

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา Paclitaxel ในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

จุฑามาศ แสงทอง ภ.บ., สติกานต์ พากเพียร ภ.บ., เอกราช อ่วมคำ ค.บ.

โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ถนนพหลโยธิน ตำบลทะเลชุบศร อำเภอเมือง จังหวัดลพบุรี 15000

Factors Associated with Hypersensitivity Reactions in Patients Receiving Paclitaxel at Lop Buri Cancer Hospital

Jutamas Sangtong, Pharm.D., Satikarn Pakpian, Pharm.D., Ekkarat Uamkam, B.Ed.
Lop Buri Cancer Hospital, Phahonyothin Road, Thale Chubson,
Mueang Lop Buri, Lop Buri, 15000, Thailand

Corresponding Author: Jutamas Sangtong (E-mail: lbchrtag@gmail.com)

(Received: 14 August, 2024; Revised: 8 January, 2025; Accepted: 28 April, 2025)

Abstract

Background: The chemotherapy drug paclitaxel can cause hypersensitivity reactions. **Objective:** To study the occurrence of hypersensitivity reactions and the factors associated with hypersensitivity in cancer patients who received paclitaxel. **Method:** The research was a retrospective observational study. The sample group was cancer patients who received paclitaxel between January and December 2022. Two groups: the group that received paclitaxel and had hypersensitivity, 50 times, and the group that did not had hypersensitivity, simple randomly selected from those did not had hypersensitivity in every treatment cycle 50 times. A total of 100 samples were collected. **Result:** A total of 2,472 cancer patients treated with paclitaxel between January and December 2022. Hypersensitivity had 50 times (2.02%). Most of them were grade 1, 2. Common symptoms were shortness of breath (76%), swelling of the face, redness, itching (50%), back pain and chest pain (26%). The factors associated with hypersensitivity, statistically significant factors were found: who received the drug in the 2nd cycle ($p < .001$), concentrations 1-1.49 mg/ml ($p = .005$), taken dexamethasone 8 mg tab at 22.00 p.m. and 6:00 a.m. before administering chemotherapy ($p = .008$) and a mixture of drugs less than 30 minutes before starting the injection ($p < .001$). **Conclusion:** To reduce the severity of hypersensitivity, resulting in safe patients until completion of the treatment plan. Patients receiving concentrations of more than 1 mg/ml in the first 3 cycles of treatment should be closely monitored during the first 20 minutes of treatment. When paclitaxel is mixed with normal saline, shake and waited at least 30 minutes for the drug to mix into a clear solution before administering it. Patients had no need to receive premedication with dexamethasone 8 mg tab at 22.00 p.m. and 6:00 a.m. before administering chemotherapy because it did not help reduce the occurrence of hypersensitivity reactions.

Keywords: Paclitaxel, Hypersensitivity, Chemotherapy, Risk factor, Chemotherapy drug preparation

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: อุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการได้รับยา paclitaxel สูงถึงร้อยละ 40 อาจส่งผลให้ผู้ป่วยต้องหยุดให้ยาชั่วคราว ให้การรักษาเพิ่มเติม หรืออาจไม่สามารถรับยาในครั้งถัดไปได้ ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียโอกาสในการได้รับยาที่

ตอบสนองต่อโรค **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาการเกิดภาวะภูมิไวเกิน และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา paclitaxel **วิธีการ:** งานวิจัยเป็นเชิงสังเกต ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา paclitaxel ระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือน

ธันวาคม 2565 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา paclitaxel แล้วเกิดภาวะภูมิไวเกิน พบอุบัติการณ์ 50 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยา paclitaxel แล้วไม่เกิดภาวะภูมิไวเกิน โดยเลือกสุ่มอย่างง่ายในกลุ่มผู้ที่ไม่เกิดภาวะภูมิไวเกินในทุกรอบการรักษาจำนวน 50 ครั้ง รวมเก็บกลุ่มตัวอย่าง 100 ครั้ง **ผล:** ระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม 2565 มีผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาด้วยยา paclitaxel ทั้งหมด 2,472 ครั้ง พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกิน 50 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.02 ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรง grade 1, 2 อาการที่พบได้แก่ หายใจไม่ออก (ร้อยละ 76), หน้าบวม หน้าแดง ผื่นคัน (ร้อยละ 50), ปวดหลัง ปวดหน้าอก (ร้อยละ 26) เมื่อทดสอบหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในรอบการรักษาที่ 2 ($p < .001$), ได้รับยาความเข้มข้น 1-1.49 mg/ml ($p = .005$), ได้รับ premedication ด้วย dexamethasone 8 mg รับประทานเวลา 22.00 น. (คืนก่อนให้ยาเคมีบำบัด) และ 6.00 น. (เช้าวันให้ยาเคมีบำบัด) ($p = .008$) และมีระยะเวลาตั้งแต่ผสมยาเสร็จจนถึงเริ่มบริหารยาน้อยกว่า 30 นาที ($p < .001$) **สรุป:** การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการได้รับยา paclitaxel สามารถเกิดขึ้นได้ แต่เพื่อลดความรุนแรง ส่งผลให้ผู้ป่วยปลอดภัย สามารถรับการรักษาจนครบตามแผนการรักษา บุคลากรผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาในรอบการรักษา 3 รอบแรก และได้รับยาความเข้มข้นมากกว่า 1 mg/ml ควรมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในช่วง 20 นาทีแรกหลังได้รับยา, เมื่อผสมยา paclitaxel กับสารน้ำแล้ว ควรเขย่าให้เข้ากัน และวางทิ้งไว้อย่างน้อย 30 นาที เพื่อให้ยาเข้ากันเป็นสารละลายใสก่อนบริหารยาให้ผู้ป่วย และผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับ premedication ด้วย dexamethasone 8 mg รับประทานเวลา 22.00 น. (คืนก่อนให้ยาเคมีบำบัด) และ 6.00 น. (เช้าวันให้ยาเคมีบำบัด) เพราะการได้รับไม่ช่วยลดการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

คำสำคัญ: พาคลิแทกเซล, ภาวะภูมิไวเกิน, ยาเคมีบำบัด, ปฏิกิริยา, การผสมยาเคมีบำบัด

unnā (Introduction)

ยา paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first-line drug) และรักษากรณีที่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งในหลายส่วนของร่างกาย เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม

มะเร็งปอดชนิด non-small cell และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก¹ มีรายงานถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยา paclitaxel หลายประการ เช่น ผลข้างเคียงต่อระบบประสาท การกดไขกระดูก ผมร่วง ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ โดยผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดได้แก่ การเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions; HSRs) อาการที่พบมีตั้งแต่อาการไม่รุนแรง พบได้ร้อยละ 90 เช่น หน้าแดง ผื่นลมพิษ คันตามตัว จนถึงอาการรุนแรงที่ในระบบทางเดินหายใจพบได้ร้อยละ 40 เช่น การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลม การหายใจมีเสียงหวีด และเกิดการเปลี่ยนแปลงระบบไหลเวียนเลือด พบได้ร้อยละ 30-35 เช่น การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต^{2, 3} หรือเสียชีวิตจากภาวะ severe anaphylaxis ซึ่งมีรายงานการเกิดแม้ในผู้ป่วยที่แข็งแรงดี จากการศึกษาใน phase I พบอุบัติการณ์ของ HSRs ร้อยละ 40 และพบมีอาการรุนแรงจนต้องได้รับการรักษาสูงถึงร้อยละ 10.6^{4, 5}

โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีมีการกำหนดแนวทางการเฝ้าระวังการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel อย่างเป็นระบบ อาทิ การให้คำแนะนำอาการเบื้องต้นของการเกิดภาวะภูมิไวเกินกับผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยรายงานอาการทันทีที่มีอาการแสดง (early detection) การให้ยาป้องกันก่อนให้ยาเคมีบำบัด (premedication) ตามมาตรฐาน การบริหารยาแบบปรับระดับอัตราการไหลเพิ่มทีละน้อย แต่ก็ยังเกิดอุบัติการณ์อย่างต่อเนื่อง โดยจำนวนยา paclitaxel ที่หน่วยงานเตรียมยาเคมีบำบัดผสมในปี 2564 และ 2565 คิดเป็น 1,697 และ 2,472 preparations ตามลำดับ มีรายงานอุบัติการณ์จำนวน 36 (คิดเป็นร้อยละ 2.13) และ 50 (คิดเป็นร้อยละ 2.02) ครั้ง ตามลำดับ ผลกระทบที่ตามมา คือ ต้องมีการหยุดให้ยาและให้การรักษา เป็นสาเหตุให้การรับยามีระยะเวลานานขึ้น ส่งผลต่อการกดไขกระดูกเพิ่มมากขึ้น ซึ่งถ้ามีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนดทำให้ไม่สามารถรับยาในครั้งต่อไปตามเวลาที่กำหนด หรืออาจมีการหยุดให้ยา ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียโอกาสในการได้รับยาที่ตอบสนองต่อโรค^{5, 6}

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเกิดภาวะภูมิไวเกิน และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการเฝ้าระวังหรือลดความรุนแรงในการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ส่งผลให้ผู้ป่วยปลอดภัย สามารถรับยาครบตามแผนการรักษา และมีกำลังใจในการรักษาต่อไป

วัตถุและวิธีการ (Materials and Methods)

งานวิจัยครั้งนี้เป็นวิจัยเชิงสังเกต โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective observational research) กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งและได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ที่มารับบริการในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม 2565 โดยคำนวณกลุ่มตัวอย่างด้วยสูตร Cochran กำหนดระดับนัยสำคัญ .05 ความเชื่อมั่น 95% ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องเก็บข้อมูลเท่ากับ 30 แต่ทั้งนี้ จากการรวบรวมข้อมูลในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีปี 2565 เกิดภาวะภูมิไวเกินทั้งหมด 50 ครั้ง ผู้วิจัยจึงเลือกเก็บกลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะภูมิไวเกินทั้งหมด แล้วเลือกสุ่มอย่างง่ายในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เกิดภาวะภูมิไวเกินในทุกรอบการรักษาจำนวน 50 ครั้ง รวมเก็บกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 100 ครั้ง โดยเกณฑ์การคัดเข้าการศึกษา (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ที่มารับบริการในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีในช่วงระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม 2565 เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบ การวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้คำนึงถึงการพิทักษ์สิทธิด้านจริยธรรมของกลุ่มตัวอย่าง โดยได้เสนอขอรับรองจริยธรรมโครงการวิจัยจากโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี กรมการแพทย์ เลขที่ LEC 6615 ณ วันที่ 11 พฤษภาคม 2566

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย ประกอบด้วยรายละเอียด 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา ชนิดโรคมะเร็ง โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน

ส่วนที่ 2 แบบบันทึกข้อมูลการได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ จำนวนครั้งที่ได้รับยา paclitaxel สูตรยา premedication ความเข้มข้นของยา ระยะเวลาบริหารยา ระยะเวลาตั้งแต่ผสมยาเสร็จจนถึงเริ่มบริหารยา โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน

ส่วนที่ 3 แบบบันทึกข้อมูลการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ การเกิดภาวะภูมิไวเกิน อาการภูมิไวเกินที่เกิดขึ้น ระดับความรุนแรง⁷ ปริมาตรยาที่ทำให้เกิด เวลาที่เริ่มเกิดอาการ โดยรวมข้อมูลจากแบบติดตาม Infusion Related Reaction, แบบฟอร์มบันทึกทางการพยาบาลการให้ยาสูตร paclitaxel โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี, แบบเก็บข้อมูลงานวิจัย เรื่องปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel ในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ที่ผ่านการประเมินของผู้ทรงคุณวุฒิ มีค่าตรงของเนื้อหา (IOC) เท่ากับ 0.83

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS version 29.0.0 ใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายข้อมูลทั่วไป ในรูปแบบการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ใช้สถิติเชิงอนุมาน Fisher's exact test ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทั่วไปกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินที่พบ

ผล (Result)

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ที่มารับบริการในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม 2565 จำนวน 2,472 ครั้ง เกิดภาวะภูมิไวเกิน 50 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.02

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 66, มีอายุอยู่ในช่วง 50-59 ปี มากถึงร้อยละ 33, ค่าดัชนีมวลกายอยู่ในช่วง 18.5-22.9 kg/m² ร้อยละ 44, มีโรคประจำตัว ร้อยละ 61, เป็นโรคมะเร็งปอดมากที่สุด ร้อยละ 31 และส่วนใหญ่ไม่มีประวัติแพ้ยา ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนครั้ง และร้อยละของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา paclitaxel จำแนกตามข้อมูลทั่วไป (n = 100)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	66	66.00
ชาย	34	34.00
อายุ		
< 50	23	23.00
50-59	33	33.00
60-69	27	27.00
≥ 70	17	17.00
Median (IQR) = 58.00 (13.75)		
ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) kg/m²		
<18.5	22	22.00
18.5-22.9	44	44.00
23-24.99	8	8.00
25-29.99	15	15.00
≥ 30	11	11.00
Median (IQR) = 22.02 (6.56)		
โรคประจำตัว		
ไม่มี	39	39.00
มี	61	61.00
ประวัติแพ้ยา		
ไม่มี	92	92.00
มี	8	8.00
ชนิดโรคมะเร็ง		
มะเร็งปอด	31	31.00
มะเร็งเต้านม	29	29.00
มะเร็งปากมดลูก	15	15.00
มะเร็งหลอดอาหาร	11	11.00
มะเร็งรังไข่	8	8.00
มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	5	5.00
มะเร็งทอนซิล	1	1.00

2. ข้อมูลการได้รับยาเคมีบำบัดของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel + other triweekly คิดเป็นร้อยละ 57, ได้รับยาเคมีบำบัดใน cycle ที่ 2, 1, 3 คิดเป็นร้อยละ 44, 22, 12 ตามลำดับ, ได้รับ dexamethasone 8 mg รับประทาน 2 เวลา เป็น premedication เพื่อป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกิน คิดเป็นร้อยละ 60 โดยมีค่ามัธยฐานความเข้มข้นยา 1 mg/ml มีระยะเวลาในการบริหารยา 3 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 90 และระยะเวลาตั้งแต่ผสมยาเสร็จจนถึงเริ่มบริหารยาน้อยกว่า 30 นาที คิดเป็นร้อยละ 75 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนครั้ง และร้อยละของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา paclitaxel จำแนกตามข้อมูลการได้รับยาเคมีบำบัด

ข้อมูลการได้รับยาเคมีบำบัด	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ		
paclitaxel monotherapy weekly	2	2.00
paclitaxel monotherapy triweekly	25	25.00
paclitaxel + other* weekly	16	16.00
paclitaxel + other triweekly	57	57.00
จำนวนครั้งที่ได้รับยา paclitaxel		
Cycle 1	22	22.00
Cycle 2	44	44.00
Cycle 3	12	12.00
Cycle 4	6	6.00
Cycle 5	9	9.00
Cycle 6	4	4.00
Cycle 7	2	2.00
Cycle 11	1	1.00
สูตรยา premedication**		
ได้รับ dexamethasone 8 mg รับประทาน 2 เวลา***	60	60.00
ไม่ได้รับ dexamethasone 8 mg รับประทาน 2 เวลา	40	40.00
ความเข้มข้นของยา (mg/ml)		
≤ 0.49 mg/ml	10	10.00
0.5-0.99 mg/ml	40	40.00
1-1.49 mg/ml	48	48.00
≥ 1.5 mg/ml	2	2.00
Median (IQR) = 1.00 (0.55)		
ระยะเวลาการบริหารยา		
1 ชั่วโมง	10	10.00
3 ชั่วโมง	90	90.00

ข้อมูลการได้รับยาเคมีบำบัด	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
ระยะเวลาตั้งแต่ผสมยาเสร็จจนถึงเริ่มบริหารยา		
น้อยกว่าเท่ากับ 30 นาที	75	75.00
มากกว่า 30 นาที	25	25.00

หมายเหตุ *สูตรยาเคมีบำบัด paclitaxel + other ได้แก่

1. paclitaxel + platinum
2. paclitaxel + trastuzumab
3. paclitaxel + pertuzumab + trastuzumab
4. paclitaxel + carboplatin + trastuzumab

** สูตรยา premedication ผู้ป่วยทุกรายได้รับ premedication ด้วย dexamethasone 12-20 mg IV และ H-1 receptor antagonists (diphenhydramine 25-50 mg tab หรือ chlorpheniramine 4mg tab หรือ chlorpheniramine 10mg IV) และ H-2 receptor antagonists (famotidine 20 mg tab) 30-60 นาที ก่อนเริ่มยา paclitaxel

***Dexamethasone 8 mg รับประทาน 2 เวลา ได้แก่ dexamethasone 8 mg รับประทาน 22.00 น. (คืนก่อนให้ยาเคมีบำบัด) และ 6.00 น. (เช้าวันให้ยาเคมีบำบัด)

3. ข้อมูลการเกิดภาวะภูมิไวเกินของกลุ่มตัวอย่าง

มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี เดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม 2565 จำนวน 2,472 ครั้ง เกิดภาวะภูมิไวเกิน 50 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.02 อาการภูมิไวเกินที่เกิดขึ้นมากที่สุด คือ อาการแน่นหน้าอก หายใจไม่ออก ร้อยละ 76, อาการหน้าบวม หน้าแดง ผื่นคัน ผื่นลมพิษ พบร้อยละ 50, ปวดหลัง ปวดหน้าอก ร้อยละ 26 ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรง grade 1, 2 โดยปริมาตรยาที่ทำให้เกิดภูมิไวเกินมากที่สุด คือ 15-20 ml คิดเป็นร้อยละ 68 และมักเกิดภายใน 20 นาทีแรกหลังได้รับยา ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนครั้ง และร้อยละของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา paclitaxel จำแนกตามข้อมูลการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

ข้อมูลการเกิดภาวะภูมิไวเกิน	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
อาการ HSRs ที่เกิดขึ้น		
แน่นหน้าอก หายใจไม่ออก	38	76.00
หน้าบวม หน้าแดง ผื่นคัน ผื่นลมพิษ	25	50.00
ปวดหลัง ปวดหน้าอก	13	26.00
ระดับความรุนแรง		
grade 1	34	68.00
grade 2	16	32.00
ปริมาตรยาที่ทำให้เกิด HSRs		
15-20 ml	34	68.00
20.01-25 ml	13	26.00
> 25 ml	3	6.00
เวลาที่เริ่มเกิด HSRs		
10-20 นาที	23	46.00
21-30 นาที	18	36.00
>30 นาที	9	18.00

HSRs = hypersensitivity reactions

4. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในกลุ่มตัวอย่าง

ผลการทดสอบความสัมพันธ์ พบว่า เพศ, อายุ, ค่าดัชนีมวลกาย, โรคประจำตัว, ประวัติแพ้ยา, ชนิดโรคมะเร็ง, สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ, ระยะเวลาบริหารยาไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

นอกจากนี้ งานวิจัยยังพบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ จำนวนครั้งที่ได้รับยา paclitaxel, สูตรยา premedication, ความเข้มข้นของยา, ระยะเวลาตั้งแต่ผสมยาเสร็จจนถึงเริ่มบริหารยา ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจัย	กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะภูมิไวเกิน n = 50		กลุ่มที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน n = 50		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ					.833
หญิง	32	48.50	34	51.50	
ชาย	18	52.90	16	47.10	
อายุ					.641
< 50	9	39.10	14	60.90	
50-59	17	51.50	16	48.50	
60-69	14	51.90	13	48.10	
≥ 70	10	58.80	7	41.20	
ค่าดัชนีมวลกาย					.295
< 18.49	12	54.50	10	45.50	
18.5-22.9	23	52.30	21	47.70	
23-24.99	1	12.50	7	87.50	
25-29.99	8	53.30	7	46.70	
≥ 30	6	54.50	5	45.50	
โรคประจำตัว					.101
ไม่มีโรคประจำตัว	15	38.50	24	61.50	
มีโรคประจำตัว	35	57.40	26	42.60	
ประวัติแพ้ยา					.715
ไม่มีประวัติแพ้ยา	45	48.90	47	51.10	
มีประวัติแพ้ยา	5	62.50	3	37.50	

ปัจจัย	กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะภูมิไวเกิน n = 50		กลุ่มที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน n = 50		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ชนิดโรคมะเร็ง					.100
มะเร็งปอด	11	35.50	20	64.50	
มะเร็งเต้านม	13	44.80	16	55.20	
มะเร็งปากมดลูก	11	73.30	4	26.70	
มะเร็งหลอดอาหาร	8	72.70	3	27.30	
มะเร็งรังไข่	3	37.50	5	62.50	
มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	3	60.00	2	40.00	
มะเร็งทอนซิล	1	100.00	0	0.00	
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ					.116
Paclitaxel monotherapy weekly	1	50.00	1	50.00	
Paclitaxel monotherapy triweekly	10	40.00	15	60.00	
Paclitaxel + Other weekly	12	75.00	4	25.00	
Paclitaxel + Other triweekly	27	47.40	30	52.60	
จำนวนครั้งที่ได้รับยา Paclitaxel					< .001
Cycle 1	8	36.40	14	63.60	
Cycle 2	11	25.00	33	75.00	
Cycle 3	9	75.00	3	25.00	
Cycle 4	6	100.00	0	0.00	
Cycle 5	9	100.00	0	0.00	
Cycle 6	4	100.00	0	0.00	
Cycle 7	2	100.00	0	0.00	
Cycle 11	1	100.00	0	0.00	
สูตรยา Premedication					.008
ได้รับ dexamethasone 8 mg รับประทาน 2 เวลา	23	38.33	37	61.67	
ไม่ได้รับ dexamethasone 8 mg รับประทาน 2 เวลา	27	67.50	13	32.50	
ความเข้มข้นของยา (mg/ml)					.005
≤ 0.49 mg/ml	9	90.00	1	10.00	
0.5-0.99 mg/ml	21	52.50	19	47.50	
1-1.49 mg/ml	18	37.50	30	62.50	
≥ 1.5 mg/ml	2	100.00	0	0.00	

ปัจจัย	กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะภูมิไวเกิน n = 50		กลุ่มที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน n = 50		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ระยะเวลาบริหารยา					.739
1 ชั่วโมง	6	60.00	4	40.00	
3 ชั่วโมง	44	48.90	46	51.10	
ระยะเวลาตั้งแต่ผสมยาเสร็จจนถึงเริ่มบริหารยา					< .001
น้อยกว่าเท่ากับ 30 นาที	25	33.30	50	66.70	
มากกว่า 30 นาที	25	100.00	0	0.00	

วิจารณ์ (Discussion)

1. ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ที่มารับบริการในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ในช่วงระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม 2565 จำนวน 2,472 ครั้ง เกิดภาวะภูมิไวเกิน 50 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.02 ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรง grade 1, 2 อาการที่พบได้แก่ อาการแน่นหน้าอก หายใจไม่ออก (ร้อยละ 76), หน้าบวม หน้าแดง ผื่นคัน ผื่นลมพิษ (ร้อยละ 50), ปวดหลัง ปวดหน้าอก (ร้อยละ 26) สอดคล้องกับการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งของนภวรรณ ล้ออิสระตระกูล และคณะ⁸ ที่พบว่าส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรง grade 1-2 อาการที่พบได้แก่ ร้อนวูบวาบ (ร้อยละ 68.57), แน่นหน้าอก (ร้อยละ 65.71), ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 37.14), ปวดหลัง ปวดกระดูก (ร้อยละ 20.00) และผื่นคัน (ร้อยละ 2.86) และสอดคล้องกับการศึกษาของสายฝน เจริญชัย⁹ ศึกษาาระบาดวิทยาของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ปี 2556-2558 พบว่า มีผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ร้อยละ 4.53 มีความรุนแรง grade 2 ร้อยละ 72.41 และเกิดภาวะภูมิไวเกินในรอบที่ 1 ของการให้ยา คิดเป็นร้อยละ 62.07

ปริมาณยาที่ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินมากที่สุด คือ 15-20 ml. (ภายใน 20 นาทีแรกหลังได้รับยา) สอดคล้องกับการศึกษาของสุพัตตรา จานคาภา และคณะ¹⁰ ที่ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งปอด และมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel

ในโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี ผลการวิจัย พบว่า ระยะเวลาที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน เกิดหลังจากเริ่มรับยาประมาณ 17 นาที

2. กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา paclitaxel ใน cycle 2 เกิดภาวะภูมิไวเกินมากที่สุด รองลงมา คือ cycle 1 และ 3 ตามลำดับ เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ พบว่า จำนวนครั้งที่ได้รับยา paclitaxel มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .001$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของนภวรรณ ล้ออิสระตระกูล และคณะ⁸ ที่พบว่า การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel มักพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาตั้งแต่ครั้งแรก และสามารถเกิดซ้ำได้ทุกรอบของการให้ยา และการศึกษาของสายฝน เจริญชัย⁹ ที่พบว่า กลุ่มตัวอย่างเกิดภาวะภูมิไวเกินในรอบที่ 1 ของการให้ยาคิดเป็นร้อยละ 62.07 แต่ทั้งนี้จากข้อมูลการเกิดภาวะภูมิไวเกินของโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีปี 2566 พบผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งแรกในรอบการรักษาที่ 4 จำนวน 1 ราย และรอบที่ 5 จำนวน 1 รายแสดงให้เห็นว่า ถึงแม้อุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินจะเกิดในรอบการรักษาที่ 1, 2, 3 สูง แต่ก็มีโอกาสเกิดในรอบการรักษาอื่นๆ เช่นกัน ดังนั้น ควรมีการประเมินอาการของผู้ป่วยในทุกรอบการให้ยา¹¹

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา premedication ด้วย dexamethasone 8 mg รับประทาน 2 เวลาเกิดภาวะภูมิไวเกินมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .008$) แสดงให้เห็นว่า dexamethasone 8 mg รับประทาน 2 เวลา ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Markman และคณะ¹² ที่ให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel รอบที่ 1 ได้รับ dexamethasone 20 mg

รับประทานที่เวลา 12 และ 6 ชั่วโมงก่อนได้รับยา paclitaxel และให้ dexamethasone 20 mg IV 30 นาที ก่อนเริ่มยา paclitaxel ในรอบการรักษาต่อไป พบว่า เกิดภาวะภูมิไวเกิน ร้อยละ 5 และ 3 ตามลำดับ

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน ได้รับยา paclitaxel ที่มีความเข้มข้นอยู่ในช่วง 1-1.49 mg/ml เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ พบว่า ความเข้มข้นของยา มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .005$) ดังนั้น หากคำนวณยาได้ตามขนาดการรักษา ควรปรับเพิ่มปริมาณ น้ำเกลือให้น้อยกว่า 1 mg/ml เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด ภาวะภูมิไวเกิน

กลุ่มตัวอย่างที่มีระยะเวลาตั้งแต่ผสมยาเสร็จจนถึงเริ่ม บริหารยาน้อยกว่า 30 นาที เกิดภาวะภูมิไวเกินมากกว่ากลุ่ม ตัวอย่างที่มีระยะเวลาตั้งแต่ผสมยาเสร็จจนถึงเริ่มบริหารยา มากกว่า 30 นาที เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ พบว่า มีความ สัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .001$) ซึ่งอธิบายได้ว่า paclitaxel เป็นยาที่ไม่ละลาย ในน้ำ รูปแบบยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดจะละลายใน 50% polyoxyethylated castor oil (Cremophor EL; CrEL) และ 50% dehydrated ethanol ทำให้มีลักษณะเป็นสารละลาย ขันหนืด¹³ เมื่อเจือจางโดยผสมกับสารน้ำสำหรับบริหารยา ให้แก่ผู้ป่วย ทำให้ยากับสารน้ำไม่เข้ากันทันที เมื่อสังเกตจะ เห็นเป็นหยดเล็ก ๆ ของยากระจายอยู่ในสารน้ำ ต้องเขย่า และ วางทิ้งไว้ระยะหนึ่งจึงจะกลายเป็นสารละลายใสได้ ซึ่งสัมพันธ์ กับการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel ที่วาง ทิ้งไว้น้อยกว่า 30 นาทีเกิดภาวะภูมิไวเกินมากกว่าผู้ป่วยที่ได้

รับยา paclitaxel ที่วางทิ้งไว้นานกว่า 30 นาที อธิบาย ได้ว่าเนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยา Paclitaxel ที่วางทิ้งไว้ น้อยกว่า 30 นาที ยาและสารน้ำยังไม่เข้ากันดี ผู้ป่วยจึงได้รับ ยาความเข้มข้นสูง

สรุป (Conclusion)

การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการได้รับยา paclitaxel สามารถเกิดขึ้นได้ แต่เพื่อลดความรุนแรงของการเกิดภูมิไว เกิน ส่งผลให้ผู้ป่วยปลอดภัย สามารถได้รับการรักษาจนครบ ตามแผนการรักษา บุคลากรผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาในรอบ การรักษา 3 รอบแรก และได้รับยาความเข้มข้น มากกว่า 1 mg/ml ควรมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในช่วง 20 นาทีแรก หลังได้รับยา เมื่อผสมยา paclitaxel กับสารน้ำแล้ว ควรเขย่า ให้เข้ากัน และวางทิ้งไว้อย่างน้อย 30 นาที เพื่อให้ยาเข้ากัน เป็นสารละลายใสก่อนบริหารยาให้ผู้ป่วย และผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับ premedication ด้วย dexamethasone 8 mg รับประทานเวลา 22.00 น. (คืนก่อนให้ยาเคมีบำบัด) และ 6.00 น. (เช้าวันให้ยาเคมีบำบัด) เพราะการได้รับไม่ช่วยลด การเกิดภาวะภูมิไวเกิน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร.สมหมาย คชนาม ผู้จัดการสำนักงาน วิจัยและสถิติ, นายแพทย์กิตติศักดิ์ เพ็ชรศิลา นายแพทย์ ชำนาญการ สาขามะเร็งวิทยานรีเวช, นายพงษ์กร อนุคุณา เกษิขกรชำนาญการพิเศษ, นางสาวอรนุช แจ่มดี เกษิขกร ชำนาญการ, นางสาวจุไรรัตน์ ธรรมเพียร พยาบาลวิชาชีพ ชำนาญการพิเศษที่ให้ข้อเสนอแนะ และคำปรึกษาในงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Picard M. Management of Hypersensitivity Reactions to Taxanes. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(4):679-93.
2. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). N Engl J Med 1995;332(15):1004-14.
3. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2017;28(suppl_4):iv100-18.
4. Weiss RB, Donehower RC, Wiernike PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. J Clin Oncol 1990;8(7):1263-8.
5. Wirasorn K. Common oncological emergencies. Srinagarind Med J 2015;30(2):200-11.

เอกสารอ้างอิง (References)

6. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2654-66.
7. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5. [internet] Bangkok: National Cancer Institute; 2017 [cited 2023 May 22]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
8. Loissarakul N, Udomphol N, Panna P. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity in cancer chemotherapy. *Thai Cancer J* 2019;39(4):143-52.
9. Tewichai S. Epidemiology of Hypersensitivity Reactions induced by paclitaxel in Lampang Cancer Hospital in 2013-2015 [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 27]. Available from: <http://www.lpch.go.th/km/uploads/20170125143113365781.pdf>.
10. Jhankumpha S, Sareelae N, Sararat C, Kumdang S, Panawong S. Factors related to hypersensitivity reactions of cancer patients with receiving paclitaxel chemotherapy. *NHEJ* 2019;2(3):43-54.
11. Chaitosa R, Kumyoo W, Paitattananupant K. Infusion hypersensitivity reactions occurring beyond the third cycle of paclitaxel in gynecologic cancer patients. *Rama Med J* 2018;41(4):11-7.
12. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Simplified regimen for the prevention of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction. *J Clin Oncol* 1997;15:3517.
13. Irizarry LD, Luu TH, McKoy JM, Samaras AT, Fisher MJ, Carias EE, et al. Cremophor EL-containing paclitaxel-induced anaphylaxis: a call to action. *Community Oncol* 2009;6(3):132-4.