

ผลของการพัฒนาด้วยวิธี Titration ร่วมกับการให้ Premedication ต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด Paclitaxel ในโรงพยาบาลราชวิถี

กชชุกร ห่วงน่วม พย.ม.(การพยาบาลผู้สูงอายุ), อพย.(การพยาบาลผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ),
เจษฎา มณีชวจร พ.บ.

โรงพยาบาลราชวิถี เลขที่ 2 ถนนพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract: Outcomes of Developments Titration in Combination with Premedication Regarding Hypersensitivity Reactions in Lung Cancer Patients Undergoing Paclitaxel Chemotherapy at Rajavithi Hospital

Kotchukorn Wangnum, M.N.S.(Gerontological Nursing), Dip.APAGN,
Jetsada Maneejavakajorn, M.D.

Rajavithi Hospital, 2 Phayathai Rd, Khet Ratchathewi, Bangkok, Thailand, 10400
(E-mail: kotchukorn@hotmail.com)

(Received: 1 September, 2022; Revised: 22 October, 2022; Accepted: 1 May, 2023)

Background: Achieving optimal nursing practice outcomes in chemotherapy administration is crucial for reducing the incidence and severity of hypersensitivity reactions, which can lead to fatal anaphylactic shock. **Objective:** This study aims to compare the outcomes in starting titration rate between 40 mL/hr and 20 mL/hr by giving dexamethasone (20 mg) more than 30 minutes (no longer than 1 hour) before paclitaxel injection and dexamethasone (20 mg) at 30 minutes before paclitaxel injection. **Method:** The study was a cross-sectional observational study design. Participants were 320 lung cancer patients treated with paclitaxel and carboplatin, aged over 18. Data were collected from patient's history, risk profile, and medical records from 1 October 2016 - 31 December 2019. Statistical analyses, including chi-square tests, Fisher's exact tests, and independent t-tests, were used to analyze the data. **Results:** The general characteristics were not different between the two groups, except hematocrit/hemoglobin in cycles 1-2 was associated with HSRs significantly ($P < .05$). The titration rate of 40 mL/hr was **not** different by giving dexamethasone (20 mg) for more than 30 minutes and at 30 minutes before paclitaxel injection. However, the titration rate of 20 mL/hr, when dexamethasone (20 mg) was administered for more than 30 minutes or at 30 minutes using a smart pump, resulted in a statistically significant reduction in hypersensitivity reactions during cycles 1 and 4. **Conclusion:** Paclitaxel at the rate of 20 mL/hr was better than the original administration, particularly when the premedications are given at 30 minutes before chemotherapy.

Keywords: Hypersensitivity reactions, Paclitaxel, Premedication, Lung Cancer, Taxanes

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ผลลัพธ์ของการปฏิบัติการพยาบาลที่ดีที่สุด ในการบริหารยาเคมีบำบัด จะช่วยลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิตจาก anaphylaxis shock **วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการให้ยาโดยวิธี titrate ด้วยอัตราเริ่มต้นไม่เท่ากันระหว่าง 40 mL/hr และ 20 mL/hr

โดยให้ dexamethasone (20 mg) นานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) ก่อนให้ paclitaxel และ dexamethasone (20 mg) เท่ากับ 30 นาที **วิธีการ:** เป็นการวิจัยเชิงสังเกตแบบภาคตัดขวาง กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร paclitaxel + carboplatin อายุ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 320 คน เครื่องมือเก็บรวบรวมข้อมูลประกอบด้วย แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล

แฟ้มรายงานความเสี่ยง เวชระเบียน ระหว่าง 1 ต.ค. 2559 - 31 ธ.ค. 2562 วิเคราะห์ข้อมูลใช้ chi-square, Fisher's exact test Independent t-test ผล: ปัจจัยพื้นฐานส่วนบุคคลไม่แตกต่างกัน ทั้งสองกลุ่ม ยกเว้นความเข้มข้นของเลือดมีผลต่อการแพ้ยาในรอบ 1 - 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < .05$ วิธี titrate เริ่มที่ 40 ml/hr โดยให้ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนนานกว่า 30 นาที กับให้เท่ากับ 30 นาที ไม่แตกต่างกัน ส่วนวิธี titrate เริ่มที่ 20 ml/hr โดยให้ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนนานกว่า 30 นาที กับให้เท่ากับ 30 นาที แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในรอบที่ 1 และ 4 สรุป: การ titrate 20 ml/hr ดีกว่าแบบดั้งเดิม โดยเฉพาะการให้ยาแก้แพ้ก่อนให้ยาเคมีบำบัดเท่ากับ 30 นาที

คำสำคัญ: ภาวะภูมิไวเกิน, แพคคลิแทกเซล, ยาแก้แพ้, มะเร็งปอด, แทกเซน

บทนำ

โรคมะเร็งที่พบ 5 ลำดับแรกของโลก ได้แก่ มะเร็งปอด เต้านม ลำไส้ใหญ่ ต่อมลูกหมาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งในจำนวนผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 18.1 ล้านคน จะพบมะเร็งปอด 2.1 ล้านคน¹ องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่า ค.ศ. 2030 จะมีผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มขึ้น 21.4 ล้านคน มีผู้เสียชีวิต 13 ล้านคน และในจำนวนนี้ จะอยู่ในประเทศที่มีรายได้ปานกลาง-ต่ำ ร้อยละ 70²

ประเทศไทย พ.ศ. 2560 พบผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่เป็นอันดับ 4 รองจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ทวารหนัก มะเร็งตับ และมะเร็งเต้านม พบในเพศชาย 45.57 คน/ประชากร 100,000 คน หญิง 26.23 คน/ประชากร 100,000 คน ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 50-65 ปี และพบสูงสุดในกรุงเทพมหานคร ร้อยละ 28.59 ต่อผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ รองลงมาอยู่ในเขตปริมณฑลร้อยละ 16.21³ และมีอัตราการเสียชีวิตอันดับ 2 รองจากมะเร็งตับติดต่อกันตั้งแต่ พ.ศ. 2557 - 2561⁴ ส่วนวิธีการรักษาหลักประกอบด้วย การให้ยาเคมีบำบัดร้อยละ 21.97 รองลงมาคือฉายแสง 12.13 และผ่าตัดร้อยละ 7.21³

โรงพยาบาลราชวิถี เป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและสูงกว่า รับผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ส่งต่อเพื่อการรักษา จากสถิติย้อนหลัง 3 ปี พ.ศ. 2560-2562 คือ 876, 925 และ 995 ราย จะเห็นว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิต 68, 63 และ 71 ราย ซึ่งอยู่ใน 5 ลำดับแรกผู้ป่วยถึงแก่กรรมโรงพยาบาลราชวิถีใน พ.ศ. 2562 การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาทางเลือก หรือค้นหาวิธีการใหม่ที่ดียิ่งขึ้นมาใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติงาน

ปัญหาที่พบการบริหารยาเคมีบำบัดคือ การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ที่ใช้รักษามะเร็งหลายอวัยวะ ทั้งการใช้เป็นยารักษาลำดับแรก (first-line drug) และรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งหลายส่วนของร่างกาย เช่น เต้านม รังไข่ ปอด ตีระษะ และลำคอ⁵ จากสถิติของโรงพยาบาลราชวิถี 2560-2562 มีการใช้ยา Paclitaxel แนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก 2,555, 3,025 และ 3,142 ครั้ง และเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาชนิดนี้ 56, 44 และ 95 ครั้ง อาการแพ้ที่พบมีตั้งแต่ไม่รุนแรง เช่น หน้าแดง ผื่นขึ้น จนถึงรุนแรงที่

ทำให้ความดันโลหิตต่ำ เกิดการหดตัวของหลอดลม และเสียชีวิตจาก anaphylaxis shock โดยร้อยละ 53 จะเกิดหลังจากได้รับยาไปแล้ว 2-3 นาที และร้อยละ 78 เกิดภายใน 10 นาที ส่วนใหญ่จะเกิดในรอบที่ 1-2 ของการได้รับยา paclitaxel⁶ ผลกระทบที่ตามมาคือ ถ้าเคยแพ้รุนแรงในรอบแรก บางรายปฏิเสธไม่ขอรับยาเคมีบำบัดรอบถัดไป⁷ หรือถ้าจะเปลี่ยนยาตัวใหม่อาจมีประสิทธิผลการรักษาที่ต่ำกว่า⁸ ส่วนสาเหตุการเกิดภาวะภูมิไวเกิน จากหลักฐานที่พบมากที่สุดคือสาร Cremophor EL กับ ethanol ที่ใช้เป็นตัวทำละลายยา paclitaxel ซึ่งมีปริมาณค่อนข้างสูงกว่ายาชนิดอื่น ๆ เนื่องจากยานี้ไม่สามารถละลายในน้ำได้⁹ ถึงแม้จะมีการให้ยาแก้แพ้ชนิดรับประทานแบบ 12 และ 6 ชั่วโมงก่อนรับยา ซึ่งเป็นวิธีดั้งเดิมที่เป็นมาตรฐาน ส่วนวิธีบริหารยาแก้แพ้แบบใหม่ จะฉีดก่อนให้ 30 นาที ผู้ป่วยยังเกิดการแพ้ใกล้เคียงกัน¹⁰ แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษายังคงมีความแตกต่างกัน เนื่องจากเป็น retrospective study ทำให้มีข้อจำกัดในการนำมาเปรียบเทียบและสรุปผล¹¹

วิธีป้องกันการแพ้ยา หรือการเกิดภาวะภูมิไวเกิน พบว่า ถ้าเพิ่มเวลาให้ยา paclitaxel จะสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงลงได้⁸ ซึ่งก่อนหน้านี้ได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel regimen พบว่าวิธีปรับอัตราการไหลให้เพิ่มขึ้นทีละน้อย ๆ จะแพ้น้อยกว่าวิธีเดิม (non-titrate)¹² ซึ่งในแต่ละที่มีวิธีปฏิบัติต่างกัน เช่น การผสมยาที่มีความเข้มข้นจากน้อยไปมาก และให้ทีละขวด¹³ หรือใช้วิธีจัดบันทึกการปรับยาที่ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตามแบบฟอร์มที่สร้างขึ้น¹⁴ จึงทำให้ยุ่งยากต่อการนำไปใช้ จากการติดตามปัญหาการแพ้ยาทุก 3-4 เดือน ของคณะกรรมการเคมีบำบัดโรงพยาบาลราชวิถี พบว่าการแพ้ยาแต่ละไตรมาสที่เก็บข้อมูลไม่ได้ลดลงตามเป้าหมาย แต่ยอมรับได้ เพราะอัตราการเกิดยังอยู่ในระดับที่ต่ำกว่ารายงานการศึกษาที่ผ่านมาคือร้อยละ 8-14¹⁵ ซึ่งในขณะนั้นยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน โดยเฉพาะวิธีการ titrate เมื่อเริ่มให้ยา และระยะเวลาที่เริ่มให้ยาเคมีบำบัดหลังจากให้ยาแก้แพ้แล้ว ซึ่งตามหลักฐานเชิงประจักษ์จะทิ้งช่วงให้ยาแก้แพ้คือ dexamethasone ออกฤทธิ์ก่อน 30-60 นาที จึงเริ่มให้ paclitaxel ได้¹⁶ หรือวิธีใส่ยา paclitaxel ลงมาแทนน้ำเกลือในสาย IV set ก่อน titrate ที่มีความหลากหลายในวิธีปฏิบัติ ซึ่งอาจทำให้การบริหารยาเกิดความคลาดเคลื่อนได้ ส่วนในต่างประเทศ พบรายงานมากที่สุดคือการผสมยาเคมีบำบัด paclitaxel ที่มีความเข้มข้นจากน้อยไปมาก จำนวน 3 ขวด โดยให้ทีละขวดและหมดภายในเวลา 5.8 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยใน ส่วนผู้ป่วยนอก (ambulatory service) ให้หมดภายใน 3.8 ชั่วโมง¹⁵ ซึ่งมีความแตกต่างกับบริบทของโรงพยาบาลราชวิถี ที่ต้องบริหารยาให้หมดภายใน 3 ชั่วโมงทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ที่ปฏิบัติตามมาตรฐานของสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)

ดังนั้น จึงต้องการหาวิธีใหม่ให้ดีขึ้นกว่าเดิม โดยใช้ประโยชน์จากเทคโนโลยีเข้ามาช่วย คือ การใช้เครื่องควบคุมการให้สารน้ำ (smart pump) มาทำเป็นโปรแกรม titrate อัตโนมัติ โดยดึงยา

paclitaxel จำนวน 15 ml (จากผู้ผลิต) ลงมาแทนน้ำเกลือในสาย IV Set ที่ให้ยา paclitaxel ซึ่งใช้เพียง 1 เส้น จากนั้นโปรแกรมอัตโนมัติจะเริ่ม titrate ตาม Rate ที่กำหนดไว้ ด้วยความเห็นชอบของคณะกรรมการฯ จึงให้เก็บข้อมูลไว้ในขณะปรับเปลี่ยนแต่ละวิธีเพื่อหาทางเลือกที่ดีที่สุด ข้อสำคัญคือ ต้องบริหารยาให้หมดไม่เกิน 3 ชั่วโมง เนื่องจากถ้ายิ่งให้นานขึ้น จะทำให้เกิดไขกระดูก ซาตามปลายมือปลายเท้าเพิ่มขึ้น¹⁷ และให้นำเสนอผลการดำเนินงานทุก ๆ 3 เดือน จึงใช้หลักการ^{18, 19} ที่ให้แต่ละ step นาน 15 นาที โดยปริมาตรยาจะเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า ซึ่งเภสัชกรจะผสมยา Paclitaxel + NSS 500 ml มาให้ตามปกติในทุก ๆ วัน

ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลย้อนหลังวิธี titrate ที่เริ่มให้ rate 40 ml/hr ซึ่งเป็นวิธีเดิม และใช้วิธี บริหารยาแก้แพ้แบบใหม่ที่นิยมกันอย่างแพร่หลาย¹¹ คือฉีด dexamethasone ร่วมกับยาแก้แพ้ชนิดอื่น ๆ คือ benadryl (50 mg) oral, chlorpheniramine (10 mg) vein, ranitidine (50 mg) vein และ onsia (8 mg) vein ก่อนให้ยา Paclitaxel 30 นาที สาเหตุที่แพทย์เลือกใช้วิธีใหม่ เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยรับยาเกินความจำเป็นกรณีที่เกิดผลเลือดไม่ผ่านในวันที่มาตรวจ และหาวิธีเปรียบเทียบระหว่างฉีด dexamethasone ก่อนให้ paclitaxel นานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) เพื่อต้องการให้ออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันได้เต็มที่ เพราะยาจะออกฤทธิ์สูงสุดหลังฉีด 1.3 ชั่วโมง²⁰ และออกฤทธิ์ยาวนานหลายชั่วโมง¹⁹ พบว่ามีอาการแพ้ 18 ครั้งจากบริหาร Paclitaxel 517 ครั้ง กับให้ dexamethasone ฉีดก่อนเท่ากับ 30 นาที พบว่าแพ้ 5 ครั้งจากบริหารยา 256 ครั้ง จะเห็นว่ายังมีอาการแพ้อยู่ จึงปรับการ titrate จาก 40 ml/hr ลดลงเป็น 20 ml/hr และฉีด dexamethasone เปรียบเทียบกันระหว่างให้นานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) กับให้ก่อนเท่ากับ 30 นาที ยังพบการแพ้เช่นเดียวกัน

นอกจากนี้ ยังพบปัญหาการให้ยาแก้แพ้ของแพทย์แต่ละคนต่างกัน มติที่ประชุมกรรมการฯ จึงให้แพทย์สั่งยาแก้แพ้ให้เหมือนกันในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภูมิไวเกิน ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา/สารอาหาร วิธีบริหารยา ภาวะขาดสารอาหาร และความเข้มข้นของเลือด¹² จะเห็นว่ายังมีทั้งปัจจัยภายในและภายนอกที่อาจส่งผลกระทบต่ออาการแพ้ยา จึงเป็นความท้าทายที่ต้องหาวิธีการลดการเกิดภูมิไวเกิน เพื่อตอบสนอง 2P safety hospital ที่ต้องพัฒนาโครงการ 3 เรื่องหลักคือ 1) การสร้าง safety culture 2) ความปลอดภัยจากการให้สารน้ำ และ 3) ความปลอดภัยของบุคลากรจากการให้ยาเคมีบำบัด²¹ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการให้ยาโดยวิธี titrate ด้วย อัตราเริ่มต้นไม่เท่ากันระหว่าง 40 ml/hr และ 20 ml/hr โดยให้ dexamethasone (20 mg) นานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) ก่อนให้ paclitaxel และ dexamethasone (20 mg) เท่ากับ 30 นาที เพื่อนำผลลัพธ์ที่นำมาใช้เป็นแนวปฏิบัติในหน่วยงาน และองค์กร ตลอดจนตอยอดสู่การใช้ประโยชน์ในเชิงนโยบายด้านสาธารณสุข

วัตถุประสงค์และวิธีการ

หลังได้รับการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรม การวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลราชวิถี ได้ดำเนินการวิจัยโดยวิธีเชิงสังเกตแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional observational study) เก็บรวบรวมข้อมูลในรูปแบบย้อนหลัง จากแฟ้มรายงานความเสี่ยง สมุดลงทะเบียนผู้ป่วยที่มาใช้บริการ และข้อมูลเวชระเบียน (HIS) โดยรูปแบบการดูแลผู้ป่วยเดิมมีการ titrate 40 ml/hr จนถึง 26 มิ.ย. 2560 พบว่ามีอัตราการแพ้ยาสูง จึงได้พัฒนารูปแบบการดูแลวิธีใหม่ที่มีการ titrate 20 ml/hr ตั้งแต่ 27 มิ.ย. 2560 จนถึงปัจจุบัน

ประชากร

เป็นผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มารับบริการให้ยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel + carboplatin ที่ศูนย์เคมีบำบัด โรงพยาบาลราชวิถี ตั้งแต่วันที่ 1 ต.ค. 2559-31 ธ.ค. 2562 กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ 320 คน ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดตั้งแต่ครั้งที่ 1 - 6 หรือจนกว่าจะได้รับยาครบตามแผนการรักษา และมีรอบ (cycle) การบริหารยาเคมีบำบัด paclitaxel รวมกันไม่น้อยกว่า 1,000 cycle

เกณฑ์การคัดเข้า

- เป็นเพศชาย และหญิง ที่มีอายุ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป
- มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการครบ คือ CBC, LFT
- ได้รับยาสูตร paclitaxel + carboplatin มาแล้วอย่างน้อย 1 ครั้ง (cycle)

เกณฑ์การคัดออก

- ไม่มีข้อมูลอาการแพ้ยา หรือ บันทึกประวัติการให้ยาเคมีบำบัดไม่ครบถ้วน

- ขาดการซึ้่งน้ำหนักติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน

ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ เก็บรวบรวมข้อมูลในรูปแบบย้อนหลัง โดยรูปแบบการดูแลผู้ป่วยเดิมมีการ titrate 40 ml/hr จนถึงวันที่ 26 มิ.ย. 2560 มีจำนวน 78 ราย แต่พบว่ามีอัตราการแพ้ยาสูง จึงได้พัฒนารูปแบบการดูแลวิธีใหม่ที่มีการ titrate 20 ml/hr ตั้งแต่วันที่ 27 มิ.ย. 2560 จนถึงปัจจุบันเท่ากับ 242 ราย ดังนั้นในการศึกษานี้จึงรวบรวมข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มตามเวลาศึกษาวิจัยและสอดคล้องกับแนวปฏิบัติ รวมจำนวนตัวอย่าง 320 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลประกอบด้วย 2 ส่วน

- 1) แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล ประกอบด้วย เพศ อายุ โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา/สารอาหาร ระยะของโรค ความเข้มข้นของเลือด (Hct, Hb) albumin น้ำหนัก ส่วนสูง รอบการได้รับยาเคมีบำบัด (cycle)

2) แบบบันทึกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน/แพ้ยา และการรักษาของแพทย์

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ chi-square, Fishers' exact, independent t-test ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป ทุกการทดสอบกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < .05 ผ่านคณะกรรมการวิจัยในคนรับรองตั้งแต่ 22 ต.ค. 2563-21 ต.ค. 2564, IRB 189/2563

วิธีการดำเนินการ

บททวนวรรณกรรม จัดทำโครงร่างวิจัยและขอรับพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลราชวิถี หลังจากอนุมัติแล้ว เก็บรวบรวมข้อมูลรูปแบบการดูแลผู้ป่วยเดิมที่มีการ titrate เริ่มต้นที่ 40 ml/hr จนถึง 26 มิ.ย. 2560 พบว่ามีอัตราการแพ้ยาสูง จึงได้พัฒนารูปแบบการดูแลวิธีใหม่ที่มีการ titrate เริ่มต้นที่ 20 ml/hr ตั้งแต่ 27 มิ.ย. 2560 จนถึงปัจจุบัน ซึ่งทั้งสองวิธีจะให้ premedication ตามวันที่คณะกรรมการฯ อนุมัติให้ปรับเปลี่ยนวิธีปฏิบัติ และเข้าได้กับ inclusion criteria ทุกราย เมื่อเก็บข้อมูลครบถ้วนแล้ว ตรวจสอบความถูกต้อง และลงข้อมูลในโปรแกรม SPSS เพื่อวิเคราะห์ตามวัตถุประสงค์ที่กำหนดไว้

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel ที่เริ่มต้น titrate 40 ml/hr จะให้ชุดยาแก้แพ้ หรือ premedications ยาหลักคือ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนนานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) และให้ก่อนเท่ากับ 30 นาที ร่วมกับใช้โปรแกรม titrate อัตโนมัติที่ smart pump ไม่ได้ตั้งยา paclitaxel ลงมาแทน

น้ำเกลือในสาย IV set จากนั้นเครื่องจะเริ่ม titrate ตาม rate ที่ตั้งไว้คือ 40 ml/hr, 60, 80, 140, 230, end (มี 6 Step) เก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 ม.ค. - 26 มิ.ย. 2560 เปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่เริ่มต้น titrate 20 ml/hr โดยให้ชุดยาแก้แพ้ในลักษณะเดียวกัน ร่วมกับใช้โปรแกรม titrate อัตโนมัติที่เครื่องจะตั้งยา paclitaxel จำนวน 15 ml ลงมาแทนน้ำเกลือในสาย IV set จากนั้นเครื่องจะเริ่มทำงานตามโปรแกรมที่กำหนดไว้คือ 20 ml/hr, 40, 60, 80, 160, 300 end (มี 8 Step) เก็บข้อมูลตั้งแต่ 27 มิ.ย. 2560-31 ธ.ค. 2562

ผล

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง กลุ่มที่เริ่ม titrate 40 ml/hr และกลุ่มที่เริ่ม titrate 20 ml/hr มีคุณลักษณะของประชากรไม่แตกต่างกัน ส่วน hematocrit และ hemoglobin cycle 1 และ cycle 2 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่เริ่ม titrate 20 ml/hr มีค่าที่สูงกว่า (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel ที่เริ่ม titrate 40 ml/hr กับ 20 ml/hr

ตัวแปรที่เกี่ยวข้อง	Titrate 40 ml/hr (n = 78)	Titrate 20 ml/hr (n = 242)	p-value
เพศ n (%)			.431 ^A
ชาย	50 (64.1)	143 (59.1)	
หญิง	28 (35.9)	99 (40.9)	
อายุ (ปี) n (%)			.245 ^A
< 60 ปี	42 (53.8)	112 (46.3)	
≥ 60 ปี	36 (46.2)	130 (53.7)	
Mean±SD	59.81 ± 11.30	60.38 ± 9.72	
Min-Max	27 – 87	27 – 85	
โรคประจำตัว n (%)			.550 ^A
มีโรคประจำตัว	35 (44.9)	118 (48.8)	
ไม่มีโรคประจำตัว	43 (55.1)	124 (51.2)	
Hematocrit cycle 1	78 (34.65 ± 5.44)	242 (37.25±5.07)	<.001 ^{*C}
Hemoglobin	78 (11.08 ± 1.74)	242 (11.89 ± 1.83)	.001 ^{*C}
Hematocrit cycle 2	72 (33.97 ± 5.56)	218 (36.04 ± 5.26)	.004 ^{*C}
Hemoglobin	72 (10.83 ± 1.70)	218 (11.52 ± 1.80)	.004 ^{*C}
Hematocrit cycle 3	63 (34.38 ± 5.90)	192 (35.14 ± 4.97)	.316 ^C
Hemoglobin	63 (10.80 ± 1.66)	192 (11.26 ± 1.70)	.062 ^C
Hematocrit cycle 4	54 (33.90 ± 5.01)	168 (34.84 ± 4.97)	.209 ^C
Hemoglobin	54 (10.79 ± 1.66)	168 (11.19 ± 1.69)	.125 ^C

A, B, C = p-value from chi-squar test, Fisher's exact test, and student t-test
Values were represented as number (%) and mean ± SD, Significant at p < .05

เปรียบเทียบวิธี titrate เริ่มที่ rate 40 ml/hr และลดลงเหลือ 20 ml/hr ทำให้การแพ้ยาลดลงใน cycle 1 และ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p < .05 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบวิธี titrate เริ่มที่ 40 ml/hr กับ 20 ml/hr

Rate	Rate 40 ml/hr n = 78		Rate 20 ml/hr n = 242		p-value
	ไม่แพ้ n (%)	แพ้ n (%)	ไม่แพ้ n (%)	แพ้ n (%)	
รอบการให้ยา					
Cycle 1	66 (85.7)	11 (14.3)	231 (95.5)	11 (4.5)	.003 ^{*A}
Cycle 2	66 (84.6)	12 (15.4)	221 (91.3)	21 (8.7)	.090 ^A
Cycle 3	74 (94.9)	3 (3.8)	230 (95.0)	12 (5.0)	.341 ^B
Cycle 4	73 (93.6)	5 (6.4)	239 (98.8)	3 (1.2)	.023 ^{*B}

A, B = p-value from chi-squar test, Fisher's exact test

วิธี titrate เริ่มที่ rate 40 ml/hr โดยให้ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนให้ paclitaxel นานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) กับให้ก่อนเท่ากับ 30 นาที ไม่แตกต่างกันทั้ง 4 รอบ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบวิธี titrate เริ่มที่ 40 ml/hr โดยให้ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนให้ paclitaxel นานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) กับให้ก่อนเท่ากับ 30 นาที ในกลุ่มที่ไม่แพ้ยา กับกลุ่มที่แพ้ยา

Rate 40 ml/hr	Premedication > 30 min		Premedication = 30 min		p-value
	ไม่แพ้ยา n (%)	แพ้ยา n (%)	ไม่แพ้ยา n (%)	แพ้ยา n (%)	
Cycle 1	50 (84.7)	9 (15.3)	16 (88.9)	2 (11.1)	1.000 ^A
Cycle 2	48 (80.0)	12 (20.0)	18 (100.0)	0 (0.0)	.058 ^A
Cycle 3	56 (93.3)	3 (5.0)	18 (94.6)	0 (0.0)	1.000 ^A
Cycle 4	57 (95.0)	3 (5.0)	16 (88.9)	2 (11.1)	.326 ^A

A = p-value from Fisher's exact test

ผลการศึกษาพบว่า ที่วิธี titrate 40 ml/hr ระยะเวลาให้ premedication ไม่มีผลต่อการแพ้ยา

วิธี titrate เริ่มที่ rate 20 ml/hr โดยให้ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนนานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) กับให้ก่อนเท่ากับ 30 นาที พบว่าเมื่อลด rate ให้ช้าลงใน cycle 1 และให้ยาแก้แพ้ก่อนเท่ากับ 30 นาที ร่วมกับใช้ smart pump ดึงยาเคมีบำบัด

ลงมา 15 ml เพื่อแทนน้ำเกลือในสาย IV Set ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < .05$ ส่วนการให้ยาในรอบที่ 2 - 4 แม้ว่าจะให้ยาแก้แพ้นานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) หรือให้ก่อนเท่ากับ 30 นาที การเกิดภาวะภูมิไวเกินไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 วิธี titrate เริ่มที่ 20 ml/hr และเปรียบเทียบเวลาการให้ dexamethasone (20 mg)

Rate 20 ml/hr	Premedication > 30 min		Premedication = 30 min		p-value
	ไม่แพ้ยา n (%)	แพ้ยา n (%)	ไม่แพ้ยา n (%)	แพ้ยา n (%)	
Cycle 1	42 (89.4)	5 (10.6)	189 (96.9)	6 (3.1)	.041 ^{*B}
Cycle 2	43 (91.5)	4 (8.5)	178 (91.3)	17 (8.7)	1.000 ^A
Cycle 3	46 (97.9)	1 (2.1)	184 (94.4)	11 (5.6)	.470 ^A
Cycle 4	47 (100)	0 (0.0)	12 (98.5)	3 (1.5)	1.000 ^A

A, B = p-value from chi-squar test, Fisher's exact test

ผลการศึกษาพบว่า ที่วิธี titrate 20 ml/hr ระยะเวลาให้ premedication ทำให้ลดการแพ้ยาได้เฉพาะ cycle 1

วิจารณ์

ผลการศึกษาพบว่า ทั้งกลุ่มที่เริ่มให้ rate 40 ml/hr และ 20 ml/hr เป็นเพศชายส่วนใหญ่ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดจะพบในเพศชายมากกว่าหญิง เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างเพศ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน หมายความว่าทั้งเพศชายและหญิง มีโอกาสเกิดภาวะภูมิไวเกินไม่แตกต่างกัน¹² แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ ไม่สอดคล้องกับการศึกษา²³ ที่พบว่าเพศหญิงมีโอกาสแพ้ยาสูงกว่าชาย โดยเฉพาะในช่วงที่กำลังจะหมดประจำเดือน หรือหลังจากผ่าตัดรังไข่ออก ซึ่งงานวิจัยนี้มีเพศหญิงที่แพ้ยาเพียง 23 คน (จากทั้งหมด 53 คน) มีอายุเฉลี่ย 58.75 ปี ซึ่งอยู่ในวัยหมดประจำเดือน จึงส่งผลให้เพศหญิง และชาย ไม่มีความแตกต่างกับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

อายุ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน สอดคล้องกับการศึกษา²² แต่ขัดแย้งกับการศึกษา¹² ที่พบว่าอายุยิ่งมากขึ้นการแพ้ยาจะลดลง เนื่องจากภูมิคุ้มกันชนิด IgE จะทำหน้าที่ต่อต้านสารก่อภูมิแพ้ลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น²⁴ ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษา มีผู้ที่แพ้ยาอายุมากกว่า 60 ปี เพียง 24 คน ส่วนผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี มี 29 คน จึงไม่เห็นความแตกต่างในด้านอายุ

โรคประจำตัว พบกลุ่มตัวอย่างที่แพ้ยาเป็นความดันโลหิตสูง 11 คน รองลงมาเป็นเบาหวาน และไขมันสูงอย่างละ 5 คน ซึ่งอายุน้อยกว่า 60 ปี แสดงให้เห็นว่าการมีโรคประจำตัวไม่ได้เป็นสาเหตุของการแพ้ยาอย่างเดียว จำเป็นต้องดูปัจจัยอื่นร่วมด้วย สอดคล้องกับการศึกษา¹² ที่พบว่าโรคประจำตัวไม่ได้เป็นปัจจัยทำนายการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

ความเข้มข้นของเลือด (Hct, Hb) การให้ยา paclitaxel รอบที่ 1 และ 2 ในกลุ่มที่เริ่มให้ 40 ml/hr ซึ่งมีความเข้มข้นของเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่เริ่มให้ 20 ml/hr จึงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน สอดคล้องกับการศึกษา^{6, 12} ที่พบว่ากลุ่มที่แพ้ยาจะมีความเข้มข้นของเลือดน้อยกว่าค่าปกติ และร้อยละ 78 จะเกิดในรอบที่ 1 และ 2 ของการได้รับยา paclitaxel แต่งานวิจัยนี้ความเข้มข้นของเลือดไม่ได้เป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดภูมิไวเกินโดยตรงกับกลุ่มที่เริ่มให้ 40 ml/hr เนื่องจากอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างปกติทั้ง 4 cycle คือ Hct \geq 30 % และ Hb \geq 10 mg/dl และยังมีภาวะโลหิตจางปกติ จึงไม่เห็นความแตกต่างอย่างชัดเจนในทุกรอบที่ให้ยา นอกจากนี้ผู้ป่วยที่โลหิตจางแพทย์จะให้เลือดก่อน เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนขณะให้ยาเคมีบำบัด paclitaxel

วิธี titrate เริ่มที่ 40 ml/hr (ตารางที่ 2) ซึ่งเป็นวิธีเดิมที่ปฏิบัติมาหลายปี แต่ในขณะนั้นการทำงานของ smart pump ไม่สามารถตั้งยาเคมีบำบัดลงมาแทนน้ำเกลือในสาย IV set ได้ จึงเป็นการ titrate น้ำเกลือที่ค้างอยู่ตามสายผสมกับยา paclitaxel บางส่วน จึงไม่ทราบปริมาณยาที่แท้จริงเมื่อเข้าสู่ร่างกายในขณะที่ให้ยา และเทคนิคการละลาย paclitaxel ด้วยมือเปล่าลงมาแทนน้ำเกลือในสาย IV set ของพยาบาลแต่ละคนขาดความเที่ยงตรง ทำให้การบริหารยาเกิดความเสี่ยงในขณะนั้น จึงเริ่มปรับวิธีให้ยาแก้แพ้ต่างกัน โดยให้ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนให้ paclitaxel นานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) กับให้ก่อนเท่ากับ

30 นาที สรุปว่า ไม่แตกต่างกันทั้ง 4 รอบ (ตารางที่ 3) อธิบายได้ว่ากลุ่มที่ได้รับยาแก้แพ้ก่อนเท่ากับ 30 นาที มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าเท่าตัว เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาแก้แพ้นานกว่า 30 นาที ซึ่งอาจทำให้อาณาการทำนายไม่เพียงพอ สอดคล้องกับการศึกษา^{11,16} ซึ่งส่วนใหญ่จะให้ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนให้เคมีบำบัดเท่ากับ 30 นาที ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน

วิธี titrate เริ่มที่ 20 ml/hr (ตารางที่ 4) โดยให้ dexamethasone (20 mg) ฉีดก่อนนานกว่า 30 นาที (ไม่เกิน 1 ชั่วโมง) กับให้ก่อนเท่ากับ 30 นาที พบว่าเมื่อลด rate ของ paclitaxel ให้ช้าลงใน cycle 1 และให้ยาแก้แพ้ก่อนเท่ากับ 30 นาที ทำให้เกิดภูมิไวเกินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < .05$ อธิบายได้ว่าการลด rate ให้ช้าลงจากเดิมที่เคยเริ่มให้ 40 ml/hr นาน 15 นาที ปรับวิธีใหม่ให้ลดลงเหลือ 20 ml/hr นาน 15 นาทีเหมือนของเดิม โดยใช้หลักการของ^{18, 19} ร่างกายจะค่อย ๆ ปรับสภาพให้ทนต่อยา และใช้เทคโนโลยีของ smart pump เข้ามาช่วย โดยตั้งยาเคมีบำบัด paclitaxel จำนวน 15 ml (จากผู้ผลิต) ลงมาแทนน้ำเกลือในสาย IV set ที่ใช้เพียง 1 สาย จึงทำให้เกิดความเที่ยงตรงการไหลของยาเข้าสู่ร่างกายจากปริมาณเริ่มต้นที่น้อยไปหามากอย่างสม่ำเสมอ พร้อมทั้งให้ dexamethasone ฉีดก่อนเท่ากับ 30 นาที ซึ่งจะนับเวลาหลังจากให้ dexamethasone หมด ส่วนยา benadryl (50 mg) oral และ ondansetron (8 mg) vein อาจให้ก่อนได้ขณะที่รอเภสัชชาผสมยา ส่วน ranitidine (50 mg) vein (ปัจจุบันใช้ famotidine แทน) และ chlorpheniramine 10 mg ฉีดตามหลัง เมื่อ dexamethasone หมด

ดังนั้น จึงส่งผลให้การแพ้ยาลดลงใน cycle ที่ 1 และ 4 อย่างชัดเจน (ตารางที่ 2) (cycle ที่ 5-6 ไม่มีการแพ้ยาจึงไม่นำมาแสดง) ซึ่งเป็นการยืนยันว่า การปรับวิธีให้ยาแบบใหม่ที่เริ่มให้ rate 20 ml/hr และให้ dexamethasone ฉีดก่อนให้ยาเคมีบำบัด paclitaxel เท่ากับ 30 นาที ร่วมกับใช้ smart pump ที่ตั้งเป็นโปรแกรม titrate อัตโนมัติให้แต่ละ Step นาน 15 นาที จำนวน 8 Step ดังนี้ step 1) smart pump ตั้งยา paclitaxel จำนวน 15 ml ลงมาแทนน้ำเกลือในสาย IV set, step 2) rate 20 ml/hr, step 3) 40 ml/hr, ... 60, 80, 160, 300, end ซึ่งยาจะหมดภายใน 3 ชั่วโมงตามแผนการรักษา ส่วน cycle 2 และ 3 อาจเป็นช่วงรอยต่อที่ปรับเปลี่ยนวิธีให้ยา paclitaxel ลงมาแทนน้ำเกลือในสาย IV set ที่ใช้ 1 สาย กับวิธี 2 สาย โดยสายที่ 1 เป็นน้ำเกลือเพื่อให้ premedication สายที่ 2 เป็นยา paclitaxel ที่ต่อเพิ่มทาง 3-ways แล้วเริ่ม titrate และการสั่งยาแก้แพ้ของแพทย์แต่ละคนไม่เหมือนกัน รวมทั้งในระยะแรกเป็นการปรับวิธีช่วงละ 2-3 เดือน เพราะต้องรายงานผลต่อคณะกรรมการฯ ประจำไตรมาส ส่วนในระยะท้าย ๆ ที่ปรับวิธีแบบใหม่ จะเก็บข้อมูลนานขึ้น และยังมีกลุ่มตัวอย่างบางรายที่เคยผ่านการให้ยามาแล้วหนึ่งวิธี เมื่อมาให้ยาปรับถัดไปจะเปลี่ยนเป็นอีกวิธี จึงอาจทำให้ข้อมูลที่ได้บางช่วงเวลาไม่เห็นความแตกต่างอย่างชัดเจน

สรุป

ควรเริ่มให้ยาเคมีบำบัด paclitaxel ที่ rate 20 ml/hr โดยให้ยาแก้แพ้ dexamethasone ฉีดก่อน เท่ากับ 30 นาที ร่วมกับใช้

smart pump สำหรับ titrate ตามโปรแกรมที่กำหนดจะทำให้การแพ้ลดลงใน cycle 1 จึงควรนำไปใช้เป็นแนวปฏิบัติในการบริหารเคมีบำบัดกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ โดยเฉพาะผู้ป่วยรายใหม่ที่มีมารับยาเคมีบำบัด paclitaxel เป็นครั้งแรก

ข้อจำกัดในการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ในบางช่วงเวลาที่ได้รับเปลี่ยนวิธีให้ยา premedication และการ titrate เช่น ในช่วงที่

ให้ rate 20 ml/hr อาจทำให้กลุ่มตัวอย่างไม่ได้รับ premedication ครบทั้ง 5 ชนิด

ข้อเสนอแนะ

1) ควรมีการศึกษาการ titrate ที่อัตรา และระยะเวลาสั้นลง เพื่อประเมินประสิทธิผลของการปฏิบัติ

2) ควรศึกษาในรูปแบบ research and development เพื่อพัฒนาเป็นแนวทางปฏิบัติ

References

1. National Cancer Control Programmes, Department of Medical Services, Ministry of Public Health [Internet]. 2018-2022 [cited 2019 Jul 5]. Available from http://www.nci.go.th/th/File_download/D_index. National Cancer Control Programmes.pdf
2. National Cancer Control Programmes, Department of Medical Services, Ministry of Public Health [Internet]. 2013-2017 [cited 2019 Jul 5]. Available from https://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/NCCP_2556-2560.pdf
3. National Cancer Institute, Department of Medical Services. Hospital-based cancer registry Annual Report 2017 [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 5]. Available from [https://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Hospital based.pdf](https://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Hospital%20based.pdf)
4. Health Information Unit, Strategy and Planning Division, Ministry of Public Health. Public Health Statistics A.D.2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 5]. Available from https://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic%2061.pdf
5. Borovik R, Steiner M, Atad J, Sneiderman B, Rosenberg T, Palti S. [Taxol (paclitaxel) as second-line therapy in breast and ovarian cancer]. Harefuah 1998; 134(6):605-8
6. Bernstein BJ. Docetaxel as an alternative to paclitaxel after acute hypersensitivity reactions. Ann Pharmacother 2000; 34(11):1332-5.
7. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. J Cancer Res Clin Oncol 1999; 125(7):427-9.
8. Hong DIC. Desensitization for Allergic Reactions to Chemotherapy. Yonsei Med J 2019; 60(2):119-25.
9. Peereboom DM, Donehower RC, Eisenhauer EA, McGuire WP, Onetto N, Hubbard JL, et al. Successful re-treatment with taxol after major hypersensitivity reactions. J Clin Oncol 1993; 11(5):885-90.
10. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. J Clin Oncol 2000; 18(1):102-5.
11. Kietpeerakool C. Hypersensitivity Reactions Induced by Paclitaxel: Focus on Premedication. Srinagarind Med J 2005; 20(2):99-104.
12. Maleehuan O, Wangnum K, Maneejavakajorn J, Laohavinij S. Factors Related of Hypersensitivity Reactions with Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy in Paclitaxel. Journal of the department of medical services 2016; 41:105-17.
13. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. Gynecol Oncol 2005; 96(3):824-9.
14. Kumsopha N, Hongthai S. A comparative study of hypersensitivity reaction between slow rate and usual rate taxanes infusion among cancer patients. Chonburi hospital journal 2018; 43:75-82.
15. Lee CW, Matulonisb UA, Castellsa MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. J allergy Clin Immunol 2008; 122:574-80.
16. Schwartz JR. Dexamethasone premedication for prophylaxis of taxane toxicities: Can the doses be reduced when paclitaxel or docetaxel are given weekly? J Oncol Pharm Practice 2011; 18:250-56.
17. Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Peripheral Neuropathy Induced by Paclitaxel: Recent Insights and Future Perspectives. Curr Neuropharmacol 2006; 4(2):165-72.
18. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J allergy Clin Immunol 2008; 122(3):574-80.
19. Lee CW, Matulonisb UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecologic Oncology 2005; 99(2):393-9.
20. Papich MG. Dexamethasone. 4th ed. Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal. St. Louis: Missouri, USA; 2016.
21. Supachutikul A. New HA Standards: Risk management through risk register. The Healthcare Accreditation Institute [powerpoint/pdf]. 2018 [cited 2020 February 05]. Available from: <http://www.rh12.moph.go.th>.
22. Kosmas C, Tsavaris N. A simplified premedication protocol for one-hour paclitaxel infusion in various combinations. Med Sci Monit 2006; 12(11):CR462-6.
23. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikeshue H, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Incidence and risk factors for Paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. Cancer chemotherapy Pharmacol 2005; 56(1):91-6.
24. Hansen S, Baptiste KE, Fjeldborg J, Horohov DW. A review of the equine age-related changes in the immune system : comparisons between human and equine aging, with focus on lung-specific immune-aging. Ageing Res Rev 2005; 20:11-23.