

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

ความคลาดเคลื่อนในการใช้ยาต้านมะเร็ง

ยาต้านมะเร็งหรือยาเคมีบำบัด (Anticancer drugs or Chemotherapy) เป็นยาที่มีความเป็นพิษสูงและมีช่วงในการรักษาแคบจึงทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดพิษจากการใช้ยาได้ง่ายและรุนแรง (Cohen et al., 1996; Hon and Evans, 1998; Kohler et al., 1998; McEvoy, 2001)

Zaniboni และคณะ (1988) ได้รายงานการให้ Nitrogen mustard (NH_2) เกินขนาดจาก 5.8 มิลลิกรัม เป็น 58 มิลลิกรัมในผู้ป่วยหญิงอายุ 62 ปี ซึ่งป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านม พบว่าหลังได้รับการรักษา ผู้ป่วยรายนี้รอดชีวิต ต่อมา Edgar และคณะ (1994) ได้รายงานว่าพบความคลาดเคลื่อนในการใช้ยาต้านมะเร็งจนเป็นผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตเพราะได้ยาเกินขนาด 11 ราย โดย 5 รายเป็นการคำนวณขนาดยา Doxorubicin เกินขนาดและอีก 6 ราย คาดว่าเกิดจากการคำนวณยาสลับชื่อยาที่คล้ายกันคือ Carboplatin และ Cisplatin Favier และคณะ (1994) ได้ทบทวนการสั่งใช้ยาต้านมะเร็ง 2,819 คำสั่ง พบว่า 93 คำสั่ง (3%) มีความคลาดเคลื่อนอย่างน้อย 1 ความคลาดเคลื่อนในเรื่องของขนาดยา และ 442 คำสั่ง (16%) มีความคลาดเคลื่อนอย่างน้อย 1 ความคลาดเคลื่อนในเรื่องการสั่งเตรียมยา เช่น ของเหลวที่ใช้เจือจางหรือทำลายมีชนิดที่ไม่เหมาะสมหรือปริมาณที่ไม่เพียงพอ ความคลาดเคลื่อนในการใช้ยาที่โด่งดังมากซึ่งหนังสือพิมพ์นิวยอร์กไทม์ (New York Times) ตีพิมพ์เมื่อเดือนมีนาคม ค.ศ. 1995 คือเรื่องของ Betsy Lehman อายุ 39 ปี เสียชีวิตเนื่องจากได้รับยาเกินขนาดระหว่างการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจาย (metastatic breast cancer) ที่สถาบันมะเร็งดاناฟาร์เบอร์ (Dana Farber Cancer Institute) ซึ่งเป็นสถาบันระดับมหาวิทยาลัยที่เป็นศูนย์รักษามะเร็งชั้นนำและได้รับความเชื่อถือสูงในประเทศสหรัฐอเมริกา จากเหตุการณ์ดังกล่าวทำให้เกิดการตื่นตัวเพื่อหาแนวทางป้องกันความผิดพลาดจากการใช้ยาต้านมะเร็ง (Chemotherapy errors) โดยสรุปว่า การป้องกันการเกิดความผิดพลาดจากการใช้ยาต้านมะเร็งนั้น จำเป็นต้องอาศัยการทำงานร่วมกันเป็นทีมซึ่งประกอบด้วยหลายสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) ได้แก่ แพทย์ เภสัชกร และพยาบาล (Cohen et al., 1996; Fischer et al., 1996; Ignoffo, 1996; Kohler et al., 1998) อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะมีการตื่นตัวในการป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาต้านมะเร็ง แต่ก็ยังมีรายงานความคลาดเคลื่อนอีกได้แก่ เดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 1997 มีเด็กอายุ

10 เดือนเสียชีวิตหลังจากได้รับยา Cisplatin เกินขนาดไป 10 เท่า คือ 20.4 มิลลิกรัม เป็น 204 มิลลิกรัม โดยสาเหตุเกิดจากเภสัชกรไม่ได้สังเกตเห็นทศนิยมในคำสั่งแพทย์ และพยาบาลบริหารยา โดยไม่ได้ตระหนักถึงจำนวนยาที่มากเกินไป ซึ่งทั้งที่จริงเรื่องของ Cisplatin เกินขนาดไม่ใช่เรื่องใหม่ เพราะบริษัทผู้ผลิตคือ Bristol-Myers Squibb Oncology ได้รายงานสาเหตุของการเกิด Cisplatin เกินขนาดว่าเกิดจาก 3 สาเหตุคือ

1. การเขียนคำสั่งยาผิด กล่าวคือขนาดยาที่ผู้ป่วยต้องได้รับในเวลาหลายวันแต่เขียนคำสั่งรวมขนาดยาทั้งหมด เช่น $25 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ เป็นเวลา 4 วัน แต่เขียนคำสั่งเป็น 100 mg/m^2 ตลอดเวลา 4 วัน

2. การบริหารยา Cisplatin ทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยควรได้ Carboplatin

3. การเขียนขนาดยา Cisplatin ผิดพลาด

บริษัทผู้ผลิตได้ป้องกันการเกิดความคลาดเคลื่อนในการใช้ยา Cisplatin เกินขนาดโดยระบุค่าเดือนไว้ที่กล่องและขวดยาว่า ขนาดยามากกว่า 100 mg/m^2 ครั้งเดียวโดยให้ทุก 3-4 สัปดาห์นั้น มีที่ใช้น้อยมาก (Pike, 1992; Cohen, 1998)

นอกจาก Cisplatin แล้ว มีรายงานการใช้ Methotrexate และ Vincristine ผิดพลาดด้วยเช่นกัน ได้แก่ การได้รับ Methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลังเกินขนาดในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา 8 ราย (เป็นผู้ป่วยเด็ก 7 ราย) มีผู้ป่วยเด็กเสียชีวิต 1 ราย เพราะได้รับยาเกินขนาดถึง 54 เท่า (650 มิลลิกรัม แทนที่จะได้รับ 12 มิลลิกรัม) ผู้ป่วย 7 รายรอดชีวิตเพราะได้รับยาเกินขนาดไม่มาก (น้อยกว่า 15 เท่า) จะเห็นว่าการได้รับ Methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลังเกินขนาดเกิดขึ้นในผู้ป่วยหลายราย ซึ่งผู้รายงานต่างก็ให้ความเห็นที่เหมือนกันว่าวิธีป้องกันความผิดพลาดดังกล่าวคือ การตรวจสอบขนาดยาหลาย ๆ ครั้ง ทั้งจากแพทย์ เภสัชกร และพยาบาล (Ettinger, 1982; Spiegel et al., 1984; Jakobson et al., 1992; Lee et al., 1997; Trinkle and Wu, 1998) มีรายงานว่าในปี ค.ศ. 1970 มีผู้ป่วยเด็ก 5 คน ได้รับยา Vincristine เกินขนาด และ 3 คนเสียชีวิตในเวลาต่อมาโดยที่ไม่มีเภสัชกรอยู่ดูแล สาเหตุของความผิดพลาดในครั้งนั้นคือ การคำนวณขนาดยาผิด การใส่ทศนิยมผิดตำแหน่งหรือลืมใส่ทศนิยม (Kaufman et al., 1976) การบริหารยา Vincristine ในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาก็มีรายงานความผิดพลาดมากเช่นกัน โดยมีการให้ Vincristine ทางไขสันหลังแทนที่จะให้ทางหลอดเลือดดำ ถึง 13 ราย โดย 10 รายเสียชีวิตและอีก 3 รายเป็นอัมพาต (Styter et al., 1980; Rassam, 2001; Seale, 2001) สาเหตุเพราะมีการสั่งให้ Vincristine ทางหลอดเลือดดำ และ Methotrexate ทางไขสันหลังในวันเดียวกัน จึงเกิดความผิดพลาดในการนำ Vincristine ให้ทางไขสันหลังแทน Methotrexate การป้องกันความผิดพลาดนี้อาจทำได้โดย (Rassam, 2001; Seale, 2001)

1. ควรแยกยาที่ต้องให้ทางไขสันหลังออกจากยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ โดยให้คนละวันกัน หรือแบ่งหน้าที่ในการให้ยา โดยให้พยาบาลผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้ให้ยาทางหลอดเลือดดำและแพทย์เฉพาะทางโลหิตวิทยาเป็นผู้ให้ยาทางไขสันหลัง

2. ควรมีการติดฉลากเตือนดังนี้

2.1 ยาที่ต้องฉีดเข้าทางไขสันหลัง ควรติดฉลากว่า “สำหรับฉีดทางไขสันหลังเท่านั้น”

2.2 ยาที่ต้องฉีดทางหลอดเลือดดำ เช่น Vincristine ควรติดฉลากว่า “สำหรับฉีดทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ถ้าฉีดเข้าทางไขสันหลังจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้” และห้ามแกะฉลากนี้ออกจนกว่าจะฉีดยาให้กับผู้ป่วย

นอกจากนี้ยังมีรายงานความคลาดเคลื่อนในการใช้ยา Doxorubicin และ Vincristine ในการรักษาผู้ป่วยโรค multiple myeloma โดยเกิดความคลาดเคลื่อนในการตั้งอัตราการหยดเข้าหลอดเลือดดำจาก 1 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง เป็น 4 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ทำให้ผู้ป่วยได้รับยา 1 วันในขนาดยาเท่ากับกรให้ 4 วัน แต่ไม่พบพิษจากการได้รับยาในขนาดดังกล่าวและไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วย (Waddell และ Coleman, 2000)

Schulmeister (1999) ได้สำรวจความคลาดเคลื่อนในการใช้ยาด้านมะเร็ง โดยสอบถามพยาบาล 186 คน พบว่ามีรายงานความคลาดเคลื่อนในการใช้ยาด้านมะเร็งจากพยาบาล 114 คน (63%) โดยพบความคลาดเคลื่อนทั้งหมด 140 รายการดังนี้ ให้ขนาดยาผิด (wrong dose) 54 รายการ ให้ผิดเวลา (Wrong time) 29 รายการ ให้ยาผิดชนิด (wrong drug) 25 รายการ ให้ผู้ป่วยผิดราย (wrong patient) 19 รายการ บริหารยาผิด (wrong route) 2 รายการ เตรียมยาผิด 5 รายการ (wrong preparation) และอื่น ๆ 6 รายการ เช่น ให้ยาในขณะที่เม็ดเลือดของผู้ป่วยยังต่ำมาก ไม่ได้ให้สารน้ำก่อนให้ยา เป็นต้น โดยร้อยละ 67 ของความผิดพลาดไม่ได้ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย ร้อยละ 22 ต้องการการรักษาแต่ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ร้อยละ 10 ทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น และร้อยละ 1 เสียชีวิตจากการคัดลอกคำสั่งแพทย์ผิดพลาด โดยให้ Cyclophosphamide 4,000 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 4 วัน แทนที่จะให้ในขนาด 1,000 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 4 วัน

จะเห็นว่ารายงานความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาด้านมะเร็งในต่างประเทศมีปริมาณค่อนข้างมาก และมีการตื่นตัวทั้งจากสมาคมแพทย์ เภสัชกร และพยาบาล ให้มีการทำงานร่วมกันเป็นทีม สำหรับประเทศไทย บทบาทของเภสัชกรที่เกี่ยวกับยาด้านมะเร็งนั้น ส่วนใหญ่มีหน้าที่รับผิดชอบในการจ่ายยาเท่านั้น (dispensing) มีส่วนน้อยที่มีบทบาทในการเตรียมยา (preparation) และดูแลการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านมะเร็ง (Chemotherapy care) ดังนั้นเภสัชกรในประเทศไทย

ควรเพิ่มบทบาทในการดูแลรับผิดชอบการใช้ยาต้านมะเร็งของผู้ป่วยโดยทำงานร่วมกันกับแพทย์และพยาบาล

บทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็ง (The Pharmacist's Role in Chemotherapy Care)

เภสัชกรควรเป็นศูนย์กลางของความรับผิดชอบต่อการใช้ยาต้านมะเร็งของผู้ป่วย โดยให้บริการทั้งด้านคลินิก และการจ่ายยา (clinical and distributive services) ซึ่งรวมถึงการติดตามดูแลผู้ป่วย (patient monitoring) การเก็บยา การนำส่งยา การเตรียมยา การบริหารยาและการกำจัดยา (Caselnova III et al., 1985) หมายถึงว่าเภสัชกรควรอยู่ในทุกตำแหน่งที่มีการให้ยาต้านมะเร็งนั่นเอง (Cohen et al., 1996)

การคำนวณขนาดยาให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายควรมีการคำนวณแยกกันทั้งจากแพทย์ เภสัชกร และพยาบาล เพื่อจะได้ตรวจสอบและยืนยันความถูกต้องก่อนให้ยาแก่ผู้ป่วย (Cohen et al., 1996) การที่เภสัชกรทบทวนคำสั่งยา (medication orders) ก่อนการให้ยาขนาดแรก (first doses) โดยทำเป็นงานประจำนั้นเป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้มั่นใจและหลีกเลี่ยงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้น (Bate et al., 1996) เภสัชกรควรตรวจสอบโดยการคำนวณขนาดยาแต่ละขนาดซ้ำ (double check) หลังจากดูข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (laboratory data) และดูข้อมูลเฉพาะของผู้ป่วยแต่ละรายที่เป็นปัจจุบัน ได้แก่ น้ำหนัก พื้นที่ผิว ความสูง สมรรถภาพการทำงานของไต รวมทั้งตรวจสอบว่าข้อมูลดังกล่าวถูกต้องหรือไม่ (Fischer et al., 1996; Ignoffo, 1996)

หน้าที่รับผิดชอบเกี่ยวกับการใช้ยาต้านมะเร็งที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งของเภสัชกรคือ การให้บริการข้อมูลข่าวสารด้านยา (Drug Information Services; DIS) (Balmer and Valley, 2002) และการให้คำแนะนำปรึกษาและตอบคำถามแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับ จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็งของโรงพยาบาลราชวิถี (ชบาไพร, 2538) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (วารงคณา, 2541) และโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ (นราวดี, 2542) พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังขาดความรู้ความเข้าใจถึงจุดประสงค์และแผนการรักษา อาการไม่พึงประสงค์ของยา ตลอดจนขาดความรู้เกี่ยวกับการดูแลตนเองเพื่อป้องกันและลดความรุนแรงจากอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างได้รับยาต้านมะเร็ง ผลของการที่ผู้ป่วยขาดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านมะเร็งนั้นทำให้ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยควรได้รับรายละเอียดเกี่ยวกับยาที่ได้รับ ได้แก่ ชื่อยา ข้อบ่งใช้ ขนาดยาที่ได้รับ อาการข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น วิธีป้องกันหรือแก้ไข

อาการข้างเคียง รวมถึงการให้คำปรึกษาในเรื่องความกังวลของผู้ป่วย การดูแลสุขภาพปากและการนอนหลับ เป็นต้น (Vall and Lash, 1984; Cohen et al., 1996; Horne and Dapolite, 1997)

รายงานวิจัยเกี่ยวกับบทบาทของเภสัชกรในประเทศไทยกับการใช้ยาต้านมะเร็ง

เภสัชกรหญิงชบาไพร ยะแสง (2538) ได้ทำการติดตามการใช้ยาต้านมะเร็งในผู้ป่วยโรคมะเร็ง 111 คน ที่โรงพยาบาลราชวิถี โดยติดตามการใช้ยาและสืบค้นปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาทุกขั้นตอนได้แก่ ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาของผู้ป่วยในระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งแบ่งเป็นปัญหาตามขั้นตอนต่าง ๆ ดังนี้ ปัญหาที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการสั่งใช้ยา ขั้นตอนการคัดลอกคำสั่ง ขั้นตอนการจ่ายยา ขั้นตอนการเตรียมยา ขั้นตอนการบริหารยา และขั้นตอนการตอบสนองต่อการใช้ยา พบว่าปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่พบมากที่สุดคือ การใช้ยามากกว่าที่แพทย์สั่ง เช่นผู้ป่วยซื้อยามารักษาอาการไม่สบายเอง ใช้ยาระงับปวด ยาต้านอาเจียนในปริมาณหรือจำนวนครั้งต่อวันมากกว่าที่แพทย์สั่ง ส่วนปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาของผู้ป่วยในระหว่างเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนั้นพบ 613 ปัญหา จากจำนวนครั้งที่สังเกต 9,498 ครั้ง คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 6.5 เมื่อพบปัญหา ผู้วิจัยซึ่งเป็นเภสัชกรได้ดำเนินการป้องกันและแก้ไขปัญหาได้แก่ การให้คำปรึกษาแนะนำ การติดต่อประสานงานกับแพทย์ พยาบาล เภสัชกรประจำห้องจ่ายยา พบว่าสามารถดำเนินการป้องกันและแก้ไขปัญหาได้ 483 ปัญหา (ร้อยละ 78.8) ผู้วิจัยได้สรุปว่า ขั้นตอนที่มีปัญหาจากการใช้ยามากซึ่งควรมีเภสัชกรเข้าไป ดูแล คือ ขั้นตอนการสั่งใช้ยา พบ 117 ปัญหา (ร้อยละ 19.1) และขั้นตอนการติดตามการตอบสนองต่อการใช้ยา พบ 421 ปัญหา (ร้อยละ 68.7) โดยเป็นการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 413 ปัญหา (ร้อยละ 67.4) ผู้วิจัยได้ประเมินความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยาต้านมะเร็งของผู้ป่วย พบว่าหลังการให้คำปรึกษาแนะนำ ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 89.1) มีความพอใจและต้องการให้โรงพยาบาลจัดบริการดูแลติดตามการใช้ยาและให้คำแนะนำปรึกษาเรื่องยาต้านมะเร็งแก่ผู้ป่วยต่อไป นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ประเมินทัศนคติของบุคลากรที่เกี่ยวข้องได้แก่ แพทย์ เภสัชกรประจำห้องจ่ายยา และพยาบาล พบว่าส่วนใหญ่เห็นด้วยกับการที่เภสัชกรสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อค้นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา การจัดทำบันทึกประวัติการใช้ยา การให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้ยาและวิธีปฏิบัติเพื่อแก้ไขหรือหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา จะเห็นว่างานวิจัยของชบาไพรให้ความสำคัญของการเพิ่มบทบาทของเภสัชกรในการดูแลการใช้ยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งทุกขั้นตอน แต่ลักษณะงานยังขาดการทำงานร่วมกันเป็นกลุ่ม

คือ แต่ละวิชาชีพต่างก็ทำงานในหน้าที่รับผิดชอบของตนเอง การทำงานร่วมกันเป็นกลุ่มจากหลายสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) ได้แก่ แพทย์ เภสัชกร และพยาบาล จะทำให้สามารถดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็งได้ดียิ่งขึ้น (Cohen et al.,1996; Fischer et al., 1996; Ignoffo,1996; Kohler et al., 1998)

มีรายงานวิจัยอีกสองงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มบทบาทของเภสัชกรไทยในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็ง โดยรูปแบบการให้คำปรึกษาแนะนำและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านมะเร็ง คือ งานวิจัยแรก (วรจกณา, 2541) ได้ศึกษาผลของการที่เภสัชกรให้บริการปรึกษาแนะนำเรื่องยาแก่ผู้ป่วยมะเร็งก่อนออกจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าหลังจากได้รับคำปรึกษาแนะนำการใช้ยา ความรู้ของผู้ป่วยเกี่ยวกับยาต้านมะเร็งที่ได้รับในการรักษาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับความรู้พื้นฐานเดิม และสูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับคำปรึกษาแนะนำการใช้ยา โดยเฉพาะความรู้เรื่องอาการไม่พึงประสงค์หลักของยา (Major adverse reaction) และวิธีการดูแลตนเองเพื่อแก้ไขหรือหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากยาต้านมะเร็งที่ได้รับในการรักษา พบปัญหาการไม่ใช้ยาตามสั่งน้อยลง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความพึงพอใจและมีความเห็นว่าการให้คำปรึกษาแนะนำการใช้ยาเป็นบริการที่มีประโยชน์สมควรให้มีการดำเนินต่อไป และอีกงานวิจัย (นราวุฒิ, 2542) ได้ ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านมะเร็งและศึกษาผลของการให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งแก่ผู้ป่วยใน 71 ราย ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านมะเร็ง 1,174 ปัญหา เฉลี่ย 2.5 ปัญหาต่อการใช้ยา 1 ครั้ง โดยมีค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ครั้งนี้รวมทั้งสิ้น 116,167 บาท เฉลี่ยแล้วผู้ป่วย 1 ราย จะต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ 250 บาทต่อการรับยา 1 ครั้ง และหลังจากเภสัชกรให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง พบว่าผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับแผนการรักษา ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา วิธีดูแลตนเองเพื่อแก้ไขหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาต้านมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยทุกรายเห็นว่าการให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งมีประโยชน์และต้องการให้มีการบริการนี้ต่อไป

คุณภาพชีวิต

การใส่ใจผู้ป่วยในเรื่องคุณภาพชีวิต (Quality of life) ได้กลายมาเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องสนใจในการ ดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษา และการวัดคุณภาพชีวิตได้รับการยอมรับให้เป็น

ตัวชี้วัดสุดท้ายตัวหนึ่งของการวิจัยทางคลินิก (Carelle et al., 2002; Cella et al., 1993; Sanders et al., 1998; Winstel-Fry and Schultz, 1997; Yu et al., 2000)

ปัจจุบันยังไม่มีคำนิยามของคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพที่เป็นที่ยอมรับกันเป็นสากล แต่มีข้อตกลงร่วมกันถึงโครงสร้างลักษณะพื้นฐานของคุณภาพชีวิต ซึ่งใช้เป็นหลักในการพัฒนาแบบประเมินและวิธีการประเมินคุณภาพชีวิตดังต่อไปนี้ (นุจรี, 2548)

1. มีความเป็นอัตวิสัย (subjective) คือ การวัดคุณภาพชีวิตเป็นเรื่องของบุคคล ข้อมูลที่ได้มีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล
2. มีลักษณะเป็นหลายมิติร่วมกัน (multidimensional) คือ คุณภาพชีวิตไม่ได้ศึกษาด้านใดด้านหนึ่งเพียงด้านเดียว เช่น การไม่มีโรคเพียงอย่างเดียวไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี คุณภาพชีวิตเป็นการประเมินหลาย ๆ มิติ (domain) ร่วมกันเป็นองค์รวม โดยควรประเมินอย่างน้อย 3 มิติ คือ มิติทางกายภาพ (physical domain) ทางจิตใจ (psychological domain) และทางสังคม (social domain)
3. มีการเปลี่ยนแปลงได้ตามเวลาที่เปลี่ยนแปลงไป (variable with time) คือ คุณภาพชีวิตไม่ได้มีค่าคงที่ตายตัว แต่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามเวลา และสถานการณ์ที่เปลี่ยนแปลงไป ดังนั้น การประเมินคุณภาพชีวิตจึงควรเป็นการประเมินแบบต่อเนื่อง (longitudinal study) โดยวัดมากกว่า 1 ครั้ง เพื่อให้เห็นแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงในการรักษา

เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต

สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ (นุจรี, 2548)

1. เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตแบบทั่วไป (Generic instruments) ซึ่งออกแบบมาเพื่อใช้ได้กับทุกกรณี ใช้ได้ในผู้ป่วยทุกโรค และกับคนปกติได้

ข้อดี คือ สามารถนำข้อมูลที่ได้มาเปรียบเทียบกันระหว่างผู้ป่วยในแต่ละโรค หรือเปรียบเทียบกับคนปกติได้

ข้อเสีย คือ ไม่มีความเฉพาะเจาะจง และไม่มีความไวต่อความแตกต่างในแต่ละโรค

ตัวอย่างเครื่องมือชนิดนี้ได้แก่ Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP) และ Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) เป็นต้น

2. เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตแบบเฉพาะโรค (Disease-specific instruments) ซึ่งออกแบบมาให้มีความเฉพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยในแต่ละโรค

ข้อดี คือ ทำให้มีความไวในการวัดความแตกต่าง หรือความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเนื่องจากการรักษาที่ให้ในแต่ละโรคได้

ข้อเสีย คือ ทำให้ข้อมูลที่ได้จากแต่ละเครื่องมือมีความแตกต่างกัน ไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ เพราะถูกออกแบบมาให้มีความเฉพาะในแต่ละกรณี

ตัวอย่างเครื่องมือชนิดนี้ได้แก่ European Organization for Research and Treatment of cancer - Core (EORTC QLQ-C30), Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) เป็นต้น

คุณภาพชีวิตกับการให้บริบาลทางเภสัชกรรม

รายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการประเมินผลของการให้บริบาลทางเภสัชกรรมของผู้ป่วยโรคต่าง ๆ ซึ่งมีคุณภาพชีวิตเป็นตัวชี้วัดหนึ่งของงานวิจัยด้วย มีดังนี้ Hanlon และคณะ (1996) ได้ศึกษาผลของเภสัชกรคลินิก โดยทำการศึกษาแบบ Randomized controlled trial ในผู้ป่วยนอก 208 คนที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี และเป็นผู้ป่วยที่มีการใช้ยาหลายตัวร่วมกัน (ยาที่ต้องใช้ประจำมีจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 5 รายการ) ตัวชี้วัดผลการศึกษาคือ การสั่งใช้ยาสมเหตุสมผล คุณภาพชีวิต อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ความร่วมมือในการใช้ยา ความรู้ความพึงพอใจของผู้ป่วย และการยอมรับของแพทย์ ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยกลุ่มควบคุมแตกต่างจากกลุ่มทดลองคือ จะได้รับการประเมินการใช้ยาจากเภสัชกรคลินิกก่อนการ Randomization เท่านั้นไม่มีการดำเนินการแก้ไขปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาในระหว่างการศึกษา แต่ข้อมูลทั้งหมดจะถูกนำมาทบทวนอีกครั้งหลังจากสิ้นสุดการศึกษา ผลการวิจัยพบว่า การสั่งใช้ยาไม่สมเหตุสมผลลดลงในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ลดลง 28 % เปรียบเทียบกับ 5%; $p = 0.0002$) แพทย์ได้ให้การยอมรับการดำเนินงานแก้ไขปัญหายาของเภสัชกร โดยเปลี่ยนแปลงตามคำแนะนำของเภสัชกรในผู้ป่วยกลุ่มทดลองมากกว่าเปลี่ยนแปลงโดยอิสระในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในเรื่องคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังสิ้นสุดการศึกษา ($p = 0.19$) โดยการวิจัยนี้ได้ใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต SF-36 ซึ่งเป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตแบบทั่วไปไม่เฉพาะเจาะจงกับโรค เป็นการวัดสุขภาพทั่ว ๆ ไปของผู้ป่วย ผู้ป่วยจะได้รับการสัมภาษณ์จากผู้ที่ไม่ทราบข้อมูลและไม่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย (blinded interviewers) มีผู้ป่วย 169 คน (กลุ่มทดลอง 86 คน กลุ่มควบคุม 83 คน) ที่ได้รับการสอบถามคุณภาพชีวิตได้อย่างสมบูรณ์ ผู้วิจัยได้แสดงความคิดเห็นว่าสาเหตุที่ผลการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องคุณภาพชีวิตเพราะการใช้ SF-36 ไม่มีความเฉพาะเจาะจงและอาจไม่มีความไวเพียงพอ

ในการตรวจพบความแตกต่าง ดังนั้นควรมีการศึกษาที่ใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิตที่เฉพาะเจาะจงกับโรค (Disease- specific instrument) ต่อไป สำหรับตัวชี้วัดอื่น ๆ พบผลที่ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

Jaber และคณะ (1996) ก็ได้ศึกษาผลของการให้บริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดไม่ต้องพึ่งอินซูลิน (Non- Insulin Dependent Diabetes Mellitus) โดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต SF-36 และเป็นการศึกษาแบบ Randomized controlled trial ในผู้ป่วยนอก เช่นเดียวกันกับ Hanlon และคณะ (1996) ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 4 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มทดลองจะได้รับคำแนะนำปรึกษาเรื่องยา การปฏิบัติตัว การออกกำลังกาย และการวัดระดับน้ำตาลในเลือดที่บ้าน การประเมินและการปรับขนาดหรือชนิดของยา ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะได้รับการดูแลมาตรฐานตามปกติของแพทย์ พบว่า ผู้ป่วย 39 คน (กลุ่มทดลอง 17 คน กลุ่มควบคุม 22 คน) ผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีค่า glycated hemoglobin เพิ่มขึ้น และสามารถควบคุมระดับ fasting plasma glucose ได้ตามเป้าหมายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$ และ $p = 0.015$ ตามลำดับ) และแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p = 0.003$ และ $p = 0.022$ ตามลำดับ) แต่ไม่พบความแตกต่างของการควบคุมความดันโลหิต ไขมันในเลือด การทำงานของไต น้ำหนัก และคุณภาพชีวิตทั้งภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มถูกวัดที่ระยะเริ่มต้นการศึกษาและสิ้นสุดการศึกษา ผู้วิจัยกล่าวว่าการที่ไม่พบความแตกต่างของคุณภาพชีวิตนั้นสอดคล้องกับงานวิจัยในอดีตของ Weinberger และคณะ (1994) ซึ่งไม่พบความแตกต่างของคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดไม่ต้องพึ่งอินซูลินเช่นกันเพราะไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่า glycated hemoglobin กับคุณภาพชีวิต แต่พบว่าเป็นปี ค.ศ. 1998 Fincham และ Lofholm (1998) ได้รายงานงานวิจัยที่เกี่ยวกับบทบาทของเภสัชกรในผู้ป่วยเบาหวานเช่นเดียวกัน โดยติดตาม ผู้ป่วย 51 คน เป็นระยะเวลาเพียง 2 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต SF-36 และแบบสอบถามที่เฉพาะกับโรคคือ Diabetes Form 2.1 อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Fincham และ Lofholm เป็นเพียงการศึกษาเปรียบเทียบกับผลก่อนและหลังการศึกษา ไม่มีกลุ่มควบคุม จึงมีจุดด้อยกว่าการศึกษาของ Jaber และคณะ (1996) ที่ศึกษาแบบ Randomized controlled trial

Erickson และคณะ (1997) ได้ศึกษาผลการให้บริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยนอกต่อการควบคุมความดันโลหิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แบบ concurrent cohort ระยะเวลา 5 เดือน ในผู้ป่วย 80 คน ผู้ป่วยกลุ่มทดลองจะได้รับความรู้เกี่ยวกับโรคความดันโลหิตสูง และเรื่องยาและช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความร่วมมือในการรักษา ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะไม่ได้รับสิ่งเหล่านี้ เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่ใช้คือ SF-36 และเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่เฉพาะเจาะจงต่อโรคความดันโลหิต

สูงโดยเน้นเฉพาะด้านอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยาลดความดันโลหิต พบว่าค่าความดันโลหิต โดยเฉลี่ย ลดลงจากจุดเริ่มต้นการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ($p = 0.29$) และไม่มี ความแตกต่างของคุณภาพชีวิตระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีเฉพาะมิติ Physical functioning ของ SF-36 ที่พบว่า ลดลงในกลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) ส่วนมิติอื่นไม่พบความเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิต ผู้วิจัยคาดว่าสาเหตุที่ไม่พบความแตกต่างของคุณภาพชีวิตเพราะจำนวนตัวอย่างน้อยไป โดยการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มละ 40 คน แต่มีผู้ป่วยที่ตอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิตในกลุ่มทดลอง 28 คน (ร้อยละ 70) และกลุ่มควบคุม 32 คน (ร้อยละ 80)

Park และคณะ (1996) ได้ศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของเภสัชกรในการให้บริบาลเภสัชกรรม ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงในร้านยา แบบ Randomized controlled trial ระยะเวลา 4 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มทดลอง 27 คน จะได้รับการให้บริการจากเภสัชกรเดือนละครั้ง ซึ่งรวมถึงการประเมินค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ การให้คำแนะนำปรึกษาเรื่องยาและการปฏิบัติตัว ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 26 คน จะได้รับการประเมินค่าความดันโลหิตขณะเริ่มต้นและสิ้นสุดการศึกษาและให้คำแนะนำปรึกษาเพียงเล็กน้อย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มทดลองสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.02$) ความร่วมมือในการรักษาและคุณภาพชีวิตในมิติของพลังงานและความอ่อนเพลีย (Energy/ fatigue dimension) ดีขึ้นในกลุ่มทดลองแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม การศึกษานี้ใช้เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตคือ SF-36 และ Hypertension/ Lipid Form 5.1

ต่อมา Carter และคณะ (1997) ได้ศึกษาบทบาทเภสัชกรชุมชนในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเช่นกัน แบบ Randomized controlled trial ระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วย 51 คน (กลุ่มทดลอง 25 คนและกลุ่มควบคุม 26 คน) ตัวชี้วัดผลการศึกษา คือ การควบคุมความดันโลหิต คุณภาพการรักษา ความพึงพอใจของผู้ป่วย และคุณภาพชีวิต โดยใช้ SF-36 เป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองพบเภสัชกรทุก ๆ เดือน โดยจะได้รับการดูแลเรื่องการควบคุมความดันโลหิต อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยา ความร่วมมือในการรักษา ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม จะได้รับการดูแลตามปกติคือ ได้รับคำแนะนำปรึกษาเรื่องยาและการดูแลเรื่องยาที่สำคัญอย่างสั้น ๆ และไม่ได้พบเภสัชกรทุกเดือน จะมาพบเภสัชกรเมื่อต้องการเติมยา (refill) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีค่าความดันโลหิต systolic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีความพึงพอใจมากขึ้นที่เวลาหลังสิ้นสุดการศึกษา และมีคุณภาพชีวิตในด้าน Physical functioning, Role limitation และ Bodily pain ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในขณะที่กลุ่มควบคุมไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ ณ เวลาเริ่มต้นการวิจัย กลุ่มทดลองมีคุณภาพชีวิตที่แย่

กว่ากลุ่มควบคุม ผู้วิจัยจึงสรุปว่าการที่มีเภสัชกรเป็นส่วนหนึ่งของทีมรักษาจะสามารถเพิ่มความ สามารถในการควบคุมความดันโลหิต คุณภาพชีวิตและความพึงพอใจของผู้ป่วยได้

Gourley และคณะ (1998) ได้ศึกษาผลการให้บริบาลเภสัชกรรม แบบ randomized controlled trial ระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วย 133 คน (กลุ่มทดลอง 63 คน กลุ่มควบคุม 70 คน) และผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (กลุ่มทดลอง 43 คน กลุ่มควบคุม 55 คน) ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงใช้เครื่องวัดคุณภาพชีวิตที่เฉพาะเจาะจงกับโรคคือ The Hypertension/ Lipid Type Specification Form 5.1 ส่วนผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังใช้เครื่องวัดคุณภาพชีวิตแบบทั่วไปคือ Health Status Questionnaire 2.0 พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองทั้งสองโรคมีความคิดเห็นที่สอดคล้องกันอย่างชัดเจนว่า เภสัชกรสามารถช่วยผู้ป่วยให้มีความมั่นใจในการใช้ยา เข้าใจโรค ให้คำปรึกษาที่ครอบคลุมเกี่ยวกับยาที่ได้รับ และทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่าการรักษาของพวกเขามีความสำคัญพิเศษ เพราะมีการติดตามและสนใจคำถามหรือข้อสงสัยของผู้ป่วยเป็นอย่างดี ส่วนในด้านคุณภาพชีวิตนั้น เนื่องจากเวลาที่ใช้ในการศึกษาไม่เพียงพอที่จะแยกความแตกต่างของคุณภาพชีวิตได้ แต่ก็พบว่าผู้ป่วยกลุ่มทดลองของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้นมีความหมายชีวิตที่มีแนวโน้มดีขึ้นมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ส่วนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง คุณภาพชีวิตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

Rupp และคณะ (1997) ได้ทำการศึกษาผลของบทบาทเภสัชกรชุมชนในผู้ป่วยโรคหืด 11 คน เป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) แบบ pre-post prospective ติดตามผู้ป่วย 2 เดือน ไม่มีกลุ่มควบคุม พบว่าผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเมื่อทดสอบด้วยเครื่องวัดคุณภาพชีวิตที่เฉพาะเจาะจงต่อโรคหืด (asthma-related quality of life) และลดอัตราการมาโรงพยาบาล การมาห้องฉุกเฉิน และการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย ต่อมา Knoell และคณะ (1998) ได้ทำการศึกษาผลของการให้บริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยนอกโรคหืด จำนวน 100 คน ติดตามเป็นระยะเวลา 45 วัน เป็นการศึกษาแบบ pre-post nonequivalent control group คือเปรียบเทียบกลุ่มทดลองที่ได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์หน่วยโรคปอดและเภสัชกรกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์หน่วยโรคปอดเพียงอย่างเดียว กลุ่มทดลองจะพบเภสัชกรอย่างน้อย 1 ครั้งใน 45 วัน แต่แต่ละครั้งใช้เวลา 30-60 นาที พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีความรู้เกี่ยวกับการดูแลตนเองเมื่อเป็นโรคหืดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) มีความพึงพอใจต่อการดูแลรักษาเพิ่มขึ้น ($p \leq 0.046$) ส่วนในด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยซึ่งงานวิจัยนี้ใช้เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต SF-12 และแบบสอบถามคุณภาพชีวิตที่เฉพาะเจาะจงต่อโรคหืด (the disease-specific asthma quality of life questionnaire; AQLQ) พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นทั้ง SF-12 และ AQLQ ($p \leq 0.006$) ยกเว้นในส่วน of mental component ของ SF-12 (กลุ่มทดลอง $p = 0.264$; กลุ่มควบคุม

$p = 0.097$) และเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่า ไม่มีความแตกต่างในด้านคุณภาพชีวิตระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ซึ่งผู้วิจัยได้ให้เหตุผลว่า อาจเป็นเพราะเวลาในการติดตามสั้นไป ไม่มีการติดตามประเมินผลในระยะยาวของการให้บริบาลเภสัชกรรม ด้วยเหตุเพราะข้อจำกัดของการให้บริการที่คลินิกนี้ คือหลังจากที่ผู้ป่วยรับบริการที่คลินิกแล้ว ผู้ป่วยจะถูกส่งกลับไปรักษาต่อกับแพทย์ที่ดูแลรักษาขั้นปฐมภูมิ (primary care physician) ซึ่งเป็นผู้ส่งผู้ป่วยมายังคลินิกแห่งนี้

Shibley และ Pugh (1997) ได้ทำการศึกษาผลของการให้บริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคไขมันในเลือดสูง 25 คน ติดตามไปข้างหน้า 1 ปี พบว่าผู้ป่วยมีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดทั้งหมด (total cholesterol) และโคเลสเตอรอลชนิด low density lipoprotein ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.02$) ผู้ป่วยมีความพึงพอใจ ส่วนในด้านคุณภาพชีวิตซึ่งใช้เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต SF-36 นั้นพบว่าผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในหลาย ๆ ด้านอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ ด้าน role-physical ($p = 0.0195$), general health ($p = 0.0059$) และ vitality ($p = 0.0107$) แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้มีข้อจำกัดของรูปแบบการศึกษาที่เป็น pre-post test ผู้วิจัยกล่าวว่า ความตั้งใจเดิมคือต้องการให้มีกลุ่มควบคุม แต่สุดท้ายไม่ประสบความสำเร็จในการหาผู้ป่วยเข้ามาในกลุ่มควบคุม จึงทำให้งานวิจัยนี้ขาดกลุ่มควบคุมมาเปรียบเทียบจึงควรมีการศึกษาที่ยืนยันผลการวิจัยนี้ต่อไป

จากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นว่ามีเพียง 4 งานวิจัยเท่านั้น คือ งานวิจัยของของ Park และคณะ (1996) Cater และคณะ (1997) Shibley และ Pugh (1997) และ Fincham และ Lofholm (1998) ที่แสดงถึงผู้ป่วยที่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างน้อยหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งด้านของเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่ใช้ในการวิจัย โดยที่งานวิจัยของ Park และคณะ (1996) Cater และคณะ (1997) เป็นการศึกษาแบบ Randomized controlled trial ส่วนงานวิจัยของ Fincham และ Lofholm (1998) Shibley และ Pugh (1997) เป็นการศึกษาแบบ pre-post test และจะเห็นว่าการศึกษาส่วนใหญ่จะติดตามผู้ป่วยไม่เกิน 6 เดือน ซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ไม่สามารถแยกความแตกต่างของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ Pickard และคณะ (1999) ได้ทบทวนงานวิจัยในอดีตทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับผลของการให้บริบาลทางเภสัชกรรมที่มีการวัดคุณภาพชีวิต ซึ่งรวมถึงงานวิจัยที่กล่าวมาแล้วข้างต้น พบว่า กิจกรรมของการให้บริบาลเภสัชกรรมมีผลต่อผู้ป่วยในด้านความรู้ ความร่วมมือของผู้ป่วย และมีผลต่อผลของการรักษาด้วยยาโดยการป้องกันปัญหาจากการใช้ยา แต่ในด้านการเพิ่มคุณภาพชีวิตนั้นยังไม่ชัดเจน การดำเนินงานวิจัยเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตจึงควรเลือก

1. รูปแบบการศึกษาที่ดี โดยรูปแบบการศึกษาที่ดีที่สุดคือ Randomized controlled trial
2. เลือกตัวอย่างที่ดีและขนาดตัวอย่างที่เพียงพอ ซึ่งถ้าหากขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะ

แยกความแตกต่างทางสถิติได้ การศึกษานี้จะถูกพิจารณาเป็นการศึกษาแบบนำร่อง

3. ควรเลือกเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่เฉพาะเจาะจงกับโรคที่มีการทดสอบความตรงและความเที่ยงแล้ว ซึ่งจะมีความไวในการทดสอบมากกว่าเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตแบบทั่วไป

การพัฒนาเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งในประเทศไทย

ปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตฉบับภาษาไทยที่เฉพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยแปลจากเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตของต่างประเทศชื่อ FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy) (Sirilertrakul et al., 2000; Ratanatharathorn et al., 2001; Pratheepawanit et al., 2002) ซึ่งเป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่ Cella และคณะ (1993) พัฒนาขึ้นมาในปี ค.ศ. 1993 เป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่มีคุณภาพดีและมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย มีการแปลเป็นภาษาต่าง ๆ มากกว่า 30 ภาษา (Cella et al., 1993; Shimozuma et al., 2000; Sirilertrakul et al., 2000; Yu et al., 2000; Ratanatharathorn et al., 2001; Pandly et al., 2002; Pratheepawanit et al., 2002) Ratanatharathorn และคณะ (2001) ได้แปลและตรวจสอบคุณภาพของ FACT-G version 4 ฉบับภาษาไทยซึ่งประกอบด้วย 4 มิติ รวม 27 คำถาม คือ มิติของความผาสุกด้านร่างกาย (physical well-being) ความผาสุกด้านสังคม/ครอบครัว (social/family well-being) ความผาสุกด้านอารมณ์จิตใจ (emotional well-being) ความผาสุกด้านการปฏิบัติกิจกรรม (functional well-being) โดยผ่านการแปลอย่างมีขั้นตอนตามมาตรฐานการแปลเครื่องมือจากภาษาต่างประเทศ และนำมาทดสอบกับผู้ป่วยมะเร็ง 364 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 190 ราย มะเร็งลำไส้ใหญ่ 64 ราย มะเร็งปอด 51 ราย มะเร็งศีรษะและคอ 27 ราย และมะเร็งระบบอื่น ๆ 32 ราย พบว่าค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.75-0.90 และ Spearman rank-correlation ทั้งฉบับเท่ากับ 0.80 การทดสอบความเที่ยงตรงเชิงโครงสร้างสามารถวัดตัวแปลทางคลินิกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเรื่องระยะของโรคมะเร็ง (ระยะที่ 1,2 เปรียบเทียบกับระยะที่ 3,4 ; $p < 0.001$) สถานภาพของโรคและการรักษา (ระยะมีโรคและได้รับการรักษาเปรียบเทียบกับระยะปลอดโรคและไม่ได้รับการรักษา; $p < 0.05$) สถานภาพทางการเงิน (มีปัญหาค่ารักษาเปรียบเทียบกับไม่มีปัญหาค่ารักษา; $p < 0.001$) ดังนั้นผู้วิจัยจึงสรุปว่า FACT-G version 4 ฉบับภาษาไทยเป็นแบบสอบถามที่มีคุณภาพเครื่องมือที่ดีได้มาตรฐานเทียบเท่าระดับสากลของผู้นิพนธ์ต้นฉบับเดิม สามารถนำมาใช้วัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งและใช้ในการวิจัยทางคลินิกในประเทศไทยต่อไปได้ และต่อมามีการพัฒนา FACT-G ฉบับภาษาไทยให้เป็นการทดสอบโดยใช้แบบสัมภาษณ์ (interview administration) แทนการให้ผู้ป่วยกรอกแบบสัมภาษณ์เอง (self-administration) (Pratheepawanit et al., 2002) โดยได้มาจากการศึกษาในผู้ป่วย

โรคมะเร็งปอด 30 ราย และมะเร็งของท่อน้ำดี 24 ราย ทดสอบโดยใช้แบบสัมภาษณ์ใช้เวลาในการสัมภาษณ์เฉลี่ย 13.5 นาที (อยู่ระหว่างช่วง 5-30 นาที) พบว่าแบบสัมภาษณ์

1. ได้รับการยอมรับ (acceptability) คือผู้ป่วยตอบว่า ชอบ 98 % ไม่ยาก 94 % และไม่มีคำถามไหนที่ไม่เหมาะสม 94 % ผู้ป่วยส่วนใหญ่เห็นว่ามีประโยชน์ (98 %) และควรให้มีการนำไปใช้ต่อไป (98 %)

2. มีความเที่ยง โดยมีความเที่ยงภายใน (Internal consistency reliability) ซึ่งวัดโดย Cronbach's alpha ส่วนใหญ่มากกว่า 0.7 (อยู่ในช่วงระหว่าง 0.65-0.82) ซึ่งเป็นค่าสัมประสิทธิ์ความเที่ยงที่ยอมรับให้ใช้ได้ในการวัดคุณภาพชีวิต

3. มีความตรงตามโครงสร้าง (Construct validity) โดยมีความสัมพันธ์อย่างมาก ระหว่าง มิติ Physical well being และ ECOG score ($r = -0.45$) และมีความสัมพันธ์ของมิติต่าง ๆ ภายในแบบสอบถาม คือ มิติ Physical well being กับมิติ Emotional และ Functional well being มีความสัมพันธ์กันมาก ในขณะที่ Functional well being มีความสัมพันธ์กับ Social และ Emotional well being ในระดับปานกลาง ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างมิติของ Emotional กับ Social well being

ผู้วิจัยจึงสรุปว่า FACT-G ฉบับภาษาไทยที่เป็นแบบสัมภาษณ์ได้รับการยอมรับ มีความเที่ยง ความตรงในผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยเป็นโรคมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาที่ทำในขนาดตัวอย่างมาก ๆ ต่อไป

นอกจาก FACT-G แล้วยังมีเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการยอมรับในระดับนานาชาติเช่นเดียวกับ FACT-G คือ The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) ซึ่งได้มีผู้แปลเป็นภาษาไทยตามมาตรฐานการแปลเครื่องมือจากภาษาต่างประเทศ โดยนำมาทดสอบในผู้ป่วยมะเร็ง 75 ราย หาค่าความเชื่อมั่นด้วยวิธีการหาค่า Cronbach's alpha coefficients ได้ค่าความเชื่อมั่นในแต่ละด้านของ functional scale และ symptom scale เท่ากับ 0.64-0.89 เมื่อเปรียบเทียบกับผลการทดสอบหาค่าความเชื่อมั่นกับภาษาต้นฉบับพบผลเป็นที่น่าพอใจ แต่การศึกษานี้เป็นเพียงระยะเริ่มต้นของขบวนการทดสอบคุณภาพแบบวัด EORTC QLQ-C30 ฉบับภาษาไทย ซึ่งขณะนี้ยังอยู่ในขั้นการศึกษา Construct validity ให้ได้จำนวนผู้ป่วยที่เพียงพอสำหรับการทดสอบทางสถิติ factor analysis (Sirisinha et al., 2002)

คุณภาพชีวิตกับการให้บริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งในประเทศไทย

สมพร (2545) ได้ศึกษาผลของการให้ความรู้และคำปรึกษาโดยเภสัชกรคลินิกแก่ผู้ป่วยนอกโรคมะเร็งที่ได้รับยาต้านมะเร็ง ที่โรงพยาบาลราชวิถี โดยศึกษาด้าน

1. ความรู้เกี่ยวกับโรคและการรักษา อาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านมะเร็ง และการดูแลตนเองของผู้ได้รับยาต้านมะเร็ง

2. การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกเกี่ยวกับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์และประสิทธิผลการดูแลตนเองเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์

3. การเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยใช้ FACT-G เป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิต แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ด้วยวิธีการสุ่ม และเปรียบเทียบผลระหว่าง กลุ่มศึกษาซึ่งได้รับความรู้คำปรึกษา 23 คน กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับความรู้คำปรึกษา 21 คน ประเมินผลใช้แบบสอบถามและการสัมภาษณ์จำนวน 3 ครั้ง พบว่า การให้ความรู้คำปรึกษามีผลต่อความรู้ของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยเฉพาะความรู้ในหมวดอาการไม่พึงประสงค์และการดูแลตนเองของผู้ป่วยที่ได้ยาต้านมะเร็ง ประสิทธิภาพการดูแลตนเองเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มศึกษาสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มในเรื่องของความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผู้วิจัยให้ความเห็นว่าเป็นเพราะการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมีปัจจัยหลายอย่างที่มีส่วนเกี่ยวข้อง นอกจากนี้สภาพของโรคที่รุนแรงขึ้นในระหว่างการรักษา รวมทั้งโรคประจำตัวของผู้ป่วยอาจส่งผลถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ ค่าความเที่ยงของ FACT-G โดยใช้ cronbach's alpha ก่อนให้ความรู้ มีค่าเท่ากับ 0.8236 และหลังให้ความรู้ครั้งที่ 1 เท่ากับ 0.7417 และหลังให้ความรู้ครั้งที่ 2 เท่ากับ 0.7578

ผลการประเมินคะแนนคุณภาพชีวิตรวมของผู้ป่วย (คะแนนเต็ม 108 คะแนน) จากการประเมินทั้ง 3 ครั้ง ในกลุ่มศึกษามีคะแนน 48.65 50.87 และ 51.30 คะแนนตามลำดับ ส่วนกลุ่มควบคุมมีคะแนน 46.67 47.52 และ 47.76 คะแนนตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการประเมินคะแนนคุณภาพชีวิตหมวดความผาสุกด้านร่างกาย (คะแนนเต็ม 28 คะแนน) จากการประเมินทั้ง 3 ครั้ง ในกลุ่มศึกษามีคะแนน 7.91 9.13 และ 9.82 คะแนนตามลำดับ ส่วนกลุ่มควบคุมมีคะแนน 8.29 9.35 และ 9.00 คะแนนตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการประเมินคะแนนคุณภาพชีวิตหมวดความผาสุกด้านสังคม/ครอบครัว (คะแนนเต็ม 28 คะแนน) จากการประเมินทั้ง 3 ครั้ง ในกลุ่มศึกษามีคะแนน 18.74 18.57 และ 19.39 คะแนนตามลำดับ ส่วนกลุ่มควบคุมมีคะแนน 17.14 17.29 และ 17.57 คะแนนตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการประเมินคะแนนคุณภาพชีวิตหมวดความผาสุกด้านอารมณ์ (คะแนนเต็ม 24 คะแนน) จากการประเมินทั้ง 3 ครั้ง ในกลุ่มศึกษามีคะแนน 6.48 7.26 และ 6.17 คะแนนตามลำดับ ส่วนกลุ่มควบคุมมีคะแนน 6.29 6.33 และ 7.52 คะแนนตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการประเมินคะแนนคุณภาพชีวิตหมวดการปฏิบัติกิจกรรม (คะแนนเต็ม 28 คะแนน) จากการประเมินทั้ง 3 ครั้ง ในกลุ่มศึกษามีคะแนน 15.61 15.91 และ 15.91 คะแนนตามลำดับ ส่วนกลุ่มควบคุมมีคะแนน 14.95 14.52 และ 13.67 คะแนนตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ซึ่งการดำเนินการศึกษาของสมพร (2545) จะแตกต่างจากงานวิจัยที่ดำเนินการในครั้งนี่คือ

1. กลุ่มตัวอย่างไม่มีความเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่ง พบว่าผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมมากที่สุด รองลงมาคือ มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ มะเร็งเหล่านี้เป็นมะเร็งชนิด solid tumors ซึ่งการรักษาบางครั้งไม่ได้ใช้ยาต้านมะเร็งเป็นหลัก แตกต่างจากงานวิจัยที่จะดำเนินการในครั้งนี่ที่ผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด การรักษายาใช้ยาต้านมะเร็งเป็นหลักมากกว่าการผ่าตัด หรือรังสีรักษา ซึ่งคาดว่า

- 1.1 จะทำให้ประเมินผลการให้คำแนะนำเรื่องยา และผลจากการใช้ยาต้านมะเร็งได้ชัดเจนกว่าการศึกษาในโรคมะเร็งที่ไม่ได้ใช้ยาต้านมะเร็งเป็นหลัก

- 1.2 การเฉพาะเจาะจงโรคจะทำให้สามารถกำหนดขอบเขตความรู้คำแนะนำที่จะให้ผู้ป่วยได้ชัดเจน ครอบคลุม และเหมือนกันในผู้ป่วยทุกราย

2. การให้ความรู้คำแนะนำของสมพร (2545) ไม่ได้เฉพาะเจาะจงในเรื่องการปฏิบัติตัว หลังจากได้รับยาต้านมะเร็ง โดยความรู้แบ่งเป็น 3 หมวด จำนวน 20 ข้อ คือความรู้เกี่ยวกับโรคและการรักษา 5 ข้อ ความรู้เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านมะเร็ง 5 ข้อ และความรู้เกี่ยวกับการดูแลตนเองของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็ง 10 ข้อ ซึ่งผู้วิจัยพบว่า คะแนนความรู้ในหมวดโรคและการรักษาไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และให้เหตุผลว่า อาจเนื่องมาจากเนื้อหาข้อคำถามเกี่ยวกับโรคและการรักษาเป็นข้อมูลพื้นฐานที่ผู้ป่วยรับทราบจากขั้นตอนกระบวนการรักษาที่ได้รับอยู่แล้ว ส่วนหมวดความรู้ที่เหลือนั้น มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ซึ่งแตกต่างจากการวิจัยที่จะดำเนินงานครั้งนี้ที่การให้ความรู้คำแนะนำผู้ป่วยจะเฉพาะเจาะจงเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวหลังจากได้รับยาต้านมะเร็ง ซึ่งข้อคำถามในแบบประเมินความรู้ และคำถามในการสัมภาษณ์การปฏิบัติตัว จะเป็นคำถามที่ตั้งขึ้นเพื่อผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยเฉพาะและมาจากการประสานงานกับทีมรักษา และสังเกตการณ์ผู้ป่วย ว่าควรเน้นส่วนใด คัดเลือกเฉพาะที่สำคัญ ที่เป็นอันตรายแก่ชีวิตผู้ป่วย ดังนั้นจะไม่มีข้อคำถามเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เป็นอันตราย เช่น การเกิดภาวะผมร่วง เป็นต้น

3. การวิจัยที่จะดำเนินการในครั้งนี้ เป็นการทำงานแบบสหสาขาวิชาชีพ ดังนั้นการให้คำแนะนำปรึกษา การแก้ไขปัญหา จึงเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับทีมรักษา

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Finley et al., 2000; Armitage et al., 2001; ถนอมศรี, 2543; ปัทมา, 2547; อานุกาพ, 2546)

โรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา (Hematologic malignancy) เป็นโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับ bone marrow และ lymphoreticular system ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ multiple myeloma มะเร็งเหล่านี้มักถูกวินิจฉัยเมื่อโรคอยู่ในระยะแพร่กระจาย จึงมักรักษาโดยใช้ยาต้านมะเร็งที่ออกฤทธิ์ทั่วระบบร่างกาย ไม่นิยมรักษาด้วยการผ่าตัดและการฉายรังสีซึ่งเป็นการรักษาแบบเฉพาะที่

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphomas) อาจเกิดมาจากตัวต่อมน้ำเหลืองเองหรือจาก lymphoid tissue ของที่อื่น ๆ เช่น ระบบทางเดินอาหาร และระบบประสาทส่วนกลาง เป็นต้น แบ่งเซลล์แบบควบคุมไม่ได้ ทำลายโครงสร้างของต่อมน้ำเหลืองและลุกลามไปยังอวัยวะต่าง ๆ

ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอนของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่เชื่อว่าโรคนี้น่าจะเกิดจากความผิดปกติในการควบคุมการตอบสนองของ lymphoid tissue ต่อสิ่งกระตุ้นบางชนิด และเชื่อว่าไวรัสเป็นสาเหตุสำคัญของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ที่ได้รับรังสี ยาด้านมะเร็ง ยาป้องกันการชักบางชนิด จะเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้มากกว่าคนทั่วไป

แบ่งโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ non-Hodgkin's lymphoma (NHL) และ Hodgkin's disease (HD)

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย อุบัติการณ์ 2.4 ต่อประชากรแสนคน อายุเฉลี่ย 56 ปี เกิดจากเซลล์ที่ประกอบกันเป็นต่อมน้ำเหลืองหรือ lymphoid tissue ที่กระจายอยู่ตามอวัยวะต่าง ๆ แบ่งเป็น B-NHL และ T-NHL

อาการและอาการแสดง คือ มีต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ตำแหน่ง มักเป็นบริเวณคอ ผู้ป่วยมักจะไม่มีปวด มีไข้ มีเหงื่อออกกลางคืน และน้ำหนักลด

NHL เป็นกลุ่มของโรคที่ถูกจัดรวมเข้าไว้ด้วยกัน จึงมีระบบการจัดแบ่งความผิดปกติอยู่หลายระบบ ในแต่ละระบบจะแบ่ง NHL ออกเป็นชนิดย่อยตามลักษณะของพยาธิวิทยา (histological subtypes) histological subtypes เหล่านี้มีความสำคัญมาก เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรค การพยากรณ์โรค รวมทั้งการเลือกวิธีการรักษา

ระบบการจัดแบ่งโรคที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่ ระบบ Working Formulation (WF) และ Revised European- American Lymphoma (REAL) Classification ดังตารางที่ 1

ระบบ WF เป็นระบบที่นิยมใช้มากเพราะใช้เพียงสไลด์ที่ย้อมด้วย Hematoxylin และ Eosin (H/E) โดยจัดแบ่งตาม Morphology และ Clinical behavior แบ่งชนิดของโรคเป็น 3 กลุ่มกว้าง ๆ ตามลักษณะการดำเนินโรค คือ

1. Low-grade NHL การดำเนินโรคค่อนข้างช้า ผู้ป่วยมักมีชีวิตรอด 5 ปี แต่ไม่หายขาด ระยะสุดท้ายการดำเนินโรคจะรุนแรงขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพเป็นแบบ diffuse large-cell และผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด

2. Intermediate-grade NHL ผู้ป่วยมักมีชีวิตรอดไม่เกิน 2-3 ปี แต่ร้อยละ 30-50 สามารถรักษาหายขาดจากโรคได้

3. High-grade NHL ผู้ป่วยมักมีชีวิตรอดไม่เกิน 6-12 เดือน แต่ร้อยละ 30-40 สามารถรักษาให้หายขาดจากโรคได้

ข้อด้อยของระบบ WF คือไม่ได้จัดแบ่งชนิดของโรคตามลักษณะ immunophenotype คือ B-NHL และ T-NHL ซึ่งมีความสำคัญทางคลินิก และไม่ได้กล่าวถึงบาง subtype ที่มีการรักษาจำเพาะแตกต่างจาก NHL อื่น ๆ เช่น lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

ระบบ REAL classification จัดแบ่งตาม Morphology, Immunophenotype (B cell, T cell, T/NK cell), genetic และ Clinical information นอกจากนี้ REAL classification ยังมีการจัดกลุ่มตามคลินิก ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบการแบ่งชนิดของ Non-Hodgkin's lymphoma ตามระบบ Working Formulation (WF) และ Revised European- American Lymphoma (REAL) Classification (Finley et al., 2000)

Working Formulation	Revised European- American Lymphoma	
	B-Cell Neoplasms	T-cell Neoplasms
Low-grade		
Small lymphocytic consistent with CLL	B-cell CLL/PLL/SLL	T-cell CLL/PLL
	Marginal zone/MALT	LGL
	Mantle cell	ATL/L (chronic and smoldering)
Plasmacytoid	Lymphoplasmacytic-immunocytoma	
	Marginal zone/MALT	
	B-cell CLL/PLL/SLL	
Follicular, predominately small cleaved cell	Follicle center, follicular, grade I	
	Mantle cell	
	Marginal zone/MALT	
Follicular, mixed small cleaved and large cell	Follicle center, follicular, grade II	
	Marginal zone/MALT	
Intermediate-grade		
Follicular, large cell	Follicle center, follicular, grade III	
Diffuse, small cleaved cell	Mantle cell	T-cell CLL/PLL
	Follicle center, diffuse small cell	LGL
	Marginal zone/MALT	ATL/L
		Angioimmunoblastic
Diffuse, mixed small and large cell		Angiocentric
	Large B-cell lymphoma (rich in T cells)	Peripheral T-cell, unspecified
	Follicle center, diffuse small cell	ATL/L
	Lymphoplasmacytoid	Angioimmunoblastic
	Marginal zone/MALT	Angiocentric
Diffuse, large cell	Mantle cell	Intestinal T-cell lymphoma
	Diffuse large B-cell lymphoma	Peripheral T-cell, unspecified
		ATL/L
		Angioimmunoblastic
		Angiocentric
		Intestinal T-cell lymphoma

ตารางที่ 1 (ต่อ)

Working Formulation	Revised European- American Lymphoma	
	B-Cell Neoplasms	T-cell Neoplasms
High-grade		
Large-cell immunoblastic	Diffuse large B-cell lymphoma	Peripheral T-cell, unspecified ATL/L Angioimmunoblastic Angiocentric Intestinal T-cell lymphoma Anaplastic large cell
Lymphoblastic	Precursor B-lymphoblastic	Precursor T-lymphoblastic
Small noncleaved cell		
Burkitt's	Burkitt's	
Non-Burkitt's	High-grade B-cell Burkitt-like diffuse large B-cell	Peripheral T-cell, unspecified

ATL/L= Adult T-cell Lymphoma; CLL= Chronic Lymphocytic Leukemia; LGL= Large Granular Lymphocyte Leukemia; MALT= Mucosa-Associated Lymphoid Tissue; PLL= Prolymphocytic Leukemia; SLL= Small Lymphocytic Lymphoma.

ข้อด้อยของ REAL classification คือต้องอาศัยการตรวจ immunophenotype ในการวินิจฉัยบาง subtype ซึ่งยังทำไม่ได้ในทุกสถาบัน

Histological subtypes ที่พบบ่อยที่สุดตามการแบ่งทั้ง 2 ระบบ คือ diffuse large-cell (DLC) โดยพบเป็นร้อยละ 40 ของผู้ป่วย

การแบ่งระยะโรค และการพยากรณ์โรค

ระบบการแบ่งระยะโรค Non-Hodgkin's Lymphoma ที่ใช้แพร่หลายในปัจจุบัน คือ Cotswold/ Ann Arbor Classification ดังมีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 3

การพยากรณ์โรคโดยใช้ International Prognostic Index (IPI) และปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ (Risk factors) ของ The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งประเภทและจัดกลุ่มของ NHL ตามลักษณะทางคลินิก

(Clinical Grouping of Currently Recognized Non-Hodgkin's Lymphomas)

B-Cell Neoplasms	TNK Cell Neoplasms
Indolent Lymphomas (Untreated Survival Measured in Years)	
Indolent Disseminated Lymphomas/Leukemias	
B-cell CLL/SLL/PLL	T-cell CLL/PLL
Lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma	Large granular lymphocyte leukemia
Splenic marginal zone lymphoma/SLVL	
Hairy cell leukemia	
Plasmacytoma/myeloma	
<i>Indolent Extranodal Lymphomas</i>	
Extranodal marginal zone/MALT lymphomas	Mycosis Fungoides
Indolent Nodal Lymphomas	
Nodal marginal zone B-cell lymphomas	
Follicle center lymphoma, follicular	
Mantle cell lymphoma	
Aggressive Lymphomas (Untreated Survival Measured in Months)	
Diffuse large B-cell lymphoma	Anaplastic large-cell lymphoma
	Peripheral T-cell lymphomas
Highly Aggressive Acute Lymphomas/Leukemias (Untreated Survival Measures in Weeks)	
Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia
Burkitt's lymphoma	Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLVI+)

CLL= Chronic Lymphocytic Leukemia; HTLVI= Human T-cell Leukemia Virus Type I; MALT= Mucosa-Associated Lymphoid Tissue; PLL= Prolymphocytic Leukemia; SLL= Small Lymphocytic Lymphoma; SLVL= Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes.

ตารางที่ 3 การแบ่งระยะโรคของ Cotswold (Ann Arbor)

(Cotswold (Ann Arbor) Classification for the Staging of Non-Hodgkin's Lymphoma)

Stage	Definition
I	Disease involvement of a single lymph node region (I) or lymphoid structure (e.g., spleen, thymus) or a single localized extranodal organ or site (I _E)
II	Disease involvement of two or more lymph node region on the same side of the diaphragm (II); localized contiguous involvement of one extranodal organ or site and lymph node region on the same side of the diaphragm (II _E); the number of anatomic sites is indicated by a subscript (e.g., II ₃)
III	Disease involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III); may also be accompanied by localized involvement of an extralymphatic organ or site (III _E) or by involvement of the spleen (III _S), or both (III _{SE}) III ₁ : indicates with or without involvement of splenic, hilar, celiac, or portal nodes III ₁ : indicates involvement of para-aortic, iliac, or mesenteric nodes
IV	Diffuse or disseminated disease involvement of one or more extranodal organs or tissues, with or without associated lymph node enlargement

Designations Applicable to Any Stage Disease

A	Asymptomatic
B	Symptomatic: weight loss > 10% of body weight, unexplained fever with temperature > 39°C (100.4°F), and night sweats
X	Designates bulky disease as > 1/3 widening of the mediastinum or > 10 cm maximum dimension of nodal mass
E	Involvement of a single extranodal site that is contiguous or proximal to the known nodal site.

Staging should be identified as clinical stage (CS) or pathologic stage (PS).

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงและการพยากรณ์โรคของ The International Non-Hodgkin's Lymphoma
Prognostic Factors Project

Risk Group	No. of Risk Factors	5-Year Survival Rate (%)
ผู้ป่วยทุกคน มี 5 ปัจจัยเสี่ยง		
1. อายุ ≥ 60 ปี		
2. Lactate Dehydrogenase $>$ normal		
3. Performance status ≥ 2		
4. Ann Arbor stage III or IV		
5. Extranodal involvement $>$ 1 site		
ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี มี 3 ปัจจัยเสี่ยง		
1. Lactate Dehydrogenase $>$ normal		
2. Performance status ≥ 2		
3. Ann Arbor stage III or IV		
Patients of All Ages		
Low	0, 1	73
Low-intermediate	2	51
High-intermediate	3	43
High	4, 5	26
Patient $<$ 60 Years of Age		
Low	0	83
Low-intermediate	1	69
High-intermediate	2	46
High	3	32

การรักษา

ถ้าผู้ป่วยอยู่ในระยะ I และ II การรักษาอาจฉายรังสีหรือให้ยาต้านมะเร็งระยะสั้น ๆ แต่ถ้าเป็นระยะ III และ IV ต้องให้ยาต้านมะเร็งที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ซึ่งส่วนใหญ่เมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์เพื่อวินิจฉัยโรคพบว่าโรคมักอยู่ในระยะ III หรือ IV แล้ว (ร้อยละ 80)

Aggressive NHL : Gold standard คือ CHOP regimen ประกอบด้วย

Cyclophosphamide 750 mg/m^2 IV day 1

Doxorubicin (Hydroxyl Daunorubicin) 50 mg/m^2 IV day 1

Vincristine (Oncovin) 1.4 mg/m² IV day 1 (maximum 2 mg singledose)

Prednisolone 60 mg/m² / day PO day 1-5

ให้ทุก 21 วัน จำนวน 6-8 courses

พบว่า CHOP regimen ได้ผลดีพอ ๆ กับ regimen อื่น ๆ (เช่น MACOP-B, M-BACOD, ProMACE-CytaBOM) แต่ทำให้เกิดพิษที่รุนแรงได้น้อยกว่า โดยให้ 6-8 courses ทุก 21 วัน เมื่อให้ครบ 4 courses แล้วประเมินสถานะโรค ถ้า complete remission อาจให้ต่อ ≥ 2 courses

ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วย CHOP ได้ดี แล้วต่อมาเกิด relapse ควรได้รับ non-cross resistant combination chemotherapy ได้แก่ ESHAP, EPOCH, DHAP และ MINE (ESHAP = Etoposide, methylprednisolone, high – dose Cytarabine และ Cisplatin; EPOCH = Etoposide, Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide; DHAP = Dexamethasone, highdose Cytarabine และ Cisplatin; MINE = Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone และ Etoposide) สำหรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์นั้น ปัจจุบันใช้ EPOCH regimen ในการรักษา refractory หรือ relapsed Disease

EPOCH regimen ประกอบด้วย

Etoposide 50 mg/m² continuous IV infusion day 1-4

Vincristine (Oncovin) 0.4 mg/m² continuous IV infusion day 1-4

Doxorubicin 10 mg/m² continuous IV infusion day 1-4

Cyclophosphamide 750 mg/m² IV day 5

Prednisolone 60 mg/m² / day PO day 1-5

ทุก 21-28 วัน จำนวน 4-6 courses ให้ร่วมกับ 800 mg Sulfamethoxazole + 160 mg Trimethoprim PO x 3 times weekly ตลอดการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง

Highly aggressive NHL : เป็นมะเร็งที่เจริญเติบโตเร็ว และมีผลต่อสมองได้ตั้งแต่ระยะแรกของโรค การรักษาควรใช้ regimen เหมือน ALL เพราะเป็นการให้ยาต้านมะเร็งแบบต่อเนื่อง ซึ่งมักให้ CNS prophylaxis ร่วมด้วย คือให้ intermittent intrathecal Methotrexate หรือ Cytarabine

Low grade / Indolent lymphoma : เป็นมะเร็งที่เจริญเติบโตช้า ดังนั้นจึงไม่ตอบสนองต่อยาต้านมะเร็งที่ใช้ใน NHL อื่น ๆ ผู้ป่วยมีชีวิตรอยู่ได้ 7-10 ปี หลังจากวินิจฉัย มักรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการ โดยให้ single-agent chemotherapy ได้แก่ Chlorambucil, Cyclophosphamide, Fludarabine หรือ Cladribine หรืออาจให้ combination chemotherapy โดยอาจมีหรือไม่มี Interferon – alfa โดยปกติการรักษา มักเริ่มให้ด้วยยากลุ่ม Alkylating agent แบบรับประทาน

เพราะสะดวก ไม่แพงและปลอดภัย ถ้าให้ยาดังกล่าวแล้วโรคเป็นมากขึ้น พิจารณาให้ Rituximab ซึ่งเป็น chimeric anti-CD20 antibody ขนาด 350 mg/m² weekly infusion เป็นเวลา 4 สัปดาห์ติดต่อกัน โดยครั้งแรกควรให้ในอัตรา 50 mg/hr. และเพิ่มครั้งละ 50 mg/hr. ทุก ๆ 30 นาที ขนาดยาสูงสุด คือ 400 mg/hr. ส่วนครั้งถัดไปเริ่มด้วย 100 mg/hr. และเพิ่มเป็น 400 mg/hr.

การติดตามผลการรักษา

หลังจากหยุดยาต้านมะเร็งหรือฉายแสง 1 เดือน ควรตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการที่เคยพบความผิดปกติก่อนการรักษาซ้ำเพื่อประเมินว่าผู้ป่วยได้ complete remission (CR) หรือไม่ หลังจากนั้นผู้ป่วยควรได้รับการติดตามด้วยการตรวจร่างกาย จำนวนเม็ดเลือด และ ค่าสารเคมีในเลือด ทุก 2-3 เดือน ใน 2 ปีแรก จากนั้นทุก 4-6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี จากนั้นจึงห่างปีละครั้ง การตรวจเอ็กซเรย์ซ้ำในตำแหน่งที่เคยพบมีความผิดปกติควรทำทุก 6 เดือนใน 2 ปีแรก จากนั้นทุก 12 เดือน อีก 1-2 ครั้ง

Hodgkin's disease (HD)

Hodgkin's disease (HD) คือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดจาก Reed Sternberg (RS) cells ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือ ตัวโต และมี cytoplasm มาก มี nucleus หลาย lobes อุบัติการณ์น้อยกว่า NHL มาก อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 27 ปี การพยากรณ์โรคใน HD ขึ้นกับอายุ อายุยังน้อยการพยากรณ์โรคน่าจะดี การรักษาใน HD ได้ผลดีกว่า NHL และด้วยวิทยาการในปัจจุบันพบว่า 4 ใน 5 ของผู้ป่วยสามารถรักษาให้หายขาดจากโรคได้ จึงนับว่า HD เป็นโรคมะเร็งซึ่งมีผลในการรักษาดีที่สุด

อาการและอาการแสดง : ต่อมน้ำเหลืองโต มักเป็นบริเวณคอ มีไข้ เหงื่อออกกลางคืน น้ำหนักลด ต่อมน้ำเหลืองที่โตอาจทั่วตัวหรือโตเพียงเฉพาะที่ ต่อมน้ำเหลืองอายุขัยได้เองในผู้ป่วยบางราย ต่อมน้ำเหลืองที่ mediastinum โตพบได้ถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วย ต่อมน้ำเหลืองที่โตมักกระจายในบริเวณกลางลำตัว (axial centripetal) ต่างจาก NHL ซึ่งมักจะกระจายออกจากกลางลำตัว (centrifugal)

การแบ่งระยะของโรค เหมือน NHL คือใช้ Cotswolds/ Ann Arbor Classification

การรักษา

ผู้ป่วยที่เป็น localized Hodgkin's disease หายขาดได้มากกว่าร้อยละ 90 ผู้ป่วยที่เกิดการ relapse หลังจากการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวนั้น มักได้ผลดีมากในการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง

การใช้ยาต้านมะเร็งพบว่า มี 2 regimens ที่ให้ยาต้านมะเร็ง 4 ตัวร่วมกัน แล้วได้ผล long-term survival rates ที่สมมูลกันคือ MOPP regimen ซึ่งเป็น regimen ดั้งเดิมตั้งแต่ก่อนทศวรรษ 1970 ประกอบด้วย Mechlorethamine, Vincristine, Procarbazine และ Prednisolone และ ABVD regimen ซึ่งเป็น regimen ที่ถูกพัฒนาใน 10 ปีต่อมา ABVD เป็น regimen ที่นิยมกว่า MOPP เพราะ MOPP ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด severe emesis, myelosuppression, secondary leukemias และมะเร็งอื่นๆ ได้

ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ABVD แล้ว ต่อมาโรคกลับเป็นซ้ำอีกให้ใช้ ABVD เหมือนเดิม ถ้าไม่ได้ผลอาจเปลี่ยนเป็น MOPP หรือ EPOCH การทำ bone marrow transplantation ได้ผล 50% ของผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านมะเร็งแล้วไม่ได้ผล

ABVD regimen ประกอบด้วย

Doxorubicin (Adrimycin)	25 mg/m ² IV day 1 and 15
Bleomycin	10 mg/m ² IV day 1 and 15
Vinblastine	6mg/m ² IV day 1 and 15
Dacarbazine	375 mg/m ² IV day 1 and 15
ให้ทุก 28 วัน	

เนื่องจาก Hodgkin's disease มีอัตราการหายจากโรคสูง ดังนั้นสิ่งสำคัญที่ต้องมุ่งศึกษาป้องกันคือ การเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวเพราะบางครั้งผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนนี้มากกว่าจาก Hodgkin's disease เอง ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้แก่ secondary malignancies และ cardiac injury โดยผู้ป่วยจะเสี่ยงต่อการเกิด acute leukemia ได้ใน 10 ปีแรกหลังการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งหลายตัวร่วมกันซึ่งประกอบด้วยยากลุ่ม alkylating agent การเกิดเนื้องอกมักเกิดหลังการรักษาานานกว่า 10 ปีโดยเกิดกับการได้รับรังสีรักษามากกว่าการให้ยาต้านมะเร็ง ดังนั้นผู้หญิงที่ได้รับรังสีรักษาที่ทรวงอกเพื่อรักษา Hodgkin's disease ควรตรวจ mammogram 5 – 10 ปีหลังการรักษา นอกจากนี้การได้รับรังสีรักษาที่ทรวงอกจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

ดังนั้นผู้ป่วยควรลดปัจจัยเสี่ยงอื่นต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น การสูบบุหรี่ ระดับไขมันในเลือดสูง ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์มีเกณฑ์ในการรักษา HD ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เกณฑ์การรักษาผู้ป่วย Hodgkin's disease ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

Stage	Bulk	Treatment
IA or IIA	low	Chemotherapy 2 courses + Irradiation
IB, IIB, III, IV	low	Chemotherapy 6-8 courses
Any	Bulky*	Chemotherapy 6-8 courses + Irradiation

* tumor mass ≥ 10 cm or mediastinal mass ratio $\geq 1/3$

ส่วน regimen ที่ใช้รักษาผู้ป่วย HD ในปัจจุบันของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์คือ

COPP/ABV hybrid regimen ประกอบด้วย

Cyclophosphamide	650 mg/m ² IV day 1
Vincristine	1.4 mg/m ² IV day 1
Procarbazine	100 mg/m ² IV day 1-7
Prednisolone	40 mg/m ² IV day 1-14
Doxorubicin (Adrimycin)	35 mg/m ² IV day 8
Bleomycin	10 mg/m ² IV infusion over 2 hours day 8
Vinblastine	6 mg/m ² IV day 8
ให้ ทุก 28 วัน จำนวน 8 courses	

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านมะเร็งที่สำคัญในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

1. ระบบทางเดินอาหาร

1.1 เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน

เป็นอาการเด่นที่สุดในความคิดเห็นของผู้ป่วย (Kastrup, 2000) ผู้ป่วยที่ควบคุมอาการ

อาเจียนจากการใช้ยาต้านมะเร็งในครั้งก่อนไม่ได้อาจเกิดอาการอาเจียนทั้ง ๆ ที่ยังไม่ได้รับยา (Anticipatory emesis) ดังนั้นเป้าหมายในการใช้ยาต้านอาเจียน คือ การป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนอย่างสมบูรณ์ (completely) (Gralla et al, 1999)

ความรุนแรงและอุบัติการณ์ขึ้นกับชนิดของยา ขนาดยา ระยะเวลาที่ให้ยา และแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล การรักษาที่ร่วมด้วย อาการแทรกซ้อนอื่น ๆ ของโรค และปัจจัยด้านจิตวิทยาอาจมีผลกระทบต่ออุบัติการณ์ของอาการเหล่านี้ด้วยเช่นกัน มีการแบ่งระดับของการทำให้เกิดอาเจียนของยาต้านมะเร็งตามความถี่ของการอาเจียน (Kastrup, 2000) ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ระดับความสามารถในการทำให้เกิดอาการอาเจียนของยาต้านมะเร็ง (Kastrup, 2000)

Emetogenic Potential of Antineoplastics		
Level	Frequency of emesis	Agents
1	< 10%	Vincristine, Bleomycin, Fludarabine, 6-Thioguanine (PO), 2-Chlorodeoxyadenosine, Cyclophosphamide (PO), Chlorambucil (PO), L-phenylalanine mustard (PO)
2	10%-30 %	Methothexate < 250 mg/m ² , Mitomycin, Vinblastine, Vinorelbine, 5-Fluorouracil, Paclitaxel, Etoposide
3	30%-60%	Methothexate 250 –1,000 mg/m ² , Cyclophosphamide ≤ 750 mg/m ² , Doxorubicin 20-60 mg/m ² , Mitoxantrone, Idarubicin, Ifosfamide, Hexamethylmelamine (PO)
4	60%-90%	Cisplatin < 50 mg/m ² , Dacarbazine, Cyclophosphamide > 750-1,500 mg/m ² , Doxorubicin > 60 mg/m ² , Procarbazine (PO), Carboplatin, Methothexate > 1,000 mg/m ² , Carmustine ≤ 250 mg/m ² , Cytarabine > 1 g/m ²
5	> 90%	Cisplatin ≥ 50 mg/m ² , Cyclophosphamide > 1,500 mg/m ² , Carmustine > 250 mg/m ² , Streptozocin, Mechlorethamine

ยาต้านมะเร็งที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองที่ทำให้เกิดอาการเบื่ออาหารคลื่นไส้ อาเจียนได้บ่อย ได้แก่ Cyclophosphamide, Doxorubicin ซึ่งมักใช้ในขนาด 750 mg/m² และ 50 mg/m² ตามลำดับ (McEvoy, 2004; Kastrup, 2000)

1.2 ปากแห้ง แผลในปาก และการอักเสบของเยื่อบุทางเดินอาหาร

ยาต้านมะเร็งทำให้เกิดอาการปากแห้ง แผลในปาก และเกิดการอักเสบของเยื่อบุทางเดินอาหาร โดยเฉพาะการอักเสบของเยื่อช่องปาก (oral mucositis) ได้ทั้งจากการสัมผัสยาโดยตรง และทางอ้อม คือ เกิดจากการปล่อย inflammatory mediators การสูญเสียส่วนประกอบของน้ำลาย การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำแล้วทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อช่องปาก และการทำลายเยื่อด้วยเชื้อแบคทีเรีย รา และไวรัส

มีหลักการที่อธิบายเกี่ยวกับการเกิด oral mucositis โดยแบ่งเป็น 4 ระยะ คือ

1. Initial inflammatory /vascular phase เมื่อเกิดการทำลายเนื้อเยื่อ จะเกิดการปล่อย free radicals modified proteins และ proinflammatory cytokines ซึ่งเชื่อว่า inflammatory mediators จะทำลายเนื้อเยื่อทั้งทางตรง และโดยการเพิ่ม vascular permeability ทำให้เกิดการเข้าไปสะสมของยาต้านมะเร็ง

2. Epithelial phase เกิดขึ้น 4-5 วันหลังได้รับยาต้านมะเร็ง เกิดการแบ่งตัวของ basal cells ระดับความรุนแรงของการทำลายเนื้อเยื่อจะเกี่ยวเนื่องกับอัตราการเพิ่มจำนวนของ epithelium

3. Ulcerative/ bacteriological phase เกิดขึ้นหลังจาก epithelium ถูกทำลาย โดยมักเกิดหลังได้รับยาต้านมะเร็ง 1 สัปดาห์ ซึ่งระยะนี้ การรวมกลุ่มของจุลชีพที่อยู่ที่ยู่ที่เยื่อที่ถูกทำลายอาจทำให้เกิดการติดเชื้อพร้อม ๆ กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วย

4. Healing phase มักเกิดขึ้นในวันที่ 12-16 ขึ้นกับอัตราการแบ่งตัวของ epithelium การสร้างเม็ดเลือด และ local microbial flora ขึ้นใหม่ และการไม่มีปัจจัยใด ๆ ที่มาส่งผลต่อการหายของแผล เช่น การติดเชื้อ และ mechanical irritation

Oral mucositis เป็นปัญหาหลักปัญหาหนึ่งของการได้รับยาต้านมะเร็ง เพราะทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวด การกลืนไม่ได้เพราะเจ็บ (odynodyspagia) การรับรสลดลง (dysgeusia) ซึ่งสิ่งที่ตามมาคือ การขาดสารน้ำ และภาวะทุพโภชนาการ ซึ่งมีผลลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

อุบัติการณ์และความรุนแรงของ oral mucositis ขึ้นกับชนิดของยาต้านมะเร็ง และจำนวนครั้งของการได้รับยา (Kostler et al, 2001) ยาที่ทำให้เกิด mucositis แสดงในตารางที่ 7

ยาต้านมะเร็งที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ทำให้เกิดเยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบได้เด่นชัด ได้แก่ Doxorubicin, Vinblastine โดยเฉพาะ Doxorubicin นั้น การเกิด oral mucositis มักเกิด 5-10 วันหลังจากได้รับยา ทำให้เกิดแผลและการติดเชื้อที่รุนแรงได้ ความรุนแรงและอุบัติการณ์ขึ้นกับจำนวนวันที่ให้ยา จะเกิดมากถ้าให้ยวันละครั้งเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน ส่วน

Cyclophosphamide และ Vincristine มีรายงานว่าทำให้เกิด oral mucositis ได้เช่นกัน (McEvoy, 2004; Kostler et al, 2001; Kastrup, 2000)

ตารางที่ 7 ยาต้านมะเร็งที่ทำให้เกิดเยื่อทางเดินอาหารอักเสบได้ (Kostler et al, 2001)

Mucosatoxic antineoplastic agents		
Actinomycin D*	Amsacrin*	Bleomycin*
Carboplatin	Carmustin	Chlorambucil*
Cisplatin*	Cyclophosphamide	Cytarabine*
Dacarbazine	Dactinomycin	Daunorubicin*
Docetaxel*	Doxorubicin*	Epirubicin
Estramustine	Etoposide*	Floxuridine*
5-Fluorouracil*	Fludarabine	Gemcitabine
Hydroxyurea	Idarubicin	Ifosfamide
Irinotecan	Lomustine	Mechlorethamine
Mephalan	Mercaptopurine	Methotrexate*
Mitomycin	Mitoxantron*	Paclitaxel
Plicamycin*	Procarbazine	Streptozotocin
Thioguanin*	Vinblastine*	Vincristine
Vindesine*	Interleukin-2	Interferons

* = เป็นยาที่ทำให้เกิด mucositis ได้บ่อยมาก

1.3 ท้องผูก

พบว่ามากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมะเร็งที่ต้องมาพบแพทย์ด้วยเรื่องความทุกข์ทรมานจากการเกิดภาวะท้องผูก (Duncan et al, 2000) ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิด แสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 สาเหตุของการเกิดท้องผูกในผู้ป่วยโรคมะเร็ง (Duncan et al, 2000)

สาเหตุจากโรคและการรักษา	สาเหตุที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย
Bowel obstruction by tumor	Decreased mobility
Cancer therapy	Malnutrition
Vinca alkaloid	
Supportive therapies	
Opioid therapy	
Nonsteroidal antiinflammatory drug	

คำนิยามของอาการท้องผูก คือ ความผิดปกติของถ่ายของอุจจาระที่อาจถ่ายได้ยากกว่าปกติหรือมีความถี่น้อยกว่าปกติเพราะอุจจาระนั้นแห้งและแข็ง ดังนั้นความถี่ที่ปกติจะแตกต่างกันในแต่ละบุคคล เช่น ปกติถ่ายวันละครั้งทุกวัน ความถี่ที่น้อยกว่าปกติคือ ทุก 2-3 วัน เป็นต้น (Chemocare, 2005)

ยาต้านมะเร็งในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ทำให้ท้องผูกได้มาก คือ ยากลุ่ม Vinca alkaloid ได้แก่ Vincristine และ Vinblastine ซึ่งการให้ยาเพื่อป้องกันท้องผูก และการดูแลปฏิบัติตัวในชีวิตประจำวันของผู้ป่วย เป็นสิ่งที่ต้องให้ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้ทราบ (McEvoy, 2004; Chemocare, 2005) ผู้ป่วยจะต้องดูแลตนเองโดยหลีกเลี่ยงสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดท้องผูก โดยเฉพาะสาเหตุที่มาจากตัวผู้ป่วยเองตามตารางที่ 8 เช่น ผู้ป่วยจะต้องมีการออกกำลังกาย และดื่มน้ำที่เพียงพอ การกินอาหารที่มีเส้นใยและกากมาก ได้แก่ ผักผลไม้ และผู้ป่วยควรรู้จักยาที่ใช้รักษาท้องผูก (Duncan et al, 2000; Chemocare, 2005)

2. การกดการทำงานของไขกระดูก

การกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression) เป็นสิ่งที่ต้องให้ความสนใจในการให้ยาต้านมะเร็งในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เพราะการเกิดการติดเชื้อเมื่อมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นถือว่าเป็นภาวะวิกฤติทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ในเวลาที่รวดเร็ว ความรู้ของผู้ป่วยและการติดตามที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลภาวะนี้ และการแก้ไขภาวะเม็ดเลือดแดงต่ำก็เป็นสิ่งที่ต้องติดตามในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (Adams and Morris, 1999; Hughes et al, 2002; Chemocare, 2005)

การกดการทำงานของไขกระดูก จะขึ้นกับขนาดยาต้านมะเร็งที่ใช้ในการรักษา โดยทั่วไปภาวะต่ำสุดของเซลล์เม็ดเลือดจะเกิดเมื่อได้รับยาต้านมะเร็งไป 10-14 วัน และจะกลับสู่ระดับปกติใน 3-4 สัปดาห์ แต่ก็มียาต้านมะเร็งบางชนิดที่แตกต่างจากนี้ เช่น Nitrosoureas Mitomycin C จะเกิดภาวะต่ำสุดของเซลล์เม็ดเลือดที่ 4-6 สัปดาห์และจะกลับสู่ระดับปกติใน 6-8 สัปดาห์ เป็นต้น การให้ยาต้านมะเร็งครั้งถัดไปอย่างปลอดภัย ควรรอให้เม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย $> 3,000 /\text{mm}^3$ หรือมี Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$ และมีเกล็ดเลือด $\geq 100,000 /\text{mm}^3$ (Balmer, 2002)

การเกิดการติดเชื้อจากการใช้ยาต้านมะเร็ง

ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อของผู้ป่วยมะเร็งอาจเป็นผลมาจาก

1. โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ที่มีผลกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย
2. อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาที่มีผลกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย
 1. อวัยวะที่เป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ได้แก่
 1. ผิวหนังและเยื่อเมือก เป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดของร่างกาย บริเวณใดก็ตามของอวัยวะส่วนนี้ที่ถูกทำให้แยกหรือถูกรบกวนจะเป็นบริเวณที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ เช่น บริเวณที่ถูกผ่าตัด บริเวณที่ถูกเข็มฉีดยาแทงเข้าสู่หลอดเลือดดำ เป็นต้น
 2. ต่อมน้ำเหลือง ประกอบด้วย lymphatic tissue และเป็นที่อยู่ของ T cells ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกัน
 3. ม้าม เป็นอวัยวะที่มีหน้าที่ต่อสู้กับการเกิดการติดเชื้อหลายประการ เช่น กรองเอาเชื้อโรคที่แปลกปลอมออกไป เอาเซลล์ที่เก่าหรือถูกทำลายแล้วออกไป ช่วยการทำงานของเม็ดเลือดขาวบางชนิด เป็นต้น ม้ามสามารถตัดออกได้ แต่ก็จะทำให้ความสามารถในการต่อต้านการติดเชื้อลดลง
 4. ต่อมน้ำเหลือง ทำหน้าที่กรองของเหลว และกำจัดสารแปลกปลอม เช่น แบคทีเรียออกไปไขกระดูก เป็นส่วนสำคัญในการสร้างเซลล์เม็ดเลือด

เซลล์เม็ดเลือดขาว (White blood cells; WBC) มี 5 ชนิดหลัก ๆ คือ lymphocytes (B และ T cells) macrophages basophil eosinophil และ neutrophil เมื่อจำนวน WBC ต่ำ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อ ระดับของความเสี่ยนี้จะขึ้นกับหลาย ๆ ปัจจัย ได้แก่ จำนวน WBC ต่ำแค่ไหนจำนวน WBC ตำนานเท่าไร และชนิดของ WBC ที่ต่ำ ตัวชี้วัดความเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อตัวหนึ่งคือ Absolute neutrophil count (ANC) ดังตารางที่ 9 ANC สามารถคำนวณได้โดย

การนำร้อยละของ neutrophil ซึ่งเท่ากับร้อยละของ segment บวกกับร้อยละของ band แล้วนำมาคูณกับจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดขาวทั้งหมด ($ANC = \text{Total WBC} \times \% \text{ neutrophil}$; $\% \text{ neutrophil} = \% \text{ segs} + \% \text{ band}$)

จากตารางที่ 9 พบว่า เมื่อ $ANC < 500$ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ซึ่งอาการต่าง ๆ ที่จะบอกว่าเกิดการติดเชื้อ เช่น การเกิดฝีหนอง และการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีทรวงอกนั้น จะแสดงออกมาโดยขึ้นกับจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีอยู่ ดังนั้นอาการไขจึงเป็นตัวชี้วัดเดียวที่เชื่อถือได้ว่าผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อ ซึ่งการส่งเพาะเชื้อนั้นต้องใช้เวลาหลายวันกว่าจะรู้ผล ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับการติดเชื้อจะเสียชีวิตได้ในเวลาเป็นชั่วโมงถ้าไม่ได้รับการรักษา ดังนั้นการจัดการภาวะนี้ต้องจัดการอย่างทันที่ด้วยการใช้ยาต้านการติดเชื้อ (Balmer, 2002)

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับการมีไข้ (febrile neutropenia) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วย (Hughes, 2002)

1. มีไข้ โดยวัดอุณหภูมิทางปาก ≥ 38.3 °C (101 °F) จากการวัดเพียง 1 ครั้ง หรือ ≥ 38.0 °C (100.4 °F) เป็นเวลา ≥ 1 ชั่วโมง และ
2. มี neutrophil $< 500 \text{ cell/mm}^3$ หรือ $< 1,000 \text{ cell/mm}^3$ ซึ่งคาดว่าจะลดลง $< 500 \text{ cell/mm}^3$

ตารางที่ 9 Absolute neutrophil count (ANC) กับความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อ (Chemocare, 2005)

ANC	Risk of infection
$> 1,500$	No increased risk
1,000-1,500	Slight increase in risk
500-1,000	Moderate increase in risk
100-500	High risk
< 100	Extremely high risk

CHOP regimens (Cyclophosphamide, doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) ซึ่งเป็น regimen หลักที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองนั้น มีรายงานว่าทำให้เกิด grade IV neutropenia ($ANC < 500 \text{ cell/mm}^3$) ได้ถึงร้อยละ 35 ซึ่งทำให้เกิดปัญหาที่รุนแรง คือ การติดเชื้อในกระแสเลือด (Miller, 1998) ดังนั้นการเฝ้าระวังการติดเชื้อหลังจากได้รับยาต้านมะเร็งในผู้ป่วย

กลุ่มนี้จึงเป็นสิ่งที่ต้องให้ความสำคัญอย่างยิ่ง การป้องกันการติดเชื้ออาจจะไม่สามารถป้องกันได้ทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตามการดูแลปฏิบัติตัวที่ถูกต้องของผู้ป่วยจะสามารถลดความเสี่ยงในการติดเชื้อได้ (Chemocare,2005)

3. ระบบประสาท

ยาในกลุ่ม Vinca alkaloid ได้แก่ Vincristine และ Vinblastine ซึ่งใช้ในการรักษาโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองนั้น ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ ผลต่อระบบประสาท โดยเฉพาะยา Vincristine ผู้ป่วยเกือบทุกคนที่ได้รับ Vincristine จะมีอาการชาปลายมือ ปลายเท้า (peripheral neuropathy) อาการและความรุนแรงจะขึ้นกับ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา และการสะสมของยาภายในร่างกาย การรักษาควรหยุดเมื่อขนาดยาสะสม (cumulative dose) ถึงระดับ 30-50 mg อาการเหล่านี้จะหายไปเมื่อหยุดยา แต่อาจต้องใช้เวลาหลายเดือน ส่วน Vinblastine มักเกิดในกรณีที่ได้รับยาในขนาดสูง หรือได้รับยาเป็นเวลานาน (Kastrup, 2000; McEvoy, 2004)

4. ผลต่อหัวใจ

Doxorubicin เป็นยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องให้ความสำคัญมาก คือ ผลต่อหัวใจ แม้ว่าจะไม่ค่อยพบแต่มีความรุนแรง คือ ทำให้เกิด acute left ventricular failure ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาสะสมเกิน 550 mg/m^2 อุบัติการณ์ขึ้นกับขนาดยาสะสมโดยมีตั้งแต่ น้อยกว่าร้อยละ 2 เมื่อขนาดยาสะสม $\leq 400 \text{ mg/m}^2$ จนถึงมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อขนาดยาสะสม $> 700 \text{ mg/m}^2$ แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีที่บริเวณ mediastinum จะกำหนดค่าที่ต่ำกว่า 550 mg/m^2 คือ 400 mg/m^2 และพบว่า cardiomyopathy หรือ congestive heart failure อาจเกิดขึ้นหลังหยุดยาไปแล้วหลายสัปดาห์ (Kastrup, 2000)