

การป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

สุธาร จันทวงค์

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting

Suthan Chanthawong

Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University 40002

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง และอาจนำไปสู่เกิดการแทรกซ้อนอื่นๆ ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดทำให้เกิดปัญหาการไม่ให้ความร่วมมือของผู้ป่วยในการรักษาโรคมะเร็งได้ สมาคมวิชาชีพหลายสถาบันที่เป็นที่ยอมรับในระดับนานาชาติ ได้เสนอแนะแนวทางการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดไว้ แต่ในทางปฏิบัติพบว่าภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดนั้นยังไม่สามารถป้องกันได้อย่างสมบูรณ์ จึงทำให้มีการพัฒนาแนวทางการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดอย่างต่อเนื่อง อันได้แก่ ปรับปรุงรูปแบบแผนการใช้ยาต้านอาเจียนร่วมกัน 4 ชนิด (quadruplet regimen) การนำยาต้านอาเจียนชนิดใหม่ๆ มาประยุกต์ใช้เพิ่มเติมในสูตรยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนมาตรฐานที่มีอยู่เดิม สำหรับการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดด้วยวิธีที่ไม่ใช่ยา ยังต้องการรายงานการศึกษาวิจัยรองรับประสิทธิผลและความปลอดภัยอีกจำนวนมาก เพื่อให้เกิดความมั่นใจสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติต่อไป

คำสำคัญ: ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด, corticosteroids, 5-HT₃ receptor antagonists, NK-1 receptor antagonist, olanzapine

“Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is a common adverse event. It affects the quality of life of cancerous patients and may lead to other complications. CINV can cause non-compliance issues in cancer treatment. Several organizations initiated recommendations for the prophylaxis of CINV. Nonetheless, a real clinical practice setting, CINV could not be completely preventable. This has led to the development of CINV prophylactic regimens, including the development of quadruplet regimen and addition of new antiemetic drugs to previous standards. The clinical studies of non-pharmacological therapy for CINV prevention are still in need to support the effectiveness and safety to ensure the confidence of the health care providers for the application in clinical practice.”

Keywords: Chemotherapy-induced nausea and vomiting, corticosteroids, 5-HT₃ receptor antagonists, NK-1 receptor antagonist, olanzapine

สรินกรินทร์เวชสาร 2562; 34(1): 115-126. ● Srinagarind Med J 2019; 34(1): 115-126.

บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดเป็นวิธีการรักษารูปแบบหนึ่งที่มีประสิทธิภาพสูง แต่ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดอาจไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดได้ ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy induced nausea and vomit; CINV) เป็นหนึ่งในอาการ

ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยและส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างยิ่ง ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 จะอาเจียนภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่ก่อให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนระดับสูง (highly emetogenic chemotherapy; HEC) และร้อยละ 30 ของผู้ป่วยเหล่านั้นยังคงอาเจียนแม้ว่าจะได้รับยาป้องกันอย่างเหมาะสมแล้วก็ตาม¹ ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดส่งผลให้

เกิดการเสียสมดุลน้ำและเกลือแร่ (Fluid and electrolyte imbalances) เบื่ออาหาร (anorexia) ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) และอาจเกิดภาวะหลอดอาหารฉีกขาด (esophagus tear) ได้ ทั้งหมดนี้อาจนำไปสู่ปัญหาการไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาในอนาคต ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด สามารถแบ่งได้หลายระดับโดยแต่ละระดับจะมีสาเหตุและวิธีการป้องกันที่แตกต่างกัน ดังนั้นความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับแนวทางการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด จึงสำคัญต่อบุคลากรทางการแพทย์^{1,2} ในบทความนี้ ผู้เขียนได้ทบทวนการแบ่งประเภทของภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด พยาธิสรีรวิทยาของภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด แนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดตามแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน ข้อมูลของยาที่ใช้ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด รวมถึงบทบาทของบุคลากรทางการแพทย์กับการใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็ง

ประเภทของภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการยาเคมีบำบัด

ประเภทของภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการยาเคมีบำบัดสามารถแบ่งได้เป็น 5 ประเภท¹ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ประเภทของภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดและคำนิยาม¹

ประเภท	คำนิยาม
ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบเฉียบพลัน (acute CINV)	เกิดขึ้นภายในไม่กี่นาทีหรือหลายชั่วโมง (ภายใน 24 ชั่วโมงแรก) หลังได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งสามารถเกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่มที่มีระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลางและสูงได้ เช่น cisplatin carboplatin doxorubicin cyclophosphamide ifosfamide (ขนาดสูง) irinotecan oxaliplatin เป็นต้น
ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบล่าช้า (delayed CINV)	เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดผ่าน 24 ชั่วโมงไปแล้ว ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin carboplatin doxorubicin และ cyclophosphamide โดยอาการอาจคงอยู่ได้ถึง 5-7 วัน
ภาวะคลื่นไส้อาเจียนก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด (anticipatory CINV)	เกิดขึ้นก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งเกิดจากประสบการณ์ของผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (ส่วนใหญ่เกิดหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาแล้ว 3-4 cycles) หรือไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดแต่ผู้ป่วยคาดการณ์หรือวิตกกังวลว่าจะได้รับยาเคมีบำบัด จนทำให้เกิด CINV ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดในรอบถัดมา
ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว (Breakthrough CINV)	เกิดขึ้นแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนอย่างเหมาะสมแล้ว ภาวะคลื่นไส้อาเจียนประเภทนี้ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน เช่น เพิ่มการรักษาด้วยยาต้านอาเจียนที่มีกลไกแตกต่างกัน เป็นต้น
ภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่ดื้อต่อยาต้านอาเจียน (Refractory CINV)	เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาภาวะ breakthrough CINV ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนคล้ายกับ breakthrough CINV เช่น เพิ่มการรักษาด้วยยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่มีกลไกแตกต่างกัน (ที่ยังไม่ถูกเลือกใช้) รักษาด้วยยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนชนิดเดิมแต่มีขนาดที่สูงขึ้น เป็นต้น

CINV; chemotherapy-induced nausea and vomiting

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด สามารถเกิดขึ้นได้ 2 ลักษณะ คือ ชนิดเฉียบพลัน (acute CINV) และ ชนิดล่าช้า (delayed CINV) กลไกการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนชนิดเฉียบพลัน เกิดจากการกระตุ้นผ่าน vagal afferent fiber ในทางเดินอาหาร (peripheral pathway) เมื่อบริหารยาเคมีบำบัดเข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วยมะเร็ง ยาเคมีบำบัดจะมีผลทำลาย enterochromaffin cells ในเยื่อบุทางเดินอาหาร เกิดการปลดปล่อยสารสื่อประสาท serotonin จากนั้นจะจับกับตัวรับของสารสื่อประสาทดังกล่าวใน vagus nerve และส่งกระแสประสาทไปยัง chemoreceptor trigger zone (CTZ) ที่ area postrema บริเวณ 4th ventricle และส่งต่อไปยังศูนย์ควบคุมการอาเจียน (vomiting center) ที่สมองส่วน medulla และเกิดผลต่อเนื่องไปยังส่วนอื่นๆ อันได้แก่ ศูนย์ควบคุมการหลั่งน้ำลาย (salivation center) กล้ามเนื้อหน้าท้อง (abdominal muscles) ศูนย์ควบคุมการหายใจ (respiratory center) และเส้นประสาทสมอง (cranial nerves) ผลสุดท้ายจากการกระตุ้นผ่านวิถีต่าง ๆ จะนำไปสู่การเกิด acute CINV ได้ ส่วนกลไกการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนชนิดล่าช้า เกิดจากการกระตุ้นผ่าน CTZ โดยตรง (central pathway) ทำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาท

substance P (SP) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทในกลุ่ม neurokinin-1 (NK-1) ไปจับกับตัวรับ NK-1 ใน CTZ ซึ่งสารสื่อประสาท dopamine acetylcholine และ histamine ก็สามารถจับกับตัวรับใน CTZ ได้เช่นกัน หลังจากนั้นจะเกิดการส่งกระแสประสาทไปยัง vomiting center ส่งผลให้เกิด delayed CINV ได้ในที่สุด ทั้งนี้สารสื่อประสาท NK-1 สามารถทำให้เกิด acute CINV ผ่าน central pathway ได้ด้วย¹⁻⁴ การใช้ยาสำหรับป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียน จึงจำเป็นต้องใช้ยาพร้อมกันหลายชนิดที่มีกลไกการยับยั้งในหลายวิถี เพื่อให้สามารถป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิด CINV แบ่งได้เป็น 2 ปัจจัยหลัก ดังนี้ (1) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัด เช่น ระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (emetogenicity of chemotherapeutic agents) แบบแผนการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy dosage regimen) และ วิธีการบริหารยาเคมีบำบัด (chemotherapy route of administration) ซึ่งเป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่าระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เป็นปัจจัยที่มีผลมากที่สุดต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน โดยแนวทางเวชปฏิบัติ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines ฉบับปี ค.ศ. 2018 (version 3)¹ ได้จำแนกระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่บริหารทางหลอดเลือดดำและยารักษาโรคมะเร็งรูปแบบรับประทานเมื่อไม่ได้รับยาป้องกันการอาเจียน ซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ระดับสูง ปานกลาง ต่ำ และ เล็กน้อย (ตารางที่ 2) แต่เดิมยาเคมีบำบัดที่มีใช้ในเวชปฏิบัติส่วนใหญ่เป็นรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ปัจจุบันเริ่มมีการพัฒนายาเคมีบำบัดชนิดรับประทานเพิ่มมากขึ้น NCCN guidelines ฉบับปี ค.ศ. 2018 จึงเพิ่มเติมข้อมูลระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยารักษาโรคมะเร็งรูปแบบรับประทาน เพื่อให้บุคลากรทางแพทย์สามารถวางแผนการให้ยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และ (2) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสภาวะของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศหญิง ประวัติการดื่มสุรา เคยมีประวัติเมารถหรือเมาเรือ เคยมีประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เคยมีประวัติคลื่นไส้อาเจียนในระหว่างตั้งครรภ์¹ บุคลากรทางแพทย์จำเป็นต้องพิจารณาทั้งสองปัจจัยหลักร่วมกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อให้สามารถวางแผนการให้ยาป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนได้อย่างเหมาะสม

แนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดตามแนวทางเวชปฏิบัติ

ในเวชปฏิบัติมีสมาคมวิชาชีพที่เป็นที่ยอมรับระดับนานาชาติ เช่น American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁵ Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)⁶ และ NCCN¹ ได้พัฒนาแนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดผ่านการอ้างอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อให้เกิดความกระชับของเนื้อหาผู้นิพนธ์จะขอกล่าวถึงแนวทางเวชปฏิบัติของ NCCN ฉบับ ค.ศ. 2018 (version 3)¹ เป็นหลัก เนื่องจากมีความทันสมัยและมีการนำมาประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลาย รวมถึง MASCC และ ASCO ได้ระบุแนวทางการให้ยาป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกันกับ NCCN ซึ่งได้แนะนำสูตรยามาตรฐานที่ใช้เป็นหลักสำหรับการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนโดยแบ่งระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ยาในกลุ่ม corticosteroids (CS) 5-HT₃ receptor antagonists (5HT₃ RAs) NK-1 receptor antagonists (NK RAs) และยา olanzapine เป็นต้น NCCN ฉบับ ค.ศ. 2018¹ ได้แนะนำสูตรยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐาน (ตารางที่ 3) เพื่อเป็นแนวทางสำหรับบุคลากรทางการแพทย์นำมาประยุกต์ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำที่มีระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดระดับปานกลางและระดับสูง สูตรที่แนะนำคือให้ยาในกลุ่ม 5HT₃ RAs และ corticosteroids เป็นยาหลัก ร่วมกับ NK RAs หรือ olanzapine (การได้รับยาด้านอาเจียนร่วมกัน 3 ชนิด เรียกว่า triplet regimen) ในวันแรกของการให้ยาเคมีบำบัด (ระยะเฉียบพลัน หรือ acute phase) ส่วนในวันที่ 2 และ 3 และ 4 (ระยะล่าช้า หรือ delayed phase) อาจจะพิจารณาไม่ใช้ 5HT₃ RAs (ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร HEC) เนื่องจากเมื่อเวลาผ่านไป serotonin มีบทบาทน้อยในการทำให้เกิด delayed CINV ส่วนการใช้ยา dexamethasone สำหรับสูตร doublet regimen (5HT₃ RAs ร่วมกับ corticosteroids) แนะนำให้ใช้ในขนาด 20 mg แต่หากใช้ร่วมกับ NK RAs (เช่น aprepitant fosaprepitant netupitant fosnetupitant ยกเว้น rolapitant) จะต้องพิจารณาปรับลดขนาดยา dexamethasone เป็น 12 mg เนื่องจาก NK RAs มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inhibitors เมื่อใช้ร่วมกันจะส่งผลให้ระดับยา dexamethasone ในเลือดสูงขึ้นเป็น 2 เท่า อาจนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม corticosteroids เพิ่มมากขึ้นได้⁶ ใน ASCO⁵ และ NCCN ฉบับ ค.ศ. 2018¹ ได้แนะนำการใช้ยา 5HT₃ RAs corticosteroids NK RAs ร่วมกับ olanzapine (การได้รับยาด้านอาเจียนร่วมกัน 4 ชนิด เรียกว่า quadruplet regimen) ซึ่งพัฒนามาจากการศึกษาของ

ตารางที่ 2 ระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่บริหารทางหลอดเลือดดำและยารักษาโรคมะเร็งรูปแบบรับประทานตามความถี่ของการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน¹

ระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน*	คำอธิบายและตัวอย่างยา
ยาเคมีบำบัดที่บริหารทางหลอดเลือดดำ	
ระดับสูง (high emetogenic chemotherapy; HEC)	ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน เช่น cisplatin, carboplatin (AUC \geq 4) cyclophosphamide $>$ 1500 mg/m ² dacarbazine doxorubicin \geq 60 mg/m ² ifosfamide \geq 2g/m ² per dose anthracycline and cyclophosphamide เป็นต้น
ระดับปานกลาง (moderate emetogenic chemotherapy; MEC)	ผู้ป่วยร้อยละ 31-90 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน เช่น azacitidine busulfan carboplatin (AUC $<$ 4) cyclophosphamide \leq 1500 mg/m ² cytarabine $>$ 200 mg/m ² irinotetan oxaliplatin temozolomide เป็นต้น
ระดับต่ำ (low emetogenic chemotherapy; LEC)	ผู้ป่วยร้อยละ 10-30 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน เช่น atezolizumab cabazitaxel docetaxel doxorubicin (liposomal) eribulin etoposide 5-fluorouracil (5-FU) gemcitabine ixabepilone methotrexate $>$ 50 mg/m ² - $<$ 250 mg/m ² mitomycin mitoxantrone paclitaxel paclitaxel-albumin pemetrexed และ topotecan เป็นต้น
ระดับเล็กน้อย (minimal emetogenic chemotherapy; mini-EC)	ผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน เช่น asparaginase bleomycin cetuximab decitabine ipilimumab nivolumab panitumumab pembrolizumab pertuzumab rituximab temsirolimus trastuzumab vinblastine vincristine และ vinorelbine เป็นต้น
ยารักษาโรคมะเร็งรูปแบบรับประทาน	
ระดับปานกลางถึงสูง (moderate to high emetogenic risk)	ผู้ป่วยตั้งแต่ร้อยละ 30 ขึ้นไป ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน เช่น busulfan (\geq 4 mg/d) ceritinib crizotinib cyclophosphamide (\geq 100 mg/m ² /d) estramustine etoposide lenvatinib mitotane niraparib olaparib panobinostat procabazine และ temozolomide (\geq 75 mg/m ² /d) เป็นต้น
ระดับเล็กน้อยถึงต่ำ (minimal to low emetogenic risk)	ผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 30 ที่ได้รับยากลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน เช่น abemaciclib afatinib alectinib axitinib bexarotene brigatinib bosutinib busulfan ($<$ 4 mg/d) cabozantinib capecitabine chlorambucil cyclophosphamide ($<$ 100 mg/m ² /d) dasatinib dabrafenib erlotinib everolimus fludarabine gefitinib hydroxyurea ibrutinib imatinib ixazomib lapatinib lenalidomide melphalan mercaptopurine methotrexate nilotinib neratinib osimertinib palbociclib pazopanib pomalidomide ponatinib regorafenib ribociclib sonidegib sorafenib sunitinib temozolomide ($<$ 75 mg/m ² /d) thalidomide thioguanine topotecan trametinib tretinoin vandetanib vemurafenib venetoclax vismodegib และ vorinostat เป็นต้น

* เป็นอุบัติการณ์ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านอาเจียนเพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด AUC; Area under the curve

Navari และคณะ⁷ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มี cisplatin หรือ anthracyclines plus cyclophosphamide (AC regimen) ซึ่งจัดเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่มีระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดระดับสูง แนะนำให้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถป้องกัน

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาด้านอาเจียนสูตรที่มียา olanzapine หรือ NK₁ RAs ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า (previous chemotherapy cycle) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคมะเร็งรูปแบบรับประทานที่มีระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดระดับปานกลาง

ถึงสูง สูตรที่แนะนำคือให้ยากลุ่ม 5HT₃ RAs เป็นยาหลัก ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาการรักษาโรคมะเร็งรูปแบบรับประทานที่มีระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดระดับเล็กน้อยถึงต่ำ แนะนำให้ยาต้านการอาเจียนตามความจำเป็น (as needed) เท่านั้น (ตารางที่ 4)¹

แนวทางการรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว ผู้ป่วยมะเร็งบางส่วนยังเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้ว ทั่วๆไปองค์กรวิชาชีพหลายสถาบันได้มีการพัฒนาแนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดอย่างต่อเนื่อง จากการศึกษาของ Gilmore และคณะ พบว่ามีเพียงผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ

ตารางที่ 3 แบบแผนยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ที่แนะนำโดย National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines version 3. 2018¹

ระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน	แบบแผนยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่แนะนำ	
ระดับสูง	วันที่ 1 (Acute phase)	วันที่ 2 3 4 (Delayed phase)
	แบบแผน A: NK ₁ RAs* ร่วมกับ 5HT ₃ RAs ^x ร่วมกับ dexamethasone [†]	แบบแผน A: Aprepitant 80mg PO on days 2 3 [‡] ร่วมกับ dexamethasone on days 2 3 4 [‡]
	แบบแผน B: OLN [#] ร่วมกับ palonosetron IV ร่วมกับ dexamethasone [†]	แบบแผน B: OLN [#] on days 2 3 4
	แบบแผน C: OLN [#] ร่วมกับ NK ₁ RAs* ร่วมกับ 5HT ₃ RAs ร่วมกับ dexamethasone [†]	แบบแผน C: OLN [#] on days 2 3 4 ร่วมกับ Aprepitant 80mg PO on days 2 3 [‡] ร่วมกับ dexamethasone on days 2 3 4 [‡]
ระดับปานกลาง	วันที่ 1 (Acute phase)	วันที่ 2 3 (Delayed phase)
	แบบแผน D: 5HT ₃ RAs ^x ร่วมกับ dexamethasone [†]	แบบแผน D: dexamethasone on days 2 3 [‡] or 5HT ₃ RAs on days 2 3 ^x
	แบบแผน E: OLN [#] ร่วมกับ palonosetron IV ร่วมกับ dexamethasone [†]	แบบแผน E: OLN [#] on days 2 3
	แบบแผน F: NK ₁ RAs* ร่วมกับ 5HT ₃ RAs ร่วมกับ dexamethasone [†]	แบบแผน F: Aprepitant 80mg PO on days 2 3 [‡] and/or dexamethasone on days 2 3 [‡]
ระดับต่ำ	ให้บริหารยาต่อไปนี้ (ตามความเหมาะสม) ก่อนให้ยาเคมีบำบัด (ในแต่ละวัน): Dexamethasone หรือ metoclopramide หรือ prochlorperazine หรือ 5HT ₃ RAs	
ระดับเล็กน้อย	อาจไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านการอาเจียนสำหรับป้องกัน	

5HT₃ RAs; 5-serotonin receptor antagonists, NK₁ RAs; neurokinin-1 receptor antagonists, OLN; olanzapine
 * NK₁ RAs ที่แนะนำ ได้แก่ fosaprepitant (150 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว) netupitant/palonosetron (300 mg/0.5 mg รับประทาน ครั้งเดียว) fosnetupitant/palonosetron (235mg/0.25 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว) หรือ rolapitant (180 mg รับประทานครั้งเดียว) ให้เพียงวันที่ 1
[†] Aprepitant รูปแบบรับประทานจะให้วันที่ 1 2 และ 3 คือ 125 mg - 80 mg - 80 mg
[‡] Dexamethasone 12 mg รับประทาน หรือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว
[§] Dexamethasone 8 mg รับประทาน หรือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว
[#] ให้ขนาด 10 mg รูปแบบรับประทาน วันที่ 1 2 3 และ 4 พิจารณาให้ขนาด 5 mg ในผู้ป่วยสูงวัย หรือ มีภาวะง่วงซึม
^x ไม่ต้องให้ยาเพิ่มเติมหากผู้ป่วยได้รับ palonosetron หรือ granisetron extended release injection หรือ granisetron transdermal patch ในวันแรกของการได้รับยาเคมีบำบัด
^y 5HT₃ RAs สำหรับ HEC ที่แนะนำ ได้แก่ ondansetron (16-24 mg รับประทาน หรือ 8-16 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว) palonosetron (0.5 mg รับประทาน หรือ 0.25 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว) dolasetron (100 mg รับประทาน ครั้งเดียว) granisetron (2 mg รับประทาน หรือ 10 mg ฉีดเข้าได้ ผิวน้ำ หรือ 0.01mg/kg [max 1 mg] ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว หรือ 3.1 mg/24-hour transdermal patch แปะผิวน้ำอย่างน้อย 24-28 ชั่วโมงก่อนให้ยาเคมีบำบัด)

ตารางที่ 4 แบบแผนยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาต้านมะเร็งรูปแบบรับประทาน ที่แนะนำโดย National Comprehensive Cancer Network guidelines version 3.2018¹

ระดับความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน	แบบแผนยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่แนะนำ
ระดับปานกลางถึงสูง	ให้บริหารยาต่อไปนี้ (ตามความเหมาะสม) ก่อนให้ยาต้านมะเร็งในแต่ละวัน: 5HT ₃ RA ^x เช่น ondansetron dolasetron หรือ granisetron หมายเหตุ: อาจเพิ่มเติมการรักษาด้วยยา lorazepam (0.5-2 mg รับประทานหรือให้ทางหลอดเลือดดำหรืออมใต้ลิ้น แบบ prn) ตามความเหมาะสม อาจเพิ่มเติมการรักษาด้วยยากลุ่ม H ₂ blockers หรือ proton pump inhibitors ตามความเหมาะสม
ระดับเล็กน้อยถึงต่ำ	อาจไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านการอาเจียนสำหรับป้องกัน ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียน อาจพิจารณาให้การรักษาเช่นเดียวกันกับผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลางถึงสูง

5HT₃ RAs; 5-serotonin receptor antagonists, PRN; as needed

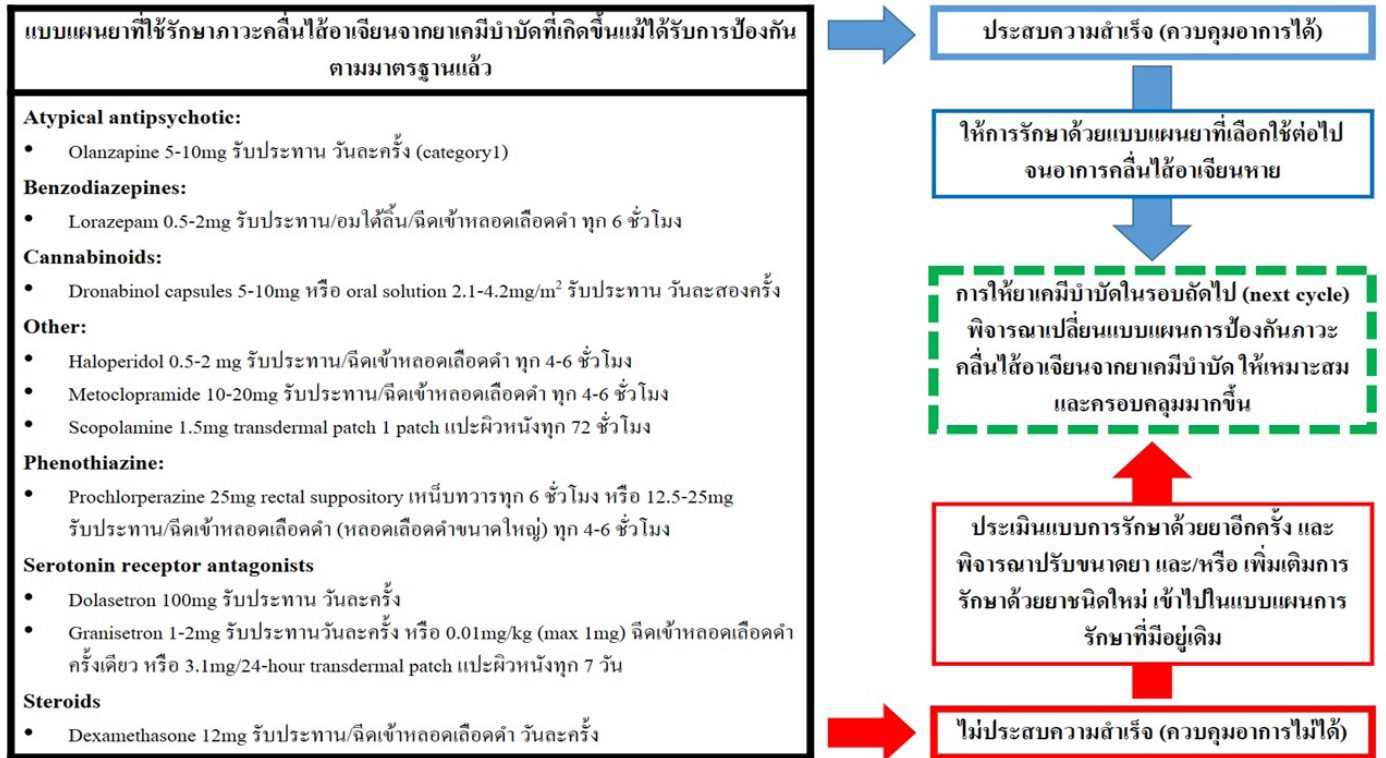
^x 5HT₃ RAs สำหรับ HEC ที่แนะนำ ได้แก่ ondansetron (8-16mg รับประทาน ครั้งเดียว) dolasetron (100mg รับประทานครั้งเดียว) granisetron (1-2 mg รับประทาน หรือ 3.1 mg/24-hour transdermal patch แปะผิวหนังทุก 7 วัน)

ละ 53.4 เท่านั้นที่สามารถป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดได้ ซึ่งยังต่ำกว่าประสิทธิผลที่คาดการณ์ไว้ เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัดและปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับสถานะของผู้ป่วยที่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยมะเร็งแต่ละราย รวมไปถึงขีดจำกัดของสถานพยาบาลในการประยุกต์ใช้ยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนตามแนวทางการรักษาขององค์กรวิชาชีพสถาบันต่างๆ เนื่องจากความสามารถในการเข้าถึงยาต้านอาเจียน โดยเฉพาะยากลุ่มใหม่ของผู้ป่วยมะเร็งในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน⁸ ดังนั้นก่อนที่จะพิจารณาปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านอาเจียน บุคลากรทางการแพทย์ควรพิจารณาถึงสาเหตุอื่นๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิด breakthrough CINV ได้แก่ สาเหตุจากยาบางชนิด เช่น opioids erythromycin digoxin iron products และ tetracycline สาเหตุจากภาวะโรค เช่น มะเร็งแพร่กระจายไปที่สมอง (brain metastasis) ทางเดินอาหารอุดตัน (gastrointestinal obstruction) ภาวะแคลเซียมสูงในเลือด (hypercalcemia) เป็นต้น รวมถึงทบทวนสูตรและขนาดยาต้านอาเจียนที่ผู้ป่วยได้รับว่ามีความถูกต้องเหมาะสมหรือไม่ หากมีความเหมาะสมแล้ว จึงควรพิจารณาปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านอาเจียน หรือเพิ่มการรักษาด้วยรายการยาชนิดอื่นๆ NCCN แนะนำให้รักษาด้วยการเพิ่มยาชนิดใหม่ที่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับ (ในสูตรยาป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดมาตรฐาน) สำหรับการรักษาภาวะ breakthrough CINV (รูปที่ 1) เช่น lorazepam alprazolam olanzapine prochlorperazine haloperidol high-dose intravenous metoclopramide โดยพิจารณาบริหารยาผ่านหลอดเลือดดำ ขึ้นใต้ผิวหนัง ผิวน้ำ

(แผ่นแปะ) หรือ เหน็บช่องทวาร ไม่แนะนำให้ใช้รูปแบบรับประทาน เพราะผู้ป่วยอาจจะยังมีอาการคลื่นไส้อย่างต่อเนื่องอยู่เดิม ทำให้ไม่สามารถรับประทานยาได้¹

ข้อมูลของยาที่ใช้ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

5-HT₃ receptor antagonists: ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ serotonin จึงมีบทบาทสำคัญในการป้องกัน acute CINV ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ dolasetron granisetron ondansetron และ palonosetron ปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบผลิตภัณฑ์ของยากลุ่ม 5-HT₃ receptor antagonists ให้มีความหลากหลายมากขึ้น เช่น รูปแบบรับประทาน (tablets disintegrating tablets solution และ dissolving film) รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (premixed solutions vials และ extended-release solution) และ แผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patch) ช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสมมากขึ้น อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม 5HT₃ RAs ได้แก่ ความล้า (fatigue) ความรู้สึกไม่สบาย (malaise) ภาวะท้องผูก (constipation) ภาวะท้องร่วง (diarrhea) และ ปวดท้อง (abdominal pain) เป็นต้น ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่อาจมีความรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต ได้แก่ กลุ่มอาการระยะควิทียาว (QT prolongation)⁹ ด้วยเหตุนี้ปัจจุบันจึงมีการกำหนดขนาดยาสูงสุดของยา ondansetron ที่ให้ทางหลอดเลือดดำไม่เกิน 16 mg เตรียมผสมในสารละลายที่เหมาะสม (เช่น ใน normal saline 50-100



รูปที่ 1 แบบแผนยารักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นแม้ได้รับการป้องกันตามมาตรฐานแล้วที่แนะนำโดย National Comprehensive Cancer Network guidelines version 3.2018¹

ml) บริหารยาด้วยการหยดยาอย่างต่อเนื่องเข้าหลอดเลือดดำนานอย่างน้อย 15 นาที และในผู้ป่วยที่มีประวัติของความผิดปกติของหัวใจให้ได้รับการเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ด้วยการตรวจติดตามระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography; ECG) เป็นต้น นอกจากนี้ควรติดตามการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา 5HT₃ RAs กับยา กลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) และ tricyclic antidepressants (TCAs) ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดภาวะ “serotonin syndrome” ได้ อาการแสดงที่สำคัญ 3 ประการ ได้แก่ ประการที่ 1 ระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic dysfunction) เช่น ความดันโลหิตสูง (hypertension) เหงื่อแตก (sweating) อัตราหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) มีไข้สูง (hyperthermia) รูม่านตาขยาย (mydriasis) และ อาการหนาวสั่น (shivering) ประการที่ 2 การเร้ากล้ามเนื้อเนื้อร่วมประสาท (neuromuscular excitation) เช่น ภาวะกล้ามเนื้อกระตุกเร็ว (myoclonus) การตอบสนองไวกว่าปกติ (hyperreflexia) สภาพกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscle rigidity) ภาวะกล้ามเนื้อเสียสหการ (ataxia) อาการสั่น (tremor) และภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (hypertonia) และ ประการที่ 3 มีความเปลี่ยนแปลงของสติสัมปชัญญะ (altered mental status) เช่น สับสน (confusion) ภาวะจิตใจไม่สงบ (agitation) ปวดศีรษะ (headache) นอนไม่

หลับ (insomnia) ความกระสับกระส่าย (restlessness) และ ภาวะทำงานมากเกินไป (hyperactivity) เป็นต้น¹⁰

NK-1 receptor antagonists: ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ NK-1 จึงมีบทบาทสำคัญในการป้องกันทั้ง acute CINV และ delayed CINV ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ aprepitant fosaprepitant และ rolapitant โดย aprepitant เป็นยาในรูปแบบรับประทานที่มีคุณสมบัติดูดซึมผ่านตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) การบริหารยาต้องให้วันละครั้งติดต่อกันสามวัน ในขณะที่ยา foaprepitant ซึ่งเป็นบรรพเภสัช (prodrug) ของยา aprepitant มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า สามารถบริหารยาทางหลอดเลือดดำเพียงหนึ่งครั้งได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NK₁ RAs ร่วมกับ dexamethasone ต้องได้รับการปรับลดขนาดยา dexamethasone จาก 20 mg เป็น 12 mg ในวันที่ 1 และ ปรับลดขนาดยาจาก 8 mg twice daily เป็น 8 mg once daily ในวันที่ 2 และ 3 เนื่องจากยาในกลุ่ม NK₁ RAs มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 อาจส่งผลให้ระดับยา dexamethasone ในเลือดสูงขึ้นจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้¹¹ อย่างไรก็ตามภายหลังจากมีการพัฒนายา rolapitant ซึ่งเป็นยาใหม่เพื่อนำมาใช้ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด โดยยา rolapitant ไม่มีผลรบกวนการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้ควบคู่กับยา dexamethasone อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม NK₁ RAs ได้แก่ diarrhea fatigue

และ ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ต่ำลง (neutropenia)^{1,6,12,13}

Olanzapine: ยา olanzapine เป็นยารักษาโรคจิตเวช ที่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับของสารสื่อประสาทหลายชนิด เช่น dopamine (D₁ D₂ D₃ D₄) serotonergic (5-HT_{2A} 5-HT_{2C} 5-HT₃ 5-HT₆) adrenergic (alpha₁) histamine (H₁) และ muscarinic (M₁ M₂ M₃ M₄) ซึ่งเกี่ยวข้องกับทั้ง acute CINV และ delayed CINV NCCN แนะนำให้ใช้ olanzapine สำหรับ ป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดตั้งแต่ปี ค.ศ. 2014 มีรายงานวิจัยหลายฉบับแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา olanzapine ในเวชปฏิบัติมีคำแนะนำการใช้ยา olanzapine ร่วมกับ 5HT₃RA และ corticosteroids สำหรับป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ชนิด MEC และ HEC^{1,5,6} อาการไม่พึงประสงค์ของยา olanzapine ที่ควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด คือ QT prolongation ในกรณีที่ใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ ที่มีผลนี้ร่วมกัน และควรระมัดระวังการใช้ยา olanzapine ร่วมกับ metoclopramide หรือ phenothiazine เพราะอาจส่งผลทำให้เกิด extrapyramidal side effects (EPS) และการระงับเกินขีด (excessive sedation) ได้ ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง (CNS depression) ความดันเลือดตกเมื่อยืนขึ้น (orthostatic hypotension) และมีความเสี่ยงต่อการเกิดพลัดตกหกล้ม (risk of fall) อาจพิจารณาให้ยา olanzapine ในขนาด 5 mg ได้ เนื่องจากมีรายงานการศึกษาแสดงให้เห็นว่า olanzapine ขนาด 5 mg มีประสิทธิผลป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดและมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทลดลง^{7,14}

Dexamethasone: ยา dexamethasone เป็นยามาตรฐานที่มีประสิทธิผลในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เมื่อใช้ควบคู่กับยาชนิดอื่นๆ จะเพิ่มประสิทธิผลมากขึ้น กลไกการออกฤทธิ์ป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดยังไม่ชัดเจน แต่เชื่อว่ายา dexamethasone สามารถยับยั้งตัวรับ glucocorticoid ในสมองส่วน medulla และมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandins ในสมองส่วน cortex ด้วย อาการไม่พึงประสงค์ของยา dexamethasone ที่ควรเฝ้าระวัง ได้แก่ insomnia ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) มีปัญหาในการย่อยอาหาร (indigestion) agitation และ เพิ่มความอยากอาหาร (increased appetite) เป็นต้น¹⁵

Dopamine receptor antagonists: ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ dopamine (D₂) ที่ CTZ ตัวอย่างยาในกลุ่ม Dopamine receptor antagonists ได้แก่ metoclopramide promethazine และ prochlorperazine ซึ่งยาในกลุ่มนี้มักถูกสงวนไว้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มี breakthrough CINV

เนื่องจากมีประสิทธิผลดีแต่มีผลทำให้เกิด EPS ได้ค่อนข้างบ่อย เช่น อาการนั่งไม่ติดที่ (akathisia) ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonia) การเคลื่อนไหวแบบบิดไปมาหรือเคลื่อนไหวซ้ำๆ ในรูปแบบเดิมของกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้าส่วนบน ปาก แขน ขา หรือลำตัว (tardive dyskinesia) รวมถึงการเกิด drug-induced parkinsonism เช่น tremor อาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) และ การเคลื่อนไหวคล้ายฟันเฟือง (cogwheel rigidity)¹⁶ สำหรับยา promethazine เป็นยาที่ต้องทำละลายด้วยสารน้ำที่เหมาะสม (เช่น sodium chloride 0.45% sodium chloride 0.9% หรือ dextrose 5% solution เป็นต้น) และต้องเฝ้าระวังการเกิดภาวะรั่วจากหลอดเลือด (extravasation) ในระหว่างบริหารยาทุกครั้ง¹⁷

Cannabinoids: ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ cannabinoids (CB₁ และ CB₂) ในระบบประสาทส่วนกลาง ตัวอย่างยาในกลุ่ม cannabinoids ได้แก่ dronabinol และ nabilone ซึ่งมีการนำมาใช้ในการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดตั้งแต่ ค.ศ.1980 เป็นต้นมา แต่ยาในกลุ่มนี้ถูกสงวนไว้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มี refractory CINV^{1,5,6} เนื่องจากมีประสิทธิผลดีแต่มีอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมาก รวมถึงอาจนำไปสู่การติดยา (addiction) ได้¹⁸ อย่างไรก็ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ในการใช้ยาในกลุ่มนี้ในเวชปฏิบัติยังมีน้อย ผู้วิจัยยังต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม

การป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดด้วยวิธีที่ไม่ใช่ยา

การป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดด้วยวิธีที่ไม่ใช่ยา (nonpharmacologic therapy) ที่มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเพื่อใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ การฝังเข็ม (acupuncture)¹⁹ การนวดแบบกดจุด (acupressure)¹⁹ จิง (ginger)^{20,21} ซึ่งมีข้อมูลรายละเอียดดังต่อไปนี้

จิง (Zingiber officinale): เป็นสมุนไพรที่มีสรรพคุณในการป้องกันภาวะอาเจียนและคลื่นไส้จากยาเคมีบำบัดได้ดี (เด่นในด้านป้องกันการเกิดภาวะอาเจียนมากกว่าคลื่นไส้) มีรายงานการศึกษา 6 การศึกษา (randomized-controlled trials; RCTs) เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของจิงและยาหลอก (placebo) Ryan และคณะ²² พบว่าจิงป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้จากยาเคมีบำบัดในระยะเฉียบพลันได้ดีกว่ายาหลอก (p=0.003) ขนาดของจิงที่ใช้แล้วให้ผลในการป้องกันได้ดี คือ 0.5-1 กรัม ต่อวันโดยให้ผู้ป่วยรับประทานล่วงหน้าก่อนให้ยาเคมีบำบัด 3 วัน และรับประทานต่ออีก 4 วัน หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด (รวมทั้งสิ้นเป็นระยะเวลา 7 วัน) Pillai และคณะ²³ พบว่าผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งกระดูก (bone sarcoma) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา cisplatin ร่วมกับ

doxorubicin เมื่อให้ขิงร่วมกับ ondansetron และ dexamethasone สามารถป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้ (ร้อยละ 93.9 vs. ร้อยละ 55.6, $p=0.003$) และอาเจียน (ร้อยละ 76.7 vs. ร้อยละ 33.3, $p=0.002$) จากยาเคมีบำบัดในระยะเฉียบพลันได้ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งในระยะล่าช้าก็ให้ผลที่สอดคล้องกัน (ภาวะคลื่นไส้ [ร้อยละ 73.3 vs. ร้อยละ 25.9, $p<0.001$] และอาเจียน [ร้อยละ 46.7 vs. ร้อยละ 14.8, $p=0.022$]) Panahi และคณะ²⁴ ได้รายงานการใช้ขิง (ขนาด 1.5 กรัม ต่อวัน) ร่วมกับ granisetron และ dexamethasone สามารถป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ดีกว่ายาหลอก แต่อีก 3 การศึกษาไม่พบความแตกต่างในด้านประสิทธิผลของขิงและยาหลอก²⁵⁻²⁷ ในปี ค.ศ.2018 ASCO ได้ให้ข้อเสนอแนะไว้ว่าอาจพิจารณาใช้ขิงร่วมกับยาต้านอาเจียนมาตรฐาน ในการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ โดยอ้างอิงข้อมูลจาก the Society for Integrative Oncology (SIO) guideline²⁸

การฝังเข็ม และการนวดแบบกดจุด: จุดเน่ยกวาน หรือ จุด P6 (pericardium 6) เป็นจุดที่อยู่เหนือรอยพับข้อมือขนาดเท่ากับ 3 ความกว้างของนิ้วมือ และลึก 1 เซนติเมตร ระหว่างเส้นเอ็นทั้งสอง ซึ่งวิธีการกระตุ้น ณ จุดเน่ยกวาน จะใช้วิธีการกระตุ้น 4 แบบ คือ 1. การฝังเข็มและใช้การกระตุ้นด้วยมือ (acupuncture with manual rotation) โดยแทงเข็มตรง ตั้งฉากกับผิวหนังลึกประมาณ 0.5-1 นิ้ว 2. การฝังเข็มและใช้การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (electroacupuncture) จะใช้เครื่องกระตุ้นที่เป็นไฟฟ้ากระแสตรงปล่อยกระแสไฟฟ้าเข้าไปยังเข็มที่ฝังร่วมกับปรับระดับความแรงของกระแสไฟฟ้าจนผู้ป่วยรู้สึกได้ถึงการกระตุ้น 3. เทคนิคการใช้ไฟฟ้ากระตุ้นเส้นประสาทผ่านผิวหนัง (Transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS) ซึ่งเป็นการใช้เครื่องกระตุ้นไฟฟ้าเช่นเดียวกับ electroacupuncture แต่ไปติดกับ surface electrode ส่งกระแสไฟฟ้าเข้าไปกระตุ้น ณ ตำแหน่งนั้น และ 4. การนวดแบบกดจุด โดยการกดหรือใช้ยางยืด (elastic band) ที่มีปุ่มไว้เพื่อกดที่จุดเน่ยกวานได้ตลอดเวลา²⁹ ในเวชปฏิบัติมีการนำวิธีการกระตุ้นทั้ง 4 แบบมาใช้ในการรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังการผ่าตัด (postoperative nausea vomiting; PONV) อาการแพ้ท้อง (morning sickness) การเมาเหตุเคลื่อนไหว (motion sickness) ได้ อย่างไรก็ตามผลของการฝังเข็ม และการนวดแบบกดจุดที่กล่าวมาข้างต้น ยังต้องผลการศึกษาจากงานการศึกษามากเพื่อใช้ในการสรุปผล เนื่องจากไม่สามารถกำจัดอคติ (bias) รวมถึงยังหาวิธีการรักษามาตรฐาน (standardization of treatment methods) เพื่อใช้ในการกำหนดเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ (comparison groups)

ได้ยาก Garcia และคณะ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เกี่ยวกับประสิทธิผลของการฝังเข็มในผู้ป่วยมะเร็งจาก 11 การศึกษาที่เป็น RCTs ซึ่งมีรายการการศึกษา 8 ฉบับที่มี bias ในระดับสูง³⁰ มีเพียง 1 การศึกษาที่มี bias ในระดับเล็กน้อยและพบว่าการทำ electroacupuncture วันละครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดแบบ short term (ช่วงระหว่างวันที่ 1-5 หลังการได้รับยาเคมีบำบัด) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร HEC ($p<0.001$) เท่านั้น³¹ ด้วยเหตุนี้ Garcia และคณะจึงเสนอแนะว่าอาจพิจารณาใช้การฝังเข็ม (electroacupuncture) เสริมในผู้ป่วยที่ได้รับการป้องกันด้วยยาต้านอาเจียนสูตรมาตรฐานทางหลอดเลือดดำแล้ว ในปี ค.ศ. 2018 ASCO ได้ให้ข้อเสนอแนะไว้ว่าอาจพิจารณาใช้การฝังเข็ม และการนวดแบบกดจุดร่วมกับยาต้านอาเจียนมาตรฐาน ในการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ โดยอ้างอิงข้อมูลจาก the Society for Integrative Oncology (SIO) guideline²⁸

สำหรับการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดด้วยวิธีที่ไม่ใช่ยาในลักษณะอื่นๆ เช่น การปรับเปลี่ยนรูปแบบของอาหาร (bland diet หรือ small meals) เทคนิคการผ่อนคลาย (relaxation techniques) การสะกดจิต (hypnosis) จินตภาพบำบัด (guided imagery) พฤติกรรมบำบัด (behavioral therapy) การออกกำลังกาย (exercise) หรือแม้แต่การฝังเข็ม และ TENS ล้วนยังต้องการผลจากรายงานวิจัยอีกจำนวนมาก สำหรับนำไปสู่ข้อสรุปถึงบทบาท ในการนำมาใช้เสริมประสิทธิผลของการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ดังนั้นหากจะนำวิธีการเหล่านี้ไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยมะเร็ง ควรปฏิบัติภายใต้การดูแลของบุคลากรทางการแพทย์^{5,32,33}

บทบาทของบุคลากรทางการแพทย์กับการใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็ง

บุคลากรทางการแพทย์ สามารถให้การดูแลในการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ตั้งแต่ขั้นตอนการสั่งใช้ยา (prescription) สำหรับป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนอย่างเหมาะสม การถ่ายถอดคำสั่งแพทย์ (transcription) การจ่ายยา (dispensing) การบริหารยา (administration) และร่วมกันติดตามประสิทธิผล รวมถึงความปลอดภัยจากการใช้ยา (efficacy and safety monitoring)

ขั้นตอนการสั่งใช้ยา: แพทย์จะทำการพิจารณาประวัติความเจ็บป่วยของตัวผู้ป่วย สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับรวมไปถึงรายการยาป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่มีในสถานพยาบาลของตนเอง อาจพิจารณาควบคู่ไปกับแนวทางเวช

ปฏิบัติที่องค์กรวิชาชีพทั้งในประเทศและระดับนานาชาติได้แนะนำไว้ และเมื่อพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาสูตรแรก แพทย์จะทำการพิจารณาเลือกใช้ยาชนิดอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับหรือปรับเปลี่ยนแผนการให้ยาใหม่ เพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนให้ได้มากที่สุด ในขั้นตอนนี้เภสัชกรสามารถช่วยเหลือแพทย์ในการทบทวนประสานรายการยา (medical reconciliation) ให้ข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวกับยาต้านอาเจียน เช่น ขนาดยา รูปแบบผลิตภัณฑ์ ความแรง สารละลายที่เหมาะสม การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา รวมถึงสอบถามประวัติการแพ้ยาหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน ซึ่งจะช่วยลดความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนการสั่งใช้ยา (prescribing error) ได้^{1,5,6}

ขั้นตอนการถ่ายถอดคำสั่งแพทย์: เพื่อป้องกันการเกิดความคลาดเคลื่อนในการถ่ายถอดคำสั่งแพทย์ (transcribing error) จึงมีข้อเสนอแนะว่าควรเขียนคำสั่งใช้ยา โดยระบุชื่อสามัญทางยา รูปแบบยา ความแรง ขนาดยาที่ใช้ วิธีการบริหารยา ความถี่และเวลาของการบริหารยาพร้อมทั้งลงนามแพทย์ผู้สั่งใช้อย่างชัดเจน ซึ่งแพทย์ผู้สั่งใช้ยาต้องตรวจสอบคำสั่งทุกครั้ง ที่เขียนคำสั่งใช้ยาเสร็จ ปัจจุบันมีสถานพยาบาลหลายแห่งได้นำระบบคอมพิวเตอร์มาใช้ในขั้นตอนการสั่งใช้ยา (computerized physician order entry; CPOE) พบว่าสามารถลดความคลาดเคลื่อนจากขั้นตอนการสั่งใช้ยาและขั้นตอนการถ่ายถอดคำสั่งแพทย์ลงได้³⁵

ขั้นตอนการจ่ายยา: เภสัชกรควรตรวจทานคำสั่งการใช้ยา หากพบความคลาดเคลื่อนหรือผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเกิดปัญหาการรักษาด้วยยา (potential drug therapy problem) เภสัชกรจะต้องมีบทบาทหน้าที่ในการแก้ปัญหาและป้องกันปัญหาดังกล่าว และทำการยืนยันความถูกต้องของคำสั่งใช้ยานั้นกับแพทย์ก่อนจ่ายยา เภสัชกรต้องปฏิบัติตามหลักการจ่ายยาที่ดี เพื่อลดการเกิดความคลาดเคลื่อนการจ่ายยา (dispensing error) รวมถึงให้คำแนะนำวิธีการใช้ยาที่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งรูปแบบยาที่มีการใช้ยาเทคนิคพิเศษ เช่น granisetron transdermal patch เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลของยาอย่างเหมาะสม

ขั้นตอนการบริหารยา: พยาบาลทำการบริหารยา โดยอิงตามหลัก “5 rights” อันได้แก่ บริหารยาแก่ผู้ป่วยถูกคน (right patient) ถูกด้วยยา (right medication) ถูกขนาด (right dose) ถูกวิถี (right route) ถูกเวลา (right time) เพื่อลดความคลาดเคลื่อนจากการบริหารยา (administration error) ซึ่งในขั้นตอนการบริหารยา เภสัชกรสามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการบริหารแก่พยาบาล (เช่น อัตราเร็วในการหยดยาที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วิธีการใช้ยาที่มีเทคนิคพิเศษ) การเลือกสารน้ำที่เหมาะสมในการทำละลายด้วยยา ข้อมูลความคงตัวของยาหลังผสมสารน้ำ รวมถึงการจัดเก็บยาอย่างเหมาะสมในหอผู้ป่วยนั้นๆ

เป็นต้น

บุคลากรทางแพทย์มีบทบาทร่วมกันในการติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา อาจพิจารณาให้คำแนะนำในการป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนด้วยวิธีการไม่ใช้ยา เช่น การกดจุด การฝังเข็ม หรือ การใช้สมุนไพร เช่น ชิง มาเป็นการรักษาประกอบกับการใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนสูตรมาตรฐาน รวมถึงอธิบายให้ผู้ป่วยทราบความสำคัญของการรับประทานยาป้องกันการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนตามที่แพทย์สั่งอย่างเคร่งครัดเมื่อได้รับการจำหน่ายกลับไปพักรักษาตนที่บ้าน พร้อมทั้งให้คำแนะนำด้านสุขอนามัย โภชนาการ การออกกำลังกายที่ดี รวมถึงทางเลือกอื่นๆ ในการส่งเสริมสุขภาพเพื่อให้สามารถควบคุมอาการได้อย่างมีประสิทธิภาพ

สรุป

การเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและมีความสำคัญ ซึ่งภาวะดังกล่าวนี้มีพยาธิสรีรวิทยาที่ซับซ้อนและเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายชนิด ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนในระยะเวลาที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยแต่ละรายมีโอกาสเกิดภาวะคลื่นไส้อาเจียนที่แตกต่างกันได้ เป็นผลมาจากปัจจัยเสี่ยงด้านยาและปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับสภาวะของผู้ป่วย บุคลากรทางแพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจพยาธิสรีรวิทยา ชนิดปัจจัยเสี่ยง แนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ข้อมูลเกี่ยวกับรายการยาต้านการอาเจียน รวมถึงการรักษาด้วยวิธีการไม่ใช้ยา ซึ่งต้องพิจารณาความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย (individualized therapy) เพื่อให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยต่อผู้ป่วยมากที่สุด

Reference

1. National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis (Version 3.2018). [cited Sep 30, 2018]. Available from: URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
2. Aapro M, Jordan K, Feyrer P. Pathophysiology of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting. London, UK: Springer Healthcare; 2015.
3. Bayo J, Fonseca PJ, Hernando S, Servitja S, Calvo A, Falagan S, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathophysiology and therapeutic principles. Clin Transl Oncol 2012; 14: 413-22.
4. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med 2008; 358: 2482-94.

5. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3240-61.
6. Walsh D, Davis M, Ripamonti C, Bruera E, Davies A, Molassiotis A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2017; 25: 333-40.
7. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 375: 134-42.
8. Gilmore JW, Peacock NW, Gu A, Szabo S, Rammage M, Sharp J, et al. Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community practice. *INSPIRE study. J Onc Pract* 2013; 10: 68-74.
9. Khan S. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *US Pharm* 2014; 39: 7-11.
10. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med* 2016; 83: 810-7.
11. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010; 21: 2316-23.
12. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 374: 1356-67.
13. Raedler LA. Akynzeo (netupitant and palonosetron), a dual-acting oral agent, approved by the FDA for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 45-8.
14. Chanthawong S, Subongkot S, Sookprasert A. Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting. *J Med Assoc Thai* 2014; 97: 349-55.
15. Navari RM. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2009; 69: 515-33.
16. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J* 2008; 14: 85-93.
17. Institute for Safe Medication Practices. Acute care ISMP medication safety alert. Action needed to prevent tissue injury with IV promethazine. Updated August 10, 2006. [cited Oct 2, 2018]. Available from: URL:<http://ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20060810.asp>
18. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Cannabis and cannabinoids (PDQ)-health professional version. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated April 7, 2017. [cited Oct 3, 2018]. Available from: URL:www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/cannabis-pdq.
19. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Acupuncture (PDQ)-health professional version. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated October 20, 2016. [cited Oct 3, 2018]. Available from: URL:www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/acupuncture-pdq.
20. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Med Oncol* 2017; 34: 69.
21. Thamlikitkul L, Srimuninnimit V, Akewanlop C, Ithimakin S, Techawathanawanna S, Korphaisarn K, et al. Efficacy of ginger for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adriamycin-cyclophosphamide regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Support Care Cancer* 2017; 25: 459-64.
22. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1479-89.
23. Pillai AK, Sharma KK, Gupta YK, Bakhshi S. Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 234-8.
24. Panahi Y, Saadat A, Sahebkar A, Hashemian F, Taghikhani M, Abolhasani E. Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot, randomized, open-label clinical trial. *Integr Cancer Ther* 2012; 11: 204-11.
25. Zick SM, Ruffin MT, Lee J, Normolle DP, Siden R, Alrawi S, et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2009; 17: 563-72.

26. Fahimi F, Khodadad K, Amini S, Naghibi F, Salamzadeh J, Baniasadi S. Evaluating the effect of zingiber officinalis on nausea and vomiting in patients receiving Cisplatin based regimens. *Iran J Pharm Res* 2011; 10: 379-84.
27. Bossi P, Cortinovis D, Fatigoni S, Cossu Rocca M, Fabi A, Seminara P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose cisplatin. *Ann Oncol* 2017; 28: 2547-51.
28. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 14: 495-9.
29. คมสรรงค์ พงษ์ภักดี. ประสิทธิภาพของจุดฝังเข็มเน่ยกวาน (NEIGUAN) ในการระงับอาการคลื่นไส้อาเจียน. *Region 4-5 Medical Journal*. [cited 25Nov.2018]. Available from: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/reg45/article/view/140429>.
30. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, Patel S, Lee R, Yang P, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol* 2013; 31: 952-60.
31. Shen J, Wenger N, Glaspy J, Hays RD, Albert PS, Choi C, et al. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2755-61.
32. Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5618-29.
33. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD002285.
34. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Treatment-related nausea and vomiting (PDQ)-health professional version. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated May 10, 2017. [cited Oct 3, 2018]. Available from: URL:www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/nausea/nausea-hp-pdq.
35. Knudsen P, Herborg H, Mortensen AR, Knudsen M, Hellebek A. Preventing medication errors in community pharmacy: root-cause analysis of transcription errors. *Qual Saf Health Care* 2007; 16: 285-90.

