

ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับ: ความปลอดภัยและคุณภาพชีวิต

กุลสิริ ยศเสถียร*, วิวรรณ วรกุลพาณิชย์^{*,†}, มณฑกา อีรัชัยสกุล*, ปราโมทย์ เสถียรรัตน์[†]

*สถาบันวิจัยการแพทย์แผนไทย กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข

[†]กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข

[‡]ผู้รับผิดชอบบทความ: toon_punch@hotmail.com

บทคัดย่อ

สถิติโรคมะเร็งในปี พ.ศ. 2552 คนไทยป่วยเป็นโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นร้อยละ 23 และพบว่ามะเร็งตับและทางเดินน้ำดีเป็นสาเหตุการตายของมะเร็งที่สำคัญอันดับหนึ่งของประเทศ ปัจจุบันโรงพยาบาลหลายแห่งสังกัดกระทรวงสาธารณสุขใช้ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับร่วมกับการรักษามาตรฐานและการรักษาแบบประคับประคอง การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามความปลอดภัยและผลของการใช้ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับและเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบติดตามไปข้างหน้าเป็นเวลา 6 เดือนในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยและผลการตรวจค่าอัลฟาฟีโตโปรตีน (Alpha-fetoprotein: AFP) หรือผลการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันก่อนการส่งจ่ายตำรับยาเบญจอำมฤตย์ โดยเก็บข้อมูลในโรงพยาบาล 5 แห่งที่ร่วมโครงการ ใช้แบบเก็บข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล ผลการตรวจเลือดแรกเข้า รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วยแบบประเมิน Thai algorithm และผลการประเมินคุณภาพชีวิตด้วย Thai Modified Function Living Index Cancer Questionnaire Version 2 (T-FLIC 2) พร้อมทั้งติดตามอัตราการรอดชีพ (Survival rate) เป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการติดตามในผู้ป่วยมะเร็งตับจำนวน 96 รายซึ่งมีอายุเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 56.36 ± 10.50 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 83.29 มีค่าประเมินความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) อยู่ในเกณฑ์ดีคือ อยู่ในระดับความสามารถที่ปกติไปจนถึงสามารถทำกิจวัตรประจำวันและงานเบา ๆ เช่น งานบ้าน สำนักงานฯ ได้ มีค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของสารบ่งชี้มะเร็งอัลฟาฟีโตโปรตีนที่ 92.98+181.91 ยืนยันการทำงานของตับที่ผิดปกติ โดยอาสาสมัครได้รับการส่งจ่ายยาเบญจอำมฤตย์แคปซูลขนาด 300 มิลลิกรัมจากแพทย์แผนไทย ครั้งละ 1 - 4 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น พบว่า แพทย์แผนไทยมีการส่งจ่ายยาแผนไทยตำรับอื่นร่วมร้อยละ 53.12 โดยภาพรวมคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตเมื่อประเมินด้วย T-FLIC 2 มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกเดือนโดยความเปลี่ยนแปลงของ T-FLIC 2 จะมีค่าเพิ่มขึ้นหรือดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้ยาเบญจอำมฤตย์ต่อเนื่องถึงเดือนที่ 2 นอกจากนี้ ในระยะเวลา 1 ปีมีผู้ป่วยเสียชีวิต จำนวน 26 ราย พบว่า มีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 27.08 โดยไม่พบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงใด แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาเบญจอำมฤตย์ร่วมรักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับมีความปลอดภัยและอาจเป็นประโยชน์กับผู้ป่วย อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันประสิทธิผลของยาเบญจอำมฤตย์ตามกระบวนการมาตรฐานสากลต่อไป

คำสำคัญ: มะเร็งตับ, ตำรับยาเบญจอำมฤตย์, ความปลอดภัย, คุณภาพชีวิต

Abstract

Traditional Thai Medicine Formula “*Benja Amarit*” in Liver Cancer Patients: A Safety and Quality of Life

Kulsiri Yossathera*, Wiwan Worakunphanich^{*,‡}, Monthaka Teerachaisakul*, Pramote Stienrut[†]

*Thai Traditional Medicine Research Institute, Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public health

[†]Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public health

[‡]Corresponding author: toon_punch@hotmail.com

In 2009, liver cancer and cholangiocarcinoma is the major cause of death among cancer patients in Thailand. Nowadays, the traditional Thai medicine formula “*Benja Amarit*” has been prescribed in combine with the standard treatment for palliative care in patients with liver cancer in some public hospitals. The aim of this study was to report the safety and preliminary effect of *Benja Amarit* recipe in the treatment of liver cancer. This prospective descriptive study was designed to assess the safety and effect of *Benja Amarit* recipe in patients who have been diagnosed as having liver cancer with clinical evaluations, i.e. CT imaging along with serum AFP or liver biopsy in 5 public hospitals. Baseline characteristics and blood examinations, adverse event using Thai algorithm and quality of life using Thai Modified Function Living Index Cancer Questionnaire Version 2 (T-FLIC 2) were evaluated and reported for 6 months. The survival rate was also observed within 1 year. Ninety-six cases of liver cancer patients with the mean age of 56.36 ± 10.50 years were included. The ECOG Scale of performance status showed that patients were in between fully active and restricting in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature. Additionally, the mean serum alpha-fetoprotein was at 92.98 ± 181.91 confirmed the abnormality of the liver function. The capsule of *Benja Amarit* recipe (300 mg/capsule) was prescribed by Thai traditional medicine practitioner at the dose of 1 - 4 capsules per time twice a day in the morning and evening. Reports revealed that 53.12% of patients were prescribed the regimen containing *Benja Amarit* recipe and other traditional Thai medicine formulae. Quality of life score using T-FLIC 2 tended to increase every month. However, the results showed that the T-FLIC 2 scores were significantly increased after *Benja Amarit* recipe has been taken continuously for 2 months ($p < 0.05$). During 1-year follow-up, the survival rate was at 27.08%. None of serious adverse event was reported. This study reveals that *Benja Amarit* recipe is safe as well as tends to benefit for patients with liver cancer. However, further clinical trials should be conducted to confirm the effectiveness of this traditional Thai formula.

Key words: liver cancer, traditional thai medicine formulary, *Benja Amarit*, safety, quality of life

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายในอันดับแรกของการเจ็บป่วยทั้งในและต่างประเทศ จากสถิติตัวเลขด้านโรคมะเร็งของกระทรวงสาธารณสุขปีพ.ศ. 2552

พบว่า คนไทยป่วยเป็นโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นร้อยละ 23 สาเหตุการตายของมะเร็งที่สำคัญอันดับ 1 คือ มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี^[1] โดยมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นโรคที่

มีความสำคัญและพบได้บ่อยในประชากรทั่วโลก องค์การอนามัยโลก (WHO) รายงานว่า โรคมะเร็งตับพบมากเป็นอันดับ 5 คิดเป็นร้อยละ 5.6 ของมะเร็งทั้งหมด^[2]

ตำรับยาเบญจอำมฤตย์เป็นยาตามองค์ความรู้ดั้งเดิมของประเทศไทย ถูกบันทึกและระบุหลักฐานไว้ในตำราแพทยศาสตร์สงเคราะห์จากหลักฐานตัวอักษรปรากฏชื่อยาเบญจอำมฤตย์อยู่ใน 2 คัมภีร์คือ คัมภีร์ธาตุบรรจบและคัมภีร์ปฐมจินตามีส่วนประกอบของสมุนไพร 9 ชนิด คือ มหาหิงค์ รงทอง ยาดำบริสุทธ์ มะกรูด ดีปลี พริกไทย ขิง รากหน่อ และดีเกลือ^[3,4] ขอบ่งใช้ตามตำราเดิมระบุว่าใช้พอกอุจจาระให้สิ้นโทษ สรรพคุณยาเบญจอำมฤตย์ที่ว่า ชำระเสียให้สิ้นนั้นเป็นการเอาพิษออกจากตับ^[5] จากรายงานการศึกษาฤทธิ์และความเป็นพิษของสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ต่อเซลล์มะเร็ง 5 ชนิด ในหลอดทดลองปี 2554 และปี 2555^[6,7] พบว่าสารสกัดตำรับมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งดีที่สุด 3 ลำดับแรก คือ เซลล์มะเร็งตับ (HepG2) เซลล์มะเร็งปอด (COR-L23) และเซลล์มะเร็งลำไส้ (LS-174T) ตามลำดับ^[6] ผลการทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์พบว่า มีค่า LD₅₀ เท่ากับ 3.55 ก./กก. และผลการตรวจอวัยวะภายในทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า หนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 250 และ 500 มก./กก. การเปลี่ยนแปลงที่พบของปอด ไต ลำไส้ ต่อมหมวกไต และต่อมน้ำนมมีอุบัติการณ์ที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมทั้งสอง^[7]

ผลเบื้องต้นจากรายงานการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับด้วยตำรับยาเบญจอำมฤตย์^[8,9] พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 21.4 มีชีวิตอยู่ได้มากกว่า 9 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นโดยในการศึกษาไม่ได้ควบคุมปัจจัยที่มี

ผลกระทบต่อการใช้ชีวิตที่ยาวขึ้น และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง อย่างไรก็ตามปัจจุบันโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขหลายแห่งมีการสั่งใช้ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับ แต่ยังไม่มีการติดตามข้อมูลอย่างเป็นระบบ ดังนั้นการศึกษาจึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อติดตามความปลอดภัยและผลของการใช้ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข 5 แห่ง และวัตถุประสงค์รองเพื่อประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับตำรับยาเบญจอำมฤตย์ และเพื่อคำนวณอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับตำรับยาเบญจอำมฤตย์

ระเบียบวิธีศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบติดตามไปข้างหน้า (Prospective descriptive study) โดยทำการศึกษาติดตามผลการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับตำรับยาเบญจอำมฤตย์ ณ โรงพยาบาลที่ร่วมโครงการ 5 แห่งคือ โรงพยาบาลการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ผสมผสาน (ยศเส) สังกัดกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก, โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน จังหวัดสกลนคร โรงพยาบาลอุ้มถ้อง จังหวัดสุพรรณบุรี โรงพยาบาลเทิง จังหวัดเชียงราย และโรงพยาบาลวัฒนานคร จังหวัดสระแก้ว โดยดำเนินการศึกษาระหว่างเดือนมิถุนายน 2557 - พฤษภาคม 2559 ซึ่งโครงการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก เลขที่ 03-2557

วัสดุ

ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ที่ผู้ป่วยได้รับเป็นยาที่ผลิตและควบคุมคุณภาพตามมาตรฐาน Good Manufacturing Practices (GMP) โดยโรงงานผลิตยาแผนโบราณของโรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี ซึ่งผ่านการรับรองมาตรฐาน GMP พงยาเบญจอำมฤตย์จะมีลักษณะเป็นผงละเอียดสีเหลืองนวลและถูกบรรจุในแคปซูลขนาด 300 มิลลิกรัม ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ประกอบด้วยสมุนไพร 9 ชนิดดังนี้ 1) ทนदी 2) รงทอง 3) ยาดำ 4) พริกไทย 5) ดีปลี 6) ผิวมะกรูด 7) มหาหิงค์ 8) ขิงแห้ง และ 9) ดีเกลือ

วิธีการศึกษา

อาสาสมัคร ผู้ป่วยมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma) และมะเร็งตับแบบไม่ระบุชนิดทุกระยะ ซึ่งอาจได้รับหรือไม่ได้รับยาแผนปัจจุบันร่วมด้วย และผู้ป่วยมะเร็งตับระยะสุดท้ายซึ่งสิ้นสุดการรักษาแผนปัจจุบันแล้ว ที่เข้ารับการรักษาร่วมโครงการ ที่ได้รับการตรวจและประเมินจากแพทย์แผนปัจจุบันและแพทย์แผนไทย และได้รับการรักษาด้วยตำรับยาเบญจอำมฤตย์ทั้งเพศชายและเพศหญิง ทุกกลุ่มอายุ โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) ดังนี้

(1) ผู้ป่วยมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma) และ CA liver แบบไม่ระบุชนิด ทั้งผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ 1 - 3 ซึ่งอาจได้รับหรือไม่ได้รับยาแผนปัจจุบันร่วมด้วย และผู้ป่วยมะเร็งตับระยะสุดท้ายซึ่งสิ้นสุดการรักษาแผนปัจจุบันแล้ว

(2) มีการยืนยันจากผลทางรังสีวินิจฉัย เช่น CT scan และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่า

Alpha-fetoprotein (AFP) หรือผลการตรวจชิ้นเนื้อ

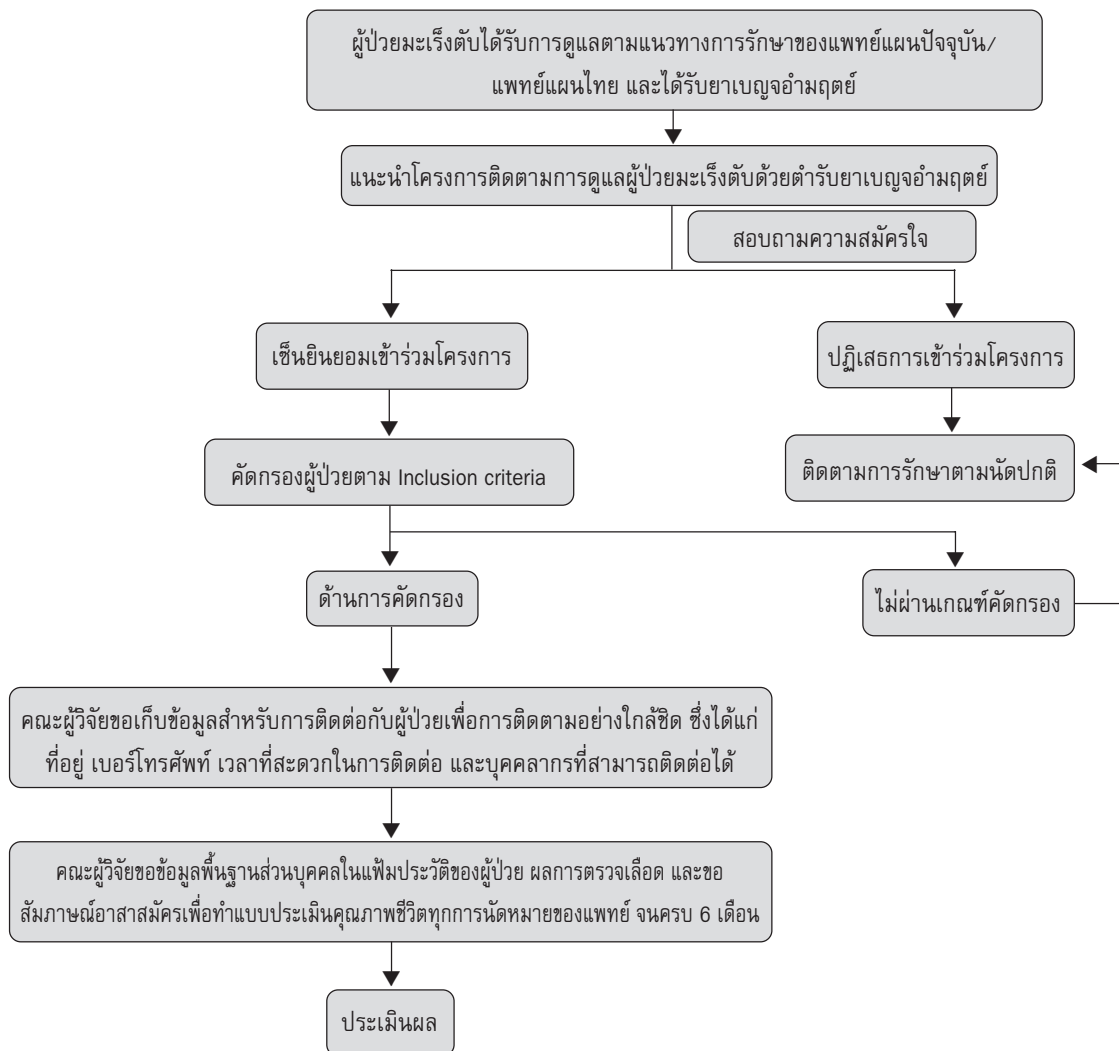
(3) รับการรักษา ณ โรงพยาบาลที่ร่วมโครงการ

(4) แพทย์แผนปัจจุบันหรือแพทย์แผนไทยมีการตรวจและประเมินแล้ว และได้รับการรักษาด้วยตำรับยาเบญจอำมฤตย์

(5) ยินดีให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัย ติดตามผล และยินดียินยอมในใบยินยอมด้วยความสมัครใจให้ทำการวิจัยของอาสาสมัคร

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้ามีจำนวน 104 ราย แต่มีข้อมูลสามารถประมวลผลได้เพียง 96 ราย ถูกติดตามและประเมินผลการใช้ยาด้วยแบบเก็บข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล ผลการตรวจเลือดแรกเข้า แบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ Thai Algorithm^[10] ร่วมกับ Naranjo's Algorithm^[11] แบบประเมิน ECOG Performance Status และแบบประเมินคุณภาพชีวิต Thai Modified Function Living Index Cancer Questionnaire Version 2 (T-FLIC 2)^[12,13] ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินภาวะการทำหน้าที่ ความผาสุกด้านร่างกาย สภาพจิตใจ และการปฏิสัมพันธ์ภายในครอบครัว และสังคม มีการประเมินทุกการนัดหมายของแพทย์เป็นเวลา 6 เดือน พร้อมทั้งติดตามอัตราการรอดชีพ (Survival rate) เป็นระยะเวลา 1 ปี ขั้นตอนการคัดกรองผู้สนใจเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครดังแผนภาพที่ 1

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติแบบแจกแจงความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย±ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ One - way repeated ANOVA โดยใช้คอมพิวเตอร์โปรแกรม Access ช่วยเก็บข้อมูล และ ประเมินผลด้วยโปรแกรม Excel หรือโปรแกรม SPSS



แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนการคัดกรองผู้สนใจเข้าร่วมเป็นอาสาสมัคร

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

จากการประมวลผลผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังที่ได้รับการยาเบญจอำมฤตย์จำนวน 96 ราย พบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 56.36 ± 10.50 ปี และเป็นเพศชายมากถึงร้อยละ 83.29 มีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ 21.65 ± 3.77 มีประวัติโรคตับแข็งร้อยละ 14.58 และมีประวัติไวรัสตับอักเสบบีร้อยละ 25.80 มีสัญญาณ

ชีพทั้งหมดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และส่วนใหญ่มียาประเมิน ECOG performance status ระดับที่ 1 คือระดับความสามารถที่อาสาสมัครไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมากได้แต่ทำกิจวัตรประจำวันและงานเบาได้ คิดเป็นร้อยละ 49.23 ตามมาด้วยค่าประเมิน ECOG performance status ระดับที่ 0 คือระดับความสามารถปกติ อาสาสมัครออกแรงทำงานได้เหมือนก่อนป่วย ไม่มีข้อจำกัด คิดเป็นร้อยละ 26.15 และอาสาสมัครทั้งหมดมีค่าอัลฟาฟีโต

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรและข้อมูลสุขภาพของอาสาสมัครในโครงการเมื่อแรกรับ

ลักษณะประชากรและข้อมูลสุขภาพ	จำนวน อาสา สมัครรวม (n=96)	กลุ่มที่ใช้ยา เบญจอำมฤตย์ อย่างเดียว (n=45)	กลุ่มที่ใช้ยาเบญจ อำมฤตย์ร่วมกับ ยาแผนไทยอื่น (n=51)	p-value
อายุ (ปี: ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	56.36±10.50	56.37±9.78	56.76±11.06	0.859
เพศชาย (คน: ร้อยละ)	79 (83.29)	36 (80)	43 (84.31)	-
ค่าดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.: ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	21.65±3.77	21.73±3.68	21.58±3.88	0.849
มีประวัติโรคตับแข็ง (คน: ร้อยละ)	14 (14.58)	4 (8.89)	10 (19.61)	0.099
มีประวัติโรคไวรัสตับอักเสบ (คน: ร้อยละ)	24 (25.80)	12 (26.67)	12 (23.53)	0.906
มีโรคประจำตัวอื่นร่วม (คน: ร้อยละ)	62 (64.58)	35 (77.78)	27 (52.94)	0.088
สัญญาณชีพ (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)				
ชีพจร (ครั้งต่อนาที)	81.70±11.70	81.05±10.40	82.04±12.75	0.632
อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)	19.71±1.51	20.29±1.38	19.20±1.51	0.013*
อุณหภูมิร่างกาย (องศาเซลเซียส)	37.02±0.28	37.01±0.04	37.03±0.44	0.848
ความดันโลหิตซิสโตลิก (มม.ปรอท)	120.53±16.31	117.93±14.99	122.67±17.16	0.164
ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (มม.ปรอท)	75.16±10.95	75.62±11.89	74.78±12.21	0.717
ค่า ECOG performance status (n= 65) (คน: ร้อยละ)				
ระดับ 0	17 (26.15)	6 (13.34)	11 (21.57)	0.538
ระดับ 1	32 (49.23)	14 (31.11)	18 (35.29)	-
ระดับ 2	12 (18.46)	5 (11.11)	7 (13.73)	-
ระดับ 3	2 (3.08)	2 (4.44)	0 (0)	-
ระดับ 4	2 (3.08)	1 (2.22)	1 (4.35)	-
การตรวจระดับสารบ่งชี้มะเร็ง (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)				
Alfa-fetoprotein (AFP)	92.98±181.91	91.66±98.19	93.96±229.10	0.974
การส่งใช้ยาเบญจอำมฤตย์ (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)				
ปริมาณเฉลี่ยที่ส่งจ่ายต่อวัน (มก.)	987.50±307.54	1034.04±292.13	941.18±371.60	0.135
จำนวนวันเฉลี่ยที่รับประทานยา (วัน)	77.88±77.49	58.78±66.13	93.24±83.02	0.033*

หมายเหตุ * p-value < 0.05

ค่า ECOG performance status

- 0 หมายถึง ระดับความสามารถปกติ ออกแรงทำงานได้เหมือนก่อนป่วย ไม่มีข้อจำกัด
- 1 หมายถึง ระดับความสามารถที่ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมากได้แต่ทำกิจวัตรประจำวันและงานเบาได้
- 2 หมายถึง ระดับความสามารถที่สามารถเคลื่อนไหว ช่วยเหลือตัวเองได้ แต่ไม่สามารถทำงาน ต้องพักบนเตียงหรือนั่งน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
- 3 หมายถึง ระดับความสามารถที่ช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วน ไม่สามารถทำงาน ต้องพักบนเตียงหรือนั่ง มากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
- 4 หมายถึง ระดับความสามารถที่ไร้สมรรถภาพ ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา

โปรตีน (Alpha-fetoprotein: AFP) สูงกว่าเกณฑ์ปกติ ซึ่งเมื่อแยกกลุ่มอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มใช้ยาเบญจอำมฤตย์เพียงอย่างเดียว (จำนวน 45 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 46.88) และกลุ่มใช้ยาเบญจอำมฤตย์ร่วมกับยาแผนไทยตำรับอื่น (จำนวน 51 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 53.12) ไม่พบความแตกต่างของลักษณะประชากรและข้อมูลสุขภาพพื้นฐานของทั้งสองกลุ่ม ยกเว้นอัตราการหายใจที่พบว่ากลุ่มใช้ยาเบญจอำมฤตย์เพียงอย่างเดียวมีอัตราการหายใจที่สูงกว่ากลุ่มใช้ยาเบญจอำมฤตย์ร่วมกับยาแผนไทยตำรับอื่น รายละเอียดลักษณะประชากรและข้อมูลสุขภาพเมื่อแรกรับดังแสดงในตารางที่ 1 โดยอาสาสมัครจำนวน 96 ราย อาสาสมัครทุกคนได้รับยาเบญจอำมฤตย์โดยมีขนาดสั่งใช้เฉลี่ยต่อวัน 987.50 มก. ทานวันละ 2 ครั้งคือ เช้าและเย็น และมีจำนวนวันรับประทานยาเบญจอำมฤตย์เฉลี่ยที่ประมาณ 78 วัน ซึ่งเมื่อแยกพิจารณาอาสาสมัครเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มใช้ยาเบญจอำมฤตย์เพียงอย่างเดียวและกลุ่มใช้ยาเบญจอำมฤตย์ร่วมกับยาแผนไทยตำรับอื่นจะเห็นว่า กลุ่มใช้ยาเบญจอำมฤตย์เพียงอย่างเดียวจะมีแนวโน้มได้รับปริมาณ

ยาเบญจอำมฤตย์ที่มากกว่าค่าเฉลี่ยรวม คือ มีปริมาณที่รับประทานเฉลี่ย 1,034.04 มก.ต่อวันและมีแนวโน้มได้รับยาเบญจอำมฤตย์ในระยะเวลาที่สั้นกว่าค่าเฉลี่ยรวม คือ มีจำนวนวันที่รับประทานยาเฉลี่ยเพียง 58.78 วัน หนึ่งในติดตามผลการใช้ยาครั้งนี้พบว่า กลุ่มอาสาสมัครที่ใช้ยาเบญจอำมฤตย์ร่วมกับยาแผนไทยตำรับอื่นนั้น อาสาสมัครได้รับการสั่งใช้ยากล่อมานงนอนร่วมกับยาเบญจอำมฤตย์มากที่สุด (ร้อยละ 72.50)

ภาพรวมของผลการประเมินคุณภาพชีวิตด้วยแบบประเมิน Thai Modified Function Living Index Cancer Questionnaire Version 2 (T-FLIC 2) เมื่อเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยรายเดือนเป็นเวลา 3 เดือนในอาสาสมัครที่ได้รับการประเมินซ้ำและมาติดตามต่อเนื่อง 3 เดือน พบว่าคะแนนประเมินคุณภาพชีวิตด้วย T-FLIC 2 มีผลเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.029$) เมื่อได้รับการรักษาด้วยตำรับยาเบญจอำมฤตย์ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 เดือน รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตด้วย T-FLIC 2 รายเดือนเป็นเวลา 6 เดือนแยกตามกลุ่มใช้

ตารางที่ 2 คะแนนเฉลี่ยของการประเมินคุณภาพชีวิตด้วย T-FLIC 2 เปรียบเทียบกันในอาสาสมัครที่ได้รับการประเมินซ้ำ

เดือนที่ประเมิน	จำนวนอาสาสมัครที่ประเมินซ้ำ (n)	คะแนนรวมเฉลี่ยของการประเมินคุณภาพชีวิต (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	p-value*
0	62	46.55±9.10	–
1	62	47.55±8.52	0.099
2	36	49.97±10.18	0.029 [†]
3	19	52.79±10.29	0.196

หมายเหตุ *วิเคราะห์ด้วยสถิติ One-way ANOVA, [†] p-value < 0.05

ยาเบญจอำมฤตย์อย่างเดี่ยวเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาเบญจอำมฤตย์ร่วมกับยาแผนไทยตำรับอื่น แสดงให้เห็นว่า ค่าเฉลี่ยของคะแนนรวมคุณภาพชีวิตมีค่าเพิ่มขึ้นทุกเดือนที่ประเมินดังแสดงในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตามผลจากรายงาน พบว่ามีจำนวนอาสาสมัครเข้ารับการติดตามผลและรับยาเบญจอำมฤตย์ต่อเนื่องน้อยลงเรื่อย ๆ ซึ่งสาเหตุของการไม่มาติดตามการรักษาตามแพทย์นัด ส่วนหนึ่งเกิดจากอาสาสมัครเสียชีวิตและส่วนหนึ่งเกิดเนื่องจากอาสาสมัครอาศัยอยู่ต่างจังหวัดทำให้มีความลำบากในการเดินทาง นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการดีขึ้นแล้ว มักมารับการรักษาไม่สม่ำเสมอ

ผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครทั้ง 96 ราย จากการใช้ยาเบญจอำมฤตย์โดยใช้แบบประเมิน Thai Algorithm ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ร่วมกับ Naranjo's Algorithm ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง พบเพียงอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อยที่สามารถจัดการได้ ได้แก่ มีอาการท้องเสียเพิ่มขึ้นโดยไม่มีอาการเพ็ชหรือปวดบิด ซึ่งในภายหลังอาการดีขึ้นเองหลังจากใช้ยาครบ 1 สัปดาห์, มีอาการแสบร้อนท้องเมื่อรับประทานยาเบญจอำมฤตย์ก่อนอาหารซึ่งเมื่อปรับการรับประทานเป็นหลังอาหารทำให้อาการแสบร้อนท้องหายไป เป็นต้น นอกจากนี้ ผลจากการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 ปีระบุว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวนทั้งสิ้น 26 ราย คำนวณอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 27.08

อภิปรายผล

ตำรับยาเบญจอำมฤตย์เป็นตำรับยาไทยตามภูมิปัญญาบรรพบุรุษที่บันทึกไว้ในตำราแห่งชาติที่ยังมีการนำไปใช้ประโยชน์ทั้งในคลินิกแพทย์แผนไทย

และโรงพยาบาลของรัฐหลายแห่ง ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้เป็นเพศชายมากกว่าหญิงที่อัตราส่วนประมาณ 3 : 1 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลขององค์การอนามัยโลกที่รายงานไว้ว่า โรคมะเร็งตับพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2 - 4 เท่า^[14]

แม้ว่าจำนวนอาสาสมัครที่มารับยาเบญจอำมฤตย์และการติดตามประเมินผลในแต่ละเดือนต่อเนื่องครบ 6 เดือนจะมีจำนวนน้อยลงตามลำดับเนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการส่วนใหญ่อยู่ต่างจังหวัดหรืออำเภอที่ห่างไกล ทำให้เดินทางลำบาก ทว่าผลการประเมินคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตด้วย T-FLIC 2 มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องและสูงที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่มารับยาเบญจอำมฤตย์และการติดตามประเมินผลครบ 6 เดือน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่ากลุ่มที่มารับยาเบญจอำมฤตย์และการติดตามประเมินผลอย่างต่อเนื่องคือ กลุ่มที่ได้รับผลดีจากการใช้ยาอย่างชัดเจนก็เป็นไปได้ แต่เนื่องจากการติดตามผลในครั้งนี้ไม่มีการติดตามผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการรวมทั้งรังสีวินิจฉัย จึงไม่สามารถระบุความเปลี่ยนแปลงด้านอื่นอย่างชัดเจนได้ ซึ่งหากเปรียบเทียบผลการประเมินคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตด้วย T-FLIC 2 เป็นระยะเวลา 3 เดือนคือ เดือนที่ 0, 1, 2 และ 3 ซึ่งมีจำนวนอาสาสมัครเพียงพอแก่การคำนวณเปรียบเทียบ จะเห็นว่าความเปลี่ยนแปลงของสภาพร่างกาย ที่พร้อมในการทำหน้าที ความผาสุกด้านร่างกาย สภาพจิตใจ และการปฏิสัมพันธ์ภายในครอบครัวและสังคมของอาสาสมัครจะมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้ยาเบญจอำมฤตย์ต่อเนื่องถึงเดือนที่ 2

จากการติดตามอัตราการตายผู้ป่วยทั้ง 96 รายอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วย

เสียชีวิตทั้งสิ้นจำนวน 26 ราย สามารถคำนวณอัตราการรอดชีวิต (Overall survival) ที่ 1 ปี ได้ร้อยละ 27.08 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตรวมของผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่ได้รับการรักษาที่ 1 ปี จะอยู่ที่ร้อยละ 17.5^[15] สะท้อนให้เห็นว่า การใช้ยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่ได้รับการรักษาทางการแพทย์แผนปัจจุบันอาจมีผลต่อการเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดจากร้อยละ 17.5 เป็นร้อยละ 27.08 ได้ สอดคล้องกับรายงานการวิจัยโดยวิธีวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Inferential statistics) ถึงการใช้การแพทย์แผนจีนในการรักษาโรคมะเร็งตับเซลล์ตับของ Ping Wu และคณะ^[16] พบว่า การใช้ยาสมุนไพรจีนในการรักษาโรคมะเร็งตับทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น และสอดคล้องกับรายงานการรักษาผู้ป่วยด้วยยาเบญจอำมฤตย์ของโรงพยาบาลการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ผสมผสานเมื่อปีพ.ศ. 2558 ที่ระบุว่า การใช้ยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับของโรงพยาบาลจำนวน 98 ราย ทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 21.4 มีชีวิตอยู่ได้มากกว่า 9 เดือน^[13] อันเนื่องจากการติดตามผลการใช้ยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับโครงการนี้ อาสาสมัครต้องได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับระยะ 1 - 3 รวมถึงผู้ป่วยมะเร็งตับระยะสุดท้ายซึ่งสิ้นสุดการรักษาแผนปัจจุบันแล้ว อีกทั้งอาสาสมัครในโครงการได้รับยาแผนไทยตำรับอื่นร่วมร้อยละ 53.12 ดังนั้นผลอัตราการมีชีวิตรอดที่คำนวณได้ดังกล่าวจึงอยู่บนฐานที่เป็นการคำนวณจากผู้ป่วยมะเร็งตับหลากหลายระยะและมีการใช้ยาแผนไทยตำรับอื่นร่วม

ด้านความปลอดภัย จากรายงานการศึกษาครั้งนี้ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง พบเพียงอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อยที่สามารถจัดการได้ ได้แก่ มีอาการท้องเสียเพิ่มขึ้นโดยไม่มี

อาการเพ็ชหรือปวดบิด ซึ่งในภายหลังอาการดีขึ้นเองหลังจากใช้ยาครบ 1 สัปดาห์ พบว่า มีอาการแสบร้อนท้องเมื่อรับประทานยาเบญจอำมฤตย์ก่อนอาหารซึ่งเมื่อปรับการรับประทานเป็นหลังอาหารทำให้อาการแสบร้อนท้องหายไป เป็นต้น สอดคล้องกับรายงานการรักษาผู้ป่วยด้วยยาเบญจอำมฤตย์ของโรงพยาบาลการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ผสมผสานในปีพ.ศ. 2558 ศึกษาการใช้ยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับของโรงพยาบาลจำนวน 98 ราย ระบุว่า ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาเบญจอำมฤตย์^[13]

ข้อสรุป

ข้อสรุปจากการวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ยาเบญจอำมฤตย์ร่วมรักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับมีความปลอดภัยและอาจเป็นประโยชน์กับตัวผู้ป่วยสะท้อนจากคะแนนเฉลี่ยของการประเมินความเปลี่ยนแปลงของสภาพร่างกาย ที่พร้อมในการทำหน้าที่ ความผาสุกด้านร่างกาย สภาพจิตใจ และการปฏิสัมพันธ์ภายในครอบครัวและสังคมของอาสาสมัครที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกเดือนและเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 2 ($p = 0.029$) รวมทั้งอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 1 ปี ที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีของผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่ได้รับการรักษา อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทางคลินิก (Randomized control trial) เพื่อยืนยันประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเบญจอำมฤตย์ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลทั้ง 5 แห่ง คือ โรงพยาบาลการแพทย์แผนไทยและ

การแพทย์ผสมผสาน (ยคส) สังกัดกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน จังหวัดสกลนคร โรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี โรงพยาบาลเทิง จังหวัดเชียงราย และโรงพยาบาลวัฒนานคร จังหวัดสระแก้ว ที่ให้ความอนุเคราะห์สถานที่วิจัย ตลอดจนการเก็บข้อมูลอาสาสมัครและให้ความร่วมมือแก่ทีมวิจัยเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Khuwattanapaisan C. Thai Society of Clinical Oncology. Thailand press release. [Internet]. [cited 2011 Nov 2]; Available from: <http://www.ryt9.com/s/prg/1148630>. (in Thai)
2. National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health. Guidelines for the screening, surveillance, and diagnosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Bangkok: Khosita Publishing; 2016. 155 p. (in Thai)
3. Department of Health Service Support, Office of the Permanent Secretary, Ministry of Public Health. General Traditional Medicine Volume 2. Bangkok: M.P.P.; 1997. (in Thai)
4. Phraya Phitsanuprasatvej. Phaetsart Songkroh Volume 1. Bangkok: Supakarnjaron; 1908. (in Thai)
5. Ayurveda College (Komarapat). Phaetsart Songkroh Volume: conserve. Bangkok: Chulalongorn University Publishing; 1992. 311 p. (in Thai)
6. Thai Traditional Medicine Research Institute. Cytotoxicity and anti-oxidation activity of Thai herbs in *Benja Amarit* formula. Bangkok: Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health; 2011. (in Thai)
7. Thai Traditional Medicine Research Institute. Toxicity of Thai herbal recipe: *Benja Amarit*. Bangkok: Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health; 2012. (in Thai)
8. Thai Traditional Medicine Research Institute. Reporting of *Benja Amarit* treatment in Thai traditional and complementary hospital. Bangkok: Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health; 2014. (in Thai)
9. Panyaphu D, Worakunphanich W, Teerachaisakul M, Stienrut P, Nootim P, Banchuen K, et al. Quality control of herbals, Cytotoxicity, Toxicity and Monitoring of *Benja Amarit* treatment in hepatocellular carcinoma patient. Thailand Research Symposium 2016 Proceeding. 2016;1:228-36.
10. Food and Drug Administration, Ministry of Public Health. Manual of Thai Algorithm for evaluation of adverse drug reaction. Bangkok: aksorn graphic and design publishing; 2007. p. 6. (in Thai)
11. Naranjo's algorithm. [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 22]; Available from: <http://part.sopmoei.com/pharm/files/Naranjo.pdf>.
12. Schipper H, Levitt M. Measuring quality of life: Risks and benefits. Cancer treatment reports. 1985;69(10):1115-23.
13. Thongprasert S, Intarapak S, Saengsawang P, Thaikla K. Reliability of the Thai-modified function living index cancer questionnaire version 2 (T-FLIC 2) for the evaluation of quality of life in non-small cell lung cancer patients. J Med Assoc Thai. 2005;88(12):1809-15.
14. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2005;9:191-211.
15. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2010;51(4):1274-83.
16. Wu P, Jean D, Oghenowede E, Edward J M. Traditional Chinese Medicines in the Treatment of Hepatocellular Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2009;28(1):112.