

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ ภูมิไวเกินจากการใช้ยา Paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็ง

นภาพรณ ล้ออิสระตระกูล

นภาพรณ อุดมผล

เพ็ญพร พรรณา

บทคัดย่อ ภาวะภูมิไวเกินยังคงเป็นเรื่องที่ต้องเฝ้าระวังในระหว่างการใช้ยาเคมีบำบัด เพราะสามารถนำไปสู่การต้องพักหยุดให้ยาชั่วคราว หรือดื้อยาเคมีบำบัด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel เป็นครั้งแรกระหว่างเดือนมิถุนายน ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 กลุ่มตัวอย่างจำนวน 200 ราย เป็นเพศหญิง 198 ราย และเพศชาย 2 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel เกิดภาวะภูมิไวเกิน จำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.20 ส่วนใหญ่พบระดับความรุนแรงที่ grade 1-2 อาการที่พบได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (ร้อยละ 68.57) แน่นหน้าอก (ร้อยละ 65.71) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 37.14) ปวดหลัง ปวดกระดูก (ร้อยละ 20.00) และผื่นคัน (ร้อยละ 2.86) การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel มักพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาตั้งแต่ครั้งแรก และสามารถเกิดขึ้นได้ทุกรอบของการให้ยา นอกจากนี้พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ได้แก่ อายุของผู้ป่วยและรอบที่ให้ยาโดยพบว่า ผู้ป่วยอายุน้อยขึ้นพบภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น ($P=0.049$) และผู้ป่วยที่ให้ยาครั้งแรก ๆ เกิดภาวะภูมิไวเกินได้มากกว่ากลุ่มที่ให้ยาในรอบหลัง ($P<0.01$) จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งได้ ดังนั้นควรให้คำแนะนำและความรู้ด้านยากับผู้ป่วย เฝ้าระวังในระหว่างบริหารยาให้กับผู้ป่วย และกำหนดแนวทางการป้องกันและการรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:143-152)

คำสำคัญ: paclitaxel ภาวะภูมิไวเกิน การแพ้ยา ยาเคมีบำบัด

Incidence and Risk Factors for Paclitaxel Hypersensitivity in Cancer Chemotherapy

by Naphawan Loissaratrakul, Napaporn Udomphol, Penporn Panna

Department of Pharmacy, National Cancer Institute, Bangkok 10400

Abstract Hypersensitivity reaction (HR) is still a major concern during cancer chemotherapy with paclitaxel. The objective of this study was to determine the incidence and factors associated with hypersensitivity reactions among cancer patients undergoing paclitaxel monotherapy at the National Cancer Institute, during the period June to December 2016. A retrospective study was performed involving a total of 200 patients (198 female; 2 male) treated with paclitaxel monotherapy. The results showed that 35 patients (20.20%) experienced paclitaxel hypersensitivity reaction, with most of severity grades 1-2. Common symptoms were hot flush (68.57%), chest pain (65.71%), high blood pressure (37.14%), back pain or arthralgia (20.00%) and rash (2.86%). Hypersensitivity has been found among patients from their first paclitaxel administration, and repeated every chemotherapy cycle. In this study, the factors significantly associated with paclitaxel hypersensitivity reaction were patient's age and chemotherapy cycle. The findings showed that the occurrence of hypersensitivity increased among elder patients ($P=0.049$) and patients who underwent early chemotherapy cycles ($P<0.01$). Our findings revealed that paclitaxel hypersensitivity was prevalent among patients during chemotherapy. Therefore, the healthcare team should give patients appropriate advice about the drug and basic observation as well as close monitoring during administration. From a policy perspective, hypersensitivity-reaction guidelines and systematic reporting of adverse drug reaction events during chemotherapy should be established for better prevention. (*Thai Cancer J* 2019;39:143-152)

Keywords: paclitaxel, hypersensitivity, allergy, chemotherapy

บทนำ

ยา paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ที่ tubulin stabilizer ซึ่งเป็นหนึ่งในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง สามารถใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดได้แก่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดและมะเร็ง กระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้ก็ถูกจำกัด เพราะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ (allergen) หรือ สิ่งแปลกปลอมก่อให้เกิดการอักเสบ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป และอาจจะพบการทำลายเนื้อเยื่อตนเองได้^{1,2} ยาเคมีบำบัดที่มักมี

รายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน เช่น ยากลุ่ม Platinum compounds (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin) ยากลุ่ม Anthracyclines (doxorubicin, liposomal doxorubicin) ยากลุ่ม Taxanes (paclitaxel, docetaxel) เป็นต้น สำหรับยา paclitaxel มีรายงานการเกิด type 1 hypersensitivity reaction ได้อย่างรวดเร็วภายใน 1 นาทีถึง 1 ชั่วโมงหลังให้ยา และอาจจะเกิดได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่ให้ยา อาการแสดง เช่น ไข้ ปวดท้อง ท้องเสีย กระสับกระส่าย คลื่นไส้ อาเจียน เกิดผื่นลมพิษ ความดันโลหิตต่ำ ปวดแขนขา angioedema bronchospasm และอาจรุนแรงจนเกิด anaphylaxis ได้ จากรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

ของยาในกลุ่ม Taxanes ที่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างบ่อย สำหรับ paclitaxel พบได้ร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ไม่มี premedication และร้อยละ 2 ในผู้ป่วยที่มี premedication³

สถิติจำนวนยาเคมีบำบัดชนิด paclitaxel ที่ใช้ภายในสถาบันมะเร็งแห่งชาติระหว่างปี พ.ศ. 2558-2560 มีผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel จำนวน 3058, 3463 และ 2924 รายตามลำดับ การใช้ยากลุ่มนี้มากขึ้นทำให้อุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินมีโอกาสมากขึ้นตามไปด้วย และจากการรวบรวมข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา paclitaxel กับผู้ป่วยพบว่าตั้งแต่ปีงบประมาณ 2557 จนถึงปี 2560 มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกินจำนวน 57, 50, 104 และ 101 รายตามลำดับ จะเห็นว่ายา paclitaxel เป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงในการก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโดยเป็นสาเหตุทำให้เกิด infusion reaction ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ทั้งนี้เนื่องจากยา paclitaxel มีสาร cremophor EL เป็นส่วนประกอบในตัวทำละลายยาก่อน ส่งผลให้เกิดอาการภาวะภูมิไวเกินได้ จึงได้กำหนดให้ยา paclitaxel เป็นยาที่อยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก (very high alert drug: very HADs) ที่มีการเฝ้าระวังและติดตามอาการของผู้ป่วยขณะให้ยา รวมทั้งมีการวางระบบการป้องกันในการบริหารยา โดยมีการกำหนดอัตราเร็วในการบริหารยาตามช่วงเวลาเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา หากไม่มีการแก้ไขอาการที่เกิดขึ้นอย่างทันท่วงที ผู้ป่วยอาจเกิดอาการที่รุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนานขึ้นหรือเกิดอันตรายถึงชีวิตได้

ดังจะเห็นได้จากอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา paclitaxel ที่สูงขึ้น จากการรายงานผ่านระบบการรายงานอุบัติการณ์ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติและยังมีข้อมูลการรายงานที่ไม่ครอบคลุม อีกทั้งยังไม่สามารถนำข้อมูลมาจัดทำเป็นแนวทางที่ชัดเจนในการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินภายในสถาบันมะเร็งแห่งชาติได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งจากการใช้ยา paclitaxel ภายในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยมะเร็งต่อไปในอนาคต

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ประชากรในการศึกษานี้ ได้แก่ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งและได้รับการรักษาด้วยการให้ยา paclitaxel ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยได้รับยาเป็นครั้งแรกทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยติดตามการรับยาต่อเนื่องจนถึงครบระยะการรักษา ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกประชากรออก คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel ร่วมกับยาเคมีชนิดอื่นในสูตรการรักษาเดียวกัน ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการใช้ยาไม่สมบูรณ์หรือขาดการติดต่อ

การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติก่อนดำเนินการ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกการใช้ยา paclitaxel ในการศึกษา นี้ประกอบด้วยรายละเอียดหลัก ๆ 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และพื้นที่ผิวร่างกาย (body surface area: BSA)

ส่วนที่ 2 แบบบันทึกการส่งใช้ยา ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ขนาดยาที่ใช้ วิธีการให้ยา ระยะเวลาให้ยา และรอบของการให้ยา

ส่วนที่ 3 แบบบันทึกข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ที่ใช้ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของผู้ป่วย ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ภาวะภูมิไวเกิน ระยะเวลาที่เกิด ปริมาณยาที่ได้รับแล้วเกิดภาวะภูมิไวเกิน การดูแลและการจัดการหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือเกิดภาวะภูมิไวเกิน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง เริ่มจากรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้ยา paclitaxel ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยดูจากรายงานการจ่ายยาจากห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอก และห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน และเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนด เก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการส่งใช้ยา และบันทึกข้อมูลขณะบริหารยาของพยาบาลโดยดูข้อมูลการส่งใช้ยาของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ รวมทั้งเก็บรวบรวมอาการไม่พึงประสงค์ที่บันทึกขณะให้ยา ภาวะภูมิไวเกิน ระยะเวลาที่เกิด ปริมาณยาที่ได้รับแล้วเกิดภาวะภูมิไวเกิน การดูแลและการจัดการหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์

หรือเกิดภาวะภูมิไวเกิน และแบ่งระดับความรุนแรงที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดตามเกณฑ์ของ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 ลงในแบบบันทึกข้อมูลของการศึกษาที่สร้างขึ้น คณะผู้วิจัยได้ติดตามผลจนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ในรูปแบบการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับการส่งใช้ยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Chi-square ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทั่วไปกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินที่พบ

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel จำนวน 200 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.24 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา paclitaxel ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงเวลาที่เก็บกลุ่มตัวอย่างพบว่า เป็นเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 99.00 และเพศชายร้อยละ 1.00 พบอายุอยู่ในช่วง 29-89 ปี โดยพบมากที่สุดช่วง 51-60 ปี จำนวน 71 ราย (ร้อยละ 35.50) รองลงมาอยู่ในช่วงอายุ 41-50 ปี จำนวน 54 ราย (ร้อยละ 27) และอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 20) ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 196 ราย (ร้อยละ 98) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	2 (1.00)
หญิง	198 (99.00)
ช่วงอายุเฉลี่ย	
0-30	1 (1.28)
31-40	9 (11.54)
41-50	16 (20.51)
51-60	26 (33.34)
> 60	26 (33.33)
ชนิดของโรคมะเร็ง	
มะเร็งเต้านม	196 (98.00)
มะเร็งรังไข่	2 (1.00)
มะเร็งอื่น ๆ	2 (1.00)

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา paclitaxel พบภาวะภูมิไวเกินจำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.20 โดยการเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งแรกส่วนใหญ่มักพบในการให้ยารอบที่ 2 (ร้อยละ 40.00) รองลงมาคือรอบที่ 1 (ร้อยละ 25.71) และรอบที่ 3 (ร้อยละ 14.29) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกินส่วนใหญ่ (ร้อยละ 45.71) มักเกิดแค่ครั้งเดียว พบร้อยละ 37.14 เกิดซ้ำ 2 ครั้ง และร้อยละ 8.57 เกิดซ้ำ 3 ครั้ง โดยที่โอกาสเกิดซ้ำหลายครั้งพบน้อยลงตามลำดับ และพบอาการรุนแรง grade 1-2 ซึ่งอยู่ในระดับ minor reaction แต่ไม่พบระดับความรุนแรง grade 3-4 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลการเกิดภาวะภูมิไวเกินในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา paclitaxel

	จำนวน (ร้อยละ)
การเกิดภาวะภูมิไวเกิน	
เกิด	3 (20.20)
ไม่เกิด	138 (79.80)
รอบที่เกิดภูมิไวเกินครั้งแรก	
รอบที่ 1	9 (25.71)
รอบที่ 2	14 (40.00)
รอบที่ 3	5 (14.29)
รอบที่ 4	2 (5.71)
รอบที่ 5	2 (5.71)
รอบที่ 6 ขึ้นไป	3 (8.57)
จำนวนที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน	
1 (ไม่เกิดซ้ำ)	16 (45.71)
เกิดซ้ำ 2 ครั้ง	13 (37.14)
เกิดซ้ำ 3 ครั้ง	3 (8.57)
เกิดซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง	3 (8.57)
ความรุนแรงของ HR	
Grade 1	10 (5.80)
Grade 2	25 (14.50)

HR: hypersensitivity reaction

อาการแสดงของภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ที่พบในผู้ป่วยจำนวน 35 ราย ส่วนใหญ่ร้อยละ 68.57 แสดงอาการร้อนวูบวาบ ร้อยละ 65.71 มีอาการแน่นหน้าอก และมีเพียง 1 ราย (ร้อยละ 2.86) แสดงอาการผื่นลมพิษ ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อาการแสดงของภาวะภูมิไวเกินที่พบจากการใช้ยา paclitaxel ในกลุ่มตัวอย่าง

อาการแสดง	จำนวน (ร้อยละ)
ร้อนวูบวาบ	24 (68.57)
แน่นหน้าอก	23 (65.71)
ความดันโลหิตสูง	13 (37.14)
ปวดกระดูก	7 (20.00)
ผื่นลมพิษ	1 (2.86)

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษากับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ได้แก่ อายุของผู้ป่วยและรอบที่ให้ยา โดยพบว่าผู้ป่วยอายุมากขึ้นพบภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น ($P=0.049$) และผู้ป่วยที่ได้รับยาในรอบแรก ๆ เกิดภาวะภูมิไวเกินได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในรอบหลังโดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel 5 รอบแรกมากที่สุด (ร้อยละ 37) และพบลดลงต่ำสุดเมื่อให้ยา 16 ครั้งขึ้นไป โดยพบร้อยละ 2.40 ($P<0.01$) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

ปัจจัย	กลุ่มที่เกิด HR		กลุ่มที่ไม่เกิด HR		P
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
เพศ					0.292
ชาย	1	(0.60)	1	(0.6)	
หญิง	137	(79.20)	34	(19.7)	
อายุ (ปี)					0.049
≤40	14	(8.10)	10	(5.8)	
41-50	44	(25.40)	6	(3.5)	
51-60	53	(30.60)	11	(6.4)	
≥60	27	(15.60)	8	(4.6)	
BSA (body surface area: m²)					0.255
≤1.40	16	(9.20)	3	(1.80)	
1.41-1.60	70	(40.50)	21	(12.10)	
>1.60	51	(29.50)	11	(6.30)	
ชนิดของมะเร็ง					0.195
มะเร็งเต้านม	135	(78.00)	34	(19.70)	
มะเร็งรังไข่	2	(1.20)	0	(0)	
มะเร็งที่ลิ้น	0	(0)	1	(0.60)	
อื่นๆ	1	(0.6)	0	(0)	

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มที่เกิด HR		กลุ่มที่ไม่เกิด HR		P
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
ชุดยาแก้แพ้					0.658
สูตร 1	5	(2.90)	1	(0.60)	
Onsia 8 mg iv + CPM 10 mg iv + Ranitidine 50 mg iv + Dexamethasone 20 mg iv					
สูตร 2	95	(54.90)	24	(13.90)	
Onsia 8 mg iv + CPM 10 mg iv + Ranitidine 50 mg iv + Dexamethasone 20 mg iv + Benadryl 50 mg capsule					
สูตร 3	8	(4.60)	3	(1.70)	
Onsia 8 mg iv + CPM 10 mg iv + Ranitidine 50 mg iv + Dexamethasone 20 mg iv + Benadryl 50 mg capsule + lorazepam 1 mg tablet					
สูตรอื่น ๆ	30	(17.5)	7	(4.10)	
ขนาดยา paclitaxel (mg)					0.380
≤90 mg	1	(0.60)	2	(1.20)	
91-150 mg	41	(23.70)	10	(5.80)	
151-200 mg	2	(1.20)	0	(0)	
201-250 mg	26	(15.00)	8	(4.60)	
251-300 mg	60	(33.80)	14	(8.10)	
≥301 mg	8	(4.60)	1	(0.6)	
ความเข้มข้นยา paclitaxel (mg/ml)					0.223
≤ 0.3mg/ml	0	(0)	1	(0)	
0.31-1.2 mg/ml	126	(72.8)	32	(18.50)	
1.21-1.4 mg/ml	11	(6.4)	2	(1.20)	
≤1.41 mg/ml	1	(0.60)	0	(0)	
อัตราเร็วในการบริหารยา					0.097
1 ชั่วโมง	31	(17.90)	4	(2.30)	
1.5 ชั่วโมง	11	(6.40)	7	(4.00)	
3 ชั่วโมง	93	(53.80)	24	(13.90)	
4 ชั่วโมง	3	(1.70)	0	(0)	

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มที่เกิด HR		กลุ่มที่ไม่เกิด HR		P
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
รอบให้ยาที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน					<0.01
1-5	64	(37.00)	18	(10.50)	
6-10	31	(18.00)	1	(0.60)	
11-15	35	(20.30)	2	(1.10)	
≥16	4	(2.40)	2	(1.10)	

HR: hypersensitivity reaction

วิจารณ์และสรุป

จากการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ส่วนมากเป็นเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านม มีอายุอยู่ในช่วง 51-60 ปี ซึ่งสอดคล้องกับสถิติผู้ป่วยมะเร็งของประเทศไทย โดยข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล ปี พ.ศ. 2560 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยส่วนใหญ่จะมีอายุอยู่ในช่วง 45-60 ปี⁴ กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel monotherapy ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใช้ยา paclitaxel เพื่อเป็น second line treatment หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร AC (doxorubicin and cyclophosphamide) มาก่อน ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่เหมาะสมและถูกต้องตาม National Comprehensive Cancer Network guideline version 1.2018 (NCCN)⁵

ผลการศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะภูมิไวเกิน

จากยา paclitaxel ในกลุ่มตัวอย่าง พบอุบัติการณ์ร้อยละ 20.2 ซึ่งสอดคล้องกับในรายงานอื่นที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกิน ร้อยละ 8-45⁶⁻⁹ การศึกษาในผู้ป่วยรายเดิมที่เคยเกิดอาการมาก่อน จำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.71 โดยอาการของผู้ป่วยแต่ละรายมีระดับความรุนแรงแตกต่างกันออกไป ส่วนใหญ่มีความรุนแรง grade 2 (ร้อยละ 14.50) และไม่พบที่มีความรุนแรง grade 3-4 เลย ซึ่งพบน้อยกว่าที่มีรายงานไว้¹⁰ ทั้งนี้อาจเนื่องจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติได้มีการพัฒนาแนวทางในการติดตามและดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel มีการบริหารยาแบบค่อย ๆ ปรับระดับอัตราการไหลเพิ่มขึ้นทีละน้อยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะภูมิไวเกิน นอกจากนี้ยังมีการให้คำแนะนำอาการนำเบื้องต้นของการเกิดภาวะภูมิไวเกินกับผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยรายงานอาการทันทีที่มีอาการแสดง (early detection) สำหรับรูปแบบการให้ยาก่อนให้ยาเคมีบำบัด (premedication) เพื่อ

ป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ใน การศึกษานี้มีรูปแบบการใช้ยา premedication มีความหลากหลายตามแต่แพทย์ผู้สั่งใช้ และมีความ แตกต่างจากการศึกษาของ Kingsley CD และคณะ³ แต่อุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินก็ใกล้เคียงกัน⁸ อาการแสดงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่พบ ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (flushing) แดงหน้าอก ความคัน โลหิตสูง ปวดหลัง ปวดกระดูก และ ผื่นคัน (urticaria) ตามลำดับ และจากการศึกษานี้พบว่าอาการที่เกิด มักเกิดหลังจากผู้ป่วยได้รับยาไปแล้วประมาณ 11-20 มิลลิกรัม ที่อัตราเร็วในการให้ยาประมาณ 61-90 มิลลิกรัม/ชั่วโมง ซึ่งจากการศึกษาของ Boulanger J และคณะ⁸ ที่รายงานระยะเวลาการเกิดสามารถเกิด ได้ตั้งแต่นาทีแรกที่ได้รับยา ซึ่งสามารถนำข้อมูลไป กำหนดเป็นแนวทางในการเฝ้าระวังผู้ป่วยต่อไปขณะ ที่บริหารยาให้กับผู้ป่วย

ผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการ เกิดภาวะภูมิไวเกินกับปัจจัยต่าง ๆ พบว่า ปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ได้แก่ อายุของผู้ป่วย ($P=0.049$) โดยใน กลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากขึ้นพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ ภูมิไวเกินได้มากขึ้น และสัมพันธ์กับรอบการให้ยา ($P<0.01$) โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกิน สูงในผู้ป่วยที่ให้ยา paclitaxel 5 รอบแรกมากที่สุด (ร้อยละ 37) และพบลดลงต่ำสุดเมื่อให้ยา 16 ครั้ง ขึ้นไป (ร้อยละ 2.40) ซึ่งสอดคล้องกับที่รายงานมา ก่อนหน้านี้ว่าพบภาวะภูมิไวเกินได้มากในการให้ยา รอบที่ 1-2⁸ จากงานวิจัยของ Sando T และคณะ⁹ ที่ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

ซึ่งพบมี 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ ประวัติการเกิดผื่นผิวหนังไม่รุนแรง ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วยที่อ่อนแอ และผู้ป่วย ที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนหลังจากผ่าตัดรังไข่ โดย พบว่าอายุที่อยู่ในช่วงวัยหมดประจำเดือนคือวัยที่ มีอายุมากกว่า 50 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ ภูมิไวเกินมากขึ้น

โดยสรุปปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิ ไวเกินที่พบในการศึกษานี้อาจใช้เป็นแนวทางในการ ป้องกันกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel ของสถาบัน มะเร็งแห่งชาติต่อไปได้ด้วยการเฝ้าระวังโดยเฉพาะใน ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ได้รับยาช่วงแรก ๆ และผู้ที่มีประวัติเคย ได้รับยามาแล้วหรือเคยมีอาการแสดงมาก่อนในการ ให้ยารอบที่แล้ว

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ จากการให้ยาควรมีการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน มีความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูล เพื่อให้สามารถ ป้องกันหรือลดความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึง ประสงค์ได้ และควรมีการศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะ ภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ร่วมกับยาเคมีบำบัด ตัวอื่นด้วย ได้แก่ ควรมีการศึกษาอุบัติการณ์ของ ภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ที่ใช้ร่วมกับ carboplatin เพิ่มเติม เนื่องจากข้อมูลรายงานการ เกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาทั้ง 2 ชนิดพบมากภายใน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ ระหว่างการใช้ยาแบบให้ยาชนิดเดียว (monotherapy)

กับการใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน เพื่อให้ได้แนวทางในการป้องกันและเฝ้าระวังการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่รุนแรงต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์วีรวุฒิ อิ่มสำราญ ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่อนุญาตให้ทำงานวิจัยนี้พร้อมทั้งสนับสนุนการดำเนินการวิจัย อ.ภญ.พัชญา คชศิริพงศ์ หมอวชิราภรณ์ชกรภูมิปฏิบัติทั่วไป วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต บุคลากรในแผนกเวชระเบียนมะเร็ง บุคลากรในกลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติทุกท่าน ที่ช่วยทำให้งานศึกษานี้สำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. แนวทางปฏิบัติในการป้องกันการเกิดภาวะ Hypersensitivity reaction. เข้าถึงได้จาก: http://110.164.68.234/news_raja/uploaded/Hypersensitivity%20reaction.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2560.
2. Hypersensitivities. Italy: Universitadegl Studi di pavia; 2009. Available from: <http://nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/immunology/lectures/files/hypersensitivities.html>. Accessed April 2, 2017.
3. Kingsley CD. Hypersensitivity Reaction. In: Perry Mc, ed. The Chemotherapy Source Book. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:152-73.
4. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล Hospital-Based Cancer Registry. Thailand: National Cancer Institute; 2017. Available from: <http://www.nci.go.th/th/File.download/NCi%20registry/HOSPITAL-BASED%202016%Revise%204%20final.pdf>. Accessed February 28, 2018.
5. Breast Cancer: NCCN Guideline (National Comprehensive Cancer Network; Clinical Practice Guideline in Oncology) version 1.2018 Chemotherapy for Advance or metastatic disease.
6. สุภัทร์ สุปงกช, จักรพันธ์ อยู่ดี, พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์. Drug Monograph. ใน: สุภัทร์ สุปงกช และคณะ, บรรณาธิการ. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา. กรุงเทพฯ: นิเวศรรดาการพิมพ์; 2560. หน้า 278-80.
7. Bragalone DL. Drug information handbook for oncology. 9th edition. Ohio: 2011.
8. Boulanger J, Borusquoy JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum-and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations. Curr Oncol 2014;21:e630-e641.
9. Sento T, Sakai N, Itoh Y, Ikeshue H, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Incidence and risk factor for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 2005;56:91-6.
10. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. Clin J Oncol Nurs 2010;14: E10-21.