

50 ปีกับยาต้านอาเจียนที่ใช้ในคลีนไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

ทักษิณ จันทรสิงห์*

¹ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม), Board Certified Oncology Pharmacist. อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

*ติดต่อผู้พิมพ์: ทักษิณ จันทรสิงห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม กรุงเทพมหานคร 10160 โทรศัพท์ 02-867-8000 ต่อ 5401

อีเมล: thaksin.jan@siam.edu

บทคัดย่อ

50 ปีกับยาต้านอาเจียนที่ใช้ในคลีนไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

ทักษิณ จันทรสิงห์*

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2562; 15(1) : 1-20

รับบทความ : 21 ธันวาคม 2560

แก้ไขบทความ: 11 มิถุนายน 2561

ตอบรับ: 5 ตุลาคม 2561

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) จัดเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง การพัฒนายาต้านอาเจียนในช่วง 50 ปีที่ผ่านมา ทำให้เกิดยาต้านอาเจียนกลุ่มหลักที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ dopamine receptor antagonists, 5HT₃-receptor antagonists (5HT₃-RAs), NK₁-receptor antagonists (NK₁-RAs) และ corticosteroids เมื่อไม่นานมานี้ยา olanzapine ซึ่งเป็นกลุ่มยาต้านอาการทางจิตที่มีข้อมูลศึกษาทางคลินิกในการใช้เพื่อป้องกันและรักษา CINV กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความรุนแรงของอาการอาเจียนในระดับสูง (highly emetogenic chemotherapy, HEC) หรือปานกลาง (moderately emetogenic chemotherapy, MEC) จำเป็นต้องได้รับยาต้านอาเจียนมาตรฐานหลายชนิดร่วมกัน เพื่อป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลันที่มักเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง (acute CINV) และแบบล่าช้าที่อาการมักเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้ว 24 ชั่วโมง (delayed CINV)

ยาต้านอาเจียนชนิดแรกที่น่าสนใจใน CINV คือ phenothiazine ตั้งแต่ปี ค.ศ.1970s ต่อมาในปี ค.ศ.1980s มีข้อมูลการใช้ metoclopramide ในขนาดสูง แม้ให้ประสิทธิผลดีในการต้านอาเจียนจากยา cisplatin แต่พบผลข้างเคียงรุนแรง โดยเฉพาะกลุ่มอาการเคลื่อนไหวผิดปกติอีพีเอส หลังจากนั้นในช่วงปี ค.ศ. 1990s องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) อนุมัติใช้ยาในกลุ่ม 5HT₃-RAs ในรุ่นแรก ได้แก่ ondansetron, dolasetron และ granisetron โดยยาแต่ละตัวมีประสิทธิผลต้านอาเจียนไม่ต่างกัน แต่ในด้านความปลอดภัยกลับพบว่าอาจทำให้เกิด QT prolongation ปี ค.ศ. 2003 US FDA ได้อนุมัติยา 5HT₃-RAs ในรุ่นที่สอง โดย palonosetron มีค่าเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ที่เด่นมากขึ้น ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าสามารถป้องกัน delayed CINV ได้มากกว่ายาในรุ่นแรก ในขณะเดียวกัน US FDA ได้อนุมัติยา aprepitant ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม NK₁-RAs ต่อมาในปี ค.ศ. 2014 และ 2015 US FDA ได้อนุมัติยาในกลุ่มนี้อีก 2 ชนิด ได้แก่ netupitant และ rolapitant ตามลำดับ การใช้ยาในกลุ่ม NK₁-RAs ร่วมกับ 5HT₃-RAs และ dexamethasone เพิ่มประสิทธิผลประมาณร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับการใช้ 5HT₃-RAs และ dexamethasone โดยยา NK₁-RAs แต่ละชนิดให้ประสิทธิผลต้านอาเจียนได้ไม่ต่างกัน อย่างไรก็ตาม netupitant และ aprepitant ที่มีผลยับยั้ง CYP3A4 และ rolapitant มีผลยับยั้ง CYP2D6, BCRP และ P-gp ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับการประเมินและติดตามการเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นๆ ร่วมด้วย ในปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติสากลจาก National Comprehensive Cancer Network (NCCN) สำหรับการป้องกัน CINV ใน HEC แนะนำยาต้านอาเจียนร่วมกัน 4 ชนิด (olanzapine, NK₁-RAs, 5HT₃-RAs และ dexamethasone) หรือ 3 ชนิดที่เป็น olanzapine-based (olanzapine, 5HT₃-RAs และ dexamethasone) หรือ NK₁-RAs-based (NK₁-RAs, 5HT₃-RAs และ dexamethasone) ในกรณีของ MEC เลือกใช้ยาต้านอาเจียนร่วมกัน 2 ชนิด (5HT₃-RAs และ dexamethasone) หรือ 3 ชนิดที่เป็น olanzapine-based หรือ NK₁-RAs-based

คำสำคัญ: ผลข้างเคียง, ยาเคมีบำบัด, คลื่นไส้, อาเจียน, มะเร็ง



Fifty Years of Antiemetic in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Thaksin Jansing^{1*}

¹Pharm.D., Board Certified Oncology Pharmacist, Lecturer at Faculty of Pharmacy, Siam University

***Corresponding author:** Thaksin Jansing, Faculty of Pharmacy, Siam University 10160. Tel: 02-867-8000 Ext. 5401

Email: thaksin.jan@siam.edu

Abstract

Fifty Years of Antiemetic in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Thaksin Jansing^{1*}

IJPS, 2019; 15(1) : 1-20

Received: 21 December 2017

Revised: 11 June 2018

Accepted: 5 October 2018

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), is one of the most common side effects experienced by cancer patients. Over the past 50 years in developing antiemetic drugs, major drug classes that have currently been used including dopamine receptor antagonists, 5HT₃-receptor antagonists (5HT₃-RAs), NK₁-receptor antagonists (NK₁-RAs) and corticosteroids. Recently, olanzapine an atypical antipsychotic has been used clinical studies in prophylaxis and treatment for CINV. Patients who are treated with chemotherapy agents in the highly emetogenic chemotherapy (HEC) group or the moderately emetogenic chemotherapy (MEC) group are necessary to receive a combination antiemetics for preventing of both acute CINV occurred within 24 hours and delayed CINV occurred after 24 hours following the chemotherapy.

The first antiemetic drug used in CINV, phenothiazine, was introduced in 1970s. Later, the using of high dose metoclopramide was initiated in 1980. It has good antiemetic effects in patients treated with cisplatin, but serious side effects were found specifically the extrapyramidal symptoms. In 1990s, the US FDA has approved the first generation 5HT₃-RAs including ondansetron, dolasetron, and granisetron. They are comparable in the antiemetic effects, but safety concern, it was found that QT prolongation. In 2003, the US FDA has approved the second generation 5HT₃-RAs is palonosetron with the improvement of pharmacodynamics and pharmacokinetics properties. It resulted in better prevention of delayed CINV than the first generations. When palonosetron was introduced, aprepitant is the first NK₁-RAs was approved by the US FDA in 2003. Netupitant and rolapitant were later US FDA approved in the 2014 and 2015 respectively. The addition of NK₁-RAs to dexamethasone and 5HT₃-RAs increased antiemetic effects 20 percent compared with the combination of dexamethasone and 5HT₃-RAs. The NK₁-RAs are equally effective for CINV prophylaxis. However, both netupitant and aprepitant can inhibit CYP3A4 enzymes. Additionally, rolapitant inhibits CYP2D6, BCRP, and P-gp. Therefore, patients should be evaluated and monitored for drug interactions with the other medications. The current clinical practice guideline by the national comprehensive cancer network (NCCN) for CINV prophylaxis in patients who are treated with the HEC, have recommended 4-antiemetic drugs (olanzapine, NK₁-RAs, 5HT₃-RAs and dexamethasone) or 3-antiemetic drugs olanzapine-based (olanzapine, 5HT₃-RAs and dexamethasone) or NK₁-RAs-based (NK₁-RAs, 5HT₃-RAs, and dexamethasone). For prevention of CINV induced by MEC, the guideline recommended the 2-antiemetic drugs (5HT₃-RAs and dexamethasone) or 3-antiemetic drugs with olanzapine-based or NK₁-RAs-based regimen.

Keywords: side effects, chemotherapy, nausea, vomiting, cancer



บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุอันดับต้นของการเสียชีวิตในระดับสากล (พบมากเป็นอันดับ 2 รองจากกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด) (Ritchie and Roser, 2018) แม้วิวัฒนาการของการรักษาจะช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เช่น การรักษาแบบมุ่งเป้าทำลายมะเร็ง หรือภูมิคุ้มกันบำบัด แต่การเข้าถึงการรักษาแบบใหม่ยังเป็นไปได้ยากจำกัด อีกทั้งให้ผลดีกับโรคมะเร็งในบางชนิดที่มีสารบ่งชี้มะเร็งที่สัมพันธ์กัน ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) จึงยังคงเป็นองค์ประกอบหลักในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน เนื่องจากยาเคมีบำบัดเป็นยาที่มีพิษต่อเซลล์ปกติในร่างกายทำให้เกิดผลข้างเคียงที่หลากหลาย เช่น อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 60-80 ในผู้ป่วยมะเร็ง (Sommariva *et al.*, 2014) อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและความร่วมมือในการรักษา ในบางรายจำเป็นต้องลดขนาดยาหรือต้องหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (NCCN, 2018; Navari and Aapro, 2016) ในช่วง 50 ปีที่ผ่านมา ยาด้านอาเจียนได้พัฒนาจำเพาะเจาะจงกับพยาธิสรีรวิทยาของ CINV มากขึ้น และนำไปสู่การใช้ยาด้านอาเจียนหลายชนิดร่วมกันเพื่อหวังประสิทธิผลในการต้านอาเจียน ตามแนวทางเวชปฏิบัติสากลจาก NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ยาด้านอาเจียนในกลุ่มหลักที่มีใช้ ได้แก่ dopamine-receptor antagonists, corticosteroids, serotonin (5HT₃) - receptor antagonists (5HT₃-RAs), NK₁-receptors antagonists (NK₁-RAs) และ olanzapine ซึ่งเป็นยาในกลุ่มต้านอาการทางจิตแต่มีบทบาทมากขึ้นใน CINV ในบทความนี้เป็นการให้ความรู้เกี่ยวกับพัฒนาการของยาด้านอาเจียน แนวทางการใช้ยาในปัจจุบันและการพัฒนายาด้านอาเจียนสำหรับ CINV ในอนาคต

การแบ่งชนิด ปัจจัยเสี่ยงและความรุนแรง CINV

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด แบ่งเป็น 5 ชนิด (NCCN, 2018; Navari and Aapro, 2016) ได้แก่ 1) acute CINV ชนิดเฉียบพลัน อาการมักเกิดขึ้นภายในไม่กี่นาทีถึงหลายชั่วโมงหลังจากได้รับยา พบได้บ่อยในช่วง 5 ถึง 6 ชั่วโมงแรก และอาการต่างๆ มักดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง 2) delayed CINV ชนิดล่าช้า อาการมักเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้ว 24 ชั่วโมง อาการต่างๆ มักดีขึ้นภายใน 120 ชั่วโมง มักพบในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ acute CINV มาก่อน และพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide

หรือ doxorubicin 3) anticipatory CINV ชนิดผ่านการเรียนรู้ อาการเกิดขึ้นล่วงหน้าก่อนได้รับยาเคมีบำบัด มักพบอาการคลื่นไส้มากกว่าการอาเจียน พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประสบการณ์ไม่ดีเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย สามารถต้านการอาเจียนชนิดนี้ด้วยการให้ยาคลายกังวลกลุ่ม benzodiazepine (NCCN, 2018) 4) breakthrough CINV ชนิดกะทันหันระหว่างการรักษา อาการเกิดขึ้นในระหว่างที่ได้รับยาด้านอาเจียนอย่างเหมาะสมแล้ว ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม (rescue therapy) โดยการให้ยาด้านอาเจียนกลุ่มอื่นที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากเดิม และ 5) refractory CINV ชนิดที่ต่อต้านการรักษาด้วยการใช้ยาด้านอาเจียนในกลุ่มต่างๆ ไม่ได้ผล ยาด้านอาเจียนที่มีข้อมูลการใช้รักษาในกลุ่มนี้ เช่น olanzapine (Vig *et al.*, 2014) และยากกลุ่ม cannabinoids (dronabinol และ nabilone) (Smith *et al.*, 2015)

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละรายอาจแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด CINV ได้แก่ ปัจจัยด้านยา ชนิดของยาเคมีบำบัดหรือยาด้านมะเร็ง ขนาดยา หรือวิธีบริหารยาเคมีบำบัด และปัจจัยทางด้านบุคคล เช่น อายุ น้อยกว่า 55 ปี เพศหญิง ประวัติ CINV ในอดีต ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ มีโรคจิตกังวล ประวัติเมาเรือและผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ท้อง (NCCN, 2018; Navari and Aapro, 2016) การวิเคราะห์ตัวแปรแบบพหุคูณ (multivariate analysis) พบว่าความเสี่ยงใน acute CINV เพิ่มขึ้นในเพศหญิง (odds ratio (OR)=2.96 เท่า) กลุ่มอายุน้อยกว่า 55 ปี (OR=2.56 เท่า) และกลุ่มที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ (OR=1.90 เท่า) ส่วนใน delayed CINV มีเพศหญิงเท่านั้นที่เป็นปัจจัยเสี่ยง (OR=1.88 เท่า) (Sekine *et al.*, 2013).

การประเมินโอกาสในการเกิดอาเจียนจากการได้รับยาเคมีบำบัด สามารถแบ่งได้ 4 ระดับ (ตารางที่ 1) คือ 1) ระดับสูง (highly emetogenic chemotherapy, HEC) 2) ปานกลาง (moderately emetogenic chemotherapy, MEC) 3) ต่ำ (low emetogenic chemotherapy, LEC) และ 4) ต่ำมาก (minimally emetogenic chemotherapy, MinEC) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำในกลุ่ม HEC แม้จะมีโอกาสอาเจียนสูงมากกว่าร้อยละ 90 หากได้รับยาด้านอาเจียนที่เหมาะสมจะลดโอกาสเกิดอาการอาเจียนเหลือเพียงร้อยละ 30 (NCCN, 2018) ยาในกลุ่ม HEC ที่พบได้บ่อย เช่น cisplatin,

cyclophosphamide ($>1,500$ mg/ m^2), doxorubicin (≥ 60 mg/ m^2), epirubicin (>90 mg/ m^2) สูตรยา AC combination (anthracycline ร่วมกับ cyclophosphamide) ปรับเพิ่มความเสี่ยงจาก MEC เป็น HEC ในปี ค.ศ. 2011 (Basch *et al.*, 2011) และ carboplatin AUC ≥ 4 ปรับเพิ่มความเสี่ยงจาก MEC เป็น HEC ในปี ค.ศ. 2017 (Hesketh *et al.*, 2017) ยาในกลุ่ม HEC ที่ถูกนำไปวัดประสิทธิผลบ่งชี้ที่สุดของยาต้านอาเจียน คือ cisplatin หรือ AC combination (NCCN, 2018) ส่วนการประเมินระดับความรุนแรงของอาการคลื่นไส้และอาเจียน อ้างอิงตามแนวทางของ CTCAE (common

terminology criteria for adverse events) แบ่งได้ 5 ระดับ คือ ระดับ 1 (เล็กน้อย), ระดับ 2 (ปานกลาง), ระดับ 3 (รุนแรง), ระดับ 4 (มีภาวะคุกคามต่อชีวิต) และระดับ 5 (เสียชีวิต) (CTCAE v4.03, 2010; CTCAE v5.0, 2017) โดยการประเมินอาการคลื่นไส้ตาม CTCAE ใน version 5.0 ไม่ต่างจากเดิม (version 4.03) (ตารางที่ 2) ส่วนการประเมินการอาเจียนใน version 4.03 แบ่งความรุนแรงในระดับ 1-3 ตามจำนวนครั้งของการอาเจียนในแต่ละวัน แต่ใน version 5.0 คู่มือผลกระทบของอาการไม่พึงประสงค์และความจำเป็นของการได้รับการรักษาเพิ่มเติมในโรงพยาบาล (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ความถี่การอาเจียนของยาเคมีบำบัดชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง NCCN, 2018)

ความถี่การอาเจียน ^a	ยา หรือสูตรยา
ระดับสูง ^b (มากกว่าร้อยละ 90)	AC combination (doxorubicin หรือ epirubicin ร่วมกับ cyclophosphamide), carboplatin AUC ≥ 4 , carmustine >250 mg/ m^2 , cisplatin, cyclophosphamide $>1,500$ mg/ m^2 , dacarbazine, doxorubicin ≥ 60 mg/ m^2 , epirubicin >90 mg/ m^2 , ifosfamide ≥ 2 g/ m^2 per dose, mechlorethamine และ streptozocin
ระดับปานกลาง ^b (ร้อยละ 30 ถึง 90)	Aldesleukin >12 ถึง 15 MIU/ m^2 , amifostine >300 mg/ m^2 , arsenic trioxide, azacitidine, bendamustine, busulfan, carboplatin AUC $<4^c$, carmustine ^c ≤ 250 mg/ m^2 , clofarabine, cyclophosphamide $\leq 1,500$ mg/ m^2 , cytarabine >200 mg/ m^2 , dactinomycin ^c , daunorubicin ^c , dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin, dinutuximab, doxorubicin ^c <60 mg/ m^2 , epirubicin ^c ≤ 90 mg/ m^2 , idarubicin, ifosfamide ^c <2 g/ m^2 per dose, IFN alfa ≥ 10 MIU/ m^2 , irinotecan ^c , melphalan, MTX ^c ≥ 250 mg/ m^2 , oxaliplatin ^c , temozolomide และ trabectedin ^c
ระดับต่ำ (ร้อยละ 10 ถึง 30)	Ado- trastuzumab emtansine, amifostine ≤ 300 mg/ m^2 , aldesleukin ≤ 12 MIU/ m^2 , atezolizumab, belinostat, blinatumomab, brentuximab vedotin, cabazitaxel, carfilzomib, cytarabine 100 ถึง 200 mg/ m^2 , docetaxel, doxorubicin (liposomal), eribulin, etoposide, 5-FU, floxuridine, gemcitabine, IFN alfa >5 ถึง <10 MIU/ m^2 , irinotecan (liposomal), ixabepilone, MTX >50 ถึง <250 mg/ m^2 , mitomycin, mitoxantrone, necitumumab, olaratumab, omacetaxine, paclitaxel, paclitaxel- albumin, pemetrexed, pentostatin, pralatrexate, romidepsin, talimogene laherparepvec, thiotepe, topotecan และ ziv-aflibercept
ระดับต่ำมาก (น้อยกว่าร้อยละ 10)	Alemtuzumab, avelumab, asparaginase, bevacizumab, bleomycin, bortezomib, cetuximab, cladribine, cytarabine <100 mg/ m^2 , daratumumab, decitabine, denileukin diftitox, dexrazoxane, durvalumab, elotuzumab, fludarabine, IFN alfa ≤ 5 MIU/ m^2 , ipilimumab, MTX ≤ 50 mg/ m^2 , nelarabine, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, pegasparginase, pegIFN, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, rituximab, rituximab and hyaluronidase human injection for SQ use, siltuximab, temsirolimus, trastuzumab, valrubicin, vinblastine, vincristine, vincristine (liposomal) และ vinorelbine

^aความถี่การอาเจียน เมื่อไม่ได้รับยาต้านอาเจียนในการป้องกัน

^bการฉีดยาแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) ช่วยลดความถี่ของการอาเจียน

^cอาจจัดอยู่กลุ่มความถี่อาเจียนระดับสูง

หมายเหตุ: 5-FU=5-fluorouracil, IFN=interferon, MIU=million international units, MTX=methotrexate, pegIFN=Peginterferon, SQ=subcutaneous.

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของอาการคลื่นไส้และอาเจียนตามแนวทางของ CTCAE (CTCAE v4.03, 2010; CTCAE v5.0, 2017)

ความรุนแรง (Grades)	คลื่นไส้ (nausea)	อาเจียน (vomiting)	
	CTCAE v4.03 และ v5.0	CTCAE v4.03	CTCAE v5.0
1 (เล็กน้อย)	ความอยากอาหารลดลง แต่ไม่มีผลต่อการรับประทานอาหาร	1-2 ครั้ง ^a ภายใน 24 ชั่วโมง	ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม
2 (ปานกลาง, IADL) ^b	รับประทานอาหารได้ลดลง แต่ไม่ส่งผลต่อน้ำหนักตัว ภาวะขาดน้ำ หรือภาวะทุพโภชนาการ	3-5 ครั้ง ^a ภายใน 24 ชั่วโมง	จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม แต่ไม่ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล
3 (รุนแรง, BADL) ^c	พบภาวะทุพโภชนาการ ได้รับพลังงานไม่เพียงพอ ขาดน้ำ จำเป็นต้องให้อาหารทดแทนทางสายยาง, ทางหลอดเลือดดำ หรือมีความจำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล	อย่างน้อย 6 ^a ครั้ง ภายใน 24 ชั่วโมง หรือมีความจำเป็นต้องให้อาหารทดแทนทางสายยาง ทางหลอดเลือดดำ หรือมีความจำเป็นต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล	จำเป็นต้องให้สารอาหารทดแทนทางสายยาง ทางหลอดเลือดดำ หรือมีความจำเป็นต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล
4 (มีภาวะคุกคามต่อชีวิต)	-	มีภาวะคุกคามต่อชีวิต หรือมีความจำเป็นต้องรับทำการรักษาเร่งด่วน	มีภาวะคุกคามต่อชีวิต
5 (เสียชีวิต)	-	เสียชีวิต	เสียชีวิต

^aการอาเจียนแต่ละครั้ง นับห่างกันอย่างน้อย 5 นาที

^bมีผลกระทบต่อความสามารถในการทำกิจกรรมประจำวันที่ต้องใช้อุปกรณ์ (IADL=instrumental activities of daily living) เช่น การประกอบอาหาร การใส่เสื้อผ้า การใช้โทรศัพท์ และการจัดการด้านการเงิน เป็นต้น

^cมีผลกระทบต่อความสามารถในการทำกิจกรรมประจำวันพื้นฐานในการดำรงชีพ (BADL=basic activities of daily living) เช่น การอาบน้ำ การแต่งตัว การรับประทานอาหาร การรับประทานยา และการขับถ่าย เป็นต้น

หมายเหตุ: CTCAE=Common terminology criteria for adverse events, v=version.

พยาธิสรีรวิทยาของ CINV (NCCN, 2018; Navari and Aapro, 2016; Navari, 2013)

อาการคลื่นไส้และอาเจียนเริ่มต้นเมื่อศูนย์ควบคุมการอาเจียน (vomiting center, VC) ซึ่งอยู่ในสมองส่วน medulla oblongata ถูกกระตุ้น โดยรับกระแสประสาทมาจาก chemoreceptor trigger zone (CTZ) ระบบควบคุมการทรงตัว (vestibular system) และระบบทางเดินอาหาร ผ่านสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยสารสื่อประสาทที่มีส่วนสำคัญใน CINV ได้แก่ dopamine, serotonin และ substance-P การกระตุ้นกระแสประสาทสามารถแบ่งได้เป็น 2 วงจร คือ ส่วนปลาย (peripheral pathway) ยาเคมีบำบัดมีผลทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารทำให้ enterochromaffin cells หลั่งสารสื่อประสาท

serotonin ออกมาจับกับ 5HT₃-receptor และกระตุ้นสัญญาณเข้าสู่ส่วนกลาง (central pathway) ซึ่งส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท substance-P เมื่อสารดังกล่าวจับกับ NK₁-receptor ใน CTZ และตามด้วย VC จะเกิดการตอบสนองโดยการกระตุ้นกล้ามเนื้อหน้าท้อง กระบังลม กระเพาะอาหารและหลอดอาหาร เกิดการอาเจียนออกมา โดยมีสมมติฐานว่า serotonin เกี่ยวข้องกับ acute CINV และ substance-P เกี่ยวข้องกับ delayed CINV นอกจากนี้ยังพบว่าการทำงานของตัวรับ 5HT₃-receptor และ NK₁-receptor มีการส่งสัญญาณที่เชื่อมโยงกัน (cross-talk) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC และ MEC การได้รับยาด้านอาเจียนหลายชนิดร่วมกันให้ผลต้านอาเจียนมากกว่าการใช้ยาเดี่ยว ๆ

ตารางที่ 3 การพัฒนายาต้านอาเจียน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Navari and Aapro, 2016; Shankar *et al.*, 2015)

ปีค.ศ.	ยาเคมีบำบัดและยาต้านอาเจียน	หมายเหตุ
1950s	ยาเคมีบำบัดกลุ่ม nitrogen mustard	ยากกลุ่มแรกที่นำมาใช้รักษามะเร็ง พบผลข้างเคียง CINV รุนแรง
1960s	ยาต้านอาเจียนกลุ่ม phenothiazine	ยากกลุ่มแรกที่นำมาใช้ใน CINV (ออกฤทธิ์ต้าน dopamine)
1970s	ยาเคมีบำบัด cisplatin (1978) ยาต้านอาเจียน metoclopramide	ยาต้านอาเจียนที่มีอยู่ไม่สามารถต้านการอาเจียนจาก cisplatin ได้ เริ่มนำ metoclopramide มาใช้ใน CINV (ออกฤทธิ์ต้าน dopamine)
1980s	ยา dexamethasone การใช้ metoclopramide ขนาดสูง การใช้ยาต้านอาเจียนหลายตัวร่วมกัน	เริ่มเข้าใจกลไกของ CINV มากขึ้น โดยเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายชนิด เช่น dopamine, serotonin และ substance-P พบว่าการใช้ metoclopramide ในขนาดสูงมีฤทธิ์ต้าน serotonin และเริ่มใช้ยาต้านอาเจียนหลายชนิดร่วมกัน เช่น metoclopramide ขนาดสูง ร่วมกับ dexamethasone (กลไกยังไม่ชัดเจนอาจมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin E ₂ และฤทธิ์ต้าน serotonin และเสริมฤทธิ์ต้านอาเจียนเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านอาเจียนกลุ่มอื่น)
1990s	อนุมิตยา ondansetron (1993) ^{a,b} อนุมิตยา dolasetron (1997) ^a อนุมิตยา granisetron (1997) ^a ยากกลุ่ม benzodiazepine	อนุมิตยา ondansetron, dolasetron และ granisetron ตามลำดับยาทั้ง 3 ตัวจัดเป็น 5HT ₃ -RAs ในรุ่นแรก โดยยาแต่ละตัวมีค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ต่างกัน และยาบางตัวมีข้อจำกัดการใช้เนื่องจากทำให้เกิด QT prolongation (ตารางที่ 4) เริ่มนำมาใช้ในการต้านอาเจียนแบบ anticipatory CINV
2000s	อนุมิตยา palonosetron (2003) ^a อนุมิตยา aprepitant (2003) ^a อนุมิตยา fosaprepitant (2008) ^a ยา olanzapine ^{b,c}	อนุมิตยา palonosetron จัดเป็นยา 5HT ₃ -RAs ในรุ่นที่สอง มีค่าเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีมากขึ้น บริหารยาสะดวกมากขึ้น ป้องกัน delayed CINV ได้มากกว่ายารุ่นแรก อีกทั้งยังไม่มีรายงานการทำให้เกิด QT prolongation (ตารางที่ 4) อนุมิตยา aprepitant เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม NK ₁ -RAs บริหารยาโดยการรับประทานต่อเนื่องกัน 3 วัน ควรระมัดระวังอันตรกิริยาระหว่างยาหากใช้ร่วมกับยาอื่นๆ และ fosaprepitant (prodrug) เป็นรูปแบบยาคิดทางหลอดเลือดดำของ aprepitant บริหารยาสะดวกมากขึ้น เนื่องจากให้ยาเพียงครั้งเดียวก่อนรับยาเคมีบำบัด (ตารางที่ 5) olanzapine เป็นยาในกลุ่มต้านอาการทางจิต (antipsychotics) เริ่มนำมาใช้ในการต้านอาเจียน acute, delayed, breakthrough และ refractory CINV
2010s	อนุมิตยา NEPA (2014) ^{a,d} อนุมิตยา rolapitant (2015) ^a	อนุมิตยา NEPA และ rolapitant เป็นยากกลุ่ม NK ₁ -RAs ที่มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น โดย NEPA เป็นยาสองชนิดผสมในแคปซูลเดียวกันทำให้สะดวกต่อการใช้ยามากขึ้น แต่ยังคงมีอันตรกิริยากับ CYP3A4 เช่นเดียวกับ aprepitant ส่วน rolapitant ไม่มีอันตรกิริยากับ CYP3A4 แต่มีผลกับ CYP2D6, BCRP และ P-gp (ตารางที่ 5)

^aอนุมิตยาขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA, 2018)

^bรายการยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับใช้ใน CINV ยา ondansetron รูปแบบเม็ดและยาน้ำใสปราศจากเชื้อสำหรับฉีดทางหลอดเลือดดำ อยู่ในบัญชียา ข. และ olanzapine รูปแบบยาเม็ดขนาด 5 และ 10 mg (ไม่รวมชนิดเม็ดละลายในปาก) อยู่ในบัญชียา ง. โดยมีเงื่อนไขการส่งจ่ายสำหรับป้องกันหรือรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับ HEC และใช้สำหรับป้องกันหรือรักษา CINV ชนิด resistance หรือ intractable (Thai FDA, 2018)

^cยา olanzapine มีผลต้านสารสื่อประสาทหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับ CINV ได้แก่ dopamine, serotonin, histamine และ acetylcholine-muscarine.

^dNEPA เป็นยาแคปซูลผสมกันระหว่างยา netupitant (NK₁-RAs) กับ palonosetron (5HT₃-RAs)

หมายเหตุ: BCRP=breast-cancer-resistance protein, CINV=chemotherapy-induced nausea and vomiting, 5HT₃-RAs=5HT₃-receptor antagonists, NK₁-RAs=NK₁-receptor antagonists, P-gp=P-glycoprotein.

ตารางที่ 4 ค่าเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม 5HT₃-receptor antagonists (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Rojas and Slusher, 2012; Cada *et al.*, 2015; NCCN, 2018)

ยา 5HT ₃ -RAs ^a	Dolasetron		Palonosetron		Ondansetron ^b		Granisetron	
ชื่อการค้า	Anzemet		Aloxi		Zofran		Kytril	
รูปแบบยา	ยาฉีด	ยารับ- ประทาน	ยาฉีด		ยาฉีด	ยารับ- ประทาน	ยาฉีด	ยารับ- ประทาน
								แผ่นแปะ ทาง ผิวหนัง
ความสามารถในการจับ กับ receptor (affinity)	7.60	7.60	10.50		8.19	8.19	8.91	8.91
ความสามารถอื่นๆ	ไม่มี	ไม่มี	มี ^d		ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุด ในเลือด (ชม.)	36 (นาทีก)	1	5 (นาทีก)		10 (นาทีก)	1.7-2.2	-	-
ค่าครึ่งชีวิตของยา (ชม.)	7.3	8.1	40		3.5-5.5	3.1-6.2	4.9-8.9	6.2
การเมตาบอลิซึม	CYP2D6, CYP3A	CYP2D6, CYP3A	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2		CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	CYP3A	CYP3A
ข้อห้ามใช้								
-ห้ามใช้ใน CINV	X ^e	-	-		-	-	-	-
-ห้ามใช้ร่วมกับยา	-	-	-		apomor- phine ^f	apomor- phine ^f	-	-
คำเตือน และข้อควรระวัง								
-Serotonin syndrome ^g	X	X	X		X	X	X	X
-QT prolongation ^h	X ⁱ	X ⁱ	-		X	X	X	-
-Masked ileus	-	-	-		X	-	X	X
-Skin reactions	-	-	-		-	-	-	X

^aขนาดยาตามตารางที่ 7

^bปรับขนาดยาในผู้ป่วย severe hepatic impairment

^cแผ่นแปะทางผิวหนัง (transdermal patch system, TDS) แปะยาก่อนให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 24 ถึง 48 ชั่วโมง และยามีระยะเวลาออกฤทธิ์ประมาณ 7 วัน

^dpalonosetron มีกลไกอื่นๆ ที่แตกต่างกับยาในรุ่นแรก ได้แก่ allosteric binding ยา palonosetron มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง (conformation) ของ 5HT₃-receptor ทำให้ receptor ซบจับกับ palonosetron มากขึ้น, receptor internalization คือ palonosetron ทำให้ 5HT₃-receptor เกิด down regulation และ receptor cross-talk คือ palonosetron จับ 5HT₃-receptor แล้วมีผลยับยั้งการส่งสัญญาณที่ NK₁-receptor ร่วมด้วย

^edolasetron รูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias)

^fห้ามใช้ ondansetron ร่วมกับ apomorphine เนื่องจากทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำมาก (profound hypotension) และอาจทำให้ผู้ป่วยหมดสติ (loss of consciousness) โดยกลไกยังไม่ทราบชัดเจน

^gระมัดระวังการใช้ 5HT₃-RAs ร่วมกับยาที่อาจเพิ่มความเสี่ยง serotonin syndrome ได้แก่ selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), mirtazapine, fentanyl, lithium และ tramadol

^hระมัดระวังการใช้ 5HT₃-RAs ร่วมกับยาที่อาจทำให้เกิด QT prolongation ได้แก่ ยาที่ผู้ป่วยใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง เช่น ยาเคมีบำบัด (doxorubicin, epirubicin, 5-fluorouracil, capecitabine, cyclophosphamide, ifosfamide และ arsenic trioxide) และยากลุ่มมุ่งเป้าทำลายมะเร็ง (bortezomib, bosutinib, dabrafenib, dasatinib, eribulin, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, tamoxifen, vandetanib และ vemurafenib) รวมถึงยากลุ่มอื่นๆ ที่มีรายงาน เช่น antiarrhythmics, macrolides, fluoroquinolones, antifungals, antipsychotics, antidepressants และ opioids (Barni *et al.*, 2016)

ⁱdolasetron ทำให้เกิด QT prolongation และ PR/QRS prolongation (ระมัดระวังการใช้ร่วมกับ verapamil, flecainide และ quinidine)

หมายเหตุ: CINV=chemotherapy-induced nausea and vomiting.

ตารางที่ 5 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม NK₁-receptor antagonists (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง NCCN, 2018; Cada *et al.*, 2015; Cada *et al.*, 2016)

ยา NK ₁ -RAs ^a	Aprepitant	Netupitant	Rolapitant
ชื่อการค้า	Emend ^b	Akynzeo ^c	Varubi ^d
รูปแบบยา	ยารับประทาน	ยารับประทาน	ยารับประทาน
ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือด (Tmax, ชม.)	3-4	5	2-4
ค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life, ชม.)	9-13	96	169-183
การเมตาบอลิซึม ^e	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19	CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4, P-gp, BCRP
ข้อห้ามใช้			
-ห้ามใช้ร่วมกับยา	pimozide ^f	-	thioridazine ^g
คำเตือน และข้อควรระวัง			
-การใช้ร่วมกับยาที่เป็น substrates ของ CYP2D6 เช่น methotrexate, irinotecan, pimozide ^f และ dextromethorphan	-	-	X
-การใช้ร่วมกับยาที่เป็น substrates ของ BCRP เช่น MTX, irinotecan และ topotecan	-	-	X
-การใช้ร่วมกับยาที่เป็น substrates ของ P-gp เช่น digoxin	-	-	X
-การใช้ร่วมกับยาที่เป็น substrates ของ CYP3A4 เช่น dexamethasone ^h , midazolam, cyclophosphamide, ifosfamide, docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, imatinib, vinorelbine, vinblastine และ vincristine	X	X	-
-การใช้ร่วมกับยาที่เป็น inhibitors ของ CYP3A4 เช่น ketoconazole	X	X	-
-การใช้ร่วมกับยาที่เป็น inducers ของ CYP3A4 เช่น rifampin, phenytoin และ carbamazepine	X	X	X
-การใช้ร่วมกับยากุมกำเนิด	X ⁱ	-	-
-การใช้ร่วมกับ warfarin	X ⁱ	-	-

^aขนาดยาตามตารางที่ 7

^baprepitant เป็นรูปแบบยารับประทาน บริหารยาต่อเนื่องกัน 3 วัน และมีรูปแบบยานี้ดัดแปลงทางหลอดเลือดดำ fosaprepitant (prodrug ของ aprepitant) ทำให้บริหารยาสะดวกขึ้น เนื่องจากให้ยาครั้งเดียวก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

^cเป็นยาแคลซูลผสมกันระหว่าง netupitant กับ palonosetron (NEPA) ให้ยาครั้งเดียวก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

^dเป็นรูปแบบยารับประทาน ให้ยาครั้งเดียวก่อนได้รับยาเคมีบำบัด แต่ควรให้ยาก่อนได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1-2 ชั่วโมง และยามีค่าครึ่งชีวิตยาว ไม่แนะนำให้ให้ยาซ้ำภายใน 2 สัปดาห์

^eaprepitant มีผลยับยั้ง (inhibitor) การทำงานของ CYP3A4 และเหนี่ยวนำ (inducer) การทำงานของ CYP 3A4 และ CYP2C9 ยา netupitant มีผลยับยั้ง CYP3A4 เช่นเดียวกับ aprepitant ส่วน rolapitant มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP2D6, BCRP และ P-gp

^fการใช้ aprepitant และ rolapitant ร่วมกับ pimozide (substrate ของ CYP3A4 และ CYP2D6) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อ QT prolongation

^gการใช้ rolapitant ร่วมกับ thioridazine (substrate ของ CYP2D6) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อ QT prolongation

^hการใช้ aprepitant ร่วมกับ dexamethasone (substrate ของ CYP3A4) ทำให้ระดับยาจากพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve, AUC) ของ dexamethasone เพิ่มขึ้น 2.2 เท่า และร้อยละ 72 เมื่อใช้ร่วมกับ netupitant จึงแนะนำให้ลดขนาดยา dexamethasone ลงประมาณร้อยละ 50 (McCrea *et al.* 2003; Lanzarotti and Rossi, 2013)

ⁱการใช้ aprepitant ร่วมกับ ethinyl estradiol และ norethindrone (substrate ของ CYP3A4) มีผลลด AUC ร้อยละ 43 และร้อยละ 8 ตามลำดับ แนะนำให้คุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยหลังจากหยุดยา aprepitant อย่างน้อย 1 เดือน (Aapro MS and Walko CM, 2010)

^jการใช้ aprepitant ร่วมกับ warfarin (R-enantiomer เป็น substrate ของ CYP3A4 และ CYP1A2 ส่วน S-enantiomer เป็น substrate ของ CYP2C9) ทำให้ระดับ warfarin S-enantiomer ลดลงร้อยละ 34% และค่าอัตราส่วนปกติมาตรฐานนานาชาติ (International Normalized Ratio, INR) ลดลงร้อยละ 8-11 จึงแนะนำให้ติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด (Depre *et al.*, 2005)

หมายเหตุ: BCRP=breast-cancer-resistance protein, P-gp=P-glycoprotein.



ตารางที่ 6 ประสิทธิภาพของการให้ยาต้านอาเจียนหลายชนิดร่วมกัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด HEC และ MEC

ชนิดของงานวิจัย	N	กลุ่มเปรียบเทียบ vs กลุ่มควบคุม	% CR (no emesis, no use rescue)		
			Acute	Delayed	Overall
Phase III, RCT, DB, MEC (Italian group for antiemetic research, <i>et al.</i> , 1995)	135	dexa	71	86	67
	vs 137	vs granisetron	vs 72	vs 72	vs 62
	vs 135	vs dexa+granisetron	vs 93 [*]	vs 81 [*]	vs 79 [*]
Phase III, RCT, DB, HEC. (Hesketh <i>et al.</i> , 2003)	264	aprepitant+ondansetron+dexa	89 [*]	75 [*]	72 [*]
	vs 265	vs ondansetron+dexa	vs 78	vs 56	vs 52
Phase III, RCT, DB, HEC. (Poli-Bigelli <i>et al.</i> , 2003)	283	aprepitant+ondansetron+dexa	83 [*]	68 [*]	63 [*]
	vs 286	vs ondansetron+dexa	vs 68	vs 47	vs 43
Phase III, RCT, DB, HEC. (Grunberg <i>et al.</i> , 2011) ^a	1147	fosaprepitant+ondansetron+dexa	89	74	72
	vs 1175	vs aprepitant+ondansetron+dexa	vs 88	vs 74	vs 72
Phase III, RCT, HEC. (Navari RM, 2011)	121	olanzapine+palonosetron+dexa	97	77	77
	vs 120	vs aprepitant+palonosetron+dexa	vs 87	vs 73	vs 73
Phase II, RCT, DB, HEC. (Hesketh <i>et al.</i> , 2014)	135	NEPA ₁₀₀ +dexa	93	90 [*]	87 [*]
	vs 137	vs NEPA ₂₀₀ +dexa	vs 93	vs 91 [*]	vs 88 [*]
	vs 135	vs NEPA ₃₀₀ +dexa	vs 98 [*]	vs 90 [*]	vs 90 [*]
	vs 134	vs aprepitant+ondansetron+dexa	vs 95	vs 89 [*]	vs 87 [*]
	vs 136	vs palonosetron+dexa	vs 90 ^b	vs 80 ^b	vs 76 ^b
Phase III, RCT, DB, MEC. (Aapro <i>et al.</i> , 2014)	724	NEPA ₃₀₀ +dexa	88 [*]	77 [*]	74 [*]
	vs 725	vs palonosetron+dexa	vs 85	vs 69	vs 67
Phase III, RCT, DB, HEC. (Rapoport <i>et al.</i> , 2015)	535	rolapitant+granisetron+dexa ^c	84 [*]	71 [*]	69 [*]
	vs 535	vs granisetron+dexa	vs 77	vs 60	vs 59
Phase III, RCT, DB, MEC. (Schwartzberg <i>et al.</i> , 2015)	684	rolapitant+granisetron+dexa ^c	83	71 [*]	69 [*]
	vs 685	vs granisetron+dexa	vs 80	vs 62	vs 58
Phase III, RCT, DB, HEC. (Navari <i>et al.</i> , 2016) [#]	192	olanzapine+NK ₁ -RAs ^d +5HT ₃ -RAs+dexa	86 [*]	67 [*]	64 [*]
	vs 188	vs NK ₁ -RAs ^d +5HT ₃ -RAs+dexa	vs 65	vs 52	vs 41
Phase III, RCT, DB, HEC (Zhang <i>et al.</i> , 2017)	317	thalidomide+palonosetron+dexa	NA	77 [*]	66 [*]
	vs 321	vs palonosetron+dexa	vs NA	vs 62	vs 53

^aการศึกษาแบบไม่ด้อยไปกว่า (non-inferiority trial) เปรียบเทียบระหว่างการให้ aprepitant กับ fosaprepitant-based

^bpalonosetron+dexamethasone เป็นกลุ่มควบคุม

^cdexamethasone ที่ใช้ร่วมกับ NK₁-RAs โดยทั่วไปจะปรับลดขนาดยาจาก 20 เป็น 12 มิลลิกรัม (NCCN, 2018) แต่ในการศึกษานี้ใช้ dexamethasone ขนาด 20 มิลลิกรัม เนื่องจาก rolapitant ไม่มีอันตรกิริยากับ dexamethasone

^dNK₁-RAs คือ aprepitant หรือ fosaprepitant

^ep-value <0.05

[#]complete response เป็นวัตถุประสงค์รองของงานวิจัย โดยวัตถุประสงค์หลักของงานวิจัย คือ การป้องกันอาการคลื่นไส้ภายใน 24 ชั่วโมง (acute nausea prevention) หลังจาก 24 ชั่วโมง ถึง 120 ชั่วโมง (delayed nausea prevention) และตลอดระยะเวลา 120 ชั่วโมง (overall nausea prevention) โดยกลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้มากกว่ากลุ่มควบคุมเช่นกัน (acute =74% vs 45%; p-value<0.05, delayed nausea=42% vs 25%, p-value<0.05; overall =37% vs 22%; p-value<0.05)

หมายเหตุ: CR (complete response) = การป้องกันอาเจียนได้อย่างสมบูรณ์ (หลังจากได้รับยาต้านอาเจียนแล้วไม่มีการอาเจียนเกิดขึ้น และไม่ขอทานอาเจียนเพิ่มเติม), acute CR = CR ภายใน 24 ชั่วโมง, delayed CR = CR หลังจาก 24 ชั่วโมง ถึง 120 ชั่วโมง, overall CR = CR โดยรวมตลอดระยะเวลา 120 ชั่วโมง. DB=double-blind, dexa=dexamethasone, HEC=highly emetogenic chemotherapy, MEC=moderately emetogenic chemotherapy, N=number (จำนวนกลุ่มตัวอย่าง), NA=not available, NEPA=netupitant+palonosetron, NEPA₁₀₀=netupitant 100 mg+palonosetron 0.5 mg, NEPA₂₀₀=netupitant 200 mg+palonosetron 0.5 mg, NEPA₃₀₀=netupitant 300 mg+palonosetron 0.5 mg, RCT=randomized controlled trial.

ตารางที่ 7 ยาต้านอาเจียนตามระดับความถี่ของยาเคมีบำบัดชนิดฉีด^{a,b} (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง NCCN, 2018)

HEC	วันที่ 1 ^c	วันที่ 2, 3 และ 4
ก.	● NK₁-RAs (เลือกยา 1 ชนิด) > aprepitant 125 mg PO OD (และ 80 mg PO วันที่ 2-3) > aprepitant injectable emulsion 130 mg IV OD > fosaprepitant 150 mg IV OD > netupitant 300 mg+palonosetron 0.5 mg PO OD^d > rolapitant 180 mg PO OD^e ● 5HT₃-RAs (เลือกยา 1 ชนิด) > dolasetron 100 mg PO OD > granisetron 10 mg SQ OD, 2 mg PO OD, 0.01 mg/kg IV OD หรือ 3.1 mg/24h Patch^f > ondansetron 16-24 mg PO OD หรือ 8-16 mg IV OD > palonosetron 0.25 mg IV OD ● dexamethasone 12 mg IV/PO OD	● dexamethasone 8 mg PO/IV OD
ข.	● olanzapine 10 mg PO OD^g ● palonosetron 0.25 mg IV OD ● dexamethasone 12 mg IV/PO OD	● olanzapine 10 mg PO OD^g
ค. ^h	● เพิ่ม olanzapine 10 mg PO OD ในสูตร ก.^g	● เพิ่ม olanzapine 10 mg PO OD ในสูตร ก.^g
MEC	วันที่ 1	วันที่ 2 และ 3
ง.	● 5HT₃-RAs (เลือกยา 5HT₃-RAs 1 ชนิด เช่นเดียวกับสูตร ก. แต่ใน MEC แนะนำ granisetron 10 mg SQ OD หรือ palonosetron 0.25 mg IV OD เป็นอันดับแรก) ● dexamethasone 12 mg IV/PO OD	● dexamethasone 8 mg PO/IV OD หรือ ● 5HT₃-RAs (เลือกยา 1 ชนิด) > granisetron 1-2 mg PO OD, 0.01 mg/kg IV OD > ondansetron 8 mg PO BID, 16 mg PO OD, 8-16 mg IV OD > dolasetron 100 mg PO OD
จ.	● เช่นเดียวกับสูตร ข.	● เช่นเดียวกับสูตร ข. (แต่ลด olanzapine เหลือ 2 วัน)
ฉ. ⁱ	● เช่นเดียวกับสูตร ก.	● เช่นเดียวกับสูตร ก. (แต่ลด dexamethasone เหลือ 2 วัน)^j
LEC	(เลือกยา 1 ชนิด) dexamethasone 8-12 mg PO/IV OD, metoclopramide 10-20 mg PO/IV OD, prochlorperazine 10 mg PO/IV OD หรือ 5HT ₃ -RAs (dolasetron 100 mg PO OD, granisetron 1-2 mg PO OD, ondansetron 8-16 mg PO OD)	

^aหากใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันให้เลือกยาที่มีความถี่การอาเจียนสูงสุด (ตารางที่ 1)

^bอาจพิจารณาให้ H₂RAs, PPIs หรือ lorazepam (0.5 ถึง 2 mg PO/IV/SL ทุก 6 ชั่วโมง ในวันที่ 1-4) รวมด้วย

^cโดยทั่วไปให้ยาต้านอาเจียนก่อนได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 30-60 นาที (ยกเว้น rolapitant และ granisetron ชนิดแผ่นแปะทางผิวหนัง)

^dยาอยู่ในรูปแบบแคปซูลผสมของ netupitant และ palonosetron (fixed-dose) ไม่จำเป็นต้องได้รับ 5HT₃-RAs เพิ่มเติมในวันที่ 1

^erolapitant ควรให้ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 ถึง 2 ชั่วโมง และยามีค่าครึ่งชีวิตยาวไม่แนะนำให้ยาซ้ำภายใน 2 สัปดาห์

^fgranisetron ชนิดแผ่นแปะทางผิวหนัง ควรให้ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 24 ถึง 48 ชั่วโมง

^gในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่เกิดอาการง่วงซึมมากกว่าปกติ พิจารณาลดขนาดยา olanzapine จาก 10 มิลลิกรัม เป็น 5 มิลลิกรัม

^hการใช้ยาต้านอาเจียนร่วมกัน 4 ชนิด อาจพิจารณาใช้ในกรณีที่ล้มเหลวต่อการใช้สูตรยาต้านอาเจียนสูตรอื่นๆ มาก่อน (ก. ข. จ. และ ฉ.)

ⁱเลือกใช้ในกรณีที่มิมีปัจจัยเสี่ยงคลื่นไส้อาเจียนเพิ่มเติม หรือไม่ตอบสนองต่อสูตร ง. (กล่าวคือเพิ่มยาอีก 1 ชนิด (NK₁-RAs) ในสูตร ง.)

^jdexamethasone ในสูตร ฉ. อาจไม่จำเป็นต้องให้วันที่ 2-3 (± dexamethasone)

หมายเหตุ: BID=twice daily, dexamethasone=dexamethasone, HEC=highly emetogenic chemotherapy, IV=intravenous, MEC= moderately emetogenic chemotherapy, LEC=low emetogenic chemotherapy, OD=once daily, PO=peroral, SL=sublingual, SQ=subcutaneous.

พัฒนาการยาต้านอาเจียนใน CINV (ตารางที่ 3)

1. ยากลุ่ม **dopamine-receptor antagonists** ยากลุ่ม phenothiazine เริ่มมีใช้มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970s แต่ไม่สามารถต้านอาเจียนจากยา cisplatin ได้ ในปี ค.ศ. 1980s เริ่มมีการใช้ metoclopramide ขนาดสูง (high-dose metoclopramide, HD-MCP) มีผลต้านอาเจียนจาก cisplatin ได้มากขึ้น (มีผลต้าน serotonin ร่วมด้วย) แต่พบผลข้างเคียงรุนแรง ได้แก่ กลุ่มอาการเคลื่อนไหวผิดปกติพีเอส (extrapyramidal symptoms, EPS) สูตรยาต้านอาเจียนมาตรฐานในขณะนั้น คือ HD-MCP ร่วมกับ dexamethasone (Navari and Aapro, 2016)

2. ยา **corticosteroids** (เช่น dexamethasone และ methylprednisolone) ถูกนำมาใช้ใน CINV ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980s กลไกการออกฤทธิ์ใน CINV ยังไม่ทราบชัดเจน แต่ข้อมูลในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่าอาจมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin E₂ ในสมองส่วนกลาง (Tanihata *et al.*, 2004) และฤทธิ์ต้าน serotonin (5HT_{3A}-receptor) (Suzuki *et al.*, 2004) ปัจจุบันนำมาใช้เดี่ยวๆ ใน LEC หรือใช้ร่วมกับยาต้านอาเจียนกลุ่มอื่นใน MEC และ HEC ข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิผลของการใช้ dexamethasone เปรียบเทียบกับ granisetron (5HT₃-RAs) และการใช้ยา 2 ตัวร่วมกันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MEC พบว่า การใช้ยาร่วมกันให้ประสิทธิผลมากที่สุดทั้งในการป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลัน (acute vomiting= 71% vs 72% vs 93%; p-value <0.01) และการอาเจียนโดยรวม (overall vomiting= 67% vs 62% vs 79%; p-value =NA) แต่ในการต้านอาเจียนแบบล่าช้าการใช้ยาร่วมกันมีประสิทธิผลใกล้เคียงกับการใช้ dexamethasone เดี่ยวๆ โดย granisetron มีประสิทธิผลต่ำสุด (delayed vomiting= 86% vs 72% vs 81%; p-value <0.02) (Italian group for antiemetic research *et al.*, 1995) (ตารางที่ 6)

อันตรกิริยาระหว่างยา corticosteroids มีผลกดภูมิคุ้มกัน (Bruning and Friese, 2006) จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับภูมิคุ้มกันบำบัด หรือเซลล์บำบัด เช่น aldesleukin, atezolizumab, durvalumab, interferon, ipilimumab, nivolumab และ pembrolizumab (NCCN, 2018) เนื่องจากยาเหล่านี้ใช้การตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันในการต้านมะเร็ง

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ระดับน้ำตาลในเลือดสูง นอนไม่หลับ ความวิตกกังวล และกลุ่มอาการอาหารไม่ย่อย (dyspepsia) (Barbour, 2012) หรืออาจมีอาการคันบริเวณฝีเย็บ (perineal) ในระหว่างฉีดยา (Zaglama *et al.*, 1986) ผลข้างเคียงต่างๆ มักเกิดขึ้นชั่วคราวและสามารถจัดการได้ เช่น ตรวจ

ติดตามระดับน้ำตาลในเลือด บริหารยาในช่วงเช้าเพื่อลดปัญหาเรื่องนอนไม่หลับ หรือให้ยาในกลุ่ม H₂RAs (Histamine₂-receptors antagonists) หรือ PPIs (proton pump inhibitor) ร่วมด้วยหากพบ dyspepsia (NCCN, 2018)

แนวทางการใช้ยา ใช้ร่วมกับยาต้านอาเจียนชนิดอื่นในผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC และ MEC โดยใช้ dexamethasone ขนาด 12 มิลลิกรัมในวันแรก (ทั้ง HEC และ MEC) และ 8 มิลลิกรัม ในวันที่ 2-4 (HEC) หรือวันที่ 2-3 (MEC) เพื่อป้องกัน acute และ delayed CINV ส่วนใน LEC ให้ขนาด 8-12 มิลลิกรัม ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (ตารางที่ 7) ในบางกรณีมี corticosteroids เป็นองค์ประกอบในสูตรยารักษาเสริม เช่น ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ควรพิจารณาถึงความซับซ้อนของ corticosteroids ที่ใช้ในการป้องกัน CINV ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางจัดการชัดเจน ในบางสถาบันไม่แนะนำให้ใช้ corticosteroids เพิ่มเติมเพื่อใช้ป้องกัน CINV หากสูตรยารักษาเสริมมี dexamethasone ขนาดอย่างน้อย 8 มิลลิกรัม ต่อวัน หรือเทียบเท่า (methylprednisolone 40 มิลลิกรัม และ prednisolone 50 มิลลิกรัม) (BCUHC, 2017) เช่น CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) มี prednisolone ชนิดรับประทาน ขนาด 100 มิลลิกรัม ต่อวัน, ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine และ cisplatin) มี methylprednisolone ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำขนาด 500 มิลลิกรัม ต่อวัน และ DHAP (dexamethasone, high-dose cytarabine และ cisplatin) มี dexamethasone ชนิดรับประทาน ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน

3. ยากลุ่ม **serotonin (5HT₃)-receptor antagonists** (ตารางที่ 4)

ยารุ่นแรก (**first-generation**) ในช่วงปี ค.ศ. 1990s องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) อนุมัติยาตัวแรกในกลุ่ม คือ ondansetron โดยการใช้ร่วมกับ dexamethasone มีประสิทธิผลต้านอาเจียนและมีความปลอดภัยมากกว่า HD-MCP ร่วมกับ dexamethasone จากนั้นในปี ค.ศ. 1997 ทาง US FDA ได้อนุมัติยาในกลุ่มนี้อีก 2 ชนิด ได้แก่ granisetron และ dolasetron ต่อมาเริ่มมีแนวทางสากลเกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านอาเจียนใน CINV ออกมา เช่น NCCN guideline ฉบับแรกตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1997 โดยแนะนำให้ใช้ 5HT₃-RAs ร่วมกับ dexamethasone เป็นยามาตรฐานในการต้านอาเจียนสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC และ MEC (Navari and Aapro, 2016) ในด้านประสิทธิผลพบว่ายา 5HT₃-RAs รุ่นแรกให้ผลต้านอาเจียนไม่ต่างกัน มีรายงานจากการศึกษาแบบ

วิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) เปรียบเทียบระหว่างการให้ granisetron กับ ondansetron พบว่าอัตราส่วนปัจจัยเสี่ยง (odds ratio; OR) อาการคลื่นไส้และอาเจียน ชนิดเฉียบพลันและล่าช้าไม่แตกต่างกัน (acute nausea [OR=0.97; 95% CI 0.85-1.10]; acute vomiting [OR=0.89; 95% CI 0.78-1.02]; delayed nausea [OR=0.96; 95% CI 0.75-1.24] และ delayed vomiting [OR=1.00; 95% CI 0.74-1.34] ตามลำดับ) อีกทั้งผลข้างเคียงเรื่องปวดศีรษะและอาการท้องร่วงพบไม่ต่างกัน (Billio *et al.*, 2010) แต่การใช้ยา 5HT₃-RAs ร่วมกับ dexamethasone ยังให้ผลต้านอาเจียนชนิด delayed CINV ไม่ต่างจากการใช้ dexamethasone ชนิดเดี่ยวๆ (5HT₃-RAs + dexamethasone เทียบกับ dexamethasone ร้อยละ 53.2 และ 53.3 ตามลำดับ) (Huang *et al.*, 2004) ยา ondansetron, granisetron และ dolasetron เป็นยาในกลุ่ม 5HT₃-RAs ที่มีรูปแบบเภสัชภัณฑ์ในชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำและชนิดรับประทาน ยา granisetron มีอีกรูปแบบในชนิดแผ่นแปะทางผิวหนัง (transdermal patch system, TDS) ควรแปะยาก่อนให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 24 ถึง 48 ชั่วโมง และยามีระยะเวลาออกฤทธิ์ประมาณ 7 วัน

ยารุ่นสอง (second-generation) ยา palonosetron อนุมัติโดย US FDA ในปี ค.ศ. 2003 เป็นยาชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำขนาด 0.25 มิลลิกรัม มีข้อเด่นกว่ายาในรุ่นแรกทั้งทางด้านเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ โดยยามีค่าครึ่งชีวิตยาว 40 ชั่วโมง มีความสามารถในการจับ 5HT₃-receptor ได้มากกว่ายารุ่นแรก 100 เท่า (NCCN, 2018) และสามารถยับยั้งการ cross-talk ระหว่าง 5HT₃-receptor กับ NK₁-receptor ได้ (Rojas and Slusher, 2012) มีรายงานการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าการใช้ palonosetron ร่วมกับ netupitant (ดูหัวข้อ NK₁-RAs) สามารถยับยั้ง substance-P ได้มากกว่าการใช้ยาชนิดเดี่ยว (Stathis *et al.*, 2012) นอกจากนี้การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณเปรียบเทียบยา palonosetron กับยารุ่นแรกในกลุ่มที่ได้รับ MEC พบว่า palonosetron มีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) การอาเจียนน้อยกว่ายารุ่นแรก (acute vomiting, RR=0.76; delayed vomiting, RR=0.76) (Botrel *et al.*, 2011) และมีการศึกษาพบว่าเมื่อให้ palonosetron ในผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC เหนือกว่ายารุ่นแรกในด้านการป้องกัน delayed CINV เท่านั้น (Aapro *et al.*, 2006; Saito *et al.*, 2009) ปัจจุบัน NCCN จึงแนะนำ palonosetron เป็นลำดับแรก (preferred) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MEC เท่านั้น (ตารางที่ 7, สูตร ร.) ส่วนในกลุ่ม HEC สามารถเลือกใช้ 5HT₃-RAs ตัวใดก็ได้ (ตารางที่ 7, สูตร ก. และ ค.) โดยยา palonosetron มีอีก

รูปแบบในชนิดรับประทานขนาด 0.50 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำขนาด 0.25 มิลลิกรัม (Boccia *et al.*, 2013)

อันตรกิริยาระหว่างยา (ตารางที่ 4) ระมัดระวังการใช้ 5HT₃-RAs ร่วมกับยาที่อาจทำให้เกิด QT prolongation ได้แก่ ยาที่ผู้ป่วยใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง เช่น ยาเคมีบำบัด (doxorubicin, epirubicin, 5-fluorouracil, capecitabine, cyclophosphamide, ifosfamide และ arsenic trioxide) ยากลุ่มมุงเป้าทำลายมะเร็ง (bortezomib, bosutinib, dabrafenib, dasatinib, eribulin, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, tamoxifen, vandetanib และ vemurafenib) รวมถึงยากลุ่มอื่นๆ ที่มีรายงาน เช่น antiarrhythmics, macrolides, fluoroquinolones, antifungals, antipsychotics, antidepressants และ opioids (Barni *et al.*, 2016) อีกทั้งควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีผลต่อระดับ serotonin อาจทำให้เกิดกลุ่มอาการ serotonin syndrome เช่น ยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), mirtazapine, fentanyl, lithium และ tramadol (Cada *et al.*, 2015)

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 17.1) และท้องผูก (ร้อยละ 9.8) (NCCN, 2018; Einhorn *et al.*, 2007)

ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ยากลุ่ม 5HT₃-RAs (ยกเว้น palonosetron และ granisetron TDS) ถูกรายงานว่ามีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) ตรวจพบได้จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (echocardiogram, ECG) อาจไม่มีอาการแสดงและสามารถกลับคืนสู่ปกติได้ในผู้ป่วยบางรายอาจทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (รวมถึง Torsade de Pointes) จนถึงแก่ชีวิต โดยเฉพาะในกลุ่มบุคคลที่มีความเสี่ยงสูง เช่น congenital long QT syndrome มีโรคหัวใจล้มเหลว มีโรคหัวใจเต้นช้าผิดปกติ มีเกลือแร่ที่ผิดปกติ เช่น โพแทสเซียม หรือแมกนีเซียมต่ำ หรือได้รับยาอื่นๆ ที่ทำให้เกิด QT prolongation ร่วมด้วย ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจ ECG ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงเหล่านี้ก่อนได้รับยา (USFDA, 2010; USFDA, 2012) โดยยา dolasetron รูปแบบยาฉีดมีข้อห้ามใช้ใน CINV เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (US FDA, 2010) ยา ondansetron ชนิดรับประทานจำกัดขนาดการใช้ต่อครั้งไม่ควรเกิน 24 มิลลิกรัม และชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำไม่เกิน 16 มิลลิกรัม เนื่องจากมีรายงานการ

เพิ่มความเสียหายหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดในขนาดสูง 32 มิลลิกรัม (USFDA, 2012) องค์การด้านสุขภาพของแคนาดา (Health Canada) ได้ระบุแนวทางการใช้ ondansetron ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปี ขนาดยาสูงสุดที่ได้รับครั้งแรกไม่ควรเกิน 8 มิลลิกรัม และอายุน้อยกว่า 75 ปี ไม่ควรเกิน 16 มิลลิกรัม ก่อนบริหารยาควรผสมกับน้ำเกลือ 50 ถึง 100 มิลลิลิตร และบริหารยาอย่างน้อย 15 นาที การฉีดยาครั้งถัดไปควรห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 4 ชั่วโมง และขนาดยาไม่ควรเกิน 8 มิลลิกรัม (Taylor, 2014)

แนวทางการใช้ยา ยา 5HT₃-RAs เป็นยาในกลุ่มหลักที่ใช้ในการป้องกัน acute CINV (ตามสมมติฐานของ serotonin กับ acute CINV) โดยใช้ร่วมกับยาด้านอาเจียนชนิดอื่นในผู้ป่วยที่ได้รับยา MEC และ HEC และใช้เดี่ยวๆ ในกรณี LEC (ตารางที่ 7) ยา 5HT₃-RAs ทั้ง 4 ชนิด (ondansetron, granisetron, dolasetron และ palonosetron) อนุมัติข้อบ่งใช้ใน US FDA (US FDA, 2018) มีเพียง ondansetron เท่านั้นที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (บัญชี ข.) ทั้งรูปแบบเม็ดและยาน้ำใสปราศจากเชื้อสำหรับฉีดทางหลอดเลือดดำ (Thai FDA, 2018)

4. ยาในกลุ่ม Neurokinin-1-receptor antagonists (ตารางที่ 5 และ 6)

ยา aprepitant เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่ได้รับการอนุมัติโดย US FDA เมื่อปี ค.ศ. 2003 ในรูปแบบยาแคปซูล โดยให้ขนาด 125 มิลลิกรัมก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และขนาด 80 มิลลิกรัมในเช้าวันที่ 2 และ 3 โดยใช้ร่วมกับยาด้านอาเจียนชนิดอื่นในการป้องกัน acute และ delayed CINV สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา MEC และ HEC (ตารางที่ 7) การเพิ่ม aprepitant ในสูตรยาด้านอาเจียนที่มี 5HT₃-RAs และ dexamethasone ให้ผลป้องกันการอาเจียนได้อย่างสมบูรณ์ภายในระยะเวลา 120 ชั่วโมง (overall complete response (CR)) เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 20 (Hesketh *et al.*, 2003; Poli-Bigelli *et al.*, 2003) ยา fosaprepitant อนุมัติโดย US FDA เมื่อปี ค.ศ. 2008 เป็นรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำของยา aprepitant (prodrug) มีข้อบ่งใช้เช่นเดียวกับ aprepitant แต่การบริหารยาสะดวกกว่า (ตารางที่ 7) การศึกษาแบบไม่ด้อยไปกว่า (non-inferiority) พบว่าการให้ fosaprepitant ครั้งเดียวทางหลอดเลือดดำขนาด 150 มิลลิกรัม เทียบกับ aprepitant ชนิดรับประทานต่อเนื่องกัน 3 วัน ให้ผลในการต้านอาเจียนไม่แตกต่างกัน (Grunberg, 2011)

Netupitant อนุมัติโดย US FDA เมื่อปี ค.ศ. 2014 ยามีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 90 ชั่วโมง อยู่ในรูปแบบแคปซูลผสมของ NEPA₃₀₀ (fixed-dose, netupitant ขนาด 300 มิลลิกรัม

และ palonosetron ขนาด 0.5 มิลลิกรัม) พบว่าการใช้ NEPA สามารถยับยั้ง substance-P ได้มากกว่าการใช้ยา palonosetron หรือ netupitant เดี่ยวๆ (Stathis *et al.*, 2012) อีกทั้งเพิ่มความสะดวกในการใช้ยา บริหารยาครั้งเดียวก่อนได้รับยาเคมีบำบัด โดยใช้ร่วมกับยาด้านอาเจียนชนิดอื่นในการป้องกัน acute (ไม่จำเป็นต้องได้รับ 5HT₃-RAs เพิ่มเติม) และ delayed CINV สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC และ MEC (ตารางที่ 7) การศึกษาใน phase II พบว่าการต้านอาเจียนมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น (dose-response) ขนาดยาที่นำมาใช้ใน phase III คือ NEPA₃₀₀ (Hesketh *et al.*, 2014) การใช้ NEPA₃₀₀ เปรียบเทียบกับ palonosetron ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC พบว่ากลุ่มที่ได้รับ NEPA₃₀₀ ให้ผล overall CR เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 7 (NEPA₃₀₀+dexamethasone ร้อยละ 74 และ palonosetron+dexamethasone ร้อยละ 67) (Aapro *et al.*, 2014)

Rolapitant อนุมัติโดย US FDA เมื่อปี ค.ศ. 2015 ยามีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 180 ชั่วโมง อยู่ในรูปยาเม็ดขนาด 180 มิลลิกรัม บริหารยาครั้งเดียวก่อนได้รับยาเคมีบำบัด โดยใช้ร่วมกับยาด้านอาเจียนชนิดอื่นในการป้องกัน acute และ delayed CINV สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC และ MEC (ตารางที่ 7) การให้ rolapitant เพิ่มเข้าไปในสูตรยา 5HT₃-RAs ร่วมกับ dexamethasone ให้ผล overall CR ได้มากขึ้นร้อยละ 10 ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม HEC (ร้อยละ 69 และ 59 ตามลำดับ) (Rapoport *et al.*, 2015) และ MEC (ร้อยละ 69 และ 58 ตามลำดับ) (Schwartzberg *et al.*, 2015)

อันตรกิริยาระหว่างยา aprepitant เป็น substrate ของ CYP3A4 และยามีผลยับยั้ง (inhibitor) การทำงานของ CYP3A4 และเหนี่ยวนำ (inducer) การทำงานของ CYP 3A4 และ CYP2C9 ได้ ควรระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่เปลี่ยนแปลงผ่าน CYP3A4 ยามีผลลดระดับยา warfarin ยาคุมกำเนิด มีผลเพิ่มระดับยา dexamethasone (จึงแนะนำให้ลดขนาดยา dexamethasone ประมาณร้อยละ 50 จากเดิมใช้ 20 มิลลิกรัม ลดลงเหลือ ขนาด 12 มิลลิกรัม) (ตารางที่ 7) อีกทั้งควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลยับยั้ง หรือเหนี่ยวนำ CYP3A4 ซึ่งอาจมีผลต่อระดับยา aprepitant ได้ ยา netupitant มีผลยับยั้ง CYP3A4 เช่นเดียวกับยา aprepitant ส่วน rolapitant ไม่มีผลดังกล่าว แต่ rolapitant สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP2D6, BCRP และ P-gp ได้ จึงควรระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับ methotrexate, irinotecan, topotecan หรือ digoxin (ตารางที่ 5)

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการสะอึก (ร้อยละ 17.8) และท้องร่วง (ร้อยละ 14.1) (Yuan *et al.*, 2016)

แนวทางการใช้ยา NK₁-RAs (aprepitant, fosaprepitant, netupitant (NEPA) และ rolapitant) อนุมัติข้อบ่งใช้ใน US FDA (US FDA, 2018) ใช้ร่วมกับยาต้านอาเจียนชนิดอื่นในการป้องกัน acute และ delayed CINV สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC และ MEC (ตารางที่ 7) ยาในกลุ่ม NK₁-RAs ที่ให้ร่วมกับยา 5HT₃-RAs และ dexamethasone ช่วยต้านอาเจียนได้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการป้องกัน delayed CINV เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 20 (ตารางที่ 6) การศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา NK₁-RAs แต่ละชนิดมีข้อมูลจำกัด การศึกษาวิเคราะห์หือภิกมาน พบว่ายาแต่ละชนิดให้ประสิทธิผลเท่ากัน ใน HEC เมื่อใช้ร่วมกับ 5HT₃-RAs และ dexamethasone (Zhang *et al.*, 2016; Jordan *et al.*, 2016) ส่วนใหญ่ยาในกลุ่มนี้ใช้เพียงครั้งเดียวก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (ยกเว้น aprepitant) เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาว และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาช้ากว่ายาในกลุ่มอื่น (ตารางที่ 5) จึงไม่แนะนำการใช้ใน breakthrough CINV (NCCN, 2018) และควรระมัดระวังเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยา หากใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่อาจได้รับยาร่วมกันหลายชนิด

5. ยา olanzapine (ตารางที่ 6)

ยา olanzapine เป็นยาต้านอาการทางจิตในรุ่นที่ 2 (atypical antipsychotics) มีผลต้านสารสื่อประสาทหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับ CINV ได้แก่ dopamine (D₁₋₄ receptors), serotonin (5HT_{2A, 2C, 3, 6}-receptors), catecholamines (alpha₁-adrenergic receptors), acetylcholine (muscarinic receptors) และ histamine (H₁-receptors) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการง่วงซึม อาจทำให้น้ำหนักเพิ่มขึ้นและเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน ในกรณีที่ใช้แบบต่อเนื่อง (มากกว่า 6 เดือน) (Navari *et al.*, 2016) ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาเริ่มนำมาใช้ใน CINV มากขึ้น ทั้งในการป้องกัน acute และ delayed CINV และการรักษาทั้ง breakthrough และ refractory CINV

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC เปรียบเทียบการได้รับยาต้านอาเจียน 3 ชนิดร่วมกัน ระหว่าง olanzapine-based (olanzapine, palonosetron และ dexamethasone, OPD) กับ NK₁-RAs-based (aprepitant, palonosetron และ dexamethasone, APD) พบว่าให้ผลต้านอาเจียนไม่แตกต่างกัน (overall CR = ร้อยละ 77 และ 73 ตามลำดับ, p-value>0.05) (ตารางที่ 5) (Navari *et al.*, 2011) จึงใช้ olanzapine-based เป็นสูตรทางเลือกในกรณีมีข้อจำกัดการใช้ NK₁-RAs และพบว่าทำให้ยา

4 ชนิด โดยการเพิ่ม olanzapine เข้าไปในสูตรยาต้านอาเจียน 3 ชนิดที่เป็น NK₁-RAs-based ให้ผลต้านอาเจียนได้มากขึ้นประมาณร้อยละ 20 (overall CR = ร้อยละ 64 และ 41 ตามลำดับ p-value<0.01) (ตารางที่ 6) (Navari *et al.*, 2016) ดังนั้นการใช้ยาต้านอาเจียน 4 ชนิด (ตารางที่ 7, สูตร ค.) อาจพิจารณาใช้ในกรณีที่ล้มเหลวต่อการใช้สูตรยาต้านอาเจียน 3 ชนิด (ตารางที่ 7, สูตร ก. และ ข.)

การศึกษาประสิทธิผลของยาต้านอาเจียนใน CINV โดยทั่วไปมักดูผลการป้องกันอาเจียนได้อย่างสมบูรณ์ (complete response, CR) (ตารางที่ 6) กล่าวคือ หลังจากได้รับยาต้านอาเจียนแล้วไม่มีการอาเจียนเกิดขึ้น และไม่ขอยาต้านอาเจียนเพิ่มเติม โดยแบ่งเป็น 3 ช่วงเวลา คือ acute CR (CR ภายใน 24 ชั่วโมง), delayed CR (CR หลังจาก 24 ชั่วโมง ถึง 120 ชั่วโมง) และ overall CR (CR โดยรวมตลอดระยะเวลา 120 ชั่วโมง) แต่อาการคลื่นไส้จากยาเคมีบำบัดมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเช่นกัน ซึ่งในบางการศึกษาไม่ได้วัดประสิทธิผล หรือไม่วัดจุดประสงค์หลักของงานวิจัย (Ng *et al.*, 2015) มี 2 การศึกษาที่น่าสนใจของ olanzapine ในการป้องกันอาการคลื่นไส้ การศึกษาแรกของ Navari และคณะ มีวัตถุประสงค์รองของงานวิจัยเพื่อวัดประสิทธิผลในการต้านอาการคลื่นไส้ เปรียบเทียบระหว่างสูตรยา olanzapine-based (OPD) และ aprepitant-based (APD) ในการป้องกันอาการคลื่นไส้ภายใน 24 ชั่วโมง (acute nausea prevention) หลังจาก 24 ชั่วโมง ถึง 120 ชั่วโมง (delayed nausea prevention) และโดยรวมตลอดระยะเวลา 120 ชั่วโมง (overall nausea prevention) ผลการศึกษาพบว่าสูตรยา OPD เหนือกว่า APD ในการป้องกันอาการคลื่นไส้ทั้งแบบล่าช้า (delayed=69% vs 38%; p-value <0.01) และโดยรวม (overall=69% vs 38%; p-value <0.01) แต่การป้องกันอาการคลื่นไส้แบบเฉียบพลันทั้ง 2 สูตรไม่แตกต่างกัน (acute= 87% vs 87%;p-value>0.05) (Navari RM, 2011) อีกการศึกษาของ Navari และคณะ มีวัตถุประสงค์หลักในงานวิจัยเพื่อวัดประสิทธิผลในการต้านอาการคลื่นไส้ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา 4 ชนิด (olanzapine+NK₁-RAs+dexa) มีประสิทธิผลในการป้องกันอาการคลื่นไส้มากกว่าสูตรยา 3 ชนิด (NK₁-RAs+dexa) อย่างมีนัยสำคัญทั้งแบบ acute, delayed และ overall nausea prevention (acute=74% vs 45%; delayed=42% vs 25%; overall=37% vs 22%; all p-value <0.05) ดังนั้นจะเห็นได้ว่า olanzapine ช่วยเพิ่มประสิทธิผลในการต้านอาการคลื่นไส้ แต่

ประสิทธิผลโดยรวม (overall) ยังไม่ดีเท่าที่ควร ถึงแม้ได้รับยา
ร่วมกัน 4 ชนิดแล้วก็ตาม (ร้อยละ 37) (Navari *et al.*, 2016)

อันตรกิริยาระหว่างยา ระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่
ทำให้เกิด QT prolongation และ EPS (เช่น metoclopramide
หรือ haloperidol) (NCCN, 2018)

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ง่วงซึม (NCCN, 2018;
Navari *et al.*, 2016) ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่เกิด
อาการง่วงซึมมากกว่าปกติ สามารถลดขนาดยา olanzapine
จาก 10 มิลลิกรัม เป็น 5 มิลลิกรัม (Hashimoto *et al.*, 2016;
NCCN, 2018)

แนวทางการใช้ยา ตามแนวทางการรักษาของ NCCN
ยา olanzapine แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาด้านอาเจียนชนิดอื่นใน
การป้องกัน acute และ delayed CINV สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา
HEC และ MEC (ตารางที่ 7) (NCCN, 2018) อีกทั้งยังมี
ประสิทธิผลในการรักษา breakthrough CINV (NCCN, 2018;
Navari *et al.*, 2013) โดยยา olanzapine รูปแบบยาเม็ดขนาด 5
และ 10 mg (ไม่รวมชนิดเม็ดละลายในปาก) อยู่ในบัญชียา
ของบัญชียาหลักแห่งชาติ (มีเงื่อนไขในการสั่งจ่ายสำหรับ
ป้องกันหรือรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับ HEC และใช้สำหรับป้องกัน
หรือรักษา CINV ชนิด resistance หรือ intractable) (Thai FDA,
2018) แต่ใน US FDA ไม่อนุมัติข้อบ่งใช้สำหรับ CINV (US
FDA, 2018)

หลักการให้ยาด้านอาเจียนใน CINV ตามแนวทางเวชปฏิบัติ
สากลของ NCCN (NCCN, 2018)

การเลือกให้ยาด้านอาเจียนใน CINV เพื่อให้มีความ
เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย จำเป็นต้องพิจารณาถึงหลายๆ
ปัจจัยร่วมกัน โดยมีหลักการเบื้องต้น ดังนี้

1. ชักประวัติเกี่ยวกับปัจจัยเสริมของคลื่นไส้อาเจียนใน
แต่ละบุคคล และประเมินสาเหตุอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ถ้าใส่ท่อ
ความผิดปกติของระบบควบคุมการทรงตัว (vestibular
dysfunction) การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง ภาวะ
ท้องมานจากมะเร็ง (malignant ascites) ความผิดปกติของ
สมดุลเกลือแร่ การได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วย เช่น opioids (ทำให้
เกิดคลื่นไส้อาเจียน) หรือ vincristine (ทำให้เกิด gastroparesis)
 เป็นต้น

2. หากได้รับยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันให้เลือกยา
ที่มีความถี่ของการอาเจียนสูงสุด (ตารางที่ 1)

3. หากได้รับยาเคมีบำบัด HEC และ MEC จะมีโอกาส
เกิด CINV ประมาณ 3 และ 2 วันตามลำดับ ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้อง

ได้รับยาด้านอาเจียนเพื่อป้องกัน acute และ delayed CINV
ตลอดช่วงเวลาดังกล่าว สำหรับ HEC อาจใช้สูตรยาด้านอาเจียน
ร่วมกัน 4 ชนิด (ค) หรือ 3 ชนิดที่เป็น olanzapine-based (ข)
หรือ NK₁-RAs-based (ก) (NCCN, 2018) ส่วนการใช้ยา 2 ชนิด
ร่วมกันระหว่าง 5HT₃-RAs และ dexamethasone (NCCN,
2017) ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ใน HEC (NCCN, 2018) การใช้
ยาด้านอาเจียนสำหรับ MEC เลือกใช้สูตรยาด้านอาเจียนร่วมกัน
2 ชนิด 5HT₃-RAs ร่วมกับ dexamethasone โดย 5HT₃-RAs ที่
แนะนำเป็นอันดับแรก คือ palonosetron (ง) หรือใช้ยา 3 ชนิดที่
เป็น olanzapine-based (จ) หรือ NK₁-RAs-based (ฉ) ส่วนการ
ให้ยาด้านอาเจียนสำหรับ LEC ให้เลือกให้ยาด้านอาเจียน 1
ชนิดในการป้องกัน และ MinEC ไม่จำเป็นต้องได้รับยาด้าน
อาเจียนในการป้องกัน (ตารางที่ 7)

4. สูตรยารักษามะเร็งที่มี corticosteroids เป็น
องค์ประกอบ และมีขนาดยาอย่างน้อยเทียบเท่ากับ
dexamethasone ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อวัน (methylprednisolone
40 มิลลิกรัม และ prednisolone 50 มิลลิกรัม) เช่น สูตรยา
CHOP, ESHAP และ DHAP ที่ใช้รักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง ไม่
จำเป็นต้องให้ corticosteroids เพื่อใช้ในการป้องกัน CINV

5. ควรคำนึงถึงผลข้างเคียงจากยาและอันตรกิริยาของ
ยาด้านอาเจียนแต่ละชนิดที่อาจเกิดขึ้น

6. หากได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มีการให้ต่อเนื่องหลาย
วัน (multiday regimens) ให้เลือกยาเคมีบำบัดที่มีความถี่ของ
การอาเจียนมากที่สุดในแต่ละวัน (ตารางที่ 1) แต่การให้ยาด้าน
อาเจียนจะแตกต่างกับการได้รับยาเคมีบำบัดเพียงวันเดียว
(ตารางที่ 7) เนื่องจากในแต่ละวันที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีโอกาส
เกิดทั้ง acute และ delayed CINV ได้ในช่วงเวลาเดียวกัน
ปัจจุบันยังไม่มีหลักการให้ยาที่ชัดเจน แต่อาจพิจารณาเลือกให้
ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เช่น palonosetron, granisetron (SQ,
extended-release) หรือ NK₁-RAs และอาจพิจารณาให้
dexamethasone ต่อเนื่องอีก 2-3 วันหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด
ตัวสุดท้ายเพื่อป้องกัน delayed CINV

7. พิจารณาให้ H₂RAs หรือ PPIs ในกรณีที่พบกลุ่ม
อาการ dyspepsia ร่วมด้วย

8. พิจารณาให้ lorazepam ชนิดรับประทานขนาด 0.5
ถึง 2 มิลลิกรัม ในคืนก่อนและในวันที่ได้รับยาเคมีบำบัด เพื่อ
ป้องกัน anticipatory CINV

9. ในกรณีที่พบ breakthrough CINV เกิดขึ้นในระหว่าง
ได้รับยาด้านอาเจียน ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม

(rescue therapy) โดยให้ยาต้านอาเจียนกลุ่มอื่นที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากเดิม เช่น olanzapine, lorazepam, cannabinoid, haloperidol, metoclopramide, prochlorperazine, 5HT₃-RAs หรือ dexamethasone เป็นต้น ภายหลังได้รับยา rescue therapy หากสามารถควบคุมอาการได้ ควรให้ยาต่อเนื่องตามตารางเวลา (around the clock) ต่อเนื่องอีกสักระยะไม่ควรให้ยาเฉพาะเมื่อมีอาการเท่านั้น การศึกษาของ Navari และคณะทำในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา HEC ที่พบ breakthrough CINV สุ่มให้ได้รับ olanzapine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือ metoclopramide ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (ทั้ง 2 ชนิดให้ยาเป็นเวลา 3 วัน) พบว่า olanzapine ให้ผลต้านอาเจียนได้มากกว่า metoclopramide (ร้อยละ 70 และ 31 ตามลำดับ; p-value <0.01) (Navari *et al.*, 2013)

10. ในกรณีที่พบ breakthrough CINV รอบถัดไปของการได้รับยาเคมีบำบัด ควรพิจารณาเพิ่มขนาดยา (เช่น ondansetron ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำเพิ่มขนาดได้ถึง 16 มิลลิกรัมและชนิดรับประทานเพิ่มขนาดได้ถึง 24 มิลลิกรัม) หรือให้สูตรยาต้านอาเจียนที่ให้ประสิทธิผลมากขึ้น เช่น ใน HEC พิจารณาใช้ยาต้านอาเจียน 4 ชนิด ในกรณีที่ล้มเหลวต่อการให้ยา 3 ชนิด หรือใน MEC พิจารณาให้ยาต้านอาเจียน 3 ชนิด ในกรณีที่เคยล้มเหลวต่อการให้ยา 2 ชนิด เป็นต้น (ตารางที่ 7)

การใช้ยาต้านอาเจียนสำหรับ CINV ในอนาคต

ปัจจุบันมีงานวิจัยทางคลินิกในระยะ 3 มากกว่า 40 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ CINV แต่งานวิจัยส่วนใหญ่ยังคงมุ่งเน้นไปที่การใช้ยาต้านอาเจียนกลุ่มหลักหลายชนิดร่วมกัน และมีรายการยาใหม่ๆ ที่น่าสนใจ คือ fosnetupitant (pro-netupitant) และ thalidomide (U.S. NIH, 2018) โดย fosnetupitant เป็น prodrug ของ netupitant ที่อยู่ในรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำ การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับ HEC (AC combination) เปรียบเทียบระหว่างการให้ fixed dose รูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำของ fosnetupitant 260 มิลลิกรัม/palonosetron 0.25 มิลลิกรัม กับรูปแบบยารับประทาน (netupitant 300 มิลลิกรัม/palonosetron 0.50 มิลลิกรัม) ซึ่งคาดว่าจะผลการศึกษาด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยจะรายงานในช่วงปลายปี ค.ศ. 2018 (U.S. NIH, 2018) ส่วนยา thalidomide เป็นยาในกลุ่มปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory drug; IMiDs) ปัจจุบันมีบ่งชี้หลักสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา (multiple myeloma) ในอดีตช่วงปี ค.ศ. 1950s เคยนำมาใช้ต้านอาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ (กลไกในการต้านอาเจียน

ยังไม่ทราบแน่ชัด) แต่ภายหลังถูกตรวจพบว่าเป็นสารก่อวิรูป (teratogen) จึงถูกถอนออกจากท้องตลาดในปี ค.ศ. 1960s ส่วนข้อมูลการศึกษาใน CINV มีการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในสาธารณรัฐประชาชนจีน ทำในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่รับยา HEC (cisplatin หรือ AC combination) โดยพบว่าการให้ thalidomide (ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งในวันที่ 1-5) เพิ่มเข้าไปในสูตร palonosetron และ dexamethasone ให้ผลต้านอาเจียนชนิดล่าช้า (delayed CR) เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 15 (ร้อยละ 77 และร้อยละ 62 ตามลำดับ) (ตารางที่ 6) อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงเรื่อง พบผลข้างเคียงมากขึ้น เช่น การสงบ (sedation) อาการเวียนศีรษะ ท้องผูก และปากแห้ง (Zhang *et al.*, 2017) การใช้ thalidomide อาจพิจารณาใช้ในกรณีที่ต้องการป้องกัน delayed CINV แต่ควรพิจารณาถึงข้อจำกัดในการใช้ยา เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง และเป็น teratogen ในหญิงตั้งครรภ์

บทสรุป

ยาต้านอาเจียนที่ใช้ในคลีนีส์ต้านอาเจียนจากยาเคมีบำบัดในช่วง 50 ปีที่ผ่านมามุ่งเน้นไปที่การให้ยาต้านอาเจียนหลายชนิดร่วมกันซึ่งให้ผลต้านอาเจียนมากขึ้นกว่าการใช้ยาชนิดเดียวๆ โดยยาต้านอาเจียนกลุ่มหลักที่มีใช้ ได้แก่ dopamine receptor antagonist, 5HT₃-RAs, NK₁-RAs, corticosteroids และ olanzapine การศึกษาส่วนใหญ่ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำที่ทำให้เกิดการอาเจียนได้ในระดับสูงหรือปานกลาง ซึ่งการให้ยาต้านอาเจียนร่วมกัน 3 ถึง 4 ชนิด ให้ผลต้านอาเจียนได้ประมาณร้อยละ 70 ถึง 80 เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดและมีความปลอดภัยจากการใช้ยา ควรตรวจสอบยาชนิดอื่นที่ใช้อยู่ด้วยซึ่งอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา โดยเฉพาะผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

References

- Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, *et al.* A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1441-9.



- Aapro MS and Warko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010;21(12):2316-23.
- Aapro MS, Rugo H, Rossi G, *et al.* A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:1328-33.
- Barbour SY. Corticosteroids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(4):493-9.
- Barni S, Petrelli F, Cabiddu M. Cardiotoxicity of antiemetic drugs in oncology: An overview of the current state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;102:125-34.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, *et al.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29:4189-98.
- Betsi Cadwaladr University Health Cancer (BCUHC). CPG anti-emetic guidelines [online]. 2017 [cited 2018 May 18]. Available form: www.wales.nhs.uk/sites3/docopen.cfm?orgid=456&id=275927
- Bruning A, Friese K. Benefits and adverse effects of anti-emetic glucocorticoids in cancer. *Cancer Biol Ther* 2006;5:921-2.
- Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006272.
- Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, *et al.* Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1453-60.
- Botrel TE, Clark OA, Clark L, *et al.* Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011;19:823-32.
- Cada DJ, Leonard J, Baker DE. Netupitant/Palonosetron. *Hosp Pharm* 2015;50(4):310-25.
- Cada DJ, Bindler R, Baker DE. Rolapitant. *Hosp Pharm* 2016;51(2):165-75.
- Depre M, Van Hecken A, Oeyen M, *et al.* Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(5-6):341-6.
- Einhorn LH, Brames MJ, Dreicer R, Nichols CR, Cullen MT Jr, Bubalo J. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. *Support Care Cancer* 2007;15(11):1293-300.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, *et al.* Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol* 2011;29:1495-501.
- Hashimoto H, Yanai T, Nagashima K, *et al.* A double-blind randomized phase II study of 10 versus 5 mg; olanzapine for emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34: Abstract 10111.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, *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 high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.

- Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, *et al.* Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25:1340-6.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, *et al.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3240-61.
- Huang JQ, Zheng GF, Deuson R, *et al.* Do 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists (5-HT₃) improve the antiemetic effect of dexamethasone for preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)? A meta-analysis of randomized controlled trials [abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22 (Suppl 14): Abstract 6037.
- Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1-5
- Jordan K, Warr DG, Hinke A, *et al.* Defining the efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in different emetogenic settings-a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2016;24(5):1941-54.
- Lanzarotti C, Rossi G. Effect of netupitant, a highly selective NK1 receptor antagonist, on the pharmacokinetics of midazolam, erythromycin, and dexamethasone. *Supportive Care Cancer* 2013; 21: 2783-91.
- McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, *et al.* Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(1):17-24.
- National Institutes of Health National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [online]. 2017 [cited 2018 Sep 21]. Available form: [www.ctep.cancer.gov/protocol Development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf](http://www.ctep.cancer.gov/protocol%20Development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)
- National Institutes of Health National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.03 [online]. 2010 [cited 2018 Sep 21]. Available form: [www.ctep.cancer.gov/protocol Development/electronic_applications/docs/CTCAE_4.03.xlsx](http://www.ctep.cancer.gov/protocol%20Development/electronic_applications/docs/CTCAE_4.03.xlsx)
- Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011;9(5):188-95.
- Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21:1655-63.
- Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2013;73:249-62.
- Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374(14):1356-67.
- Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, *et al.* Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375(2):134-42.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis, version 2.2017. [online]. [cited 2017 Oct 5]. Available form: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis, version 2.2018. [online]. [cited 2018 May 8]. Available form: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- Ng TL, Hutton B, Clemons M. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: time for more emphasis on nausea?. *Oncologist* 2015;20: 576-83.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, *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, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97:3090-8.



- Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, *et al.* Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:1079-89.
- Ritchie H and Roser M. Causes of Death [online]. 2018 [cited 2018 May 8]. Available form: www.ourworldindata.org/causes-of-death
- Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2012;684:1-7.
- Saito M, Aogi K, Sekine I, *et al.* Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115-24.
- Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, *et al.* Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1071-8.
- Sekine I, Segawa Y, Kubota K, *et al.* Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci* 2013;104(6):711-7.
- Shankar A, Roy S, Malik A, Julka PK, Rath GK. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(15):6207-13.
- Smith LA, Azariah F, Lavender VT, *et al.* Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009464, 2015.
- Sommariva S, Pongiglione B, Tarricone R. Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:13-36.
- Stathis M, Pietra C, Rojas C, *et al.* Inhibition of substance P-mediated responses in NG108–15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects. *Eur J Pharmacol* 2012; 689: 25-30.
- Suzuki T, Sugimoto M, Koyama H, *et al.* Inhibitory effect of glucocorticoids on human-cloned 5-hydroxytryptamine 3A receptor expressed in xenopus oocytes. *Anesthesiology* 2004;101:660-5.
- Tanihata S, Oda S, Nakai S, *et al.* Antiemetic effect of dexamethasone on cisplatin-induced early and delayed emesis in the pigeon. *Eur J Pharmacol* 2004;484:311-21.
- Taylor S. Zofran (ondansetron)-dosage and administration of intravenous ondansetron in geriatrics (>65 years of age)-for health professionals [online]. 2014 [cited 2017 Oct 5]. Available form: www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39943a-eng.php
- Thai Food and Drug Administration. National list of essential medicine [online]. 2018 [cited 2018 May 8] Available form: www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/New/nlem2561.PDF
- United States Food and Drug Administration. Anzemet (dolasetron mesylate): Drug safety communication reports of abnormal heart rhythms [online]. 2010 [cited 2017 Oct 5]. Available form: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm.
- United States Food and Drug Administration. Zofran (ondansetron): Drug safety communication- updated information on 32 mg intravenous ondansetron (Zofran) dose and pre-mixed ondansetron products [online]. 2012 [cited 2017 Oct 5]. Available form: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm330049.htm

United States Food and Drug Administration. Drugs@FDA:

FDA approved drug products [online]. 2018 [cited 2018 May 8]. Available form:

www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

United States: National Institutes of Health (NIH), National

Library of Medicine. Study phase 3;

chemotherapy-induced nausea and vomiting

[online]. 2018 [cited 2018 Aug 8]. Available form:

www.clinicaltrials.gov

Vig S, Seibert L, Green MR. Olanzapine is effective for

refractory chemotherapy-induced nausea and

vomiting irrespective of chemotherapy

emetogenicity. *J Cancer Res Clin Oncol*

2014;140(1):77-82.

Yuan DM, Li Q, Zhang Q, *et al.* Efficacy and safety of

neurokinin-1 receptor antagonists for prevention of

chemotherapy-induced nausea and vomiting:

systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer*

Prev 2016;17(4):1661-75.

Zaglame NE, Rosenblum SL, Sartiano GP, *et al.* Single,

high-dose intravenous dexamethasone as an

antiemetic in cancer chemotherapy. *Oncology*

1986;43:27-32.

Zhang L, Qu X, Teng Y, *et al.* Efficacy of thalidomide in

preventing delayed nausea and vomiting induced

by highly emetogenic chemotherapy:

A randomized, multicenter, double-blind, placebo-

controlled Phase III Trial (CLOG1302 study).

J Clin Oncol 2017; 35:3558. (Abstract)

Zhang Y, Yang Y, Zhang Z, *et al.* Neurokinin-1 receptor

antagonist-based triple regimens in preventing

chemotherapy-induced nausea and vomiting:

A network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*

2016;109(2):1-11.