

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทดลองเปรียบเทียบที่มีรูปแบบการวิจัยที่มีจุดเด่นที่สำคัญแตกต่างจากการศึกษาก่อนๆที่มีรายงานคือ 1. ประชากรตัวอย่างมีความคล้ายคลึงกันมากเพราะศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์เฉียบพลันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น 2. ประชากรดังกล่าวเหมาะสมที่จะใช้ตอบคำถามการวิจัยมาก เนื่องจากมีอุบัติการณ์การติดเชื้อราสูงกว่าประชากรโรคมะเร็งอื่นๆ 3. เป็นการศึกษาแรกที่เริ่มให้ยาขนาดสูงในช่วงแรกเพื่อให้ยาสามารถถึงระดับที่ป้องกันเชื้อราได้อย่างรวดเร็ว และ 4. เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ติดตามศึกษาผู้ป่วยไปข้างหน้าเพื่อศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อรา และการเกิดภาวะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ

ข้อด้อยที่สำคัญได้แก่ 1. การมีตัวอย่างน้อยกว่าที่ตั้งเป้าไว้ โดยมีเพียง 45 ครั้งการศึกษา (ร้อยละ 90) จากที่เคยตั้งเป้าไว้ 50 ครั้งการศึกษา 2. เนื่องจากการศึกษานี้มีงบประมาณจำกัด ดังนั้นจึงไม่สามารถวัดตัวแปรบางอย่างที่มีค่าสังเกตตรวจพบได้ เช่น การส่งตรวจระดับยาไอทรานโคนาโซลในซีรัมเป็นต้น 3. เนื่องจากมีเตียงการวิจัยที่จำกัด ผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะสงบแล้ว และไม่มีประวัติติดเชื้อรุนแรงจึงถูกรักษาแบบผู้ป่วยนอก ทำให้ได้ข้อมูลเรื่องระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำเพียงร้อยละ 53

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันที่เข้าร่วมการศึกษา

จากข้อมูลพื้นฐานเรื่องเพศของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 28 คน พบว่า มีเพศชายและเพศหญิงเท่ากัน เพศละ 14 คน ซึ่งมีการกระจายแตกต่างกับการศึกษาข้อมูลก่อนเริ่มการวิจัยในช่วงเดือนมกราคมถึงเดือนมิถุนายนปีพุทธศักราช 2543 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันที่มีอายุระหว่าง 15-60 ปี ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นหญิงมากกว่าชาย อัตราส่วน 2:1

การกระจายของอายุผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาอยู่ในช่วงระหว่าง 16-56 ปี โดยมีค่ามัธยฐานที่ 35 ปี ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ปี 2530 ถึงปี 2531 อย่างไรก็ตามอายุของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาไม่สามารถใช้บอกค่าอายุของประชากรโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์เฉียบพลัน เพราะพบว่าผู้ป่วยสูงอายุมักจะมีโรคแทรกซ้อนและมักมีสุขภาพไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยสูงอายุมักถูกประเมินว่าไม่มีความพร้อมในการรับเคมีบำบัดมาตรฐาน ซึ่งจะไม่สามารถเข้าการศึกษานี้

ได้ ซึ่งจากการศึกษาทางระบาดวิทยาในหลาย ๆ การศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยลอยด์เฉียบพลันจะเพิ่มมากขึ้นตามอายุ โดยทั่วไปอุบัติการณ์ในประชากรอายุน้อยกว่า 30 ปี คือ 1 ใน 100,000 คนต่อปี และอาจมีอุบัติการณ์สูงถึง 1 ใน 10,000 คนต่อปี ในประชากรอายุมากกว่า 75 ปี ในประเทศไทยไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ที่ชัดเจนแต่พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นมาก ซึ่งอาจจะแสดงถึงการให้การวินิจฉัยได้มากขึ้น การเก็บรวบรวมข้อมูลที่ดีขึ้น และการที่อายุเฉลี่ยของประชากรสูงขึ้น

ชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยลอยด์เฉียบพลันแบ่งตาม FAB classification พบว่าร้อยละ 53.6 เป็นชนิด M2 รองลงมาได้แก่ M4 และ M5 พบร้อยละ 25 และร้อยละ 10.7 ตามลำดับ การกระจายดังกล่าวใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศมาก ซึ่งพบว่าส่วนใหญ่ก็เป็นชนิด M 2 ถึงร้อยละ 30 – 45 ชนิด M 4 ร้อยละ 14 – 28 ชนิด M5 ร้อยละ 6 - 14

การตรวจความผิดปกติของโครโมโซมในผู้เข้าร่วมการศึกษา 21 คน คิดเป็นร้อยละ 75 พบว่า 1 ใน 3 หรือ 7 คนพบความผิดปกติของโครโมโซม เป็นชาย 6 คน หญิง 1 คน ในกลุ่มชาย 6 คนนี้พบว่าการขาดหายของโครโมโซมวาย 3 คน คิดเป็นร้อยละ 50 ในเพศชายและพบ $t(8;21)(q22;q22)$ 1 คน เป็นที่น่าสังเกตว่าพบความผิดปกติของโครโมโซมในเพศหญิงเพียง 1 คน จาก 10 คนที่ส่งตรวจ

การตรวจโครโมโซมในการศึกษานี้ไม่ได้ใช้เทคนิคทางด้านอนุชีววิทยาและเทคนิค fluorescence in situ hybridization มาช่วยอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้การตรวจพบโครโมโซมผิดปกติน้อยกว่าความเป็นจริง โดยทั่วไปถ้าไม่ใช้เทคนิคดังกล่าวช่วยจะตรวจพบความผิดปกติของโครโมโซมได้ประมาณร้อยละ 50 ซึ่งมากกว่าในการศึกษานี้ซึ่งพบเพียงร้อยละ 33 ไม่มีการศึกษาใดที่บ่งว่าการตรวจโครโมโซมวิธีธรรมดาจะพบความแตกต่างระหว่างชายและหญิง

เมื่อพิจารณาในกลุ่ม M2 ซึ่งมีผู้ป่วย 15 คน ส่งตรวจ 11 คน พบความผิดปกติชนิด $t(8;21)(q22;q22)$ เพียง 1 คน หรือประมาณร้อยละ 9 ของผู้ป่วย M2 พบว่าต่ำกว่าการศึกษาในต่างประเทศมาก ซึ่งพบความผิดปกติของโครโมโซมชนิดดังกล่าวถึงร้อยละ 30 – 40 ในผู้ป่วย M2 เป็นไปได้ว่าน่าจะตรวจความผิดปกติของโครโมโซมด้วยวิธีอื่นเพิ่มเติม เพราะการตรวจไม่พบความผิดปกติบางชนิด เช่น $t(8;21)(q22;q22)$ หรือ $inv(16)(p13;q22)$ จะทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งถูกพิจารณาปลูกถ่ายไขกระดูก แทนที่จะให้แค่เคมีบำบัดมาตรฐานก็เพียงพอตามการศึกษาของ SWOG (South western Oncology Group)

จาก SWOG criteria พบว่าการตรวจความผิดปกติของโครโมโซมในผู้เข้าร่วมการศึกษา 21 คน 17 คนหรือร้อยละ 81 เป็น intermediate และพบ favorable เพียง 1 คน คิดเป็นร้อยละ 4.8

จากผู้เข้าร่วมการศึกษา 28 คนสามารถศึกษาได้ถึง 48 ครั้งของการศึกษาวิจัย โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยมากกว่า 1 ครั้งถึง 12 คน คิดเป็นร้อยละ 42.9 ดังตารางที่ 8 ใน 48 ครั้งนี้มีอยู่ 3 ครั้งที่มีผู้ป่วย

ได้รับการประเมินว่าไม่สามารถได้รับยาเคมีบำบัดครบตามสูตรยามาตรฐานได้ คิดเป็นร้อยละ 6.25 ของจำนวนครั้งการศึกษาวิจัยโดยมีรายละเอียดตามตารางที่ 9-10

การศึกษาที่เหลืออยู่ 45 ครั้งนี้ได้ถูกสุ่มแยกออกเป็นกลุ่มที่ได้รับยาไอทรานโคนาโซล 22 ครั้ง และยาหลอก 23 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 49 และร้อยละ 51 ตามลำดับ

จุดประสงค์ของการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อเข้าสู่ระยะสงบของโรค 22 ครั้งและเพื่อให้คงอยู่ในระยะสงบ (consolidation) 23 ครั้ง เคมีบำบัดที่ใช้มากได้แก่ Ara C ร่วมกับ idarubicin จำนวน 21 ครั้งคิดเป็นร้อยละ 46.7 เท่ากับการใช้ Ara C ขนาดสูง

การเกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ

จากการศึกษา 45 ครั้งพบว่าเกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ 38 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 84.4 พบว่าเกือบทั้งหมด 36 ครั้งใน 38 ครั้ง หรือร้อยละ 94.7 มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตรร่วมด้วย และพบช่วงเวลาที่เป็นไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำอยู่ระหว่าง 2-24 วัน โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 7.5 วัน ในจำนวนนี้พบว่าเป็นภาวะไข้ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตรและต่ำกว่านานกว่า 7 วัน อยู่ถึง 19 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 50

เมื่อพิจารณาลักษณะของภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแยกตามจุดประสงค์ของการให้ยาเคมีบำบัดพบว่าการให้ยาเพื่อเข้าสู่ระยะสงบของโรคทำให้เกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า นานกว่า และรุนแรงกว่า การให้ยาเคมีบำบัดเพื่อให้คงอยู่ในระยะสงบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 16

เมื่อพิจารณาแยกตามสูตรเคมีบำบัดที่ใช้บ่อย พบว่ากลุ่มที่ได้ยา Ara C ร่วมกับ idarubicin เกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า และเกิดนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Ara C ขนาดสูง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 17 โดยกลุ่มที่ได้ยา Ara C ร่วมกับ idarubicin ร้อยละ 90 อยู่ในภาวะที่โรดยังไม่สงบ และ กลุ่มที่ได้รับยา Ara C ขนาดสูงทุกคนอยู่ในภาวะสงบแล้ว เป็นไปได้ว่าภาวะของโรค และ สูตรยาเคมีบำบัดที่ต่างกันเป็นตัวแปรที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ

โดยพบว่าจากการศึกษาทั้งหมด 45 ครั้งกลุ่มที่ได้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวจำนวน 11 ครั้ง (5 ครั้งการศึกษาที่โรดยังไม่สงบ และ 6 ครั้งการศึกษาที่โรคเข้าสู่ภาวะสงบแล้ว) เกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำทุกรายเนื่องจากการพิจารณาให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวจะให้เมื่อมีปัจจัยเสี่ยงสูงอยู่แล้ว เช่นเคยเกิดภาวะติดเชื้ออย่างรุนแรง หรือ เคยเกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตามพบว่าการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวสามารถลดจำนวนวันที่มีภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำลงได้จาก 10.3 วัน เป็น 6.7 วัน โดยมีค่า P เท่ากับ 0.10

การให้ยาปฏิชีวนะเมื่อเกิดภาวะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำพบว่าค่าเฉลี่ยของวันที่เกิดภาวะใช้ในในกลุ่มที่ได้รับยา cefoperazone/sulbactam ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cefepime ค่า P เท่ากับ 0.11

จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่ามีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียในเลือด และเพาะเชื้อขึ้น ประมาณร้อยละ 20 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ และการศึกษาของ พญ. ศิริลักษณ์ อนันตดิษฐ์ศิริ³⁸ ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่ามากกว่าการศึกษาที่ทำไว้โดย พญ. นิภาวดี ชัยสุขสันต์³⁷ ที่โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ปี 2530 – 2534 ที่ทำไว้โดย นพ. นรินทร์ นิรัญสูทธิกุล⁴⁰ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พศ. 2537 – 2538 ซึ่งพบเพียง ร้อยละ 11.2 และ ร้อยละ 16.5 ตามลำดับ แต่น้อยกว่าการศึกษาของ นพ. สืบสาย กฤษณะพันธุ์³⁹ ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในปี พศ. 2527 – 2528 ซึ่งพบเชื้อในกระแสเลือด ถึงร้อยละ 42

ในการศึกษานี้พบว่าสามารถพบเชื้อขึ้นในเลือดได้ 7 ครั้งการศึกษาคิดเป็นร้อยละ 18.4 จาก 38 ครั้งการศึกษาที่มีใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นเชื้อแกรมบวก 4 ครั้งและแกรมลบ 3 ครั้ง เชื้อ Staphylococcus; coagulase negative ถึง 3 ใน 7 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 คนได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 9.7 (3 ใน 31 ครั้ง) ของผู้ป่วยที่ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ การพบเชื้อขึ้นในเลือดตรงลงมาได้แก่เชื้อ Escherichia coli 2 ราย เชื้อ Pseudomonas aeruginosa 1 ราย และ เชื้อ Staphylococcus aureus 1 ราย

พบว่ายา ceftazidime และ meropenam สามารถครอบคลุมเชื้อแกรมลบได้ทั้ง 3 ครั้งการศึกษาและยา vancomycin สามารถครอบคลุมเชื้อแกรมบวกได้ทั้ง 4 ครั้งการศึกษา เชื้อทั้ง 7 ครั้งการศึกษาตอบสนองต่อยา ciprofloxacin เพียง 2 ครั้งการศึกษา เนื่องจากในการศึกษานี้ใช้ยา ciprofloxacin เป็นยาป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียตั้งแต่หมดยาเคมีบำบัด (primary prophylaxis)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยซึ่งรายงาน การเพาะเชื้อขึ้นเชื้อ Staphylococcus, coagulase negative และมีอุบัติการณ์ของการเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเชื้อแกรมบวกมากกว่าแกรมลบ ในผู้ป่วยที่มีใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ เนื่องจากการศึกษานี้มีการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ถึงร้อยละ 69 หรือ 31 ครั้งการศึกษา

อย่างไรก็ตามจำนวนการศึกษามีเพียง 38 ครั้ง ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาอื่น ๆ ในประเทศไทยมาก ผู้วิจัยเชื่อว่าภาวะติดเชื้อในเลือดของผู้ป่วยที่มีใช้ขณะเม็ดเลือดต่ำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้เปลี่ยนแปลงไปอย่างสิ้นเชิงจากการศึกษาของ นพ.นรินทร์ ที่ได้ทำไว้เมื่อ 6 ปี ก่อน เนื่องจากปัจจัยที่สำคัญ 3 ประการคือ การใช้สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ที่มากขึ้น การใช้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะยา ciprofloxacin ในการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ และสุดท้ายการเลือกใช้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ ยา ceftazidime ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

จากการศึกษาความไวของเชื้อแกรมลบแสดงให้เห็นว่ายา ceftazidime สามารถครอบคลุมเชื้อดังกล่าวได้ และยา vancomycin ก็ยังเหมาะที่จะใช้เมื่อสงสัยการติดเชื้อแกรมบวกในเลือด ซึ่งควรมีการศึกษาข้อมูลต่อไป เพื่อหายาด้านเชื้อแบคทีเรียที่ครอบคลุมเชื้อได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อย เพื่อให้เหมาะกับการรักษาภาวะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ต่อไป

ในการศึกษานี้การใช้ยา cefepime และยา cefoperazone/sulbactam เป็นยาตัวแรกและตัวเดียวในการรักษาภาวะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่าอัตราการเปลี่ยนหรือเพิ่มยาด้านเชื้อแบคทีเรียไม่แตกต่างกัน ร้อยละ 68.8 และร้อยละ 50 ตามลำดับ ค่า $P = 0.41$

ในการศึกษานี้พบว่าการใช้ยา ciprofloxacin เพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย อาจจะทำให้เพาะเชื้อแบคทีเรียขึ้นเพียงร้อยละ 18.4 และทำให้เชื้อ 5 ใน 7 โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อแกรมลบที่เพาะขึ้นคือตัวยา ciprofloxacin

พบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละครั้งของการศึกษาวิจัยในสองกลุ่มยาทดลองได้แก่ยาไอทราโคนาโซลและยาหลอกไม่แตกต่างกันทั้งในด้านเพศ อายุ เคมีบำบัดที่ได้รับ และจุดประสงค์ของการได้รับยาเคมีบำบัด โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาไอทราโคนาโซลมีจำนวนการศึกษาที่เกิดภาวะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งทำให้ลดการเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ โดยมีค่า P เท่ากับ 0.24 นอกจากนี้การใช้ยาไอทราโคนาโซลยังสามารถลดการให้ยาแอมโฟเทอริซินลงได้จากร้อยละ 56.5 ในกลุ่มยาหลอกเป็นร้อยละ 36.4 ในกลุ่มที่ใช้ยาไอทราโคนาโซล โดยมีค่า P เท่ากับ 0.29 และลดการติดเชื้อราจากร้อยละ 30.4 เป็นร้อยละ 4.5 ได้ โดยมีค่า P น้อยกว่า 0.05

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาไอทราโคนาโซล โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 28

พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะใช้ในกลุ่มยาไอทราโคนาโซลน้อยกว่าในกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 77.3 และร้อยละ 91.3 ตามลำดับ ค่า P เท่ากับ 0.24 และจำนวนวันที่มีใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำในกลุ่มยา ไอทราโคนาโซล น้อยกว่าในกลุ่มยาหลอก 7.1 ± 5.3 และ 11.0 ± 7.1 ตามลำดับ ค่า P เท่ากับ 0.06 จากผลข้างต้นน่าจะอภิปรายได้ 2 ข้อใหญ่ ๆ คือ หนึ่งการศึกษานี้ในกลุ่มที่ได้ยา Ara C ขนาดสูงผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกลับมาพบแพทย์เมื่อสัปดาห์ ละ 1 ครั้ง หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด และ จะได้รับการตรวจติดตามเม็ดเลือดขาวอย่างสม่ำเสมอ เมื่อมีใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแล้วเท่านั้น เป็นไปได้ว่าเกิดความผิดพลาดแบบสุ่ม (randomized error) ในการศึกษาทำให้กลุ่มที่ได้รับ ยาไอทราโคนาโซลมีอัตราการมีเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่า ทำให้อัตราการมีใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยตามไปด้วย หรือ สองไม่มีความผิดพลาดแบบสุ่มเกิดขึ้น แต่ยาไอทราโคนาโซล สามารถลดการมีใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำได้โดยวิธีการบางอย่าง เช่น ลดอัตราการติดเชื้อราที่เยื่อ ทำให้อัตราการติดเชื้อแบคทีเรียในเลือด หรือ ลดอัตราการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อได้ ผู้วิจัยเชื่อว่าเป็นจากสมมุติฐานที่สองมาก

กว่า เพราะข้อมูลพื้นฐานในกลุ่มการทดลองทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันในแง่ อายุ เพศ ชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาว มัยอิลอยด์ ฉีดยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และจำนวนครั้งของเคมีบำบัดที่เคยได้รับมาก่อน และเมื่อนำข้อมูลดังกล่าวไปเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศที่เปรียบเทียบระหว่างยาไอทราโคนาโซล และยาหลอกหรือยาแอมเทอริซิน ชนิดกิน ทั้ง 3 การศึกษาไม่ได้แสดงเปรียบเทียบเรื่องภาวะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำไว้ แต่ทั้ง 3 การศึกษาแสดงถึงภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ยาไอทราโคนาโซล และยาเปรียบเทียบ

การศึกษานี้ได้ทำการเพาะเชื้อราจากช่องปากสัปดาห์ละ 1 ครั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ไม่ใช่ Ara C ขนาดสูง พบว่าได้ทำการตรวจทั้งนี้ 24 ครั้งการศึกษา 12 ครั้ง ในกลุ่มยา ไอทราโคนาโซล และ 12 ครั้ง ในกลุ่มยาหลอกพบว่าขึ้นเชื้อรา แคนดิดาในกลุ่มยาหลอก 5 คน คิดเป็นร้อยละ 41.7 มีการศึกษา 3 ครั้งขึ้น ทั้งเชื้อรา *Candida albicans* และ *Candida, non albicans* สำหรับในกลุ่มที่ได้ยา ไอทราโคนาโซล ไม่พบการเพาะเชื้อราขึ้นในช่องปาก ค่าพหุคูณค่า P เท่ากับ 0.037

จากข้อมูลข้างต้นพบว่ายาน้ำไอทราโคนาโซลที่ให้สามารถลดการเพาะเชื้อราขึ้นในช่องปากได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาความไวของเชื้อราที่เพาะขึ้นในช่องปากแต่อาจพอสรุปได้ว่า เชื้อราแคนดิดาในช่องปากของผู้ป่วยโดยทั่วไปสามารถถูกยับยั้งด้วยยาน้ำไอทราโคนาโซลได้

สำหรับการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากจากการศึกษาเปรียบเทียบยาไอทราโคนาโซล และยาหลอก หรือยาแอมเทอริซินชนิดกิน พบว่ามีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราที่เยื่อในช่องปากในกลุ่มยาหลอกร้อยละ 6.3 และร้อยละ 7 และอุบัติการณ์ในกลุ่มที่ได้ยาแอมเทอริซินชนิดกินเป็นร้อยละ 4.7 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษานี้มาก ซึ่งพบการติดเชื้อราที่เยื่อเฉพาะในกลุ่มที่ได้ยาหลอก 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.8 และไม่พบการติดเชื้อราที่เยื่อในผู้ป่วยที่ได้รับยาไอทราโคนาโซล โดยมีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Menichetti¹⁰ และของ Harousseau¹¹ ซึ่งใช้ยาน้ำไอทราโคนาโซลเหมือนกับการศึกษานี้ พบอุบัติการณ์การติดเชื้อราที่เยื่อได้ ร้อยละ 5.4 และร้อยละ 0.7 สาเหตุที่อุบัติการณ์การติดเชื้อราในช่องปากในการศึกษานี้สูงมาก เนื่องมาจากการศึกษานี้ให้การวินิจฉัยการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องปากโดยดูจากลักษณะแผลเป็นสำคัญ ไม่ได้ตัดชิ้นเนื้อส่งเพาะเชื้อเหมือนในการศึกษาในต่างประเทศ ดังนั้นตัววัดจึงมีความไวมากกว่า แต่อาจมีความจำเพาะต่ำกว่า

จากการศึกษาต่าง ๆ แสดงอัตราเสี่ยงการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อแยกเป็นกลุ่มดังแสดงในบทที่ 2 ในการศึกษานี้ถูกจัดว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงถึงร้อยละ 47 จากการใช้ยาเคมีบำบัด Ara C ขนาดสูง และที่เหลืออี ร้อยละ 53 จัดเป็นผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงติดเชื้อราในเนื้อเยื่อปานกลางค่อนข้างสูง (high

intermediate risk) เหมาะที่จะนำมาศึกษาประสิทธิภาพการให้ยาไอทรานโคนาโซลเพื่อลดการติดเชื้อรา

การศึกษานี้ได้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อตาม International Consensus for defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants ปี ค.ศ. 2002³² ในการศึกษาพบว่ามี การติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ 8 คน ตามตารางที่ 28-31 1 รายในกลุ่มยาไอทรานโคนาโซล และ 7 รายในกลุ่มยาหลอกโดยมีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ การติดเชื้อราส่วนใหญ่เป็นที่โพรงไซนัสและปอด ในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่สามารถแยกชนิดของเชื้อราได้ มีเพียงสองรายที่สามารถวินิจฉัยเชื้อก่อเหตุได้จากชิ้นเนื้อ ได้แก่การติดเชื้อราแอสเพอจีลัสแบบลูกกลมของไซนัส 1 ราย และการติดเชื้อราแคนดิดาแบบแพร่กระจายที่ตับและม้าม 1 ราย ผู้ป่วยทั้ง 2 รายอยู่ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นร้อยละ การติดเชื้อราที่สามารถพิสูจน์ชิ้นเนื้อได้ในกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 8.7 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาที่มีอุบัติการณ์การติดเชื้อราในเนื้อเยื่ออยู่ประมาณร้อยละ 5-9 ในกลุ่มยาหลอก

การศึกษาเรื่องความครบถ้วนของการบริหารยาและผลข้างเคียงของยาแสดงในตารางที่ 32-33 พบว่าไม่มีความแตกต่างในแง่ความครบถ้วนของการบริหารยา และ ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนยาได้ดี อาจเนื่องมาจากการศึกษาที่ได้รับเคมีบำบัดที่ไม่ใช่ยา Ara C ขนาดสูงผู้ป่วยจะได้รับยาจากพยาบาลโดยสม่ำเสมอเนื่องจากต้องนอนรับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และเมื่อผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงก็สามารถปรึกษาแพทย์ได้โดยตรงทำให้สามารถปรับเปลี่ยนวิธีการให้ยาได้ทันที

แต่มีความแตกต่างกันในเรื่องของผลข้างเคียงของยา คือ พบอาการคลื่นไส้ อาการท้องเสีย และอาการผื่นแพ้ ในกลุ่มยาไอทรานโคนาโซลมากกว่ายาหลอก โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในเรื่องผื่นแพ้โดย มีค่า P น้อยกว่า 0.05

อาการคลื่นไส้ อาการอาเจียน และอาการท้องเสียในการศึกษานี้มีอุบัติการณ์สูงมากในทั้งสองกลุ่มการทดลอง โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีอาการในช่วงแรกของการเริ่มให้ยาในขนาดสูง และเมื่อพ้น 3 วัน ที่ให้ยาในปริมาณสูง อาการจะบรรเทา และหายไปในที่สุด

เป็นที่น่าแปลกใจว่าในกลุ่มยาหลอกมีผลข้างเคียงเรื่องอาการปวดท้อง และ ระดับเอนไซม์จากตับ (alanine transferase; ALT) เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มยาไอทรานโคนาโซล อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงดังกล่าว เมื่อได้รับยาบรรเทาอาการเบื้องต้น และเฝ้าติดตามต่อไปพบว่าอาการจะบรรเทา และหายไปในที่สุด โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีระดับเอนไซม์จากตับเพิ่มขึ้นเกิน 100 ยูนิตต่อลิตร

ตารางที่ 34 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของยาไอทราโคนาโซลเทียบกับยาหลอกในการศึกษาต่างๆ

	การศึกษานี้	Menichetti ¹⁰	Harousseau ¹¹	Nucci ⁹
ชนิดยาไอทราโคนาโซล	ยาน้ำ	ยาน้ำ	ยาน้ำ	ยาแคปซูล
ชนิดยาเปรียบเทียบ	ยาหลอก	ยาหลอก	ยาเม็ด แอมโฟเทอริซิน	ยาหลอก
ประชากร	มะเร็งเม็ดเลือด ขาวมัยอีลอยด์ เฉียบพลัน	มะเร็งระบบโลหิต วิทยา	มะเร็งระบบโลหิต วิทยา	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือด ขาวต่ำ
ชนิดของการศึกษา	Randomized, double blind, placebo control	Randomized, double blind, placebo control	Randomized, double blind, double placebo control	Randomized, double blind, placebo control
ตัวอย่างการศึกษา	22/23	201/204	281/276	104/106
ยาปฏิชีวนะที่ใช้	Cefepime or Cefoperazone/s ulbactam	Ceftazidime + Amikacin	NA	Ceftazidime + Amikacin
ผลการศึกษา colonization ของเชื้อ แคนดิดา ในช่องปาก	0/41.7%	NA	NA	73%/55%
การติดเชื้อมราแคนดิดา ในช่องปาก	0/34.8%**	5%/5.3%	NA	1%/5%
การติดเชื้อมราในเนื้อเยื่อ	0/8.7%	2.5%/4.4%	3.6%/9.4%	5%/8%
การติดเชื้อมราแคนดิดา แบบแพร่กระจาย	0/4.3%	0.5%/4%	1%/0.7%	2%/4%
การติดเชื้อมราแอสเพอจี ลัสแบบลูกกลม	0/4.3%	2%/0.5%	1.8%/3.3%	0/1%

ตารางที่ 34 (ต่อ) แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของยาไอทราโคนาโซลเทียบกับยาหลอกในการศึกษา
ต่างๆ

	การศึกษานี้	Menichetti ¹⁰	Harousseau ¹¹	Nucci ⁹
การป้องกันล้มเหลว	36.4%/56.5%	21.4%/28.9%	29%/29%	27%/41%***
เริ่มแอมโฟเทอริซินหลัง จากให้ยาเชื้อแบคทีเรีย	5 วัน	5 วัน	2 วัน	6 วัน