

ภาวะคลื่นไส้อาเจียน จากการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด

แพทย์หญิงกันยรัตน์ กตัญญู
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา วพบ.

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนยังคงเป็นผลข้างเคียงที่เป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี หรือได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งมีความจำเป็นที่แพทย์ต้องให้ความสำคัญ ในเกือบสองทศวรรษที่ผ่านมามีความก้าวหน้าไปมากในการรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากภาวะดังกล่าว โดยมีความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของภาวะคลื่นไส้อาเจียนมากขึ้นและมีการคิดค้นยาใหม่ๆ ซึ่งผ่านการศึกษาทางคลินิกจนเป็นที่ยอมรับถึงประโยชน์หลายตัวด้วยกัน แต่อย่างไรก็ตาม ยาต่างๆ เหล่านี้ไม่สามารถที่จะป้องกันปัญหาดังกล่าวได้ทั้งหมด ดังนั้นคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจึงอาจเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงมากที่สุดในการรักษาที่ไม่สามารถควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้อย่างสมบูรณ์¹

1. ภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดจากการฉายรังสี (Radiotherapy-induced nausea and vomiting)²

ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีพบว่ามีความรุนแรงร้อยละ 40-80 จะเกิดภาวะคลื่นไส้และ/หรืออาเจียนได้โดยขึ้นอยู่กับบริเวณที่ได้รับรังสีซึ่งพบว่าการเกิดภาวะนี้ที่ยาวนานโดยไม่ได้รับการรักษาจะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงได้ นอกจากนี้การที่ไม่สามารถควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนจะมีผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถได้รับการฉายรังสีตามกำหนดหรืออาจปฏิเสธการรักษาและพบว่าภาวะนี้ไม่ค่อยได้รับการประเมินจากแพทย์ผู้รักษาอีกด้วย อัตราการเกิดและความรุนแรงของภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการฉายรังสีมีปัจจัยร่วมกันอยู่ 2 อย่างคือ

1. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการฉายรังสีเช่น บริเวณที่ได้รับการฉายรังสี (irradiated site),

ปริมาตรของร่างกายที่ได้รับรังสี (irradiated volume), รูปแบบการให้รังสี (fractionation) และเทคนิคการฉายรังสี

2. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผู้ป่วยเช่น เพศ, อายุ, สุขภาพพื้นฐาน, ได้ยาเคมีบำบัดมาก่อนหรือร่วมระหว่างการฉายรังสี, ภาวะจิตใจ และระยะของโรคที่ผู้ป่วยเป็น

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาข้อมูลของ Italian Group for Antiemetic Research in Radiation (IGARR) พบว่ามีเพียงปัจจัยต่างๆ เหล่านี้คือ บริเวณที่ได้รับการฉายรังสี (ช่องท้องส่วนบน), ปริมาตรของร่างกายที่รับรังสี (>400 ลูกบาศก์เซนติเมตร) และการได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการฉายรังสีได้อย่างมีนัยสำคัญ

พยาธิสรีรวิทยาของการอาเจียน

กลไกของการคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากการฉายรังสีนั้นยังเป็นที่เข้าใจไม่แน่ชัด แต่พบมีบางส่วนที่มีสาเหตุคล้ายกับภาวะคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัด คือมีกระบวนการที่เกิดในระบบประสาทส่วนกลางและ/หรือในทางเดินอาหาร โดยที่ระบบประสาทส่วนกลางจะมีผลที่บริเวณของ chemotherapy receptor trigger zone (CTZ) ซึ่งสัมพันธ์กับสารหลายอย่าง เช่น dopamine, catecholamines และ prostaglandins นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าการหลั่งของ serotonin ออกมาจากเยื่อทางเดินอาหาร ซึ่งมีผลไปที่ serotonin receptors และที่ chemotherapy receptor trigger

zone (CTZ) กระบวนการนี้พบได้เมื่อผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีที่บริเวณช่องท้องส่วนบน, ครึ่งบนหรือล่างของร่างกาย (hemibody) หรือทั้งหมดของร่างกาย (total body)

ในปัจจุบันได้มีแนวทางในการรักษาภาวะคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากการฉายรังสีใหม่ โดยใช้บริเวณที่ผู้ป่วยได้รับการฉายรังสี (irradiated site) เป็นหลักสำหรับการแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากการฉายรังสี โดยได้แบ่งออกเป็น 4 กลุ่มคือกลุ่มที่มีความเสี่ยงมาก, ปานกลาง, ต่ำและน้อย ดังแสดงในตารางที่ 1 รวมถึงได้แสดงแนวทางการรักษาภาวะนี้ด้วย

ตารางที่ 1 ระดับความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนจากการฉายรังสีและการป้องกันรักษา

Risk level	Irradiated area	Antiemetic guideline
High (>90%)	Total body irradiation	Prophylaxis with 5-HT3 -receptor antagonists + dexamethasone
Moderate (60-90%)	Upper Abdomen	Prophylaxis with 5-HT3 -receptor antagonists
Low (30-59%)	Lower thoracic region and Pelvis, Cranium (radiosurgery) and craniospinal	Prophylaxis or rescue with 5-HT3-receptor antagonists
Minimal (<30%)	Head and neck, extremities, Cranium and breast	Rescue with dopamine receptor antagonists or 5-HT3-receptor antagonists

ในส่วนรายละเอียดของยาต้านภาวะคลื่นไส้ อาเจียนแต่ละตัวจะได้มีการกล่าวอย่างละเอียดต่อไป

2. ภาวะคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy-related nausea and vomiting)^{1,3}

อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ, ปริมาณของยาแต่ละครั้ง, ระยะห่างของการได้รับยา, ยาที่ได้รับรวมและพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละรายรวมกัน

มีการสังเกตพบว่าการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนโดยเฉพาะที่เกิดในระยะหลังมักไม่ค่อยได้รับการประเมินจากแพทย์และพยาบาล⁴ ซึ่งผลจากการที่ไม่สามารถควบคุมผลข้างเคียงดังกล่าวได้อาจส่งผลให้การรักษาโรคมะเร็งล้มเหลวรวมไปถึงคุณภาพชีวิตที่ลดลงของผู้ป่วยรวมด้วย

พยาธิสรีรวิทยาของการอาเจียน

กลไกของยาเคมีบำบัดซึ่งก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนมีการศึกษาและเข้าใจกันมากขึ้น แม้ว่ายังไม่สมบูรณ์ก็ตาม อย่างไรก็ตาม มีความเป็นไปได้ว่ายาเคมีบำบัดที่ต่างชนิดกันก็มีผลต่อการกระตุ้นให้การคลื่นไส้ อาเจียนที่ต่างกลไกกันหรือ ยาเคมีบำบัดหนึ่งชนิดอาจสามารถก่อให้เกิดภาวะดังกล่าวได้จากหลายกลไก จึงอาจช่วยอธิบายได้ว่า

เหตุใดยาต้านอาเจียนเพียงชนิดเดียวจึงไม่สามารถควบคุมอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ทั้งหมด การเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนพบว่าเกิดจากหลายกลไกและมีความซับซ้อนดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งมีกลไกที่สำคัญอยู่ที่ระบบประสาท โดยจะผ่านทางการกระตุ้น neurotransmitter receptors เป็นสำคัญ

ตารางที่ 2 กลไกของการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

- Stimulation of chemoreceptor trigger zone
- Peripheral mechanisms
 - Damage of gastrointestinal mucosa
 - Stimulation of gastrointestinal neurotransmitter receptors
- Cortical mechanisms
 - Direct cerebral activation
 - Indirect (psychogenic) mechanisms
- Vestibular mechanisms
- Alterations of taste and smell

การกระตุ้น neurotransmitter receptors

กลไกการอาเจียน (emetic reflex arc) เกิดจากการกระตุ้น receptors ในระบบประสาทส่วนกลาง และ/หรือในทางเดินอาหารซึ่ง receptors เหล่านี้จะถ่ายทอดสัญญาณข้อมูลไปยังศูนย์อาเจียน (emetic center) ที่อยู่ใน medulla ซึ่งจะประสานงานและสั่งงานต่อไปยัง motor ต่างๆ ซึ่งก่อให้เกิดภาวะอาเจียนตามมา ภายใน medulla มีบริเวณที่รับสัญญาณการกระตุ้นที่เรียกว่า chemotherapy receptor trigger zone (CTZ) ซึ่งทำหน้าที่เป็น chemosensor โดยมีเลือดและ CSF ผ่านตำแหน่งบริเวณนี้มี neurotransmitter receptors อยู่เป็นจำนวนมากที่สำคัญได้แก่

Dopamine

ยาต้านการอาเจียนที่ออกฤทธิ์ที่บริเวณ dopamine receptors ได้แก่ยาในกลุ่ม phenothiazines (chlorpromazine และ prochlorperazine), metoclopramide และ butyrophenones (haloperidol และ droperidol)

Serotonin (5-hydroxytryptamine[5-HT])

บทบาทของ neurotransmitter serotonin ได้มีการเข้าใจเพิ่มขึ้น โดยพบว่าการใช้ metoclopramide ในขนาดสูงสามารถเพิ่มการต้านการอาเจียนได้เพิ่มขึ้น ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากความสามารถในการจับกับ dopamine แต่เกิดขึ้นเนื่องจากความสามารถในการจับกับ serotonin receptors

นำไปสู่การพัฒนาหายาต้านการอาเจียนสมัยใหม่ ซึ่งจะมุ่งจับเฉพาะที่บริเวณ serotonin receptor เฉพาะ type 3 (5-HT3) ซึ่ง receptor นี้พบว่ามีอยู่ทั้งในทางเดินอาหารและในระบบประสาทและเป็น mediator ที่สำคัญของกลไกการอาเจียน (emetic reflex arc)

Substance P

เป็นสารกลุ่ม tachykinins ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดอาเจียนและยังมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดความเจ็บปวดและกระบวนการอักเสบต่างๆ โดยจะจับกับ neurokinin type 1 (NK1)

ปัญหาของภาวะอาเจียน

ภาวะอาเจียนที่สัมพันธ์กับเคมีบำบัด

ทั้งภาวะคลื่นไส้และอาเจียนพบได้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยอาการคลื่นไส้จะพบได้บ่อยกว่าอาการอาเจียนและยังควบคุมได้ยากกว่า นอกจากนี้ การควบคุมอาการอาเจียนสัมพันธ์อย่างมากกับการควบคุมอาการคลื่นไส้ได้ปัญหาคลื่นไส้อาเจียนที่พบได้บ่อยแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ

1. ภาวะคลื่นไส้อาเจียนระยะเฉียบพลัน (acute chemotherapy-induced emesis) จะเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัดระยะเวลาที่เกิดมากที่สุดคือ 1-6 ชั่วโมงหลังได้ยา
2. ภาวะคลื่นไส้อาเจียนระยะหลัง (delayed emesis) เกิดหลังจากได้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว 24 ชั่วโมง พบได้บ่อยในยากลุ่ม cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide ในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดได้ก่อน 24 ชั่วโมง
3. ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในรอบก่อนไม่เพียงพอ (anticipatory emesis)

ภาวะอาเจียนที่ไม่สัมพันธ์กับยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดก็อาจเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากสาเหตุอื่นๆ ร่วมด้วยได้ เช่น อาเจียนจากยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย หรืออาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของมะเร็ง เช่น ลำไส้อุดตันหรือมะเร็งกระจายไปสมอง ซึ่งต้องได้รับการรักษาแบบเฉพาะตามสาเหตุไป

ลักษณะของผู้ป่วยและภาวะคลื่นไส้อาเจียน

ผู้ป่วยบางรายอาจมีปัจจัยส่งเสริมทำให้มีอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรงขึ้น การตระหนักรู้และหลีกเลี่ยงปัจจัยส่งเสริมดังกล่าวอาจมีประโยชน์ในการดูแลรักษา ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคลื่นไส้อาเจียน ได้แก่

ประวัติของการควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนไม่ดี

การควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดครั้งก่อนไม่ดีพอ จะทำให้การควบคุมภาวะนี้หลังได้ยาเคมีบำบัด ในครั้งต่อไปยากขึ้น ทั้งภาวะคลื่นไส้อาเจียนทั้งแบบเฉียบพลันหรือแบบเกิดขึ้นในระยะหลัง

ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์

การควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนจะทำได้ง่ายในผู้ป่วยที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์แบบเรื้อรังหรือดื่มในปริมาณมาก (> 100 กรัมต่อวัน)

อายุ : ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าจะควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้ง่ายกว่าผู้ป่วยอายุน้อย โดยผู้ป่วยอายุน้อยมีโอกาสดังกล่าวเกิด acute dystonic reaction เมื่อได้รับยาต้านอาเจียนในกลุ่มที่ยับยั้ง dopamine และยังเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนแบบ anticipatory ได้มากกว่าคนอายุมากด้วย

เพศ : ผู้ป่วยผู้หญิงจะควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้ยากกว่าผู้ป่วยผู้ชายเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดและยาต้านอาเจียนชนิดเดียวกัน

อาการเมารถ (motion sickness) : ผู้ป่วยที่มีประวัติดังกล่าวจะมีแนวโน้มเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดได้ง่ายกว่าผู้ที่ไม่มีประวัติ

ยาเคมีบำบัดและภาวะคลื่นไส้ อาเจียน

ความสามารถที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียน : เป็นสิ่งสำคัญซึ่งสามารถใช้บอกความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนก็คือยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ได้มีการจัดแบ่งกลุ่มยาเคมีบำบัดออกเป็นหลายรูปแบบ ตารางที่ 3 คือการจัดของ Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)

การให้ยาเคมีบำบัดหลายตัวรวมกันจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนด้วย ยาที่ทำให้มีอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้สูงก็มักจะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้มากด้วย ทั้งปริมาณของยาที่ให้และวิธีการบริหารยา ผู้ป่วยก็มีผลต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนด้วย

ระยะเวลาของการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียน : ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีอุบัติการณ์ที่จะทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้สูงมักจะเกิดภาวะนี้ภายใน 1-2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ส่วน cyclophosphamide และ carboplatin จะเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้ช้ากว่า โดยประมาณ 8-18 ชั่วโมงหลังได้รับยา

ยาด้านภาวะคลื่นไส้ อาเจียนสำหรับยาเคมีบำบัดที่มีผลทำให้เกิดภาวะนี้สูง

จากการศึกษาพบว่ามียาด้านภาวะคลื่นไส้ อาเจียน หลายชนิดที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพที่ดี ปริมาณและวิธีการใช้แสดงในตารางที่ 3 โดยมีทั้งแบบที่ให้รับประทานหรือให้ทางหลอดเลือดดำ

การให้ยาด้านอาเจียนในกลุ่ม serotonin antagonist และ dexamethasone หนึ่งครั้งก่อนการให้ยาเคมีบำบัดเป็นที่นิยมใช้ และสามารถป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีผลทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้สูง (ทั้งกลุ่ม cisplatin และกลุ่ม noncisplatin) ดังแสดงในตารางที่ 3

ยาด้านอาเจียนในกลุ่ม serotonin antagonist : ondansetron, granisetron, dolasetron mesylate, และ palonosetron

ยากลุ่มนี้มีผลในการยับยั้งอย่างเฉพาะสูงที่บริเวณ serotonin (5-HT₃) receptor และมีผลในการควบคุมภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้ดี มีทั้งแบบรับประทานและแบบให้ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันโดยได้มีการศึกษามาแล้ว การให้เพียงครั้งเดียวก่อนให้ยาเคมีบำบัดพบว่ามีประสิทธิภาพเท่ากับการให้หลายๆ ครั้งหรือให้แบบต่อเนื่อง

ผลข้างเคียง ยาในกลุ่มนี้มีความปลอดภัยในการใช้สูง อาจพบผลข้างเคียงได้เล็กน้อย เช่น อาการปวดศีรษะ การเพิ่มขึ้นชั่วคราวเล็กน้อยของระดับ hepatic enzyme อาการท้องผูก การเกิดภาวะ dystonic reaction และ akathisia (restlessness) ซึ่งพบได้จากการใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งบริเวณ dopamine receptors ไม่พบว่าเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มที่ยับยั้งบริเวณ serotonin receptors การเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวพบได้เฉพาะผู้ป่วยอายุน้อย, ได้รับยาเคมีบำบัดหลายชนิด

ประสิทธิภาพ สามารถควบคุมภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้ทั้งหมดประมาณ 30-50 % ในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin และสามารถควบคุมภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ได้ทั้งหมดในยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่นๆ ประมาณ 70%

ตารางที่ 3 ความสามารถที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนของยาเคมีบำบัดชนิดต่างๆ

Level	Frequency of emesis (%)	Agent
High	>90	Carmustine Cyclophosphamide ($\geq 1500\text{mg/m}^2$) Cisplatin Dacarbazine Hexamethylmelamine Methotrexate Procarbazine Streptozocin
Moderate	30-90	Carboplatin Cyclophosphamide ($< 1500\text{mg/m}^2$) Cytarabine Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Ifosfamide Irinotecan Oxaliplatin Temozolomide
Low	10-30	Capecitabine Cytarabine ($\leq 1000\text{mg/m}^2$) Docetaxel Etoposide Fluorouracil Gemcitabine Methotrexate (50mg/m^2) Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Pemetrexed Topotecan
Minimal	<10	Bleomycin Busulfan Chlorambucil Fludarabine Melphalan Thioguanine Vinblastine Vincristine Vinorelbine

มีหลายการศึกษาพบว่า การให้ corticosteroid ร่วมด้วยจะสามารถเพิ่มการควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้เพิ่ม 10-20% โดยทั้ง American Society of Clinical Oncology (ASCO) และ MASCC guideline ได้แนะนำให้ใช้ corticosteroid ร่วมกับยาในกลุ่ม serotonin antagonist เมื่อมีข้อบ่งชี้ (ในผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง)

Dexamethasone

กลไกการต้านอาการคลื่นไส้อาเจียนของ dexamethasone ยังไม่ชัดเจน จากการศึกษาพบว่า มีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยในการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids อื่นๆ ก็ได้ใช้ได้ผล เช่น เดียวกัน แต่ dexamethasone เป็นยาที่ได้รับการศึกษามากที่สุดและมีทั้งรูปแบบเม็ด สำหรับรับประทานและรูปแบบฉีดและราคาไม่แพงและพบว่า มีประสิทธิภาพดีมากเมื่อใช้ร่วมกับยาด้านคลื่นไส้อาเจียนในกลุ่มอื่น นอกจากนี้ยังสามารถให้ได้ตัวเดียวในกรณีที่ใช้ยาเคมีบำบัดทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนต่ำ (น้อยกว่า 30 %)

ปริมาณยา ให้ได้ตั้งแต่ปริมาณ 4-20 มิลลิกรัมต่อวัน ในการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนมาก ปริมาณยา 20 มิลลิกรัมหนึ่งครั้งทำให้ควบคุมทั้งภาวะคลื่นไส้และอาเจียนได้เป็นอย่างดี สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนปานกลาง ปริมาณยาเพียง 10 มิลลิกรัมก็เพียงพอในการควบคุม

ผลข้างเคียง การให้ dexamethasone ในระยะสั้นๆ อาจทำให้เกิดการนอนไม่หลับหรือปวดรอนบริเวณลิ้นปี่ได้ ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีเบาหวานร่วม

Metoclopramide

เป็นยาที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเมื่อใช้ในปริมาณสูงในรูปแบบฉีด โดยจะไปยับยั้งที่บริเวณ dopamine receptors และเมื่อให้ในปริมาณสูงก็จะยับยั้งที่บริเวณ serotonin receptors ด้วย

ประสิทธิภาพ ในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin การให้ metoclopramide ในขนาดสูงสามารถควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ metoclopramide กับยาด้านอาเจียนในกลุ่ม serotonin antagonists ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดการภาวะคลื่นไส้อาเจียนสูง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มหลังสามารถควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้ดีกว่า metoclopramide จึงเป็นยาตัวเลือกที่ 2 รองจากยาในกลุ่ม serotonin antagonists ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนสูง

ผลข้างเคียง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของ metoclopramide คือ อาการง่วงนอนเล็กน้อย, ภาวะ dystonic reaction, akathisia, ภาวะวิตกกังวลและซึมเศร้า อาการ dystonic reaction จะสัมพันธ์กับอายุและวิธีการบริหารยา มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงของ metoclopramide ในผู้ป่วย 500 รายที่ได้รับยา พบว่ามีอุบัติการณ์เกิด trismus หรือ torticollis เพียง 2% ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 30 ปี ในทางตรงข้ามพบได้ถึง 27% ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า ในบางผลข้างเคียงพบบ่อยถ้าให้ metoclopramide ในรูปแบบรับประทานหรือให้ยาหลายวันต่อเนื่องกัน

ภาวะ dystonic reaction ไม่ใช่อาการแพ้ยา โดยทั่วไปแล้วการเกิด dystonic reaction และ akathisia สามารถป้องกันได้ด้วยการให้ diphenhydramine, benztropine mesylate (Cogentin) หรือ benzodiazepine ภาวะที่เกิดขึ้นนี้ไม่ควรถือเป็น contraindication ของการให้ยาในกลุ่มนี้

ตารางที่ 4 ขนาดยาและวิธีการให้ยาสำหรับภาวะคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันในยาเคมีบำบัดที่สามารถทำให้เกิดภาวะนี้สูง

Antiemetic agent	Dosage ^a	
	Oral	Intravenous
Dolasetron mesylate	100 mg once	100 mg (1.8mg/kg) once
Granisetron	1 or 2 mg once	1 mg (0.01 mg/kg) once
Ondansetron	16-24 mg once or 8 mg bid	8 mg (0.15mg/kg) once
Palonosetron	Not available	0.25 mg once
Dexamethasone	20 mg once	20 mg once over 5 min
Metoclopramide	Not recommended	2-3 mg/Kg q 2 hr
Haloperidol	1-2 mg q 4-6 hr	1-3 mg q 4-6 hr
Dronabinol	5 mg/m ² q 4 hr	Not available
Prochlorperazine	Not recommended	10-20 mg q 3-4 hr
Lorazepam	0.5-2.0 mg	0.5-2.0 mg q 4-6 hr
Aprepitant	125 mg	Not available

a = ยาทุกชนิดควรให้ก่อนยาเคมีบำบัดประมาณ 30 นาที ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม serotonin antagonists

จะมีประสิทธิภาพพอเมื่อให้ก่อนยาเคมีบำบัดทันที ขนาดของยาที่แนะนำได้มาจากการศึกษาและอาจปรับเปลี่ยนได้

b = Lorazepam มีข้อบ่งชี้เมื่อใช้ร่วมกับยาด้านอาเจียนชนิดอื่น

Haloperidol

ใช้เป็นยาด้านอาเจียนในกลุ่มยับยั้งที่ dopamine receptors มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ haloperidol กับ metoclopramide ในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin พบว่ามียาทั้ง 2 ชนิดนี้มีประสิทธิภาพในการต้านภาวะคลื่นไส้อาเจียน แต่ metoclopramide จะมีประสิทธิภาพที่ต่ำกว่า

ปริมาณยา ให้ 1-3 มิลลิกรัมเข้าทางเส้นเลือดดำ ทุก 4-6 ชั่วโมง

ผลข้างเคียง อาการง่วงนอน, ภาวะ dystonic reactions, akathisia และ ความดันโลหิตต่ำได้ในบางครั้ง

Lorazepam

ถึงแม้ว่า lorazepam และยาในกลุ่ม benzodiazepines จะเป็นยาในกลุ่มทำให้คลายวิตกกังวล แต่ก็สามารถนำมาใช้เพิ่มประสิทธิภาพการต้านภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้ โดยไม่ควรใช้เป็นยาตัวเดียว โดยพบว่าผลของการคลายวิตกกังวลจะสามารถรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนแบบ anticipatory vomiting ได้

ปริมาณยา ให้ 0.5-1.5 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (mg/m²) ทางเส้นเลือดดำ หรือ 1-2 มิลลิกรัมแบบรับประทาน

Aprepitant

เป็นยาด้านการคลื่นไส้อาเจียนตัวแรกของ NK1 antagonists ซึ่งเป็นการต้านการกระตุ้นการเกิด

คลื่นไส้ อาเจียนได้อย่างมาก ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพน้อยกว่า serotonin antagonists เมื่อใช้เป็นยาตัวเดียวเพื่อป้องกันการอาเจียนแบบเฉียบพลัน แต่ NK1 antagonists มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าเมื่อใช้รักษาภาวะคลื่นไส้ อาเจียนในระยะหลัง (delayed emesis) และแนะนำให้รวมกับยาในกลุ่มอื่น

การให้ยาด้านภาวะคลื่นไส้ อาเจียนร่วมกัน

ตารางที่ 5 สรุปการแนะนำการให้ยาด้านภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ตามโอกาสการเกิดภาวะนี้ จากยาเคมีบำบัด

Serotonin antagonist ร่วมกับ dexamethasone

การให้ร่วมกันระหว่าง serotonin antagonists และ dexamethasone จะเพิ่มประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาภาวะคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลัน โดยการให้ยา 2 ตัวร่วมกันจะได้ประสิทธิภาพดีกว่าให้เพียงตัวใดตัวหนึ่ง การให้ NK1 antagonists (aprepitant) ร่วมด้วยจะยิ่งเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาภาวะคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันจาก cisplatin ได้

การรักษาภาวะคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลัน

ดังแสดงในตารางที่ 4 ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับความรู้และความมั่นใจในการรักษา สำหรับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้ (>30%) ควรให้ยาด้านอาเจียนหลายชนิดร่วมกัน แต่ในยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้ต่ำ (10%-30%) การให้ยาด้านอาเจียนเพียงชนิดเดียวก็เพียงพอแล้ว ส่วนยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนได้ต่ำ อาจไม่ต้องการให้ยาด้านอาเจียนเลยก็ได้

เหตุผลของการให้ยาในกลุ่ม serotonin antagonist ในปริมาณเดียวกันในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin หรือยาเคมีบำบัดอื่นๆ ก็จากความเข้าใจใน neuropharmacology ของการเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งเมื่อใดก็ตามที่ serotonin receptors ได้รับยาต้านอาเจียนจนอิ่มตัวแล้ว การเพิ่มปริมาณยา ก็ไม่มีประโยชน์ อย่างไรก็ตามเพื่อให้ได้รับประสิทธิภาพสูงสุดจึงควร ให้ยาในปริมาณที่เพียงพอต่อการอิ่มตัว

การให้การรักษภาวะคลื่นไส้ อาเจียนในระยะหลัง (Delayed Emesis)

การเกิดภาวะภาวะคลื่นไส้ อาเจียนในระยะหลังอาจเกิดขึ้นและคงอยู่ได้นานถึงมากกว่า 24 ชั่วโมงหลังได้ยาเคมีบำบัด กลไกของการเกิดยังไม่ทราบชัดเจน แต่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin ขนาดสูง (มากกว่าหรือเท่ากับ 50 mg/m²) หรือ carboplatin (มากกว่าหรือเท่ากับ 600 mg/m²) หรือ doxorubicin (มากกว่าหรือเท่ากับ 50 mg/m²) ในการศึกษาหนึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin ขนาดสูงจะเกิดปัญหาภาวะคลื่นไส้ อาเจียนในระยะหลังได้ (delayed emesis) ถึง 89% โดยจะเริ่มเกิดตั้งแต่ 24-120 ชั่วโมงและเกิดสูงสุดในช่วงระหว่าง 48-72 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ได้รับ anthracycline หรือ cyclophosphamide จะเกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนในระยะหลัง (delayed emesis) หากไม่ได้รับยาด้านการอาเจียนได้ถึง 30%

การรักษา

มีการศึกษาพบว่า การให้ dexamethasone ในรูปแบบรับประทานร่วมกับ metoclopramide ได้ผลดีกว่าการให้ dexamethasone เพียงอย่างเดียว การให้ dexamethasone ร่วมกับ aprepitant ก็พบว่า มีประสิทธิภาพเช่นกันการแนะนำปริมาณยาและวิธีการให้แสดงในตารางที่ 6

การศึกษาส่วนมากมักศึกษาการให้ serotonin antagonists เพียงอย่างเดียวในการควบคุมภาวะคลื่นไส้อาเจียนในระยะหลัง (delayed emesis) ซึ่งพบว่าได้ผลการรักษาที่ไม่ดี เนื่องจาก serotonin receptors มีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนในระยะหลัง การให้ serotonin antagonist ร่วมกับ dexamethasone สามารถใช้ได้ในการรักษาภาวะนี้ โดยได้ผลการรักษาเทียบเท่ากับการให้ metoclopramide และ dexamethasone แต่ราคาแพงกว่ามากในกลุ่มยาเคมีบำบัดที่ทำให้มีภาวะคลื่นไส้อาเจียนปานกลางการให้เพียง dexamethasone อย่างเดียวก็น่าเพียงพอแล้ว

Anticipatory Emesis

เป็นปัญหาการคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดขึ้นตั้งแต่ก่อนให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากการควบคุมการคลื่นไส้อาเจียนได้ไม่ดีพอในการได้รับยาเคมีบำบัดครั้งก่อน ปัญหานี้สัมพันธ์กับภาวะอย่างอื่น เช่น สิ่งแวดล้อมของโรงพยาบาล หรือการรักษาอย่างอื่นที่ไม่ใช่ยาเคมีบำบัด ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนได้

การรักษา การใช้ behavioral therapy ที่จะทำให้ลดการกระตุ้นการเกิดภาวะนี้จะสามารถช่วยลดการเกิด anticipatory emesis ได้ การใช้ benzodiazepines พบว่าสามารถช่วยได้ อย่างไรก็ตามการรักษที่ดีที่สุดคือ การป้องกันไม่ให้เกิดภาวะนี้เช่นการให้ยาต้านการอาเจียนที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมเมื่อเริ่มให้ยาเคมีบำบัดในครั้งแรก

ตารางที่ 5 ยาทันภาวะคลื่นไส้อาเจียนสำหรับภาวะคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันแบ่งตามความเสี่ยงที่เกิด

Risk level	Recommended antiemetic regimena
High (cisplatin)	Serotonin antagonist <i>plus</i> Dexamethasone (12 mg) <i>plus</i> Aprepitant (125 mg)
High / moderate	Serotonin antagonist <i>plus</i> Dexamethasone (20 mg)
Low	Single agent, such as corticosteroid or serotonin antagonist
Minimal	No preventive agent is recommended for general use

a = ดูขนาดยา ตารางที่ 4

ตารางที่ 6 การรักษาภาวะคลื่นไส้ อาเจียนที่เกิดขึ้นในระยะหลัง

Risk level	Duration	Agent	Dose and schedule
High	Day 2-4	Aprepitant <i>plus</i> Dexamethasone	80 mg PO qd * 2 8 mg PO qd
		Serotonin antagonist Ondansetron Dolasetron mesylate Granisetron Palonosetron <i>plus</i> Dexamethasone	8 mg PO bid 100 mg PO bid 1 mg PO bid 0.25 mg IV day 1 only 8 mg PO bid
		Metoclopramide <i>plus</i> Dexamethasone	30-40 mg PO bid 8 mg PO bid
Moderate	Day 2-3	Serotonin antagonist or dexamethasone or metoclopramide as single agent or in combination at dose and schedule above	
Low		No preventive regimen is recommended for general use	
Minimal		No preventive regimen is recommended for general use	

เอกสารอ้างอิง

1. Ann MB, Rebecca AC. Chemotherapy-related Nausea and Vomiting. In: Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH, editor. Principle and practice of palliative care and supportive oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007. p139-49.
2. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). In: Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Annual of Oncology. 2006; 17: 20-8.

3. Grunberg SM, Siebel M. Management of nausea and vomiting. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 10th ed. Lawrence: CMP Healthcare Media LLC; 2005-2006. p.875-886.
4. Grunberg SM, Hansen M, Deuson R, Mavros P. Incidence and impact of nausea/ vomiting with modern antiemetics: perception vs. reality (Abstract). Proceedings of American Society Clinical Oncology Meeting. Orlando, FL, 2002.

