

การวิจัยคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา ในการให้ยาต้านฮิสตามีนและการบริหารยาให้ช้าลง เพื่อป้องกัน
การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาติน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

An open-label randomized controlled trial to evaluate the efficacy of antihistamine premedication and infusion prolongation in prevention of hypersensitivity reaction to oxaliplatin



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การวิจัยคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา ในการให้ยาต้านฮิสตามีนและการบริหารยาให้ช้าลง เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอัลลอร์จิกลาติน
โดย	น.ส.ชลิตา ละกะปิ่น
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธารสารวิมล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธารสารวิมล)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤตพันธ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกฤติยา กอไพศาล)

ชลิตา ละกำป็น : การวิจัยคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยแพร่ยา ในการให้ยาด้านฮีสตามีนและการบริหารยาให้ช้าลง เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอ็อกซาลิฟลาติน. (An open-label randomized controlled trial to evaluate the efficacy of antihistamine premedication and infusion prolongation in prevention of hypersensitivity reaction to oxaliplatin) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.สืบพงศ์ จนสารวิมล

ที่มา: ปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reaction; HSR) จากการให้ยาอ็อกซาลิฟลาตินพบได้บ่อย และมีอุบัติการณ์สูงมากขึ้นในรอบการให้ยาที่เพิ่มมากขึ้น และพบว่าในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่รุนแรงอาจมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดและส่งผลกระทบต่อผลการรักษาได้ ผู้วิจัยจึงทดสอบประสิทธิภาพของการให้ยาด้านฮีสตามีนและการยืดระยะเวลาในการให้ยาอ็อกซาลิฟลาตินในการป้องกันปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่เกิดจากยาอ็อกซาลิฟลาติน

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบสุ่ม, วิธีอำพรางผู้เข้าร่วมวิจัย, เปิดเผยแพร่ยา (open-label) ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังทางเดินอาหารที่ไม่เคยมีประวัติปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินมาก่อน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกจะถูกสุ่ม แบบ 1:1 เพื่อเข้ากลุ่มได้รับยาด้านฮีสตามีนก่อนให้ยาอ็อกซาลิฟลาตินร่วมกับการบริหารยาอ็อกซาลิฟลาตินเพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง หรือเข้ากลุ่มที่ได้รับยาก่อนให้ยาเคมีบำบัด (premedication) แบบมาตรฐานและบริหารยาอ็อกซาลิฟลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมง โดยการสุ่มทำในรอบที่ 5 และ 7 ของสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาอ็อกซาลิฟลาตินที่บริหารยาทุก 3 สัปดาห์และ 2 สัปดาห์ตามลำดับ ตัวชี้วัดหลักของการศึกษา (Primary endpoint) คืออุบัติการณ์ของเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

ผลการศึกษา: ตั้งแต่เดือน 1 กรกฎาคม 2563 ถึง 21 มีนาคม 2564 ผู้ป่วยทั้งหมด 160 รายได้รับการสุ่ม (กลุ่มละ 80 คนเท่ากันทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม) มีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดครบรอบการรักษาที่วางแผนไว้ในกลุ่มทดลอง 74 คน (92.5%) และในกลุ่มควบคุม 76 คน (95%) พบว่าเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินในผู้ป่วย 1 คน (1.4%)ในกลุ่มทดลอง และ 10 คน(13.2%) ในกลุ่มควบคุม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.009$) และมีผู้ป่วย 6 คน ที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินมากกว่าเกรด 1 ในกลุ่มควบคุม แต่ไม่พบในกลุ่มทดลอง นอกจากนี้ อาการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินของผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง เป็นปฏิกิริยาทางผิวหนัง (ผื่นแดงระดับ 1) และอาการใจสั่นระดับ 1 และไม่มีอาการผิดปกติทางระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร หรือปฏิกิริยาแพ้รุนแรง (anaphylaxis)

สรุปผล: ในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านฮีสตามีนเพิ่มเติมร่วมกับบริหารยาอ็อกซาลิฟลาตินให้ยาวนานขึ้นในช่วงครึ่งหลังของหลักสูตรการรักษาสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิฟลาติน

สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิติ
ปีการศึกษา	2563	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6270030030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: : OXALIPLATIN/ HYPERSENSITIVITY REACTION (HSR)/ COLORECTAL CANCER/
PREVENTION

Chalita Lagampan : An open-label randomized controlled trial to evaluate the efficacy of antihistamine premedication and infusion prolongation in prevention of hypersensitivity reaction to oxaliplatin. Advisor: Asst. Prof. SUEBPONG TANASANVIMON, M.D.

Background: Hypersensitivity reaction (HSR) is a common toxicity in patients receiving repeated oxaliplatin. Oxaliplatin induced HSR could be severe and results in treatment discontinuation.

Objectives: To evaluate the efficacy of anti-histamine premedication and infusion prolongation in prevention of oxaliplatin induced HSR.

Material and Methods: We conducted a prospective, single center, open-label, randomized controlled trial comparing the standard premedication and 2-hour infusion protocol to the additional antihistamine premedication, intravenous chlorpheniramine, and 3-hour infusion protocol. The randomization was done at 5th and 7th cycles of 3-week and 2-week oxaliplatin based regimens, respectively. The primary endpoint was the incidence of HSR.

Results: From July 2020 to March 2021, A total of 160 patients underwent randomization (80 patients in both intervention group and control group). Seventy-four (92.5%) and seventy-six (95%) patients in the intervention group and the control group, respectively, had completed all planned treatment cycles. HSRs occurred in 1 (1.4 %) and 10 (13.2%) patients in intervention and control groups, respectively, (p=0.009). There were 6 (7.8%) patients with more than grade 1 HSRs in control groups, but none in intervention group. In the intervention arm, one patient experienced a cutaneous reaction (grade 1 erythema) and grade 1 palpitation. None of the patients in intervention arm developed respiratory symptoms, gastrointestinal symptoms, or anaphylaxis.

Conclusion: Additional antihistamine premedication and infusion prolongation started in 2nd half of treatment course can reduced HSR incidence in patients receiving oxaliplatin.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี โดยเฉพาะ ผศ.นายแพทย์สีบพงศ์ ธารสารวิมล อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย ตั้งแต่เริ่มต้นแนวคิด วางโครงสร้างงานวิจัย การวิเคราะห์ และสรุปผลในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้โอกาส และให้การสนับสนุนในการทำวิจัยมาโดยตลอด

ขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ในหน่วยมะเร็งวิทยา และพยาบาลทุกท่านที่ห่อผู้ป่วยใน ชั้น 20A2 และ day care ว่องวานิช ชั้น 4 ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล ทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณมารดา รองศาสตราจารย์ ดร.สุนีย์ ละกะปັນ ที่ให้ข้อเสนอแนะ ความคิดเห็น ให้คำปรึกษาเรื่องการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ขอบคุณบิดาและทุกการสนับสนุนดูแลที่ทำให้งานวิจัยประสบความสำเร็จ ขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต๋อยอด สาขามะเร็งวิทยาที่ช่วยรวบรวมเก็บข้อมูลผู้ป่วย และขอบคุณอาสาสมัครและญาติของอาสาสมัครทุกท่าน ที่ให้ข้อมูลต่างๆ สำหรับงานวิจัยทำให้งานวิจัยสามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ชลิตา ละกะปັນ

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research question).....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	3
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	4
1.5 กรอบความคิดในงานวิจัย (Conceptual framework)	4
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	4
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	5
1.8 รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	7
1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ.....	7
1.10 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration).....	9
1.10.1 หลักในการเคารพในส่วนบุคคล (Respect for person).....	9
1.10.2 หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)	9

1.10.3 หลักความยุติธรรม(justice).....	9
บทที่ 2	11
ปรีทัศน์วรรณกรรม.....	11
บทที่ 3	18
วิธีดำเนินการวิจัย	18
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)	18
3.1.1 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria).....	18
3.1.2 เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	18
3.1.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)	19
3.1.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)	19
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย	21
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	23
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	23
3.5 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)....	24
3.6 งบประมาณ (Budget)	25
บทที่ 4	26
ผลการศึกษา	26
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristic)	26
4.2 ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ (Efficacy analysis).....	29
4.2.1 อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาติน.....	29
4.2.2 ระดับความรุนแรงตาม CTCAE แจกแจงตามระบบ	30
4.2.3 จำนวนรอบ (cycle) การให้ยาที่เริ่มมีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาติน	31
4.2.4 ตัวอย่างผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน	36

บทที่ 5	38
อภิปรายผลการศึกษา.....	38
บทที่ 6	42
สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ.....	42
6.1 ข้อเสนอสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย.....	42
6.2 ข้อเสนอแนะ	42
บรรณานุกรม.....	43
ประวัติผู้เขียน.....	61



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงสถิติจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเฉลี่ยที่ได้รับยาออกซาลิฟลาตินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (เก็บข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2555 ถึง เดือนตุลาคม พ.ศ. 2562).....	2
ตารางที่ 2 แสดงอาการปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบภูมิไวเกินแจกแจงตามระบบ	6
ตารางที่ 3 แสดงความรุนแรงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิฟลาติน โดยแบ่งตามระดับต่างๆ ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.....	6
ตารางที่ 4 ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale).....	7
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลการศึกษาวิจัยย้อนหลังอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิฟลาตินในหลายประเทศทั่วโลก	16
ตารางที่ 6 แสดงแผนการปฏิบัติงาน.....	24
ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร	28
ตารางที่ 8 แสดงปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินในผู้ป่วยทั้งหมด (Intention to treat population)	30
ตารางที่ 9 แสดงปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบ (Per-protocol population)	30
ตารางที่ 10 แสดงปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินแจกแจงตามระบบ	31
ตารางที่ 11 จำนวนรอบการให้ยาและเวลาที่เริ่มมีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิฟลาติน	31
ตารางที่ 12 สรุปการจัดการหลังเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน.....	32
ตารางที่ 13 ข้อมูลผู้ป่วยที่แพ้ยา Oxaliplatin จำนวน 11 ราย	32
ตารางที่ 14 แสดง Exposure-Adjusted Incidence Rate	34

ตารางที่ 15 แสดง Incidence of Oxaliplatin hypersensitivity per patient visit.....	35
ตารางที่ 16 แสดงค่า mean cumulative dose of Oxaliplatin ในผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาและ ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินแจกแจงแต่ละกลุ่มการศึกษา	36
ตารางที่ 17 แสดงข้อมูลรูปแบบและรายละเอียดของการศึกษาย้อนหลังและการศึกษาวิจัยนี้	40



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาอ็อกซาลิพลาติน (Oxaliplatin).....	11
รูปภาพที่ 2 การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน	14
รูปภาพที่ 3 แสดงตัวอย่าง Localized faint erythematous and edematous patches on both palms.....	37
รูปภาพที่ 4 แสดงตัวอย่าง Generalized erythematous and edematous patches on torso and extremitie	37



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) เป็นยาเคมีบำบัดที่ได้รับการพัฒนามาเป็นรุ่นที่สาม (3rd generation) ในกลุ่มยาแพลตตินัม (Platinum agent) ข้อบ่งชี้หลักในการใช้ยาออกซาลิพลาตินส่วนใหญ่ใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหาร ซึ่งปัจจุบันสูตรยาที่ประกอบด้วยยาออกซาลิพลาตินร่วมกับยาฟลูออโรราซิล (Fluorouracil) เช่น สูตรยาโฟลฟอกซ์ (FOLFOX), สูตรยาโฟลฟิรินอกซ์ (FOLFIRINOX)/โฟลฟอกซิรี (FOLFIRI) หรือสูตรยาเคปอกซ์ (CAPOX) เป็นสูตรยามาตรฐานหลักในการรักษามะเร็งทางเดินอาหารหลายชนิดทั้งมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (colorectal cancer) มะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) มะเร็งตับอ่อน (pancreatic cancer) และมะเร็งท่อน้ำดี (biliary tract cancer) ซึ่งมีข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่าการใช้ยาออกซาลิพลาตินรวมอยู่ในสูตรยาเคมีบำบัดนั้น สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1-9)

ปัจจุบันพบว่า มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน (Hypersensitive reaction) จากการใช้ยาออกซาลิพลาตินในหลายการศึกษา (10-13) โดยพบอุบัติการณ์ตั้งแต่ 12-25% และอุบัติการณ์พบบ่อยขึ้นตามจำนวนรอบ (cycle) ของยาออกซาลิพลาตินที่เพิ่มมากขึ้น จากรายงานการศึกษาวิจัย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอุบัติการณ์ประมาณ 10-20% เป็นปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินในความรุนแรงปานกลางระดับ 1-2 ตามเกณฑ์อาการไม่พึงประสงค์ที่แบ่งตามระดับความรุนแรง (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) และเกิดความรุนแรง CTCAE ระดับ 3-4 ประมาณ 1.6% และพบความรุนแรงระดับเสียชีวิตประมาณ 1% (14, 15) ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งหากมีการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินที่รุนแรง อาจมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดและหยุดการใช้ยาออกซาลิพลาติน ซึ่งทำให้ผู้ป่วยอาจเสียโอกาสในการได้รับยาออกซาลิพลาตินนี้และอาจมีผลตอบสนองต่อการรักษาที่น้อยลง

ในหลายการศึกษา มีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับโอกาสของการเกิดอาการแพ้ดังกล่าว พบว่าการแพ้แบบภูมิไวเกินของยาออกซาลิพลาตินสัมพันธ์กับจำนวนรอบ (cycle) ของการให้ยาออกซาลิพลาตินที่เพิ่มมากขึ้น (10, 12, 16, 17) โดยมีแนวโน้มว่าจะเกิดในช่วงรอบการให้ยาที่ 7-9 ของสูตรยาโฟลฟอกซ์ที่ให้ทั้งหมด 12 รอบแต่อาจพบในรอบการให้ยาที่เร็วขึ้น กล่าวคือ ในช่วงประมาณรอบการให้ยาที่ 3 ของผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินมาก่อนแล้ว (14) นอกจากนี้ มีหลายการศึกษาพยายามหาปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

เช่น เพศ ค่าผลเลือดแอลดีเอช (LDH) แต่ข้อมูลจากหลายการศึกษานั้นยังไม่มีผลสอดคล้องกัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพื่อหาวิธีป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน เช่น มีการเพิ่มยาต้านฮิสตามีนหรือยาเสตีรอยด์ให้ในการให้ยา (premedication) ก่อนการบริหารยาอ็อกซาลิพลาติน ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective studies) หรือการศึกษาไปข้างหน้าแบบแขนเดียวไม่มีการสุ่ม (single-arm prospective, phase II studies) และในปัจจุบัน ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนว่าวิธีการใดมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

จากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดซึ่งมีตัวยาอ็อกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาอ็อกซาลิพลาตินในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด จำนวนประมาณ 100-120 คนต่อปี และมีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากการได้รับยาอ็อกซาลิพลาติน จำนวนประมาณ 25-30 คนต่อปี (ผู้ป่วยในจำนวนประมาณ 6-10 คนต่อปี ผู้ป่วยนอกจำนวนประมาณ 18-20 คนต่อปี) และมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะลุกลามที่ได้รับยาอ็อกซาลิพลาติน จำนวนประมาณ 130-150 คนต่อปี มีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากการได้รับยาอ็อกซาลิพลาติน จำนวนประมาณ 30-40 คนต่อปี (ผู้ป่วยในจำนวนประมาณ 8-10 คนต่อปี ผู้ป่วยนอก จำนวนประมาณ 25-30 คนต่อปี) ซึ่งคิดเป็นอุบัติการณ์เฉลี่ยของการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ประมาณ 23 -25 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่พบได้บ่อย ดังนั้น หากสามารถป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะได้รับยาอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือด จะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงน้อยลงและสามารถใช้ยาอ็อกซาลิพลาตินในการรักษามะเร็งต่อไปได้จนครบกำหนดการรักษา

ตารางที่ 1 แสดงสถิติจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเฉลี่ยที่ได้รับยาอ็อกซาลิพลาตินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (เก็บข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2555 ถึง เดือนตุลาคม พ.ศ. 2562)

	จำนวนผู้ป่วย (คน : ปี)	ประเภทของผู้ป่วย		อุบัติการณ์การเกิดเฉลี่ย
		ผู้ป่วยใน (คน : ปี)	ผู้ป่วยนอก (คน : ปี)	
การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด	100 - 120	6 - 10	18 - 20	25%
การรักษาในระยะลุกลามหรือโรคกลับมาเป็นซ้ำ	130 - 150	8 - 10	25 - 30	23 - 26%

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

การให้ยาต้านฮิสตามีนร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินที่ช้าลง สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาตินใช่หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

-

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาติน ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร โดยเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาตินร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดเพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง กับกลุ่มที่ให้ยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัด (premedication) ตามมาตรฐาน (ไม่มียาต้านฮิสตามีน) ก่อนให้ยาออกซาลิพลาตินร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดในระยะเวลาตามปกติ 2 ชั่วโมง

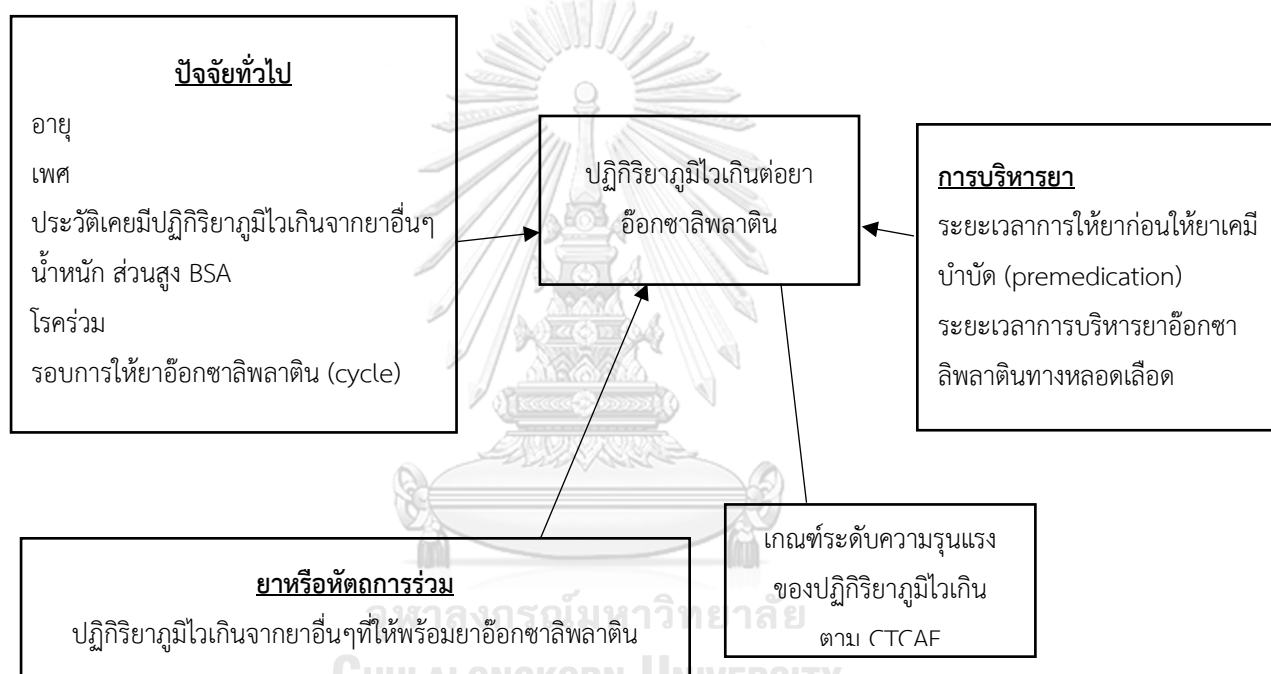
วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับคะแนนความรุนแรงตาม CTCAE และเปรียบเทียบจำนวนรอบ (cycle) การให้ยาที่เริ่มมีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาติน ของการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาติน ในกลุ่มที่ได้รับยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาตินร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดเพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง กับกลุ่มที่ให้ยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน (ไม่มียาต้านฮิสตามีน) ก่อนให้ยาออกซาลิพลาตินร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดในระยะเวลาตามปกติ 2 ชั่วโมง

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การให้ยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาตินร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินในระยะเวลา 3 ชั่วโมง สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารที่ได้รับยาออกซาลิพลาติน เมื่อเทียบกับการไม่ได้ให้ยาต้านฮิสตามีนก่อน และบริหารยาออกซาลิพลาตินในระยะเวลา 2 ชั่วโมงตามปกติ

1.5 กรอบความคิดในงานวิจัย (Conceptual framework)



แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้ป่วยหญิงและชาย ที่อายุต่างๆ มีโอกาสแพ้เท่าๆกัน
 ผู้ป่วยเมื่อได้รับคำแนะนำ จะไม่รับประทานวิตามินหรืออาหารเสริมใหม่ ในช่วงที่อยู่ในระยะ
 โครงการศึกษาวิจัย

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1. สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาอ็อกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบ ได้แก่

1.) สูตรโฟลฟอกซ์ (FOLFOX) คือ สูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยตัวยาฟลูโอยูเรซิล (5-fluorouracil), ลิวโคโวริน (Leucovorin), และอ็อกซาลิพลาติน ซึ่งบริหารยาหลอดเลือดดำทั้งหมด โดยมีรอบการรักษาทุก 2 สัปดาห์ ให้ทั้งหมด 12 รอบ (ระยะเวลาทั้งหมด 6 เดือน) ตามมาตรฐานของการรักษาอ็อกซาลิพลาตินจะให้ปริมาณ $85\text{mg}/\text{m}^2$ ผสมใน D5W 200 ml ทางเส้นเลือดผ่านเครื่อง infusion pump ในระยะเวลา 2 ชั่วโมง โดยให้ในวันแรกของรอบการให้ยาเคมีบำบัด (ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX ให้แบบผู้ป่วยใน ระยะเวลาการให้ยาทั้งหมด 2 คืน 3 วัน)

2.) สูตรเคปอออกซ์ (CAPOX) คือ สูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบไปด้วยยาเคปไซตาบิน (Capecitabine) เป็นยาในรูปแบบรับประทาน โดยจะรับประทานสองครั้งต่อวันติดต่อกันสองสัปดาห์ และยาอ็อกซาลิพลาติน ซึ่งยาอ็อกซาลิพลาตินบริหารยาทางหลอดเลือดดำทุกสามสัปดาห์ โดยมีรอบการรักษาทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ทั้งหมด 8 รอบ (ระยะเวลาทั้งหมด 6 เดือน) ตามมาตรฐานของการรักษาอ็อกซาลิพลาติน จะให้ปริมาณ $130\text{mg}/\text{m}^2$ ผสมใน D5W 250 ml ทางเส้นเลือดผ่านเครื่อง infusion pump ในระยะเวลา 2 ชั่วโมง โดยให้ในวันแรกของรอบการให้ยาเคมีบำบัด

3.) สูตรโฟลฟอกซิรี/โฟลฟอริโนกซ์ (FOLFOXIRI/FOLFIRINOX) คือ สูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยตัวยาฟลูโอยูเรซิล (5-fluorouracil), ลิวโคโวริน (Leucovorin), อ็อกซาลิพลาติน Irinotecan (ไอรีโนทีแคน) ซึ่งบริหารยาหลอดเลือดดำทั้งหมด โดยมีรอบการรักษาทุก 2 สัปดาห์ ให้ทั้งหมด 12 รอบ (ระยะเวลาทั้งหมด 6 เดือน) ตามมาตรฐานของการรักษาอ็อกซาลิพลาตินจะให้ปริมาณ $85\text{mg}/\text{m}^2$ ผสมใน D5W 200 ml ทางเส้นเลือดผ่านเครื่อง infusion pump ในระยะเวลา 2 ชั่วโมง โดยให้ในวันแรกของรอบการให้ยาเคมีบำบัด (ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOXIRI/FOLFIRINOX ให้แบบผู้ป่วยใน ระยะเวลาการให้ยาทั้งหมด 2 คืน 3 วัน)

2. การให้ยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาในระยะลุกลาม หรือกลับมาเป็นซ้ำ จะมีการประเมินการตอบสนอง ทุก 2-3 เดือน เพื่อดูการตอบสนองของยาเคมีบำบัด หากมีการตอบสนองที่ดี คือก้อนมะเร็งมีขนาดไม่โตขึ้น หรือไม่มีรอยโรคใหม่ จะมีการให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด 6 เดือน

3. การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินขณะได้รับยาทางเส้นเลือด (Oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction) คือ การแสดงอาการทั้งทางด้านผิวหนัง ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท หรือเกิดภาวะการแพ้รุนแรงจนมีผลต่อความดันโลหิต (Anaphylaxis shock) อย่างใดอย่างหนึ่ง ในขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัดอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือด ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงอาการปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบภูมิไวเกินแจกแจงตามระบบ

อุณหภูมิร่างกาย	อุณหภูมิ > 38 เซลเซียส (โดยไม่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ) / ภาวะหนาวสั่นขณะให้ยาเคมีบำบัด (shivering)
ผิวหนัง	ผื่นลมพิษ (Urticarial rash) / อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) / flushing
ระบบทางเดินหายใจ	หายใจเสียงวี๊ด (Wheezing) / เหนื่อย (dyspnea)
ระบบไหลเวียนโลหิต	ใจสั่น (Palpitation) / หัวใจเต้นเร็วเกิน 100 ครั้งต่อนาที (tachycardia) / ความดันต่ำ(hypotension)
ระบบทางเดินอาหาร	อาการปวดมวนท้อง (Cramping) / ท้องเสียถ่ายเหลว (diarrhea)
ระบบประสาท	อาการเวียนศีรษะ (Dizziness) / หมดสติ (loss of consciousness)

ตารางที่ 3 แสดงความรุนแรงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน โดยแบ่งตามระดับต่างๆ ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0

ปฏิกิริยา	ระดับความรุนแรง (grade)				
	1	2	3	4	5
Allergic reaction (hypersensitivity reaction)	- หน้าแดง หรือมี ผื่น ชั่วคราว - มีไข้จากยา <38 C ไม่ ต้องการ รักษา เพิ่มเติม	ต้องหยุดให้ยาหรือ ต้องการการรักษา เพื่อบรรเทาอาการ เช่น การให้ยา antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluid โดยได้รับ การรักษา 24 ชั่วโมง อาการจึงดีขึ้น	มีอาการนานแม้จะให้ยา บรรเทาอาการ หรือหยุด ยา แต่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น มีอาการรุนแรงขึ้น เรื่อย ๆ จนต้องเข้ารับ การรักษา จากภาวะแทรกซ้อนที่ เกิดขึ้น เช่น ไตสูญเสียหน้าที่ ปอดมีการติดเชื้อ	ต้องได้รับการ รักษา ฉุกเฉินจาก อาการ รุนแรงที่อาจ ถึงแก่ชีวิต	เสียชีวิต

ตารางที่ 4 ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale)

ระดับ สมรรถภาพ	ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน
0	ความสามารถปกติ ออกแรงทำงานได้โดยไม่มีข้อจำกัด
1	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมากได้ แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ
2	สามารถเคลื่อนไหวและช่วยเหลือตัวเองในชีวิตประจำวันได้ปกติ แต่ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
3	สามารถช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วน ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
4	ไร้สมรรถภาพ ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา
5	เสียชีวิต

1.8 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงทดลอง (Clinical trial) ลักษณะ Therapeutic trial เป็น Open-Label, Randomized Controlled Trial

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างย่อ

1. เก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด หรือผู้ป่วยระยะลุกลาม ด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาอ็อกซาลิพลาตินตามแผนการรักษาปกติ (ผู้ป่วยระยะลุกลามจะต้องมีแผนการรักษาในสูตรเดิมต่ออีกมากกว่าหรือเท่ากับ 4 รอบการให้ยา) เมื่อเข้าสู่รอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาฟลฟอกซ์ หรือฟลฟอกซิรี/ฟลฟอรินอกซ์ และรอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยาเคปอออกซ์ ผู้ป่วยจะได้รับเอกสารเกี่ยวกับข้อมูลโครงการวิจัยเพื่อพิจารณาเข้าร่วมโครงการตามความสมัครใจ ผู้ทำการวิจัยจะชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

2. ชักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล อันได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการแพ้ยาก่อนหน้านี้

3. ทบทวนประวัติการรักษาจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นสำหรับการวิจัย ได้แก่ โรคประจำตัว และยาประจำตัวอื่นๆ ที่ผู้ป่วยรับประทานหรือต้องได้รับจากโรงพยาบาล

4. เมื่อได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย จะดำเนินการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยเทคนิค stratified block randomization (block of 4) จะ stratified ตามสูตรยาเคมีบำบัด (โพลฟอกซ์ หรือโพลฟอกซิรี/โพลฟอรินอกซ์ และ เคปออกซ์) และประเภทของการให้ยาเคมีบำบัด (การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด และการรักษาในระยะลุกลามหรือกลับมาเป็นซ้ำ) ผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่งจะได้รับยา คลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ปริมาณ 10 มิลลิกรัม 30 นาทีก่อนให้ยาอ็อกซาลิพลาติน ร่วมกับการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง ตั้งแต่รอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาโพลฟอกซ์หรือโพลฟอกซิรี/โพลฟอรินอกซ์ และตั้งแต่รอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยาเคปออกซ์ จนจบการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง จะได้รับยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัด (premedication) ตามมาตรฐานร่วมกับมีการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมงตามปกติ ผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าระวังสังเกตปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเท่าเทียมกันทั้งสองกลุ่ม

5. การสังเกตและเฝ้าระวังการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน จะเริ่มตั้งแต่การเริ่มให้ยาเคมีบำบัดอ็อกซาลิพลาตินจนยาอ็อกซาลิพลาตินหมด หากมีอาการแพ้เกิดขึ้น จะมีการจดบันทึกปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินตามระดับความรุนแรง โดยการเฝ้าสังเกตจะทำโดยพยาบาลประจำเวอร์ดเคมีบำบัดที่ตึกภูมิสิริ ชั้น 20 โซน A2 และ B และพยาบาลประจำแผนกให้ยาเคมีบำบัดที่ตึกอวอนิช ชั้น 4 ซึ่งเป็นพยาบาลเฉพาะทางเชี่ยวชาญการให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วย มีการเฝ้าระวังและจดบันทึกผลข้างเคียงจากการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยทุกรายอยู่เป็นประจำ และเมื่อเริ่มมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ทีมวิจัยจะมีการชี้แจงและเน้นย้ำความถูกต้องของการบันทึกข้อมูลของการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบ ภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินให้แก่พยาบาลเคมีบำบัดด้วย

6. การดูแลรักษาเมื่อมีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเกิดขึ้น ผู้วิจัยจะทำการยุติการศึกษาในผู้ป่วยรายนั้น และผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานแบบผู้ป่วยที่มีการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน กล่าวคือ มีการหยุดให้ยาเคมีบำบัด อ็อกซาลิพลาติน และมีการให้ยาด้านฮิสตามีน ยาเดกซาเมทาโซน การให้ออกซิเจน หรือสารน้ำตามระดับความรุนแรง และการเฝ้าสังเกตอาการและสัญญาณชีพตามการรักษามาตรฐาน ซึ่งรอบการให้ยาลดไป ผู้ป่วยจะได้รับยา premedication ก่อนการให้ยาเคมีบำบัด และการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินอย่างช้า (titration) ตามแบบการรักษามาตรฐานผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

7. หากผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ปริมาณ 10 มิลลิกรัม 30 นาทีก่อนให้ยาออกซาลิฟลาติน อาจเกิดผลข้างเคียงจากยาคลอร์เฟนิรามีน เช่น ผู้ป่วยอาจมีการง่วง หรืออาการปากแห้งจากการได้รับยา ในช่วงเวลาหลังได้รับยาได้ 4-6 ชั่วโมง ในช่วงระยะเวลา 4-6 ชั่วโมงนี้ห้ามขับขี่ยานพาหนะหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล หรืองานที่เสี่ยงต่อการพลัดตกจากที่สูง และควรดื่มน้ำปริมาณมากขึ้นในช่วงที่ให้ยาเพราะผลจากการได้รับยาอาจทำให้มีอาการปากแห้ง เสมหะชื้นได้

8. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน จะได้รับการบันทึกรายละเอียดของปริมาณยาออกซาลิฟลาตินที่ได้รับในแต่ละครั้ง จำนวนรอบการให้ยาที่ได้รับ รอบการให้ยาที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิฟลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด

1.10 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

1.10.1 หลักในการเคารพในส่วนบุคคล (Respect for person)

ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้เข้ารับการวิจัยทางผู้วิจัยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยอย่างครบถ้วนทั้งวิธีทางการวิจัย ผลข้างเคียงของยาและความปลอดภัยจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยคือผู้ป่วยสามารถเข้าหรือไม่เข้าร่วมงานวิจัยได้

1.10.2 หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ทางผู้วิจัยจะบอกถึงประโยชน์ที่จะได้รับคือ ทางผู้ได้รับการวิจัยอาจได้รับยาเนป้าที่นำมาใช้ในงานวิจัยหรือยาหลอกร่วมกับยาสูตรมาตรฐานซึ่งเป็นยาที่ใช้ทั่วไปในทางปฏิบัติและผ่านการรับรองจากองค์กรทางอาหารและยาทั่วโลก ซึ่งทางผู้วิจัยจะมีการแนะนำและให้ข้อมูลนี้หากมีความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น สามารถติดต่อผู้วิจัยได้ 24 ชั่วโมง และในเรื่องของการเก็บบันทึกข้อมูลจะรักษาเป็นความลับของผู้ป่วยจะไม่มีการบันทึกข้อมูลใด ๆ ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย

1.10.3 หลักความยุติธรรม(justice)

ทางผู้วิจัยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกอย่างชัดเจน ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับยาที่เกี่ยวข้องจะไม่ได้รับการเข้าร่วมในงานวิจัยและผู้วิจัยมีการสุ่มผู้ที่จะได้รับหรือไม่ได้รับยา อย่างเท่าเทียมกันรวมถึงจะไม่มีการเลือกปฏิบัติว่า ท่านได้รับยาวิจัยใดบ้าง ทั้งผู้ทำการวิจัย ผู้ป่วย และผู้ร่วมวิเคราะห์ผล ดังนั้น ผู้ป่วยทุกคนมีความเป็นไปได้อย่างเท่าเทียมที่จะได้หรือไม่ได้ยาวิจัยในครั้งนี้

1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

ไม่มี

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

ได้ทราบว่าการให้ยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาทิน ร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาทินเพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาทิน เทียบกับการไม่ให้ยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาทิน และบริหารยาออกซาลิพลาทินในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ตามปกติ

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

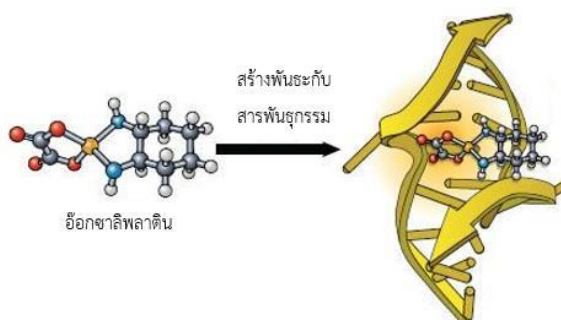
การวิจัยนี้จะมีการให้ยาคลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ปริมาณ 10 มิลลิกรัม ร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาทินที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง ตั้งแต่รอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาโพลฟอกซ์หรือโพลฟอกซิรี/โพลฟอรिनอกซ์ หรือรอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยาเคปออกซ์ จนจบการรักษา ซึ่งจำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วย ในช่วงรอบการให้ยาที่ 1-6 ของสูตรยาโพลฟอกซ์หรือโพลฟอกซิรี/โพลฟอรिनอกซ์ และรอบการให้ยาที่ 1-4 ของสูตรยาเคปออกซ์ เพื่อไม่ให้หลุดการสุ่ม (randomization) ในรอบการรักษาที่มีการเปลี่ยนการเพิ่มยาต้านฮิสตามีนร่วมกับ มีการบริหารยาออกซาลิพลาทินให้ช้าลงตามโปรโตคอล (Protocol) ของงานวิจัย จึงเน้นการประชาสัมพันธ์แก่แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่เข้าสู่งานวิจัย และทีมพยาบาลที่ดูแลให้ยาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้อง

บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review Literature)

อ็อกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) เป็นยาเคมีบำบัดประเภทแอลคิลเลตติ้งเอเจนท์ (Alkylating agents) อยู่ในกลุ่มแพลตินัม (Platinum derivative) ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งโดยสร้างพันธะกับสารพันธุกรรม (DNA) ซึ่งจะขัดขวางการสร้างสายพันธุกรรม (replication and transcription) ทำให้เซลล์ตายในที่สุด (รูปภาพที่ 1) ยาอ็อกซาลิพลาตินมีระยะเวลาการเสื่อมสลายประมาณ 392 ชั่วโมง อ็อกซาลิพลาตินเป็นยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ผสมในสารละลายน้ำตาลกลูโคส 5% 250 ถึง 500 มล. (mg) (50 มก./มล. (mg/ml) บริหารยาใน 2 ถึง 6 ชั่วโมง เพื่อให้ความเข้มข้นระหว่าง 0.20 มก./มล. ถึง 0.70 มก./มล. โดย ความเข้มข้นสูงสุดในการปฏิบัติทางคลินิกสำหรับขนาดยาอ็อกซาลิพลาติน 85 มก./ตร.ม.(mg/m²) คือ 0.70 มก./มล.(18)



รูปภาพที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาอ็อกซาลิพลาติน (Oxaliplatin)

อ็อกซาลิพลาตินจะใช้ร่วมกับยาฟลูออยูเรซิล (5-fluorouracil), ลิโคโวริน (Leucovorin) ข้อบ่งชี้หลักในการใช้อ็อกซาลิพลาตินคือผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ส่วนในมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีข้อมูลในการรักษา ได้แก่ มะเร็งรังไข่, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งตับอ่อน มะเร็งท่อน้ำดี เป็นต้น ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้านี้ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะลุกลาม พบว่าการใช้อ็อกซาลิพลาติน ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ทำให้เพิ่มอัตราตอบสนองยี่ระยะเวลาการดำเนินโรค และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ทำให้มีการใช้สูตรยาเคมีบำบัดที่มีอ็อกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบเพิ่มมากขึ้นอย่างแพร่หลาย มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของอ็อกซาลิพลาติน ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ซึ่งเมื่อใช้เป็นยาเคมีบำบัดสูตรแรกของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะลุกลามซึ่งพบว่า อัตราการตอบสนอง (Response rate) อยู่ในช่วงร้อยละ 32-64 และอัตราการควบคุมโรค (Disease control rate) ได้ถึงร้อยละ 95.6 รวมทั้งหากเป็นการรักษาซ้ำในสูตรยาเคมี

บำบัดที่สามหรือมากกว่า มีการศึกษาว่ายังมีอัตราการตอบสนอง (Response rate) อยู่ในช่วงร้อยละ 6-30 และอัตราการควบคุมโรค (Disease control rate) อยู่ในช่วงร้อยละ 39-73 (1, 8, 9, 19)

ดังนั้นเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและความคุมโรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง การนำยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินมาใช้ ทั้งในการรักษาเป็นสูตรแรก หรือสูตรหลัง จะสามารถยืดระยะปลอดโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ แต่เนื่องจากยาออกซาลิพลาตินมีผลข้างเคียงที่เกิดได้บ่อยๆ เช่น ปฏิกริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด (Oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction) หรืออาการชาสะสมที่ปลายประสาท (Peripheral neuropathy) ทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพนี้ถูกจำกัดมากขึ้น รายงานการเกิดปฏิกริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินส่วนใหญ่ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากการศึกษาวิจัยในหลายประเทศทั่วโลก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000-2017 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่เคยได้รับยาออกซาลิพลาตินมาก่อน หลังจากได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบจะเกิดปฏิกริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด ร้อยละ 12-25 ซึ่งแตกต่างกันตามสูตรยาเคมีบำบัดร่วมที่ได้รับและประวัติการได้รับยาออกซาลิพลาตินมาก่อนหรือไม่ โดยในผู้ที่ได้รับยาได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรกมีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 1.4-15 และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำพบอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 5-28 (10-13)

กลไกการเกิดการแพ้และการตอบสนองของร่างกายเกิดขึ้นโดย เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจน(Antigen) คือ สิ่งแปลกปลอมหรือสารที่ไม่มีอยู่ในร่างกาย เมื่อเข้าสู่ร่างกายสามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน กระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดี (Antibody) ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) สามารถแบ่งหมวดหมู่ได้ 2 ประเภท

1. แบ่งตามระยะเวลาการเกิดปฏิกริยาหลังได้รับแอนติเจน เป็น 2 ชนิด คือ ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินที่เกิดขึ้นทันที (Immediate hypersensitivity) และภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินที่มีอาการภายในเวลาเป็นนาที-ชั่วโมง (Delayed hypersensitivity)

2. แบ่งตามกลไกการเกิดพยาธิสภาพต่อเนื้อเยื่อ เป็น 4 ชนิด

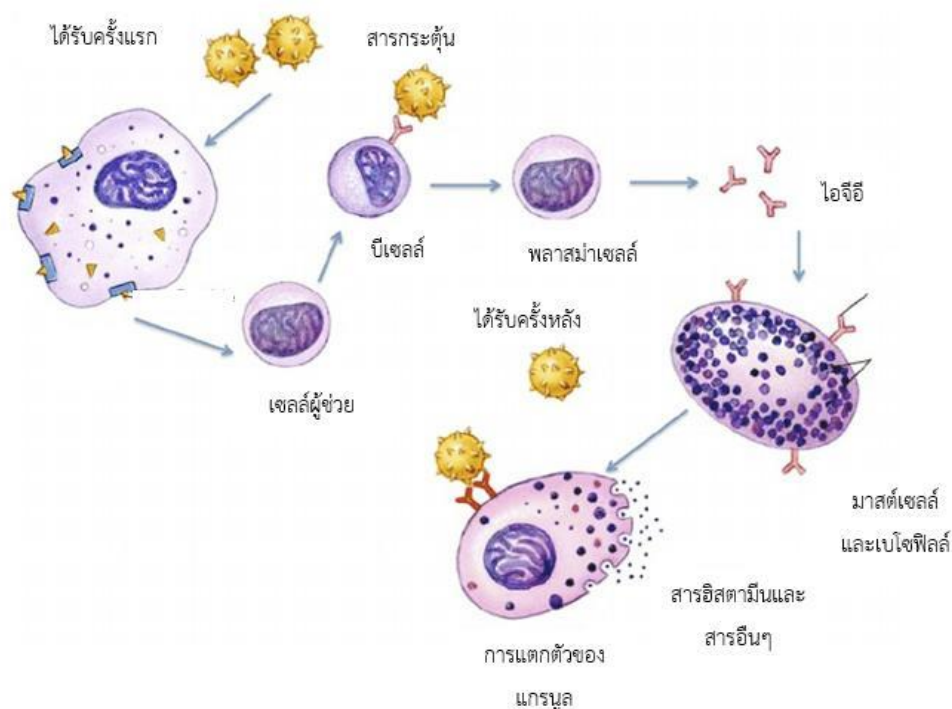
2.1 ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินแบบที่หนึ่ง (Type I), (Anaphylactic hypersensitivity)เกิดเร็วภายในเวลาเป็นนาทีหรือชั่วโมง แอนติเจนที่เป็นสาเหตุคือ สารที่อยู่ทั่วไปในธรรมชาติ เช่น ฝุ่น ขนสัตว์, โปรตีนต่างๆ เช่น สารพิษจากผึ้ง ต่อ แตน, ยา เช่น เพนนิซิลลิน จำแนกอาการได้เป็น 2 ประเภท คือ อาการเกิดกับอวัยวะหลายระบบพร้อมๆ กัน อาการเกิดอย่างเฉียบพลันและรุนแรง เช่น มีผื่น อาเจียน ถ่ายเหลว ความดันต่ำ หายใจลำบาก มีภาวะช็อค และเสียชีวิตได้ ส่วนอีก ประเภทคืออาการเกิดกับอวัยวะบางระบบเท่านั้น เช่น ลมพิษ โรคหืด ภูมิแพ้อากาศ

2.2 ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินแบบที่สอง (Type II), (Cytotoxic hypersensitivity) แอนติเจนที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้ เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของร่างกาย ซึ่งชนิดของแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นขึ้นมา จะมีความจำเพาะต่อแอนติเจนของผนังเซลล์ ทำงานร่วมกับโปรตีนบางชนิด ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ของร่างกาย

2.3 ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินแบบที่สาม (Type III), (Arthus type and immune complex hypersensitivity) แอนติเจนเป็นสารที่อยู่ในกระแสเลือด หรือส่วนที่เป็นน้ำของร่างกาย แอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นขึ้นมาเป็นชนิดที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนในกระแสเลือด ตัวทำลายจะละลายไปกับกระแสเลือด จะส่งผลกระทบต่ออวัยวะของร่างกาย เช่น ผนังเส้นเลือดของไต ผิวหนัง ปอด เป็นต้น

2.4 ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินแบบที่สี่ (Type IV), (Cell mediated or delayed hypersensitivity) ปฏิกริยาค่อยๆ เกิดขึ้นช้า และสูงสุดประมาณ 24- 72 ชั่วโมง แอนติเจนได้แก่สารและสิ่งแปลกปลอมต่างๆไป

ซึ่งกลไกการเกิดอาการแพ้จากอ้อกซาลิฟลาติน มีจากหลายการศึกษา และมีหลายสมมติฐานที่คาดว่าเป็นไปได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันแน่ชัดถึงสาเหตุการเกิด แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาอ้อกซาลิฟลาตินส่วนใหญ่จะเริ่มเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ้อกซาลิฟลาตินขณะบริหารยาทางเส้นเลือดในรอบหลังๆของการรักษา โดยจะไม่เกิดในรอบการรักษาครั้งแรกที่ยาอ้อกซาลิฟลาตินเข้าสู่ร่างกาย และส่วนมากผู้ป่วยจะมีอาการแสดงรวดเร็วและเกิดในระหว่างที่ได้รับเคมีบำบัดอยู่ ดังนั้นสมมติฐานที่เป็นไปได้จึงเชื่อว่าเข้าได้กับทฤษฎีของกลไกภาวะภูมิแพ้แบบที่หนึ่ง (Type 1 hypersensitivity reactions) ซึ่งเกิดผ่านกลไกระบบไอจีอี (IgE-mediated hypersensitivity) เมื่อร่างกายได้รับแอนติเจน (Antigen) ทำให้เกิดการกระตุ้นไอจีอี (IgE) หลังจากนั้นไอจีอีจึงไปกระตุ้น แมสต์เซลล์ (Mast cell) และเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล (Basophils) ทำให้เกิดการหลั่งแกรนูล (Granule) และไซโตไคน์ (Cytokine) ต่างๆ ออกมา นอกจากนั้นยังทำให้เกิดการรวมตัวของเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิล (Neutrophils) อีโอซิโนฟิล (Eosinophils) และแมสต์เซลล์ ทำให้เกิดการขยายตัวของเส้นเลือด เพิ่มการซึมผ่านสารน้ำของผนังหลอดเลือด และการทำลายพื้นผิวหนังชั้นนอก จากกลไกดังกล่าว จึงทำให้เกิดเป็นปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน จากการได้รับแอนติเจนซึ่งในที่นี้คือยาอ้อกซาลิฟลาติน (รูปภาพที่ 2)



รูปภาพที่ 2 การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งมีออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบ จะเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด ได้ถึง ร้อยละ 1.4 - 28 ซึ่งแตกต่างกันตามสูตรยาเคมีบำบัดร่วมที่ได้รับและประวัติการได้รับยาออกซาลิพลาตินมาก่อนหรือไม่ โดยในผู้ที่ได้รับยาได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรกมีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 1.4-15 แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำพบว่าอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 5-28 (14, 21-34) ดังแสดงในตารางที่ 6 แบบนี้ เรียกว่า ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) หรือภูมิแพ้ (Allergy)

จากข้อมูลการศึกษาวินิจฉัยย้อนหลัง (Retrospective analysis) ของ Maindrault-Goebel F และคณะ (20) ในประเทศฝรั่งเศส เป็นการศึกษาเพื่อแยกกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด ในช่วงระยะเวลา 5 ปี ซึ่งพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 76.2% ของประชากรในการศึกษาวินิจฉัย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 42 ราย แสดงปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน และผลการศึกษาเข้าได้กับแบบภาวะภูมิแพ้แบบที่หนึ่ง (Type 1 hypersensitivity reactions) จำนวน 39 ราย ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ใน 39 ราย แสดงอาการปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรงอย่างเฉียบพลัน (Anaphylaxis shock) ส่วนอีก 3 ราย แสดงอาการเข้าได้กับภาวะภูมิแพ้แบบที่สอง (Type 2 hypersensitivity reactions)

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยของ Kim BH และคณะ (21) ได้รายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาตินจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาออกซาลิพลาตินจำนวน 247 คน มีผู้ป่วยจำนวน 29 คน เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินคิดเป็น 11.7% (95% CI 7.7-15.8) มีความรุนแรงระดับ 3/4 เกิดขึ้น 1.6% โดยปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินมีความสัมพันธ์กับอายุเฉลี่ยน้อยกว่า (54.9 +/- 12.5 เทียบกับ 60.4 +/- 12.4 ปี ที่มีปฏิกิริยาการแพ้กับผู้ที่ไม่มี การแพ้ $p = 0.02$) เพศหญิง (17.2% ของเพศหญิงเทียบกับ 6.4% ของเพศชาย $p = 0.01$) และการใช้ยาออกซาลิพลาตินซ้ำ (23.9% ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการได้ยาออกซาลิพลาตินมาก่อน 9.1% ไม่เคยได้รับออกซาลิพลาตินมาก่อน $p = 0.01$)

Polyzos และคณะ (22) ได้ทำการศึกษาวิจัยย้อนหลัง และทำการวิเคราะห์ปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจาก ยาออกซาลิพลาตินโดยการตรวจสอบเวชระเบียนของผู้ป่วยจำนวน 1,224 ราย พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 308 คนที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่มแพลตินั่มมาก่อน มีอาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน โดยเกิดปฏิกิริยาขึ้นหลังจากรอบการให้ยาที่ 5 โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่จำนวนรอบการให้ยาที่ 9 (ช่วง 1-24) ปฏิกิริยาเหล่านี้มีอาการแตกต่างกัน พบปฏิกิริยาไม่รุนแรงเกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวน 195 ราย (63%) มีอาการคันและเกิดผื่นแดงบริเวณเล็ก ๆ ทั้งในระหว่างการรักษาหรือภายในชั่วโมงถัดไป และพบปฏิกิริยารุนแรงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวน 113 ราย (37%) ภายในไม่กี่นาที โดยจะแสดงอาการหน้าแดง ใบหน้าบวม แขนงหน้าอก หลอดลมหดตัวและการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต และพบว่า อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินนั้นสูงขึ้นตามจำนวนรอบการให้ยาเคมีบำบัดที่มากขึ้น

จากการศึกษาระยะที่สอง (Phase II) ของ Yoshida และคณะ (23) ในประเทศญี่ปุ่น ถึงการใช้ยาเดกซาเมทาโซน (Dexamethasone) เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน [aVOiD trial] โดยเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าจากหลายสถาบันแบบไม่มีการเปรียบเทียบ (Prospective, multicenter, open-label, single arm) ซึ่งได้ทำการศึกษาในช่วงเดือนมกราคม ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2556 มีผู้ป่วยจำนวน 73 รายเข้าร่วมการศึกษา ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดซีล็อกส์ หรือซีล็อกส์ร่วมกับเบวาซิซูแมบ (CAPOX or CAPOX plus bevacizumab) โดยให้ยาแก้อาเจียน พาลาโนซีตรอน และเดกซาเมทาโซน (Palonosetron 0.75 mg + dexamethasone 6.6 mg) ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษาพบว่า มีคนไข้จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.1) เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินระดับที่หนึ่ง (Grade 1) ในรอบการให้ยา (cycle) ที่ 5, 6 และ 7 ตามลำดับ ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินน้อยลงหลังจากให้เดกซาเมทาโซน เมื่ออ้างอิงจากอุบัติการณ์ในการศึกษาอื่นๆ

การศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบ (Retrospective cohort) ในประเทศญี่ปุ่นของ Kidera และคณะ(24) เพื่อศึกษาการให้ยาในการเตรียมผู้ป่วยก่อนเริ่มยาออกซาลิพลาติน มีการแบ่งกลุ่มประชากรที่ได้รับยาออกซาลิพลาตินออกเป็นสองกลุ่ม โดยในกลุ่มแรก ผู้เข้าร่วมจะได้รับยาเดกซามิทาโซนปริมาณ 8 มิลลิกรัม และ กรานิซีตรอนปริมาณ 3 มิลลิกรัมเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนตลอดทุกรอบการรักษา ส่วนกลุ่มที่สอง ในรอบการรักษาแรกที่ 1-5 ของสูตรยาโฟลฟอกซ์ (FOLFOX) ผู้เข้าร่วมทุกรายจะได้รับยาป้องกันทางเส้นเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ เดกซามิทาโซนปริมาณ 8 มิลลิกรัม ร่วมกับยากรานิซีตรอนปริมาณ 3 มิลลิกรัม เพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนเช่นเดียวกัน แต่ในรอบการรักษาที่ 6 เป็นต้นไป ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มนี้ จะได้รับยากุ่มแอนตี้ฮิสตามีนเพิ่มเติม ได้แก่ ไตเฟนไฮดรามีนปริมาณ 50 มิลลิกรัม แบบรับประทานและฟาโมทีดีนปริมาณ 20 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำรวมทั้งเพิ่มปริมาณเดกซามิทาโซนเป็น 20 มิลลิกรัม ในทุกรอบการรักษา พบว่า อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินน้อยลงเป็นร้อยละ 7 ในกลุ่มการศึกษาที่ 2 จากร้อยละ 20 ในกลุ่มที่หนึ่ง

การศึกษา Zhang และคณะ (25) เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังในประเทศจีน ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยจำนวน 775 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาติน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก ให้ยาออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดปกติทั้งหมด ภายใน 2 ชั่วโมง กลุ่มที่สอง ได้รับการให้ยาออกซาลิพลาตินช้าลง คือ ให้ยาหนึ่งในห้าของปริมาณยาทั้งหมด ทางกระแสเลือดภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะให้ยาที่เหลือใน 6 ชั่วโมง ผลจากการศึกษาพบว่า การให้ยาออกซาลิพลาตินช้าลง สามารถลดการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินได้ โดยลดเหลือ 3.4 เปอร์เซ็นต์ จาก 13.6 เปอร์เซ็นต์

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลการศึกษาวิจัยย้อนหลังอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในหลายประเทศทั่วโลก

การศึกษา	จำนวนประชากร (คน)	อุบัติการณ์ (ร้อยละ)
Brandi et al. (10)	124	13
Kim et al. (21)	272	11.7
Parel et al. (15)	191	8.8
Sui et al. (26)	180	15
Andre et al. (27)	2,246	10.6
De Gramont et al. (19)	210	1.9
Colucci et al. (9)	182	3
Kalofonos et al.(28)	142	1.4
Rothenberg et al. (29)	152	11
Díaz-Rubio et al.(30)	342	9

จากการศึกษาของแพทย์หญิงฐิติชกาญจน์ และคณะ (unpublished data) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา การแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยาออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือด หลังการให้ยาแอนตี้ฮิสตามีนในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาติน การศึกษาเป็นรูปแบบ Prospective cohort study โดยเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2562 โดยให้ยาป้องกันกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีนปริมาณ 10 มิลลิกรัม ร่วมกับรานิทิดีนปริมาณ 50 มิลลิกรัม เพิ่มเติมจากเดกซาเมทาโซนปริมาณ 10 มิลลิกรัม ก่อนให้ยาเคมีบำบัด 30 นาที เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด ปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาทางเส้นเลือด จะถูกสังเกตการณ์ในหุ้รอบการรักษาขณะที่ผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ในการวิจัย หากมีปฏิกิริยาการแพ้เกิดขึ้น จะ ถูกประเมินระดับความรุนแรง รวมทั้งการรักษาที่เกิดขึ้นจะถูกบันทึกข้อมูลไว้ และวิธีการรักษาต่อจากการเกิดปฏิกิริยานี้

จากผลการศึกษา มีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินร้อยละ 14.28 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นและข้อมูลย้อนหลังโดยอ้อม ซึ่ง พบร้อยละ 24-28 และข้อมูลย้อนหลังที่เก็บเพิ่มเติมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระยะเวลา 5 ปี ซึ่งพบร้อยละ 21.27 และไม่มีผลข้างเคียงหรืออันตรายจากการเพิ่มยากกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีนในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินนี้

ในปัจจุบันการให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอกในตึกอวอนิช ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีการริเริ่มการบริหารยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินให้ช้าลง คือเพิ่มระยะเวลาในการบริหารยาออกซาลิพลาตินในช่วงรอบการให้ยาที่ 4 ของสูตรยาเคมีบำบัดเคปออกซ์ (CAPOX) จากปกติ 2 ชั่วโมง เป็น 3 ชั่วโมง ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม ถึงเดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2561 (unpublished data) พบว่าเกิดอุบัติการณ์การแพ้แบบภูมิไวเกินร้อยละ 1.89 ซึ่งน้อยกว่าอุบัติการณ์เก่าที่เคยมีการเก็บข้อมูลและไม่พบการแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis) จึงนำมาสู่การเพิ่มระยะเวลาในการบริหารยาออกซาลิพลาตินจาก 2 ชั่วโมงเป็น 3 ชั่วโมง ในรอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาโพลฟอกซ์หรือโพลฟอกซ์ซีรี/โพลฟอรินอกซ์ และรอบการให้ยา 5 ของสูตรยาเคปออกซ์ ในการศึกษาวิจัยนี้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

3.1.1 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด หรือผู้ป่วยระยะลุกลาม ด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาอ็อกซาลิพลาตินตามแผนการรักษาปกติ และไม่เคยมีประวัติการแพ้ยาอ็อกซาลิพลาตินมาก่อน
2. ผ่านการรักษาจนถึงรอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาไฟลฟอกซ์ หรือรอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยาเคปออกซ์
3. ได้รับการรักษาโดยการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดในระยะเวลา 2 ชั่วโมงตามมาตรฐานการรักษาปกติ ในรอบการให้ยาที่ 1-6 ของสูตรยาไฟลฟอกซ์ หรือ รอบการให้ยาที่ 1-4 ของสูตรยาเคปออกซ์
4. หากเป็นผู้ป่วยระยะลุกลามหรือโรคกลับมาเป็นซ้ำ จะต้องมีการรักษาต่อในยาสูตรเดิมอีกมากกว่าหรือเท่ากับ 4 รอบการให้ยา
5. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale 0-2
7. มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งลำไส้
8. มีสติสัมปชัญญะครบถ้วน
9. สามารถลงนามให้ความยินยอมเพื่อเข้าร่วมงานวิจัย
10. มีค่าการทำงานของเม็ดเลือด ตับ ไต ในเกณฑ์ปกติ

3.1.2 เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. จำเป็นต้องรับประทานยากลอปเฟนิรามีน หรือยาต้านฮีสตามีนตัวอื่นเป็นประจำ หรือเป็นยารักษาโรคประจำตัว และไม่สามารถหยุดยาได้
2. มีประวัติภาวะแทรกซ้อนจากยากลอปเฟนิรามีน หรือแพ้ยากลอปเฟนิรามีน
3. มีประวัติมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย
4. มีการใช้ยาอื่นเพื่อรักษามะเร็งนอกเหนือจากในงานวิจัย

5. มีโรคปอดหรือโรคทางเดินหายใจระดับรุนแรง
6. มีการทำงานของหัวใจล้มเหลว การบีบตัวของหัวใจน้อยกว่าร้อยละ 50 (EF<50%)
7. จำเป็นต้องใช้ออกซิเจนในชีวิตประจำวัน
8. มีประวัติโรคทางภูมิคุ้มกันบกพร่อง
9. มีโรคประจำตัวทางเมตาบอลิกที่ไม่สามารถควบคุมได้ในความเห็นของแพทย์เจ้าของไข้
10. มีโรคทางจิต หรือหลงลืมขั้นรุนแรง
11. มีโรคทางสมองที่ควบคุมไม่ได้ เช่น brain metastases หรือ seizure disorder
12. อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

3.1.3 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

- ผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารในประเทศไทย ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินในการรักษาเสริมหลังผ่าตัดหรือในการรักษาในระยะลุกลามหรือโรคกลับมาเป็นซ้ำ

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

- ผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินในการรักษาเสริมหลังผ่าตัด หรือในการรักษาในระยะลุกลามหรือโรคกลับมาเป็นซ้ำ โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย จนครบ 12 เดือน

3.1.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร: หาความแตกต่างของค่าสัดส่วนตัวแปร 2 ตัว ที่เป็นอิสระต่อกัน (mean difference between two independent sample) ประชากร 2 กลุ่ม **คำนวณแบบสถิติ 2-Sided alpha** เพื่อคำนวณ primary end point ที่เป็นอุบัติการณ์การแพ้แบบภูมิไวเกิน

คำนวณอ้างอิงจากการศึกษาของการศึกษา Zhang และคณะ (25) เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังในประเทศจีน พบว่า การให้ยาออกซาลิพลาตินซ้ำลง สามารถลดการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินได้ โดยลดเหลือ 3.4 เปอร์เซ็นต์ จาก 13.6 เปอร์เซ็นต์ และการศึกษาของการศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบ (Retrospective cohort) ในประเทศญี่ปุ่นของ Kidera และคณะ(24) ในรอบการรักษาที่ 6 เป็นต้นไป ผู้ที่ได้รับยากลุ่มแอนตี้ฮิสตามีนเพิ่มเติม ได้แก่ ไดเฟนไฮดรามีนปริมาณ 50 มิลลิกรัม แบบรับประทาน และฟามิโอดีนปริมาณ 20 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำรวมทั้งเพิ่มปริมาณ

เดกซาเมทาโซนเป็น 20 มิลลิกรัม ในทุกรอบการรักษา อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินน้อยลงจากจากร้อยละ 20 เป็นร้อยละ 7

ทางผู้วิจัยจึงอ้างอิงข้อมูลในการศึกษาข้างต้น ร่วมกับการเก็บข้อมูลย้อนอัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อมาคำนวณค่า sample size ต่อไป ดังนั้น ในการศึกษานี้จึงใช้ค่าสถิติแทนค่าในสูตรดังนี้ โดยคาดว่าจะการให้ยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาติน ร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินเพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจาก 25% เป็น 8% เทียบกับการไม่ให้ยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาติน และบริหารยาออกซาลิพลาตินในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ตามปกติ

$$N_1 = \left\{ z_{1-\alpha/2} * \sqrt{\bar{p} * \bar{q} * \left(1 + \frac{1}{k}\right)} + z_{1-\beta} * \sqrt{p_1 * q_1 + \left(\frac{p_2 * q_2}{k}\right)} \right\}^2 / \Delta^2$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + kp_2}{1 + K}$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

$$N_1 = \left\{ 1.96 * \sqrt{0.165 * 0.835 * \left(1 + \frac{1}{1}\right)} + 0.84 * \sqrt{0.08 * 0.92 + \left(\frac{0.25 * 0.75}{1}\right)} \right\}^2 / 0.17^2$$

$$N_1 = 74$$

$$N_2 = K * N_1 = 74$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาโดย Kidera และคณะ(24)

$$P_1 (\text{outcome}|\text{treatment}) = 0.08$$

$$p_2 (\text{outcome}|\text{control}) = 0.250$$

$$\text{Ratio (control/treatment)} = 1.00$$

$$\text{2-Sided alpha } (\alpha) = 0.05$$

$$\text{Beta } (\beta) = 0.20$$

จะได้ค่า n ของแต่ละกลุ่ม = 74 คน คิดเป็นประชากรรวม 148 คน เป็นอย่างน้อย และเมื่อรวม drop out rate 10% จึงวางแผนในการศึกษาวิจัยจากประชากรทั้งหมด 160 คน

3.1.5 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

- ตัวแปรอิสระ คือ การให้ยาต้านฮีสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาติน และการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดในระยะเวลา 3 ชั่วโมง

- ตัวแปรตาม คือ อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน ในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดในทุกระดับอาการ

- ตัวแปรควบคุม คือ

1. ยาอื่นๆที่ให้พร้อมยาออกซาลิพลาติน
2. ยาที่ให้ก่อนให้ยาเคมีบำบัด (premedication)
3. ทีมพยาบาลผู้สังเกตการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน (พยาบาลประจำออร์ตเคมีบำบัดที่ตึกภูมิสิริ ชั้น 20 โซน A2 และ พยาบาลประจำแผนกให้ยาเคมีบำบัดที่ตึกอวสานิช ชั้น 4)
4. การสุ่มให้ยาตามกลุ่มทดลอง (ตั้งแต่วินิจฉัยให้ยาที่ 7 ของสูตรยาโพลฟอกซ์หรือโพลฟอกชิรี/โพลฟอรินอกซ์ และรอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยา เคปออกซ์ และหากเป็นผู้ป่วยระยะลุกลามหรือโรคกลับมาเป็นซ้ำ จะต้องมีการรักษาในการให้ยาสูตรเดิมต่ออีกมากกว่าหรือเท่ากับ 4 รอบการให้ยา)

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

1. เก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด หรือผู้ป่วยระยะลุกลาม ด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาออกซาลิพลาตินตามแผนการรักษาปกติ (ผู้ป่วยระยะลุกลามจะต้องมีการรักษาในสูตรเดิมต่ออีกมากกว่าหรือเท่ากับ 4 รอบการให้ยา) เมื่อเข้าสู่รอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาโพลฟอกซ์ และรอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยาเคปออกซ์ ผู้ป่วยจะได้รับเอกสารเกี่ยวกับข้อมูลโครงการวิจัยเพื่อพิจารณาเข้าร่วมโครงการตามความสมัครใจ ผู้ทำการวิจัยจะชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

2. ชักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล อันได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการแพ้ยาก่อนหน้านี้

3. ทบทวนประวัติการรักษาจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นสำหรับการวิจัย ได้แก่ โรคประจำตัว และยาประจำตัวอื่นๆ ที่ผู้ป่วยรับประทานหรือต้องได้รับจากโรงพยาบาล

4. เมื่อได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย จะดำเนินการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยเทคนิค stratified block randomization (block of 4) จะ stratified ตามสูตรยาเคมีบำบัด (โพลฟอกซ์หรือโพลฟอกชิรี/โพลฟอรินอกซ์และเคปออกซ์) เนื่องจากแต่ละสูตรยามีปริมาณยาออกซาลิพลาตินที่

ไม่เท่ากัน กล่าวคือ 85 mg/m² โดยให้ยาทุก 2 สัปดาห์ และ 130 mg/m² และ stratified ตามประเภทของการให้ยาเคมีบำบัด (การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด และการรักษาให้ยาทุก 3 สัปดาห์ตามลำดับ และ ในระยะลุกลามหรือกลับมาเป็นซ้ำ) เนื่องจากในระยะลุกลามหรือโรคลกลับมาเป็นซ้ำมีโอกาสได้รับยาในกลุ่มแพลทินัมมาก่อนและอาจมีความเสี่ยงจะเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่ไม่เท่ากัน ผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่งจะได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ปริมาณ 10 มิลลิกรัม 30 นาทีก่อนให้ยาออกซาลิพลาติน ร่วมกับการบริหารยา ออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง ตั้งแต่รอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาโพลฟอกซ์หรือโพลฟอกซิรี/โพลฟอรินอกซ์ และตั้งแต่วงรอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยาเคปอออกซ์ จนจบการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง จะได้รับยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัด (premedication) ตามแบบมาตรฐานร่วมกับมีการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือด ใน 2 ชั่วโมงตามปกติ โดยยา premedication ที่ได้ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มคือ ยาเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) 10 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด และยาออนแดนซิตรอน (ondansetron) 8 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด 30 นาทีเพื่อป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน ผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าระวังสังเกตปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเท่าเทียมกันทั้งสองกลุ่ม

5. การสังเกตและเฝ้าระวังการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน จะเริ่มตั้งแต่การเริ่มให้ยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินจนยาออกซาลิพลาตินหมด หากมีอาการแพ้เกิดขึ้น จะมีการจดบันทึกปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินตามระดับความรุนแรง โดยการเฝ้าสังเกตจะทำโดยพยาบาลประจำวอร์ดเคมีบำบัดที่ตึกภูมิสิริ ชั้น 20 โซน A2 และ B และพยาบาลประจำแผนกให้ยาเคมีบำบัดที่ตึกวอรวานิช ชั้น 4 ซึ่งเป็นพยาบาลเฉพาะทางเชี่ยวชาญการให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วย มีการเฝ้าระวังและจดบันทึกผลข้างเคียงจากการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยทุกรายอยู่เป็นประจำ และเมื่อเริ่มมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ทีมวิจัยจะมีการชี้แจงและเน้นย้ำความถูกต้องของการบันทึกข้อมูลของการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินให้แก่พยาบาลเคมีบำบัดด้วย

6. การดูแลรักษาเมื่อมีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเกิดขึ้น ผู้วิจัยจะทำการยุติการศึกษาในผู้ป่วยรายนั้น และผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานแบบผู้ป่วยที่มีการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน กล่าวคือ มีการหยุดให้ยาเคมีบำบัด ออกซาลิพลาติน และมีการให้ยาด้านฮิสตามีน ยาเดกซาเมทาโซน การให้ออกซิเจน หรือสารน้ำตามระดับความรุนแรง และการเฝ้าสังเกตอาการและสัญญาณชีพตามการรักษามาตรฐาน

ซึ่งรอบการให้ยาถัดไป ผู้ป่วยจะได้รับยา premedication ก่อนการให้ยาเคมีบำบัด และการบริหารยาออกซาลิพลาตินอย่างช้า (titration) ตามแบบการรักษามาตรฐานผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

7. หากผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ปริมาณ 10 มิลลิกรัม 30 นาทีก่อนให้ยาออกซาลิพลาติน อาจเกิดผลข้างเคียงจากยาคลอร์เฟนิรามีน เช่น ผู้ป่วยอาจมีการ

ง่วง หรืออาการปากแห้งจากการได้รับยา ในช่วงเวลาหลังได้รับยาได้ 4-6 ชั่วโมง ในช่วงระยะเวลา 4-6 ชั่วโมงนี้ห้ามขับขี้นานพาหนะหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล หรืองานที่เสี่ยงต่อการพลัดตกจากที่สูง และควรดื่มน้ำปริมาณมากขึ้นในช่วงที่ให้ยาเพราะผลจากการได้รับยาอาจทำให้มีอาการปากแห้งเสมหะขึ้นได้

8. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน จะได้รับการบันทึกรายละเอียดของปริมาณยาออกซาลิพลาตินที่ได้รับในแต่ละครั้ง จำนวนรอบการให้ยาที่ได้รับ รอบการให้ยาที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด

9. สรุปผลการวิจัย, วิจารณ์ผล และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย

10. โดยงานวิจัยขั้นตอนรวบรวมข้อมูลต้องดำเนินการหลังจากโครงการวิจัยได้รับ การรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ แล้ว

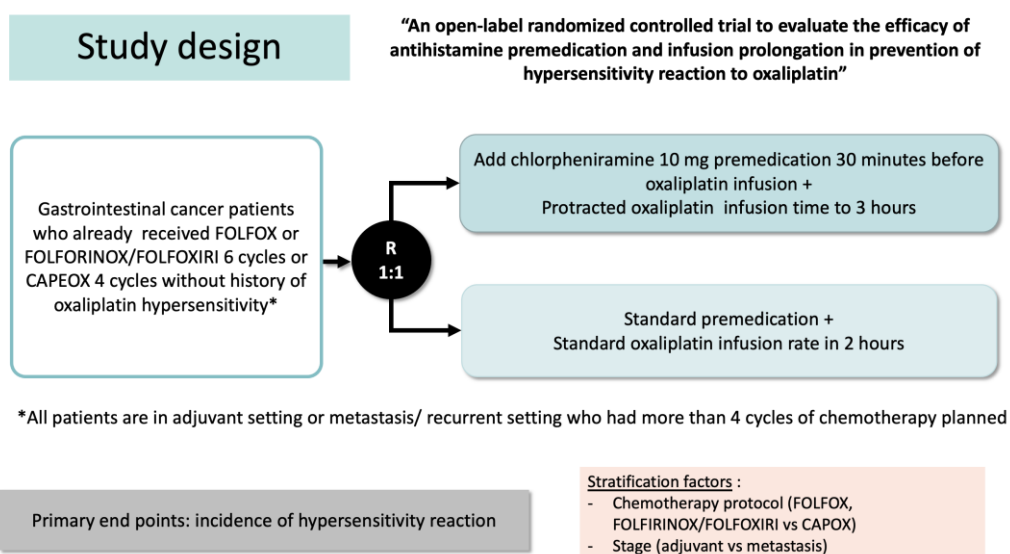
3.3 การรวบรวมข้อมูล

1. สถานที่เก็บข้อมูล: ตึกภูมิสิริชั้น 6 หน่วยโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ผู้วิจัยจะเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมผู้ป่วยที่จะเข้าโครงการวิจัย โดยจะอธิบาย ข้อมูลวิจัย, วิธีการปฏิบัติ, ประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจได้รับและบันทึกเอกสารขอความยินยอมภายในวันนั้น โดยผู้วิจัยเป็นผู้ตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญเข้าใจและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนลงนามเข้าร่วมการวิจัย
3. พยาบาลผู้ให้ยาเคมีบำบัดจะสังเกตอาการปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน และหากเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน ผู้วิจัยจะเป็นผู้บันทึกข้อมูลทั้งอาการ ระดับความรุนแรง การรักษาหลังเกิดปฏิกิริยาการแพ้ และเฝ้าระวังสังเกตและบันทึกอาการในการได้รับยาเคมีบำบัดรอบถัดไป
4. การรวบรวมข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัย กรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA.) ในการวิเคราะห์

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.4.1 นำเสนอข้อมูลเชิงคุณภาพใช้สถิติพรรณนา (Descriptive) แสดงค่าความถี่ (frequency) ร้อยละ (percentage) ของข้อมูล และข้อมูลเชิงปริมาณแสดงค่ามัธยฐาน (Median) ค่าเฉลี่ย (Mean) และค่าพิสัย (Range)

3.4.2 วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษา (efficacy analysis) ในกลุ่มที่ได้รับยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิพลาตินร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดเพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง กับกลุ่มที่ให้ยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัด (premedication) ตามมาตรฐาน (ไม่มียาต้านฮิสตามีน) ก่อนให้ยาออกซาลิพลาตินร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดในระยะเวลาตามปกติ 2 ชั่วโมง ใช้ Fisher exact test สำหรับข้อมูล 2x2 แสดงผลเป็น two-sided alpha กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ (significant) ที่ ≤ 0.05 ในการทดสอบสมมุติฐาน



แผนภูมิที่ 2 แสดงรูปแบบงานวิจัย

3.5 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)

ตารางที่ 6 แสดงแผนการปฏิบัติงาน

เดือน/ปี	พ.ศ. 2562			พ.ศ. 2563									พ.ศ. 2564					
	ตค.	พย.	ธค.	มค.	กพ.	มีค.	เมษ	พค.	มิย.	กค.	สค.	กย.	ตค.	พย.	ธค.	มค.	กพ.	มีค
การเตรียมงาน	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
รวบรวมข้อมูล										x*	x	x	x	x	x	x	x	x
วิเคราะห์ข้อมูล																	x	x
สรุปผล																	x	x
รายงานผล																		x

*เริ่มดำเนินการขั้นตอนรวบรวมข้อมูลหลังจากโครงการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยฯ แล้ว

3.6 งบประมาณ (Budget)

ดำเนินการขอทุนวิจัยจาก หน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 38,860 บาท

1. ค่ายา

ยาคลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine, CPM) ปริมาณ 10 มิลลิกรัม 30 บาท/ครั้ง x
4 – 6 ครั้ง/คน x 77 คน = 13,860 บาท

2. หมวดค่าวัสดุ

1. ค่าอุปกรณ์เจาะเลือด หลอดฉีดยา รวม 9,000 บาท

2. ค่าวัสดุสำนักงาน เช่น กระดาษ รวม 6,000 บาท

3. หมวดค่าใช้สอย

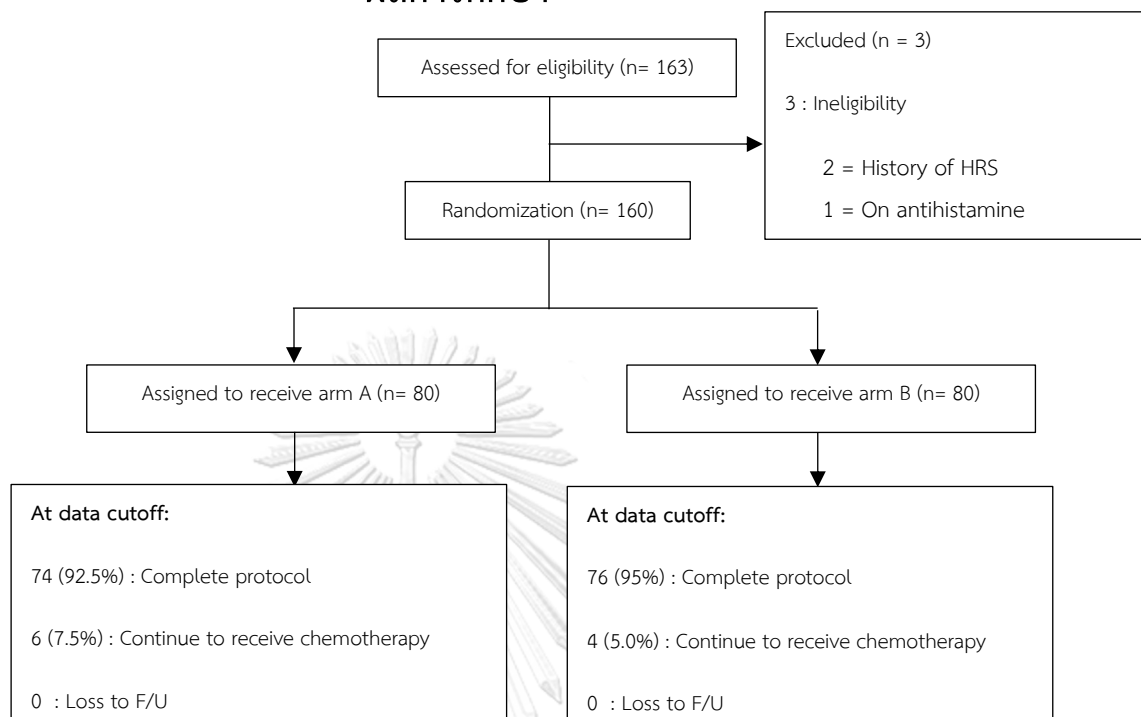
1. ค่าพิมพ์และค่าถ่ายเอกสาร รวม 5,000 บาท

2. ค่าจัดทำรายงาน รวม 5,000 บาท



บทที่ 4

ผลการศึกษา



แผนภูมิที่ 3 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristic)

จากผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทยตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พุทธศักราช 2563 จนถึง 21 มีนาคม พุทธศักราช 2564 มีผู้ป่วยทั้งหมด 160 คนที่ตรงกับเกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion criteria) และได้รับการสุ่มได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง (n=80) หรือได้รับยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัด (premedication) ตามแบบมาตรฐานร่วมกับมีการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมงตามปกติ (n = 80) ระหว่างการติดตามการรักษาไม่มีผู้ป่วยไม่ได้มารับการประเมินหลังจากเริ่มการรักษา หรือ ปฏิเสธการรักษา หรือขอออกจาก การวิจัย (Drop out/ loss to follow up/ withdraw consent) มีผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง 74 คน (92.5%) และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 76 คน (95%) ได้รับการรักษาครบรอบการรักษาที่วางแผนไว้ทั้งหมด และมีผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง 6 คน (7.5%) และ ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 4 คน (5%) อยู่ใน

ระหว่างการได้รับยาเคมีบำบัด ดังแผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยแสดงในแผนภูมิที่ 3

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัยดังแสดงในตารางที่ 7 โดยเปรียบเทียบในกลุ่มทดลองที่ได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน ร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง (n = 80) กับควบคุมที่ได้รับยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัดตามแบบมาตรฐานร่วมกับมีการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมง (n = 80) ผลที่ได้ดังนี้ ค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 62 ปี เทียบกับ 61 ปี, ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 49 คน (61.3%) เทียบกับ 47 คน (58.8%) ค่ามัธยฐานดัชนีมวลกาย (BMI) ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 22.8 กก./ตรม. เทียบกับ 22.6 กก./ตรม. ค่ามัธยฐานของค่าพื้นที่ผิวกาย (BSA) ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ 1.67 ตรม. เทียบกับ 1.63 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสภาวะร่างกายประเมินตามระดับสภาวะร่างกายของผู้ป่วย (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score) อยู่ในระดับที่ 0 หรือ 1 คิดเป็น 78 คน (97.5%) เทียบกับ 77 (96.3%) ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมตามลำดับ และผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีประวัติการแพ้ยารื่นนอกเหนือจากยาออกซาลิพลาติน 12 คน (15.0%) เทียบกับ 10 คน (12.5%) ในกลุ่มควบคุม

ข้อมูลพื้นฐานของชนิดเนื้องอกมะเร็งเป็นดังนี้ ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งลำไส้ (colon cancer) 45 คน (56.3%) เท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม, มะเร็งทวารหนัก (rectal cancer) 24 คน (30.0%) เทียบกับ 19 คน (23.8%), มะเร็งกระเพาะอาหาร 2 คน (2.5%) เทียบกับ 5 คน (6.3%), มะเร็งตับอ่อนและทางเดินน้ำดี 6 คน (7.5%) เทียบกับ 9 คน (11.3%) ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงร่วมด้วย 19 คนเท่ากัน (p-value = 1.00), ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดแบ่งตามสูตรที่ได้รับดังนี้ สูตรยาเคปออกซ์ (CAPOX) 48 (60%) เท่ากันทั้งสองกลุ่ม สูตรยาโฟลฟอกซ์ (FOLFOX) 28 คน (35.0%) เทียบกับ 25 คน (31.3%) หรือ หรือสูตรยาโฟลฟอรินอกซ์ (FOLFIRINOX) หรือ โฟลฟอกซิริ (FOLFOXIRI) 4 คน (5%) เทียบกับ 7 คน (8.8%) ผู้ป่วยเคยมีประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดที่อยู่ในกลุ่มแพลตินัม (platinum analog) มานานมากกว่า 1 ปี 10 คน (12.5%) เทียบกับ 6 คน (7.5%) เคยมีประวัติการได้รับยากลับแพลตินัมมานานน้อยกว่า 1 ปี 3 (3.8%) เทียบกับ 2 (2.5%)

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานประชากร

	Intervention group (N=80)	Controlled group (N=80)
Median age - yr. (range)	62 (28-79)	61 (38-89)
- Age < 65 - no. (%)	50 (62.5%)	50 (62.5%)
- Age ≥65 - no. (%)	30 (37.5%)	30 (37.5%)
Sex - no. (%)		
- Male	49 (61.3%)	47 (58.8%)
- Female	31 (38.8%)	33 (41.3%)
Median BMI - kg/m ² (range)	22.8 (13.5-38.8)	22.6 (15.1-33.9)
Median BSA - m ² (range)	1.67 (1.12-2.37)	1.63 (1.31-2.10)
ECOG - no. (%)		
- 0 -1	78 (97.5%)	77 (96.3%)
- 2	2 (2.5%)	3 (3.8%)
Comorbidities - no. (%)		
- Diabetes	13 (16.3%)	14 (17.5%)
- Hypertension	24 (30.0%)	24 (30.0%)
- Dyslipidemia	19 (23.8%)	19 (23.9%)
- Others	19 (23.8.2%)	24 (30.0%)
History of drug allergy - no. (%)	12 (15.0%)	10 (12.5%)
Diagnostic cancer - no. (%)		
- Colon	45 (56.3%)	45 (56.3%)
- Rectum	24 (30.0%)	19 (23.8%)
- Stomach	2 (2.5%)	5 (6.3%)
- Pancreato-biliary	6 (7.5%)	9 (11.3%)
- Others	3 (3.8%)	1 (1.3%)
Stage - no. (%)		
- Stage 3	25 (31.3%)	24 (30.0%)
- Stage 4	36 (45.0%)	37 (46.3%)
- Recurrence	19 (23.8%)	19 (23.8%)
TNM staging - no. (%)		
- T (1/2/3/4)	1/5/40/14 (1.7/8.3/66.7/23.3%)	1/4/35/20 (1.7/6.7/58.3/33.3%)
- N (0/1/2/3)	2/33/24/1 (3.3/55.0/40.0/1.7%)	3/26/30/1 (5.0/43.3/50/1.7%)
- M (0/1)	25/35 (41.1/58.3%)	24/36 (40.0/60.0%)
Treatment setting - no. (%)		

- Adjuvant	26 (32.5%)	26 (32.5%)
- Metastasis 1 st line	44 (55.0%)	44 (55.0%)
- Metastasis 2 nd line	7 (8.8%)	6 (7.5%)
- Metastasis > 2 nd line	3 (3.8%)	4 (5.0%)
Prior platinum therapy – no. (%)		
- None	67 (83.8%)	70 (87.5%)
- More than 1 year	10 (12.5%)	6 (7.5%)
- Less than 1 year	3 (3.8%)	2 (2.5%)
Prescribed regimen – no. (%)		
- CAPOX	48 (60%)	48 (60%)
- FOLFOX	28 (35.0%)	25 (31.3%)
- FOLFIRINOX	4 (5%)	7 (8.8%)

4.2 ผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ (Efficacy analysis)

4.2.1 อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอ็อกซาลิฟลาติน

จากผู้ป่วยทั้งหมด (intention to treat population) 160 ราย อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเป็นซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลัก (Primary endpoint) ของงานวิจัยนี้ ในผู้ป่วย 1 ราย (1.3%) ในกลุ่มที่ได้รับยาคลอร์เฟนิรามีนร่วมกับการบริหารยาอ็อกซาลิฟลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง และ 10 ราย (12.5%) ในกลุ่มที่ได้รับยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัดตามแบบมาตรฐานร่วมกับการบริหารยาอ็อกซาลิฟลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมง ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.009 – two-sided alpha) ในผู้ป่วย 150 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบตามกำหนดของการรักษา (Per-protocol population) อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเกิดขึ้นในผู้ป่วย 1 คน (1.4 %) และ 10 คน (13.2%) ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมตามลำดับ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.009 two-sided alpha) โดยผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่มีอุบัติการณ์การแพ้แบบภูมิไวเกินเกิด 1 คน (1.4 %) และเป็นระดับความรุนแรงระดับ 1 ในขณะที่กลุ่มควบคุมเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบภูมิไวเกินที่ระดับความรุนแรงระดับ 2 ทั้งหมด 6 คน (7.9%) และที่ระดับความรุนแรง 1 ทั้งหมด 4 (5.3%) คน ดังแสดงในตารางที่ 8 และ 9

ตารางที่ 8 แสดงปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินในผู้ป่วยทั้งหมด (Intention to treat population)

	Intervention group (N=80)	Controlled group (N=80)	p-value
Any grade HSR – no. (%)	1 (1.3%)	10 (12.5%)	0.009 (two-sided alpha) 0.005 (one-sided alpha)
Grade 1 HSR – no. (%)	1 (1.3%)	4 (5%)	
Grade 2 HSR – no. (%)	0 (0%)	6 (7.5%)	

ตารางที่ 9 แสดงปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบ (Per-protocol population)

	Intervention group (N=74)	Controlled group (N=76)	p-value
Any grade HSR – no. (%)	1 (1.4%)	10 (13.2%)	0.009 (two-sided alpha) 0.005 (one-sided alpha)
Grade 1 HSR – no. (%)	1 (1.4%)	4 (5.3%)	
Grade 2 HSR – no. (%)	0 (0%)	6 (7.9%)	

4.2.2 ระดับความรุนแรงตาม CTCAE แจกแจงตามระบบอวัยวะ

อาการตามระบบของปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่พบบ่อยที่สุดเป็นอันดับหนึ่ง ได้แก่ อาการในระบบผิวหนังซึ่งพบระดับความรุนแรงระดับ 1 ในผู้ป่วยกลุ่มทดลอง 1 คน (1.4%) และ 10 คน (13.2%) ในกลุ่มควบคุม (มีความรุนแรงระดับ 1 ทั้งหมด 4 คน (5.3%) และมีความรุนแรงระดับ 2 ทั้งหมด 6 คน (7.9%)) (p-value = 0.009) อาการตามระบบของปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่พบบ่อยเป็นอันดับรองลงมาคือระบบหัวใจและหลอดเลือด พบระดับความรุนแรงระดับ 1 ในผู้ป่วยกลุ่มทดลอง 1 คน (1.4%) และ 9 คน (11.8%) ในกลุ่มควบคุม (มีความรุนแรงระดับ 1 ทั้งหมด 3 คน (3.9%) และมีความรุนแรงระดับ 2 ทั้งหมด 6 คน (7.9%)) (p-value = 0.018) แสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินแจกแจงตามระบบ

Event – no.	Intervention group (N=74)			Controlled group (N=76)			p-value (2-sided)
	Any grade	Grade1	Grade 2	Any grade	Grade1	Grade 2	
Skin	1(1.4%)	1(1.4%)	0	10(13.2%)	4(5.32%)	6(7.9%)	0.009
Respiratory	0	0	0	5(6.6%)	0	5(6.6%)	0.058
Gastrointestinal	0	0	0	1(1.3%)	0	1(1.3%)	1.00
Cardiovascular	1(1.4%)	1(1.4%)	0	9(11.8%)	3(3.9%)	6(7.9%)	0.018

4.2.3 จำนวนรอบ (cycle) การให้ยาที่เริ่มมีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอ็อกซาลิพลาติน

ปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน ในกลุ่มควบคุมเกิดขึ้นในช่วงรอบที่ 8-11 (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 9.5) ในสูตรยาเคมีบำบัด FOLFOX และเกิดขึ้นในรอบที่ 6-7 ของสูตรยาเคมีบำบัด CAPOX โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาประมาณ 15-90 นาทีหลังจากเริ่มบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางหลอดเลือด ในกลุ่มทดลองปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเกิดขึ้นในผู้ป่วย 1 ราย ในสูตรยา FOLFOX ที่รอบการให้ยาที่ 11 โดยเกิดที่เวลา 30 นาทีหลังเริ่มบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางหลอดเลือด ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 จำนวนรอบการให้ยาและเวลาที่เริ่มมีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอ็อกซาลิพลาติน

	Intervention group (N=1)	Controlled group (N=10)
Median No. of Cycle at event		
- FOLFOX – no. cycle (range)	11	9.5 (8-11)
- CAPOX– no. cycle (range)	0	6 (6-7)
Mean No. of Cycle at event		
- FOLFOX – no. cycle (SD)	11	9.33 (+/- 1.21)
- CAPOX– no. cycle (SD)	0	6.25 (+/- 0.50)
Median onset of hypersensitivity – min (SD)	60	30 (15-90)
Mean onset of hypersensitivity – min (SD)	60	39.5 (SD = 29.76)

ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน เมื่อหยุดการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางหลอดเลือด ตั้งแต่ 10 ถึง 30 นาที พบว่ามีปฏิกิริยาการแพ้ที่น้อยลงและสามารถให้ยาออกซาลิพลาตินกลับต่อได้สำเร็จ ในกลุ่มควบคุม มีผู้ป่วยที่หลังจากหยุดการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินแล้วอาการไม่ดีขึ้น และต้องให้ยาคลอเฟนิรามีน (chlorpheniramine) และยาเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) ทางเส้นเลือดดำเพื่อรักษาปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน จำนวน 6 จาก 10 ที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในกลุ่มควบคุม และมีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มควบคุมที่มีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่รอบยาที่ 11 ของการรักษาในระยะลุกลามของมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่แพทย์เจ้าของไข้พิจารณาหยุดการรักษา และพิจารณาไม่ได้ให้ยารอบถัดไปเนื่องจากปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน ระดับความรุนแรงระดับ 2 รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 12 และ 13

ตารางที่ 12 สรุปการจัดการหลังเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

Management	Intervention group (N=1)	Controlled group (N=10)
Hold oxaliplatin infusion	1	10
Antihistamine injection	0	6
Dexamethasone injection	0	6
Adding premedication next cycle	0	5
Change regimen/discontinue treatment	0	1

ตารางที่ 13 ข้อมูลผู้ป่วยที่แพ้ยา Oxaliplatin จำนวน 11 ราย

Patient	Regimen	Cycle at event	Dose of Oxaliplatin (mg/m ²)	Cumulative dose (mg)	HRS grade	Symptoms	Onset at event (min)	Treatment	Subsequent oxaliplatin
No. 010 F 75 (Colon; Adj) No prior platinum	FOLFOX	11	85	850	1	Urticarial rash, flushing, palpitation	60	Hold oxaliplatin for 10 min, promptly restart after grading evaluation	Successful with no additional premedication
No. 012 F 61 (Stomach; 1L Metas)	FOLFOX	10	85	765	1	Urticarial rash, flushing, palpitation	90	Hold oxaliplatin for 10 min, promptly restart after grading evaluation	Successful with no additional premedication

No prior platinum						n			
No. 013 F 66 (Colon; 1L Metas) No prior platinum	FOLFOX	9	85	680	2	Urticarial rash, angioede ma, flushing tachycard ia, dyspnea	30	Hold oxaliplatin 30 min, CPM injection, dexamethasone 10 mg injection. Complete oxaliplatin infusion in 4.5 hrs.	Successful with additional CPM premedication and extended duration of infusion to 3 hours next cycle
No. 024 M 60 (Rectum; Adj) No prior platinum	FOLFOX	10	85	765	1	Urticarial rash, flushing, palpitatio n	60	Hold oxaliplatin for 5 min, promptly restart after grading evaluation	Successful with no additional premedication
No. 050 F 71 (Colon; Adj) No prior platinum	FOLFOX	8	85	595	2	Urticarial rash, angioede ma, flushing tachycard ia, dyspnea	90	Hold oxaliplatin 45 min, CPM injection, dexamethasone 10 mg injection. Complete oxaliplatin infusion in 4 hrs.	Successful with additional CPM premedication and extended duration of infusion to 3 hours next cycle
No. 052 F 57 (Rectum; Adj) No prior platinum	CAPOX	6	130	650	2	Urticarial rash, angioede ma, tachycard ia, palpitatio n	15	Hold oxaliplatin 40 min, CPM injection, dexamethasone 10 mg injection. Complete oxaliplatin infusion in 4.5 hrs.	Successful with additional CPM premedication and extended duration of infusion to 3 hours next cycle
No. 094 M 67 (Colon; 1L Metas) No prior platinum	CAPOX	7	130	910	2	Urticarial rash, angioede ma, flushing tachycard ia, dyspnea	15	Hold oxaliplatin 30 min, CPM injection, dexamethasone 10 mg injection. Complete oxaliplatin infusion in 4 hrs.	Successful with additional CPM premedication and extended duration of infusion to 3 hours next cycle
No. 104 M 61 (Colon; 1L Metas) No prior platinum	CAPOX	6	130	650	1	Urticarial rash, palpitatio n	30	Hold oxaliplatin for 5 min, promptly restart after grading evaluation	Successful with no additional premedication
No. 132 M 62 (Colon; Adj) No prior	CAPOX	6	130	650	1	Urticarial rash,	30	Hold oxaliplatin for 10 min, promptly restart after grading evaluation	Successful with no additional premedication

platinum									
No. 136 F 51 (Rectum; Adj) No prior platinum	FOLFOX	8	85	595	2	Urticarial rash, angioede ma, flushing tachycard ia, dyspnea	20	Hold oxaliplatin 1 hr., CPM injection, dexamethasone 10 mg injection. Complete oxaliplatin infusion in 5 hrs.	Successful with additional CPM premedication and extended duration of infusion to 3 hours next cycle
No. 150 M 64 (Colon; 1L) No prior platinum	FOLFOX	11	85	850	2	Urticarial rash, angioede ma, flushing tachycard ia, dyspnea	20	Hold oxaliplatin 1 hr., CPM injection, dexamethasone 10 mg injection. Complete oxaliplatin infusion in 5 hrs.	Physician decided to stop treatment at 11 cycles.

เมื่อคำนวณ Exposure-Adjusted Incidence Rate ในแต่ละกลุ่ม โดยสมมติว่ามีความเสี่ยงคงที่เมื่อเวลาผ่านไป พบว่าหากผู้ป่วย 100 คนได้รับยาเคมีบำบัดสูตรฟลฟอกซ์ 1 คอร์สของการรักษา (12 รอบยา) ผู้ป่วยที่ได้รับยาคลอร์เฟนิรามีนร่วมกับการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง มีโอกาส 4 คนจะเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกิน และมี 21 คน ในกลุ่มควบคุมมีโอกาสจะเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกิน และพบว่าหากผู้ป่วย 100 คนได้รับยาเคมีบำบัดสูตรเคปออกซ์ 1 คอร์สของการรักษา (8 รอบยา) ผู้ป่วยกลุ่มทดลอง มีโอกาส 0 คนจะเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกิน (เนื่องจากไม่มี event ในยาเคมีบำบัดสูตรเคปออกซ์ในกลุ่มทดลองจากการศึกษานี้) และมี 9 คนในกลุ่มควบคุมมีโอกาสการเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกิน ดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดง Exposure-Adjusted Incidence Rate

Intervention group (N = patients per 100 patient-course)		Controlled group (N = patients per 100 patient-course)	
CAPOX	FOLFOX	CAPOX	FOLFOX
0	4	9	21

หากแจกแจงอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มตามจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด (มีจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด ในกลุ่มทดลอง 361 ครั้งในสูตรยา CAPOX 359 ครั้งในสูตรยา FOLFOX/FOLFIRINOX และ ในกลุ่มควบคุม 371 ครั้งในสูตรยา CAPOX 369 ครั้งในสูตรยา FOLFOX/FOLFIRINOX ตามลำดับ) ในกลุ่มทดลองพบว่ามีโอกาสเกิดการแพ้ โอกาสเกิดอุบัติการณ์ 0.004% ต่อ 1 รอบในการรับยาเคมีบำบัด FOLFOX/FOLFIRINOX) และในกลุ่มควบคุมมีโอกาสเกิดอุบัติการณ์ 0.02 % ต่อ 1 รอบในการรับยาเคมีบำบัด FOLFOX/FOLFIRINOX และ 0.013 % ต่อ 1 รอบในการรับยาเคมีบำบัด CAPOX เมื่อรวมทุกสูตรยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาตินเป็นองค์ประกอบ ในกลุ่มทดลองพบว่ามีโอกาสเกิดการแพ้โอกาสเกิดอุบัติการณ์ 0.001% ต่อ 1 รอบในการรับยาเคมีบำบัด และในกลุ่มควบคุมมีโอกาสเกิดการแพ้โอกาสเกิดอุบัติการณ์ 0.016% ต่อ 1 รอบในการรับยาเคมีบำบัด ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 แสดง Incidence of Oxaliplatin hypersensitivity per patient visit

	Intervention group (total visit = 720)	Controlled group (total visit = 740)
CAPOX regimen		
- Incident (%) /visit	0	0.013
FOLFOX/FOLFIRINOX regimen		
- incidence (%) /visit	0.004	0.020
All oxaliplatin regimen		
- incidence (%) /visit	0.001	0.016

โดยปริมาณยาออกซาลิพลาตินสะสมเฉลี่ยในผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา พบว่าในกลุ่มทดลองมีปริมาณยาออกซาลิพลาติน 1,615.2 mg (967.19 mg/m²) ในสูตรยา CAPOX และ มีปริมาณยาออกซาลิพลาติน 1,567.7 mg (938.75mg/m²) ในสูตรยา FOLFOX/FOLFIRINOX และในกลุ่มควบคุมพบว่าปริมาณยาออกซาลิพลาติน 1,611.6 mg (988.8 mg/m²) ในสูตรยา CAPOX และ มีปริมาณยาออกซาลิพลาติน 1,580.6 mg (969.7 mg/m²) ในสูตรยา FOLFOX/FOLFIRINOX

และในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน พบสะสมเฉลี่ย 1,561.4 mg (935 mg/m²) ในสูตรยา FOLFOX/FOLFIRINOX (ไม่พบใน event ในสูตรยา CAPOX) และในกลุ่มควบคุมพบว่าปริมาณยาออกซาลิพลาติน 1,324.3 mg (812.5 mg/m²) ในสูตรยา CAPOX และ มี

ปริมาณยาออกซาลิพลาติน 1,293 mg (793.3 mg/m²) ในสูตรยา FOLFOX/FOLFIRINOX ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 แสดงค่า mean cumulative dose of Oxaliplatin ในผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาและผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินแจกแจงแต่ละกลุ่มการศึกษา

	Intervention group (N=80)	Controlled group (N=80)
Cumulative oxaliplatin dose in all patients		
- CAPOX regimen		
(mg)	1,615.2	1,611.6
(mg/m ²)	967.19	988.8
- FOLFOX/FOLFIRINOX regimen		
(mg)	1,567.7	1,580.6
(mg/m ²)	938.75	969.7
	Intervention group (N=1)	Controlled group (N=10)
Cumulative dose in patients who had HSRs		
- CAPOX regimen		
(mg)	-	1,324.3
(mg/m ²)	-	812.5
- FOLFOX/FOLFIRINOX regimen		
(mg)	1,561.4	1,293
(mg/m ²)	935	793.3

4.2.4 ตัวอย่างผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

ผู้ป่วยเลขที่ 010



- ผู้ป่วยหญิงอายุ 75 ปี
- วินิจฉัย มะเร็งลำไส้ระยะ 3
- ได้รับการสู่มะเร็งเข้ากลุ่มได้รับยาคลอโรเฟนิรามีนร่วมกับการบริหารยาอีกซาลิพลาดินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง
- ไม่เคยมีประวัติการได้รับยาในกลุ่มแพลตินั่มมาก่อน
- เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินระดับความรุนแรงระดับ 1 ที่รอบยาที่ 11 ของสูตรยาโฟลฟอกซ์ (FOLFOX)
- อาการปฏิกิริยาการแพ้ดีขึ้นหลังจากหยุดการบริหารยาทางหลอดเลือด

รูปภาพที่ 3 แสดงตัวอย่าง Localized faint erythematous and edematous patches on both palms.

ผู้ป่วยเลขที่ 150



- ผู้ป่วยหญิงอายุ 75 ปี
- วินิจฉัย มะเร็งลำไส้ระยะ 3
- ได้รับยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัดตามแบบมาตรฐานร่วมกับมีการบริหารยาอีกซาลิพลาดินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมง
- ไม่เคยมีประวัติการได้รับยาในกลุ่มแพลตินั่มมาก่อน
- เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินระดับความรุนแรงระดับ 2 ที่รอบยาที่ 11 ของสูตรยาโฟลฟอกซ์ (FOLFOX)
- หลังจากหยุดการบริหารยาทางหลอดเลือด และให้ยาคลอเฟนิรามีน (chlorpheniramine) และยาเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) รักษาปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

รูปภาพที่ 4 แสดงตัวอย่าง Generalized erythematous and edematous patches on torso and extremities

บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาด้วยยาอ็อกซาลิพลาตินในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ 1 กรกฎาคม 2563 จนถึง 21 มีนาคม 2564 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 160 คน และมีผู้ป่วยทั้งหมด 150 คนที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบตามกำหนดการรักษา การศึกษานี้พบว่า การให้ ยาคลอโรเฟนิรามีน ร่วมกับการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง สามารถ ลดอุบัติการณ์การเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินจากร้อยละ 13.2 เป็นร้อยละ 1.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.009$ two- sided alpha) เมื่อเทียบกับการบริหารยาตามแบบมาตรฐานให้ยาอ็อกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมง

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการให้ยาคลอโรเฟนิรามีนและการบริหารยาให้นานขึ้น ในการลดอุบัติการณ์การเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยาอ็อกซาลิพลาติน สอดคล้องกับ การศึกษาวิจัยย้อนหลัง (Retrospective cohort) ก่อนหน้านี้เกี่ยวกับประสิทธิภาพของการให้ยาต้าน ฮีสตามีนของ Kidera และคณะ (24) พบว่าการให้ยาไดเฟนไฮดรามีนปริมาณ 50 มิลลิกรัม แบบ รับประทานร่วมกับฟาโมทีดีนปริมาณ 20 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ ก่อนให้ยาเคมีบำบัดทุกรอบ ตั้งแต่ในรอบการรักษาที่ 6 ของสูตรยาโพลฟอกซ์เป็นต้นไป รวมทั้งเพิ่มปริมาณเดกซาเมทาโซนเป็น 20 มิลลิกรัม ในทุกรอบการรักษา พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน จากยาอ็อกซาลิพลาตินจากร้อยละ 20 เป็นร้อยละ 7 และการให้ยานานขึ้นจากการศึกษา Zhang และคณะ (25) เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังในประสิทธิภาพของการบริหารยาทางเส้นเลือดดำที่นาน ขึ้น พบว่า การให้ยาอ็อกซาลิพลาตินหนึ่งในห้าของปริมาณยาทั้งหมดทางกระแสเลือดภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะให้ยาที่เหลือใน 6 ชั่วโมง ลดการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินได้ โดยลด เหลือจากร้อยละ 13.6 เป็นร้อยละ 3.4 ดังแสดงในตารางที่ 17 เมื่อพิจารณาความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน 0.1 ในการศึกษา นี้ เปรียบเทียบกับ 0.26 และ 0.35 ในการศึกษาของ Zhang และ Kidera ตามลำดับ ผู้วิจัยคาดว่า อุบัติการณ์ที่ลดลงเป็นผล จากทั้งการให้ยาคลอโรเฟนิรามีนและการการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน น่าจะเป็นผลจากทั้ง บริหารยาให้นานขึ้นและการให้ยาต้านฮีสตามีน โดยการศึกษาเป็นการวิจัยไปข้างหน้าแบบสุ่ม การศึกษาแรกที่แสดงผลดังกล่าว (24-25)

การศึกษานี้ไม่ได้มีการควบคุมปัจจัยกวนที่สำคัญ คือ การเคยได้รับยาเคมีบำบัดพลตตินัม มาก่อน ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอ็อกซาลิพลาติน โดยเมื่อพิจารณาลักษณะพื้นฐานของประชากรในการศึกษานี้ พบว่า ประชากรกลุ่มทดลองเคยได้รับ

ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตตินัมมากกว่าประชากรกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 16.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 10) ซึ่งน่าจะส่งผลให้อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเพิ่มขึ้นในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม ตรงข้ามกับผลการศึกษา ดังนั้น ประวัติการเคยได้รับยาแพลตตินัมมาก่อนจึงไม่เป็นปัจจัยกวนที่สำคัญในการศึกษานี้

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรโพลฟอกซ์/โพลฟอรินอกซ์ (FOLFOX/FOLFIRINOX) สูงกว่าในสูตรเคปอออกซ์ (CAPOX) โดยในกลุ่มควบคุมพบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินร้อยละ 18.75 และ 8.33 ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรโพลฟอกซ์/โพลฟอรินอกซ์ (FOLFOX/FOLFIRINOX) สูงกว่าในสูตรเคปอออกซ์ (CAPOX) ตามลำดับ ทั้งที่ค่าเฉลี่ยปริมาณยาออกซาลิพลาตินสะสมใกล้เคียงกัน เนื่องจากสูตรยาเคปอออกซ์จะมีปริมาณยาต่อรอบมากกว่าและระยะเวลาระหว่างรอบยาวนานกว่า จึงเป็นไปได้ว่าระยะเวลาห่างรอบที่สั้นกว่าหรือความถี่ในการรับยาที่มากกว่าน่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาติน อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษาย้อนหลัง ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินระหว่างยาสองสูตรนี้ (31) ประกอบกับการศึกษาวิจัยนี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินระหว่างยาสองสูตรนี้ จึงยังไม่อธิบายความแตกต่างนี้ได้อย่างชัดเจน

อุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากการศึกษานี้ต่ำกว่าข้อมูลที่โรงพยาบาลในอดีตที่บันทึกไว้ ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ซึ่งทีมผู้วิจัยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด คำอธิบายที่อาจเป็นไปได้ในการบริหารยาออกซาลิพลาตินในอดีต มีหลากหลายรูปแบบ เช่น บริหารทางหลอดเลือดในอัตราค่าที่ในระยะเวลาแตกต่างกันตั้งแต่ 2-4 ชั่วโมง รุนและยี่ห้อของยาออกซาลิพลาตินในแต่ละช่วงปี ซึ่งอาจทำให้รายงานการเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินในอดีตมีรายงานที่มากกว่าปัจจุบัน

การศึกษานี้พบว่า รอบการให้ยาที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินมักเกิดที่รอบยาที่ 8-11 (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 9.5) ของสูตรยาโพลฟอกซ์ และเกิดที่รอบยาที่ 6-7 (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 6) ของสูตรยาเคปอออกซ์ ซึ่งสอดคล้องกับทำการศึกษาวิจัยย้อนหลัง (22) ซึ่งพบว่าปฏิกิริยาขึ้นหลังจากรอบการให้ยาที่ 5 โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่จำนวนรอบการให้ยาที่ 9 (ช่วง 1-24) จากหลักฐานงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยสนับสนุนให้เริ่มการสุ่มและมีการเริ่มการเพิ่มยาก่อนให้ยาเคมีบำบัดและการบริหารยาออกซาลิพลาตินให้ช้าลงเมื่อผ่านการให้ยาครั้งที่ทางของสูตรการรักษาเช่นเดียวกับการศึกษาวิจัยนี้

ในข้อจำกัดของการศึกษานี้เนื่องจากการศึกษาที่ทำในสถาบันเดียว (single center) และในช่วงสถานการณ์โควิด-19 (Covid-19 outbreak) ทำให้เริ่มรวบรวมผู้ป่วยได้ช้ากว่าคาดการณ์

ไว้ในช่วงต้นทำให้ในวันที่วิเคราะห์ข้อมูลยังคงมีผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดไม่ครบตามกำหนดการรักษาทั้งหมด (10 คนจากทั้งหมด 160 คน) แต่อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบมีจำนวนเพียงพอต่อการคำนวณทางสถิติที่คาดการณ์ไว้จากการคำนวณจำนวนประชากร การศึกษา อีกข้อจำกัดของการศึกษานี้อาจมีความเอนเอียงโดยการออกแบบ single-blinded กล่าวคือพยาบาลประจำคลินิกที่ให้ยาเคมีบำบัดสามารถทราบถึงกลุ่มการรักษาของผู้ป่วยว่าได้กลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม แต่อย่างไรก็ตามผลลัพธ์หลักของการศึกษาเป็นผลที่ผู้ป่วยรายงานอาการและผลอาการที่ตรวจสอบได้มีเกณฑ์ในการเฝ้าระวัง และมีการรายงานผลที่เป็นเกณฑ์มาตรฐานทำให้มีความเชื่อมั่นในผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากงานวิจัยนี้

จากผลการศึกษาวิจัยแบบสุ่มเปิดเผยชื่อยานี้ (open-label randomized controlled trial) พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารที่ได้รับยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาติน การได้รับยาคลอร์เฟนิรามีนร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง ตั้งรอบการให้ยาครึ่งหลัง (รอบที่ 7 ของสูตรยาโฟลฟอกซ์ และรอบที่ 5 ของสูตรยาเคปออกซ์) สามารถป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน relative risk 0.1 โดยลดอุบัติการณ์จากร้อยละ 12.5 เป็นร้อยละ 1.25 มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดตามแบบมาตรฐานร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมง และไม่พบปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่รุนแรงและไม่มีการหยุดการรักษาเนื่องจากปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินนี้ นอกจากนี้ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการต่อต้านฮีสตามีน กล่าวคือ ไม่มีรายงานเรื่องการง่วง หรืออาการปากแห้ง คอแห้ง เสมหะขึ้น ปัสสาวะลำบากจากการได้รับยา ในช่วงเวลาหลังได้รับยาได้ 4-6 ชั่วโมง โดยจากการสอบถามพยาบาลเคมีบำบัด ส่วนใหญ่คิดว่าการใช้เวลาในการบริหารยาที่นานขึ้น 1 ชั่วโมงต่อรอบ มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินมากกว่าการเสียเวลาที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากหากมีปฏิกิริยาเกิดขึ้นมักจะทำให้การให้ยาดำเนินไปยาวนานขึ้นกว่า 3 ชั่วโมง ส่งผลต่อการปฏิบัติงานและการบริการผู้ป่วยค่อนข้างมาก

ตารางที่ 17 แสดงข้อมูลรูปแบบและรายละเอียดของการศึกษาย้อนหลังและการศึกษาวิจัยนี้

	Zhang (25)	Kidera (24)	This study
Level of evidence	Retrospective study	Retrospective study	Randomized controlled trial
Sample size (N)	775	181	160
Protract oxaliplatin	6 hrs	-	3 hrs

infusion time			
Premedication in intervention group			
- Dexamethasone	NR	20 mg	10 mg
- Antihistamine	NR	Famotidine 20 mg Diphenhydramine 50 mg	Chlorpheniramine 10 mg
Premedication in controlled group			
- Dexamethasone	NR	8 mg	10 mg
- Antihistamine	NR	-	-
Incidence of HRS			
- intervention arm	3.4%	7%	1.25%
- controlled arm	13.6%	20%	12.5%
Relative risk	0.26	0.35	0.1

NR = Not reported

เมื่อประมาณ impact factor ของการให้ยาคลอร์เฟนิรามีนร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมงเทียบกับการให้ยาก่อนเคมีบำบัดแบบมาตรฐานร่วมกับการให้ยาออกซาลิพลาตินใน 2 ชั่วโมงตามปกติ นั้น จากคำนวณ Exposure-Adjusted Incidence Rate พบว่าสามารถป้องกันการแพ้แบบภูมิไวเกิน โดยลดจากจาก 21 คนเป็น 4 คน ในผู้ป่วย 100 คนได้รับยาเคมีบำบัดสูตรโพลฟอกซ์ 1 คอร์สของการรักษา (12 รอบยา) และลดจาก 9 คนเป็น 0 คน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรเคปออกซ์ 1 คอร์สของการรักษา (8 รอบยา) ทางผู้วิจัยจึงคิดว่า มีความคุ้มค่าที่จะให้ยาต้านฮิสตามีนเพิ่มก่อนให้ยาเคมีบำบัดและการบริหารยาออกซาลิพลาตินให้ช้าลง เมื่อผ่านการให้ยาครึ่งทางของสูตรการรักษาเช่นเดียวกับการศึกษาวิจัยนี้

บทที่ 6

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

6.1 ข้อสรุปผลการศึกษาและการประยุกต์ผลการวิจัย

จากผลการศึกษาวิจัยแบบสุ่มเปิดเผยชื่อยานี้ (open-label randomized controlled trial) พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารที่ได้รับยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาติน การได้รับยาคลอร์เฟนิรามีนร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง ตั้งแต่รอบการให้ยาครั้งที่ 7 ของสูตรยาโฟลฟอกซ์ และรอบที่ 5 ของสูตรยาเคปอออกซ์) สามารถป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากโดยลดอุบัติการณ์จากร้อยละ 13.2 เป็นร้อยละ 1.4 มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดตามแบบมาตรฐานร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมง

ผู้วิจัยแนะนำให้มีการให้ยาคลอร์เฟนิรามีนร่วมกับการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง ตั้งแต่รอบการให้ยาครั้งที่ 7 เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน

6.2 ข้อเสนอแนะ

1. พิจารณาทำในกลุ่มประชากรที่หลากหลายมากขึ้น เพิ่มจำนวนของกลุ่มตัวอย่างทำร่วมกับสถาบันอื่น (multi centers) ตัวอย่างเช่น จากหลายสถาบันในประเทศเดียวกัน หรือจากหลากหลายประเทศ รวมทั้งประชากรที่กลุ่มขนาดใหญ่ขึ้น เพื่อได้ผลการศึกษาจากประชากรที่กว้างขวางมากขึ้น โดยวิธีการเป็นการศึกษาแบบสุ่ม (Randomized controlled trial) มีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมพร้อมไปในช่วงระยะเวลาเดียวกัน โดยแต่ละสถานที่จำเป็นต้องใช้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนและยาอื่นก่อนให้ยาเคมีบำบัด ระยะเวลาให้ยาเคมีบำบัด ไปในทางเดียวกัน

2. ในการศึกษาครั้งหน้า อาจแยกกลุ่มการศึกษาเพื่อดูว่าประโยชน์ในการป้องกันการแพ้แบบภูมิไวเกินที่พบจากการศึกษานี้ว่าเป็นจากการให้ยาคลอร์เฟนิรามีนหรือเป็นจากการบริหารยาให้ช้าลง อาจลดการทำที่มีประโยชน์น้อย หรือประโยชน์หลักเกิดจากการทำควบคู่กันทั้งสองอย่างเช่นเดียวกับการศึกษานี้

บรรณานุกรม

1. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16.
2. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4176-87.
3. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-74.
4. 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. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2198-204.
5. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-71.
6. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3733-40.
7. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
8. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer.* 2011;105(1):58-64.

9. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4866-75.
10. 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(3):477-81.
11. Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(13):1671-5; discussion 6, 80, 83-4.
12. Okayama T, Ishikawa T, Sugatani K, Yoshida N, Kokura S, Matsuda K, et al. Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin: Identifying the Risk Factors and Judging the Efficacy of a Desensitization Protocol. *Clin Ther*. 2015;37(6):1259-69.
13. Shibata Y, Ariyama H, Baba E, Takii Y, Esaki T, Mitsugi K, et al. Oxaliplatin-induced allergic reaction in patients with colorectal cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2009;14(5):397-401.
14. Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10:x313-9.
15. Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, You B, Vantard N, Schwiertz V, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:1.
16. Lee MY, Yang MH, Liu JH, Yen CC, Lin PC, Teng HW, et al. Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication. *Support Care Cancer*. 2007;15(1):89-93.
17. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy*. 2013;68(7):853-61.
18. André P, Cisternino S, Roy AL, Chiadmi F, Schlatter J, Agrat P, et al. Stability of oxaliplatin in infusion bags containing 5% dextrose injection. *Am J Health Syst Pharm*.

2007;64(18):1950-4.

19. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2938-47.
20. 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.
21. Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology*. 2009;76(4):231-8.
22. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology*. 2009;76(1):36-41.
23. Yoshida Y, Hirata K, Matsuoka H, Iwamoto S, Kotaka M, Fujita H, et al. A single-arm Phase II validation study of preventing oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions by dexamethasone: the AVOID trial. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6067-73.
24. 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.
25. Zhang X, Zhao Y, Zheng Y, Dong Y. The Effects of Prolonged Infusion on Reducing Oxaliplatin Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(1):65-6.
26. Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann Oncol*. 2006;17(2):259-61.
27. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343-51.
28. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil

as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol.* 2005;16(6):869-77.

29. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2059-69.

30. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4224-30.

31. Ohta H, Hayashi T, Murai S, Shiouchi H, Ando Y, Kumazawa S, et al. Comparison between hypersensitivity reactions to cycles of modified FOLFOX6 and XELOX therapies in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(5):1021-9.



ภาคผนวก (Appendix)

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (case record form)

An open-label, randomized controlled trial in anti-histamine premedication and prolong infusion time to prevent the hypersensitivity reaction to oxaliplatin in patients with colorectal cancer

Register date/...../..... Age..... Date of birth...../...../..... Code No.
 Sex :MaleFemale Wt :Kg Ht.....Cm BSA.....
 Co-morbidityHTDMDLPOther :
 History of drug allergyNY :
 Anti-histamine in current drugsNY :
 ECOG PS01234
 T.....N..... (node...../.....) M..... stage.....
 Oxaliplatin dosemg Adjuvant..... Palliative.....

FOLFOX

CAPOX

Cycle	Date
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

Cycle	Date
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

Hypersensitivity Gr..... at Cycle..... Date...../...../.....

BP...../..... SpO2..... BT..... C RR...../min

System	Symptoms	Severity
Temperature	BT > 38 (with out infection) / shivering	
Skin	Urticarial rash / angioedema / flushing	
Respiratory system	Wheezing / dyspnea	
Cardiovascular system	Palpitation / tachycardia / hypotension	
Gastrointestinal	Cramping / diarrhea	
Neurology	Dizziness / loss of consciousness	

ปฏิกิริยา	ระดับความรุนแรง (grade)				
	1	2	3	4	5
Acute infusion reaction (cytokine release syndrome)	มีอาการเพียงเล็กน้อย ไม่ต้องหยุดยา หรือไม่ต้องได้รับยา เพื่อบรรเทาอาการ	ต้องหยุดให้ยา หรือ ต้องการการรักษา เพื่อบรรเทาอาการ เช่น การให้ยา antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluid โดยได้รับการรักษา 24 ชม. อาการจึงดีขึ้น	มีอาการนานแม้จะให้ยา บรรเทาอาการหรือหยุดยา แต่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น มีอาการรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ จนต้องเข้ารับการรักษา แบบเฉพาะ เช่น ให้ออกซิเจน หน้าอกที่ ปิดมิกการติดเชื้อ	ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจจากอาการรุนแรงที่อาจถึงแก่ชีวิต	เสียชีวิต

Nurse record

Management

.....Antihistamine

.....Dexamethasone

.....lv fluid resuscitation

.....oxygen support

.....adrenaline injection

.....admission

Able to continue of treatmentYN

ตัวอย่างออเดอร์สำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

โปรโตคอลยาเคมีบำบัดสูตร mFOLFOX6 intervention



KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL
 Medical Oncology Unit Inpatient Chemotherapy Order

NO.....

ชื่อ..... อายุ..... น้ำหนัก..... Dx..... ห้องผู้ป่วย..... ห้อง.....
 AN..... HN..... ชื่อยีนสด แจกหนังสือ ต้นสังกัด ไม่มีเงิน หัวหน้าเตียง.....

DAY HOUR	ORDER FOR ONE DAY	AMOUNT	ORDER FOR CONTINUATION	AMOUNT
	mFOLFOX6 Regimen Cycle No Ht.....cm Wt.....kg BSA.....m ² Lab evaluation <input type="checkbox"/> CBC <input type="checkbox"/> UA <input type="checkbox"/> BUN <input type="checkbox"/> Cr <input type="checkbox"/> LFT <input type="checkbox"/> E ^{lyte} <input type="checkbox"/> CEA <input type="checkbox"/> CXR PA Premedication <input type="checkbox"/> Zofran or Onsea 8 mg iv <input type="checkbox"/> Nausea 0.3 mg iv <input type="checkbox"/> Kytril 1 mg iv <input type="checkbox"/> Dexamethasone 20 mg in D5W 20 ml iv in 10 min <input type="checkbox"/> Dexamethasone 10 mg in D5W 20 ml iv in 10 min <input type="checkbox"/> Chlorpheniramine 10 mg iv All is given 30 min before chemotherapy day		<input type="checkbox"/> Regular diet <input type="checkbox"/> VS as usual <input type="checkbox"/> FBC 1 tab po bid pc <input type="checkbox"/> Folic 1 tab po od <input type="checkbox"/> Lorazepam 1 mg po hs prn for insomnia <input type="checkbox"/> Metoclopramide 10 mg iv prn q 4-6 hr for breakthrough nausea/vomiting <input type="checkbox"/> Dexamethasone 5 mg/cap 1 cap po bid pc day <input type="checkbox"/> Onsea or Zofran 8 mg po od am on day <input type="checkbox"/> Stemetil 5 mg po bid ac day <input type="checkbox"/> Senokot 2 tabs po hs prn for constipation	

ชื่อ..... อายุ..... น้ำหนัก..... Dx..... ห้องผู้ป่วย..... ห้อง.....
 AN..... HN..... ชื่อยีนสด แจกหนังสือ ต้นสังกัด ไม่มีเงิน หัวหน้าเตียง.....

DAY HOUR	ORDER FOR ONE DAY	AMOUNT	ORDER FOR CONTINUATION	AMOUNT
	Chemotherapy Order Etoxatin or Oxaliplatin mg (85mg/m ²) in D5W 200 ml iv in 3 hr day1 (flush iv line with D5W before oxaliplatin Infusion) Leucovorin mg (200mg/m ²) in D5W 200 cc iv in 2 hr day1 <u>start simultaneously with oxaliplatin</u> 5FU mg (400mg/ m ²) in 0.9%NaCl 50 cc iv in 10 min day1 5FU mg (1200mg/ m ²) in 0.9%NaCl 1000 cc iv in 23 hr day1, 2 <input type="checkbox"/> Next Admission..... <input type="checkbox"/> ๓๓ <input type="checkbox"/> Med ๓๓๓ <input type="checkbox"/> others..... Lab <input type="checkbox"/> CBC <input type="checkbox"/> UA <input type="checkbox"/> BUN <input type="checkbox"/> Cr <input type="checkbox"/> LFT <input type="checkbox"/> Electrolyte <input type="checkbox"/> CEA <input type="checkbox"/> CXR PA <input type="checkbox"/> Others..... <input type="checkbox"/> Next OPD..... <input type="checkbox"/> ๓๓๓.3 <input type="checkbox"/> ๓๓๓.1 <input type="checkbox"/> Others..... Lab <input type="checkbox"/> CBC <input type="checkbox"/> UA <input type="checkbox"/> BUN <input type="checkbox"/> Cr <input type="checkbox"/> LFT <input type="checkbox"/> Electrolyte <input type="checkbox"/> CEA <input type="checkbox"/> CXR PA <input type="checkbox"/> Others..... <input type="checkbox"/> Next Daycare..... <input type="checkbox"/> ๓๓๓.3 <input type="checkbox"/> ๓๓๓.4 Lab <input type="checkbox"/> CBC <input type="checkbox"/> UA <input type="checkbox"/> BUN <input type="checkbox"/> Cr <input type="checkbox"/> LFT <input type="checkbox"/> Electrolyte <input type="checkbox"/> CEA <input type="checkbox"/> CXR PA <input type="checkbox"/> Others.....		Internal Medicine Resident Medical Oncology Fellow Attending Medical Oncologist	

โปรโตคอลยาเคมีบำบัดสูตร mFOLFOX6 controlled arm



KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL
Medical Oncology Unit Inpatient Chemotherapy Order

NO.....

ชื่อ..... อายุ..... น้ำหนัก..... Dx..... หอผู้ป่วย..... ห้อง.....
AN..... HN..... ซ้อมเงินสด แจกหนี้เงินสด ต้นสังกัด ไม่มีเงิน หัวหน้าตึก..... แพทย์.....

DAY HOUR	ORDER FOR ONE DAY	AMOUNT	ORDER FOR CONTINUATION	AMOUNT
	<p>mFOLFOX6 Regimen</p> <p>Cycle No</p> <p>Ht.....cm Wt.....kg BSA.....m²</p> <p>Lab evaluation</p> <p><input type="checkbox"/>CBC <input type="checkbox"/>UA <input type="checkbox"/>BUN <input type="checkbox"/>Cr <input type="checkbox"/>LFT <input type="checkbox"/>E'lyte</p> <p><input type="checkbox"/>CEA <input type="checkbox"/>CXR PA</p> <p>Premedication</p> <p><input type="checkbox"/> Zofran or Onsea 8 mg iv</p> <p><input type="checkbox"/> Nausea 0.3 mg iv</p> <p><input type="checkbox"/> Kytril 1 mg iv</p> <p><input type="checkbox"/> Dexamethasone 20 mg in D5W 20 ml iv in 10 min</p> <p><input type="checkbox"/> Dexamethasone 10 mg in D5W 20 ml iv in 10 min</p> <p>All is given 30 min before chemotherapy day</p>		<p><input type="checkbox"/> Regular diet</p> <p><input type="checkbox"/> VS as usual</p> <p><input type="checkbox"/> FBC 1 tab po bid pc</p> <p><input type="checkbox"/> Folic 1 tab po od</p> <p><input type="checkbox"/> Lorazepam 1 mg po hs prn for insomnia</p> <p><input type="checkbox"/> Metoclopramide 10 mg iv prn q 4-6 hr for breakthrough nausea/vomiting</p> <p><input type="checkbox"/> Dexamethasone 5 mg/cap 1 cap po bid pc day</p> <p><input type="checkbox"/> Onsea or Zofran 8 mg po od am on day</p> <p><input type="checkbox"/> Stemetil 5 mg po bid ac day.....</p> <p><input type="checkbox"/> Senokot 2 tabs po hs prn for constipation</p>	

ชื่อ..... อายุ..... น้ำหนัก..... Dx..... หอผู้ป่วย..... ห้อง.....
AN..... HN..... ซ้อมเงินสด แจกหนี้เงินสด ต้นสังกัด ไม่มีเงิน หัวหน้าตึก..... แพทย์.....

DAY HOUR	ORDER FOR ONE DAY	AMOUNT	ORDER FOR CONTINUATION	AMOUNT
	<p>Chemotherapy Order</p> <p>Eloxatin or Oxaliplatin mg (85mg/m²) in D5W 200 ml iv in 2 hr day1 (flush iv line with D5W before oxaliplatin Infusion)</p> <p>Leucovorin mg (200mg/m²) in D5W 200 cc iv in 2 hr day1 <u>start simultaneously with oxaliplatin</u></p> <p>5FU mg (400mg/ m²) in 0.9%NaCl 50 cc iv in 10 min day1</p> <p>5FU mg (1200mg/ m²) in 0.9%NaCl 1000 cc iv in 23 hr day1, 2</p> <p><input type="checkbox"/> Next Admission..... <input type="checkbox"/> พยา <input type="checkbox"/> Med พิศยา <input type="checkbox"/> others.....</p> <p>Lab <input type="checkbox"/>CBC <input type="checkbox"/>UA <input type="checkbox"/>BUN <input type="checkbox"/>Cr <input type="checkbox"/>LFT <input type="checkbox"/>Electrolyte <input type="checkbox"/>CEA <input type="checkbox"/>CXR PA <input type="checkbox"/> Others.....</p> <p><input type="checkbox"/> Next OPD..... <input type="checkbox"/> ชมร.3 <input type="checkbox"/> ชมร.1 <input type="checkbox"/> Others.....</p> <p>Lab <input type="checkbox"/>CBC <input type="checkbox"/>UA <input type="checkbox"/>BUN <input type="checkbox"/>Cr <input type="checkbox"/>LFT <input type="checkbox"/>Electrolyte <input type="checkbox"/>CEA <input type="checkbox"/>CXR PA <input type="checkbox"/> Others.....</p> <p><input type="checkbox"/> Next Daycare..... <input type="checkbox"/> ชมร.3 <input type="checkbox"/> ชมร.4 <input type="checkbox"/> Lab <input type="checkbox"/>CBC <input type="checkbox"/>UA <input type="checkbox"/>BUN <input type="checkbox"/>Cr <input type="checkbox"/>LFT <input type="checkbox"/>Electrolyte <input type="checkbox"/>CEA <input type="checkbox"/>CXR PA <input type="checkbox"/> Others.....</p>		<p>Internal Medicine Resident</p> <p>Medical Oncology Fellow</p> <p>Attending Medical Oncologist</p>	

เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (information)

ชื่อโครงการวิจัย การวิจัยคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา ในการให้ยาต้านฮีสตามีนและการบริหารยาให้
ช้าลง เพื่อป้องกัน การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอ็อกซาลิพลาติน

ผู้สนับสนุนการวิจัย หน่วยมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก

แพทย์ผู้ทำวิจัย แพทย์หญิงชลิตา ละกะปิ่น

สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนอังรีดูนังต์ พญาไท
กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 02-649-4000, 02-256-4533 ในเวลาราชการ,

อาจารย์ที่ปรึกษาผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สืบพงศ์ ธนสารวิมล

สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนอังรีดูนังต์ พญาไท
กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 02-649-4000, 02-256-4533 ในเวลาราชการ

CHULALONGKORN UNIVERSITY

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การ
คัดเลือกเข้าโครงการวิจัยอันได้แก่

- ผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด หรือผู้ป่วยระยะ
ลุกลาม ด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาอ็อกซาลิพลาตินตามแผนการรักษาปกติ และไม่เคยมีประวัติการ
แพ้ยาอ็อกซาลิพลาตินมาก่อน

- ผ่านการรักษาจนถึงรอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาโพลฟอกซ์ หรือรอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยาเคปออกซ์

- ไม่มีประวัติภาวะแทรกซ้อนจากยาคลอเฟนิรามีน หรือแพ้ยากล่อมประสาท

โดยมีความเข้าใจและยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการ ซึ่งก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนาม ในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

อ็อกซาลิพลาทิน เป็นยาเคมีบำบัดมีข้อบ่งชี้หลักในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ปัจจุบันการให้สูตรยาเคมีบำบัดอ็อกซาลิพลาทินร่วมกับยาฟลูออโรยูราซิล เป็นการรักษามาตรฐานหลักในการรักษาเสริมหลังผ่าตัดของมะเร็งระบบทางเดินอาหารระยะที่สามและระยะลุกลาม ซึ่งมีข้อมูลจากหลายการศึกษาว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปัจจุบันพบว่า มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน จากการให้ยาอ็อกซาลิพลาทินในหลายๆการศึกษาโดยพบอุบัติการณ์การเกิดตั้งแต่ 2-25% และเมื่อมีประวัติการแพ้จากยาอ็อกซาลิพลาทินที่รุนแรงบางครั้งทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องเปลี่ยนยาเคมีบำบัดเป็นสูตรอื่น ซึ่งอาจจะมีผลตอบสนองในการรักษาที่ต่ำลงและอาจเสียโอกาสในการได้รับยากลุ่มนี้อีกต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอ็อกซาลิพลาทินในผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารจากการให้ยาด้านฮิสตามีนก่อนให้ยาอ็อกซาลิพลาทิน และ

การบริหารยาออกซาลิฟลาตินทางเส้นที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง เทียบกับการการบริหารยาออกซาลิฟลาตินตามปกติในระยะเวลา 2 ชั่วโมง ร่วมกับไม่ให้ยาต้านฮิสตามีนก่อนให้ยาออกซาลิฟลาติน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ผู้วิจัยจะแบ่งผู้เข้าร่วมการวิจัยซึ่งมี 160 คน ออกเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 80 คน โดยวิธีการสุ่มซึ่งเหมือนกับการจับสลาก ท่านมีโอกาสเท่าๆ กันที่จะอยู่ในกลุ่มที่หนึ่งจะได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน ปริมาณ 10 มิลลิกรัม ร่วมกับการบริหารยาออกซาลิฟลาตินทางเส้นเลือดที่เพิ่มเป็น 3 ชั่วโมง ตั้งแต่รอบการให้ยาที่ 7 ของสูตรยาโพลฟอกซ์ และตั้งแต่นับรอบการให้ยาที่ 5 ของสูตรยาเคปออกซันจนจบการรักษา หรืออยู่ในกลุ่มที่สองซึ่งจะได้รับยา(premedication) ก่อนการให้ยาเคมีบำบัดตามแบบมาตรฐานร่วมกับการบริหารยาออกซาลิฟลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมงตามปกติ

ท่านจะได้รับการเฝ้าระวังสังเกตปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเท่าเทียมกันทั้งสองกลุ่ม เมื่อเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขึ้น ท่านจะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานของการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน กล่าวคือ มีการหยุดให้ยาเคมีบำบัดออกซาลิฟลาติน และมีการให้ยาต้านฮิสตามีน ยาเดกซาเมทาโซน การให้ออกซิเจน หรือสารน้ำตามระดับความรุนแรง และรอบการให้ยาถัดไป ท่านจะได้รับยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัด และการบริหารยาออกซาลิฟลาตินอย่างช้าๆ(titration) ตามแบบการรักษามาตรฐานผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมโครงการ โดยประมาณ 12 สัปดาห์ ท่านจะได้รับการบันทึก รายละเอียดของปริมาณยาออกซาลิฟลาตินที่ได้รับในแต่ละครั้ง จำนวนรอบการให้ยาที่ได้รับ รอบการให้ยาที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิฟลาตินและมีการเฝ้าสังเกตอาการและสัญญาณชีพตลอดระยะเวลาในขณะที่ได้รับยาออกซาลิฟลาตินทางเส้นเลือด

สิ่งที่อาสาสมัครพึงปฏิบัติเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตาม คำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

เนื่องจากการให้ยาคลอเฟนิรามีน 30 นาที ก่อนการให้ยาเคมีบำบัดอ็อกซาลิพลาติน ผู้ป่วยอาจมีอาการง่วง หรืออาการปากแห้งจากการได้รับยา ในช่วงเวลาหลังได้รับยาได้ 4-6 ชั่วโมง ในช่วงระยะเวลา 4-6 ชั่วโมงนี้ ห้ามผู้ป่วยขับขีเยี่ยวปาทนหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล หรืองานที่เสี่ยงต่อการพลัดตกจากที่สูง และควรดื่มน้ำปริมาณมากขึ้นในช่วงที่ให้ยาเพราะผลจากการได้รับยา อาจทำให้มีอาการปากแห้ง เสมหะข้นได้ นอกจากนี้ท่านอาจต้องเสียเวลาในการให้ยาเคมีบำบัด เพิ่มขึ้นอีก 1 ชั่วโมงจากการได้รับยาอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดที่นานขึ้น หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจาก ผู้วิจัยได้ ตลอดเวลา และในกรณีที่พบอาการผิดปกติระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ขอให้ท่านรายงานให้ ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตาราง การนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การ รักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผล จากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสีย ค่าใช้จ่ายใดๆ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

1. การลดโอกาสการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากการได้รับยาอ็อกซาลิพลาติน
2. องค์ความรู้ใหม่ในการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการป้องกันอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาออกซาลิพลาติน ท่านสามารถแนวทางการรักษาในแบบปัจจุบันคือการได้รับยาก่อนการให้ยาเคมีบำบัดตามแบบมาตรฐานร่วมกับมีการบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดใน 2 ชั่วโมงตามปกติ และท่านสามารถปรึกษาแนวทางการรักษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ผู้วิจัยขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

1. ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีตและปัจจุบันต่อผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
2. ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
3. งดการกินยาใหม่ นอกเหนือจากยาที่ได้รับจากการรักษาพยาบาลที่แจ้งแก่แพทย์ผู้ทำการรักษา รวมถึงวิตามินและอาหารเสริม

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/

ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และหากท่านปฏิบัติตาม คำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อ กับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงชลิตา ละกะปັນ สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชา

อายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนอังรีดูนังต์ พญาไท กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์ 02-256-4533 โทรศัพท์มือถือ 089-201-8454 ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาต้านฮิสตามีน ชื่อ คลอร์เฟนิรามีน ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัย โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

(ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด)

คำตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

เนื่องจากผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ต้องเดินทางมายังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตามนัดเพื่อรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามสูตรเป็นปกติอยู่แล้ว กรณีนี้จึงไม่มีค่าชดเชยในการเดินทางและค่าใช้จ่ายอื่นๆ

การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้าไม่มีให้ระบุว่าไม่มี)

ไม่มี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมในโครงการวิจัย แล้วท่าน สามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุน การวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีที่ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยได้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัย ได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัยและหน่วยงาน ควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยไปแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบอนุญาต จากการ ลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ ส่งไปที่ผู้วิจัย แพทย์หญิงชลิตา ละกำป็น สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนอังรีดูนังต์ พญาไท กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์ 02-256-4533 โทรศัพท์มือถือ 089-201-8454 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึก เพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมใน โครงการนี้ได้อีก

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านจะได้รับจากการวิจัย

5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา และอุปกรณ์ ซึ่งมีผลดีต่อท่าน รวมทั้งประโยชน์และ ความเสี่ยงที่ท่านได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วม ในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย และสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและ วันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการ หลอกลวงใดๆ

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากโครงการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับ การปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการ- จริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนน พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (inform consent)

การวิจัยเรื่อง การวิจัยคลินิกแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา ในการให้ยาต้านฮิสตามีนและการบริหารยาให้ช้าลง เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินต่อยาอัลลาติฟลาติน วันให้คำยินยอม วันที่

เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย (และระบุด้วยว่าจะได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัยหรือไม่.....)

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Chalita Lagampan
วัน เดือน ปี เกิด	20 Aug 1989
สถานที่เกิด	Chiangmai
วุฒิการศึกษา	Chulalongkorn University
ที่อยู่ปัจจุบัน	272/217 Lumpini Condo town Chonburi-Sukhumvit ,Sukhumvit Rd., Bang Pla Soi, Muang Chonburi Chonburi 20000
ผลงานตีพิมพ์	-
รางวัลที่ได้รับ	-



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY