

ผลการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ Antiemetic Effects for Chemotherapy-Induced Acute Nausea and Vomiting in Sawhanpracharuk Hospital

ทักษิณ จันทรสิงห์¹, ปิยชาติ ไวทยกุล², สุธีรา ประเสริฐทรัพย์³ และ วรรณกุล เชื้อมงคล^{3*}

¹ นิสิตเภสัชศาสตร์สาขาการบริบาลทางเภสัชกรรมชั้นปีที่ 6 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (ขณะดำเนินการวิจัย)

² หน่วยเภสัชเคมีบำบัดคลินิก กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จ. นครสวรรค์

³ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

* Corresponding author: wannakon@swu.ac.th

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันจากยาเคมีบำบัด **วิธีการศึกษา:** การศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า (Prospective descriptive study) ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันจากยาเคมีบำบัด ในแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างวันที่ 28 กรกฎาคม ถึง 5 กันยายน พ.ศ. 2551 **ผลการศึกษา:** มีผู้ป่วยร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 20 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 70) มีอายุในช่วง 50 - 60 ปี (อายุเฉลี่ย 55 ปี) ยาเคมีบำบัดที่ได้รับส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มกระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลาง (ร้อยละ 45) ตามด้วยระดับสูง (ร้อยละ 30) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ (ร้อยละ 25) รองลงมา คือ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myeloid leukemia และ non-Hodgkin's Lymphoma (ร้อยละ 20 และ 15 ตามลำดับ) พบว่ายาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันจากยาเคมีบำบัดสามารถควบคุมอาการคลื่นไส้ได้อย่างสมบูรณ์ ร้อยละ 60 และควบคุมอาการอาเจียนได้อย่างสมบูรณ์ร้อยละ 70 และเมื่อเปรียบเทียบการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาการอาเจียนระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาสอดคล้องและไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษาของ NCCN 2008 พบว่าให้ผลไม่แตกต่างกันในการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบสมบูรณ์ ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลัน คือ ประวัติอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ส่วนปัจจัยอื่น เช่น อายุ เพศ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และรอบที่มารับยาเคมีบำบัดนั้น ไม่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลัน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์พบน้อยและไม่รุนแรง โดยอาจเกิดจากยาเคมีบำบัดหรือยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนก็ได้ ซึ่งได้แก่ ง่วงนอน นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ท้องผูก ท้องเสีย และสะอึก **สรุป:** การใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ สามารถควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบสมบูรณ์ได้ค่อนข้างดี มีอาการไม่พึงประสงค์น้อยและไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มโดยมีระยะเวลาขึ้นในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น รวมทั้งประเมินค่าใช้จ่ายในการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแต่ละชนิดด้วย

คำสำคัญ: ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลัน, ประสิทธิภาพ, อาการไม่พึงประสงค์

Thai Pharm Health Sci J 2008;4(1):52-59[§]

บทนำ

อาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยพบประมาณร้อยละ 70 - 80

ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งถ้าไม่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน มักนำไปสู่ความซับซ้อนในการรักษา เช่น ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการขาดน้ำ สูญเสียสมดุลย์ของอิเล็กโทรไลต์ เบื่ออาหาร น้ำหนักลดอย่างรุนแรง และอาจไม่ได้รับความ

[§] 14th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

ร่วมมือจากผู้ป่วยในการรักษาครั้งต่อไป ซึ่งอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV) แบ่งได้เป็น 5 ชนิดตามระยะเวลาที่เกิดอาการ คือ acute CINV, delayed CINV, anticipatory CINV, breakthrough CINV และ refractory CINV¹ โดยยาที่ใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนแต่ละชนิดก็แตกต่างกัน

สำหรับอาการคลื่นไส้ อาเจียนชนิดเฉียบพลัน (acute CINV) เป็นอาการที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด โดยอาจพบได้ภายในไม่กี่นาทีหรือชั่วโมงหลังจากการให้ยาสิ้นสุด และอาการจะมีความรุนแรงที่สุดในช่วง 5 - 6 ชั่วโมงแรก ปกติอาการดังกล่าวจะทุเลาลงภายใน 24 ชั่วโมง หากเกิดการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันแล้วโอกาสที่จะเกิดการคลื่นไส้ อาเจียนแบบล่าช้า (delayed CINV) จะมากถึง 80% แต่ถ้าสามารถป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันได้ โอกาสที่จะเกิดการคลื่นไส้ อาเจียนแบบล่าช้าก็จะลดลง² ดังนั้นการป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันจึงมีความสำคัญ โดยแนวทางสากลที่นำมาใช้ในการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลัน ได้แก่ National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO) และ Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)^{1, 3} ซึ่งทั้ง 3 แนวทางมีความคล้ายคลึงกันในการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน สำหรับในการศึกษานี้จะใช้แนวทาง NCCN 2008 ในการอ้างอิงเปรียบเทียบเนื่องจากเป็นแนวทางที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ใช้เป็นแนวทางอ้างอิงในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด

แนวทาง NCCN 2008 ได้แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนระดับสูง หรือระดับปานกลาง และมียาในกลุ่ม anthracycline และ cyclophosphamide ใน based regimen ใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนเป็น aprepitant ร่วมกับ serotonin type-3 receptor antagonist (5-hydroxytryptamine; 5-HT₃ RAs) เช่น ondansetron และยา dexamethasone ส่วนยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนระดับปานกลางชนิดอื่น แนะนำให้ใช้ 5-HT₃ RAs และ dexamethasone สำหรับกรณีที่ได้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียนในระดับต่ำ แนะนำให้ใช้ dexamethasone หรือ metoclopramide ก็เพียงพอ จากการศึกษาเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ของ สุธีรา ประเสริฐทรัพย์ (2551)⁴ เพื่อศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ พบว่าส่วนใหญ่การใช้ยาไม่ตรงตาม

แนวทางสากลที่แนะนำไว้ แต่ไม่ได้ศึกษาถึงประสิทธิผลของการได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนดังกล่าว ด้วยเหตุนี้จึงทำการวิจัยนี้ขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด และศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น หลังจากการได้รับยาป้องกันคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันจากยาเคมีบำบัด

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective descriptive study) ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันจากยาเคมีบำบัด ในแผนกผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างวันที่ 28 กรกฎาคม ถึง 5 กันยายน พ.ศ. 2551 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้า (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันจากยาเคมีบำบัดทุกรายในแผนกผู้ป่วยใน และเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยได้รับยาที่มีฤทธิ์ป้องกันอาเจียนใด ๆ ก็ตาม เช่น corticosteroids หรือ benzodiazepine ภายใน 24 ชั่วโมงก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ ยกเว้นกรณีได้รับยาเพื่อป้องกัน anticipatory emesis

ในการศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย การสัมภาษณ์ผู้ป่วยและ/หรือผู้ดูแลผู้ป่วย โดยบันทึกข้อมูลลงใน antiemetic patient profile ข้อมูลที่รวบรวมได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติการคลื่นไส้ อาเจียนจากการเมาเรือ ประวัติการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ประวัติเกี่ยวกับโรคและการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ โรคประจำตัวและยาที่ใช้ โรคประจำที่เป็นและยาต้านมะเร็งที่ใช้ จำนวนรอบของการมารับยาเคมีบำบัด ยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่ใช้ และยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมในการรักษา มะเร็ง เช่น premedication สำหรับการติดตามผลของการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้ อาเจียน ได้เก็บข้อมูลภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด มีการบันทึกการใช้ rescue medication เช่น ยาที่ให้ผู้ป่วยเมื่อมีอาการอาเจียนเกิดขึ้น สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ได้ติดตามตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนรักษาที่โรงพยาบาลจนกลับบ้าน

การศึกษานี้แบ่งกลุ่มยาเคมีบำบัดตามความถี่ในการก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนตามเกณฑ์ของ Hesketh และคณะ³ ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้ อาเจียนและแนวทางการใช้ยาป้องกันอาการ

คลื่นไส้อาเจียนใช้แนวทางของ NCCN 2008¹ ในการเปรียบเทียบการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบ่งตาม Common Toxicity Criteria (WHO) ปี 1999⁵ โดย nausea หรือ คลื่นไส้ เป็นความรู้สึกผิดปกติกของผู้ป่วยที่เป็นสัญญาณเตือนว่าผู้ป่วยอาจจะอาเจียน โดยอาจจะอาเจียนหรือไม่อาเจียนก็ได้ สำหรับการประเมินระดับการควบคุมอาการคลื่นไส้ (control of acute nausea) แบ่งเป็น 4 ระดับ โดยดูผลของอาการคลื่นไส้ต่อการรบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน ได้แก่ complete control คือไม่มีการคลื่นไส้หรือ ควบคุมได้อย่างสมบูรณ์, mild คือ มีการคลื่นไส้แต่ไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน เช่น ยังสามารถกินอาหารได้ปกติ, moderate คือ มีการคลื่นไส้ รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน เช่น การกินอาหารได้ลดลงจากเดิม, severe คือ มีการคลื่นไส้ รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันอย่างมาก เช่น ไม่สามารถกินอาหารได้เลย ส่วน emesis หมายถึง การขย้อน (retching) และการอาเจียน (vomiting) สำหรับการประเมินจะแบ่งเป็น 4 ระดับ (control of acute emesis) โดยพิจารณาจากจำนวนครั้งของอาการอาเจียนหรือขย้อน (emesis episode) โดยนับเป็น 1 ครั้ง เมื่ออาการครั้งใหม่ห่างจากครั้งที่แล้วอย่างน้อย 5 นาที ได้แก่ complete control คือ ควบคุมได้อย่างสมบูรณ์ ไม่มีการอาเจียน, major control คือ ควบคุมได้ดี มีการอาเจียน 1 - 2 ครั้ง, minor control คือ ควบคุมได้น้อย มีการอาเจียน 3 - 5 ครั้ง, failure of treatment คือ การรักษาล้มเหลวหากมีการอาเจียนมากกว่า 5 ครั้ง โดยให้ยื่การควบคุมได้อย่างสมบูรณ์ หรือ complete control เพื่อระบุว่ายามีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ค่าเฉลี่ย ความถี่ และร้อยละ และการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน และการวิเคราะห์การไต่ถามว่าสอดคล้องหรือไม่ตามแนวทางการรักษาของ NCCN 2008 ใช้ Fisher's exact test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ระดับ 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for windows version 11.5

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษามีผู้ป่วยถูกคัดเลือกเป็นกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 20 ราย โดยลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการทดลองแสดงดังตารางที่ 1 โดยกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 70) ช่วงอายุส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 50 - 60 ปี อายุเฉลี่ย 55 ปี อายุต่ำสุด 23 ปี และอายุสูงสุด 77 ปี มีประวัติการดื่ม

แอลกอฮอล์เป็นประจำ และมีประวัติการคลื่นไส้อาเจียนจากการได้รับยาเคมีบำบัด ร้อยละ 10 และร้อยละ 46 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ลักษณะผู้ป่วยที่ร่วมการศึกษา (N = 20)

ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
< 40	1 (5)
40 - 50	5 (25)
50 - 60	7 (35)
60 - 70	6 (30)
> 70	1 (5)
อายุเฉลี่ย (ปี): (mean ± SD)	54.95 ± 12.68
เพศ	
ชาย	6 (30)
หญิง	14 (70)
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์*	
ไม่ดื่ม	18 (90)
ดื่ม	2 (10)
ประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากเคมีบำบัด (CINV)[§]	
มีในรอบแรกของการได้รับยา	3 (23)
มีในรอบอื่นของการได้รับยา	2 (15)
มีในทุกรอบของการได้รับยา	1 (8)
รอบที่มารับยาเคมีบำบัด (Cycle)	
รอบแรก	7 (35)
รอบที่สอง	3 (15)
รอบที่สาม	5 (25)
รอบที่สี่ เป็นต้นไป	5 (25)
ชนิดมะเร็ง	
Acute myeloid leukemia	4 (20)
Non-Hodgkin's lymphoma	3 (15)
Multiple myeloma	1 (5)
Hodgkin's disease	1 (5)
Colon cancer	5 (25)
Rectal cancer	2 (10)
Colorectal cancer	2 (10)
Breast cancer	2 (10)
กลุ่มยาเคมีบำบัดที่ได้รับตามระดับการกระตุ้นการคลื่นไส้อาเจียน (Emetogenicity level)	
ระดับต่ำ	5 (25)
ระดับปานกลาง	9 (45)
ระดับสูง	6 (30)

* ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ "ดื่ม" คือ ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าหรือเท่ากับ 7 แก้ว/สัปดาห์ (drink/week), "ไม่ดื่ม" คือ ดื่มน้อยกว่า 7 แก้ว/สัปดาห์ หรือไม่ดื่มเลย
[§] ประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ไม่นับรวมคนที่มารับยาครั้งแรก คือ คนที่มารับยาตั้งแต่รอบ 2 เป็นต้นไป มี 13 ราย ในที่มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด 6 ราย คิดเป็น 46.15% [(6/13) x 100 = 46.15%]

ไม่มีผู้ป่วยใดที่มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากการเมาเรือหรือเมาเรือ หรือประวัติการคลื่นไส้อาเจียนจากการแพ้ท้อง และจำนวนรอบที่มารับยาเคมีบำบัดในครั้งนี้ ส่วนใหญ่มารับในรอบแรก (ร้อยละ 35) และในรอบที่สองและที่สามร้อยละ 15 และ 25 ตามลำดับ ยาเคมีบำบัดที่ได้รับส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มกระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลาง (ร้อยละ 45) รองลงมาคือระดับสูงและระดับต่ำ (ร้อยละ 30 และ 25 ตามลำดับ) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) (ร้อยละ 25) รองลงมา คือ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myeloid leukemia และ non-Hodgkin's lymphoma (ร้อยละ 20 และ ร้อยละ 15 ตามลำดับ)

รูปแบบยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันที่ผู้ป่วยได้รับ

พบว่าในบรรดาผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับต่ำนั้น รูปแบบยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60) ได้รับคือ metoclopramide ส่วนในผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลางนั้น ส่วนใหญ่ได้รับยา ondansetron ร่วมกับ metoclopramide (ร้อยละ 55.5) และในผู้ที่ได้เคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับสูงนั้น ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 50) ได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids ร่วมกับ ondansetron และ metoclopramide ดังในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รูปแบบยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนแบบเฉียบพลันที่กลุ่มผู้ป่วยได้รับ

รูปแบบยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน	จำนวน (ร้อยละ)	ความสอดคล้องกับ NCCN 2008	
		ความสอดคล้อง	จำนวนรวม (ร้อยละ) ที่สอดคล้อง
กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับต่ำ (n = 5)			
metoclopramide 10 mg iv	3 (60)	สอดคล้อง	5 (100.0)
ondansetron 4 mg 1x3 po pc และ metoclopramide 10 mg iv	2 (40)	สอดคล้อง	
กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลาง (n = 9)			
dexamethasone 10 mg iv และ ondansetron 8 mg iv	1 (11.1)	สอดคล้อง	1 (11.1)
ondansetron 8 mg iv และ metoclopramide (10) 2x4 po ac	1 (11.1)	ไม่สอดคล้อง	
ondansetron 4 mg 1x3 po pc และ metoclopramide 10 mg iv	4 (44.4)	ไม่สอดคล้อง	
ondansetron 8 mg iv	2 (22.2)	ไม่สอดคล้อง	
metoclopramide 10 mg iv	1 (11.1)	ไม่สอดคล้อง	
กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับสูง (n = 6)			
dexamethasone 10 mg iv, ondansetron 8 mg iv และ metoclopramide (10) 2x4 po ac	2 (33.3)	ไม่สอดคล้อง	0 (0.0)
methylprednisolone 500 mg iv, ondansetron 8 mg iv และ metoclopramide (10) 2x4 po ac	1 (16.7)	ไม่สอดคล้อง	
ondansetron 8 mg iv	2 (33.3)	ไม่สอดคล้อง	
metoclopramide 10 mg iv	1 (16.7)	ไม่สอดคล้อง	
รวมทุกระดับ (N = 20)			6 (30.0)

การประเมินรูปแบบยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ผู้ป่วยได้รับกับแนวทางของ NCCN 2008

เมื่อประเมินรูปแบบยากับแนวทางการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน พบว่ารูปแบบยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนของผู้ป่วย ได้รับยาสอดคล้องกับแนวทางของ NCCN 2008 (ซึ่งเป็นแนวทางการใช้ยาที่ ร.พ. สวรรค์ประชารักษ์ใช้อ้างอิง) เพียงร้อยละ 30 ดังตารางที่ 2 และเมื่อประเมินแยกเป็นระดับของยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ได้รับ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียน

ระดับต่ำ ทุกรายได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางดังกล่าว ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับปานกลาง ได้รับยาสอดคล้องกับแนวทางดังกล่าวร้อยละ 11.1 โดยมี 7 รายที่ไม่ได้รับยา dexamethasone (ได้รับเฉพาะยา ondansetron) และอีก 1 รายที่ไม่ได้รับทั้ง dexamethasone และ ondansetron ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับสูงนั้น พบว่า

ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษา เนื่องจากไม่มีรายใดที่ได้รับยา aprepitant ซึ่งจำเป็นต้องได้รับ นอกเหนือจาก dexamethasone และ ondansetron แล้ว ทั้งนี้ พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับ dexamethasone และ ondansetron ประมาณหนึ่งในสาม (2 ราย หรือร้อยละ 33.3) และอีก 3 รายได้รับ ondansetron และมี 1 รายที่ไม่ได้รับทั้ง dexamethasone และ ondansetron

ในบรรดา ยาต่าง ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับนั้น เมื่อพิจารณาขนาดยาที่ได้รับและช่วงระยะเวลาในการให้ยาพบว่ามีความสอดคล้องตามแนวทางของ NCCN 2008

ผลการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบสมบูรณ์

ผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนมีการควบคุมอาการคลื่นไส้ได้อย่างสมบูรณ์ (complete control) ร้อยละ 60 และมีการควบคุมอาการอาเจียนได้อย่างสมบูรณ์ ร้อยละ 70 และมีผู้ป่วยเพียง 1 คนเท่านั้น ที่มีอาการคลื่นไส้หรืออาเจียนรุนแรง โดยรายที่เกิดอาการคลื่นไส้รุนแรงเป็นผู้ป่วยรายเดียวกับที่มีอาการอาเจียนแบบควบคุมไม่ได้ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนระดับต่าง ๆ หลังได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน (N = 20)

ระดับอาการคลื่นไส้และอาเจียนตาม Common Toxicity Criteria 1999	จำนวน ร้อยละ)
ระดับอาการคลื่นไส้	
ไม่มีอาการคลื่นไส้หรือควบคุมได้สมบูรณ์ (none หรือ complete control)	12 (60)
มีอาการเล็กน้อย (mild)	4 (20)
มีอาการปานกลาง (moderate)	3 (15)
มีอาการคลื่นไส้รุนแรง (severe)	1 (5)*
ระดับอาการอาเจียน	
ไม่มีอาการอาเจียนหรือควบคุมได้สมบูรณ์ (none หรือ complete control)	14 (70)
ควบคุมได้ดี (major control)	4 (20)
ควบคุมได้น้อย (minor control)	1 (5)
ควบคุมไม่ได้ หรือ การรักษาล้มเหลว (failure of treatment)	1 (5)*

* ผู้ป่วยที่เกิดอาการคลื่นไส้รุนแรงและมีอาการอาเจียนแบบควบคุมไม่ได้ เป็นรายเดียวกัน

ผลการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนกับการใช้ยาตามแนวทางการรักษาของ NCCN 2008

เมื่อเปรียบเทียบการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้ระหว่างผู้ที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาที่สอดคล้องและไม่สอดคล้องตามแนวทางการรักษาของ NCCN 2008 พบว่าสัดส่วนผู้ที่ควบคุมได้แบบสมบูรณ์ (complete control) ต่อผู้ที่ควบคุมไม่สมบูรณ์ (incomplete control) ในสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน และผลในการควบคุมอาการอาเจียนในสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกันเช่นกัน ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลัน (control of acute nausea and vomiting) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่สอดคล้องและไม่สอดคล้องกับการป้องกันด้วยยาตามแนวทางของ NCCN 2008

ความสอดคล้อง กับแนวทางการรักษา	การควบคุมอาการ คลื่นไส้และอาเจียน (%)		P-value*
	Complete control	Incomplete control	
อาการคลื่นไส้			
ไม่สอดคล้อง (n = 14)	57.1	42.9	1.00
สอดคล้อง (n = 6)	66.8	33.2	
อาการอาเจียน			
ไม่สอดคล้อง (n = 14)	64.3	35.7	0.67
สอดคล้อง (n = 6)	83.3	16.7	

* Fisher's exact test

ความสัมพันธ์ระหว่างผลการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนกับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ

ผลการวิเคราะห์แบบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ กับการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาการอาเจียนแบบเฉียบพลันพบว่า ทั้งการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาการอาเจียนนั้น ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการควบคุมได้ของทั้งสองอาการ คือ ประวัติของอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (P = 0.01 และ 0.03 ตามลำดับ) (ตารางที่ 5) โดยมีแนวโน้มคือ ผู้ที่ไม่มีประวัติของอาการดังกล่าวจากยาเคมีบำบัดจะมีอัตราการควบคุมอาการได้สมบูรณ์ (complete control) ได้มากกว่าผู้ที่เคยมีประวัติของอาการดังกล่าวมาก่อน ส่วนปัจจัยอื่น ๆ เช่น อายุ เพศ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และรอบที่มารับยาเคมีบำบัด ไม่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลันแต่อย่างใด

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลัน (control of acute nausea and vomiting) กับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ (N = 20)

ปัจจัยเสี่ยง	การควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียน (%)		P-value*
	Complete control	Incomplete control	
อาการคลื่นไส้			
อายุ (ปี)			
≤ 50 (n = 6)	33.3	66.7	0.16
> 50 (n = 14)	71.4	28.6	
เพศ			
หญิง (n = 14)	50.0	50.0	0.32
ชาย (n = 6)	83.3	16.7	
ประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด			
มี (n = 6)	16.7	83.3	0.01
ไม่มี (n = 14)	78.6	21.4	
ประวัติดื่มแอลกอฮอล์			
ดื่ม (n = 2)	50.0	50.0	1.00
ไม่ดื่ม (n = 18)	61.0	39.0	
รอบที่รับเคมีบำบัด			
≤ 3 (n = 15)	60.0	40.0	1.00
> 3 (n = 5)	60.0	40.0	
อาการอาเจียน			
อายุ (ปี)			
≤ 50 (n = 6)	66.7	33.3	1.00
> 50 (n = 14)	71.4	28.6	
เพศ			
หญิง (n = 14)	64.3	35.7	0.69
ชาย (n = 6)	83.3	16.7	
ประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด			
มี (n = 6)	33.3	66.7	0.03
ไม่มี (n = 14)	85.8	14.2	
ประวัติดื่มแอลกอฮอล์			
ดื่ม (n = 2)	50.0	50.0	0.52
ไม่ดื่ม (n = 18)	72.2	27.8	
รอบที่รับเคมีบำบัด			
≤ 3 (n = 15)	73.3	26.7	0.61
> 3 (n = 5)	60.0	40.0	

* Fisher's exact test

อาการไม่พึงประสงค์

จากการสังเกตตลอดระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70) ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ มีส่วนน้อยเท่านั้นที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ท้องผูก ท้องเสีย ง่วงนอน นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ และสะอึก (ตารางที่ 6) และมีผู้ป่วย 2 รายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 2 อย่าง โดยในรายแรก เกิดอาการปวดศีรษะ ร่วมกับนอนไม่หลับ และอีกราย เกิดอาการสะอึก ร่วมกับท้องเสีย

ตารางที่ 6 รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการทดลอง (N = 20)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)
ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์	14 (70)
มีอาการไม่พึงประสงค์ *	6 (30)
ง่วงนอน	1 (5)
นอนไม่หลับ	1 (5)
ปวดศีรษะ	1 (5)
ท้องผูก	2 (10)
ท้องเสีย	2 (10)
สะอึก	1 (5)

* ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า 1 อย่าง

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษารูปแบบยาที่ใช้ในการป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลัน พบว่าไม่สอดคล้องกับแนวทางของ NCCN 2008¹ เช่นเดียวกับการศึกษาของสุริยา ประเสริฐทรัพย์⁴ ซึ่งศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) เพื่อศึกษารูปแบบการสั่งจ่ายยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มกระตุ้นให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลาง และมีรูปแบบการสั่งจ่ายยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ไม่สอดคล้องกับแนวทางของ NCCN 2008 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากโรงพยาบาลนี้ไม่มียา aprepitant ซึ่งเป็นยาต้านอาเจียนที่แนวทางของ NCCN 2008 แนะนำให้ใช้ร่วมกับยากลับ corticosteroids และ 5-HT3 RAs ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นการอาเจียนระดับสูง

ผลการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบสมบูรณ์หลังได้รับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน พบว่ามีการควบคุมอาการคลื่นไส้ได้อย่างสมบูรณ์ (complete control) ร้อยละ 60 และมีการควบคุมอาการอาเจียนได้อย่างสมบูรณ์ (complete

control) ร้อยละ 70 และเมื่อเปรียบเทียบการควบคุมได้ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษาของ NCCN 2008 กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษา พบว่าให้ผลไม่แตกต่างกันในการควบคุมอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบสมบูรณ แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาดูร้อยละของการควบคุมได้อย่างสมบูรณ แล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษา มีร้อยละของการควบคุมได้อย่างสมบูรณ สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสอดคล้องตามแนวทางการรักษา โดยพบการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้แบบเฉียบพลันร้อยละ 66.8 เทียบกับร้อยละ 57.1 และการควบคุมได้ของอาการอาเจียนแบบเฉียบพลันร้อยละ 83.3 เทียบกับร้อยละ 64.3 ตามลำดับ ดังนั้นหากมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น อาจให้ผลลัพธ์ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบว่าการใช้ยา dexamethasone ร่วมกับ ondansetron ทำให้เกิด complete response ในการป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ร้อยละ 69 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับปานกลาง⁷ และร้อยละ 71 - 90 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับสูง^{8,9} แต่ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา dexamethasone ร่วมกับ ondansetron มีเพียง 3 ราย โดย 2 รายได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนระดับสูง และอีก 1 รายได้รับยาเคมีบำบัดที่กระตุ้นอาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับปานกลาง พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 รายเกิด complete response ดังนั้นจะเห็นได้ว่า สูตรยาดังกล่าวยังคงให้ผลดีในการควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนอย่างสมบูรณ แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มทดลองในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลันในการศึกษานี้ คือ ประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่น ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และรอบที่มารับยาเคมีบำบัด ไม่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลัน ซึ่งไม่สอดคล้องกับแนวทาง NCCN 2008¹ ที่พบว่า ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวล้วนมีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนทั้งสิ้น ส่วนการศึกษาของปนัดดา ประเดิมดี และคณะ⁶ พบว่าปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับอายุ และชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลัน ส่วนรอบที่มารับยาเคมีบำบัด ไม่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้แบบเฉียบพลัน แต่ไม่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการอาเจียนแบบเฉียบพลัน ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่น ได้แก่ ชนิดของมะเร็งที่เป็น และประวัติ

การดื่มแอลกอฮอล์ ไม่มีผลต่อการควบคุมได้ของอาการคลื่นไส้และอาเจียนแบบเฉียบพลัน

ตามแนวทางการรักษาของ NCCN 2008¹ แนะนำให้ได้รับยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น lorazepam ในคืนก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัด และให้อีกครึ่งในตอนเช้าก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดเพื่อลดการเกิด anticipatory emesis โดยในการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยที่มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด 6 คน แต่ได้รับยาในกลุ่ม benzodiazepines ซึ่งเป็น diazepam เพียง 3 คน และได้รับในตอนกลางคืนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้ว ซึ่งไม่ถูกต้องตามแนวทางการใช้ยาของ NCCN 2008 ทั้งชนิดยา และเวลาการให้ยา ผลที่ตามมาคือ มีผู้ป่วย 5 รายเกิดการอาการคลื่นไส้ และ 4 รายเกิดอาการอาเจียน ดังนั้นควรให้การดูแลเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัดมากขึ้นกว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ง่วงนอน นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ท้องผูก ท้องเสีย และสะอึก ซึ่งส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง แต่ไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการใช้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน หรือจากยาเคมีบำบัด จากโรคที่ผู้ป่วยเป็น หรือการใช้ยาอื่นร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม อาการปวดศีรษะ ท้องผูก ท้องเสีย และสะอึก อาจพบได้เมื่อใช้ยาในกลุ่ม 5-HT₃ RAs ส่วนอาการง่วงนอน และท้องเสีย อาจพบได้เมื่อใช้ยา metoclopramide^{1,10}

จากการศึกษานี้ มีข้อเสนอแนะว่าควรมีการสร้างแนวทางการให้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนร่วมกันโดยสหสาขาวิชาชีพ เพื่อให้การใช้ยาตรงตามแนวทางการรักษามากขึ้น และควรมีการดูแลผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เช่น ในรายที่มีประวัติคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด ควรได้รับ lorazepam ในคืนก่อนรับยาเคมีบำบัด เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน นอกจากนี้ ยังมีข้อเสนอแนะที่เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ได้แก่ ระยะเวลาในการศึกษา เนื่องจาก การศึกษานี้มีระยะเวลาสั้น ทำให้ได้กลุ่มตัวอย่างน้อย อาจไม่สามารถใช้เป็นตัวแทนที่ดีของกลุ่มประชากรได้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในระยะเวลาที่นานขึ้นถึงประสิทธิผลของการใช้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนทั้งแบบเฉียบพลัน และแบบล่าช้า และควรมีการประเมินค่าใช้จ่ายในการเลือกใช้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วย

สรุปผลการศึกษา

ในการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ พบว่าสามารถควบคุมอาการคลื่นไส้ อาเจียนแบบสมบูรณได้ค่อนข้างดี โดยควบคุมอาการคลื่นไส้ได้อย่างสมบูรณร้อยละ 60 และควบคุมอาการอาเจียนได้อย่างสมบูรณร้อยละ 70 ส่วนอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นน้อย และไม่รุนแรงโดยอาจเกิดจากยาเคมีบำบัดหรือยาป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งได้แก่ งดนอน นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ท้องผูก ท้องเสีย และอื่นอีก

เอกสารอ้างอิง

1. National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis: clinical practice guidelines in oncology. Version 3, 2008. (Accessed on Feb. 27, 2008, at http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html).
2. Neeyalavira V, Kietpeerakool C. Prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapy. *Srinagarind Med J* 2007;22(1):97-104.
3. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103-109.
4. สุชีรา ประเสริฐทรัพย์, นัยนา สันติยานนท์, ปิยชาติ ไททยกุล. รูปแบบการสังคายน์อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์. โครงการวิจัยเภสัชศาสตร์บัณฑิตสาขาการบริบาลทางเภสัชกรรม. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, 2551.
5. The National Cancer Institute (NCI). Common toxicity criteria. Version 2.0. Publish Date: April 30, 1999. (Accessed on Feb. 27, 2008, at http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf).
6. Pradermdee P, Manusirivithaya S, Tangjitgamol S, Thavaramara T, Sukwattana P. Antiemetic effect of ondansetron and dexamethasone in gynecologic malignant patients receiving chemotherapy. *J Med Assoc Thai* 2006;89(Suppl 4):S29-36.
7. Kris MJ, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2932-2947.
8. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, et al. Comparative efficacy of three 5-HT3 antagonists (granisetron, ondansetron, and tropisetron) plus dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(2):185-191.
9. Chen PT, Liaw CC. Intravenous ondansetron plus intravenous dexamethasone with different ondansetron dosing schedules during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Chang Gung Med J* 2008;31(2): 167-174.
10. ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล. ยาป้องกันการอาเจียนจากการใช้เคมีบำบัด. วารสารไทยเภสัชนิพนธ์ (ฉบับ on-line) 2547;1(2). (สืบค้นข้อมูลวันที่ 26 กุมภาพันธ์ 2552, ที่ http://www.pharm.su.ac.th/thai/CE/page3_3.asp?id=1084701)