

ผลของการใช้แนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยา asparaginase ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน

เพ็ญภา ม่วงศรี, ภ.ม. (เภสัชกรชุมชน)

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

e-mail: undaman110@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2568;31(1)1-15.

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: Asparaginase เป็นยาใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute lymphoblastic leukemia; ALL) ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นในสูตร Thai Pediatric Oncology Group (ThaiPOG) protocol ทำให้เพิ่ม event-free survival และ overall survival แต่ยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอันตรายถึงชีวิตหรือหมดโอกาสใช้ยา หากไม่มีแนวทางการป้องกันและติดตามอาการอย่างเป็นระบบ

วัตถุประสงค์: ศึกษาผลของแนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ และศึกษาลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเด็ก ALL ที่ได้ยา asparaginase

วิธีวิจัย: เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ที่ได้รับ asparaginase ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ก่อนและภายหลังจากมีการใช้แนวทางฯ ช่วง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 -30 กันยายน พ.ศ. 2563 และ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 - 30 กันยายน พ.ศ. 2566 จำนวน 64 และ 61 ราย วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและไคสแควร์

ผลการวิจัย: จากการใช้แนวทางฯ พบว่าเภสัชกรค้นหอาการไม่พึงประสงค์และปรึกษาแพทย์ได้เพิ่มขึ้น จาก 82 ครั้ง (ร้อยละ 51.57) เป็น 105 ครั้ง (ร้อยละ 67.31) มีการให้ยาป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ก่อนการให้ asparaginase ในรายที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นจาก 204 ครั้ง (ร้อยละ 32.54) เป็น 305 ครั้ง (ร้อยละ 45.59) ผู้ป่วยได้รับการจัดการเพื่อให้ได้รับยาครบตามแผนการรักษาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 74.39 เป็นร้อยละ 87.62 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.05)

บทสรุป: อาการไม่พึงประสงค์จาก asparaginase มีความหลากหลาย และมีโอกาสเกิดซ้ำได้ แนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาช่วยป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงได้ ทำให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้นและเพิ่มอัตราการให้ยาได้ครบตามแผนการรักษา

คำสำคัญ: อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา; มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันในเด็ก; asparaginase

Effect of Asparaginase Protocol in Monitoring Adverse Drug Reaction in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Pennapa Muangsri, M.Pharm

Pharmacy Department, Queen Sirikit National Institute of Child Health

e-mail: undaman110@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2025;31(1):1-15.

Abstract

Background: Asparaginase, used in combination with other chemotherapeutic agents in the Thai Pediatric Oncology Group (ThaiPOG) protocol for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment, has significantly improved event-free survival and overall survival rates. However, its life-threatening adverse drug reactions (ADRs) necessitate systematic prevention and monitoring guidelines.

Objective: To study the effect of the ADR monitoring protocol and its characteristics in childhood ALL patients receiving asparaginase-based therapy.

Method: This descriptive research study compared childhood ALL patients receiving asparaginase at the Queen Sirikit National Institute of Child Health before and after implementing the protocol. Data were collected from 64 patients between October 1, 2017, and September 30, 2020, and from 61 patients between October 1, 2020, and September 30, 2023. Data were analyzed using descriptive statistics and chi-square tests.

Results: After using the protocol, pharmacist interventions in ADR detection and physician consultations increased from 82 episodes (51.57%) to 105 episodes (67.31%). Premedication administration in high-risk patients increased from 204 episodes (32.54%) to 305 episodes (45.59%). The percentage of patients completing the planned treatment course improved from 74.39% to 87.62% with statistical significance (p -value <0.05).

Conclusion: Asparaginase-associated ADRs are diverse and recurrent. The protocol for adverse drug reaction monitoring prevents serious adverse reactions, ensuring patient safety and treatment completion.

Keywords: adverse drug reaction; childhood acute lymphoblastic leukemia; asparaginase

บทนำ

ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยเด็กป่วยเป็นโรคมะเร็งเพิ่มขึ้น มีรายงานผู้ป่วยเด็กตั้งแต่วัย 0-19 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งรายใหม่ทั่วโลกประมาณปีละ 300,000 ราย ชนิดของมะเร็งในช่วงอายุ 0-14 ปี ที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute lymphoblastic leukemia; ALL) ร้อยละ 46.4 มะเร็งระบบประสาทและสมอง (CNS tumor) ร้อยละ 28.2 และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ร้อยละ 15.2 ตามลำดับ¹ สถิติโรคมะเร็งเด็กในภาพรวมของประเทศไทย พบอุบัติการณ์ต่อประชากร 100,000 คน อายุระหว่าง 0-4 ปี 5-9 ปี และ 10-14 ปี แยกเป็นผู้ป่วยเด็กชาย 16.2, 8.5 และ 12.7 และผู้ป่วยเด็กหญิง 16.7, 7.5 และ 8.2 ตามลำดับ² ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี มีผู้ป่วยเด็ก ALL เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคเลือดและมะเร็งในปี พ.ศ. 2561-2565 จำนวน 270, 274, 241, 200 และ 198 ราย ตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 63.90 ของมะเร็งทั้งหมด ในการรักษาโรคมะเร็งยึดตามแนวทางการรักษาของชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทยร่วมกับสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology Group; ThaiPOG) protocol³

Asparaginase หรือ L-asparaginase เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มเอนไซม์ มีรูปแบบแตกต่างกันตามการผลิต 3 ชนิด คือ native *Escherichia coli* (*E. coli*) asparaginase และ polyethylene glycolated (PEG)-asparaginase ซึ่งยา 2 ชนิดนี้ผลิตจากเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* ส่วนยาอีกรูปแบบคือ erwinia asparaginase ผลิตได้จากเชื้อแบคทีเรีย *Erwinia chrysanthemi*⁵ ออกฤทธิ์โดยย่อยสลายกรดอะมิโนแอสพาราจिन (asparagine) ให้สลายกลายเป็นกรดแอสพาทิกและแอมโมเนีย ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถสร้างแอสพาราจिनทดแทน จึงไม่สามารถสังเคราะห์ nucleic acids เพื่อเจริญเติบโตและตายในที่สุด ต่างจากเซลล์ปกติที่ยังสร้างแอสพาราจिनทดแทนได้ ทำให้ asparaginase มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งมาก การศึกษาผลของการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute lymphoblastic leukemia; ALL) โดยใช้

asparaginase ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นครบจำนวนตามแผนตลอดการรักษาจะมีอัตราการมีชีวิตอยู่ได้โดยปราศจากอาการของโรค (event-free survival; EFS) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) ในระยะ 5 ปี ได้สูงถึงร้อยละ 83.01 และร้อยละ 94.6 เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่ครบตามแผนการรักษาซึ่งมีอัตราที่ต่ำกว่าคือ ร้อยละ 71.96 และร้อยละ 88.20 ตามลำดับ⁴ โดยสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction; ADR) จากที่ asparaginase มีผลลดการสังเคราะห์โปรตีนต่าง ๆ ภายในเซลล์ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดที่ร้ายแรง (serious ADRs)⁵ ได้แก่ ภาวะตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ภาวะพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) ภาวะกดไขกระดูก (myelosuppression) และเนื่องจากยาเป็นกลุ่มเอนไซม์ จึงทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions; HSRs) เช่น urticaria, anaphylaxis, angioedema บาง ADRs เมื่อเกิดขึ้นแล้วผู้ป่วยต้องหยุดยาชั่วคราวจนอาการปกติจึงให้ยาอีกครั้ง^{5,8,9,12} แต่บาง ADRs อาจมีอันตรายถึงชีวิต แพทย์จำเป็นต้องหยุดยา เช่น แพ้ยารุนแรง (anaphylaxis) ดังเช่นการศึกษาของ Schmidt และคณะ⁷ พบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แพ้ยารุนแรงจาก asparaginase (*E. coli*) และหยุดใช้ยา มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเป็นร้อยละ 72.7 ซึ่งต่ำกว่ารายที่เปลี่ยนยาไปใช้รูปแบบ erwinia asparaginase คือ ร้อยละ 86.2 และพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงทำให้รับ asparaginase ไม่ครบตามแผนการรักษา มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมต่ำกว่ารายที่ไม่เกิดอาการเช่นเดียวกัน

ในสหรัฐอเมริกาและยุโรปมีการใช้ PEG-asparaginase เป็นยามาตรฐาน เนื่องจากมีอัตราการเกิด ADRs ต่ำกว่า native *E. coli* asparaginase ในขณะที่สหราชอาณาจักรให้ความสำคัญกับการใช้ยา erwinia asparaginase สำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการภูมิไวเกินรุนแรงจากการใช้ PEG-asparaginase⁵ สำหรับประเทศไทยแนวทางการรักษาตาม ThaiPOG protocol จะใช้ยา native *E. coli*

asparaginase เพื่อควบคุมต้นทุนและเพิ่มการเข้าถึงยา ดังนั้น จึงมีการพัฒนาแนวทางการจัดการ ADRs ให้มีความครอบคลุมและเหมาะสม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ asparaginase โดยที่ ADRs มีบทบาทสำคัญที่อาจส่งผลกระทบต่อความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันโดยตรง ซึ่ง ADRs ที่รุนแรงดังกล่าวอาจทำให้ต้องหยุดการใช้ยาและเปลี่ยนแปลงการรักษา ส่งผลให้ EFS และ OS ของผู้ป่วยลดลง

ข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยของสถาบันสุขภาพเด็กฯ ที่ได้รับ asparaginase ในปี พ.ศ. 2561-2563 จำนวน 64 ราย พบรายงาน ADRs และมีการแจ้งเตือนในระบบคอมพิวเตอร์เพียง 20 รายงาน นับว่ามีจำนวนค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับรายงานในต่างประเทศ เนื่องจากยังขาดระบบการติดตาม การส่งต่อข้อมูล และการบันทึกเหตุการณ์ในเวชระเบียน ผู้วิจัยจึงต้องการสร้างแนวทางป้องกันติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อการจัดการ ADRs อย่างเหมาะสม เช่น การเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด การบันทึกข้อมูลอย่างเป็นระบบ การให้คำแนะนำเพื่อปรับเปลี่ยนขนาดยาร่วมกับแพทย์ และการให้คำแนะนำผู้ป่วยและผู้ปกครองช่วยให้สามารถจัดการกับ ADRs ได้ทันที ลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต และช่วยให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาได้ตามแผนการรักษา ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการเพิ่มโอกาสการรักษาให้สำเร็จและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลของแนวทางการป้องกันและติดตาม ADR ในผู้ป่วยเด็ก ALL ที่ได้รับ asparaginase ในสถาบันสุขภาพเด็กฯ
2. เพื่อศึกษาลักษณะการเกิด ADR ในผู้ป่วยเด็ก ALL ที่ได้รับ asparaginase ในสถาบันสุขภาพเด็กฯ

นิยามศัพท์เฉพาะ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse

drug reaction; ADR) ในที่นี้ หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจาก asparaginase โดยไม่ได้ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ในขนาดยาปกติ แบ่งเป็น type A ADR ที่ไม่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึงภาวะตับอ่อนอักเสบ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะตับอักเสบ และ type B ADR เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน หรือภาวะภูมิไวเกิน ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึงผื่นแพ้ยาทั้งชนิด maculopapular (MP), urticaria, angioedema, anaphylaxis

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute lymphoblastic leukemia; ALL) หมายถึง ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ระเบียบวิธีวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนามีการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study) เพื่อศึกษาผลของการป้องกันและติดตาม ADR ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ asparaginase ในสถาบันสุขภาพเด็กฯ ภายหลังจากมีการใช้แนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ asparaginase ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน อายุ ≥ 1 เดือน ถึง 15 ปี ที่ได้รับ asparaginase ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ระยะก่อนมีแนวทางฯ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2563 และระยะหลังมีแนวทางฯ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2566 เป็นผู้ป่วยคนละกลุ่ม ในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน

กลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือก คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีอายุ ≥ 1 เดือน ถึง 15 ปี ที่มีประวัติได้รับ asparaginase ในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 – 30 กันยายน พ.ศ. 2566

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว-
เฉียบพลันด้วยยาเคมีบำบัดตาม ThaiPOG protocol
และมีจำนวน dose ของ asparaginase ดังนี้

- Standard risk ALL ใช้ protocol: ThaiPOG-
ALL-1301 ได้รับ asparaginase รวมทั้งหมด 8 dose
- High risk ALL ใช้ protocol: ThaiPOG-ALL-
1302 ได้รับ asparaginase รวมทั้งหมด 14 dose
- Very high risk ALL ใช้ protocol: ThaiPOG-
ALL-1303 ได้รับ asparaginase รวมทั้งหมด 14 dose
- Philadelphia chromosome positive (Ph⁺
ALL) ใช้ protocol: ThaiPOG-ALL-1304 ได้รับ aspa-
raginase รวมทั้งหมด 16 dose
- Low risk infant ALL ใช้ protocol: ThaiPOG-
ALL-1306 ได้รับ asparaginase รวมทั้งหมด 18 dose

เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตาม
เพิ่มเวชระเบียนได้และผู้ป่วยที่ผู้ปกครองอ่านเขียนภาษา
ไทยไม่ได้

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณตามสูตรของ Krejcie and Morgan กรณี
ทราบขนาดของประชากร

$$n = \frac{X^2 Np(1 - p)}{e^2(N - 1) + X^2 p(1 - p)}$$

n = ขนาดตัวอย่าง

N = ขนาดประชากร (จากการสืบค้นฐานข้อมูลใน
ระบบคอมพิวเตอร์ จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับ aspara-
ginase ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา = 150 คน)

e = ระดับความคลาดเคลื่อนของการสุ่มตัวอย่างที่
ยอมรับได้ (0.05)

X^2 = ค่าไคสแควร์ที่ degree of freedom (df)
เท่ากับ 1 ระดับความเชื่อมั่น 95% (เท่ากับ 3.841)

p = สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากร (ถ้า
ไม่ทราบให้กำหนด p = 0.5)

การคำนวณได้ขนาดตัวอย่าง อย่างน้อย 108 คน

จากการเก็บข้อมูลมีผู้ป่วยจำนวน 125 คน จึงทำ
การศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยทุกราย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน เพื่อรวบรวม
ข้อมูลการใช้ asparaginase และยาอื่นที่ได้รับ ข้อมูล
การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น รวมทั้งข้อมูล
การให้เลือด หรือผลิตภัณฑ์ของเลือดที่เกี่ยวข้อง

2. แบบประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึง-
ประสงค์โดยใช้เกณฑ์ของ Common Terminology Cri-
teria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0

3. แนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึง-
ประสงค์จากการใช้ asparaginase ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง
เม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

การเก็บข้อมูล ดำเนินการหลังผ่านการพิจารณา
ด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เก็บข้อมูลการได้รับ as-
paraginase ของผู้ป่วยและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น
จากเวชระเบียน ก่อนมีแนวทางฯ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ.
2560 – 30 กันยายน พ.ศ. 2563 และหลังมีแนวทางฯ
ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 – 30 กันยายน พ.ศ. 2566

**การกำหนดแนวทางการป้องกันและติดตาม
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ asparaginase และ
การนำไปใช้ในขั้นตอนการปฏิบัติงาน**

เภสัชกรหน่วยผสมยาเคมีบำบัดพัฒนาแนวทางฯ
ร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพจากแนวทางการรักษาโรคมะ-
เร็งเด็กแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561 (ThaiPOG pro-
tocol) และจากการทบทวนวรรณกรรม ประกอบด้วย 1)
การกำหนดค่าทางห้องปฏิบัติการ (LAB) ที่ต้องติดตาม
ก่อนและหลังให้ยาในผู้ป่วย 2) การจัดการ ADR ที่เกิดขึ้น
และการป้องกันการเกิด ADR ในรอบถัดไป 3) การให้คำ-
แนะนำเรื่องยาแก่ผู้ปกครอง โดยผ่านการตรวจสอบความ-
ถูกต้องและเหมาะสมจากผู้ทรงคุณวุฒิ จำนวน 3 ท่าน
เริ่มใช้เมื่อ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ดังแสดงในตารางที่ 1
และกำหนดขั้นตอนการทำงาน คือ

1. ก่อนผู้ป่วยเข้าพบแพทย์ มีการเจาะเลือดตรวจ
ค่า LAB ตามแนวทางที่กำหนด เมื่อพบแพทย์พิจารณา
สั่งยาแล้ว ส่งคำสั่งยาและแฟ้มประวัติผู้ป่วยมาที่เภสัชกร
หน่วยผสมยาเคมีบำบัด

2. เภสัชกรที่หน่วยผสมยาเคมีบำบัด ทบทวนค่า

ตารางที่ 1 แนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ asparaginase^{5,8,9,12}**แนวทางการป้องกันและติดตาม ADR จากการใช้ asparaginase ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน****ประเมินค่า lab ก่อนการให้ asparaginase**

1. ตรวจ CBC; ANC $>750/\mu\text{L}$, Platelets (Plt) $>75,000/\mu\text{L}$ ในแต่ละสัปดาห์ หรือ 2 ครั้ง/สัปดาห์ ในช่วง induction phase

- ถ้าค่า ANC $\leq 1000/\text{mm}^3$ ให้ asparaginase ต่อได้ และ ติดตาม ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยาครั้งถัดไป
- ถ้าค่า ANC $<1000-500/\text{mm}^3$ ให้ G-CSF : ก่อนเริ่มยา cycle ถัดไป keep ANC $>750/\text{mm}^3$ ก่อนให้ยา
- ถ้า Plt $\leq 75,000-50,000/\text{mm}^3$ ให้ asparaginase ต่อได้และติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยาครั้งถัดไป
- ถ้า Plt $<50,000/\text{mm}^3$ ให้ premed: platelet transfusion, keep Plt $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ก่อนให้ยา

2. ตรวจ amylase ก่อนให้ยาในแต่ละ phase

- ถ้าค่าผิดปกติระดับ $>1.5 - 2.0 \times \text{ULN}$ หรือ $>2.0 - 5.0 \times \text{ULN}$ โดยไม่มีอาการทางคลินิก ให้เลื่อนวันฉีด asparaginase จนอาการดีขึ้นและ LAB ปกติ จึงเริ่มยาใหม่
- ถ้าค่าผิดปกติระดับ $>5.0 \times \text{ULN}$ แม้ไม่มีอาการ ให้ข้าม dose หรือ หยุด asparaginase

3. ตรวจ LFTs, kidney function test ก่อนเริ่มแต่ละ phase

- ถ้าค่าผิดปกติระดับ $\geq 3 \times \text{ULN}$ ให้เลื่อนวันฉีด asparaginase จนอาการดีขึ้นและ LAB ปกติ จึงเริ่มยาใหม่

4. ตรวจ coagulation parameters, serum glucose (FBS) เมื่อมีอาการบ่งชี้ทางคลินิก

- ถ้าค่า FBS ผิดปกติระดับ $\leq 250 \text{ mg/dL}$ ให้เลื่อนวันฉีด asparaginase จนอาการดีขึ้นและ LAB ปกติ จึงเริ่มยาใหม่ ให้ยาต่อได้ กรณี uncomplicated hyperglycemia
- ถ้าค่า FBS ผิดปกติระดับ $>250 \text{ mg/dL}$ ให้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หยุด asparaginase และ steroids ชั่วคราว จน LAB ปกติ ค่อยเริ่มยาใหม่
- มีค่า coagulation parameters; antithrombin III, prothrombin C, protein S level หากผิดปกติ ร่วมกับมีอาการทางคลินิก ให้เลื่อนวันฉีด asparaginase จนกว่าแก้ไขอาการเป็นปกติ ด้วย LMWH: enoxaparin และ ติดตามค่า anti-factor Xa level (0.5-1 unit/mL) จึงเริ่มยาใหม่

5. กรณีผู้ป่วยเสี่ยงต่อภาวะภูมิไวเกิน ให้ premed: CPM inj./oral +/- Dexamethasone inj./oral ก่อนให้ยาครั้งถัดไป
กรณีแพ้ยารุนแรง เช่น angioedema, urticaria, anaphylaxis ให้หยุด asparaginase

6. วัด body temperature / blood pressure / pulse rate ก่อนให้ยา 30 นาที

การบริหาร asparaginase และ monitoring หลังให้ยา

1. ให้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดแพ้ยาชนิดรุนแรง (anaphylaxis)
2. เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์หลังฉีดยา วัด BP, PR หลังให้ยา 30 นาที และสังเกตอาการทั่วไปหลังฉีดยาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง
3. Lab monitoring: CBC ประเมิน ANC, platelet อาจตรวจ Lab เพิ่มเติม เพื่อประเมินอาการก่อนเริ่มยา phase ถัดไป

การให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย อาการที่ต้องมาพบแพทย์ก่อนถึงวันนัด

1. มีไข้สูง $>38^\circ\text{C}$ หนาวสั่น
2. อาเจียนมาก 4-5 ครั้ง ใน 24 ชั่วโมง

ตารางที่ 1 แนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ asparaginase^{5,8,9,12} (ต่อ)

- 3.ปวดท้อง ท้องอืด หรือ ท้องเสีย ถ่ายเหลว 4-6 ครั้ง ใน 24 ชั่วโมง
- 4.มีอาการปวด บวม มีรอยแดง ที่ฉีดยา หรือมีผื่นแดงที่ ใบหน้าหรือลำตัว แขน ขา
- 5.ปวดเมื่อยไม่มีแรง จนไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ (สงสัย thrombosis)

ANC = absolute neutrophil count; BP = blood pressure; CBC = complete blood count; CPM = chlorpheniramine
Dexa = dexamethasone; FBS = fasting blood sugar; GCSF = granulocyte colony stimulating factor
LAB = laboratory; LFTs = liver function tests; LMWH = low molecular weight heparin
mg/dL = milligrams per decilitre; mL = millilitre; mm³ = cubic millimetre; Plt = platelet
PR = pulse rate; Premed = premedication; ULN = upper limit of normal; µL = microlitre

LAB คำสั่งยาของแพทย์ และลงบันทึกขนาดยา ค่าLAB ลงในใบติดตามการใช้ asparaginase หากพบปัญหาด้านยา มีแนวโน้มเสี่ยงต่อการเกิด ADR เภสัชกรขอคำปรึกษาจากแพทย์ เพื่อเพิ่มยาป้องกันหรือปรับเปลี่ยนวันให้ยาผู้ป่วยให้เหมาะสม ก่อนการเตรียมยา

3. พยาบาลตรวจวัดสัญญาณชีพผู้ป่วยก่อนให้ยา 30 นาทีและทุก 30 นาทีภายใน 2 ชั่วโมง ลงในใบติดตามการใช้ asparaginase ที่ส่งต่อมาจากเภสัชกร หากไม่พบอาการผิดปกติจึงให้ผู้ป่วยกลับบ้าน โดยเภสัชกรให้คำแนะนำดูแลผู้ป่วย พร้อมกับแจ้งอาการผิดปกติที่ต้องพาผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ก่อนนัดครั้งต่อไป

4. เภสัชกรเก็บใบติดตามการใช้ asparaginase ลงในแฟ้มประวัติผู้ป่วยเมื่อได้รับยาครบถ้วน หากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติใด ๆ พยาบาลแจ้งแพทย์ และส่งต่อข้อมูลให้เภสัชกร

5. เภสัชกรสืบค้นข้อมูลและประเมิน ADR พร้อมบันทึกเหตุการณ์ลงในระบบคอมพิวเตอร์ Queen Sirikit National Institute of Child Health-Hospital information system (QSNICH-HIS) และติดป้ายแจ้งเตือนที่แฟ้มเวชระเบียน ให้คำแนะนำและมอบบัตรเฝ้าระวังหรือบัตรแพทย์ให้แก่ผู้ป่วย/ผู้ปกครอง

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยและจำนวนการพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ asparaginase อัตราการเกิด

serious ADR และการจัดการ ก่อนและหลังการใช้แนวทางการใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุด ค่าต่ำสุด และไคสแควร์ กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เลขที่หนังสือรับรอง REC. 014/2567 วันที่ 25 มกราคม 2567

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีประวัติได้รับ asparaginase ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในช่วงที่ศึกษา จำนวน 128 ราย มี 3 รายที่เป็นชาวต่างชาติไม่สามารถอ่านเขียนภาษาไทยและไม่สามารถติดตามแฟ้มเวชระเบียนได้จึงเหลือผู้ป่วยในการศึกษานี้ 125 ราย แบ่งเป็นช่วงก่อนมีแนวทางฯ 64 ราย และหลังมีแนวทางฯ 61 ราย พบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน ดังตารางที่ 2

หลังการใช้แนวทางฯ ทำให้การค้นหาค่าอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละรอบการให้ยาตาม phase ที่กำหนดใน ThaiPOG protocol เพื่อจัดการแก้ไขหรือเตรียมป้องกัน ได้ทันเวลาเพิ่มขึ้นจาก 82 ครั้ง (ร้อยละ 51.57) เป็น 105 ครั้ง (ร้อยละ 67.30) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดง

ในตารางที่ 3 โดย ADR ส่วนใหญ่เป็นชนิด type A ซึ่งเป็น ADR ที่ไม่เกี่ยวกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 89.52 ชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะตับอ่อนอักเสบ ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับ 1-2 จำนวน 54 ครั้ง และ

รุนแรงระดับ 3 จำนวน 2 ครั้ง การจัดการ ADR ที่เกิดขึ้นจึงเป็นการเลื่อนวันฉีดยาและสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด สำหรับ type B ซึ่งเป็น ADR ภาวะภูมิไวเกินพบเพียงร้อยละ 10.48 โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ urticaria

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

| คุณลักษณะ | จำนวน (ร้อยละ) | | p-value* |
|---|-------------------------|-------------------------|----------|
| | ก่อนมีแนวทางฯ (n=64) | หลังมีแนวทางฯ (n=61) | |
| อายุ | | | |
| 0-1 ปี | 1 (1.56) | 3 (4.92) | 0.611 |
| 1-4 ปี | 29 (45.31) | 31 (50.82) | |
| 5-9 ปี | 22 (34.38) | 17 (27.87) | |
| 10-15 ปี | 12 (18.75) | 10 (16.39) | |
| เฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี) | 5.73±3.74 | 4.92±3.73 | |
| น้อยสุด - สูงสุด | 6 เดือน - 13 ปี | 6 เดือน - 12 ปี | |
| เพศ | | | |
| ชาย | 29 (45.31) | 38 (62.30) | 0.057 |
| หญิง | 35 (54.69) | 23 (37.70) | |
| จำแนกผู้ป่วยตาม criteria ความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรค risk stratification for ALL | | | |
| Standard risk ALL | 31 (48.44) | 23 (37.70) | 0.680 |
| High risk ALL | 29 (45.31) | 34 (55.74) | |
| Very high risk ALL | 3 (4.69) | 3 (4.92) | |
| low risk infant ALL | 1 (1.56) | 1 (1.64) | |
| ชนิดของสูตรยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยตาม ThaiPOG protocol | | | |
| ThaiPOG-ALL-1301 Standard risk | 31 (48.44) | 23 (37.70) | 0.341 |
| ThaiPOG-ALL-1302 High risk | 29 (45.31) | 34 (55.74) | |
| ThaiPOG-ALL-1303 Very high risk | 1 (1.56) | 3 (4.92) | |
| ThaiPOG-ALL-1304 Ph ⁺ ALL | 2 (3.13) | 0 (0.00) | |
| ThaiPOG-ALL-1306 Infant ALL | 1 (1.56) | 1 (1.64) | |
| จำนวน phase ของ asparaginase ที่ได้รับ | 159 ครั้ง | 156 ครั้ง | |
| จำนวน dose ของ asparaginase ที่ได้รับ | 627 ครั้ง | 669 ครั้ง | |

*p-value<0.05

ร้อยละ 3.82 การจัดการ ADR ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นการหยุด asparaginase ยกเว้นรายที่เกิดผื่นชนิด MP แพทย์จะสั่งใช้ยา pre-medication ให้แก่ผู้ป่วยเพื่อป้องกันการรุนแรง และฉีด asparaginase ต่อได้โดยไม่มีอาการ

ผิดปกติ ดังแสดงในตารางที่ 4 ทั้งนี้ ผู้ป่วย 1 คนอาจมี ADR ได้มากกว่า 1 ครั้ง และแบ่งระดับความรุนแรงของ ADR ตาม CTCAE version 5.0

การป้องกันอาการไม่อาการไม่พึงประสงค์จาก

ตารางที่ 3 จำนวน ADR ที่ค้นพบก่อนและหลังการใช้แนวทางฯ

| | จำนวนครั้ง (ร้อยละ) | | p-value |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| | ก่อนมีแนวทางฯ (n = 159) | หลังมีแนวทางฯ (n = 156) | |
| ค้นพบ ADR | 82 (51.57) | 105 (67.30) | 0.004* |
| ไม่พบ ADR (ค้นหาไม่ได้) | 77 (48.43) | 51 (32.70) | |

*p-value<0.05

ตารางที่ 4 ชนิด ADR ที่ค้นพบและการจัดการ

| ชนิด ADR | ก่อนมีแนวทางฯ (n=82) | | | หลังมีแนวทางฯ (n=105) | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| | เลื่อนวัน ฉีดหรือให้ pre-med | ข้าม dose หรือ หยุดยา | รวม (ร้อยละ) | เลื่อนวัน ฉีดหรือให้ pre-med | ข้าม dose หรือ หยุดยา | รวม (ร้อยละ) |
| ADR ที่ไม่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน | | | | | | |
| ภาวะดื่บอ่อนอักษ | 9 | 13 | 22 (26.83) | 29 | 5 | 34 (32.38) |
| ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง | - | 1 | 1 (1.22) | - | - | - |
| ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน | 3 | - | 3 (3.66) | 1 | - | 1 (0.95) |
| ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ | 19 | - | 19 (23.17) | 24 | - | 24 (22.86) |
| ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ | 19 | 1 | 20 (24.39) | 31 | - | 31 (29.53) |
| ภาวะดื่บอักษ | 1 | 1 | 2 (2.44) | 2 | - | 2 (1.90) |
| บวมแดงบริเวณฉีดยา | - | - | - | 2 | - | 2 (1.90) |
| รวม | 50 | 17 | 67 (81.71) | 89 | 5 | 94 (89.52) |
| ADR ภาวะภูมิไวเกิน | | | | | | |
| Anaphylaxis | - | 2 | 2 (2.44) | - | 2 | 2 (1.90) |
| Urticaria | - | 3 | 3 (3.66) | - | 4 | 4 (3.82) |
| Angioedema | - | - | - | - | 2 | 2 (1.90) |
| MP rash | 4 | - | 4 (4.88) | 3 | - | 3 (2.86) |
| ผื่นแดงคันไม่ระบุชนิด | 6 | - | 6 (7.31) | - | - | - |
| รวม | 10 | 5 | 15 (24.39) | 3 | 8 | 11 (10.48) |

การใช้ asparaginase

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากในการศึกษานี้ได้แก่ ภาวะตับอ่อนอักเสบ ภาวะกดไขกระดูก และการเกิดภาวะภูมิไวเกิน พบว่าเภสัชกรสามารถดักจับและค้นหาผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเสี่ยงต่อการเกิด ADR รุนแรงได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการป้องกันภาวะตับอ่อนอักเสบโดยการติดตามค่า amylase ก่อนเริ่มยาในแต่ละ phase ที่กำหนดใน ThaiPOG protocol มีการตรวจติดตามเพิ่มขึ้น ค้นพบผู้ป่วยที่มีค่า amylase ผิดปกติตามเกณฑ์ CTCAE version 5.0 ระดับ 1-2 ได้มากขึ้น แพทย์พิจารณาเลื่อนวันฉีดยาและติดตามค่า LAB จนอยู่ในช่วงปกติจึงให้ยาต่อจนครบ ในการป้องกันภาวะการกดไขกระดูก มีการตรวจติดตามค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ทุกสัปดาห์ก่อนเริ่มยาได้ทุกราย กรณีผู้ป่วยมีค่า platelet ต่ำกว่า $50,000/\text{mm}^3$ เภสัชกรปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาให้เกล็ดเลือดก่อนให้ยาได้เพิ่มขึ้น และกรณีผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงร่วม-

กับมีไข้ (febrile neutropenia; FN) จากค่า absolute neutrophil count (ANC) ที่น้อยกว่า $750/\mu\text{L}$ เภสัชกรปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาเลื่อนการฉีดยาเคมีบำบัดและให้ยาฉีดกระตุ้นการสร้างเม็ดขาว (granulocyte colony stimulating factor; GCSF) ก่อนนัดมารับยาอีกครั้ง (ยกเว้นในระยะ induction phase ที่ผู้ป่วยยังมีเซลล์มะเร็งตัวอ่อนอยู่ใน CBC ซึ่งตามคำแนะนำใน ThaiPOG protocol ไม่แนะนำให้ GCSF ในระยะนี้) ทำให้ผู้ป่วยกลับมานอนโรงพยาบาลด้วยปัญหา FN ลดลง ในการลดการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ได้เพิ่มระยะเวลาติดตามสัญญาณชีพเป็น 120 นาทีทุกรายหลังฉีดยาในทุก dose และเภสัชกรปรึกษาแพทย์พิจารณาให้ยาฉีดกลุ่ม anti-histamines และกลุ่ม corticosteroids ในรายที่เสี่ยงแพ้ยา และหยุด asparaginase ได้ทันก่อนทำให้เกิดอันตรายรุนแรง และไม่พบผู้ป่วยแพ้ยาซ้ำ ดังแสดงในตารางที่ 5

สำหรับการส่งต่อข้อมูลและการบันทึก ADR เพื่อป้องกันเหตุการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ร้ายแรง

ตารางที่ 5 การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ asparaginase

| | จำนวนครั้ง (ร้อยละ) | | p-value |
|--|---------------------|---------------|---------|
| | ก่อนมีแนวทางฯ | หลังมีแนวทางฯ | |
| การป้องกันภาวะตับอ่อนอักเสบ | | | |
| จำนวน phase ที่ให้ยา | 159 (100.00) | 156 (100.00) | |
| มีการตรวจค่า amylase ก่อนเริ่มยา | 124 (77.99) | 143 (91.67) | <0.001* |
| พบ ADR amylase ผิดปกติ | 22 (13.84) | 34 (21.79) | 0.065 |
| การป้องกันภาวะกดไขกระดูก | | | |
| จำนวนสัปดาห์ที่ให้ยา | 454 (100.00) | 472 (100.00) | |
| มีการติดตามค่า CBC ก่อนเริ่มยา | 396 (87.22) | 472 (100.00) | <0.001* |
| พบผู้ป่วยกลับมา admit ด้วยภาวะ FN | 19 (4.19) | 5 (1.06) | 0.003* |
| การป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกิน | | | |
| จำนวน dose ที่ให้ยา | 627 (100.00) | 669 (100.00) | |
| ให้ยากลุ่ม anti-histamines/corticosteroids ก่อนฉีดยา | 204 (32.54) | 305 (45.59) | <0.001* |
| ผู้ป่วยที่เกิดแพ้ยาซ้ำ | 2 (0.32) | 0 (0.00) | 0.144 |

*p-value<0.05

ที่อาจเกิดขึ้นได้อีกเมื่อให้ยาในรอบถัดไป ต้องเฝ้าระวังติดตามอย่างใกล้ชิด หรือเพื่อป้องกันการเกิดแพ้ยาซ้ำ ในรายที่เคยมีผื่นแพ้ยา มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยการบันทึกในระบบคอมพิวเตอร์ QSNICH-HIS และการติดตามผู้ป่วยแฉะเดือนในแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 6

ในกระบวนการจัดการ ADR ที่เกิดขึ้นในแต่ละชนิด หลังการใช้แนวทางฯ พบว่าแพทย์พิจารณาเลื่อนวันให้ยา และรองนกว่าผู้ป่วยมีอาการปกติ หรือมีค่า LAB เข้าสู่ระดับปกติ จึงให้ยาต่อ หรือมีการให้ pre-medication เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ส่งผลให้มีการให้ asparaginase ได้ครบตามแผนการรักษาเพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 74.39 เป็นร้อยละ 87.62 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7

อภิปราย

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ asparaginase ก่อนและหลังมีแนวทางฯ มีจำนวน 64 และ 61 รายตามลำดับ อายุส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 1-4 ปี ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลที่รวบรวมโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ² พบเพศชายใกล้เคียงกับเพศ-

หญิง สูตรยาที่ใช้รักษาตาม ThaiPOG protocol เป็น standard risk และ high risk ใกล้เคียงกัน

พบว่าหลังมีแนวทางฯ สามารถค้นหาผู้ป่วยเกิด ADR ได้มากขึ้นจาก 82 ครั้ง เป็น 105 ครั้ง สำหรับภาวะภูมิไวเกิน พบลดลงจาก 15 ครั้ง เป็น 11 ครั้ง การติดตามค้นหา ADR เพิ่มขึ้นจึงทำให้ค้นหาผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด ADR ได้รวดเร็ว เมื่อมีการจัดการอย่างเหมาะสมจึงช่วยลดอันตรายจาก ADR ได้มากขึ้น^{5,7,8} ภายหลังมีแนวทางฯ ยังพบผู้ป่วยเกิด anaphylaxis จาก asparaginase 2 ราย แต่ไม่มีอาการรุนแรงจนต้องช่วยชีวิตทั้ง 2 ราย เนื่องจากทีมรักษามีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เพิ่มระยะเวลาติดตามสัญญาณชีพผู้ป่วยจาก 1 ชั่วโมงเป็น 2 ชั่วโมง ทำให้แก้ไขอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นได้ทันเวลา ผู้ป่วยไม่มีอันตรายถึงชีวิต

การบันทึกการเกิด ADR ที่เกิดขึ้นในระบบคอมพิวเตอร์ QSNICH-HIS ทำได้มากขึ้น แต่ยังไม่สามารถลงบันทึกในผู้ป่วยทุกรายที่พบ ดังรายชื่อเกิดภาวะกดไขกระดูกทั้งภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือเกล็ดเลือดต่ำ ยังมีสาเหตุจากยาเคมีบำบัดชนิดอื่นที่เข้าร่วมกันและจากตัวโรคเองร่วมด้วย สำหรับ ADR ภาวะภูมิไวเกิน มีการ

ตารางที่ 6 การบันทึกแฉะเดือนในระบบคอมพิวเตอร์ QSNICH-HIS และในเวชระเบียน

| การแฉะเดือนในระบบ QSNICH-HIS และเวชระเบียน | จำนวนครั้ง (ร้อยละ) | | p-value |
|--|----------------------|-----------------------|---------|
| | ก่อนมีแนวทางฯ (n=82) | หลังมีแนวทางฯ (n=105) | |
| ไม่มีการลงบันทึก | 62 (75.61) | 53 (50.48) | <0.001* |
| ลงบันทึก | 20 (24.39) | 52 (49.52) | |

*p-value<0.05

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบผลการให้ asparaginase ครบตามแผนการรักษา ก่อนและหลังการใช้แนวทางฯ

| การให้ asparaginase ตามแผนการรักษา | จำนวนครั้งในการจัดการ ADR (ร้อยละ) | | p-value |
|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------|
| | ก่อนมีแนวทางฯ (n=82) | หลังมีแนวทางฯ (n=105) | |
| ไม่ครบตามแผน | 21 (25.61) | 13 (12.38) | 0.020* |
| ครบตามแผน | 61 (74.39) | 92 (87.62) | |

*p-value<0.05

บันทึกได้ครบทุกราย

หลังการมีแนวทางฯ การจัดการ ADR ที่เกิดส่วนใหญ่เป็นการเลื่อนการให้ยาออกไปและกลับมาให้ต่อจนครบ และมีการใช้ยา pre-medication มากขึ้น เช่น การใช้ dexamethasone และ chlorpheniramine ฉีดก่อนให้ asparaginase ในผู้ป่วยเกิดผื่นไม่รุนแรง หรือการให้เกล็ดเลือดก่อนการฉีด asparaginase เข้ากล้ามเนื้อ และการประคบเย็นต่อเนื่องที่บ้านในผู้ป่วยที่มีประวัติบวมแดงหลังฉีดยา นอกจากนี้ในรายที่มีประวัติไขกระดูกถูกกดการทำงานทุกครั้งหลังได้รับยาเคมีบำบัด จะให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิด 1 สัปดาห์ก่อนให้ asparaginase ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ asparaginase ครบตามแผนเพิ่มขึ้น ซึ่งตามการศึกษาของ Liu และคณะ⁴ ผู้ป่วยที่ได้รับ asparaginase ครบทุกขนาดตลอดการรักษาจะมีอัตราการมีชีวิตอยู่ได้โดยปราศจากอาการของโรคในระยะ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 83.01 เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่ครบร้อยละ 71.96 ดังนั้น การมีแนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างเหมาะสมของการศึกษานี้จึงอาจมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มโอกาสรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาวเช่นเดียวกัน

ภาวะภูมิไวเกินพบทั้งหมด 26 ครั้งจาก ADR รวมทั้งหมด 187 ครั้ง (ร้อยละ 13.90) ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Battistel AP และคณะ¹¹ มีรายงานการแพ้ยาเป็นร้อยละ 16.3 ในผู้ป่วยที่ได้รับ asparaginase รูปแบบ native *E. coli* asparaginase ส่วนใหญ่พบในช่วงที่ไดขนาดยาของ asparaginase 25,000 unit/m²/dose เป็นช่วงหลัง induction phase ระดับความรุนแรงส่วนใหญ่ที่พบอยู่ในระดับ 1-2 มีอาการไม่รุนแรง ในการให้ยาป้องกันโดยให้ยาฉีดกลุ่ม corticosteroids หรือ antihistamines ก่อนให้ asparaginase ในการรักษา phase หลังนี้ และการเพิ่มระยะเวลาสังเกตอาการหลังฉีดยานานขึ้นเป็น 2 ชั่วโมงจึงให้ผู้ป่วยกลับบ้าน ทำให้พบภาวะภูมิไวเกินได้ลดลง

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันพบรวม 4 ครั้ง (ร้อยละ 2.13) ส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ 3-4 พบหลอดเลือดอุดตันใน central nervous system (CNS) ทุกรายสามารถ

กลับมาให้ asparaginase ได้ต่อตามแผนการรักษา หลังจากแก้ไข ADR จนเป็นปกติร่วมกับใช้ low molecular weight heparin (LMWH) สอดคล้องกับรายงานของ Hijija⁵ พบรายงานการเกิด ADR ได้ร้อยละ 2-7 มักพบในการรักษาในระยะ induction phase และการศึกษาของ Caruso V และคณะ¹⁶ พบรายงานเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันร้อยละ 5.2 โดยพบใน CNS สูงถึงร้อยละ 53.8 และพบที่ Non-CNS venous thrombosis ร้อยละ 42.8 โดยการศึกษาในประเทศไทยของกัญญา และคณะ¹⁷ พบว่าตำแหน่งที่พบส่วนใหญ่เกิดในระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย LMWH และภาวะลิ่มเลือดอุดตันสลายหมดหลังการรักษา

ภาวะตับอ่อนอักเสบพบได้มารวม 56 ครั้ง (ร้อยละ 29.94) ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง (ระดับ 1-2) จำนวน 54 ครั้ง ระดับรุนแรงมาก (ระดับ 3) จำนวน 2 ครั้ง มากกว่ารายงานของ Kawahara Y และคณะ⁸ พบรายงานได้ร้อยละ 2-18 แต่มีความรุนแรงระดับ 3-4 อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาของ Wolthers และคณะ¹⁴ โดยการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในระยะเวลา 20 ปี พบรายงานภาวะตับอ่อนอักเสบจาก asparaginase ที่อาการพัฒนาเป็น pseudocysts ร้อยละ 26 ต้องให้การรักษาอาการแทรกซ้อนด้วย insulin ร้อยละ 21 และเสียชีวิต ร้อยละ 2 ในการศึกษาที่มีการติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วยทุกครั้ง ร่วมกับค่า amylase ก่อนให้ยา จึงลดความรุนแรงของอาการลงได้และทำให้ผู้ป่วยได้รับยาครบตามแผนการรักษามากขึ้น

ภาวะกดไขกระดูกพบมารวม 94 ครั้ง (ร้อยละ 62.67) แบ่งเป็นภาวะเกล็ดเลือดต่ำ 43 ครั้ง (ร้อยละ 28.67) และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 51 ครั้ง (ร้อยละ 34.00) อยู่ในระดับรุนแรง 3-4 ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมแม้ว่าภาวะนี้ไม่ได้เกิดจาก asparaginase โดยตรงแต่เป็นผลกระทบทางอ้อม กล่าวคือภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการศึกษานี้ ส่วนใหญ่พบในระยะ induction phase เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกยังมี blast cell อยู่ในไขกระดูกทำให้การสร้างเม็ดเลือดทุกชนิดต่ำกว่าปกติ และ asparaginase มีวิถีให้ยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จึง

ต้องมีการติดตามค่าเกล็ดเลือดให้อยู่ในระดับที่กำหนดตาม ThaiPOG protocol³ ที่กำหนดว่าก่อนให้ asparaginase หากผู้ป่วยมีปัญหา platelet < 50,000/mm³ ต้องมีการจัดการให้ได้ platelet > 50,000/mm³ จึงให้ asparaginase ได้ สำหรับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำพบได้มากทั้งการรักษาช่วง induction phase และ consolidation phase ทั้งยังพบมากในผู้ป่วยกลุ่ม high risk สูงถึง 41 ครั้ง ต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม standard risk พบเพียง 9 ครั้ง ทั้งนี้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่ม high risk ใช้แผนการรักษาเป็นสูตร ThaiPOG-ALL-1302 high risk ALL และ ThaiPOG-ALL-1303 very high risk ALL มีการใช้ doxorubicin เพิ่มเข้ามาในสูตรยาตั้งแต่ในระยะ induction และให้ methotrexate (MTX) ทางไขสันหลัง และให้ 6-mercaptopurine (6-MP), cyclophosphamide และ cytarabine ในช่วง consolidation ทำให้กดไขกระดูกมากขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Merryman และคณะ¹⁸ พบรายงานการกดไขกระดูกเมื่อได้รับ asparaginase ร่วมกับ MTX และ 6-MP ในการรักษาช่วง consolidation phase สูงถึงร้อยละ 24 จึงต้องติดตามค่า ANC ให้อยู่ในระดับที่กำหนดตาม ThaiPOG protocol³ ที่กำหนดว่า ANC ต้องอยู่ในระดับมากกว่า 750/mm³ จึงให้ asparaginase ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาไม่ได้บันทึกเหตุการณ์ภาวะกดไขกระดูกในระบบว่าเป็นผลจาก asparaginase เนื่องจากมียาอื่นร่วมด้วย

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในการศึกษานี้พบเพียง 1 ครั้ง (ร้อยละ 0.67) ในผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 13 ปี ในการรักษาช่วง induction phase และสุดท้ายแพทย์ได้นำออกจากแผนการรักษา น้อยกว่าที่พบในการศึกษาของ Aisyi และคณะ¹⁵ ที่พบผู้ป่วยเกิดภาวะ hyperglycemia ร้อยละ 5.2 อาจเนื่องจากอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้เพียง 5.34 ปี จึงมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hyperglycemia ได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 10 ปีขึ้นไป แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ dexamethasone ร่วมกับ asparaginase มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงได้มากกว่า 10 เท่า เมื่อเทียบกับการใช้ asparaginase ร่วมกับ prednisolone อย่างมีนัยสำคัญ จึงต้องมีการติดตามผู้ป่วย

อย่างใกล้ชิด

ภาวะตัวอึกเสพบพบทั้งหมดรวม 4 ครั้ง (ร้อยละ 2.66) ในการรักษาช่วง induction phase ทั้ง 4 รายเมื่อติดตามอาการและค่า LAB เป็นปกติ สามารถให้ asparaginase ต่อได้

สรุป

จากการพัฒนาแนวทางการป้องกันและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ asparaginase ในผู้ป่วยเด็ก ALL ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ทำให้เกิดระบบการติดตามและบันทึกเหตุการณ์ในเวชระเบียนได้อย่างครอบคลุม รวมถึงการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ร้ายแรง นอกจากนี้ แนวทางดังกล่าวยังแสดงศักยภาพในการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยทีมสหวิชาชีพ ซึ่งรวมถึงเภสัชกรที่มีบทบาทสำคัญในการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การปรับเวลาหรือเลื่อนวันให้ยา การให้คำแนะนำผู้ป่วย และการประสานงานกับแพทย์และพยาบาลเพื่อการติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในทุกขั้นตอนของการรักษา ทั้งก่อน ขณะ และหลังให้ยา การทำงานร่วมกันของทีมสหวิชาชีพนี้ ช่วยลดระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ ทำให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยและสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบถ้วนตามแผน ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อโอกาสรอดชีวิตและการรักษาที่มีประสิทธิภาพในระยะยาว

ข้อเสนอแนะ

1. ในการศึกษาครั้งนี้ ยังไม่มีข้อมูลการติดตามอัตรา EFS และ OS ในระยะ 5 ปี ซึ่งเป็นตัวชี้วัดสำคัญที่สะท้อนประสิทธิผลของการรักษาในระยะยาว

2. ข้อจำกัดด้านขนาดกลุ่มตัวอย่างและการกระจายตัวของคุณลักษณะผู้ป่วย การศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด 125 ราย ซึ่งแม้ว่าจะจะเป็นกลุ่มตัวอย่างที่มีความสำคัญ แต่ยังคงมีขนาดค่อนข้างเล็ก และผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม high risk ALL (ร้อยละ 50.40) ทำให้ผลลัพธ์สะท้อนกลุ่มความเสี่ยงสูงได้ดี แต่ยังคงขาดความสมดุลในกลุ่มอื่น ๆ การขยายขนาดกลุ่มตัวอย่างใน

อนาคต หรือการรวบรวมข้อมูลจากสถานพยาบาลหลายแห่งจะช่วยยกระดับความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์และการนำไปปรับใช้ในวงกว้าง

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความกรุณาจากแพทย์หญิงสมใจ กาญจนพงศ์กุล และแพทย์หญิง

อรุโณทัย มีแก้วกฤษร แพทย์ประจำคลินิกโรคเลือดและมะเร็ง เภสัชกรหญิงนภวรรณ วิมลสารวงค์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ที่ได้ให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะ และขอขอบคุณทีมสหวิชาชีพทุกท่านพยาบาลประจำคลินิกโรคเลือดและมะเร็ง และพยาบาลประจำหอผู้ป่วย ในการส่งต่อประสานรายงานข้อมูลและร่วมกันเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจากยาเพื่อดูแลให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
2. Rojanamatin J, Ukranum W, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Wongsena M, Chaiwera-wattana A, et al. Cancer in Thailand vol.X, 2016-2018 [Internet]. Bangkok: National Cancer Institute Thailand; 2021 [cited 2023 Aug 23]. Available from: https://www.nci.go.th/e_book/cit_x/index.html
3. สุรพล เวียงนนท์, สามารถ ภคกษมา, กสิปสไบ สรรพกิจ, กรองจิตร เหล็กเพชร, เจษฎา บัวบุญนำ, ซาลินี มนต์เสรีนุสรณ์ และคณะ. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2561. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2561
4. Liu C, Huang B, Wu R, Chen J, Tang Y, Hu W, et al. Adequate asparaginase is important to prevent central nervous system and testicular relapse of pediatric Philadelphia chromosome negative B cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer.* 2021;149(1):158-68. doi: 10.1002/ijc.33529.
5. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57(4):748-57. doi: 10.3109/10428194.2015.1101098.
6. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาลแห่งประเทศไทย. แนวทางปฏิบัติในการทำงานติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาลแห่งประเทศไทย; 2559.
7. Schmidt MP, Ivanov AV, Coriu D, Miron IC. L-asparaginase toxicity in the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med.* 2021;10(19):4419. doi: 10.3390/jcm10194419.
8. Kawahara Y, Morimoto A, Hayase T, Kashii Y, Fukuda T, Momoi MY. Monitoring of anti L-asparaginase antibody and L-asparaginase activity levels in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia and hypersensitivity to native *Escherichia coli* L-asparaginase during desensitization courses. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(2):e91-3. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182986559.
9. Maese L, Rau RE. Current use of asparaginase in acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. *Front Pediatr.* 2022;10:902117. doi: 10.3389/fped.2022.902117.

10. Burke MJ, Rheingold SR. Differentiating hypersensitivity versus infusion-related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(3):540-51. doi: 10.1080/10428194.2016.1213826.
11. Battistel AP, Rocha BSD, Santos MTD, Daudt LE, Michalowski MB. Allergic reactions to asparaginase: retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(1):9-14. doi: 10.1016/j.htct.2019.10.007.
12. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, Arellano M, Advani A, Damon L, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2237-53. doi: 10.3109/10428194.2011.596963.
13. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol*. 2012;159(1):18-27. doi: 10.1111/bjh.12016.
14. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, Attarbaschi A, Barzilai S, Colombini A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1238-48. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30424-2.
15. Aisyi M, Andriastuti M, Kurniati N. The effect of combination of steroid and L-asparaginase on hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(9):2619-24. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2619.
16. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108(7):2216-22. doi: 10.1182/blood-2006-04-015511.
17. คุณัญญา สุวรรณยิ่ง, พัชรี คำวิลัยศักดิ์, บุศรา เจริญวัฒน์, วรุตทัย ไพบูลย์, ณภัทร เหล่าอรุณ. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลังการใช้ยาแอสพาราจินเนสในผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟบลาสต์และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง. *ศรีนครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]*. 2565 [สืบค้นเมื่อ 2 ม.ค. 2567];37(4):313-22. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/smnj/article/view/12649>
18. Merryman R, Stevenson KE, Gostic WJ 2nd, Neuberg D, O'Brien J, Sallan SE, et al. Asparaginase-associated myelosuppression and effects on dosing of other chemotherapeutic agents in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):925-7. doi: 10.1002/pbc.24182.
19. Finch ER, Smith CA, Yang W, Liu Y, Kornegay NM, Panetta JC, et al. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28040. doi: 10.1002/pbc.28040.
20. Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, Ramsey LB, Chemaitilly W, Sandlund JT, et al. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2685-94. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.023.
21. Hikmat AA F, Andarsini MR, Setyoboedi B, Larasati MCS, Cahyadi A, UgrasenaMia IDG. Risk factors for hepatotoxicity from L-asparaginase chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogn J*. 2022; 14(6):921-7. doi: 10.5530/pj.2022.14.190.
22. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [Internet]. n.p.: National Cancer Institute, National Institutes of Health; 2017 [cited 2023 Aug 23]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf