

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



247327



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

เภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของเมลาโทนินในการลดอาการไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัด
และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคมะเร็งในระหว่างรับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

(Melatonin in Reduction of Chemotherapy – Induced Toxicity: Pharmacokinetics – pharmacodynamics and
increase of quality of life of cancer patients receiving chemotherapy – MIRCIT trial)

โดย รศ.ดร.นุจรี ประทีปวณิช จอห์นส และคณะ

28 กุมภาพันธ์ 2554

๖๐๐๒๕๒๐๐๙

๒๔๙๓๒๙

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



247327



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

เภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของเมลาโทนินในการลดอาการไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัด
และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคมะเร็งในระหว่างรับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

(Melatonin in Reduction of Chemotherapy – Induced Toxicity: Pharmacokinetics –
pharmacodynamics and increase of quality of life of cancer patients receiving
chemotherapy – MIRCIT trial)



โดย รศ.ดร.นุจรี ประทีปะวณิช จอห์นส และคณะ

28 กุมภาพันธ์ 2554

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

เภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของเมลาโทนินในการลดอาการไม่พึงประสงค์ของเคมีบำบัด
และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคมะเร็งในระหว่างรับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

(Melatonin in Reduction of Chemotherapy – Induced Toxicity: Pharmacokinetics –
pharmacodynamics and increase of quality of life of cancer patients receiving
chemotherapy – MIRCIT trial)

คณะผู้วิจัย

สังกัด

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. รศ.ดร.นุจรี ประทีปะวณิช จอห์นส | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 2. ผศ.ดร.จูลรัตน์ คนศิลป์ | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 3. ผศ.พญ.เอื้อมแข สุขประเสริฐ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 4. ดร. เจฟฟรีย์ รอย จอห์นส | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ ที่ปรึกษาโครงการ MIRCIT Trial สำหรับคำแนะนำที่ตีความกรุณา และกำลังใจที่มีให้แก่ผู้วิจัยตลอดมา บทเรียนสำคัญที่ผู้วิจัยได้เรียนรู้เมื่อปรึกษางานกับอาจารย์คือ การทำงานแบบไม่ compromise ประสิทธิภาพ และอาจารย์ยังได้กรุณาเป็นที่ปรึกษาให้กับกลุ่มวิจัยเมลาโทนิน และให้คำแนะนำที่ดีแก่กลุ่มวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบคุณผู้ร่วมวิจัยทุกท่าน โดยเฉพาะ ผศ.ดร.จตุรรัตน์ คนศิลป์ ที่จุดประกายให้ศึกษาเมลาโทนินและเป็นการกำลังใจในการร่างและออกแบบโครงการวิจัย และเป็นผู้แนะนำให้ตั้งกลุ่มวิจัยในคณะเพื่อหาเงินสนับสนุนโครงการ ซึ่งต่อมาได้ขยายไปเป็นกลุ่มวิจัยเมลาโทนิน มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ศึกษาวิจัยเมลาโทนินอย่างครบวงจร เพื่อรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ของเมลาโทนิน สำหรับใช้ประกอบการขึ้นทะเบียนเมลาโทนิน เพื่อให้ประชาชนเข้าถึงยาได้ ปัจจุบันมีนักวิจัยที่เชี่ยวชาญในสาขาต่างๆ มากกว่า 30 คน

ขอบคุณผศ.พญ.เอื้อมแข สุขประเสริฐ ที่ให้โอกาสได้ทำงานวิจัยร่วมและเป็นแพทย์ประจำทีมวิจัยคนแรกของ MIRCIT Trial ซึ่งเป็นกำลังใจสำคัญในการพัฒนารูปแบบการคัดเลือกผู้ป่วยและการรักษาเมเร็งที่ใช้ในโครงการ และยังได้แนะนำทีมแพทย์ท่านอื่นๆ เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วย ทำให้สามารถคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาได้มากขึ้น ขอขอบคุณ ดร. เจฟฟรีย์ รอย จอห์นส ที่เป็นกำลังใจสำคัญในการพัฒนาวิธีวิเคราะห์เมลาโทนิน และดูแลการทดลองในห้องปฏิบัติการทั้งหมด และขอบคุณสำหรับ moral support กำลังใจ และกำลังใจสมอบที่สำคัญของโครงการ ทำให้ก้าวมาสู่การเป็นกลุ่มวิจัยเมลาโทนินได้ในที่สุด

ขอบคุณบริษัทเยอเนอราลตรักเฮาส์ โดยเฉพาะ ดร.สุรวิรัตน์ ประจักษ์ธรรม และคุณชัชวาล เจนบุญไทย ที่ให้ความช่วยเหลือในการพัฒนาและผลิตเมลาโทนินแคปซูลและยาหลอกสำหรับใช้ในงานวิจัยตลอดการวิจัยโดยไม่คิดมูลค่า ซึ่งความช่วยเหลือดังกล่าวได้นำไปสู่การพัฒนาโครงการร่วมกันผ่านทุน TRF-MAG ถึง 5 โครงการ โดยล่าสุดบริษัทเยอเนอราลตรักเฮาส์ได้ยื่นหลักฐานผลิตภัณฑ์เมลาโทนินไปยังองค์การอาหารและยา ประเทศไทย เพื่อขอขึ้นทะเบียนเมลาโทนินสำหรับเป็นยาเพื่อใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเมื่อเดือน กุมภาพันธ์ 2554 และอยู่ระหว่างรอผลการพิจารณา

ขอขอบคุณทีมวิจัยอื่นๆ ของโครงการ MIRCIT Trial ได้แก่ ผศ. ดร. อารีวรรณ เขียวชาญวัฒนา ซึ่งดูแลในเรื่อง code ยาและเตรียมงานสำหรับโครงการวิจัยทั้งหมด รศ.นพ. อนันตพงศ์ พันธุ์มณี พญ. ปารีชาติ พงษ์ไทย และ resident ทั้งส่วนแพทย์ และเภสัชกรที่ช่วยดูแลการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ ผศ.ดร.สุพัตรา ปรศุพัฒนา ที่ปรึกษาและให้คำแนะนำเกี่ยวกับการวัดความเครียดออกซิเดชัน ขอขอบคุณทับทิม โอริอ็อค ผู้ช่วยวิจัยที่เป็นกำลังใจสำคัญในการติดต่อและประสานงานกับผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และขอบคุณนักศึกษาเภสัชศาสตร์ทุกๆ รุ่นที่ช่วยงานวิจัยผ่านการฝึกงาน การทำสัมมนา และการทำวิจัยในโครงการพิเศษ

ขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยที่ให้โอกาสผู้วิจัยได้ทำงานวิจัย โครงการ MIRCIT Trial ซึ่งการสนับสนุนและได้โอกาสสัมผัสกับนักวิจัยที่เก่งๆ ผ่านการประชุมของสกว. เป็นแรงบันดาลใจสำคัญของการพัฒนางานทั้งในเชิงวิชาการและเชิงพาณิชย์ ซึ่งการขยายโครงการและความร่วมมือต่างๆ ของกลุ่มวิจัยเมลาโทนินนี้ เป็นผลมาจากจุดเริ่มต้นของทุนวิจัยสกว. นี้ทั้งสิ้น ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์และมหาวิทยาลัยขอนแก่นสำหรับการสนับสนุนทั้งในเชิงนโยบายและทุนวิจัยมาโดยตลอด รวมถึงอาจารย์และเจ้าหน้าที่คณะเภสัชศาสตร์ที่มีส่วนสนับสนุนให้ผู้วิจัยได้ทำงานวิจัยอย่างเต็มที่

ขอขอบพระคุณ Professor Sam Salek, Univeristy of Wales, Cardiff สำหรับกำลังใจและคำแนะนำที่สำคัญ "If there is a will, there is a way... When you come to the bridge you will cross it". ท้ายนี้ขอขอบคุณพ่อ แม่ พี่น้อง และครอบครัวทุกคนสำหรับกำลังใจที่ดี และความเชื่อมั่นที่มีให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา

รศ.ดร.นุจรี ประทีปะวณิช จอห์นส

บทคัดย่อ

Project Code : MRG5080037

Project Title : เกล็ดซจลนศาสตร-เกล็ดซพลศาสตรของเมลาโทนินในการลดอาการไมฟงประสงคของเคมีบำบัด และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโรคมะเร็งในระหวางรับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

Investigator: รศ.ดร.นุจรี ประทีปะวณิช จอห์นส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Co-Investigators:

ผศ.ดร.จูลรัตน์ คนศิลาปี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผศ.พญ.เอี่ยมแข สุขประเสริฐ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ดร. เจฟฟรีย์ รอย จอห์นส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail Address : pnutja@kku.ac.th

Project Period : ธันวาคม 2549 – พฤศจิกายน 2551

247327

The Melatonin In Reduction of Chemotherapy-Induced Toxicity (MIRCIT) trial มีวัตถุประสงค์เพื่อวัดผลของเมลาโทนินเปรียบเทียบกับยาหลอกต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน อาการไม่พึงประสงค์ การตอบสนองต่อมะเร็ง และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่รับเคมีบำบัด การศึกษาเป็นแบบสุ่มปกปิดสองทางควบคุมด้วยยาหลอก ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอด เต้านม ตีระและคอ หรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทำการสุ่มผู้ป่วยโดยวิธี mixed-block randomization แยกตามชนิดของมะเร็ง แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม 3 กลุ่ม คือ รับเมลาโทนิน 10 มิลลิกรัม เมลาโทนิน 20 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ผู้ป่วยรับประทานยาที่ศึกษาเป็นเวลา 6 เดือน เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่คอร์สที่ 1, 2 และ 3 ของการได้รับเคมีบำบัด โดยประเมินอัตราการตอบสนองต่อมะเร็งด้วยเกณฑ์ RECIST ประเมินอาการไม่พึงประสงค์ด้วย CTCAE version 3 และประเมินคุณภาพชีวิตด้วย FACT-G และประเมินภาวะเครียดออกซิเดชันด้วย Malondialdehyde (MDA) และ 8-isoprostane ผลการศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วยจำนวน 30 คน แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มละ 10 คน กลุ่มที่รับเมลาโทนินมีระดับ Malondialdehyde (MDA) และ 8-isoprostane ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มเมลาโทนินน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกในเรื่องอาการเหนื่อยล้า เบื่ออาหาร ภาวะน้ำหนักลด และภาวะโลหิตจาง ส่วนอัตราการตอบสนองต่อมะเร็งไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเมลาโทนินขนาด 20 มิลลิกรัม มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีคะแนนคุณภาพชีวิต (FACT-G) ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มยาหลอก ทั้งที่ 1 เดือนหลังการรักษา (50% vs 30%) และ 2 เดือนหลังการรักษา (40% vs 20%) การศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้เมลาโทนินร่วมกับการรักษามาตรฐานช่วยลดภาวะเครียดออกซิเดชัน อาการไม่พึงประสงค์ และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่รับเคมีบำบัดได้ ข้อจำกัดในเรื่องกลุ่มตัวอย่างที่น้อยทำให้ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงควรมีการศึกษาต่อไปในกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้น ซึ่งขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการวิจัยต่อไปประเด็นดังกล่าว

คำสำคัญ: เมลาโทนิน มะเร็ง เคมีบำบัด คุณภาพชีวิต ภาวะเครียดออกซิเดชัน

Abstract

Project Code : MRG5080037

Project Title : Melatonin in Reduction of Chemotherapy – Induced Toxicity: Pharmacokinetics – pharmacodynamics and increase of quality of life of cancer patients receiving chemotherapy – MIRCIT trial)

Investigator: Associate Professor Nutjaree Pratheepawanit Johns

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

Co-Investigators: Assistant Prof. Julrhat Konsin (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University), Assistant Prof. Aumkhae Sookprasert (Faculty of Medicine, Khon Kaen University), Dr. Jeffrey Roy Johns (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University)

E-mail Address': pnutja@kku.ac.th

Project Period : December 2006 – November 2008

247327

The Melatonin In Reduction of Chemotherapy-Induced Toxicity (MIRCIT) trial was conducted to evaluate the effect of melatonin compared with placebo on oxidative stress, adverse events, tumor response, and quality of life (QOL) of cancer patients receiving chemotherapy. It was a randomized, double-blind, placebo, controlled trial conducted in advanced cancer patients diagnosed with non-small cell lung cancer, breast, head and neck or sarcoma. Patients were randomized using mixed-block randomization, stratified by cancer type, into three groups: melatonin 10 mg, melatonin 20 mg or matched placebo. The patients took the studied drugs for six months. Data collection included tumor status and adverse events using the RECIST criteria and CTCAE version 3 respectively. QOL was assessed with the Functional Assessment of Chemotherapy Treatment – General (FACT-G). Malondialdehyde (MDA) and 8-isoprostane were measured for oxidative stress. In preliminary results of 30 patients, there were 10 patients in each group. The melatonin group report more reduction of MDA and 8-isoprostane compared with placebo. Fewer adverse events were reported in melatonin group than placebo regarding fatigue, anorexia, weight loss and anemia. There was no difference of tumor response in all groups. Improvement of FACT-G score was reported in 20 mg melatonin more than placebo at both one month after treatment (50% vs. 30%) and two months after treatment (40% vs. 20%). Melatonin has shown a potential as an adjuvant therapy to reduce oxidative stress, adverse events and improve QOL of advanced cancer patients receiving chemotherapy. Limitation of small sample size precluded detection of statistical significance. Continued study with a larger sample size is warranted, and ongoing.

Keywords : Melatonin, cancer, chemotherapy, quality of life, oxidative stress