

ผลการพัฒนาแนวทางการใช้ยาฟิลากราสทิมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ต่อการป้องกันการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ โรงพยาบาลนางรอง จังหวัดบุรีรัมย์

สุพรรณภา ธนาสุรีย์, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนางรอง

e-mail: Katejjung@gmail.com

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2568;31(3):255-65.

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับยาเคมีบำบัดสูตร 4AC-T และ FAC ในโรงพยาบาลนางรอง เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ และไม่ได้รับการสั่งใช้ฟิลากราสทิมเพื่อป้องกันสูงถึงร้อยละ 67.01 จึงได้มีการพัฒนาแนวทางป้องกันโดยเพิ่มการสั่งใช้ฟิลากราสทิม เพื่อลดการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ และเพิ่มความปลอดภัยต่อผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการพัฒนาแนวทางการใช้ฟิลากราสทิม ในการป้องกันการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ และประเมินผลการปฏิบัติตามแนวการสั่งใช้ฟิลากราสทิมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

วิธีวิจัย: เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร 4AC-T และ FAC เก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2567 เปรียบเทียบการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ ก่อนและหลังการพัฒนาแนวทางการใช้ฟิลากราสทิม วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ independent chi-square และ independent t-test

ผลการวิจัย: กลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์ก่อนและหลังการพัฒนาแนวทาง จำนวน 72 คน (486 รอบ) และ 78 คน (467 รอบ) ตามลำดับ การเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ลดลงจากร้อยละ 2.47 เป็น 1.50 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.284$) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำลดลงจากร้อยละ 14.81 เป็น 8.99 ($p\text{-value} = 0.003$) รวมทั้งภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับรุนแรงลดลงจากร้อยละ 4.32 เป็น 1.07 ($p\text{-value} = 0.038$) และแพทย์มีการปฏิบัติตามแนวทางเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 32.99 เป็นร้อยละ 100 ($p\text{-value} < 0.001$)

สรุปผล: การจัดทำแนวทางการใช้ยาฟิลากราสทิม ช่วยลดระดับความรุนแรงและอุบัติการณ์การเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยเกิดภาวะ febrile neutropenia มีแนวโน้มลดลง ช่วยส่งเสริมให้แพทย์สามารถสั่งใช้ยาได้อย่างถูกต้อง รวดเร็ว และปฏิบัติตามแนวทางเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้; ฟิลากราสทิม; มะเร็งเต้านม

Impact of Developing a Filgrastim Administration Guideline on the Prevention of Febrile Neutropenia in Breast Cancer Patients at Nangrong Hospital, Buriram Province

Suphannapha Thanasoon, B. Pharm

Pharmacy Department, Nangrong Hospital

e-mail: katejjung@gmail.com

Thai J Clin Pharm. 2025;31(3):255-65.

Abstract

Background: Among breast cancer patients receiving 4AC-T and FAC chemotherapy at Nang – Rong Hospital, 67.01% developed febrile neutropenia without being prescribed filgrastim for prevention. Therefore, a preventive approach was developed to increase the use of filgrastim, aiming to reduce the occurrence of febrile neutropenia and improve patient safety.

Objectives: To evaluate the effect of developing a guideline for the use of filgrastim in preventing febrile neutropenia and to assess compliance with the guideline for prescribing filgrastim in breast cancer patients.

Methods: This retrospective study was conducted in breast cancer patients receiving 4AC-T and FAC chemotherapy. Data were collected from January 1, 2021, to December 31, 2024. The incidence of febrile neutropenia before and after the development of filgrastim dosing guidelines was compared. Data were analyzed using the independent chi-square test and independent t-test.

Results: The sample groups that met the criteria before and after the guideline development included 72 patients (486 cycles) and 78 patients (467 cycles), respectively. The incidence of febrile neutropenia decreased from 2.47% to 1.50%, but this difference was not statistically significant (p -value = 0.284). However, the incidence of neutropenia decreased from 14.81% to 8.99% (p -value = 0.003), severe neutropenia decreased from 4.32% to 1.07% (p -value = 0.038), and physician compliance with the guideline increased from 32.99% to 100% (p -value < 0.001).

Conclusion: The development of the filgrastim guideline has significantly reduced the severity and incidence of neutropenia. It has decreased the incidence of febrile neutropenia in patients, promoted timely prescribing, and increased adherence rates among physicians.

Keywords: febrile neutropenia; filgrastim; breast cancer

บทนำ

การได้รับยาเคมีบำบัดนั้นส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ผอมว่น ท้องเสีย รวมไปถึงภาวะที่เกิดจากการที่ยาเข้าไปกดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดถึงร้อยละ 60 มีอุบัติการณ์เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดร้อยละ 3.5 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 18¹ ผู้ป่วยมีจำนวนนับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count; ANC) ลดต่ำลงจากระดับปกติ หรือภาวะ neutropenia ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความรุนแรงและอาจส่งผลเสียต่อผลลัพธ์การรักษาหลายประการ²⁻³ อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอาจทำให้ถูกเลื่อนการรับยาหรือปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดลง ผู้ป่วยบางรายต้องได้รับยาเคมีบำบัดล่าช้าหรือยกเลิกการรับยาในครั้งนั้นไป⁴ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ neutropenia ร่วมกับมีไข้หรือมีการติดเชื้อร่วมด้วยเรียกว่าภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia; FN) อาจทำให้เกิดอาการผิดปกติ เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะระบบหายใจล้มเหลว พบร้อยละ 25-30 และหากมีการติดเชื้อที่รุนแรงจะเพิ่มโอกาสเสียชีวิตเป็นร้อยละ 50⁵ อย่างไรก็ตามภาวะ FN ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสามารถป้องกันได้หากได้รับการจัดการอย่างเหมาะสม

ตามแนวทางของ National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) ซึ่งเป็นเครือข่ายความร่วมมือของศูนย์มะเร็งในสหรัฐอเมริกาได้ให้ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (hematopoietic growth factors) แนะนำให้มีการประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะ FN ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและแนะนำให้ใช้ granulocyte colony stimulating factor (G-CSFs) แบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) เพื่อป้องกันการลดต่ำลงของระดับ ANC โดยพิจารณาให้ยาตั้งแต่เริ่มใช้ยาเคมีบำบัดในครั้งแรกในสูตรยาเคมีบำบัดที่มีอุบัติการณ์

ของการเกิดภาวะ FN ระดับสูง (มากกว่าร้อยละ 20) หรือระดับปานกลาง (ร้อยละ 10-20) ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ และแนะนำให้ใช้ G-CSFs แบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) เพื่อลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ FN เข้าในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะ FN มาก่อนหรือในผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบจากการเกิดภาวะ neutropenia ทำให้ต้องถูกเลื่อนการรับยาหรือปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดลง⁶

แนวทางการใช้ยาของประเทศไทยตามบัญชียาหลักแห่งชาติ filgrastim เป็น G-CSFs อยู่ในบัญชี มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะ FN ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด ใช้ป้องกันภาวะ FN แบบปฐมภูมิ หรือใช้ป้องกันภาวะ FN แบบทุติยภูมิในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะ FN จากการรับยาเคมีบำบัดในครั้งก่อน และเป็นผู้ป่วยที่มีเป้าหมายการรักษาเพื่อหายขาด (curative aim)⁷

โรงพยาบาลนางรองได้เริ่มให้บริการหน่วยเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556 โดยมีเป้าหมายหลักในการเพิ่มความปลอดภัยและคุณภาพของการดูแลรักษาผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม จากการติดตามผล ในระยะแรกของการดำเนินงาน (พ.ศ. 2564-2565) พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะ FN ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญจากการใช้ยาเคมีบำบัดยังคงอยู่ในระดับที่น่าเป็นห่วง จากข้อมูลช่วงเวลาดังกล่าวพบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 72 ราย รวมเป็น 486 รอบการให้ยาพบการเกิดภาวะ neutropenia จำนวน 72 รอบ (ร้อยละ 14.81) และ FN จำนวน 12 รอบ (ร้อยละ 2.47) ที่สำคัญพบว่ามีถึง 260 รอบ (ร้อยละ 67.01) ที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ filgrastim เพื่อป้องกันภาวะ FN ทั้งที่แนวทางปฏิบัติระดับสากล เช่น NCCN ได้แนะนำให้ใช้ filgrastim เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง จากอัตราการเกิดภาวะ FN ที่สูง ประกอบกับการใช้ filgrastim ที่ยังไม่มีครอบคลุม ทีมสหวิชาชีพของโรงพยาบาลจึงมีมติร่วมกันในการพัฒนาแนวทางการใช้ filgrastim เพื่อการป้องกัน FN แบบปฐมภูมิให้เหมาะสมกับบริบทจริงของโรงพยาบาล โดยอ้างอิงจากแนวทางของ NCCN กรณีการใช้ยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ FN ร้อยละ 10-20⁶ ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผล

ของการพัฒนาแนวทางการใช้ filgrastim ป้องกันการเกิดภาวะ FN ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด และประเมินผลการปฏิบัติตามแนวทางการสั่งใช้ filgrastim

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลของการพัฒนาแนวทางการใช้ filgrastim ในการป้องกันการเกิดภาวะ FN ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
2. เพื่อประเมินผลการปฏิบัติตามแนวทางการสั่งใช้ filgrastim

นิยามศัพท์เฉพาะ

ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia; FN)⁸ หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีไข้ ซึ่งนิยามว่าอุณหภูมิทางปาก $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ อย่างน้อย 1 ครั้ง หรือ $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง ร่วมกับมีจำนวน absolute neutrophil count (ANC) < 500 เซลล์/ μL หรือ $< 1,000$ เซลล์/ μL และมีแนวโน้มที่จะลดลงจนต่ำกว่า 500 เซลล์/ μL

ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia)⁹ คือ ภาวะที่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำกว่าค่าปกติ โดยแบ่งระดับความรุนแรงจากค่า ANC ได้เป็น 3 ระดับ ได้แก่

- เล็กน้อย (mild): ANC 1,000–1,500 เซลล์/ μL
- ปานกลาง (moderate): ANC 500–1,000 เซลล์/ μL
- รุนแรง (severe): ANC < 500 เซลล์/ μL

ซึ่งระยะเวลาที่เกิด neutropenia และระดับความรุนแรงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น

การพัฒนาแนวทางการสั่งใช้ filgrastim หมายถึง การเพิ่มรายการสั่งใช้ filgrastim 300 mcg OD x 3 day ในคำสั่งแพทย์ (standing order) สูตร 4AC-T และ FAC

สูตร 4AC-T หมายถึง ยาเคมีบำบัดประกอบด้วยยา จำนวน 3 รายการ ได้แก่ A คือ doxorubicin ขนาด 60

mg/ m^2 ให้ร่วมกับ C คือ cyclophosphamide ขนาด 600 mg/ m^2 ใน cycle ที่ 1-4 และ T คือ paclitaxel ขนาด 175 mg/ m^2 ใน cycle ที่ 5-8 ซึ่งแต่ละ cycle มีระยะเวลาห่างกัน 3 สัปดาห์

สูตร FAC หมายถึง ยาเคมีบำบัดประกอบด้วยยา จำนวน 3 รายการ ได้แก่ F คือ 5-fluorouracil (5-FU) ขนาด 500 mg/ m^2 ให้ร่วมกับ A คือ doxorubicin ขนาด 50 mg/ m^2 และ C คือ cyclophosphamide ขนาด 500 mg/ m^2 โดยให้ยาทั้ง 3 รายการร่วมกันทุก cycle เป็นเวลา 6 cycle แต่ละ cycle มีระยะเวลาห่างกัน 3 สัปดาห์

วัสดุและวิธีการวิจัย

รูปแบบการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบแบบกลุ่มตัวอย่างย้อนหลัง (retrospective comparative cohort study) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดและนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนางรอง เก็บข้อมูลเปรียบเทียบการเกิดภาวะ FN ก่อนและหลังการพัฒนาแนวทางการใช้ filgrastim แบ่งการศึกษาเป็น 2 ช่วง ดังนี้

ช่วงที่ 1 ก่อนพัฒนาแนวทางการใช้ filgrastim เก็บข้อมูลตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2564 - ธันวาคม พ.ศ. 2565

ช่วงที่ 2 หลังพัฒนาแนวทางการใช้ filgrastim เก็บข้อมูลตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2566 - ธันวาคม พ.ศ. 2567

ประชากร คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกรายและนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนางรอง ปี พ.ศ. 2564-2567 มีจำนวน 202 คน

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่รับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกรายที่เข้าเกณฑ์คัดเข้า คัดออก โดยใช้วิธีการเลือกแบบเฉพาะเจาะจง (purposive sampling) ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยที่รักษาโรคมะเร็งเต้านม โรงพยาบาลนางรอง อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดสูตร 4AC-T, FAC สูตร

ไดสุตรหนึ่ง

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่ refer มาเพื่อให้ยามะเร็งเต้านมเฉพาะ ครั้ง
- ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะลุกลาม หรือระยะสุดท้าย ที่ให้ยาโดยไม่หวังผลการรักษา แต่เป็นการให้ยาแบบประคับประคองอาการ (palliative care)
- ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease) โรคแพ้ภูมิตัวเอง (systemic lupus erythematosus)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย พัฒนาขึ้นโดยทีมวิจัย เพื่อใช้เก็บข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว filgrastim สำหรับติดตามการเกิดภาวะ FN ทั้งก่อนและหลังการพัฒนาแนวทางการใช้ filgrastim ประกอบด้วยข้อมูลประชากร (demographic data) รายละเอียดการให้ยาเคมีบำบัดและ filgrastim ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูลเกี่ยวกับการเกิด FN ซึ่งผ่านการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหา (content validity) โดยผู้เชี่ยวชาญ 3 คน และปรับปรุงตามข้อเสนอแนะก่อนนำมาใช้จริง
- แนวทางการสั่งใช้ filgrastim ของโรงพยาบาลนางรอง แสดงรายละเอียดดังรูปที่ 1

การพัฒนาแนวทางการสั่งใช้ filgrastim ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมของโรงพยาบาลนางรอง

เป็นการพัฒนาแนวทางตามมติที่ประชุมสหวิชาชีพโดยการเพิ่มคำสั่งการใช้ยากกลุ่ม G-CSFs ซึ่งในโรงพยาบาล คือ filgrastim 300 mcg OD x 3 day ในรายการคำสั่งแพทย์ (standing order) ของสูตรยาสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ได้แก่ 4AC-T และ FAC เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดภาวะ FN แบบปฐมภูมิ โดยอ้างอิงจากแนวทางของ NCCN

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) เพื่อแสดงลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง และใช้สถิติเชิงอนุมาน

(inferential statistics) ได้แก่ การทดสอบ chi-square test และ independent t-test ในการเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มก่อนและหลังการแทรกแซง กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

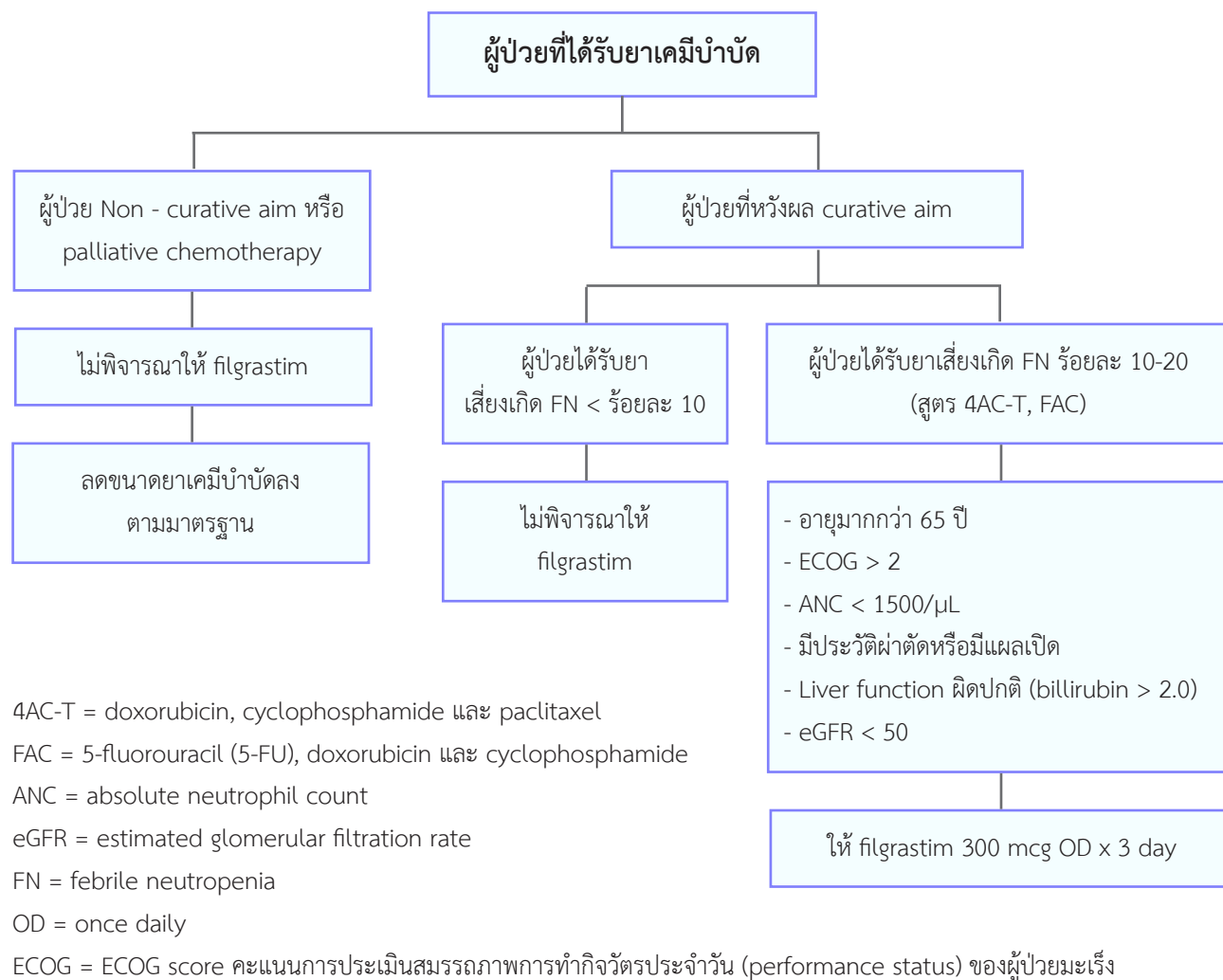
ด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมโดยกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลนางรอง เลขที่ NRC 2025-004 ลงวันที่ 21 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2568 - 20 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2569

ผลการวิจัย

จากการศึกษามีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 150 คน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการพัฒนาแนวทางการสั่งใช้ filgrastim เพื่อป้องกันภาวะ FN จำนวน 72 คน (ร้อยละ 48) จำนวนรอบการให้ยาเคมีบำบัด 486 รอบ และกลุ่มหลังพัฒนาแนวทางฯ จำนวน 78 คน (ร้อยละ 52) จำนวนรอบการให้ยาเคมีบำบัด 467 รอบ ซึ่งทั้งในกลุ่มที่รับยาก่อนและหลังการพัฒนาแนวทางฯ มีลักษณะปัจจัยพื้นฐานต่าง ๆ ที่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ได้แก่ อายุเฉลี่ย 54.06 ± 9.66 และ 53.69 ± 10.92 ปี BSA เฉลี่ย 1.59 ± 0.17 และ $1.61 \pm 0.15 \text{ m}^2$ ANC ก่อนเริ่มยาเฉลี่ย $3,380 \pm 1,889$ และ $3,923 \pm 3,347$ เซลล์/ลบ.มม. ตามลำดับ และทั้งสองกลุ่มได้รับสูตรยาเคมีบำบัดไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเช่นกัน รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

การประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะ FN และการปฏิบัติตามแนวทางการสั่งใช้ filgrastim ของโรงพยาบาลนางรอง พบว่าก่อนพัฒนาแนวทางฯ มีจำนวนรอบการให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด 486 รอบ และหลังพัฒนาแนวทางฯ มีจำนวนรอบการให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด 467 รอบ เมื่อประเมินความเสี่ยงของการได้รับยาเคมีบำบัดต่อการเกิดภาวะ FN ในช่วงก่อนพัฒนาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเสี่ยงต่อการเกิด FN จำนวน 388 รอบ (ร้อยละ 79.84) ช่วงหลังพัฒนาแนวทางฯ มีความเสี่ยงต่อการเกิด FN จำนวน 361 รอบ (ร้อยละ 77.30) ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ในด้านการปฏิบัติตามแนวทาง



รูปที่ 1 แนวทางการสั่งใช้ยา filgrastim ของโรงพยาบาลนางรอง

การสั่งใช้ filgrastim พบว่าในช่วงก่อนพัฒนาแนวทางฯ มีการสั่งใช้ filgrastim ตามแนวทางฯ จำนวน 128 รอบ (ร้อยละ 32.99) ในขณะที่ช่วงหลังพัฒนาแนวทางฯ ได้มีการบรรจุคำสั่งใช้ filgrastim ไว้ใน standing order สำหรับสูตรยาเคมีบำบัด 4AC-T และ FAC ส่งผลให้มีการปฏิบัติตามแนวทางการสั่งใช้ filgrastim ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงครบทุกกรณี (ร้อยละ 100) ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการศึกษาการเกิดภาวะ FN ลดลงจากร้อยละ 2.47 เหลือร้อยละ 1.50 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การเกิดภาวะ neutropenia ของทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะ neutropenia ลดลงจาก 72 รอบ (ร้อยละ

14.81) เหลือ 42 รอบ (ร้อยละ 8.99) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.003) และความรุนแรงของการเกิดภาวะ neutropenia ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.038) ส่งผลให้ผู้ป่วยที่ต้องเลื่อนนัดการรักษาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากร้อยละ 10.49 เหลือร้อยละ 5.57 (p -value = 0.005) ดังแสดงในตารางที่ 3

อภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่าการใช้แนวทางการสั่งใช้ filgrastim ที่พัฒนาขึ้นช่วยลดอุบัติการณ์ของภาวะ neutropenia จากร้อยละ 14.81 เหลือร้อยละ 8.99 (p -value = 0.003) และลดความรุนแรงของภาวะ neutropenia ได้

อย่างมีนัยสำคัญ ($p\text{-value} = 0.038$) ซึ่งอาจมีผลต่อการลดโอกาสการเลื่อนการให้เคมีบำบัด ($p\text{-value} = 0.005$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามรอบการรักษานั้นจะมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹⁰ เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Luke Steventon และคณะ ปี 2024 ที่พบว่า

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ 2-3 ซึ่งได้รับการเลื่อนนัดมากกว่า 7 วัน เมื่อหาความสัมพันธ์ของการเลื่อนนัดการรักษากับการเสียชีวิตและความอยู่รอดของผู้ป่วยที่ถูกเลื่อนนัดกับผู้ป่วยที่รักษาครบตามระยะเวลา โดยทำการติดตามผลในระยะเวลาเฉลี่ย 5.5 ปี มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 13

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	ก่อนพัฒนาแนวทาง (n=72 คน)	หลังพัฒนาแนวทาง (N=78 คน)	
อายุ			0.168 ^a
น้อยกว่า 65 ปี	64 (88.89)	63 (80.77)	
65 ปี ขึ้นไป	8 (11.11)	15 (19.23)	
อายุเฉลี่ย	54.06 ± 9.66	53.69 ± 10.92	0.584 ^b
BSA เฉลี่ย	1.59 ± 0.17	1.61 ± 0.15	0.054 ^b
ANC เฉลี่ย	3,380 ± 1,889	3,923 ± 3,347	0.002 ^b
ระดับ ANC			0.851 ^a
ระดับ ANC ก่อนเริ่มยา	4,786 ± 1,861	4,733 ± 1,576	
น้อยกว่า 1500 (คน)	0	0	
มากกว่า 1500 (คน)	72 (100)	78 (100)	
ระยะของโรคมะเร็ง			0.081 ^a
ระยะ 1	3 (4.17)	9 (11.54)	
ระยะ 2	53 (73.61)	45 (57.69)	
ระยะ 3	16 (22.22)	24 (30.77)	
สูตรยาเคมีที่ได้รับ			0.160 ^a
4AC-T	46 (63.89)	41 (52.56)	
FAC	26 (36.11)	37 (47.44)	

^a ทดสอบด้วยสถิติ independent chi-square กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

^b ทดสอบด้วยสถิติ independent t-test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

BSA = body surface area

ANC = absolute neutrophil count

4AC-T = doxorubicin, cyclophosphamide และ paclitaxel

FAC = 5-fluorouracil (5-FU), doxorubicin และ cyclophosphamide

ตารางที่ 2 การประเมินความเสี่ยงของการเกิด febrile neutropenia และการปฏิบัติตามแนวทางการใช้ filgrastim

ข้อมูล	จำนวนรอบการให้ยาเคมีบำบัด (ร้อยละ)		χ^2	p-value ^c
	ก่อนพัฒนาแนวทาง	หลังพัฒนาแนวทาง		
การประเมินความเสี่ยงของ การเกิด febrile neutropenia ^a	(n = 486 รอบ)	(n = 467 รอบ)	0.909	0.340
ไม่มีความเสี่ยง	98 (20.16)	106 (22.70)		
มีความเสี่ยง	388 (79.84)	361 (77.30)		
ผลประเมินการปฏิบัติตามแนวทาง การให้ filgrastim ^b	(n = 388 รอบ)	(n = 467 รอบ)	223	< 0.001
ปฏิบัติตามแนวทาง	128 (32.99)	467 (100)		
ไม่ปฏิบัติตามแนวทาง	260 (67.01)	0 (0)		

^a การประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะ febrile neutropenia อ้างอิงจากแนวทางการให้ filgrastim ของโรงพยาบาลนางรอง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร 4AC-T และ FAC และมีปัจจัยเสี่ยงร่วมดังนี้ อายุมากกว่า 65 ปี หรือ ECOG > 2 หรือ ANC < 1500/mm³ หรือมีประวัติผื่นผื่นหรือมีแผลเปิด หรือ มี Liver function. ผิดปกติ (billirubin > 2.0) หรือค่า eGFR < 50

^b การประเมินการปฏิบัติตามแนวทางการให้ filgrastim ของโรงพยาบาลนางรอง ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงและสมควรได้รับ filgrastim

^c ทดสอบด้วยสถิติ independent chi-square กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

ตารางที่ 3 ผลการพัฒนาแนวทางการใช้ filgrastim

ข้อมูล	จำนวนรอบการให้ยาเคมีบำบัด (ร้อยละ)		χ^2	p-value ^a
	ก่อนพัฒนาแนวทาง (n = 486 รอบ)	หลังพัฒนาแนวทาง (n = 467 รอบ)		
การเกิด neutropenia			13.8	0.003
ไม่เกิด	414 (85.19)	425 (91.01)		
เกิด	72 (14.81)	42 (8.99)		
ระดับความรุนแรงของ neutropenia			6.55	0.038
ระดับ mild	24 (4.94)	23 (4.93)		
ระดับ moderate	27 (5.56)	14 (3.00)		
ระดับ severe	21 (4.32)	5 (1.07)		
การเกิดภาวะ febrile neutropenia			1.15	0.284
ไม่เกิด	474 (97.53)	460 (98.50)		
เกิด	12 (2.47)	7 (1.50)		
การเลื่อนนัดในการให้ยา			7.78	0.005
ไม่เลื่อนนัด	435 (89.51)	441 (94.43)		
เลื่อนนัด	51 (10.49)	26 (5.57)		

^a ทดสอบด้วยสถิติ independent chi-square กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

ในระยะเวลา 5 ปี เมื่อสิ้นสุดการรักษา ความน่าจะเป็นของการอยู่รอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตมีสัมพันธ์เชิงบวกกับการเลื่อนนัด ($HR = 1.33$; 95% CI: 1.12–1.61, p -value < 0.001)¹⁰ แต่ในการศึกษาระยะสั้นของคลีซา ลิบลิบ และณัฐธาดา อารีเปี่ยม พบว่าการเลื่อนนัดให้ยาเคมีบำบัดจากสาเหตุต่าง ๆ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นสาเหตุจากการที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ neutropenia ร้อยละ 90.4 ไม่มีผลต่ออัตราการตอบสนองการรักษาของผู้ป่วยในระยะสั้น¹¹

การพัฒนาแนวทางการสั่งใช้ filgrastim ในโรงพยาบาลนางรอง โดยการเพิ่มคำสั่งการใช้ filgrastim ขนาด 300 ไมโครกรัม ฉีดใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน ในรูปแบบ standing order สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับสูตรเคมีบำบัด 4AC-T และ FAC นั้น ถือเป็นการดำเนินการเชิงรุกในลักษณะการป้องกันภาวะ FN แบบปฐมภูมิ ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางของ NCCN รวมถึงสอดคล้องกับข้อบ่งใช้ของ filgrastim ที่ระบุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย จากการศึกษาของทักษิณ จันทรสิงห์ พบว่าภาวะ neutropenia และ FN เป็น dose-limiting toxicity ของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด การใช้ยาในกลุ่ม G-CSFs แบบป้องกันสามารถช่วยลดความเสี่ยง ความรุนแรง และระยะเวลาการเกิด FN ได้ โดยพิจารณาให้ยาป้องกันแบบปฐมภูมิในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูงหรือปานกลางที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น¹² ซึ่งนอกจากการป้องกันแบบปฐมภูมิแล้ว ยังมีการป้องกันภาวะ FN แบบทุติยภูมิในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะ neutropenia ทั้งนี้ นอกจากการใช้ G-CSFs ป้องกันแล้ว ยังสามารถใช้วิธีพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูง⁶ จึงควรนำแนวทางการจัดการนี้เข้าสู่กระบวนการปรับปรุงเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

แม้ว่าอุบัติการณ์ของภาวะ FN จะลดลงเล็กน้อย จากร้อยละ 2.47 เป็นร้อยละ 1.50 โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.284) แต่พบว่าระดับความรุนแรงของการเกิด neutropenia มีความรุนแรงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.005) ซึ่งแนวโน้มดังกล่าวยัง

สะท้อนผลทางคลินิกที่สำคัญโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ทั้งนี้ผลลัพธ์ที่พบสอดคล้องกับการศึกษาของ Pere Gascon และคณะ ซึ่งพบว่าการใช้ G-CSFs สามารถป้องกันการเกิดภาวะ FN และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งได้ โดยการใช้ G-CSFs อย่างเหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยมะเร็งที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ FN ได้รับผลลัพธ์ที่ดีที่สุดจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด¹³ และการศึกษาของยูทพงษ์ สุวรรณพงศ์ และคณะ ในการพัฒนาและประเมินผลของแนวทางการจัดการภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก่อนที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ามีการมีแนวปฏิบัติที่ชัดเจนของหน่วยงาน สหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง การเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง การได้รับ G-CSFs หลังการนำแนวทางการจัดการไปใช้ พบการเกิดภาวะ FN ลดลงจากร้อยละ 3.2 เป็นร้อยละ 0.9 (p -value = 0.338)¹⁴

การจัดทำแนวทางการสั่งใช้ filgrastim เพื่อป้องกันภาวะ FN ของโรงพยาบาลนางรอง ทำให้เกิดประโยชน์ทั้งต่อแพทย์ในด้านความร่วมมือของการสั่งใช้ยา สามารถสั่งใช้ยาอย่างถูกต้อง รวดเร็ว เจ้าพนักงานผู้คัดลอกคำสั่งยาสามารถคัดลอกคำสั่งยาได้อย่างถูกต้อง และผู้ป่วยได้รับยาเพื่อป้องกันภาวะ FN อย่างถูกต้อง ปลอดภัย จากผล การศึกษานี้สามารถใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการกำหนดแนวทางการสั่งใช้ G-CSFs ที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เพื่อช่วยลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนและเพิ่มความร่วมมือในการรักษา อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดบางประการที่ควรพิจารณา ได้แก่ ลักษณะการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความครบถ้วนและความถูกต้องของข้อมูลทางคลินิก อีกทั้งไม่ได้ประเมินผลลัพธ์ด้านเศรษฐศาสตร์สุขภาพ เช่น ต้นทุนต่อประสิทธิผลจากการให้ยาป้องกัน ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในการประเมินความเหมาะสมของแนวทางในบริบทของระบบบริการสุขภาพจริง เพื่อให้แนวทางที่พัฒนาขึ้นสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและยั่งยืน

สรุปผลการวิจัย

การใช้ filgrastim เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ FN

แบบปฐมนิเทศในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร 4AC-T และ FAC ช่วยลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะ neutropenia ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถลดการเกิดภาวะ FN ได้

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องหรือสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ FN รวมถึงระยะเวลาที่ให้

filgrastim ที่เหมาะสมที่สามารถป้องกันการเกิดภาวะ FN ได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์และความร่วมมือจากทีมสหวิชาชีพที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งโรงพยาบาลนางรอง อำเภอนางรอง จังหวัดบุรีรัมย์

เอกสารอ้างอิง

1. ศรีตา พิภพม. ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลศูนย์นครปฐม. วารสารแพทย์เขต 4-5 [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2567];39(1):25-34. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/reg45/article/view/240096>
2. ดวงพร บริสุทธิ์บัวทิพย์, อรพรรณ คงพันธุ์จิตร. ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ได้รับยาเคมีบำบัดในคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิตราชม. วชิรเวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2567];58(3):21-32. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/VMED/article/view/25039>
3. ปัทมา เพชรไพรินทร์. การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัด: กรณีศึกษา 2 ราย. วารสารโรงพยาบาลมหาสารคาม [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2567];15(3):178-86. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/MKHJ/article/view/196384>
4. Gupta A. Management of chemotherapy induced neutropenia - an unmet clinical need. Am J Biomed Sci & Res. 2019;4(5):313-8. doi: 10.34297/AJBSR.2019.04.000823.
5. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. J Clin Oncol. 2015;33(5):465-71. doi: 10.1200/JCO. 2014.57.2347.
6. Griffiths EA, Roy V, Alwan L, Bachiashvili K, Baird J, Cool R, et al. NCCN Guidelines® Insights: hematopoietic growth factors, version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(5):436-42. doi: 10.6004/jnccn.2022.0026.
7. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2567 ลงวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2567 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองนโยบายแห่งชาติด้านยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2567 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2567]. สืบค้นจาก: <https://ndp.fda.moph.go.th/nlem/67-2>
8. คณะอนุกรรมการจัดทำคำแนะนำในการรักษาและป้องกันภาวะไข้ในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ. คำแนะนำในการรักษา

- และป้องกันภาวะไข้ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ฉบับปี พ.ศ.2567 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2567 [สืบค้นเมื่อ 15 ส.ค. 2568]. สืบค้นจาก: <https://www.tsh.or.th/Activity/Detail/372>
9. เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธารัง. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ใหญ่. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2567];28(3): 281-7. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JHematolTransfusMed/article/view/104051>
 10. Steventon L, Kipps E, Man KK, Roylance R, Forster MD, Wong IC, et al. The impact of inter-cycle treatment delays on 5-year all-cause mortality in early-stage breast cancer: a retrospective cohort study. Eur J Cancer. 2024; 210:114301. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114301.
 11. ศลิษา ลิบลับ, ณัฐดา อารีเปี่ยม. การเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดสูตรแพลตินัมเป็นหลักส่งผลกระทบต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อผิวยาระยะลุกลาม. วารสารโรคมะเร็ง [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 18 มิ.ย. 2568];40(1):28-40. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ/article/view/242931>
 12. ทักษิณ จันทรสิงห์. การใช้โคโลนีสติมิวเลตติงแฟกเตอร์ในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ. ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2567];14(3):136-45. สืบค้นจาก: <https://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/article/view/11785>
 13. Gascón P, Awada A, Karihtala P, Lorenzen S, Minichsdorfer C. Optimal use of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis to improve survival in cancer patients receiving treatment: an expert view. Wien Klin Wochenschr. 2024;136(11-12):362-8. doi: 10.1007/s00508-023-02300-6.
 14. ยุทธพงศ์ สุวรรณพงศ์, ดุจฤดี ชินวงศ์, นรวดี เนียมหุ่น, ทิพาพร กาญจนราช, สุระรอง ชินวงศ์. การพัฒนาและประเมินผลของแนวทางการจัดการภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลประจำจังหวัดแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2566 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2567];15(3):816-27. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/256177>