

## บทที่ 4 สรุปและวิจารณ์

การศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับเมลาโทนินร่วมกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดตามมาตรฐานมีแนวโน้มของระดับความเครียดออกซิเดชันน้อยกว่า มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า และมีรายงานคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างต่อการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีรูปแบบการศึกษาแบบ randomized, controlled, double-blind trial ที่มีการศึกษาเมลาโทนินใน 2 ขนาดความแรง และศึกษาระดับความเครียดออกซิเดชันร่วมกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทั้งนี้ ผลการศึกษาเบื้องต้นสอดคล้องกับการศึกษาของ Lissoni et al. (1992, 2002, 2003) ที่พบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่รับเมลาโทนินต่ำกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้ การศึกษาที่ผ่านมายังรายงานผลของเมลาโทนินในการลดภาวะเครียดออกซิเดชันผ่านตัวชี้วัดหลายตัว รวมถึงระดับ Malondialdehyde (MDA) และระดับ 8-isoprostane แต่การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่รายงานผลในผู้ป่วยที่รับเคมีบำบัด

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาเบื้องต้นยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของตัวชี้วัดต่างๆ เนื่องจากตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยยังน้อย จึงยังต้องมีการศึกษาต่อในขนาดตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันผลการศึกษาอีกครั้ง

### ปัญหาและอุปสรรค

1. ทุนวิจัยมีงบประมาณจำกัด และไม่เพียงพอกับการทำงานวิจัย นักวิจัยจึงต้องขอทุนวิจัยจากแหล่งทุนอื่นๆ มาช่วยสนับสนุนเพิ่มเติม จึงเสียเวลาในส่วนการประสานงานหาทุน และส่งรายงานค่อนข้างมาก
2. การผลิตเมลาโทนินแคปซูลสำหรับงานวิจัย ใช้วัตถุดิบปริมาณน้อย ในขณะที่โรงงานที่ผลิตมีเครื่องจักรใหญ่ สำหรับภาคอุตสาหกรรม การผลิตใน batch แรก ไม่ผ่านมาตรฐานเนื่องจากปริมาณยาในแต่ละแคปซูล (content uniformity) แตกต่างเกินกว่ามาตรฐานที่กำหนด ซึ่งในครั้งแรกทีมวิจัยตัดสินใจเริ่มงานวิจัยทางคลินิก เนื่องจากจะยึดผลการวัดระดับยาในเลือด แทนขนาดยาที่รับประทาน ทั้งนี้ พิจารณาจากชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาที่มีความแตกต่างกันมากในแต่ละบุคคล แต่ภายหลังโรงงานสามารถยืมเครื่องผสมขนาดเล็กจากคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้ จึงได้ส่งวัตถุดิบไปผลิตใหม่ ทำให้การวิจัยทางคลินิกสามารถดำเนินการได้ แต่ก็ช่วยให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพดีขึ้น
3. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์เมลาโทนินจากตัวอย่างชีวภาพด้วยวิธี HPLC ยังไม่ได้ผลตามเวลาที่กำหนดส่วนหนึ่งเนื่องจากสารเคมีที่ต้องการใช้มีราคาแพงมาก จึงแก้ปัญหาโดยพัฒนาวิธีใหม่ รวมทั้งสังเคราะห์สารเคมีบางตัวขึ้นใช้เอง อย่างไรก็ตามกระบวนการดังกล่าวใช้เวลานาน ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์เมลาโทนินในตัวอย่างเลือดและน้ำลายของผู้ป่วยในโครงการได้ทัน
4. การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยเป็นไปได้ช้ากว่าแผนการที่กำหนด ส่วนหนึ่งเนื่องจากได้มีการปรับ protocol ให้เข้มงวดมากขึ้นกว่าโครงการวิจัยที่กำหนดในครั้งแรก โดยเฉพาะในเรื่อง inclusion criteria ทั้งนี้ เพื่อลดอคติหรือปัจจัยกวนอื่นๆ ที่อาจมีผลกระทบต่อผลลัพธ์ของงานวิจัย ซึ่งในเบื้องต้น ได้แก้ปัญหาโดยการติดต่อเชิญแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคปอดเข้าร่วมในงานวิจัย และขยายโรงพยาบาลที่ร่วมโครงการวิจัยออก เพื่อให้สามารถคัดเลือกผู้ป่วยได้มากขึ้น
5. งานวิจัยต้องประสานงานหลายฝ่าย และบุคลากรทางการแพทย์ (แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ) สลับเปลี่ยนหมุนเวียนไปเรื่อยๆ ทำให้ประสานงาน และติดตามงานได้ยาก ในขณะที่

ทำงานวิจัยมีความซับซ้อน เนื่องจากต้องติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานาน และเวลารับประทานยา และการเก็บตัวอย่างชีวภาพ ต้องเป็นไปตาม protocol ดังนั้น จึงต้องจ้างผู้ช่วยวิจัยในการประสานและติดตามเรื่องดังกล่าว ทำให้มีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น

- 6 การวิจัยทางคลินิกใช้ระยะเวลาเวลานาน ทำให้การตีพิมพ์ทำได้ไม่รวดเร็วเหมือนงานวิจัยประเภท basic research ดังนั้น การปิดโครงการโดยพิจารณาจากการตีพิมพ์เพียงอย่างเดียวจึงเป็นไปได้ยากสำหรับงานวิจัยในลักษณะนี้

### ความเห็นและข้อเสนอแนะ

ปัจจุบันมีข้อมูลจำนวนมากที่ยืนยันประสิทธิภาพของเมลาโทนินในการรักษามะเร็ง ทั้งหลักฐานทางห้องปฏิบัติการ สัตว์ทดลอง การศึกษาในคน และ ผลการศึกษาแบบ meta-analysis ซึ่ง protocol ของงานวิจัยนี้ นอกจากเรียนปรึกษากับนักวิจัยที่ปรึกษาของโครงการอย่างต่อเนื่องแล้ว ยังได้มีโอกาสปรึกษากับนักวิจัยต่างประเทศ (Prof. Paolo Lissoni) ซึ่งเป็นนักวิจัยหลักที่ศึกษาการใช้เมลาโทนินในผู้ป่วยมะเร็ง นอกจากนี้ ผลการศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีก็พบแนวโน้มผลที่ดีเช่นเดียวกัน ดังนั้น โครงการ MIRCIT Trial หากเก็บข้อมูลได้ครบตามกำหนด 174 คน (ซึ่งขยายจำนวนเพิ่มขึ้นจากเดิมที่กำหนด 120 คน เนื่องจากผลการวิเคราะห์เบื้องต้นพบผู้ป่วย loss of follow up จำนวนมาก) คาดว่าจะมีโอกาสตีพิมพ์ค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม การวิจัยทางคลินิกใช้ระยะเวลาเวลานาน การตีพิมพ์ทำได้ช้าเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยประเภท basic research ดังนั้น การปิดโครงการตามข้อกำหนดของสกว. โดยพิจารณาจากการตีพิมพ์เพียงอย่างเดียวจึงไม่เหมาะสมสำหรับงานวิจัยในลักษณะนี้

ปัญหาสำคัญของการศึกษาเมลาโทนิน คือ เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนในร่างกาย และจัดเป็นผลิตภัณฑ์กลุ่มอาหารเสริมในหลายประเทศ บริษัทฯไม่สามารถจดลิขสิทธิ์เป็นเจ้าของได้ ทำให้ไม่มีทุนสนับสนุนการวิจัยอย่างจริงจังจากบริษัทฯ โดยเฉพาะการศึกษาทางคลินิก ซึ่งต้องใช้เงินหลายสิบล้านเหรียญสหรัฐ ข้อมูลหลักฐานของเมลาโทนินส่วนใหญ่จึงมาจากการศึกษาโดยนักวิชาการ ซึ่งมีทุนวิจัยจำกัด และเป็นการศึกษาขนาดเล็ก นอกจากนี้ ยังไม่มีการขึ้นทะเบียนเมลาโทนินเป็นยา และในขนาดยาที่สูง ในข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็ง ทำให้แพทย์ไม่มีโอกาสได้รู้จักและใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว เป็นผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่โดยเฉพาะในประเทศไทยที่องค์กรอาหารและยากำหนดให้เมลาโทนินจัดเป็นยานั้นเข้าถึงยาไม่ได้

โครงการ MIRCIT Trial อาศัยความอนุเคราะห์ (in kind และ in cash) จากหลายหน่วยงาน ทั้งภาครัฐและเอกชน และได้ขยายความร่วมมือร่วมกับบริษัทเอนเนอร์จี้แฮร์สเพื่อนำไปสู่การขึ้นทะเบียนเมลาโทนินในประเทศ และประชาชนมีรายได้ โดยได้รับทุนสนับสนุนจาก สกว./สสว. (TRF-MAG) จำนวน 5 ทุน แต่ทุนดังกล่าวก็มีงบประมาณที่จำกัด ซึ่งเพียงพอสำหรับการศึกษาแบบ preliminary เพื่อข้อมูลทางวิชาการ แต่ยังไม่พอสำหรับเป็นข้อมูลขึ้นทะเบียนยา ซึ่งต้องการจำนวนคนเข้าร่วมการศึกษาที่มากขึ้น ซึ่งหมายถึงงบประมาณที่มากขึ้นด้วย ดังนั้น การสนับสนุนอย่างจริงจังจากรัฐบาลจึงมีความจำเป็น เนื่องจากเป็นโครงการที่ใช้งบประมาณมาก โดยเฉพาะหากต้องขยายเป็นการศึกษาใน phase III ซึ่งต้องเป็น multicenter trial โดยเชื่อว่า การสนับสนุนดังกล่าวจากรัฐบาล จะช่วยให้ประเทศไทยมีศักยภาพ และราคาถูก ใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็ง และอาจมีผลต่อโรคอื่นๆ ที่กำลังมีการศึกษา แต่ไม่ได้ครอบคลุมในการศึกษานี้

