

ความแตกต่างของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา ระดับ 3 และ 4 ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญของ

ยากลุ่มแท็กเซน



นางสาวแทนชนก รัตน์จารุศิริ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

A DIFFERENCE IN GRADES 3 AND 4 HYPERSENSITIVITY REACTIONS BETWEEN
ORIGINAL DRUGS AND GENERIC DRUG OF TAXANE GROUP

Miss Tanchanok Ratanajarusiri



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความแตกต่างของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา ระดับ 3 และ 4
ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญของยากลุ่มเท็กเซน

โดย

นางสาวแทนชนก รัตนจารุศิริ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ นายแพทย์ สืบพงศ์ ธารสารวิมล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ นายแพทย์ สืบพงศ์ ธารสารวิมล)

.....กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง เลลानी ไพฑูรย์พงษ์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ แพทย์หญิง ศุทธิณี อธิเมฆินทร์)

แทนชนก รัตนจารุศิริ : ความแตกต่างของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาในระดับ 3 และ 4 ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญของยากลุ่มแท็กเซน. (A DIFFERENCE IN GRADES 3 AND 4 HYPERSENSITIVITY REACTIONS BETWEEN ORIGINAL DRUGS AND GENERIC DRUG OF TAXANE GROUP) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. นพ. สืบพงศ์ ชนสารวิมล, 54 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย : ยากลุ่มแท็กเซนเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ โดยมีผลข้างเคียงขณะบริหารยาที่พบได้บ่อยคือ ปฏิกิริยาการแพ้ยา แม้ว่าปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากตัวยาเอง หรือตัวทำละลาย เช่นครีโมฟอร์ในแพคลีแทกเซล หรือ โพลีซอร์เบท 80 ในโดซีแทกเซล หรือส่วนประกอบอื่นๆในตัวยา ปัจจุบันยาในท้องตลาดมีทั้งยาชนิดสามัญและยาต้นแบบ ซึ่งมีส่วนประกอบต่างกันเล็กน้อย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา ต้องการเปรียบเทียบว่ายากลุ่มแท็กเซน ชนิดต้นแบบและชนิดสามัญ มีปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 3 และ 4 แตกต่างกันหรือไม่

ระเบียบวิธีการศึกษา เป็นการศึกษาระยะไปข้างหน้า (prospective study) โดยรวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมดที่ได้รับยากลุ่มแท็กเซนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม-31 ธันวาคม 2556 และจัดบันทึกข้อมูลการให้ยาลงในแบบเก็บข้อมูล (case record form) รวมถึงชนิดของยา การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา อาการและการรักษา โดยนิยามของปฏิกิริยาการแพ้ยาและความรุนแรงใช้ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 และนำมาเปรียบเทียบว่ายาแท็กเซนชนิดต้นแบบและสามัญ เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 3 และ 4 แตกต่างกันหรือไม่

ผลการวิจัย รวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 258 ราย ได้รับยาแพคลีแทกเซล 128 ราย แบ่งเป็นชนิดต้นแบบ 65 รายและชนิดสามัญ 63 ราย และได้รับยาโดซีแทกเซล 130 ราย แบ่งเป็นชนิดต้นแบบ 66 รายและชนิดสามัญ 64 ราย ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาป้องกันการแพ้ยา (premedication) ด้วยยาต้านฮีสตามีนและคอร์ติโคสเตียรอยด์ 30 นาทีก่อนการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 3 ทั้งสิ้น 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.8 ซึ่งเกิดในกลุ่มที่ได้แพคลีแทกเซลชนิดต้นแบบและสามัญอย่างละ 1 ราย แต่ไม่พบปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 4 เลย อย่างไรก็ตาม พบปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 2 ถึง 24 ราย รวมทั้งสิ้นเกิดอุบัติการณ์การแพ้ยาแท็กเซนคิดเป็นร้อยละ 10 โดยยาแพคลีแท็กเซล เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาในผู้ป่วย 16 ราย เกิดในกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ 9 ราย และในกลุ่มที่ได้รับยาสามัญ 7 ราย ปฏิกิริยาการแพ้ยาของทั้งสองชนิดมาเปรียบเทียบกัน โดยใช้สถิติแบบไคสแควร์ (Chi-square test) พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า $p = 0.791$ ส่วนยาโดซีแทกเซลเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาทั้งหมด 10 ราย โดยเกิดในกลุ่มยาต้นแบบ 9 ราย และในกลุ่มยาสามัญ 1 ราย ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า $p = 0.017$ อัตราการให้ยาแก้แพ้ (rescue medication) พบได้ร้อยละ 77 แบ่งเป็นร้อยละ 7 และ 8.5 ในกลุ่มยาต้นแบบและยาสามัญตามลำดับ และไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดใช้ยากลุ่มแท็กเซนอย่างถาวร (permanent discontinuation)เลย

สรุป อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาแท็กเซนระดับ 3 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์คิดเป็นร้อยละ 0.8 แต่อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาทั้งหมดพบร้อยละ 10 และมีความแตกต่างของเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาทั้งหมดระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญของยาโดซีแทกเซลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเกิดในกลุ่มยาต้นแบบมากกว่า แต่ไม่แตกต่างกันในยาแพคลีแทกเซล

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

5574131630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: TAXANES / PACLITAXEL / DOCETAXEL / HYPERSENSITIVITY REACTION

TANCHANOK RATANAJARUSIRI: A DIFFERENCE IN GRADES 3 AND 4 HYPERSENSITIVITY REACTIONS BETWEEN ORIGINAL DRUGS AND GENERIC DRUG OF TAXANE GROUP. ADVISOR: SURBPONG TANASANVIMON, M.D., 54 pp.

Background Taxanes, including docetaxel and paclitaxel, are commonly used chemotherapy in various types of malignancies. One of the well known adverse event of Taxanes is hypersensitivity reaction during administration. Solvent and other inactive ingredients were thought to be the cause of this reaction, especially Cremophor EL and Polysorbate80 in paclitaxel and docetaxel, respectively. Given the minor differences between the original and generic parenteral drugs, we compared the incidences of grade 3 and 4 hypersensitivity reactions between original and a generic Taxanes.

Methods In this prospective study, all patients receiving Taxanes during 1 January-31 December 2013 at King Chulalongkorn Memorial Hospital were enrolled. Using the Taxane hypersensitivity reaction case record form, we recorded the product, event, symptom and treatment detail for each event. Hypersensitivity reaction and grading were defined by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. The study primarily compared the grade 3 and 4 hypersensitivity reaction incidences between the original and generic Taxanes.

Results Among the total 258 patients, 130 patients received docetaxel (66 in original (Taxotere) arm and 64 in generic (one generic docetaxel) arm) and 128 patients received paclitaxel (65 in original (Taxol) arm and 63 in generic (one generic paclitaxel) arm). All patients received premedication including antihistamine and dexamethasone 30 minutes before Taxane infusion and surveillance for hypersensitivity reactions. There were 26 (10.0%) grade 3 hypersensitivity reaction events reported, but no grade IV hypersensitivity reaction. In the docetaxel group, there were nine and one grade 3 hypersensitivity reaction events in the original arm and generic arms, respectively, ($p=.017$). In the paclitaxel group, there were nine and seven grade 3 hypersensitivity reaction events in the original arm and generic arms, respectively ($p=.791$). The most common symptoms of hypersensitivity were flushing and chest discomfort. 20 (77%) of all reactions received rescue medication, including antihistamine and corticosteroid intravenously. No life-threatening symptom or permanent discontinuation of taxanes had occurred. Unexpectedly, only 23% of the reactions were observed in first cycle.

Conclusions In this prospective study, the hypersensitivity reaction to Taxanes was more common than previous retrospective reports. In our cohort, the incidences of grade 3 or 4 hypersensitivity reaction was not different between original and generic paclitaxel but higher in original docetaxel compared to the generic docetaxel. First hypersensitivity reaction in later cycle was not uncommon.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2013

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความช่วยเหลือของอาจารย์.นพ.สืบพงศ์ ธารสารวิมล ที่ให้คำแนะนำและคำปรึกษาในการทำวิจัย ขอขอบคุณ รศ.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์, อ.พญ.ชนิดา วินะยานุวัตติคุณ, อ.พ.ญ. ปิยะดา สิทธิเดชไพบูลย์ และ อ.พญ.ณัญญา ภู่วรรณ อาจารย์ประจำหน่วยอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่คอยให้คำแนะนำเสมอมา

ขอขอบคุณ คุณวิไล ถวิลวิสาร พยาบาลหัวหน้าศูนย์เคมีบำบัด รวมทั้งพยาบาลและเจ้าหน้าที่ศูนย์เคมีบำบัดทุกท่าน ที่ช่วยเหลือในการบันทึกข้อมูลและให้ความร่วมมืออย่างดีเสมอมา ขอขอบคุณ คุณศิริพรรณ โฉมใส เจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา ที่ช่วยเหลือในการหาเวชระเบียนผู้ป่วย คุณกัญญาลักษณ์ ณ รังสี นิสิตปริญญาเอก หลักสูตรการวิจัยและการจัดการด้านสุขภาพ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการคำนวณทางสถิติ

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี และสุดท้าย ขอขอบคุณบิดามารดาที่เป็นกำลังใจที่สำคัญเสมอมา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions).....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	2
1.4 สมมุติฐาน (hypothesis).....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	3
1.6 คำสำคัญ (Key words).....	3
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	3
1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	5
1.9 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitations).....	6
1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการ.....	20
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	20
3.2 คำถามของการวิจัย (Research question).....	20
3.3 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology).....	20
3.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria).....	20
3.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	21
3.6 การดำเนินการวิจัย (Intervention).....	22
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	23

3.8 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations).....	23
3.9 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitations).....	24
3.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)..	24
3.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacle and strategies to solve the problem).....	24
3.12 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน (Administration and time schedule).....	25
3.13 งบประมาณ (Budget).....	25
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	26
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	33
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	33
5.2 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	33
รายการอ้างอิง	36
ภาคผนวก.....	40
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	54

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาการแพ้ยา ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 ⁽¹⁾	5
ตารางที่ 2 แสดงระดับความรุนแรงของ Hypersensitivity Reaction ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 ⁽¹⁾	16
ตารางที่ 3 สรุปอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาของยากลุ่มแท็กเซน	18
ตารางที่ 4 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน	25
ตารางที่ 5 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาแพคลิแทกเซล	27
ตารางที่ 6 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาโดซีแทกเซล	28
ตารางที่ 7 อัตราการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาแท็กเซน ระดับ 3 และ 4, อัตราการให้ยาแก้แพ้ และการหยุดยาอย่างถาวร	30
ตารางที่ 8 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยทั้ง 16 ราย ที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากยาแพค	31
ตารางที่ 9 รายละเอียดของผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากยาโดซีแทกเซล	32

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1	Hallmarks of cancer.....	8
รูปภาพที่ 2	แสดง Cell cycle.....	9
รูปภาพที่ 3	แสดงสารสกัด แพคคิแทกเซล.....	10
รูปภาพที่ 4	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแท็กเซน.....	11
รูปภาพที่ 5	แสดงสารสกัดโดซีแทกเซล.....	13
รูปภาพที่ 6	แสดงการแพ้ยา ชนิดที่ 1 (Type I hypersensitivity reaction) ภาพจาก Middleton's Allergy Principles & Practice, 7th ed.....	14
รูปภาพที่ 7	แสดงมาสต์เซลล์ถูกกระตุ้นโดยตรง (Direct Mast cell activation).....	15
รูปภาพที่ 8	โปรแกรมคำนวณขนาดตัวอย่าง (PS : Power and Sample Size version 3).....	21

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย..... 3

แผนภูมิที่ 2 แสดงผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 29



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ยากกลุ่มแท็กเซน อันประกอบด้วย แพคลิแทกเซลและโดซีแทกเซล เป็นยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเต้านม เป็นต้น แต่พบว่ามีความเสี่ยงที่สำคัญขณะบริหารยา คือการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา (Hypersensitivity Reaction) โดยอาการประกอบด้วยผื่นแดง (flushing), ผื่นแพ้แบบเออติคาร์เรีย (urticaria), หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia), หลอดลมตีบ (bronchospasm), หน้าและตาบวม (angioedema) และความดันโลหิตต่ำ (hypotension) เป็นต้น ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 30 ถ้าไม่มีการให้ยาป้องกันการแพ้ (premedication) และถึงแม้จะได้รับยาป้องกันการแพ้ยา (premedication) ด้วยยาต้านฮีสตามีนและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แล้ว ก็ยังพบการแพ้ยา ระดับ 3 และ 4 ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0⁽¹⁾ ได้ถึงร้อยละ 2-4^{(2), (3)}

กลไกในการเกิด hypersensitivity reaction ต่อยากกลุ่มแท็กเซน เชื่อว่าเกิดจาก metabolite ของยา หรือตัวทำละลาย (vehicles) ทำปฏิกิริยากับมาสต์เซลล์ (mast cell) หรือเบโซฟิลล์ (basophil) โดยตรง โดยไม่ผ่าน IgE-mediated response หรือการแพ้ยาชนิดที่ 1 (Type I hypersensitivity reaction) ทำให้เกิดปฏิกิริยาที่เรียกว่า อนุาฟัยแลคตอยด์ (anaphylactoid reaction) ขึ้น ยกตัวอย่างเช่น แพคลิแทกเซล ที่ใช้ครีโมฟออร์ Cremophor EL, (polyoxyethylated castor oil) เป็นตัวทำละลาย Cremophor EL นี้จะไปกระตุ้นมาสต์เซลล์ ให้หลั่งสารฮีสตามีนออกมา เป็นตัวการให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา (Hypersensitivity Reaction) ขึ้น^{(4), (5)} แต่ในทางกลับกัน nano-particle albumin bound paclitaxel (nab-paclitaxel) ซึ่งไม่มี Cremophor EL เป็นส่วนประกอบ จะไม่พบ hypersensitivity reaction ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกเลย จึงไม่มีความจำเป็นต้องได้ยา premedication ก่อนให้ยา⁽⁶⁾ ส่วนยาโดซีแทกเซลนั้น ใช้โพลีซอร์เบท 80 (Polysorbate 80) เป็นตัวทำละลาย และพบปฏิกิริยาการแพ้ยาได้บ่อยในยาตัวอื่นที่ใช้โพลีซอร์เบท 80 เป็นตัวทำละลาย เช่น อีโทโพไซด์ (etoposide), รวมทั้งมีการศึกษาว่าโพลีซอร์เบทกระตุ้นมาสต์เซลล์ในสุนัข ทำให้เกิดการแพ้ได้

ทั้งแพคลิแทกเซลและโดซีแทกเซล ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน มีทั้งชนิดยาต้นแบบ (Original drug) และยาสามัญ (Generic drug) ซึ่งมีความแตกต่างกันที่ราคาและส่วนประกอบอื่นของยา เช่น ตัวทำ

ละลาย, สารปนเปื้อน (impurities) เป็นต้น ส่วนตัวยาสำคัญนั้นไม่แตกต่างกัน และจากที่กล่าวไปแล้วว่าสาเหตุของ hypersensitivity reaction เชื่อว่าเกิดจากตัวทำละลายหรือส่วนประกอบอื่นๆของยาดังนั้นตัวทำละลายและสารประกอบอื่น เช่น degradation products ซึ่งเป็นสารเคมีที่เกิดจากกระบวนการผลิต ที่แตกต่างกัน ก็อาจจะทำให้มีอัตราการเกิด hypersensitivity reaction แตกต่างกันได้ด้วย รวมทั้งจากการสังเกตในการรักษาผู้ป่วยที่ผ่านมา ดูเหมือนจะมีความแตกต่างของปฏิกิริยาการแพ้ยาระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญอยู่

จากการศึกษาที่ผ่านมา⁽⁷⁾ พบปัจจัยเสี่ยงของการเกิด hypersensitivity reaction ได้แก่ การที่เคยเกิด hypersensitivity มาก่อน, เป็นโรคภูมิแพ้อยู่เดิม, ภาวะอ้วน (BMI \geq 25) เป็นต้น โดยมีเพียง 1 การศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น⁽⁸⁾ พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการเกิด hypersensitivity reaction และผลข้างเคียงอื่นๆระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญ ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาว่ามีความแตกต่างดังกล่าวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อคาดคะเนการเกิด hypersensitivity reaction ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มแท็กเซนเพื่อประโยชน์ในการพิจารณาให้ premedication และเฝ้าระวังภาวะ hypersensitivity ของผู้ป่วยที่ต้องได้รับยากลุ่มนี้อย่างเหมาะสม

1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (primary research question)

การใช้ยาต้นแบบและยาสามัญ ของยากลุ่มแท็กเซน ทำให้เกิด hypersensitivity reaction ระดับ 3 และ 4 แตกต่างกันหรือไม่

คำถามรอง (secondary research questions)

- การใช้ยาต้นแบบและยาสามัญทำให้มีการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะ Hypersensitivity reaction (rescue medication) แตกต่างกันหรือไม่
- อัตราการหยุดใช้ยาแท็กเซน อย่างถาวร (permanent discontinuation) แตกต่างกันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิด hypersensitivity reaction ของยากลุ่มแท็กเซนระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญ

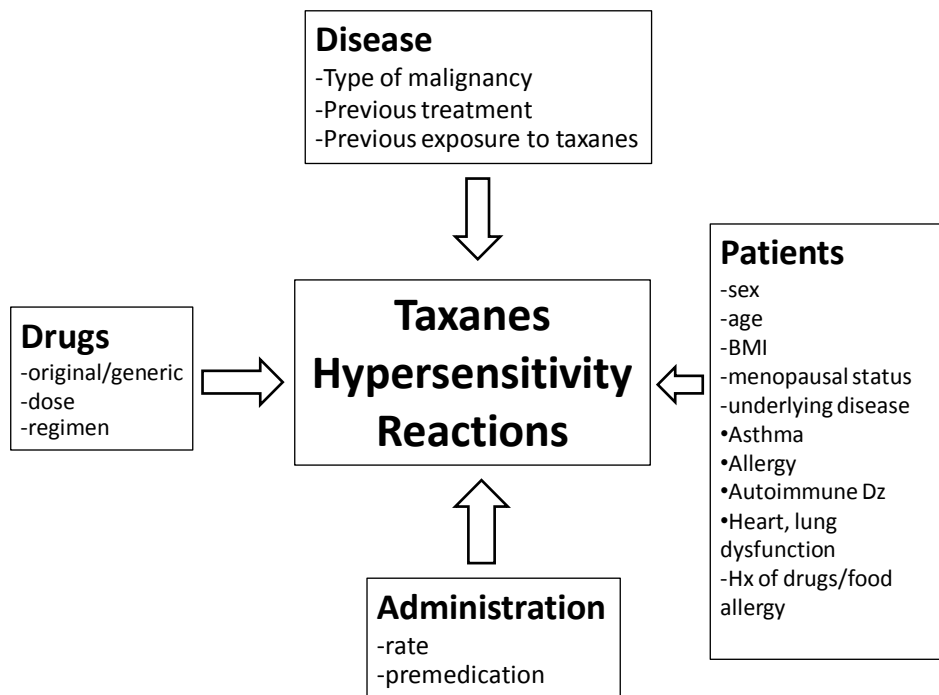
1.4 สมมุติฐาน (hypothesis)

H0 = ยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน ชนิดยาต้นแบบและยาสามัญ มีอัตราการเกิด hypersensitivity reaction ไม่แตกต่างกัน

Ha = ยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน ชนิดยาต้นแบบและยาสามัญ มีอัตราการเกิด hypersensitivity reaction แตกต่างกัน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 คำสำคัญ (Key words)

Taxane

Paclitaxel

Docetaxel

Hypersensitivity reaction

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

การวินิจฉัยภาวะ Hypersensitivity reaction การศึกษานี้จึงอ้างอิงมาจากการศึกษาเกี่ยวกับการเกิด Hypersensitivity reaction ต่อยาเคมีบำบัดที่เคยทำมาก่อน^{(9), (10), (11) (12), (13)}

Symptoms of hypersensitivity reaction :

Flushing	Hypertension	Chest pain
Urticaria	Hypotension	Back pain
Rash	Dyspnea	Abdominal pain
Diaphoresis	Tachycardia	Angioedema

Definitions of symptoms

1. Flushing = ความรู้สึกแดงร้อนที่เกิดขึ้นบริเวณหน้าและลำคอ เป็นอยู่ชั่วคราว
2. Urticaria = ปฏิกิริยาของหลอดเลือดที่เกิดที่ผิวหนังชั้นบน เป็นชั่วคราว ประกอบด้วยอาการผื่นนูนแดง(wheal) และรอยแดง (flare) ขนาด 3 มิลลิเมตรขึ้นไป⁽¹⁴⁾
3. Angioedema = ปฏิกิริยาของหลอดเลือดที่ผิวหนังชั้นล่างหรือชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ประกอบด้วยอาการบวมกดไม่บวมของหน้า และ/หรือ หนังตา และ/หรือ ริมฝีปาก และ/หรือ หลอดลมตีบอย่างใดอย่างหนึ่ง
4. Rash = ผื่นแดงที่ผิวหนังบริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกาย
5. Diaphoresis = เหงื่อออก
6. Hypertension = SBP \geq 140 mmHg, DBP \geq 90 mmHg หรือความดันเพิ่มขึ้นจากเดิมก่อนได้ยาร้อยละ 10
7. Hypotension = SBP \leq 90 mmHg, DBP \leq 60 mmHg หรือความดันลดลงจากเดิมก่อนได้ยาร้อยละ 10
8. Dyspnea = ความรู้สึกเหนื่อย หายใจลำบาก, อัตราการหายใจ \geq 30 ครั้ง/นาที
9. Tachycardia = อัตราการเต้นของชีพจร \geq 100 ครั้ง/นาที หรือเพิ่มขึ้นจากเดิมก่อนได้ยาร้อยละ 10
10. Chest pain = ผู้ป่วยแจ้งว่ามีอาการเจ็บหน้าอก โดยไม่มีสาเหตุอื่น
11. Back pain = ผู้ป่วยแจ้งว่ามีอาการปวดหลัง โดยไม่มีสาเหตุอื่น
12. Abdominal pain = ผู้ป่วยแจ้งว่ามีอาการปวดท้อง โดยไม่มีสาเหตุอื่น อาการดังกล่าวรวมตั้งแต่วเวลาเริ่มยาจนถึง 15 นาทีหลังได้รับยา⁽⁹⁾

Hypersensitivity reaction มีระดับความรุนแรงตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0⁽¹⁾ ดังนี้

-ปฏิกิริยาการแพ้ระดับที่ 3 ได้แก่ มีหลอดลมตีบ (bronchospasm) โดยที่จะเกิดผื่น (urticarial) หรือไม่ก็ได้, มีความจำเป็นต้องให้ยาแก้แพ้ทางหลอดเลือดดำ, เกิดอาการบวม (edema หรือ angioedema) ที่จากการแพ้ยา และเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension)

-ปฏิกิริยาการแพ้ยาระดับที่ 4 หมายถึงการเกิดการแพ้อย่างรุนแรง หรือภาวะ อนุาฟัยแล็กซิส (anaphylaxis)

ตารางที่ 1 แสดงระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาการแพ้ยา ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 ⁽¹⁾

	Grade				
	1	2	3	4	5
Hypersensitivity (allergic reaction)	Transient flushing or rash; drug fever <38°C (<100.4°F)	Rash; flushing; urticaria; dyspnea; drug fever ≥38°C (≥100.4°F)	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral medication(s) indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension	Anaphylaxis	Death
Acute infusion reaction (cytokine release syndrome)	Mild reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Requires therapy or infusion interruption but responds promptly to symptomatic treatment (e.g. antihistamines, NSAIDs, narcotics, i.v. fluids); prophylactic medication indicated for ≥24 hours	Prolonged (i.e., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for other clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening; pressor or ventilatory support indicated	Death

Abbreviations: HSRs, hypersensitivity reactions; NCI, National Cancer Institute; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ทั้งชายและหญิง ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง โดยมีผลชิ้นเนื้อยืนยันการวินิจฉัย และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน ได้แก่ แพคลิแทกเซล และโดซีแทกเซล ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งที่หอผู้ป่วยเคมีบำบัด ตึกอำนวยการ ชั้น 6 (เดิม) และหอผู้ป่วยเคมีบำบัดมะเร็งนรีเวช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม 2556 โดยรวบรวมผู้ป่วยที่มารับยาแท็กเซนเป็นครั้งแรกที่ศูนย์เคมีบำบัด และที่หอผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช โดยมีการตรวจสอบรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับยาแท็กเซนจากคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วย

2. ให้ผู้ป่วยอ่านเอกสารคำอธิบายและลงชื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

3. พยาบาลจดข้อมูลการแพ้ยา ชนิดของยาที่ให้ และการรักษาลงในใบเฝ้าระวังการแพ้ยาแล้วใส่ไว้ในเวชระเบียน

4. ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัด โดยแบ่งตามชื่อการค้าของยา และติดตามดูว่าเกิด hypersensitivity reaction ขณะได้รับยาหรือไม่ และเกิดที่การให้ยาครั้งที่เท่าไร โดยจะมีการจดบันทึกโดยแพทย์และพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยในขณะนั้นในใบเฝ้าระวังการแพ้ยา และ

บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) ตามภาคผนวก แต่ถ้าได้ยังไม่ครบตามจำนวนที่ต้องการ จะมีการเก็บข้อมูลโดยทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังไปจนถึงวันที่ 1 มกราคม 2553

5. บันทึกข้อมูลที่ได้ลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 16 และนำผลการวิเคราะห์ที่ได้มาสรุปผลต่อไป

1.9 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitations)

- Hypersensitivity reaction มีความหลากหลาย ทั้งอาการและระดับความรุนแรง รวมทั้งไม่มีการตรวจที่มีความจำเพาะเจาะจง ไม่มีการวินิจฉัยที่ชัดเจน จึงทำให้มีผลต่อการเก็บข้อมูล แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ได้มีการพยายามตั้งคำถามจำกัดความของอาการปฏิกิริยาการแพ้ยา ให้มีความชัดเจนมากขึ้น

- ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา มีการให้ความสำคัญกับการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากยาในกลุ่มแก้ปวดมากขึ้น ทั้งด้านการเฝ้าระวัง การรายงานการเกิด หรือแนวทางการปฏิบัติในการให้ยาด้วยความระมัดระวังมากขึ้น โดยเริ่มด้วยอัตราต่ำกว่าเดิม รวมทั้งการให้ยาป้องกันการแพ้ก่อนให้ยา (premedication) ด้วย ดังนั้น จึงอาจมีผลต่อการข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาได้

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ได้ทราบว่ายาในกลุ่มแก้ปวดชนิดต้นแบบและชนิดสามัญ มีอัตราเกิด ปฏิกิริยาการแพ้ยาแตกต่างกันหรือไม่ และปฏิกิริยาการแพ้ยาที่มีความรุนแรงต่างกันหรือไม่ โดยถ้ามีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาที่มีโอกาสเกิด ปฏิกิริยาการแพ้ยา มากและรุนแรงกว่า จะได้รับการเฝ้าระวังและเตรียมพร้อมอย่างเหมาะสม

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

มะเร็ง (cancer) หมายถึง โรคชนิดหนึ่ง ซึ่งมีลักษณะของการแบ่งเซลล์ที่ไม่สามารถควบคุมได้ และเซลล์เหล่านี้ มีความสามารถที่จะลุกลามเข้าไปในเนื้อเยื่ออื่นๆ โดยวิธีการใดวิธีการหนึ่งเช่น เจริญเติบโตโดยตรงเข้าไปในเนื้อเยื่อข้างเคียง (Invasion) หรือการอพยพเคลื่อนย้ายเซลล์ไปยังตำแหน่งอื่น (Metastasis) การเจริญเติบโตแบบไม่เป็นระเบียบของเซลล์นี้ อาจมีสาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลัง หรือเป็นกรรมพันธุ์ก็ได้ โดยการกลายพันธุ์ของ DNA ภายในเซลล์ มีการทำลายข้อมูลของยีน ซึ่งมีทั้งยีนที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (tumor suppressor gene) และยีนที่กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ (onco gene) ซึ่งเป็นตัวกำหนดหน้าที่ของเซลล์ การเคลื่อนย้าย และการควบคุมความปกติของการแบ่งตัวของเซลล์

โดยปกติ อวัยวะและเนื้อเยื่อของร่างกาย จะประกอบด้วยส่วนที่มีลักษณะเป็นสี่เหลี่ยมเล็กๆ เรียกว่า 'เซลล์' เซลล์ที่อยู่ตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย อาจจะมีลักษณะและหน้าที่การทำงานแตกต่างกันออกไป แต่ส่วนใหญ่การสร้างหรือผลิตตัวเองขึ้นมาใหม่ จะเป็นในแบบเดียวกัน เซลล์จะเริ่มแก่และตายไปในที่สุด และเซลล์ตัวใหม่ ก็จะเริ่มผลิตขึ้นมาแทนที่ โดยปกติ การแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ จะมีการควบคุมและเป็นไปตามลำดับขั้นตอน แต่ถ้ากรรมวิธีนี้ไม่สามารถควบคุมได้ ด้วยเหตุผลใดก็ตาม เซลล์ก็จะทำการแบ่งตัวต่อไปตามลำดับจนพัฒนาขึ้นมาเป็นก้อนที่เรียกว่า Tumor ก้อนนี้ อาจเป็นก้อนที่ไม่อันตราย (Benign Tumor) หรืออาจเป็นก้อนเนื้อร้าย (Malignant Tumor) ซึ่งก็คือมะเร็งนั่นเอง

มะเร็งมีลักษณะที่สำคัญ 10 ประการ (Hallmarks of Cancer)⁽¹⁵⁾ ได้แก่

1. ความสามารถในการเพิ่มจำนวนอย่างไม่สิ้นสุด (Sustaining proliferative signaling)
2. ไม่หยุดการเจริญเติบโต (Evading growth suppressors)
3. ความสามารถในการบุกรุกเนื้อเยื่ออื่น (Activating invasion and metastasis)
4. แบ่งจำนวนได้ไม่มีขีดจำกัด (Enabling replicative immortality)
5. สร้างเส้นเลือดเพื่อมาหล่อเลี้ยงตนเอง (Inducing angiogenesis)
6. ต่อด้านการตายของเซลล์ (Resisting cell death)
7. มีการกลายพันธุ์ของยีน (Genome instability and mutation)
8. มีความผิดปกติในการควบคุมการใช้พลังงานของเซลล์ (Deregulating cellular energetics)
9. มีความสามารถในการหลบหลีกภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Avoiding immune destruction)
10. ทำให้เกิดภาวะอักเสบได้ (Tumor-promoting inflammation)

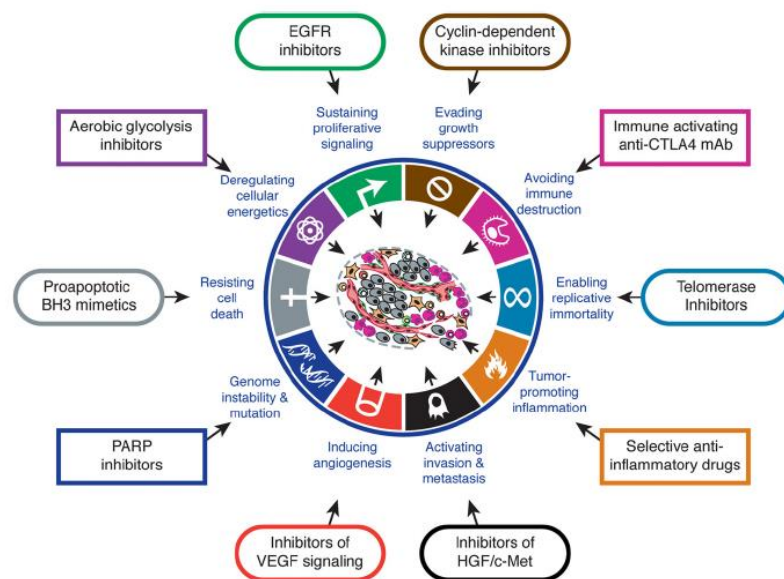


Figure 6. Therapeutic Targeting of the Hallmarks of Cancer
 Drugs that interfere with each of the acquired capabilities necessary for tumor growth and progression have been developed and are in clinical trials or in some cases approved for clinical use in treating certain forms of human cancer. Additionally, the investigational drugs are being developed to target each of the enabling characteristics and emerging hallmarks depicted in Figure 3, which also hold promise as cancer therapeutics. The drugs listed are but illustrative examples; there is a deep pipeline of candidate drugs with different molecular targets and modes of action in development for most of these hallmarks.

รูปภาพที่ 1 Hallmarks of cancer

จากลักษณะที่สำคัญ 10 ประการของมะเร็งดังกล่าวไปแล้วนั้น จึงทำให้การรักษาโรคมะเร็งมีพัฒนาการอย่างต่อเนื่อง โดยมีหลักการคือไปยับยั้งที่ต้นตอของการเกิดมะเร็งมากกว่าจะไปรักษาที่ปลายเหตุ แต่อย่างไรก็ตาม การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันก็ยังคงต้องใช้การผ่าตัด ฉายแสง และการให้เคมีบำบัดเป็นหลัก ซึ่งในการศึกษานี้จะกล่าวเฉพาะเรื่องการให้ยาเคมีบำบัดเท่านั้น

Cell cycle

การที่เซลล์จะเจริญเติบโตและแบ่งตัวจนกลายเป็นก้อนมะเร็งนั้น เซลล์จะต้องเข้าสู่ cell cycle ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ระยะ⁽¹⁶⁾ ดังนี้

1. Preparation phase หรือ interphase เป็นระยะที่เซลล์เตรียมตัวในการแบ่งตัว ประกอบด้วย

G0 phase = เป็นระยะที่เซลล์ไม่ได้อยู่ในเซลล์ ไชเคิล ไม่มีการแบ่งตัวเกิดขึ้น ซึ่งอาจจะกลับเข้าสู่เซลล์ ไชเคิลอีกถ้ามีการกระตุ้นอย่างเหมาะสม หรืออยู่ในระยะนี้อย่างถาวรก็ได้

G1 phase (gap1 phase) = เป็นระยะที่เซลล์สร้าง RNA และผลิตโปรตีนและสารประกอบต่างๆที่มีความจำเป็นในการสร้าง DNA เพื่อเตรียมพร้อมที่จะสร้าง DNA ต่อไป

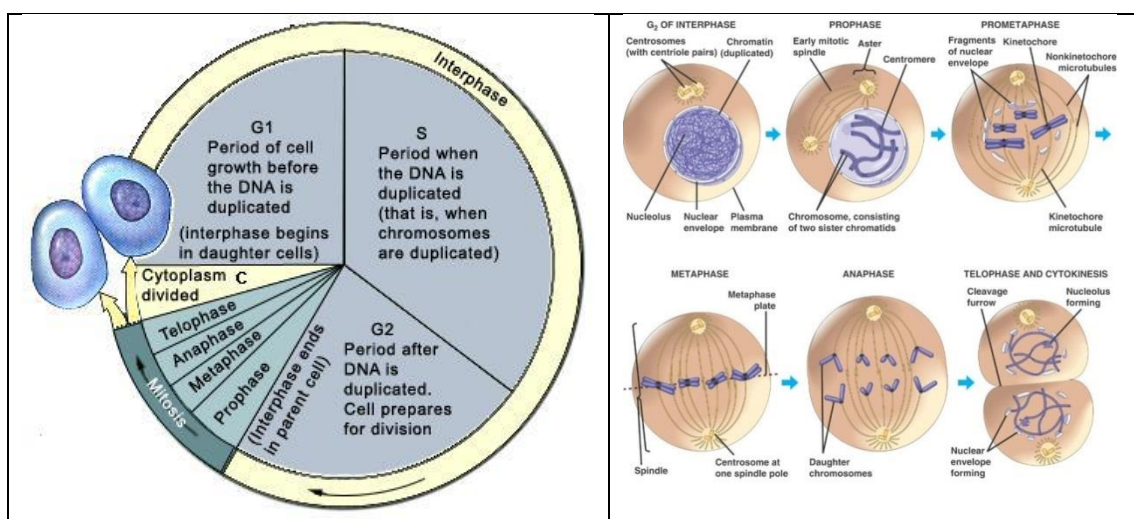
S phase (synthetic phase) = เป็นระยะที่เซลล์สังเคราะห์สารโปรตีนที่จำเป็นในการสร้างเซลล์ใหม่ และเกิดการจลอง DNA (DNA replication) เพื่อเตรียมการแบ่งเซลล์

G2 phase (gap2 phase) = เป็นระยะที่เซลล์พัก และเตรียมความพร้อมเพื่อที่จะเข้าสู่ระยะแบ่งเซลล์ต่อไป

2. M phase (Mitotic phase)

Mitosis = เซลล์แบ่งนิวเคลียสและสารพันธุกรรมที่อยู่ภายในเซลล์

Cytokinesis = เซลล์มีการแบ่งไซโตพลาสซึม (Cytoplasm) ทำให้เกิดเป็นเซลล์ 2 เซลล์



รูปภาพที่ 2 แสดง Cell cycle

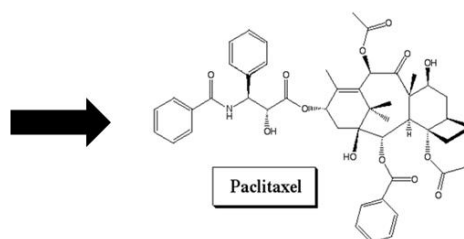
ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาโรคมะเร็งนั้นจะมีผลกับเซลล์ที่แบ่งตัวเร็ว ทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติของร่างกาย โดยแบ่งชนิดของยาเคมีบำบัดออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ คือ

1. ยาเคมีบำบัดที่จำเพาะเจาะจงต่อระยะการแบ่งตัวของเซลล์ (Cell cycle phase specific) ได้แก่ Antimicrotubule agents เช่น ยากลุ่ม แท็กเซน, antimetabolites เป็นต้น

2. ยาเคมีบำบัดที่ไม่จำเพาะเจาะจงต่อระยะการแบ่งตัวของเซลล์ (Cell cycle phase non-specific) ได้แก่ Alkylating agents, Platinum analogs, Anthracycline antibiotics เป็นต้น

ยากลุ่มแท็กเซน (Taxane) เป็นยาเคมีบำบัด กลุ่มจำเพาะเจาะจงต่อระยะการแบ่งตัวของเซลล์ (Cell cycle phase specific) ชนิด Anti-microtubule agents โดยไปยับยั้งการไมโทซิส ใน M phase ของ cell cycle ซึ่งประกอบด้วยยา แพคลิแทกเซล, โดซีแทกเซล และยาใหม่อีก 2 ชนิด คือ nano-particle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel ; Abraxane) และ Cabazitaxel ซึ่งยังไม่เป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน

ยาในกลุ่มนี้ที่ถูกค้นพบเป็นตัวแรกคือ แพคลิแทกเซล ซึ่งสกัดมาจากเปลือกของต้นสนแปซิฟิก ยิว (Pacific Yew) ชื่อทางวิทยาศาสตร์ คือ *Taxus brevifolia* ที่ขึ้นอยู่แถบอเมริกาเหนือ

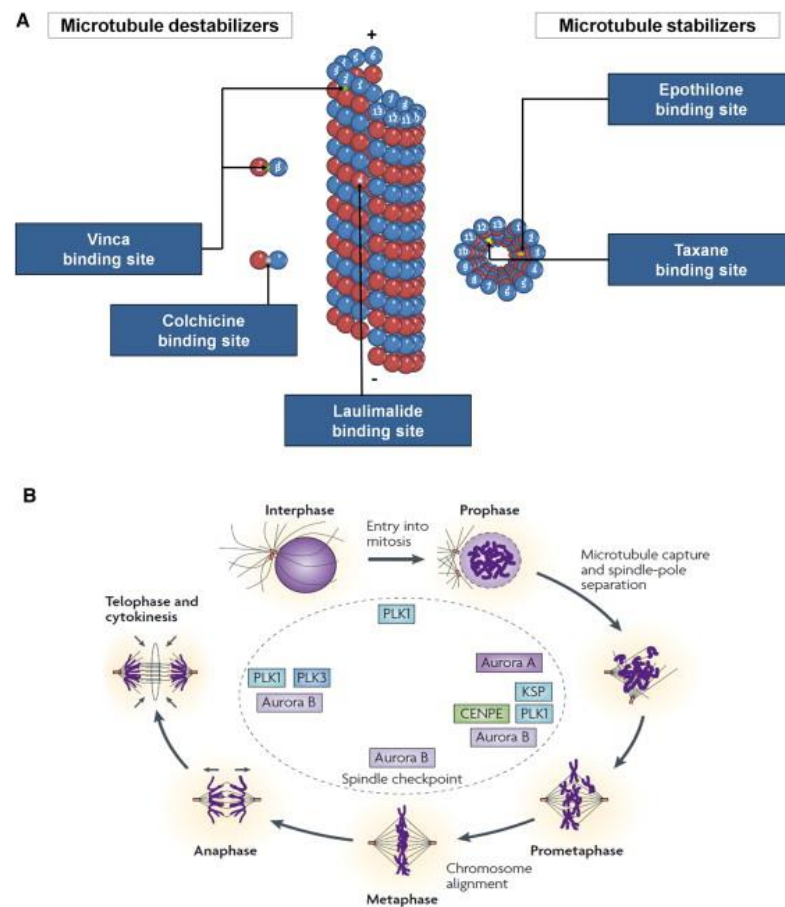


Pacific Yew: *Taxus brevifolia*

รูปภาพที่ 3 แสดงสารสกัด แพคลิแทกเซล

กลไกการออกฤทธิ์คือยากลุ่มแท็กเซนจะไปยับยั้งการทำงานของไมโครทิวบูล (microtubule) ที่มีหน้าที่ในการแบ่งเซลล์ โดยจะไปจับกับเบต้าทิวบูลิน (beta Tubulin subunit) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของไมโครทิวบูล แล้วทำให้ไมโครทิวบูลมากระจุกรวมกัน และยับยั้งการ depolymerization จึงไม่เกิดไมโตซิส (Mitosis) ใน Mitotic phase ของ cell cycle ดังนั้นจึงไม่มีการแบ่งเซลล์เกิดขึ้น และเซลล์ก็จะตายไปในที่สุด⁽¹⁷⁾

ยาแพคลิแทกเซล เมตาบอลิซึมที่ตับเป็นส่วนใหญ่ โดยผ่านทาง CYP2C8 และ CYP3A4 และ 80% ถูกขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ⁽¹⁸⁾



รูปภาพที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแท็กเซน

แพคลิแทกเซล ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 ตามข้อบ่งชี้ ดังต่อไปนี้

1. คาโปซีสาร์โคมาในผู้ป่วยโรคเอดส์ (AIDS-related Kaposi's sarcoma)
2. มะเร็งเต้านม ทั้งแบบการรักษาเสริม (adjuvant therapy) และในระยะลุกลาม (metastasis)
3. มะเร็งปอดชนิด ไม่ใช่เซลล์เล็กระยะลุกลาม (Advanced non-small cell lung cancer)
4. มะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม (advanced ovarian cancer)

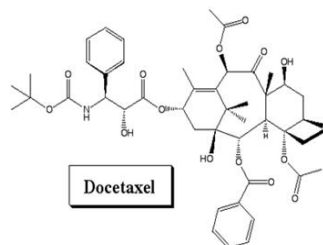
ผลข้างเคียงสำคัญที่พบได้บ่อย คือ กดการทำงานของไขกระดูก คลื่นไส้อาเจียน ผื่นร่วนปวดเมื่อยตามตัว ชาปลายมือปลายเท้า และมีอาการแพ้ยา (Hypersensitivity Reaction) ขณะบริหารยา เป็นต้น

ยาต้นแบบของยาแพคลีแทกเซล มีชื่อการค้าว่า “แท็กซอล” หรือ “Taxol” ซึ่งผลิตโดยบริษัท บริสทอล เมเยอร์ สควิบ์ (Bristol-Myers Squibb) และหมดสิทธิบัตรยาไปเมื่อ ปี พ.ศ. 2545 ปัจจุบันจึงมียาสามัญออกมาใช้แล้ว เช่น Intaxel ที่ผลิตโดยบริษัท Dabur ประเทศอินเดีย หรือ Anzatax โดยบริษัท Hospira เป็นต้น

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดกฎเกณฑ์การผลิตยาสามัญไว้ว่า จะต้องมีส่วนประกอบสำคัญ (active ingredient), ความเข้มข้น, วิธีการบริหารยา รวมทั้งชีวสมมูล (Bioequivalent) เหมือนกับยาต้นแบบ(19) โดยอาจมีความแตกต่างกันในแง่ของรูปร่าง, สี, ส่วนประกอบที่ไม่สำคัญ (inactive ingredient), สารกันบูด, impurities, บรรจุภัณฑ์และราคาได้

โดซีแทกเซล (Docetaxel) เป็นยาที่ถูกคิดค้นเป็นตัวที่ 2 ในกลุ่มยาแท็กเซน สกัดได้จากเปลือกของต้น European yew ซึ่งจัดเป็นพืชในสกุล Taxus เช่นเดียวกับ Pacific Yew มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า Taxus baccata ยาที่ใช้ในปัจจุบันเป็น สารกึ่งสังเคราะห์จากสารตั้งต้นชื่อ 10-deacetyl baccatin III

โดซีแทกเซลมีความแตกต่างกับแพคลีแทกเซลอยู่หลายประการ เช่น มีความแรงเป็น 2 เท่าของแพคลีแทกเซล ในการขัดขวางกระบวนการ microtubule depolymerization , มีประสิทธิผลเป็น 2 เท่าในการดำรงความเสถียรของ microtubule ต่อการ depolymerization ที่ถูกชักนำด้วยความเย็น, มีความชอบจับ (สัมพรรคภาพ หรือ affinity) ต่อ microtubule สูงกว่าและถูกขับออกจากเซลล์น้อยกว่าแพคลีแทกเซล ถึง 3 เท่า ทำให้มีฤทธิ์ในการฆ่าเซลล์สูงกว่า 1.3-12 เท่า รวมทั้งฤทธิ์ของโดซีแทกเซลมีความสัมพันธ์กับขนาดยา (concentration dependent) ซึ่งแตกต่างจากแพคลีแทกเซล ที่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่เซลล์สัมผัสกับยา (time dependent)⁽¹⁷⁾



European Yew: *Taxus baccata*

รูปภาพที่ 5 แสดงสารสกัดโดซีแทกเซล

ยาโดซีแทกเซล เมตาบอลิซึมที่ตับเป็นส่วนใหญ่โดยผ่านทาง CYP3A4 และร้อยละ 75 ถูกขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ และอีกร้อยละ 6 ขับออกทางไต

โดซีแทกเซลได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อปี พ.ศ.2549 และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยตามข้อบ่งใช้ ดังนี้

1. มะเร็งเต้านมระยะ ลุกลามที่ต่อการรักษาด้วยยากุ่มแอนทราซัยคลิน
2. มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม (advanced non-small cell lung cancer)
3. มะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ต่อการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมน
4. มะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย ใช้เป็นยาสูตรที่ 2

อาการข้างเคียงที่สำคัญของยาโดซีแทกเซล คือ กัดการทำงานของไขกระดูก บวม ผอมร่วง เล็บหลุด (onycolysis) คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ซา และปฏิกิริยาการแพ้ยา

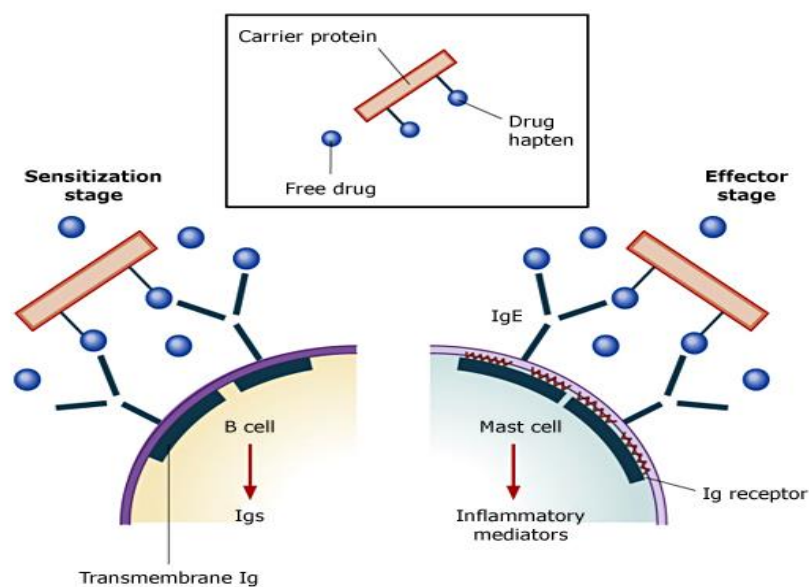
โดยยาต้นแบบของ โดซีแทกเซล มีชื่อว่า “Taxotere” ซึ่งผลิตโดยบริษัท Sanofi-Adventis และยาได้หมดสิทธิบัตรยาลงเมื่อปีพ.ศ.2553 จึงได้มีการผลิตยาสามัญขึ้นมาแล้ว เช่นเดียวกัน เช่น Daxotel ผลิตโดยบริษัท Dabur ประเทศอินเดีย เป็นต้น

ปฏิกิริยาการแพ้ยาขณะบริหารยา (hypersensitivity reaction)

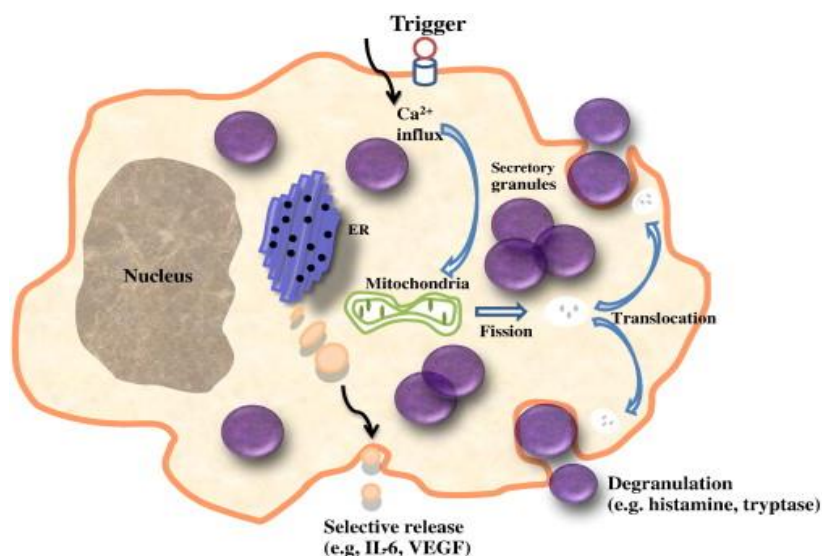
หมายถึงปฏิกิริยาที่เกิดจากการให้ยาที่ไม่สามารถคาดเดาได้ และไม่สามารถอธิบายได้ด้วยอาการข้างเคียงของยาตัวดังกล่าว (Unexpected reactions that cannot be explained by the known toxicity profile of the drug)⁽²⁰⁾ ยาเคมีบำบัดที่พบปฏิกิริยาการแพ้ยาได้บ่อย ได้แก่ ยา

กลุ่มแท็กเซน ยากลุ่มแพลตินัม และยาอิโทโทไซด์ เป็นต้น ซึ่งในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะปฏิกิริยาการแพ้ยาของกลุ่มแท็กเซนเท่านั้น

ปฏิกิริยาการแพ้ยาในกลุ่มแท็กเซนมักจะเกิดในช่วง 10-15 นาทีแรกของการบริหารยา และประมาณร้อยละ 95 จะเกิดที่การให้ยาครั้งแรกหรือครั้งที่สอง และสามารถจะเกิดการแพ้ได้ในครั้งหลัง แม้ว่าจะไม่พบในการให้ยาครั้งแรกก็ตาม^(21, 22) จากการที่ปฏิกิริยาการแพ้ยาดังกล่าวเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วหลังได้รับยา จึงเชื่อว่าน่าจะเกิดจากการที่มาสต์เซลล์ (mast cell) ถูกกระตุ้นให้ปล่อยสารที่ทำให้เกิดการแพ้ เช่น ฮิสตามีน (histamine) หรือทริปเตส (tryptase) ออกมาโดยไม่ใช้คอมพลีเมนต์ (non-complement-dependent mast cell activation) นอกจากนี้ ยังเชื่อว่าอาจมีกลไกการเกิดแบบอื่นด้วย เช่น การเกิดการแพ้ยา ชนิดที่ 1 (type I : IgE mediated hypersensitivity) หรือการกระตุ้นคอมพลีเมนต์โดยตรง (complement activation) เป็นต้น⁽²³⁾



รูปภาพที่ 6 แสดงการแพ้ยา ชนิดที่ 1 (Type I hypersensitivity reaction) ภาพจาก Middleton's Allergy Principles & Practice, 7th ed



รูปภาพที่ 7 แสดงมาสต์เซลล์ถูกกระตุ้นโดยตรง (Direct Mast cell activation)

ภาพจากหนังสือ Molecular Basis of Disease

สาเหตุการเกิด ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากตัวยาเอง หรือตัวทำละลายที่ผสมอยู่ในตัวยา คือ ครีโมฟอร์ (Cremorphor EL, Polyoxyethylated castor oil in 50% ethanol) ในยาแพคลิแทกเซล ซึ่งครีโมฟอร์นั้นเป็นตัวทำละลายที่ใช้ในยาหลายชนิด เช่น ซัยโคลสปอริน (cyclosporine), ไดอะซีแพม (diazepam), อีโทโพไซด์ (etoposide) และวิตามิน เค (Vitamin K) เป็นต้น ซึ่งก็พบปฏิกิริยาการแพ้ยาได้บ่อยในยาดังกล่าวเช่นกัน นอกจากนี้ ยังพบว่ายาแพคลิแทกเซลที่ใช้ตัวทำละลายเป็นสารอัลบูมิน (nab-Paclitaxel, nano-particle albumin bound paclitaxel, ABRAXANE) แทนการใช้ครีโมฟอร์นั้น ไม่พบปฏิกิริยาแพ้ยาจากการทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกในระยะที่ 1, 2, 3 เลย ดังนั้นการใช้ยาแนบแพคลิแทกเซล จึงไม่จำเป็นต้องให้ยาป้องกันการแพ้ยาก่อน⁽²⁴⁾ ซึ่งแตกต่างจากยาแพคลิแทกเซล จากที่กล่าวมานั้น จึงเชื่อว่าตัวทำละลาย คือครีโมฟอร์ น่าจะเป็นสาเหตุหลักในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา นอกจากนี้ยังพบว่าการผสมตัวยากับตัวทำละลายไม่ดีพอ สารดังกล่าวยังไม่ละลายดีก่อนให้ยานั้น จะไปกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิดการแพ้ยาได้เช่นกัน⁽²³⁾

ส่วนสาเหตุการเกิดการแพ้ยาในยาโดซีแทกเซลนั้นมีการทำการศึกษาน้อยกว่า แต่เชื่อว่าเกิดจากตัวทำละลาย คือ โพลีซอร์เบท 80 (Polysorbate 80) ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลายในยาอีโทโพไซด์ด้วย ซึ่งพบปฏิกิริยาการแพ้ยาได้บ่อยเช่นกัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในสุนัข พบว่าสารโพลีซอร์เบท 80 กระตุ้นการหลั่งฮิสตามีน และทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ยาในสุนัขได้⁽²⁵⁾ ดังนั้น บนฉลากยาของยาโดซีแทกเซลจึงเขียนว่า มีข้อห้ามใช้ยาโดซีแทกเซลในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยแพ้ยาที่มีโพลีซอร์เบท 80 เป็นตัวทำละลายมาก่อน

สรุปคือ สาเหตุของการแพ้ยาในกลุ่มแท็กเซนนั้น ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด อาจเกิดจากตัวทำละลาย ตัวยาเอง หรือเกิดจากที่ยากับตัวทำละลายผสมกันไม่ดีพอก็เป็นได้

ปฏิกิริยาการแพ้ยา (Hypersensitivity Reaction) ซึ่งอาการประกอบด้วยผื่นแดง (flushing), ผื่นแพ้แบบเอติคาร์เรีย (urticarial), หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia), หลอดลมตีบ (bronchospasm), หน้าและตาบวม (angioedema) และความดันโลหิตต่ำ (hypotension) เป็นต้น นั้น พบได้ประมาณร้อยละ 30 ถ้าไม่มีการให้ยาป้องกันการแพ้ และถึงแม้จะได้รับ premedication ด้วยยาต้านฮีสตามีนและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แล้ว ก็ยังพบปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 3 และ 4 ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0⁽¹⁾ ได้ถึงร้อยละ 2-4^{(2), (3)}

ตารางที่ 2 แสดงระดับความรุนแรงของ Hypersensitivity Reaction ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0⁽¹⁾

	Grade				
	1	2	3	4	5
Hypersensitivity (allergic reaction)	Transient flushing or rash; drug fever <38°C (<100.4°F)	Rash; flushing; urticaria; dyspnea; drug fever ≥38°C (≥100.4°F)	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral medication(s) indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension	Anaphylaxis	Death

การป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา ทำได้โดยการให้ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์และยาต้านฮีสตามีน ทั้งชนิด 1 และ 2 (H1, H2 blocker) ก่อนให้ยาในกลุ่มแท็กเซน (Premedication) แต่ก็ไม่สามารถป้องกันได้ทั้งหมด ยังคงเกิดการแพ้ระดับรุนแรงได้ร้อยละ 2-4 และยังมีอาการแพ้อย่างรุนแรงจนถึงแก่ชีวิต แม้ว่าจะได้รับยาป้องกันแล้วก็ตาม⁽²⁶⁾ ส่วนสูตรการให้ยาป้องกันการแพ้นั้น ไม่มีสูตรมาตรฐานตายตัว มีการให้แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

หลังจากเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาเกิดขึ้นแล้ว ต้องรีบหยุดยาทันที เพื่อป้องกันไม่ให้เป็นรุนแรงมากขึ้น จนถึงขั้นเกิดภาวะอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis) ได้ และพิจารณาให้ยาแก้แพ้ต่อไป ซึ่งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้มีการทำข้อกำหนดแนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มแท็กเซนด้วย (ภาคผนวก) และในการให้ยาครั้งต่อไปนั้น ได้มีผู้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา 8 ราย โดยยังให้ยาแท็กเซนต่อไป แต่ให้ด้วยอัตราที่ช้าก่อน แล้วค่อยๆเพิ่มอัตราขึ้นไปเรื่อยๆ ร่วมกับการให้ยาป้องกันการแพ้ยา พบว่าสามารถให้ยาแท็กเซนต่อไปได้ 7 ราย จากทั้งหมด 8 ราย⁽²²⁾ ดังนั้น แม้ในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้ยาเกิดขึ้น ก็ยังสามารถให้ยาในกลุ่มแท็กเซนต่อไปได้ แต่เริ่มให้ยาในอัตราที่ช้า

ลง ร่วมกับการให้ยาป้องกันการแพ้ และการเฝ้าระวังมากขึ้นด้วย ดังนั้น แสดงว่าการให้ยาซ้ำๆ สามารถการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาลงได้

ก่อนหน้านี้ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาในกลุ่มแท็กเซนอยู่หลายการศึกษา การศึกษาส่วนมากพยายามจะหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการแพ้ยา ตัวอย่างของการศึกษาดังกล่าว เช่น

- Sendo และคณะ⁽⁷⁾ ศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการแพ้ยาจากยาแพคลิแทกเซล ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ จำนวน 105 ราย ที่ได้รับการตัดรังไข่และการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ด้วย คาร์โบพลาติน (AUC 5) และ แพคลิแทกเซล 180 mg/m² พบว่ามีอัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากแพคลิแทกเซล แบบปานกลางและรุนแรงถึงร้อยละ 13.3 ซึ่งมากกว่าการศึกษาอื่นที่เคยทำมาก่อนหน้านี้ โดยพบว่ามีปัจจัยเสี่ยง ดังต่อไปนี้ 1. เคยมีผื่นขณะได้รับยาแพคลิแทกเซลมาก่อน, 2. เกิดภาวะการหายใจผิดปกติ (Respiratory dysfunction), 3. อ้วน (ดัชนีมวลกาย ≥ 25), 4. หมดประจำเดือนก่อนที่จะได้รับการตัดรังไข่ และอัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจะแปรผันตามจำนวนปัจจัยเสี่ยง เป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง ซึ่งผลการศึกษานี้อาจเกิดจากการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาที่มีความสัมพันธ์กับการขาดฮิสตามีนเอสโตรเจนก็เป็นได้

- Piovano และคณะ⁽²⁷⁾ ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ 157 คน ที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มแพลตินัม (platinum) และแพคลิแทกเซล พบว่ามีอัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากยาแพคลิแทกเซลได้ร้อยละ 10 โดยมีความเสี่ยงสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคภูมิแพ้มาก่อน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 3.42, CI 0.94–12.45, p = 0.06) และปัจจัยอื่นๆ เช่น น้ำหนัก (ดัชนีมวลกาย), อายุ, การให้ยาป้องกันการแพ้ (premedication) ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาแต่อย่างใด

- Weiss⁽²⁸⁾ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาการแพ้ยาจากยากกลุ่มแท็กเซนในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ จำนวนทั้งสิ้น 32 คน พบว่าผู้ป่วยที่เกิด ปฏิกิริยาการแพ้ยานั้น ได้รับยากกลุ่ม

แท็กเซนแตกต่างกัน ทั้งขนาดยาและระยะเวลาการให้ยา โดยไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดการแพ้ยาที่แน่ชัด แต่มีการตั้งข้อสงสัยว่าอาการแพ้เกิดจากตัวยาเองหรือตัวทำละลาย เช่น Cremophor เป็นต้น โดยมีหลักฐานว่า Cremophor กระตุ้นการหลั่งสารฮิสตามีนและทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในสุนัขได้ และยาอื่นๆที่ใช้ Cremophor เป็นตัวทำละลายก็ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาได้เช่นกัน ดังนั้น จึงได้มีการพยายามใช้สารอื่นมาเป็นตัวทำละลายแทน Cremophor ได้แก่ Polyethylene glycol แต่ก็พบว่าทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง จึงไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน

- Fossella และคณะ⁽²⁹⁾ ศึกษาการใช้ยา โดซีแทกเซล ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะที่ IIIb และ IV โดยใช้ยาขนาด 100 mg/m² เข้าทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลา นานกว่า 1 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 41 ราย โดยไม่มีการให้ยาป้องกันการแพ้ พบว่า เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 2 ได้ร้อยละ 34, ระดับ 3 ได้ร้อยละ 2 ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด โดยอาจเกิดจากตัวยาเอง, polysorbate 80 ที่ใช้เป็นตัวทำละลาย หรือการที่ไม่ได้รับ ยาป้องกันการแพ้ ก็เป็นไปได้

- Syrigou และคณะ⁽³⁰⁾ ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ที่ได้รับยาโดซีแทกเซล จำนวน 620 คน พบว่ามีผู้ป่วย 102 คน คิดเป็น ร้อยละ 16.5 เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา โดยมักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาโดซีแทกเซล เป็นการรักษาสูตรที่ 2 หรือ 3 และไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ เพศ หรือประวัติโรคภูมิแพ้แต่อย่างใด

จึงสรุปจากการศึกษาที่ผ่านมาได้ว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยากลุ่มแท็กเซนได้แก่ การให้ยาป้องกันการแพ้ยาก่อนให้ยาเคมีบำบัด อัตราความเร็วของการบริหารยา ประวัติเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยามาก่อน ประวัติโรคภูมิแพ้ และภาวะอ้วนนั่นเอง

ตารางที่ 3 สรุปอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาของยากลุ่มแท็กเซน

	ไม่ได้รับยาป้องกันการแพ้	ได้รับยาป้องกันการแพ้
แพคลีแทกเซล (ร้อยละ ^(20, 21, 31))	30	2-4
โดซีแทกเซล (ร้อยละ ^(30, 32))	30	2

มีเพียงการศึกษาเดียวจากประเทศญี่ปุ่น⁽⁸⁾ ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงของยาแพคลีแทกเซลชนิดต้นแบบเทียบกับชนิดสามัญ พบว่าผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน ทั้งในแง่ของการเจ็บเส้นเลือดขณะให้ยา, ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ, ปฏิกิริยาการแพ้ยาและการทำงานของตับผิดปกติ แม้ว่าจะมีส่วนประกอบบางอย่างแตกต่างกันก็ตาม การศึกษานี้จึงสรุปไว้ว่ายาแพคลีแทกเซลทั้งชนิดต้นแบบและชนิดสามัญมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน จึงสามารถให้ยาชนิดสามัญแทนยาชนิดต้นแบบได้ ยาเคมีบำบัดต้นแบบกับยาสามัญ

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดกฎเกณฑ์การผลิตยาสามัญ โดยจะต้องมีส่วนประกอบหลัก (active ingredient), ความเข้มข้น, วิธีการบริหารยา รวมทั้งชีวสมมูล (Bioequivalent) เหมือนกับยาต้นแบบ⁽¹⁹⁾ แต่อาจมีความแตกต่างกันในแง่ของรูปร่าง, สี, inactive ingredient, สารกันบูด, สารปนเปื้อน (impurities), บรรจุภัณฑ์และราคาได้ และจากความเชื่อที่ว่าสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะแพ้ยาในยากลุ่มแท็กเซนคือตัวทำละลาย ได้แก่ ครีโมฟอร์ อีแอล

(Cremophor EL) ในยาแพคลีแทกเซล และ โพลีซอร์เบท (polysorbate 80) ในยาโดซีแทกเซลนั้น
จึงเป็นที่มาของการเปรียบเทียบระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญในการศึกษา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 3 วิธีการดำเนินการ

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (Observational Analytic Prospective Study) โดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน แยกตามยาต้นแบบหรือยาสามัญ แล้วติดตามดูว่ามีอัตราการแพ้ยา (Hypersensitivity reaction) ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญแตกต่างกันหรือไม่ แต่ถ้าประชากรที่ศึกษามีจำนวนไม่เพียงพอตามที่คำนวณได้ จะเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) จนได้ประชากรครบตามต้องการ

3.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (primary research question)

การใช้ยาต้นแบบและยาสามัญ ของยาในกลุ่มแท็กเซน ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา (hypersensitivity reaction) ระดับ 3 และ 4 แตกต่างกันหรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

- มีการใช้ยาต้นแบบและยาสามัญทำให้มีการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะ ปฏิกิริยาการแพ้ยา (rescue medication) แตกต่างกันหรือไม่
- การใช้ยาต้นแบบและยาสามัญมีอัตราการหยุดใช้ยาในกลุ่มแท็กเซนอย่างถาวร (permanent discontinuation) แตกต่างกันหรือไม่

3.3 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาแพคลิแทกเซล หรือโดซีแทกเซล ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556

3.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง โดยมีการยืนยันด้วยผลชิ้นเนื้อ
2. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ทั้งชายและหญิง

3. ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มแท็กเซน ได้แก่ แพคลิแทกเซลหรือโดซีแทกเซล ตัวใดตัวหนึ่ง เป็นครั้งแรก ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556

3.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบกันในกลุ่มที่ข้อมูลสองชุดเป็นอิสระต่อกันจึงใช้วิธีการคำนวณจำนวนประชากรโดยใช้สูตร

$$n/\text{group} = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2pq} + Z_{\beta} \sqrt{p_1q_1 + p_2q_2}}{p_1 - p_2} \right]^2$$

ตั้งสมมุติฐานว่าต้องมีอุบัติการณ์การแพ้ยาแตกต่างกัน 4 เท่าขึ้นไป จึงจะมีความสำคัญทางคลินิก

แทนค่าในสมการ

$$Z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ (2-sided)}$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.84$$

$$P_1 = \text{proportion of hypersensitivity reaction in generic arm} = 0.16$$

$$P_2 = \text{proportion of hypersensitivity reaction in original arm} = 0.04$$

$$P = (P_1 + P_2) / 2$$

รูปภาพที่ 8 โปรแกรมคำนวณขนาดตัวอย่าง (PS : Power and Sample Size version 3)

จากการแทนค่าลงในโปรแกรมคำนวณขนาดตัวอย่าง (PS : Power and Sample Size version 3) จะได้จำนวนประชากรในแต่ละกลุ่มจำนวน 64 คน ทั้งหมด 4 กลุ่ม ดังนี้

1. ได้รับยาแพคลีแทกเซลชนิดต้นแบบ
2. ได้รับยาแพคลีแทกเซลชนิดยาสามัญ
3. ได้รับยาโดซีแทกเซลชนิดต้นแบบ
4. ได้รับยาโดซีแทกเซลชนิดยาสามัญ

ดังนั้น ต้องใช้ประชากรทั้งสิ้น 256 คน

3.6 การดำเนินการวิจัย (Intervention)

- รวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา ตามที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ให้ผู้ป่วยอ่านและทำความเข้าใจเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และสอบถามข้อสงสัย หลังจากนั้นจึงลงชื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก) ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม 2556

- ผู้ป่วยจะได้ยาชนิดต้นแบบหรือชนิดสามัญจะขึ้นกับสิทธิ์การรักษาของผู้ป่วย และการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา

- ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการดูแลรักษาตามแนวทางการบริหารยาและการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาแท็กเซลของฝ่ายการพยาบาล ที่ศูนย์เคมีบำบัด และหอผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนี้

1. มีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการของปฏิกิริยาการแพ้ยาแท็กเซลก่อนการให้ยา
2. จัดบริเวณให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาแท็กเซลอยู่รอบเคาน์เตอร์พยาบาล เพื่อเฝ้าสังเกตอาการได้อย่างใกล้ชิด
3. วัดสัญญาณชีพก่อนเริ่มให้ยา
4. เริ่มให้ยาด้วยอัตรา 20 มล./ชม. นาน 5 นาที ถ้าไม่มีปัญหาเพิ่มเป็น 30 มล./ชม. นาน 5 นาที และเพิ่มเป็น 40, 60 มล./ชม. อย่างละ 5 นาที ตามลำดับ หลังจากนั้นจึงให้ยาด้วยอัตราตามคำสั่งการรักษาของแพทย์เจ้าของไข้
5. มีการวัดสัญญาณชีพทุก 5 นาที x 4 ครั้ง, ทุก 15 นาที x 2 ครั้ง, ทุก 30 นาที x 2 ครั้ง และต่อไปทุก 1 ชั่วโมง ขณะให้ยาไปจนกว่ายาจะหมด
6. ถ้าเกิดอาการของปฏิกิริยาการแพ้ยาจะหยุดยาทันทีอย่างน้อย 30 นาที และตามแพทย์เจ้าของไข้มาดูแล พร้อมกับแจ้งเภสัชกรเพื่อมาประเมินการแพ้ยา
7. แพทย์เจ้าของไข้ตัดสินใจให้การรักษา

8. ถ้าสามารถให้ยาต่อได้ จะเริ่มให้ยาที่อัตรา 10 มล./ชม. นาน 5 นาทีก่อน แล้วค่อยๆเพิ่มอัตราตามที่กล่าวไปข้างต้น

- ฝ้าระวังการเกิดภาวะแพ้ยา (Hypersensitivity reaction) โดยใช้แบบบันทึกการเกิดภาวะแพ้ยาแท็กเซนขณะบริหารยา ซึ่งจะครอบคลุมรายละเอียด คือ เกิดในการให้ยาครั้งที่เท่าไร อาการที่เกิดขึ้น และการรักษาที่ได้รับ ตามแบบบันทึกการฝ้าระวัง (ภาคผนวก) ที่พยาบาลจะเป็นผู้จดบันทึก และติดตามในการให้ยาครั้งต่อไป จนกว่าผู้ป่วยจะหยุดยา หรือถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2556
- รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนและแบบบันทึกการฝ้าระวัง โดยผู้ดำเนินการวิจัย บันทึกลงในแบบบันทึก (case record form)
- ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้ารับการศึกษาจะถูกบันทึกลงในแบบบันทึก โดยปกปิดชื่อ-สกุล และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์โดยใช้ record number และมีรหัสการเข้าดูข้อมูลโดยผู้บันทึกเท่านั้น

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม SPSS version 16.0

แสดงข้อมูลเป็นกราฟและตารางโดย

- Baseline characteristics: frequency, proportion (percentage), mean or median และเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มโดยใช้ unpaired t-test หรือ Chi-square
- primary end point : ยาแท็กเซนชนิดต้นแบบและยาสามัญทำให้เกิด hypersensitivity reaction แตกต่างกันหรือไม่ โดยใช้สถิติแบบไค-สแควร์
- secondary end point : เปรียบเทียบอัตราการให้ยาเพื่อรักษาภาวะ ปฏิกริยาการแพ้ยา และอัตราการหยุดใช้ยากุ่มแท็กเซนอย่างถาวร โดยใช้สถิติแบบไค-สแควร์

3.8 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

ครอบคลุมหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

- หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) คือ ไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ
- หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบสังเกต ใช้การเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน จึงไม่มีผลต่อการรักษา
- หลักความยุติธรรม (Justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน ได้รับการคัดเลือกมาศึกษาอย่างเท่าเทียมกัน

3.9 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitations)

- Hypersensitivity Reaction มีความหลากหลาย ทั้งอาการและระดับความรุนแรง และเป็นอาการของแต่ละบุคคล รวมทั้งไม่มีการวินิจฉัยที่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นจึงเป็นการยากในการวินิจฉัยและวัดระดับความรุนแรง แม้ว่าในการศึกษานี้จะมีการกำหนดคำจำกัดความของอาการแพ้ และแบ่งระดับความรุนแรงตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 ก็ตาม แต่การแบ่งระดับความรุนแรงเป็นระดับที่ 3 ข้อหนึ่งคือได้ยาแก้แพ้ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งการตัดสินใจดังกล่าวก็แตกต่างกันในแพทย์แต่ละคน

- ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา มีการให้ความสำคัญกับการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากยาในกลุ่มแก้แสบมากขึ้นทั้งด้านการเฝ้าระวัง การรายงานอุบัติการณ์ หรือ protocol ในการให้ยาด้วยความระมัดระวังมากขึ้น โดยเริ่มด้วยอัตราซ้ำกว่าเดิม ดังนั้น จึงอาจมีผลต่อการข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาได้

3.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ทราบว่ายาในกลุ่มแก้แสบชนิดต้นแบบและชนิดสามัญ มีอัตราเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา แตกต่างกันหรือไม่ และปฏิกิริยาการแพ้ยาที่มีความรุนแรงต่างกันหรือไม่ โดยถ้ามีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาที่มีโอกาสเกิด ปฏิกิริยาการแพ้ยา มากและรุนแรงกว่า จะได้รับการเฝ้าระวังและเตรียมพร้อมอย่างเหมาะสม

3.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacle and strategies to solve the problem)

- ปฏิกิริยาการแพ้ยาที่มีความหลากหลาย ทั้งอาการและระดับความรุนแรง
แนวทางแก้ไข : กำหนดค่านิยามของ ปฏิกิริยาการแพ้ยา ที่จะใช้ในการศึกษานี้ให้ชัดเจน และศึกษาเฉพาะการแพ้ยาในระดับ 3 และ 4 เท่านั้น เนื่องจากมีความสำคัญทางคลินิก และต้องการการรักษาที่เหมาะสม

- การได้รับการpremedication ที่แตกต่างกัน อาจทำให้อัตราการเกิด ปฏิกิริยาการแพ้ยาแตกต่างกัน

แนวทางแก้ไข : มีแบบแผนในการให้ยาป้องกันการแพ้ (premedication) ก่อนให้ยาในกลุ่มแก้แสบ

- การบันทึกเวชระเบียนไม่ครบถ้วน เช่น ลงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยไม่ครบตามจริง
แนวทางแก้ไข : ดูเวชระเบียนทั้งส่วนของแพทย์และพยาบาลว่าตรงกันหรือไม่ หรือดูการให้การรักษา ซึ่งจะบอกความรุนแรงของภาวะ hypersensitivity reaction ได้

3.12 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

ตารางที่ 4 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน

การดำเนินงาน	พ .ศ.2555		พ .ศ.2556												พ .ศ.2557		
	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
1. การเตรียมงาน	X	X															
2. รวบรวมข้อมูล			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
3. วิเคราะห์ข้อมูล																X	
4. สรุปเขียนรายงาน																X	
5. รายงานผล																	X

3.13 งบประมาณ (Budget)

แหล่งทุนวิจัย หน่วยยุทธศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ เป็นผู้สนับสนุนค่าใช้จ่าย

ค่าเตรียมเอกสาร และค่าใช้จ่ายอื่นๆ 20,000 บาท

บทที่ 4 ผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 258 ราย โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมดที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556 ทั้งที่เป็นผู้ป่วยนอก ซึ่งได้รับยาที่หอผู้ป่วยเคมีบำบัด ตึกว่องวานิช ชั้น 6 (เดิม) และที่หยาแบบผู้ป่วยใน ที่หอผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช โดยสามารถเก็บข้อมูลได้ครบทั้ง 258 ราย ในช่วงเวลาที่กำหนด โดยไม่ต้องเก็บข้อมูลย้อนหลัง ผู้ป่วยเซ็นยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย และได้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเรียบร้อยแล้ว

การศึกษานี้ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มหลักๆ คือ กลุ่มที่ได้รับยาแพคลิแทกเซล 128 ราย แบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยอีก คือกลุ่มที่ได้รับยาชนิดต้นแบบ(แท็กซอล , Taxol) จำนวน 65 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาสามัญ อีก 63 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับยาแพคลิแทกเซลมีอายุเฉลี่ยประมาณ 57 ปี เพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยพบเป็นเพศหญิงถึงร้อยละ 90 และเพศชายร้อยละ 10 โรคที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาแพคลิแทกเซล 3 อันดับแรก คือ มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ และมะเร็งปอด ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้มีผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชายในการศึกษานี้ นั่นเอง สภาพร่างกายผู้ป่วย (Performance Status)ตามระบบของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ร้อยละ 97 จัดอยู่ในระดับ 0 และ 1 โดยมีคำจำกัดความ ดังนี้ 0 คือ ทำกิจกรรมทุกอย่างได้ตามปกติ และ 1 คือ ทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันได้ตามปกติ แต่ไม่สามารถทำงานที่ต้องใช้แรงมากได้(ภาคผนวก) ขนาดยาที่ใช้หลักๆมีอยู่ 2 ขนาด คือ 80 mg/m² โดยจะให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และ 175 mg/m² ซึ่งให้ยาทุก 3 สัปดาห์ จะได้รับยาขนาดอื่นๆนอกเหนือจากนี้ ในกรณีที่ได้รับการปรับขนาดยาด้วยสาเหตุต่างๆ เช่น อายุมาก มีภาวะทุโภชนาการ เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกคนยังได้รับการให้ยาป้องกันการแพ้ยา ซึ่งประกอบด้วยยากุ่ม คอร์ติโคสเตียรอยด์ เช่น เดกซาเมทาโซนและยาต้านฮิสตามีน ก่อนการให้ยาแพคลิแทกเซล 30 นาทีด้วย ซึ่งลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างคนที่ได้รับยาชนิดต้นแบบและยาสามัญมีความใกล้เคียงกันในเรื่องอายุ เพศ สภาพร่างกาย และชนิดของมะเร็ง แต่มีความแตกต่างกันในเรื่องขนาดของยาที่ให้ และการให้ยาเดกซาเมทาโซนเพื่อป้องกันการแพ้ยา ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาแพคลิแทกเซล

	ยาต้นแบบ (65 ราย)	ยาสามัญ (63 ราย)	P-value
อายุ (ปี)	57.1 (22-79)	56.8 (35-75)	0.314
เพศ			
- หญิง	55 (ร้อยละ 84.6)	60 (ร้อยละ 95)	0.076
- ชาย	10 (ร้อยละ 15.4)	3 (ร้อยละ 5)	
สภาพร่างกายผู้ป่วย (ECOG)			
- 0	2 (ร้อยละ 3)	6 (ร้อยละ 10)	0.320
- 1	61 (ร้อยละ 94)	55 (ร้อยละ 87)	
- 2	2 (ร้อยละ 3)	2 (ร้อยละ 3)	
ชนิดของมะเร็ง			
- มะเร็งเต้านม	35 (ร้อยละ 54)	30 (ร้อยละ 47.6)	0.379
- มะเร็งรังไข่	16 (ร้อยละ 24.6)	13 (ร้อยละ 20)	
- มะเร็งปอด	3 (ร้อยละ 4.6)	5 (ร้อยละ 7.9)	
- มะเร็งชนิดอื่นๆ	11 (ร้อยละ 16.8)	15 (ร้อยละ 24.5)	
ขนาดเตกซาเมทาโซน			
- ไม่ได้	1 (ร้อยละ 1.5)	1 (ร้อยละ 1.6)	<0.05
- 5 mg	13 (ร้อยละ 20)	1 (ร้อยละ 1.6)	
- 10 mg	22 (ร้อยละ 33.8)	15 (ร้อยละ 23.8)	
- 20 mg	29 (ร้อยละ 44.6)	46 (ร้อยละ 73)	
ขนาดยาที่ใช้ (mg/m ²)			
- 175 mg/m ²	29 (ร้อยละ 44.6)	43 (ร้อยละ 68.2)	0.013
- 80 mg/m ²	30 (ร้อยละ 46)	19 (ร้อยละ 30)	
- ขนาดอื่นๆ	6 (ร้อยละ 9.4)	1 (ร้อยละ 1.8)	

อีกกลุ่มหนึ่ง คือผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดซีแทกเซล (Docetaxel) จำนวน 130 ราย แบ่งออกเป็นยาต้นแบบ (แท็กโซทีเยอร์, Taxotere) 66 ราย และชนิดยาสามัญ 64 ราย อายุเฉลี่ย 54 ปี แบ่งเป็นเพศหญิงร้อยละ 68 และเพศชายร้อยละ 32 โรคที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาโดซีแทกเซล 3 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer) และมะเร็งต่อมลูกหมาก ตามลำดับ จึงเป็นสาเหตุที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาโดซีแทกเซลมีผู้ป่วยที่เป็นเพศชายมากขึ้นกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาแพคลิแทกเซล และเช่นเดียวกับยาแพคลิแทกเซล ผู้ป่วยร้อยละ 99 มีสภาพ

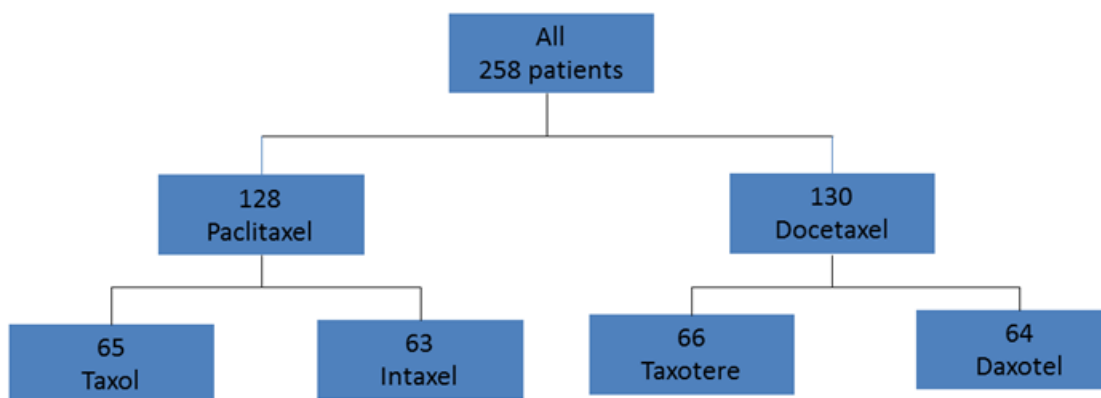
ร่างกาย ตามการแบ่งของ ECOG อยู่ที่ 0 และ 1 แต่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ยาต้นแบบ มีสภาพร่างกายระดับ 0 มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาสามัญ ส่วนกลุ่มที่ได้ยาสามัญมีสภาพร่างกายระดับ 1 มากกว่า มีการให้ยาป้องกันการแพ้ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดไม่แตกต่างกัน ขนาดของยาโดซีแทกเซลขนาดมาตรฐานคือ 75 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ แต่เนื่องจากยาโดซีแทกเซลเป็นยาเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก จึงนิยมปรับลดขนาดยามาเป็น 60 mg/m² ส่วนขนาดอื่นๆที่พบในการศึกษานี้ เพราะมีการปรับลดขนาดยาอีก เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีภาวะที่ไม่น่าจะทนต่อยาได้ เช่น อายุมาก หรือทุโภชนาการ เป็นต้น ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาโดซีแทกเซลมีลักษณะใกล้เคียงกัน ระหว่างกลุ่มที่ได้ยาต้นแบบและยาสามัญ ยกเว้นในแง่ของสภาพร่างกายของผู้ป่วย โดยกลุ่มที่ได้ยาต้นแบบจะมีสภาพร่างกายระดับ 0 มากกว่า ดังแสดงตามตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาโดซีแทกเซล

	ยาต้นแบบ (66 ราย)	ยาสามัญ (64 ราย)	P-value
อายุ (ปี)	56.8 (30-84)	51.5 (21-78)	0.54
เพศ			0.708
- หญิง	46 (ร้อยละ 71)	42 (ร้อยละ 66)	
- ชาย	20 (ร้อยละ 29)	22 (ร้อยละ 34)	
สภาพร่างกายผู้ป่วย (ECOG)			0.038
- 0	10 (ร้อยละ 15.4)	2 (ร้อยละ 3.5)	
- 1	56 (ร้อยละ 84.6)	61 (ร้อยละ 95)	
- 2	-	1 (ร้อยละ 1.5)	
ชนิดของมะเร็ง			0.074
- มะเร็งเต้านม	34 (ร้อยละ 52.3)	36 (ร้อยละ 56.2)	
- มะเร็งปอด	25 (ร้อยละ 36.9)	18 (ร้อยละ 28.1)	
- มะเร็งต่อม ลูกหมาก	4 (ร้อยละ 6.1)	1 (ร้อยละ 1.6)	
- มะเร็งชนิดอื่นๆ	3 (ร้อยละ 4.7)	9 (ร้อยละ 14.1)	
ขนาดเตกซาเมทาโซน			0.392
- none	-	-	
- 5 mg	1 (ร้อยละ 1.5)	4 (ร้อยละ 6.2)	
- 10 mg	47 (ร้อยละ 73.8)	49 (ร้อยละ 76.5)	
- 20 mg	15 (ร้อยละ 21.7)	9 (ร้อยละ 14)	
- other	2 (ร้อยละ 3)	2 (ร้อยละ 3.3)	

	ยาต้นแบบ (66 ราย)	ยาสามัญ (64 ราย)	Chi-square (2-sided)
ขนาดยาโดซีแทกเซล			
- 75 mg/m ²	40 (ร้อยละ 61.5)	40 (ร้อยละ 62.5)	0.241
- 60 mg/m ²	24 (ร้อยละ 35.4)	17 (ร้อยละ 26.5)	
- other	2 (ร้อยละ 3.1)	8 (ร้อยละ 11)	

แผนภูมิที่ 2 แสดงผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด



จากการเก็บข้อมูลเพื่อดูการแพ้ยาระดับ 3 และ 4 ของยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซล พบว่าเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาระดับ 3 ทั้งสิ้น 2 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 258 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.8 โดยปฏิกิริยาการแพ้ยาระดับ 3 ที่เกิดขึ้น คือ ภาวะความดันโลหิตต่ำ (Hypotension) และหลอดลมตีบ (Bronchospasm) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบและยาสามัญของยาแพคลิแทกเซล อย่างละ 1 ราย ตามลำดับ โดยไม่พบการแพ้ยาระดับ 4 เลย จึงสรุปได้ว่า ไม่มีความแตกต่างกันของปฏิกิริยาการแพ้ยาระดับ 3 และ 4 ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญของยากุ่มแท็กเซล ดังแสดงในตารางที่ 7

ในแง่ของอัตราการให้ยาแก้แพ้ พบว่ามีการให้ยาแก้แพ้ในผู้ป่วย 20 ราย จากที่เกิดการแพ้ยาทั้งหมด 26 ราย (รวมปฏิกิริยาการแพ้ยาระดับ 2 ด้วย เนื่องจากมีข้อบ่งชี้สำหรับการให้ยาแก้แพ้ในการแพ้ยาระดับ 3 และ 4 ทุกรายอยู่แล้ว) คิดเป็นร้อยละ 77 โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยาต้นแบบ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.9 และ กลุ่มที่ได้ยาสามัญ 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.6 ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า $p = 0.646$)

แม้ว่าจะมีปฏิกิริยาการแพ้ยาเกิดขึ้น แต่จากการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดใช้ยากุ่มแท็กเซลอย่างถาวรเลย แม้กระทั่งในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาระดับ 3 เนื่องจากในการให้ยาครั้งต่อๆ

ไป จะเพิ่มการป้องกันมากขึ้น ให้ยาในอัตราที่ต่ำลง ทำให้สามารถให้ยาในรอบต่อไปได้ตาม รายละเอียดดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 อัตราการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาแท็กเซน ระดับ 3 และ 4, อัตราการให้ยาแก้แพ้ และการหยุดยาอย่างถาวร

	ยาต้นแบบ	ยาสามัญ	P value
ปฏิกิริยาแพ้ยา ระดับ 3 และ 4			
ยาแพคลิแทกเซล (ร้อยละ)	1	1	0.781
ยาโดซีแทกเซล (ร้อยละ)	0	0	N/A
การให้ยาแก้แพ้ (ร้อยละ)	9 (6.9)	11 (8.6)	0.646
การหยุดยาอย่างถาวร (ร้อยละ)	0 (0)	0 (0)	N/A

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบไม่รุนแรง (ระดับ 2) ได้ถึง 24 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 258 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.3 ดังนั้นจึงพบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาในกลุ่มแท็กเซนทุกระดับจำนวน 26 ราย จากทั้งหมด 258 คิดเป็นร้อยละ 10 อาการแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ หน้าแดงและแน่นหน้าอก

เมื่อแยกดูตามตัวยา พบว่ายาแพคลิแทกเซลเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาในผู้ป่วย 16 ราย จากผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ทั้งหมด 128 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาแพคลิแทกเซลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งสิ้นร้อยละ 12.5 โดยเกิดในกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ (Taxol) 9 ราย จากทั้งหมด 65 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.8 และ เกิดในกลุ่มที่ได้รับยาสามัญ 7 ราย จากทั้งหมด 63 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.1 เมื่อนำปฏิกิริยาการแพ้ยาของทั้งสองชนิดมาเปรียบเทียบกัน โดยใช้สถิติแบบไคสแควร์ พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า $p = 0.791$) ตามรายละเอียดดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยทั้ง 16 ราย ที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากยาแพค

ลิแทกเซล

Patient No.	drug	Dose (mg/m ²)	sex	age	cancer	stage	Cycle No.	dexamethasone	H2 blocker	ranitidine	symptoms	Reaction grade
1	original	175mg/m ²	F	58	breast	recurrent	2	20 mg IV	✓	✓	Flushing, Chest discomfort	2
2	original	175mg/m ²	F	64	corpus	IIIc	2	20 mg IV	✓	✓	Flushing, Chest discomfort	2
3	original	175mg/m ²	F	55	breast	recurrent	5	20 mg IV	✓	✓	Dizziness	2
4	original	80mg/m ²	F	54	breast	IV	4 7	5 mg IV 10 mg IV	✓ ✓	✓ ✓	Flushing, Chest discomfort	2
5	original	80mg/m ²	F	44	breast	IIA	5 6	10 mg IV 20 mg IV	✓	✓	Flushing, Chest discomfort	2
6	original	80mg/m ²	F	76	lips	recurrent	4	20 mg IV	✓	✓	Flushing Chest discomfort	2
7	original	175mg/m ²	F	62	ovary	IIIc	4	20 mg IV	✓	✓	Hypotension, Chest discomfort, flushing	3
8	original	80mg/m ²	F	56	breast	IIA	4 6	X X	✓ ✓	✓ ✓	Chest discomfort	2
9	original	80mg/m ²	F	33	breast	IIA	1	10 mg IV	✓	✓	Chest discomfort	2
10	generic	80mg/m ²	F	75	H&N	recurrent	3, 4	20 mg IV	✓	✓	Flushing Chest discomfort	2
11	generic	80mg/m ²	F	56	breast	IV	6, 7	5 mg IV	✓	✓	Tachypnea flushing	2
12	generic	175mg/m ²	F	61	esophagus	IV	3, 4	20 mg IV	✓	✓	Flushing Chest discomfort	2
13	generic	175mg/m ²	F	64	breast	recurrent	2	20 mg IV	✓	✓	Flushing Chest discomfort	2
14	generic	175mg/m ²	M	57	H&N	IV	1	20 mg IV	✓	✓	Bronchospasm Chest pain	3
15	generic	175mg/m ²	F	69	ovary	IV	3	20 mg IV	✓	✓	Flushing	2
16	generic	175mg/m ²	F	66	CUP	IV	6	20 mg IV	✓	✓	Chill, flushing Abdominal pain	2

ส่วนยาโดซีแทกเซลเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาทั้งหมด 10 ราย จากผู้ที่ได้รับยาทั้งหมด 130 คน คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาโดซีแทกเซลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ร้อยละ 7.7 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดต้นแบบ (Taxotere) เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา 9 ราย จากที่ได้รับยาทั้งหมด 66 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.6 และในกลุ่มยามาสามัญ พบปฏิกิริยาการแพ้ยา 1 ราย จากทั้งหมด 64 ราย คิดเป็น

ร้อยละ 1.6 เมื่อนำปฏิกิริยาการแพ้ยาของทั้งสองชนิดมาเปรียบเทียบกัน โดยใช้สถิติแบบโคสแควร์ พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า $p = 0.017$) ตามรายละเอียดในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 รายละเอียดของผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากยาโดซีแทกเซล

Patient No.	drug	dose	sex	age	cancer	stage	Cycle No.	dexamethasone	H2 blocker	ranitidine	symptoms	Reaction grade
1	original	75mg/m ²	F	46	breast	IIB	1	10 mg IV	✓	✓	Chest pain	2
2	original	60mg/m ²	F	50	breast	IIA	2	10 mg IV	✓	✓	Chest pain, dyspnea	2
3	original	75mg/m ²	F	67	breast	I	2	10 mg IV	✓	✓	Chest pain, flushing	2
4	original	60mg/m ²	F	61	NSCLC	IV	3 4	10 mg IV 10 mg IV	✓ ✓	✓ ✓	Chest pain, flushing	2
5	original	60mg/m ²	F	72	breast	II	1	20 mg IV	✓	✓	Flushing, back pain	2
6	original	60mg/m ²	M	74	NSCLC	IV	3 4	10 mg IV 10 mg IV	✓ ✓	✓ ✓	Flushing, dyspnea Flushing	2
7	original	60mg/m ²	F	42	NSCLC	IV	1 2 3	10 mg IV 10 mg IV 20 mg IV	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	Flushing, dyspnea Flushing, dyspnea Flushing, dyspnea	2
8	original	75mg/m ²	F	41	breast	IIB	4	10 mg IV	✓	✓	Flushing, dyspnea, palpitation	2
9	original	60mg/m ²	M	64	NSCLC	IV	2	10 mg IV	✓	✓	Flushing, chest discomfort	2
10	generic	75mg/m ²	F	45	breast	II	1	10 mg IV	✓	✓	Flushing, dyspnea	2

เป็นที่น่าสังเกตว่ามีผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยา 11 ราย จาก 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 42 ที่เกิดการปฏิกิริยาการแพ้ยาที่การให้ยาครั้งที่ 1 และ 2 นอกนั้นอีกร้อยละ 58 เกิดในการให้ยาครั้งหลัง

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

จากผลของการศึกษานี้พบว่า ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษากลุ่มแท็กเซนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 258 ราย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม 2556 เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 3 ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 จำนวน 2 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาแพคลิแทกเซลชนิดต้นแบบและชนิดสามัญอย่างละ 1 ราย โดยมีอาการความดันโลหิตต่ำและหลอดลมตีบ ตามลำดับ ไม่พบปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 4 เลย ซึ่งคิดเป็นอุบัติการณ์การแพ้ยาชนิดรุนแรงร้อยละ 0.8 และไม่แตกต่างกันระหว่างยาชนิดต้นแบบและชนิดสามัญของกลุ่มแท็กเซน

อัตราการให้ยาแก้แพ้ ในกลุ่มที่ได้ยาต้นแบบ ร้อยละ 6.9 และ กลุ่มที่ได้ยาสามัญ ร้อยละ 8.6 ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดใช้ยาในกลุ่มแท็กเซนอย่างถาวร

5.2 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

จากอุบัติการณ์การแพ้ยาในการศึกษานี้ ที่พบการแพ้ยา ระดับ 3 เพียงร้อยละ 0.8 เท่านั้น พบว่าต่ำกว่าที่เคยรายงานไว้ในการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ ที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และเป็นการศึกษาที่ทำมานานแล้ว ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 2-4 ตามที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น สาเหตุน่าจะมาจากมาตรการการเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มแท็กเซนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ภาคผนวก) โดยเฉพาะการเริ่มให้ยาด้วยอัตราช้าๆ ก่อน ซึ่งการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์การแพ้ยาอื่นไม่ได้กล่าวถึงไว้^{(21), (20)} และการหยุดยาทันทีเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการที่สงสัยการแพ้ยา ทำให้ตรวจพบภาวะแพ้ยาที่รุนแรงน้อยมาก อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบไม่รุนแรง (ระดับ 2) ได้ถึง 24 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 258 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.3 ดังนั้นจึงพบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาในกลุ่มแท็กเซนทุกระดับจำนวน 26 ราย จากทั้งหมด 258 คิดเป็นร้อยละ 10 อาการแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุดคือ หน้าแดงและแน่นหน้าอก

แม้การแพ้ยาในระดับ 2 ซึ่งมีความรุนแรงน้อยกว่า แต่หากไม่ได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม โดยเฉพาะการหยุดยาชั่วคราว ก็อาจมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นเป็นระดับ 3 หรือ 4 ได้ ดังนั้น การตรวจพบภาวะแพ้ยาแท็กเซนขณะบริหารยา ระดับ 2 ก็ยังมีความสำคัญทางคลินิก

ร่วมกับอุบัติการณ์ภาวะแพ้ระดับ 3 น้อยมากในการศึกษานี้ ผู้วิจัยจึงนำอุบัติการณ์ภาวะแพ้ระดับ 2 มารวมในการเปรียบเทียบปฏิกิริยาการแพ้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแท็กเซนชนิดต้นแบบและสามัญด้วย

จากผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การแพ้ยาแพคลิแทกเซลระหว่างยาต้นแบบกับยาสามัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งมีเพียงการศึกษาเดียวในประเทศญี่ปุ่น (8) ที่พบอุบัติการณ์การแพ้ยาใกล้เคียงกันในยาแพคลิแทกเซลต้นแบบและยาสามัญ โดยทั้งในการศึกษาของญี่ปุ่นและการศึกษานี้ ยาแพคลิแทกเซล ทั้งยาต้นแบบและยาสามัญ ใช้ตัวทำละลายตัวเดียวกัน คือ chemophor EL โดยมีความแตกต่างเล็กน้อย (minor differences) ที่อาจพบได้ในองค์ประกอบอื่น ๆ ของยาสามัญและยาต้นแบบ ดังนั้น จึงอาจบอกได้ว่าการแพ้ยาแพคลิแทกเซลไม่มีความสัมพันธ์กับความแตกต่างเล็กน้อยอื่น ๆ ของยาต้นแบบและยาสามัญ ที่พบได้ในองค์ประกอบอื่น ๆ ในตัวยา

การพบความแตกต่างของอุบัติการณ์การแพ้ยา ระดับ 2 ระหว่างยาโดซีแทกเซลชนิดยาต้นแบบและยาสามัญในการศึกษาที่ยังไม่เคยมีการรายงานเปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้ยาโดซีแทกเซลระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญมาก่อน รวมถึงมีรายงานการศึกษากลไกการเกิดการแพ้ยาโดซีแทกเซลค่อนข้างน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาแพคลิแทกเซล ทำให้ยังไม่ทราบกลไกการเกิดปฏิกิริยาแพ้ที่ชัดเจน แต่คาดว่าน่าจะเป็นจากตัวยาเองหรือตัวทำละลาย ซึ่งยาโดซีแทกเซลชนิดต้นแบบและยาสามัญที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีส่วนประกอบหลัก คือ ตัวยา และตัวทำละลาย คือ polysorbate 80 เหมือนกัน อุบัติการณ์การแพ้ที่แตกต่างกัน จึงอาจเป็นผลจากความแตกต่างเล็กน้อยของทั้งองค์ประกอบหลักและส่วนอื่น ๆ ของยาต้นแบบและยาสามัญ ซึ่งควรต้องมีการศึกษาในรายละเอียดต่อไป

เป็นที่น่าสังเกตว่ามีผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยา 11 ราย จาก 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 42 ที่เกิดการปฏิกิริยาการแพ้ยาที่การให้ยาครั้งที่ 1 และ 2 นอกนั้นอีกร้อยละ 58 เกิดในการให้ยาครั้งหลัง ซึ่งแตกต่างจากที่เคยรายงานในการศึกษาก่อนๆ ที่บอกว่าร้อยละ 95 จะเกิดในการให้ยา 2 ครั้งแรก

อย่างไรก็ตาม แม้การศึกษานี้จะเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า และเก็บข้อมูลในผู้ป่วยถึง 258 ราย แต่ก็มีข้อจำกัด คือการศึกษานี้เป็นการเก็บรวบรวมผู้ป่วยที่ได้ยากลุ่มแท็กเซนทั้งหมด จึงมีความหลากหลายทั้งในแง่ของชนิดของโรคมะเร็ง ขนาดยาที่ใช้ กำหนดการการให้ยา (schedule) และการให้ยาป้องกันการแพ้ยา จึงทำให้มีผลต่อการแพ้ยาได้ รวมทั้งการตัดสินใจให้ยาชนิดต้นแบบหรือยาสามัญยังเป็นไปตามสิทธิ์การรักษาของผู้ป่วยและการตัดสินใจของแพทย์ ไม่ได้เป็นการสุ่ม (Randomization) จึงอาจมีผลต่อการรายงานปฏิกิริยาการแพ้ยาได้ ซึ่งสิทธิ์การรักษาที่แตกต่างกัน อาจมีผลให้ประชากรมีความแตกต่างกัน เช่น ความวิตกกังวลเกี่ยวกับตัวโรคหรือระดับการศึกษาที่

แตกต่างกัน รวมทั้งการคำนวณขนาดประชากรในตอนแรก ใช้อุบัติการณ์การแพ้ยาร้อยละ 4 จากที่ได้ไปทบทวนวรรณกรรมมา แต่การศึกษานี้พบอุบัติการณ์น้อยกว่ามาก จึงอาจไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มตัวอย่างขนาดนี้ นอกจากนี้ คำถามรองของการวิจัยคือการให้ยาแก้แพ้ ยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน การพิจารณาให้ยาเป็นไปตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา แม้ว่าส่วนใหญ่จะเป็นยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์และยาต้านฮิสตามีนก็ตาม ดังนั้นจึงทำให้มีความยุ่งยากในการแปลผล นอกจากนี้ผลจากการศึกษาในครั้งนี้ ก็เป็นการเปรียบเทียบยาต้นแบบและยาสามัญชนิดที่มีใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น ยังมียาสามัญยี่ห้ออื่นๆตามท้องตลาดอีกหลายยี่ห้อ ซึ่งไม่สามารถจะนำผลลัพธ์จากการศึกษานี้ไปประยุกต์ใช้ได้สำหรับยาสามัญยี่ห้ออื่น ๆ ได้ และยังเป็นการเปรียบเทียบยาในแง่ของผลข้างเคียงเท่านั้น ไม่ได้ดูในแง่ของประสิทธิภาพของยาแต่อย่างใด

แม้การศึกษานี้จะพบความแตกต่างของปฏิกิริยาการแพ้ยา ระดับ 2 ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญของยาโดซีแทกเซล แต่อย่างไรก็ตาม พบปฏิกิริยาการแพ้ยาในทั้งสองกลุ่มแม้เป็นการให้ยาครั้งหลังๆ ดังนั้น การเฝ้าระวังจึงยังคงมีความจำเป็นในผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาแท็กเซลไม่ว่าจะเป็นยาแพคลีแทกเซลหรือยาโดซีแทกเซล ทั้งชนิดยาต้นแบบหรือยาสามัญ และในทุกรอบของการให้ยา

รายการอ้างอิง

1. National Cancer Institute (U.S.). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Rev. ed. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2009. 194 p. p.
2. Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP, Letendre F, Lofters WS, Norris BD, et al. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(2):422-8. Epub 1996/02/01.
3. Lal LS, Gerber DL, Lau J, Dana W. Retrospective evaluation of weekly paclitaxel hypersensitivity reactions reported utilizing an electronic medical record system at a tertiary cancer center. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2009;17(10):1311-5. Epub 2009/02/03.
4. Peereboom DM, Donehower RC, Eisenhauer EA, McGuire WP, Onetto N, Hubbard JL, et al. Successful re-treatment with taxol after major hypersensitivity reactions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(5):885-90. Epub 1993/05/01.
5. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer research*. 1987;47(9):2486-93. Epub 1987/05/01.
6. Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2006;7(8):1041-53. Epub 2006/05/26.
7. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikesue H, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2005;56(1):91-6.
8. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid

desensitization in 413 cases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(3):574-80.

9. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(27):2892-901.

10. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clinical journal of oncology nursing*. 2010;14(2):E10-21.

11. Berger MJ, Dunlea LJ, Rettig AE, Lustberg MB, Phillips GS, Shapiro CL. Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support Care Cancer*. 2012;20(9):1991-7. Epub 2011/11/18.

12. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007;12(5):601-9. Epub 2007/05/25.

13. Pfenninger JL, Fowler GC. Pfenninger and Fowler's procedures for primary care. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011. xxxv, 1733 p. p.

14. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. Epub 2011/03/08.

15. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer : principles & practice of oncology : primer of the molecular biology of cancer. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. xii, 444 p. p.

16. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BrC. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. 2084 p. p.

17. Conner CS, Rumack BH, Watanabe AS, University of Colorado Medical Center. DRUGDEX. Englewood, Colo.: Micromedex Inc. p. microfiches.

18. Wang KL, Yang YC, Lai JC, Tsai TH, Lin CP, Wu YT, et al. Comparison in purity and antitumor effect of brand and generic paclitaxel against human ovarian cancer

cells by an in vitro experimental model. Drug development and industrial pharmacy. 2010;36(10):1253-8. Epub 2010/09/08.

19. Zetka ES. The essentials of chemotherapy-induced infusion reactions. Clinical journal of oncology nursing. 2012;16(5):527-9. Epub 2012/10/02.

20. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. Semin Oncol. 1992;19(5):458-77. Epub 1992/10/01.

21. Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. Gynecol Oncol. 2001;82(3):550-8. Epub 2001/08/25.

22. Price KS, Castells MC. Taxol reactions. Allergy Asthma Proc. 2002;23(3):205-8. Epub 2002/07/20.

23. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7794-803. Epub 2005/09/21.

24. Eschalier A, Lavarenne J, Burtin C, Renoux M, Chapuy E, Rodriguez M. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. Cancer chemotherapy and pharmacology. 1988;21(3):246-50. Epub 1988/01/01.

25. Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. Br J Cancer. 2004;90(2):304-5. Epub 2004/02/21.

26. Piovano E, Pivetta E, Modaffari P, Martra F, Baima Poma C, Perotto S, et al. A search for predictive factors for hypersensitivity reactions to paclitaxel and platinum salts in chemotherapy for gynecologic pelvic neoplasms. Gynecologic and obstetric investigation. 2012;74(1):21-7. Epub 2012/06/02.

27. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(7):1263-8. Epub 1990/07/11.
28. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, Lippman SM, Calayag M, Pang A, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(6):1238-44. Epub 1994/06/01.
29. Syrigou E, Dannaos I, Kotteas E, Makrilia N, Tourkantonis I, Dilana K, et al. Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(3):320-4. Epub 2011/07/02.
30. Tsavaris NB, Kosmas C. Risk of severe acute hypersensitivity reactions after rapid paclitaxel infusion of less than 1-h duration. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1998;42(6):509-11. Epub 1998/10/27.
31. Schrijvers D, Wanders J, Dirix L, Prove A, Vonck I, van Oosterom A, et al. Coping with toxicities of docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol*. 1993;4(7):610-1. Epub 1993/08/01.
32. Tsukiyama I, Hotta K, Takeuchi M, Onishi M, Toyama Y, Saito H, et al. Evaluation of safety in clinical use of generic paclitaxel [NK] for injection. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39(4):613-7. Epub 2012/04/17.

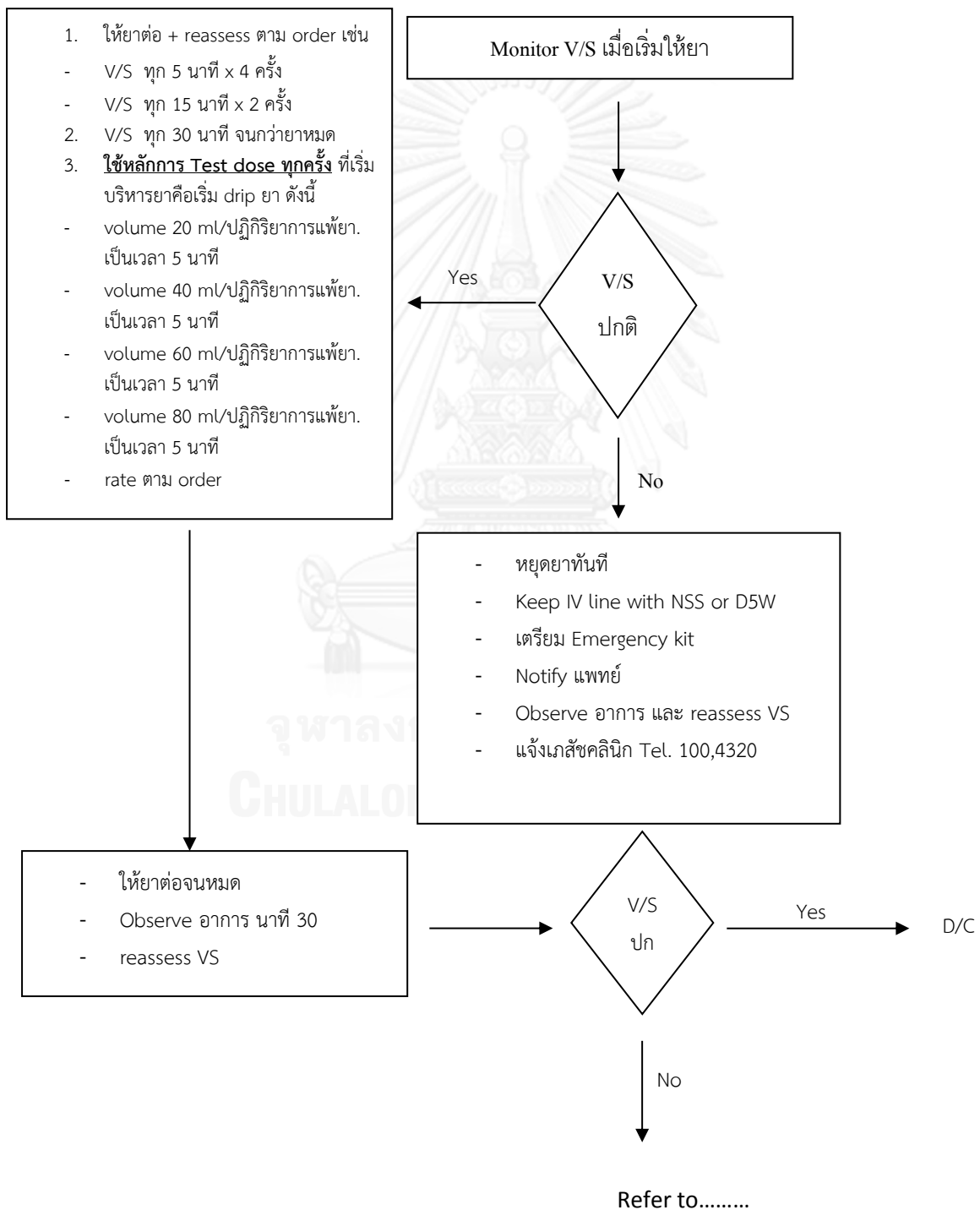


ภาคผนวก

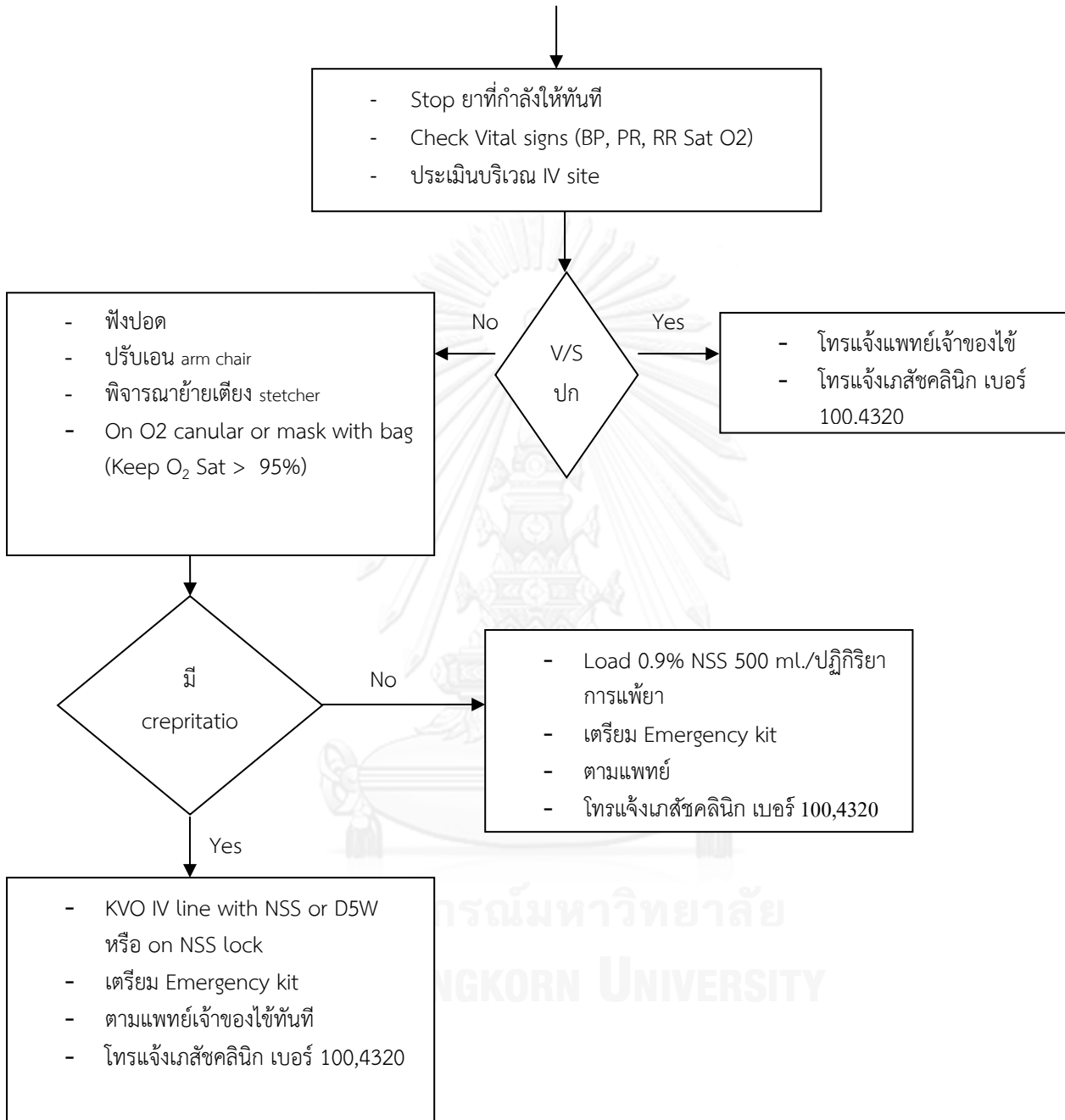
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

แนวปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัด

กลุ่ม Taxane : Paclitaxal, Docetaxel



แนวปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัด



Case Record Form

Serial Number : _____

Patient information

Age : _____ years

Gender : male female

BP : _____ mmHg, BT _____ °C, PR _____ /min, RR _____ /min

Weight : _____ kg Height : _____ cm BMI : _____

Performance status : 0 1 2 3 4

Comorbidities : none

asthma allergy autoimmune disease pulmonary disease

cardiac disease others _____

Diagnosis : _____

Food/drugs allergy : no yes

Specified : _____

Cancer Treatment

Cancer : _____ , T ___ N ___ M ___ stage _____

Previous treatment :

chemotherapy : regimen 1. _____ x _____ cycles (last _____)

2. _____ x _____ cycles (last _____)

3. _____ x _____ cycles (last _____)

Previous hypersensitivity : Yes No

Date of C1 Taxane chemotherapy : _____

Premedication

Dexamethasone _____ mg IV

Dexamethasone (5) _____ PO : date _____

Benadryl (25) 1 tab PO

ranitidine 50 mg IV

CPM _____

others _____

Drugs

regimen : _____

O Paclitaxel : O Taxol O Intaxel O Anzatax

dose _____ mg (_____ mg/m²)

O Docetaxel : O Taxotere O Daxotel

dose _____ mg (_____ mg/m²)**Hypersensitivity Reaction**

O No

O Yes

O Flushing

O Hypertension

O Chest pain

O Angioedema

O Urticaria

O Hypotension

O Back pain

O Rash

O Dyspnea

O Abdominal pain

O Diaphoresis

O Tachycardia

O other _____

Management

O hold chemotherapy duration : _____ min, ปฏิบัติการแพทย์

O discontinue chemotherapy

O medication : 1. _____

2. _____

3. _____

Result : O successful infusion in _____ ปฏิบัติการแพทย์

O discontinue infusion

Follow up hypersensitivity reaction

C2 date _____

O No

O Yes

C7 date _____

O No

O Yes

C3 date _____

O No

O Yes

C8 date _____

O No

O Yes

C4 date _____

O No

O Yes

C9 date _____

O No

O Yes

C5 date _____

O No

O Yes

C10 date _____

O No

O Yes

C6 date _____

O No

O Yes

C11 date _____

O No

O Yes

C12 date _____

O No

O Yes

Additional premedication _____

Symptoms _____

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale

ECOG Scale	Performance Status
0	Fully active, able to carry out all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare, but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry out any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ความแตกต่างของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ระดับ 3 และ 4 ระหว่างยาต้นแบบและยา
สามัญของยากลุ่มแก้กษณ

ผู้สนับสนุนการวิจัย ไม่มี

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พ.ญ.แทนชนก รัตนจารุศิริ

ที่อยู่ 108/1 หมู่บ้าน ภาณุรังสี บางกรวย นนทบุรี 11130

เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4533, 081-778-1900

(ที่ทำงานและมือถือ)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ออย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

เนื่องจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน ซึ่งประกอบด้วยยาแพคลิแทกเซล (Paclitaxel) และโดซีแทกเซล (Docetaxel) เป็นยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น แต่ยาเหล่านี้ก็มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ การแพ้ยา (Hypersensitivity reactions) ซึ่งพบได้ร้อยละ 2-4 แม้จะได้รับยาป้องกันการแพ้ก่อนได้รับยา (Premedication) อย่างเต็มที่ก็ตาม โดยมักเกิดขึ้นขณะบริหารยา โดยเฉพาะการให้ยา 1-2 ครั้งแรก แต่อาการมักเป็นไม่รุนแรง อาการที่พบบ่อยได้แก่ ผื่นขึ้น คันตามตัว ร้อนหน้า (Hot flush) แขนงหน้าอก เป็นต้น การศึกษานี้ทำเพื่อหาว่ามีปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการเกิดการแพ้ยา โดยจะมุ่งดูความแตกต่างในแง่ชนิดของยา ระหว่างยาต้นแบบ (Original drug) และยาสามัญ (Generic drug) ว่ามีอัตราการแพ้ยาแตกต่างกันหรือไม่ระหว่างยาทั้ง 2 ชนิด

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือดูความแตกต่างของอัตราการเกิดการแพ้ยา (Hypersensitivity reaction) ของยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญ โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยทั้งหมด 256 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน เพื่อดูว่าท่านได้รับยาอะไร ชนิดใด และเกิดอาการแพ้ยาหรือไม่ โดยไม่มีส่วนเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาแต่อย่างใด

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากการวิจัยนี้ เป็นการวิจัยแบบสังเกตการณ์ จึงไม่มีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นจากการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาตามแผนการรักษาของแพทย์ผู้รักษา แต่อย่างไรก็ตามการให้ยาเคมีบำบัดทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากก็น้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยจึงขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยา ดังนี้ การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซนมีความเสี่ยงคือเกิดอาการแพ้ยา (Hypersensitivity reaction) ขณะให้ยา ดังที่กล่าวไปแล้ว รวมทั้งมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นแดง ปวดเมื่อยตามตัว กัดการทำงานของไขกระดูก ร่างกายบวม น้ำ เป็นต้น รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่พบได้ไม่บ่อยด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ประโยชน์ที่ท่านจะได้รับจากการเข้าร่วมโครงการนี้ คือ เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการแพ้ยา ดังนั้นผู้ที่เข้าร่วมโครงการจะได้รับการเฝ้าระวังเรื่องการแพ้ยาอย่างใกล้ชิด และมีการเตรียมความพร้อมสำหรับการแก้ไขภาวะแพ้ยาอย่างทันท่วงที แต่อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซนทุกราย ต้องมีการเฝ้าระวังและมาตรการรักษาภาวะแพ้ยาอย่างรัดกุมอยู่แล้ว

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้อื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การชื้อยาจากร้านขายยา ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำการรักษาอย่างเคร่งครัด

ในกรณีที่ท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย พ.ญ.แทนชนก รัตนจารุศิริ โทร. 082-909-6896, 081-778-1900 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจให้ทางผู้วิจัยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดการแพ้ยาดังกล่าว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา โดยการขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พ.ญ.แทนชนก รัตนจารุศิริ หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับการเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ความแตกต่างของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ระดับ 3 และ 4 ระหว่างยาต้นแบบและยา
สามัญของยากลุ่มแก้กเซน

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว

.....ที่อยู่
.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ
เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอใน
การซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่
ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
การรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย แต่ไม่ได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง
ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา
ตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ
ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการรวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ

มีแต่ไม่มีการขอเก็บ

มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ พญ.แทนชนก รัตน์จารุศิริ

วันเดือนปีเกิด 14 สิงหาคม พ.ศ. 2525 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา

พ.ศ.2544-2549 นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2550-2551 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลเจ้าพระยามรราช จังหวัดสุพรรณบุรี

พ.ศ.2551-2553 แพทย์ประจำโรงพยาบาลศรีประจันต์ จังหวัดสุพรรณบุรี

พ.ศ.2553-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ. 2549 แพทยศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา