

# บทที่ 1

## บทนำ



### ความเป็นมาและความสำคัญปัญหา

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน (acute myeloid leukemia;AML) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้พอสสมควรในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยจากการสำรวจตั้งแต่เดือนมกราคม ถึงเดือนมิถุนายนปี พ.ศ. 2543 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ทั้งสิ้น 24 ราย โดยมีอายุน้อยกว่า 60 ปี 16 ราย

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันเป็นโรคที่มีอัตราการเกิด ทุพพลภาพ และอัตราการตายสูงถึงแม้ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามมาตรฐานการรักษาปัจจุบัน โดยมีการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปี พ.ศ. 2530-2531 พบว่ามีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบเพียงร้อยละ 63 และมีผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากการรักษาถึงร้อยละ 33 โดยการเสียชีวิตดังกล่าวเกิดจากการติดเชื้อถึงร้อยละ 89<sup>1</sup>

ในอดีตการเสียชีวิตดังกล่าวส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยมีการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2521-2530 พบว่าการเสียชีวิตดังกล่าวเกิดจากการติดเชื้อร้อยละ 50, มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 67 และ เชื้อราร้อยละ 27<sup>2</sup>

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยาด้านเชื้อแบคทีเรียมีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็ว ประกอบกับการใช้ยาด้านเชื้อแบคทีเรียตามแนวทางการรักษามาระยะใช้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ ทำให้อัตราการตายจากเชื้อแบคทีเรียลดลง และผู้ป่วยสามารถทนต่อภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้นานขึ้น จึงเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น<sup>3,4</sup>

การติดเชื้อดังกล่าวทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพอย่างมาก ผู้ป่วยต้องทุกข์ทรมานจากผลข้างเคียงของยาแอมโฟเทอริซินที่ใช้รักษามาระยะการติดเชื้อรา อีกทั้งการติดเชื้อรา ยังเพิ่มอัตราการตายอย่างชัดเจน<sup>3,4</sup>

ดังนั้นการลดโอกาสการติดเชื้อรา เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว และลดโอกาสที่คนไข้จะได้รับยาซึ่งมีผลข้างเคียงสูงอย่างแอมโฟเทอริซิน จึงเป็นสิ่งจำเป็นในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอย่างมาก

## คำถามของการวิจัย (Research Questions)

### คำถามหลัก

การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวันสามารถลดการใช้ยาแอมโฟเทอริซินในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐานได้หรือไม่

### คำถามรอง

มีอุบัติการณ์การติดเชื้อราในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดชนิดมัยอีลอยด์เฉียบพลัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่าใด

การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวันสามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้มากน้อยเท่าใด

การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวันสามารถลดอัตราการติดเชื้อราแคนดิดาแบบแพร่กระจายในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้หรือไม่

การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวันสามารถลดอัตราการติดเชื้อราแอสเพอจีโลซิสแบบลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้หรือไม่

การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวันสามารถลดอัตราการตายจากการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้หรือไม่

การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวันสามารถลดอัตราการตายโดยรวมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้หรือไม่

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพการใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวันในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันในแง่ การลดการใช้ยาแอมโฟเทอริซิน การลดการติดเชื้อราแคนดิดาแบบแพร่กระจาย การลดอัตราการติดเชื้อราแอสเพอจีโลซิสแบบลุกลาม การลดอัตราการตายจากการติดเชื้อ และการลดอัตราการตายโดยรวม

2. เพื่อติดตามการดำเนินโรคทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### สมมติฐาน (Hypothesis)

1. การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวัน สามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้
2. การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวัน สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้
3. มีอุบัติการณ์การติดเชื้อราในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดชนิดมัยอีลอยด์เฉียบพลัน ในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ มากกว่าร้อยละ 10
4. การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวัน สามารถลดอัตราการติดเชื้อราแคนดิดาแบบแพร่กระจายในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้
5. การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวัน สามารถลดอัตราการติดเชื้อราแอสเพอจีโลซิสแบบลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้
6. การใช้น้ำไอทราโคนาโซลขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักร่างกายเป็นกิโลกรัมต่อวัน สามารถลดอัตราการตายจากการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันได้

### การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definition)

การวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันใช้ตามเกณฑ์ของ French-American-British Classification (FAB Classification) โดยอาจจะมีหรือไม่มีผลตรวจ cytogenetics หรือ immunophenotype ประกอบ และรวมถึง blastic phase ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังด้วย

การประเมินก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด หมายถึง การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่ CBC, Plasma Glucose, BUN, Serum Creatinine, Serum Albumin, SGOT, SGPT, Serum Alkaline Phosphatase, Anti-HIV, HbsAg, Anti-HCV, การตรวจภาพรังสีของปอด การตรวจปัสสาวะ และ การตรวจอุจจาระ

ยาเคมีบำบัดมาตรฐาน หมายถึง สูตรยาดังต่อไปนี้

การให้ยาไอดาโรบิซิน (idarubicin) 12 mg/m<sup>2</sup>/d เป็นเวลา 3 วัน ร่วมกับ การให้ยาไซโทซีนอา  
ราบิโนไซด์ (Cytosine arabinoside; Ara C) 150 mg/m<sup>2</sup>/d เป็นเวลา 7 วัน

การให้ยาไซโทซีนอาราบิโนไซด์ 6,000 mg/m<sup>2</sup>/d วันเว้นวัน เป็นเวลา 3 วัน

หรือยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานอื่นๆ ที่สามารถควบคุมให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ (induction to remission) หรือควบคุมให้โรคอยู่ในภาวะสงบ (consolidation)

การวินิจฉัย และการรักษาภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ใช้ตามแนว  
ทางปฏิบัติที่สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยกำหนด<sup>12</sup>

การศึกษานี้ได้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อตาม International Consensus for  
defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with  
cancer and hematopoietic stem cell transplants ปี พศ. 2545 ดังแสดงในภาคผนวก ง.

การป้องกันเชื้อราของไอทราโคนาโซลไม่ได้ผลหมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ  
รา หรือต้องใช้ยาแอมโฟเทอริซิน

ข้อบ่งชี้การให้ยาแอมโฟเทอริซินได้แก่

1. การได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อราแบบแพร่กระจาย  
2. หรือได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำโดยมีอาการไข้ต่อเนื่องกันเกิน 5 วันหลัง  
จากได้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่เหมาะสมแล้ว

3. หรือเกิดภาวะการติดเชื้อราที่เยื่อในช่องที่ผู้ป่วยเกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ  
ระดับความครบถ้วนของการกินยาใช้เกณฑ์ดังนี้

ครบถ้วนดี หมายถึง ไม่เคยขาดยาเกิน 1 มื้อใน 3 วัน

ครบถ้วน หมายถึง ไม่เคยขาดยาเกินสามมื้อติดต่อกัน และกินยาได้ตลอดการศึกษาเกินร้อยละ

80

ไม่ครบถ้วน หมายถึง เคยขาดยาเกินสามมื้อติดต่อกัน และกินยาได้ตลอดการศึกษาไม่เกินร้อยละ

ละ 80

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

1. สามารถลดอัตราการตายจากการติดเชื้อของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว
2. สามารถใช้น้ำไอทราโคนาโซล เพื่อลดการใช้ยาแอมโฟเทอริซิน
3. เป็นข้อมูลเพื่อปรับปรุงพัฒนาแนวทางการวินิจฉัย และการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต่อไป

### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

1. การผลิตยาหลอก อาจต้องขอความช่วยเหลือจากบริษัทผู้ผลิตยา หรือแผนกเภสัชกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. การให้ได้การวินิจฉัยสาเหตุการตายที่แน่นอนเช่นการขอชันสูตรการตาย (autopsy) อาจขอได้เพียงร้อยละ 10 อาจต้องขอตรวจชันเนื่อบางส่วนหลังตาย (necropsy) ร่วมด้วย เช่น ชันเนื่อจากปอดเป็นต้น
3. ถ้าผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา หรือแพ้ยา ชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับจะถูกเปิดเผย