

Effectiveness of the First-hour Paclitaxel Administration to Reduce the Incidence of Hypersensitivity Reactions in Cancer Patients at Uttaradit Hospital

Sairudee Narksanong

Nursing Department, Special Care of Nursing Uttaradit Hospital

ABSTRACT

Object : To compare the incidence of Paclitaxel-related Hypersensitivity reactions (HSRs) between conventional protocol and novel protocol by reducing the infusion rate within the first hour.

Methods : Study in cancer patients who treated with Paclitaxel, aged over 18 by has been randomly selected. The sample size of the conventional protocol group was reviewed from 2014 to 2016 sample size at least 91 samples and the novel infusion protocol was arranged from November 2017 to July 2018 sample size at least 80 samples, total 171 samples. Data collection tools were included out-patient/inpatient medical records. Hypersensitivity reactions records. Analyzed basic data Clinical characteristics of Hypersensitivity reactions, period and severity in the occurrence of Hypersensitivity reactions. Statistics used exact probability test, t-test

Results : Of the hypersensitivity study among conventional protocol and the conventional protocol with a reduction in the rate of paclitaxel drip in the first hour showed that both groups all had hypersensitivity. The novel protocol had 50% of hypersensitivity reactions while the novel protocol found 93.3%. The novel group had the highest severity grade 1, while the conventional group experienced the severity as high as grade 4. And the effects of hypersensitivity reactions to treatment, it was found that the novel group was able to complete all drug treatment plans. This was compared to the conventional group that was unable to continue the drug and 86.67% needed to discontinue treatment. When considering the length of time of birth, severity and effects on treatment among the conventional and novel groups, there were differences statistically significant at $p < 0.016$, $p < 0.002$, and $p < 0.002$, respectively.

Conclusions : The novel infusion protocol, with the Paclitaxel drop reduction method in the first hour of hypersensitivity reactions (HSRs), as significantly lower than the conventional drug administration group and was able to obtain 100% of the drug according to the treatment.

Keywords : Hypersensitivity reactions, Paclitaxel, Cancer

Contact : Sairudee Narksanong

Address : Nursing Department, Special Care of Nursing Uttaradit Hospital
Uttaradit Hospital No.38, Mueang District, Uttaradit Province, 53000

E-mail : uttchemo@gmail.com



ประสิทธิผลของการบริหารยา Paclitaxel ช่วงชั่วโมงแรก ในการลดอุบัติการณ์ ภาวะภูมิไวเกินของผู้ป่วยโรคมะเร็ง โรงพยาบาลอุตรดิตถ์

สายฤดี นาคสนอง

กลุ่มการพยาบาล งานการพยาบาลตรวจรักษาพิเศษโรงพยาบาลอุตรดิตถ์

บทนำ

วัตถุประสงค์ : เปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกินระหว่างการบริหารยา paclitaxel แบบเดิมกับแบบใหม่ด้วยวิธีลดอัตราการหยดยาในชั่วโมงแรก

วิธีการศึกษา : ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่รับยาเคมีบำบัด paclitaxel อายุ 18 ปีขึ้นไป โดยการคัดเลือกแบบสุ่ม ขนาดตัวอย่างกลุ่มบริหารยาแบบเดิม เก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปี 2557 ถึง 2559 จำนวน 91 ราย กลุ่มบริหารยาแบบใหม่เก็บข้อมูลไปข้างหน้า ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2560 ถึงกรกฎาคม 2561 จำนวน 80 ราย รวมกลุ่มตัวอย่าง 171 ราย เครื่องมือรวบรวมข้อมูลได้แก่ เวชระเบียนผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน และแบบบันทึกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน วิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน ลักษณะทางคลินิก ของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ช่วงเวลาที่เกิดและความรุนแรงในการเกิดภาวะภูมิไวเกิน สถิติที่ใช้ได้แก่ exact probability test และ independent t-test

ผลการศึกษา : การเกิดภาวะภูมิไวเกินระหว่างกลุ่มบริหารยาแบบใหม่ และกลุ่มบริหารยาแบบเก่า ด้วยการลดอัตราการหยดยา Paclitaxel ใน 1 ชั่วโมงแรกพบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิดภาวะภูมิไวเกินทั้งหมดโดยช่วง 15 นาทีแรกของการให้ยา กลุ่มบริหารยาแบบใหม่เกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 50 ในขณะที่กลุ่มบริหารยาแบบเก่าพบร้อยละ 93.3 เมื่อเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของการเกิดพบว่า กลุ่มบริหารยาแบบใหม่มีระดับความรุนแรงสูงสุด grade 1 ในขณะที่กลุ่มบริหารยาแบบเก่า พบระดับความรุนแรงสูงถึง grade 4 ส่วนผลกระทบของการเกิดภาวะภูมิไวเกินต่อการรักษาพบว่ากลุ่มบริหารยาแบบใหม่สามารถให้ยาครบตามแผนการรักษาได้ทั้งหมด ส่วนกลุ่มบริหารยาแบบเก่าไม่สามารถให้ยาต่อได้และจำเป็นต้องหยุดการรักษาร้อยละ 86.67 เมื่อพิจารณาถึงช่วงระยะเวลาที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน ระดับความรุนแรงของการเกิด และผลกระทบต่อการศึกษา ของกลุ่มบริหารยาแบบใหม่และกลุ่มบริหารยาแบบเก่า พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.016$, $p < 0.002$ และ $p < 0.002$ ตามลำดับ

สรุปและข้อเสนอแนะ : กลุ่มบริหารยาแบบใหม่ด้วยวิธีลดอัตราการหยดยา paclitaxel ในชั่วโมงแรกเกิดภาวะภูมิไวเกิน น้อยกว่ากลุ่มบริหารยาแบบเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยทั้งหมดสามารถรับยาครบตามแผนการรักษา

คำสำคัญ : ภาวะภูมิไวเกิน (HSRs) ยา Paclitaxel โรคมะเร็ง

ติดต่อ : สายฤดี นาคสนอง

สถานที่ติดต่อ : กลุ่มการพยาบาล งานการพยาบาลตรวจรักษาพิเศษ โรงพยาบาลอุตรดิตถ์

โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ เลขที่ 38 ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดอุตรดิตถ์ 53000

อีเมล : uttchemo@gmail.com



บทนำ

ปัจจุบันการรักษามะเร็งมีหลายวิธีได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี การให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งยาเคมีบำบัดถูกใช้เป็นหลักในการรักษาของโรคมะเร็งหลายชนิด¹ ยาเคมีบำบัดมีกลไกที่สำคัญคือยับยั้งการสร้างโปรตีน (inhibition of protein synthesis) และยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง (inhibition of cell-cycle) โดยอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดที่พบบ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ไข้หนาวสั่น เพื่อย่อยอ่อนแรง ผอมร่วง การกดไขกระดูก และมีความเป็นพิษโดยอาจเกิดต่ออวัยวะสำคัญของร่างกายและก่อให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน hypersensitivity reaction (HSRs)² สถิติหน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ตั้งแต่ปี 2557-2560³ พบว่าผู้ป่วยที่รับยา paclitaxel เกิดภาวะภูมิไวเกิน (HSRs) เป็นอันดับหนึ่ง 167 รองลงมาได้แก่ oxaliplatin 142.48 และ docetaxel 36 (อัตราอุบัติการณ์ ต่อประชากร 1,000 คน)

Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ทั้งการใช้เป็นยาอันดับแรก (first-line-drug) และยาที่ใช้ในการรักษาการฉีกเป็นซ้ำของมะเร็งในหลายส่วนของร่างกายผลข้างเคียงจากการใช้ Paclitaxel ที่พบบ่อยที่สุดคือการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity Reaction: HSRs) โดยพบว่าเกิดอาการอย่างเฉียบพลันแบบรุนแรงประมาณร้อยละ 30 และอาการไม่รุนแรงประมาณร้อยละ 40 อาการแพ้รุนแรงมีลักษณะเป็นของ anaphylactoid ภาวะภูมิไวเกิน (HSRs) รุนแรงพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในอัตราที่เร็วและระยะเวลาที่สั้นตั้งแต่เริ่มรักษาด้วยยาในครั้งแรกหรือครั้งที่สอง ปฏิกริยาสามารถเกิด ภายใน 2-10 นาทีแรกของการได้รับยาและหายไปหลังจาก หยุดให้ยา 15-20 นาที⁴

การศึกษาการจัดการภาวะภูมิไวเกินรุนแรง (Hypersensitivity reaction:HSRs) โดยการยืดระยะเวลาของการให้ยา paclitaxel ในช่วงแรกเพื่อป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (HSRs)⁵ ซึ่งการบริหารยาต้องมีการปรับขนาดยาที่ละน้อยๆ โดยเฉพาะภายใน 1 ชั่วโมงแรก เพื่อให้ผู้ป่วยปรับสภาพร่างกายให้ทนต่อยา⁶ จากการศึกษาของณัฐยา พัวทัต (2557) ศึกษาผลของการยืดระยะเวลาในช่วงแรกของการให้ยาในกลุ่ม Paclitaxel ต่อการเกิด Hypersensitivity reaction โดยเริ่มให้ยาหยุดในอัตรา 5 หยดต่อนาที และยืดระยะในการปรับปริมาณการให้ยา จากทุก 15 เป็น 30 นาที โดยใช้เครื่องปรับหยุดเป็นตัวควบคุม จนครบจำนวนชั่วโมงตามแผนการรักษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่รับยา Paclitaxel เป็นครั้งแรก โดยยืดระยะเวลาในการปรับยาในช่วงแรก จำนวน 15 ราย เกิด Hypersensitivity reactions 2 รายระดับ 1 1 ราย เกิดระดับ 2 1 รายภายหลังให้การช่วยเหลือสามารถรับยาต่อจนครบ โดยไม่มีผู้ป่วยที่เกิดระดับรุนแรงเลย ซึ่งเปรียบเทียบกับปีที่ผ่านมาผู้ป่วยเกิด Hypersensitivity reactions ความรุนแรงทุกระดับ จำนวน 54 ราย จากจำนวน 660 ราย โดยพบระดับรุนแรง 2 ราย ต้องปรับลดขนาดยา 1 ราย หยุดให้ยา 1 ราย⁷ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับบอร์มอล มาลีหวลและคณะ (2559) ที่พบว่าวิธีการบริหารยาแบบเพิ่มปริมาณยาที่ละน้อยๆ มีผู้ป่วยแพ้ยาลดลงร้อยละ 14.8 เมื่อเทียบกับการให้ยาที่ไม่มีการปรับเพิ่มที่พบผู้ป่วยแพ้ยาร้อยละ 35.0 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าอาการแพ้หลังยาเข้าสู่ร่างกายตั้งแต่ 2-33.40 นาทีเฉลี่ย 12.77 ± 11.36 นาที และเกิดในรอบของการรับยาเคมีบำบัด ครั้งที่ 1 และ 2 เป็นส่วนใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 91.1 โดยความรุนแรงอยู่ในระดับ 2 มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 51.08 สอดคล้องกับการศึกษาของ Gobel ที่พบว่าวิธีการ titrated ยาจะช่วยให้ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีและการแพ้มักเกิดใน 2-3 นาทีแรก เมื่อได้รับยาครั้งที่ 1 และ 2 ร้อยละ 95.0 เช่นเดียวกัน⁹

จากการตามรอยการเกิดภาวะภูมิไวเกินย้อนหลัง 3 ปี (2558-2560) ของหน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลอุดรดิตถ์³ พบว่าการบริหารยา paclitaxel จำนวน 1840 ครั้ง พบอุบัติการณ์ ความรุนแรงระดับ 1 และ 2 คิดเป็นร้อยละ (1.4%) ความรุนแรงปานกลาง ระดับ 3 (0.4%) และความรุนแรงมากที่สุดระดับ 4 (0.1%) ทั้งหมดพบอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นในช่วง 15 นาทีแรก ผลกระทบที่ตามมาคือเมื่อเกิดภาวะภูมิไวเกิน (HSRs) จะต้องหยุดให้ยาชั่วคราว เมื่อทดลองให้ยาใหม่ถ้าไม่สำเร็จต้องหยุดการให้ยาทำให้ผู้ป่วยต้องสูญเสียโอกาสได้รับยาที่ตอบสนองต่อโรค สูญเสียงบประมาณเนื่องจากยาเคมีบำบัดเป็นยาที่มีราคาสูง นอกจากนี้ยังส่งผลให้ผู้ป่วยและญาติเกิดความเครียดต่อการรักษา¹⁰

หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ มีการพัฒนาการดูแลเพื่อป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel มาอย่างต่อเนื่องได้แก่ การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกิน การดูแลให้ได้รับยา pre-medication ตามแผนการรักษา การดักจับอาการเตือนเบื้องต้น (early warning signs) การเฝ้าระวังใกล้ชิดและเตรียมพร้อมให้การช่วยเหลือ แต่ยังมีผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกิน ความรุนแรงมากที่สุดระดับ 4 จากการทบทวนแนวทางปฏิบัติในการป้องกัน รวมทั้งวรรณกรรมต่างๆ พบว่าการเริ่มให้ยาอย่างช้าๆ

ช่วยลดอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกินรุนแรง ส่งผลให้ผู้ป่วยปลอดภัย สามารถรับยาครบตามแผนการรักษา ลดความสูญเสียจากยา เกิดความพึงพอใจ และมีกำลังใจในการรับการรักษาต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกินระหว่างการบริหารยา paclitaxel แบบเดิม กับแบบใหม่ด้วยวิธีลดอัตราการหยดยาในชั่วโมงแรก

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย : เป็น Efficacy research รูปแบบ historical controlled intervention

สถานที่ : หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

ผู้ป่วย : ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษา paclitaxel เป็นยาเดี่ยวหรือยาสูตรร่วมในการรักษา เกณฑ์คัดเข้าได้แก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งรังไข่ อายุ 18 ปีขึ้นไป ECOG Performance Status 0-2 ผลตรวจเม็ดเลือดขาวสมบูรณ์(ANC)>1500 cells/mm³ มีประวัติการเกิดภาวะภูมิไวเกิน grade 1 และ 2 ที่มีคำสั่งแพทย์ให้ยาได้ ไม่มีความพิการทางตา หู สามารถสื่อสารได้ เกณฑ์คัดออกได้แก่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งรังไข่ อายุต่ำกว่า 18 ปี ECOG Performance Status 3-4 ผลตรวจเม็ดเลือดขาวสมบูรณ์ (ANC)<1500 cells/mm³ มีประวัติการเกิดภาวะภูมิไวเกิน grade 4 มีความพิการทางหู ตา หรือพูดไม่ได้ ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการเกิดภาวะภูมิไวเกินบันทึกไม่ครบถ้วน

การคำนวณขนาดประชากรตัวอย่าง ประมาณขนาดตัวอย่างจากข้อมูลการบริหารยา paclitaxel ย้อนหลัง 3 ปี (2558-2560) พบเกิดภาวะภูมิไวเกิน 1.08% คิดเป็นสัดส่วน 0.01 คาดว่าการบริหารยาแบบเดิมเกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 25 และเมื่อบริหารยาแบบใหม่จะลดลงเหลือร้อยละ 5 นำมาคำนวณใช้การทดสอบทางเดียว ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 เป็น 5 % Power 80% อัตราส่วนขนาดตัวอย่างการบริหารยาแบบเดิม: แบบใหม่ เท่ากับ 6:1 ควรใช้ขนาดตัวอย่างกลุ่มบริหารยาแบบเดิม 176 ราย และขนาดตัวอย่างกลุ่มบริหารยาแบบใหม่อย่างน้อย 30 ราย แต่เนื่องจากมีข้อจำกัดในการเก็บข้อมูล เวชระเบียนขาดความสมบูรณ์ ขนาดตัวอย่างกลุ่มบริหารยาแบบเดิมจึงได้เพียง 91 ราย ในขณะที่กลุ่มบริหารยาแบบใหม่ต้องการเพิ่มความเที่ยงตรงของข้อมูลจึงเก็บเพิ่มจากจำนวนที่คำนวณไว้เป็น 80 ราย นำผู้ป่วยกลุ่มทั้ง 2 กลุ่ม ทำการคัดออกตามเกณฑ์ และนำมาศึกษาทุกรายที่ได้รับยา paclitaxel

ตัวแปรที่ศึกษา

- ตัวแปรต้นได้แก่วิธีการบริหารยาแบบใหม่ด้วยวิธีลดอัตราการหยดยาครั้งหนึ่งในชั่วโมงแรก
- ตัวแปรตามได้แก่ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reaction: HSRs) หมายถึงการเกิดภาวะภูมิไวเกิน จากยา paclitaxel ซึ่งมีระดับความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงรุนแรงมาก การเฝ้าระวังภาวะภูมิไวเกิน เริ่มตั้งแต่ยาเข้าสู่ร่างกาย พยาบาลผู้บริบาลยาต้องสังเกตอาการเปลี่ยนแปลงทุก 15 นาที เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการผิดปกติจะประเมินระดับความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นพร้อมกับการสังเกตอาการแทรกซ้อนตามแนวทางการจัดการผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกิน ในการประเมินแต่ละครั้งผู้ประเมินจะใช้แบบประเมินระดับความรุนแรงของ ภาวะภูมิไวเกินตามเกณฑ์ของ NCI (National Cancer Institute, CTCAE V5.0)¹¹ Signs & Symptoms of Hypersensitivity Reactions (HSRs) และระดับความรุนแรง

ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น	ระดับความรุนแรงของ Hypersensitivity และ infusion reaction ตามเกณฑ์ของ NCI (National Cancer Institute, CTCAE V5.0)				
	grade 1 เล็กน้อย	grade 2 ปานกลาง	grade 3 รุนแรง	grade 4 รุนแรง	grade 5 รุนแรง
Hypersensitivity (allergic reaction)	- หน้าแดง (Flushing)	- มีผื่น (Rash)	- หลอดลมหดร	- แพ้อย่างรุนแรง (Anaphylaxis)	- เสียชีวิต
ยาในกลุ่ม Taxans ได้แก่ Paclitaxel, Docetaxel,	- มีผื่น (Rash)	(Flushing)	- with or without urticarial)		
ยาในกลุ่ม Platinum ได้แก่ Oxaliplatin, Carboplatin, Cisplatin	- มีไข้ (Drug fever) <38°C	- ผื่นลมพิษ (Urticarial)	- บวม (edema/ angioedema)		
		- หายใจลำบาก (Dypnea)	- ความดันต่ำ (Hypotension)		

เครื่องมือที่ใช้รวบรวมข้อมูล: เวชระเบียนผู้ป่วยนอก/ผู้ป่วยใน และแบบบันทึกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (HSRs) ประกอบด้วย 3 ส่วนได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการดื่มสุราประวัติการสูบบุหรี่

ส่วนที่ 2 ข้อมูลโรคและการรักษาชนิดมะเร็ง ระยะโรคที่เป็น สูตรยาที่ได้รับ Cycle ที่รับยา ระยะรอบของการให้ยา ประวัติการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ชนิดยา pre medication ความเข้มข้นของเลือด Hct, Hb และค่าดัชนีมวลกาย BMI

ส่วนที่ 3 ผลการปรับอัตราการหยดยา paclitaxel ในช่วงแรก และ ภาวะภูมิไวเกินในกลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบใหม่ และกลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบเดิม เปรียบเทียบ เวลาการบริหารยา (min) อัตราการหยดยา (rate: cc/hr) ปริมาตรที่ได้รับ (volume: cc) ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (grading of HSRs)

การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไป ข้อมูลโรคและการรักษา ด้วยสถิติเชิงพรรณนา chi-square exact probability test วิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะภูมิไวเกินและกลุ่มที่ไม่เกิด ด้วย independent t-test

การออกแบบการศึกษา นำผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ในช่วงพฤศจิกายน 2560 ถึงกรกฎาคม 2561 ด้วยวิธีบริหารยา paclitaxel แบบใหม่จำนวน 80 ราย และนำกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel เกือบข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปี 2558 ถึง 2559 ด้วยวิธีบริหารยา paclitaxel แบบเดิมจำนวน 91 ราย ทำการคัดออกตามเกณฑ์ และนำมาศึกษาทุกรายที่ได้รับยา กลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับการตรวจประเมินร่างกายโดยแพทย์ และตรวจวัดระดับเม็ดเลือดตามแนวทางการรักษา กลุ่มบริหารยาแบบเดิมเริ่มปรับอัตราการหยดยาผ่านเครื่อง infusion pump 20 cc/hr ที่นาที่ที่ 0 จากนั้นเพิ่มอัตราการหยดยาเป็น 2 เท่าทุก 15 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง รวมปริมาตรยาที่ได้รับชั่วโมงแรก 75 cc ส่วนกลุ่มบริหารยาแบบใหม่ปรับอัตราการหยดยาลดครึ่งหนึ่งจากอัตราการหยดเดิม เริ่มปรับ 10 cc/hr ที่นาที่ที่ 0 จากนั้นเพิ่มอัตราการหยดยาเป็น 2 เท่าทุก 15 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง รวมปริมาตรยาที่ได้รับชั่วโมงแรก 38 cc วัดสัญญาณชีพและเฝ้าระวังภาวะภูมิไวเกิน บันทึกข้อมูลการเกิด และระดับความรุนแรง ตามเกณฑ์ของ NCI (National Cancer Institute, CTCAE V5.0)¹¹ จากนั้นปรับอัตราการหยดยาที่เหลือ ตามเวลาที่กำหนด

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 171 คน จำแนกเป็นกลุ่มบริหารยาแบบใหม่ด้วยวิธีดื้อต่อการหยุดยา Paclitaxel ในชั่วโมงแรกจำนวน 80 คน และกลุ่มบริหารยาแบบเดิมจำนวน 91 คน กลุ่มทดลองพบเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ร้อยละ 82.5 และ 17.5 อายุเฉลี่ย 59.5 ปี (± 1.2) ร้อยละ 50 ไม่มีประวัติโรคประจำตัว ร้อยละ 21.2 มีประวัติติ่มสุรา ร้อยละ 20 มีประวัติสูบบุหรี่ ร้อยละ 88.8 ไม่มีประวัติการแพ้ยาและสารอาหาร ส่วนกลุ่มควบคุมพบเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ร้อยละ 76.9 และ 23.1 อายุเฉลี่ย 60.2 ปี (± 1.1) ร้อยละ 50.5 ไม่มีประวัติโรคประจำตัว มีประวัติติ่มสุรา ร้อยละ 5.5 มีประวัติสูบบุหรี่ ร้อยละ 4.4 และร้อยละ 87.9 ไม่มีประวัติการแพ้ยาและสารอาหาร เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่า เพศ อายุ โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยาและสารอาหาร โรคและการรักษาไม่แตกต่างกัน ยกเว้นประวัติการติ่มสุรา และสูบบุหรี่ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มทดลอง (n=80)		กลุ่มควบคุม (n=91)		p-value
	n	%	n	%	
เพศ					
หญิง	66	82.5	70	76.9	0.370
ชาย	14	17.5	21	23.1	
อายุ					
31-40 ปี	3	3.7	3	3.3	0.672
41-50 ปี	15	18.8	17	18.7	
51-60 ปี	22	27.5	26	28.6	
> 61 ปี	40	50.0	45	49.4	
ค่าเฉลี่ย (S.D.)	59.5(1.2)		60.2(1.1)		
ประวัติโรคประจำตัว					
ไม่มี	40	50.0	46	50.5	0.892
มี					
HT	18	22.5	17	18.7	
DLP	1	1.2	3	3.3	
DM	0	0	4	4.4	
โรคอื่นๆ	9	11.3	12	13.2	
HT+DLP	5	6.3	4	4.4	
HT+DM	0	0	1	1.1	
HT+DLP+DM	4	5.0	1	1.1	
HT+DLP+โรคอื่นๆ	2	2.5	1	1.1	
DLP+DM		1	1.2	1	
ประวัติการสูบบุหรี่					
ไม่สูบบุหรี่	63	78.8	86	94.5	0.002
สูบบุหรี่	17	21.2	5	5.5	
ประวัติการติ่มสุรา					
ไม่ติ่ม	60	75.0	87	95.6	0.001
ติ่ม	20	25.0	4	4.4	
ประวัติการแพ้ยา/สารอาหาร					
ไม่มี	71	88.8	80	87.9	0.866
มี	9	11.2	11	12.1	

หมายเหตุ HT หมายถึงโรคความดันโลหิตสูง, DLP หมายถึงโรคไขมันในเลือดสูง และ DM หมายถึงโรคเบาหวาน

ข้อมูลโรคและการรักษา พบว่าทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่เป็นโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งรังไข่ และพบระยะโรคอยู่ในระยะที่ 2 และ 4 โดยส่วนใหญ่ของทั้ง 2 กลุ่มร้อยละ 48 และ 55 ได้รับสูตรยา paclitaxel plus Carboplatin ซึ่งผ่านการเตรียมจากเภสัชกรที่ผ่านการอบรมด้านยาเคมีบำบัดด้วยวิธี aseptic technique ในตู้ Isolator ที่เป็น negative pressure และเก็บขวดยาสำหรับรอจ่ายให้กับผู้ป่วยในถุงที่เป็นระบบปิด ส่วนรอบให้การรักษาพบว่าอยู่ใน cycle ที่ 1 และ 2 ระยะรอบของการให้ยาเป็น 21 วันทั้ง 2 กลุ่มมีประวัติเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งก่อนใกล้เคียงกันคือร้อยละ 100 และร้อยละ 95.6 โดยสรุปเมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ชนิดของโรคมะเร็ง ระยะโรค สูตรยาที่ได้รับ รอบการรับยาเคมีบำบัด ระยะรอบของการให้ยา ประวัติการเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งก่อน ค่าความเข้มข้นของเลือด Hb, Hct ค่า BMI ค่า ANC และชนิดยา pre medication ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลโรคและการรักษา

ข้อมูลโรคและการรักษา	กลุ่มทดลอง (n=80)		กลุ่มควบคุม (n=91)		p-value
	n	%	n	%	
ชนิดของโรคมะเร็ง					
มะเร็งรังไข่	9	11.3	11	12.1	0.391
มะเร็งเต้านม	32	40.0	35	38.4	
มะเร็งปอด (NSCLC)	29	36.3	30	33.0	
มะเร็งมดลูก	3	3.7	3	3.3	
มะเร็งปากมดลูก	1	1.2	4	4.4	
มะเร็งเยื่อช่องท้อง	6	7.5	5	5.5	
ระยะโรค					
ระยะที่ 1	5	6.3	4	4.4	0.347
ระยะที่ 2	6	7.5	23	25.3	
ระยะที่ 3	22	27.5	19	20.9	
ระยะที่ 4	33	41.2	31	34.0	
สูตรยาที่ได้รับ					
Paclitaxel	31	38.8	36	39.6	0.406
Paclitaxel plus Carboplatin	48	60.0	55	60.4	
รอบรับยา (cycle)					
cycle 1	23	28.7	28	30.7	0.692
cycle 2	20	25.0	24	26.3	
cycle 3	15	18.8	13	14.3	
cycle 4	10	12.5	15	16.5	
cycle 5	5	6.3	5	5.5	
cycle 6	7	8.7	6	6.7	
ระยะรอบของการให้ยา					
0 วัน	23	28.7	22	24.2	0.675
21 วัน	33	41.3	48	52.7	
28 วัน	21	26.3	20	22.0	

หมายเหตุ : HT หมายถึงโรคความดันโลหิตสูง, DLP หมายถึงโรคไขมันในเลือดสูงและ DM หมายถึงโรคเบาหวาน

ตารางที่ 2 ข้อมูลโรคและการรักษา (ต่อ)

ข้อมูลโรคและการรักษา	กลุ่มทดลอง (n=80)		กลุ่มควบคุม (n=91)		p-value
	n	%	n	%	
BMI					
≤18.5	15.0	21	23.1	0.053	
18.51-22.9	29	36.3	36	39.6	
≥23	39	48.7	34	37.3	
ค่าเฉลี่ย (S.D.)	22.8(0.5)	21.5(0.5)			
ANC					
≤1500	2	2.5	2	2.2	0.865
≥1500	78	97.5	89	97.8	
ค่าเฉลี่ย (S.D.)	6298.8(431.85)		6192.1(445.8)		
ชนิดยา pre medication					
ชุดที่ 1	22	27.5	22	24.2	0.691
ชุดที่ 2	19	23.8	23	25.3	
ชุดที่ 3	39	48.7	46	50.5	

หมายเหตุ

- Hct หมายถึงค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่นค่าปกติ 12.0-16.0 gm%
- Hb หมายถึงค่าระดับโปรตีนหรือสารสีแดงในเซลล์เม็ดเลือดแดงค่าปกติ 36-50 %
- BMI หมายถึง ค่าดัชนีมวลกาย คำนวณจาก น้ำหนักตัว (kg) / ส่วนสูง (m²) ค่าปกติ 18.6-24
- ANC หมายถึง ภาวะที่มีจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ค่าปกติในการรับยาเคมีบำบัดได้ ≥ 1500 /mm
- ชนิดยา pre medication ที่แบ่งเป็น 3 ชุดได้แก่
- ชุดที่ 1 ประกอบด้วยยา Dexamethasone 12mg (v), Ondansetron 8 mg (v), Ranitidine 25 mg (v), Benadryl 2 tabs oral ให้ก่อนยาเคมีบำบัด 1/2ชม
- ชุดที่ 2 ประกอบด้วยยา Dexamethasone 20 mg (v), Ondansetron 8 mg (v), Ranitidine 25 mg (v), Benadryl 2 tabs, Ativan 0.5 mg oral ให้ก่อนยาเคมีบำบัด 1/2ชม
- ชุดที่ 3 ประกอบด้วยยา Dexamethasone (0.5mg) 16 tabs oral เข้า เย็น ก่อนมา 1 วัน Dexamethasone 12mg (v), Ondansetron 8 mg (v), Ranitidine 25 mg (v), Benadryl 2 tabs oral ให้ก่อนยาเคมีบำบัด 1/2ชม

ผลลัพธ์ทางคลินิก ในกลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบใหม่เกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 100 โดยร้อยละ 50 เกิดในช่วงเวลาที่ 15 นาทีแรก และร้อยละ 50 เกิดในช่วง 30 นาทีแรก ซึ่งทั้งหมดมีความรุนแรงระดับ 1 สามารถให้ยาต่อได้ในขนาดเดิมจนครบ โดยอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกินความรุนแรงระดับ 3 และ 4 เป็น 0 อัตราการได้รับยาครบตามแผนการรักษา ร้อยละ 100 และไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน ในขณะที่กลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบเดิมเกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 16.5 โดยส่วนใหญ่เกิดในช่วงเวลาที่ 15 นาทีแรก ร้อยละ 93.3 และมี

ระดับความรุนแรงกระจายในช่วงที่ 1,2,3 และ 4 ลดลงตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า ร้อยละ 6.6 เกิดภาวะภูมิไวเกินในช่วงเวลาที่ 15 นาทีแรก มีความรุนแรงระดับ 3 และร้อยละ 6.6 เกิดภาวะภูมิไวเกินในช่วงเวลาที่ 60 นาที มีระดับความรุนแรงที่ 4 จากผลการวิจัยจะเห็นว่า แนวโน้มการเกิดภาวะภูมิไวเกินในกลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบใหม่เกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบเดิม โดยส่วนใหญ่จะเกิดในช่วง 15 นาทีแรก แต่หากเกิดในช่วงเวลาหลังจากนั้นระดับความรุนแรงของอาการก็ยิ่งมากขึ้นด้วย ส่งผลให้ไม่สามารถให้ยาต่อได้ และจำเป็นต้องหยุดการรักษา ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

การเกิดภาวะภูมิไวเกิน	กลุ่มทดลอง (n=80)		กลุ่มควบคุม (n=91)		p-value
	n	%	n	%	
HSRs					
เกิดจำนวนทั้งหมด	2	100	15	100	0.002
Time to HSRs					
15 min	1	50.0	14	93.3	0.016
30 min 1	50.0	0	0		
45 min 0	0	0	0		
60 min 0	0	1	6.6		
Grading HSRs					
Grading 1	2	100.0	6	40	0.002
Grading 2	0	0	6	40	
Grading 3	0	0	2	13.3	
Grading 4		0	0	1	
Grading HSRs 15 min					
Grading 1	1	50.0	6	40	
Grading 2	0	0	6	40	
Grading 3	0	0	2	13.3	
Grading HSRs 30 min					
Grading 1	1	50.0	0	0	
Grading HSRs 60 min					
Grading 4		0	0	1	6.6
ผลกระทบของ HSRs ต่อการรักษา					
ปรับขนาดยาลง	0	0	0	0	0.002
เลื่อนการรับเคมีบำบัดออกไป	0	0	0	0	
เปลี่ยนแผนการรักษาเป็นสูตรอื่น	0	0	0	0	
หยุดการรักษา	0	0	2	13.3	
ได้ในขนาดเดิมจนครบ	2	100.0	13	86.7	

การอภิปรายผล

จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบใหม่ด้วยการลดอัตราการหยดยา paclitaxel ใน 1 ชั่วโมงแรกมีอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกิน น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ากลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบใหม่เกิดภาวะภูมิไวเกิน ร้อยละ 50 เกิดในช่วงเวลา 15 นาทีแรก และร้อยละ 50 เกิดในช่วงเวลา 30 นาที ซึ่งทั้งหมดมีความรุนแรงระดับ 1 สามารถให้ยาต่อได้ในขนาดเดิมจนครบ โดยไม่พบอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ในระดับ 3 และ 4 มีอัตราการได้รับยาครบตามแผนการรักษา ร้อยละ 100 และไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยา ในขณะที่กลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบเดิมเกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 16.5 โดยส่วนใหญ่เกิดในช่วงเวลาที่ 15 นาทีแรกร้อยละ 93.3 และมีระดับความรุนแรงกระจายในช่วงที่ 1,2,3 และ 4 ลดลงตามลำดับ

ผลการศึกษา

สอดคล้องกับผลการศึกษาของของณัฐยา พัวทัต หน่วยให้ยาเคมีบำบัดผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่พบว่าการบริหารยาโดยให้ยาจำนวนน้อยลง เป็นการช่วยยืดระยะเวลาเข้าสู่ร่างกาย ส่งผลให้ร่างกายสามารถปรับสภาพให้ทนกับยาได้ทำให้การตอบสนองต่ออาการแพ้ลดลง และลดความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินได้⁷ เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ อรอมล มาลีหวลและคณะ ที่ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel พบว่าหนึ่งในปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินคือวิธีการบริหารยา โดยพบว่ากลุ่มที่ได้แนวทางการบริหารยาแบบเดิม (non-titrated) มีความเสี่ยงที่จะแพ้ยาคิดเป็น 3.78 (2.06-6.94) เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่บริหารยาแบบใหม่ที่ค่อยๆ ปรับระดับอัตราการไหล⁸ อีกทั้งยังสอดคล้องกับผลการศึกษาของชำนาญ เกียรติพิรกุล ที่ทำการศึกษาก่อนการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกิน โดยพบว่า การเพิ่มระยะเวลาการให้ยา paclitaxel ทางหลอดเลือดดำจะสามารถลดอุบัติการณ์ และความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินได้¹²

อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า การให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานานจะทำให้มีการกดการทำงานของไซกระดุกมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงไม่นิยมให้ paclitaxel ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน¹² นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ใช้วิธีบริหารยาแบบเดิมเกิดภาวะภูมิไวเกินในช่วงเวลา 15 นาที ร้อยละ 6.6 มีความรุนแรงระดับ 3 และในช่วงเวลา 60 นาที เกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 6.6 มีความรุนแรงระดับ 4 ทำให้จำเป็นต้องหยุดการรักษาสอดคล้องกับการศึกษาของ Toshiaki Sendo และคณะ ได้ทำการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับอุบัติการณ์ และปัจจัยการเกิดภาวะภูมิไวเกินของยา paclitaxel พบภาวะภูมิไวเกินระดับปานกลางถึงรุนแรงมีผลต่อการหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยส่วนใหญ่จะเกิดในช่วง 15 นาทีแรก¹³ และสอดคล้องกับการศึกษาของภาควิชาของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในโรงพยาบาลมะเร็งลำปางคือเกิดภายใน 0-15 นาทีภายหลังจากที่เริ่มให้ยา ร้อยละ 68.96¹⁴ จากผลการศึกษาและข้อมูลสนับสนุนข้างต้น จึงควรนำวิธีบริหารยาแบบใหม่ด้วยการลดอัตราการหยดยา paclitaxel ใน 1 ชั่วโมงแรก มาใช้ในการบริหารยา paclitaxel ทุกราย เพื่อลดอัตราการเกิดภาวะภูมิไวเกินและลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อไป

ข้อจำกัดของการศึกษา

ในการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาปัจจัย เรื่องการสูบบุหรี่ การดื่มสุรา หรือความเข้มข้นของยา paclitaxel ที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อเป็นแนวทางป้องกันหรือลดระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินต่อไป

สรุปและข้อเสนอแนะ

1. ภาวะภูมิไวเกินจากการให้ยา paclitaxel ไม่สามารถทำนายได้ว่าจะเกิดขึ้นเมื่อไหร่ อย่างไร ดังนั้นการบริหารยาโดยลดอัตราการหยดยา รวมทั้งการเฝ้าระวัง ดักจับอาการเตือนเริ่มต้นอย่างใกล้ชิดในช่วงแรกจะช่วยลดระดับความรุนแรง ผู้ป่วยปลอดภัยและสามารถรับยาครบตามแผนการรักษา

2. สามารถนำผลการศึกษาไปปรับใช้กับการบริหารยากลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกินรุนแรงชนิดอื่นๆ

3. เนื่องจากภาวะภูมิไวเกินจากการให้ยาเคมีบำบัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ พยาบาลควหาแนวทางเพื่อช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และควรหมั่นทบทวนแก้ไขแนวทางปฏิบัติบนหลักฐานเชิงประจักษ์อยู่เสมอ เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีมีประสิทธิผลในการดูแลผู้ป่วยมากที่สุด

4. ควรนำแบบแผน (protocol) การปรับอัตราการหยดยา paclitaxel และการเฝ้าระวังพร้อมบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในการบริหารยาไปใช้เป็นมาตรฐานเดียวกันทุกหน่วยงานภายในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์

ด้านการวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะภูมิไวเพื่อเป็นแนวทางป้องกันหรือลดระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง การให้การรักษายาตามการวางแผนติดตาม และการให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เหล่านั้น

2. ควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมถึงความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ได้รับกับช่วงเวลาที่เกิดอาการ เพื่อนำข้อมูลไปกำหนดเป็นแนวทางเฝ้าระวังผู้ป่วยขณะที่บริหารยาให้ผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลอุดรดิตถ์, หัวหน้าพยาบาลโรงพยาบาลอุดรดิตถ์, คณะกรรมการวิจัยโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ที่ให้การสนับสนุนการทำวิจัย การสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนการให้คำปรึกษา ขอคุณ ศ.ดร.นพ.ชยันต์ ฐิพัฒน์, รศ.ชไมพร ทวีศรี ภาควิชาโรคผิวหนังและสรีรศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ อาจารย์ที่ปรึกษาการทำวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยเคมีบำบัด เภสัชกรงานผลิตยาเคมีบำบัด และผู้ป่วยมะเร็งทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดีขอขอบคุณอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

เอกสารอ้างอิง

1. ธิดา นิงสานนท์. การเตรียมการตั้งหน่วยผสมยาเคมีบำบัด ใน: ธิดา นิงสานนท์, บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, กฤตติกา ตัญญาแสนสุข, สุชาดา จาปะเกษตร์, คมกฤษ ศรีไสว, บรรณาธิการ. คู่มือเภสัชกร: การผสมยาเคมีบำบัด. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ประมัตต์การพิมพ์; 2551. หน้า 24-32.
2. สุภัทร์ สุปงกช. หลักในการบริหารยาเพื่อป้องกันพิษและอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านมะเร็งใน: ธิดา นิงสานนท์, บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, กฤตติกา ตัญญาแสนสุข, สุชาดา จาปะเกษตร์, คมกฤษ ศรีไสว, บรรณาธิการ. คู่มือเภสัชกร: การผสมยาเคมีบำบัด. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ประมัตต์การพิมพ์; 2551. หน้า 192-209.
3. หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลอุดรดิตถ์. รายงานข้อมูลการให้บริการผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัดประจำปี 2557 – 2560. โรงพยาบาลอุดรดิตถ์. 2560
4. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). N Engl J Med 1995;332:1004-14.
5. โกสินทร์ วีระธร. ภาวะฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยาที่พบบ่อย Common Oncological Emergencies. ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (2): 200-211
6. Hypersensitivity Reactions. Oncology. TV.2017 ; (cited 2017 Nov 2) Available from : <http://www.oncology.tv/SymptomManagement/HypersensitivityReactions.aspx>
7. ณัฐยา พัวทด. การยืดระยะเวลาในช่วงแรกของการให้ยาในกลุ่ม Paclitaxel เพื่อป้องกันการเกิด Hypersensitivity reaction. (อินเตอร์เน็ต) เชียงใหม่: หน่วยให้ยาเคมีบำบัด2 โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่; 2557 (เข้าถึงเมื่อ 1 พฤศจิกายน 2560). เข้าถึงได้จาก : <https://w2.med.cmu.ac.th/nis/downloads/?p=3250>
8. อรอมล มาลีทวล, กชชุกร ห่วงนุ่ม, เจษฎา มณีขจร, สุตสาท เลหาวินิจ. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน. วารสารกรมการแพทย์ 2559 ; 41 : 105 -117
9. Gobel BH. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. Oncol Nurs Forum 2005 ; 5 : 1027-35
10. Coping with Cancer. American cancer society (Internet). America: American cancer society. 2017 ; (cited 2017 Nov 2) Available from : <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/emotional-side-effects.html>

11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (Internet).2017 (updated: 2017 Nov 27; cited 2020 Oct 20). Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
12. ชำนาญ เกียรติพิรกุล. การให้ยาป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกิน(Hypersensitivity reactions) จากยา Paclitaxel. ศรีนครินทร์ เวชสาร 2548;20(2) : 99-104.
13. Toshiaki Sendo, Naoko Sakai, Yoshinori Itoh, Hiroaki Ikesue, Hiroaki Kobayashi, Toshio Hirakawa, et al.Incidence factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy.Cancer Chemotherapy 2005; Volume 56: 91-96
14. สายฝน เตวีชัย. ระบาดวิทยาของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา Paclitaxel ในโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ปี 2556-2558. ลำปาง: โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง: 2558 (เข้าถึง 25 สิงหาคม 2561) เข้าถึงได้จาก <http://www.lpch.go.th/km/uploads/20170125143113365781.pdf>.