

การศึกษาความสมเหตุสมผลของการใช้ยาฟิลกราสติมเพื่อป้องกันการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในเขตสุขภาพที่ 6

เศกสรร วงศ์สุริยศักดิ์ ภ.บ.*

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา ในปี 2560-2562 ณ โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในเขตสุขภาพที่ 6 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิด febrile neutropenia (FN) จำนวน 102 ครั้ง ปัจจุบันมีแนวทางสากลในการใช้ G-CSF หลัก ได้แก่ NCCN 2020, ASCO 2015 และ EORTC 20103 ทุกแนวทางเห็นพ้องกันในการใช้ G-CSF เพื่อป้องกัน FN

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความสมเหตุสมผลของการใช้ยา filgrastim เพื่อป้องกันการเกิด febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในเขตสุขภาพที่ 6

วัสดุและวิธีการ การศึกษาเชิงบรรยายจากข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตวิทยา ที่ได้รับหรือไม่ได้รับยา filgrastim หลังการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ทุกราย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 – 31 ธันวาคม 2562

ผลการศึกษา จำนวนผู้ป่วย 155 ราย (ชาย 85 คน, หญิง 70 คน) จำนวนรอบการรักษา 747 ครั้ง (ชาย 428 ครั้ง หญิง 319 ครั้ง) การใช้ filgrastim สอดคล้องกับ NCCN 527 ครั้ง (70.5%) ไม่สอดคล้อง 220 ครั้ง (29.5%) ให้ยาเคมีบำบัด 747 ครั้ง สั่งใช้ filgrastim 576 ครั้ง มีความสมเหตุสมผลเรื่องขนาดยา 574 ครั้ง (99.7%) ไม่สมเหตุสมผล 2 ครั้ง (0.3%) มีความสมเหตุสมผลในเรื่องระยะเวลา 172 ครั้ง (29.9%) ไม่สมเหตุสมผล 404 ครั้ง (70.1%) มีความสมเหตุสมผลเรื่องการติดตามการใช้ยา 230 ครั้ง (39.9%) ไม่สมเหตุสมผล 346 ครั้ง (60.1%)

สรุป การใช้ filgrastim เพื่อป้องกัน FN มีความไม่สอดคล้องตามแนวทาง NCCN 29.5% และคิดเป็นมูลค่ายา 637,880 บาท
คำสำคัญ : ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ, ฟิลกราสติม, มะเร็งโลหิตวิทยา

Study on Rational Use of Filgrastim for Febrile Neutropenia Prophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy at One Hospital in Health Region 6

Seksun Wongsuriyasak B.Sc. (Pharm)*

Abstract

Background: In the year 2017-2019. A hospital in health region 6 had found the febrile neutropenia (FN) in cancer patients after chemotherapy. There were 102 FN. At present there are international guidelines related to the use of group drugs colony-stimulating factors (CSFs) are NCCN 2020, ASCO 2015 and EORTC 2010. All treatment approaches agree on the use of CSFs to prevent FN.

Objective: To study on rational use of filgrastim for febrile neutropenia prophylaxis in patients receiving chemotherapy at one hospital in health region 6.

Materials and methods: Retrospective descriptive study from medical records of cancer patients in the hematologic malignancies of one hospital in health region 6 who received or did not receive filgrastim after chemotherapy from 1 January 2017 - 31 December 2019 in all adult patients.

* เภสัชชำนาญการ โรงพยาบาลระยอง

* Pharmacist, Professional level, Rayong Hospital

Results: Number of patients 155 (85 males, 70 females) amounts of chemotherapy receiving 747 cycles (428 males, 319 females) the use of filgrastim compliance with guideline 527 cycles (70.5%) noncompliance 220 cycles (29.5%). From the 747 cycles there were 576 cycles filgrastim used. It was found that rational dose were 574 cycles (99.7%) irrational dose were 2 cycles (0.3%). ANC monitoring after rational duration (ANC>1500) were 172 cycles (29.9%) irrational duration were 404 cycles (70.1%). ANC had been monitored before and after filgrastim injection (rational) 230 cycles (39.9%). Irrational monitored were 346 cycles (60.1%).

Conclusion: The use of filgrastim noncompliance with NCCN guideline 29.5%. The filgrastim cost is 637,880 baht.

Keywords : febrile neutropenia, filgrastim, hematologic malignancies

บทนำ

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งโดยการให้ยาเคมีบำบัด มักพบอาการไม่พึงประสงค์ (Adverse drug reaction, ADR) หลังจากการให้ยาเคมีบำบัดทั้งผลข้างเคียง (Side effect) เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ผื่นขึ้น เจ็บปาก ซาหือ ซาเท้า ท้องผูก ท้องเสีย ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Febrile neutropenia) อันมีสาเหตุเนื่องจากการกดการทำงานของไขกระดูก (Myelosuppressive) นอกจากนั้นอาจเกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reactions, HSRs) ในขณะที่ให้ยาเคมีบำบัด เช่น ผื่น คัน ปากบวม ตาบวม แขนหน้าอก หายใจขัด ใจสั่น ความดันสูง จนถึง Anaphylaxis ซึ่งมีความจำเป็นต้องช่วยชีวิตฉุกเฉิน¹

เภสัชกรงานเคมีบำบัดของโรงพยาบาลระยอง จังหวัดระยอง ได้ทำการติดตาม ADR ในผู้ป่วยโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ประกอบไปด้วยโรคมะเร็งกลุ่ม Solid tumor เช่น มะเร็งเต้านม (Breast) มะเร็งลำไส้ (Colon) มะเร็งต่อมลูกหมาก (Prostate) มะเร็งรังไข่ (Ovary) มะเร็งปากมดลูก (Cervix) และโรคมะเร็งกลุ่ม Hematologic malignancies เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma) ข้อมูลจากการติดตาม ADR ในโรงพยาบาลระยอง เดือนมกราคม 2560 - ธันวาคม 2562² พบ Febrile neutropenia จำนวน 102 ครั้ง (Hematologic malignancies 85 ครั้ง Solid tumor 17 ครั้ง) ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลทั้งหมด ซึ่งจัดเป็น ADR ในระดับที่ร้ายแรง³ นอกจากนั้นยังมีผู้ป่วยจำนวน 21 รายเสียชีวิตในขณะมีภาวะ Febrile neutropenia แต่สาเหตุการเสียชีวิตนั้นสามารถเกิดได้จากหลายปัจจัย (multifactorial factors) การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาความเกี่ยวข้องทางคลินิกถึงปัจจัยที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็ง ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia, N) และภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Febrile neutropenia, FN) เป็นอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง ที่ทำให้เกิดภาวะอันตรายคุกคามต่อชีวิต (dose-limiting toxicity; DLT) โดยพบว่าในผู้ป่วย

โรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกเกิด FN มากถึงร้อยละ 25-40 ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวส่งผลต่อคุณภาพชีวิต อัตราการนอนโรงพยาบาลและค่ารักษาพยาบาล ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องลดขนาดยาเลื่อนรอบการให้ยาเคมีบำบัด และในผู้ป่วยบางรายอาจเสียชีวิตด้วยภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ การใช้ยาในกลุ่ม Colony-Stimulating Factors (CSFs) และการได้รับยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม ช่วยลดความเสี่ยงของ FN โดยยาในกลุ่ม CSFs ถูกนำมาใช้ chez ผู้ป่วยมะเร็งเกือบ 30 ปี ช่วยลดความเสี่ยง ความรุนแรง และระยะเวลาการเกิด FN แต่ต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป Colony-Stimulating Factors (CSFs) เป็นไซโตไคน์ชนิดหนึ่งในร่างกาย มีผลในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม myeloids ซึ่งปัจจุบันได้นำมาพัฒนาเป็นยาแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ GM-CSFs (Granulocyte-Macrophage-CSFs) เช่น sargramostim เป็นไซโตไคน์ที่กระตุ้น granulocyte-monocyte progenitors จนได้ตัวเต็มวัยของ monocytes และ granulocyte (neutrophils, eosinophils และ basophils) กลุ่ม G-CSFs เช่น filgrastim, lenograstim และ pegfilgrastim กระตุ้น granulocyte progenitors จนได้ตัวเต็มวัยของ granulocyte นอกเหนือจาก CSFs ทำให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน เปลี่ยนแปลงจนกลายเป็นตัวเต็มวัยของเม็ดเลือดขาวชนิด myeloids แล้ว CSFs ยังช่วยทำให้เซลล์อยู่รอดโดยยับยั้งการตายของเซลล์ (apoptosis) กระตุ้น neutrophils และ monocytes ให้มีการกลืนกินเซลล์ (phagocytosis) และทำให้ monocytes หลั่งไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ⁴ ปัจจุบันมีแนวทางสากลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยากกลุ่ม CSFs คือ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ปี ค.ศ. 2017⁵ NCCN ปี ค.ศ. 2020⁶ American Society of Clinical Oncology (ASCO) ปี ค.ศ. 2015⁷ และ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ปี ค.ศ. 2010⁸ ทุกแนวทางการรักษาเห็นพ้องกันในเรื่องของการใช้ CSFs เพื่อป้องกัน Febrile neutropenia (FN) แบบปฐมภูมิ (Primary prophylaxis) ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดและมีความเสี่ยงต่อการเกิด FN สูง (มากกว่าร้อยละ

20) โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการปวดกระดูก⁴ การใช้ยาที่ไม่สมเหตุผลตามแนวทางสากลที่กำหนดไว้ ย่อมทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) หรือภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Febrile neutropenia)^{6,8} รวมไปถึงเกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจ⁹ ส่วนรายการยา CSFs อาจมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับภาระของภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยในแต่ละประเทศ สำหรับประเทศไทยยาในกลุ่ม CSFs ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ¹⁰ คือ filgrastim และ lenograstim (บัญชียา ๖ ทั้งคู่)

โรงพยาบาลที่ผู้วิจัยทำการศึกษาค้นพบข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยหลังการเกิด Febrile neutropenia มีทั้งการสั่งใช้หรือไม่สั่งใช้ยาในกลุ่ม CSFs เพื่อใช้ในการป้องกันการเกิด Febrile neutropenia ผู้วิจัยได้เห็นความสำคัญของปัญหานี้จึงได้ทำการศึกษาค้นหาความสมเหตุผลในการใช้ยาในกลุ่ม CSFs (มียา filgrastim รายการเดียว) เพื่อป้องกันการเกิด Febrile neutropenia ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัดโดยใช้ NCCN Guideline^{5,6} ประเมินการสั่งใช้ เนื่องจากเป็น Guideline ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในทุกภูมิภาค ส่วน ASCO Guideline⁷ ใช้ในภูมิภาคอเมริกาเหนือ และ EORTC Guideline⁸ ใช้ในภูมิภาคยุโรป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อศึกษาความสมเหตุผลของการใช้ยา CSFs ในการป้องกันการเกิดภาวะไข้เนื่องจากเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตวิทยา

ขอบเขตของการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) โดยศึกษาเชิงบรรยาย (Descriptive study) กำหนดขอบเขตการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยโรคมะเร็งกลุ่ม Hematologic malignancies โดยการสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลระยอง จังหวัดระยอง ที่ได้รับหรือไม่ได้รับยา CSFs หลังจากการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ทุกราย (Adult) เริ่มสืบค้นวันที่ 1 มกราคม 2560 - วันที่ 31 ธันวาคม 2562 และใช้ NCCN Guideline 2017⁵ และ NCCN Guideline 2020⁶ ประเมินผลการสั่งใช้ยาในการศึกษานี้

นิยามศัพท์

1. ความสมเหตุผล หมายถึง การสั่งใช้ยา CSFs เพื่อป้องกัน Febrile neutropenia (FN) ในรูปแบบแผนการสั่งใช้ยา ขนาดยา ระยะเวลาที่ให้ยา การติดตามการใช้ยา มีความสมเหตุผลตาม NCCN Guideline

2. แบบแผนการสั่งใช้ หมายถึง ขั้นตอนการสั่งใช้ยา

CSFs ตามที่ NCCN Guideline กำหนดรายละเอียดไว้ ทั้งเรื่องการประเมินระดับความเสี่ยงต่อการเกิด FN การสั่งใช้ยาเพื่อป้องกัน FN แบบปฐมภูมิ (Primary Prophylaxis) หรือแบบทุติยภูมิ (Secondary Prophylaxis)

3. ขนาดยา หมายถึง ขนาดยา filgrastim injection ตามที่ NCCN Guideline กำหนดไว้ ซึ่งขนาดยาที่กำหนดให้ใช้กับผู้ป่วยเท่ากับ 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน

4. ระยะเวลาที่ให้ยา หมายถึง จำนวนวันที่ฉีดยา filgrastim โดยเริ่มฉีดหลังจากให้ยาเคมีบำบัดเสร็จสิ้นไปแล้ว 24 ชั่วโมง หรือเสร็จสิ้นไปแล้ว 3-4 วัน ฉีดอย่างต่อเนื่องวันละครั้ง จนกระทั่งพ้นช่วง nadir และค่า ANC กลับมาปกติหรือมีค่าใกล้เคียงกับค่าปกติมากที่สุด^{5,6}

5. การติดตามการใช้ยา หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจค่า ANC ในเลือดหลังการฉีดยา filgrastim อย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งค่า ANC กลับมาปกติหรือมีค่าใกล้เคียงกับค่าปกติ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษาค้นหาการใช้ยา CSFs นี้ สามารถนำเสนอต่อที่ประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (PTC) เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวเวชปฏิบัติมาตรฐานการใช้ยา CSFs (Hospital Guideline) เพื่อเป็นการปรับปรุงมาตรฐานการรักษาสำหรับผู้ป่วยและเป็นประโยชน์ในการพัฒนางานต่อไป รวมทั้งนักวิจัยของไทยสามารถนำไปใช้อ้างอิงเพื่อการศึกษาต่อไปในอนาคต โดยอาจเป็นการศึกษาระดับชาติหลายแห่ง/ หลายศูนย์ (National multi-site/multi-center) แล้วนำผลการศึกษาที่ได้สะท้อนกลับไปยังกระทรวงสาธารณสุขเพื่อจัดทำนโยบายในภาพรวมในการใช้ยาในกลุ่ม CSFs ให้มีความสมเหตุผลในการใช้มากที่สุด

โรคมะเร็งกับอาการ Febrile neutropenia

ภาวะ Neutropenia อาจเกิดขึ้นได้จากโรคมะเร็งเอง พบได้ในผู้ป่วย Acute Leukemias ที่มีเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดมากมีผลให้จำนวนเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลในเลือดลดลง หรือ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งมีฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูก การฉายรังสีที่มีปริมาณสูง หรือผลของทั้ง 2 อย่างร่วมกัน¹¹

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบ อัตราการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้สูงอายุโรค Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) ที่ได้รับเคมีบำบัด ร้อยละ 7 - 32 และอัตราการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว สูงถึงร้อยละ 59 ปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำพบมีหลายปัจจัย เช่น เพศ อายุ ชนิดของโรคมะเร็ง ชนิดของยาเคมีบำบัด ขนาด ของเคมีบำบัด มีประวัติการได้รับ

ยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีรักษามาก่อน เป็นต้น¹² จากการศึกษาของ ศรุต พักนวม เรื่องภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลศูนย์ นครปฐม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้ยาเคมีบำบัดนั้น ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล สาขาอายุรกรรม 169 ครั้ง (ร้อยละ 90) และ สาขาเนวโรศกรรม 19 ครั้ง (ร้อยละ 10) และพบว่า อัตราการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มมากขึ้นทุกปี¹³

อาการไม่พึงประสงค์ของยา CSFs

ยา CSFs ทำให้เกิดการปวดกระดูกระดับน้อยถึงปานกลาง ประมาณร้อยละ 10-30 กลไกหลักของการปวดกระดูกเป็นผลมาจากการกระตุ้น CSF-receptor ที่ไขกระดูกทำให้ไขกระดูกมีการขยายตัวเพิ่มจำนวน และอาจมีผลการกระตุ้น osteoblast เซลล์ก่อการอักเสบ และตัวรับความปวดที่ใยประสาทส่วนปลาย การรักษาอาการปวดกระดูกที่แนะนำเป็นอันดับแรก คือ paracetamol หรือ NSAIDs ส่วนทางเลือกอื่น ๆ เช่น ยาต้านฮิสตามีน ยา opioid หรือการลดขนาดยา CSFs เป็นต้น⁴ Vilaplana BE และคณะ ได้รายงานการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 37 ปี ได้รับยา filgrastim หลังการให้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด เพื่อกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว โดยเมื่อฉีดไปได้ 3 วัน พบการหายใจล้มเหลว ต้องเข้ารับการรักษารูปแบบฉุกเฉินและรับเข้าห้อง ICU¹⁴ Nazir HF และคณะ ได้รายงานการศึกษาพบว่าเด็กอายุ 9 ขวบ มีโรค thalassaemia ได้รับยา filgrastim 3 วัน เพื่อรักษา deferiprone-induced agranulocytosis แต่เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) ซึ่งหลังจากหยุดยา filgrastim แล้วยังคงมีอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะต่อเนื่องเป็นเวลา 3 สัปดาห์ จึงหายเป็นปกติ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ระงับการใช้ยา filgrastim ในเด็ก และควรมีการติดตามการใช้ยา¹⁵

ผลกระทบจากการใช้ยา CSFs

Gawade PL และคณะ ได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินรูปแบบในการสั่งใช้ยา filgrastim แบบ Primary prophylaxis (PP) ในผู้ป่วยหลังจากได้รับเคมีบำบัดที่มีผลกดไขกระดูก (Myelosuppressive chemotherapy) โดยแยกตามชนิดของโรคและความเสี่ยงต่อการเกิด FN risk ในผู้ป่วยจำนวน 22,868 ราย (มะเร็งเต้านม 11,513 ราย มะเร็งลำไส้ 3,765 ราย มะเร็งปอด 4,273 ราย มะเร็งรังไข่ 1,287 ราย และมะเร็งต่อมไทรอยด์ NHL 2,030 ราย) ผลการศึกษาพบว่าการใช้ filgrastim แบบ PP-G-CSFs ในผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์เสี่ยงต่อการเกิด FN สูง (High risk FN) ในจำนวนที่ต่ำกว่าเกณฑ์และให้ผลเวลา¹⁶

Baig H และคณะ ได้ทำการศึกษาเรื่องความเหมาะสมของการใช้ยา CSFs ได้แก่ pegfilgrastim และ filgrastim ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดตาม Febrile neutropenia risk level พบว่า กลุ่ม High-risk FN ใช้ CSFs เหมาะสมมากที่สุด ส่วนกลุ่ม Low-risk FN เหมาะสมน้อยที่สุด แต่ก็ยังคงมีการใช้ CSFs ในกลุ่ม High-risk FN ที่น้อยไป และมีการใช้ CSFs ในกลุ่ม Low-risk FN ที่มากไป รวมทั้งมีการใช้อย่างไม่เหมาะสมในกลุ่ม Intermediate-risk FN¹⁷

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) โดยการศึกษาเชิงบรรยาย (Descriptive study) ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลระยอง กระทรวงสาธารณสุข เลขที่โครงการวิจัย RYH REC No.E012/2563 วันที่รับรอง 19 มีนาคม 2563

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยนี้กำหนดขอบเขตการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยโรคมะเร็งกลุ่ม Hematologic malignancies โดยการสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคมะเร็งกลุ่ม Hematologic malignancies ของโรงพยาบาลระยอง จังหวัดระยอง ที่ได้รับหรือไม่ได้รับยา CSFs หลังการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ (Adult) ทุกอายุ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 - 31 ธันวาคม 2562

เครื่องมือที่ใช้

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Report Form)
2. NCCN Guideline 2017⁵ และ NCCN Guideline 2020⁶

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยเฉพาะผู้ใหญ่ (Adult) ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคมะเร็งกลุ่ม Hematologic malignancies และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยการนับจำนวนรายผู้ป่วย (Case) และจำนวนรอบการรักษา (Cycle)
2. คัดแยกผู้ป่วยตามชนิดของโรคมะเร็ง (AML, APL, ALL, HL, NHL, MM)
3. ประเมินผู้ป่วยแยกตามเกณฑ์ Febrile neutropenia risk level
4. คัดแยก Cycle ที่ได้รับ/ไม่ได้รับ CSFs ตาม Febrile neutropenia risk level
5. จัดเก็บข้อมูลลงในไฟล์แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย นำข้อมูลทั้งหมดมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม STATA version 14 เพื่อหาค่าสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูล และสถิติที่ใช้

ผลการศึกษานำเสนอโดยใช้ สถิติเชิงพรรณนาในรูป

ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าสูงสุด (max) ค่าต่ำสุด (min) สำหรับ จำนวนรอบการรักษา อายุ น้ำหนัก เพศ โดยการทดสอบการกระจายของข้อมูล (Normality test) ด้วย Shapiro-Wilk test

1. ข้อมูลมีการกระจายปกติ (parametric) นำเสนอในรูป ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยการประมาณค่าแบบ Interval estimation ที่ Confidence interval ร้อยละ 95 ค่า $\alpha = 0.05$

2. ข้อมูลมีการกระจายไม่ปกติ (non-parametric) นำเสนอโดยใช้ ค่ามัธยฐาน (median) ค่าสูงสุด (max) ค่าต่ำสุด (min)

ผลและวิจารณ์

วันที่ 1 มกราคม 2560 - วันที่ 31 ธันวาคม 2562 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งกลุ่ม Hematologic malignancies จำนวน 155 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 85 คน เพศหญิง 70 คน เพศชาย ช่วงอายุ 61 - 75 ปี มีจำนวนมากที่สุด (24 ราย) ค่ามัธยฐาน (median) อายุของเพศชายเท่ากับ 49 ปี เพศหญิงช่วงอายุ 46-60 ปี มีจำนวนมากที่สุด (27 ราย) ค่ามัธยฐานอายุเพศหญิงเท่ากับ 54 ปี เพศชายมีค่ามัธยฐาน (median) น้ำหนักเท่ากับ 60.2 กิโลกรัม และเพศหญิงมีค่ามัธยฐาน (median) น้ำหนัก 54.9 กิโลกรัม ดังมีรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรศาสตร์ของผู้ป่วยมะเร็งกลุ่ม Hematologic malignancies

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)	
	ชาย	หญิง
จำนวนผู้ป่วย, ราย	85 (54.8)	70 (45.2)
กลุ่มอายุ, ราย		
≤ 30 ปี	17 (73.9)	6 (26.1)
> 30 - 45 ปี	19 (55.9)	15 (44.1)
> 45 - 60 ปี	22 (44.9)	27 (55.1)
> 60- 75 ปี	24 (54.5)	20 (45.5)
> 75 ปี	3 (60)	2 (40)
ค่ามัธยฐาน อายุ (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด), ปี	49 (15, 80)	54 (20, 79)
ค่ามัธยฐาน น้ำหนัก (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด), กก.	60.2 (39.8, 96.8)	54.9 (30.0, 110.0)

ข้อมูลโรคมะเร็งในกลุ่ม Hematologic malignancies มีจำนวน 6 ชนิด โดย Non-Hodgkin lymphoma (NHL) มี

จำนวนรอบการรักษามากที่สุด 537 Cycle (ร้อยละ 71.9) ส่วน Multiple myeloma (MM) มีจำนวนรอบการรักษาน้อยสุด 4 Cycle (ร้อยละ 0.5) ดังมีรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนรอบการรักษาแยกตามชนิดของโรคมะเร็ง

ชนิดของโรคมะเร็ง	จำนวนรอบการรักษา (ร้อยละ)
Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	537 (71.9)
Acute myeloid leukemia (AML)	86 (11.5)
Hodgkin lymphoma (HL)	82 (11.0)
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	30 (4.0)
Acute promyelocytic leukemia (APL)	8 (1.1)
Multiple myeloma (MM)	4 (0.5)
รวม	747 (100.0)

ผลการศึกษาความสมเหตุสมผลตามแบบแผนการสั่งใช้ยา CSFs ใน NCCN Guideline จากจำนวนรอบการรักษาทั้งหมด 747 Cycle มีความสมเหตุสมผล 527 Cycle (ร้อยละ 70.5) มีความไม่สมเหตุสมผล 220 Cycle (ร้อยละ 29.5) ดังมีรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความสมเหตุสมผลตามแบบแผนการสั่งใช้ยา CSFs ใน NCCN Guideline ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดของโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา (จำนวนรอบการรักษา)

ประเภท	ความสมเหตุสมผล		
	สมเหตุสมผล	ไม่สมเหตุสมผล	รวม
ความสมเหตุสมผลตามแบบแผนการสั่งใช้ CSFs ใน NCCN Guideline (ร้อยละ)	527 (70.5)	220 (29.5)	747 (100)

จากตารางที่ 3 พบความไม่สมเหตุสมผล 220 Cycle สามารถแบ่งรายละเอียดได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

ประเภทที่ 1. ความไม่สมเหตุสมผลมีสาเหตุจาก NCCN Guideline ไม่แนะนำให้ใช้ยา CSFs เพื่อป้องกัน Febrile neutropenia แต่มีการสั่งใช้ยา CSFs พบ 201 Cycle (ร้อยละ 91.3) ประเภทที่ 2. NCCN Guideline ให้ใช้ยา CSFs เพื่อป้องกัน Febrile neutropenia แต่ไม่มีการสั่งใช้ยา CSFs พบ 5 Cycle (ร้อยละ 2.3) ประเภทที่ 3. NCCN Guideline

ให้ปรับเปลี่ยนสูตรการให้ยาหรือลดขนาดยา แต่ไม่มีการปรับเปลี่ยน 14 Cycle (ร้อยละ 6.4) ดังมีรายละเอียดในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 จำนวนรอบการรักษาแยกตามประเภทของความไม่สมเหตุผลตามแบบแผนการสั่งใช้ยา CSFs ใน NCCN Guideline

ประเภท	จำนวนรอบการรักษา (ร้อยละ)
1. NCCN Guideline ไม่ให้ใช้ยา แต่มีการสั่งใช้ยา CSFs	201 (91.3)
2. NCCN Guideline ให้ใช้ยา แต่ไม่มีการสั่งใช้ยา CSFs	5 (2.3)
3. NCCN Guideline ให้ปรับเปลี่ยนสูตรการให้ยาหรือลดขนาดยา แต่ไม่มีการปรับเปลี่ยนตาม Guideline	14 (6.4)
รวม	220 (100.0)

จากตารางที่ 4

ประเภทที่ 1. ไม่สมเหตุผลตามแบบแผนการสั่งใช้ใน NCCN guideline โดยไม่ให้ใช้ยา แต่มีการสั่งใช้ยา CSFs พบ 201 Cycle แบ่งเป็นสูตรการให้ยา (regimen) CHOP พบ 199 Cycle สูตร ABVD พบ 1 Cycle และเป็นผู้ป่วยที่มีการรักษาแบบประคับประคอง (Palliative) พบ 1 Cycle

ประเภทที่ 2. ไม่สมเหตุผลตามแบบแผนการสั่งใช้ใน NCCN guideline โดยให้ใช้ยา แต่ไม่มีการสั่งใช้ยา CSFs พบ 5 Cycle มีผู้ป่วยเกิด Febrile neutropenia 2 Cycle

ประเภทที่ 3. ไม่สมเหตุผลตามแบบแผนการสั่งใช้ใน NCCN guideline โดยให้ปรับเปลี่ยนสูตรการให้ยาหรือลดขนาดยา แต่ไม่มีการปรับเปลี่ยนตาม Guideline พบ 14 Cycle มีผู้ป่วยเกิด Febrile neutropenia 3 Cycle

ทั้งนี้การใช้ CSFs ที่ไม่สมเหตุผลตามแบบแผนการสั่งใช้ใน NCCN Guideline มีจำนวนทั้งหมด 1,724 Vial คิดเป็นมูลค่ายา 637,880.00 บาท

จากการรักษาทั้งหมด 747 Cycle มีการสั่งใช้ยา CSFs เพื่อป้องกัน Febrile neutropenia จำนวน 576 Cycle ไม่สั่งใช้ยาจำนวน 171 Cycle ดังมีรายละเอียดในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 จำนวนรอบการรักษาจากการสั่งใช้ยาหรือไม่สั่งใช้ยา CSFs เพื่อป้องกัน Febrile neutropenia

การสั่งใช้ยา CSFs	จำนวนรอบการรักษา (ร้อยละ)
มีการสั่งใช้ยา CSFs เพื่อป้องกัน FN	576 (77.1)
ไม่มีการสั่งใช้ยา CSFs เพื่อป้องกัน FN	171 (22.9)
รวม	747 (100.0)

ความสมเหตุผลในการใช้ CSFs ตาม NCCN Guideline จากการสั่งใช้ยา 576 Cycle พบว่าขนาดยาที่ใช้มีความสมเหตุผล 571 Cycle (ร้อยละ 99.1) ระยะเวลาที่ใช้ CSFs มีความสมเหตุผล 172 Cycle (ร้อยละ 29.9) และการติดตามการให้ยาที่มีความสมเหตุผล 230 Cycle (ร้อยละ 39.9) ดังรายละเอียดตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ความสมเหตุผลในการใช้ CSFs ตาม NCCN Guideline (จำนวนรอบการรักษา) (n=576)

ประเภท	ความสมเหตุผล	
	สมเหตุผล	ไม่สมเหตุผล
1. ขนาดยา (ร้อยละ)	571 (99.1)	5 (0.9)
2. ระยะเวลาที่ใช้ยา (ร้อยละ)	172 (29.9)	404 (70.1)
3. การติดตามการให้ยา (ร้อยละ)	230 (39.9)	346 (60.1)

สรุปผลการศึกษาวิจัย

การสั่งใช้ยา CSFs เพื่อป้องกัน Febrile neutropenia ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกลุ่ม Hematologic malignancies ส่วนใหญ่มีความสมเหตุผลในเรื่องแบบแผนการสั่งใช้และขนาดยา แต่ไม่สมเหตุผล เรื่องระยะเวลาที่ใช้ยา และการติดตามการให้ยา

อภิปรายผล

ความสมเหตุผลเรื่องขนาดยา (ตารางที่ 6) แพทย์สั่งใช้ CSFs ด้วยขนาดยา 300 ไมโครกรัม/วัน ในทุก Cycle ซึ่งพบว่ามีความสมเหตุผล 571 Cycle (ร้อยละ 99.1) ไม่สมเหตุผล 5 Cycle (ร้อยละ 0.9) เพราะมีผู้ป่วยจำนวน 4 ราย (5 Cycle) มีน้ำหนักตัว ช่วง 93-110 กก. เมื่อคิดคำนวณจากขนาดยาที่ NCCN Guideline กำหนดให้ใช้ 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน

ได้เท่ากับ 465-550 ไมโครกรัม/วัน ซึ่ง NCCN Guideline แนะนำให้ใช้ยาเต็มจำนวน Vial แต่ยา CSFs injection. มีขนาดบรรจุ 300 ไมโครกรัม/Vial ดังนั้นผู้ป่วยทั้ง 4 รายนี้ควรได้รับยา 600 ไมโครกรัม หรือ 2 Vial/วัน ส่วนผู้ป่วยอีกกลุ่มได้รับยาสมเหตุผลจำนวน 151 ราย (571 Cycle) มีน้ำหนักตัว ช่วง 30-88 กิโลกรัม เมื่อคำนวณขนาดยาที่ต้องใช้เท่ากับ 150-440 ไมโครกรัม/วัน การได้รับยา 1 Vial/วัน นั้น มีความสมเหตุผลแล้ว เรื่องระยะเวลาที่ใช้ยา พบว่ามีความสมเหตุผล 172 Cycle (ร้อยละ 29.9) ไม่สมเหตุสมผล 404 Cycle (ร้อยละ 70.1) โดยมีสาเหตุเนื่องจากหลังการให้ยา CSFs ครบตามจำนวนวันที่แพทย์สั่งแล้วผลการตรวจค่า ANC ยังต่ำกว่า 1,500 เซลล์/ไมโครลิตร ซึ่งพบ 58 Cycle ส่วนอีก 346 Cycle มีสาเหตุจากการที่ผู้ป่วยไม่ได้ตรวจ Complete blood count (CBC) เพื่อดูผล ANC จึงไม่สามารถประเมินหาความสมเหตุสมผลได้ เรื่องการติดตามการใช้ยา พบว่ามีการตรวจ ANC หลังการให้ยา CSFs ครบ มีความสมเหตุผล 230 Cycle (ร้อยละ 39.9) ส่วนอีก 346 Cycle (ร้อยละ 60.1) ไม่สมเหตุสมผล เนื่องจากไม่ได้มีการตรวจวัด ANC หลังการให้ยา CSFs ครบ เพราะให้ผู้ป่วยไปฉีดยา CSFs ที่สถานพยาบาลใกล้บ้านหลังถูกจำหน่ายโดยไม่ได้นัดหมายผู้ป่วยให้กลับมาตรวจ Complete blood count (CBC) เพื่อดูผล ANC

มีการสั่งใช้ยา CSFs ให้กับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาสูตร CHOP (Intermediate-risk FN) เป็นจำนวน 199 ครั้ง ซึ่งใน NCCN Guideline ไม่ได้กำหนดให้ใช้ ส่งผลทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเกินความจำเป็น มีการค่าใช้จ่ายและเสียเวลาเดินทางไปฉีดยา (7-10 วัน) รวมทั้งองค์กรต้องสูญเสียค่ายาที่ไม่จำเป็นต้องให้กับผู้ป่วย อีกทั้งยังพบว่า Guideline แนะนำให้ใช้ แต่ไม่มีการสั่งใช้ CSFs จำนวน 5 Cycle พบผู้ป่วยเกิด Febrile neutropenia 2 Cycle และ Guideline ให้ปรับเปลี่ยนสูตรการใช้ยาหรือลดขนาดยา แต่ไม่มีการปรับเปลี่ยนจำนวน 14 Cycle พบผู้ป่วยเกิด Febrile neutropenia 3 Cycle ซึ่งเภสัชกรงานเคมีบำบัดควรต้องทบทวนขั้นตอนการปฏิบัติงาน เช่น หลังจากได้รับใบสั่งยาแล้วทำการประเมินความสมเหตุสมผลตาม Guideline หากพบว่าการสั่งใช้ยาหรือไม่สั่งใช้ยา CSFs ไม่มีความสมเหตุสมผล ควรโทรศัพท์สอบถามแพทย์เพื่อให้ข้อมูลก่อนการจ่ายยาให้กับผู้ป่วย

ข้อจำกัดการวิจัย

เนื่องจากการศึกษาในโรงพยาบาลเพียงแห่งเดียว ผลการศึกษาที่ได้ ไม่สามารถนำไปใช้ในภาพรวม แต่สามารถนำไปใช้เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาเพิ่มเติมได้ อีกทั้งผู้วิจัยไม่สามารถขอข้อมูลจากแพทย์อายุรกรรมโลหิตวิทยาถึงหลักฐานทางวิชาการที่แพทย์ใช้ประกอบเหตุผลในการสั่งใช้ยา CSFs ได้ เช่น

คู่มือ แนวทาง หรืองานวิจัยตีพิมพ์ ว่ามีแนวทางในการรักษาที่ใช้อ้างอิง นอกเหนือจาก NCCN Guideline หรือไม่ อย่างไร

ข้อเสนอแนะ

ข้อมูลการศึกษาจากศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย (TCI)¹⁸ ยังไม่มีการศึกษาถึงการประเมินผลการสั่งใช้ยา CSFs ในผู้ป่วยมะเร็งที่ให้เคมีบำบัดเพื่อป้องกัน Febrile neutropenia ตาม Guideline สาภัก แต่วารสารที่อยู่ในฐานข้อมูลระดับนานาชาติ พบงานวิจัยที่เกี่ยวกับการประเมินผลการสั่งใช้ยาในกลุ่ม Colony Stimulating Factors (CSFs) เป็นจำนวนมาก จึงขอเสนอแนะให้ผู้วิจัยในประเทศไทยทำการศึกษาเพิ่มเติม โดยอาจเป็นการศึกษาระดับชาติ หลายแห่ง / หลายศูนย์ (National multi-site/Multi-center) เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้สะท้อนกลับไปยังกระทรวงสาธารณสุข สำหรับผลการศึกษาการใช้ยา CSFs นี้ สามารถนำเสนอต่อที่ประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (PTC) ของโรงพยาบาลเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวเวชปฏิบัติมาตรฐานการใช้ยา CSFs ของโรงพยาบาล (Hospital guideline) ในการปรับปรุงมาตรฐานการรักษาสำหรับผู้ป่วยและเป็นประโยชน์ในการพัฒนางานต่อไปในอนาคต ส่วนการเสียชีวิตของผู้ป่วยหลังเกิด Febrile neutropenia เนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่าง (Multifactorial) เสนอแนะให้การศึกษาเพิ่มเติมด้วยการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Regressive Analysis เพื่อจะได้ทราบถึงสาเหตุการเสียชีวิตที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด Febrile neutropenia อย่างแท้จริง

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยการเอื้อเฟื้อข้อมูลที่เป็นประโยชน์ และความร่วมมือต่าง ๆ ของหลายท่านซึ่งให้การสนับสนุนผู้วิจัยตั้งแต่ต้นงานวิจัยจนเสร็จสมบูรณ์ ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.สรวง รุ่งประกายพรรณ และ ผศ.ดร.สุรวุฒิ วัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาของโครงการวิจัยนี้ ที่กรุณาเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาให้แก่ผู้วิจัย รวมทั้งสละเวลาให้คำแนะนำ และความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ขอขอบพระคุณนายแพทย์ไชยสิทธิ์ เทพชาตรี ผู้อำนวยการโรงพยาบาลระยอง ที่ได้อนุญาตให้ผู้วิจัยดำเนินการวิจัย ทำการศึกษา ค้นคว้าข้อมูล จากผู้ป่วยของโรงพยาบาลระยอง รวมทั้งคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ที่ได้รับรองโครงการวิจัย สุดท้ายนี้ คุณค่าอันพึงมีจากงานวิจัยฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบเป็นเครื่องบูชาพระคุณ บิดา มารดา ครู อาจารย์ผู้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ และวางรากฐานการศึกษาแก่ผู้วิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep;122(3):574–80.
2. กลุ่มงานเภสัชกรรม งานผลิตยา โรงพยาบาลระยอง. ผลการดำเนินงานการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัด เดือนมกราคม 2560 - ธันวาคม 2562.
3. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2560. 2560.
4. ทักษิณ จันทสิงห์. การใช้โคลีนีสติมิวเลตทิงแฟกเตอร์ในภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ. *วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ*. 2562;14(3):136-45.
5. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, Blayney DW, Chavez J, Curtin P, et al. Myeloid Growth Factors, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017 Dec;15(12):1520–41.
6. Becker PS, Griffiths EA, Alwan LM, Bachiasvili K, Brown A, Cool R, et al. Hematopoietic growth factors, version 1.2020: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2020;18(1):12–22.
7. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3199–212.
8. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8–32.
9. Laali E, Fazli J, Sadighi S, Mohammadi M, Gholami K, Jahangard-Rafsanjani Z. Appropriateness of using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for primary prophylaxis of febrile neutropenia in solid tumors. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Mar 1;26(2):428–33.
10. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติเรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ. 2562;1-288.
11. กุลวดี สุระยุทธปริษา. ภาวะนิวโทรพีเนียและการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเด็ก. *รามาธิบดีพยาบาลสาร*. 2010;16(1):14-26.
12. พิจิตรา เล็กดำรงกุล, คณินิจ พงศ์ถาวรรกมล, ชูชื่น ชีวพูนผล, นพดล ศิริธนารัตนกุล. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ที่ได้รับยาเคมีบำบัด. *วารสารพยาบาลศาสตร์* 2009;27(2):58-68.
13. ศรุตตา พักนวม. เรื่องภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลศูนย์นครปฐม. *วารสารแพทย์เขต 4-5*. 2563;39(1):25-34.
14. Vilaplana BE, Gutierrez JR, Sánchez De Ibarquen BC, Manrique MM, Guerrero AS. Critically ill patient due to pneumonitis secondary to the use of filgrastim. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1946–8.
15. Nazir HF, Joshi N, Wali YA. Premature ventricular contractions as a side effect of filgrastim in a child with B-thalassaemia. *Cardiol Young*. 2018 Jan 1;28(1):155–8.
16. Gawade PL, Li S, Henry D, Smith N, Belani R, Kelsh MA, et al. Patterns of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2020 Sep 1;28(9):4413–24.
17. Baig H, Somlo B, Eisen M, Stryker S, Bensink M, Morrow PK. Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy by febrile neutropenia risk level. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1576–85.
18. ศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 13 ตุลาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: <https://tci-thailand.org/>.