

# การประเมินประสิทธิผลยาต้านอาเจียน ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

## Evaluation of Antiemetic Drugs use in Chemotherapy Breast Cancer Patients at Sawanpracharak Hospital

ปิยชาติ ไททยกุล, ภ.บ., มีนานุช พิรุณ, ภ.บ.

Piyachat Waitayakun, B.Pharm., Meenanuch Piroon, Pharm D.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the effectiveness of antiemetic regimens not aligned with the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) compared to guideline-recommended regimens in breast cancer patients receiving chemotherapy.

**Methods:** This prospective cohort study was conducted on breast cancer patients undergoing chemotherapy with a regimen containing cyclophosphamide and doxorubicin. The study assessed the occurrence of acute (0–24 hours) and delayed (24–120 hours) nausea and vomiting post-chemotherapy. The severity of nausea and vomiting was evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Patients were divided into two groups: the study group, receiving non-guideline antiemetic regimens, and the control group, receiving NCCN Guideline version 1.2024 recommended regimens. Data were collected from patient records from September 2023 to February 2024. Descriptive statistics, including mean, standard deviations, and percentage were used alongside inferential statistics such as Independent t-test,

Chi-square test and Fisher's exact test to compare outcomes between groups. Statistical significance was set at a  $p$ -value of less than 0.05.

**Results:** The study group demonstrated significantly higher rates of acute nausea (100%), acute vomiting (92%), delayed nausea (92%), and delayed vomiting (88%) compared to the control group, which showed rates of 76%, 48%, 8%, and 4%, respectively ( $p$ -values: 0.02, <0.01, <0.01, <0.01). The cumulative incidence of nausea over the 0–120-hour period was 100% in the study group and 76% in the control group ( $p$ -value <0.01). Similarly, the cumulative incidence of vomiting was 92% in the study group compared to 52% in the control group ( $p$ -value <0.01). Among the study group, 17 patients experienced grade 2 acute nausea, while 12 and 5 patients experienced grade 2 and grade 3 acute vomiting, respectively. No grade 2 or grade 3 symptoms were observed in the control group.

**Conclusion:** Antiemetic regimens recommended by NCCN guidelines were more effective in preventing both acute and delayed nausea and vomiting compared to non-guideline-based regimens.

**Keywords:** Chemotherapy-induced nausea and vomiting, Adverse event severity assessment criteria, Antiemetic drugs

วันที่รับ (received) 17 ตุลาคม 2567

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 13 มกราคม 2568

วันที่ตอบรับ (accepted) 29 มกราคม 2568

Published online ahead of print 17 กุมภาพันธ์ 2568

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Department of Pharmacy department, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: ปิยชาติ ไททยกุล

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: p00392@gmail.com

doi: .....

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินประสิทธิผลของการให้ยาต้านอาเจียนสูตรที่ไม่เป็นไปตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาของ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) เปรียบเทียบกับสูตรที่เป็นคำแนะนำตามแนวทางการรักษา ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด

**วิธีการศึกษา:** ทำการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า (Prospective Cohort Study) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีไซโคลฟอสฟาไมด์ร่วมกับด็อกโซรูบิซิน ศึกษาการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนหลังได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเฉียบพลัน (0-24 ชั่วโมง) และชนิดล่าช้า (24-120 ชั่วโมง) และประเมินระดับความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นตามเกณฑ์ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาต้านอาเจียนไม่ตรงตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาของ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ฉบับ 1.2024 (กลุ่มศึกษา) และกลุ่มที่ได้รับยาต้านอาเจียนตามคำแนะนำในแนวทางดังกล่าว (กลุ่มควบคุม) รวบรวมข้อมูลจากแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยระหว่างเดือนกันยายน 2566 ถึง กุมภาพันธ์ 2567 ทดสอบความแตกต่างของผลการศึกษาระหว่างกลุ่มโดยใช้ Independent t-test, Chi-square test และ Fisher's exact test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $p$ -value น้อยกว่า 0.05

**ผลการศึกษา:** พบการเกิดอาการคลื่นไส้ชนิดเฉียบพลัน อาเจียนชนิดเฉียบพลัน คลื่นไส้ชนิดล่าช้า อาเจียนชนิดล่าช้า ในกลุ่มศึกษาร้อยละ 100, 92, 92, 88 และในกลุ่มควบคุม ร้อยละ 76, 48, 8, 4 ตามลำดับ ( $p$ -value 0.02, <0.01, <0.01, <0.01) การเกิดอาการคลื่นไส้โดยรวม (0-120 ชั่วโมง) พบในกลุ่มศึกษาร้อยละ 100 และกลุ่มควบคุมร้อยละ 76 ( $p$ -value < 0.01) และการเกิดอาการอาเจียนโดยรวม (0-120 ชั่วโมง) พบในกลุ่มศึกษาร้อยละ 92 และกลุ่มควบคุมร้อยละ 52 ( $p$ -value < 0.01) ในกลุ่มศึกษาพบผู้ป่วยเกิดอาการคลื่นไส้ชนิดเฉียบพลันความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 17 คน และพบผู้ป่วยเกิดอาการอาเจียนชนิดเฉียบพลันความรุนแรงระดับ 2 จำนวน 12 คน และความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 5 คน ขณะที่ในกลุ่มควบคุม ไม่พบการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนความรุนแรงระดับ 2 และ 3

**สรุป:** สูตรยาต้านอาเจียนตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาของ NCCN มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดล่าช้าได้ดีกว่าสูตรยาต้านอาเจียนอื่นนอกเหนือจากคำแนะนำดังกล่าว

**คำสำคัญ:** ภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด, เกณฑ์ประเมินระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์, ยาต้านอาเจียน

## บทนำ

โรคมะเร็งถือเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขจากสถิติโรคมะเร็งในประเทศไทยปี 2565 โรคมะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับ 1 ในผู้ป่วยมะเร็งเพศหญิง (ร้อยละ 41.7)<sup>1</sup>

มักเกิดในผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี แต่ปัจจุบันพบในผู้หญิงที่อายุน้อยมากขึ้น การตรวจพบโรคระยะแรก (Early state) มีโอกาสให้ผลการรักษาหายขาดมากขึ้น การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) ยังคงเป็นองค์ประกอบหลักในการรักษาโรคมะเร็ง สูตรยาที่นำมาใช้ส่วนใหญ่ คือ สูตรที่มียาดีออกโซรูบิซินร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ (Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide; AC)

เนื่องจากยาเคมีบำบัดเป็นยาที่มีพิษต่อเซลล์ปกติในร่างกายทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่หลากหลาย เช่น อาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 60-80<sup>2</sup> ของผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งภาวะคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด ส่งผลให้เกิดการเสียสมดุลน้ำและเกลือแร่ (Electrolyte imbalances) เบื่ออาหาร (Anorexia) ภาวะทุพโภชนาการ (Malnutrition) และอาจเกิดภาวะหลอดอาหารฉีกขาด (Esophageal perforation) ได้ อาการเหล่านี้อาจส่งผลให้นำไปสู่ปัญหาการไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาในอนาคต<sup>3</sup> ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องลดขนาดยาหรือต้องหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ส่งผลให้โอกาสรักษาหายขาดลดลง ยาต้านอาเจียนที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้

จากข้อมูลระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่บริหารทางหลอดเลือดดำตามแนวทางการรักษา NCCN guideline version 1.2024<sup>4</sup> พบว่ายาเคมีบำบัดสูตร AC จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน หากไม่ได้รับยาต้านอาเจียนสามารถทำให้เกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้มากกว่าร้อยละ 90

อาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด จากการศึกษาทั่วโลก การเกิดพบว่าเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Serotonin Substance P และ Dopamine แนวทางปฏิบัติทางคลินิกในการพิจารณาเลือกใช้ยาสำหรับป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดตาม NCCN Guideline Version 1.2024 แนะนำสูตรยาต้านอาเจียนแบ่งตามระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ยาในกลุ่ม Corticosteroids, 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists (5-HT<sub>3</sub>RA), NK-1 receptor antagonists (NK-1RA) และยา Olanzapine

อาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาเคมีบำบัด แบ่งเป็น 5 ชนิด<sup>4</sup> ได้แก่ 1.Acute CINV ชนิดเฉียบพลัน อาการมักเกิดขึ้นภายในไม่กี่นาทีถึงหลายชั่วโมงหลังจากได้รับยา พบได้บ่อยในช่วง 5 ถึง 6 ชั่วโมงแรก อาการมักดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง 2.Delayed CINV ชนิดล่าช้า อาการมักเกิดขึ้นหลังจากได้รับ

ยาเคมีบำบัดไปแล้ว 24 ชั่วโมง อาการต่างๆ มักดีขึ้น ภายใน 120 ชั่วโมง มักพบในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ Acute CINV มาก่อน 3. Anticipatory CINV ชนิดผ่านการเรียนรู้ อาการจะเกิดขึ้นล่วงหน้าก่อนได้รับยาเคมีบำบัด มักพบอาการคลื่นไส้มากกว่าอาการอาเจียน พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประสบการณ์ไม่ดีเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 4. Breakthrough CINV ชนิดกะทันหันระหว่างการรักษา อาการเกิดขึ้นในระหว่างที่ได้รับยาต้านอาเจียนอย่างเหมาะสมแล้ว ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม (Rescue therapy) โดยการให้ยาต้านอาเจียนกลุ่มอื่น ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากเดิม และ 5. Refractory CINV ชนิดที่ต่อต้านการรักษาด้วยการใช้ยาต้านอาเจียนในกลุ่มต่างๆ ยาต้านอาเจียนที่มีข้อมูลการใช้รักษาในกลุ่มนี้ เช่น Olanzapine

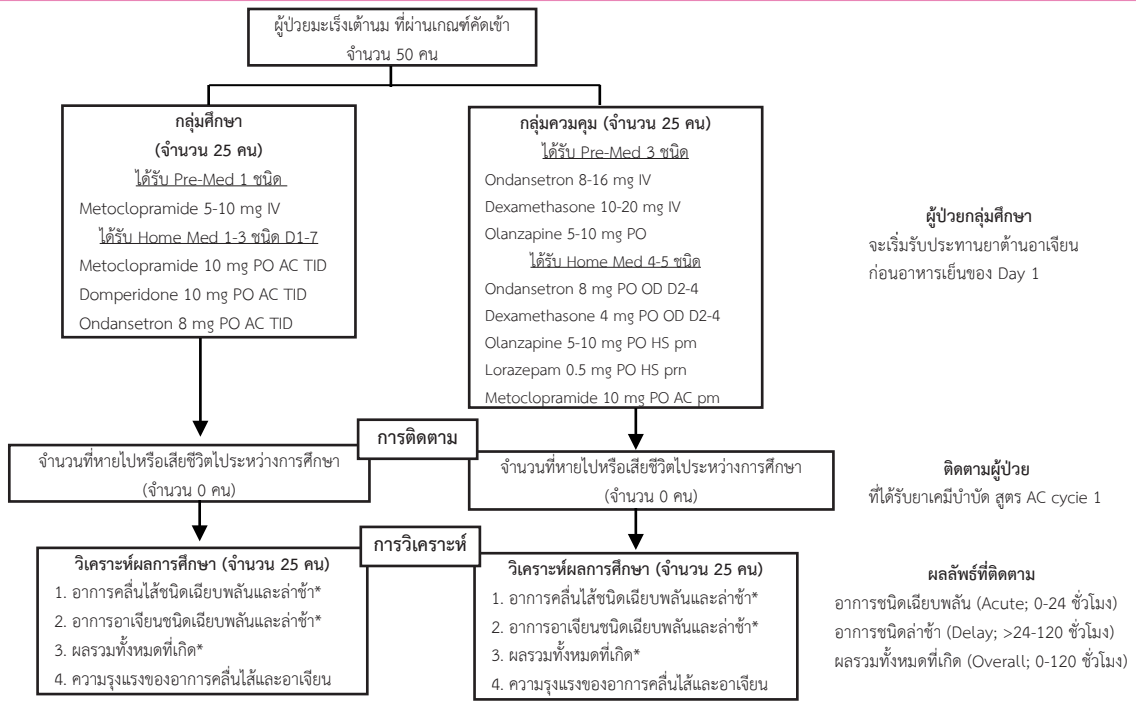
ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด แบ่งได้เป็น 2 ปัจจัยหลัก คือ 1. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัด<sup>4</sup> ได้แก่ ระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (Emetogenicity of chemotherapeutic agents) แบบแผนการให้ยาเคมีบำบัด (Chemotherapy dosage regimen) และ วิธีการบริหารยาเคมีบำบัด (Chemotherapy route of administration) ซึ่งระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เป็นปัจจัยที่มีผลมากที่สุดต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน ระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนเมื่อไม่ได้รับยาป้องกันการอาเจียน แบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ระดับสูงปานกลาง ต่ำ และเล็กน้อย 2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสถานะของผู้ป่วย<sup>5</sup> ได้แก่ อายุ น้อยกว่า 55 ปี เพศหญิง เคยมีประวัติเมารถหรือเมาเรือ เคยมีประวัติคลื่นไส้อาเจียนในระหว่างตั้งครรภ์ ไม่เคยดื่มหรือดื่มแอลกอฮอล์เล็กน้อย

เนื่องจากการสั่งให้ยาต้านอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์มีความหลากหลายทั้งสูตรยาที่สอดคล้องตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาโรคและสูตรอื่นนอกเหนือจากคำแนะนำ ในปี พ.ศ.2551 ทักษิณ จันทรสิงห์ และคณะ<sup>6</sup> ได้เคยดำเนินการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลจากการใช้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาต้านอาเจียนที่สอดคล้องกับคำแนะนำในแนวทางการรักษาของ NCCN ฉบับปี 2008 และยาต้านอาเจียนสูตรอื่นนอกเหนือจากคำแนะนำดังกล่าว ซึ่งผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลาง พบว่าผลการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบสมบูรณ์ (Complete response) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอาเจียน

สอดคล้องตามแนวทางการรักษามีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรอื่น โดยพบการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้แบบเฉียบพลันร้อยละ 66.8 เทียบกับร้อยละ 57.1 ( $p$ -value 1.00) และการควบคุมได้ของอาการอาเจียนแบบเฉียบพลัน ร้อยละ 83.3 เทียบกับร้อยละ 64.3 ( $p$ -value 0.67) ตามลำดับ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ยังคงมีการใช้สูตรยาต้านอาเจียนที่ไม่เป็นไปตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาโดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งพบผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้และอาเจียนรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเฉพาะช่วง 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้ว ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและส่งผลต่อการเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างต่อเนื่อง การศึกษานี้จึงได้ดำเนินขึ้นเพื่อประเมินประสิทธิผลของการให้ยาต้านอาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรอื่นๆ ที่ไม่เป็นไปตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาของ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ฉบับ 1.2024 เปรียบเทียบกับการให้ยาต้านอาเจียนตามคำแนะนำในแนวทางดังกล่าว เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่เป็นข้อมูลเชิงประจักษ์และนำเสนอต่อคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดเพื่อกำหนดนโยบายการสั่งจ่ายอย่างเหมาะสมในบริบทที่เกี่ยวข้องในลำดับถัดไป

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ COA.41/2566 เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า (Prospective Cohort study) เก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 8 กันยายน พ.ศ.2566 ถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2567 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิงที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก ณ หน่วยมะเร็งวิทยาศึกษา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ศึกษาการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนหลังได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเฉียบพลัน (0-24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด) และชนิดล่าช้า (24-120 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด) รวมถึงติดตามระดับความรุนแรงของอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดขึ้นตามเกณฑ์ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0<sup>7</sup> เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอาเจียนไม่ตรงตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาของ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 1.2024 และกลุ่มควบคุมคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอาเจียนตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาดังกล่าว (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงรายการยาต้านอาเจียนที่ผู้ป่วยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมได้รับก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา คือ 1.ผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 18-65 ปี 2.ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะ 1-4 ที่มีข้อบ่งชี้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร AC 3.ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน 4.มีสภาพร่างกายตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) อยู่ระดับ 0-2 5.ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเข้าร่วมการศึกษา Hb >10 mg/dl, platelet > 100,000 cel/mm<sup>3</sup> ANC > 1500 cel/mm<sup>3</sup> 6.แสดงความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา คือ 1.มีประวัติเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด (Adverse drug reaction : ADR type B) จากการให้ยา Metoclopramide, Domperidone, Ondansetron Dexamethasone, Olanzapine, Lorazepam 2.มีประวัติเป็นมะเร็งชนิดอื่นมาก่อน 3.ผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีระยะเวลามีชีวิตรอดอยู่ไม่ถึง 6 เดือน 4.มีประวัติการชักหรือการเคลื่อนไหวแบบบิดไปมาหรือเคลื่อนไหวซ้ำๆ ในรูปแบบเดิมของกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้าส่วนบน ปาก แขน ขา หรือลำตัว (Tardive dyskinesia)

คำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม G\*Power 3.1.9.7<sup>9</sup> อ้างอิงผลการศึกษาของ Sukdom A.<sup>3</sup> ที่ทำการศึกษาประสิทธิผลการให้ยาต้านอาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FAC ซึ่งพบอัตราการเกิดภาวะอาเจียนชนิดเฉียบพลันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Metoclopramide 10 mg IV ร้อยละ 90 และกลุ่มที่ได้รับ Dexamethasone 12 mg IV ร่วมกับ Ondansetron 16 mg IV ร้อยละ 40 โดยกำหนดค่า  $\alpha$  error

เท่ากับ 0.05 และ Power เท่ากับ 0.8 ได้ขนาดของกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 13 คน ซึ่งผู้วิจัยคำนึงถึงการสูญเสียข้อมูลจึงได้เพิ่มจำนวนประชากรเป็นกลุ่มละ 25 คน รวมเป็น 50 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเป็นแบบสอบถามประกอบด้วยส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ การศึกษา อาชีพ ประวัติการตั้งครรภ์ ประวัติคลื่นไส้อาเจียนช่วงตั้งครรภ์ และประวัติเมารถเมาเรือ ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ การเกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียน จำนวนครั้งของการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน ระยะเวลาที่เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน โดยแบ่งการเก็บออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ อาการชนิดเฉียบพลัน (0-24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยาเคมีบำบัด) และอาการชนิดล่าช้า (หลังได้รับยาเคมีบำบัด 24-120 ชั่วโมง) และการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยประเมินระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ประเมินอาการไม่พึงประสงค์ CTCAE Version 4.0 อาการคลื่นไส้แบ่งเป็น 3 ระดับคือ ระดับ 1 มีอาการเบื่ออาหารแต่ยังไม่มึนผลกระทบต่อการรับประทานอาหาร ระดับ 2 รับประทานอาหารลดลง โดยไม่ส่งผลต่อน้ำหนักตัว ภาวะขาดน้ำหรือภาวะทุพโภชนาการอย่างมีนัยสำคัญ ระดับ 3 ได้รับพลังงานจากสารอาหารและน้ำโดยการรับประทานไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายควรได้รับอาหารทางสายยางหรือสารอาหารทางหลอดเลือดดำหรือต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนอาการอาเจียนแบ่งออกเป็น 5 ระดับคือ ระดับ 1 อาเจียน 1-2 ครั้งใน 24 ชั่วโมง ระดับ 2 อาเจียน 3-5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง ระดับ 3 อาเจียนตั้งแต่ 6 ครั้งขึ้นไปใน 24 ชั่วโมง จะต้องให้อาหารทางสายยางหรือสารอาหารทางหลอดเลือดดำหรือต้องเข้ารับ

การรักษาตัวในโรงพยาบาลทั้งนี้ในระดับ 1-3 การนับจำนวนครั้งของอาการอาเจียนประเมินจากระยะเวลาระหว่างการเกิดอาการแต่ละครั้งต้องห่างอย่างน้อย 5 นาที ระดับ 4 อันตรายเป็นชีวิตต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนในโรงพยาบาล ระดับ 5 เสียชีวิตโดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับคำชี้แจงจากเภสัชกรเพื่อทำความเข้าใจเกี่ยวกับการบันทึกอาการคลื่นไส้และอาเจียนระดับความรุนแรงของอาการที่จำเป็นต้องกลับมารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล รวมถึงอาการ อื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC โดยให้ผู้ป่วยบันทึกอาการหลังได้รับยาเคมีบำบัด 0-120 ชั่วโมง และส่งแบบสอบถามที่บันทึกข้อมูลคืนที่ห้องจ่ายยาเภสัชกรรมรังสีวิทยาคลินิกในรอบการให้ยาถัดไป ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ ร้อยละการเกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนชนิดเฉียบพลันและชนิดล่าช้า และผลลัพธ์รองคือ ร้อยละการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนในแต่ละระดับความรุนแรง การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติพรรณนาเพื่ออธิบายคุณลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง ประกอบด้วย จำนวน ร้อยละ

ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติอนุमान คือ Independent t-test, Chi-square test และ Fisher's exact test โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 26

**ผลการศึกษา**

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมดเป็นเพศหญิง โดยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานคล้ายคลึงกัน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา 50.8±7.8 ปี และในกลุ่มควบคุม 49.6±9.1 ปี (p-value = 0.62) ทั้งสองกลุ่มได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี AC และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังการได้รับยาเคมีบำบัดไม่ต่างกัน (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งสองกลุ่มมีความเข้าใจถึงความสำคัญและให้ความร่วมมือในการรับประทานยาต้านอาเจียนมากกว่าร้อยละ 95 รวมถึงมีการปรับเปลี่ยนเรื่องการรับประทานอาหารให้สอดคล้องกับคำแนะนำ (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 1** ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย	กลุ่มได้ยาด้าน อาเจียนไม่ตรง แนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	กลุ่มได้ยาด้าน อาเจียนตาม แนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	p-value
อายุ (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ปี)	50.8±7.8	49.6±9.1	0.62*
ช่วงอายุ	37-65	33-64	
ECOG <sup>†</sup> performance status (จำนวน, ร้อยละ)			0.94**
0	7 (28)	6 (24)	
1	12 (48)	13 (52)	
≥2	5 (20)	6 (24)	
มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนระหว่างตั้งครภ์ (จำนวน, ร้อยละ)	11 (44)	13 (52)	0.78***
มีประวัติเกิดอาการเมารถ เมาเรือ (จำนวน, ร้อยละ)	9 (36)	8 (32)	1.00***
ไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (จำนวน, ร้อยละ)	22 (88)	21 (84)	1.00***
การรักษาที่ได้รับมาก่อน (จำนวน, ร้อยละ)			0.34**
การฉายรังสี	0 (0)	2 (8)	
การผ่าตัด	13 (52)	11 (44)	
ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน	12 (48)	12 (48)	

<sup>a</sup> The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 1.2024

<sup>†</sup> ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

\* Independent t-test, \*\* Chi-Square test, \*\*\* Fisher's exact test

**ตารางที่ 2** ความร่วมมือในการรับประทานยาต้านอาเจียน

ร้อยละความร่วมมือ ในการรับประทานยาต้านอาเจียนของผู้ป่วย	กลุ่มได้ยาด้าน อาเจียนไม่ตรง แนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	กลุ่มได้ยาด้าน อาเจียนตามแนวทาง การรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	p-value*
100	20 (80)	25 (100)	0.05
≥95 <100	5 (20)	0 (0)	

<sup>a</sup> The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 1.2024

\* Fisher's exact test

พบการเกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนทั้งชนิดเฉียบพลัน ชนิดล่าช้า และในภาพรวมในกลุ่มศึกษาสูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบอัตราการเกิดอาการคลื่นไส้ ชนิดเฉียบพลัน อาการอาเจียนชนิดเฉียบพลัน อาการคลื่นไส้ชนิด ล่าช้า อาการอาเจียนชนิดล่าช้าในกลุ่มศึกษา ร้อยละ 100, 92, 92 และ 88 ตามลำดับ ขณะที่พบภาวะดังกล่าวในกลุ่มควบคุม ร้อยละ 76, 48, 8 และ 4 ตามลำดับ ( $p$ -value 0.02, <0.01, <0.01 และ <0.01) โดยในภาพรวม (Overall 0-120 ชั่วโมง) พบการเกิด อาการคลื่นไส้ในกลุ่มศึกษาร้อยละ 100 และในกลุ่มควบคุม ร้อยละ 76 ( $p$ -value < 0.01) และพบการเกิดอาการอาเจียนใน กลุ่มศึกษาร้อยละ 92 และในกลุ่มควบคุม ร้อยละ 52 ( $p$ -value < 0.01) (ตารางที่ 3)

ผลประเมินความรุนแรงของการเกิดอาการคลื่นไส้และ

อาเจียนตามเกณฑ์ CTCAE Version 4.0 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม ศึกษาที่มีอัตราการเกิดอาการคลื่นไส้ชนิดเฉียบพลันและชนิด ล่าช้าที่มีความรุนแรงระดับ 2 ร้อยละ 68 และร้อยละ 12 ตามลำดับ โดยไม่พบการเกิดอาการดังกล่าวที่มีความรุนแรง ในระดับ 3 พบการเกิดภาวะอาเจียนชนิดเฉียบพลันที่มีความ รุนแรงระดับ 2 ร้อยละ 48 และระดับ 3 ร้อยละ 20 และ พบการเกิดอาการอาเจียนชนิดล่าช้าที่มีความรุนแรงระดับ 2 และระดับ 3 ร้อยละ 12 โดยไม่พบการเกิดอาการอาเจียนทั้ง ชนิดเฉียบพลันและชนิดล่าช้าที่มีความรุนแรงระดับ 4 และ 5 ในขณะที่ในกลุ่มควบคุมไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการคลื่นไส้ทั้งชนิด เฉียบพลันและชนิดล่าช้าที่มีความรุนแรงระดับ 2-3 และไม่พบ ผู้ป่วยเกิดอาการอาเจียนทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดล่าช้าที่มี ความรุนแรงระดับ 2-5 (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 3** การเกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียนหลังได้รับยาเคมีบำบัด

การเกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียน	กลุ่มได้ยาด้านอาเจียนไม่ตรง	กลุ่มได้ยาด้านอาเจียน	$p$ -value
	แนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	ตามแนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
คลื่นไส้ชนิดเฉียบพลัน	25 (100)	19 (76)	0.02**
คลื่นไส้ชนิดล่าช้า	23 (92)	2 (8)	<0.01**
Overall (0-120 ชั่วโมง)	25 (100)	19 (76)	0.02**
อาเจียนชนิดเฉียบพลัน	23 (92)	12 (48)	<0.01**
อาเจียนชนิดล่าช้า	22 (88)	1 (4)	<0.01**
Overall (0-120 ชั่วโมง)	23 (92)	13 (52)	<0.01**

<sup>a</sup> The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 1.2024

\* Fisher's exact test , \*\* Statistically significant ( $p$ -value < 0.05)

**ตารางที่ 4** ระดับความรุนแรงของอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่พบหลังการให้ยาเคมีบำบัด<sup>b</sup>

การเกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียน	กลุ่มได้ยาด้านอาเจียนไม่ตรง	กลุ่มได้ยาด้านอาเจียน	$p$ -value
	แนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	ตามแนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
คลื่นไส้ชนิดเฉียบพลัน			<0.01**
• ระดับ 1	8 (32)	19 (76)	
• ระดับ 2	17 (68)	0	
• ระดับ 3	0	0	
อาเจียนชนิดเฉียบพลัน			<0.01**
• ระดับ 1	6 (24)	12 (48)	
• ระดับ 2	12 (48)	0	
• ระดับ 3	5 (20)	0	
คลื่นไส้ชนิดล่าช้า			<0.01**
• ระดับ 1	20 (80)	2 (8)	
• ระดับ 2	3 (12)	0	

**ตารางที่ 4** ระดับความรุนแรงของอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่พบหลังการให้ยาเคมีบำบัด<sup>b</sup>

การเกิดภาวะคลื่นไส้และอาเจียน	กลุ่มได้ยาด้านอาเจียนไม่ตรง	กลุ่มได้ยาด้านอาเจียน	p-value
	แนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	ตามแนวทางการรักษา NCCN <sup>a</sup> (N=25)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
• ระดับ 3 อาเจียนชนิดล่าช้า	0	0	<0.01**
• ระดับ 1	16 (64)	1 (4)	
• ระดับ 2	3 (12)	0	
• ระดับ 3	3 (12)	0	

<sup>a</sup> The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 1.2024

<sup>b</sup> ใช้เกณฑ์ประเมิน Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

\* Chi-square test , \*\* Statistically significant (p-value < 0.05)

**วิจารณ์**

โดยทั่วไปคำแนะนำตามแนวทางการรักษาจะแนะนำให้ยาด้านอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยใช้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลายกลุ่มร่วมกัน ในการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาซึ่งจะได้รับ Metoclopramide 5-10 mg IV ก่อนให้ยาเคมีบำบัดเพียงชนิดเดียวเกิดอาการคลื่นไส้ชนิดเฉียบพลันทุกคน (ร้อยละ 100) การศึกษาของ Tienchainada P และคณะ<sup>10</sup> ที่ทำประเมินผลการเพิ่มยา Olanzapine 10 mg ชนิดรับประทาน (D1-4) เข้าไปในสูตรยาด้านอาเจียนซึ่งประกอบด้วย Ondansetron 8 mg ร่วมกับ Dexamethasone 20 mg IV ก่อนให้ยาเคมีบำบัด (D1) และ Dexamethasone 10 mg ชนิดรับประทาน (D2-4) ร่วมกับ Metoclopramide 10 mg ชนิดรับประทานหากผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้หรืออาเจียน โดยผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Olanzapine เพิ่มเข้าไปในสูตรเกิดอาการคลื่นไส้ชนิดเฉียบพลัน (0-24 ชั่วโมง) ร้อยละ 50 อาการคลื่นไส้ชนิดล่าช้า (24-120 ชั่วโมง) ร้อยละ 65 และภาพรวม (0-120 ชั่วโมง) ร้อยละ 70 และเกิดอาการอาเจียนชนิดเฉียบพลัน (0-24 ชั่วโมง) ร้อยละ 25 อาเจียนชนิดล่าช้า (24-120 ชั่วโมง) ร้อยละ 50 และภาพรวม (0-120 ชั่วโมง) ร้อยละ 50 จากข้อมูลนี้จะพบว่าการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนในระยะ 0-24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยาเคมีบำบัดต่ำกว่าผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ที่พบอาการคลื่นไส้ชนิดเฉียบพลัน ร้อยละ 76 และอาการอาเจียนชนิดเฉียบพลัน ร้อยละ 48 อาจอธิบายได้จากขนาดของยา Dexamethasone และ Olanzapine ที่ให้กับผู้ป่วยก่อนได้รับยาเคมีบำบัด โดยในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยจะได้รับ Dexamethasone ในขนาด 10-20 mg และ Olanzapine 5-10 mg ในขณะที่การศึกษาข้างต้นผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาทั้งสองชนิดในขนาดคงที่ คือ Dexamethasone 20 mg และ Olanzapine 10 mg ซึ่งการที่ผู้ป่วยบางรายได้รับยาทั้งสองชนิดในขนาดที่ต่ำกว่าอาจส่งผลต่อการเกิดอาการ

คลื่นไส้และอาเจียนชนิดเฉียบพลันที่สูงกว่าได้ นอกจากนี้เครื่องมือที่ใช้ประเมินการเกิดอาการคลื่นไส้ก็อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ที่วัดได้ โดยในการศึกษาที่ให้ผู้ป่วยประเมินการเกิดภาวะคลื่นไส้โดยใช้ความรู้สึกประเมินว่ามีหรือไม่มี ในขณะที่การศึกษาข้างต้นใช้ Visual Analogue Scale : VAS ในการประเมิน โดย 0 หมายถึง ไม่มีอาการ และ 100 มีอาการที่รุนแรงที่สุดเท่าที่จะประเมินได้ อย่างไรก็ตามการเก็บข้อมูลทั้งสองวิธีข้างต้นก็เป็น การประเมินโดยใช้ความรู้สึกของผู้ป่วยเหมือนกัน ในส่วนอาการคลื่นไส้และอาเจียนที่พบในระยะ 24-120 ชั่วโมงหลังการได้รับยาเคมีบำบัด ในการศึกษาครั้งนี้กลับพบผลลัพธ์ที่ดีกว่าโดยพบการเกิดอาการคลื่นไส้ชนิดล่าช้า ร้อยละ 8 และพบอาการอาเจียนชนิดล่าช้า ร้อยละ 4 ซึ่งประเด็นนี้อาจอธิบายได้จากการศึกษาครั้งนี้มียา Ondansetron อยู่ในสูตรยาด้านคลื่นไส้อาเจียนระยะล่าช้าในขณะที่การศึกษาข้างต้นไม่มียาดังกล่าว

เนื่องจากในประเทศไทยยากกลุ่ม NK-1 receptor antagonists : NK1-RAs ซึ่งเป็นยาที่ถูกแนะนำให้ใช้ในสูตรยาด้านอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามคำแนะนำในแนวทางของ NCCN เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่ต้องร่วมจ่ายค่ายาทาง Itimakin S และคณะ<sup>11</sup> จึงทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา Aprepitant ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NK1-RAs เปรียบเทียบกับการให้ยา Olanzapine ที่เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ซึ่งในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูง (สูตร AC หรือ Cisplatin) โดยประเมินผลในผู้ป่วย 3 กลุ่มคือ ได้แก่กลุ่มที่ได้รับ Aprepitant (D1 : 125 mg , D2-3 : 80 mg) กลุ่มที่ได้รับ Olanzapine ขนาด 5 mg (D1-4) และกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine 10 mg (D1-4) โดยผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มจะได้รับยา Ondansetron และ Dexamethasone IV ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (D1) และ Dexamethasone ชนิดรับประทาน (D2-4) พบว่าผลลัพธ์หลัก คือ ร้อยละผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะคลื่นไส้ใน 120 ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Aprepitant ไม่ต่างจากผู้ป่วยที่

ได้รับ Olanzapine โดยในกลุ่มที่ได้รับ Aprepitant พบร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine 10 mg พบร้อยละ 43.2 และกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine 5 mg พบร้อยละ 37 ตามลำดับ ( $p$ -value 0.24 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Aprepitant และกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine 10 mg และ  $p$ -value 0.87 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Aprepitant และกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine 5 mg) และในผลลัพธ์รองของการศึกษายังพบว่าความรุนแรงของภาวะคลื่นไส้ในกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine 10 mg ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ Aprepitant โดยการเกิดภาวะคลื่นไส้ที่ความรุนแรงระดับ 2 ในระยะ 24-120 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine 10 mg พบร้อยละ 8.7 และในกลุ่มที่ได้รับ Aprepitant พบร้อยละ 27.7 ( $p$ -value 0.02) ส่วนในภาพรวม (0-120 ชั่วโมง) ในกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine 10 mg พบร้อยละ 19.6 และในกลุ่มที่ได้รับ Aprepitant พบร้อยละ 40.4 ( $p$ -value 0.03) นอกจากนี้ยังพบว่าผลการป้องกันการอาเจียนโดยสมบูรณ์ (Complete response : CR) ของยาทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันเท่ากับร้อยละ 66, 68 และ 65.2 ตามลำดับ ( $p$ -value 0.83 และ 0.94 ตามลำดับ) ดังนั้นการพิจารณาการให้ Olanzapine ร่วมกับยา Ondansetron และ Dexamethasone ป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดความเสี่ยงสูงน่าจะถือว่ามีความเหมาะสมและสามารถใช้ทดแทนสูตรยาที่มี Aprepitant ได้

อย่างไรก็ตาม Clemons M และคณะ<sup>12</sup> ได้ทำการศึกษาระยะเปรียบเทียบผลของการเพิ่มยา Olanzapine ในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม NK1RAs ร่วมกับ 5-serotonin receptor antagonists (5HT3-RAs) และ Dexamethasone ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเทียบกับยาหลอก ติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC จำนวน 4 cycle การศึกษาพบการคลื่นไส้ที่มีนัยสำคัญหรือคลื่นไส้ระดับปานกลางขึ้นไปในช่วงวันที่ 0-5 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบร้อยละ 41.3 และในกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine พบร้อยละ 27.7 ( $p$ -value= 0.001) และพบว่าผลการเกิดอาการคลื่นไส้ใน Cycle แรกสูงกว่า Cycle อื่น ส่วนผลการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนโดยสมบูรณ์ (Complete cycle response : CR) คือ ไม่พบอาการคลื่นไส้-อาเจียน ไม่ต้องใช้ยาเพื่อรักษาอาการเพิ่มเติม ช่วงวันที่ 0-5 ในกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine มี CR สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 41.8 และร้อยละ 32.4 ตามลำดับ  $p$ -value= 0.03) และระยะเวลาของการเกิดอาการคลื่นไส้ในกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine สั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ได้รับ Olanzapine เกิดอาการ 10 ชั่วโมง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเกิดอาการ 23.5 ชั่วโมง ( $p$ -value< 0.001) และอีกการศึกษาของ Navari RM. และคณะ<sup>13</sup> ศึกษาประสิทธิผลของยา Olanzapine

ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้อาเคมีบำบัดที่ทำให้คลื่นไส้อาเจียนสูง 2 สูตรคือ Cisplatin หรือ AC เทียบกลุ่มที่ได้ Olanzapine ขนาด 10 mg กับยาหลอก โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับยา 3 ชนิดเหมือนกัน คือ กลุ่ม 5-HT3 RAs, Dexamethasone และกลุ่ม NK-1RAs กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Olanzapine มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้มากกว่ากลุ่มที่ได้อาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในช่วง 0-24 ชั่วโมง (ร้อยละ 73.8 และ 45.3;  $p$ -value<0.001) และ 25-120 ชั่วโมง (ร้อยละ 42.4 และ 25.4;  $p$ -value=0.001) และพบ CR ในกลุ่มที่ได้รับยา Olanzapine สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งช่วง 0-24 ชั่วโมง (CR ร้อยละ 85.7 และ 64.6;  $p$ -value<0.001) ช่วง 25-120 ชั่วโมง (CR ร้อยละ 66.9% และ 52.4;  $p$ -value=0.007) และภาพรวม 0-120 ชั่วโมง (CR ร้อยละ 63.6 และ 40.6;  $p$ -value<0.001) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการให้ยาต้านอาเจียน 4 กลไกการออกฤทธิ์ช่วยเพิ่มประสิทธิผลในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดความเสี่ยงสูง

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีแนวทางการรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในระดับนานาชาติเผยแพร่เป็นวงกว้าง แต่ยังคงพบการใช้ยาต้านอาเจียนที่ไม่ตรงตามคำแนะนำในแนวทางการรักษา Aapro M และคณะ<sup>15</sup> ได้ศึกษาผลของการให้ยาต้านอาเจียนตามแนวทางการรักษา Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดความเสี่ยงสูงและปานกลาง โดยศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาต้านอาเจียนตามแนวทางการรักษา (Guideline-consistent CINV prophylaxis; GCCP) และที่ไม่ตรงแนวทางการรักษา (Guideline-inconsistent CINV prophylaxis; GICP) ในช่วงปีค.ศ. 2009-2010 ทำการศึกษาใน 8 ประเทศในสหภาพยุโรป ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด เก็บข้อมูล CR คือไม่มีอาการอาเจียนและไม่มีการใช้ยาต้านอาเจียนเพิ่มในการรักษาอาการ ในช่วง 0-120 ชั่วโมง ผู้ป่วยกลุ่ม GCCP มี CR สูงกว่ากลุ่ม GICP ร้อยละ 9.2 (ร้อยละ 59.9 ในกลุ่ม GCCP และร้อยละ 50.7 ในกลุ่ม GICP ,  $p$ -value 0.008) จากการศึกษาที่ได้อ้างอิงเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าผลการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดกลุ่มความเสี่ยงสูงด้วยยาต้านอาเจียนตามคำแนะนำในแนวทางการรักษามีประสิทธิผลดีกว่าการให้ยาสูตรอื่นที่ไม่ได้เป็นไปตามคำแนะนำในแนวทางฯ และสรุปได้ว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มความเสี่ยงสูง จำเป็นต้องได้รับการยาต้านอาเจียนอย่างน้อย 3 กลไกการออกฤทธิ์ร่วมกัน ได้แก่ กลุ่ม 5-HT3 RAs Dexamethasone และ Olanzapine เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ดีกว่า ทั้งในช่วง 0-24, 24-120 และ 0-120 ชั่วโมง หลังได้รับยาเคมีบำบัด



แม้ว่าจะมีการปรับปรุงเกณฑ์การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ จากยาเคมีบำบัด CTCAE เป็น Version 5.0 แล้ว แต่งานวิจัยนี้ ทางผู้วิจัยยังคงเลือกใช้เกณฑ์การประเมินผลด้วยเกณฑ์ CTCAE Version 4.0 ซึ่งไม่เป็นปัจจุบัน เนื่องด้วยข้อจำกัดในการประเมินอาการด้วยตัวเองของผู้ป่วย เนื่องจากเกณฑ์ CTCAE Version 5.0 ในส่วนหัวข้อการประเมินความรุนแรงของการ อาเจียนความรุนแรงระดับ 2 นั้น นิยามกำหนดว่ามีข้อบ่งชี้ที่ผู้ป่วย ต้องได้รับการรักษาหรือการได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำโดย เป็นการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ซึ่งเป็นการยากที่ผู้ป่วยจะสามารถ ประเมินตนเองตามคำนิยามนี้ได้ หัวข้อการประเมินอาการ อาเจียนจึงใช้ CTCAE Version 4.0 ซึ่งมีข้อดีคือ สามารถทำการ ประเมินความรุนแรงได้จากจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีอาการอาเจียน ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าใจถึงระดับความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นได้ง่าย และสามารถเตรียมความพร้อมหากต้องเดินทางไปรับ การรักษาตัวที่โรงพยาบาลจากความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

ในการวิจัยครั้งนี้ดำเนินการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับยา เคมีบำบัดครั้งแรก ซึ่งควรมีการศึกษาวินิจฉัยติดตามผู้ป่วยในการ ให้ยาเคมีบำบัดรอบยาต่อไป เพื่อติดตามผลการป้องกันภาวะ คลื่นไส้ อาเจียน รวมถึงการเกิดภาวะ Anticipatory Nausea and Vomiting ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะคลื่นไส้ อาเจียนระดับ 2 ขึ้นไป อาจเกิดภาวะดังกล่าวได้จากความรู้สึกรบกวนกังวลต่อการ รับยาเคมีบำบัด

## สรุป

ผลลัพธ์จากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าการให้ยาด้าน อาเจียนตามคำแนะนำในแนวทางการรักษาของ NCCN ฉบับ 1. 2024 มีประสิทธิผลดีกว่าการใช้ยาสูตรอื่นนอกเหนือจาก คำแนะนำในแนวทางดังกล่าว ในการป้องกันการเกิดภาวะ คลื่นไส้และอาเจียนทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดล่าช้า ในผู้ป่วย มะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี Doxorubicin และ Cyclophosphamide ซึ่งถูกจัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูง (High emetic risk)

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณอย่างสูงสำหรับความร่วมมือช่วยเหลือ จากเภสัชกรประจำหน่วยเภสัชกรรมรังสีวิทยา กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ในการดำเนินสัมมนาและ เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาตั้งแต่เริ่มดำเนินการ จนเสร็จสมบูรณ์ คุณค่าและประโยชน์ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ คณะผู้จัดทำขอขอบคุณดีทั้งหลายให้แก่ ครู อาจารย์ และผู้ที่มี อุปการะคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำการศึกษาครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ.2565 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สถาบันมะเร็ง; 2567 [เข้าถึงเมื่อ 4 ต.ค.2567]. เข้าถึงได้จาก: [https://www.nci.go.th/th/cancer\\_record/download/Hosbased-2022-1.pdf](https://www.nci.go.th/th/cancer_record/download/Hosbased-2022-1.pdf)
2. ทักษิณ จันทร์สิงห์. 50 ปี กบยาต้านอาเจียนที่ใช้ในคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2562;15(1):1-20.
3. สุธาร จันทะวงศ์. การป้องกันภาวะคลื่นไส้ อาเจียนจากยา เคมีบำบัด. ศรีนครินทร์เวชสาร. 2562;34(1):115-26.
4. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Antiemesis (Version 1.2024). [cited 2024 Jan 16]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf)
5. Yeo W, Ngai NT, Yip CC, Mo FK, Yeo VA, Ko JW, et al. Risk Factors Associated with Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Women with Breast Cancer Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: Individual Patient-Based Analysis of Three Prospective Antiemetic Trials. Cancer Manag Res. 2024;16:283-97.
6. ทักษิณ จันทร์สิงห์, ปิยชาติ ไททยกุล, สุธีรา ประเสริฐทรัพย์, วรรณกุล เข้มมงคล. ผลการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน แบบเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาล สวรรค์ประชารักษ์. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการ สุขภาพ. 2557;4(1):52-9.
7. National Cancer Institute [Internet]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. [cited Jul 16]. Available from: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae\\_4.03\\_2010-06-14\\_quickreference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf)
8. Sukudom A. Comparison among 3 Antiemetics in Preventing Acute Vomit Symptom of Breast Cancer Patients Treated with FAC Regimen Chemotherapy in Chaiyaphum Hospital. Chaiyaphum medical journal. 2015;35:19-30.
9. G\*power [Internet]. Germany: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; c2023 [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>
10. Tienchaianada P, Nipondhkit W, Maneenil K, Sa-nguansai S, Payapwattanawong S, Laohavinij S,

- A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of combination olanzapine, ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving doxorubicin plus cyclophosphamide. *Ann Palliat Med.* 2019;8(4):372-80.
11. Itimakin S, Theeratrakul P, Laocharoenkiat A, Nimmannit A, Akewanlop C, Soparattanapaisarn N. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of aprepitant versus two dosages of olanzapine with ondansetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2020;28:5335-42.
  12. Clemons M, Dranitsaris G, Sienkiewicz M, Sehdev S, Ng T, Robinson A, et al. A randomized trial of individualized versus standard of care antiemetic therapy for breast cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *The Breast.* 2020;54:278-85.
  13. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2016; 375:134-42.
  14. Apro M, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli L, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol.* 2012;23(8):1986-92.