

## บทที่ 2.

### วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reactions, ADRs)

การใช้ยาเพื่อบำบัดรักษาโรคต่าง ๆ นั้นอาจเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ในระหว่างการรักษา อาการเหล่านี้จะเกิดขึ้นเวลาใดก็ได้ และรุนแรงมากน้อยต่างกันตามสาเหตุและกลไกการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์นั้น หากมีระบบการติดตามผลการใช้ยาที่เหมาะสมจะสามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงของอาการอันไม่พึงประสงค์ได้ แต่ถ้าขาดระบบการติดตามที่ดีแล้วจะส่งผลให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา และอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยจากการใช้ยาได้<sup>(20)</sup>

#### นิยามอาการอันไม่พึงประสงค์

มีผู้ให้คำนิยามของอาการอันไม่พึงประสงค์ไว้มากมาย ซึ่งแต่ละนิยามมักมีเนื้อหาหลักตรงกันจะแตกต่างกันบ้างในรายละเอียด ดังนั้นในการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ หรือการอ่านผลงานวิจัยในเรื่องนี้ควรพิจารณาถึงคำนิยามของแต่ละงานวิจัยด้วย เพราะจะมีผลต่อการวิเคราะห์ ข้อมูลที่ได้ ในที่นี้ขอยกคำนิยามที่มีการอ้างถึงมากที่สุดดังนี้

ในปี ค.ศ. 1969 Kramer และคณะ นิยามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ อาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาอาจเป็นอาการ (symptom) อาการแสดง (sign) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งหรืออาการหลายอย่างร่วมกัน<sup>(21)</sup>

ในปี ค.ศ. 1975 Karch และ Lasagna นิยามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ การตอบสนองจากยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกาย อาการดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อการป้องกัน วินิจฉัย หรือการบำบัดรักษาโรค แต่ทั้งนี้จะไม่รวมถึงความล้มเหลวจากการใช้ยา<sup>(22)</sup>

ในปี ค.ศ. 1975 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) นิยามอาการอันไม่พึงประสงค์ว่า เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์ อาการจะเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา นำบำบัดรักษาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงการทำงานของอวัยวะ ในที่นี้รวมถึง การแพ้ยา (drug allergies) อาการข้างเคียง (side effect) การตอบสนองที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiosyncrasy) พิษของยาแบบชั่วคราว และแบบถาวร (reversible and irreversible toxicity) พิษของยาที่เกิดช้า (delayed toxicity) และปฏิกิริยาไวต่อแสง (phototoxic reaction) แต่จะไม่รวมถึงการใช้ยาเกินขนาดโดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจก็ตาม ตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด<sup>(23)</sup>

### **ระบบการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reaction Monitoring)**

การติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบ่งออกเป็น 2 ระบบใหญ่ ๆ ดังนี้<sup>(24)</sup>

#### **1. ระบบการเฝ้าระวังอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบบย้อนหลัง**

(Retrospective surveillance method)

เป็นวิธีการทบทวนจากแฟ้มบันทึกประวัติการรักษาผู้ป่วยในขณะที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว ซึ่งจะเป็นการรายงานโดยแพทย์ เภสัชกร หรือผู้รับผิดชอบก็ได้ ในการรายงานจะตรวจสอบจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยและวิเคราะห์ถึงภาวะของโรค ยาที่ผู้ป่วยได้รับ และอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สงสัยว่าจะเกิดขึ้นร่วมกับการตรวจสอบผลทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ และความเป็นไปได้ของอาการอันไม่พึงประสงค์นั้น

เนื่องจากการตรวจสอบในขณะที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว ทำให้ค้นหาสาเหตุได้ยากเพราะไม่สามารถสอบถามหรือตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยได้อีก และยังไม่สามารถแก้ไขอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย

#### **2. ระบบการเฝ้าระวังอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบบไปข้างหน้า**

(Prospective surveillance method)

เป็นการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ขณะที่ผู้ป่วยรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล ซึ่งอาจใช้วิธีติดตามได้เป็น 2 แบบคือ

## 2.1 การรายงานทันทีที่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ (Spontaneous reporting system, SRS)

เมื่อแพทย์ เภสัชกร พยาบาล หรือบุคลากรทางการแพทย์พบอาการที่สงสัย จะรายงานอาการที่พบโดยกรอกข้อมูลลงในแบบฟอร์มการรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และส่งไปยังศูนย์รวมข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือกระทรวงสาธารณสุขเพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป

### ข้อดี

1. เป็นระบบเตือนให้ระวังอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจไม่เคยพบมาก่อน
2. เป็นระบบที่ง่าย สะดวกในการจัดตั้งและดำเนินการ
3. เสียค่าใช้จ่ายน้อยในการปฏิบัติงาน
4. สามารถครอบคลุมยาและประชากรจำนวนมาก

### ข้อเสีย

1. อัตราการรายงานต่ำ สำหรับประเทศไทยพบว่ามีรายงานถึงอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยมาก ซึ่งมีสาเหตุหลายประการ เช่น บุคลากรไม่เห็นความสำคัญ ไม่มีเวลา ไม่ต้องการฟ้องตนเอง หรือไม่มีแรงจูงใจที่จะรายงาน
2. ไม่สามารถบอกอุบัติการณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์
3. อาจมีอคติในการรายงาน อย่างไรก็ตามเมื่อได้รับรายงานจำเป็นต้องมีการประเมินอีกครั้ง เพื่อสรุปความเห็นว่ายาที่สงสัยทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์แน่นอนหรือไม่

## 2.2 ระบบการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด (Intensive hospital monitoring)

เป็นระบบการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีวิธีดำเนินการในการตรวจสอบผลการใช้ยาอย่างใกล้ชิดและเป็นปัจจุบัน โดยมีกลุ่มงานที่รับผิดชอบร่วมกันคือ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องจัดตั้งขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์ในการเพิ่มประสิทธิภาพในการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาให้ดีขึ้นกว่าระบบอื่น มีการรายงานที่น่าเชื่อถือและสามารถแก้ไขปัญหาได้ทันเวลา

### 2.2.1 วิธีการค้นหาอาการอันไม่พึงประสงค์

ลักษณะการค้นหา มี 3 วิธีคือ

- 1) วิธีการค้นหาจากกลุ่มยา เหมาะกับยาใหม่ที่เพิ่งเริ่มออกสู่ท้องตลาด เพื่อติดตามผลหลังจากการวางขาย หรือยากลุ่มที่มีปริมาณการใช้มากในโรงพยาบาล โดยทำการติดตามอย่างเฉพาะเจาะจง การรวบรวมข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่พบอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยานั้น สามารถนำมาคำนวณอัตราการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ได้
- 2) วิธีการค้นหาจากกลุ่มผู้ป่วย มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาถึงผลของปัจจัยทางพันธุกรรม ภาวะของโรค หรือตัวแปรต่าง ๆ วิธีนี้สามารถบอกความชุก (prevalence) ของอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา เช่น การศึกษาอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุในโรงพยาบาล การศึกษาในผู้ป่วยเด็ก
- 3) วิธีการค้นหาจากอาการอันไม่พึงประสงค์ มีจุดประสงค์เพื่อให้ทราบถึงอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยว่าเกิดจากกลุ่มยาใดได้บ้าง ในผู้ป่วยกลุ่มใด วิธีนี้สามารถนำข้อมูลไปศึกษาในแนวคิดต่อไปได้

### 2.2.2 ขั้นตอนการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จบบท (25, 28)

- 1) การรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ ของผู้ป่วยเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการติดตามการใช้ยาของผู้ป่วย ข้อมูลที่จำเป็นได้แก่ ภูมิลำเนา อายุ อาชีพ เพศ ประวัติการป่วยในอดีต ประวัติการใช้ยาในปัจจุบัน การตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- 2) การหาค่าพารามิเตอร์ (parameter) ที่จะติดตามวัดผลการใช้ยา อาจเป็นค่าพารามิเตอร์แบบปรนัย (objective parameter) หรือแบบอัตนัย (subjective parameter)
  - ค่าพารามิเตอร์แบบปรนัย หมายถึงค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น การทำงานของไต วัดจากระดับ blood urea nitrogen และ serum creatinine หรือค่าผลที่ได้จากการตรวจร่างกาย เช่น ชีพจร ความดันโลหิต เป็นต้น
  - ค่าพารามิเตอร์แบบอัตนัย ได้แก่ อาการและอาการแสดงที่ผู้ป่วยบอกเล่าหลังจากได้รับยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เวียนศีรษะ เป็นต้น

3) การค้นหาปัญหาและหาทางแก้ไข สิ่งที่สำคัญที่สุดในการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือการแก้ไขปัญหที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องเหมาะสมและทันเวลา ซึ่งเป็นการเพิ่มคุณภาพในการรักษาให้แก่ผู้ป่วยและทำให้ทีมงานรักษามีประสิทธิภาพในการทำงานมากขึ้น

### 2.2.3 เอกสารในการปฏิบัติงาน

ระบบการติดตามนี้จะต้องใช้เอกสารเพื่อบันทึกข้อมูลต่าง ๆ ในการค้นหาและตรวจสอบอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาที่สงสัยได้อย่างถูกต้อง แม่นยำ และรวดเร็ว เอกสารประกอบที่สำคัญสำหรับระบบการติดตามนี้ได้แก่

1) บันทึกการใช้ยาของผู้ป่วยในระหว่างการรักษา (patient medication profile) เป็นแบบฟอร์มที่ใช้บันทึกข้อมูลพื้นฐานด้านคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงการใช้ยาทั้งหมดของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มเข้ารับการรักษาจนถึงปัจจุบัน บันทึกการใช้ยาของผู้ป่วยประกอบด้วย

- ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ หมายเลขประจำตัวโรงพยาบาล หมายเลขห้อง อายุ เพศ น้ำหนัก ประวัติการใช้ยา ประวัติการเจ็บป่วย การวินิจฉัย
- บันทึกรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ รายการยาที่สั่งใช้ ขนาดยา วิธีการให้ยา วันที่ได้รับยาและหยุดการใช้ยา

2) แบบฟอร์มการค้นหาและการรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประกอบด้วย

- อาการและอาการแสดงของอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
- ช่วงเวลาที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ยา
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติหลังจากการใช้ยา
- การระบุความรุนแรงของอาการอันไม่พึงประสงค์
- ความถี่และอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้น
- กลไกการเกิดอาการ
- วิธีการรักษาและผลการรักษา

#### 2.2.4 วิธีประเมินสาเหตุและความเป็นไปได้ของอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>(27)</sup>

การเก็บรวบรวมข้อมูลอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ได้จากการรายงานนั้น เป็นเพียงยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์เท่านั้น จำเป็นต้องประเมินข้อมูลเพื่อจะได้ทราบระดับความเชื่อมั่นว่าอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับยานั้นหรือไม่

เนื่องด้วยการประเมินสาเหตุและความเป็นไปได้ของอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทำได้ยาก จึงได้มีการพัฒนาแนวปฏิบัติเพื่อยืนยันสาเหตุของอาการอันไม่พึงประสงค์ให้มีความแม่นยำและน่าเชื่อถือ โดยพิจารณาในด้านต่าง ๆ ต่อไปนี้ คือ

- 1) ความสัมพันธ์ด้านระยะเวลา คือ ระยะเวลาระหว่างเวลาที่ได้รับยาที่สงสัยกับเวลาที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์
- 2) อาการของผู้ป่วยหลังจากหยุดยา คือ อาการอันไม่พึงประสงค์นั้นหายไปหรือทุเลาลงหลังจากหยุดยาที่สงสัย
- 3) อาการของผู้ป่วยหลังได้รับยาเดิมซ้ำ คือ อาการอันไม่พึงประสงค์นั้นกลับเป็นใหม่หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเดิมซ้ำ
- 4) โรคที่เป็นอยู่ไม่ใช่สาเหตุให้เกิดความผิดปกติแบบเดียวกัน

วิธีการที่นิยมใช้ในการประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ Kramer' s Algorithm, Jones' s Algorithm และ Naranjo' s Algorithm ซึ่งแต่ละวิธีจะประกอบด้วยชุดคำถาม เมื่อตอบคำถามในแต่ละข้อแล้วจะนำไปสู่ข้อสรุปของความเป็นไปได้ในการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ว่า ใ้แน่นอน (definite high probable) น่าจะใช่ (probable) เป็นไปได้ (possible) หรือไม่น่าจะใช่ (doubtful) ซึ่งมีความหมายต่างกันขึ้นอยู่กับแต่ละวิธีการ

Kramer' s Algorithm ถูกพัฒนาขึ้นในปี ค.ศ. 1979 โดย Kramer และคณะ จัดทำเป็นชุดคำถามแบบใช่หรือไม่ใช่ จำนวน 57 คำถาม ซึ่งทำให้ยุ่งยาก ซับซ้อน ต้องการข้อมูลมาก เสียเวลา แต่มีความน่าเชื่อถือในการประเมินมาก มักใช้ในกรณีของการศึกษาวิจัยยาแต่ละตัวที่สนใจ หรือในการติดตามยาใหม่ ๆ



Jones' s Algorithm ถูกพัฒนาขึ้นในปี ค.ศ. 1985 โดยคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา เป็นวิธีการที่สั้น ง่ายและสะดวกรวดเร็วต่อการประเมิน แต่ได้ผลสรุปไม่แน่นอน จึงเหมาะสำหรับการใช้ในหน่วยงานควบคุมยาที่ต้องติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการให้ยาจำนวนมาก

Naranjo' s Algorithm ถูกพัฒนาขึ้นในปี ค.ศ.1987 โดย Naranjo และคณะ เป็นชุดคำถามแบบใช่หรือไม่ จำนวน 10 ข้อ ทำให้สะดวก ง่าย ไม่เสียเวลาในการประเมิน และได้ข้อสรุปออกมาในรูปคะแนนที่เห็นได้ชัดเจนมากกว่าของ Jones' s Algorithm จึงเป็นวิธีที่นิยมใช้ประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์มากที่สุด (แสดงในภาคผนวก ง. 1)

### การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาต้านมะเร็ง (Antineoplastic Drugs Therapy)

#### ยาต้านมะเร็ง

หมายถึง ยาหรือ สารเคมีที่มีฤทธิ์ในการทำลายและควบคุมเซลล์มะเร็ง เพื่อใช้เป็นการรักษาหลัก (curative treatment) เพื่อประคับประคอง (palliative treatment) หรือเพื่อเป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment)

ยาต้านมะเร็งแบ่งออกเป็น 6 กลุ่มตามเภสัชวิทยา ดังนี้ <sup>(7)</sup>

1. Alkylating Agents เช่น Busulfan, Carboplastin, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Mechlorethamine HCl, Melphalan
2. Antimetabolites เช่น Cytarabine, Gemcitabine, Flurouracil, Mercaptopurine, Methotrexate, Tegafur plus Uracil, Thioguanine
3. Antitumor Antibiotics เช่น Bleomycin HCl, Dactinomycin (Actinomycin), Doxorubicin (Adriamycin), Epirubicin, Idarubicin HCl, Mitomycin, Mitoxantrone HCl
4. Plant Alkaloids เช่น Etoposide, Paclitaxel, Vinblastine sulfate, Vincristine sulfate
5. Hormones เช่น Flutamide, Tamoxifen citrate, Buserelin acetate, Goserelin acetate, Leuprorolin acetate, Medroxyprogesterone acetate

6. Miscellaneous เช่น Freeze dried BCG, Hydroxyurea, Interferon Alfa, L-asparaginase, Leucovorin calcium, Procarbazine HCl

### หลักการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง<sup>(6)</sup>

ปัจจุบันนี้แพทย์นิยมใช้ยาต้านมะเร็งมากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน (combination therapy) มากกว่าการรักษาโดยใช้ยาต้านมะเร็งแบบเดี่ยว (single agent chemotherapy) ทั้งนี้เพราะต้องการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา หลีกเลียงการดื้อยา และลดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านมะเร็ง โดยยาที่จะนำมาใช้ร่วมกันควรมีคุณสมบัติดังนี้

1. ยานั้นต้องมีประสิทธิภาพในการรักษาโรค เมื่อใช้ยานั้น ๆ เพียงตัวเดียว
2. ยาแต่ละชนิดจะต้องมีกลไกการออกฤทธิ์ในการทำลายเซลล์แตกต่างกัน
3. ยาแต่ละชนิดมีพิษหรือผลข้างเคียงแตกต่างกัน
4. การที่นำยาหลายตัวมาใช้ร่วมกันต้องไม่ทำให้เกิดพิษ หรือผลข้างเคียงสูงกว่าการใช้ยาชนิดเดียว

### จุดมุ่งหมายของการใช้ยาต้านมะเร็ง

มีการนำยาต้านมะเร็งมาใช้ในกรณีต่าง ๆ ดังนี้

1. นำมาใช้ในการรักษา มะเร็งในระยะแพร่กระจาย (metastatic cancer)
2. นำมาใช้เสริมการรักษา (adjuvant treatment) เนื่องจากในโรคมะเร็งบางชนิด ถึงแม้จะได้ทำการรักษาโดยวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด จนสามารถทำให้โรคหรือก้อนมะเร็งหมดไปได้แล้ว แต่ยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ จึงต้องใช้ยาต้านมะเร็งเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งที่หลงเหลืออยู่นี้ให้หมดไป
3. นำมาใช้เป็นการรักษาขั้นต้น ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาขั้นอื่นต่อไป เช่น กรณีที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มากแต่ยังอยู่เฉพาะที่ไม่มีมีการแพร่กระจายไปสู่เนื้อเยื่ออื่น การรักษาโดยการผ่าตัดหรือรังสีรักษาอย่างเดียวมักจะทำได้ยาก จึงมีการให้ยานำ เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งลง ในกรณีนี้เรียกว่า Neo adjuvant chemotherapy หรือ induction chemotherapy นิยมให้ยาต้านมะเร็งประมาณ 2-3 ชุด ก่อนทำการผ่าตัด และ/หรือการฉายแสง
4. การให้ยาต้านมะเร็ง โดยการฉีดเข้าไปโดยตรงเฉพาะบริเวณที่เป็นก้อนมะเร็ง เนื่องจากยาไม่สามารถผ่านเข้าสู่บริเวณนั้นได้ หรือปริมาณยาที่เข้าสู่ก้อนมะเร็งอาจไม่สูงพอหากให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือรับประทาน



5. นำมาใช้ร่วมกับการฉายแสง (chemoradiation)
6. นำมาใช้เพื่อบรรเทาอาการสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งในระยะลุกลามและรักษาไม่หายขาด (palliative chemotherapy)

### การประเมินผลการรักษา<sup>(6)</sup>

การประเมินผลการรักษาเป็นสิ่งที่สำคัญมากในการรักษาผู้ป่วย แพทย์จะพิจารณาถึง

1. ผลต่อคุณภาพของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยรู้สึกทุเลา สบายขึ้นหรือไม่ (subjective response) มีผู้พยายามหาวิธีการประเมินโดยใช้แบบสอบถามประเมินผู้ป่วย 3 ระยะคือ ก่อนการรักษา ระหว่างการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา เช่น Kamofsky และ Eastern Co Operative Oncology Group (ECOG)

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยใช้แบบสอบถาม Functional living index cancer หรือ Quality of life index และมีการนำ visual analogue scale มาใช้ประเมินความเจ็บปวด เป็นต้น

2. ผลต่อก้อนมะเร็ง เช่น ก้อนมะเร็งยุบลงหรือไม่ (objective response) ประเมินได้โดยการวัดและเปรียบเทียบขนาดของก้อนมะเร็ง องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้จัดแบ่งลักษณะการตอบสนองต่อยาในการรักษามะเร็งไว้ดังนี้

CR = complete response หมายถึงภาวะที่โรคหรือก้อนมะเร็งยุบหายหมดไม่สามารถตรวจพบร่องรอยของโรคได้ และไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้นในระยะเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน

PR = partial response หมายถึงภาวะที่โรคหรือก้อนมะเร็งลดขนาดลงไปร้อยละ 50 โดยอาศัยจากผลคูณของด้านกว้างและด้านยาวของก้อนมะเร็งมาเปรียบเทียบกัน ระยะเวลาที่ก้อนลดลงจะต้องเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน ในระหว่างนี้จะต้องไม่มีก้อนใหม่เกิดขึ้น

MR = minor response หมายถึงภาวะที่โรคหรือก้อนมะเร็งลดขนาดลงไปร้อยละ 25 โดยอาศัยจากผลคูณของด้านกว้างและ ด้านยาวของก้อนมะเร็งมาเปรียบเทียบกัน ระยะเวลาที่ก้อนลดขนาดลงจะต้องเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน ในระหว่างนี้จะต้องไม่มีก้อนใหม่เกิดขึ้น

SD = stable disease มักจะใช้ในความหมายเดียวกันกล่าวคือ ก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าเดิม ไม่เปลี่ยนแปลง หรือกรณีที่มีการลดขนาดของก้อนน้อยกว่าร้อยละ 25

PD = progressive disease หมายถึงมีการเพิ่มขนาดของก้อนมะเร็งขึ้นจากเดิม หรือมีก้อนใหม่เกิดขึ้น

## อาการอันไม่พึงประสงค์จากการให้ยาต้านมะเร็ง (Adverse Drug Reactions of Antineoplastic Drugs)

อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อระบบการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย สามารถแบ่งได้เป็น

1. ผลต่อระบบโลหิต
2. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร
3. ผลต่อระบบผิวหนัง ผม และเล็บ
4. ผลต่อไต และระบบทางเดินปัสสาวะ
5. ผลต่อตับ
6. ผลต่อหัวใจ
7. ผลต่อปอด
8. ผลต่อระบบประสาท
9. ผลต่อภาวะเจริญพันธุ์
10. ปฏิกิริยาแพ้ยา

### 1. อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อระบบโลหิต (Haematologic disorders)

ยาต้านมะเร็งมีผลต่อระบบโลหิต เนื่องจากยาจะมีผลลดการทำงานของไขกระดูกในร่างกาย (myelosuppression) ซึ่งมีหน้าที่ในการสร้างเม็ดเลือด ทั้งเม็ดเลือดแดง (erythrocyte) เม็ดเลือดขาว (leukocyte) และเกล็ดเลือด (thrombocyte)

#### 1.1 ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukopenia)

เม็ดเลือดขาวมีค่าครึ่งชีวิตสั้นประมาณ 4-6 วัน การที่ยาต้านมะเร็งยับยั้งการสร้างและการปล่อยเม็ดเลือดขาวสู่กระแสโลหิต ทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงอย่างรวดเร็ว เรียกภาวะนี้ว่า "Leukopenia" หรือ "Granulocytopenia" และค่าที่เม็ดเลือดขาวมีจำนวนต่ำที่สุด เรียกว่า "nadir" ซึ่งระยะเวลาที่จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำที่สุดนั้น จะขึ้นอยู่กับชนิดของยาต้านมะเร็ง (ตารางที่ 1) <sup>(28)</sup>

ตารางที่ 1 ยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

ชนิดของยาต้านมะเร็ง	ระดับความรุนแรง *	ช่วงเวลาที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหลังจากให้ยา (วัน)	ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวกลับมาเป็นปกติ (วัน)
Antracyclines	3	10-14	21-24
Mitoxantrone	3	6-15	21
Busulfan	3	prolonged	1 เดือน - 2 ปี
Carmustine	3	5-6 สัปดาห์	6-8 สัปดาห์
Cytarabine	3	7-9	12 (ระยะที่ 1)
		12-14	22-34 (ระยะที่ 2)
Dacarbazine	3	14-28	28-35
Dactinomycin	3	14-21	35-46
Metrotrexate	3	4-7	7-13 (ระยะที่ 1)
		12-21	15-29 (ระยะที่ 2)
Paclitaxel	3	10-12	15-21
Alkylating agents	3	10-21	18-40
Etoposide	3	7-14	20
5-Fluorouracil	3	9-14	25
Mitomycin	3	28-42	42-56
Purine antagonist	3	7-14	14-21
Carboplatin	3	19-21	28
Cisplatin	3	6-26	21-45
Streptozocin	3	7-14	21
Vinblastine	3	5-10	12-24

\* ประเมินระดับความรุนแรง ตามองค์การอนามัยโลก และสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา ดังรายละเอียดในภาคผนวก ง. 2

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อได้โดยง่าย โดยเฉพาะถ้าเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 3,000/ลบ.มม. ผู้ป่วยอาจมีอาการผิดปกติอาจเกิดจากการติดเชื้อซึ่งอาจรุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ จึงจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะเพื่อลดความรุนแรงและรักษาภาวะติดเชื้อนี้ ในบางครั้งอาจจำเป็นต้องให้ยาที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม recombinant cytokine เช่น filgrastim, lenograstim (G-CSF), molgramostim (GM-CSF)<sup>(29)</sup> เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หรืออาจใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อลดความรุนแรงของภาวะติดเชื้อ แต่เนื่องจาก recombinant cytokine มีราคาแพงจึงควรพิจารณาการใช้อย่างรอบคอบ และต้องเลือกใช้ในช่วงเวลาที่เหมาะสม เพื่อให้สัมพันธ์กับระยะเวลาที่จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง

### 1.2 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะทำให้เลือดแข็งตัวช้าลง ซึ่งอาจทำให้เลือดออกได้ง่าย หรือมีจุดเลือดออกตามร่างกาย มักพบได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ นอกจากนั้นภาวะเกล็ดเลือดต่ำอาจเกิดจากการได้รับ glucocorticoid ที่มักจะให้รวมกับการให้ยาต้านมะเร็ง

ยาในกลุ่ม nitrosourea เป็นยาที่มีผลที่ทำให้เกิด thrombocytopenia ที่รุนแรงซึ่งจะมีช่วงเม็ดเลือดขาวต่ำสุดในช่วง 4 - 6 สัปดาห์ หลังจากให้ยาต้านมะเร็ง ซึ่งอาจจำเป็นต้องให้เกล็ดเลือดเสริม<sup>(30)</sup>

### 1.3 ภาวะโลหิตจาง (Anemia)

โดยปกติเม็ดเลือดแดงมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 120 วัน ยาต้านมะเร็งจะมีผลทำลาย pluripotent stem cell ในไขกระดูก ซึ่งเป็นแหล่งสำคัญในการสร้างเม็ดเลือดแดง ดังนั้นการให้ยาต้านมะเร็งจึงทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจางได้ แต่อาจเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ โดยเฉพาะการให้ยาในกลุ่ม folic acid antagonist เช่น methotrexate, กลุ่ม alkylating agents เช่น busulfan, hydroxyurea และ กลุ่ม antibiotic เช่น mitomycin C

การประเมินผลข้างเคียงในเรื่องของการกดไขกระดูก นิยมประเมินใน 2 ช่วง กล่าวคือ ช่วงก่อนการรักษาครั้งต่อไปเพื่อยืนยันว่าไขกระดูกกลับมาทำงานปกติแล้ว โดยดูจากจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ซึ่งต้องมีค่าสูงกว่า 3,000 เซลล์/ลบ.มม. และ 100,000 เซลล์/ลบ.มม. ตามลำดับ อีกช่วงหนึ่งที่นิยมประเมินเพื่อปรับขนาดยา คือ ช่วงที่เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดมีจำนวนต่ำที่สุด ซึ่งจะอยู่ประมาณช่วงวันที่ 10-14 หลังจากการให้ยา โดยถ้า

เม็ดเลือดขาว และ / หรือ เกล็ดเลือดต่ำมาก เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือ เกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 เซลล์/ลบ.มม. การให้ยาครั้งต่อไปต้องปรับลดขนาดยาลงซึ่งจะแนะนำ ให้ลดเป็นร้อยละของยาที่ให้ครั้งแรกโดยจะขึ้นอยู่กับชนิดของโรคมะเร็งและจุดมุ่งหมายของการรักษา<sup>(6)</sup>

## 2. อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal disorder)<sup>(31)</sup>

อาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากยาต้านมะเร็งนั้น จะเป็นผลทั้งจาก ทางตรงและทางอ้อม ผลโดยตรงนั้นเกิดจากการที่ยาไปทำลายเซลล์เยื่อในทางเดินอาหาร เนื่องจากเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว การทำลายเยื่อต่าง ๆ จะมีผลทำให้ ผนังเซลล์บริเวณ villi และ crypt cell ตายไปในที่สุดซึ่งจะทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารได้ ยาที่มีฤทธิ์ในการทำลายเซลล์ในทางเดินอาหาร เช่น fluorouracil, anthracycline และ topoisomerase I inhibitor เป็นต้น สำหรับผลในทางอ้อมนั้นเกิดจากการที่ยาทำให้ความอยากอาหารลดลงโดยไป ลดการหลั่งของ enteral hormone

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่

### 2.1 คลื่นไส้ อาเจียน (Nausea and emesis)<sup>(32)</sup>

เป็นอาการที่พบได้บ่อย และมักเกิดขึ้นทีหลังจากได้รับยา ซึ่งความรุนแรงจะขึ้นอยู่กับชนิด และขนาดของยาต้านมะเร็ง

Fluorouracil ส่วนใหญ่จะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนน้อยมาก ถ้าให้ในขนาดไม่เกิน 15 มก.ต่อน้ำหนักตัว (กก.) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง แต่ถ้าให้ในขนาดเดียวกันติดต่อกัน 5 วัน พบว่าร้อยละ 60 – 90 ของผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้ และร้อยละ 50 – 65 มีอาการอาเจียน

Cisplatin, Mechlorethamine, Streptozocin, Dacarbazine เป็นกลุ่มยาที่ทำให้เกิดอาการอาเจียนที่รุนแรงโดยเฉพาะในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังให้ยา ซึ่งเรียกช่วงนี้ว่า "Acute emesis" พบว่าการให้ 5HT<sub>3</sub> serotonin antagonist ก่อนให้ยาต้านมะเร็ง 30 - 60 นาทีสามารถป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ดียิ่งขึ้น แต่สำหรับยาที่มีผลทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่ไม่

รุนแรง อาจใช้ยาในกลุ่ม benzamides (metoclopramide) ซึ่งนอกจากจะได้ผลดีแล้วยังมีราคาถูกกว่ายาในกลุ่ม 5HT<sub>3</sub> serotonin antagonist มากด้วย

อาการคลื่นไส้ อาเจียนอาจเกิดหลังจาก 24 ชั่วโมงภายหลังจากให้ยา ซึ่งเรียก "Delayed emesis" พบว่าการให้ metoclopramide ร่วมกับ glucocorticoid เพื่อลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนจะมีประสิทธิภาพดีเท่ากับการใช้ 5HT<sub>3</sub> antagonist เนื่องจากการเพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร และการยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin จะมีผลอย่างมากต่อการลดอาการ delayed emesis

ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนก่อนได้รับยาต้านมะเร็ง เนื่องจากความวิตกกังวล เรียกอาการนี้ว่า "Anticipatory emesis" ซึ่งอาจต้องให้ยากลายความวิตกกังวลร่วมด้วย เช่น lorazepam

## 2.2 การอักเสบของเยื่อทางเดินอาหาร (Mucositis)<sup>(33)</sup>

ยาต้านมะเร็งบางชนิด จะทำให้เกิดการระคายเคืองและการอักเสบของเยื่อทางเดินอาหาร เช่น แผลในปาก (stomatitis) แผลที่ริมฝีปาก (cheilitis) หรือแผลในหลอดอาหาร (oesophagitis) โดยเฉพาะการใช้ยาในกลุ่ม antracycline, antimetabolites, vinca alkaloid และ nitrosourea derivative ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวด กลืนอาหารลำบาก มีโอกาสในการติดเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราได้ง่าย ผู้ป่วยจะเกิดอาการภายใน 10 วันหลังจากได้รับยาและอาการจะหายได้เองภายใน 7 - 14 วัน ยกเว้นในรายที่รุนแรงและมีการติดเชื้อ อาจต้องพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ (chlorhexidine 0.1-0.2%) หรือให้ยาชาเฉพาะที่ เช่น xylocain viscous อมเพื่อลดอาการเจ็บปวด นอกจากนั้นพบว่าการใช้ oral sucralfate, astringent agent (sega tea) และ granulation stimulating agent (dexpanthenol) จะช่วยป้องกันและลดความรุนแรงของการอักเสบของเยื่อทางเดินอาหารด้วย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ตารางที่ 2 ยาด้านมะเร็งที่มีผลต่อการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน <sup>(28)</sup>

ชนิดยาด้านมะเร็ง	ระยะเวลาที่จะเกิดอาการ หลังการให้ยา (ชั่วโมง)	ระยะเวลาที่อาการยังคง ปรากฏ (ชั่วโมง)
1. อุบัติการณ์ > 90%		
Cisplatin > 75 มก./ตร.ม.	1-6	24-48
Dacarbazine > 500 มก./ตร.ม.	1-3	1-12
Mechlorethamine	3-6	8-24
Streptozocin	1-4	12-24
Cytarabine > 3000 มก./ตร.ม.	-	3-6
2. อุบัติการณ์ 60-90%		
Actinomycin $\geq$ 0.3 มก./ตร.ม.	2-6	12-24
Carmustine < 200 มก./ตร.ม.	2-4	4-24
Cyclophosphamide 1 ก./ตร.ม.	4-12	4-10
Cytarabine 1.0-3.0 ก./ตร.ม.	3-12	3-6
Lomustine < 60 มก./ตร.ม.	2-6	4-6
3. อุบัติการณ์ 30-60%		
Carboplatin < 150 มก./ตร.ม.	24	24
Daunorubicin $\geq$ 45 มก./ตร.ม.	2-6	6
Doxorubicin 15-95 มก./ตร.ม.	4-6	-
5-Fluorouracil $\geq$ 750 มก./ตร.ม.	3-6	-
Mitomycin	1-4	48-72
Paclitaxel	1-4	48-72
4. อุบัติการณ์ 10-30%		
Cytarabine < 300 มก./ตร.ม.	6-12	3-5
Etoposide	3-8	4-8
Ifosfamide	1-2	>48
Vinblastine	4-8	-
5. อุบัติการณ์ < 10%		
Cyclophosphamide.	48-72	>48
Vincristine, Vinorelbine	4-8	-

### 2.3 ท้องเสีย (Diarrhea)

อาการท้องเสียที่เกิดขึ้น อาจเกิดจากการทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารโดยตรง หรือ อาจเกิดจากการที่ยาไปเปลี่ยนแปลงสภาพของแบคทีเรียที่อยู่ในทางเดินอาหาร อาการท้องเสีย เป็นสาเหตุให้ร่างกายสูญเสียน้ำและเกลือแร่ นอกจากนี้อาการท้องเสียในผู้ป่วยมะเร็งอาจเกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อ หรือการใช้ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนในกลุ่ม parasympathomimetic drugs

Fluorouracil มักจะทำให้เกิดอาการท้องเสียและมีเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะการให้ในขนาดสูง หรือการให้ร่วมกับ folinic acid หรือ interferon alpha ประมาณ ร้อยละ 10 – 20 ของผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรงจนจำเป็นต้องให้ loperamide หรือ diphenoxylate รักษาอาการท้องเสีย แต่ถ้าหากไม่ได้ผลอาจต้องพิจารณาให้ octreotide ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย somatostatin<sup>(34)</sup>

ยาในกลุ่ม Topoisomerase I inhibitor (Camptothecin) มักทำให้เกิดอาการท้องเสียอย่างรุนแรงได้เช่นกัน Irinotecan เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของสาร camptothecin ที่สามารถทำให้เกิดอาการท้องเสียได้บ่อย ซึ่งอาจเป็น 2 ระยะ คือ ท้องเสียในระยะแรกหลังจากได้รับยาภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นระบบประสาท cholinergic จึงทำให้เกิดอาการท้องเสีย ปวดท้อง เยื่อตาอักเสบ เยื่อบุจมูกอักเสบ เหงื่อออก ง่วงซึม มองเห็นภาพผิดปกติ สามารถรักษาอาการเหล่านี้ด้วยการฉีด atropine sulphate 2.5 มก. เข้าได้ผิวหนัง ผู้ป่วยอาจมีอาการท้องเสียได้อีกหลังจากได้รับยาไปแล้ว 24 ชั่วโมงขึ้นไป โดยเฉลี่ยมักเกิดในวันที่ 5 หลังจากได้รับยา ยารักษาอาการท้องเสียที่แนะนำคือ loperamide ขนาดสูง คือ 2 มก. ทุก 2 ชั่วโมง ต่อเนื่องจนกว่าจะหยุดถ่ายรุนแรง และให้ยาทุก 2 ชั่วโมงต่อไปอีก 12 ชั่วโมง<sup>(35)</sup>

### 2.4 ท้องผูก (Constipation)

ยาด้านมะเร็งในกลุ่ม vinca alkaloids โดยเฉพาะ vincristine อาจทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ทำให้มีอาการปวดท้องและท้องผูก อาการท้องผูกจะเกิดขึ้นภายใน 3–7 วันหลังได้รับยา ซึ่งจะป้องกันได้โดยการให้ lactulose ร่วมด้วย นอกจากนี้ อาการท้องผูก ยังอาจเกิดเนื่องจากผลข้างเคียงของยาด้านอาเจียนกลุ่ม antiserotonins ซึ่งอาจเสริมฤทธิ์กับ vinca alkaloids ในการลดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร

### 3. อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อระบบผิวหนัง ผผ และเล็บ (Dermatological disorders)

ผิวหนัง ผผ และเล็บ เป็นอวัยวะที่มีการเปลี่ยนแปลง และแปงตัวอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะเซลล์ของรุกรุมขน ทำให้อวัยวะเหล่านี้เกิดความผิดปกติได้ง่าย

#### 3.1 ผผร่วง (Alopecia)<sup>(36)</sup>

ยาต้านมะเร็งแทบทุกชนิด จะมีผลทำให้เกิดการหลุดร่วงของเส้นผผ แม้ว่าผผร่วงจะเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง แต่จะมีผลต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วยอย่างมาก โดยปกติแล้วเซลล์รุกรุมขนจะแปงตัวอย่างรวดเร็วทุก 12-24 ชั่วโมง ดังนั้นยาต้านมะเร็งจะมีผลต่อการแปงตัวของเซลล์รุกรุมขนอย่างมาก การหลุดร่วงของผผจะเกิดภายใน 7-10 วัน หลังให้ยา โดยมากผผจะเริ่มงอกใหม่ใน 3-4 สัปดาห์หลังหยุดให้ยาแต่อาจมีลักษณะและสีผผที่เปลี่ยนแปลงไป รายงานว่า การใช้น้ำแข็งประคบที่บริเวณศีรษะในระหว่างให้ยา จะช่วยลดการหลุดร่วงของเส้นผผได้

#### 3.2 ผผสีคล้ำ (Hyperpigmentation of skin)<sup>(37)</sup>

สาเหตุที่พบบ่อยคือ การทำลายเนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดยาซึ่งเป็นผลจากการรั่วไหลของยาต้านมะเร็งขณะฉีดยา นอกจากนั้นยังทำให้ผผสีคล้ำขึ้น เล็บมีสีคล้ำ ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสีผผ เช่น busulfan, cyclophosphamide, dactinomycin, fluorouracil, hydroxyurea, methotrexate, thiotepa

ยาบางตัวมีผลกระตุ้นให้ผผหนังมีความไวต่อแสง ซึ่งปฏิกิริยานี้จะทำให้ผผหนังบวม ปวดแสบปวดร้อน เช่น methotrexate, fluorouracil, vinblastine, thioguanine, dacarbazine โดยเฉพาะในกลุ่ม fluorouracil จะทำให้เกิดอาการบวมแดงที่ปลายมือ ปลายเท้า ที่เรียกว่า "hand-foot syndrome" การทาครีมสเตียรอยด์สามารถลดอาการรุนแรงได้

### 4. อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อระบบไต (Renal disorders)

ไต ถือเป็นอวัยวะที่สำคัญในการขับถ่ายสารต่าง ๆ ออกจากร่างกาย หลังจากผู้ป่วยได้รับยาต้านมะเร็งจะเกิดการสลายตัวของเซลล์มะเร็ง เซลล์บางชนิดจะมีการสลายตัวอย่างรวดเร็วมาก ทำให้ระดับของกรดยูริกในร่างกายเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว การเพิ่มขึ้นของกรดยูริกในสภาวะที่เป็นกรดจะเป็นอันตรายต่อไตอย่างมาก เพราะจะทำให้เกิดการสะสมของกรดยูริกและตกตะกอนจน

จุดตันในทางเดินปัสสาวะ ซึ่งมักเกิดภายใน 12-24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาต้านมะเร็ง การให้สารน้ำ และ allopurinol หรือการทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง จะเป็นการเพิ่มการไหลเวียนของปัสสาวะ และลดการเกิดตะกอนสะสมของกรดยูริก

นอกจากนั้นการสลายตัวของเซลล์มะเร็ง จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับเกลือแร่ในร่างกาย เช่น ภาวะโปแตสเซียมสูง ภาวะฟอสเฟตสูง ภาวะแคลเซียมต่ำ และยาต้านมะเร็งบางชนิดจะมีผลทำลายเนื้อเยื่อไตโดยตรง<sup>(38)</sup> แสดงในตารางที่ 3.

**ตารางที่ 3 ยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อการเกิดพิษที่ระบบการทำงานของไต<sup>(39)</sup>**

อาการพิษที่เกิดขึ้นกับระบบไต	ชนิดของยาต้านมะเร็ง
1. High risk for acute and chronic nephrotoxicity	Cisplatin, Streptozocin, Methotrexate ขนาดสูง, Mithramycin ขนาดสูง
2. High risk for nephrotoxicity after long term therapy	Lomustine, Mitomycin C
3. Low or moderate risk for nephrotoxicity	Low dose Methotrexate, Ifosfamide
4. Azotemia	Dacarbazine, Asparaginase
5. Very low nephrotoxic potency	Carmustine, Cyclophosphamide, Daunorubicin, Doxorubicin

Cisplatin เป็นสารประกอบ inorganic metallic ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ alkylating agent ยาสามารถฆ่าเซลล์ได้ในทุกระยะของวงจรชีวิต และยับยั้งการสร้าง DNA และรวมกับ DNA โดยเกิด interstand cross links ยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางไต ในภาวะที่ไตทำงานบกพร่องความสามารถในการขับ cisplatin จะลดลงด้วย ดังนั้นจึงห้ามใช้ cisplatin ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum creatinine มากกว่า 2 มก./ดล. cisplatin สามารถทำลาย proximal tubules ทั้งแบบเฉียบพลัน และแบบค่อยเป็นค่อยไปทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ<sup>(40)</sup>

เราสามารถตรวจวัดระดับความผิดปกติของไตได้จากเอนไซม์ในปัสสาวะ เช่น  $\beta$ -Glucuronidase, alanine - aminopeptidase, N - acetyl -  $\beta$  - D - glucosaminase หรือ  $\beta_2$ -macroglobulines ซึ่งสามารถตรวจวัดได้ตั้งแต่ไตเริ่มถูกทำลาย

ดังนั้นการรักษาด้วย cisplatin ต้องมีการใช้ร่วมกับสารอื่นเพื่อป้องกันการทำลายระบบไต<sup>(41, 42)</sup> ซึ่งมีวิธีดังนี้

1. ให้สารน้ำ 200 มล./ชม. (เช่น สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9 %) ก่อนที่จะให้ cisplatin อย่างน้อย 12 ชั่วโมง และให้ต่อเนื่องหลังจากให้ยาไปอีกอย่างน้อย 24 ชั่วโมง การให้คลอไรด์จะเป็นการลดการทำลายท่อไตด้วย
2. ให้สารละลายแมกนีเซียม ที่มีความเข้มข้น 4 มิลลิโมล เพื่อป้องกันภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ
3. ให้สาร mannitol เข้มข้น 20% จำนวน 50-60 มล. ก่อนให้ cisplatin เพื่อช่วยในการขับปัสสาวะออกจากร่างกาย และอาจต้องให้ mannitol เข้มข้น 20 % จำนวน 200-300 มล. ต่อไปอีกอย่างน้อย 4 ชั่วโมง
4. การให้ cisplatin โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำในเป็นเวลา 2-6 ชั่วโมง จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต

มีรายงานว่า การใช้สารที่มี sulfhydryl group เป็นองค์ประกอบ เช่น sodium thiosulfate, mesna, disulfiram และ glutathione สามารถป้องกันการทำลายไตจาก cisplatin ได้

Carboplatin ถึงแม้ carboplatin จะมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ cisplatin แต่จะมีพิษต่อไตน้อยกว่า cisplatin ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องให้สารน้ำ หรือยาขับปัสสาวะร่วมด้วย แต่ถึงอย่างไร carboplatin อาจทำลายไตได้เช่นกันโดยเฉพาะการใช้ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ cisplatin มาก่อน carboplatin จะมีผลต่อการทำงานของไตกระดุกมากกว่า cisplatin โดยมากจะเกิดระยะที่เม็ดเลือดขาวต่ำสุด ในช่วงวันที่ 19-21 หลังจากให้ยา และผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำและเม็ดแดงต่ำร่วมด้วย <sup>(43)</sup>

Cyclophosphamide ถึงแม้จะเป็นยาในกลุ่ม alkylating agent เช่นเดียวกับ mechlorethamine แต่ cyclophosphamide จะไม่ค่อยมีผลต่อการทำลาย megakaryocyte หรือมีผลต่อเกล็ดเลือดมากนัก แต่ผลข้างเคียงที่เด่นชัด คือ การทำลายเซลล์รุกรามซึ่งทำให้ผมร่วงได้ ไม่พบอาการทางสมองที่เฉียบพลัน และรุนแรง แต่อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ ยานี้ไม่มีผลทำลายเนื้อเยื่อหรือหลอดเลือดในบริเวณที่ฉีดยา

Cyclophosphamide ถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปสารออกฤทธิ์โดย cytochrome P-450 ได้ hydroxycyclophosphamide และ aldophosphamide พบว่าในอวัยวะที่ไวต่อการเกิดการสลายเซลล์ (cytolysis) นั้น aldophosphamide จะถูกแยกออกโดยปฏิกิริยา  $\beta$ -elimination ได้สาร phosphoramidate mustard และ acrolein สาร acrolein ทำให้เกิดการระคายเคือง และการอักเสบของผนังกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งเป็นสาเหตุของ hemorrhagic cystitis ได้ <sup>(44)</sup> ฤทธิ์ข้างเคียงนี้สามารถลดหรือป้องกันได้โดยการให้ N-acetylcysteine หรือ sulfhydryl compound อื่น ๆ ร่วมด้วย

Mesna มีองค์ประกอบของ sulfhydryl group ซึ่งสามารถจับกับ acrolein ได้ดี ทำให้เกิดสารประกอบของ acrolein ซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เมื่อให้ mesna เข้าทางกระแสเลือดแล้ว mesna จะถูกเปลี่ยนเป็น disulfide form คือ "dimesna" ซึ่งจะไม่สามารถรวมตัวกับ cyclophosphamide ในกระแสเลือดทำให้ cyclophosphamide ยังคงมีฤทธิ์ในการทำลายเซลล์มะเร็ง แต่เมื่อ dimesna ถูกดูดซึมเข้าไปในท่อไตแล้วจะถูกเปลี่ยนเป็น mesna อีกครั้ง ซึ่งเป็นรูปที่สามารถจับกับ acrolein ได้ดี ในการให้ mesna ร่วมกับ cyclophosphamide เพื่อป้องกัน hemorrhagic cystitis ควรให้ mesna ในขนาด 20% ของ cyclophosphamide โดยเริ่มให้ก่อนให้ยา cyclophosphamide และให้อีกครั้งในชั่วโมงที่ 4 และ ชั่วโมงที่ 8 หลังจากให้ยา <sup>(45)</sup>

สำหรับ sulfhydryl compound ตัวอื่น ๆ เช่น N-acetylcysteine จะถูกดูดซึมเข้าไปในระบบไตได้ช้ามาก และบางส่วนจะถูกดูดซึมเข้าไปในเนื้อเยื่อได้ง่ายซึ่งมีผลทำให้ฤทธิ์ของยาต้านมะเร็งกลุ่ม alkylating agent ลดลง



ifosfamide เป็นอนุพันธ์ของ cyclophosphamide เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา hydroxylation ในตับ ให้เป็นสารที่มีฤทธิ์คือ ifosfamide mustard สำหรับ acrolein และ chloroacetic acid เป็นเมตาบอไลต์ที่มีพิษต่อไตเช่นเดียวกับ cyclophosphamide ซึ่งสามารถลดหรือป้องกันการเกิด hemorrhagic cystitis โดยการให้ mesna เช่นกัน <sup>(46)</sup>

ในการให้ ifosfamide ในเด็ก พบว่าประมาณร้อยละ 5 จะเกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า "Fanconi Syndrome" ซึ่งเกิดจากการทำลายท่อไตในส่วน proximal ทำให้น้ำตาล และโปรตีน ถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งมักเกิดในเด็กที่มีการทำงานของไตไม่เต็มที่ หรือในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาที่มีพิษต่อไต เช่น cisplatin, amphotericin B <sup>(47)</sup>

Methotrexate เป็นสารในกลุ่ม folic acid antagonist ที่รวมตัวกับ active catalytic site ของเอนไซม์ Dihydrofolate reductase (DHFR) จึงมีผลรบกวนการสังเคราะห์โฟเลต ซึ่งจำเป็นต่อการสังเคราะห์ thymidilate purine และ purine nucleotide ดังนั้น methotrexate จึงมีผลยับยั้งการสร้าง DNA, RNA และโปรตีน ทำให้เซลล์ตายในที่สุด

การใช้ methotrexate ในขนาดสูงจะทำให้เกิดพิษต่อไตอย่างมาก เนื่องจากในสภาวะที่เป็นกรดนั้น เอนไซม์ DHFR จะรวมตัวกับ methotrexate อย่างเหนียวแน่นและตกตะกอนในท่อไต การให้สารน้ำ ยาขับปัสสาวะ และสารที่มีฤทธิ์เป็นด่าง ร่วมกับการใช้ methotrexate ในขนาดสูงจะสามารถลดและป้องกันพิษที่จะเกิดกับไตได้ <sup>(48,49)</sup> นอกจากนั้นในกรณีผู้ป่วยได้รับ methotrexate เกินขนาด หรือเกิดพิษจากยา สามารถใช้ calcium leucovorin ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกรดโฟลิก แก้อาการพิษที่เกิดขึ้นได้

Nitrosoureas เป็นยาต้านมะเร็งที่มีการออกฤทธิ์ทางเคมีเป็นแบบ bifunctional alkylating agent. Nitrosoureas ที่มีใช้ในปัจจุบัน ยกเว้น streptozocin จะลดการสร้างเม็ดเลือดอย่างมาก และความรุนแรงจะขึ้นอยู่กับขนาดยา นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นเวลานานโดยเฉพาะการใช้ semustine (methyl-CCNU) ทำให้เกิดภาวะไต ล้มเหลวได้ และการใช้ carmustine และ lomustine ในขนาดโดยรวม 1200-1400 มก./ตร.ม./สัปดาห์ จะทำให้เกิดภาวะ Azothemia ได้ <sup>(50)</sup>

## 5. อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาด้านมะเร็งที่มีผลต่อดับ (Hepatic disorders)

ยาด้านมะเร็งแทบทุกชนิดจะต้องผ่านตับ ซึ่งอาจผ่านทาง hepatic artery หลังจากให้ยาทางหลอดเลือด หรือผ่านทาง portal vein หลังจากการรับประทาน พิษต่อดับของยาด้านมะเร็ง อาจไม่รุนแรง และเฉียบพลันเหมือนพิษที่เกิดขึ้นกับ ระบบทางเดินอาหาร ระบบไขกระดูก หรือ รูมขน เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่มีการแบ่งเซลล์อย่างช้า ๆ และยามาบางชนิดจะถูกเปลี่ยนแปลงเมื่อผ่านตับได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา แต่ยาด้านมะเร็งบางชนิด เช่น dacarbazine, mitomycin, cyclophosphamide จะถูกเปลี่ยนเป็นสารที่มีฤทธิ์ที่ตับ ซึ่งอาจทำให้เกิดพิษต่อดับได้<sup>(51)</sup>

### ตารางที่ 4 ยาด้านมะเร็งที่ทำให้เกิดพิษต่อดับ<sup>(51)</sup>

อาการพิษที่เกิดขึ้น	ชนิดของยาด้านมะเร็ง
1. Veno-occlusive disease	1. หลังจากให้ขนาดปกติ azathioprine, carboplatin, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, mercaptopurine, thioguanine 2. หลังจากให้ขนาดสูง busulfan, cyclophosphamide, carmustine, lomustine, mitomycin
2. Hepatocellular necrosis	mithromycin, asparaginase, streptozocin, methotrexate
3. Fatty degeneration	asparaginase, dactinomycin, mitomycin, bleomycin, methotrexate
4. Cholestasis	mercaptopurine, azathioprine, busulfan
5. Liver fibrosis	methotrexate, azathioprine

Asparaginase ทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของตับอ่อนและตับ เป็นผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และ ภาวะอินสุลินในเลือดต่ำ ผู้ป่วยบางรายอาจต้องให้อินสุลิน ร่วมกับการให้ asparaginase ด้วย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 2-3 หลังจากได้รับยา 2-3 สัปดาห์อาจเกิด จ้ำเลือดตามร่างกาย (hemorrhagic) เนื่องจากการทำงานของตับผิดปกติทำให้การสร้าง blood clotting factor ลดลง มีผลให้ความสามารถในการแข็งตัวของเลือดลดลงด้วย<sup>(62)</sup>

Mercaptopurine และ Thioguanine ยาทั้งสองนี้ให้โดยการรับประทาน ยาส่วนใหญ่จะถูกขจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม mercaptopurine จะถูกเปลี่ยนแปลง เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์โดยปฏิกิริยาออกซิเดชันที่อาศัยเอนไซม์ xanthine oxidase ในขณะที่ thioguanine จะต้องเกิดปฏิกิริยา deamination ก่อนถูกเปลี่ยนแปลง

ในการรักษาโรคมะเร็งมักมีการนำ allopurinol ซึ่งเป็นอนุพันธ์ purine มาใช้เพื่อ ป้องกันภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่อาจเกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็ง allopurinol นั้นเป็น potent xanthine oxidase inhibitor จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่อใช้ร่วมกับ mercaptopurine ควรลดขนาดของ mercaptopurine ลงเหลือเพียงร้อยละ 25-30 ของขนาดปกติ

พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 34-42 ที่ใช้ mercaptopurine ในขนาดสูงกว่า 2 มก./กก./วัน จะเกิดการทำลายเซลล์ตับได้ ทำให้มีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง ท้องมาน และอาจเกิดการตาย ของเนื้อตับ ในขณะเดียวกันจะทำให้ระดับเอนไซม์ transaminase และระดับ bilirubin เพิ่มขึ้น ด้วย<sup>(63)</sup>

Dactinomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่แยกได้จากเชื้อ *Streptomyces parvullus* ซึ่งมี ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ ออกฤทธิ์ต้านมะเร็งโดยการรวมตัวอย่างหนาแน่นกับ double strand DNA แทรกอยู่ระหว่าง guanine cytosine base pair ทำให้ยับยั้งขบวนการสร้าง RNA ที่ต้องอาศัย DNA ได้ (DNA-dependent RNA Synthesis)

Dactinomycin มีผลลดการทำงานของไขกระดูกมักจะมีผลขึ้นภายใน 7-10 วัน โดยจะกดการสร้างเม็ดเลือดทุกชนิดแต่จะมีผลต่อเกล็ดเลือด และเม็ดเลือดขาวมากที่สุด ทำให้ ต้องจำกัดขนาดยาที่ใช้ นอกจากนี้ยังอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และมีแผลในปากได้ ยานี้มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันด้วย ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยานี้จึงไม่ควรได้รับการฉีดวัคซีน ที่ผลิตจากไวรัสที่มีชีวิต ยานี้ยังอาจมีผลทำลายเซลล์ตับได้โดยเฉพาะการใช้กับผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณอก หรือท้องมาก่อน หรือในผู้ป่วยที่ได้รับ vincristine ร่วมด้วย<sup>(64)</sup>

## 6. อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาด้านมะเร็งที่มีผลต่อหัวใจ (Cardiac disorders) <sup>(55)</sup>

ยาด้านมะเร็งบางชนิดทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการพิษของระบบหัวใจ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ หัวใจขาดเลือด หรือหัวใจวายได้

Anthracycline glycosides คือ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Anthracycline ซึ่งแยกได้จาก *Streptomyces peucetius* เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ด้านมะเร็งมากที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ที่ใช้อยู่ปัจจุบัน เช่น doxorubicin (adriamycin), idarubicin, dactinomycin, aclarubicin, epirubicin, doxorubicin เป็นต้น มีรายงานว่าการใช้ doxorubicin และ daunorubicin ทำให้เกิดความผิดปกติต่อหัวใจได้ ความรุนแรงนั้นจะขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ให้ โดยอาจเกิดอาการแบบเฉียบพลัน หรืออาจเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ อาการแบบเฉียบพลันนั้นจะเกิดภายในไม่กี่นาทีหลังจากผู้ป่วยได้รับยา เกิด supraventricular tachycardia หรือ มี non-specified ST - T change จาก EKG <sup>(56)</sup> แต่ถ้าหากให้ยาในกลุ่มนี้ติดต่อกัน จะทำให้เกิดการสะสมของอนุมูลอิสระจากยาที่อาจทำให้เกิดพิษต่อหัวใจได้ โดยจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของผนังกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ congestive cardiomyopathy ตัวอย่างเช่น ถ้าให้ doxorubicin ในขนาดรวมน้อยกว่า 550 มก./ตร.ม. พบว่าอุบัติการณ์ที่จะเกิด cardiomyopathy น้อยกว่าร้อยละ 1 แต่ถ้าให้ขนาดโดยรวมมากกว่า 550 มก./ตร.ม. อุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30 กลไกที่ทำให้ยาในกลุ่มนี้เกิดพิษต่อหัวใจนั้นเชื่อว่าเป็นผลจากอนุมูลอิสระ เช่น superoxide anion และ hydroxyl radical ซึ่งอนุมูลอิสระนี้ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจ

Mitoxantrone เป็นยาที่พัฒนามาจากกลุ่ม Anthracycline เพื่อให้พิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจลดลง โดยเปลี่ยนโครงสร้างเป็น bis-aminoalkylamine-anthraquinone. mitoxantrone ทำให้เกิด superoxide free radical จากปฏิกิริยารีดอกซ์ได้ยากมากขึ้น ถ้าใช้ mitoxantrone ในขนาดโดยรวมต่ำกว่า 160 มก./ตร.ม. อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจจะน้อยมาก mitoxantrone อาจทำให้ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แผลในปาก คลื่นไส้ อาเจียน ได้มากกว่า doxorubicin

Amsacrine เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง โดยแทรกเข้าไปรวมตัวกับสายของ DNA เซลล์มะเร็งจึงไม่สามารถแบ่งตัวต่อไปได้ ผลต่อการกดไขกระดูกนั้นจะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ มีรายงานว่า การให้ amsacrine ในขนาดสูงกว่า 90-120 มก./ตร.ม. เท่านั้นที่จะทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และเม็ดเลือดขาวต่ำ เนื่องจาก amsacrine สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ ดังนั้น การใช้ติดต่อกันอาจทำให้เกิดอาการชัก (epileptic - like seizure) ได้ นอกจากนี้ยังพบว่า amsacrine สามารถทำให้เกิดภาวะ congestive cardiomyopathy โดยเฉพาะถ้าใช้ร่วมกับ doxorubicin <sup>(57)</sup>

## 7. อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อระบบการทำงานของปอด (Pulmonary disorders)

ยาต้านมะเร็งบางชนิด เช่น bleomycin, busulfan, camustine, methotrexate และ mitomycin มีผลข้างเคียงทำให้เกิดความผิดปกติต่อการทำงานของปอด bleomycin สามารถทำลายเยื่อหุ้มหลอดเลือดฝอย และเยื่อหุ้มเซลล์ถุงลมปอดได้ เนื่องจากสารอนุมูลอิสระที่เกิดระหว่างกระบวนการเปลี่ยนแปลง bleomycin การที่ผนังเซลล์ของปอดถูกทำลายจะทำให้เกิดการรวมของเซลล์ จนทำให้เกิดการรั่วไหลของไฟบรินในถุงลมปอด หากมีการลุกลามไปยังเซลล์ต่าง ๆ มากขึ้น ร่างกายจะสร้างเอนไซม์ collagenase หรือ elastase ซึ่งจะทำให้การอักเสบลุกลามมากขึ้น และเกิด pulmonary fibrosis ในที่สุด <sup>(58)</sup>

Bleomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง โดยสังเคราะห์จากเชื้อรา *Streptomyces verticillus* ออกฤทธิ์โดยการรวมตัวกับ DNA แล้วทำให้เกิดการแตกตัวของ DNA สายเดี่ยวหรือสายคู่ bleomycin จะทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (superoxide anion radical) จากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ของ DNA - bleomycin - Fe (II) complex

พิษของยาที่มีผลต่อการทำงานของปอดนั้นจะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ พบว่าถ้าให้ขนาดโดยรวมน้อยกว่า 360-400 มก. อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อปอดนั้นจะลดลง ผู้ป่วยจะมีอาการไอ หายใจลำบาก หรือมีไข้ได้ มักเกิดใน 1-3 เดือนหลังเริ่มให้ยา ถ้าผู้ป่วยมีอาการดังกล่าว ควรพิจารณาหยุดให้ยา นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษต่อปอดจาก bleomycin เช่น การใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ การใช้ในผู้ป่วย Non - Hodgkin's Lymphoma การใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณทรวงอกมาก่อน หรือมีประวัติสูบบุหรี่



Mitomycin-C เป็นยาที่สังเคราะห์มาจาก *Streptomyces caesporus* ซึ่งเป็น bioreductive alkylating agent และถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P-450 reductase ได้ alkylating agent ที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการ cross-link DNA

เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาจะถูกขจัดออกไปจากร่างกายอย่างรวดเร็ว ส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางตับ (biliary excretion) ยานี้สามารถกดการสร้างเม็ดเลือดได้ แต่เกิดขึ้นช้า โดยยาจะมีผลต่อการกดการทำงานของ hematopoietic stem cell นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหารได้ อาการข้างเคียงที่สำคัญอย่างหนึ่งคือ pulmonary fibrosis ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 2 - 38 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดยาโดยรวมที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าถ้าให้ขนาดโดยรวมมากกว่า 78 มก. จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด pulmonary fibrosis มากขึ้น โดยอาจเกิดในช่วง 2-3 สัปดาห์ หลังได้รับยา หรืออาจเกิดหลังให้ยาไปแล้ว 6-12 เดือนก็ได้ การให้ prednisolone จะช่วยลดอาการที่เกิดจาก pulmonary fibrosis ได้<sup>(59)</sup>

Busulfan เป็นยากด alkylating agent ที่มีประโยชน์สำหรับการรักษา chronic granulocytic leukemia อาการข้างเคียงจะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ โดยพบว่าถ้าให้ยาในขนาดต่ำ ๆ จะกดการสร้างเม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด แต่ถ้าใช้ยาในขนาดสูงจะกดการสร้างเม็ดเลือดแดงมากกว่า นอกจากนั้นอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสีผิว เกิด pulmonary fibrosis และ gynecomastia

Carmustine เป็นยาที่สามารถละลายในไขมันได้ดี ทำให้สามารถผ่านเข้าสมองได้ จึงมีการนำมาใช้รักษามะเร็งของสมองในส่วนต่าง ๆ เช่น cerebrum, brain stem และ cerebellum แม้จะไม่พบว่าเกิดการกดไขกระดูกในระยะแรก แต่ยาจะกดการสร้างเม็ดเลือดอย่างช้า ๆ (delayed onset) ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ โดยจำนวนเม็ดเลือดจะลดลงต่ำสุดในช่วง 6 สัปดาห์หลังจากการให้ยา อาจมีความรู้สึกปวดไหม้เฉพาะบริเวณที่ให้ยา อาการคลื่นไส้ อาเจียนจะเกิดขึ้นประมาณ 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา นอกจากนั้นแล้วจะมีอาการหน้าและเยื่อตาอักเสบ หลอดอาหารอักเสบ ท้องเดิน หายใจลำบาก

สำหรับพิษที่มีผลต่อการทำงานของปอดนั้นมักเกิดภายใน 9 วันหลังจากผู้ป่วยได้รับยา ซึ่งอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อปอดนั้นจะขึ้นอยู่กับขนาดโดยรวมที่ผู้ป่วยได้รับ มีรายงานว่าถ้าให้ยาขนาดโดยรวม 900-1200 มก./ตร.ม. จะพบอุบัติการณ์ร้อยละ 20 แต่ถ้าให้ขนาดโดยรวม 1500 มก./ตร.ม. อุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 30-50 จากการศึกษาพบว่าการให้ยาลดความรุนแรงของอาการพิษได้ เชื่อว่ากลไกที่ทำให้



carmustine เป็นพิษต่อปอดเกิดจาก เมื่อ carmustine ถูกเปลี่ยนแปลงแล้วจะได้สาร isocyanate ซึ่งสามารถจับตัวกับ pulmonary glutathione - reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการทำงานของการกำจัดสารอนุมูลอิสระ จึงไม่สามารถจับกับอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในปอด ทำให้เซลล์ปอดถูกทำลายจากอนุมูลอิสระเหล่านี้ได้ง่ายขึ้น

#### 8. อาการอันไม่พึงประสงค์ที่มีผลต่อระบบประสาท (Neurological disorders)

มีสาเหตุหลายประการที่ก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทในผู้ป่วยโรคมะเร็ง เช่น ก้อนเนื้อไปกดทับเนื้อเยื่อต่าง ๆ หรือกดทับน้ำไขสันหลังทำให้หมอนเวียนไม่ปกติ หรือผลข้างเคียงจากการฉายรังสี ภาวะผิดปกติของระดับเกลือแร่ ภาวะติดเชื้อโรค ภาวะขาดสารอาหาร หรือผลจากการใช้ยาต้านมะเร็ง

ยาต้านมะเร็งหลายตัวที่มีผลทำให้เกิดความผิดปกติต่อการทำงานของระบบประสาท ดังแสดงในตารางที่ 5. <sup>(60)</sup>

ตารางที่ 5 ยาต้านมะเร็งที่มีผลต่อความผิดปกติของระบบประสาท

อาการพิษที่เกิดขึ้น	ชนิดยาต้านมะเร็ง
1. Encephalopathies	Asparaginase, fluorouracil, methotrexate (IT)
2. Autonomic neuropathies	Cisplatin, cytarabine, etoposide, methotrexate procarbazine, vinblastine, vincristine
3. Peripheral neuropathies	Carmustine, fluorouracil, procarbazine, vincristine
4. Arachnoiditis	Cytarabine, vincristine

มีปัจจัยหลายประการที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ หรือในเด็กเล็ก ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน ตลอดจนวิธีการบริหารและวิธีการให้ยาด้วย พบว่าการให้ยาเข้าทางไซสตันหลังนั้นจะเพิ่มโอกาสเกิดอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทมากกว่าการให้ทางหลอดเลือด กล้ามเนื้อ หรือการรับประทาน สำหรับ fluorouracil ถ้าให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ จะช่วยลดความผิดปกติที่จะเกิดขึ้นต่อระบบประสาทได้เช่นกัน

Vinca alkaloid ระยะเวลาที่นำมาใช้ในการรักษามะเร็งเป็นกลุ่มอัลคาลอยด์สกัดได้จากต้นพังกายฝรั่ง ที่นำมาใช้รักษามะเร็งมีอยู่ 2 ชนิด คือ vinblastine และ vincristine พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของยาทั้งสองนี้มีความสำคัญอย่างมาก นั่นคือ โครงสร้างที่แตกต่างกันเพียงเล็กน้อยจะทำให้เกิดความแตกต่างของความเป็นพิษและฤทธิ์ของยาอย่างมาก ต่อมาได้มีการสังเคราะห์ vindesine ซึ่งเป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ vinca alkaloid

Vinblastine และ vindesine จะมีผลต่อการกดไขกระดูกมากกว่า vincristine ที่มักจะมีผลต่อระบบประสาทส่วนปลายมากกว่า ความรุนแรงของอาการชาปลายมือปลายเท้าที่เกิดจาก vincristine นั้นจะขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ให้ กลไกที่ยามีผลต่อระบบประสาทนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการที่ vincristine ไปยับยั้งการแบ่งตัวของ axon ในเซลล์ประสาท และยับยั้งกระบวนการหลังสารสื่อประสาทของเซลล์ vincristine ไม่สามารถเข้าสู่สมองจึงไม่ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้นจึงห้ามให้ vincristine ทางไซสตันหลัง โดยเด็ดขาด เพราะอาจทำให้เกิด myeloencephalopathy และกดศูนย์การหายใจได้

นอกจากอาการชาปลายมือปลายเท้าแล้ว ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดเสียวกล้ามเนื้อบริเวณแขนขา ตามมาด้วยอาการอ่อนเพลีย สูญเสียรีเฟล็กซ์ (ที่ achilles tendon) เดินโซเซ และปวดปลายประสาท (trigeminal neuralgia) นอกจากนี้ยังอาจเกิดอาการท้องผูก ซึ่งนำไปสู่อาการปวดบิดในทางเดินอาหาร (colic - like pain) ซึ่งอาจป้องกันได้โดยการให้ยาระบาย เช่น lactulose ร่วมกับการรักษา ความผิดปกติทางระบบประสาทส่วนใหญ่จะดีขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์ หลังจากหยุดการรักษา<sup>(61)</sup>

Podophyllotoxin สกัดได้จากต้น Podophyllum peltatum โดยมีการพัฒนาอนุพันธ์ของยานี้ขึ้นมา 2 ชนิดคือ etoposide (VP - 16) และ teniposide (VM -26)

อาการข้างเคียงส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ โดยเฉพาะผลต่อการกดการทำงานของไขกระดูก และเกิดแผลในระบบทางเดินอาหาร สำหรับผลต่อระบบประสาทนั้น พบว่า

มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 1 - 2 เท่านั้น ที่มีอาการชาปลายมือปลายเท้า อย่างไรก็ตามอาจเกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางได้ ถ้าใช้ยาขนาดสูงกว่า 400-800 มก./ตร.ม. ติดต่อกัน 3 วัน ผู้ป่วยจะมีอาการนอนไม่หลับ กระสับกระส่าย เหนื่อยอ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ตามืดชั่วคราว<sup>(62)</sup>

Paclitaxel เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม taxane ซึ่งสกัดได้จากเปลือกต้น Pacific yew tree ยานี้ออกฤทธิ์โดยจับ tubulin dimer และยับยั้งไม่ให้เกิดกระบวนการ depolymerization ทำให้ microtubule คงตัวไม่สามารถแบ่งตัวต่อไปได้ ความเป็นพิษของ paclitaxel ต่อการสร้างเม็ดเลือดนั้นขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ใช้ โดยมากมักพบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งช่วงที่เม็ดเลือดขาวต่ำที่สุดจะอยู่ในช่วงวันที่ 8-10 หลังให้ยา

เนื่องจาก paclitaxel ละลายน้ำไม่ดีจึงต้องใช้ cremophol EL (polyoxyethylated castor oil) เป็นตัวทำละลาย ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ได้ โดยมากมักเกิดในครั้งที่ 1 หรือ 2 ของการให้ยา แต่สามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงโดยการให้ สเตียรอยด์ ยาในกลุ่มแก้แพ้ในกลุ่ม H<sub>1</sub> - antagonist และ H<sub>2</sub> - antagonist ก่อนให้ยา paclitaxel สำหรับพิษที่เกิดขึ้นกับระบบประสาทนั้นจะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้เช่นกัน จากรายงานพบว่าถ้าให้ paclitaxel 315-390 มก./ตร.ม. ผู้ป่วยแทบทุกรายจะเกิดอาการชาปลายมือปลายเท้า แต่ถ้าให้ขนาดต่ำกว่า 170 มก./ตร.ม. จะพบอาการทางระบบประสาทร้อยมาก<sup>(63,64)</sup>

Fluorouracil เป็นยากกลุ่ม fluorinated pyrimidine antimetabolite มีความเป็นพิษต่อทั้ง DNA และ RNA การให้ fluorouracil ในขนาดสูง (15-20 มก./กก./สัปดาห์) หรือการให้ยาอย่างเร็ว ๆ อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะที่เรียกว่า "Cerebellar syndrome" ซึ่งทำให้มีอาการเดินโซเซ หูดสับสน ตากลอกไปมา และมึนงงได้ อาการพิษต่อระบบประสาทจาก fluorouracil นั้นเชื่อว่าเกิดจากสารเมตาบอไลต์ของ fluorouracil คือ "fluorocitrate" ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aconitase ในกระบวนการ citric acid cycle<sup>(65)</sup>

Methotrexate มีการนำ methotrexate มาใช้ร่วมกับ cytarabine เพื่อรักษาผู้ป่วย acute lymphatic leukemia ที่เกิดภาวะ meningitis leukemia การให้ยา นิยมให้ทางหลอดเลือด เนื่องจากยาด้านมะเร็งส่วนใหญ่ที่ให้ทางหลอดเลือดดำนั้น จะไม่สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ ยกเว้นการให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง และการให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำจะทำให้ระดับยาในน้ำไขสันหลังสูงกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำถึง 30-100 เท่า ยาจะถูกขับออกจากร่างกายทางน้ำไขสันหลังช้ามาก ซึ่ง methotrexate สามารถทำลายระบบประสาทได้ นอกจากนั้นพบว่าสารกันเสีย และ

สารละลายที่ใช้ผสม methotrexate ต่างก็มีฤทธิ์ในการทำลายระบบประสาทเช่นกัน ดังนั้นในการฉีด methotrexate เข้าทางไขสันหลัง ควรเลือกผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีสารกันเสีย และควรผสมยาในตัวทำละลายที่มีความเข้มข้นใกล้เคียงกับน้ำไขสันหลัง เช่น Elliot's solution

การให้ methotrexate ทางไขสันหลัง อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทอย่างเฉียบพลัน โดยจะมีอาการปวดศีรษะ เป็นไข้ ปวดหลัง เป็นต้น แต่ถ้าให้ methotrexate ปอย ๆ เช่น 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะความจำเสื่อม อารมณ์หงุดหงิด อัมพาตช่วงล่าง ลึน ตาพร่า เดินโซเซ และอาจเสียชีวิตได้ เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า "leukoencephalopathy" โดยมักเกิดภายหลังจากผู้ป่วยได้รับยา 2-3 เดือน และกลุ่มอาการนี้สามารถเกิดได้กับผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate ทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง (>40-80 มก./ตร.ม.) ได้เช่นกัน <sup>(66, 67)</sup>

Cytarabine ทำให้เกิดอาการพิษที่สำคัญ คือ อาการพิษต่อระบบทางเดินอาหาร และต่อการสร้างเม็ดเลือด ซึ่งความรุนแรงนั้นจะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ การให้ cytarabine ในขนาดที่สูงกว่า 3,000 มก./ตร.ม. จะทำให้เกิดอาการผิดปกติของระบบประสาท เช่น ตากลอกไปมา เดินโซเซ เยื่อตาอักเสบ มักเกิดในระหว่างวันที่ 3-8 หลังจากให้ยาในครั้งแรก แต่ในบางรายอาจเกิดภายหลังจากให้ยาไปแล้วหลายเดือน <sup>(68)</sup>

Cisplatin ผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin ในขนาด 60 มก./ตร.ม. พบว่าประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยจะเกิดอาการหูอื้อ ร้อยละ 6 ของผู้ป่วยจะสูญเสียการได้ยินในความถี่สูง และร้อยละ 25 ของผู้ป่วยเกิดความผิดปกติเมื่อทดสอบด้วย audiogram โดยจะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นหากผู้ป่วยได้รับยาในขนาดโดยรวม 300-600 มก./ตร.ม. แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการแสดง ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำ audiogram ก่อนให้การรักษาด้วย cisplatin นอกจากนั้น cisplatin ยังทำให้เกิดความผิดปกติต่อการมองเห็น และผู้ป่วยบางรายจะมีอาการชาปลายมือปลายเท้า และสูญเสียรีเฟลกซ์ได้ ซึ่งเชื่อว่าการเกิดพิษต่อระบบประสาทของ cisplatin นี้เป็นกลไกเดียวกับการเกิดพิษจากสารโลหะหนัก เนื่องจาก cisplatin มี platinum เป็นองค์ประกอบ <sup>(69)</sup>

Ifosfamide ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ได้รับ ifosfamide ในขนาดสูงจะเกิดความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น มีการทำงานของ cerebral ที่เปลี่ยนแปลงไป หรือเกิดภาวะ encephalopathy ทำให้มีอาการหงุดหงิด นอนไม่หลับ ประสาทหลอน ชัก หรือมี extrapyramidal syndrome ได้ ทั้งนี้เนื่องจากกระบวนการเปลี่ยนแปลง ifosfamide จะได้สาร chloroacetaldehyde

ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทได้ อาการพิษอาจเกิดได้ตั้งแต่เริ่มให้ยา และจะดีขึ้นภายใน 1-3 วัน หลังจากหยุดให้ยา พบว่าการบริหารยาในระยะเวลาดังนั้น ๆ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการพิษต่อระบบประสาท

#### 9. อาการอันไม่พึงประสงค์ของยาด้านมะเร็งที่มีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ (Genital function abnormalities)

ยาในกลุ่ม alkylating agent ส่วนใหญ่จะมีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ทั้งในเพศชายและเพศหญิง เช่น procarbazine หากใช้ในเพศชาย ทำให้ความสามารถในการผลิตอสุจิลดลง และความสามารถในการทำงานของ Leydig cell ลดลง สำหรับในเพศหญิง จะทำให้หมดประจำเดือนก่อนวัย ความรุนแรงจะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับและอายุของผู้ป่วย โดยพบว่าการให้ยาในชายสูงอายุ อาจทำให้เป็นหมันอย่างถาวร แต่การให้ยาในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย พบว่าเซลล์จะสามารถกลับมาทำงานได้เป็นปกติอีกครั้ง สำหรับเพศหญิงนั้นพบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยหลังจากหยุดให้ยาแล้ว จะสามารถกลับมามีประจำเดือนตามปกติอีกครั้ง<sup>(70)</sup>

#### 10. ปฏิกิริยาแพ้ยา (Hypersensitivity)

อาการแพ้มีมักเกิดขึ้นในทันทีที่ได้รับยา หรือหลังจากได้รับยาไประยะเวลาหนึ่ง อาจจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการคัน มีผื่นแดง บวม ใจสั่น หอบหืดเฉียบพลัน หายใจลำบาก ความดันโลหิตต่ำ หรืออาจหมดสติได้ ซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน<sup>(71, 72)</sup> โดย

1. ให้ epinephrine จำนวน 0.35-0.5 มล. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 15-20 นาที จนกว่าอาการจะดีขึ้นแต่ต้องไม่เกิน 6 ครั้ง หรือให้สารน้ำในกรณีที่มีผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ
2. ให้ยาแก้แพ้ (H<sub>1</sub>-antagonist) ทางหลอดเลือดดำ เช่น diphenhydramine 50 มก.
3. ให้ยาขยายหลอดลม (กลุ่ม Sympathomimetic amine) หรือ glucocorticoid
4. อาจให้ สเตียรอยด์ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ delayed hypersensitivity



Asparaginase ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ได้รับ asparaginase ในขนาดสูงกว่า 500 ยูนิต/ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 3 ครั้ง จะเกิดอาการแพ้ได้ โดยเริ่มจากผู้ป่วยจะมีผิวหนังแดงและคัน บริเวณที่ฉีดจะบวมขึ้น และอาจทำให้ผู้ป่วยเกิด anaphylactic shock ได้ ดังนั้นก่อนให้ asparaginase แก่ผู้ป่วยในครั้งแรก อาจทดสอบโดยฉีด asparaginase จำนวน 0.1 มล. เข้าทางใต้ผิวหนัง หากเกิดผื่นคันขึ้นมาภายใน 1 ชั่วโมง ก็อาจแสดงว่าผู้ป่วยแพ้ ต่อ asparaginase

Cytarabine ในผู้ป่วยที่แพ้ cytarabine นั้นจะเกิดอาการที่เรียกว่า "cytarabine syndrome" โดยจะมีอาการไข้สูง กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง เหงื่อออกมาก ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ เยื่อตาขาวอักเสบ และมีผื่นคัน มักเกิดภายใน 6-12 วัน หลังให้ยา สามารถป้องกันการเกิดกลุ่มอาการนี้ได้ โดยการให้สเตียรอยด์ร่วมกับการให้ cytarabine

Solubilizer ยาต้านมะเร็งบางชนิดละลายน้ำได้ไม่ดีต้องอาศัยตัวทำละลายและสารคงตัวอื่น ๆ ให้ยาสามารถอยู่ในรูปสารละลายที่พร้อมจะฉีดเข้าร่างกาย สารเหล่านี้บางชนิดจะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ได้ เช่น polyoxyethylened castor oil (cremophor<sup>®</sup> EL), polysorbate 80, propyleneglycol, Macrogol 300 เป็นต้น <sup>(72)</sup>

นอกเหนือจากการประเมินผลการตอบสนองต่อการให้ยาต้านมะเร็งแล้วนั้น อาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการให้ยาต้านมะเร็งเป็นสิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งในการนำมาประเมินถึงผลการรักษาและการตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยครั้งต่อไป การรายงานถึงอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการให้ยาต้านมะเร็งนั้น จะต้องรายงานถึงระดับความรุนแรงของอาการพิษที่เกิดขึ้นด้วย เพื่อให้ง่ายต่อการประเมินผลและตัดสินใจรักษาอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น มีสถาบันหลายแห่งที่ได้จัดระดับความรุนแรงของอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาต้านมะเร็ง ทั้งในด้านผลการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ และอาการแสดงทางคลินิก เช่น สถาบันมะเร็งแห่งชาติของประเทศสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute) <sup>(73)</sup>, องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) <sup>(6)</sup> โดยได้จัดแบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับ คือ ระดับ 0, 1, 2, 3, 4 ดังแสดงรายละเอียดในภาคผนวก ง. 2 ระดับ 0 เป็นระดับภาวะปกติของร่างกาย ผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการให้ยา ระดับ 1-2 อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดรักษาเนื่องจากอาการไม่รุนแรง แต่ถ้าอาการรุนแรงในระดับ 3-4 จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้การบำบัดรักษา เพราะอาจเกิดอันตรายร้ายแรงต่อผู้ป่วยได้