

ผลของการดูแลแบบประคับประคองต่ออัตราการรอดชีพ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย

พญ.รัชนิกร จำเริญทรัพย์ไพศาล¹ ดร.ภญ.ชิดชนก เรือนก้อน² พญ.ประดัดพร สิละศาสตร์
นพ.ฉันทวัฒน์ สุทธิพงษ์³ พญ.อิสริย์ ศิริวรรณกุลธวัช³

¹แพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 3 สาขาเวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลนครพิงค์ ²คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ³กลุ่มงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลนครพิงค์

ส่งบทความ : 17 พ.ย. 2564

แก้ไขบทความ : 17 ธ.ค. 2564

ตีพิมพ์บทความ : 20 ธ.ค. 2564

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อประเมินผลของการดูแลแบบประคับประคองต่ออัตราการรอดชีพ การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ การเข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉิน ค่ารักษาในการนอนโรงพยาบาลและขนาดของยาระงับปวด ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย

วิธีการศึกษา : การศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายที่เข้ารับการรักษาและเสียชีวิตในโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โดยเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคองร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานกับกลุ่มที่ดูแลตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2559 ถึง 30 มิถุนายน 2564 แบ่งการติดตามเป็นสองระยะคือ 180 วันและจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต วิเคราะห์ข้อมูลแบบการรอดชีพ นำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยของระยะเวลารอดชีพ (Restricted mean survival time, RMST) และปรับอิทธิพลของ immortal bias จากกลุ่มติดตามตลอดจนเสียชีวิตด้วยวิธีการวิเคราะห์แบบ emulation analysis กำหนด grace period ที่ 90 วัน

ผลการศึกษา : ที่ระยะเวลา 180 วัน พบว่ากลุ่มที่รักษาแบบประคับประคอง (73 คน) มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (57คน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio 0.66, 95% CI 0.46-0.96, p-value 0.023) ส่วนที่ระยะเวลาดูตามจนเสียชีวิตมีจำนวนกลุ่มละ 65 คน เมื่อวิเคราะห์แบบถ่วงน้ำหนักตัดอิทธิพลของ immortal bias พบอัตราการเสียชีวิตแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio 0.48, 95% CI 0.30-0.75, p-value 0.002) และกลุ่มติดตามตลอดจนเสียชีวิตพบว่า RMST ในกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคองสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mean difference 12.23, 95% CI 3.28-21.18, p-value 0.008) ผลลัพธ์รองเปรียบเทียบตลอดระยะเวลาจนเสียชีวิตไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มประคับประคองกับกลุ่มควบคุม ในเรื่องค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล 1 ปีก่อนเสียชีวิต จำนวนวันที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉิน ขนาดยา (DDD) มอร์ฟีน และขนาดยาเฟนทานิล

สรุป : การดูแลผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะสุดท้ายแบบประคับประคองมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลารอดชีพมากกว่ากลุ่มที่รักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยผลการศึกษาสามารถนำไปประกอบการพิจารณาเป็นทางเลือกสำหรับการวางแผนและแนวทางการรักษาทั้งทีมรักษา ผู้ป่วยและญาติ

คำสำคัญ : โรคมะเร็งปอด, การรักษาแบบประคับประคอง, การรอดชีพ, การวิเคราะห์จำลองแบบ emulation, ค่าใช้จ่าย

ติดต่อบทความ

พญ.รัชนิกร จำเริญทรัพย์ไพศาล, แพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 3 สาขาเวชศาสตร์ครอบครัว โรงพยาบาลนครพิงค์

Email: happinessgooddd@gmail.com

The effects of palliative care towards survival rate of advanced lung cancer patients

Ratchaneekorn Jumroensarbpaisarn M.D.¹, Chidchanok Ruengorn M.S., Ph.D (Clinical Epidemiology)², Pradubporn Leelasart M.D.³, Chantawat Suttipong M.D.³, Isaree Siriwankulthorn M.D.³

¹Third year Family Medicine resident, Nakornping hospital, ²Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, ³Family Medicine, Nakornping hospital

Submitted: 17 Nov 2021
Revised: 17 Dec 2021
Published: 20 Dec 2021

Objectives : To evaluate the effects of palliative care towards survival rate, numbers of day admitted in the intensive care unit, numbers of the emergency room visit, hospital costs and the defined daily dosage of analgesic use in advanced lung cancer patients.

Methods : A retrospective cohort study included advanced lung cancer patients who received palliative care program or standard care. They were hospitalized and died at Nakornping Hospital, Chiang Mai from June 1, 2016 to June 30, 2021. The follow-up time was stratified into two periods: 180 days and until death. The survival analysis was performed and presented by restricted mean survival time (RMST) and emulation analysis was used to adjust immortal bias, grace period at 90 days.

Results : The first period, 180 days follow up, contained 73 patients who received palliative care and 57 patients as a control group. The group of palliative care patients had a statistically significant lower mortality rate than the control group (Hazard ratio 0.66, 95% CI 0.46-0.96, p-value 0.023). However, the second period follow up until death contained 65 patients in each group. The weighted analysis, while eliminating immortal time bias, showed a statistically significant difference (Hazard ratio 0.48, 95% CI 0.30-0.75, p-value 0.002). Regarding original cohort group, the patients in palliative care had statistically significant higher RMST (Mean difference 12.23, 95% CI 3.28-21.18, p-value 0.008). Nonetheless, secondary outcomes showed no different between the palliative care group versus the control group throughout the treatment period until death in hospital costs for one year prior to death, numbers of day admitted in the intensive care unit, numbers of the emergency room visit and defined daily dose of morphine and fentanyl.

Conclusions : The advanced lung cancer patients who received palliative care had higher RMST than those received standard care. On the other hand, there were no differences of hospital costs for one year prior to death, numbers of day admitted in the intensive care unit, numbers of the emergency room visit and the defined daily dose of analgesic. Finally, this study provides alternative options for physicians, patients and families to plan their last golden period.

Keywords : lung cancer, palliative care, survival, emulation analysis, cost

Contact:

Ratchaneekorn Jumroensarbpaisarn M.D., 1Third year Family Medicine resident, Nakornping hospital
Email: happinessgooddd@gmail.com

บทนำ

องค์การอนามัยโลกได้รายงานการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมดในปีพุทธศักราช 2563¹ พบว่าโรคมะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 1 ซึ่งสอดคล้องกับสถิติของกระทรวงสาธารณสุขประเทศไทยที่รายงานอัตราการตายของโรคมะเร็งปอดในปีพุทธศักราช 2558 – 2562 พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปีเฉลี่ยปีละ 20 ต่อประชากร 100,000 คน²

มะเร็งปอดแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือชนิดเซลล์ขนาดเล็ก (Small cell lung cancer) และชนิดเซลล์ขนาดใหญ่ (non small cell lung cancer) ซึ่งพบได้ร้อยละ 15 และ 85 ของมะเร็งปอดทั้งหมดตามลำดับ³ ระยะของโรคมะเร็งปอดแบ่งได้เป็นหลายระยะ ซึ่งระบบมาตรฐานสากลคือระบบ TNM Classification of Malignant Tumors กำหนดขึ้นโดย International Union Against Cancer (UICC) และ The American Joint Committee on Cancer (AJCC) เมื่อนำระบบ TNM มาจัดระยะในโรคมะเร็งปอดเพื่อให้เข้าใจง่ายขึ้นจะจัดได้ 4 ระยะ คือระยะที่ 1 พบมะเร็งเฉพาะบริเวณปอดเท่านั้น ระยะที่ 2 มะเร็งเริ่มกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่ซั้วปอด ระยะที่ 3 มะเร็งเริ่มกระจายไปยังผนังช่องอกหรือต่อมน้ำเหลืองเหนือกระดูกไหปลาร้า และระยะที่ 4 หรือระยะสุดท้าย มะเร็งได้กระจายไปสู่อวัยวะอื่น เช่น ตับกระดูกหรือสมอง เป็นต้น กล่าวโดยสรุปคือมะเร็งปอดแบ่งระยะได้ 2 กลุ่มคือระยะเริ่มต้นและระยะแพร่กระจาย⁴

การรักษาโรคมะเร็งปอดมีหลายรูปแบบซึ่งเป็นไปตามชนิดและระยะของโรคมะเร็ง เช่น การผ่าตัด (surgery) การใช้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) การฉายรังสี (radiotherapy) และ การรักษาแบบเฉพาะเจาะจง (targeted therapy) เป็นต้น เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสุดท้ายอัตราการรอดชีพ

ของผู้ป่วยจะลดลงมากกว่าระยะอื่นๆ ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาของ Kitiporn Srisamang และคณะ ได้รายงานอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในศูนย์มะเร็งจังหวัดอุบลราชธานีในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 210 คน พบว่ามะเร็งปอดระยะที่ 3a, 3b และ 4 มีอัตราการรอดชีพใน 2 ปี ได้แก่ ร้อยละ 16, 4.1 และ 2.2 ตามลำดับ⁵

การดูแลแบบประคับประคองในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะสุดท้าย เป็นการดูแลแบบองค์รวม (holistic care) ทั้งร่างกาย จิตใจ สังคมและจิตวิญญาณร่วมด้วย เพื่อช่วยบรรเทาอาการไม่สุขสบายต่างๆ และให้ผู้ป่วยจากไปอย่างสมศักดิ์ศรีความเป็นมนุษย์เมื่อวาระมาถึง สำหรับโรคมะเร็งระยะสุดท้ายจะมีวิธีการดูแลและรักษาล้ำยกับผู้ป่วยที่เข้าสู่วาระสุดท้ายของชีวิตด้วยโรคอื่นๆ แต่มีความแตกต่างเรื่องการทำนายถึงระยะเวลาที่จะเข้าสู่วาระสุดท้ายเพราะมีสถิติและรายงานเรื่องอัตราการรอดชีพ⁶ จึงสามารถนำข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาการรอดชีพมาช่วยให้ผู้ป่วยและครอบครัวร่วมกันตัดสินใจความต้องการสุดท้าย (living will) และตั้งเป้าหมายรวมถึงการวางแผนล่วงหน้า (goals and advanced care plan) จากการทบทวนวรรณกรรมหลากหลายรูปแบบเกี่ยวกับการนำการรักษาแบบประคับประคองมาเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่างๆ พบว่าสามารถช่วยให้ดีขึ้นในเรื่องคุณภาพชีวิต (quality of life), การควบคุมอาการที่ก่อให้เกิดความทุกข์ (symptom control), การรอดชีพ (survival) รวมถึงค่าใช้จ่ายต่างๆ (cost) เป็นต้น⁷ ซึ่งสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมของ Massimo Ambroggi และคณะ พบว่าการนำการดูแลแบบประคับประคองมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายช่วยให้คุณภาพชีวิตและการรอดชีพเป็นไปในทางที่ดี

ชั้น⁸ ในประเทศไทยมีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดชีพและการดูแลแบบประคับประคอง เช่น การศึกษาอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับในโรงพยาบาลเชียงใหม่ประจักษ์พรเคราะห์ทำการเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานอย่างเดียว พบว่าอัตราการรอดชีพไม่แตกต่างกันในทางสถิติ⁹

เนื่องจากหน่วยดูแลแบบประคับประคอง โรงพยาบาลนครพิงค์ ยังไม่เคยมีการศึกษาผลของอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองในโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาอัตราการรอดชีพ การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ การเข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉิน ค่ารักษาในการนอนโรงพยาบาลและขนาดของยาระงับปวดของผู้ป่วยมะเร็งปอดในระยะสุดท้ายโดยเปรียบเทียบกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว

วัตถุประสงค์หลัก (Primary outcome)

1. เพื่อประเมินผลของการดูแลแบบประคับประคองต่ออัตราการรอดชีพในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย

วัตถุประสงค์รอง (Secondary outcome)

1. เพื่อประเมินผลของการดูแลแบบประคับประคองต่อการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย
2. เพื่อประเมินผลของการดูแลแบบประคับประคองต่อการเข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉินในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย
3. เพื่อประเมินผลของการดูแลแบบประคับประคองต่อค่ารักษาในการนอน

โรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย

4. เพื่อประเมินผลของการดูแลแบบประคับประคองต่อขนาดของยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

รูปแบบที่ศึกษา

การศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายที่เข้ารับการรักษาและเสียชีวิตในโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โดยเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานกับกลุ่มที่ได้รับการดูแลตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2559 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564

ประชากรที่ศึกษา (Study populations)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย (รหัส C349: Bronchus or lung malignant neoplasm, unspecified) ตามหลักของ International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision (ICD-10) และมีผลการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกยืนยันว่าได้ลุกลามไปยังอวัยวะอื่น ตามการแบ่งระยะที่เป็นมาตรฐานสากลคือระบบ TNM ได้แก่ ตับสมอง กระดูก เป็นต้น ทุกรายที่เสียชีวิตในหอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2559 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2564

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย (advanced Lung cancer) (ICD10:C349)
2. อายุ ≥ 18 ปี
3. เสียชีวิตที่โรงพยาบาลนครพิงค์

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยเหตุอื่นเช่น อุบัติเหตุหรือการฆ่าตัวตาย เป็นต้น
2. ไม่มีการระบุวันที่ของการตอบใบขอรับการปรึกษาของหน่วยประคับประคองหรือวันที่ระบุชัดเจนของการทำหัตถการได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจและการกดนวดหัวใจเพื่อฟื้นคืนชีพ

การศึกษานี้ได้รับการรับรองประเด็นจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลนครพิงค์ เลขที่ 087/64

คำจำกัดความ (Definition)

การรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย คือ การได้รับการดูแลจากทีมรักษาทางร่างกายตามมาตรฐานทางการแพทย์ เช่น การให้ยาบรรเทาอาการอย่างเหมาะสมกับตัวโรค การให้ยาเคมีบำบัด การฉายแสง หรือการผ่าตัด เป็นต้น การปฏิบัติที่เป็นไปเพื่อบรรเทาอาการ เช่น การพ่นยาขยายหลอดลม การดูดเสมหะ การเอ็กซเรย์ปอด หรือการให้ออกซิเจนทางจมูก (nasal cannula) แลหน้ากากออกซิเจน (Mask with bag) การใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator) และการกดนวดหัวใจ (Cardiopulmonary resuscitation) เป็นต้น

การวางแผนล่วงหน้า (advanced care plan, acp) คือ การวางแผนและตั้งเป้าหมายการรักษาล่วงหน้าร่วมกันระหว่างทีมรักษาและผู้ป่วย การตัดสินใจหรือปฏิเสธการใช้เครื่องพยุงชีพ ได้แก่ การการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator) การกดนวดหัวใจ (Cardiopulmonary resuscitation) และการใช้ยากระตุ้นความดัน (Inotrope) โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ในเวชระเบียน

กลุ่มประคับประคอง คือ กลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน เมื่อแพทย์ประเมินแล้วว่าผู้ป่วย

กำลังเข้าสู่วาระสุดท้ายของชีวิต ได้ขอรับการรักษาร่วมแบบประคับประคอง ซึ่งหน่วยประคับประคองของโรงพยาบาลนครพิงค์ ได้มีการตอบใบคำขอรับการปรึกษาเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ในเวชระเบียน โดยเข้าไปประเมินอาการและให้การรักษาโดยเน้นการดูแลรักษาอย่างเป็นองค์รวม (holistic care) ได้แก่ การให้ยาบรรเทาอาการปวดหรือหอบเหนื่อย ประเมินสภาพจิตใจหรือความเครียดของผู้ป่วย รวมถึงการสื่อสารกับผู้ป่วยและครอบครัว (family meeting) สำหรับวางแผนเป้าหมายและแผนการรักษาล่วงหน้า (goals and advanced care plan) เพื่อให้ผู้ป่วยดำรงชีวิตในวาระสุดท้ายอย่างสุขสบายหรือทุกข์ทรมานน้อยที่สุด

กลุ่มควบคุม คือ กลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้รับการดูแลและรักษาจากหน่วยประคับประคองของโรงพยาบาลนครพิงค์ การรักษาที่ได้รับไม่ได้คำนึงถึงความสุขสบายของผู้ป่วยในวาระสุดท้าย เป็นไปเพื่อการยืดชีวิต เช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator) และการกดนวดหัวใจ (Cardiopulmonary resuscitation) เป็นต้น โดยขาดการสื่อสารระหว่างผู้ป่วยและทีมรักษา รวมถึงเรื่องการดูแลอย่างเป็นองค์รวม (holistic care)

ผลลัพธ์ (Outcomes)

ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) ได้แก่

1. อัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะสุดท้ายที่ได้รับการดูแลรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการดูแลตามมาตรฐานกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยรายงานในรูปแบบ Restricted Mean Survival time (RMST), Hazard ratio, p-value และ 95% confidence interval โดยแบ่งระยะเวลาการ

ติดตามเป็นสองช่วงคือ 180 วันและจนกว่าผู้ป่วยเสียชีวิตทุกราย

ผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ได้แก่

1. จำนวนวันการเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤติ รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ S.D.) หน่วยเป็นจำนวนวัน เริ่มนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษจนกระทั่งวันจำหน่ายออกจากหอผู้ป่วยวิกฤติ นับทุกครั้งของการนอนโรงพยาบาลที่มีการเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤติ โดยมีเกณฑ์กำหนดต้องเป็นการรักษาหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายจนผู้ป่วยเสียชีวิต

2. จำนวนครั้งการเข้ารับการรักษานในห้องฉุกเฉิน รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ S.D.) หน่วยเป็นจำนวนครั้ง เริ่มนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายจนผู้ป่วยเสียชีวิตว่าเข้ารับการรักษานในห้องฉุกเฉินทั้งหมดกี่ครั้ง

3. ค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล คือ ค่าใช้จ่ายที่คำนวณจากการทำหัตถการ ค่ายาสูตรคำนวณที่ประยุกต์ใช้ในงานวิจัย

$$\text{DDD ต่อ 1000 ผู้ป่วยต่อวัน} = \frac{\text{ปริมาณยาที่มีการจ่ายออกในรอบที่มีการศึกษา} \times 1000}{\text{ขนาดยา DDD (mg)} \times \text{จำนวนประชากร} \times \text{จำนวนวันรอดชีพ}}$$

ขนาดยา DDD ของยามอร์ฟีนรับประทาน อ้างอิงตาม (ATC code = N02AA01) 100 มิลลิกรัม

ขนาดยา DDD ของยาเฟนทานิลชนิดแปะบนผิวหนัง อ้างอิงตาม (ATC code = N02AB03) 1.2 มิลลิกรัม

การศึกษานี้เก็บรวบรวมข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่

1. ศึกษาเวชระเบียนและบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้าย โดยเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ สิทธิการรักษา โรคประจำตัวได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในหลอดเลือดสูง โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและโรคอื่นๆ วันที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดระยะสุดท้ายโดยอ้างอิงจากผลการ

รวมถึงค่าธรรมเนียมต่างๆ ระหว่างที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล โดยนำค่าใช้จ่ายในแต่ละครั้งของการนอนโรงพยาบาลมาคิดรวมกันในช่วง 1 ปีย้อนหลังก่อนที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิต

4. ขนาดของยาระงับปวด หรือ ค่าเฉลี่ยของ dose ยามาตรฐานที่ใช้ต่อวันที่ส่งจ่าย (Defined daily dose: DDD) ได้รวบรวมปริมาณยาสองชนิด ได้แก่ ยามอร์ฟีน (morphine) และยาเฟนทานิล (fentanyl) ที่จ่ายให้แก่ผู้ป่วยนอกในแผนกประคับประคอง โดยแบ่งตามการบริหารยา ดังนี้ ยามอร์ฟีนชนิดรับประทานแบบออกฤทธิ์ระยะยาว (Morphine Sulfate Tablet: MST) 30 มิลลิกรัมและ 10 มิลลิกรัม ยามอร์ฟีนชนิดรับประทานแบบออกฤทธิ์ระยะสั้น (Morphine Immediate Release Table: MO IR) 10 มิลลิกรัม และยาเฟนทานิลชนิดแปะบนผิวหนัง (Fentanyl transdermal) 2.5 มิลลิกรัมต่อแผ่น

ทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก ชนิดของเซลล์มะเร็งปอดได้แก่ ชนิดเซลล์ขนาดเล็ก (small cell lung cancer) ชนิดเซลล์ขนาดใหญ่ (non-small cell lung cancer) และไม่ทราบชนิด การรักษาแบบจำเพาะได้แก่ เคมีบำบัด การฉายแสง การผ่าตัดและอื่นๆ การวางแผนดูแลล่วงหน้าโดยได้บันทึกในเวชระเบียนหรือไม่ วันที่ได้รับการประเมินและรักษาโดยหน่วยประคับประคองวันแรกโดยยึดวันที่มีการตอบในใบคำขอรับการปรึกษา วันที่มีการทำหัตถการวันแรกเพื่อการพยากรณ์ได้แก่

การใส่ท่อช่วยหายใจหรือการกดยอดหัวใจ จำนวนวันที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉิน ค่ารักษาในการนอนโรงพยาบาลโดยบันทึกเป็น 1 ปีย้อนหลังก่อนเสียชีวิตและขนาดของยาระงับปวดมาตรฐานได้แก่ ยา morphine (Morphine) และยา fentanyl (Fentanyl)

2. ทบทวนข้อมูลและความถูกต้องของเวชระเบียนผู้ป่วย ทำการลงข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล (case record form)

การวิเคราะห์ข้อมูล (statistical analysis)

การศึกษานี้แบ่งระยะการติดตามผู้ป่วยเป็นสองช่วงเวลาคือที่ 180 วันและจนกระทั่งผู้ป่วยทุกคนเสียชีวิตทำการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานและลักษณะประชากรของผู้ป่วยโดยใช้สถิติ independent T-test หรือ Wilcoxon's ranksum test เปรียบเทียบข้อมูลค่าต่อเนื่อง นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือค่ามัธยฐาน พิสัยควอไทล์ ค่าร้อยละและมากที่สุด กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ทำการเปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Fisher's exact test นำเสนอด้วยความถี่และร้อยละ

สถิติที่ใช้เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือการรอดชีพ ใช้สถิติ Time-to-event analysis และ Cox's proportional hazard ในการหาอัตราการรอดชีพโดยปรับตามข้อมูลพื้นฐานที่แตกต่างกัน แสดงผลด้วยกราฟ Kaplan-Meier survival curve, Restricted mean survival time (RMST), Hazard ratio, p-value และ 95% Confidence interval

เนื่องจากการศึกษานี้มีแนวโน้มจะเกิด immortal bias จากการเลือกการรักษาแบบประคับประคอง หรือเลือกเป็นกลุ่มควบคุม ในการคำนวณโอกาสหรือระยะเวลารอดชีพจึงต้องปรับการคำนวณโอกาสและระยะเวลาที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่รอดชีพมาจนได้รับ

การรักษาแบบประคับประคอง การศึกษานี้เลือกการจัดการโดยใช้การวิเคราะห์แบบ emulation analysis โดยมีกระบวนการทำขั้นตอนเป็น 5 ขั้นตอน¹⁰ โดยทำการวิเคราะห์ในส่วนนี้สองแบบคือ unweight และการ weight เพื่อลดปัญหาของความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย inverse-probability-of-censoring weighting (IPCW) และ informative censoring ช่วงเวลาที่เหมาะสมที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (the grace period) โดยการศึกษาที่ผู้วิจัยได้กำหนดไว้ที่ 90 วัน หลังจากได้รับการวินิจฉัยสำหรับการวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของผลลัพธ์รองทั้งหมดใช้สถิติ Wilcoxon's ranksum test และ Multivariable linear regression เพื่อปรับอิทธิพลของปัจจัยพื้นฐานที่แตกต่างกัน การศึกษานี้กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 และใช้โปรแกรม STATA version 14.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายที่เสียชีวิตในโรงพยาบาลนครพิงค์ มีจำนวนทั้งหมด 145 คน ถูกคัดออก 15 คน เนื่องจากเสียชีวิตด้วยเหตุอื่นเช่น อุบัติเหตุหรือการฆ่าตัวตายและผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการระบุวันที่ของการตอบใบขอรับการปรึกษาของหน่วยประคับประคองหรือไม่มีวันที่ระบุชัดเจนของการทำหัตถการ ได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจและการกดยอดหัวใจเพื่อฟื้นคืนชีพ จึงมีจำนวนผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมด 130 คน

ลักษณะทั่วไปของประชากรแสดงในตารางที่ 1 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามระยะเวลาการติดตามได้แก่ ที่ 180 วันและจนเสียชีวิตในกลุ่มระยะเวลาติดตามที่ 180 วัน แบ่งเป็นกลุ่มประคับประคองจำนวน 57 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 73 คน ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติคือ เพศ และการวางแผนล่วงหน้า ($p < 0.001$) ในกลุ่มติดตามตลอดระยะเวลาจนเสียชีวิต แบ่งเป็นกลุ่มได้รับการรักษาแบบประคับประคองและกลุ่มควบคุมจำนวนเท่ากันคือ 65 คน และ ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือการวางแผนล่วงหน้า ($p < 0.001$) ถึงแม้ว่าจำนวนประชากรของกลุ่มควบคุมทั้งสองกลุ่มเป็นข้อมูลชุดเดียวกัน แต่พบว่ากลุ่มควบคุมของกลุ่มระยะเวลาติดตามที่ 180 วัน เมื่อติดตามต่อจนกระทั่งเสียชีวิต พบว่ามีจำนวน 8 คน ที่จะได้รับ การดูแลแบบประคับประคอง ทำให้จำนวนประชากรในกลุ่มควบคุมที่ติดตามจนเสียชีวิตมีจำนวนเพิ่มขึ้น จำนวนประชากรของกลุ่มควบคุมทั้งสองระยะเวลาก็แตกต่างกัน

อัตราการรอดชีพและ Restricted mean survival time (RMST)

ผลการศึกษาอัตราการรอดชีพโดยกลุ่มที่ติดตามระยะเวลา 180 วัน (Original cohort) พบว่า Restricted mean survival time (RMST) กลุ่มประคับประคองมีค่าเท่ากับ 27.16 วัน (Mean 27.16, 95% CI 21.94-32.39) กลุ่มควบคุม มีค่าเท่ากับ 25 วัน (Mean 25.00, 95% CI 19.05-30.96) มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกันที่ 2.16 วัน (Mean difference 2.16, 95% CI 21.94-32.39, p -value 0.582)

กลุ่มติดตามตลอดระยะเวลาจนเสียชีวิต (Original cohort) พบว่า RMST กลุ่มประคับประคองมีค่าเท่ากับ 38.83 วัน (Mean 38.83, 95% CI 31.59-46.08) กลุ่มควบคุมมีค่าเท่ากับ 26.60 วัน (Mean 26.60, 95% CI 21.16-32.04) มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกันที่ 12.23 วัน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mean difference 12.23, 95% CI 3.28-21.18, p -value 0.008)

กลุ่มที่นำมาวิเคราะห์แบบ emulation โดยกลุ่มที่ติดตามระยะเวลา 180

วัน และได้รับการรักษาแบบประคับประคองภายใน 90 วันหลังการวินิจฉัย (emulated cohort: weight) กลุ่มประคับประคอง RMST มีค่าเท่ากับ 35.90 วัน (Mean 35.90, 95% CI 30.70-41.11) กลุ่มควบคุม RMST มีค่าเท่ากับ 31.92 วัน (Mean 31.92, 95% CI 27.39-36.45) มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกันที่ 3.98 วัน (Mean difference 3.98, 95% CI -3.08-11.05, p -value 0.267)

ส่วนกลุ่มติดตามตลอดระยะเวลาจนเสียชีวิต และได้รับการรักษาแบบประคับประคองภายใน 90 วันหลังการวินิจฉัย (emulated cohort: weight) กลุ่มประคับประคอง RMST มีค่าเท่ากับ 42.52 วัน (Mean 42.52, 95% CI 36.94-48.10) กลุ่มควบคุม มีค่าเท่ากับ 36.67 วัน (Mean 36.67, 95% CI 30.17-43.16) มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกันที่ 5.85 วัน (Mean difference 5.85, 95% CI -2.68-14.38, p -value 0.178)

ผลการศึกษาอัตราการรอดชีพยังได้รายงานในรูปแบบกราฟ Kaplan-Meier survival curve ซึ่งได้รับการปรับตามตัวแปรที่มีอิทธิพลแล้ว พบว่ากลุ่มติดตามที่ระยะเวลา 180 วัน (Original cohort) กลุ่มประคับประคองอัตราการรอดชีพสูงกว่ากลุ่มควบคุม ร้อยละ 18 (Hazard ratio 1.18, 95% CI 0.77-1.82, p -value 0.43) ดังแสดงในรูปที่ 2

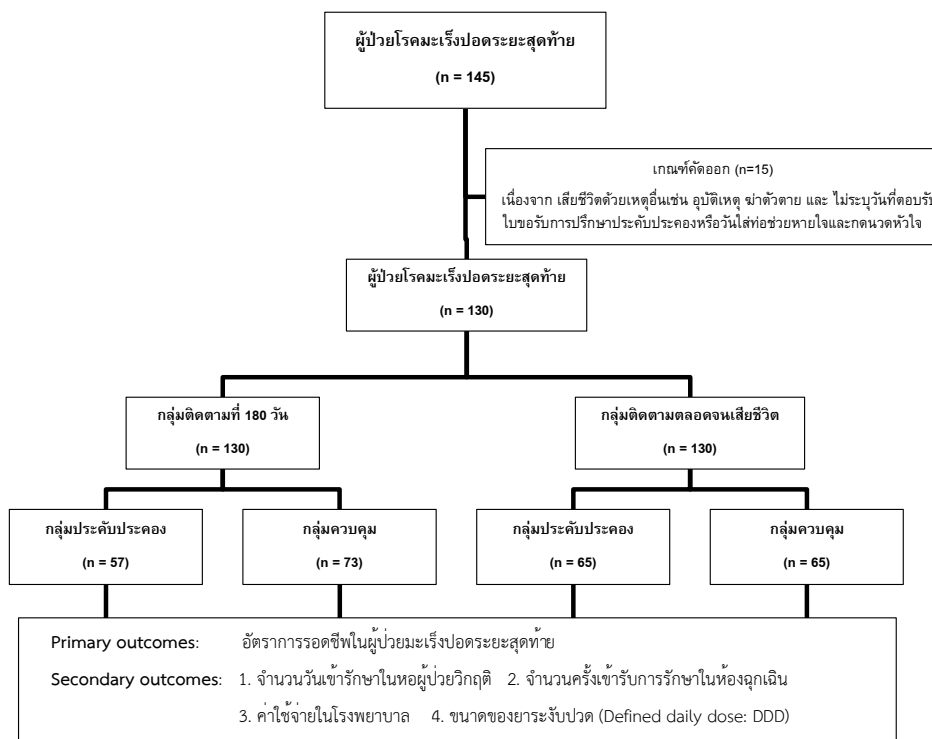
เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เพิ่มเติมแบบ emulation ได้ผลดังนี้ กลุ่มที่ติดตามที่ระยะเวลา 180 วันและได้รับการรักษาแบบประคับประคองภายใน 90 วันหลังการวินิจฉัย (weight) พบว่ามีอัตราการรอดชีพที่ร้อยละ 34 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio 0.66, 95% CI 0.46-0.96, p -value 0.023) ดังแสดงในรูปที่ 3

กลุ่มติดตามตลอดระยะเวลาจนเสียชีวิต (Original cohort) กลุ่มประคับประคองมีอัตราการรอดชีพเพียงร้อยละ 25 (Hazard ratio 0.75, 95% CI 0.53-1.07, p-value 0.114) ดังแสดงในรูปที่ 5 ส่วนกลุ่มที่นำมาวิเคราะห์แบบ Emulation และได้รับการรักษาแบบประคับประคองภายใน 90 วัน หลังการวินิจฉัย (Emulated cohort) โดยมีการถ่วงน้ำหนักของข้อมูล (weight) พบว่า มีอัตราการรอดชีพร้อยละ 52 เมื่อเทียบกับ

กลุ่มควบคุม แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio 0.48, 95% CI 0.30-0.75, p-value 0.002) ดังแสดงในรูปที่ 6

ผลลัพธ์รอง (secondary outcome)

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประคับประคองและกลุ่มควบคุมในกลุ่มติดตามตลอดระยะเวลาจนเสียชีวิต เปรียบเทียบกันทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3



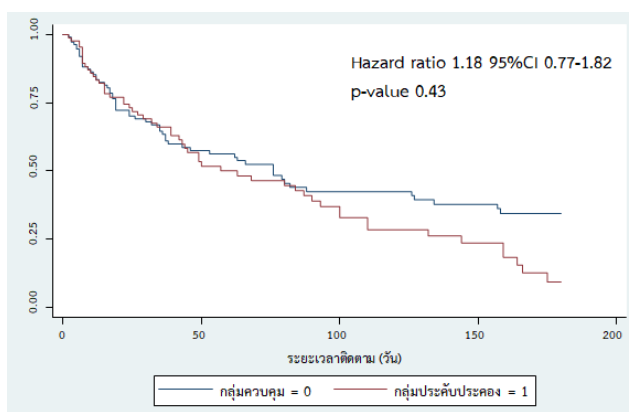
รูปที่1 ขั้นตอนการดำเนินวิจัย

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

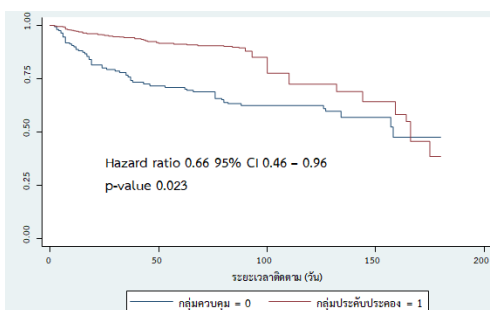
ลักษณะประชากร		กลุ่มติดตามที่ 180 วัน (ร้อยละ)			กลุ่มติดตามเสียชีวิต (ร้อยละ)		
		กลุ่มควบคุม (n=73)	กลุ่มปรับกับประคอง (n=57)	p-value	กลุ่มควบคุม (n=65)	กลุ่มปรับกับประคอง (n=65)	p-value
อายุ;mean(SD)		62.91(10.15)	63.91(10.81)	0.591	62.82(10.31)	63.89(10.57)	0.558
เพศ	ชาย	50(68.49)	27(47.37)	0.019 ^a	44(67.69)	33(50.77)	0.074
	หญิง	23(31.51)	30(52.63)		21(32.31)	32(49.23)	
สิทธิการรักษา	บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า	52(79.45)	40(70.18)	0.653	52(80.00)	46(70.77)	0.781
	ประกันสังคม	5(6.85)	4(7.02)		4(6.15)	5(7.69)	
	เบิกได้/ข้าราชการ	7(9.59)	7(12.28)		6(9.23)	8(12.31)	
	ข้าราชการ	2(2.74)	4(7.02)		2(3.08)	4(6.15)	
	ประกันชีวิตหรืออื่นๆ	1(1.37)	2(3.51)		1(1.54)	2(3.08)	
โรคประจำตัว	เบาหวาน	14(19.18)	7(12.28)	0.343	12(18.46)	9(13.85)	0.634
	ความดันโลหิตสูง	30(41.10)	18(31.58)		28(43.08)	20(30.77)	
	ไขมันในโลหิตสูง	12(16.43)	6(10.53)		11(16.92)	7(10.77)	
	ไตเสื่อม	4(5.48)	1(1.75)		3(4.62)	2(3.08)	
	หัวใจและหลอดเลือด	12(16.44)	6(10.53)		10(15.38)	8(12.31)	
	ภูมิคุ้มกันบกพร่อง	1(1.37)	0(0)		1(1.54)	0(0)	
	ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	13(17.81)	5(8.77)		11(16.92)	7(10.77)	
	อื่นๆ	8(10.96)	12(21.05)		7(10.77)	13(20.00)	
	ชนิดของเซลล์มะเร็งปอด	ชนิดเซลล์เล็ก	3(4.11)	0.262	3(4.62)	5(7.69)	0.881
		ชนิดเซลล์ไม่เล็ก	31(42.47)		24(36.92)	24(36.92)	
	ไม่ทราบชนิด	39(53.42)	35(61.40)		38(58.46)	36(55.38)	
การรักษาแบบจำเพาะ	เคมีบำบัด	18(24.66)	13(22.81)	0.839	14(21.54)	17(26.15)	0.839
	ผ่าตัด	10(13.70)	2(3.51)		8(12.31)	4(6.15)	
	ฉายแสง	7(9.59)	7(12.28)		4(6.15)	10(15.38)	
	อื่นๆ	5(6.85)	0(0)		2(3.08)	3(4.62)	
การวางแผนดูแลล่วงหน้า	ทำ	58(79.45)	57(100)	<0.001	50(76.92)	65(100.00)	<0.001
	ไม่ทำ	15(20.55)	0(0)		15(23.08)	0(0)	

* small cell lung cancer

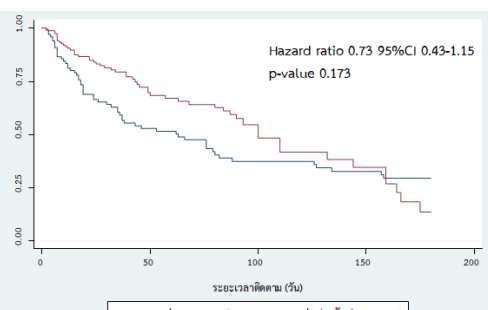
** non-small cell lung cancer


รูปที่ 2 KM curve กลุ่มติดตามที่ระยะเวลา 180 วัน (Original cohort) ปรับตามตัวแปรที่มีอิทธิพล
 เพศ การวางแผนล่วงหน้า การผ่าตัดและการรักษาอื่นๆ

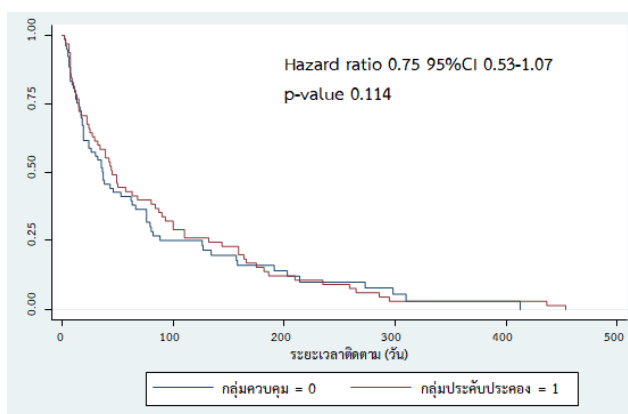
ผลของการดูแลแบบประคับประคองต่ออัตราการรอดชีพในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ระยะสุดท้าย



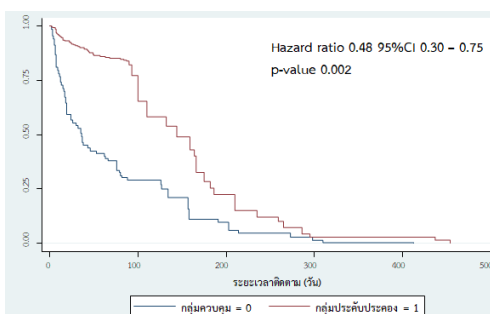
รูปที่ 3 KM curve กลุ่มติดตามที่ระยะเวลา 180 วัน
และได้รับการให้การดูแลแบบประคับประคองภายใน 90 วัน หลังการ
วินิจฉัย (Emulated cohort: Weight)



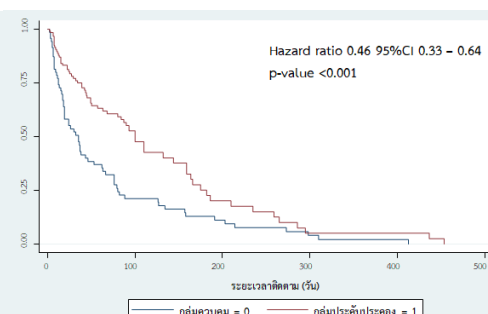
รูปที่ 4 KM curve กลุ่มติดตามที่ระยะเวลา 180 วัน
และได้รับการให้การดูแลแบบประคับประคองภายใน 90 วัน หลังการ
วินิจฉัย (Emulated cohort: unweight)



รูปที่ 5 KM curve กลุ่มติดตามตลอดจนเสียชีวิต ปรับตัวแปร: เพศ การวางแผนล่วงหน้า
การผ่าตัดและการรักษาอื่นๆ



รูปที่ 6 KM curve กลุ่มติดตามตลอดระยะเวลาจนเสียชีวิต
และได้รับการให้การดูแลแบบประคับประคองภายใน 90 วัน
(Emulated cohort:weight)



รูปที่ 7 KM curve กลุ่มติดตามตลอดระยะเวลาจนเสียชีวิต
และได้รับการให้การดูแลแบบประคับประคองภายใน 90 วัน
(Emulated cohort:unweight)

ตารางที่ 2 Restricted mean survival time เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มระดับประคองและกลุ่มควบคุม

Cohort	Restricted mean survival time				Mean difference (95%CI)	p-value	Adjusted RMST		p-value*
	กลุ่มระดับประคอง		กลุ่มระดับขับประคอง				Estimated effects	95%CI	
	Mean (days)	95%CI	Mean (days)	95%CI					
180 Days of Follow-up									
Original Cohort	27.16	21.94-32.39	25.00	19.05-30.96	2.16 (-9.94-5.62)	0.582	4.57	-4.33, 13.48	0.309
Emulated Cohort: Grace Period 90 วัน									
Unweighted	32.11	27.40-36.82	33.98	29.14-38.81	-1.87 (-8.63-4.90)	0.586	-3.39	-11.14, 4.35	0.388
Weighted	35.90	30.70-41.11	31.92	27.39-36.45	3.98 (-3.08-11.05)	0.267	6.33	-1.38, 14.04	0.107
Follow-up time to death									
Original Cohort	38.83	31.59-46.08	26.60	21.16-32.04	12.23 (3.28-21.18)	0.008 [§]	11.46	1.44-21.47	0.025
Emulated Cohort: Grace Period 90 วัน									
Unweighted	42.66	37.29-48.02	35.78	28.89-42.66	6.88 (-1.71-15.47)	0.116	2.79	-6.54, 12.12	0.556
Weighted	42.52	36.94-48.10	36.67	30.17-43.16	5.85 (-2.68-14.38)	0.178	4.66	-4.44, 13.77	0.314

CI, confidence interval; RMST, restricted mean survival time * adjusted for sex, advanced care plan, surgery and other treatment สำหรับ 180 Days of follow-up และ adjusted for advanced care plan สำหรับ follow-up time to death

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์รองเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มระดับประคองและกลุ่มควบคุมเฉพาะกลุ่ม Follow-up time to death

	กลุ่มระดับประคอง(n=65)		กลุ่มควบคุม(n=65)		p-value*	Original cohort		p-value*	Emulated cohort		p-value
	Mean	SD	Mean	SD		Adj. effects**	95%CI		Adj. effects**	95%CI	
ค่าใช้จ่าย(พันบาท)	1426	100.78	121.20	107.74	0.089	17.78	-56.70;21.18	0.369	24.15	1957;28.72	<0.001
Median(กลุ่มประคอง)	121.59	(13005;532409.18)	87.65	(86.08;1953;654.38)							
จำนวนวันที่รักษาของผู้ป่วยวิกฤติ	0.77	2.48	0.63	1.53	0.231	0.57	-0.39;1.13	0.339	0.57	0.48;0.65	<0.001
Median(กลุ่มประคอง)	0	(0;0.12)	0	(0;0.8)							
จำนวนครั้งที่รักษาในหอฉุกเฉิน	1.18	1.34	1.18	1.44	0.888	-0.10	-0.62;0.42	0.717	-0.25	-0.34;-0.17	<0.001
Median(กลุ่มประคอง)	1	(0;0.10)	1	(0;0.11)							
ขนาดยาแอสปีริน(mg)(DDD)	34.65	125.25	27.68	131.82	0.748	1.33	4.655; -49.21	0.956	-3.5	-100.9;31.0	0.299
Median(กลุ่มประคอง)	0	(0;0.69388)	0	(0;0.97674)							
ขนาดยาแอสปีริน(mg)(DDD)	9.12	50.21	17.40	140.28	0.323	-13.49	-52.78;25.79	0.498	-9.35	-142.0;45.0	<0.001
Median(กลุ่มประคอง)	0	(0;0.37878)	0	(0;0.13095)							

DDD; Defined Daily Dose, mg; milligrams *Wilcoxon's ranksum test, **Multivariable linear regression

อภิปรายผล

หน่วยระดับประคองของโรงพยาบาลนครพิงค์ได้จัดตั้งขึ้นในปีพุทธศักราช 2560 โดยให้การดูแลผู้ป่วยที่เข้าสู่วาระสุดท้ายของชีวิต โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็ง ตั้งแต่ประเมินอาการ การให้ยาบรรเทาอาการปวดหรือหอบเหนื่อย (symptom control) ประเมินสภาพจิตใจหรือความเครียดของผู้ป่วย การสื่อสารกับผู้ป่วยและครอบครัว (family meeting) รวมถึงการวางแผนเป้าหมายและแผนการรักษาล่วงหน้า (goals and advanced care plan)

เพื่อให้ผู้ป่วยดำรงชีวิตในวาระสุดท้ายอย่างสุขสบายหรือทุกข์ทรมานน้อยที่สุด งานวิจัยนี้ได้ศึกษาเกี่ยวกับผลของการดูแลแบบประคับประคองและอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะสุดท้าย โดยผู้จัดทำได้แบ่งข้อมูลออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ติดตามที่ระยะเวลา 180 วัน และติดตามตลอดจนเสียชีวิต เมื่อแบ่งระยะเวลาการติดตามที่ 180 วัน จะมีผู้รอดชีวิตจำนวนหนึ่ง ซึ่งผู้จัดทำวิจัยคาดว่าอาจมีอัตราการรอดชีพที่แตกต่างกับกลุ่มที่ติดตามจนเสียชีวิต โดยนำข้อมูลมาเข้าสู่การวิเคราะห์ในรูปแบบที่ปรับอคติต่างๆ

โดยเฉพาะอคติเกี่ยวกับการรอดชีพ (immortal time bias) และเลือกช่วงระยะเวลาที่ได้รับ การรักษาแบบประคับประคองภายใน 90 วัน ซึ่งทางผู้จัดทำวิจัยคาดว่าจะในช่วงเวลาที่ช่วยให้ผู้ป่วยบรรเทาอาการต่างๆ ที่ทุกข์ทรมานได้ดีที่สุดพบว่ากลุ่มที่ติดตามที่ระยะเวลา 180 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมกลุ่มประคับประคองมีอัตราการรอดชีพมากกว่าร้อยละ 34 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับผลกลุ่มที่ติดตามตลอดจนเสียชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม กลุ่มประคับประคองมีอัตราการรอดชีพมากกว่าร้อยละ 52 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่ากราฟ Kaplan Meier ที่นำเสนอจะพบว่าอัตราการรอดชีพของกลุ่มควบคุมและกลุ่มประคับประคองมีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบดูค่า Restricted mean survival time (RMST) หรือมีฐานระยะเวลา พบว่าการติดตามทั้งกลุ่มติดตามที่ระยะเวลา 180 วัน และกลุ่มที่ติดตามตลอดจนเสียชีวิต ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ดังนั้นการดูแลแบบประคับประคองอาจจะไม่ใช่การดูแลรักษาที่มุ่งเน้นเพิ่มอัตราการรอดชีพเพียงอย่างเดียว แต่มักจะมีคุณประโยชน์กับผู้ป่วยในแง่ของคุณภาพชีวิตอีกด้วย เช่น การทบทวนวรรณกรรมของ Massimo Ambroggi และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน มีการรอดชีพและคุณภาพชีวิตที่ดีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว⁸ งานวิจัยของ Gaelle Vanbutsele และคณะ ได้ศึกษาถึงผลของการดูแลแบบประคับประคองในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะสุดท้ายพบว่า การดูแลประคับประคองร่วมกับการดูแลแบบมาตรฐาน

สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้มากกว่าการดูแลแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียว¹¹ เป็นต้น

นอกจากนี้การดูแลแบบประคับประคองยังมีผลต่อด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เช่น เรื่องค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลในด้านต่างๆ การนอนโรงพยาบาลหรือการเข้ารับบริการในส่วนบริการผู้ป่วยต่างๆ ในโรงพยาบาลเช่น งานวิจัยของ Lori Yosick และคณะพบว่า การดูแลแบบประคับประคองสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ ลดการเข้าใช้บริการในหอผู้ป่วยใน ลดจำนวนวันในการนอนโรงพยาบาลและลดการเข้ารับบริการในหอผู้ป่วยวิกฤติ¹² งานวิจัยของ Smantha Smith และคณะพบว่า ค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยแบบประคับประคองน้อยกว่ากลุ่มควบคุมโดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³ แต่ไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาวิจัยฉบับนี้ ซึ่งพบว่าค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล 1 ปีย้อนหลังก่อนเสียชีวิต จำนวนวันที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ และจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉิน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยนี้มีจำนวนน้อย และลักษณะของการดูแลแบบประคับประคองเป็นการดูแลร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานที่ผู้ป่วยจะได้รับการทำหัตถการอื่นๆอย่างเต็มที่ เว้นแต่การใส่ท่อช่วยหายใจและการกดนวดหัวใจ เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยและรูปแบบของงานวิจัยก่อนหน้านี้¹²⁻¹³ ที่เป็นการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียว และเรื่องขนาดของของยาแก้ปวดที่ใช้ทั้งยามอร์ฟินและยาเพนทานิลก็เช่นกันพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ข้อมูลการใช้ยาเป็นเพียงยาส่วนที่ผู้ป่วยได้รับจากแผนกผู้ป่วยนอกเท่านั้น อาจทำให้ผลการศึกษาที่ได้ยังไม่ครอบคลุมปริมาณยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ

จุดแข็งของงานวิจัยนี้คือ การพิจารณาการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Emulation เพื่อกำจัดอิทธิพลของอคติการรอดชีพ (Immortal time bias) เนื่องจากผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายที่ตัดสินใจรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานเป็นผู้ที่รอดชีวิตมากกว่า ทำให้การเปรียบเทียบกับกลุ่มรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียวเกิดอคติการรอดชีพได้ โดยผู้วิจัยยังได้กำหนด grace period ที่ 90 วันหลังจากการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดระยะสุดท้ายและยังเปรียบเทียบผลลัพธ์หลายด้านที่เป็นประโยชน์สำหรับการตัดสินใจวางแผนการรักษา ทั้งในส่วนของแพทย์ ญาติและผู้ป่วย

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ การเก็บข้อมูลเป็นการเก็บแบบย้อนหลังจากเวชระเบียน ทำให้ข้อมูลในบางส่วนของผู้ป่วยได้มาไม่ครบถ้วนเช่น ผลอ่านเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกโดยรังสีแพทย์ วันที่ตอบรับใบคำขอรับการปรึกษาเพื่อดูแลแบบประคับประคอง วันที่ของการทำหัตถการได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจ การกดนวดหัวใจ เป็นต้น ทำให้ไม่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้า จึง

ไม่สามารถนำมาคำนวณได้ และข้อมูลบางอย่างถูกจำกัด เช่น เรื่องการประเมินระดับอาการปวด ซึ่งเป็นประเด็นที่สามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์เพื่อประเมินการรักษา ไม่ได้บันทึกอย่างเคร่งครัดในกลุ่มควบคุม ผู้วิจัยจึงไม่สามารถนำประเด็นนี้มาศึกษาได้ รวมถึงขนาดยาแก้ปวดที่ใช้มีการเก็บเป็นหลักฐานที่ชัดเจนจากแผนกผู้ป่วยนอก แต่แผนกผู้ป่วยในจะขาดความชัดเจนในปริมาณที่นำไปใช้จริง เนื่องจากมีการเบิกใช้และจ่ายคืน ทำให้ไม่สามารถคำนวณปริมาณยาที่ใช้ในผู้ป่วยได้

สรุปผลการศึกษา

การดูแลผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะสุดท้ายแบบประคับประคองมี RMST มากกว่ากลุ่มที่รักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว แต่ค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล 1 ปีย้อนหลังก่อนเสียชีวิต จำนวนวันที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในห้องฉุกเฉินและขนาดยาแก้ปวดที่ใช้ไม่มีความแตกต่างกัน โดยผลการศึกษาสามารถนำไปประกอบการพิจารณาเป็นทางเลือกสำหรับการวางแผนและแนวทางการรักษาทั้งทีมรักษา ผู้ป่วยและญาติ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer today Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2021 [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home/>
2. Office of the Permanent Secretary Ministry of Public Health. Strategy and Planning Division. Public health statistics 2019 [Internet]. Nonthaburi: Strategy and Planning Division; 2019 [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic62.pdf
3. Panchaipetch T. Lung cancer [Internet]. Bangkok: Siriraj Cancer Registry; n.d. [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://www.si.mahidol.ac.th/th/departement/cancer/knowledgedetail.php?sub=lung> (In Thai)

4. Chula cancer. Staging of cancer [Internet]. Bangkok: King Chulalongkorn Memorial Hospital; 2021 [cited 2021 Oct 1]. Available from: <https://www.chulacancer.net/faq-list-page.php?id=328> (In Thai)
5. Srisam-Ang K, Podhipak A, Narksawat K, Supaattagorn P, Tipayamongkhogul M. Survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer at Ubon Ratchathani Cancer Center, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(4):994-1006.
6. Cancer research UK. Cancer survival statistics [Internet]. London: Cancer research UK; 2021 [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival#heading-Four>
7. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(3):159–71.
8. Ambroggi M, Biasini C, Toscani I, Orlandi E, Berte R, Mazzari M, et al. Can early palliative care with anticancer treatment improve overall survival and patient-related outcomes in advanced lung cancer patients? A review of the literature. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):2945–53.
9. Buranupakorn T, Thangsuk P, Patumanond J, Phinyo P. Emulation of a Target Trial to Evaluate the Causal Effect of Palliative Care Consultation on the Survival Time of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2021;13(5):992.
10. Maringe C, Benitez MS, Exarchakou A, Smith M, Rachet B, Belot A, et al. Reflection on modern methods: trial emulation in the presence of immortal-time bias. Assessing the benefit of major surgery for elderly lung cancer patients using observational data. *Int J Epidemiol*. 2020;49(5):1719-29. doi: 10.1093/ije/dyaa057.
11. Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, Surmont V, De Laat M, Colman R, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):394-404.
12. Yosick L, Crook RE, Gatto M, Maxwell TL, Duncan I, Ahmed T, et al. Effects of a Population Health Community-Based Palliative Care Program on Cost and Utilization. *J Palliat Med*. 2019;22(9):1075–81.
13. Smith S, Brick A, O'Hara S, Normand C. Evidence on the cost and cost-effectiveness of palliative care: a literature review. *Palliat Med*. 2014;28(2):130-50. doi: 10.1177/0269216313493466.