

## ผลของการเพิ่มยานำสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาทิน ในโรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช

ศุภวรรณ สุวรรณอักษร ภ.บ., สุจิตรา ยิ่งยงค์ ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)  
โรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช

### บทคัดย่อ

**บทนำ :** จากการติดตามเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ปีงบประมาณ 2562 พบผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาทิน จำนวน 24 ราย ในจำนวนการให้ยาทั้งหมด 105 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.86 ในปี 2563 ได้ปรับเพิ่มยานำในชุดคำสั่งใช้ยาสูตร FOLFOX4 สำหรับใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาทิน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำจากยาออกซาลิพลาทิน

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาผลในการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำจากยาออกซาลิพลาทิน จากการเพิ่มยานำสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาทินในสูตร FOLFOX4

**วิธีการศึกษา :** การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ที่โรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช โดยนำข้อมูลในช่วงก่อนให้ยานำและหลังให้ยานำ มาเปรียบเทียบกัน

**ผลการศึกษา :** ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin และได้รับการให้ยาสูตร FOLFOX4 ซ้ำ จำนวน 42 ราย แบ่งเป็นช่วงที่ 1 ก่อนให้ยานำ จำนวน 20 ราย และกลุ่มหลังเพิ่มยานำ 22 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 60 และ 59.1 ตามลำดับ อายุเฉลี่ย  $56.85 \pm 10.00$  และ  $56.14 \pm 9.09$  ปีตามลำดับ ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ร้อยละ 30 และ 22.73 ตามลำดับ ส่วนใหญ่ทั้งสองช่วงพบการเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งแรก ในรอบของการให้ยาที่ 6-10 (ร้อยละ 60 และ 50 ตามลำดับ) พบว่าการแพ้ยาใน grade II และ III ในช่วงที่ 2 มีการลดลงกว่าช่วงที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$  และ  $0.006$  ตามลำดับ) และพบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งในการเกิดภาวะภูมิไวเกินของช่วงที่สองน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.048$ )

**สรุป :** การเพิ่มยานำจากสูตรเดิมด้วย Chlorpheniramine, Ranitidine และเพิ่มขนาดยาของ Dexamethasone ช่วยลดจำนวนครั้งและความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำจากยาออกซาลิพลาทิน

**คำสำคัญ :** ภาวะภูมิไวเกิน ออกซาลิพลาทิน ยานำ

## Effect of Add-On Premedications in Patients with History of Oxaliplatin Hypersensitivity in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Supawan Suwanugsorn, B.Sc. (in Pharm.), Sujittra Yingyong, M.Sc. (in Clinical Pharmacy)  
Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

### Abstract

**Background:** Adverse event monitoring in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital in patients receiving FOLFOX4 chemotherapy regimen during 2019 reveals 24 patients with Oxaliplatin hypersensitivity from 105 patients receiving this regimen (22.86%). In 2020, Cancer Patient Care team has manipulated guidelines for the prevention of Oxaliplatin hypersensitivity by adding premedications which consist of dexamethasone ranitidine and chlorpheniramine in FOLFOX4 regimen in patients with a history of hypersensitivity from this regimen in previous chemotherapy cycle.

**Objectives:** This study was aimed to compare the effectiveness of add-on premedications for the prevention of Oxaliplatin hypersensitivity in patients with a history of Oxaliplatin hypersensitivity receiving FOLFOX4 regimen.

**Methods:** This study was descriptive retrospective study from medical records of patients received FOLFOX4 chemotherapy regimen in Maharaj Nakhon Si Thammarat hospital. We compared data of 2 periods: Period 1 was before the pre-medication group and Period 2 was pre-medication group.

**Results:** All 42 patients with history of Oxaliplatin hypersensitivity in FOLFOX4 regimen who had undergone re-challenge were divided into period 1: before premedication of 20 patients and period 2: premedication group of 22 patients. Most patients were women 60% and 59.1% respectively. Mean age was 56.85 +10.00 and 56.14 + 9.09 respectively and underlying disease was hypertension 39% and 22.73% respectively. We found that first time hypersensitivity was in cycle 6 to 10 (60% and 50% respectively). We found that grade II and grade III hypersensitivity in period 2 premedication group were statistically significantly lower than in period 1 ( $p = 0.001$  and  $0.006$  respectively) and the mean events of hypersensitivity in period 2 was statistically significantly lower than period 1 ( $p = 0.048$ ).

**Conclusions:** Adding premedication with Chlorpheniramine, Ranitidine and increase dose of Dexamethasone reduce both incidence and severity of Oxaliplatin -induced hypersensitivity reactions.

**Keywords:** hypersensitivity, Oxaliplatin, premedication

## บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสองของประชากรทั่วโลก และมีแนวโน้มว่าเพิ่มขึ้นทุกปี จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกรายงานว่า ในปี พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่จำนวน 18.1 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 9.6 ล้านคน โรคมะเร็งที่พบ 5 อันดับแรกของโลก ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร ขณะที่มะเร็งปอดเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้คนมากที่สุด ตามด้วยมะเร็งลำไส้ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับ และมะเร็งเต้านม<sup>(1,2,3)</sup> จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งในประเทศไทย พ.ศ. 2559 พบว่าโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง พบเป็นอันดับ 3 จากมะเร็งทั้งหมด และมีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับอุบัติการณ์ปีก่อนหน้า

ในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ การใช้ยาเคมีบำบัด ยังคงเป็นมาตรฐานในการรักษาโรค อาจจะเป็นการรักษาเพื่อมุ่งให้หายขาด หรือเป็นการรักษาเพื่อบรรเทาอาการในระยะโรคลุกลาม<sup>(4,5,6)</sup> การให้ยาเคมีบำบัดจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังการแพ้ยาและผลข้างเคียงต่างๆอาจเกิดขึ้นได้ และภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions (HSR)) เป็นการแพ้ยาอย่างหนึ่งซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ตัวอย่างเช่น กลุ่มแท็กเซน (Taxane) พบได้ร้อยละ 7.7 ถึง 15<sup>(7,8)</sup> และกลุ่มแพลตตินัม (Platinum) พบได้ร้อยละ 10 ถึง 27<sup>(9,10,11,12)</sup>

ออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม แพลตตินัม (Platinum agent) ซึ่งพัฒนามาเป็นลำดับที่สามในยาในกลุ่มนี้ มีกลไกการออกฤทธิ์โดยสร้างพันธะ covalent กับ purine DNA base ส่งผลขัดขวางการทำงานตามปกติของ

DNA และทำให้เซลล์ตายในที่สุด<sup>(13)</sup> ข้อบ่งชี้ในการใช้ Oxaliplatin คือ ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับอ่อน เป็นต้น จากการศึกษาต่างๆ ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ระยะลุกลาม พบว่าการใช้ Oxaliplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่นทำให้เพิ่มอัตราการตอบสนอง ยืดระยะเวลาการดำเนินโรค และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย<sup>(14,15)</sup>

จากการใช้สูตรยาเคมีบำบัดสูตรต่างๆที่มี Oxaliplatin ร่วมด้วย พบว่ามีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะได้รับยา Oxaliplatin ทางเส้นเลือด (Hypersensitive infusion reaction) ในปีงบประมาณ 2562 จากการติดตามผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 (ประกอบด้วย Oxaliplatin , 5-Fluorouracil และ Leucovorin) ซึ่งมียานา (premedication) คือ dexamethasone 10 mg IV และ/หรือ Ondansetron 8 mg IV และ/หรือ Metoclopramide 10 mg IV เกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ตามเกณฑ์วินิจฉัยของ National Cancer Institute: NCI CTCAE V 4.03 จำนวน 24 ราย ในจำนวนการให้ยาทั้งหมด 105 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.86 ประเมินตามความรุนแรงพบว่าผู้ป่วยเกิดระดับ grade I (drug fever <38 °C, rash, transient flushing) จำนวน 22 ครั้ง, grade II (drug fever ≥ 38 °C, dyspnea, flushing, rash, urticaria) จำนวน 3 ครั้ง, grade III (bronchospasm with or without urticaria, edema/ angioedema, hypotension) จำนวน 5 ครั้ง ส่วนใหญ่พบใน cycle 6 เป็นต้นไป ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น และโรงพยาบาลต้องรับภาระค่าใช้จ่ายใน

การรักษาผู้ป่วยเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงในการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำจากการได้รับยาเคมีบำบัด และความรุนแรงของอาการอาจจะลดลงได้ถ้าได้รับการตรวจสอบประวัติการแพ้ยา และได้รับยานำที่เพียงพอ มีการติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด รวมถึงการให้ยาตามอาการเพื่อรักษาอาการแพ้อย่างทันทั่วทั้งที่

เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำและลดความรุนแรงของอาการดังกล่าว จึงได้ปรับเพิ่มยานำในชุดคำสั่งให้ยาสูตร FOLFOX4 สำหรับใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin โดยในวันแรกที่ผู้ป่วยได้รับยา Oxaliplatin และ 5-Fluorouracil ผู้ป่วยได้รับยานำ 4 รายการ คือ Dexamethasone 20 mg IV, Ondansetron 8 mg IV, Chlorpheniramine 10 mg IV และ Ranitidine 50 mg IV ในวันที่ 2 ผู้ป่วยได้รับยาเฉพาะ 5-Fluorouracil ลดยานำเหลือ 2 รายการ คือ Chlorpheniramine 10 mg IV และ Ranitidine 50 mg IV และเพิ่มการคัดกรองคำสั่งให้ยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว โดยเภสัชกรประจำหอผู้ป่วยเคมีบำบัด เภสัชกรงานเคมีบำบัด และพยาบาลหอผู้ป่วยประจำหน่วยเคมีบำบัด ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำจากการได้รับยา Oxaliplatin หลังการปรับวิธีปฏิบัติโดยการเพิ่มยานำสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ในคำสั่งให้ยาสูตร FOLFOX4 ณ โรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลในการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำจากการได้รับยา Oxaliplatin จากการศึกษาเพิ่มยานำสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ในสูตร FOLFOX4

### วัสดุและวิธีการ

#### วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) จาก การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HOSxP version 4.0 หลังจากผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช ได้มีมติเห็นชอบให้ดำเนินการวิจัยตามเอกสารรับรองการวิจัย เลขที่ 25/2564 ลงวันที่ 23 ธันวาคม 2564

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เวชระเบียนผู้ป่วยอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HOSxP version 4.0 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ในโรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช ที่มีประวัติเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin จากการได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ในรอบการให้ยาก่อนหน้าในช่วงวันที่ 1 เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 30 เดือน กันยายน พ.ศ. 2564 จำนวน 42 เวชระเบียน

#### เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin และได้รับการให้ยาสูตร FOLFOX4
2. มีการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนครบถ้วนสมบูรณ์

## เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX4 และไม่ได้เกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin และไม่ได้รับการให้ยาสูตร FOLFOX4 ซ้ำ
3. มีการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วนสมบูรณ์

2. เปรียบเทียบข้อมูลจำนวนครั้งและระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการได้รับยา Oxaliplatin ก่อนและหลังการเพิ่มยานำในคำสั่งใช้ยาสูตร FOLFOX4 ใช้สถิติ independent t-test คำนวณค่า P-value โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติ ที่น้อยกว่า 0.05

## เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เวชระเบียนระบบอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HOSxP version 4.0 ของโรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช ในการค้นหาผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาแบบภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin หลังได้รับยา สูตร FOLFOX4 และได้รับการให้ยาสูตร FOLFOX4 ซ้ำ ในช่วงวันที่ 1 เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 30 เดือน กันยายน พ.ศ. 2564 โดยใช้เกณฑ์การคัดเข้า การคัดออกที่กำหนด
2. บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล เพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป

## การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติโรคประจำตัว รวมถึงภาวะภูมิไวเกินในแต่ละช่วงแสดงด้วย จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

## ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HOSxP version 4.0 ของโรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราชในช่วงวันที่ 1 เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 30 เดือน กันยายน พ.ศ. 2564 มีผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร FOLFOX4 จำนวน 229 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษา 187 ราย เนื่องจากไม่ได้มีประวัติเกิดภาวะภูมิไวเกิน 182 ราย และมีประวัติเกิดภาวะภูมิไวเกินแต่ไม่ได้รับยาสูตร FOLFOX4 ซ้ำ 3 ราย ทำให้การศึกษานี้มีจำนวนตัวอย่าง 42 ราย แบ่งเป็นช่วงที่ 1 จำนวน 20 ราย และช่วงที่ 2 จำนวน 22 ราย

ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง ช่วงที่ 1 ก่อนเพิ่มยานำในชุดคำสั่งใช้ยาสูตร FOLFOX4 มีผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin และได้รับการให้ยาสูตร FOLFOX4 ซ้ำ จำนวน 20 ราย มีอายุเฉลี่ย (Mean±SD)  $56.85 \pm 10.001$  ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงร้อยละ 60 (12 ราย) มีโรคร่วมร้อยละ 45 (9 ราย) ส่วนใหญ่เป็นโรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 30 (6 ราย) และช่วงที่ 2 หลังเพิ่มยานำในชุดคำสั่งใช้ยาสูตร FOLFOX4 มีผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจาก

ยา Oxaliplatin และได้รับการให้ยาสูตร FOLFOX4 ซ้ำ จำนวน 22 ราย มีอายุเฉลี่ย (Mean±SD) 56.14±9.094 ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 59.1 (13 ราย) มีโรคร่วมร้อยละ 45.45 (10 ราย) ส่วนใหญ่เป็นโรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 22.73 (5 ราย) โดยพบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งสองช่วง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษา (n=42)

ข้อมูลทั่วไป	ช่วงที่ 1 (n=20)	ช่วงที่ 2 (n=22)	p-value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
<b>อายุ (ปี)</b>			
อายุเฉลี่ย (Mean±SD)	56.85±10.001	56.14±9.094	0.521
<b>เพศ</b>			
ชาย	8 (40)	9 (40.9)	0.721
หญิง	12 (60)	13 (59.1)	
<b>โรคร่วม</b>			
โรคไขมันในเลือดสูง	5 (25)	4 (18.18)	0.406
โรคความดันโลหิตสูง	6 (30)	5 (22.73)	0.426
โรคเบาหวาน	4 (20)	4 (18.18)	0.556
ไม่มีโรคประจำตัว	11 (55)	12 (54.55)	0.494
โรคอื่นๆ	4 (20)	3 (13.64)	0.296

พบว่าการเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งแรกจากการให้ยา Oxaliplatin ในสูตร FOLFOX4 ของทั้ง 2 ช่วง ส่วนใหญ่พบในการให้ยาครั้งที่ 6 ถึง 10 มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 60 และ 50 ตามลำดับ และในระหว่าง 2 ช่วงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รอบการให้ยาสูตร FOLFOX4 ที่ผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งแรกจากยา Oxaliplatin (n=42)

ข้อมูล	ช่วงที่ 1 (n=20)	ช่วงที่ 2 (n=22)	p-value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
<b>การเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งแรก</b>			
รอบที่ 1	0 (0)	0 (0)	-
รอบที่ 2 - 5	6 (30)	4 (18.18)	0.369
รอบที่ 6 - 10	12 (60)	11 (50)	0.516
รอบที่ 11 เป็นต้นไป	2 (10)	7 (31.82)	0.085

เมื่อเปรียบเทียบระดับความรุนแรงในการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ในสูตร FOLFOX4 ตามเกณฑ์ของ NCL ในระหว่าง 2 ช่วง พบว่าการแพ้ยาใน grade II และ III ในช่วงที่ 2 มีการลดลงกว่าช่วงที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ในสูตร FOLFOX4 (n=42)

ข้อมูล	ช่วงที่ 1 (n=20)	ช่วงที่ 2 (n=22)	p-value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
<b>การเกิดภาวะภูมิไวเกิน</b>			
Grade I	26 (50.98)	31 (75.61)	0.415
Grade II	20 (39.22)	8 (19.41)	0.001
Grade III	5 (9.8)	2 (4.88)	0.006

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนครั้งของการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำของผู้ป่วย พบว่าการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำลดลงจากร้อยละ 70 (14 ราย) เป็นร้อยละ 50 (11 ราย) และค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งในการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (Mean±SD) ลดลงจาก  $2.55 \pm 1.572$  และ  $1.86 \pm 1.082$  โดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ในสูตร FOLFOX4 (n=42)

ข้อมูล	ช่วงที่ 1	ช่วงที่ 2	p-value
	(n=20)	(n=22)	
จำนวนรายของการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำ (จำนวน (ร้อยละ))	14 (70)	11 (50)	0.418
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำ (Mean±SD)	$2.55 \pm 1.572$	$1.86 \pm 1.082$	0.048

#### วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังถึงผลในการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำจากยา Oxaliplatin จากการเพิ่มยานำในชุดคำสั่งใช้ยาสูตร FOLFOX4 สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ช่วง ช่วงที่ 1 คือช่วงก่อนเพิ่มยานำ และช่วงที่ 2

คือช่วงหลังเพิ่มยานำ พบว่าส่วนใหญ่เกิดภาวะภูมิไวเกินในเพศหญิง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าเพศหญิงเกิดภาวะภูมิไวเกินมากกว่าเพศชาย<sup>(16-19)</sup> ในการศึกษาของพาเรลและคณะ<sup>(17)</sup> พบร้อยละของการเกิดภาวะภูมิไวเกินในเพศหญิง: เพศชาย เท่ากับ 14.2:1.3 การศึกษาของคิมและคณะ<sup>(16)</sup> พบ 17.2:6.4 ยังไม่มีการศึกษาใดที่ทราบ

สาเหตุของความเสียหายที่เพิ่มขึ้นในเพศหญิง ในการศึกษาของคิมและคณะ<sup>(16)</sup> ให้ข้อคิดเห็นว่าเป็นเพราะอิทธิพลของฮอร์โมน

การเกิดภาวะภูมิไวเกินไม่พบในการให้ยา รอบที่ 1 ส่วนใหญ่เกิดครั้งแรกในการให้ยา รอบที่ 6-10 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>(20, 21)</sup> ในการศึกษาของสุริยนและคณะ พบในรอบการให้ยาที่ 2 ถึง 8 ในการศึกษาของสมชายและคณะ พบในรอบการให้ยาที่ 8 ถึง 11 และ 5 ถึง 9 เนื่องจากการเกิดภาวะภูมิไวเกินของผู้ป่วยที่ได้รับยา Oxaliplatin ส่วนใหญ่จะเริ่มเกิดปฏิกิริยาขณะบริหารยาทางเส้นเลือดในรอบหลังๆของการรักษา โดยจะไม่เกิดในรอบการรักษาครั้งแรกที่ได้รับยา Oxaliplatin ส่วนมากผู้ป่วยจะมีอาการแสดงรวดเร็วและเกิดในระหว่างที่ได้รับยา มีสมมติฐานที่เชื่อว่าเข้าได้กับทฤษฎีของกลไกภาวะภูมิแพ้แบบที่หนึ่ง (Type 1 hypersensitivity reactions) ซึ่งเกิดผ่านกลไกระบบไอจีอี (IgE-mediated hypersensitivity)<sup>(22, 23)</sup> เมื่อร่างกายได้รับแอนติเจน (antigen) จะกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี (antibody) หรือ IgE ไปเกาะบน mast cell และ basophile เมื่อร่างกายได้รับแอนติเจนชนิดเดิมซ้ำอีกครั้ง แอนติเจนจะเข้าไปเกาะกับแอนติบอดีที่จำเพาะบน mast cell และ basophile ส่งผลให้ mast cell แตกและหลั่งสาร mediators ต่างๆออกมา เช่น histamine, serotonin, leukotrienes, prostaglandins ซึ่งทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน ดังนั้นครั้งแรกของการได้รับยาจึงไม่แสดงอาการของภาวะภูมิไวเกิน

ระดับความรุนแรงในการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ในสูตร FOLFOX4 ตามเกณฑ์ของ NCL ในระหว่าง 2 ช่วงพบว่าการแพ้ยาใน grade II และ III และค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งของ

การเกิดภาวะภูมิไวเกินภายหลังการเพิ่มยานำ (ช่วงที่ 2) มีการลดลงกว่าก่อนเพิ่มยานำ (ช่วงที่ 1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับผล การศึกษาก่อนหน้านี้<sup>(24, 25)</sup> ซึ่งได้เพิ่มยากลุ่ม antihistamine ได้แก่ Chlorpheniramine และ หรือ Ranitidine โดยใช้ในผู้ป่วยที่หลังจากมีภาวะ ภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin เพื่อที่จะให้การ รักษาด้วยยาสูตรเดิมในครั้งต่อไป ซึ่งทำให้สามารถ ลดภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ได้ในผู้ป่วย ที่เคยมีอาการแพ้ได้ พบว่าเกิดภาวะภูมิไวเกินซ้ำ ลดลงเป็นร้อยละ 30 ถึง 60 ผลการศึกษาของ Kidera และคณะ<sup>(26)</sup> เมื่อเพิ่ม antihistamine และ เพิ่มขนาดของ Dexamethasone ในยานำ พบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา Oxaliplatin ลดลงจากร้อยละ 20 เป็นร้อยละ 7 ผลของการลดจำนวนครั้งและความรุนแรงในการ เกิดภาวะภูมิไวเกิน ด้วยการเพิ่มยากลุ่ม antihistamine (Chlorpheniramine และ Ranitidine) และเพิ่มขนาดยา Dexamethasone เนื่องจากยา ทั้ง 3 ชนิดลดการเกิดกลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ผ่านทางกลไกระบบไอจีอี<sup>(27-29)</sup> โดยการยับยั้งการ หลั่งสาร mediators จาก mast cell ซึ่งก่อให้เกิด ภาวะภูมิไวเกินเมื่อร่างกายได้รับแอนติเจนชนิดเดิม ซ้ำอีกครั้ง ซึ่งคือยา Oxaliplatin

### สรุป

การเพิ่มยานำจากสูตรเดิมด้วย Chlorpheniramine, Ranitidine และเพิ่มขนาด ยาของ Dexamethasone ในชุดคำสั่งใช้ยาสูตร FOLFOX4 เพื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไว เกินจากยา Oxaliplatin ในรอบการให้ยาก่อน หน้า ช่วยลดจำนวนครั้งและความรุนแรงในการเกิด ภาวะภูมิไวเกินซ้ำจากยา Oxaliplatin



**ข้อเสนอแนะ**

เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลังในสถานที่เดียว มีกลุ่มตัวอย่างที่ไม่หลากหลายและมีจำนวนไม่มากนัก ในการศึกษาครั้งต่อไป ควรเป็นการศึกษาแบบ Prospective โดยพิจารณาทำในกลุ่มประชากรที่หลากหลายมากขึ้น ตัวอย่างเช่น

ประชากรจากหลายสถานที่ รวมทั้งประชากรที่กลุ่มขนาดใหญ่ขึ้น

**กิตติกรรมประกาศ**

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช ระบบเวชระเบียน และผู้ป่วยทุกรายที่ทำให้การวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

**เอกสารอ้างอิง**

1. สถานการณ์สถิติโรคมะเร็งล่าสุดของประเทศไทย [Internet]. [Cited 2021, Feb 24]. Available from:[http://thaicancernews.nci.go.th/\\_v2/index.php/2019/12/31/kb2901li2479kj/1](http://thaicancernews.nci.go.th/_v2/index.php/2019/12/31/kb2901li2479kj/1)
2. กระทรวงสาธารณสุข. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ National Cancer Control Programme.(พ.ศ. 2561 – 2565)
3. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:2198-204.
4. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2559. กรุงเทพมหานคร: พรทรัพย์การพิมพ์; 2561.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Colon Cancer, Version 2.2019 -- May 15, 2019.
6. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer, Version 2.2019 -- May 15, 2019
7. Olson JK, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Taxol hypersensitivity: Rapid retreatment is safe and cost effective. *Gynecologic Oncology*. 1998;68:25-8.
8. Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, Dieras V, Azli N, Bayssas M, et al. Current Status of Taxotere(R) (Docetaxel) as a New Treatment in Breast-Cancer. *Breast Cancer Res Tr*. 1995;33:39-46.
9. Denis L. Anaphylactic reactions to repeated intravesical instillation with cisplatin. *Lancet*. 1983;1:1378-9.

10. Blumenreich MS, Needles B, Yagoda A, Sogani P, Grabstald H, Whitmore WF, Jr. Intravesical cisplatin for superficial bladder tumors. *Cancer*. 1982;50:863-5.
11. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P, et al. Hypersensitivity reactions related to Oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer*. 2003;89:477-81.
12. Shukunami K, Kurokawa T, Kawakami Y, Kubo M, Kotsuji F. Hypersensitivity reactions to intraperitoneal administration of carboplatin in ovarian cancer: the first report of a case. *Gynecol Oncol*. 1999;72:431-2.
13. Read E, Chapner BA. Platinum Analogues. In: Chapner BA, Longo DL, editors. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principle and Practice*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P. 310-2
14. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, et al. Best supportive care (BSC) versus Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011;47:1676-81.
15. Comella P, Casaretti R, Sandomenico C, Avallone A, Franco L. Role of Oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:229-38.
16. Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to Oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology* 2009; 76:231-8
17. Parel et al. Hypersensitivity to oxaliplatin clinical features and risk factors. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014, 15:1
18. Mori Y, Nishimura T, Kitano T, Yoshimura K, Matsumoto S, Kanai M, Hazama M, Ishiguro H, Nagayama S, Yanagihara K, et al: Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX. *Oncology* 2010, 79(1-2):136-43.
19. Seki K, Senzaki K, Tsuduki Y, Iroji T, Fujii M, Yamauchi H, Shiraishi Y, Nakata I, Nishiguchi K, Matsubayashi T, et al: Risk factors for Oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Int J Med Sci* 2011, 8(3):210-15.
20. สุริยชน อู่ยตระกูล, สุเพ็ญพร อักษรวงศ์. การแพ้ยา: กรณีศึกษาจากโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช. *วารสารโรคมะเร็ง* 2555;32:104-10

21. สมชาย เป็กเตป็น, พัชมน สนิท, วีรวรรณ พรหมค า, ทิพย์เนตร มหามิตร, ภาณุวัฒน์ ไตรธรรม, ณัฐนาเอก, นทพร ชัยพิชิต. ประสิทธิภาพของการปรับสูตรยานำก่อนให้ยาเคมีบำบัดต่อการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX: การศึกษานำร่อง. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2564;16(3):211-8
22. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007;12(5):601-9.
23. Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, Louvet C, Perez-Staub N, Zeghib N, et al. Allergic-type reactions to Oxaliplatin : retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer*. 2005;41(15):2262-7.
24. Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to Oxaliplatin : experience in a single institute. *Ann Oncol*. 2006;17(2):259-61.
25. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, et al. Successful rechallenge for Oxaliplatin hypersensitivity reactions in patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(12):5521-6.
26. Kidera Y, Satoh T, Ueda S, Okamoto W, Okamoto I, Fumita S, et al. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by Oxaliplatin . *Int J Clin Oncol*. 2011;16(3):244-9.
27. Lexicomp, Chlorpheniramine: Drug information. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed on February 1, 2022.
28. Lexicomp, Ranitidine: Drug information. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed on February 1, 2022.
29. Lexicomp, Dexamethasone: Drug information. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed on February 1, 2022.