

การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับ: การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2

มณฑกา อีร์ชัยสกุล^{*#}, อนุตม์ ก้วยเจริญพานิชย์[†], นิยม ชีพเจริญรัตน์[‡], ชุติพร ทองบ่อ[‡],
กมลวรรณ บานชื่น[§], วิวรรณ วรกุลพาณิชย์[§], ธวัชชัย กมลธรรม[¶]

^{*} กองสมุนไพรเพื่อเศรษฐกิจ กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข ตำบลตลาดขวัญ

อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

[†] โรงพยาบาลมะเร็งชีวามิตร ตำบลขามใหญ่ อำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี 34000

[‡] โรงพยาบาลโสธร ตำบลตลาดทอง อำเภอเมืองโสธร จังหวัดยโสธร 35000

[§] สำนักงานวิจัยการแพทย์แผนไทย กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข ตำบลตลาดขวัญ

อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

[¶] วิทยาลัยสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา ตำบลบางแก้ว อำเภอเมืองสมุทรสงคราม จังหวัดสมุทรสงคราม 75000

[#] ผู้รับผิดชอบบทความ: monthaka.t@gmail.com

บทคัดย่อ

บทนำและวัตถุประสงค์: โรคมะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ซึ่งปัจจุบันมีการใช้ยาสมุนไพรไทย “เบญจอำมฤตย์” ร่วมรักษาแบบบูรณาการแก่ผู้ป่วยมะเร็งตับโดยแพทย์แผนไทย ณ สถานพยาบาลของรัฐ แต่ยังไม่มียาข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันประสิทธิผลของตำรับยาเบญจอำมฤตย์ การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับ

วิธีการศึกษา: การศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2 แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองทาง ในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่มี Child-Pugh score class A หรือ B ที่ไม่สามารถรับการรักษามาตรฐานได้ โดยใช้อัตราส่วนกลุ่มทดลองที่ได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ต่อกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกที่ 2 ต่อ 1 อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มได้รับขนาดยาตามน้ำหนักตัวตลอดระยะเวลาวิจัย ติดตามผลทั้งสิ้น 5 ครั้ง ทุก 28 วัน เป็นเวลาทั้งหมด 140 วัน ประเมินอัตราการรอดชีวิต อาการทางคลินิก คุณภาพชีวิต (Thai Modified Function Living Index Cancer Questionnaire Version 2 (T-FLIC 2)) วิเคราะห์ผลแบบ Intention to treat (ITT) ด้วยสถิติ Kaplan-Meier method, log-rank test, Cox proportional hazard model, Mann Whitney U Test, Chi-square test หรือ Fisher's exact test, Generalized Estimating Equations (GEE) หรือ Multi-level model (Mixed model) ด้วยโปรแกรม STATA version 14

ผลการศึกษา: พบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัย 45 ราย (จาก 81 ราย; อัตราส่วน 32:13) ที่อยู่ในกระบวนการทดลองจนจบ เมื่อสิ้นสุดการศึกษา (12 เดือน) มีผู้เข้าร่วมวิจัย 40 รายเสียชีวิต (88.89%) แบ่งเป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 100) และกลุ่มทดลองจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 84.38) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มพบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกัน (crude hazard ratio (HR) = 0.67, 95% CI = 0.34-1.31)

อภิปรายผล: เมื่อปรับตัวแปรที่มีอิทธิพลคือ เพศ, อายุ, ขนาดก้อนมะเร็ง, อาการสำคัญ และระดับ Alpha-fetoprotein (AFP) พบว่า สารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์เป็นปัจจัยป้องกันการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR = 0.25, 95% CI = 0.06-0.97, p -value = 0.046) ทั้งนี้ยังพบว่าอาการท้องอืด (HR = 3.54, 95% CI = 1.017-11.71, p -value = 0.046) เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับ อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของคุณภาพชีวิตในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้สารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ: การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า สารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์เป็นปัจจัยหนึ่งที่ช่วยลดการตายของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับได้

คำสำคัญ: ตำรับยาเบญจอำมฤตย์, สารสกัด, มะเร็งเซลล์ตับ, ประสิทธิภาพ, อัตราการรอดชีวิต

Efficacy and Safety of Thai Traditional Medicine Formula “Benja Amarit” Extract in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Clinical Trial Phase II

Monthaka Teerachaisakul^{*#}, Thanut Kuaychareonpanich[†], Niyom Cheepcharoenrat[‡], Chuleeporn Thongbor[‡], Kamonwam Bancheun[§], Wiwan Worakunphanich^{*}, Thavatchai Kamoltham[¶]

^{*} Division of Herb for Economy, Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, Talat Khwan, Mueang District, Nonthaburi 11000, Thailand.

[†] Chiwamitra Cancer Hospital, Kham Yai, Mueang District, Ubon Ratchathani 34000, Thailand.

[‡] Yasothon Hospital, Tat Thong, Mueang District, Yasothon 35000, Thailand.

[§] Thai Traditional Medicine Research Institute, Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, Talat Khwan, Mueang District, Nonthaburi 11000, Thailand.

[¶] College of Allied Health Sciences, Suan Sunandha Rajabhat University, Bang Kaeo, Mueang District, Samut Songkhram 75000, Thailand.

[#] Corresponding author: monthaka.t@gmail.com

Abstract

Introduction and Objective: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major life-threatening disease affecting human health worldwide including Thailand. “Benja Amarit” (BJA) is a Thai herbal medicine formula for HCC patients available in state health-care facilities. Nevertheless, clinical evidence to support the efficacy of BJA extract for HCC treatment is still lacking. This study aimed to explore the efficacy of BJA extract on the survival rate of patients with HCC.

Methods: A double-blind randomized controlled trial was conducted in HCC patients with Child-Pugh class A or B, who could not receive standard treatment. We used the case (BJA group) to control (placebo group) ratio of 2:1. Both groups received doses of treatment depending on body weight throughout the study. One-year survival, hazards ratios, alpha fetoprotein (AFP) levels, and the quality of life (QoL) of the patients were evaluated. Clinical outcomes were evaluated every 28 days for five times. An intention-to-treat analysis was used. Kaplan-Meier, log-rank test, Cox proportional hazard model, Chi square or Fisher’s exact test, Mann Whitney U test, and Generalized Estimating Equations (GEE) or Multilevel model (mixed model) were performed using STATA version 14.

Results: Of all 81 HCC patients, 45 participated initially in the study (32 in BJA group and 13 in control

group). By the end of the 12-month study period, there had been 40 deaths (88.9% of all participants): 13 (100%) in the control group and 27 (84.4%) in the BJA group. Based on a comparison between the two groups, their survival rates were not different [crude hazard ratio (HR) = 0.67, 95% CI = 0.34–1.31].

Discussion: A significant HCC death prevention in the BJA group was observed with multivariate adjustments for sex, age, tumor sizes, major symptoms and AFP levels (HR = 0.25, 95% CI = 0.06–0.97, p -value = 0.046). Moreover, flatulence (HR = 3.54, 95% CI = 1.017–11.71, p -value = 0.046) was also found to be another factor increasing the risk of HCC deaths. However, no significant difference of QoL between the two groups was detected, nor were serious adverse events (AEs) reported in the BJA group.

Conclusion and Recommendation: This study on BJA treatment indicates that BJA extract is a factor for decreasing mortality in HCC patients.

Key words: traditional medicine formula; Benja Amarit; extract; hepatocellular carcinoma; efficacy; survival rate

บทนำและวัตถุประสงค์

โรคมะเร็งตับเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของมะเร็งในคนไทยทั้งเพศชายและเพศหญิง^[1] โดยพบอัตราการตายของโรคมะเร็งตับอยู่ที่ 21.5 คนต่อประชากร 100,000 คน^[2] โรคมะเร็งตับมักเกิดในคนอายุ 30-70 ปี พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงประมาณ 2-3 เท่า โรคมะเร็งตับที่พบมากมี 2 ชนิดคือโรคมะเร็งของเซลล์ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดี โดย โรคมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma: HCC) เป็นชนิดที่พบได้เป็นส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 75-80 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับทั้งหมด ซึ่งมักพบในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี (ทั้งที่เป็นพาหะและเป็นโรคตับอักเสбреื้อรัง), ผู้ป่วยตับแข็ง, ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์จัด และผู้ที่มีประวัติบริโภคในครอบครัวเป็นโรคมะเร็งเซลล์ตับ^[2] โดยผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ไม่ได้รับการรักษามีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 2 ปี อยู่ที่ร้อยละ 17.5 และร้อยละ 7.3 ตามลำดับ^[3]

ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยมะเร็งไม่น้อยกว่าร้อยละ 40 มีการใช้และเคยใช้การแพทย์ดั้งเดิมและการแพทย์ทางเลือกในการรักษามะเร็ง แสดงให้เห็นพัฒนาการ

และความต้องการการใช้ประโยชน์จากการแพทย์ดั้งเดิมและการแพทย์ทางเลือกในผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มมากขึ้น^[4] มีรายงานการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเกี่ยวกับการใช้การแพทย์แผนจีนในการรักษาโรคมะเร็งเซลล์ตับ^[5] โดยเป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกทั้งสิ้น 45 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งทั้งสิ้น 3,236 คน พบว่าการใช้การแพทย์แผนจีนในการรักษาโรคมะเร็งเซลล์ตับมีแนวโน้มของอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้น แต่คุณภาพของงานวิจัยยังด้อยอยู่ ส่วนในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งมีการใช้การรักษาด้วยการแพทย์แผนไทย การแพทย์ทางเลือก รวมถึงสมุนไพรอย่างแพร่หลาย ซึ่งการเกิดโรคมะเร็งตับตามศาสตร์การแพทย์แผนไทยอาจเกิดจากพฤติกรรมและอารมณ์ต่าง ๆ ที่ทำให้ธาตุแปรปรวน จากการขับพิษตกค้างในวัยเด็กไม่หมดจากโรคภัยบางชนิด จากไข้พิษ ไข้กาฬ จากอุทราโรค และจากอดิสาร^[6] อาการที่แสดงถึงปัญหาเกี่ยวกับตับซึ่งแพทย์แผนไทยชักถามอย่างเฉพาะเจาะจง คือ ปวดท้อง ลมตื้อขึ้นเหมือนกรดไหลย้อน ไข้ต่ำ ๆ ท้องอืดเพื่อนอนไม่หลับ ตัวเหลือง ตาเหลือง เบื่ออาหาร ท้องผูก

รวมถึงกลิ่นอุจจาระ^[6]

ตำรับยาเบญจอำมฤตย์เป็นยาตามองค์ความรู้ดั้งเดิมของประเทศไทย ที่มีการบันทึกและระบุหลักฐานไว้ในตำราแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์จากหลักฐานตัวอักษรปรากฏชื่อยาเบญจอำมฤตย์อยู่ใน 2 คัมภีร์คือ คัมภีร์ธาตุบรรจบและคัมภีร์ปฐมจินตามีส่วนประกอบของสมุนไพร 9 ชนิด คือ มหาหิงคุ์ รงทอง ยาดำบริสุทธ์ มะกรูด ดีปลี พริกไทย ขิง รากหนวด และดีเกลือ^[7-8] เบญจอำมฤตย์เป็นยารู ขอบ่งใช้ตามตำราเดิมระบุว่าใช้ฟอกอุจจาระให้สิ้นโทษ สรรพคุณยาเบญจอำมฤตย์ที่ว่าชำระเสียให้สิ้นนั้นเป็นการเอาพิษออกจากตับ^[9]

ปัจจุบันตำรับยาเบญจอำมฤตย์ถูกนำไปใช้ในโรงพยาบาลด้านการแพทย์แผนไทยหลายแห่งทั่วประเทศ^[10] ในปี พ.ศ. 2558 มีรายงานการรักษาผู้ป่วยด้วยยาเบญจอำมฤตย์ของโรงพยาบาลการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ผสมผสานในผู้ป่วยจำนวน 98 ราย พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 21.4 มีชีวิตอยู่ได้มากกว่า 9 เดือน โดยในการศึกษาไม่ได้ควบคุมปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการมีชีวิตที่ยาว มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง^[11] นอกจากนี้ยังมีรายงานติดตามผลการรักษาโรคมะเร็งเซลล์ตับโดยใช้ยาเบญจอำมฤตย์ตามศาสตร์การแพทย์แผนไทยในโรงพยาบาลของรัฐ 6 แห่งทั่วประเทศจำนวน 89 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นคือ มีความสุขสบายขึ้น อาการอึดแน่นท้อง และอาการท้องผูกลดลง ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหาร รวมทั้งนอนหลับได้ดีขึ้น และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในผู้ป่วยทุกราย^[12] อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาวิจัยที่เป็นการทดลองทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา

อัตราการรอดชีวิต (survival rate) และประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์เปรียบเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ได้รับยาหลอก ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะนำไปสู่การพัฒนาเป็นยาและผลิตภัณฑ์เพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเซลล์ตับของประเทศต่อไป

ระเบียบวิธีศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ปกปิดทั้งผู้ป่วยและผู้ให้การรักษา (double-blinded, randomized controlled trial) เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์และยาหลอก ในโรงพยาบาล 3 แห่งคือ โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี, โรงพยาบาลโสธร จังหวัดโสธร และ โรงพยาบาลชีวาเมิตรา จังหวัดอุบลราชธานี ดำเนินการศึกษาระหว่างเดือนกรกฎาคม 2560-มกราคม 2565 โดยการศึกษาครั้งนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข เลขที่ 01-2560

1. วัสดุ

1.1 ตำรับยาที่ใช้ในการศึกษา

ตำรับยาที่ใช้ในการศึกษานี้คือ ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ประกอบด้วยสมุนไพรและธาตุวัตถุ 9 ชนิด คือ ขิงแห้ง ดีปลี พริกไทยดำ มะกรูด รากหนวด ดีเกลือ ยาดำ รงทอง และมหาหิงคุ์ ในรูปแบบแคปซูล สารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ด้วยเทคนิค freeze

dry บรรจุน้ำหนักผงสารสกัดปริมาณ 25 มก. ต่อแคปซูล เตรียมโดย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ผ่านการตรวจวิเคราะห์การปนเปื้อนโลหะหนักตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก และมีการควบคุมคุณภาพมาตรฐานสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ด้วยวิธี gas chromatography

1.2 กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

การศึกษานี้ดำเนินการศึกษาในผู้เข้าร่วมวิจัยโรคมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ที่มีการยืนยันจากผลทางพยาธิวิทยา ผลทางรังสีวินิจฉัย และผลการวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับ โดยมี Child-Pugh score class A หรือ class B ที่ไม่สามารถรับการรักษามาตรฐานได้ โดยแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง หมายถึง ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับแคปซูลสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ และกลุ่มควบคุม หมายถึง ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งเป็นการดำเนินการทดลองร่วมกับการให้การรักษามาตรฐานคือการรักษาแบบประคับประคอง กลุ่มประชากรคำนวณโดยใช้โปรแกรม Cox's Proportional Hazards Model Superiority by a Margin Analysis^[13-14] โดยกำหนดอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มควบคุม (กรณีไม่สามารถรับการรักษามาตรฐานได้) มีอัตราการรอดที่ร้อยละ 20 และกำหนดอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ที่ระดับร้อยละ 40 พร้อมทั้งกำหนดสัดส่วนจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มทดลองต่อกลุ่มควบคุมในอัตรา 2 ต่อ 1 รวมกับจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่คาดว่าจะหายไปต่อตัวร้อยละ 10 คำนวณได้กลุ่มประชากรที่ศึกษาทั้งหมด 81 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 54 คน และกลุ่มควบคุม 27 คน

เกณฑ์คัดเข้าผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษานี้คือ

1) ผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์

แผนปัจจุบันระบุว่าเป็นมะเร็งตับ (HCC) โดยมี Child-Pugh score class A หรือ class B, 2) ผู้ป่วยไม่สามารถรับการรักษามาตรฐานได้, 3) ผู้ป่วยหยุดได้รับรังสีรักษา ยาเคมีบำบัด ยาแผนโบราณ และอาหารเสริมอื่น ๆ ไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์, 4) ผู้ป่วยมีคะแนนสภาวะทางกาย (Zubrod-ECOG-WHO score) อยู่ระหว่าง 0-2, 5) ผู้ป่วยมีการทำงานระบบเลือด การทำงานของตับ ไต และหัวใจปกติ, 6) ผู้ป่วยได้รับการประเมินจากแพทย์แผนปัจจุบันว่าจะยังคงมีชีวิตอยู่ต่อไปอย่างน้อย 5 เดือนขึ้นไป และ 7) ผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติรุนแรงทั้งภาวะทางกายและจิตประสาทสามารถสื่อสารได้และยินดีเข้าร่วมการศึกษา

1.3 เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล

ส่วนที่ 1 แบบเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัย ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐาน ประวัติการรักษา การตรวจร่างกาย ยาที่ใช้ร่วมในการรักษา ความร่วมมือในการใช้ยา

ส่วนที่ 2 แบบประเมินประสิทธิผล (efficacy) ประกอบด้วย ข้อมูลการเสียชีวิต การตรวจ tumor marker เพื่อวัดระดับค่า alpha-fetoprotein (AFP) การตรวจรังสีวินิจฉัยเพื่อวัดขนาดของเซลล์มะเร็ง และประเมิน Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Criteria

ส่วนที่ 3 การประเมินความปลอดภัย (safety) ประกอบด้วย การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจค่าการทำงานของระบบเลือด (hemoglobin, hematocrit, and platelet count) การทำงานของตับ ไต หัวใจ และหากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events, AE) จะใช้แบบประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยใช้เกณฑ์ thai algorithm

ส่วนที่ 4 การประเมินคุณภาพชีวิต (quality of life) ใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิต: Thai Modi-

fied Function Living Index Cancer Questionnaire Version 2 (T-FLIC 2) สร้างโดยชิปเปอร์และคณะ^[15] ได้รับการแปลเป็นภาษาไทยโดยสุมิตรา ทองประเสริฐ และคณะ^[16] เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินภาวะการทำหน้าที่มีข้อคำถามทั้งหมด 22 ข้อ มีคะแนนเต็ม 66 คะแนน เป็นการประเมินความผาสุกด้านร่างกาย สภาพจิตใจและการปฏิสัมพันธ์ภายในครอบครัวและสังคม แบ่งคำตอบเป็น 4 ระดับ คือ แย่ (bad) ปานกลาง (intermediate) ดี (good) ดีมาก (very good)

2. วิธีการศึกษา

ผู้ช่วยนักวิจัยชี้แจงแนะนำโครงการศึกษาแก่ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าโครงการ หากยินดีเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยลงนามให้ความยินยอมที่เข้าร่วมในโครงการศึกษา จากนั้นกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับรหัสระบุตัวผู้เข้าร่วมวิจัยเรียงตามลำดับ ผู้ให้การรักษาและผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ทราบว่ใครอยู่กลุ่มใด ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มได้รับยาตามขนาดน้ำหนักตัวตลอดระยะเวลาวิจัย (Table 1) ผู้ผลิตจัดส่งชุดแคปซูลสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์และยาหลอกพร้อมกำหนดรหัสระบุผู้เข้าร่วมวิจัยพร้อมรหัสยาให้คณะผู้วิจัย ณ โรงพยาบาล โดยรหัสยาถูกปกปิดทั้งสองทางจน

สิ้นสุดการศึกษา ซึ่งแคปซูลสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์และยาหลอกได้ผลิตให้มีลักษณะ สี และขนาดแคปซูลไม่แตกต่างกัน โดยรหัสยาถูกเปิดเมื่อเสร็จสิ้นการศึกษาพร้อมลงบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยครบตามเป้าหมาย กำหนดรหัสระบุตัวผู้เข้าร่วมวิจัยตรงกันกับรหัสยาวิจัยโดยวิธีการสุ่ม randomized, double blinded, placebo-controlled trial โดยใช้เทคนิค mixed permuted block of 2 and 4 ในการจัดทำ randomized schedule ซึ่งดำเนินการโดยคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับแคปซูลสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ 54 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 27 คน ได้รับการติดตามและประเมินผลเป็นระยะเวลา 140 วัน โดยแบ่งเป็น 3 ระยะ คือ 1) ระยะขจัดยาเก่าออก (washout period) คือช่วงวันแรก ถึงวันที่ 28 ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาหลอก เพื่อให้ร่างกายขจัดยาที่ผู้ป่วยเคยใช้ออกจากร่างกาย เช่น ยาเบญจอำมฤตย์ ยาสมุนไพร อาหารเสริม หรือการรักษาทางเลือกอื่น ๆ ซึ่งอาจรบกวนการแปลผลการศึกษา ก่อนการให้ยาในโครงการวิจัย, 2) ระยะทดลอง คือ วันที่ 29 ถึงวันที่ 112 ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม จะได้รับยาตามรหัสระบุตัวผู้ป่วย โดยจะได้รับยาตามน้ำหนักตัว เป็น

Table 1 Dosage of the Benja Amarit Extract per body weight of the participants in the study

Body weight (kg)	Dosage of the Benja Amarit Extract
< 30	50 mg per day (Take 1 capsule in the morning and 1 capsule in the evening)
31-45	75 mg per day (Take 2 capsules in the morning and 1 capsule in the evening)
46-60	100 mg per day (Take 2 capsules in the morning and 2 capsules in the evening)
61-75	125 mg per day (Take 3 capsules in the morning and 2 capsules in the evening)
> 75	150 mg per day (Take 3 capsules in the morning and 3 capsules in the evening)

เวลาทั้งสิ้น 84 วัน และ 3) ระยะหยุดยาคือ วันที่ 113 ถึงวันที่ 140 โดยผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาหลอกเป็นเวลาอีก 28 วัน ตลอดการศึกษามีการติดตามประเมินผลทั้งสิ้นจำนวน 6 ครั้ง ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ทำงานระบบเลือด การทำงานของตับ ไต

หัวใจ และตรวจ AFP จำนวน 6 ครั้ง คือ ครั้งที่ 1 (day 0), ครั้งที่ 2 (day 28), ครั้งที่ 3 (day 56), ครั้งที่ 4 (day 84), ครั้งที่ 5 (day 112), และ ครั้งที่ 6 (day 140) และติดตามผู้ป่วยจนครบ 12 เดือน แผนภาพขั้นตอนการศึกษา (Figure 1)

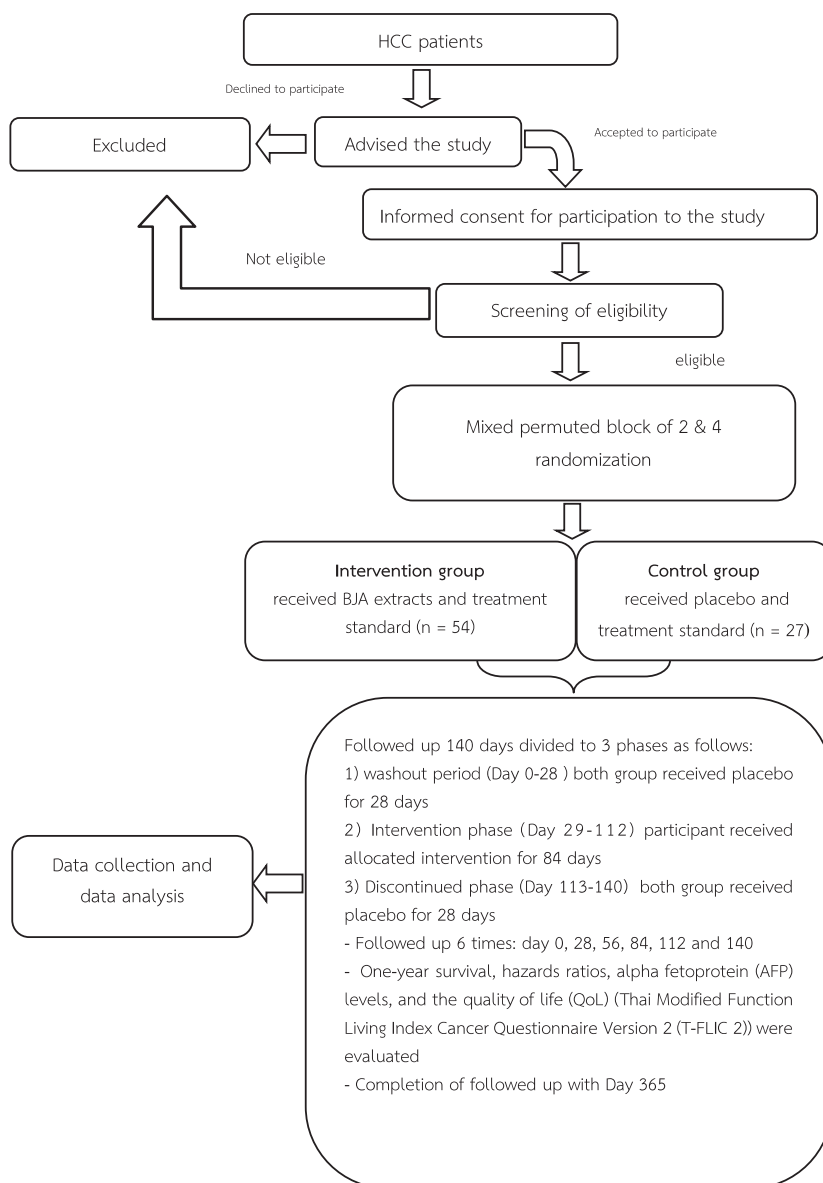


Figure 1 CONSORT diagram for patient recruitment and follow-up

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยวิธีแจกแจงความถี่และร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติเชิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่ม เช่น *t*-test, Chi-square test หรือ Fisher's exact test, Generalized Estimating Equations (GEE) หรือ Multi-level model (Mixed model) ส่วนการวิเคราะห์ Median survival time ระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตยรูปแบบแคปซูลและกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) และ Kaplan-Meier method และใช้สถิติ log-rank test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้ง 2 กลุ่ม และใช้สถิติ Cox proportional hazard model เพื่อหาโอกาสของการรอดชีวิตของกลุ่มทดลองเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยนำเสนอค่า hazard ratio (HR) และช่วงเชื่อมั่นที่ 95% โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ p -value < 0.05 วิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention to treat การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม STATA version 14.0

ผลการศึกษา

การศึกษาค้นคว้านี้มีผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับที่ร่วมโครงการทั้งหมด 81 ราย ถูกสุ่มแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มทดลองที่ได้รับแคปซูลสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย จำนวน 54 ราย กลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก จำนวน 27 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษามีผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับที่สามารถติดตามผลการรักษาได้จำนวนทั้งสิ้น 45 ราย โดยอยู่ในกลุ่มทดลอง จำนวน 32 รายและกลุ่มควบคุม จำนวน 13 ราย

ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย 58.03 ± 9.09 และ 52.15 ± 7.49 ปี ตามลำดับ ส่วนใหญ่เป็นเพศชายร้อยละ 78.12 และ 84.62 ตามลำดับ ดัชนีมวลกายที่ 22.07 ± 4.27 และ 22.57 ± 2.81 กก./ตร.ม. ส่วนใหญ่ไม่มีประวัติการเป็นโรคตับร้อยละ 56.25 และ 76.92 ตามลำดับ ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ร้อยละ 81.25 และ 69.23 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป สัญญาณชีพ และผลทางห้องปฏิบัติการของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value > 0.05) (Table 2)

ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งตับระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม เมื่อจำแนกตามอาการแสดงสำคัญ สภาวะของผู้ป่วย [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score] ขนาดเนื้องอกตาม RECIST Criteria และการเปลี่ยนแปลงของระดับ AFP พบว่า ส่วนใหญ่มีอาการท้องอืดร้อยละ 56.25 และ 61.54 ตามลำดับ มีระดับ VAS ที่ 2.59 ± 2.78 และ 2.23 ± 0.55 ตามลำดับ ขนาดเนื้องอก ส่วนใหญ่มีขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 5 ซม. ร้อยละ 50.00 และ 76.92 ตามลำดับ สารบ่งชี้มะเร็ง ทั้งสองกลุ่มมีระดับ AFP มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ร้อยละ 46.88 และ 38.46 ตามลำดับ สภาวะของผู้ป่วย (ECOG score) กลุ่มทดลองส่วนใหญ่อยู่ในระดับ 1 (ผู้ป่วยปฏิบัติกิจกรรมได้ตามปกติ มีอาการแสดงของโรคเล็กน้อย) ร้อยละ 56.25 กลุ่มควบคุมส่วนใหญ่อยู่ในระดับ 0 (ผู้ป่วยสามารถปฏิบัติงานได้ตามปกติ ไม่มีอาการของโรค) ร้อยละ 69.23 เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งตับของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสอง

กลุ่ม พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value > 0.05) (Table 2)

Table 2 Baseline characteristics of intervention and control groups (n = 45)

Variables	Control group (n = 13)	Intervention group (n = 32)	p-values
Age (years), Mean $\pm$ SD	52.15 $\pm$ 7.49	58.03 $\pm$ 9.09	0.07 [†]
Male, n (%)	11 (84.62)	25 (78.12)	1.00 [†]
History of liver disease, n (%)			
Yes	2 (15.38)	5 (15.62)	0.36 [†]
Alcohol, n (%)			
Yes	9 (69.23)	26 (81.25)	0.44 [†]
BMI, Mean $\pm$ SD	22.57 $\pm$ 2.81	22.07 $\pm$ 4.27	0.24 [†]
Body temperature ($^{\circ}$ C), Mean $\pm$ SD	36.56 $\pm$ 0.56	36.45 $\pm$ 0.38	0.15 [†]
Pulse rate (per min), Mean $\pm$ SD	82.46 $\pm$ 13.85	82.31 $\pm$ 11.77	0.98 [†]
Respiratory rate (breaths/min), Mean $\pm$ SD	19.69 $\pm$ 0.75	20.06 $\pm$ 0.80	0.11 [†]
Blood pressure, Mean $\pm$ SD			
systolic (mm Hg)	121.92 $\pm$ 14.64	117.03 $\pm$ 17.37	0.38 [†]
diastolic (mm Hg)	77.84 $\pm$ 10.16	73.78 $\pm$ 11.96	
Blood chemistry, Mean $\pm$ SD			
Hemoglobin (g/dl)	11.92 $\pm$ 2.49	10.64 $\pm$ 2.50	0.24 [†]
Hematocrit (%)	35.91 $\pm$ 7.10	33.22 $\pm$ 5.54	0.31 [†]
Platelet Count (mm ³)	245,538.50 $\pm$	199,354.80 $\pm$	
	156,731.50	11,0846	0.31 [†]
BUN (mg%)	12.93 $\pm$ 4.92	11.58 $\pm$ 5.06	0.33 [†]
Serum Creatinine (mg%)	0.84 $\pm$ 0.18	0.96 $\pm$ 0.54	0.40 [†]
eGFR	96.48 $\pm$ 19.26	88.25 $\pm$ 16.14	0.06 [†]
Total Bilirubin (U/L)	2.025 $\pm$ 1.77	2.57 $\pm$ 3.10	0.56 [†]
Direct Bilirubin (mg%)	1.12 $\pm$ 1.44	1.14 $\pm$ 1.84	0.97 [†]
ALP (U/L)	248.66 $\pm$ 188.01	219.28 $\pm$ 136.48	0.57 [†]
AST (U/L)	119.09 $\pm$ 71.04	131.31 $\pm$ 109.25	0.87 [†]
ALT (U/L)	72.81 $\pm$ 45.99	72.81 $\pm$ 77.85	0.48 [†]
Present Complaints			
Dyspepsia (VAS), Mean $\pm$ SD	2.23 $\pm$ 0.55	2.59 $\pm$ 2.78	0.82 [†]
Appetite loss (VAS), Mean $\pm$ SD	1.38 $\pm$ 2.02	1.31 $\pm$ 2.66	0.48 [†]
Fatigue (VAS), Mean $\pm$ SD	2.69 $\pm$ 2.56	2.96 $\pm$ 3.35	0.75 [†]

Table 2 (cont.) Baseline characteristics of intervention and control groups (n = 45)

Variables	Control group (n = 13)	Intervention group (n = 32)	p-values
Excretion, n (%)			
every day	12 (92.31)	30 (93.75)	0.34 [†]
Sleep, n (%)			
normal	11 (84.62)	19 (59.38)	0.16 [†]
ECOG score, n (%)			
0			
1	9 (69.23)		
4 (30.77)	14 (43.75)		
18 (56.25)	0.19 [†]		
Tumor size (cm) (Tumor-related indicators), n (%)			
< 5	2 (15.38)	9 (28.12)	0.28 [†]
≥ 5	26 (57.78)	10 (76.92)	
AFP (ng/ml), n (%)			
< 400	4 (30.77)	9 (28.12)	0.91 [†]
≥ 400	20 (44.44)	5 (38.46)	

[†]Chi-square test หรือ Fisher's exact test, [‡]Mann Whitney U Test

SD = standard deviation; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; eGFR = Estimated Glomerular Filtration Rate. ECOG = Zubrod-ECOG-WHO performance status; AFP = alpha-fetoprotein.

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของสารสกัด ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ต่ออาการแสดงทาง คลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับ โรคมะเร็งตับ

เมื่อประเมินผลการตอบสนองของผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับต่อสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ด้วยการประเมินอาการแสดงสำคัญ สภาวะของผู้ป่วย (ECOG score) ขนาดเนื้องอกตาม RECIST criteria และการเปลี่ยนแปลงของระดับ AFP เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับทั้งสองกลุ่ม หลังเข้าร่วมการวิจัยในวันที่ 28, 56, 84, 112 และ 140 พบว่า สภาวะของผู้ป่วย (ECOG score) กลุ่มทดลอง

และกลุ่มควบคุมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.04$) และขนาดเนื้องอกกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) อาการแสดงสำคัญ อาทิ อาการท้องอืด แน่นท้อง อาการเบื่ออาหาร อาการอ่อนเพลีย การขับถ่าย การนอนหลับ ไม่แตกต่างกัน รวมถึงระดับ AFP ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน ($p = 0.16$) อย่างไรก็ตามระดับ AFP ซึ่งเป็นสารบ่งชี้มะเร็งของกลุ่มทดลองมีแนวโน้มลดลง (Table 3) ด้านการประเมินความปลอดภัยของสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious AE)

Table 3 Comparison of clinical aspects of HCC between intervention and control groups on days 28, 56, 84, 112, and 140

Clinical sign	Control group					Intervention group					p-values
	Day 28	Day 56	Day 84	Day 112	Day 140	Day 28	Day 56	Day 84	Day 112	Day 140	
	n = 13	n = 8	n = 7	n = 4	n = 1	n = 32	n = 21	n = 14	n = 9	n = 5	
Present Complaints											
Dyspepsia (VAS)	3.92 ± 3.09	7.17 ± 2.84	6.33 ± 1.53	6.00 ± 2.83	0	2.72 ± 3.38	5.05 ± 3.27	3.89 ± 2.62	3.43 ± 3.46	2.50 ± 2.89	0.83 [†]
Appetite loss (VAS)	1.67 ± 2.64	2.75 ± 2.21	4.00 ± 5.66	0	0	2.00 ± 3.44	2.92 ± 3.37	2.25 ± 3.41	3.00 ± 4.12	1.67 ± 2.89	0.93 [†]
Fatigue (VAS)	4.00 ± 2.89	5.50 ± 3.316	6.00 ± 1.73	6.00 ± 1.41	0	4.33 ± 2.73	4.71 ± 2.82	4.80 ± 3.22	3.28 ± 3.25	3.50 ± 4.12	0.32 [†]
Excretion											
every day	12 (92.31)	8 (100.00)	6 (85.71)	4 (100.00)	1 (100.00)	24 (75.00)	17 (80.95)	12 (85.71)	7 (77.78)	5 (100.00)	0.29 [†]
2–3 times a day	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (14.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (18.75)	2 (9.52)	2 (14.29)	2 (22.22)	0 (0.00)	
more than 3 days	1 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (6.25)	2 (9.52)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Sleep											
Normal	10 (76.92)	5 (62.50)	3 (42.86)	2 (50.00)	1 (100.00)	23 (71.88)	11 (52.38)	9 (64.29)	7 (77.78)	4 (80.00)	0.70 [†]
Abnormal	3 (23.08)	3 (37.50)	4 (57.14)	2 (50.00)	0 (0.00)	9 (28.12)	10 (47.62)	5 (35.71)	2 (22.22)	1 (20.00)	
ECOG score, n (%)											
0	5 (71.43)	3 (37.50)	3 (75.00)	2 (66.67)	0 (0.00)	2 (13.33)	3 (14.29)	1 (14.29)	3 (50.00)	2 (100.00)	0.04 [‡]
1	0 (0.00)	1 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	0 (0.00)	2 (13.33)	1 (4.76)	1 (14.29)	2 (33.33)	0 (0.00)	
Tumor size (cm) (Tumor-related indicators), n (%)											
< 5	6 (100.00)	5 (100.00)	3 (100.00)	3 (100.00)	0 (0.00)	3 (42.86)	2 (50.00)	3 (75.00)	1 (50.00)	2 (100.00)	0.02 [‡]
≥ 5	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (57.14)	2 (50.00)	1 (25.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	
AFP (ng/ml), n (%)											
n	12	8	6	4	0	22	17	11	9	5	0.16 [†]
< 400	3 (25.00)	2 (25.00)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (40.91)	8 (47.06)	5 (45.45)	5 (55.56)	3 (60.00)	
≥ 400	9 (75.00)	6 (75.00)	5 (83.33)	4 (100.00)	0 (0.00)	13 (59.09)	9 (52.94)	6 (54.55)	4 (44.44)	2 (40.00)	

[†] Multi-level model (Mixed model), [‡] Generalized Estimating Equations (GEE)

อัตราการรอดชีวิต (survival rate)

เมื่อเปรียบเทียบ Kaplan-Meier survival curve ระหว่างสองกลุ่ม (Figure 2) พบว่า กลุ่มทดลองมีระยะเวลาที่ยังมีผู้ป่วยรอดชีวิตอยู่ร้อยละ 50 (median survival time) เท่ากับ 93 วัน ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีระยะเวลายังมีผู้ป่วยรอดชีวิตอยู่ร้อยละ 50 เท่ากับ 103 วัน แต่แนวโน้มอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ตลอดช่วงเวลากการศึกษา ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมนั้นไม่แตกต่างกัน (p -value = 0.24)

เมื่อติดตามระยะเวลา 12 เดือน ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 9,171 คน-วัน (person-time) พบว่ามีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับเสียชีวิตรวม 40 คน (ร้อยละ 88.89) โดยเป็นกลุ่มควบคุม จำนวน 13 คน (ร้อยละ 100.00) เป็นกลุ่มทดลอง 27 คน (ร้อยละ 84.38) และมีผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับในกลุ่มทดลองไม่เสียชีวิตเมื่อสิ้นสุดการศึกษาจำนวน 5 คน จากการวิเคราะห์ Cox regression พบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับกลุ่ม

ทดลองและกลุ่มควบคุมมีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน (crude HR = 0.67, 95%CI: 0.34-1.31) ขณะที่เมื่อควบคุมปัจจัยเพศ อายุ ขนาดของเนื้องอก อาการแสดงสำคัญ และระดับ AFP พบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับกลุ่มทดลองมีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของโรคมะเร็งตับเป็น 0.25 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (adjusted HR = 0.25, 95%CI: 0.06-0.97, p -value = 0.046) กล่าวคือ การได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์อาจเป็นปัจจัยป้องกันการเสียชีวิต

เมื่อศึกษาถึงปัจจัยต่าง ๆ เช่น ปัจจัยเพศ อายุ ขนาดของเนื้องอก ระดับ AFP อาการแสดงสำคัญ ที่อาจส่งผลต่ออัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับ พบว่า เมื่อควบคุมปัจจัยวิธีการรักษา อายุ ขนาดของเนื้องอก ระดับ AFP อาการแสดงสำคัญ พบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการท้องอืดมีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของโรคมะเร็งตับเป็น 3.54 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการท้องอืด (95%CI: 1.07-11.71) (Table 4)

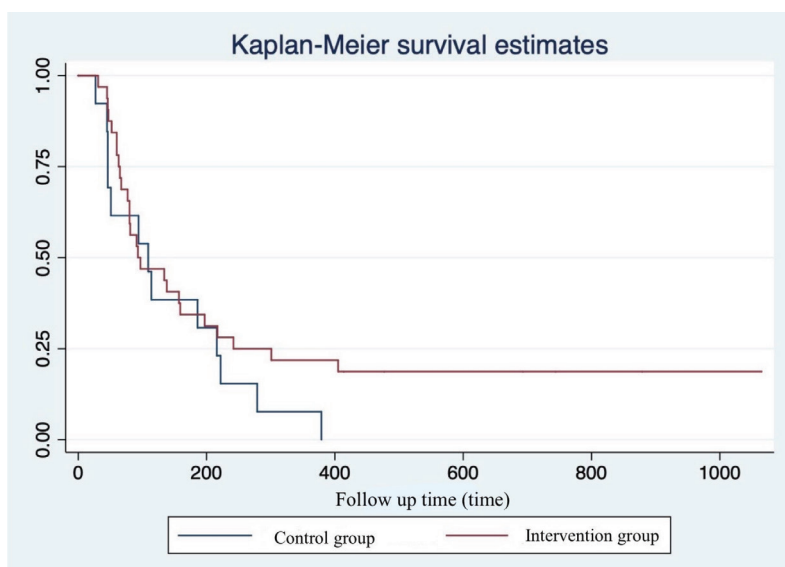


Figure 2 Kaplan-Meier survival curve in intervention and control groups (Log-rank test, p -value = 0.24)

Table 4 Hazard ratio of Hepatocellular Carcinoma patient between intervention and control groups

Clinical sign/factors related to HCC	Hazard ratio (95%CI)			
	Crude	p-values [†]	Adjusted	p-values [†]
Age (years)	0.96 (0.93-0.99)	0.03	0.98 (0.90-1.08)	0.81
Gender				
Male	1.00		1.00	
Female	0.74 (0.32-1.70)	0.48	0.33 (0.08-1.41)	0.14
Chief complaint				
Dyspepsia				
No	1.00		1.00	0.04
Yes	2.16 (1.11-4.21)	0.02	3.54 (1.07-11.71)	
Appetite loss				
No	1.00		1.00	0.38
Yes	0.98 (0.52-5.69)	0.97	1.71 (0.52-5.69)	
Fatigue				
Yes	1.00		1.00	0.44
No	2.04 (1.06-3.93)	0.03	1.70 (0.44-6.54)	
Excretion				
every day.	1.00		1.00	
2-3 times a day	5.46 (1.22-24.52)	0.03	13.02 (0.64-267.16)	0.09
more than 3 days	7.85 (0.93-65.99)	0.06	44.24 (0.79-2455.28)	0.06
Sleeping				
Normal	1.00		1.00	
Abnormal	1.96 (1.01-3.79)	0.05	2.34 (0.50-10.98)	0.28
Tumor size (cm) (Tumor-related indicators)				
< 5	1.00		1.00	
≥ 5	0.39 (0.16-0.92)	0.03	1.07 (0.26-4.46)	0.92
AFP (ng/ml)				
< 400	1.00		1.00	
≥ 400	1.00 (0.99-1.00)	0.06	1.00 (1.00-1.00)	< 0.01

[†] Cox regression

คุณภาพชีวิต (quality of life)

เมื่อประเมินคะแนนคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบประเมิน T-FLIC version 2 และประเมินเวลาที่ติดตามร่วมด้วย เนื่องจากระยะเวลาที่เปลี่ยนแปลงมีผลต่อคะแนนคุณภาพชีวิต (interaction time) พบ

ว่าคะแนนคุณภาพชีวิตระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ครั้งที่ 1-6 (day 0-140) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value > 0.05) (Table 5)

Table 5 Comparison between intervention and control groups on quality of life

Follow up (Day)	QOL Mean $\pm$ SD				p -values [†]
	n	Control group	n	Intervention group	
1 (Day 0)	13	49.69 $\pm$ 11.04	32	47.25 $\pm$ 8.98	0.47
2 (Day 28)	13	46.69 $\pm$ 11.04	31	45.00 $\pm$ 13.69	0.18
3 (Day 56)	8	52.62 $\pm$ 10.44	21	44.09 $\pm$ 9.94	0.08
4 (Day 84)	7	49.28 $\pm$ 15.76	14	47.78 $\pm$ 8.51	0.85
5 (Day 112)	4	50.50 $\pm$ 8.02	9	48.00 $\pm$ 9.79	0.87
6 (Day 140)	1	60.00 $\pm$ 0.00	5	57.8 $\pm$ 11.21	0.47

[†]Multi-level model (Mixed model)

อภิปรายผล

การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์โดยประเมินอัตราการรอดชีวิต รวมถึงการประเมินคุณภาพชีวิตในผู้เข้าร่วมวิจัยโรคมะเร็งเซลล์ตับทั้งสิ้นจำนวน 45 ราย โดยเป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดทั้งสองทาง มีระยะเวลาในการเก็บข้อมูลทั้งสิ้นกว่า 5 ปี จากโรงพยาบาลทั้งหมด 3 แห่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือคือ โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี, โรงพยาบาลโสธร จังหวัดยโสธร และ โรงพยาบาลชีวามิตรา จังหวัดอุบลราชธานี จากข้อมูลลักษณะประชากรพื้นฐานและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งกลุ่มทดลอง (32 ราย) และกลุ่มควบคุม (13 ราย)

พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นเพศชายมากกว่าร้อยละ 78 และมีอายุเฉลี่ยมากกว่า 52 ปีขึ้นไป สอดคล้องกับลักษณะพื้นฐานของโรคเพราะโรคมะเร็งตับพบอุบัติการณ์ในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงถึง 2-3 เท่า^[17] แม้จากลักษณะประชากรพื้นฐานส่วนใหญ่จะไม่มีประวัติการเป็นโรคตับ แต่กลับพบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์โดยเฉพาะในกลุ่มทดลองที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์เกินกว่าร้อยละ 80 ซึ่งการดื่มแอลกอฮอล์หนักจัดเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งตับสาเหตุหนึ่ง^[18]

จากการประเมินประสิทธิผลของสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ในผู้ป่วยมะเร็งตับด้วยการประเมินอาการแสดงสำคัญ, สภาวะของผู้ป่วย (ECOG), ขนาดเนื้ออกตาม RECIST criteria และการเปลี่ยนแปลง

ของระดับ AFP เปรียบเทียบผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับทั้งสองกลุ่ม หลังการเข้าร่วมโครงการวิจัยในวันที่ 28, วันที่ 56, วันที่ 84, วันที่ 112 และวันที่ 140 พบว่าสถานะของผู้ป่วย (ECOG, p -value = 0.04) และขนาดเนื้องอกตาม RECIST criteria (p -value = 0.02) มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือกลุ่มทดลองมีสถานะของผู้ป่วยและขนาดก้อนเนื้องอกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 3) สอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Yapasert R และคณะ (2020)^[19] พบว่า สารสกัดแอลกอฮอล์ของตำรับยาเบญจอำมฤตย์มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) ได้แบบ dose-dependent โดยสารสกัดแอลกอฮอล์ของตำรับยาเบญจอำมฤตย์มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ mitochondria-mediated apoptosis pathways และผลักดันให้เกิด ROS (Reactive Oxygen Species) generation และ endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis อีกด้วย

ทั้งนี้เมื่อประเมินอัตราการรอดชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มพบว่า กลุ่มทดลองมีระยะเวลาที่ผู้ป่วยยังรอดชีวิตอยู่ร้อยละ 50 (median survival time) เป็น 93 วัน ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีระยะเวลาที่ผู้ป่วยยังรอดชีวิตอยู่ร้อยละ 50 เป็นระยะเวลา 103 วัน แต่แนวโน้มการรอดชีวิตตลอดช่วงเวลาการศึกษาระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมนั้นไม่แตกต่างกัน (p -value = 0.24) ทว่าเมื่อสิ้นสุด 1 ปีกลับพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มควบคุมเสียชีวิตทั้งหมด ขณะที่ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มทดลองยังมีชีวิตอยู่จำนวน 5 ราย เมื่อวิเคราะห์ HR ด้วย Cox regression พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน ขณะที่เมื่อควบคุมปัจจัยเพศ อายุ ขนาดของเนื้องอก อาการแสดงสำคัญ และระดับ AFP กลับพบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับที่ได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์

มีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของโรคมะเร็งตับเป็น 0.25 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งหมายความว่าสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์เป็นปัจจัยป้องกันการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับรายงานการศึกษาของจีนและไต้หวัน^[20-21] ที่พบว่าตำรับยาจีน (Traditional Chinese Medicine: TCM) ที่ใช้ร่วมในการรักษามะเร็งตับนั้น เป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ (crude HR = 0.65, 95%CI: 0.64-0.66) และพบว่าตำรับยาจีนเป็นปัจจัยสำคัญที่ป้องกันการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะ 5 ปี (adjusted HR = 0.46, 95%CI: 0.40-0.52, p -value < 0.0001) อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาในครั้งนี้ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าคะแนนคุณภาพชีวิต (Table 5) แตกต่างจากผลการศึกษาของกุลสิริ ยศเสถียรและคณะ (2017)^[22] ที่พบว่าภาพรวมคะแนนค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตที่ประเมินด้วย T-FLICT 2 มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกเดือน โดยมีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้ยาต่อเนื่องถึงเดือนที่ 2 อย่างไรก็ตามหากวิเคราะห์ผลในรายละเอียดจะพบว่า กลุ่มทดลองเริ่มได้รับสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์จริงตั้งแต่วันที่ 29 ถึง วันที่ 112 ดังนั้นหากวิเคราะห์คะแนนเฉลี่ยการประเมินคุณภาพชีวิตด้วย T-FLICT 2 นับจากวันที่ 28 จนถึงวันที่ 140 มีแนวโน้มของคะแนนเพิ่มสูงขึ้นทุกเดือน และสูงที่สุด ณ วันที่ 140 (เดือนสุดท้ายที่ประเมิน)

การศึกษาในครั้งนี้ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้สารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์ สอดคล้องกับหลายรายงานที่ผ่านมา^[11,22] จึงเป็นการยืนยันไปในทิศทางเดียวกันว่า ตำรับยาเบญจอำมฤตย์ทั้งในรูปแบบบดผงและสารสกัด สามารถใช้ในผู้ป่วยมะเร็งตับได้อย่างปลอดภัย ไม่พบอาการไม่พึง

ประสงค์ที่รุนแรง

การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดเนื่องจากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีชุดข้อมูลสมบูรณ์มีขนาดน้อยกว่าขนาดตัวอย่างที่ได้คำนวณไว้ คือ จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยคิดเป็นร้อยละ 61.64 ของขนาดตัวอย่างที่คำนวณไว้ ซึ่งอาจส่งผลให้ผลลัพธ์บางปัจจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อสรุป

การศึกษาทางคลินิกครั้งนี้เป็นการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองทาง ฉบับแรกของประเทศไทยที่สรุปและยืนยันได้ว่า สารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์มีประโยชน์ เป็นปัจจัยที่ช่วยลดโอกาสที่จะเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับลงได้ อีกทั้งยังมีความปลอดภัยสูงและไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ดังนั้นจึงควรมีการนำสารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์มาบูรณาการร่วมรักษาผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับเพื่อเพิ่มเวลาระยะรอดชีวิต เป็นทางเลือกแก่ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ภาครัฐควรให้การสนับสนุน และมีการวางแผนติดตามเก็บข้อมูลการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ใช้สารสกัดตำรับยาเบญจอำมฤตย์เพิ่มเติม เพื่อยืนยันประสิทธิผลของยาตำรับนี้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการและทีมงานของโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี, โรงพยาบาลโสธร จังหวัดยโสธร และ โรงพยาบาลชีวาเมิตรา จังหวัดอุบลราชธานี ที่ให้การสนับสนุนการเก็บข้อมูลตลอดจนอำนวยความสะดวกแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยและคณะผู้วิจัยตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดยโสธร ที่ให้การสนับสนุนการเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น

อย่างดี รวมถึงทีมคณาจารย์จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นในด้านการเตรียมและการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา

References

1. Fongchan S, Vorapongsathorn S, Bhavabudananda P, Chooratna K. Liver Cancer Prevention and Control. Thai Cancer Journal. 2019;39(2):64-7. (in Thai)
2. Chonprasertsuk S, Vilaichone R-k. Epidemiology and treatment of hepatocellular carcinoma in Thailand. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2017;47(4):294-7.
3. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi 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.
4. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. Integr Cancer Ther. 2012;11(3):187-203.
5. Wu P, Dugoua JJ, Eyawo O, Mills EJ. 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.
6. Tantipidoke Y, Tantipidoke R, Nakaphan T, Teerachaisakul M. Traditional Thai Medical Perspectives on Liver Cancer and Its Treatment: Results of a Qualitative Study. Journal of Thai Traditional & Alternative Medicine. 2018;16(3):390-404. (in Thai)
7. Healing Arts Practices Division. General traditional medicine textbook. Bangkok: Office of the Permanent Secretary Ministry of Public Health; 2540. (in Thai)
8. Phraya Pisanuprasatwet. Wetsuksa Peatsatsungkap. Bangkok: Thai Yosse bridge printery; 1908. (in Thai)
9. Thai Traditional Medicine Research Institute. Thai traditional medicine practice Guideline of liver cancer treatment. Bangkok: Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health; 2016. (in Thai)
10. Thai traditional medicine research institute. Study of the use of Benja-Amaritta in liver cancer patients according to Thai traditional medicine. Bangkok: Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health; 2016. (in Thai)
11. Thai Traditional Medicine Research Institute. Report

- of the cancer treatment by Benja-Amaritta recipe in Thai traditional and complementary medicine hospital. Bangkok: Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health; 2014. (in Thai)
12. Panyaphu D, Worakunphanich W, Banchuen K, Panichanukonkul A, Suemanotum P, Khantong K, Jeabna K, Tungsukruthai P, Itharat A, Teerachaisakul M. Quality control, anti-cancer effect in vitro, toxicity, and actual use research of Benja-Amaritta for cancer treatment according Thai traditional medicine. Thailand Research Symposium 2016; 2016. (in Thai)
 13. Chow SC, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. Sample Size Calculations in Clinical Research. 3rd ed. Chapman and Hall/CRC 2017.
 14. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*. 1983;39(2):499-503.
 15. Schipper H, Levitt M. Measuring quality of life: risks and benefits. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(10):1115-25.
 16. 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.
 17. Lengsawangwong O, Wimuktayana S. Liver cancer. *Journal of Health Research*. 2019;12(2):151-7. (in Thai)
 18. Charoenmukayananta S. Primary Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Health Systems Research*. 2009;3(3):434-9. (in Thai)
 19. Yapasert R, Sripanidkulchai B, Teerachaisakul M, Banchuen K, Banjerdpongchai R. Anticancer effects of a traditional Thai herbal recipe Benja Amarit extracts against human hepatocellular carcinoma and colon cancer cell by targeting apoptosis pathways. *J Ethnopharmacol*. 2020;254:112732.
 20. Liu X, Li M, Wang X, Dang Z, Yu L, Wang X, Jiang Y, Yang Z. Effects of adjuvant traditional Chinese medicine therapy on long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine*. 2019;62:152930.
 21. Liao YH, Lin CC, Lai HC, Chiang JH, Lin JG, Li TC. Adjunctive traditional Chinese medicine therapy improves survival of liver cancer patients. *Liver Int*. 2015;35(12):2595-602.
 22. Yossathera K, Worakunphanich W, Teerachaisakul M, Stienrut P. Traditional Thai medicine formula : Benja Amarit in liver cancer patients : a safety and quality of life. *Journal of Thai Traditional & Alternative Medicine*. 2017;15(3):301-11. (in Thai)