard 3-drugs combination regimen. The stratification factors including concurrent with radiation and sex. The primary endpoint was complete response (CR) rate defined as no vomiting and no use of rescue drugs. The protocol allowed crossover to NEPAs for whom received in-house standard 3 drugs and do not reach CR in the first cycle

Results: Between January 2019, and December 15, 2019, 49 eligible patients were randomly assigned to NEPAs (n = 25) and in-house standard 3-drugs (n = 24) treatment groups. Demographic characteristics were well-balance in both arm; female 25% vs 29%, concurrent with radiation 79% vs 79% in NEPAs and standard 3-drug respectively. On first treatment cycle, CR rate was 75% in NEPAs and 91% in standard 3-drugs (p-value 0.058). According to emesis phase, CR in acute (0- 24 hrs.) and delay phase (24-120 hrs.) were 91% vs. 100% (p-value 0.091) and 75% vs. 91% (p-value 0.114) in NEPAs and standard 3-drugs respectively. Subgroup analysis for patients who received CCRT with high-dose cisplatin shown similar efficacy as ITT population, overall CR were 75% vs. 89% (p-value 0.370). Nausea and sleepiness VAS were similar between groups; 1.8 vs 1.2 and 3.1 vs 4.3 in NEPAs and standard 3-drugs respectively.

Conclusions: Preliminary analysis shown NEPAs didn't superior than in-house standard 3 drugs in term of efficacy for high-dose cisplatin CINV prevention.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี โดยเฉพาะคณาจารย์หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้โอกาส และให้การสนับสนุนในการทำวิจัยมาโดยตลอด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผศ.อาจารย์แพทย์หญิง ชนิดา วินะยานุวัตติคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ และผศ.อาจารย์นายแพทย์สีบพงศ์ ธารสารวิมล ที่ให้คำแนะนำเป็นที่ปรึกษา รวมทั้งให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย ตั้งแต่เริ่มต้นแนวคิด วางโครงสร้างงานวิจัย การวิเคราะห์ และสรุปผลในการวิจัยครั้งนี้

ขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ในหน่วยมะเร็งวิทยา เจ้าหน้าที่ศูนย์วิจัยทางคลินิก เจ้าหน้าที่เภสัชกร ร่วมไปถึงพยาบาลทุกท่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งนางสาวมนัชญา จอมทัพ ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล ทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอบพระคุณ ทูร์ชตาภิเชกสมโภช ที่กรุณาสนับสนุนเงินทุนในงานวิจัยชิ้นนี้

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดา มารดา และเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อ ยอด สาขามะเร็งวิทยา ที่ให้คำแนะนำ ให้กำลังใจ และช่วยสนับสนุนในการเรียนมาโดยตลอด

เฉลิมชัย เลิศอนันต์สิทธิ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research question).....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	4
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	5
1.5 กรอบความคิดในงานวิจัย (Conceptual framework).....	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	6
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	6
1.8 รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	7
1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ.....	8
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Anticipated Benefit Gain).....	9
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems).....	10

บทที่ 2	ปริทัศน์วรรณกรรม.....	11
บทที่ 3	วิธีดำเนินการวิจัย	24
3.1	ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology).....	24
	เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria).....	24
	เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	24
	เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques).....	25
	ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	26
3.2	ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย	28
3.3	การรวบรวมข้อมูล.....	31
3.4	การวิเคราะห์ข้อมูล	32
3.5	การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule).....	34
3.6	งบประมาณ (Budget).....	34
บทที่ 4	ผลการศึกษา.....	35
4.1	ข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristic).....	35
4.2	ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ (Efficacy analysis).....	39
4.3	ความปลอดภัย (Safety).....	43
4.4	คุณภาพชีวิต (Quality of life).....	44
บทที่ 5	อภิปรายผลการศึกษา.....	46
บทที่ 6	สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	52
6.1	ข้อสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย.....	52
6.2	ข้อเสนอแนะ	52
บรรณานุกรม.....		53
ภาคผนวก.....		56
สำหรับคำถามต่อไปนี	กรุณาวงกลมล้อมรอบตัวเลขระหว่าง 1 ถึง 7 ที่ตรงกับคุณมากที่สุด.....	63

ประวัติผู้เขียน..... 75



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร.....	37
ตารางที่ 2 แสดงค่าร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริม (complete response rate).....	40



สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย.....	5
ภาพที่ 2 แสดง CR rate (%) ของผู้ป่วยที่ได้รับอะพรพิแทน (MK-0869) overall phase.....	12
ภาพที่ 3 แสดง CR rate (%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ aprepitant group หรือ control group แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้ (nausea control)	13
ภาพที่ 4 แสดง CR rate(%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ fosaprepitant group หรือ aprepitant group แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการอาเจียน	14
ภาพที่ 5 แสดง CR rate (%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine group หรือ control group แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้และอาเจียน	17
ภาพที่ 6 แสดง CR rate(%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ APD หรือ OPD แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้ (nausea control).....	20
ภาพที่ 7 แสดงขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Hesketh และคณะ 2557	22
ภาพที่ 8 แสดงผลการศึกษาหลัก complete response rate จากการของ Hesketh	23
ภาพที่ 9 แสดงรูปแบบงานวิจัย	33
ภาพที่ 10 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	36
ภาพที่ 11 แสดงอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมหลังได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละวัน.....	41
ภาพที่ 12 แสดงค่าคะแนนเฉลี่ยของภาวะคลื่นไส้ (A) และความง่วงนอน (B)	42
ภาพที่ 13 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QTc interval.....	44
ภาพที่ 14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิต EORTC QLQ C-30	45

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy induced nausea and vomiting; CINV) หรือจากรังสีรักษา (Radiation induced nausea and vomiting) เป็นผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบได้เสมอในเวชปฏิบัติ มีผลสืบเนื่องทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลงและอาจนำไปสู่การลดขนาดยาจนถึงหยุดยาเคมีบำบัดได้ในที่สุด (1) ซึ่งอุบัติการณ์และความรุนแรงของอาการคลื่นไส้อาเจียนนั้นขึ้นกับหลายปัจจัยเช่น ชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัดที่ใช้รวมไปถึงวิธีการให้ยา การฉายแสงและตำแหน่งการฉายแสงและปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเองเช่น อายุ เพศ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (2) เป็นต้น

ภาวะอาเจียนเมื่อแบ่งตามระยะเวลาหลังจากให้ยาเคมีบำบัดแล้วแบ่งได้เป็น 2 ระยะคือ ระยะเฉียบพลัน (acute phase; 0-24 ชั่วโมง) และระยะหลังได้ยาเคมีบำบัด (delayed phase; 24-120 ชั่วโมง) การรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในสูตรยาที่ก่อให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูง ประกอบด้วยยาที่สำคัญทั้งหมด 4 ชนิดคือ

1. ยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน (NK1 antagonist) ได้แก่ อะพรีพิแทน (aprepitant), ฟอสซาพิแทน (fosapitant), โรลาพิแทน (rolapitant) และ นิเวทุพิแทน (netupitant)
2. ยายับยั้งตัวรับซีโรโดนิน (5-HT₃ antagonist) ได้แก่ ออนแดนซีทรอน (ondansetron), พาโลโนซีทรอน (palonosetron), โดลาซีทรอน (dolasetron) และ กรานีซีทรอน (granisetron)
3. ยาเดกซาเมทาโซน (dexamethasone)
4. ยาในกลุ่มรักษาโรคทางจิตเวช (antipsychotics) ได้แก่ ยาโอแลนซาพีน (olanzapine) ที่ในปัจจุบันนำมาป้องกันและรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนได้อย่างมีประสิทธิภาพ (4, 5) เป็นต้น

ตามมาตรฐานสากลในปัจจุบันมีสูตรยาป้องกันอาเจียนแนะนำให้ใช้หลายสูตร(6-8) ทั้งนี้ยังไม่ได้บ่งชี้ว่าสูตรใดดีที่สุด ให้เลือกใช้ตามความเหมาะสม แบ่งเป็นสูตรที่มียายับยั้งนิวโรไคนินวันเป็น

หลัก (NK1 antagonist base regimen) ประกอบด้วย นิวโรไคนินวันแอนทาโกนิส ซีโรโดนินแอนทาโกนิส และเดกซาเมททาโซน, สูตรที่มีพาลอนซีทรอน (Palonosetron base regimen) แบ่งเป็นสูตรที่มีหรือไม่มีโอแลนซาปีนร่วมกับเดกซาเมททาโซน และสูตรที่ให้ยาทั้งหมด 4 ตัว (Four drugs regimen) คือ นิวโรไคนินวันแอนทาโกนิส ซีโรโดนินแอนทาโกนิส โอแลนซาปีน และเดกซาเมททาโซน เนื่องจากประเทศไทยนั้นยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน คืออะพริพิแทน และยายับยั้งซีโรโดนินคือพาลอนซีทรอน เป็นยานอกบัญชียาหลักไม่สามารถเบิกจ่ายได้และมีราคาแพง ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนในขนาดสูงจึงใช้ยาหลัก 2 ชนิดในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเท่านั้นคือ ยาออนแดนซีทรอนและเดกซาเมททาโซน

จากเหตุผลดังกล่าวแพทย์หญิงวิริศา และคณะ จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้โอแลนซาปีนร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรแอนทราไซคลินและไซโคลฟอสฟาไมด์ (AC regimen) หรือซิสพลาตินขนาดสูง (high dose cisplatin) กับการใช้ยาหลอกร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอนในปี 2560 (9) ซึ่งผลการศึกษาพบว่า การใช้ยาโอแลนซาปีนร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอนสามารถป้องกันอาการอาเจียน (CR; no vomiting, no rescue medication) ได้ 67% เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอนสามารถป้องกันอาการอาเจียนได้ 25% ซึ่งสามารถเพิ่มการควบคุมอาการอาเจียน (CR) และอาการคลื่นไส้ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ โดยที่ไม่เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์

จากผลการศึกษาในข้างต้นจะเห็นว่ายังมีผู้ป่วยอีกประมาณหนึ่งในสามที่ยังมีอาการคลื่นไส้และอาเจียนอยู่แม้ว่าจะได้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแล้วถึงสามชนิด รวมไปถึงการนำยาโอแลนซาปีนมาใช้แทนยากลุ่มยับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวันเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้อาเจียนขนาดสูงนั้นยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจน จึงเป็นแนวคิดที่นำมาสู่คำถามของงานวิจัยนี้ ประกอบกับที่กล่าวในข้างต้นว่ายายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน รวมไปถึงยาเม็ตรวมเนปป์ (Nepa) ที่ประกอบด้วย ยานิวทูปิแทนและพาลอนซีทรอน นั้นมีประสิทธิภาพในการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนได้ดีและเป็นหนึ่งในยามาตรฐานสากลที่ใช้ป้องกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนได้ในขนาดสูง แต่ที่ไม่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทยนั้นเนื่องจากยา

เข้าถึงยากและราคาแพง ดังนั้นการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความจำเป็นที่ต้องใช้ยาดังกล่าวจึงมีความสำคัญในบริบทของประเทศกำลังพัฒนา (Developing country) รวมถึงประเทศไทยที่มีข้อจำกัดในการเข้าถึงยา

ทางผู้วิจัยจึงมุ่งที่จะศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากันอาการอาเจียนสูตรที่ประกอบด้วยยานิวทริแทนซึ่งเป็นยายับยั้งนิวโรไคตินวัน พาโลโนซีทรอนที่เป็นยายับยั้งซีโรโดนิน ร่วมกับยาโอแลนซาปีนและยาเดกซาเมทาโซน (NEPAs or four drugs regimen) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง ($\text{cisplatin} \geq 75 \text{ mg/m}^2$) ที่ทำให้อาเจียนได้ในขนาดสูง โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รับยากันอาเจียนสูตรมาตรฐาน 3 ตัว (ยาโอแลนซาปีน เดกซาเมทาโซนและออนแดนซีทรอน) โดยทำในรูปแบบของยาหลอก (placebo control) และอำพรางทั้งสองฝ่าย (double blind)

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

การใช้ยากันอาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ (4 drugs regimen; ประกอบด้วยยานิวทริแทน พาโลโนซีทรอน เดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีน) สามารถป้องกันและควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง ที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง ได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตรมาตรฐาน 3 ตัว (standard three drugs regimen; ประกอบด้วยยาเดกซาเมทาโซน ออนแดนซีทรอนและโอแลนซาปีน) ใช่หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. เปรียบเทียบอาการคลื่นไส้และอาการง่วงซึม ระหว่างกลุ่มการศึกษาโดยใช้การแปลงอาการมาเป็นตัวเลขเพื่อวัดผล (visual analog scale) ในช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่
2. การใช้ยากันอาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงอันเนื่องมาจากความผิดปกติของการนำไฟฟ้าของหัวใจโดยการตรวจด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจเมื่อเทียบกับยาสูตรมาตรฐานใหม่ 3 ตัว ร่วมกับยาหลอก ใช่หรือไม่

3. เปรียบเทียบผลข้างเคียงอื่น ๆ ระหว่างกลุ่มการศึกษาว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่
4. การใช้ยาสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ ควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง จะมีค่าคุณภาพชีวิตและความพึงพอใจดีกว่าสูตรมาตรฐาน 3 ตัว ร่วมกับยาหลอกใช้หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแก้คลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐาน 3 ตัว (ออนแดน ซิตรอน ยาโอแลนซาปีนและยาเดกซาเมทาโซน) ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง กับยาสูตรที่มียาสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ โชน (NEPAs or four drugs regimen) ในเรื่องการอาเจียนโดยไม่มีช่วงอาเจียนและไม่มีการขอใช้ยาป้องกันการอาเจียนอื่น ๆ (Complete Response) ในช่วงเนียบปล้น (หลังได้ยาเคมีบำบัด 24 ชั่วโมง), ช่วงระยะหลัง (24-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) และ ช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) ในผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะ คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง (Complete response rate)

วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective)

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงหลัก (อาการคลื่นไส้และอาการง่วงซึม) ระหว่างกลุ่มการศึกษา โดยใช้การแปลงอาการมาเป็นตัวเลขเพื่อวัดผล (visual analog scale) ในช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) และเปรียบเทียบผลข้างเคียงอื่น ๆ ระหว่างกลุ่มการศึกษา
2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของความผิดปกติของการนำไฟฟ้าของหัวใจโดยการตรวจด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจจากการใช้ยาสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ
3. เพื่อศึกษาคุณภาพชีวิตและความพึงพอใจของผู้ป่วยเมื่อใช้ยาสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ ในการควบคุมอาการอาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิส-

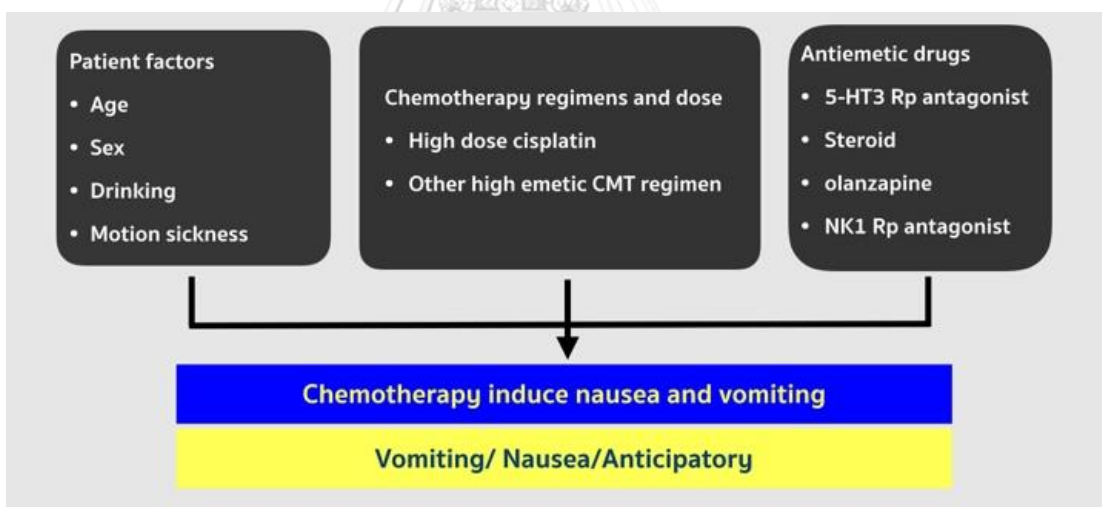
พลาตินขนาดสูง เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยากันอาเจียนสูตรมาตรฐาน 3 ตัว (ยาเดกซาเมททาโซน ออนแดนซีทรอนและโอแลนซาปีน)

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

H0: การใช้ยากันอาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ ในการควบคุมอาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนระดับสูง ไม่เหนือกว่าการใช้ยาหลอกร่วมกับโอแลนซาปีน เดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน

H1: การใช้ยากันอาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ ในการควบคุมอาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนระดับสูง เหนือกว่าการใช้ยาหลอกร่วมกับ โอแลนซาปีน เดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน

1.5 กรอบความคิดในงานวิจัย (Conceptual framework)



ภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาติน (cisplatin ≥ 75 mg/m²) สูตรที่ทำให้มีภาวะคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูงเป็นครั้งแรกให้ยาป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียน สูตรมาตรฐานยา 3 ชนิดคือ โอลานซาปีน, ออนแดนซีทรอน และ เดกซาเมทาโซน เปรียบเทียบกับยาสูตรที่มีนิวทริแพนเป็นส่วนประกอบ (ประกอบด้วยยานิวทริแพน พาโลโนซิทรอน เดกซาเมทาโซน และโอลานซาปีน) เมษายน พ.ศ. 2562 – กุมภาพันธ์ พ.ศ.2563 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อควบคุมปัจจัยทางลักษณะของประชากรตัวอย่างที่เข้าร่วมในงานวิจัยผู้ป่วยจะมีอาการอาเจียนหรือไม่มีเมื่อได้ยาสูตรมาตรฐานยา 3 ชนิด หรือยาสูตรที่มีนิวทริแพนเป็นส่วนประกอบ

เกณฑ์การตัดสินว่าไม่มีอาการอาเจียน (complete response) คือผู้ป่วยนั้นไม่มีอาการอาเจียนออกมานับทั้งน้ำและอาหารการขย้อนแม้ไม่มีสิ่งใดออกมานับว่าเป็นการอาเจียน 1 ครั้ง และผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยาแก้อาเจียนเพิ่ม (no rescue antiemetic drug) ตลอดช่วงเวลา 0 – 120 ชั่วโมงหลังให้ยาเคมีบำบัด

ในการคำนวณทางสถิติโอกาสความน่าจะเป็นที่ผู้วิจัยจะสรุปผิดเท่ากับร้อยละ 5 เมื่อสรุปว่ามีอาการอาเจียนที่ดีขึ้นหลังได้รับยาป้องกันการอาเจียนสูตรที่มีนิวทริแพนเป็นส่วนประกอบ ทั้งที่โดยแท้จริงนั้นไม่แตกต่างกัน โอกาสความน่าจะเป็นที่จะสรุปได้ตรงความจริงเท่ากับร้อยละ 80 เมื่อสรุปว่ามีอาการอาเจียนที่ดีขึ้นหลังได้รับยาป้องกันการอาเจียนสูตรที่มีนิวทริแพนเป็นส่วนประกอบ โดยแท้จริงนั้นก็มีความแตกต่างกันซึ่งถือว่าผลสรุปของงานวิจัยนั้นน่าเชื่อถือสามารถนำไปใช้อ้างอิงหรือประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- Chemotherapy induced-nausea and vomiting (CINV) คือภาวะที่ยาเคมีบำบัดทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน

- High emetic risk chemotherapy (HEC) คือยาเคมีบำบัดกลุ่มที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยได้มากกว่า 90% ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ สูตรยาผสมระหว่างดอกโซรูบิซินและไซโคลฟอสฟาไมด์ (doxorubicin and cyclophosphamide regimen), ซิสพลาติน (cisplatin), ดอกโซรู

บิซิน $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ (doxorubicin), ดาร์คาบาซีน (dacarbazine), คาร์มัสทีน $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ (carmustine), อีพิรูบิซิน $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ (epirubicin) เป็นต้น

- Complete response (CR) ใช้เป็นวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยนิยามคือ ผู้ป่วยไม่มีการอาเจียนซึ่งหมายถึงรวมถึงอาการขย้อนอยากอาเจียนแม้ไม่มีอาหารหรือน้ำและ ไม่ต้องใช้ยาเพื่อป้องกันการอาเจียนอื่น ๆ (No rescue antiemetic drugs)

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

- High-dose cisplatin regimen คือสูตรยาที่มียาเคมีซิสพลาตินขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 75 mg/m^2

- NEPA (Netupitant/Palonosetron) คือยาป้องกันการอาเจียนชนิดเม็ดรวมที่ประกอบด้วยยานิวทูปิแทน และพาลโนเซตรอน

- NEPAs หรือ 4 drugs regimen คือสูตรยาป้องกันการอาเจียนที่มีนิวทูปิแทนเป็นส่วนประกอบ ซึ่งประกอบด้วยยานิวทูปิแทน พาลโนเซตรอน เดกซาเมทาโซน และโอแลนซาปีน

- Standard 3 drugs regimen คือสูตรยาป้องกันการอาเจียนที่ประกอบด้วยยาออยแดนซีตรอน เดกซาเมทาโซน และโอแลนซาปีน

- VAS หรือ Visual analog scale คือการแปลงอาการมาเป็นตัวเลขเพื่อวัดผลอาการที่สนใจนั้น ๆ

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

1.8 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาแบบสุ่มวิธีอำพรางผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัย และมีการใช้ยาหลอก (The double-blinded, randomized placebo-controlled study)

1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ

หลังจากอาสาสมัครให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยผู้วิจัยจะซักประวัติตรวจร่างกาย และตรวจสอบผลเลือด บันทึกอาการเบื้องต้นและอธิบายผลข้างเคียงและประโยชน์จากการเข้าร่วมในงานวิจัย หากไม่มีข้อห้ามในการเข้ารับยาวิจัยจะได้รับเชิญให้เข้าร่วมงานวิจัยโดยมาพบแพทย์ ตามวันเวลาที่กำหนด โดยทางผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลสองครั้งแรกที่ผู้ป่วยมารับยาเคมีบำบัด ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกสุ่มให้ได้รับยาป้องกันการอาเจียนสูตรที่นิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบหรือสูตรมาตรฐานสามตัว โดยที่ทั้งผู้วิจัยและผู้ป่วยไม่ทราบว่าเป็นยาใด หลังได้รับรับยาวิจัยผู้ป่วยจะได้รับแบบประเมินหลังได้ยาเคมีบำบัดติดตามไปในช่วง 0 – 120 ชั่วโมงแรก เพื่อบันทึกอาการอาเจียน จำนวนครั้งที่อาเจียน อาการคลื่นไส้ อาการง่วงนอน และอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่เกิดขึ้น รวมไปถึงการใช้ยาชนิดอื่น ๆ ร่วมกับยาวิจัยที่ได้รับ หลังจากรอบแรกถ้าผู้ป่วยที่ได้รับยามาตรฐานสามตัวเพื่อป้องกันการอาเจียนนั้นเกิดอาเจียนหรือใช้ยาเสริมแก้อาเจียน (no complete response) ในรอบที่สองผู้ป่วยจะถูกเปลี่ยนไปให้ยาป้องกันการอาเจียนอีกกลุ่มหนึ่งคือยาป้องกันการอาเจียนสูตรที่นิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบและจะได้รับการประเมินเช่นเดียวกันอีกครั้ง รวมไปถึงจะมีการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังให้ยากันอาเจียนทั้งสองสูตรแล้ว 6 ชั่วโมงเพื่อประเมินผลข้างเคียงของความผิดปกติของการนำไฟฟ้าของหัวใจ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

10.1 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

1.10.1 หลักในการเคารพในตัวบุคคล (Respect for person)

ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้เข้ารับการวิจัยทางผู้วิจัยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยอย่างครบถ้วนทั้งวิธีทางการวิจัย ผลข้างเคียงของยาและความปลอดภัยจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยคือผู้ป่วยสามารถเข้าหรือไม่เข้าร่วมงานวิจัยได้

1.10.2 หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ทางผู้วิจัยจะบอกถึงประโยชน์ที่จะได้รับคือ ทางผู้ได้รับการวิจัยอาจได้รับยาเนป้าที่นำมาใช้ในงานวิจัยหรือยาหลอกร่วมกับยาสูตรมาตรฐานซึ่งเป็นยาที่ใช้ทั่วไปในทางปฏิบัติและผ่านการรับรอง

จากองค์กรทางอาหารและยาทั่วโลก ซึ่งทางผู้วิจัยจะมีการแนะนำและให้ข้อมูลนี้หากมีความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น สามารถติดต่อผู้วิจัยได้ 24 ชั่วโมง และในเรื่องของการเก็บบันทึกข้อมูลจะรักษาเป็นความลับของผู้ป่วยจะไม่มีการบันทึกข้อมูลใด ๆ ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย

1.10.2 หลักความยุติธรรม(justice)

ทางผู้วิจัยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกอย่างชัดเจน ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับยาที่เกี่ยวข้องจะไม่ได้รับการเข้าร่วมในงานวิจัยและผู้วิจัยมีการสุ่มผู้ที่จะได้รับหรือไม่ได้รับยา อย่างเท่าเทียมกันรวมถึงจะไม่ผู้ใดทราบว่า ท่านได้รับยาวิจัยใดบ้าง ทั้งผู้ทำการวิจัย ผู้ป่วย และผู้ร่วมวิเคราะห์ผล ดังนั้น ผู้ป่วยทุกคนมีความเป็นไปได้อย่างเท่าเทียมที่จะได้หรือไม่ได้ยาวิจัยในครั้งนี้

11.1 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

- ผู้ป่วยแต่ละคนมีความทนต่อยาเคมีบำบัดไม่เท่ากันแม้เป็นการรับยาเคมีบำบัดในครั้งแรก
- การเก็บข้อมูลในรอบถัดไปอาจมีผลของเคมีบำบัดในรอบแรกเข้ามารบกวนผลของการศึกษา (anticipatory CINV)
- เนื่องจากยาในการวิจัยเป็นยาชนิดรับประทานไม่สามารถบดหรือละลายน้ำได้ซึ่งเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพและการทรงตัวของยาดังนั้นผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้หรือใส่สายยางให้อาหาร จะไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้ และผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ได้รับยาสูตรซิฟพลาคินขนาดสูงนั้นเป็นผู้ป่วยมะเร็งชนิดที่เกิดบริเวณศีรษะและลำคอ ซึ่งพบปัญหาดังกล่าวมากพอสมควร จึงทำให้การรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยอาจล่าช้ากว่าที่คาดการณ์ไว้

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Anticipated Benefit Gain)

จากที่กล่าวข้างต้นว่าการให้โอแลนซาปีนร่วมกับออนแดนซิตรอน และเดกซาเมททาโซน โดยมีราคาขายที่ต่ำกว่า ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากกว่านั้นสามารถป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูงได้โดยไม่ต้องใช้ยาชนิดอื่นเพิ่ม แต่จากข้อมูลยังมีผู้ป่วยที่ยังมีอาการคลื่นไส้อาเจียนอยู่ถึงแม้จะได้ยาทั้งสามชนิดดังกล่าวแล้ว การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสูตรดังกล่าวกับยาสูตรที่มียานิวทูปิแทนเป็น

ส่วนประกอบ ผู้เข้าร่วมการศึกษาอาจจะได้รับประโยชน์ในการลดภาวะคลื่นไส้อาเจียนและทำให้สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

- เนื่องจากการศึกษามีการให้แบบสอบถามให้กับผู้ป่วยไปทำต่อที่บ้าน อาจมีการหลงลืมหรือไม่แน่ใจในการทำแบบสอบถาม จึงมีการให้ผู้ช่วยวิจัยโทรถามถึงผลการศึกษาในแต่ละวันควบคู่กันไปด้วย

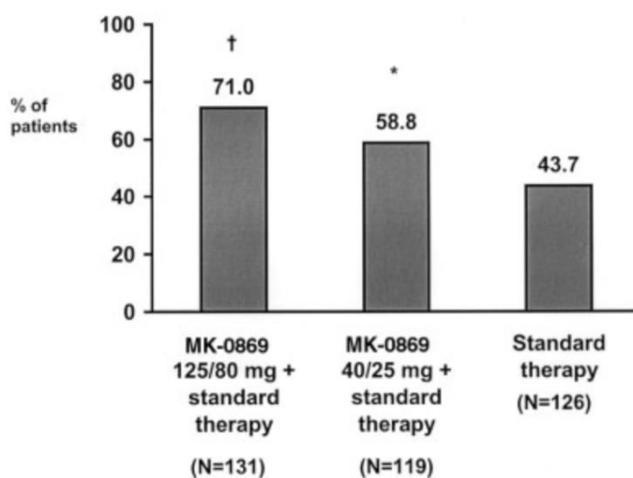
- เนื่องจากยาในการวิจัยเป็นยาชนิดรับประทานไม่สามารถบดหรือละลายน้ำได้ซึ่งเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพและการทรงตัวของยาดังนั้นผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้หรือใส่สายยางให้อาหารจะไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้ และผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ได้รับยาสูตรชิสพลาตินขนาดสูงนั้นเป็นผู้ป่วยมะเร็งชนิดที่เกิดบริเวณศีรษะและลำคอ ซึ่งพบปัญหาดังกล่าวมากพอสมควร อาจทำให้การรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยช้ากว่าที่คาดการณ์ไว้ได้ จึงได้มีการขอความร่วมมือจากภาควิชารังสีรักษาช่วยในการค้นหาผู้ที่ตรงตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าร่วมวิจัย

บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review Literature)

1. การศึกษาระยะที่ 3 (RCT phase III) ของ Chawla และคณะ (2544)(10) ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมของยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน (NK1 antagonist) คือ อะเพริพิแทน (aprepitant) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง (cisplatin > 70 mg/m²)
 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study เป็นการศึกษายาป้องกันการอาเจียนสูตรมาตรฐานยาเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน ร่วมกับยาอะเพริพิแทนขนาด 375 มก. หรือยาอะเพริพิแทนขนาด 250 มก. หรือยาอะเพริพิแทนขนาด 125 มก. ในวันที่ 1 ร่วมกับยาอะเพริพิแทนขนาด 80 มก. วันที่ 2-5 เปรียบเทียบกับยาหลอก
 - ศึกษาในผู้ป่วย 663 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม โดยแต่ละกลุ่มได้ยาเปรียบเทียบกับที่กล่าวข้างต้น และผลการศึกษานั้นพบว่าขนาดยาที่เหมาะสมนั้นคือ ยาอะเพริพิแทนขนาด 125 มก. ในวันที่ 1 และยาอะเพริพิแทนขนาด 80 มก. วันที่ 2-5 ร่วมกับยาเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอนในการป้องกันการอาเจียนได้ 71% ดีกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 2 แสดง CR rate (%) ของผู้ป่วยที่ได้รับอะพริพิแทน (MK-0869) overall phase

2. การศึกษาของ Paul และคณะ (2546)(11) ในประเทศสหรัฐอเมริกา (The Aprepitant Protocols 052 study) เป็นการศึกษาในระยะที่สามการศึกษาแรกที่ชี้ยาในกลุ่มยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน (NK1 antagonist) คือ อะพริพิแทน (aprepitant) มาใช้ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูง

- A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอะพริพิแทนโดยใช้ยาอะพริพิแทนขนาด 125 มก. ในวันที่ 1 และยาอะพริพิแทนขนาด 80 มก. ในวันที่ 2-5 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง (cisplatin > 70 mg/m²) เปรียบเทียบกับยาหลอกเมื่อใช้ร่วมกับยาเดกซาเมททาโซนและออนแดนซีทรอน ในผู้ป่วยทั้งหมด 530 คน
- และจากผลการศึกษาพบมาในกลุ่มที่ได้ยาอะพริพิแทนร่วมด้วยนั้นมีจำนวนสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนไม่ไม่ต้องใช้ยาเสริม 72.7% เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 52.3% ($P < .001$)

- ผลจากการวิจัยนี้สนับสนุนประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้และอาเจียนของยาอะพริพิแทนในการป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้สูงและจากการศึกษานี้เองทำให้องค์กรอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริการับรองการใช้ยาอะพริพิแทนตามผลการศึกษาที่ได้กล่าวในข้างต้น

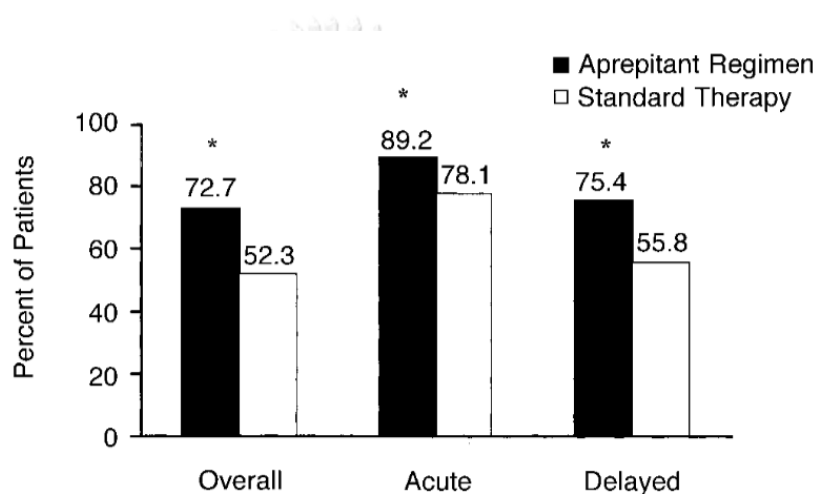


Fig 2. Percentages of patients achieving complete response (no emesis and no use of rescue therapy) by study period (overall, acute, and delayed phases). For the aprepitant regimen: $n = 259$ in the acute phase, and $n = 260$ overall and in the delayed phase. For standard therapy, $n = 260$. * $P < .001$ versus standard therapy.

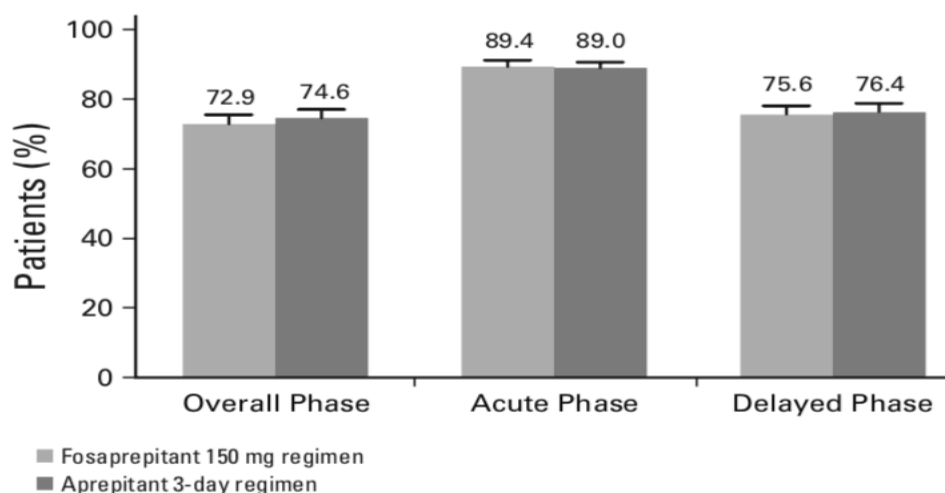
ภาพที่ 3 แสดง CR rate (%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ aprepitant group หรือ control group แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้ (nausea control)

3. การศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Gunnberg และคณะ (2554)(12) ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาเกี่ยวกับยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน (NK1 antagonist) คือยาฟอสอะพริพิแทน ซึ่งเป็นยาในรูปแบบการฉีดในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง (cisplatin > 70 mg/m²) เป็นครั้งแรก

- randomized, double-blind, active-control design, non-inferiority study ศึกษาในผู้ป่วย 2,322 รายที่ได้รับสูตรยาที่มีส่วนประกอบของ ซิสพลาติน ≥ 70 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

เปรียบเทียบเด็กซามิทาโซนและออนแดนซีทรอนร่วมกับยาอะพริพิแทนโดยใช้ยาอะพริพิแทนขนาด 125 มก. ในวันที่ 1 และยาอะพริพิแทนขนาด 80 มก. วันที่ 2-5 หรือ ยาฟอสอะพริพิแทน 150 มก. ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1

- ผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 2,322 คนนั้น พบว่าประสิทธิภาพของยาฟอสอะพริพิแทนขนาด 150 มก.ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1 ของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้อาเจียนได้ในขนาดสูงนั้นไม่ได้ด้อยไปกว่าการให้ยาอะพริแทนในการป้องกันการอาเจียน
- จากการศึกษาซึ่งเป็นงานวิจัยระยะที่สามอันแรก ที่ทำให้ยาฟอสอะพริพิแทนร่วมกับออนแดนซีทรอนและเด็กซามิทาโซนเข้ามามีบทบาทเพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด



ภาพที่ 4 แสดง CR rate(%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ fosaprepitant group หรือ aprepitant group แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการอาเจียน

- การศึกษาแบบเป็นระบบ (A network meta-analysis) ของ Zhang และคณะในประเทศไทยจีน 2553(13) เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน (NK1

antagonist) คือ aprepitant, casopitant fosaprepitant netupitant และ rolapitant เมื่อใช้ร่วมกับยาอีกสองตัว (NK-1Ras-based triple regimens) ในการป้องกัน CINV

- ค้นหางานวิจัยที่เกี่ยวข้องได้มาทั้งหมด 36 clinical ผ่าน PubMed, Embase, และ the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ที่ตีพิมพ์จนถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2559 ที่ใช้คือ อะพริพิแทนร่วมกับยาเดกซาเมทาโซนและยาที่ยับยั้งซีโรโตนิน (NK-1-based triple regimens)
 - พบว่าในสูตรยาที่มี NK-1 based triple regimens ต่าง ๆ กันนั้นดูเหมือนจะได้ประโยชน์ในการป้องกัน CINV ในสูตรยาเคมีที่ทำให้อาเจียนได้ขนาดสูง (HEC) เหนือกว่าสูตรยาที่ไม่มียาที่ยับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน ต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (odds ratio [OR] duplex/triple 1/4 0.47–0.66)
 - แต่ที่ใช้ในการป้องกันCINV ในสูตรยาเคมีที่ทำให้อาเจียนได้ขนาดปานกลาง (MEC) พบเพียง aprepitant-based triple regimen เท่านั้นที่เหนือกว่าสูตรยาที่ไม่มียาที่ยับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวันในการป้องกัน CINV
5. การศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Tan และคณะ 2552 ประเทศจีน(14) เป็นการศึกษาดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของโอแลนซาปีนเมื่อนำมาใช้ร่วมกับยาที่เป็นมาตรฐานเดิม โดยใช้ยาสามชนิดคือโอแลนซาปีนร่วมกับอะซาซีทรอนและเดกซาเมทาโซนเปรียบเทียบกับไม่ได้ใช้โอแลนซาปีน ในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดสูตรที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนระดับปานกลางและระดับสูง
- ผู้ป่วย 229 คนจะได้รับการสุ่มอย่างเท่า ๆ กันเพื่อให้ได้รับการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้โอแลนซาปีน (โอแลนซาปีน 10 มิลลิกรัม, อะซาซีทรอน 10 มิลลิกรัม และเดกซาเมทาโซน 10 มิลลิกรัมต่อวันในวันที่หนึ่ง หลังจากนั้นจะได้โอแลนซาปีน 10 มิลลิกรัมต่อวันในวันที่ 2-5 หรือกลุ่มที่ไม่ได้โอแลนซาปีนโดยที่ยาในวันที่ 2-5 จะถูกเปลี่ยนเป็นได้รับเดกซาเมทาโซน 10 มิลลิกรัมต่อวันแทน งานวิจัยนี้ไม่ได้ทำเป็น

ลักษณะของการใช้ยาหลอก (placebo)และไม่ได้ทำการทดลองแบบอำพรางทั้งสองฝ่าย (double blind)

- ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง อาการคลื่นไส้และอาเจียน ในระยะ 24 ชั่วโมงแรกในกลุ่มที่ได้และไม่ได้โอแลนซาปีนนั้น ไม่ต่างกัน ($p>0.05$), 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
- จากการศึกษาซึ่งเป็งานวิจัยระยะที่สามอันแรก ที่ทำให้โอแลนซาปีนร่วมกับบอซซาซีทรอนและเดกซาเมทาโซนเข้ามามีบทบาทและใช้อย่างแพร่หลายในประเทศจีนเพื่อ

	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

ป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด

ภาพที่ 5 แสดง CR rate (%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine group หรือ control group แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้และอาเจียน

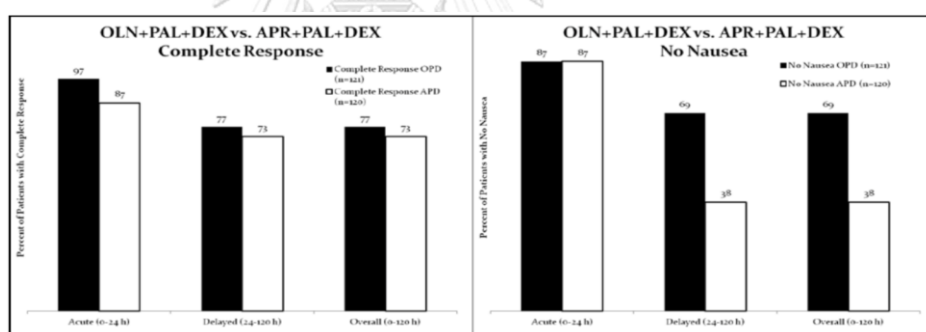
6. การศึกษาแบบเป็นระบบ (systematic review and meta-analysis) ของ Jukapun Yoodem มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ประเทศไทยปี 2560(15) เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของโอแลนซาปีนในการป้องกัน CINV
 - ค้นหางานวิจัยที่เกี่ยวข้องได้มาทั้งหมด 15 clinical trials และ 1 observational study ผ่าน MEDLINE, EMBASE, SCOPUS และ the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ที่ตีพิมพ์จนถึง 15 กรกฎาคม 2559
 - พบว่าในสูตรยาที่มีโอแลนซาปีน CR rate เหนือกว่าสูตรยาที่ไม่มีโอแลนซาปีนในช่วงดีเลย์และช่วงเวลาทั้งหมด (RR=1.27, 95%CI 1.07-1.49, RR=1.32, 95% CI 1.08-1.62 ตามลำดับ) ส่วนในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังได้ยาเคมีบำบัดนั้นไม่ต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ
7. การศึกษาของ วีริศา 2560(9) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ประเทศไทย การใช้โอแลนซาปีนร่วมกับเดกซาเมททาโซนและออนแดนซิทรอน ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรแอนทราไซคลินและไซโคลฟอสฟาไมด์หรือซิสพลาตินขนาดสูง
 - เป็นการศึกษานักป่วยแบบสุ่มโดยใช้ยาหลอกในผู้ป่วย 64 คนและมีการคลอสโอเวอร์ไปใช้ยาอีกกลุ่มหนึ่ง พบว่ากลุ่มที่ได้ยาโอแลนซาปีนในรอบที่หนึ่ง ไม่มีอาการอาเจียนและไม่ต้องใช้ยาเสริม (CR) 67% เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกได้ CR 25% แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และในรอบที่สองให้คลอสโอเวอร์ไปใช้ยาอีกกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้ยาโอแลนซาปีนไม่มีอาการอาเจียนและไม่ต้องใช้ยาเสริม (CR) 67% เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกได้ CR 25% แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเช่นกัน

- จากการศึกษานี้ก็สนับสนุนว่าในกรณีที่ไม่สามารถใช้ฟาโลโนซีตรอน หรือยายับยั้งตัวรับนิวโรไคนินวัน การใช้โอแลนซาปีนร่วมกับออนแดนซีตรอนและเดกซาเมททาโซน สามารถใช้ป้องกันอาการอาเจียนจากการใช้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้อาเจียนได้ในขนาดสูงอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย
8. การศึกษาระยะที่ 2 (phase 2) ของ Navari และคณะ (2548)(16) ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการใช้โอแลนซาปีนร่วมกับกรานีซีตรอนและเดกซาเมททาโซนเพื่อป้องกันการเกิดภาวะอาเจียนหลังได้เคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับปานกลางและระดับสูง
- ศึกษาในผู้ป่วย 30 รายที่ได้รับสูตรยาที่มีส่วนประกอบของ ซิสพลาติน ≥ 70 มิลลิกรัม/ตารางเมตร, โซโคลฟอสฟาไมด์, ดอกโซรูบิซิน ≥ 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร, แพลททินัม หรืออิริโนทีแคน ที่ได้รับเป็นรอบแรก
 - เริ่มให้โอแลนซาปีน 5 มิลลิกรัมก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด 2 วัน ร่วมกับเดกซาเมททาโซน 20 มิลลิกรัม, กรานีซีตรอน 10 ไมโครกรัมก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด หลังจากนั้นให้โอแลนซาปีน 10 มิลลิกรัมให้ต่อเนื่องไปอีก 2-4 วัน, เดกซาเมททาโซน 16 มิลลิกรัม วันที่ 2-3 และ 8 มิลลิกรัม วันที่ 4
 - 100% ของผู้ป่วยไม่มีอาเจียน และไม่ต้องใช้อายป้องกันหรือลดอาการคลื่นไส้และอาเจียน (CR) ในช่วงระยะเฉียบพลัน (acute period), 80% ในช่วงหลังเคมีบำบัด 24- 120 ชั่วโมง (delayed period) และ 80% ในช่วงเวลา 0-120 ชั่วโมง (overall period) ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง
 - 100% ของผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ และไม่ต้องใช้อายป้องกันหรือลดอาการคลื่นไส้ (CR) ในช่วงระยะเฉียบพลัน (acute period), 85% ในช่วงหลังเคมีบำบัด 24- 120 ชั่วโมง (delayed period) และ 85% ในช่วงเวลา 0-120 ชั่วโมง (overall period) ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในระดับปานกลาง

- 85% ของผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ในระยะเฉียบพลันและ 65% ของผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ในระยะหลังและระยะเวลารวมทั้งหมด
 - จากการศึกษา¹¹ ซึ่งให้เห็นว่าโอแลนซาปีนร่วมกับออนแดนซีทรอนและเดกซาเมททาโซนมีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนในขนาดกลางและขนาดสูงโดยได้ overall CR อยู่ที่ 85%
9. การศึกษาระยะที่ 2 (phase 2) ของ Navari และคณะ 2554(17) ประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากเดิมยาในกลุ่มซีโรโตนินแอนทาโกนิสต์ที่เป็นยารุ่นแรกร่วมกับเดกซาเมททาโซนสามารถป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดได้ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกเป็นหลัก แต่ไม่สามารถคุมในช่วง 24-120 ชั่วโมงหลังให้เคมีบำบัดได้อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ต่อมาจึงมีการนำยาชนิดอื่นๆเช่น พาโลโนซีทรอน (second generation serotonin antagonist), โอแลนซาปีน และอะพริพิแทนเข้ามารวมเพิ่มเติม ทำให้สามารถควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนในช่วงดีเลย์ได้มากขึ้นจึงมีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง อะพริพิแทน(A)และโอแลนซาปีน(O) เมื่อใช้ร่วมกับเดกซาเมททาโซน(D)และพาโลโนซีทรอน(P) (APD vs. OPD) ในแง่ของการป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากเคมีบำบัดจำพวก HEC
- ผู้ป่วย 251 รายได้รับ HEC คือ ซิสพลาติน ≥ 70 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร, โซโคลฟอสฟาไมด์ ≥ 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรร่วมกับ ดอกโซรูบิซิน ≥ 50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร โดยจะถูกสุ่มให้ได้ยาในสองกลุ่มเท่าๆ กัน
 - OPD คือ โอแลนซาปีน 10 มิลลิกรัม, พาโลโนซีทรอน 0.25 มิลลิกรัม และเดกซาเมททาโซน 20 มิลลิกรัมในวันแรก จากนั้นจะได้ โอแลนซาปีนวันที่ 2-4, APD คือ อะพริพิแทน 125 มิลลิกรัม, พาโลโนซีทรอน 0.25 มิลลิกรัม และเดกซาเมททาโซน 20 มิลลิกรัมในวันแรก จากนั้นจะได้ เดกซาเมททาโซน 8 มิลลิกรัมต่อวันและ อะพริพิแทน 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%
- จากผลการศึกษารูปร่างไอแลนซาป็นและอะพริพิแทนนั้นมีประสิทธิภาพในการป้องกัน CINV ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ โดยที่ไอแลนซาป็นมีแนวโน้มป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้ได้ดีกว่าดังรูปที่ 2. จึงทำให้เกิดแนวคิดที่ว่าหากไม่มีอะพริพิแทน ไอแลนซาป็นซึ่งเป็นยาที่ราคาถูกลงกว่า อาจสามารถนำมาใช้ในการป้องกัน CINV ได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นกัน



ภาพที่ 6 แสดง CR rate(%) ของผู้ป่วยที่ได้รับ APD หรือ OPD แสดงแยกเป็น Acute, delayed และ overall phase รวมถึง CR ของอาการคลื่นไส้ (nausea control)

10. การศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Navari และคณะ 2559(18) ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาที่นำ ไอแลนซาป็นร่วมกับเดกซาเมทาโซน, อะพริพิแทนหรือฟอสซาพิแทน และซีโรโทนินแอนทาโกนิสเทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมทาโซน, อะพริพิแทนหรือฟอสซาพิแทน และซีโรโทนินแอนทาโกนิส เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกัน CINV เมื่อให้ยาสี่ตัวเทียบกับสามตัว

- ผู้ป่วย 380 รายสุ่มเข้ารับยาสองกลุ่มเท่าๆ กัน มีการใช้ยาหลอก จุดประสงค์หลักเพื่อดูประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้
- ผลการศึกษาพบว่าทำให้ยาสี่ตัวนั้นดีกว่าให้ยาสามตัวอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติดังนี้ ในช่วง 24 ชั่วโมงหลังได้เคมีบำบัดพบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ 74% vs. 45%, $p=0.002$ (โอแลนซาปีน vs. ยาหลอก ตามลำดับ), ช่วงตีเลยผู้ป่วยไม่มีอาการคลื่นไส้ 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, ช่วงตีเลย (24-120 ชั่วโมง) และช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมง)
- จากการศึกษาเป็นการสนับสนุนประสิทธิภาพของโอแลนซาปีนในด้านการป้องกันอาการคลื่นไส้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากเป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้

11. การศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Hesketh(19) และคณะ 2557 ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและขนาดยาที่เหมาะสมของการใช้ยาเนป้าที่ประกอบด้วยยานิวทูพิแทนและพาลาโนซิตรอน ร่วมกับเดกซาเมททาโซน เทียบกับยาหลอก ร่วมกับเดกซาเมททาโซน, อะพริพิแทน และออนแอนซิตรอน และยังเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ยาพาลาโนซิตรอน ร่วมกับเดกซาเมททาโซน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้อาเจียนได้สูง

- ผู้ป่วย 694 รายสุ่มเข้ารับยาในแต่ละกลุ่มเท่าๆ กัน ดังภาพที่ 6 มีการใช้ยาหลอก จุดประสงค์หลักเพื่อดูประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้

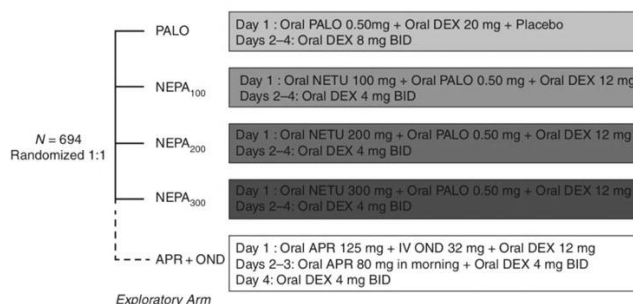


Figure 1. Treatment schema. PALO, palonosetron; NEPA, combination of PALO + netupitant (NETU); APR, aprepitant; DEX, dexamethasone; OND, ondansetron. NETU, PALO, and APR were administered 60 min before cisplatin on day 1, DEX was administered 30 min before cisplatin on day 1, OND was administered as 50 ml infusion of at least 15 min duration before cisplatin on day 1.

ภาพที่ 7 แสดงขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) ของ Hesketh และคณะ 2557

- ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาเนป้าทุกขนาดคือ นิวตูปิแทนขนาด 100, 200 หรือ 300 มิลลิกรัม ร่วมกับยาพาลาโนซิตรอนขนาด 0.5 มิลลิกรัม ในรูปแบบรับประทานนั้น ดีกว่าให้ยาสามตัวในกลุ่มเปรียบเทียบ รวมไปถึงดีกว่าในกลุ่มที่ได้เพียงพาลาโนซิตรอนและเดกซามิททาโซน อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติดังนี้
- ผลการศึกษาในเรื่องอาการอาเจียนในกลุ่มที่ได้ยาเนป้าที่มียานิวตูปิแทนขนาด 300 มิลลิกรัม นั้นมี CR rate: 98.5% vs. 94.8% ($p < 0.01$), 90.4% vs 88.8% ($p < 0.05$), และ 89.6% vs. 86.6% ($p < 0.05$) ในช่วง 24 ชั่วโมงหลังได้เคมีบำบัด, ช่วงดีเลย์ (24-120 ชั่วโมง) และช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมง)
- จากการศึกษาเป็นการสนับสนุนประสิทธิภาพของเนป้าในด้านการป้องกันอาการคลื่นไส้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากเป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้

	Primary analyses (NEPA versus PALO)				Exploratory analysis APR versus PALO APR + OND (N = 134)
	PALO (N = 136)	NEPA ₁₀₀ (N = 135)	NEPA ₂₀₀ (N = 137)	NEPA ₃₀₀ (N = 135)	
Complete response (%)					
Acute (0–24 h)	89.7	93.3	92.7	98.5 [†]	94.8
Delayed (25–120 h)	80.1	90.4 [*]	91.2 [†]	90.4 [*]	88.8 [‡]
Overall (0–120 h)	76.5	87.4 [*]	87.6 [*]	89.6 [†]	86.6 [‡]
No emesis (%)					
Acute	89.7	93.3	92.7	98.5 [†]	94.8
Delayed	80.1	90.4 [*]	91.2 [†]	91.9 [†]	89.6 [‡]
Overall	76.5	87.4 [*]	87.6 [*]	91.1 [†]	87.3 [‡]
No significant nausea (%)					
Acute	93.4	94.1	94.2	98.5 [*]	94.0
Delayed	80.9	81.5	89.8 [*]	90.4 [†]	88.1
Overall	79.4	80.0	86.1	89.6 [*]	85.8
Complete protection (%)					
Acute	87.5	89.6	88.3	97.0 [†]	89.6
Delayed	73.5	80.0	87.6 [†]	84.4 [*]	82.1
Overall	69.9	76.3	80.3 [*]	83.0 [†]	78.4

[†] $P \leq 0.01$ from logistic regression versus palonosetron; not adjusted for multiple comparisons, with exception of primary endpoint (CR overall).
^{*} $P \leq 0.05$ from logistic regression versus palonosetron; not adjusted for multiple comparisons, with exception of primary endpoint (CR overall).
[‡] $P \leq 0.05$ from post hoc logistic regression versus palonosetron.

ภาพที่ 8 แสดงผลการศึกษาลึก complete response rate จากการของ Hesketh

และคณะ 2557

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. อายุ ≥ 18 ปี
2. ECOG performance status 0, 1
3. วินิจฉัยเป็นโรคมะเร็ง
4. ไม่เคยได้รับเคมีบำบัดชนิดใดมาก่อน
5. มีแผนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง (high-dose cisplatin ≥ 75 mg/m²) ขนาดสูงเป็นครั้งแรก
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถกลืนยาเม็ดได้ โดยจะใส่สายให้อาหารหรือไม่ก็ได้
7. ผลเลือดก่อนเข้าการศึกษา
 - CrCl > 60 ml/min
 - SGOT or SGPT $< 3 \times$ ULN
 - ANC > 1500 /mm³
8. ผู้ป่วยเซ็นยินยอม inform consent

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีคลื่นไส้อาเจียนในช่วง 24 ชั่วโมงก่อนได้ยาเคมีบำบัด
2. อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์
3. มีโรคทางจิต หรือหลงลืมขั้นรุนแรง

4. มีโรคทางสมองเช่น brain metastases หรือ seizure disorder
5. ได้ใช้ยา antipsychotic อื่น ๆ เช่น risperidone, quetiapine, clozapine, phenothiazine, or butyrophenone ในช่วง 30 วันก่อนเข้ารับการศึกษา
6. มีฉายแสงเข้าที่หน้าท้องและช่องอก
7. ใช้ร่วมกับ quinolone antibiotic
8. ได้รับการวินิจฉัยเป็น chronic alcoholism
9. แพ้ยากลุ่ม NK1 receptor antagonist, olanzapine, ondansetron
10. มีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ, มีโรคหัวใจล้มเหลว และหัวใจขาดเลือด
11. มีโรคเบาหวานที่ควบคุมยาก
12. มีโรคเมร็งที่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหารส่วนต้นซึ่งก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

- ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็ง ที่ทำการรักษาต่อเนื่องในแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

- ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี, สถานะประสิทธิภาพตามคะแนน ECOG เท่ากับ 0 หรือ 1 ที่วินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งไม่เคยได้รับเคมีบำบัดชนิดใดมาก่อนและได้รับการรักษาโดยให้เคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง (high-dose cisplatin $\geq 75 \text{ mg/m}^2$)

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

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

คำนวณอ้างอิงจากการศึกษาของ พญ.วีริศา, 2560 พบยาโอแลนซาปีน ร่วมกับเดกซาเมทาโซนและออนแดนซีทรอน เทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมทาโซนและออนแดนซีทรอน ได้ complete remission (no emesis and no drug rescue) 67% และ 25% ตามลำดับ และจากการศึกษาของ Navari และคณะ ปี 2559(18) ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาที่นำ โอแลนซาปีนร่วมกับเดกซาเมทาโซน, อะพรีพิแทนหรือฟอสซาพิแทน และซีโรโทนินแอนทาโกนิสเทียบกับยาหลอกร่วมกับเดกซาเมทาโซน, อะพรีพิแทนหรือฟอสซาพิแทน และซีโรโทนินแอนทาโกนิส เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกัน CINV เมื่อให้ยาสี่ตัวเทียบกับสามตัว 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, ช่วงตีเลย (24-120 ชั่วโมง) และช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมง) และจากข้อมูลของ Hesketh และคณะ พบว่ากลุ่มที่ได้ยาเนป้าที่มียานิวทูพิแทนขนาด 300 มิลลิกรัม และยาพาลาโนซิทรอน ร่วมกับเดกซาเมทาโซนนั้นมี overall CR rate 89.6% (20)

ทางผู้วิจัยจึงอ้างอิงว่าสามารถใช้ข้อมูลในการศึกษาข้างต้นมาอ้างอิงเพื่อใช้คำนวณค่า sample size ต่อไป

ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้จึงใช้ค่าสถิติแทนค่าในสูตรดังนี้ โดยคาดว่าจะการการใช้ยาสูตรที่มีนิวทูพิแทน เป็นส่วนประกอบร่วมกับยาเดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีน จะเพิ่ม CR rate ได้ประมาณ 25% จากสูตรมาตรฐานตามการศึกษาของแพทย์หญิงวีริศาและคณะ (9)

$$p = \frac{p_1 + p_2}{1 + r}$$

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

จากสูตรโดยกำหนดให้

- n = ขนาดตัวอย่าง
- P_1 = คือ กลุ่มที่ใช้ยาหลอก มีค่าเท่ากับ 65%
- P_2 = คือ กลุ่มที่ใช้ยาสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ มีค่าเท่ากับ 90%
- Z_α = คือค่า type I error กำหนดให้ $\alpha = 5\%$
- Z_β = คือค่า type II error กำหนดให้ $\beta = 20\%$
- $r = 1$

คำนวณ $n = 43$ ราย/กลุ่ม

- ดังนั้น จึงต้องใช้จำนวนตัวอย่าง **86 ราย เป็นอย่างน้อย**ในการศึกษาครั้งนี้ และ include ประมาณ 15% drop out ของข้อมูลจึงเก็บผู้ป่วยจำนวน**ทั้งหมด 100 ราย**

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

- ตัวแปรอิสระ คือ การได้ยาที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบวันที่ 1
- ตัวแปรตาม คือ อาการอาเจียนที่เปลี่ยนไป
- ตัวแปรควบคุม คือ การใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนชนิดอื่น ๆ, ชนิดของยาเคมีบำบัด การฉายแสงเข้าที่ช่องออกและช่องท้อง การใส่สายอาหารทางโพรงจมูก และอาการคลื่นไส้อาเจียนที่มีอยู่ก่อน

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตทำวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาล
3. กำหนดจำนวนตัวอย่างไว้ 100 คน โดยคะแนนระยะเวลารวบรวมอาสาสมัครประมาณ 12 เดือน การคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ และเกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ ดำเนินการจนกว่าจะได้อาสาสมัครครบตามจำนวนที่กำหนดไว้
4. อาสาสมัครทุกท่านจะได้รับข้อมูลคำอธิบายรายละเอียดของงานวิจัย ได้แก่ที่มาของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ เปิดโอกาสให้ซักถาม ตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยซักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ จะเป็นความลับและนำเสนอเฉพาะในส่วนที่เป็นผลสรุปของการวิจัย
5. ขอความยินยอมการเข้าร่วมทำการวิจัยจากผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยให้มีการเซ็นยินยอม เป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Consent form)
6. ผู้ป่วยที่มาจากคลินิก medical oncology หรือ radiotherapy โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีแผนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตร high dose cisplatin เป็นครั้งแรก โดยที่ผ่าน inclusion และ exclusion criteria จะได้รับหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัยทุกคน ระบุให้ความยินยอมในการให้ข้อมูลส่วนตัว ข้อมูลทางคลินิก โดยผู้วิจัยจะใช้แบบบันทึกข้อมูล ซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วน คือ 1. ข้อมูลทั่วไป (demographic data) ประกอบด้วย อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, น้ำหนัก, ส่วนสูง, EKG 12 lead และ ECOG, 2. ลักษณะทางพยาธิวิทยา ประกอบด้วย ระยะ, ชนิดของเนื้องอก และการแพร่กระจาย 3. การรักษาที่ได้รับ
7. ขั้นตอนการสุ่มตัวอย่างและเก็บข้อมูล: Stratified randomization (permuted block of six) ปัจจัยคือสูตรยาเคมีบำบัด เพศ (male or female) และการได้รับการรักษาร่วมกับการฉายรังสีหรือไม่ (CCRT or no CCRT) โดยใช้ program computerized

8. ตัดฉลากเม็ดยาและจ่ายยาผ่านเภสัชกรผู้ได้รับมอบหมาย คือการอำพรางนี้ที่ทีมผู้วิจัยและผู้ป่วยจะไม่ทราบว่ายอยู่ในกลุ่มใด การอำพรางจะเปิดหลังเก็บข้อมูลครบทั้งหมดแล้ว (double-blind, placebo-controlled study) โดยเภสัชกรไม่ได้อยู่ในทีมผู้วิจัย
9. โดยสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยทั้งสองกลุ่มจะมีการจับคู่กับยาหลอก (matching placebo) เพื่ออำพรางผู้ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย
 - a. กลุ่มที่ 1 ได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบ ซึ่งประกอบด้วยยานิวทูพิแทนขนาด 300 mg ยาพาลิโนซิตรอนขนาด 0.5 mg ซึ่งยาทั้งสองเป็นยาเม็ดรวมรับประทาน 1 เม็ด และยาโอแลนซาปีนขนาด 10 mg รับประทาน 1 เม็ด ร่วมกับยาเดกซาเม็ททาโซนขนาด 10 mg ทางหลอดเลือดดำ ก่อนให้ยาเคมีบำบัด 30 นาที ในวันที่ 1 และในวันที่ 2-4 ได้รับแก้คลื่นไส้อาเจียนเป็นเดกซาเม็ททาโซนขนาด 4 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละครั้ง และยาโอแลนซาปีนขนาด 10 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละหนึ่งครั้ง
 - b. กลุ่มที่ 2 ได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานใหม่ซึ่งประกอบด้วยยาออนแดนซิตรอนขนาด 8 mg ร่วมกับยาเดกซาเม็ททาโซนขนาด 20 mg ให้ทางหลอดเลือดดำ และยาโอแลนซาปีนขนาด 10 mg รับประทาน 1 เม็ดก่อนให้ยาเคมีบำบัด 30 นาที ในวันที่ 1 ร่วมกับมียาหลอกที่จับคู่กับยาในกลุ่มที่ 1 (matching placebo) และในวันที่ 2-4 ได้รับแก้คลื่นไส้อาเจียนเป็นยาออนแดนซิตรอนขนาด 8 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละหนึ่งครั้ง ยาเดกซาเม็ททาโซนขนาด 4 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละสองครั้ง และยาโอแลนซาปีนขนาด 10 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละหนึ่งครั้ง
 - c. หลังจากให้ยาทั้งกันอาเจียนในวันที่ 1 แล้วสามสัปดาห์ จะให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่มีซิสพลาตินขนาดสูงตามคำสั่งแพทย์ผู้รักษา โดยใช้ใบคำสั่งแพทย์ (doctor order) ใบเดียวกัน (ภาคผนวก) ซึ่งให้ในรูปแบบผู้ป่วยในและระยะเวลาในการให้ยาหรือระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลเท่ากันทั้งสองกลุ่มการวิจัย ดังนั้นผู้เข้าร่วมวิจัย แพทย์ผู้รักษารวมไปถึงพยาบาลผู้ดูแลจะถูกอำพราง

10. เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามผู้ป่วย (ภาคผนวก) บันทึกอาการที่บ้านในช่วง 0-120 ชั่วโมง โดยเก็บบันทึก complete response สำหรับ primary outcome และ visual analogue scale สำหรับ secondary outcome คืออาการคลื่นไส้และอาการง่วงซึม
- การประเมินว่ามีอาการอาเจียนหรือไม่โดยผู้ป่วยจะบันทึกในแบบทดสอบด้วยตัวเอง ในวันละ 1 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 5 หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด โดยทำเครื่องหมายกากบาทในช่องหน้าข้อความว่ามีหรือไม่มีอาการอาเจียน หากมีอาการคลื่นไส้หรืออาเจียนมากจนต้องได้รับเสริมแก้อาเจียนให้เขียนรายละเอียดเพิ่มเติมว่ารับประทานยาใด เวลาใด และจำนวนเท่าไร
 - การประเมินโดยใช้ visual analogue scale สำหรับอาการคลื่นไส้อาเจียนและอาการง่วงนอนโดยผู้ป่วยประเมินด้วยตนเองโดยการทำเครื่องหมายกากบาทบนเส้นที่ให้คะแนน 0 ถึง 10 ตามอาการจากน้อยไปมาก
11. พยาบาลผู้ช่วยวิจัยเก็บข้อมูลผ่านทางโทรศัพท์ในวันที่ 5 หลังได้รับเคมีบำบัดด้วยเพื่อเป็นการตรวจสอบข้อมูลผู้ป่วยอีกครั้ง, อธิบายการลงข้อมูลกรณีผู้ป่วยไม่แน่ใจ และเป็นการเตือนผู้ป่วยเรื่องการลงแบบสอบถาม
12. ทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดแล้ว 6 ชั่วโมง เพื่อประเมินความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยเฉพาะ QTc prolongation
13. เก็บข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตก่อนให้ยาโดยใช้แบบสอบถาม EORTC QLQ C-30 (21)
14. เมื่อผู้ป่วยมาติดตามให้ยาเคมีรอบถัดไป ทีมผู้วิจัยจะเก็บแบบสอบถามของรอบที่ผ่านมา
15. ในกรณีที่มีผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาสูตรมาตรฐาน 3 ชนิด มีอาการอาเจียนหรือต้องใช้ยาเสริม (no complete response) ในการให้ยาเคมีบำบัดรอบที่สองให้เปลี่ยนยาป้องกันการอาเจียนเป็นสูตรที่มีวิทูพิแทนเป็นส่วนประกอบ และทำซ้ำข้อที่ 3-5 จนครบสองครั้ง
16. หลังได้รับเคมีบำบัดรอบที่หนึ่ง 1 อาทิตย์ จะมีการนัดผู้ป่วยมาซักประวัติ, ตรวจร่างกายและเจาะเลือดเพื่อดูอาการข้างเคียง และค่าความเข้มข้นเลือด, ค่าไต, ค่าเอนไซม์ตับ เป็นต้น เพื่อนำไปวิเคราะห์เรื่องผลข้างเคียงจากยาต่อไป โดยประเมินความรุนแรงตาม CTCAE version

- 4.0 พร้อมกับผู้ป่วยเอาแบบทดสอบด้วยตนเองมาส่งและมีการตรวจสอบความถูกต้องในการลงข้อมูลอีกครั้ง
17. เก็บข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตหลังให้ยาแล้ว 7 วัน โดยใช้แบบสอบถาม EORTC อีกครั้งในวันเดียวกันกับที่ผู้เข้าร่วมวิจัยมาติดตามการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกตามข้อที่ 16
 18. โดยจะทำการวิจัยในอาสาสมัครที่ได้รับยาเคมีบำบัดซิสพลาตินในขนาดสูงทั้งหมด 2 ครั้ง ห่างกันสามสัปดาห์
 19. สรุปผลการวิจัย, วิเคราะห์ผล และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย
 20. โดยงานวิจัยขั้นตอนรวบรวมข้อมูลต้องดำเนินการหลังจากโครงสร้างการวิจัยได้รับ การรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ แล้ว

3.3 การรวบรวมข้อมูล

1. สถานที่เก็บข้อมูล: ตึกภูมิสิริชั้น 6 หน่วยโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ผู้เก็บข้อมูล: ผู้วิจัยจะเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งให้ได้รับยาสองสูตรดังกล่าว ทั้งอธิบายข้อมูลวิจัย, วิธีการปฏิบัติ, ประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจได้รับและบันทึกเอกสารขอความยินยอมภายในวันนั้น โดยผู้วิจัยเป็นผู้ตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญเข้าใจและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนลงนามเข้าร่วมการวิจัย โดยที่จะมีการนัดผู้ป่วยมารับยาในวันที่กำหนดต่อไป ผู้ร่วมวิจัย ผู้ช่วยวิจัย และผู้ได้รับมอบหมายจัดเตรียมยาจะไม่มีผู้ใดทราบผู้ป่วยจะได้รับยาวิจัยชนิดใด
3. ผู้บันทึกข้อมูล: ผู้ป่วยบันทึกข้อมูลหลังได้รับยาเคมีบำบัดในช่วง 120 ชั่วโมงแรก (วันที่ 5) ถึงเรื่องอาการอาเจียนและอาการคลื่นไส้ ผู้ช่วยงานวิจัยจะโทรไปสอบถามอาการคลื่นไส้อาเจียนและอาการข้างเคียงลงแบบบันทึกเพื่อช่วยตอบข้อสงสัยและช่วยให้ผู้ป่วยลงแบบบันทึกได้อย่างถูกต้องตรงกัน
4. การรวบรวมข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA.) ในการวิเคราะห์

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.4.1 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพโดยใช้สถิติพรรณนา (Descriptive) แสดงค่าความถี่และร้อยละของข้อมูล ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงค่ากลาง ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัย ในลำดับของการวิเคราะห์ก่อนมาทางสถิติโดยค่าสถิติทั้งหมดจะกำหนดค่าระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} \leq 0.05$ ใช้สถิติวิเคราะห์ในแต่ละวัตถุประสงค์ของผลการศึกษาดังต่อไปนี้

3.4.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษาสําหรับข้อมูลเชิงคุณภาพระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับป้องกันอาการอาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ และสูตรยามาตรฐาน 3 ชนิด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูงในรอบแรกคือ 1. อาการอาเจียนหรือได้ใช้ยาเสริมแก้อาเจียนหรือไม่ (มีหรือไม่มีอาการอาเจียน: complete response) โดยติดตามที่ 0 – 120 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัด หากในตลอดช่วงเวลาดังกล่าวมีอาการเจียนอย่างน้อยหนึ่งครั้งหรือได้รับยาเสริมแก้คลื่นไส้อาเจียนจะถือว่า no complete response ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลักของการวิจัยนี้ 2. ข้อมูลพื้นฐานของประชากร (baseline characteristics) 3.อาการไม่พึงประสงค์ (adverse event) ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ด้วยด้วยสถิติ Chi square method

3.4.3 วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษาสําหรับข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับป้องกันอาการอาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ และสูตรยามาตรฐาน 3 ชนิด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูงในรอบแรก

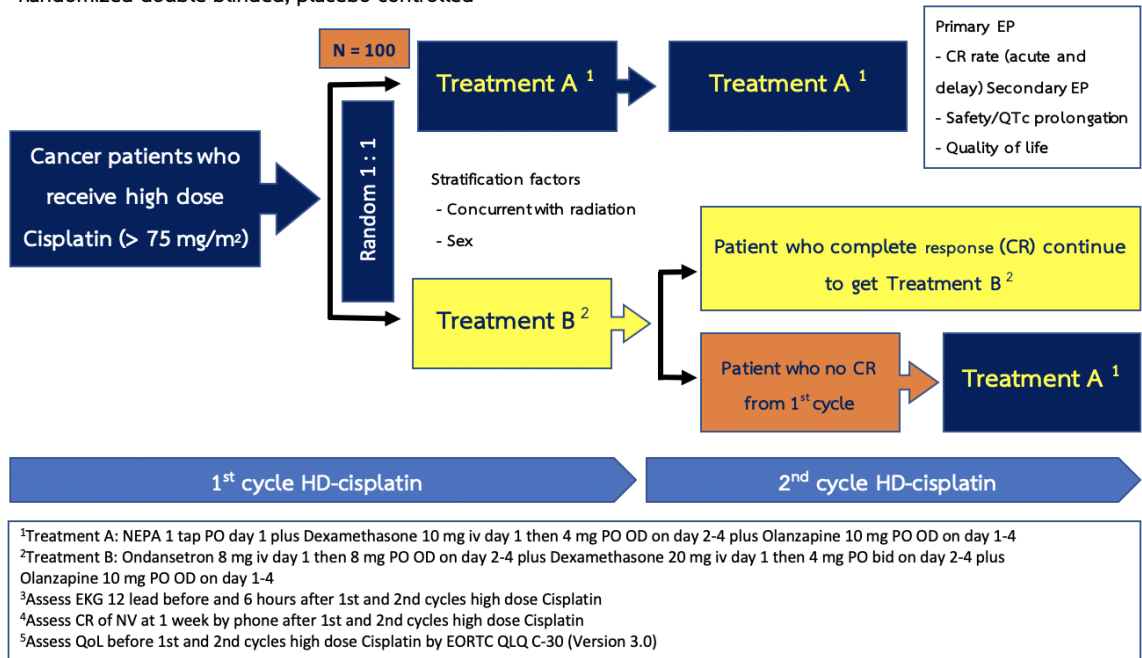
1. Visual analog scale (VAS) ของอาการคลื่นไส้, อาการร่งวงซึม
2. ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ QTc prolongation (mean QTc prolongation)
3. ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของแบบทดสอบคุณภาพชีวิต EORTC QLQ C-30 score (mean EORTC QLQ C30)(22)

โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA.) ในการวิเคราะห์ข้อมูล

Study Design

“ Equivalency study of novel current standard 3-drugs combination regimen (ondansetron, dexamethasone and olanzapine) to netupitant containing regimen for preventing high dose cisplatin induce nausea and vomiting treatment, double blind placebo control trial ”

Randomized double blinded, placebo controlled



ภาพที่ 9 แสดงรูปแบบงานวิจัย

3.5 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)

จะเริ่มทำการเก็บรวบรวมข้อมูลหลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยก่อน

เดือน/ปี กิจกรรม	2561			2562												2563			
	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
การเตรียมงาน	o	o	o																
รวบรวมข้อมูล				o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o				
วิเคราะห์ข้อมูล																o	o		
สรุปผล																		o	
รายงานผล																			o

3.6 งบประมาณ (Budget)

ดำเนินการขอทุนวิจัยจาก ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเภทที่ 1

รายการ	ราคา
ค่าเตรียมยาหลอกและยาจริง	70,000 บาท
ค่าการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ	25,000 บาท
ค่าอุปกรณ์สำนักงานและค่าถ่ายเอกสาร	5,000 บาท
ค่าจ้างผู้ช่วยวิจัย	20,000 บาท
ค่าจ้างบริหารจัดการทาง CRC	30,000 บาท
รวม	150,000 บาท

บทที่ 4

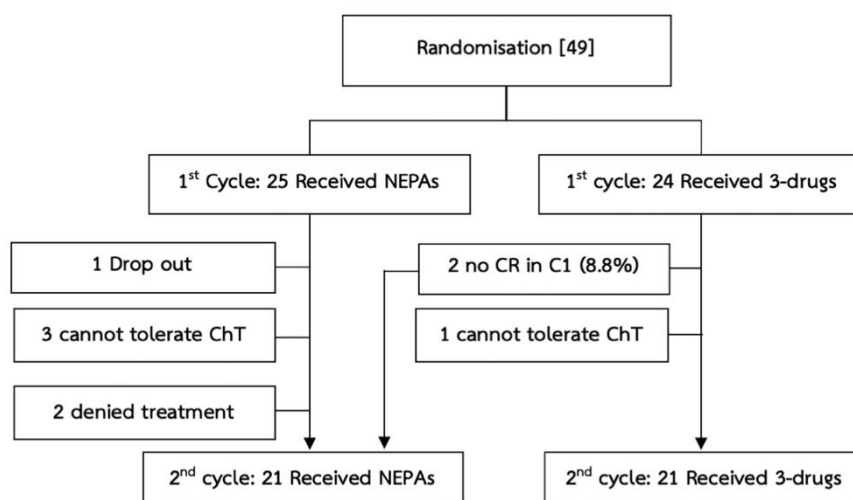
ผลการศึกษา

4.1 ข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristic)

จากผู้ป่วยที่มาตรวจในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พุทธศักราช 2562 จนถึง 31 ธันวาคม พุทธศักราช 2562 มีผู้ป่วยทั้งหมด 49 คนที่ตรงกับเกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion criteria) และได้รับการสุ่มเข้ารับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ (ประกอบด้วยยานิวทริเพน พาโลโนซิตรอน เดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีน; NEPAs or 4 drugs regimen) (n = 25) หรือ ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว (ประกอบด้วยออนแดนซิตรอน เดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีน; standard 3-drugs) (n = 24) ในการรับยาเคมีบำบัดรอบแรก มีผู้เข้าร่วมวิจัย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบไม่ได้มารับการประเมินหลังจากเริ่มการรักษา (Drop out) มีผู้เข้าร่วมวิจัย 4 รายเกิดภาวะแทรกซ้อนไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดสูตรเดิมต่อไปในรอบที่สอง มีผู้เข้าร่วมวิจัย 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ ปฏิเสธการรักษาและขอออกจากการศึกษา และมีผู้เข้าร่วมวิจัย 2 รายที่ได้รับยาป้องกันการอาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว ยังมีอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังได้รับยาเคมีบำบัด (No complete response) จึงถูกสลับให้ไปได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ ในการรับยาเคมีบำบัดรอบที่สอง ดังนั้นในรอบที่สองของการรับยาเคมีบำบัดมีผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนกลุ่มละ 21 คน ดังแผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยแสดงในภาพที่ 10

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัยดังแสดงในตารางที่ 1 โดยเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ (n = 25) กับกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว (n = 24) ผลที่ได้ดังนี้ ค่ากลางอายุของผู้ป่วยที่เข้าร่วม

การศึกษาคือ 48 ปี เทียบกับ 52 ปี (p-value 0.529), ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 19 คน (79%) เทียบกับ 17 คน (70.8%) (p-value = 0.745), ค่ากลางน้ำหนักของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 60 กก. เทียบกับ 58 กก. (p-value 0.910), ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยเกินกว่าครึ่งสูบบุหรี่ (current/former smoking) 58% (p-value = 0.501), ผู้ป่วยที่เข้าร่วมไม่เคยดื่มสุรา 18 คน (72.0%) เทียบกับ 20 คน (83%) (p=0.470), ผู้ป่วยทุกคนมีสภาวะร่างกายอยู่ในระดับที่ 0 หรือ 1 เมื่อประเมินด้วยอีสเทิร์น โค โอเปอร์เรทีฟ อองโคโลจี กรุป สกอร์ (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score),



ภาพที่ 10 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของชนิดเนื้องอกมะเร็งเป็นดังนี้ ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งช่วงศีรษะและลำคอ 18 คน (72%) เทียบกับ 16 คน (66.6%), มะเร็งที่โพรงมูก 2 คน (8%) เทียบกับ 3 คน (12.6%), และมะเร็งอื่น ๆ 5 คน (20%) (p-value = 0.937), ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงร่วมด้วย 19 คนเท่ากัน (p-value = 1.00), ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดแบ่งตามสูตรที่ได้รับดังนี้ สูตรซิสพลาตินขนาดสูงอย่างเดียว (High dose cisplatin monotherapy) 17 คน (68%) เทียบกับ 19 คน (79%) และผู้ป่วยที่ได้รับยาซิสพลาตินขนาดสูงร่วมกับยาอื่น 8 คน (32%) เทียบกับ 5 คน (20%) แบ่งเป็น ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin ร่วมกับ etoposide 2 คน เทียบกับ 0 คน, cisplatin ร่วมกับ vinorelbine 1 เทียบ

กับ 2 คน, cisplatin ร่วมกับ doxorubicin 3 เทียบกับ 0 คน, cisplatin ร่วมกับ 5-FU 1 เทียบกับ 2 คน, cisplatin ร่วมกับ gemcitabine 0 เทียบกับ 1 คน และสูตร cisplatin ร่วมกับ docetaxel และ FU 1 เทียบกับ 0 คน (p-value = 0.504), ค่าเฉลี่ยขนาดยาซิสพลาติน (Mean dose cisplatin, mg / m^2) 125 เทียบกับ 124.5 (p-value = 0.918)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร



	Arm A [N = 25]	Arm B [N = 24]	
Median Age — yr. [range]	48 [23-63]	52 [29-70]	<i>p</i> -value = 0.529
- Age < 60 yrs. — no. (%)	22 (88%)	19 (79.1%)	
- Age ≥ 60 yrs. — no. (%)	3 (12%)	5 (20.9%)	
Sex — no. (%)			<i>p</i> -value = 0.745
- Male	19 (76%)	17 (70.8%)	
- Female	6 (24%)	7 (29.2%)	
Median Body weight — kg. [range]	60 [42-130]	58 [44-81]	<i>p</i> -value = 0.910
- BW ≤ 50 kg — no. (%)	8 (32%)	5 (21%)	
- BW > 50 kg — no. (%)	17 (68%)	19 (79%)	
Smoking Status — no. (%)			<i>p</i> -value = 0.501
- Current and former smoking	17 (68%)	12 (50%)	
- Never smoker	8 (32%)	12 (50%)	
Alcohol drinking status — no. (%)			<i>p</i> -value = 0.470
- Current alcohol drinking	7 (28%)	4 (16.6%)	
- Never alcohol drinking	18 (72%)	20 (83.4%)	
With or without RT — no. (%)			<i>p</i> -value = 1.000
- with radiation	19 (76%)	19 (79%)	
- without radiation	6 (24%)	5 (21%)	
Type of cancer — no. (%)			<i>p</i> -value = 0.937
- HNSCC	18 (72%)	16 (66.6%)	
- NPC	2 (8%)	3 (12.6%)	

- Oth	5 (20%)	5 (20.8)	
ChT regimen — no. (%)			
Cisplatin Monotherapy	17 (68%)	19 (79.1%)	
Cisplatin combined to other agents	8 (32%)	5 (20.9%)	
- Cisplatin/Vinorelbine	1 (4%)	2 (8.3%)	<i>p</i> -value = 0.504
- Cisplatin/Doxorubicin	3 (12%)	0	
- Cisplatin/Etoposide	2 (8%)	0	
- Cisplatin/Gemcitabine	0	1 (4.1%)	
- Cisplatin/5FU	1 (4%)	2 (8.3%)	
- TPF regimen	1 (4%)	0	
Median dose of cisplatin per cycle — mg [range]	125 [100-171]	124.5 [100-162]	

4.2 ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ (Efficacy analysis)

อัตราการไม่มีอาการอาเจียน (Complete response)

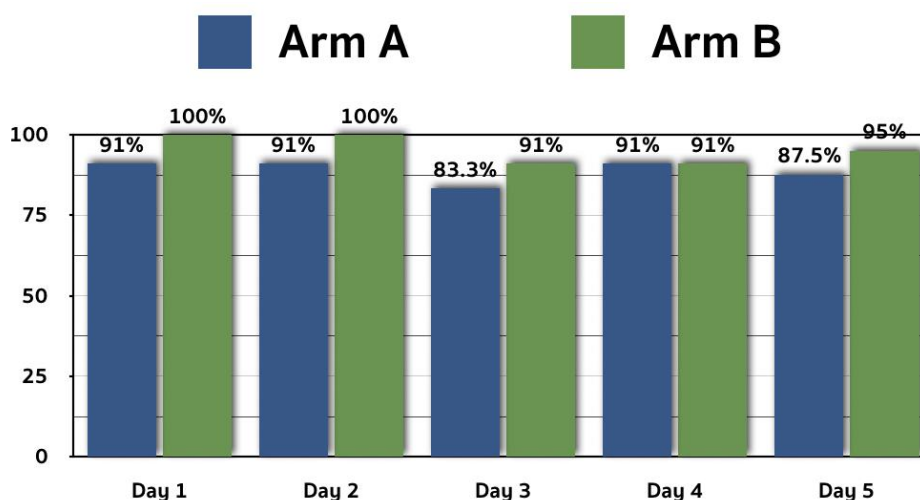
จากการวิเคราะห์ผลเบื้องต้นนี้พบว่าผลอัตราของผู้ที่ไม่มีอาการอาเจียนหรือใช้ยาเสริม (complete response rate; CR) หลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรทซิสพลาตินขนาดสูง (cisplatin \geq 75 mg/m²) รอบที่ 1 ซึ่งเป็นซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลัก (Primary endpoint) ของงานวิจัยนี้ พบว่าอัตราของผู้ที่ไม่มีอาการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนในระยะเวลาทั้งหมด (overall CR rate) ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ 75% เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว 91% ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value = 0.058) และเมื่อวิเคราะห์ตามระยะหลังจากในยาเคมีบำบัดแล้ว พบว่าเวลาอัตราของผู้ที่ไม่มีอาการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียน ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก (acute period) เป็น 91% เทียบกับ 100% ในกลุ่มที่

ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว (p-value = 0.091) ส่วนอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนในช่วง 24 – 120 ชั่วโมง (delay period) เป็น 75% ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวพิแทนเป็นส่วนประกอบและ 91% ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว (p-value = 0.114) และเมื่อดูเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิซพลาตินขนาดสูงร่วมกับการฉายแสง (CCRT with high-dose cisplatin) ก็แสดงผลไปในทิศทางเดียวกันกับประชากรศึกษาทั้งหมด (intention to treat population) โดยอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนในช่วงทั้งหมดเป็น 75% ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวพิแทนเป็นส่วนประกอบเทียบกับ 89% ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว (p-value = 0.370) ทั้งหมดดังแสดงในตารางที่ 2

และเมื่อมาพิจารณาอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมหลังได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละวันได้ผลดังแสดงในภาพที่ 11

ตารางที่ 2 แสดงค่าร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริม (complete response rate)

	Arm A [N = 25]	Arm B [N = 24]	
CR Rate at 1st Cycle --%			
- Overall period [0 – 120 hours]	71%	91%	p-value = 0.058
- Acute phase [0 – 24 hours]	91%	100%	p-value = 0.149
- Delay phase [25 – 120 hours]	75%	91%	p-value = 0.114
- Subgroup CCRT with high dose Cisplatin (19 patients in each arm)	79%	89%	p-value = 0.370

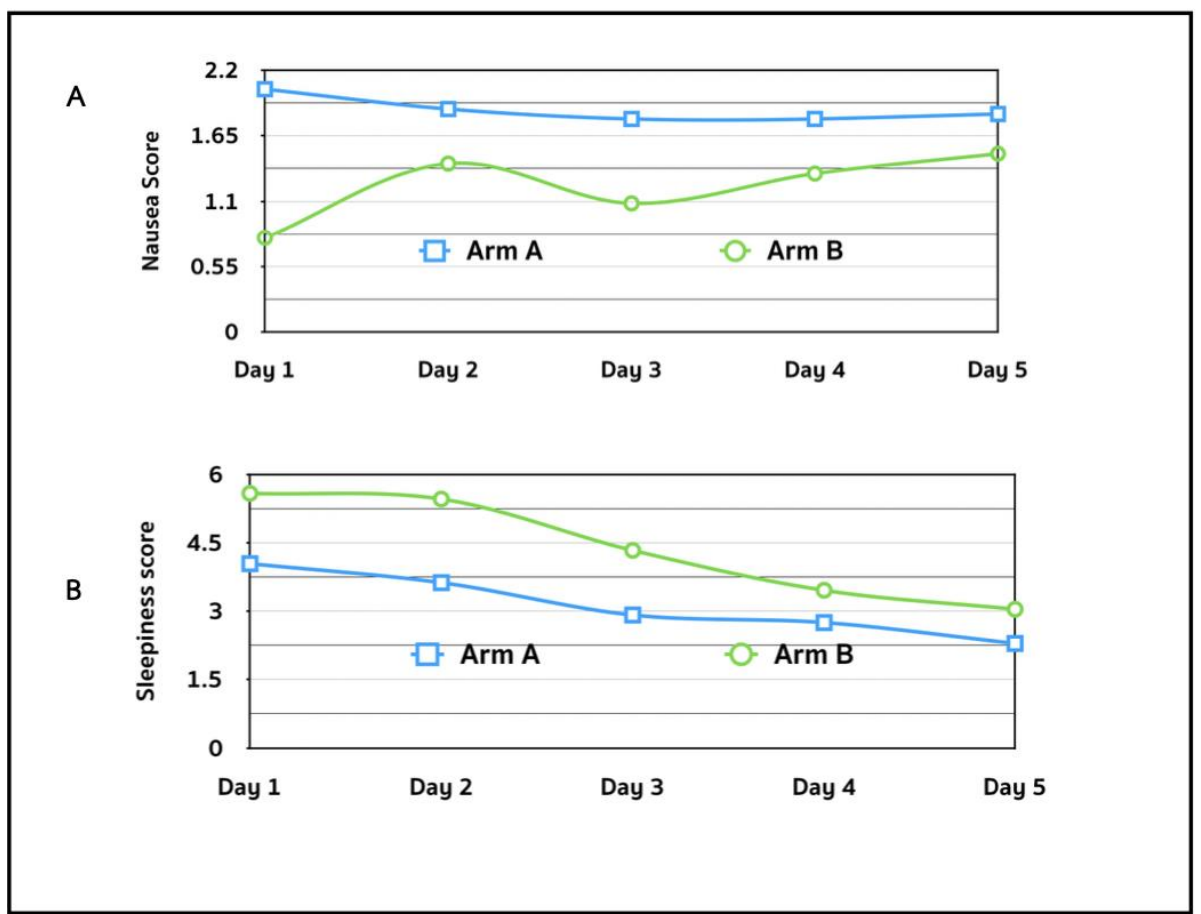


ภาพที่ 11 แสดงอัตราของผู้ที่ไม่มีการอาเจียนหรือใช้ยาเสริมหลังได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละวัน

ค่าเฉลี่ยคะแนนความคลื่นไส้และความง่วงซึม (Mean nausea and sleepiness score)

ผลการศึกษาเปรียบเทียบอาการคลื่นไส้และอาการง่วงซึมระหว่างกลุ่มการศึกษา โดยใช้การแปลงอาการมาเป็นตัวเลขเพื่อวัดผล (visual analog scale) ในช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) พบว่าค่าคะแนนเฉลี่ยของอาการคลื่นไส้ (mean nausea VAS score) ในช่วงเวลาทั้งหมดตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 5 หลังได้รับยาเคมีบำบัด ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว (p -value = 0.21) (ภาพที่ 12A) ผลที่ได้คะแนนที่ได้สอดคล้องเมื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ด้วยระดับความรุนแรงตาม CTCAE พบว่า 50% ของกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบและ 62.5% กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัวได้คะแนนเฉลี่ยน้อยกว่า 3 คะแนน (23) ซึ่งเท่ากับอาการคลื่นไส้ที่รุนแรงระดับที่ 1 ตาม CTCAE ซึ่งหมายถึงมีอาการที่ทำให้มี

ความอยากอาหารลดลงแต่ยังไม่ได้รบกวนหรือมีผลต่อนิสัยการรับประทานอาหารซึ่งถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยสามรายที่อยู่ในกลุ่มได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบมีค่าเฉลี่ยของอาการคลื่นไส้มากกว่า 8 คะแนน ซึ่งสอดคล้องกับความรุนแรงระดับที่ 3 ซึ่งหมายถึงมีความรุนแรงตามการประเมินด้วย CTCAE grading ซึ่งไม่พบลักษณะดังกล่าวในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว



ภาพที่ 12 แสดงค่าคะแนนเฉลี่ยของภาวะคลื่นไส้ (A) และความง่วงนอน (B)

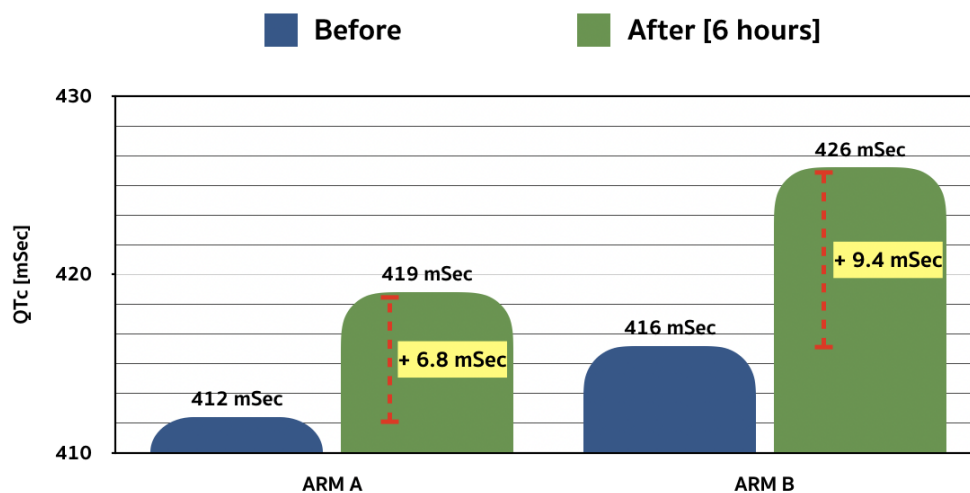
ประสิทธิภาพของการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่กล่าวข้างต้นแล้วนั้นอาจจะมีส่วนที่เกิดจากการกดระดับความรู้สึก (sedation effect) ของยาโอแลนซาปีนได้ จึงได้มีการประเมินค่าโดยใช้การแปลงอาการง่วงซึมมาเป็นตัวเลขเพื่อวัดผล (sleepiness visual analog scale) ในช่วงเวลาทั้งหมด (0-120 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด) และผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของค่าเฉลี่ย

ความง่วงซึม (mean sleepiness VAS) ระหว่างกลุ่มการศึกษาทั้งสองกลุ่มซึ่งพบว่าคะแนนความง่วงซึมสูงสุดระดับกลางหรือตาม CTCAE ระดับที่ 2 ในสองวันแรก และหลังจากนั้นคะแนนของระดับความง่วงซึมจะลดลงเรื่อย ๆ (ภาพที่ 12B) ซึ่งเป็นไปตามกับงานวิจัยก่อนหน้านี้

4.3 ความปลอดภัย (Safety)

ผลการศึกษาในเรื่องของความปลอดภัยของการใช้ยาในพบว่าผู้ป่วย 4 รายเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงในรอบแรก ซึ่งเป็นการไม่พึงประสงค์รุนแรงระดับที่ 3 และ 4 ตามการประเมินด้วย CTCAE grading ซึ่งเป็นผลทำให้ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงได้ต่อในรอบที่สอง ในผู้ป่วยดังกล่าวมี 3 รายที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ และ 1 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัว และจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 2 ใน 4 รายมีอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (No complete response) มีผู้ป่วยหนึ่งรายในนั้นที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบมีอาการไตวายเฉียบพลันรุนแรงในระดับที่ต้องรักษาด้วยการฟอกไตเร่งด่วน (urgency hemodialysis) หลังจากให้ยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 2 รายที่เกิดไตวายเฉียบพลันระดับ 3 ตาม CTCAE grading ที่ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดรวมไปถึงคะแนนของอาการคลื่นไส้ (nausea VAS) นั้นเพียงแค่ 0 และ 1 เท่านั้น

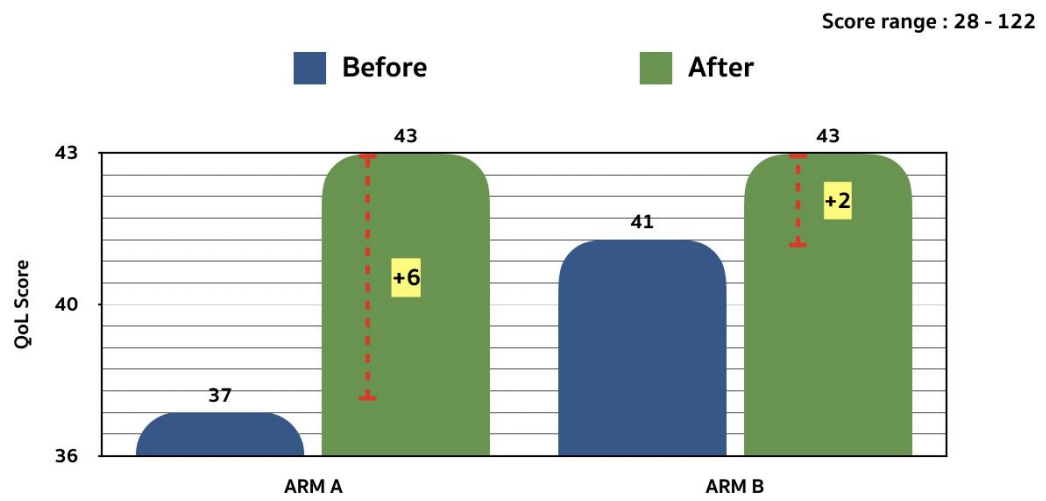
ในแง่ของการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT prolongation (mean QT interval change) นั้นไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มการศึกษา (+6.80 ms vs +9.40 ms, p -value=0.628) และพบเพียง 5 รายที่มีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวรุนแรงระดับที่ 1 ตามการประเมินด้วย CTCAE หลังจากให้ยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาติน ในผู้ป่วยดังกล่าวมี 2 รายที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ และ 3 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัวตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 13



ภาพที่ 13 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QTc interval

4.4 คุณภาพชีวิต (Quality of life)

การประเมินคุณภาพชีวิตนั้นประเมินก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว 1 สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างทั้งทางสถิติและทางคลินิกในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม กลุ่มละ 24 ราย ในแง่ของอาการที่สำคัญ เช่น อาการอ่อนเพลีย (fatigue) และอาการคลื่นไส้อาเจียน (nausea and vomiting) โดยการใช้แบบประเมินของ EORTC QLQ-C30 ซึ่งการเพิ่มขึ้นของคะแนนดังกล่าวสอดคล้องไปกับคุณภาพชีวิตที่แย่ลง จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบมีค่าคะแนนเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 6 คะแนน (+6, SD 13.10) และในผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัวมีค่าคะแนนเพิ่มขึ้น 2 คะแนน (+2, SD 13.18) (แผนภูมิที่ 6) และค่าคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตอันเนื่องมาจากอาการคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบนั้น (+0.77, SD 1.26) ไม่ได้สอดคล้องไปกับคุณภาพชีวิตโดยรวม (global QOL score) (Pearson's correlation, $R^2 = 0.04$, p -value 0.39)



ภาพที่ 14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิต EORTC QLQ C-30



บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

ตามมาตรฐานหรือแนวทางปฏิบัติสากลในปัจจุบัน (International antiemetic guidelines) ได้รวมเอาการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนเข้าเป็นของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัด การป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดนั้นเป็นการใช้ยาหลายขนานร่วมกันเพื่อยับยั้งกลไกที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่แตกต่างกันออกไป ซึ่งการป้องกันการอาเจียนถือเป็นสิ่งสำคัญในการรักษามะเร็งโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่เกิดอาการอาเจียนได้ในระดับสูง (Highly emetogenic chemotherapy) ซึ่งหากเกิดภาวะดังกล่าวขึ้นจะส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่งลงส่งผลไปถึงการติดตามการรักษาได้ไม่ต่อเนื่อง สูตรยาป้องกันอาเจียนที่นำมาใช้มีหลายสูตร ยังไม่มีข้อมูลที่บ่งบอกว่าสูตรไหนดีที่สุด แนะนำให้เลือกใช้ตามความเหมาะสมแบ่งเป็น สูตรที่มียายับยั้งนิวโรไคนินวันเป็นหลัก (NK1 antagonist base regimen) หรือ สูตรที่มีปาโลโนเซทรอน (Palonosetron base regimen) เป็นต้น ผู้วิจัยเลือกใช้นาเนป้า (NEPA) ในงานวิจัยนี้ซึ่งเป็นยาใหม่ ลักษณะเป็นยาเม็ดรวมที่ประกอบด้วยยานิวทูปิแทนที่มีความจำเพาะเจาะจงกับตัวรับนิวโรไคนินวันสูง และยาปาโลโนเซทรอนซึ่งเป็นยาในกลุ่มยับยั้งตัวรับซีโรโตนิน (a novel oral fixed-dose combination of netupitant; highly selective neurokinin (NK-1) receptor antagonist and palonosetron) ร่วมกับยาเดกซาเมททาโซนและโอแลนซาปีน (4-drug regimen) เทียบกับสูตรยามาตรฐาน 3 ชนิด (in-house standard 3 drug regimen)

การศึกษาก่อนหน้าพบว่าการใช้สูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่มีนิวทูปิแทนเป็นส่วนประกอบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้อาเจียนได้สูงมีอัตราการไม่อาเจียนและไม่ใช้ยาเสริมตลอดช่วงเวลา 0 – 120 ชั่วโมง (overall CR) สูงกว่ายาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนสูตรอื่นอยู่ในช่วงประมาณ 66-73% (19, 20) และข้อมูลในปัจจุบันยังมีความไม่ชัดเจนถึงประสิทธิภาพที่จะ

ใช้ยาโอแลนซาปีนแทนที่ยาในกลุ่มยาต้านเนื้องอกโรโคตินวันในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้อาเจียนได้สูง และการศึกษาเบื้องต้นนี้แสดงให้เห็นว่าสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ (NEPAs) ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือไปกว่าสูตรยามาตรฐานสามตัว (in-house standard 3 drug) ในแง่ของอัตราการไม่อาเจียนและไม่ได้ใช้ยาเสริมแก้คลื่นไส้อาเจียน (overall CR rate) 71% เทียบกับ 91% (p -value = 0.058) และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของคะแนนความคลื่นไส้ (nausea VAS score) อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ ตอนนี้อยู่ยังมีข้อจำกัดด้วยจำนวนประชากรศึกษาที่ยังไม่เพียงพอ (under power) ที่จะสรุปความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาทั้งสองสูตรที่กล่าวในข้างต้นได้

ประชากรในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินร่วมกับการฉายแสง (cisplatin concurrent with radiation) คิดเป็น 79% ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าการฉายแสงนั้นเป็นปัจจัยที่สำคัญหนึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน โดยเฉพาะการฉายแสงที่บริเวณศีรษะและลำคอ ซึ่งทางทีมผู้วิจัยจึงได้กำหนดวิธีวิจัยโดยกำหนดการสุ่มแบบเป็นลำดับขั้นโดยกำหนดปัจจัย (stratification factor) เรื่องการฉายแสง เพื่อลดปัจจัยกวนดังกล่าวที่จะมีผลต่อวัตถุประสงค์หลักของการวิจัยนี้ ซึ่งก็พบว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงนั้นเท่ากันดีทั้งสองกลุ่มการวิจัย และการประเมินอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดในการศึกษานี้พิจารณาเฉพาะรอบที่หนึ่งของการให้ยาเคมีบำบัดซึ่งเป็นช่วงที่เพิ่งเริ่มฉายแสงได้ไม่เกิน 1 สัปดาห์ ดังนั้นปัจจัยการฉายแสงดังกล่าวจึงไม่น่าจะมีผลต่อผลวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาและไม่น่าจะส่งผลถึงการนำไปใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกรณีไม่ได้ให้ร่วมกับการฉายแสง

ประสิทธิภาพของการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่กล่าวข้างต้นแล้วนั้นอาจจะมีส่วนที่เกิดจากการกดระดับความรู้สึก (sedation effect) ของยาโอแลนซาปีนได้ ทางผู้วิจัยจึงได้มีการประเมินอาการง่วงซึม (sleepiness visual analog scale) ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์รอง และผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของค่าเฉลี่ยความง่วงซึม (mean sleepiness VAS) ระหว่างกลุ่มการศึกษาทั้งสองกลุ่ม

ทางผู้วิจัยได้ตระหนักถึงประสิทธิภาพของสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนที่มีนิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบ (NEPAs) ที่ดูเหมือนจะแยกว่าเมื่อเทียบกับสูตรยามาตรฐาน 3 ชนิด (3-drug regimen) รวมไปถึงการศึกษาก่อนหน้านี้ เป็นไปได้ว่าอาจจะเป็นสาเหตุมาจากขนาดยาเดกซาเมทาโซนในสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนที่มีนิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบ (NEPAs) น้อยกว่าในสูตรยามาตรฐานสามชนิด (in-house standard 3 drug) ตามที่ได้กล่าวไว้ในส่วนของวิธีวิจัย ซึ่งเหตุผลของการเลือกใช้ขนาดยาดังกล่าวเนื่องจากการที่มีปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) เดกซาเมทาโซนและยานิวทูพิแทนผ่านทาง CYP3A4 จึงมีคำแนะนำให้ลดขนาดยาเดกซาเมทาโซนลงประมาณ 50% เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ในงานวิจัย (NEPA) (24) ประกอบกับการศึกษาระดับ meta analysis ก่อนหน้านี้ที่แสดงให้เห็นว่าการที่ไม่ใช้ยาเดกซาเมทาโซนในการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในวันที่ 2 ถึงวันที่ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำอาเจียนได้สูง (25) ไม่ได้ทำให้ประสิทธิภาพของการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามขนาดของยาเดกซาเมทาโซนในสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนที่มีนิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบ (NEPAs) ที่น้อยกว่าสูตรมาตรฐานใหม่ดังกล่าวอาจเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ประสิทธิภาพของสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนที่มีนิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบ (NEPAs) ในการศึกษาต่ำกว่าที่คาดการณ์และต่ำกว่าสูตรมาตรฐานใหม่สามชนิด ซึ่งการปรับขนาดยาเดกซาเมทาโซนเพิ่มขึ้นอาจเป็นคำถามเพิ่มเติมในการศึกษาประสิทธิภาพของยาทั้งสองสูตรต่อไป

ในทางตรงกันข้ามประสิทธิภาพของยาสูตรมาตรฐานใหม่สามชนิดที่ประกอบด้วยยาโอแลนซาปีน เดกซาเมทาโซนและออนแดนซิตรอน ในการศึกษาที่มีประสิทธิภาพดีเกินกว่าที่คาดการณ์ (9) และดีกว่าสูตรยากันอาเจียนสูตรที่มีนิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบดังแสดงผล ซึ่งเหตุผลว่าทำไมผลที่ได้ถึงเป็นเช่นนั้นทางผู้วิจัยยังไม่สามารถหาเหตุผลมาสนับสนุนที่ชัดเจนได้ เนื่องจากด้วยวิธีวิจัยในข้างต้นที่มีการอำพรางผู้เข้าร่วมวิจัย แพทย์ผู้รักษาและพยาบาลผู้ดูแลรักษา (double-blind) ร่วมกับการใช้การจับคู่ยาหลอกด้วย (matching placebo) ทำให้การวัดประสิทธิภาพของยาทั้งสองสูตรเป็นไปโดยปราศจากความเอนเอียง แต่อย่างไรก็ตามหากดูไปที่พื้นฐานประชากร (baseline characteristics) ของการศึกษานี้ในเรื่องของสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่

ส่งผลทำให้เกิดอาการอาเจียนจากยาเคมีบำบัด ผลที่ได้ถึงแม้จะไม่มี ความแตกต่างทางสถิติ (non statistical significant) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับทั้งยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงอย่างเดียว (High dose cisplatin monotherapy) และผู้ป่วยที่ได้รับยาซิสพลาตินขนาดสูงร่วมกับยาอื่น (cisplatin combination regimen) ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับยาซิสพลาตินขนาดสูงร่วมกับยาอื่น มีผู้เข้าร่วมวิจัย 8 คน (32%) ได้รับยากันอาเจียนสูตรที่มีนิวทูปิแทนเป็นส่วนประกอบ เทียบกับ 5 คน (20%) ได้รับยากันอาเจียนสูตรมาตรฐานใหม่ (chi-square P-value 0.504) แต่จะเห็นว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยากันอาเจียนสูตรมาตรฐานใหม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยาซิสพลาตินขนาดสูงร่วมกับยาอื่นน้อยกว่าดังแสดงในข้างต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรซิสพลาตินร่วมกับยา ดอกโซรูบิซิน (cisplatin and doxorubicin) ที่ค่อนข้างเป็นสูตรที่ทำอาเจียนได้ในขนาดที่สูง มีผู้ร่วมวิจัย 3 ได้รับยากันอาเจียนสูตรที่มีนิวทูปิแทนเป็นส่วนประกอบเทียบกับ 0 คน ในกลุ่มที่ได้รับยากันอาเจียนสูตรมาตรฐานใหม่ ซึ่งอาจจะเป็นเหตุผลที่อธิบายถึงประสิทธิภาพของยาทั้งสองสูตร ร่วมกับ อาจจะเป็นเพราะตอนนี้ประชากรศึกษาอย่างน้อยเกินกว่าที่จะรับสรุปประสิทธิภาพนี้ ซึ่งสิ่งนี้อาจจะเป็น สัญญาณที่สำคัญที่จะทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาป้องกันอาเจียนสูตรมาตรฐานใหม่ต่อไป

ในแง่ของความปลอดภัยซึ่งเป็นอีกหนึ่งสิ่งที่ทางผู้วิจัยตระหนักและให้ความสำคัญ พบว่ามีผู้ป่วย 4 รายเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) รุนแรงหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงในรอบแรก ทำให้ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงต่อได้ในรอบที่สองของการวิจัย และมีผู้เข้าร่วมวิจัยหนึ่งรายในระหว่างเก็บข้อมูลมีอาการไตวายเฉียบพลันรุนแรง และมีความจะเป็นที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกไตเร่งด่วน (urgency hemodialysis) หลังจากให้ยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง ซึ่งสาเหตุของไตวายดังกล่าวนี้เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน ประกอบผู้ป่วยมีโรคร่วมเป็นโรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูง แต่อย่างไรก็ตามหนึ่งในสาเหตุ อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้มากทำให้รับประทานได้น้อยลงอย่างมากและต้องได้รับยาเสริมแก้อาเจียน แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 2 ใน 4 รายที่เกิดไตวายเฉียบพลันระดับ 3 ตาม CTCAE grading ที่ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดรวมไปถึงคะแนนของอาการคลื่นไส้ (nausea VAS) นั้นเพียงแค่ 0 และ 1 เท่านั้น

ส่วนอีกหนึ่งความปลอดภัยที่คณะผู้วิจัยให้ความสำคัญ (adverse events of interest) ใน การศึกษานี้คือของการเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QTc prolongation (mean QT interval change) เนื่องจากการศึกษาของยาโอแลนซาปีนที่นำมาใช้ร่วมกับยากลุ่มยับยั้งซีโรโทนิน (serotonin receptor antagonist) เช่นออนแดนซิตรอน หรือฟาโลโนซิตรอน ยังไม่ได้มีงานวิจัยที่สนับสนุนเรื่อง ความปลอดภัยของผลข้างเคียงในเรื่องของ QTc prolongation มากนัก ประกอบกับการศึกษา ก่อนหน้านี้ (9) พบว่ากลุ่มที่ใช้ยาป้องกันอาเจียนดังกล่าวร่วมกับได้รับเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงมี การเกิด QTc prolongation ในสัดส่วนที่มากกว่าใช้ร่วมกับยาเคมีอีกสูตรคือ AC (anthracycline and cyclophosphamide) regimen จึงแนะนำการให้โอแลนซาปีนในผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินใน ขนาดสูง อาจจะต้องระวังผลข้างเคียงจาก QTc prolongation ที่มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามจาก การศึกษานี้พบเพียง 5 รายที่มีการเกิด QTc prolongation ที่รุนแรงเพียงระดับที่ 1 ตามการประเมิน ด้วย CTCAE หลังจากให้ยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูง ในผู้ป่วยดังกล่าวมี 2 รายที่ได้รับยา ป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวทริแทนเป็นส่วนประกอบ และ 3 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา ป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานยาสามตัวตามลำดับ ดังนั้นดูเหมือนว่าการใช้ยาาร่วมกัน ดังกล่าวทั้งสองสูตรจึงน่าจะมีความปลอดภัยกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงใน แ่ง QTc prolongation

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ออกเหนือจากที่กล่าวข้างต้น คือเป็นการศึกษาทำในเซ็นเตอร์เดียว และรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยได้ช้ากว่าที่คาดการณ์ไว้ (slow accrual) ทำให้ ณ ตอนนี้งานของขนาด ตัวอย่างไม่มากพอที่จะสรุปประสิทธิภาพระหว่างสูตรยาทั้งสอง ซึ่งเหตุผลเนื่องจากประชากร เป้าหมายคือผู้ป่วยมะเร็งที่ต้องได้รับยาสูตรซิสพลาตินขนาดสูงนั้น ประมาณสองในสามส่วนของผู้ป่วย เป็นผู้ป่วยที่มีมะเร็งปอดชนิดที่บริเวณศีรษะและลำคอ (head and neck cancer) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ มักจะมีปัญหาในเรื่องการกลืนและการรับประทานอาหารจากก้อนมะเร็งไปกดหรือเบียดบังบริเวณ ช่องของลำคอโดยตรง ทำให้ไม่สามารถเข้าร่วมงานวิจัยนี้ได้ เนื่องจากยาวิจัยที่ใช้ศึกษาเป็นยานอปป้า (NEPA) ซึ่งเป็นยาเม็ดรวมของยานิวทริแทนและฟาโลโนซิตรอน มีลักษณะเป็นแคปซูลที่ไม่สามารถ แกะ บด หรือละลายน้ำได้ และเช่นเดียวกันผู้ป่วยที่มีมะเร็งปอดชนิดที่บริเวณศีรษะและลำคอ

(head and neck cancer) นั้นมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญ (strongly risk factor) ของการเกิดมะเร็งชนิดนี้คือการสูบบุหรี่ (smoking) ดังนั้นผู้ป่วยเหล่านี้มักมีโรคร่วมอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่นโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำให้ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดสูตรซิฟพลาคตินขนาดสูงได้อย่างปลอดภัยจึงไม่สามารถเข้าร่วมงานวิจัยนี้ได้ ซึ่งการศึกษาต่อไปถัดไปอาจจะต้องทำในหลายเซนเตอร์ร่วมกันหรืออาจจะเพิ่มเกณฑ์คัดเลือกเข้าโดยเพิ่มสูตรยาเคมีบำบัดในลักษณะเดียวกันคือสูตรที่ทำให้อาเจียนได้สูง (HEC) เช่น AC (anthracycline and cyclophosphamide) เป็นต้น และข้อจำกัดทางด้านการประเมิน EKG ซึ่งไม่สามารถทราบได้ถึงจุดเวลาที่แน่นอนของการเกิด QTc prolongation การศึกษาถัดไปน่าจะต้องทำเป็นลักษณะตรวจติดตามหลายจุดเวลา รวมไปถึงข้อจำกัดที่สำคัญเรื่องขนาดของยาเดกซาเมทาโซนที่ต่างกันดังที่ได้กล่าวในข้างต้น

จากผลการทดลองงานวิจัยแบบสุ่มนี้ Randomized, double-blind, placebo controlled trial แสดงให้เห็นว่าสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนสูตรที่มีนิวพิแทนเป็นส่วนประกอบ (NEPAs) ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือไปกว่าสูตรยามาตรฐานสามตัว (in-house standard 3 drug) ในแง่การป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดมีบำบัดสูตรที่ทำให้อาเจียนได้ในขนาดสูง และทั้งสองสูตรมีความปลอดภัย ไม่เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงอื่น ๆ อย่างมีนัยยะสำคัญ

บทที่ 6

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

6.1 ข้อสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย

จากผลการศึกษาเบื้องต้นนี้การใช้ยาป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนสูตรที่มีนิวพิแทนเป็นส่วนประกอบ (NEPAs) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง (HEC) ประสิทธิภาพในแง่อัตราการไม่อาเจียนหลังใช้ยาเสริม (CR rate) ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าดีไปกว่ายาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานสามชนิด (in-house standard 3 drugs)

6.2 ข้อเสนอแนะ

1. เพิ่มจำนวนของกลุ่มตัวอย่าง อาจทำได้โดยเพิ่มเกณฑ์เข้าของประชากรศึกษาโดยควบคุมไปถึงสูตรยาเคมีอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ในขนาดสูง เช่น ยาเคมีบำบัดสูตรแอนทราไซคลินและไซโคลฟอสฟาไมด์ (anthracycline and cyclophosphamide regimen) เป็นต้น หรือร่วมกับเซ็นเตอร์อื่นที่เคยทำการศึกษาแบบเดียวกันเป็น pool-analysis
2. การศึกษารั้งหน้าพิจารณาเพิ่มขนาดของยาเดกซาเมทาโซนเพิ่มขึ้นตามคำแนะนำ เนื่องจากการศึกษานี้ใช้ขนาดยาเดกซาเมทาโซนในสูตรยาป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนที่มีนิวพิแทนเป็นส่วนประกอบ (NEPAs) น้อยกว่าในสูตรยามาตรฐานสามชนิด (in-house standard 3 drug) เนื่องจากการที่มีปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) เดกซาเมทาโซนและยานิวพิแทนผ่านทาง CYP3A4 นั้นจึงมีคำแนะนำให้ลดขนาดยาเดกซาเมทาโซนลงประมาณ 50% เมื่อใช้ร่วมกับยานูป้า (NEPA) (24) นอกจากนี้จากการศึกษาระดับ meta analysis ก่อนหน้านี้ที่แสดงให้เห็นว่าการที่ไม่ใช้ยาเดกซาเมทาโซนในการป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนในวันที่ 2 ถึงวันที่ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ทำอาเจียนได้สูง ไม่ได้ทำให้ประสิทธิภาพของการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

บรรณานุกรม

1. McDonagh M, Peterson K, Thakurta S. Consideration of Evidence on Antiemetic Drugs for Nausea and Vomiting Associated with Chemotherapy or Radiation Therapy in Adults. AHRQ Technology Assessments. Rockville (MD)2010.
2. Herrstedt J. The latest consensus on antiemetics. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(4):233-9.
3. 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.
4. 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.
5. Tajeja N, Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. *Postgrad Med J.* 2016;92(1083):34-40.
6. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(7):883-93.
7. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v119-v33.
8. Herrstedt J, Roila F, Warr D, Celio L, Navari RM, Hesketh PJ, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2017;25(1):277-88.
9. Vimolchalao V, Sakdejayont S, Wongchanapai P, Sukprakun S, Angspatt P, Thawinwisat W, et al. The efficacy and safety of the addition of olanzapine to ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(2):396-402.

10. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003;97(9):2290-300.
11. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4112-9.
12. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495-501.
13. Zhang Y, Yang Y, Zhang Z, Fang W, Kang S, Luo Y, et al. Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Network Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(2).
14. 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.
15. 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. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112:113-25.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1340-6.
20. Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C, et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Support Care Cancer.* 2017;25(4):1127-35.
21. Fayers P, Bottomley A, Group EQoL, Quality of Life U. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer.* 2002;38 Suppl 4:S125-33.
22. Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer.* 2001;37(11):1331-4.
23. Meek R, Kelly AM, Hu XF. Use of the visual analog scale to rate and monitor severity of nausea in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2009;16(12):1304-10.
24. Natale JJ, Spinelli T, Calcagnile S, Lanzarotti C, Rossi G, Cox D, et al. Drug-drug interaction profile of components of a fixed combination of netupitant and palonosetron: Review of clinical data. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(3):485-95.
25. Celio L, Bonizzoni E, Zattarin E, Codega P, de Braud F, Aapro M. Impact of dexamethasone-sparing regimens on delayed nausea caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of randomised evidence. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1268.




ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก (Appendix)

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (case record form)

	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	Case Record Form แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	------------------------------------------------------------

1st or 2nd Cycle HD-Cisplatin

ID:

Date of treatment

Sex: Male⁰ or Female¹

Co-morbid:

Ageyrs. Body weightkg. Hightcm.

ECOG PS: 0 1 2 3

Cancer information:

Date of diagnosis: Primary cancer: Location:

Patho: Cisplatin dose:mg/m²

Initial blood chemistry Before 1st or 2nd cycle (Date.....)

CBC: Hb..... Hct.....% WBC..... N.....% L.....% Mo.....% Platelet.....

Chemistry: BUN..... Cr..... K..... Na..... HCO₃..... Cl..... Mg.....

Vomiting outcome:

	Vomiting (Yes ¹ or No ⁰)	CTCAE grading ^a	Rescue drug (if Yes) (What and amount)
Day 1			
Day 2			
Day 3			
Day 4			
Day 5			

EORTC QLQ C-30:

- Before 1st or 2nd cycle..... Score


EKG 12 Lead:

- QTc before 1st or 2nd cycle mSec.
- QTc after 1st or 2nd cycle mSec.

^aVomiting by CTCAE grading ver. 4.0.

- Grade 1: 1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24
- Grade 2: 3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24
- Grade 3: ≥ 6 episodes (separated by 5 minutes) in 24, tube feeding, TPN or hospitalization indicated
- Grade 4: Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
- Grade 5: Death

ออเดอร์สำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

	Medical Oncology Unit จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	Project NEPA_704/61 ออเดอร์สำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

ติดสติ๊กเกอร์ผู้ป่วย	Diagnosis..... study ID..... BW..... Ht..... BSA..... Radiation YesNo Tel.....
-----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------

DAY HOUR	ORDER FOR ONE DAY	DAY HOUR	ORDER FOR CONTINUATION
	<p>Regimen: HD-Cisplatin or</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cycle No..... - Lab Evaluation: CBC, BUN, Cr, E'lyte, Mg (พร้อมเปิดเส้น) - EKG 12 lead ก่อนและหลังให้ยา premedication 6 ชม. (เฉพาะ cycle ที่1) - 0.9% NaCl 1000 ml. iv rate 250 ml/hr. *1 ขวด - Pre-medication <ul style="list-style-type: none"> - NEPA (300/0.5) arm A or Placebo 1 tab po arm B Day1 - Dexamethasone Sig 10 mg arm A or 20 mg arm B iv Day1 - Placebo arm A or Ondansetron arm B Sig 8 mg iv Day1 - Chemotherapy Order <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin..... mg. (75 mg/m²) In 0.9% NaCl 500 ml. iv drip in 3 hr. <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5%DNSS 1000 ml. + 50%MgSO₄ 2 ml. + KCL 20 meq. iv drip 100 ml/hr. *4 ขวด - Next admission ชม 20A week - Follow up OPD ภา.ร.1 พ.เฉลิมชัย/พ.วราชมล 1 wk. + BUN, Cr, CBC, Electrolyte 		<ul style="list-style-type: none"> - Regular diet - Record vital sign - Medication <ul style="list-style-type: none"> 1.Dexamethasone (4) arm A _Sig 1 tab PO pc morning D2-4 #3 + placebo Sig 1 tab PO pc evening D2-4 #3 OR - Dexamethasone (4) arm B Sig 1 tab po bid D2-4 #6 2. Placebo arm A Sig 1 tab PO OD ac D2-4#3 OR Ondansetron(8) arm B Sig 1 tab PO OD D2-4 #3 3.Olanzapine (10) Sig 1 tab po OD Day 1-4 #4 - Metoclopramide 10 mg iv. pm for breakthrough N/V - HM <ul style="list-style-type: none"> - Plasil(10) 1 tab po prn q 6 hr. #20 - Senokort 2 tab po prn hs #20 - Lorazepam (0.5) 1 tab po prn hs #10 Signature.....

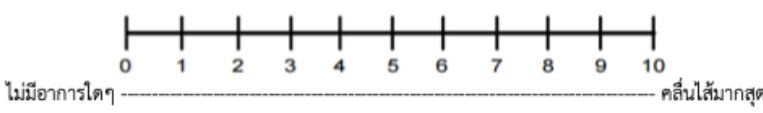
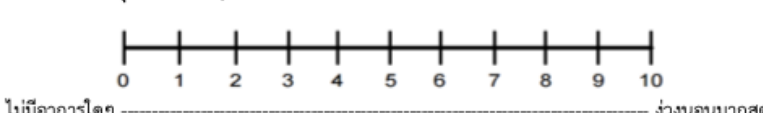
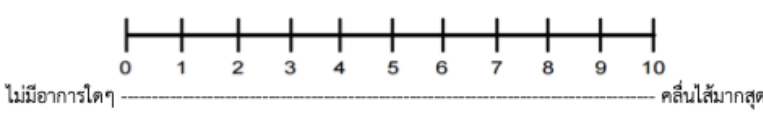
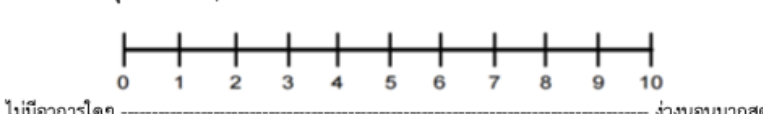
- ข้อมูลการให้ยาแก้อาเจียนเพิ่มเติม (Rescue medication)

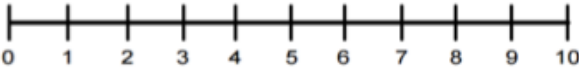
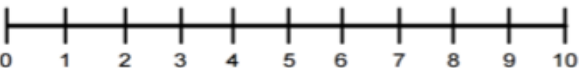
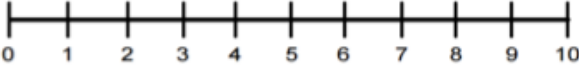
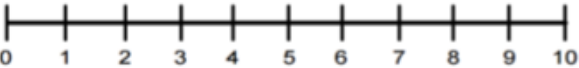
Date	Time	Drug	Dose	Route

แบบบันทึกอาการคลื่นไส้ อาเจียน และอาการง่วงนอนด้วยตนเอง 5 วัน

แบบบันทึกที่ 4

แบบบันทึกอาการคลื่นไส้ อาเจียน และอาการง่วงนอนด้วยตนเองหลังได้ยาเคมีบำบัดวันที่ 1-5

วันที่ 1	<p>1. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการคลื่นไส้ในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ ----- คลื่นไส้มากที่สุด</p>							
	<p>2. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการง่วงนอนในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ ----- ง่วงนอนมากที่สุด</p>							
	<p>3. ท่านมีอาการอาเจียนหรือไม่ มี ไม่มี</p>							
	<p>4. ท่านได้รับประทานยาแก้อาเจียนหรือไม่ ถ้ามีกรุณารอกข้อมูล</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">เวลา</th> <th style="width: 50%;">ชื่อยา</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	เวลา	ชื่อยา					
เวลา	ชื่อยา							
วันที่ 2	<p>1. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการคลื่นไส้ในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ ----- คลื่นไส้มากที่สุด</p>							
	<p>2. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการง่วงนอนในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ ----- ง่วงนอนมากที่สุด</p>							
	<p>3. ท่านมีอาการอาเจียนหรือไม่ มี ไม่มี</p>							
	<p>4. ท่านได้รับประทานยาแก้อาเจียนหรือไม่ ถ้ามีกรุณารอกข้อมูล</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">เวลา</th> <th style="width: 50%;">ชื่อยา</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	เวลา	ชื่อยา					
เวลา	ชื่อยา							

วันที่ 3	<p>1. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการคลื่นไส้ในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ คลื่นไส้มากที่สุด</p>							
	<p>2. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการง่วงนอนในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ ง่วงนอนมากที่สุด</p>							
	<p>3. ท่านมีอาการอาเจียนหรือไม่ มี ไม่มี</p>							
	<p>4. ท่านได้รับประทานยาแก้อาเจียนหรือไม่ ถ้ามีกรุณากรอกข้อมูล</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">เวลา</th> <th style="width: 50%;">ชื่อยา</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	เวลา	ชื่อยา					
เวลา	ชื่อยา							
วันที่ 4	<p>1. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการคลื่นไส้ในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ คลื่นไส้มากที่สุด</p>							
	<p>2. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการง่วงนอนในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ ง่วงนอนมากที่สุด</p>							
	<p>3. ท่านมีอาการอาเจียนหรือไม่ มี ไม่มี</p>							
	<p>4. ท่านได้รับประทานยาแก้อาเจียนหรือไม่ ถ้ามีกรุณากรอกข้อมูล</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">เวลา</th> <th style="width: 50%;">ชื่อยา</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	เวลา	ชื่อยา					
เวลา	ชื่อยา							

วันที่ 5	<p>1. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการคลื่นไส้ในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ ----- คลื่นไส้มากที่สุด</p>							
	<p>2. โปรดจุดบริเวณใดๆ ของเส้นที่อธิบายอาการง่วงนอนในช่วง 1 วันที่ผ่านมาของท่าน</p>  <p>ไม่มีอาการใดๆ ----- ง่วงนอนมากที่สุด</p>							
	<p>3. ท่านมีอาการอาเจียนหรือไม่ มี ไม่มี</p>							
	<p>4. ท่านได้รับประทานยาแก้อาเจียนหรือไม่ ถ้ามีกรุณารอกข้อมูล</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">เวลา</th> <th style="width: 50%;">ชื่อยา</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	เวลา	ชื่อยา					
เวลา	ชื่อยา							



แบบประเมินคุณภาพชีวิต EORTC QLQ C-30

การวิจัยเรื่อง: การศึกษาเปรียบเทียบความเท่ากันของประสิทธิภาพของยาแก้คลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานใหม่ (ออนแดนซีตรอน ยาโอแลนซาปีนและยาเดกซาเมทาโซน) ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงกับยาสูตรที่มีนิวทริเพนเมื่อใช้ร่วมกับพาลิโนซีตรอน เดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีน(Equivalency study of novel current standard 3-drugs combination regimen (ondansetron, dexamethasone and olanzapine) to netupitant containing regimen for preventing high dose cisplatin induce nausea and vomiting treatment, double blind placebo control trial)

Date of Visit.....	Cycle	Patient No.....
--------------------	-------------	-----------------

ในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ท่านถูกรบกวนด้วยปัญหาต่อไปนี้มากน้อยเพียงใด โปรดทำเครื่องหมาย วงกลม ล้อมรอบตัวเลขที่ตรงกับตัวท่านมากที่สุด		ไม่เลย	เล็กน้อย	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
1.	คุณมีความยากลำบากในการทำกิจกรรมที่ต้องออกแรง เช่น การหิ้วถุง หรือ กระเป๋าที่หนักๆ หรือไม่?	1	2	3	4
2.	คุณมีความลำบากในการเดินไกลๆ หรือไม่?	1	2	3	4
3.	คุณมีความลำบากในการเดินระยะใกล้ๆ นอกบ้าน หรือไม่?	1	2	3	4
4.	คุณจำเป็นต้องอยู่แต่บนเตียง หรือ เก้าอี้ ในช่วงเวลากลางวันหรือไม่?	1	2	3	4
5.	คุณมีความจำเป็นที่ต้องได้รับความช่วยเหลือในเรื่อง การรับประทานอาหาร การแต่งตัว หรือ การใช้ห้องน้ำ หรือไม่?	1	2	3	4
6.	คุณมีข้อจำกัดในการทำงาน หรือ กิจกรรมประจำวัน หรือไม่?	1	2	3	4
7.	คุณมีข้อจำกัดในการทำงานอดิเรก หรือ กิจกรรมยามว่างอื่นๆ หรือไม่?	1	2	3	4
8.	คุณมีอาการหายใจไม่เต็มอิ่ม หรือไม่?	1	2	3	4
9.	คุณมีอาการปวด หรือไม่?	1	2	3	4

เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (information)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาเปรียบเทียบความเท่ากันของประสิทธิภาพของยาแก้คลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานใหม่ (ออนแดนซีตรอน ยาโอแลนซาปีนและยาเดกซาเมทาโซน) ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงกับยาสูตรที่มีนิวพิแทนเป็นส่วนประกอบ (Equivalency study of novel current standard 3-drugs combination regimen (ondansetron, dexamethasone and olanzapine) to netupitant containing regimen for preventing high dose cisplatin induce nausea and vomiting treatment, double blind placebo control trial)

ผู้สนับสนุนการวิจัย: หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ:

นพ.เฉลิมชัย เลิศอนันต์สิทธิ์

ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ทำงาน

02-256-4533

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง

063-209-9661

ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ

ผศ.ดร.พญ.ชนิดา วินะยานุวัตติคุณ

ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ทำงาน

02-256-4533

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านจะต้องได้รับยาเคมีบำบัดที่มีผลทำให้มีอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูง สามารถป้องกันได้ด้วยยาแก้คลื่นไส้และอาเจียนยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันคือ ออนแดนซีทรอนและเดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีน ทั้งนี้ในการศึกษาจะศึกษาป้องกันการอาเจียนสูตรที่มียานิวทูพิแทนเป็นส่วนประกอบ โดยก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเป็นผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบได้เสมอในเวชปฏิบัติมีผลสืบเนื่องทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลงและบางครั้งอาจนำไปสู่การลดขนาดยาจนถึงหยุดยาเคมีบำบัดได้ในที่สุด การรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในสูตรยาที่ก่อให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนได้มากและปานกลางระยะเฉียบพลันและช่วงระยะหลังได้ยาเคมีบำบัด 24-120 ชั่วโมง ประกอบด้วยยาทั้งหมด 3 ชนิดคือ 1. ยายับยั้งตัวรับนิวโรไคตินวันได้แก่อะพริพิแทน ที่มีในประเทศไทย 2. ตัวยับยั้งตัวรับซีโรโตนินได้แก่ออนแดนซีทรอน 3. เดกซาเมทาโซนซึ่งมีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดได้อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติและถูกแนะนำในแนวเวชปฏิบัติว่าเป็นมาตรฐานการรักษาในระดับสากล

และเมื่อปีที่ผ่านมาทางหน่วยมะเร็งวิทยาภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ทำการศึกษาพบว่า การใช้โอแลนซาปีนร่วมกับเดกซาเมทาโซนและออนแดนซีทรอน ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรแอนท

โรคไตและโรคหลอดเลือดหัวใจหรือซิสเพลตตินขนาดสูงเป็นครั้งแรกดีกว่าการใช้ยาหลอก ร่วมกับเด็กชาเมทาโซนและออนแดนซีทรอน และในปัจจุบันประเทศไทยได้มีการใช้ยาสามตัวดังกล่าวเป็นมาตรฐานในเวชปฏิบัติทั่วไป แต่ก็ยังมีผู้ป่วยหนึ่งในสามที่ยังมีอาการคลื่นไส้อาเจียนและยังต้องการยาเสริมแก้อาการคลื่นไส้อาเจียนอยู่ การศึกษานี้เป็นการศึกษายาอายุสุตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่ทำให้มีอาการอาเจียนได้ในขนาดสูง แต่การใช้ยาอย่างไม่เป็นที่ยอมรับหลายเนื่องจากมีราคาแพง ทำให้การใช้ยาดังกล่าวไม่นิยมใช้ในเวชปฏิบัติในประเทศไทย และที่ผ่านมาจึงไม่มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาอายุสุตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับ เคมีบำบัดสูตรซิสเพลตตินขนาดสูงที่ทำให้คลื่นไส้และอาเจียนในขนาดสูงเปรียบเทียบกับยาหลอกเมื่อใช้ร่วมกับยาโอแลนซาปีนและเด็กชาเมทาโซน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

จุดประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อดูถึงประสิทธิภาพของยาอายุสุตรที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบเมื่อใช้ร่วมกับเด็กชาเมทาโซน และโอแลนซาปีนเพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนในระดับสูง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยมีจำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในงานวิจัยประมาณ 100 ราย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะทำการซักประวัติและตรวจร่างกายอาสาสมัครอย่างถี่ถ้วน จากนั้นผู้วิจัยจะสุ่มท่านเข้ากลุ่มการศึกษา 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่มีนิวทริเพนเป็นส่วนประกอบ หรือกลุ่มที่ 2 ได้รับยาสูตรมาตรฐานใหม่ประกอบด้วยยาออนแดนซีทรอน ยาโอแลนซาปีนและยาเด็กชาเมทาโซน การสุ่มเหมือนการทอยเหรียญ ท่านมีโอกาสเท่าๆ กันที่จะอยู่ใน กลุ่ม 1 หรือกลุ่ม 2 โดยที่ทั้งผู้วิจัย ผู้เก็บข้อมูล ผู้จัดเตรียมยาและตัวท่านเองไม่ทราบว่าท่านได้รับยาใด

จากนั้นผู้วิจัยจะจัดยาหลอกและยานेปป่าเข้าตามหมายเลขที่กำหนด เพื่อจัดทำเป็นฉลาก จัดยาให้ผู้ป่วยแบบสุ่มโดยที่ทางผู้วิจัยได้มอบหมายให้มีผู้จัดยาเตรียมยาไว้ให้ ซึ่งทำให้ท่านมีความ เป็นไปได้ที่จะได้รับยาหลอกร่วมกับออนแดนซีทรอน เดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีนหรือยานेป ป่าก็ได้ร่วมกับยาอีกสองชนิดคือ เดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีน โดยที่ทั้งผู้วิจัยหลัก ผู้เก็บข้อมูล ผู้จัดเตรียมยาและตัวท่านเองไม่ทราบหลังจากนั้นท่านจะรับยานेปป่า(หรือยาหลอก)ทั้งหมด 4 วัน ท่านจะได้แบบบันทึกอาการที่บ้านในช่วงวันที่ 1-5 วัน(ตัวอย่างแบบฟอร์มดังแนบ) มีแบบสอบถาม ทั้งหมด 6 ข้อ ใช้เวลาในการตอบแบบสอบถามโดยประมาณ 15 นาทีต่อวันโดยนำเอกสารทั้งหมด ใ้กับแพทย์ในครั้งถัดไปและเก็บข้อมูลผ่านทางโทรศัพท์โดยผู้ช่วยวิจัยผ่านทางโทรศัพท์ในวันที่ 5 วัน หลังได้รับเคมีบำบัด โดยระยะเวลาที่อาสาสมัครอยู่ในโครงการวิจัยนี้ประมาณ 6 สัปดาห์ หลังจากนั้น ข้อมูลจะถูกนำไปวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีทางสถิติทั้งนี้ผู้วิจัยจะเสนอโครงการวิจัยให้คณะกรรมการ จริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยพิจารณาก่อนดำเนินการวิจัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะ ขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิด ขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่น หรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ผลข้างเคียงของการใช้ เนปป่าในระยะสั้นคือการมีฤทธิ์กดประสาทมีเหนียวเพื่อยอ่อนแรงได้เล็กน้อย รวมไปถึงอาการข้างเคียงทางเดินอาหารอาจทำให้ท้องผูกได้ ในแง่ปฏิกิริยาของยาที่มีผลต่อกันคือ โอแลนซาปีนและออนแดนซีทรอนหรือพาลาโนซิตรอน ซึ่งจะเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ในกรณี

ที่ใช้ ออนแดนซีทรอนในระดับสูงมากกว่า 32 มิลลิกรัม ซึ่งตามรายงานการศึกษาในปัจจุบัน ผลข้างเคียงนี้ไม่เกิดขึ้นกรณีที่ใช้ในแง่ของการป้องกันการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการคลื่นไส้และอาเจียนในระดับสูง แต่อย่างไรก็ตามทางผู้วิจัยจะมีการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจหลังจากได้ยาเคมีบำบัด 6 ชั่วโมง

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยนี้ แต่ผลของการศึกษาวิจัยที่ได้ในครั้งนี้จะป็นองค์ความรู้และสามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยท่านอื่นในอนาคตได้ ซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งดีขึ้น และกรณีที่ท่านได้ยาเนป้า หากการศึกษานี้เกิดประโยชน์จริงท่านก็ได้ประโยชน์จากตัวยาเช่นกัน แต่หากได้ยาหลอกท่านก็ยังได้รับการรักษาตามมาตรฐานที่มีอยู่เดิม

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

การรักษาในผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เป็นการรักษาตามมาตรฐานเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ แต่จะยังได้รับการรักษาตามมาตรฐานนี้ไม่แตกต่างไปจากผู้เข้าร่วมโครงการ

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้ ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

ในกรณีที่ท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นายแพทย์เฉลิมชัย เลิศอนันต์สิทธิ์ เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 063-2099661 หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมวิจัยท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันทีหากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้วิจัยแล้วผู้วิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่านอีกทั้ง

จะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลาเสียรายได้ตามความเหมาะสมและการลงนามในเอกสารให้ความยินยอมไม่ได้หมายความว่าท่านสละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านมี

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมดคือในส่วนของยานำมาใช้ในงานวิจัย และค่าอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่นอกเหนือจากการรักษามาตรฐานที่ท่านจะได้รับ รวมถึงหากมีผลข้างเคียงใดๆเกิดขึ้นกับท่าน ในส่วนของค่าเดินทางอื่นๆ นั้นที่เป็นส่วนหนึ่งของการเดินทางมารับการรักษาอยู่เดิม ทางทีมวิจัยจะไม่ได้ออกค่าใช้จ่ายในส่วนนี้

ค่าชดเชยค่าเดินทางและค่าเสียเวลาสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

นอกเหนือจากยาวิจัยและค่าอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่เพิ่มจากการรักษามาตรฐานใหม่ ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนในการเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ แต่ท่านจะได้รับยาวิจัยโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชนในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่นายแพทย์เฉลิมชัย เลิศอนันต์สิทธิ์ หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระราม 4 เขตประทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
5. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
6. ท่านจะได้รับทราบว่า การยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
7. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

8. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการมหิตลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ email: medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (inform consent)

การวิจัยเรื่อง: การศึกษาเปรียบเทียบความเท่ากันของประสิทธิภาพของยาแก้คลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐานใหม่ (ออนแดนซีทรอน ยาโอแลนซาปีนและยาเดกซาเมทาโซน) ในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรซิสพลาตินขนาดสูงกับยาสูตรที่มีนิวทริเพนเมื่อใช้ร่วมกับพาลิโนซีทรอน เดกซาเมทาโซนและโอแลนซาปีน(Equivalency study of novel current standard 3-drugs combination regimen (ondansetron, dexamethasone and olanzapine) to netupitant containing regimen for preventing high dose cisplatin induce nausea and vomiting treatment, double blind placebo control trial)

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

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

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย และสามารถติดต่อสอบถามอาการได้ตลอด 24 ชั่วโมงระหว่างอยู่ในงานวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	เฉลิมชัย เลิศอนันต์สิทธิ์
วัน เดือน ปี เกิด	19 กรกฎาคม 2531
สถานที่เกิด	จังหวัดสุรินทร์
วุฒิการศึกษา	ตำแหน่งปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 4 หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชา อายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ที่อยู่ปัจจุบัน	ที่อยู่ปัจจุบัน 451-453 ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดสุรินทร์ 32000 ประเทศไทย สถานที่ทำงานปัจจุบัน หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เบอร์โทรศัพท์ (66) 63-209-9661, E-mail: gohok1988@gmail.com



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY