

Original Article/นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำของยาเคมีบำบัดแพคลิแทกเซล ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญ ในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช

รัชดาพันธ์ ชัยโตชะ¹, วรพรรณ คำอยู่¹,

ณัฐพงศ์ อิศรางกูร ณ อยุธยา¹, กฤษดา ไพรวฒนาณูพันธ์¹

¹ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

บทนำ: แพคลิแทกเซล (Paclitaxel) เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้อย่างแพร่หลายสำหรับการรักษามะเร็งนรีเวช และอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ โดยมีรายงานพบว่าสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากสารคลิโมฟอร์อีแอล (Cremophor EL, CrEL) ซึ่งเป็นตัวทำละลายยาแพคลิแทกเซล

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำขณะรับยาแพคลิแทกเซล ระหว่างกลุ่มที่รับยาต้นแบบและกลุ่มที่รับยาสามัญ ในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช โรงพยาบาลรามาธิบดี

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลรามาธิบดี โดยคัดเลือกจากผู้ป่วยที่รับยาแพคลิแทกเซลครั้งที่ 1 ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 จำนวน 446 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่รับยาต้นแบบและกลุ่มที่รับยาสามัญจากนั้นเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาและนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์

ผลการศึกษา: กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่ได้รับยาต้นแบบ จำนวน 227 คน (51%) และกลุ่มที่รับยาสามัญ จำนวน 219 คน (49%) พบว่า มีอาการไม่พึงประสงค์ขณะให้สารละลายทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช จำนวน 84 คน (18.83%) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ จำนวน 43 คน และผู้ป่วยที่รับยาสามัญ จำนวน 41 คน โดยผู้ป่วยดังกล่าวมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง จำนวน 80 คน และอาการรุนแรง จำนวน 4 คน ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการที่ใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป: อาการไม่พึงประสงค์ขณะให้ยาแพคลิแทกเซลโดยการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญ เมื่อใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช

คำสำคัญ: ยาแพคลิแทกเซล อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ ยาต้นแบบ ยาสามัญ มะเร็งนรีเวช

Corresponding Author: รัชดาพันธ์ ชัยโตชะ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ +668 9886 8999 โทรสาร +66 2201 1416 อีเมล chaitosa_pum@hotmail.com





บทนำ

เคมีบำบัดเป็นวิธีการหนึ่งที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ โดยสูตรยาที่นิยมใช้และมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาอันดับแรก (First-line drug) และการรักษากรณีที่เกิดซ้ำเป็นใหม่เฉพาะที่ (Local recurrence) ได้แก่ ยาแพคลิแท็กเซล (Paclitaxel) ร่วมกับยาคาร์โบพลาติน (Carboplatin)

ยาแพคลิแท็กเซล เป็นยาเคมีบำบัดที่สกัดมาจากเปลือกของต้น *Taxus brevifolia* เป็นยาในกลุ่มยับยั้งการเรียงตัวของเส้นใยโปรตีนในการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง (Antimicrotubule agent) ซึ่งไมโครทิวบูล (Microtubule) เป็นเส้นใยโปรตีนที่ประกอบเป็นโครงร่างเซลล์ โดยยาแพคลิแท็กเซลเป็นยาตัวใหม่ที่ช่วยกระตุ้นการรวมตัวของไมโครทิวบูลที่มีการจับกันเป็นคู่ๆ (Tubulin dimer) และทำให้ไมโครทิวบูลมีความคงตัวเพิ่มขึ้นโดยขัดขวางกระบวนการสลายตัวของโครงสร้างโพลีเมอร์ (Depolymerization) โดยความคงตัวนี้ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างโครงสร้างใหม่ของโครงร่างไมโครทิวบูล (Microtubule network) ที่เกิดขึ้นตามปกติอยู่ตลอดเวลา รวมทั้งมีความจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนแบบไมโทซิส (Mitosis) ทั้งในระยะอินเตอร์เฟส (Interphase) และระยะไมโทซิส (Mitotic phase หรือ M phase) นอกจากนี้ ยาแพคลิแท็กเซลยังเหนี่ยวนำให้เกิดการเรียงตัวที่ผิดปกติของกลุ่มไมโครทิวบูลตลอดวัฏจักรของเซลล์ (Cell cycle)¹

ยาแพคลิแท็กเซล เป็นยาที่ไม่ละลายน้ำแต่สามารถละลายในสารน้ำมันคาสเตอร์ประเภทโพลีออกซิเอทิลเลต (Polyoxyethylated castor oil) เช่น คลิโมฟอร์อีแอล (Cremophor EL, CrEL) เอทานอล (Ethanol) เมทานอล (Methanol) อะซิโตน (Acetone) และอีเทอร์ (Ether) ในปัจจุบันยาที่ใช้ในทางคลินิกจะละลายในสารละลาย 50% คลิโมฟอร์อีแอล และ 50% เอทานอล² ซึ่งการให้ยาแพคลิแท็กเซล โดยเฉพาะการให้ยาทางหลอดเลือดดำ อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ (Infusion reactions) โดยเชื่อว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเป็นผลมาจากการใช้สารละลายคลิโมฟอร์อีแอล อย่างไรก็ตาม ยาอื่นๆ ที่มีการใช้สารละลายคลิโมฟอร์อีแอลเป็นตัวทำละลาย เช่น ไซโคลสปอรินเอ

(Cyclosporin A) เทนิโปไซด์ (Teniposide) ไดอะซีแพม (Diazepam) และพรอโพออล (Propofol) ซึ่งมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ เช่นเดียวกัน แต่ตัวยาแพคลิแท็กเซลละลายยาก จึงต้องใช้ตัวทำละลายในปริมาณสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นๆ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 2 - 3 ชั่วโมง บางกรณีอาจมีอาการแสดงเกิดขึ้น 1 - 2 วันหลังได้รับยา โดยส่วนใหญ่จะเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาในครั้งแรกและครั้งที่ 2

อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reaction) หรือภาวะภูมิแพ้ (Allergic reaction) คือภาวะที่ร่างกายตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมากเกินไป โดยการทำให้เกิดจากการหลั่งสารซึ่งนำการอักเสบ (Vasoactive mediator) ออกจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล (Basophil) ในหลอดเลือด หรือเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเซลล์แมสต์ (Mast cell) ในเนื้อเยื่อ และ 2) อาการไม่พึงประสงค์เฉียบพลัน (Acute infusion reaction) หรือกลุ่มอาการจากการหลั่งสารไซโตไคน์ (Cytokine release syndrome) คืออาการอันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ โดยยาจะเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์เป็นการตอบสนองของร่างกายต่อยา ทำให้มีการหลั่งสารในกลุ่มไซโตไคน์ออกมาในกระแสเลือด

การประเมินระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ เมื่อจำแนกตามแนวทางของ National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 4.0⁶ สามารถแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 5 ระดับ (Grade 1 - 5) ดังแสดงในตารางที่ 1

การป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยการให้ยาหลายชนิดร่วมกัน (Premedication combination drugs) คือ การนำยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) และยาต้านสารฮิสตามีน (Histamine receptor antagonist) กลุ่ม 1 และกลุ่ม 2 (H1, H2 antagonist) มาใช้ก่อนการให้ยาแพคลิแท็กเซลด้วยวิธีตามแนวทางมาตรฐาน (Standard prophylaxis regimen)⁷ ดังนี้

- ยาเดกซามิทาโซน (Dexamethasone) ขนาด 16 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ที่เวลา 12 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมง ก่อนให้ยาแพคลีแท็กเซล
- ยาเดกซามิทาโซน ขนาด 20 มิลลิกรัม ผสมกับ 5% เดกซ์โทรส (5% Dextrose in water หรือ 5% D/W) ปริมาณ 100 มิลลิลิตร ให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ ก่อนให้ยาแพคลีแท็กเซล 15 นาที
- ยาไดเฟนไฮดรามีน (Diphenhydramine) (H1 antagonist) ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทาน 2 เม็ด ก่อนให้ยาแพคลีแท็กเซล 20 นาที
- ยาลอราซีแพม (Lorazepam) ขนาด 0.5 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ด ก่อนให้ยาแพคลีแท็กเซล 20 นาที
- ยารานิทิดีน (Ranitidine) (H2 antagonist) ขนาด 50 มิลลิกรัม ผสมกับ 5% เดกซ์โทรส ปริมาณ 100 มิลลิลิตร ให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ ก่อนให้ยาแพคลีแท็กเซล 15 นาที

ตารางที่ 1 การประเมินระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ตามแนวทางของ National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 4.0⁶

ระดับความรุนแรง	กลุ่มอาการแสดง
ภาวะภูมิไวเกิน	
Grade 1	หน้าแดงชั่วคราว (Transient flushing) ไข้จากยา (Drug fever) อุณหภูมิร่างกาย < 38 °C
Grade 2	ผื่น (Rash) หน้าแดง (Flushing) ลมพิษ (Urticarial) หายใจลำบาก (Dyspnea) ไข้จากยา อุณหภูมิร่างกาย > 38 °C
Grade 3	หลอดลมหดเกร็ง (Bronchospasm) (จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาฉีด) บวมจากการแพ้ (Allergy-related edema/Angioedema) ความดันเลือดต่ำ (Hypotension)
Grade 4	ภาวะแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylaxis) ที่คุกคามชีวิต (Life-threatening) (จำเป็นต้องให้การรักษารวดด่วน)
Grade 5	เสียชีวิต
อาการไม่พึงประสงค์เฉียบพลัน	
Grade 1	อาการรุนแรงน้อย ได้แก่ หน้าแดงชั่วคราว หรือ มีไข้จากยา (อุณหภูมิร่างกาย < 38 °C) ไม่จำเป็นต้องหยุดการให้ยา และไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเพิ่มเติม
Grade 2	มีผื่น หน้าแดง ลมพิษ หายใจลำบาก หรือมีไข้จากยา (อุณหภูมิร่างกาย > 38 °C) จำเป็นต้องหยุดการให้ยา และให้ยารักษาตามอาการ (เช่น ยาต้านฮิสตามีน [Antihistamine], ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ [Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID], โอปิออยด์ [Opioids] และการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (Intravenous fluid) และเริ่มให้ยาอีกครั้งจนครบตามที่กำหนด ทั้งนี้ ควรให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดอาการในครั้งต่อไปภายในช่วง 24 ชั่วโมงก่อนการรักษา
Grade 3	อาการที่เกิดใน Grade 2 ตอบสนองต่อการรักษาตามอาการหรือการหยุดให้ยา อาการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากที่มีอาการดีขึ้น หรือมีอาการหลอดลมหดเกร็ง บวมจากการแพ้ หรือความดันเลือดต่ำ จำเป็นต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะแทรกซ้อน
Grade 4	อาการรุนแรงที่คุกคามชีวิต จำเป็นต้องได้รับยากระตุ้นความดันโลหิตและใส่เครื่องช่วยหายใจ
Grade 5	เสียชีวิต

ทั้งนี้ ก่อนให้ยา ควรมีการเตรียมความพร้อมสำหรับการรักษาและติดตามภาวะภูมิไวเกิน ประกอบด้วย

- 1) การติดตามสัญญาณชีพ โดยเฉพาะความดันโลหิตของผู้ป่วย ควรติดตามอย่างต่อเนื่องระหว่างการให้ยาทุกๆ 15 - 30 นาที
- 2) การใส่สายสวนเส้นเลือด (Intravenous catheter) เพื่อให้สามารถให้การรักษาระดับภาวะภูมิไวเกินได้อย่างทันที่
- 3) การจัดให้มียาที่ใช้ในการรักษาระดับภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่

ยาอิพิเนฟริน (Epinephrine) ยาต้านฮิสตามีนกลุ่ม 1 (เช่น ยาไดเฟนไฮดรามีน) ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (เช่น ยาไฮโดรคอร์ติโซน [Hydrocortisone]) ยาขยายหลอดลม และยากระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด (Vasopressor) 5) การเตรียมอุปกรณ์สำหรับช่วยการหายใจ และ 6) ภายหลังเสร็จสิ้นการให้ยา ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามภาวะภูมิไวเกิน อย่างน้อย 2 ชั่วโมง



สูตรเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับ คือ ยา แพคลิแท็กเซล ขนาด 175 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ผสมกับ สารละลายน้ำเกลือความเข้มข้น 0.9% (0.9% Normal saline solution หรือ 0.9% NSS) ปริมาณ 500 มิลลิตร โดยให้ สารละลายทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 ชั่วโมง⁸

ยาแพคลิแท็กเซลที่มีใช้ใน โรงพยาบาลรามาริบัติ มี 2 ชนิด คือ Taxol[®] ซึ่งเป็นยาต้นแบบ (Original drug) ผลิตโดยบริษัท Bristol-Myers Squibb (BMS) ประเทศอิตาลี และ Intaxel[®] ซึ่งเป็นยาสามัญ (Generic drug) ผลิตโดย บริษัท Fresenius Kabi Oncology Limited ประเทศอินเดีย

โดยทั่วไปยาที่มีจำหน่ายเชิงพาณิชย์ สามารถ แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ 1) ยาต้นแบบ เป็นยาที่ผ่านการวิจัยพัฒนาและได้รับการรับรองว่ามีคุณสมบัติในการรักษา รวมทั้งมีสิทธิบัตรคุ้มครอง และ 2) ยาสามัญ เป็นยาที่ผลิตขึ้น หลังยาต้นแบบได้รับการรับรองให้ใช้และสิทธิบัตรหมด ความคุ้มครอง ซึ่งมีสูตรหรือตัวยาเหมือนกับยาต้นแบบ ส่วนใหญ่ยาต้นแบบต้องนำเข้าจากต่างประเทศ การใช้ยา ต้นแบบนอกจากทำให้รายจ่ายด้านสุขภาพของรัฐสูงขึ้นแล้ว ยังทำให้ผู้ป่วยมีรายจ่ายด้านสุขภาพสูงขึ้นเช่นกัน กระทรวง สาธารณสุขได้มีนโยบายในการควบคุมการใช้ยาตามบัญชี ยาหลักแห่งชาติและส่งเสริมให้โรงพยาบาลต่างๆ พิจารณา การสั่งจ่ายยาสามัญทดแทนการใช้ยาต้นแบบในการรักษาโรค ของผู้ป่วย⁹ ซึ่งยาสามัญมีราคาถูกกว่ายาต้นแบบ เนื่องจาก ผลิตกันยาสัญญาไม่มีสิทธิบัตรในการผูกขาดทางการตลาด ทำให้มีการแข่งขันอย่างเสรี ยาสามัญจึงมีราคาถูกกว่า ยาต้นแบบมาก ซึ่งข้อกำหนดมาตรฐานเป็นเรื่องของแต่ละ บริษัทที่ใช้เป็นกลไกในการควบคุมคุณภาพภายใน ทำให้ยา แต่ละตำรับไม่สามารถกำหนดให้มีสูตรของตัวทำละลายที่ เหมือนกันทุกประการได้ ดังนั้น หากยาต้นแบบกับยาสามัญ มีชีวสมมูลกัน (Bioequivalence) ถือได้ว่าผลิตภัณฑ์ยา ทั้งสองตำรับมีความเท่าเทียมกันในการรักษา สามารถนำมาใช้ แทนกันได้ในช่วงปฏิบัติโดยไม่ต้องปรับขนาดยา¹⁰

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทาง หลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซล ระหว่างยาสามัญและยาต้นแบบใน โรงพยาบาลรามาริบัติ โดยประยุกต์ใช้การจำแนกความรุนแรงของอาการไม่พึง ประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ตาม แนวทางของ CTCAE version 4.0⁶ร่วมกับแนวปฏิบัติกรม

การใช้ยาต้นแบบ (Taxol[®]) และยาสามัญ (Intaxel[®])

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงบรรยายแบบ การศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) จาก เวชระเบียนในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ อายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป จำนวนทั้งสิ้น 446 คน ที่เข้ารับการรักษา ณ สาขาวิชามะเร็งวิทยารังไข่ ภาควิชาสูติศาสตร์-รังไข่วิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 โดยผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายและผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำได้รับ เคมีบำบัดครั้งแรกด้วยสูตรยาแพคลิแท็กเซล

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับคัดเลือก แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ จำนวน 227 คน และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ จำนวน 219 คน จากนั้นทำการศึกษาเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่ เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเพื่อหาความแตกต่าง ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญในกลุ่มแพคลิแท็กเซล โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 15 (SPSS Statistics for Windows, Version 15.0. Chicago: SPSS Inc; 2006) โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 ($P < 0.05$)

การศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม การวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2559/212 เมื่อวันที่ 28 เมษายน พ.ศ. 2559

ผลการศึกษา

จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ จำนวนทั้งสิ้น 446 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบจำนวน 227 คน คิดเป็นร้อยละ 51 และยาสามัญจำนวน 219 คน คิดเป็น ร้อยละ 49 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 55 - 64 ปี จำนวน 174 คน คิดเป็นร้อยละ 39.01 รองลงมาคืออายุระหว่าง 45 - 54 ปี จำนวน 127 คน คิดเป็นร้อยละ 28.47 โดยเป็น ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่มากที่สุด จำนวน 214 คน คิดเป็นร้อยละ 47.98 รองลงมาคือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก จำนวน 132 คน คิดเป็นร้อยละ 29.59 ในกลุ่มตัวอย่างนี้พบผู้ป่วยเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ

จำนวน 84 คน คิดเป็นร้อยละ 18.83 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ จำนวน 43 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ จำนวน 41 คน ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.29$) ระหว่างการที่เข้าทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง จำนวน 80 คน และผู้ป่วยมีอาการรุนแรง จำนวน 4 คน ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อพิจารณาตามรอบของการรับยา (ครั้งที่ 1 - 6) ร่วมกับการใช้แนวทางของ CTCAE สามารถประเมินจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ

อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ จำนวน 2 คน เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (Grade 4) จากการรับยาแพคิแท็กเซลในครั้งแรก จึงต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เพื่อลดปฏิกิริยาการแพ้ยา (Desensitization) ในการรับยาครั้งที่ 2 - 6 โดยกระบวนการลดปฏิกิริยาการแพ้ยาแพคิแท็กเซล ประกอบด้วย 1) การให้ยาป้องกันการแพ้ก่อนได้รับยาแพคิแท็กเซล ได้แก่ ยาเดกซามาธาโซน (Dexamethasone) ขนาด 16 มิลลิกรัม และ 4 มิลลิกรัม ยาไดเฟนไฮดรามีน (Diphenhydramine) ขนาด 25 มิลลิกรัม และยารานิทิดีน (Ranitidine) ขนาด 50 มิลลิกรัม 2) การวัดสัญญาณชีพและตรวจหาอาการผื่น อาการแพ้ ก่อนให้ยาทุกครั้ง และ 3) การจัดให้มียารักษาอาการแพ้ ได้แก่ ยาเซทิริซีน (Cetirizine) ขนาด 10 มิลลิกรัม ยาลิโวเซทิไรซีน (Levocetirizine) ขนาด 5 มิลลิกรัม ยาเพรดนิโซโลน (Prednisolone) ขนาด 5 มิลลิกรัม และยาอะดรีนาลีน (Adrenaline) ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (1:1000) ปริมาณ 0.3 มิลลิลิตร

จากการศึกษาในขณะรับยาครั้งที่ 1 พบว่า ผู้ป่วยรายที่ 1 หลังจากผู้ป่วยได้รับยาแล้ว ปริมาณ 1 มิลลิลิตร ผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอก หายใจไม่ออก ปริมาณออกซิเจนในเลือดเท่ากับ 92 เปอร์เซ็นต์ ความดันโลหิตเท่ากับ 69/42 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 92 ครั้งต่อวินาที และอัตราการหายใจเท่ากับ 24 ครั้งต่อนาที แพทย์จึงให้หยุดยาและเริ่มให้ยาป้องกันการแพ้เพื่อช่วยลดปฏิกิริยาการแพ้ยาแพคิแท็กเซล หลังจากนั้นผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยลดลง ไม่มีผื่น แต่ยังมีอาการหน้าแดง ความดันโลหิตอยู่ระหว่าง 90-110/50-60 มิลลิเมตรปรอท

แพทย์ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลัน (Immediate Hypersensitivity หรือ Anaphylaxis shock) ส่วนผู้ป่วยรายที่ 2 หลังจากผู้ป่วยได้รับยาแล้ว ปริมาณ 5 มิลลิลิตร ผู้ป่วยมีอาการใจสั่น หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ ความดันโลหิตเท่ากับ 100/60 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 80 ครั้งต่อวินาที และอัตราการหายใจเท่ากับ 40 ครั้งต่อนาที เมื่อทำการตรวจคลื่นหัวใจพบเป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจากหัวใจห้องล่าง (Premature Ventricular Contraction, PVC) แพทย์จึงให้หยุดยาและเริ่มให้ยาป้องกันการแพ้เพื่อช่วยลดปฏิกิริยาการแพ้ยาแพคิแท็กเซล หลังจากนั้นผู้ป่วยมีอาการใจสั่นลดลง แพทย์ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันต่อยาแพคิแท็กเซล และการให้ยาแพคิแท็กเซลในครั้งต่อไป ต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดโดยทีมแพทย์

อภิปรายผล

การศึกษานี้ให้ผลอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำในยากลุ่มแพคิแท็กเซลทางหลอดเลือดดำระหว่างยาต้นแบบ และยาสามัญ สอดคล้องกับการศึกษาของ Lang และคณะ¹¹ ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาต้นแบบและยาสามัญ โดยใช้เป็นยาสูตรที่ 2 ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 4 พบว่าผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อใช้ร่วมกับเคมีบำบัดตัวอื่นๆ รวมทั้งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ratanajarusiri และคณะ¹² ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบภาวะภูมิไวเกินต่อยาแพคิแท็กเซลระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยทำการศึกษาในตัวอย่างผู้ป่วย จำนวน 258 คน ที่เข้ารับการรักษาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556 พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกินต่อยาแพคิแท็กเซลระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญในอัตราที่ไม่แตกต่างกัน

จากการศึกษานี้ พบผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำในยากลุ่มแพคิแท็กเซลครั้งแรกถึงร้อยละ 18.83 ทั้งที่โรงพยาบาลได้มีการให้ยาป้องกันการแพ้ตามแนวทางมาตรฐาน⁷ โดยแบ่งเป็น ผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการรับยาต้นแบบจำนวน



43 คน และอาสาสมัคร จำนวน 41 คน แสดงให้เห็นว่า การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทั้ง 2 ชนิด มีจำนวนผู้ป่วยที่ใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังพบว่า ระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นมีความแตกต่างกัน โดยพบผู้ป่วย จำนวน 2 คน มีอาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรง (Grade 4) จากการได้รับยาต้นแบบ ตั้งแต่การรับยาครั้งแรก และต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อทำการลดปฏิกิริยาการแพ้ยาแพคลิแท็กเซลในการรับยาครั้งที่ 2 - 6 จากรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ยาแพคลิแท็กเซลทำให้เกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (Adverse event) จากการใช้ยา โดยส่งผลให้ค่าคลื่นไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติ (Electrocardiogram, EKG) ร้อยละ 0.5¹³ และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmia) ชนิดหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation, AF) ร้อยละ 0.18 และชนิดหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ (Ventricular Tachycardia, VT) ร้อยละ 0.26 ซึ่งสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าอาจเป็นผล

จากสารคลีโมฟอร์อีแอลที่เป็นส่วนประกอบของยาหรืออาจเกิดจากตัวยาแพคลิแท็กเซล¹⁴ ซึ่งยาต้นแบบใช้สารคลีโมฟอร์อีแอลเป็นตัวทำละลายเพื่อให้ยาแพคลิแท็กเซลมีความคงตัวขณะที่อาสาสมัครใช้ตัวทำละลายที่ผลิตขึ้นใหม่ในปี ค.ศ. 1997¹⁵ โดยใช้ชื่อว่า สารคลีโมฟอร์อีแอลพี (Cremophor ELP) ซึ่งมีส่วนผสมของสารคลีโมฟอร์อีแอลและเอทิลีนออกไซด์ (Ethylene oxide) ในสัดส่วนเท่ากับ 1 ต่อ 35 อย่างไรก็ตาม สารที่เป็นตัวทำละลายทั้ง 2 ชนิดดังกล่าว มีส่วนผสมและสารประกอบที่ใกล้เคียงกัน จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าสารคลีโมฟอร์อีแอลเป็นสาเหตุทำให้เกิดระดับความรุนแรงที่แตกต่างกันของอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาทั้ง 2 ชนิด ทั้งนี้ จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่า การให้ยาต้นแบบและอาสาสมัครในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำในอัตราที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 2 ข้อมูลกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มยาแพคลิแท็กเซลระหว่างยาต้นแบบและอาสาสมัคร

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (%)			P Value
	รวม (N = 446)	ยาต้นแบบ (n = 227)	อาสาสมัคร (n = 219)	
ช่วงอายุ, ปี				
25 - 34	10 (2.24)	2 (0.88)	8 (3.65)	0.42
35 - 44	40 (8.97)	17 (7.49)	23 (10.5)	0.5
45 - 54	127 (28.48)	65 (28.63)	62 (28.31)	0.5
55 - 64	174 (39.01)	96 (42.29)	78 (35.62)	0.49
65 - 74	75 (16.82)	36 (15.86)	39 (17.81)	0.5
75 - 84	20 (4.48)	11 (4.85)	9 (4.11)	0.51
การวินิจฉัยโรค				
มะเร็งปากมดลูก	97 (21.75)	35 (15.41)	62 (28.31)	0.48
มะเร็งเยื่อหุ้มโพรงมดลูก	132 (29.6)	64 (28.19)	68 (31.05)	0.49
มะเร็งรังไข่	214 (47.98)	125 (55.06)	89 (40.64)	0.5
มะเร็งนรีเวชอื่นๆ	3 (0.67)	3 (1.32)	0	< 0.01
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา				
อาการไม่รุนแรง	80 (17.93)	39 (17.18)	41 (18.72)	0.29
อาการรุนแรง	4 (0.89)	4 (1.76)	0	< 0.01

สรุปผล

อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มยาแพคลิแท็กเซลในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญ อย่างไรก็ตาม ควรติดตามการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในการทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลง ระยะเวลาในการตอบสนองต่อยาแพคลิแท็กเซลในยาทั้ง 2 ชนิด และควรติดตามประเมินระบบการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างต่อเนื่อง รวมทั้งเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีอาการ ไม่พึงประสงค์ระดับปานกลางจากการได้รับยาแพคลิแท็กเซล ในรอบของการรับยาครั้งต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับงบประมาณสนับสนุนจาก คณะ แพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เพื่อนำเสนอผลงานในการประชุม 20th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO) เมื่อวันที่ 4 - 7 พฤศจิกายน พ.ศ. 2560 ณ ประเทศออสเตรเลีย คณะผู้วิจัย ขอขอบพระคุณผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้มีส่วนร่วมในงานวิจัยทุกท่านที่ช่วยสนับสนุนและให้ความร่วมมือ งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

References

1. B. A. Weaver. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2014; 25: 2677-2681.
2. Adams JD, Flora KP, Goldspiel BR, Wilson JW, Arbusk SG, Finley R. Taxol: a history of pharmaceutical development and current pharmaceutical concerns. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;15:141-147.
3. Lassus M, Scott D, Leyland-Jones B. Allergic reactions associated with cremophor containing antineoplastics. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1985;4:268.
4. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantage of vehicle detection for drug formulation. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1590-1598.
5. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(2):E10-E21. doi:10.1188/10.CJON.E10-E21.
6. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; 2009. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Accessed March 13, 2018.
7. Kintzel PE. Prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity reactions. *Ann Pharmacother*. 2001;35(9):1114-1117.
8. Nathpong I, Chomporn S. *Chemotherapy Protocol*. Bangkok, Thailand: Treatment Guideline Gynecologic Oncology; 2007.
9. Rungnirattisai S. *The comparative study on product attributes, satisfaction and prescription of physicians toward generic and original drug*. Master's Project, M.B.A. (Marketing). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University; 2011.
10. Industrial Medicine. Quality of generic drugs. http://newsser.fda.moph.go.th/drug_gpiip/publish/downloads/Generic%20Drug1.pdf. Accessed March 13, 2018.
11. Lang I, Rubovszky G, Horvath Z, et al. A comparative analysis on the efficacy and safety of Intaxel® and Taxol® in advanced metastatic breast cancer. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(6):1120-1124. doi:10.7860/JCDR/2013/4742.3027.
12. Ratanajarusiri T, Sriuranpong V, Sitthideatphaiboon P, et al. A difference in the incidences of hypersensitivity reactions to original and generic taxanes. *Chemotherapy*. 2017;62(2):134-139. doi:10.1159/000450748.
13. Gautam R, Sankalp Y, Raj K. Paclitaxel induced acute ST elevation myocardial infarction: a rare case report. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):XD01-XD02. doi:10.7860/JCDR/2016/21396.8614.
14. McEvoy GK. *AHFS Drug Information*. United States of America: American Society of Health-System Pharmacists; 2009:1199.
15. Dash HK. *Cremophor® ELP - Solubilizer for the Pharmaceutical Industry*. Solan, India: Fresenius Kabi Oncology; 2003.



A Comparative Analysis on the Infusion Reactions of Paclitaxel Between Original and Generic Drugs in Patients With Gynecologic Cancer

Rachadapan Chaitosa¹, Worapun Kumyoo¹,

Nathpong Israngura Na Ayudhya¹, Krissada Paiwattananupant¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Paclitaxel is a chemotherapy drug which widely used in the standard oncologic treatment of gynecologic cancer. Drug related problems are usually reported among the group of patients who received Paclitaxel, especially side effects during drug administration called an infusion reactions. Previous studies shown that Cremophor EL (CrEL), a lipid-based solvent formulation of injectable paclitaxel, can trigger hypersensitivity reactions.

Objective: To compare the presenting with infusion reactions between original and generic drugs used in gynecologic cancer patients at Ramathibodi Hospital.

Methods: Retrospective medical record study with enrollment from January 1, 2013 to December 31, 2015, of 446 gynecologic cancer patients received the first cycle of paclitaxel from the Division of Gynecologic Oncology at Ramathibodi Hospital. The infusion reactions during the course of treatment with original drug and generic drug were collected and analyzed.

Results: Original and generic drugs treatment were 227 (51%) and 219 (49%) patients, respectively. Eighty-four (18.83%) patients had infusion reactions after receiving paclitaxel injection, 43 patients of original drug; and 41 patients of generic drug. Among these, mild and severe reactions were 80 and 4 patients, respectively. There was no significant difference in the incidence of severe reactions between the two groups of paclitaxel used.

Conclusion: The study shown that the infusion reactions of paclitaxel between original and generic drugs were equivalent when used in first-line gynecologic cancer therapy.

Keywords: Infusion reaction, Generic drug, Original drug, Paclitaxel, Gynecologic cancer

Corresponding Author: Rachadapan Chaitosa

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital,
Mahidol University, 270 Rama VI Road, Phayatai Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand.
Telephone +668 9886 8999 Fax +66 2201 1416 E-mail: chaitosa_pum@hotmail.com.

