

การป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด

วิธิดา นียลาวีระ, ชำนาญ เกียรติพิรกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Prophylaxis of Nausea and Vomiting Induced by Chemotherapy

Vithida Neeyalavira, Chumnant Kietpeerakool

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

บทนำ

อาการคลื่นไส้และอาเจียนจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด มีผู้ป่วยร้อยละ 70-80 ที่ได้รับยาเคมีบำบัดจะต้องประสบกับปัญหานี้ ผลกระทบของการคลื่นไส้และอาเจียนนี้จะนำไปสู่ปัญหาอื่นๆ ตามมา เช่น ภาวะสูญเสียน้ำและเกลือแร่ ในรายที่อาการรุนแรงมากอาจเกิดการช็อกขาดของเยื่อหุ้มหลอดอาหารทำให้มีเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่งผลให้การดำเนินชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิตด้อยลง ความร่วมมือในการรักษาและการติดตามผลการรักษาลดลง และส่งผลให้ผู้ป่วยหยุดการรักษาจึงน่าจะเป็นปัญหาที่บุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนัก และให้ความสำคัญเพื่อช่วยให้ผลการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

กลไกของการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด^{1,2}

กลไกที่แท้จริงของยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดการคลื่นไส้และอาเจียนนั้นยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าเกิดจากศูนย์ควบคุมการอาเจียน (vomiting center) ซึ่งอยู่บริเวณ medulla oblongata ถูกกระตุ้น โดยรับกระแสประสาทผ่านทาง nucleus tractus solitarius, chemoreceptor trigger zone (CTZ) ซึ่งอยู่ที่สมองส่วน area postrema, vestibular system และ gastrointestinal tract ที่บริเวณเหล่านี้จะมี neurotransmitter receptor จำนวนมากที่สำคัญคือ serotonin type-3 (5-HT₃), dopamine, neurokinin-1, histamine, acetylcholine และ opiate receptor เมื่อมีการกระตุ้น receptor เหล่านี้จากยาเคมีบำบัดทำให้มีการหลั่ง neurotransmitter ต่างๆ ออกมาและมีผลไปกระตุ้นศูนย์อาเจียนให้ส่งกระแสประสาทผ่านออกมาทาง salivation center, respiratory center, cranial nerve กระตุ้นกล้ามเนื้อหน้าท้อง

กะบังลม กระเพาะอาหาร และหลอดอาหาร ส่งผลให้เกิดการอาเจียนตามมา

ชนิดของการอาเจียน

แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้³

1. อาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลัน (Acute nausea and vomiting) เป็นอาการที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยทั่วไปความรุนแรงของการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนมักมากที่สุดในช่วงเวลา 5-6 ชั่วโมงหลังได้รับยา และอาการมักดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง
2. อาการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดขึ้นภายหลัง (Delayed nausea and vomiting) เป็นอาการที่เกิดขึ้นหลังได้รับยาเคมีบำบัดแล้วนานกว่า 24 ชั่วโมง และอาจคงอยู่ได้นานถึง 5-7 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด ตัวอย่างยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้ เช่น cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide และ doxorubicin
3. อาการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดจากการเรียนรู้ (Anticipatory nausea and vomiting) เป็นอาการที่พบก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด มักเกิดจากการรักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียนในการรับยาเคมีบำบัดครั้งก่อนที่ไม่ดีพอ อาจกระตุ้นให้เกิดอาการได้โดยการได้รับกลิ่นรส การนึกถึงหรือความกังวลเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดที่ได้รับครั้งก่อน มีประวัติ motion sickness พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 18-57 และพบเป็นอาการคลื่นไส้มากกว่าอาการอาเจียน^{4,5}

ปัจจัยที่มีผลต่อการคลื่นไส้และอาเจียน^{1,6}

1. ปัจจัยด้านผู้ป่วย เช่น พบอาการคลื่นไส้และอาเจียนเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อย เพศหญิงจะพบการคลื่นไส้และอาเจียนมากกว่าเพศชาย มีประวัติของอาการคลื่นไส้และ

อาเจียนจากการได้รับยาเคมีบำบัดครั้งก่อน มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์น้อย (low alcohol intake)

2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ได้แก่ ชนิดของยาเคมีบำบัด ขนาดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ และวิธีการให้ยา

Grunberg และคณะ⁷ ได้แบ่งกลุ่มยาเคมีบำบัดตามระดับความรุนแรงของฤทธิ์ต่อการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน โดยเทียบในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านการอาเจียน แสดงดังตารางที่ 1

การรักษา

เป้าหมายของการให้ยาต้านอาการอาเจียน (antiemetic therapy) คือการป้องกันไม่ให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน แนวทางมาตรฐานสำหรับการให้ยาป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนหลังได้รับยาเคมีบำบัดในปัจจุบันจะถือตามประสิทธิภาพของยาในการตอบสนองอย่างสมบูรณ์แบบ (complete response) คือ ไม่เกิดอาการอาเจียนและไม่ต้องรับยาอื่นเพิ่มเติมเพื่อรักษาอาการอาเจียนหลังได้รับยาป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนตามแนวทางรักษามาตรฐานแล้ว⁸

ยาต้านอาการอาเจียน (Antiemetic agents)

การให้ยาต้านอาการอาเจียนหลายชนิดร่วมกันถือเป็นมาตรฐานในการรักษาและควบคุมการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในปัจจุบัน³ ยาที่ใช้ในปัจจุบันแบ่งได้เป็น^{8,9}

A. กลุ่มที่มีประสิทธิภาพสูง (High Therapeutic Index)

1. Serotonin receptor antagonist ออกฤทธิ์โดยต้านการจับกับ type-3 serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT₃) receptor ยาที่มีใช้ในปัจจุบัน คือ dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron และ tropisetron สำหรับประสิทธิภาพของยานั้น จากผลการศึกษาแบบ randomized controlled studies และ meta-analysis ต่างๆ พบว่าผลของการต้านอาการอาเจียนและความปลอดภัยของแต่ละชนิดพอๆ กัน⁹⁻¹² ยาในกลุ่มนี้มี bioavailability เท่ากันเมื่อให้เป็นยารับประทานหรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ จากการศึกษาพบว่ายาจะได้ประโยชน์สูงสุดเมื่อ receptor อิมิตด้วยยาแล้วจะไม่มีประโยชน์จากยาเมื่อเพิ่มขนาดของยาอีก และการให้ยาแบบครั้งเดียว (single dose) มีประสิทธิภาพดีเท่ากับการให้ยาแบบหลายครั้ง (multiple doses)³ สำหรับอาการข้างเคียงที่พบทั่วไปมักไม่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะ ท้องผูก ระดับ serum aminotransferase สูงกว่าปกติเล็กน้อยชั่วคราว

2. Corticosteroids เป็นยาอีกตัวหนึ่งที่อยู่ในกลุ่มที่มีประสิทธิภาพสูงเมื่อนำมาใช้เป็นยาต้านอาการอาเจียนจาก

ยาเคมีบำบัด ยาที่มีการศึกษามากคือ dexamethasone และ methylprednisolone พบว่าประสิทธิภาพในการต้านอาการอาเจียนและความปลอดภัยของยาแต่ละชนิดในกลุ่มนี้พอๆ กัน สามารถใช้แทนกันได้ จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า dexamethasone มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดได้ทั้งใน acute และ delayed emesis¹³ ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาแบบรับประทานและการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

3. Neurokinase-1 (NK-1) receptor antagonist เป็นยา กลุ่มใหม่ที่พบว่ามีประสิทธิภาพสูงเมื่อนำมาใช้ในการต้านอาการอาเจียนจากยาเคมีบำบัด ออกฤทธิ์โดยขัดขวางการจับของ substance P กับ NK-1 receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง ยาที่ได้รับการรับรองจาก the Food and Drug Administration (FDA) ที่มีใช้ในปัจจุบันคือ aprepitant จากการศึกษาพบว่า aprepitant จะช่วยเสริมฤทธิ์ในการต้านอาการอาเจียนเมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonist และ corticosteroids ทั้งใน acute และ delayed emesis¹⁴⁻¹⁷ และไม่พบผลข้างเคียงใด อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากยา aprepitant มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 enzyme 3A4 (CYP3A4) ปานกลาง ดังนั้น อาจมีผลต่อยาเคมีบำบัดบางตัวเช่น docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine และ vincristine ซึ่งถูกเปลี่ยนรูปด้วยเอนไซม์ชนิดนี้ ทำให้การขับยาเหล่านี้ออกจากร่างกายลดลง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสสัมผัสยาและพิษนานขึ้น แต่จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา aprepitant เพื่อต้านอาการอาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัด พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo)¹⁶ และจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา docetaxel พบว่า aprepitant ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) หรือ พิษข้างเคียง (toxicity) ของ docetaxel อย่างมีนัยสำคัญ¹⁸

B. กลุ่มที่มีประสิทธิภาพน้อย (Low Therapeutic Index)

1. Dopamine antagonist ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการจับกับ dopamine type 2 (D₂) receptor ยาในกลุ่มนี้สามารถแบ่งได้เป็น

1.1 Prokinetic drugs

ยาที่รู้จัก คือ benzamide และ metoclopramide ในขนาดยาที่สูงจะออกฤทธิ์ยับยั้ง 5-HT₃ receptor ด้วย

1.2 Neuroleptic drugs ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

1.2.1 Butyrophenones เช่น haloperidol, droperidol ออกฤทธิ์ต้านอาการอาเจียนโดย antidopaminergic action เช่นกัน แต่มีประสิทธิภาน้อยกว่า metoclopramide¹⁹

1.2.2 Phenothiazines เช่น prochlorperazine, thiethylperazine ออกฤทธิ์ต้านอาการอาเจียนโดย antidopa-

minergic action เช่นกัน แต่พบว่าทำให้เกิด postural hypotension ได้บ่อย จึงไม่แนะนำให้ใช้ในการต้านอาการอาเจียน

2. Cannabinoids เช่น dronabinol, nabilone, levonantradol ออกฤทธิ์ต้านอาการอาเจียนจากยาเคมีบำบัดได้เช่นกัน แต่ประสิทธิภาพน้อยกว่า metoclopramide²⁰

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม high หรือ moderate emetic risk ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านอาการอาเจียน กลุ่มนี้เป็นยาอันดับแรก (first choice) ยกเว้นผู้ป่วยมีการดื้อยาหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาต้านอาการอาเจียนในกลุ่ม high therapeutic index ได้⁸

C. ยาเสริม (Adjunctive Drugs)

1. Benzodiazepines เช่น lorazepam เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์สงบประสาทและคลายความวิตกกังวล ดังนั้นอาจมีส่วนร่วมในการต้านอาการอาเจียน⁹

2. Antihistamine พบว่าสามารถต้านอาการอาเจียนและนำมาใช้เพื่อป้องกัน dystonic reaction จากยาในกลุ่ม dopamine antagonist ได้^{21,22} ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น diphenhydramine, hydroxyzine, benztropine แต่จากการศึกษาพบว่ายาทั้ง 3 ตัวนี้ไม่มีฤทธิ์ต้านอาการอาเจียน แต่ diphenhydramine สามารถป้องกันการเกิด extrapyramidal reactions ได้

ยาในกลุ่มนี้แนะนำให้เสริมร่วมกับยาต้านอาการอาเจียนเท่านั้นไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวที่นำมารักษาอาการอาเจียนจากยาเคมีบำบัด⁸

คำแนะนำในการให้ยาต้านอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด

ในปัจจุบันจะแบ่งตาม emetogenicity ของยาเคมีบำบัดที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำดังนี้⁸

I. Acute emesis

a. High emetic risk (>90%) ตาม American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006⁸ แนะนำให้ยาต้านอาการอาเจียนร่วมกัน 3 ชนิด (three-drug combination) ได้แก่ ยากลุ่ม 5-HT₃ serotonin receptor antagonist, dexamethasone และ aprepitant

ยาในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษากันมากคือ cisplatin เนื่องจากเป็นยาที่นำมาใช้บ่อยในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง และพบว่าทำให้เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยานี้ จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin ในขนาดสูงพบว่า การให้ยาต้านอาการอาเจียนร่วมกัน 3 ชนิดนี้ สามารถป้องกันการเกิด acute emesis ได้ถึงร้อยละ 86 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก^{15,16} สำหรับยาเคมีบำบัดตัวอื่นที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ แม้ว่าจะไม่มีการศึกษาอย่างชัดเจน แต่ก็ให้ถือแนวทางปฏิบัติเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin

b. Moderate emetic risk (30% to 90%) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็น AC regimen (anthracycline และ cyclophosphamide) แนวทางมาตรฐานปัจจุบันแนะนำให้ยาต้านอาการอาเจียนร่วมกัน 3 ชนิด ได้แก่ ยากลุ่ม 5-HT₃ serotonin receptor antagonist, dexamethasone และ aprepitant เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด 2 ตัวนี้จะเกิดการอาเจียนอย่างรุนแรงเทียบได้กับกลุ่ม high emetic risk

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดตัวอื่นในกลุ่มนี้แนะนำให้ยาต้านอาการอาเจียนร่วมกัน 2 ชนิด (two-drug combination) ได้แก่ ยากลุ่ม 5-HT₃ serotonin receptor antagonist และ dexamethasone

c. Low emetic risk (10% to 30%) แนะนำให้ยากลุ่ม corticosteroid เพื่อป้องกันการเกิดอาการอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้ แนวทางปัจจุบันแนะนำให้ใช้ dexamethasone ขนาด 8 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำก่อนการให้ยาเคมีบำบัด

d. Minimal emetic risk (<10%) ถือตามแนวทางเดิมของ American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology ในปี ค.ศ. 1999⁹ คือไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านอาการอาเจียนก่อนการให้ยาเคมีบำบัด ยกเว้นสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติการอาเจียนจากการได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้มาก่อน อาจให้ยาต้านอาการอาเจียนเพื่อป้องกันการเกิดอาการอาเจียนก่อนให้ยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป ยาที่นำมาใช้คือ dexamethasone ขนาด 8 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว หรือให้ metoclopramide หรือ phenothiazine แบบรับประทาน

e. Combination chemotherapy สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน แนวทางการให้ยาต้านอาการอาเจียนให้ถือตามยาเคมีบำบัดที่มี emetogenicity สูงสุดในกลุ่มนั้น

f. Multiple consecutive days of chemotherapy แนะนำให้ยาต้านอาการอาเจียนตาม emetogenicity สูงสุดของยาเคมีบำบัดที่ให้ในแต่ละวัน

II. Delayed emesis

a. High emetic risk แนะนำให้ยาต้านอาการอาเจียนร่วมกัน 2 ชนิด ได้แก่ dexamethasone และ aprepitant ไม่แนะนำให้ยาต้านอาการอาเจียน 5-HT₃ serotonin receptor antagonist ร่วมกับ dexamethasone เพื่อป้องกันการเกิดอาการอาเจียนแบบ delayed จากยาเคมีบำบัดในกลุ่ม high emetic risk เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า การให้ยา 5-HT₃ serotonin receptor antagonist ร่วมกับ dexamethasone ไม่ได้มีผลของการต้านอาการอาเจียนเหนือกว่าการให้ยา dexamethasone เพียงอย่างเดียว^{23,24} และจากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง การให้ aprepitant ร่วมกับ dexamethasone และการให้ ondansetron

ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงของยาเคมีบำบัดต่อการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน

ความถี่ของการอาเจียน (Degree of emetogenicity; incidence)	ชนิดยาเคมีบำบัด	
	แบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ	แบบรับประทาน
สูง (มากกว่า 90%) (High)	Cisplatin Methotrexate Streptozotocin Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m ² Carmustine	Hexamethylmelamine Procarbazine
ปานกลาง (30-90%) (Moderate)	Oxaliplatin Cytarabine >1 g/m ² Carboplatin Ifosfamide Cyclophosphamide <1500 mg/m ² Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan	Cyclophosphamide Etoposide Temozolomide Vinorelbine Imatinib
ต่ำ (10-30%) (Low)	Paclitaxel Docetaxel Topotecan Etoposide Methotrexate Mitomycin Gemcitabine Cytarabine ≤ 100 mg/m ² 5-Fluorouracil Bortezomib	Capecitabine Fludarabine
น้อย (น้อยกว่า 10%) (Minimal)	Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Fludarabine Vinblastine Vincristine Vinorelbine Bevacizumab	Chlorambucil Hydroxyurea L-Phenylalanine mustard 6-Thioguanine Methotrexate Gefitinib

(ดัดแปลงจาก Grunberg SM, et al. Support Care Cancer 2005; 13: 80-4.)

ตารางที่ 2 แนวทางการให้ยาต้านอาการอาเจียนเพื่อป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัดโดยแบ่งตามระดับความรุนแรงของยาเคมีบำบัด

ระดับความรุนแรงของยาเคมีบำบัดต่อการเกิดอาการอาเจียน	ยาต้านอาเจียนและตารางการให้ยา
สูง (มากกว่า 90%) (High)	5-HT ₃ serotonin receptor antagonist: วันที่ 1 Dexamethasone: วันที่ 1, 2, 3 Aprepitant: วันที่ 1, 2, 3
ปานกลาง (30-90%) (Moderate)	5-HT ₃ serotonin receptor antagonist : วันที่ 1 Dexamethasone: วันที่ 1 (Aprepitant: วันที่ 1, 2, 3)*
ต่ำ (10-30%) (Low)	Dexamethasone: วันที่ 1
น้อย (น้อยกว่า 10%) (Minimal)	Prescribe as needed

หมายเหตุ - 5-HT₃ = 5-hydroxytryptamine-3

- * สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดเป็น anthracycline และ cyclophosphamide

(ดัดแปลงจาก Kris MJ, et al. J Clin Oncol 2006; 24: 1-16.)

ตารางที่ 3 การให้ยาและขนาดยาต้านอาการอาเจียนที่ใช้ป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่มความเสี่ยงสูง

ยาต้านอาเจียน	ขนาดยาที่ใช้ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	ขนาดยาที่ใช้ในวันถัดไป
5-HT ₃ serotonin receptor antagonists		
Dolasetron	100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวหรือ 100 มิลลิกรัม หรือ 1.8 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	
Granisetron	2 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวหรือ 1 มิลลิกรัม หรือ 0.01 มิลลิกรัม /กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด ดำ	
Ondansetron	24 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวหรือ 8 มิลลิกรัม หรือ 0.15 มิลลิกรัม /กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	
Palonosetron	0.25 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	
Tropisetron	5 มิลลิกรัม รับประทานหรือฉีดเข้าทางหลอดเลือด ดำครั้งเดียว	
Dexamethasone	12 มิลลิกรัม รับประทาน ร่วมกับ aprepitant หรือ 20 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว	8 มิลลิกรัม รับประทาน; วันที่ 2 และ 3
Aprepitant	125 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว	80 มิลลิกรัม รับประทาน; วันที่ 2 และ 3

(ดัดแปลงจาก Kris MJ, et al. J Clin Oncol 2006; 24: 1-16.)

ตารางที่ 4 การให้ยาและขนาดยาต้านอาเจียนที่ใช้ป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง

ยาต้านอาเจียน	ขนาดยาที่ใช้ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	ขนาดยาที่ใช้ในวันถัดไป
5-HT ₃ serotonin receptor antagonists		
Dolasetron	100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวหรือ 100 มิลลิกรัม หรือ 1.8 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	
Granisetron	2 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวหรือ 1 มิลลิกรัม หรือ 0.01 มิลลิกรัม /กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด ดำ	
Ondansetron	16 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว หรือ 8 มิลลิกรัมรับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือ 8 มิลลิกรัม หรือ 0.15 มิลลิกรัม /กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	
Tropisetron	5 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	
Palonosetron	0.25 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือ 5 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว	
Dexamethasone	8 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือ 12 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวร่วมกับ aprepitant	8 มิลลิกรัม รับประทาน; วันที่ 2 และ 3
Aprepitant *	125 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว	80 มิลลิกรัม รับประทาน; วันที่ 2 และ 3

หมายเหตุ - * สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดเป็น anthracycline และ cyclophosphamide (ดัดแปลงจาก Kris MJ, et al. J Clin Oncol 2006; 24: 1-16.)

ร่วมกับ dexamethasone พบว่ายา 2 ตัวแรกมีประสิทธิภาพดีกว่า ในการต้านอาการอาเจียนแบบ delayed emesis ในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin²⁵

b. Moderate emetic risk สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็น AC regimen แนะนำให้ยา aprepitant แบบรับประทานเพียงครั้งเดียวแต่สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดตัวอื่นในกลุ่มนี้ แนะนำให้เป็น dexamethasone หรือ 5-HT₃ serotonin receptor antagonist ตัวใดตัวหนึ่งเพื่อป้องกันการอาเจียนแบบ delayed

c. Low and minimal emetic risk ถัดตามแนวทางเดิมของ American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology ในปี ค.ศ. 1999⁹ คือไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านอาการอาเจียนใดเพื่อป้องกันการอาเจียนแบบ delayed ก่อนการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้

III. Anticipatory emesis

a. Prevention วิธีการป้องกันการเกิด anticipatory emesis ที่ดีที่สุด คือการป้องกันไม่ให้เกิดอาเจียนจากการได้ยาเคมีบำบัดโดยการให้ยาต้านอาการอาเจียนให้เพียงพอเพื่อป้องกันการเกิด acute และ delayed emesis

b. Treatment การให้ยาระงับการอาเจียนโดยทั่วไปจะไม่ได้ผลสำหรับอาการอาเจียนกลุ่มนี้ การรักษาที่ได้ผล ได้แก่ เทคนิคการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ลดความกังวลโดยใช้วิธีผ่อนคลายจากจินตนาการ การสะกดจิต systematic desensitization หรือ การเบี่ยงเบนความสนใจ พบว่ายาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น alprazolam²⁶ และ lorazepam²⁷ อาจนำมาใช้เพื่อป้องกันและรักษาอาการอาเจียนชนิดนี้ได้จากผล amnestic และ antianxiety effects ของยาดังกล่าว

แนวทางการให้ยาต้านอาการอาเจียนจากยาเคมีบำบัดสรุปได้ดังแสดงตาม(ตารางที่ 2) สำหรับขนาดยาและวิธีการให้ยาสรุปดังแสดงตาม(ตารางที่ 3 และ 4)

สรุป

อาการคลื่นไส้และอาเจียนนับเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด สิ่งที่ต้องคำนึงในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง คือ การรักษาแบบประคับประคองร่วมไปกับการรักษาที่มุ่งเน้นที่ตัวมะเร็งโดยตรง การเลือกให้ยาต้านอาการอาเจียนควรพิจารณาถึงข้อดีและข้อเสียให้รอบคอบ และควรให้ยาในขนาดที่เหมาะสมโดยไม่เพิ่มขนาดยาเกินกว่าปริมาณที่ได้ผลแล้วนอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำก็ไม่ควรให้ยาต้านอาการอาเจียนโดยไม่จำเป็นและในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงก็ควรให้ยาต้านอาการอาเจียนที่ได้ผลดีและป้องกันการอาเจียนโดยเฉพาะการให้ยาครั้งแรกเพื่อป้องกันการอาเจียนที่เกิดจากการเรียนรู้ (anticipatory emesis) ในครั้งต่อไปด้วย ซึ่งจะนำไปสู่คุณภาพชีวิตและผลของการรักษาที่ดีขึ้น

References

1. National Comprehensive Cancer Network Antiemesis: clinical practice guidelines in oncology version 2, 2006. Available from: http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html
2. บุษยามาศ ชิวสกุลยง. แนวทางการรักษาภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยมะเร็ง. ใน: สมิตรา ทองประเสริฐ, สิทธิกุล นภาพันท์, บรรณารักษ์. โรคมะเร็ง: แนวทางการรักษา: เชียงใหม่. หจก.ธนบรรณการพิมพ์, 2545: 381-94.
3. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. Eur J Cancer 2005; 41: 199-205.
4. Moher D, Arthur AZ, Peter JL. Anticipatory nausea and/or vomiting in chemotherapy patients. Cancer Treat Rev 1984; 11: 257-64.
5. Jacobsen PB, Redd WH. The development and management of chemotherapy-related anticipatory nausea and vomiting. Cancer Invest 1988; 6: 329-36.
6. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: The importance of acute antiemetic control. Oncologist 2003; 8: 187-98.
7. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: an update. Support Care Cancer 2005; 13: 80-4.
8. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J Clin Oncol 2006; 24:1-16.
9. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999; 9: 2971-94.
10. del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 2000; 89: 2301-8.
11. Kralla RJ, Roila F, Tonato M. Multinational association for supportive care in cancer. Consensus Conference on antiemetic therapy, Perugia. <http://www.mascc.org> March 2004.
12. Jordan K, Hinke A, Grothey A, Schmoll HJ. A meta-analysis comparing the efficacy of five 5-HT-3 receptor-antagonists (5-HT3-Ras) for acute chemotherapy induced emesis. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 8048.
13. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. J Clin Oncol 2000; 18: 3409-22.
14. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving highdose cisplatin-The Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 4112-9.
15. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results from a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial in Latin America. Cancer 2003; 97: 3090-8.
16. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2005; 23: 2822-30.
17. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Guoguang-Ma J, Elmer M, et al. The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. Eur J Cancer 2004; 40: 403-10.

18. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, Van Dyck K, Majumdar A, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 609-16.
19. Grunberg SM, Gala KV, Lampenfeld M, Jamin D, Johnson K, Cariffe P, et al. Comparison of the antiemetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double blind cross-over study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 782-7.
20. Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, Clark RA, Kelsen DP, Kris MG, et al. Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 163-72.
21. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Kelsen DP, Reilly LK, et al. Improved control of cisplatin-induced emesis with high-dose metoclopramide and with combinations of metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine: results of consecutive trials in 255 patients. *Cancer* 1985; 55: 527-34.
22. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, Groshen S. Antiemetic control and prevention of side effects of anti-cancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone: a double-blind, randomized trial. *Cancer* 1987; 60: 2816-22.
23. Latreille J, Pater J, Johnston D, Laberg F, Stewart D, Rusthoven J, et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1174-8.
24. Gridelli C, Ianniello GP, Ambrosini G, Perrone F, Palmeri S, Rossi A, et al. A multicentre, double-blind, randomized trial comparing ondansetron versus ondansetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cisplatin-induced delayed emesis. *Int J Oncol* 1997;10:395-400.
25. Aapro MS, Schmoll HJ, Poli-Bigelli S, Bertoli L, Lordick F. Comparison of aprepitant combination regimen with 4-day ondansetron + 4-day dexamethasone for prevention of acute and delayed nausea/vomiting after cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (suppl): 730.
26. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, Van Heer C, Kaufman L, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1384-90.
27. Malik IA, Khan WA, Qazilbash M, Ata E, Butt A, Khan MA. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. a prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 170-5.

