

ประสิทธิภาพการใช้น้ำไอทราโคนาโซล
เพื่อลดอัตราการใช้อาอมโฟเทอรีซิน
ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์

นาย พิชัย คณิตจรัสกุล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-17-0022-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 2028259X

EFFICACY OF ITRACONAZOLE SOLUTION AS ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS
IN THE REDUCTION OF AMPHOTERICIN USE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA:
A RANDOMIZED DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Mr. Phichai Kanitcharaskul

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 2001


ISBN 974-17-0022-9

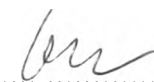
หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิภาพการใช้น้ำไอทราโคนาโซลเพื่อลดอัตราการใช้ยาแอมโฟเทอรินในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์
โดย	นาย พิชัย คณิตจรัสกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธาณิชร์ อินทรกำธรชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชูชนา สอนกระต่าย

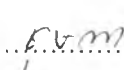
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

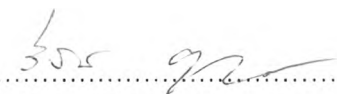
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธาณิชร์ อินทรกำธรชัย)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชูชนา สอนกระต่าย)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชालาประวรรณ)


..... กรรมการ
(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

พิชัย คณิตจรัสกุล : ประสิทธิภาพการใช้น้ำไอทราโคนาโซลเพื่อลดอัตราการใช้ยาแอมโฟเทอริซิน
ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (EFFICACY OF ITRACONAZOLE
SOLUTION AS ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN THE REDUCTION OF AMPHOTERICIN
USE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A RANDOMIZED DOUBLE BLIND, PLACEBO-
CONTROLLED TRIAL) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. ธาณินทร์ อินทรกำธรชัย, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ.
ชัชฌา สวานกระต่าย; 82 หน้า. ISBN 974-17-0022-9.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพการใช้น้ำไอทราโคนาโซลเพื่อลดอัตราการใช้ยาแอมโฟ
เทอริซินในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์

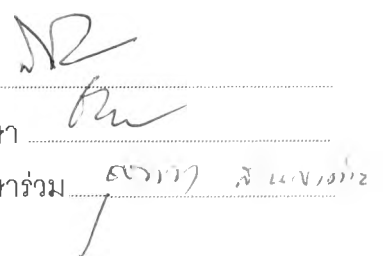
วิธีดำเนินการ ทำการศึกษาเชิงทดลอง ใช้น้ำไอทราโคนาโซลเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย
มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานจำนวน 28 คน รวม 48 ครั้ง มีผู้
ป่วย 3 คนที่ไม่ได้รับเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน ต่อมาสุ่มแบ่งผู้ป่วยแต่ละครั้งที่รับเคมีบำบัดให้รับยาน้ำไอทราโค
นาโซล หรือยาหลอก ติดตามศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาแอมโฟเทอริซิน อัตราการติดเชื้อรา และอัตราการ
ตายในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ผลการศึกษา พบว่ามีการใช้ยาแอมโฟเทอริซินลดลงในกลุ่มยาน้ำไอทราโคนาโซลเทียบกับกลุ่มยา
หลอก ร้อยละ 36.4 และ 56.5 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($P=0.29$) และพบว่ามีอุบัติการณ์
การติดเชื้อราแบบลุกลามลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก ร้อยละ 30.4 ในกลุ่มยาหลอก เป็น ร้อยละ 4.5
ในกลุ่มยาน้ำไอทราโคนาโซล

สรุป การใช้น้ำไอทราโคนาโซลเทียบกับยาหลอกมีความแตกต่างกันทางสถิติอย่างชัดเจนในการ
ลดการติดเชื้อรา แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในการลดการใช้ยาแอมโฟเทอริซิน

ภาควิชา อายุรศาสตร์.....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา.2544.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



4375293330 : MAJOR MEDICINE (HEMATOLOGY)

KEYWORD : ITRACONAZOLE / ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS/ AMPHOTERICIN / LEUKEMIA

PHICHAI KANITCHARASKUL : EFFICACY OF ITRACONAZOLE SOLUTION AS ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN THE REDUCTION OF AMPHOTERICIN USE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A RANDOMIZED DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. TANIN INTRAGUMTORNCHAI, M.D., THESIS COADVISOR : ASSIS. PROF. CHUSANA SUANKRATAY, M.D. pp. 82 ISBN 974-17-0022-9.

Objectives: To evaluate the efficacy of itraconazole oral solution in reduction of amphotericin B use in acute myeloid leukemia patients receiving standard regimen of chemotherapy.

Methods: A randomized double blind, placebo-controlled trial was conducted. Forty-eight episodes in 28 patients were randomly assigned to receive either itraconazole (24 episodes) or placebo (24 episodes). Both groups were evaluated, regarding to the utilization of amphotericin B and the incidence of fungal infections.

Results: Three episodes were excluded due to the modification of standard chemotherapy regimen. Of 45 evaluated episodes, less empirical amphotericin B was used in those receiving itraconazole [8 (36.4%) vs. 13 (56.5%) episodes, $p=0.29$]. One episode (4.5%) in the itraconazole group developed systemic fungal infection, compared to 7 episodes (30.4%) in the placebo group ($p<0.05$).

Conclusions: Itraconazole solution is effective in the prevention of invasive fungal infections in acute myeloid leukemia patients receiving standard chemotherapy regimen.

Department Medicine.....	Student's signature.....
Field of study Medicine.....	Advisor's signature.....
Academic year 2001.....	Co-advisor's signature.....

Handwritten signatures in black ink corresponding to the signature lines above. The student's signature is at the top, the advisor's signature is in the middle, and the co-advisor's signature is at the bottom.



กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานีินทร์ อินทรกำรชัย และ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุภณา สอน กระจ่าง ที่ช่วยให้คำแนะนำปรึกษาตลอดจนช่วยผลักดันการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ ขอ ขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์ ฉันทาย สิทธิพันธ์ุ หน่วยโรคทรวงอก และระบบการหายใจที่ช่วย กรรณาส่งกล้องแขนงหลอดลมเพื่อตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อในปอด

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ จิตร สิทธิอมร และ รองศาสตราจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ที่ช่วยถ่ายทอดความรู้ ประสบการณ์ ตลอดจนให้คำปรึกษาเรื่องรูปแบบการวิจัย และ สถิติการวิจัย

ขอขอบคุณประธาน รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิณี กุลละวณิชย์ และกรรมการประจำ หน่วยการศึกษาหลังปริญญาทุกท่านที่ช่วยเสนอ และแก้ไขตั้งแต่การนำเสนอหัวข้องานวิจัย และ โครงร่างวิทยานิพนธ์ จนกระทั่งเข้าร่วมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ คุณวีระวัฒน์ วินัยแพทย์ ที่เสียสละเวลาอันมีค่า ร่วมเขียนต้นฉบับเพื่อจัดส่ง พิมพ์ ขอขอบคุณ คุณพยาบาลงลักษณ์ อนันตอาจ และเจ้าหน้าที่หอผู้ป่วยกสิกรรมชั้น 3 ทุกท่าน ที่ ช่วยแนะนำ และติดตามประวัติผู้ป่วยจนสามารถมีข้อมูลครบถ้วน ขอขอบคุณ คุณอัญชลี พัชรภรณ์ ที่ให้ความช่วยเหลือติดต่อประสานงานในการจัดทำ และนำเสนอวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ บริษัทแจนเซ็นประเทศไทยที่สนับสนุนการศึกษาวิจัยโดยช่วยบริจาคยาน้ำ ไอทราโคนาโซล และสนับสนุนการผลิตยาหลอก ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงจิตติธิดา ชูแสงเลิศวิจิตร หัวหน้าหน่วยปฎิบัติการตลอดจนเจ้าหน้าที่ห้องปฎิบัติการแผนกเภสัชกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ช่วยผลิต และทดสอบคุณภาพยาหลอก

ขอขอบคุณน้อง ๆ และเพื่อนแพทย์แผนกอายุรศาสตร์ และหน่วยอายุรศาสตร์โลหิตวิทยาทุก ท่านที่ช่วยเป็นธุระ และร่วมดูแลผู้ป่วยในช่วงที่ข้าพเจ้าศึกษาดูงานนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โดยเฉพาะอย่างยิ่งขอพระขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ได้อุทิศเวลาส่วนหนึ่งในชีวิตแม้เผชิญอยู่กับภาวะลำเค็ญที่สุดในช่วงชีวิตหนึ่งที่ปู่ชนจะรับได้ แต่ก็ยอมเสียสละเวลาที่มีค่าอย่างนั้นเข้าร่วมการ ศึกษาวิจัยครั้งนี้ หากการศึกษานี้จะมีประโยชน์บ้างในอนาคต ข้าพเจ้าขอให้ความดีที่เกิดขึ้นส่งผลให้ ผู้ป่วยทุกท่านผ่านความทุกข์ทรมาน และหายขาดจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ ตลอดไป

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญรูป.....	ญ
คำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
3. วิธีดำเนินการ.....	23
4. ผลการวิจัย.....	28
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	51
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	60
รายการอ้างอิง.....	63
ภาคผนวก	
ก. แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล.....	68
ข. แบบฟอร์มยินยอมเข้าร่วมการศึกษา.....	69
ค. ใบสั่งการรักษา.....	73
ง. ระดับการวินิจฉัยการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ.....	77
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	82

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1.	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลและการติดเชื้อรุนแรง.....	7
2.	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของยาไฮทราโคนาโซลเทียบกับยาหลอกในการศึกษาต่างๆ.....	19
3.	แสดงการวางแผนการทำงานวิจัย.....	27
4.	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	29
5.	แสดงผลการศึกษาความผิดปกติของโครโมโซม.....	30
6.	แสดงผลการศึกษาของโครโมโซมตามเกณฑ์ของ Southwest Oncology Group (SWOG)	31
7.	แสดงผลของการตรวจโครโมโซมตาม SWOG Classification.....	32
8.	แสดงประวัติจำนวนครั้งของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	32
9.	แสดงจำนวนครั้งของการศึกษา.....	33
10.	แสดงข้อมูลของการศึกษาที่ถูกคัดออกเนื่องจากถูกประเมินว่าไม่สามารถรับเคมีบำบัดจนครบสูตรยามาตรฐานได้.....	33
11.	แสดงจำนวนการศึกษาแยกตามการได้รับยาไฮทราโคนาโซล และยาหลอก.....	34
12.	แสดงจุดประสงค์ของยาเคมีบำบัดที่ได้รับในการศึกษา 45 ครั้ง.....	34
13.	แสดงชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ.....	34
14.	แสดงจำนวนเคมีบำบัดที่เคยได้รับมาก่อนเข้าร่วมการศึกษา.....	35
15.	แสดงจำนวนการศึกษาที่เกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ.....	36
16.	แสดงภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแยกตามจุดประสงค์ของการให้เคมีบำบัด.....	37
17.	แสดงภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแยกตามสูตรเคมีบำบัดที่ใช้บ่อย.....	38
18.	แสดงภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแยกจำนวนครั้งของเคมีบำบัดที่เคยได้รับ.....	39
19.	แสดงภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแยกตามการได้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว.....	40
20.	แสดงข้อมูลผู้ป่วยที่เสียชีวิตขณะที่เกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำ.....	41
21.	แสดงภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแยกตามชนิดของยาปฏิชีวนะที่เคยได้รับ.....	42
22.	แสดงผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียขึ้นจากเลือด.....	43
23.	แสดงผลความไวของเชื้อแบคทีเรียที่เพาะขึ้นจากเลือดต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ.....	44

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
24.	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแยกตามยาทดลองที่ได้รับ.....	45
25.	แสดงจำนวนเคมีบำบัดที่เคยได้รับมาก่อนเข้าร่วมการศึกษาแยกตามยาทดลองที่ได้รับ.....	46
26.	แสดงสูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ได้รับแยกตามกลุ่มยาทดลอง.....	46
27.	แสดงข้อมูลการศึกษาที่เกิดภาวะไข้ขณะเม็ดเลือดขาวต่ำแยกตามยาทดลอง.....	47
28.	แสดงข้อมูลการติดเชื้อราแยกตามกลุ่มยาทดลอง.....	48
29.	แสดงการเพาะเชื้อราในช่องปากเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อเข้าสู่ระยะสงบ..	48
30.	แสดงผลเพาะเชื้อราในช่องปากขึ้นเชื้อราแคนดิดา.....	49
31.	แสดงข้อมูลการติดเชื้อราในเนื้อเยื่อ.....	49
32.	แสดงความสม่ำเสมอในการบริหารยา.....	50
33.	แสดงอาการไม่พึงประสงค์ของยาทดลองที่พบบ่อย.....	50
34.	แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผลของยาไอทราโคนาโซลเทียบกับยาหลอกในการศึกษาต่าง ๆ.....	58

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	แสดงปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากเคมีบำบัด.....	8
2	แสดงการก่อโรคของเชื้อแคนดิดา.....	10

คำย่อ

AML	Acute Myeloid Leukemia
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
SWOG Criteria	Southwest Oncology Group Criteria
FAB Classification	French-American-British Classification
CVC	Central Venous Catheter
CBC	Complete Blood Count
BUN	Blood Urea Nitrogen