

ย่อวารสาร

Antiplatelet Property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone

H.S.Lee. *Bioresource Technology* 2006;97:1372-6.

เปรียบเทียบฤทธิ์ antiplatelet ของสาร *Curcuma longa* L. rhizome-derived กับ Aspirin ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ antiplatelet ด้วย platelet aggregometer สารออกฤทธิ์ที่สำคัญของราก *Curcuma longa* L. ถูกแยกออกเป็นสาร ar-turmerone โดยการวิเคราะห์ด้วย spectrum ที่ร้อยละ 50 ของความเข้มข้นที่มีฤทธิ์ antiplatelet (IC_{50}) พบว่า ar-turmerone มีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของ platelet โดยถูกเหนี่ยวนำด้วย collagen (IC_{50} , 14.4mM) และกรด Arachidonic (IC_{50} , 43.6mM) อย่างไรก็ตาม ar-turmerone ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของ platelet โดยถูกเหนี่ยวนำด้วย platelet activating factor หรือ

thrombin การเปรียบเทียบ ar-turmerone และ Aspirin พบว่า ar-turmerone มีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของ platelet โดยถูกเหนี่ยวนำด้วย collagen มากกว่า Aspirin ผลการทดสอบนี้แนะนำให้ ar-turmerone มีประโยชน์ในการเป็นสารยับยั้งการเกาะกลุ่มของ platelet โดยถูกเหนี่ยวนำด้วย collagen และกรด arachidonic

ภญ. พนาวรรณ คุณติสุข

ฝ่ายควบคุมคุณภาพ

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

ย่อวารสาร

การใช้ Bortezomib ร่วมกับ Melphalan-Prednisolone ในผู้ป่วยมะเร็งไขกระดูก Multiple Myeloma แรกวินิจฉัย

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. N Engl J Med 2008; 359: 906-17.

Melphalan และ Prednisolone (MP) เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวไขกระดูกชนิดมัลติเพิล มัยอีโกลมาแรกวินิจฉัยมานานกว่า 40 ปี โดยมีระยะเวลาการมีชีวิตอยู่ประมาณ 29-37 เดือน แต่ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการปลูกถ่ายไขกระดูก ถูกใช้เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยอายุน้อย แต่ในผู้ป่วยที่อายุมาก กว่า 65 ปี และมีโรคประจำตัว การรักษาโดยวิธีนี้ยังคงเป็นข้อจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยมัยอีโกลมาอายุน้อยประมาณ 70 ปี จึงผู้ป่วยจำนวนมากกว่าครึ่งที่ไม่สามารถรับการรักษาโดยวิธีนี้ได้

Bortezomib เป็น Proteasome inhibitor ที่ได้รับการยืนยันจากงานวิจัยขนาดใหญ่ ว่าใช้ได้ผลกับผู้ป่วยมัยอีโกลมาที่ต้องการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จากการทดลองพบว่า Bortezomib มีผลโดยตรงต่อพยาธิกำเนิดของโรค และ ทำให้เซลล์มะเร็งมัยอีโกลมาตอบสนองต่อยา Melphalan มากขึ้น นำไปสู่งานวิจัย phase 1 และ 2 โดยใช้ Bortezomib ร่วมกับ MP ในผู้ป่วยมัยอีโกลมาแรกวินิจฉัย ที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป พบว่ามีอัตราการสงบของโรคร้อยละ 32 ระยะเวลาการกลับมาของโรคประมาณ 27 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่ 38 เดือนได้ร้อยละ 85 ซึ่งดีกว่าการรักษาในอดีตซึ่งให้เพียง MP งานวิจัยนี้จึงเป็นการทดลองใน phase 3 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ Bortezomib ร่วมกับ MP เทียบกับ MP

วิธีการดำเนินงานวิจัย

ประชากร : ผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวไขกระดูกชนิดมัลติเพิล มัยอีโกลมาแรกวินิจฉัย ที่ยังไม่ได้รับการรักษา และไม่สามารถรับการรักษาดูแลการปลูกถ่ายไขกระดูก

รูปแบบงานวิจัย : การทดลองแบบสุ่ม โดยความร่วมมือของศูนย์วิจัย 151 แห่ง ใน 22 ประเทศทั่วโลก โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ Melphalan (ขนาด 9 mg/m²) และ prednisolone (ขนาด 60 mg/m²) ในวันที่ 1-4 ทุก 6 สัปดาห์ (MP) หรือ MP ร่วมกับ Bortezomib (ขนาด 1.3 mg/m²) ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 ของรอบที่ 1-4 ของการให้ยา และในวันที่ 1, 8, 22, 29 ของรอบที่ 5-9 ของการให้ยา (MPV)

นาน 54 สัปดาห์ ซึ่งเป็นระยะเวลามาตรฐานที่เคยใช้ในการให้ MP

ผลลัพธ์ปฐมภูมิ : ระยะเวลาการกลับมาลุกลามของโรค (Time to disease progression)

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 682 คน 344 คน ได้รับ MPV และ 338 คนได้รับ MP มีลักษณะข้อมูลพื้นฐานคล้ายคลึงกันทั้ง 2 กลุ่ม โดยร้อยละ 30 มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี ร้อยละ 33 มี b₂ microglobulin มากกว่า 5.5 mg/L

ระยะเวลาการกลับมาลุกลามของโรคเท่ากับ 24 เดือนในกลุ่มที่ได้ MPV เทียบกับ 16.6 เดือนในกลุ่ม MP (Hazard ratio = 0.48; P<0.001) โดยประสิทธิภาพที่ได้ในกลุ่ม MPV ไม่ขึ้นกับอายุ เพศ เชื้อชาติ ภูมิภาค ระยะของโรค ค่าการทำงานของไต ระดับ b₂ microglobulin และ albumin ก่อนการรักษา ผู้ป่วยได้ complete response (CR) ร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้รับ MPV และร้อยละ 4 ในกลุ่ม MP โดยระยะเวลาในการตอบสนองเท่ากับ 19.9 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ Bortezomib เทียบกับ 13.1 เดือนในกลุ่มควบคุม แต่หากคิดแยกในกลุ่มที่ได้ CR จะมีระยะเวลาในการตอบสนองเท่ากับ 24 เดือนในกลุ่มที่ได้ MPV เทียบกับ 12.8 เดือนในกลุ่ม MP เมื่อติดตามโรคที่ 16.3 เดือน มีผู้ป่วยร้อยละ 13 ในกลุ่มที่ได้ MPV และร้อยละ 22 ในกลุ่ม MP ที่เสียชีวิต (Hazard ratio 0.61, P=0.008)

อัตราการเสียชีวิตที่เกิดจากการรักษา และ ผลข้างเคียงกับระบบโลหิตไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม แต่ผลข้างเคียงที่รุนแรงเกิดในกลุ่มที่ได้ Bortezomib มากกว่ากลุ่มควบคุม (46% vs. 36%) โดยผู้ป่วยร้อยละ 34 ในกลุ่ม MPV และร้อยละ 14 ในกลุ่ม MP ออกจากงานวิจัยเนื่องจากผลข้างเคียง กลุ่มที่ได้ Bortezomib มีอาการชาปลายประสาทมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ร้อยละ 74 ของผู้ป่วยมีอาการชาลดลงอย่างน้อย 1 ระดับ ในช่วงระยะเวลา 2 เดือน อาการข้างเคียงระบบทางเดินอาหารระดับ 3, 4 พบมากกว่าในกลุ่มที่ได้ Bortezomib เทียบกับกลุ่มควบคุม (19% vs. 5%) เช่นเดียวกับอุบัติการณ์การเกิดถุงส่ว

(13% vs. 4%) แต่สามารถลดลงจากร้อยละ 13 เป็นร้อยละ 3 ได้เมื่อให้ยาป้องกัน

วิจารณ์

ในด้านรูปแบบงานวิจัยค่อนข้างน่าเชื่อถือ เนื่องจากเป็น Randomized controlled trial ซึ่งมีลักษณะประชากรใกล้เคียงกันในแต่ละกลุ่ม แม้ใน subgroup analysis ที่แยกผู้ป่วยตามลักษณะการพยากรณ์โรค ก็มีจำนวนผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคไม่ดีจำนวนเท่าๆ กัน ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ทำให้เห็นว่า ในกลุ่มที่ได้ Bortezomib มีระยะเวลาของการกลับมามีโรครุนแรงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการตอบสนองแบบ CR และระยะเวลาในการตอบสนอง มากกว่าเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ในทางคลินิกซึ่งถืออาการของโรคเป็นสำคัญ การกลับมามีโรครุนแรงอาจไม่ได้หมายถึงการมีอาการทางคลินิกร่วมด้วยเสมอไป รวมถึงการมีอัตรา CR มากกว่า ก็ไม่ได้หมายถึงการมี ชีวิตยืนยาวกว่าเสมอไป เพราะผู้ป่วยที่รักษาไม่

ได้ผล อาจมีการให้การรักษาอื่นๆ ได้ต่อไป โดยในการทดลองนี้ แม้จะมีแนวโน้มว่า กลุ่ม MPV มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า แต่ ยังไม่อาจเปรียบเทียบ overall survival ได้ เนื่องจากระยะเวลาการติดตามงานวิจัยค่อนข้างสั้น จึงยังไม่ถึง median survival ส่วนในแง่ของสูตรยา กลุ่มที่ได้ Bortezomib ค่อนข้างได้เปรียบ เนื่องจากได้รับขนาดของ Bortezomib ใน cycle 1-4 เท่ากับ 2 เท่าของขนาดมาตรฐานที่ให้เป็น monotherapy ในขณะที่ MP เสียเปรียบกว่าเนื่องจากขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน คือ Melphalan 8-10 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ร่วมกับ Prednisolone 60 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 7 วัน แต่ในงานวิจัยนี้ได้เพียง 4 วันเท่านั้น จึงไม่น่าแปลกใจหากในกลุ่มที่ได้รับ Bortezomib จะมีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าชัดเจน นอกจากนี้ การประยุกต์ใช้ทางคลินิกแพทย์ต้องคำนึงถึง ผลข้างเคียงที่มากกว่า และ ราคาของยาที่สูงมากร่วมด้วย

พญ. ลลริมา ภูพัฒน์

