นิพนธ์ต้นฉบับ

การใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

วิมลศิริ ชมาฤกษ์[1] สุขไชย สาทถาพร[2] และ พรอนงค์ อร่ามวิทย์[1]

[1]ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย [2]ภาควิชาศัลยศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า/โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ความสำคัญและที่มาของปัญหา *การใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินเพื่อลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน* ***รูปแบบการวิจัย*** *การวิจัยเชิงทดลองไปข้างหน้าแบบ randomized, double-blind, placebo, controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 216 ครั้ง (53 คน) ให้ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซิน หรือยาหลอก* ***ผลการวิจัย*** *กลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซินเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่ากลุ่มยาหลอก (2.8% VS 9.3%, p = 0.045) โดยผู้ป่วยเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในช่วงแรกร้อยละ 16.1 มากกว่าช่วงถัดไปร้อยละ 4.3* ***สรุปและข้อเสนอแนะ*** *ยาลีโวฟล็อคซาซินมีประสิทธิภาพในการลดการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง และผู้ป่วยควรได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินตั้งแต่ครั้งแรก*

Key Words: ● *ลีโวฟล็อคซาซิน* ● *เม็ดเลือดขาวต่ำ*

เวชสารแพทย์ทหารบก 2556;66:47-57.

บทนำ

การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งมีผลกระทบที่สำคัญต่อประสิทธิภาพการรักษามะเร็ง ทำให้ต้องลดความเข้มของยาเคมีบำบัด ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่ม และที่สำคัญอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้[1-4] โดยมีผลต่ออัตราการเกิดโรค (morbidity) และอัตราการตาย (mortality)[1-4]

โดยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวสามารถลดการตายที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ ลดการติดเชื้อ และลดการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้ แต่เนื่องจากยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวเป็นยาที่มีมูลค่าสูง การเลือกใช้ในผู้ป่วยควรมีการพิจารณาอย่างเหมาะสมเพื่อให้เกิดความคุ้มค่ามากที่สุด The American Society of Clinical Oncology (ASCO)[5] ปี พ.ศ. 2549 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[6] ปี พ.ศ. 2549 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[7] ปี พ.ศ. 2551 และ The Infectious Diseases Society of America (IDSA) พ.ศ. 2554[8] แนะนำให้ใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าร้อยละ 20

ยาต้านจุลชีพเป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อใช้ในการลดความเสี่ยงการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันนี้ในเรื่องของการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อลดความเสี่ยงการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำนั้นยังไม่มีข้อสรุปถึงการนำไปใช้ที่ชัดเจน โดยแนวทางการรักษาของสมาคมโรคติดเชื้อของสหรัฐอเมริกา (IDSA) ปี ค.ศ. 2554[8] และเครือข่ายการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง (NCCN)[7] ปี พ.ศ. 2551 ได้แนะนำให้ใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการติดเชื้อสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ (ANC < 100 cell/mm^3 ที่นานกว่า 7 วัน) หรือผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งจากหลายการศึกษาที่ผ่านมา[9] พบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ สามารถลดการตาย (mortality) ลดการเกิดไข้ และลดการติดเชื้อแบคทีเรียได้ แต่ในทางปฏิบัติแล้วผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพน้อยกว่าร้อยละ 50[10-11]

จากการศึกษาของ Gafter-Gvili และคณะ[12] พบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพสามารถลดการตายจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำได้ โดยสามารถลดการตายได้ร้อยละ 34

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 17 เมษายน 2556 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 4 พฤษภาคม 2556

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พรอนงค์ อร่ามวิทย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กทม. 10330
e-mail: aramwit@gmail.com

จากการใช้ยาต้านจุลชีพทุกชนิด และโดยเฉพาะอย่างยิ่งสามารถลดการตายได้ร้อยละ 40 จากการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน โดยยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน เป็นกลุ่มยาที่น่าสนใจเพื่อนำมาใช้ในการลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากที่สุดในขณะนี้ เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้าง ไม่ทำลายเชื้อประจำถิ่นในลำไส้ ออกฤทธิ์ต้านจุลชีพทั่วระบบในร่างกายผู้ป่วย ไม่มีฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาลีโลฟล็อคซาซินเนื่องจากมีอาการข้างเคียงน้อยและรับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมซึ่งมีจำนวนมากที่สุดของผู้ป่วยมะเร็งเพศหญิง[7,8] ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากถึงร้อยละ 11.5[9] โดยกลุ่มดังกล่าวควรได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาใดทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อลดความเสี่ยงเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมาก่อน

Bucaneve และคณะ ปี ค.ศ. 2005[13] ได้ทำการศึกษาแบบ doudle-blind, placebo, controlled เพื่อประเมินการใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินในการลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยในที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ANC น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ ลูกบาศก์มิลลิเมตร) และคาดว่าจะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำนานกว่า 7 วันจากการได้รับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน มะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจำนวน 760 ราย ให้ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซิน ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอก ตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยาเคมีบำบัดจนกระทั่งภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์หายไป วิเคราะห์ผลแบบ intention to treat พบว่าผู้ป่วยกลุ่มลีโวฟล็อคซาซินเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 65 ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 85 (95%CI; -26 to -14; p = 0.001)

Cullen และคณะ ปี ค.ศ. 2005[14] ได้ทำการศึกษาแบบ doudle-blind, placebo, controlled โดยศึกษาการใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินเพื่อลดความเสี่ยงการติดเชื้อในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นรอบในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งอัณฑะ ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง (ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ ลบ.มม.) ถูกสุ่มให้ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวันหรือยาหลอกเป็นเวลานาน 7 วัน โดยให้ครอบคลุมในช่วงที่คาดว่าจะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ ทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 1,565 ราย โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 35.4 มะเร็งปอดร้อยละ 22.5 มะเร็งลูกอัณฑะร้อยละ 14.4 และมะเร็งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 12.8 จากการให้ยาเคมีบำบัดครั้งแรกพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มลีโวฟล็อคซาซินเกิดไข้และต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อรักษาการติดเชื้อร้อยละ 3.5 ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกร้อยละ 7.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001) ผลการให้ยาเคมีบำบัดรวมทุกครั้งพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มลีโวฟล็อคซาซินเกิดไข้อย่างน้อย 1 ครั้งร้อยละ 10.8 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกร้อยละ 15.2 (p = 0.01)

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาพบว่า การศึกษาวิจัยการใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำยังมีอยู่น้อยมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 10-20 (ระดับปานกลาง) ที่ยังไม่ได้รับการพิจารณาให้ลดความเสี่ยงการติดเชื้อด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวและยังไม่พบว่ามีผู้ศึกษามาก่อน ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาถึงการใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินเพื่อลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงการติดเชื้อระดับปานกลาง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำด้วยยาลีโวฟล็อคซาซินในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับปานกลาง

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองแบบการศึกษาไปข้างหน้าแบบ randomized, double-blind, placebo, controlled trial

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ประชากรที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคมะเร็งเต้านม และอยู่ระหว่างการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การเลือกกลุ่มตัวอย่างเป็นแบบบล็อค จำนวนที่ได้รับยาเคมีบำบัด 216 ครั้ง กำหนดคุณสมบัติอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้ อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป หรือเป็นมะเร็งชนิดแพร่กระจาย ผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มีโอกาสเสี่ยง

เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าร้อยละ 10-20 (ระดับปานกลาง) ที่ไม่ได้รับรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวร่วมด้วย หรือได้รับยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบกลุ่มแอนทราไซคลิน ได้แก่ FEC หรือได้รับยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบกลุ่มแอนทราไซคลินร่วมกับกลุ่มแท็กเซน ได้แก่ AC-T FEC-t AC-P ที่เข้ารับการรักษาตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2554 ถึงมกราคม พ.ศ. 2555 ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลรามาธิบดี ยินดีให้ความร่วมมือและเข้าร่วมในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ยาลีโวฟล็อคซาซินขนาด 500 มิลลิกรัม หรือยาหลอก โดยผู้ป่วยจะได้รับยาวันละ 1 ครั้ง นาน 7 วันซึ่งคาดว่าจะครอบคลุมระยะเวลาที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ทุกวันที่ 8-14 ของเคมีบำบัดครั้งละ 21 วัน และสำหรับผู้ป่วยที่คาดว่าน่าจะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเร็ว เช่น ผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีแท็กเซนร่วมด้วย ได้แก่ ด็อกซีแท็กเซล (docetaxel) หรือแพ็คลิแท็กเซล (paclitaxel) จะได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินหรือยาหลอกในวันที่ 5-11 ของเคมีบำบัดครั้งละ 21 วัน

นิยามศัพท์ที่ใช้ในการวิจัย

การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหมายถึง ภาวะไข้ที่เกิดขึ้นเนื่องจากภูมิต้านทานในร่างกายต่ำ คือ ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าค่าปกติ โดยประกอบด้วยข้อบ่งชี้ 2 อย่างดังนี้ 1. ภาวะไข้ คือ ภาวะที่อุณหภูมิทางช่องปากมากกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียส 1 ครั้ง หรือมากกว่า 38 องศาเซลเซียส นานมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ชั่วโมง 2. เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยจำนวนสัมบูรณ์ของนิวโทรฟิล (Absolute Neutrophil Count: ANC) น้อยกว่า 500 ลูกบาศก์มิลลิเมตรหรือน้อยกว่า 1,000 ลูกบาศก์มิลลิเมตร และมีแนวโน้มว่าจะลดลงเหลือน้อยกว่า 500 ลูกบาศก์มิลลิเมตรในเวลาต่อมา

โดยผู้วิจัยจะประเมินจากผลการรักษาของผู้ป่วยในการได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละครั้ง นอกจากนี้ EORTC ยังได้แบ่งอัตราการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับน้อย ปานกลาง มาก โดยมีการแบ่งดังนี้

การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่าร้อยละ 10 จัดเป็นการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ระดับน้อย หมายถึง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่าร้อยละ 10

การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 10 - 20 จัดเป็นการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับปานกลาง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 10 - 20

การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าร้อยละ 20 จัดเป็นการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ระดับมาก หมายถึง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าร้อยละ 20

การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาระเบียบวิจัยและจริยธรรม จากคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทย์ทหารบก เมื่อวันที่ 25 เมษายน 2554 และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนมหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อวันที่ 9 มิถุนายน 2554

การวิเคราะห์ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โปรแกรม Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 17.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok Thailand) วิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคล และข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโดยใช้ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์อัตราการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำโดยใช้สถิติไคสแคว์

ผลการวิจัย

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างเดือนกรกฎาคม 2554 ถึงเดือนมกราคม 2555 โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้ถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มด้วยการสุ่มตัวอย่างแบบบล็อค ให้ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินเป็นกลุ่มศึกษา จำนวน 23 ราย (108 ครั้ง) และให้ได้รับยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม จำนวน 30 ราย (108 ครั้ง) โดยผู้ป่วยทั้งหมด 53 ราย (216 ครั้ง) พบว่าผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษา โดยผู้ป่วยกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซินขอถอนตัวออกจากการศึกษา จำนวน 2 ราย เนื่องจาก เกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ท้องเสีย 1 ราย และผู้ป่วยอีก 1 ราย ขอถอนตัวออกจากการศึกษา เนื่องจาก ต้องการหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และกลุ่มยาหลอก พบว่า ผู้ป่วยขอถอนตัวออกจากการศึกษา จำนวน 3 ราย เนื่องจาก ต้องการหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 1 ราย ญาติไม่ต้องการให้เข้าร่วมการวิจัย 1 ราย และผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา 1 ราย ทำให้มีผู้ป่วยทั้งหมด 48 ราย (211 ครั้ง) ที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่กำหนด โดยแบ่งเป็นกลุ่มศึกษาที่ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินจำนวน 21 ราย (106 ครั้ง) และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกจำนวน 27 ราย (105 ครั้ง) การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์แบบ intention to treat analysis

ผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือกตามเกณฑ์คัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัยและยินยอมเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้มีทั้งหมด 53 ราย ให้ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด 216 ครั้ง เป็นเพศหญิงทั้งหมด ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจนสิ้นสุดระยะเวลาการวิจัย 3 สัปดาห์ มีทั้งหมด 48 ราย (211 ครั้ง) อายุเฉลี่ย 52.10 $\pm$ 9.45 ปี โรคร่วมที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 52.9 ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 216 ครั้ง แบ่งเป็นกลุ่มศึกษา 118 ครั้ง และกลุ่มควบคุม 118 ครั้ง โดยส่วนใหญ่ลักษณะของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน ได้แก่ อายุ สมรรถภาพการทำกิจวัตรสถานะการมีประจำเดือน (ตารางที่ 1)

อัตราการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

ผู้ป่วยจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 24.53 ของผู้ป่วยทั้งหมด) เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซินจำนวน 3 ครั้ง (ร้อยละ 2.8 ของผู้ป่วยกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซิน) และกลุ่มยาหลอกจำนวน 10 ครั้ง (ร้อยละ 9.3 ของผู้ป่วยกลุ่มยาหลอก) โดยผู้ป่วยกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซินเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.045) (ตารางที่ 2)

เมื่อพิจารณาอัตราการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในแต่ละครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัด พบว่า สัดส่วนการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ในแต่ละครั้งไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นพบมากที่สุดจากการได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกร้อยละ 16.1 โดยรองลงมาเป็นครั้งที่ 2 (ร้อยละ 10.0) ครั้งที่ 5 (ร้อยละ 12.5) และครั้งที่ 4 (ร้อยละ 2.8) ดังตารางที่ 2

ซึ่งหากพิจารณาเป็นช่วงของการให้ยาเคมีบำบัดที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ คือ การให้ยาเคมีบำบัดช่วงแรก และช่วงถัดไป (ครั้งที่ 2-8) พบว่า ผู้ป่วยลีโวฟล็อคซาซินเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 16.1) มากกว่าช่วงถัดไป (ร้อยละ 4.3) (ตารางที่ 2)

การรักษาการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด 13 ราย ส่วนใหญ่จะต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลทั้งหมด 10 ราย โดยระยะเวลาการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลทั้งหมดเฉลี่ย 15 วัน ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจะพบมากจากการได้รับยาเคมีบำบัดช่วงแรก (ครั้งที่ 1) แต่ระยะเวลานอนรักษาในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ยเพียง 4.67 วัน จากการได้รับยาเคมีบำบัดช่วงแรกซึ่งค่อนข้างสั้นกว่าการได้รับยาเคมีบำบัดช่วงถัดไป (ครั้งที่ 2-8) ที่ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวโดยเฉลี่ย 18.60 วัน (ตารางที่ 2) ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วย 2 รายที่ต้องนอนโรงพยาบาลนานมาก ผู้ป่วยรายแรกอายุ 66 ปี ที่ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ เกิดฝีที่ทวารหนักหลังได้รับยาเคมีบำบัดครั้งที่ 2 ทำให้ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานแล้วเกิดการปอดบวมตามมาที่ต้องนอนโรงพยาบาลนานถึง 53 วัน และผู้ป่วยรายที่ 2 อายุ 44 ปี มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ที่รับประทานยาไกลเบนคลาไมด์ 5 มิลลิกรัมต่อวัน เกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (โดยที่ผู้ป่วยไม่เคยทราบมาก่อน) ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนาน 84 วัน

เมื่อพิจารณาถึงสาเหตุการติดเชื้อของผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด 13 ราย พบว่าส่วนมากเป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจจำนวน 5 ราย รองลงมาเป็นการติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหาร ระบบผิวหนัง และไม่ทราบสาเหตุการติดเชื้อที่มีสัดส่วนการติดเชื้อเท่ากันระบบละ 2 ราย (ตารางที่ 2)

เมื่อประเมินระดับความรุนแรงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำตามการประเมินของ CTCAE 40.2 เป็น 3 ระดับ คือ ระดับที่ 3 ปานกลาง (พบการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ) ระดับที่ 4 มาก (ดุกคามชีวิต หรือผู้ป่วยต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล) และระดับที่ 5 (เสียชีวิต) จากการศึกษานี้เมื่อพิจารณาถึงระดับความรุนแรงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด 13 ครั้งพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเสียชีวิต และผู้ป่วยส่วนมากจัดอยู่ในระดับความรุนแรงมากจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 84.6 ของผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวทั้งหมด) ส่วนที่เหลืออีก 2 รายมีระดับความรุนแรงปานกลาง (ตารางที่ 2)

ความเข้มของยาเคมีบำบัด

การศึกษานี้มีการให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยทั้งหมด 53 ราย รวม 216 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดตามแผนการรักษาที่กำหนดไว้จำนวน 38 ครั้ง (ร้อยละ 17.6) แบ่งเป็นการเลื่อนระยะเวลาการให้ยาจำนวน 36 ครั้ง การเลื่อนระยะเวลาการให้ยาร่วมกับการลดขนาดของยาเคมีบำบัดในครั้งถัดไปจำนวน 2 ครั้ง โดยการเลื่อนระยะเวลาของการให้ยาจำนวน 36 ครั้ง มีสาเหตุจากการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 17 ครั้ง (ร้อยละ 7.9) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 7 ครั้ง (ร้อยละ 3.2) วันหยุดนักขัตฤกษ์ 3 ครั้ง (ร้อยละ 1.4) และสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ ผู้ป่วยขอเลื่อนนัดน้ำท่วม ผู้ป่วยขอเลื่อนนัด ด้วยเหตุผลอื่นๆ รวม 9 ครั้ง (ร้อยละ 4.2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลคุณลักษณะ สภาวะของโรค และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มลิโวฟล็อคซาซิน (N = 108) กับกลุ่มยาหลอก (N = 108)

	ยาลิโวฟล็อคซาซิน (108 ครั้ง) (จำนวนครั้ง; ร้อยละ)	ยาหลอก (108 ครั้ง) (จำนวนครั้ง; ร้อยละ)	*p value*
อายุ	52.42 ± 9.173	51.79 ± 9.743	0.625
18-65 ปี	99 (91.7)	92 (85.2)	0.202
> 65 ปี	9 (8.3)	16 (14.8)	
สมรรถภาพการทำกิจวัตร			
ระดับ 0	57 (52.8)	60 (55.6)	0.317
ระดับ 1	30 (27.8)	28 (25.9)	
ระดับ 2	20 (18.5)	15 (13.9)	
ระดับ 3	1 (0.9)	5 (4.6)	
ปัจจัยเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ			
ปัจจัยที่ 1	9 (8.3)	16 (14.8)	0.114
ปัจจัยที่ 2	36 (33.3)	22 (20.4)	
ปัจจัยที่ 3	4 (3.7)	6 (5.6)	
ปัจจัยที่ 4	59 (54.6)	64 (59.3)	
สูตรยาเคมีบำบัด			
FEC-T	39 (36.1)	21 (19.4)	0.000
T	28 (25.9)	24 (22.2)	
FAC	6 (5.6)	19 (17.6)	
FEC	6 (5.6)	17 (15.7)	
AC-P	16 (14.8)	7 (6.5)	
P	6 (5.6)	7 (6.5)	
AC-T	3 (2.8)	6 (5.6)	
AC	0	7 (6.5)	
TC	4 (3.7)	0	
การรักษา			
Adjuvant	69 (63.9)	84 (77.8)	0.076
metastasis (first line)	18 (16.7)	10 (9.3)	
metastasis (second line)	21 (19.4)	14 (13.0)	
การได้รับการฉายรังสี			
ไม่ได้รับ	41 (38.0)	51 (47.2)	0.130
ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	7 (6.5)	2 (1.9)	
พร้อมกับการให้ยาเคมีบำบัด	-	-	
หลังการให้ยาเคมีบำบัด	60 (55.6)	55 (50.9)	
ครั้งของยาเคมีบำบัด			
ครั้งที่ 1	15 (13.9)	16 (14.8)	0.750
ครั้งที่ 2	13 (12.0)	17 (15.7)	
ครั้งที่ 3	16 (14.8)	17 (15.7)	
ครั้งที่ 4	16 (14.8)	20 (18.5)	
ครั้งที่ 5	15 (13.9)	17 (15.7)	
ครั้งที่ 6	18 (16.7)	12 (11.1)	
ครั้งที่ 7	8 (7.4)	6 (5.6)	
ครั้งที่ 8	7 (6.5)	3 (2.8)	
ช่วงของครั้งให้ยาเคมีบำบัด			
1	15 (13.9)	16 (14.8)	1.000
2-8	93 (86.1)	92 (85.2)	
การได้รับยาต้านฮอร์โมนเพศหญิง			
ได้รับ	19 (17.6)	12 (11.1)	0.244
ไม่ได้รับ	89 (82.4)	96 (88.9)	

ตารางที่ 2 ผลการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระหว่างผู้ป่วยกลุ่มลีโวฟล็อคซาซิน กับกลุ่มยาหลอก

	ยาลีโวฟล็อคซาซิน (ครั้ง; ร้อยละ)	ยาหลอก (ครั้ง; ร้อยละ)	รวม (ครั้ง; ร้อยละ)	*p value*
การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ				
เกิด	3/108 (2.8)	10/108 (9.3)	13/216 (6.0)	0.028
ไม่เกิด	105/108 (97.2)	98/108 (90.7)	203/216 (94.0)	
การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำครั้งที่				
1	1/15 (6.7)	4/16 (25.0)	5/31 (16.1)	
2	0	3/17 (17.6)	3/30 (10.0)	
3	0	0	0	
4	0	1/20 (5.0)	1/36 (2.8)	
5	2/15 (13.3)	2/17 (11.8)	4/32 (12.5)	
6	0	0	0	
7	0	0	0	
8	0	0	0	
ช่วงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ				
ช่วงแรก (ครั้งที่ 1)	1/15(6.7)	4/16 (25.0)	5/31 (16.1)	0.186
ช่วงถัดไป (ครั้งที่ 2 – 8)	2/93 (2.2)	6/92 (6.5)	8/185 (4.3)	0.136
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล				
ช่วงแรก (ครั้งที่ 1)	2.00 ± 0	2.50 ± 2.887	4.67 ± 1.453	0.887
ช่วงถัดไป (ครั้งที่ 2 – 8)	6.00 ± 1.414	29.33 ± 32.222	18.60 ± 8.184	0.369
รวมทุกครั้ง	4.67 ± 2.517	18.60 ± 22.778	15.38 ± 6.890	0.418
ระบบการติดเชื้อ				
ระบบทางเดินหายใจ	1 (0.9)	4 (3.7)	5 (2.3)	0.302
ระบบทางเดินปัสสาวะ	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
ระบบทางเดินอาหาร	0	2 (1.9)	2 (0.9)	
ระบบผิวหนัง	0	2 (1.9)	2 (0.9)	
ไม่ทราบสาเหตุการติดเชื้อ	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	
ระดับความรุนแรงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ				
ระดับที่ 3 (เกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ)	0	2 (1.8)	2 (0.9)	1.000
ระดับที่ 4 (life- threatening)	3 (2.7)	8 (7.4)	11 (5.0)	

จากผลการศึกษาความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์เฉลี่ย พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดความเข้มของยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์เฉลี่ยมากกว่าร้อยละ 85 จำนวน 192 ราย (ร้อยละ 88.9 ของผู้ป่วยทั้งหมด) โดยผู้ป่วยกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซินจำนวน 105 ราย (ร้อยละ 97.2) มีความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยมากกว่าร้อยละ 85 ที่มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกจำนวน 87 ราย (ร้อยละ 80.6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.000$) และร้อยละความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์เฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซิน 95.1 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/3 สัปดาห์ มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอก 91.8 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/3 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.013$) (ตารางที่ 3)

จากการที่มีผู้ป่วยหลายรายต้องเลื่อนระยะเวลาการให้ยาและลดขนาดการให้ยาเคมีบำบัดในบางครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด ทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่เป็นไปตามแผนการรักษา พบว่าผู้ป่วยจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 9.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 85 และผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 65 (ตารางที่ 3)

จากการศึกษาผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่า

ตารางที่ 3 ความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มลีโวฟล็อคซาซิน กับกลุ่มยาหลอก

	ยาลีโวฟล็อคซาซิน (108 ครั้ง) (ครั้ง; ร้อยละ)	ยาหลอก (108 ครั้ง) (ครั้ง; ร้อยละ)	รวม (216 ครั้ง) (ครั้ง;ร้อยละ)	*p value*
ร้อยละของความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ย				
> 85%	105 (97.2)	87 (80.6)	192 (88.9)	0.000
65-85%	2 (1.9)	19 (17.6)	21 (9.7)	
< 65%	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)	
ความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ย	95.1175 ± 7.3625	91.7996 ± 11.6299	-	0.013
ร้อยละของความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยของผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ				
> 85%	3 (2.8)	6 (5.6)	9 (4.2)	0.420
65-85%	0	3 (2.8)	3 (1.4)	
< 65%	0	1 (0.9)	1 (0.5)	
รวม	3 (2.8)	10 (9.3)	13 (6.0)	

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มลีโวฟล็อคซาซิน กับกลุ่มยาหลอก

อาการข้างเคียง	ยาลีโวฟล็อคซาซิน (108 ครั้ง) (ครั้ง; ร้อยละ)	ยาหลอก (108 ครั้ง) (ครั้ง; ร้อยละ)	รวม (216 ครั้ง) (ครั้ง; ร้อยละ)	*p value*
ระบบเลือด	5 (2.4)	13 (6.3)	18 (8.7)	0.051
ระบบตา	4 (1.9)	2 (1.0)	6 (2.9)	0.683
ระบบทางเดินอาหาร	62 (29.8)	66 (31.7)	128 (61.5)	0.456
ระบบทั่วไป	9 (4.3)	9 (4.3)	18 (8.7)	0.966
ผลทางห้องปฏิบัติการที่เปลี่ยนแปลง	16 (7.7)	22 (10.6)	38 (18.3)	0.253
ระบบเมแทบอลิซึม	31 (14.9)	42 (20.2)	73 (35.1)	0.089
ระบบกล้ามเนื้อ	52 (25.0)	42 (20.2)	94 (45.2)	0.205
ระบบประสาท	16 (7.7)	15 (7.2)	31 (14.9)	0.891
ระบบจิตวิทยา	10 (4.8)	7 (3.4)	17 (8.2)	0.473
ระบบสืบพันธ์	3 (1.4)	0	3 (1.4)	0.246
ระบบทางเดินหายใจ	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0.495
ระบบผิวหนัง	46 (22.1)	43 (20.7)	89 (42.8)	0.781
ไม่เกิดอาการข้างเคียง	4 (1.9)	2 (1.0)	6 (2.9)	0.683

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์เฉลี่ยมากกว่าร้อยละ 85 จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 4.2 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ได้รับความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์เฉลี่ยร้อยละ 65-85 และน้อยกว่าร้อยละ 65 จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด) และจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ผู้ป่วยทั้งหมด 53 ราย (216 ครั้ง) ในการศึกษานี้ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษา และเมื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมดที่เกิดขึ้น โดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm) ผลการประเมินทั้งหมดอยู่ในระดับเป็นไปได้ (possible)

จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินขนาด 500 มิลลิกรัม และยาหลอก วันละ 1 ครั้ง ในช่วงระยะเวลาได้รับยาเคมีบำบัดครั้งละ 21 วัน แสดงในตารางที่ 4 อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยรวมพบร้อยละ 42.8 โดยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินพบมากที่สุดร้อยละ 22.1 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบร้อยละ 20.7 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.781) (ตารางที่ 4)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบนั้น ได้จากการที่ผู้วิจัยได้โทรศัพท์สอบถามผู้ป่วยในช่วงที่รับประทานยาในแต่ละครั้งของยาเคมีบำบัด

ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ถึง 3 ร่วมกับการวินิจฉัยของแพทย์ในสัปดาห์ที่ 3 แล้วประเมินโดยใช้ Naranjo's algorithm โดยอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ตาแห้ง น้ำตาไหล เยื่อบุอักเสบ ท้องผูก ท้องเสีย ปากแห้ง ท้องอืด คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง แขนขาบวม ผื่น เบื่ออาหาร ปวดตามกล้ามเนื้อ วิงเวียนปวดศีรษะ นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย ช่องคลอดแห้ง ผมร่วง ผิวแห้ง เล็บเปลี่ยนสี ผิวหนังคล้ำ และไอ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกความปลอดภัยในการใช้ยา แสดงดังตารางที่ 4 เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างโดยการใช้สถิติไคสแคว์ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือด ระดับเอนไซม์ตับ ค่าครีเอตินีนก่อนและหลังได้รับยาทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p = 0.253$)

อภิปรายและสรุปการวิจัย

จากการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ จำนวน 3 ราย ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ จำนวน 10 ราย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสรุปได้ว่ายาลีโวฟล็อคซาซินสามารถลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Bucaneve[13] ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดจากการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน มะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และสอดคล้องกับการศึกษาของ Cullen[14] ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่คาดว่าจะมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดจากการรักษามะเร็งเต้านม มะเร็งลูกอัณฑะ และมะเร็งปอด

โดยพบว่าผู้ป่วยเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากที่สุดจากการได้รับยาเคมีบำบัดช่วงแรก จำนวน 5 ครั้ง (ร้อยละ 16.1 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกทั้งหมด) และช่วงถัดไป (ครั้งที่ 2-8) พบผู้ป่วยจำนวน 8 ครั้ง (ร้อยละ 4.3 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดช่วงถัดมาทั้งหมด)

ผู้ป่วยเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำสัดส่วนมากที่สุดจากการได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งแรก จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 16.1) ที่สอดคล้องกับการศึกษาของ Bucaneve[13] การศึกษาของ Cullen[14] การศึกษาของ Holmes[16] การศึกษาของ Timmer-Bonte[17] และการศึกษาของ Vogel[18] ที่พบการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากที่สุดจากการได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วย 2 เหตุผล ได้แก่ เหตุผลแรก คือ ผู้ป่วยยังไม่เคยชินต่อการได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งแรก ซึ่งหากผู้ป่วยสามารถทนยาเคมีบำบัดครั้งแรกได้ อัตราการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจะพบน้อย และเหตุผลที่สองคือ ตั้งแต่การได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก หากผู้ป่วยเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แพทย์จะพิจารณาลดขนาดยา หรือเลื่อนระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัด ทำให้สภาวะร่างกายของผู้ป่วยทนต่อยาในระดับต่ำได้มากกว่าช่วงแรก และทำให้เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่าช่วงแรก ซึ่งการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง มีผลทำให้เกิดอัตราการตาย (mortality) และอัตราการเกิดโรค (morbidity) ที่สำคัญได้ ดังนั้นการใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินตั้งแต่ช่วงแรกน่าจะช่วยลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ

จากการศึกษาของ Bonadonna และคณะ[15] พบว่าความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์มากกว่าร้อยละ 85 ผู้ป่วยจะได้รับประสิทธิภาพจากยาเคมีบำบัดมาก หากน้อยกว่าร้อยละ 85 ประสิทธิภาพจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะลดลง และหากน้อยกว่าร้อยละ 65 เปรียบกับว่าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่ในทางกลับกันผู้ป่วยอาจจะได้รับพิษหรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดมากกว่า

แต่ถึงแม้ว่าค่าความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่มจะสูง แต่จากการวิจัยก็ทำให้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินมีค่าความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.013$) ซึ่งสาเหตุที่ทำให้กลุ่มยาหลอกมีความเข้มน้อยกว่า น่าจะเป็นผลมาจากผู้ป่วย 2 รายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง จนต้องนอนโรงพยาบาลเป็นเวลานานเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ผู้ป่วย 1 ราย พบเอนไซม์ตับสูง และผู้ป่วยอีกรายเกิดผื่นคัน ฝ่ามือฝ่าเท้าลอก และเล็บดำ ทำให้ได้ความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ย คือ ร้อยละ 79.2 และร้อยละ 23.3 นั่นอาจหมายความว่าถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวและให้สามารถได้รับยาเคมีบำบัดต่อไปได้ แต่ก็ยังอาจมีผลต่อประสิทธิภาพการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยอาจต้องใช้ลดขนาดยาหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไปซึ่งมีผลต่อความเข้มของขนาดยา ถึงแม้ว่าเหตุผลการลดขนาดยาหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดของทั้ง 2 กลุ่มจะมีหลายสาเหตุก็ตาม เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการวิจัยที่ทำในการปฏิบัติงานจริงทางคลินิก ซึ่งเป็นข้อดีที่ได้ทราบแนวโน้มที่เกิดขึ้นในการปฏิบัติงานจริง เพื่อให้สามารถนำไปใช้ได้จริง ทั้งนี้การทำการศึกษาต่อไปที่มีการควบคุมสาเหตุการลดขนาดยาหรือเลื่อนเวลาการให้ยาจะช่วยบอกได้ชัดเจนขึ้นว่าผล

การใช้ยาลีโวฟล็อคซาซินสามารถลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่จะมีผลต่อค่าความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยแตกต่างจากกลุ่มยาหลอกได้จริงหรือไม่

การลดความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดเกิดได้เนื่องจาก 2 สาเหตุ คือ การลดขนาดและการเลื่อนให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งส่วนใหญ่มีสาเหตุจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยหากมีอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อยแพทย์จะพิจารณาเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไปเท่านั้น แต่หากอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงแพทย์จะพิจารณาลดและเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไป จากการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีการเลื่อนเวลาการให้ยาทั้งหมด 36 ครั้ง และลดขนาดยาทั้งหมด 2 ครั้ง ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่ (ร้อยละ 68.42) เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์

จากผลการศึกษาความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์เฉลี่ย พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดความเข้มของยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์เฉลี่ยมากกว่าร้อยละ 85 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ผู้ป่วยจะได้รับประสิทธิภาพจากยาเคมีบำบัดเต็มที่[15] จำนวน 192 ราย (ร้อยละ 88.9 ของผู้ป่วยทั้งหมด) โดยผู้ป่วยกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซินจำนวน 105 ราย (ร้อยละ 97.2) มีความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยมากกว่าร้อยละ 85 ที่มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกจำนวน 87 ราย (ร้อยละ 80.6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.000$) และร้อยละความเข้มของขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์เฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซิน 95.1 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ 3 สัปดาห์ มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอก 91.8 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ 3 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.013$) ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินน่าจะได้รับประสิทธิภาพจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

จากการที่มีผู้ป่วยหลายรายต้องเลื่อนระยะเวลาและลดขนาดการให้ยาเคมีบำบัดในบางครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด ทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่เป็นไปตามแผนการรักษา พบว่าผู้ป่วยจำนวน 19 ราย (ร้อยละ 9.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 85 ซึ่งเป็นสัดส่วนความเข้มที่ผู้ป่วยอาจจะได้รับประสิทธิภาพจากยาเคมีบำบัดลดลง[15] โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซิน 2 ราย และยาหลอก 19 ราย และผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 65 ซึ่งเป็นสัดส่วนความเข้มที่เปรียบเหมือนผู้ป่วยอาจไม่ได้รับประสิทธิภาพจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด[15] โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซิน 1 ราย และยาหลอก 2 ราย

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจำนวน 13 ราย แบ่งเป็นกลุ่มยาลีโวฟล็อคซาซินทั้งหมด 3 ราย ได้รับความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยมากกว่าร้อยละ 85 ซึ่งคาดว่าจะได้รับประสิทธิภาพจากยาเคมีบำบัดทั้งหมด ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกที่มีทั้งหมด 10 ราย ซึ่งได้รับความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 85 จำนวน 4 ราย ซึ่งคาดว่าทั้ง 4 รายนี้น่าจะได้รับประสิทธิภาพจากยาเคมีบำบัดได้ไม่เต็มที่

ในการศึกษานี้พบว่าสาเหตุการติดเชื้อในผู้ป่วยที่พบได้มากที่สุดคือในระบบทางเดินหายใจโดยคิดเป็นร้อยละ 2.3 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในต่างประเทศ[13, 14] สอดคล้องกับการศึกษาของโรงพยาบาลศรีนครินทร์[19] ที่พบว่าสาเหตุการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากที่สุดที่ระบบทางเดินหายใจ ส่วนการศึกษาที่โรงพยาบาลรามาธิบดี[20] พบการติดเชื้อในกระแสเลือดและระบบทางเดินปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่

จากผลการวิจัยในครั้งนี้พบว่า อัตราการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยที่ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกซึ่งเป็นแนวทางการรักษาของแพทย์ส่วนใหญ่ในปัจจุบัน อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินมีความเข้มของยาสูงกว่าด้วย และพบว่าการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำส่วนมากมักเกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งแรก ดังนั้น ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับปานกลาง ควรได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินเพื่อลดความเสี่ยงการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และควรได้รับยาลีโวฟล็อคซาซินตั้งแต่ครั้งแรกที่ได้รับยาเคมีบำบัดด้วย โดยผู้ป่วยสามารถทนยาลีโวฟล็อคซาซินได้ดี

เอกสารอ้างอิง

1. *Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. Cancer 2005;103:1916-24.*
2. *Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. British Journal of Cancer 2009;101:18-22.*
3. *Krell D, Jones AL. Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia. British Journal of Cancer 2009;101:23-6.*
4. *Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. British Journal of Cancer 2009;101:S6-S10.*
5. *Smith T, Khatcheressian J, Lyman G. 2006 update of recommenda-*

tions for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24:3187-205.

6. *Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006;42:2433-53.*
7. *Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, Brown AE, Casper C, Dubberke E, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 2008;6:122-74.*
8. *Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2011 February 15, 2011;52:e56-e93.*
9. *Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. Cancer 2006;107:1743-51.*
10. *Pascoe J, Steven N. Antibiotics for the prevention of febrile neutropenia. Curr Opin Hematol 2009;16:48-52.*
11. *Pascoe J, Steven N. Antibiotics for the prevention of febrile neutropenia. Current Opinion in Hematology. 2009;16:48-52 10. 1097/MOH.0b013e32831ac543.*
12. *Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-Analysis: Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in Neutropenic Patients. Annals of Internal Medicine 2005;142(12_Part_1):979-95.*
13. *Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005;353:977-87.*
14. *Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005;353:988-98.*
15. *Bonadonna G, Valagussa P. Dose-Response Effect of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. N Engl J Med 1981;304:10-5.*
16. *Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, et al. Blinded, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Single Administration Pegfilgrastim Once per Cycle Versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Patients With High-Risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer. J Clin Oncol 2002;20:727-31.*
17. *Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Cheragwandi SA, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2005;23:7974-84.*
18. *Vogel C, Wojtukiewicz M, Carroll R, Tjulandin S, Barajas-Figueroa L, Wiens B, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol 2005;23:1178-84.*
19. *ชาญฉลาด พ. การติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา (ระยะเวลาการศึกษา 5 ปี). นครราชสีมา: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2551.*
20. *สุภาวดี โสภณวัฒนกุล. ผลการพยาบาลแบบสนับสนุนการดูแลตนเองต่อความรู้และพฤติกรรมการดูแลตนเองในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับเคมีบำบัด. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล 2545.*

The Use of Levofloxacin for Reducing Risk of Chemotherapy-induced Febrile Neutropenia in Breast Cancer Patients

Wimonsiri Chamaroek[1], Sukchai Satthaporn[2] and Pornanong Aramwit[1]

[1]Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University; [2]Department of Surgery, Pharmongkutklao College of Medicine / Pharmongkutklao Hospital, Thailand.

Background: *The use of levofloxacin for reducing rate of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients which remains controversial.* ***Methods:*** *We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients who were receiving cyclic chemotherapy for breast cancer and at intermediate risk of febrile neutropenia. The 53 patients who on 216 chemotherapy cycle were randomly assigned to receive either 500 mg of levofloxacin placebo.* ***Results:*** *The 2.8 percent of patients in the levofloxacin group had febrile neutropenia less than 9.3 percent of patients in the placebo group significantly (p value = 0.045). The incidence of febrile neutropenia in the first cycle (16.1 percent) is more than in the later cycle (4.3 percent).* ***Conclusions:*** *The administration of levofloxacin reduces risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients who have intermediate risk. Levofloxacin prophylaxis should be offered routinely to these group of patients and during in the first cycle of chemotherapy.*

Key Words: ● *Levofloxacin* ● *Neutropenia*

RTA Med J 2013;66:47-57.