ประสิทธิภาพของยาเฉพาะที่ Capsaicin สำหรับการรักษาอาการปลายประสาทอักเสบเนื่องจากยาเคมีบำบัด

ชาญชัย เจริญพงศ์สุนทร ภัทรภณ ยศธแสนย์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Received: May 13, 2020
Revised: June 22, 2020
Accepted: July 21, 2020

บทคัดย่อ

อาการชาและปวดปลายประสาทเนื่องจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อย โดยเกิดขึ้นหลังจากได้รับเคมีบำบัดหลายชนิดสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง โดยที่ความรู้สึกผิดปกติและอาการปวดพบได้บ่อยและเป็นปัญหาที่ทุกข์ทรมานที่สุด ในการรักษาปัจจุบันสำหรับภาวะ CIPN ยังไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพเพียงพอ ยาเฉพาะที่ Capsaicin มีส่วนประกอบที่ผลิตได้จากการสกัดของพริกและเป็นยาที่สามารถรักษาอาการชาและปวดปลายประสาทได้อย่างมีประสิทธิภาพในอาการชาและปวดปลายประสาทจากเบาหวาน (diabetic neuropathy) อาการชาและปวดปลายประสาทจากงูสวัด (postherpetic neuropathy) และอาการปวดปลายประสาทที่สัมพันธ์กับโรค HIV (HIV-associated neuropathy) ยาเฉพาะที่ capsaicin ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาประเทศไทยสำหรับข้อบ่งชี้เหล่านี้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาใดของ capsaicin cream ในภาวะ CIPN การศึกษานี้ประเมินประสิทธิภาพของยาเฉพาะที่ capsaicin ในผู้ป่วยที่มีภาวะ CIPN การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้า การศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วย 50 รายที่มีอาการยืนยันว่าเป็นอาการของพยาธิสภาพปลายประสาทเนื่องจากยาเคมีบำบัดชนิดต่างๆ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาด้วยยาเฉพาะที่ capsaicin ที่บริเวณที่ชาและปวดปลายประสาท ลักษณะข้อมูลพื้นฐานจะประกอบด้วยชนิดของโรคมะเร็งปฐมภูมิ ชนิดของยาที่มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาท และขนาดของยาสะสมการรักษาก่อนหน้าจะถูกบันทึก อาการจะถูกสังเกตและติดตามโดยใช้ numerical rating scale (NRS) การประเมินพิษต่อระบบประสาทโดย NCI-CTCAE version 4.0 และแบบสอบถามพิษต่อระบบประสาทและคุณภาพชีวิตในผลข้างเคียงเหล่านี้ (FACT/GOG-NTX และ EORTC-QLQ CIPN 20) ข้อมูลเหล่านี้จะถูกเก็บก่อนการรักษา หลังการรักษาที่ 1 สัปดาห์ และ 4 สัปดาห์ หลังจากใช้ยาเฉพาะที่ capsaicin รวมถึงผลข้างเคียงของยา การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาเฉพาะที่ Capsaicin จะใช้วิธี Mixed effects linear regression model พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ CIPN จำนวน 50 ราย มีอาการปวดและชาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากการใช้ยาที่ 4 สัปดาห์ ดังนี้ NRS = -0.35 (95%CI: -0.50, -0.20), Neurotoxicity by NCI-CTCAE = -0.09 (95%CI: -0.15, -0.02), FACT/GOG-NTX = -2.80 (95%CI: -3.50, -2.10) และ EORTC-QLQ CIPN score = -5.13 (95%CI: -6.17, -4.08) การประเมินโดยรวมของคุณภาพชีวิตคือดีขึ้นจากคะแนนทุกรูปแบบ ประสิทธิภาพและคุณภาพชีวิตนั้นคงที่หลังจาก 1 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์ โดยพบว่าหลังการใช้ผู้ป่วย 21 ราย (42%) พบว่ามีผลข้างเคียงจากการรักษาเป็นอาการแสบร้อน แต่เป็นอาการเพียงเล็กน้อย และไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิต ยาเฉพาะที่ capsaicin มีประสิทธิภาพในการลดอาการ CIPN อย่างมีนัยสำคัญและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

คำสำคัญ: capsaicin อาการชาและปวดปลายประสาทจากเคมีบำบัด เคมีบำบัด ยาเฉพาะที่

ผู้นิพนธ์ประสานงาน:
ชาญชัย เจริญพงศ์สุนทร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
เลขที่ 62 หมู่ 7 ถนนรังสิต-นครนายก
ตำบลองครักษ์ อำเภอองครักษ์
จังหวัดนครนายก 26120
อีเมล: chanchaic@g.swu.ac.th

Efficacy of topical capsaicin for treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy

Chanchai Charonpongsuntorn, Pattarapon Yottasan
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a commonly problem entity following many chemotherapies for cancer therapy, among which sensory abnormalities and pain are common and the most suffering issues. Current treatments for CIPN are largely ineffective. Topical capsaicin is produced from chili pepper extraction and effective for treatment of neuropathic pain in diabetic neuropathy, postherpetic neuropathy and HIV-associated neuropathy. Topical capsaicin was approved in Thai FDA for these indications. There are no studies of capsaicin cream in CIPN. This study assessed the efficacy of topical capsaicin in CIPN patients. This study is prospective study. Our study consisted of 50 patients with clinically confirm chemotherapy-induced peripheral neuropathy from various antineoplastic agents. They were treated with topical capsaicin at area of neuropathy and neuropathic pain. Baseline characteristics including primary cancer site, neurotoxic agent and cumulative dose, prior treatments were recorded. Symptoms were monitored and followed using the numerical rating scale (NRS), Grading of neurotoxicity by NCI-CTCAE version 4.0 and questionnaires of neurotoxicity and quality of life in these toxicities (FACT/GOG-NTX and EORTC-QLQ CIPN 20). These documents were collected at baseline, 1 week and 4 weeks after topical capsaicin application, including toxicities of this agent. A mixed effects linear regression model was applied to identify efficacy of topical capsaicin. These 50 patients with CIPN reported significant reduction all of scoring at 4 weeks after application. NRS = -0.35 (95%CI: -0.50, -0.20), Neurotoxicity by NCI-CTCAE = -0.09 (95%CI: -0.15, -0.02), FACT/GOG-NTX = -2.80 (95%CI: -3.50, -2.10) and EORTC-QLQ CIPN score = -5.13 (95%CI: -6.17, -4.08). Global assessment of quality of life was improve by overall score. The efficacy and quality of life were constant after 1 week to 4 weeks after application. 21 (42%) patients has reported toxicities with burning but those are mild symptoms without quality of life effects. Topical capsaicin has efficacy in significant reduction CIPN symptoms and improves quality of life of these patients.

Keywords: capsaicin, neuropathy, CIPN, chemotherapy, topical

Corresponding Author:
Chanchai Charonpongsuntorn
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Srinakharinwirot University
62 Moo 7, Rangsit-Nakhon Nayok Road,
Ongkharak, Nakhon Nayok, 26120 Thailand
E-mail: chanchaic@g.swu.ac.th

บทนำ

ในปัจจุบันการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาทางมะเร็งวิทยา ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีชีวิตที่ยืนยาว แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยเคมีบำบัดเกิดผลข้างเคียงได้เช่นกัน พยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากเคมีบำบัด (Chemotherapy induced peripheral neuropathy หรือ CIPN) เป็นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้บ่อยในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดถึงร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดอยู่[1] โดยอาการของพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายนั้นทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลงหรือจำเป็นต้องหยุดการรักษา[2] โดยกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มักพบภาวะนี้บ่อย ตัวอย่างเช่น ยากลุ่มแพลทตินั่ม (Platinum agents) ยากลุ่มวินคาอัลคาลอยด์ (Vinca alkaloids) ทาลิโดไมด์ (Thalidomide)[3-4] พบว่ายาอ๊อกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) เป็นยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดอาการได้บ่อยที่สุด และเกิดอาการต่อเนื่องเรื้อรังหลังจากการหยุดยาได้ถึง 2 ปี[5] โดยยาเคมีบำบัดนั้นมีผลทำลายเส้นประสาทส่วนปลายทั้งในด้านการเคลื่อนไหว (Motor) การรับรู้ความรู้สึก (Sensory) และระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic) ซึ่งอาการเหล่านี้เกิดขึ้นได้อย่างฉับพลันและเรื้อรัง โดยอาการมักเริ่มจากอาการชาปลายมือปลายเท้า ตามมาด้วยอาการอ่อนแรง และในกรณีที่อาการรุนแรงอาจทำให้เกิดอาการปวดได้[6] จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าอาการที่พบได้บ่อยคือ อาการทางระบบประสาทความรู้สึก และ ระบบประสาทการเคลื่อนไหว คิดเป็นร้อยละ 49.6 และ 25.5 ตามลำดับ ส่วนอาการปวดปลายประสาทที่มือและเท้าพบได้ร้อยละ 29.6 และ 25.5 ตามลำดับ[7] สำหรับระยะเวลาในการเกิดพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย จากการศึกษาวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) พบว่าเกิดขึ้นภายในเดือนแรกของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร้อยละ 68.1 เดือนที่ 3 ร้อยละ 60 และเดือนที่ 6 ร้อยละ 30 แต่พบว่าร้อยละ 30-80 จะมีอาการต่อเนื่องหลังจากหยุดยา[8]

ปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดพยาธิสภาพในยาแต่ละตัวได้อย่างชัดเจน แต่จากการศึกษาพบสมมติฐานกลไกการเกิด CIPN[9] มีสาเหตุหลักมาจากพิษต่อใยประสาทส่วนปลาย (Neurotoxicity) โดยการทำลาย microtubule ทำให้เกิดความเสียหายของเส้นประสาทโดยเฉพาะในส่วนของทั้งแอกซอน (Axon) ไมอีลิน (Myelin) และตัวเซลล์ของเส้นประสาท โดยพบว่าส่วนใหญ่แอกซอนจะถูกทำลายเป็นอันดับแรก ทำให้เกิดอาการเริ่มจากปลายประสาทส่วนปลายที่ยาวที่สุด คือเริ่มจากนิ้วเท้า ไปยังส่วนบนของร่างกาย ที่มีลักษณะเหมือนใส่ถุงมือและถุงเท้า โดยเรียกลักษณะดังกล่าวว่า Glove and stock pattern ส่วนสาเหตุอื่น อาจเกิดจากความผิดปกติของไมโตคอนเดรีย (Mitochondria dysfunction) โดยเฉพาะจากยา Vincristine และ Bortezumab รวมทั้งยังพบว่ามีอาการปวดปลายประสาทหลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยร่างกายมีการตอบสนองต่ออาการอักเสบ โดยหลั่งสารกระตุ้นความปวด (Pain Mediator) เช่น Bradykinin Serotonin Prostaglandins เป็นต้น

ในการวินิจฉัยและการประเมินภาวะ CIPN ยังไม่มีเครื่องมือที่เป็นมาตรฐานในการประเมินที่ดีและถูกต้องที่สุด ซึ่งปัจจุบันการวินิจฉัยและการประเมินสามารถวินิจฉัยได้โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกสาเหตุอื่นที่พบได้ไปก่อน (Exclusion diagnosis) สำหรับการประเมิน คัดกรองอาการ และประเมินความรุนแรงของโรคมีเครื่องมือที่ใช้ในการประเมิน CIPN มีหลายเครื่องมือ[10] เช่น National cancer institute-Common toxicity criteria (NCI-CTCAE), EORTC QLQ-CIPN 20, FACT-GOG/NTX QoL questionnaire เป็นต้น โดยแต่ละเครื่องมือจะเป็นการประเมินโดยให้ผู้ป่วยบอกอาการ (Self-report)

ร่วมกับการตรวจร่างกายทางระบบประสาท โดยในปัจจุบันทุกเครื่องมือได้รับการยืนยันว่าสามารถประเมินและคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ดี แม้ว่าจะไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบว่าเครื่องมือใดดีที่สุด แต่ที่นิยมใช้เพื่อการประเมินในการวิจัยคือ EORTC QLQ-CIPN 20[11] สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาโดยใช้การแปลจากแบบประเมิน EORTC-QLQ CIPN 20 ซึ่งมีการทดสอบความเชื่อมั่นแบบความคงที่ (Internal consistency reliability) พบว่าได้ค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.79 และผลการศึกษาสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยจริง[7]

สำหรับแนวทางการป้องกัน CIPN ในปัจจุบันพบว่ายังไม่มียาหรือสารใดที่สามารถป้องกันการเกิด CIPN ได้ ดังนั้น แนวทางการป้องกันที่ดีที่สุด คือ การคัดกรองและประเมินอย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อจะได้สามารถตัดสินใจในการรักษา เช่น การลดขนาดยา การยืดระยะเวลาของการให้ยา รวมถึงการหยุดยาและเปลี่ยนกลุ่มยาในกรณีที่รุนแรงมาก สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะ CIPN แล้ว ปัจจุบันมียาที่ได้รับการยืนยันว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา โดยยาที่ได้รับการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพชัดเจน ได้แก่ Duloxetine[12], Venlafaxine[13], Gabapentin[14] และยาอนุพันธ์ของฝิ่น (Opioids) พบว่ามีผลในการลดอาการปวดได้เช่นกัน[15] สำหรับยาเฉพาะที่พบว่าการใช้เมนทอล (Menthol)[16] สามารถลดอาการปวด ความรู้สึก อารมณ์ และการเดินได้ดีขึ้น ในขณะที่ยาเฉพาะที่อื่นๆ[17] เช่น Ketamine หรือ Amitriptyline ได้ผลไม่แตกต่างกับยาหลอก

สาร Capsaicinoids เป็นอนุพันธ์ที่อยู่ในพริก โดยมีการพัฒนาการสกัดสาร Capsaicinoids มาเพื่อใช้ในการรักษาภาวะอาการปวดจากระบบปลายประสาทในช่วงระยะเวลาหลายปีที่ผ่านมา โดยสาร Capsaicin จะมีผลทำให้เกิด Slow conduction ของเส้นประสาท C ทำให้กระตุ้นตัวรับ Transient receptor potential vanilloid (TRPV) เป็นผลให้ลด Thresholds ของตัวรับ nociceptor ทำให้อาการปวดลดลง[18] โดยมีการศึกษาผลการรักษาของยา Capsaicin ในรูปแบบแผ่นแปะความเข้มข้มสูง 8%[18] พบว่าสามารถรักษาภาวะอาการปวดปลายประสาทจากยาเคมีบำบัดได้ นอกจากนี้ในประเทศไทยมีการใช้ยา Capsaicin ในรูปแบบเจลที่มีความเข้มข้นต่ำ (low-concentration) ซึ่งยากลุ่มนี้ได้รับการขึ้นทะเบียนบัญชียาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว โดยมีการศึกษารองรับผลของการใช้ Capsaicin ในการรักษาอาการปวดระบบปลายประสาทในกลุ่ม HIV-associated neuropathy และ Diabetic neuropathy[20-24] แต่ในการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin สำหรับการรักษาภาวะ Chemotherapy induce peripheral neuropathy ยังไม่มีการศึกษามาก่อน การศึกษานี้จึงมีเป้าหมายเพื่อดูประสิทธิภาพของการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ในการรักษาผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัด ทั้งในเรื่องอาการอ่อนแรง ชา และอาการปวดปลายประสาท รวมถึงดูในแง่ของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยร่วมด้วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาเฉพาะที่ Capsaicin สำหรับการรักษาภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัด ทั้งเรื่อง ชา อ่อนแรง และอาการปวด และคุณภาพชีวิต
2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของผู้ป่วยที่ได้รับยาเฉพาะที่ Capsaicin สำหรับการรักษาภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาและประชากร (Study design and population)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Prospective study โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งที่มี

ภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy induce peripheral neuropathy หรือ CIPN) ในโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยวินิจฉัยจากการที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด และไม่พบสาเหตุอื่น ที่อธิบายภาวะอาการพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย (Exclusion diagnosis) ตั้งแต่ กันยายน 2562 ถึง มีนาคม 2563 โดยมีเกณฑ์พิจารณาคัดเข้าและคัดออกดังนี้

เกณฑ์พิจารณาคัดเข้ากลุ่มตัวอย่าง (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะพยาธิสภาพส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy induced peripheral neuropathy)

2. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะพยาธิสภาพส่วนปลายเนื่องจากสาเหตุอื่น

2. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ Capsaicin

3. ผู้ป่วยที่มีภาวะ Hand-foot syndrome หรือ แผลที่บริเวณมือและเท้า

4. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ACEI หรือ Theophylline

การประมาณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณประชากรในการศึกษา จะใช้การประเมินจำนวนประชากรโดย Estimated sample size for comparison of means with two dependent sample จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ของผู้ป่วยที่มีภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัด โดยการศึกษาของ Filipczak และคณะในปี 2017 พบว่าการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ในผู้ป่วยที่มีภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัดจำนวน 18 คน โดยคะแนน numerical rating scale (NRS) ก่อนเริ่มการใช้ยาเป็น 7.45±1.14 คะแนน หลังจากการใช้ยาผ่านไป 8 วัน พบว่ามีคะแนนเป็น 2.55±1.14 คะแนน จากข้อมูลดังกล่าวจะได้ค่าผลต่างของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 1.61 คะแนน โดยผู้วิจัยยอมรับความแตกต่างได้ 1 คะแนน โดยกำหนดให้ β = 0.2, α = 0.05 จะต้องใช้จำนวนทั้งตัวอย่างอย่างน้อย 34 ราย ซึ่งผู้วิจัยได้มีการเก็บจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 50 คน

การเก็บข้อมูลจะเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่วินิจฉัยภาวะพยาธิสภาพส่วนปลายจากเคมีบำบัด โดยเก็บข้อมูลลักษณะของผู้ป่วยต่างๆ (Baseline characteristics) ได้แก่ เพศ อายุ performance status โรคประจำตัวที่มีผลต่อภาวะพยาธิสภาพส่วนปลาย ประวัติการสูบบุหรี่และสุรา ชนิดของมะเร็ง ระยะของตัวโรค ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ จำนวนปริมาณยาเคมีบำบัดที่ได้รับคำนวณเป็น mg/m^2 ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำ เอกสารชี้แจงผู้ป่วย (Participant information sheet) และลงนามการเข้าร่วมวิจัย (inform consent) โดยผู้ป่วยจะได้รับการเก็บข้อมูลและแบบสอบถาม และได้รับยาทาเฉพาะที่ capsaicin โดยวิธีการบริหารยา คือ การทาบริเวณที่มีอาการชาหรือปวดปลายประสาทจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ บริเวณปลายมือ ปลายเท้า และ แขนขา วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น โดยใช้ระยะเวลาในการทายาต่อเนื่อง และสามารถหยุดได้ในกรณีที่มีผลข้างเคียงที่ไม่สามารถ

ทนต่อยาทาเฉพาะที่ Capsaicin ได้ และผู้ป่วยจะได้รับการประเมินการใช้ยาอย่างต่อเนื่องโดยการถามเก็บข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยาว่าเกินร้อยละ 80 หรือไม่ ด้วยวิธีการให้สมุดติดตามการรักษาด้วยการใช้ยาให้ผู้ป่วยบันทึกจำนวนครั้งของการใช้ยา และทำการประเมินอาการพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายโดยเครื่องมือต่างๆ ที่ตั้งต้นและนัดติดตามผลการรักษาโดยการประเมินและตรวจร่างกายโดยแพทย์จำนวน 2 ครั้ง คือหลังได้รับการรักษาสัปดาห์ที่ 1 และ 4 โดยการวัดผลลัพธ์ของอาการของพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจะทำการประเมินโดยแบ่งเป็น 1. อาการปวดปลายประสาทโดยการใช้ Numerical pain rating scale (NRS) แบ่งคะแนนจากน้อยไปมากเป็น 0-10 2. ระดับผลข้างเคียงของการให้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะพยาธิสภาพส่วนปลาย โดยการใช้ National cancer institute-Common toxicity criteria (NCI-CTC) เป็นระดับ 0-3 3. เครื่องมือแบบสอบถามในการประเมินภาวะพยาธิสภาพส่วนปลายจากเคมีบำบัดและคุณภาพชีวิต โดยการใช้ EORTC QLQ-CIPN 20 (Thai version) และ FACT/GOG-NTX (Thai version) โดยได้รับการอนุญาตแล้ว โดยการวัดผลลัพธ์ แต่ละตัวแปรและการเก็บข้อมูลและได้รับการอนุมัติโครงการผ่านคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับการวิจัยที่ทำในมนุษย์ (SWUEC/F-145/2562)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษานี้ใช้สถิติพรรณนา ได้แก่ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย และวิเคราะห์เปรียบเทียบผลลัพธ์ของอาการของพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายได้แก่ NRS, NCI-CTC, EORTC QLQ-CIPN 20 และ FACT/GOG-NTX โดยวิธีการวิเคราะห์ A mixed effects linear regression model แสดงผลโดยค่า coefficient, ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% confidence intervals) และ P-value โดยกำหนดค่าความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัด ทั้งหมด 50 ราย แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 48 และเพศหญิงจำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 52 อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 57.48±12.40 ปี พบว่าในส่วนของ ECOG Performance status พบตั้งแต่ 0-2 โดยเป็น ECOG PS = 0 จำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 28 ECOG PS = 1 จำนวน 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 60 และ ECOG PS = 2 จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 12 โดยมะเร็งที่พบในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นมะเร็งลำไส้และลำไส้ตรง (colorectal cancer) มะเร็งปอด (lung cancer) และ มะเร็งเต้านม (breast cancer) ร้อยละ 34, 28 และ 26 ตามลำดับ โดยยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายที่พบในการศึกษานี้คือ oxaliplatin ร้อยละ 38 และ placitaxel ร้อยละ 56 ตามลำดับ โดยมีจำนวนยาสะสม (Cumulative dose) ในการเกิดภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายของยาทั้งสองอยู่ที่ 764.42±261.15 mg/m^2 และ 603.57±200.04 mg/m^2 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย (Baseline patient characteristics)

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ) / จำนวนรวม = 50 คน
Sex	
Male	24 (48)
Female	26 (52)
Age (mean±SD)	57.48±12.40
ECOG Performance status	
0	14 (28)
1	30 (60)
2	6 (12)
Primary site of cancer	
Lung cancer	14 (28)
Colorectal cancer	17 (34)
Breast cancer	13 (26)
Hepatocellular carcinoma	1 (2)
Cholangiocarcinoma	3 (6)
Others	2 (4)
Neurotoxic agents	
Oxaliplatin	19 (38)
Paclitaxel	28 (56)
Cisplatin	1 (2)
Docetaxel	1 (2)
Others	1 (2)
Cumulative dose mg/m^2 (mean±SD)	
Oxaliplatin	764.42±261.15
Paclitaxel	603.57±200.04

หลังการให้การรักษาโดยการใช้ยา Capsaicin พบว่าผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าร้อยละ 80 โดยดูข้อมูลจากสมุดบันทึกจำนวนครั้งการใช้ยา โดยวัดที่สัปดาห์ที่หนึ่งพบว่าความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าร้อยละ 80 คิดเป็นร้อยละ 97.87 และสัปดาห์ที่สี่คิดเป็นร้อยละ 97.83 ผลการวิจัยถึงประสิทธิภาพและคุณภาพชีวิตของการรักษาด้วยยาเฉพาะที่ Capsaicin สำหรับภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัดนั้น ในแง่การรักษาโดยประเมินเรื่องผลของอาการปวด จากการสอบถามโดยใช้คะแนนของอาการปวดปลายประสาทโดย numerical rating scale (NRS) และผลข้างเคียงของภาวะนี้โดยการใช้ NCI-CTACE สำหรับ neuropathy รวมถึงคะแนนคุณภาพชีวิตของ FACT/GOG-NTX และ EORTC QLQ-CIPN 20 นั้นพบว่า ค่าเฉลี่ยเบื้องต้น (Baseline) ของผู้ป่วยในการศึกษาอยู่ที่ 1.26±1.58, 1.16±0.37, 8±6.06 และ 36.83±7.07 ตามลำดับ โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนทั้ง NRS, NCI-CTCAE, FACT/GOG-NTX และ EORTC QLQ-CIPN 20 มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย NRS ลดเหลือ 0.81±1.06 และ 0.80±1.02 ที่สัปดาห์ที่หนึ่งและสี่ตามลำดับ สำหรับ NCI-CTCAE นั้นลดลง

เหลือ 1.13±0.34 และ 1.07±0.25 ที่สัปดาห์ที่หนึ่งและสี่ตามลำดับ ส่วนคะแนนคุณภาพชีวิต FACT/GOG-NTX นั้นลดลงเหลือ 6.11±4.85 และ 5.41±4.27 ที่สัปดาห์ที่หนึ่งและสี่ตามลำดับ และคะแนน EORTC QLQ-CIPN 20 ลดลงเหลือ 32.76±5.68 และ 31.75±5.47 ที่สัปดาห์ที่หนึ่งและสี่ตามลำดับ ดังแสดงตามตารางที่ 2

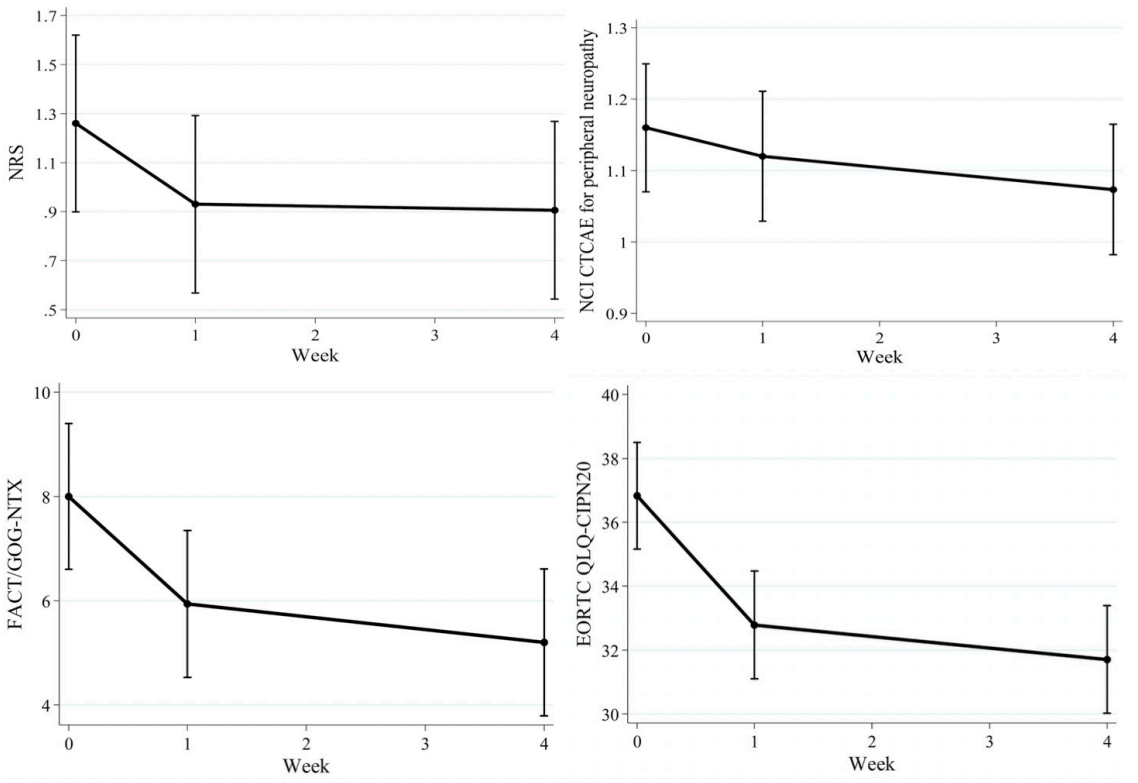
ตารางที่ 2 แสดงคะแนนของ NRS, NCI-CTCAE, FACT/GOG-NTX และ EORTC QLQ-CIPN 20 ก่อนรักษาและหลังรักษาที่สัปดาห์ที่หนึ่งและสี่: A mixed effects linear regression analysis

เครื่องมือ	ก่อนการรักษา	1 สัปดาห์	4 สัปดาห์	*p*-value
NRS	1.26±1.58	0.81±1.06	0.80±1.02	<0.001
NCI-CTCAE	1.16±0.37	1.13±0.34	1.07±0.25	0.038
FACT/GOG-NTX	8±6.06	6.11±4.85	5.41±4.27	<0.001
EORTC QLQ-CIPN 20	36.83±7.07	32.76±5.68	31.75±5.47	<0.001

ผลการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนทั้งคะแนนประสิทธิภาพและคะแนนคุณภาพชีวิตของการให้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ระหว่างก่อนรักษากับสัปดาห์ที่หนึ่งและก่อนรักษากับสัปดาห์ที่สี่หลังการรักษา พบว่าทุกคะแนนมีแนวโน้มลดลงต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นคะแนน NCI-CTCAE ที่ก่อนรักษาและหลังรักษา 1 สัปดาห์พบว่าลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของคะแนนทั้งคะแนนประสิทธิภาพและคะแนนคุณภาพชีวิตของการให้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ระหว่างก่อนรักษากับสัปดาห์ที่หนึ่งและก่อนรักษากับสัปดาห์ที่สี่หลังการรักษา: A mixed effects linear regression analysis

คะแนน	ระยะเวลา	Coefficients	95%CI	*p*-value
NRS	ก่อนการรักษา	0		
	1 สัปดาห์	-0.33	-0.48, -0.18	<0.001
	4 สัปดาห์	-0.35	-0.50, -0.20	<0.001
NCI-CTCAE	ก่อนการรักษา	0		
	1 สัปดาห์	-0.04	-0.11, 0.03	0.235
	4 สัปดาห์	-0.09	-0.15, -0.02	0.011
FACT	ก่อนการรักษา	0		
	1 สัปดาห์	-2.06	-2.76, -1.37	<0.001
	4 สัปดาห์	-2.80	-3.50, -2.10	<0.001
EORTC	ก่อนการรักษา	0		
	1 สัปดาห์	-4.05	-5.08, -3.01	<0.001
	4 สัปดาห์	-5.13	-6.17, -4.08	<0.001



รูปที่ 1 แสดงคะแนนของ NRS, NCI-CTCAE, FACT/GOG-NTX และ EORTC QLQ-CIPN 20 ก่อนรักษาและหลังรักษาที่สัปดาห์ที่หนึ่งและสี่

สำหรับผลข้างเคียงของการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ตลอดการศึกษา พบว่าเกิดผลข้างเคียงร้อยละ 44 ได้แก่ อาการแสบร้อน (Burning) พบร้อยละ 42 และอาการปวด (pain) พบร้อยละ 2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 56 ไม่พบอาการข้างเคียงจากการใช้ยา โดยผลข้างเคียงของอาการแสบร้อนพบว่าส่วนใหญ่เป็นแค่ระดับน้อย คือ มีอาการเล็กน้อย และไม่มีผลต่อการใช้งานหรือรบกวนชีวิตประจำวัน หรือเทียบเท่ากับ Grade I จำนวน 17 คน ในขณะที่มีเพียง 4 คนที่มีผลข้างเคียงจนรบกวนการใช้ชีวิตประจำวันจนต้องหยุดยาไปก่อน และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่นใดๆ จากการศึกษาดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงจากการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin

Toxicity	จำนวน (ร้อยละ)
No toxicity	28 (56)
Burning	21 (42)
Grade I	17 (80.95)
Grade II	4 (19.05)
Pain	1 (2)
Grade I	1 (100)

อภิปรายผล

พยาธิสภาพประสาทส่วนปลายเนื่องจากเคมีบำบัด (Chemotherapy induce peripheral neuropathy หรือ CINV) เป็นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้บ่อยในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลงหรือจำเป็นต้องหยุดการรักษา สาร Capsaicinoids ปัจจุบันได้นำมารักษาอาการปวดระบบปลายประสาทในกลุ่ม HIV-associated neuropathy และ Diabetic neuropathy[20-24] แต่ในการใช้ Capsaicin สำหรับการรักษาภาวะ Chemotherapy induce peripheral neuropathy ยังมีจำกัด แต่มีการศึกษาในสถาบันเดียวพบว่ามีประสิทธิภาพในการลดอาการชาและอาการปวดได้เช่นกัน แต่เป็นรูปแบบการใช้แผ่นแปะความเข้มข้นสูง[19] การศึกษานี้จึงมีเป้าหมายเพื่อดูประสิทธิภาพของการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ในการรักษาผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพส่วนปลายเนื่องจากยาเคมีบำบัด ทั้งในเรื่องอาการอ่อนแรง ชา และอาการปวดปลายประสาท รวมถึงดูในแง่ของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยร่วมด้วย

โดยผลการวิเคราะห์ข้อมูลการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin เพื่อลดอาการปวดปลายประสาทส่วนปลายเนื่องจากเคมีบำบัด ประเมินโดยการใช้แบบสอบถามจำนวน 4 แบบ คือ NRS, NCI-CTCAE, FACT/GOG-NTX และ EORTC QLQ-CIPN 20 (Thai version) พบว่าสามารถลดอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 4 แบบ สามารถลดอาการปวดปลายประสาทส่วนปลายได้ตั้งแต่ 1 อาทิตย์หลังเริ่มใช้ยา และมีผลต่อเนื่องไปจนถึง 4 อาทิตย์ เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแรกของการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ในการรักษาภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัด โดยยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มาก่อน แต่เมื่อเปรียบเทียบกับยาใกล้เคียงในผู้ป่วย CIPN พบว่ามีการศึกษาการใช้ topical 1% menthol cream 2 ครั้งต่อสัปดาห์ มารักษาภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัด เป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ สามารถลดอาการปวดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติรวมไปถึงทางด้านอารมณ์ และการเดินก็มีผลดีขึ้นเช่นกัน[16] แต่การศึกษาที่ใช้ 2% ketamine ร่วมกับ 4% amitriptyline (KA) cream มารักษาพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัดโดยดูผลที่ 6 สัปดาห์ แต่พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในแง่การลดพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัด[17] แต่ยังไม่มีการศึกษาไหนรายงานคุณภาพชีวิต ดังนั้นการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin จากการศึกษานี้มีจุดเด่นที่สามารถลดได้ทั้งอาการปวด รวมไปถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นก่อนหน้า

ส่วนในการใช้ยา Capsaicin ในการรักษาภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัด พบเพียงการศึกษาเดียว โดยมีการใช้ 8% Capsaicin patch มีผลลดอาการพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[19] โดยผลที่ระยะเวลา 8 วันหลังการรักษาสามารถลดอาการปวดได้จาก 7.45±1.14 คะแนน เป็น 2.55±1.14 P-value < 0.01 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่าอาการปวดจากการประเมิน NRS หลังได้ยา มีคะแนนลดลงและมีผลลดลงอย่างต่อเนื่อง ถึงแม้ว่าวิธีการวัดคะแนน และระยะเวลาในการติดตามมีความแตกต่างกัน แต่สามารถสรุปได้ว่ากลไกของยา Capsaicin มีผลต่อการลดอาการพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัดได้ โดยรูปแบบการใช้ Capsaicin สามารถใช้รูปแบบ High dose patch หรือการใช้ยาเฉพาะที่แบบการศึกษานี้ก็สามารถลดอาการของ CIPN ได้เช่นกัน โดยข้อแตกต่างของผลข้างเคียงในรูปแบบ High dose patch จะมีผลต่อระบบอื่นได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน คัน หรือ ความดันโลหิตสูง แต่การใช้รูปแบบเฉพาะที่ เช่น การทา ในการศึกษานี้ พบว่าไม่เกิดอาการข้างเคียงในระบบอื่น พบเพียงอาการข้างเคียงบริเวณที่มีการทา โดยพบ

อาการแสบร้อน เพียงร้อยละ 42 ซึ่งอาการแสบร้อนส่วนใหญ่เป็นเพียงแค่ระดับเล็กน้อย (Grade I) เท่านั้น ซึ่งยังสามารถใช้ยาต่อเนื่องได้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้า โดยเป็นการใช้ยาในรูปแบบใหม่เกี่ยวกับการใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin สำหรับการรักษาภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัด โดยเป็นยาชนิดเก่าแต่นำมาใช้เพื่อข้อบ่งชี้ใหม่ พบว่ามีผลลดอาการพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัดได้อย่างมีนัยสำคัญการสถิติ และผลข้างเคียงไม่รบกวนคุณภาพชีวิตทำให้สามารถใช้ยาได้อย่างต่อเนื่อง รวมถึงในปัจจุบันคำแนะนำของการรักษาภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัดยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์และยาส่วนใหญ่ราคาสูงและมีผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆ ดังนั้น การใช้ยาเฉพาะที่ Capsaicin ซึ่งสามารถผลิตได้เองในประเทศ จึงเป็นทางเลือกในการรักษาสำหรับอาการ CIPN ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่อย่างไรควรมีการศึกษาการใช้ยา Capsaicin ในรูปแบบยาเฉพาะที่เปรียบเทียบกับรูปแบบ High dose patch หรือยากลุ่มอื่นเพิ่มเติม

สรุปผล

ยาเฉพาะที่ capsaicin มีประสิทธิภาพในการลดอาการจากภาวะพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

References

1. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2008;13(1):27-46.
2. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. Support Care Cancer 2014;22(8):2261-9.
3. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, et al. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. Ann Neurol 1994;35(3):304-11.
4. Kautio AL, Haanpaa M, Kautiainen H, et al. Burden of chemotherapy-induced neuropathy--a cross-sectional study. Support Care Cancer 2011;19(12):1991-6.
5. Padman S, Lee J, Kumar R, et al. Late effects of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (LEON)--cross-sectional cohort study of patients with colorectal cancer surviving at least 2 years. Support Care Cancer 2015;23(3):861-9.
6. Park HJ. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. Korean J Anesthesiol 2014;67(1):4-7.
7. Nutsara P, Chanukorn K, Panatchaya K, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A Cross-Sectional Study in Cancer Patients. J Nursing 2017;52-62.
8. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain 2014;155(12):2461-70.
9. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA Cancer J Clin 2013;63(6):419-37.
10. Wampler M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy fact sheet for health professionals. Proceedings of APTA; 2016: May 4.

11. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. Ann Oncol 2013;24(2):454-62.
12. Yang YH, Lin JK, Chen WS, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. Support Care Cancer 2012;20(7):1491-7.
13. Durand JP, Brezault C, Goldwasser F. Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine. Anticancer Drugs 2003;14(6):423-5.
14. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). Cancer 2007;110(9):2110-8.
15. Cartoni C, Brunetti GA, Federico V, et al. Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma. Support Care Cancer 2012;20(10):2621-6.
16. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol-a TRPM8 agonist. Support Care Cancer 2015;23:2769-77.
17. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): A University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. Support Care Cancer 2014;22:1807-14.
18. Spicarova D. and Palecek J. The role of spinal cord vanilloid (TRPV1) receptors in pain modulation. Physiol Res 57 (Suppl. 3);S69-77.
19. Filipczak BI, Krzyzewski RM, Kucharz J. et al. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. Med Oncol 2017;34:162.
20. Wagner T, Poole C, Roth-Daniek A. The capsaicin 8% patch for neuropathic pain in clinical practice: a retrospective analysis. Pain Med 2013;14:1202-11.
21. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a highconcentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol 2008;7:1106-12.
22. Simpson DM, Brown S, Tobias J, et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. Neurology 2008;70(24): 2305-13.
23. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013(2):CD007393.
24. Mou J, Paillard F, Turnbull B, et al. Efficacy of Qutenza(R) (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: a meta-analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. Pain 2013;154(9):1632-9.