

## รายการอ้างอิง

- (1) World Health Organization. Ten statistical highlights in global public health[Online]. Geneva: World Health Organization, 2007. Available from: [http://www.who.int/whosis/whostat2007\\_10highlights.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat2007_10highlights.pdf)[2007, October 15]
- (2) กลุ่มข้อมูลข่าวสารสุขภาพ สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์. จำนวนและอัตราการตายต่อประชากร 100,000 คนตามลำดับของกลุ่มสาเหตุการตาย 10 กลุ่มแรก พ.ศ.2543-พ.ศ.2548[สายตรง]. กรุงเทพมหานคร: กระทรวงสาธารณสุข, 2548. สืบค้นจาก: <http://203.157.19.191/2.3.4-47.xls>[15 กันยายน 2550]
- (3) Sriplung, H.; Wiangnon, S.; Sontipong, S.; Sumitsawan, Y.; and Martin, N. Cancer Incidence Trends in Thailand, 1989-2000. Asian Pacific J. Cancer Prev. 7 (2006): 239 - 244.
- (4) The American Cancer Society. Breast cancer in men[Online]. Atlanta: The American Cancer Society, 2007. Available from: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI\\_2.3x.asp?dt=28](http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2.3x.asp?dt=28)[2007, October 15]
- (5) Althuis, M. D.; Dozier, J. M.; Anderson, W. F.; Devesa, S. S.; and Brinton, L. A. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. Int. J. Epidemiol. 34 (2005): 405 - 412.
- (6) Parkin, D. M.; and Fernández, L. M. G. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. Breast J 12(S1) (2006): 70 - 80.
- (7) Martin, N.; and Cheirsilpa, A. Breast: incidence in 1995 - 1997[Online]. Bangkok: National Institute of Cancer, 2004. Available from: [http://www.nci.go.th/file\\_download/Cancer%20In%20Thailand/CHARTER4.pdf](http://www.nci.go.th/file_download/Cancer%20In%20Thailand/CHARTER4.pdf)[2005, Sep 1]
- (8) กลุ่มข้อมูลข่าวสารสุขภาพ สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์. ข้อมูลอัตราการตายด้วยมะเร็งเต้านมต่อประชากร 100,000 คน พ.ศ.2547[สายตรง]. กรุงเทพมหานคร: กระทรวงสาธารณสุข, 2548. สืบค้นจาก: [http://203.157.240.12/phbb/rank\\_death.php](http://203.157.240.12/phbb/rank_death.php) [15 มิถุนายน 2549]
- (9) Singletary, S. E.; and Connolly, J. L. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC cancer staging manual. CA. Cancer J. Clin. 56 (2006): 37 - 47.

- (10) National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer treatment guidelines for patients v.IX[Online]. Jenkintown: National Comprehensive Cancer Network, 2007. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp)[2007, October 15]
- (11) สุรพงษ์ สุภาภรณ์. Locally advanced breast cancer (LABC). ใน วิชัย วาสนศิริ, สุทธิจิต ลีนานนท์, พิชัย บุญยงสรรพศิษย์ และ พงษ์รัตน์ เตชะไตรศักดิ์. (บรรณาธิการ), ศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยา 1, หน้า 333 - 341. กรุงเทพมหานคร: โฆษิตการพิมพ์, 2549.
- (12) Singletary, S. E., et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J. Clin. Oncol. 20 (September 2002): 3628 - 3636.
- (13) Wood, W. C.; Muss, H. B.; Solin, L. J.; and Olopade, O. I. Locally advanced and inflammatory breast cancer. In DeVita, V. T.; Hellman, S.; and Rosenberg, S. A. (eds), Cancer Principles & practice of oncology, pp. 1450 - 1453. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- (14) Shenkier, T.; Weir, L.; Levine, M.; Olivotto, I.; Whenlan, T.; and Reyno, L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. Canadian Med. Asso. J. 170 (March 2004): 983 - 994.
- (15) Hortobagyi, G. N. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. Cancer 66 (September 1990): 1387 - 1391.
- (16) Giordano, S. H. Update on locally advanced breast cancer. Oncologist 8 (2003): 521 - 530.
- (17) The American Cancer Society. Cancer facts & figures 2007[Online]. Atlanta: The American Cancer Society, 2007. Available from: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWsecured.pdf> [2007, October 15]
- (18) Carter, C. L.; Allen, C.; and Henson, D. E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 63 (1989): 181 - 187.

- (19) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer - v.2.2007[Online]. Jenkintown: National Comprehensive Cancer Network, 2007. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf) [2007, October 15]
- (20) อาคม เขียวศิลป์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, และ ธีรวิมล คูหะเปรมะ, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาพยาบาลโรคมะเร็งเต้านม ปี 2546 - 2547. กรุงเทพมหานคร: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2547.
- (21) Bear, H. D. Indications for neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Semin. Oncol. 25(S3) (April 1998): 3 - 12.
- (22) Schwartz, G. F.; and Hortobagyi, G. N. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26 - 28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 100 (June 2004): 2512 - 2532.
- (23) Kaufmann, M., et al. International Expert Panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. J. Clin. Oncol. 21 (July 2003): 2600 - 2608.
- (24) Crown, J.; O'leary, M.; and Ooi, W. Docetaxel and Paclitaxel in the treatment of breast cancer: A review of clinical experience. Oncologist 9(S2) (2004): 24 - 32.
- (25) Chan, S., et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus Doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 17 (August 1999): 2341 - 2354.
- (26) Sledge, G. W., et al. Phase III trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the combination of Doxorubicin and Paclitaxel as front - line chemotherapy for metastatic breast cancer: An Intergroup Trial (E1193). J. Clin. Oncol. 21(4) (February 2003): 588 - 592.
- (27) Paridaens, R., et al. Paclitaxel versus Doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. J. Clin. Oncol. 18(4) (February 2000): 724 - 733.

- (28) Gradishar, W. J., et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. Ann. Oncol. 16 (2005): 1297 - 1304.
- (29) Amat, S., et al. Neoadjuvant Docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast - conservation rate. Br. J. Cancer 88 (2003): 1339 - 1345.
- (30) Hryniuk, W.; and Bush, H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 2 (1984): 1281 - 1288.
- (31) Bonadonna, G.; Valagussa, P.; Moliterni, A.; Zambetti, M.; and Brambilla, C. Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil in node - positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 332 (April 1995): 901 - 906.
- (32) The French Adjuvant Study Group. Benefit of a high dose Epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node - positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5 - year follow up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J. Clin. Oncol. 19(3) (February 2001): 602 - 611.
- (33) Gianni, A. M.; and Piccart, M. J. Optimising chemotherapy dose density and dose intensity: new strategies to improve outcomes in adjuvant therapy for breast cancer. Eur. J. Cancer 36(S1) (2000): 1 - 3.
- (34) Foote, M. The importance of planned dose of chemotherapy on time: Do we need to change our clinical practice? Oncologist 3 (1998): 365 - 368.
- (35) National Cancer Institute. Cancer therapy evaluation program: Common terminology criteria for adverse events v 3.0 (CTCAE)[Online]. Bethesda: National Cancer Institute, 2003. Available from: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf> [2006, July 6]
- (36) Therasse, P., et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J. Natl. Cancer Inst. 92 (February 2000): 205 - 216.
- (37) The Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG Performance Status [Online]. Philadelphia: The Eastern Cooperative Oncology Group, 2006. Available from: [http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html) [2007, December 15]

- (38) Jemal, A.; Siegel, R.; Ward, E.; Murray, T.; Xu, J.; and Thun, M. J. Cancer Statistics, 2007. CA. Cancer J. Clin. 57 (2007): 43 - 66.
- (39) The American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2005 – 2006[Online]. Atlanta: The American Cancer Society, 2007. Available from: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005BrF.pdf>[2007, October 15]
- (40) Hortobagyi, G. N. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer 74 (July 1994): 416 - 423.
- (41) Perez, C. A., et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. Cancer 74 (July 1994): 453 - 465.
- (42) Valero, V. Future direction of neoadjuvant therapy for breast cancer. Semin. Oncol. 25(S3) (April 1998): 36 - 41.
- (43) De Lena, M.; Zucali, R.; Viganotti, G.; Valagussa, P.; and Bonadonna, G. Combined chemotherapy - radlotherapy approach in locally advanced (T3b - T4) breast cancer. Cancer Chemother. Pharmacol. 1 (1978): 53 - 59.
- (44) Gianni, L.; Valagussa, P.; Zambetti, M.; Moliterni, A.; Capri, G.; and Bonadonna, G. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. Semin. Oncol. 28 (February 2001): 13 - 29.
- (45) Bhalla, K.; and Harris, W. B. Molecular and biologic determinants of neoadjuvant chemotherapy of locoregional breast cancer. Semin. Oncol. 25 (April 1998): 19 - 24.
- (46) Holmgren, L.; O'Reilly, M. S.; and Folkman, J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat. Med.[Online] 1(2) (February 1995): 149. Available from: <http://www.nature.com/nm/journal/v1/n2/abs/nm0295-149.html> [2007, December 10]
- (47) Hennesy, B. T.; Hanrahan, E. O.; and Valero, V. Neoadjuvant therapy of breast cancer: current status. Am. J. Cancer 5(6) (2006): 411 - 425.
- (48) Mauri, D.; Pavlidis, N.; and Ioannidis, J. P. A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta - analysis. J. Natl. Cancer Inst. 97 (2005): 188 - 194.

- (49) Wolmark, N.; Wang, J.; Mamounas, E.; Bryant, J.; and Fisher, B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine - year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B - 18. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 30 (2001): 96 - 102.
- (50) Fisher, B., et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J. Clin. Oncol. 16 (August 1998): 2672 - 2685.
- (51) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).  
Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 352 (September 1998): 930 - 942.
- (52) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 365 (May 2005): 1687 - 1717.
- (53) Gradishar, W. J. Primary chemotherapy regimens and schedules. Semin. Oncol. 25(S3) (April 1998): 25 - 30.
- (54) Sachelarie, I.; Grossbard, M. L.; Chadha, M.; Feldman, S.; Ghesani, M.; and Blum, R. H. Primary systemic therapy of breast cancer. Oncologist 11 (2006): 574 - 589.
- (55) Goldhirsch, A., et al. Progress and promise: highlights of the International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann. Oncol. 18(7) (July 2007): 1133 - 1144.
- (56) Hortobagyi, G. N., et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer 62 (1988): 2507 - 2516.
- (57) Swain, S. M., et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. Cancer Res. 47 (July 1987): 3889 - 3894.
- (58) Jacquillat, C. L., et al. Results of a conservative treatment combining Induction (Neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (MA-1116). Cancer 61 (1988): 1977 - 1982.

- (59) Merajver, S. D., et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: The university of Michigan experience. *J. Clin. Oncol.* 15(8) (August 1997): 2873 - 2881.
- (60) Bear, H. D., et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative Docetaxel to preoperative Doxorubicin plus Cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B - 27. *J. Clin. Oncol.* 21 (November 2003): 4165 - 4174.
- (61) von Minckwitz, G., et al. Doxorubicin with Cyclophosphamide followed by Docetaxel every 21 days compared with Doxorubicin and Docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J. Clin. Oncol.* 23(12) (April 2005): 2676 - 2685.
- (62) Untch, M., et al. Dose - dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*[Online] 21 (2002): 133. Available from: [http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=16&abstractID=133](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=133)[2008, January 8]
- (63) Evans, T. R. J., et al. Phase III randomized trial of Doxorubicin and Docetaxel versus Doxorubicin and Cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: An Anglo - Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 23 (May 2005): 2988 - 2995.
- (64) Buzdar, A. U., et al. Prospective evaluation of Paclitaxel versus combination chemotherapy with Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 17 (November 1999): 3412 - 3417.
- (65) Smith, I. C., et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with Docetaxel. *J. Clin. Oncol.* 20 (March 2002): 1456 - 1466.
- (66) Mano, M. S.; and Awada, A. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. *Ann. Oncol.* 15 (2004): 1161 - 1171.

- (67) Estevez, L. G.; and Gradishar, W. J. Evidence - based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. Clin. Cancer Res. 10 (May 2004): 3249 - 3261.
- (68) GuBritte-Voegelein, F.; GuBnard, D.; Lavelle, F.; Le Goff, M. - T.; Mangatal, L.; and Potiert, P. Relationships between the structure of Taxol analogues and their antimitotic activity. J. Med. Chem. 34(3) (1991): 992 - 998.
- (69) Jones, S. E., et al. Randomized phase III study of Docetaxel compared with Paclitaxel in metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 23(24) (August 2005): 5542 - 5551.
- (70) Valero, V.; Perez, E.; and Dieras, V. Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: Focus on cardiac effects. Semin. Oncol. 28(S12) (August 2001): 15 - 23.
- (71) Yahalom, J.; and Portlock, C. S. Adverse effects of treatment: Cardiac toxicity. In DeVita, V. T.; Jr.; Hellman, S.; and Rosenberg, S. A. (eds), Cancer Principles & practice of oncology, pp. 2545 - 2555. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- (72) Chabner, B. A., et al. Chemotherapy of neoplastic diseases: Antineoplastic agents. In Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; and Parkar, K. L. (eds), Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, pp. 1315 - 1403. New York: McGraw - Hill, 2006.
- (73) Bear, H. D., et al. Sequential preoperative or postoperative Docetaxel added to preoperative Doxorubicin plus Cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B - 27. J. Clin. Oncol. 24 (May 2006): 2019 - 2027.
- (74) Hutcheon, A. W.; Heys, S. D.; and Sarkar, T. K. Neoadjuvant Docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 79(S1) (2003): 19 - 24.
- (75) Miller, A. B.; Hoogstraten, B.; Staquet, M.; and Winkler, A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 47 (1981): 207 - 214.
- (76) Park, J. O., et al. Measuring Response in Solid Tumors: Comparison of RECIST and WHO Response Criteria. Jpn. J. Clin. Oncol. 33 (2003): 533 - 537.



- (77) Therasse, P. Measuring the clinical response. What does it mean? Eur. J. Cancer 38 (2002): 1817 – 1823.
- (78) Kuroi, K.; Toi, M.; Tsuda, H.; Kurosumi, M.; and Akiyama, F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. Breast Cancer 13 (2006): 38 - 48.
- (79) Kurosumi, M. Significance and problems in evaluations of pathological responses to neoadjuvant therapy for breast cancer. Breast Cancer 13 (2006): 254 - 259.
- (80) Jones, R. L.; Lakhani, S. R.; Ring, A. E.; Ashley, S.; Walsh, G.; and Smith, I. E. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Br. J. Cancer 94 (2006): 358 - 362.
- (81) Mano, M. S.; and Awada, A. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. Ann. Oncol. 15 (2004): 1161 - 1171.
- (82) van der Hage, J. A.; van de Velde, C. J. H.; Julien, J. P.; Hulin, M. T.; Vandervelden, C.; and Duchateau, L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. J. Clin. Oncol. 19 (November 2001): 4224 - 4237.
- (83) Mamounas, E. P.; and Fisher, B. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer. Semin. Oncol. 28 (August 2001): 389 - 399.
- (84) Guarneri, V., et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. J. Clin. Oncol. 24 (March 2006): 1037 - 1044.
- (85) Honkoop, A. H., et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. Br. J. Cancer 77 (1998): 621 - 626.
- (86) Shimizu, C.; Ando, M.; Kouno, T.; Katsumata, N.; and Fujiwara, Y. Current trends and controversies over pre - operative chemotherapy for women with operable breast cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 37 (2007): 1 - 8.

- (87) Chu, E.; DeVita, V. T. Principles of medical oncology. In DeVita, V. T.; Hellman, S.; and Rosenberg, S. A. (eds), Cancer Principles & practice of oncology, pp. 295 - 306. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- (88) Hryniuk, W. M.; and Levine, M. N. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. J. Clin. Oncol. 4(8) (August 1986): 1162 - 1170.
- (89) Hryniuk, W. M. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. Semin. Oncol. 14(1) (March 1987): 65 - 74.
- (90) Hryniuk, W.; Frei III, E.; and Wright, F. A. A single scale for comparing dose intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: Summation dose intensity. J. Clin. Oncol. 16(9) (September 1998): 3137 - 3147.
- (91) Wood, W. C., et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node - positive breast carcinoma. N. Engl. J. Med. 330 (May 1994): 1253 - 1259.
- (92) Budman, D. R., et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 90(16) (August 1998): 1205 - 1211.
- (93) Longo, D. L.; Duffey, P. L.; DeVita, V. T.; Wesley, M. N.; Hubbard, S. M.; and Young, R. C. The calculation of actual or received dose intensity: A comparison of published methods. J. Clin. Oncol. 9(11) (November 1991): 2042 - 2051.
- (94) SHAPIRO, C. L.; and RECHT, A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med. 344(26) (June 2001): 1997 - 2008.
- (95) Ozer, H., et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony - stimulating factors: Evidence - based, clinical practice guidelines. J. Clin. Oncol. 18(20) (October 2000): 3558 - 3585.
- (96) Lyman, G. H.; Dale, D. C.; and Crawford, J. Incidence and predictors of low dose - intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: A nationwide study of community practices. J. Clin. Oncol. 21(24) (December 2003): 4524 - 4531.

- (97) Chang, J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. Eur. J. Cancer 36(S) (2000): 11 - 14.
- (98) Leonard, R. C. F.; Miles, D.; Thomas, R.; and Nussey, F. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. Br. J. Cancer 89 (2003): 2062 - 2068.
- (99) Makris, A., et al. A prospective randomized multicenter gene expression study of docetaxel and doxorubicin/cyclophosphamide preoperative trial in primary breast cancers. J. Clin. Oncol. 23(S16) (June 2005): 544.
- (100) Tham, Y. L., et al. Clinical response to neoadjuvant docetaxel predicts improved outcome in patients with large locally advanced breast cancer J. Clin. Oncol. 23(S16) (June 2005): 780.
- (101) Datte, N. R.; Rajkumar, A.; and Basu, R. Summated chemotherapy dose - intensity versus loco - regional response in locally advanced breast cancer: Its possible implications. India. J. Cancer 40(4) (2003): 127 - 134.
- (102) Hudis, C. A., et al. Phase II and pharmacologic study of Docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 14 (January 1996): 58 - 65.
- (103) Partidge, A. H.; Burstein, H. J.; and Winer, E. P. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early - stage breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 30 (2001): 135 - 142.
- (104) Miller, K. D., et al. Combination versus sequential Doxorubicin and Docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. J. Clin. Oncol. 17 (October 1999): 3033 - 3037.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก  
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

1. ข้อมูลประวัติผู้ป่วย

รหัส			
อายุ	ปี	ส่วนสูง	cm
			น้ำหนัก
			kg
			BSA
Menopause status :		ECOG score	อาชีพ
TNM classification :		Pathology : <input type="checkbox"/> Invasive ductal carcinoma	
		<input type="checkbox"/> Invasive lobular carcinoma	
		<input type="checkbox"/> อื่น ๆ ระบุ .....	
Estrogen receptor :		Progesterone receptor :	Her2 receptor :
วันที่วินิจฉัย :			
PMH : .....			
.....			
.....			
.....			
.....			
Current medication : .....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
ประวัติการแพ้ยา : .....			
.....			
FH / SH : .....			
.....			
วันที่เริ่มได้รับยาเคมีบำบัด :			
ยาเคมีบำบัดที่ได้รับและขนาดยาเริ่มต้น : .....			
.....			
.....			
.....			
ผล clinical response : .....			

## 2. แบบบันทึกการให้ยาเคมีบำบัด

รหัส.....

ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ.....

วันที่ / ครั้งที่ได้รับยา	ยาและขนาดยาที่ได้	วิธีการบริหารยา



## 4. แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

วันที่ตรวจพบอาการไม่พึงประสงค์ .....	รายละเอียดอาการที่พบ .....	การรักษา / การแก้ไข .....
วันที่ได้รับยาครั้งสุดท้าย .....	.....	.....
ตรวจพบโดย.....	.....	.....
การวินิจฉัย .....	.....	.....
ผลประเมิน Naranjo's algorithm .....	.....	.....
วันที่ตรวจพบอาการไม่พึงประสงค์ .....	รายละเอียดอาการที่พบ .....	การรักษา / การแก้ไข .....
วันที่ได้รับยาครั้งสุดท้าย .....	.....	.....
ตรวจพบโดย.....	.....	.....
การวินิจฉัย .....	.....	.....
ผลประเมิน Naranjo's algorithm .....	.....	.....
วันที่ตรวจพบอาการไม่พึงประสงค์ .....	รายละเอียดอาการที่พบ .....	การรักษา / การแก้ไข .....
วันที่ได้รับยาครั้งสุดท้าย .....	.....	.....
ตรวจพบโดย.....	.....	.....
การวินิจฉัย .....	.....	.....
ผลประเมิน Naranjo's algorithm .....	.....	.....



## ภาคผนวก ข

## เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information sheet)

## ชื่อโครงการวิจัย

การประเมินความปลอดภัยจากการได้รับยาโดเซแท็กเซล เปรียบเทียบกับการได้รับยาดีอกโซรู-บิซินร่วมกับไซโคลฟอสฟาไมด์ ก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่

## วันที่ชี้แจง

## ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย

นางสาวนภารัตน์ ชลิศราพงศ์ : นิสิตระดับบัณฑิตศึกษา ชั้นปีที่ 2 สาขาเภสัชกรรมคลินิก  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ชื่อผู้วิจัยร่วม

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์  
โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : พันโท นายแพทย์สุชัย สาทถาวร

ศัลยแพทย์ กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

## ผู้ให้ทุนวิจัย ทุนส่วนตัว

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น ความสมัครใจ ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเท่านั้น

### โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย ที่มาของการวิจัย

มะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced breast cancer, LABC) หมายถึง มะเร็งที่มีก้อนมะเร็งขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 5 เซนติเมตร โดยมีการลุกลามไปยังผิวหนังหรือผนังทรวงอก (ไม่รวมกล้ามเนื้อ pectoralis) ทำให้ผิวหนังบริเวณเต้านมมีลักษณะเปลี่ยนแปลงไป หรือมีการลุกลามแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ได้แก่ บริเวณรักแร้ ไหล่ปลาร้า หรือคอ โดยไม่มีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น หรือหมายถึงมะเร็งเต้านมในระยะที่ III และระยะ IIB ของ TNM system

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทยได้รับรองให้ใช้ Docetaxel ในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม หรือในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาที่มีข้อกำหนดการให้ยาเคมีบำบัดที่มียากลุ่ม Anthracycline ทำให้มีความสนใจในการนำ Docetaxel มาให้เป็นยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดชนิดแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ เปรียบเทียบกับข้อกำหนดการให้ยาเคมีบำบัดที่มี Doxorubicin ร่วมด้วยซึ่งใช้กันอยู่ในปัจจุบัน แต่เนื่องจากเหตุผลในการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดนั้น คือเพียงเพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงจนสามารถทำการผ่าตัดได้ ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดที่ได้รับไม่ควรจะรบกวนผู้ป่วยและแผนการรักษามากนัก จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Docetaxel กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide ว่ามีการเลื่อนกำหนดวันที่จะต้องได้รับยาอันเนื่องมาจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นในอัตราที่แตกต่างกันหรือไม่ เนื่องจากอาจทำให้การตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อยาที่ได้รับลดลงได้ หรืออาจเกิดการดื้อยาของก้อนมะเร็ง ทำให้ผลการรักษาไม่ได้ตามต้องการและอาจเป็นผลให้ต้องปรับเปลี่ยนการรักษาได้

### วัตถุประสงค์ในการวิจัย

1. เปรียบเทียบความปลอดภัยจากการได้รับยา Docetaxel กับการได้รับยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide ก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่

2. ศึกษาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการได้รับยา Docetaxel และการได้รับยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide ก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่

3. ศึกษาการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อยาเคมีบำบัด Docetaxel และต่อยา Doxorubicin ที่ให้ร่วมกับ Cyclophosphamide ก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่

**ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้**

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือใน ระยะที่ III หรือระยะที่ IIB ตาม TNM system

2. เพศหญิง

3. ผู้ป่วยต้องมีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป แต่ไม่เกิน 70 ปี

4. ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดตามการประเมินของ แพทย์ผู้รักษา

5. ผู้ป่วยมีสภาวะสุขภาพ แบ่งตาม ECOG ในระดับ 0 – 1

6. ผู้ป่วยมีการทำงานของหัวใจ ตับ และไตเป็นปกติ และมีค่าระดับของเม็ดเลือดในระดับ ปกติ

7. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยตามหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

**ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้**

1. ผู้ป่วยเคยมีประวัติเป็นมะเร็งมาก่อน

2. ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยาที่มีพิษต่อเซลล์ หรือการฉายรังสีรักษา มาก่อน

3. ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลลดการทำงานของไขกระดูก เช่น ยากลุ่มสเตียรอยด์ เป็นต้น

4. ผู้ป่วยมีภาวะการติดเชื้ออยู่ หรือมีประวัติโรคมะเร็งที่ลุกลามหรือแพร่กระจายและโรคอิมมูน ซึ่งจะทำให้มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่ายขึ้น

**จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร**

สถานที่ทำการวิจัย คือ กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น 23 คน

### ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งทีนัด

ระยะเวลาที่ต้องร่วมโครงการวิจัยประมาณ 3 เดือน และจำนวนครั้งทีนัดอย่างน้อยประมาณ 4 ครั้ง หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกจนกระทั่งได้รับยาครบ 4 ครั้ง

### หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

เมื่อท่านยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มว่าจะได้รับยาชนิดใดในการรักษา จากนั้นท่านจะได้รับการตรวจร่างกายตามเกณฑ์ปกติของผู้ที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดโดยแพทย์ คณะผู้วิจัยจะอธิบายให้ผู้ป่วยได้รับรู้เกี่ยวกับยาที่จะได้รับว่าเป็นยาอะไร อาจเกิดอาการข้างเคียงอะไรขึ้นได้บ้างและการปฏิบัติตนในระหว่างการได้รับยาของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยจะได้รับยาทุก ๆ 3 สัปดาห์ จนครบ 4 ครั้ง ซึ่งการให้ยาแต่ละครั้งผู้ป่วยจะได้รับยาเพื่อป้องกันอาการข้างเคียงที่มักเกิดขึ้นทุกครั้ง

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายเพื่อประเมินผลการรักษาในแต่ละครั้งก่อนการได้รับยาครั้งถัดไป และเพื่อตรวจดูว่าเกิดอาการข้างเคียงขึ้นหรือไม่ ซึ่งถ้าหากผู้ป่วยเกิดอาการรุนแรงผู้ป่วยจะได้รับยาในครั้งต่อไปลดลงจากเดิมร้อยละ 25 หรือเลื่อนวันให้ยาออกไปอีก 7 วัน และผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเพื่อแก้ไขอาการดังกล่าวตามเกณฑ์การรักษาต่อไป

### ความไม่สบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

อาจเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับยาที่ใช้ในการวิจัยซึ่งจะมีอาการคล้ายกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, ท้องผูก, เบื่ออาหาร, เยื่อบุทางเดินอาหารอักเสบ, การกดไขกระดูก เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงเฉพาะของยา คือ Docetaxel อาจเกิดอาการบวมน้ำ และการแพ้ยา, Doxorubicin อาจเกิดผลข้างเคียงต่อการทำงานของหัวใจ และ Cyclophosphamide อาจเกิดภาวะปัสสาวะอักเสบได้

วิธีการป้องกัน คือ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจร่างกาย, ตรวจเลือด, ตรวจปัสสาวะ และตรวจการทำงานของหัวใจ เป็นประจำทุกสัปดาห์ หรือทุกครั้งก่อนการให้ยา รวมทั้งได้รับยาเพื่อป้องกันอาการข้างเคียงที่มักจะเกิดขึ้นหรือได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นตามสภาวะอาการนั้น ๆ

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

ประโยชน์ที่ท่านจะได้รับ คือ ท่านจะได้รับทราบการปฏิบัติตนที่เหมาะสมในระหว่างการได้รับยาเพื่อป้องกันหรือบรรเทาอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้

#### ประโยชน์ต่อวงการแพทย์

1. ได้ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยจากการได้รับ Docetaxel เปรียบเทียบกับการได้รับ Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide เพื่อใช้เป็นส่วนหนึ่งในกระบวนการตัดสินใจเลือกให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่

2. สามารถใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา Docetaxel และจากการได้รับยา Doxorubicin ร่วมกับยา Cyclophosphamide เพื่อป้องกันหรือบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น และเพื่อให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้

### ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ (ถ้ามี)

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใด ๆ

### ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะไม่ได้รับค่าตอบแทนเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

### หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะยังคงได้รับการตรวจและดูแลรักษาเช่นเดิมตามที่ท่านจะได้รับจากแพทย์ผู้ดูแลรักษาท่าน

### หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

นางสาวนภารัตน์ ชลิศราพงศ์ โทรศัพท์ 089-668-4412 สามารถติดต่อได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ

พันโท นายแพทย์สุชัชชัย สาทถาวร โทรศัพท์ 081-372-2929 ติดต่อได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม  
นางสาวนภารัตน์ ชลิตราพงศ์ โทรศัพท์ 089-668-4412 สามารถติดต่อได้ทั้งในและ  
นอกเวลาราชการ

หากท่านรู้สึกว่าการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้ง  
เรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย พบ. เบอร์โทร 02-3547600 ต่อ 93681

**ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้**

ข้อมูลส่วนตัวของท่าน ชื่อ นามสกุล ที่อยู่ ของท่านจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ ข้อมูลที่  
ได้รับจากโครงการวิจัยจะถูกนำเสนอเพื่อประโยชน์ทางวิชาการโดยไม่เปิดเผยข้อมูลส่วนตัวเป็น  
รายบุคคล การวิจัยนี้จะถูกตรวจสอบและติดตามโดยคณะกรรมการจริยธรรมฯ

**ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้  
หรือไม่**

ในระหว่างการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยจะไม่  
มีผลเสียหรือผลกระทบต่อการให้การรักษาของแพทย์ผู้ทำการวิจัยต่อท่านแต่อย่างใด

**หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือ  
ผู้วิจัยร่วมนั้นทันที (ในกรณีที่เป็นกรวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา)**

ในกรณีที่เป็นกรวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา หากมีข้อมูลใหม่ที่  
เกี่ยวข้องกับการวิจัย ผู้วิจัยจะต้องแจ้งให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทราบด้วย

## ภาคผนวก ค

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)  
รับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

ชื่อโครงการวิจัย การประเมินความปลอดภัยจากการได้รับยาเคมีบำบัด Docetaxel เปรียบเทียบกับ Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide ก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจและไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่ผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีกระบวนการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลและได้รับค่าชดเชย ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ .....ผู้ดำเนินโครงการวิจัย  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน  
(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน  
(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)



**ภาคผนวก ง**  
**แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm)**

รหัส.....อายุ.....ปี  
 วินิจฉัยโรค .....ประวัติการแพ้ยา.....  
 วันที่เริ่มใช้ยา.....วันที่พบอาการ.....  
 วันที่ประเมิน.....

รายการประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	ยา..... (คะแนน)	ยา..... (คะแนน)
1. เคยมีสูตรหรือรายงาน ADR เกี่ยวกับยาที่สงสัยมาแล้ว	+1	0	0		
2. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0		
3. อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อให้ยาด้านที่เฉพาะเจาะจง	+1	0	0		
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อได้รับยาที่สงสัยเข้าไปใหม่	+2	-1	0		
5. อาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย	-1	+2	0		
6. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ใหม่เมื่อได้รับยาหลอก	-1	+1	0		
7. สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือของเหลวในร่างกายว่ามีความเข้มข้นที่ทำให้เกิดพิษ	+1	0	0		
8. อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0		
9. ผู้ป่วยเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาแล้วเมื่อได้รับยาในครั้งก่อน	+1	0	0		
10. อาการไม่พึงประสงค์นั้นมีหลักฐานที่ได้รับการยืนยันโดยวิธีอันเหมาะสม	+1	0	0		
รวมคะแนน					
ผลการประเมิน :	ใช่แน่นอน (Definite)	$\geq 9$	น่าจะใช่ (Probable)	5-8	
	เป็นไปได้ (Possible)	1-4	ไม่น่าจะใช่ (Doubtful)	$\leq 0$	

ภาคผนวก ๑

# การปฏิบัติตน เมื่อได้รับ ยาเคมีบำบัด



โดย ภ.ญ.นภารัตน์ ชลิตราพงศ์  
 นิสิตปริญญาโท  
 คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คือ ยาหรือสารเคมีที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์ที่ผิดปกติของร่างกาย โดยมีทั้งการรักษาที่ให้ยาชนิดเดียวหรือให้ยาหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งยาเหล่านี้อาจมีผลต่อเซลล์ปกติของร่างกายได้ด้วย โดยเฉพาะเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอยู่เสมอ เช่น เซลล์เยื่อทางเดินอาหาร, เซลล์รากผม เป็นต้น จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงขึ้น

แต่อาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดไม่ได้เกิดขึ้นกับทุกคน ส่วนใหญ่จะเป็นอาการที่ไม่รุนแรง และมักจะเกิดในช่วงแรกของการรักษาหรือในระหว่างการได้รับยา

เนื่องจากหากเกิดอาการข้างเคียงขึ้นอาจจะส่งผลกระทบต่อแผนการรักษาและผลของการรักษาได้ ดังนั้นก่อนจะได้รับยาเคมีบำบัดทุกครั้งแพทย์จะตรวจร่างกายของผู้ป่วยเพื่อประเมินผลการรักษา หรือเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยพร้อมที่จะได้รับยาหรือไม่ ผู้ป่วยเองก็ควรปฏิบัติตนอย่างเหมาะสม เพื่อช่วยป้องกันหรือบรรเทาอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

### อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย

- ❑ คลื่นไส้, อาเจียน
- ❑ เยื่อบุช่องปากอักเสบ
- ❑ เบื่ออาหาร
- ❑ ท้องเสีย
- ❑ ท้องผูก
- ❑ ผม่วง
- ❑ ผิวหนัง หรือเล็บมีสีคล้ำขึ้น
- ❑ เม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาว หรือเกล็ดเลือดมีปริมาณต่ำกว่าปกติ เนื่องจากกวดการทำงานของไขกระดูก
- ❑ มีไข้ และติดเชื้อง่าย

โดยอาการที่เกิดขึ้นนั้นจะเป็นเพียงชั่วคราว และจะค่อย ๆ หายไปเมื่อหยุดได้รับยา  
นอกจากนี้ผู้ป่วยควรสังเกตอาการผิดปกติอื่น ๆ ด้วย และควรแจ้งให้แพทย์หรือบุคลากรผู้ดูแลทราบถึงอาการที่เกิดขึ้นทุกครั้ง เพื่อจะได้ให้การรักษาย่างเหมาะสมต่อไป

ควรรักษาจิตใจให้สงบ  
ดูแลร่างกายให้แข็งแรง

### หากเกิดอาการคลื่นไส้หรืออาเจียน

- กินอาหารครั้งละน้อย ๆ แต่บ่อย ๆ แทนการกิน มื้อหนัก และกินอย่างช้า ๆ เคี้ยวให้ละเอียด
- หลีกเลี่ยงอาหารรสหวานจัด ของทอด ของมัน
- กินอาหารเบา ๆ เช่น ซุป หรือโจ๊ก ในวันที่มาให้ยา แต่ถ้ามักมีอาการในช่วงที่ให้ยา ให้หลีกเลี่ยงการกิน อาหารในช่วง 2 - 3 ชั่วโมงก่อนมาให้ยา
- ไม่ควรนอนราบในช่วง 2 ชั่วโมงแรกหลังกินอาหาร
- สวมใส่เสื้อผ้าที่ไม่รัดจนเกินไป
- ถ้ามีอาการมาก เช่น อาเจียนจนกินอาหารไม่ได้ ควรแจ้งแพทย์ทราบ

### หากเกิดอาการท้องเสีย

- ดื่มน้ำมาก ๆ โดยดื่มทีละน้อยแต่บ่อย ๆ และ น้ำต้องไม่ร้อนหรือเย็นเกินไป อาจดื่มน้ำเกลือแร่แทนได้
- หลีกเลี่ยงการดื่มชา กาแฟ เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ นม อาหารรสจัด ของทอด ซึ่งอาจทำให้ท้องเสีย และปวดท้องมากขึ้นได้
- กินอาหารที่มีเส้นใยน้อย เช่น ข้าวขาว ก๋วยเตี๋ยว ปลา ไข่ ผลไม้สุกหรือที่ปอกเปลือกแล้ว จะทำให้ไม่เกิดลมในกระเพาะอาหารมาก

### ผมร่วง

- ผมจะเริ่มร่วงในช่วง 2 – 3 สัปดาห์ หลังได้รับยาครั้งแรก ซึ่งอาจจะเกิดได้กับผมและขนในทุกส่วนของร่างกาย แต่จะเกิดขึ้นชั่วคราว เมื่อหยุดให้ยา ผมจะเริ่มขึ้นมาใหม่
- ควรใช้แชมพูอ่อน ๆ และหวีที่นิ่ม จะไม่ระคายหนังศีรษะ
- อาจตัดผมสั้น เพื่อให้สามารถดูแลผมและหนังศีรษะได้ง่ายขึ้น หรืออาจสวมหมวกหรือใส่วิก

### หากเกิดปัญหาในช่องปาก

- ควรแปรงฟันทุกครั้งหลังกินอาหาร โดยใช้แปรงสีฟันที่มีขนแปรงนุ่มหรือไม้ฟันสาลี และแปรงฟันเบา ๆ
- หลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์หรือสารอื่นที่อาจจะคายเคืองเยื่อช่องปาก
- ถ้าเกิดแผลในช่องปาก ควรหลีกเลี่ยงอาการที่ร้อนเกินไป, อาหารรสจัด, อาหารที่แข็งหรือหยาบมาก
- ถ้ามีอาการปากแห้ง ควรดื่มน้ำมาก ๆ และกินอาหารที่มีลักษณะนุ่มหรือเหลว และถ้าริมฝีปากแห้งให้ใช้ลิปมันหรือสีผึ้งทาอยู่เสมอ
- ปรึกษาแพทย์หากมีอาการปากแห้งมาก หรือเกิดแผลในช่องปากและมีอาการปวด เพื่อหาทางแก้ไขร่วมกัน

### หากเกิดอาการท้องผูก

- ดื่มน้ำมาก ๆ อย่างน้อย 10 แก้ว ต่อวัน
- ไม่ควรซื้อยาระบายหรือยาเหน็บทวารมาใช้
- อาจเพิ่มสัดส่วนอาหารที่มีกากใยสูงที่กินในแต่ละวัน ทีละน้อย เช่น ผักและผลไม้สด

### อาการข้างเคียงจากการกดไขกระดูก

- ถ้ามีเม็ดเลือดขาวต่ำ จะมีโอกาสในการติดเชื้อมากขึ้น

ควรรักษาร่างกายให้สะอาดอยู่เสมอ กินอาหารสุก ใหม่ ระวังอย่าให้เกิดบาดแผล และหลีกเลี่ยงการสัมผัสสัตว์

หากมีไข้ เจ็บคอ หรือมีอาการแสดงการติดเชื้ออื่น ๆ ควรแจ้งแพทย์ทราบ

- ถ้ามีเม็ดเลือดแดงต่ำ จะอ่อนเพลีย หายใจไม่เต็มอิ่ม

ควรพักผ่อนให้เพียงพอ เปลี่ยนท่าทางอย่างช้า ๆ ซึ่งแพทย์อาจให้ธาตุเหล็กและวิตามินเสริม เพื่อป้องกันหรือแก้ไขอาการดังกล่าว

- ถ้ามีเกล็ดเลือดต่ำ จะทำให้เลือดหยุดไหลได้ช้าลง ควรระวังอย่าให้เกิดบาดแผลขึ้น และระวังการกินยาบางชนิดที่อาจทำให้เลือดออกง่ายขึ้น เช่น แอสไพริน

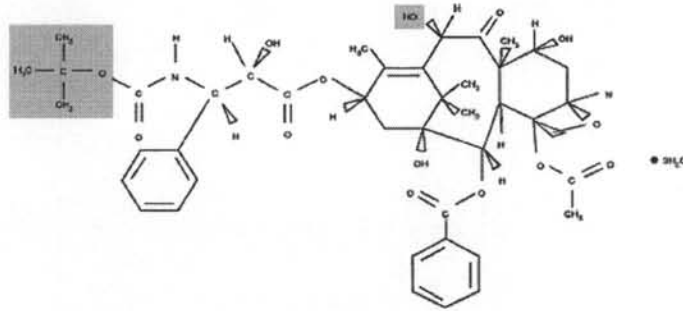
ควรสังเกตว่ามีจุดเลือดออกตามตัว หรือมีเลือดในปัสสาวะหรืออุจจาระ หรือเลือดกำเดาออกหรือไม่

ภาคผนวก ฉ

รายละเอียดของยาโดเซแท็กเซล, ยาดีออกโซรูบิซิน และยาไซโคลฟอสฟาไมด์

ยาโดเซแท็กเซล (Docetaxel)

ยานี้จัดอยู่ในกลุ่ม anti-mitotic chemotherapeutic agent เป็นสารกึ่งสังเคราะห์จาก needles ของต้น *Taxus baccata* มีสูตรโครงสร้างเคมีดังนี้



รูปที่ 10 สูตรโครงสร้างของยาโดเซแท็กเซล

สารนี้ไม่ละลายในน้ำ ดังนั้นในการละลายจึงต้องมีสารพอลิซอร์เบท 80 (Polysorbate 80) และแอลกอฮอล์ ช่วยละลาย

ข้อบ่งใช้

ในการรักษามะเร็งเต้านมยาโดเซแท็กเซลมีข้อบ่งใช้ 4 ข้อด้วยกัน

1. ใช้ร่วมกับยาดีออกโซรูบิซินและยาไซโคลฟอสฟาไมด์ ในการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดที่พบการลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงและสามารถผ่าตัดได้ (operable node positive breast cancer)
2. ใช้ร่วมกับยาดีออกโซรูบิซิน ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือระยะแพร่กระจายในผู้ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาก่อน
3. ใช้เป็นยาขนานเดี่ยว (monotherapy) ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียากลุ่มแอนทราไซคลินส์ หรือยากลุ่มอัลคิลเลตติง (alkylating agent)
4. ใช้ร่วมกับยาคาเบซิตาบิน (capecitabine) ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียากลุ่มแอนทราไซคลินส์

นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษามะเร็งปอดชนิด Non-small cell lung cancer และมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยใช้เป็นยาขนานเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาด้านมะเร็งชนิดอื่น

### ขนาดยาที่ใช้

1. ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดที่พบการลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงและสามารถผ่าตัดได้ ให้ใช้ยาโดเซแท็กเซลในขนาด  $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  โดยให้หลังจากให้ยาดีออกซิรูบิซินขนาด  $50 \text{ mg} / \text{m}^2$  และยาไซโคลฟอสฟาไมด์ขนาด  $500 \text{ mg} / \text{m}^2$  โดยให้ยาทุก ๆ 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 6 ครั้ง
2. ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย
  - ให้ใช้ยาโดเซแท็กเซลขนาดเดียวในขนาด  $100 \text{ mg} / \text{m}^2$
  - ให้ใช้ยาโดเซแท็กเซลในขนาด  $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  ร่วมกับยาดีออกซิรูบิซินขนาด  $50 \text{ mg} / \text{m}^2$
  - ให้ใช้ยาโดเซแท็กเซลในขนาด  $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับยาคาเบซิตาปีนขนาด  $1,250 \text{ mg} / \text{m}^2$  วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ แล้วพัก 1 สัปดาห์

### การปรับขนาดยา

โดยทั่วไปควรให้ยาโดเซแท็กเซลเมื่อผู้ป่วยมีจำนวนนิวโทรฟิลล์มากกว่า  $1,500$  เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และมีปริมาณเกล็ดเลือดมากกว่า  $100,000$  เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยานี้ในขนาด  $100 \text{ mg} / \text{m}^2$  แล้วมีอาการไข้จากภาวะนิวโทรฟิลล์น้อยกว่าปกติ, มีจำนวนนิวโทรฟิลล์น้อยกว่า  $500$  เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (รุนแรงระดับ 4) นานกว่า 1 สัปดาห์, มีปฏิกิริยาที่ผิวหนังชั้นรุนแรงหรือเป็นมากขึ้น (รุนแรงระดับ 3 หรือ 4) หรือเกิดโรคของระบบประสาทส่วนปลายชั้นรุนแรง (รุนแรงระดับ 3 หรือ 4) ต้องลดระดับยาลงร้อยละ 25 เหลือให้ยาครั้งต่อไปในขนาด  $75 \text{ mg} / \text{m}^2$  หากยังคงเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอีกให้ลดขนาดยาลงอีกร้อยละ 25 เหลือให้ยาครั้งต่อไปในขนาด  $55 \text{ mg} / \text{m}^2$  หรืออาจพิจารณาให้หยุดยา

### อาการไม่พึงประสงค์

#### 1. ระบบเลือดและน้ำเหลือง

เกิดขึ้นเนื่องจากฤทธิ์การกดไขกระดูกของยาโดเซแท็กเซลที่ความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับและการได้รับการรักษาอื่นร่วมด้วย ซึ่งอาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำกว่าปกติ (ร้อยละ 96) โดยจะเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาประมาณ 7 วันและหากมีอาการรุนแรงระดับ 4 (ร้อยละ 75) จะมีอาการอยู่เป็นเวลาเฉลี่ย 7 วัน

ภาวะเลือดจางพบได้ร้อยละ 90 และร้อยละ 9 มีอาการรุนแรงระดับ 4 (Hemoglobin น้อยกว่า  $8$  กรัมต่อเดซิลิตร)

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำพบได้ร้อยละ 97 และร้อยละ 37 มีอาการที่รุนแรง (Leukocyte น้อยกว่า  $1000$  เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)

อาการไข้จากการมีภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำกว่าปกติ พบได้ร้อยละ 12

การติดเชื้อ พบได้ร้อยละ 20 โดยพบการติดเชื้อที่รุนแรง, การติดเชื้อในกระแสเลือด, ปอดบวม และเสียชีวิตได้ร้อยละ 2

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ พบได้ร้อยละ 8 และมักมีอาการที่ไม่รุนแรง

## 2. ระบบภูมิคุ้มกัน

โดเซแท็กเซลมักจะทำให้เกิดปฏิกิริยาไวเกินได้ร้อยละ 25.9 โดยพบรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ได้ร้อยละ 5.3 ซึ่งยังไม่รู้ถึงสาเหตุที่ชัดเจนที่ทำให้เกิดอาการนี้ขึ้น อาจเกิดจากสารพอลิซอร์เบท 80 หรือเกิดจากตัวยาเอง ปฏิกิริยาไวเกินนั้นมักจะเกิดภายในไม่กี่นาทีหลังจากเริ่มให้ยาโดยเฉพาะในการให้ยาครั้งแรกหรือครั้งที่สอง อาการที่เกิดขึ้น ได้แก่ หน้าแดง (flushing), ผื่นแดง อาจมีหรือไม่มีอาการคันร่วมด้วย, แขนงหน้าอก, ปวดหลัง, หายใจลำบาก, อาการไข้จากยา (drug fever) และอาการหนาวสั่น อาการที่ไม่ค่อยรุนแรงเหล่านี้จะหายไปเองได้โดยไม่ต้องหยุดยาหรือหลังจากได้รับการรักษาที่เหมาะสม ส่วนอาการรุนแรง ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ และ/หรือ หลอดลมตีบ หรือเกิดผื่นแดงทั่วตัว ควรหยุดยาทันทีที่เกิดอาการขึ้น หรือให้ยาในอัตราที่ช้าลง หรือให้ยาไดเฟนไฮดรามีน (Diphenhydramine) อาจให้ร่วมกับยาเด็กซาเมทาโซน (Dexamethasone) หรือ ยาอีพิเนฟริน (Epinephrine) เข้าทางหลอดเลือดดำ

การป้องกันการเกิดปฏิกิริยาไวเกินนั้นทำได้โดยการให้ยาเด็กซาเมทาโซนขนาด 8 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 3 วัน เริ่ม 1 วันก่อนให้ยาโดเซแท็กเซล นอกจากนี้ยังมีการพิจารณาให้ยาไดเฟนไฮดรามีน และยารานิทิดีน (Ranithidine) ก่อนให้ยาโดเซแท็กเซลด้วยเพื่อป้องกันอาการที่รุนแรง

## 3. ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดบนผิวหนังเป็นอาการที่ขึ้นกับขนาดยาและขนาดยาสะสมที่ได้รับ โดยจะพบมากและรุนแรงขึ้นเมื่อได้รับยามากกว่า  $85 \text{ mg} / \text{m}^2$  ที่พบบ่อย คือ ผม่วง (ร้อยละ 79) ซึ่งจะเริ่มมีอาการตั้งแต่ 14 – 21 วันหลังจากได้รับยาโดเซแท็กเซล และสามารถกลับสู่สภาวะปกติได้หลังจากหยุดยาแล้ว

อาการผื่น (ร้อยละ 56) มีทั้งผื่นที่เกิดขึ้นเฉพาะที่ (localized eruption) ซึ่งส่วนใหญ่จะพบบริเวณมือและเท้า และอาจพบบริเวณแขน ใบหน้า หน้าอก โดยผื่นที่เกิดขึ้นมักมีอาการคันร่วมด้วย อาการจะเกิดภายในสัปดาห์แรกหลังได้รับยาและจะหายได้เองก่อนที่จะให้ยาครั้งต่อไป นอกจากนี้อาจเกิดอาการรุนแรงได้ (ร้อยละ 5 – 10) ซึ่งจะมีผื่นแล้วตามมาด้วยการลอกของผิวหนัง หรือการเกิดผื่นพุพอง หรือ Stevens – Johnson syndrome

การเปลี่ยนแปลงของเล็บ พบได้ร้อยละ 28 และพบรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ได้ร้อยละ 3 อาการคือ อาจมีสีของเล็บอ่อนหรือเข้มกว่าปกติ, ปวด และอาจมีเล็บหลุด (onycholysis)



#### 4. การคั่งของน้ำ

ได้แก่ อาการบวม น้ำ พบได้ประมาณร้อยละ 64 อาการนี้เป็นผลจากการได้รับยาสะสม ตั้งแต่  $400 \text{ mg} / \text{m}^2$  ขึ้นไป โดยมักจะเริ่มจากเท้าบวมและอาจบวมได้ทั้งตัว มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 2 กิโลกรัมหรือมากกว่า ซึ่งอาการนี้สามารถกลับเป็นปกติได้หลังจากหยุดให้ยาแล้วประมาณ 16 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังอาจเกิดอาการที่รุนแรงได้ ได้แก่ มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด, น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ และมีของเหลวในช่องท้อง ซึ่งพบได้ร้อยละ 6.5 มักพบในผู้ที่ได้รับยาสะสมมากกว่า  $819 \text{ mg} / \text{m}^2$  ขึ้นไป ในผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้จำเป็นต้องหยุดให้ยา

การให้ยาเด็กซาเมทาโซนก่อนให้ยาโดเซแท็กเซลจะช่วยลดความรุนแรงของอาการที่อาจเกิดขึ้นและช่วยชะลอการเกิดการคั่งของน้ำได้

#### 5. ระบบทางเดินอาหาร

ที่พบบ่อยคือ เยื่อปากอักเสบ (ร้อยละ 47), ท้องเสีย (ร้อยละ 40), คลื่นไส้ (ร้อยละ 40), อาเจียน (ร้อยละ 25), การรับรสเปลี่ยนไป (ร้อยละ 10), ท้องผูก (ร้อยละ 10) ซึ่งอาการที่เกิดขึ้นมักจะไม่รุนแรง โดยอาจพบอาการรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ได้ร้อยละ 5 นอกจากนี้ยังอาจพบอาการเลือดออกที่กระเพาะอาหารและลำไส้ และหลอดอาหารอักเสบได้ร้อยละ 1

#### 6. ระบบประสาท

พบว่าเกิดอาการทางระบบประสาทการรับรู้ได้ร้อยละ 50 ซึ่งพบที่รุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ได้ร้อยละ 4 โดยจะมีอาการชาบริเวณนิ้วมือและนิ้วเท้า ความรู้สึกสัมผัสเสื่อม (dysesthesia) หรือปวด รวมทั้งอาจเกิดอาการปวดแสบปวดร้อนได้ และพบว่าเกิดอาการทางระบบประสาทการเคลื่อนไหว โดยส่วนมากจะเป็นอาการอ่อนแรง พบร้อยละ 61.8 ซึ่งอาการที่รุนแรงพบได้ร้อยละ 12.8 อาการนี้สามารถคงอยู่ได้หลายวันจนถึงหลายสัปดาห์

อาการผิดปกติทางระบบประสาทนี้ผู้ป่วยสามารถกลับสู่ภาวะปกติได้เองหลังจากหยุดยาแล้วประมาณ 3 เดือน

#### 7. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

พบอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ร้อยละ 4), ความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 3.8), ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 2.4) และหัวใจล้มเหลว (ร้อยละ 0.5)

#### 8. ตับและน้ำดี

พบว่าผู้ป่วยมีภาวะตับผิดปกติร้อยละ 8.9 โดยร้อยละ 18.9 พบมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ AST และ ALT มากกว่า 1.5 เท่าของระดับปกติ และร้อยละ 7.3 พบมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสมากกว่า 2.5 เท่าของระดับปกติ

### 9. กล้ามเนื้อและโครงกระดูก

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดต่อระบบนี้มักจะพบได้ในวันแรกของการได้รับยาและอาจเกิดนานประมาณ 4 วัน

พบอาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) ได้ร้อยละ 20 โดยพบที่มีความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ได้ร้อยละ 1.4 และพบอาการปวดข้อ (arthralgia) ได้ร้อยละ 8.6

### 10. อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

ยาโดเซแท็กเซลมีฤทธิ์ระคายเคืองเนื้อเยื่อ (vesicant agent) ดังนั้นจึงอาจเกิดปฏิกิริยาบริเวณผิวหนังที่ฉีดยาได้ร้อยละ 3.3 – 4.4 ได้แก่ สีผิวเข้มกว่าปกติ อักเสบ แดงหรือแห้ง อาจพบหลอดเลือดดำอักเสบได้ หรือพบการรั่วของยาออกนอกเส้นเลือด และเส้นเลือดดำบวมได้

#### ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติว่าเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อตัวยาหรือส่วนประกอบอื่นของยา
- ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีค่านิวโทรฟิลล์น้อยกว่า 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
- ห้ามใช้ยานี้ในสตรีตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (Pregnancy category D)
- ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

#### เภสัชจลนศาสตร์

- ค่าอัตราสารเข้าระบบชีวภาพ (Bioavailability) เมื่อให้เข้าทางหลอดเลือดดำร้อยละ 100 และเมื่อให้ทางปากมีค่าร้อยละ 2 – 14
- จับกับโปรตีนในน้ำเลือด (plasma protein binding) ได้มากกว่าร้อยละ 95 โดยจับกับ Alpha 1 acid glycoprotein, ไลโปโปรตีนและแอลบูมิน
- กระบวนการแปรรูปของยาผ่าน cytochrome P450 CYP3A4 และ CYP3A5 ที่ตับ
- การขับถ่ายยา (Excretion) ในรูปที่ไม่มีการย่อยร้อยละ 75 ผ่านทางอุจจาระ และร้อยละ 6 ผ่านทางปัสสาวะ

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยาโดเซแท็กเซลจึงเป็นยาต้านมะเร็งที่ออกฤทธิ์โดยไม่ขึ้นอยู่กับระยะของเซลล์ ยาออกฤทธิ์โดยการจับกับ tubulin แบบผันกลับได้ แล้วส่งเสริมให้เกิด polymerization ของ tubulin ขึ้นทำให้เกิดเป็น microtubules ที่คงตัวจึงไม่สามารถเกิด depolymerization ของ microtubules ได้ ส่งผลให้ความเข้มข้นของ free tubulin ภายในเซลล์ลดลงและเกิดความต้องการให้สร้าง microtubules มากขึ้น สุดท้ายเซลล์จึงเกิดการแตกตายเอง (Apoptosis)

### อันตรกิริยาระหว่างยา

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยาโดเซแท็กเซลกับยาอื่น จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ยานี้ผ่านกระบวนการแปรรูปของเอนไซม์ cytochrome P450-3A4 ดังนั้นยาที่ผ่านกระบวนการนี้เช่นกันอาจมีผลต่อการแปรรูปของยาโดเซแท็กเซลได้ เมื่อให้ร่วมกัน

### การบริหารยา

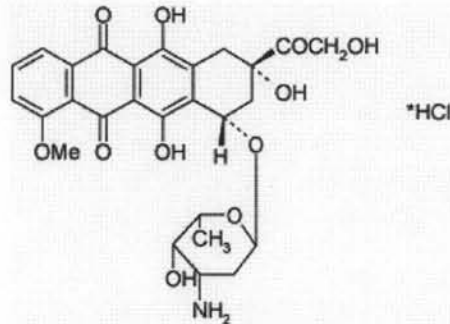
ควรละลายยาใน 0.9% Sodium chloride solution หรือ 5% Dextrose solution ให้มีปริมาตร 250 มิลลิลิตรก่อน เพื่อให้มีความเข้มข้นของยาไม่มากกว่า 0.9 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นบริหารยาโดยการปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำ (IV infusion) ในเวลา 60 นาที ที่อุณหภูมิห้องและมีแสงสว่างปกติ

### ความคงตัวและการเก็บรักษา

- เก็บยาที่อุณหภูมิตู้เย็น หรือที่อุณหภูมิระหว่าง 2 – 25 องศาเซลเซียส และป้องกันแสง
- เมื่อละลายผงยาโดเซแท็กเซลด้วยสารทำละลายแล้ว จะมีความคงตัว 8 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง หรือที่อุณหภูมิ 2 – 8 องศาเซลเซียส
- เมื่อละลายยาด้วย 0.9% Sodium chloride solution หรือ 5% Dextrose solution แล้ว ยาจะมีความคงตัว 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง

### ยาด็อกโซรูบิซิน (Doxorubicin)

ยานี้จัดอยู่ในกลุ่ม anthracycline antibiotic ที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces peucetius var. caesius* มีสูตรโครงสร้างเคมีดังนี้



รูปที่ 11 สูตรโครงสร้างของยาด็อกโซรูบิซิน

ลักษณะทางกายภาพเป็นผงสีแดงหรือแดงส้ม ละลายได้ดีในน้ำ ละลายได้บ้างในสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ และไม่ละลายในแอลกอฮอล์

#### ข้อบ่งใช้

ยาด็อกโซรูบิซินมีข้อบ่งใช้ในมะเร็งหลายชนิด ได้แก่

- Acute Leukemia
- Hodgkin's lymphoma and Non-Hodgkin's lymphoma
- Breast cancer
- Gastric cancer
- Transitional cell bladder carcinoma
- Small cell lung cancer
- Thyroid carcinoma
- Soft – tissue and osteogenic sarcomas
- Neuroblastoma
- AIDS – related Kaposi's sarcoma

ยานี้ใช้ในการรักษาทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด รวมทั้งการรักษาแบบประคับประคอง โดยการให้ยามีทั้งการให้เป็นยาขนานเดียวและให้ยาควบคู่กับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น

### ขนาดยาที่ใช้

- เมื่อให้เป็นยาขนานเดียว ขนาดยาที่นิยมใช้ คือ 60 – 75 mg / m<sup>2</sup> โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก ๆ 21 วัน หรือให้ยาทุก ๆ สัปดาห์ ในขนาด 20 mg / m<sup>2</sup>
- เมื่อให้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น ขนาดยาที่นิยมใช้ คือ 40 – 60 mg / m<sup>2</sup> โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก ๆ 21 – 28 วัน
- ขนาดรวมทั้งหมด (Life time cumulation dose limit) ที่ควรได้รับคือ 550 mg / m<sup>2</sup> เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อหัวใจแบบถาวร แต่ในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีโรคประจำตัวอื่น ไม่ควรได้รับขนาดยารวมเกิน 400 mg / m<sup>2</sup>

### การปรับขนาดยา

ควรลดขนาดของยาดีออกไซรูบิซินลงในผู้มีการทำงานของตับบกพร่อง โดยอ้างอิงจากระดับของ บิลิรูบินในซีรัม (serum bilirubin) ดังนี้

- ค่าบิลิรูบินในซีรัม 1.2 – 3.0 มก.ต่อเดซิลิตร ให้ลดขนาดยาลงเหลือร้อยละ 50 ของขนาดปกติ
- ค่าบิลิรูบินในซีรัม มากกว่า 3.0 มก.ต่อเดซิลิตร ให้ลดขนาดยาลงเหลือร้อยละ 25 ของขนาดปกติ

สำหรับในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องนั้นมีรายงานว่าควรปรับขนาดยาลงเหลือร้อยละ 75 ของขนาดปกติในผู้ป่วยที่มีค่าการชำระครีเอตินิน (Creatinine clearance) น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที

ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยานี้แล้วมีอาการไข้จากภาวะนิวโทรฟิลล์น้อยกว่าปกติ, มีจำนวนนิวโทรฟิลล์น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (รุนแรงระดับ 4), มีปฏิกิริยาที่ผิวหนังชั้นรุนแรงหรือเป็นมากขึ้น (รุนแรงระดับ 3 หรือ 4) หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นที่รุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ควรต้องลดระดับยาในครั้งต่อไปลงร้อยละ 25

### อาการไม่พึงประสงค์

#### 1. ระบบเลือดและน้ำเหลือง

การกดการทำงานของไขกระดูกจะพบในผู้ป่วยได้ทุกราย โดยพบมีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติได้มากที่สุดโดยเฉพาะนิวโทรฟิลล์ (ร้อยละ 60 – 80) และอาจพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้ สำหรับภาวะเลือดจางพบได้น้อย อาการจะรุนแรงขึ้นในผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน, ผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายเข้าไขกระดูก, ผู้ที่มีหน้าที่การทำงานของตับเสื่อม และผู้ที่ได้รับยาต้านมะเร็งอื่นร่วมด้วย โดยภาวะกดไขกระดูกจะมีความรุนแรงสูงสุดในช่วงวันที่ 10 – 14 หลังจากได้รับยา และมักจะกลับเป็นปกติในวันที่ 21 หลังจากได้รับยา

## 2. ระบบภูมิคุ้มกัน

มีรายงานการเกิดไข้หนาวสั่นและผื่นคันที่ผิวหนังบ้าง สำหรับปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylaxis อาจเกิดขึ้นได้ มีรายงานการแพ้ไขว้ข้ามกับยาลินโดมัยซินเกิดขึ้น 1 ราย

## 3. ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

ผม (ขน) ร่วงพบได้ในผู้ป่วยเกือบทุกคนที่ได้รับยาดอกไซรูบิซิน เมื่อหยุดยา 2 - 3 เดือน ผมจะขึ้นมาใหม่ได้

โคนเล็บและผิวหนังตามข้อพับต่าง ๆ จะมีสีคล้ำขึ้นในผู้ป่วยเกือบทุกคนที่ได้รับยา นอกจากนี้ยังมีรายงานพบเล็บถอด (Onycholysis) และมีหนังหนาที่ฝ่ามือ

ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษามาก่อนได้รับยาอาจเกิดผิวหนังอักเสบได้ (Radiation recall) น้อยกว่าร้อยละ 1 โดยจะเกิดอาการแสบร้อน, แดง และปวดมากในบริเวณที่ได้รับรังสี ซึ่งอาการเหล่านี้จะเกิดขึ้นในช่วงสัปดาห์แรกหลังจากได้รับยาและจะมีอาการนานประมาณ 1 สัปดาห์

## 4. ระบบทางเดินอาหาร

ภาวะเยื่ออักเสบ (mucositis) พบได้มากกว่าร้อยละ 10 ส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทุกวัน มักเกิดขึ้นระหว่างวันที่ 5 - 10 หลังจากได้รับยา ซึ่งเริ่มจากอาการแดงและแสบร้อนในปาก และจากนั้นอาจกลายเป็นแผลได้ ทำให้กินอาหารลำบาก โดยอาการจะมีความรุนแรงสูงสุดในช่วงระหว่างสัปดาห์ที่ 2 หลังได้รับยาและจะหายไปได้เองภายในเวลา 10 วัน

อาการคลื่นไส้ อาเจียน พบเกิดขึ้นได้มาร้อยละ 21 - 55 โดยเกิดขึ้นได้ตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยาจนกระทั่งวันที่ 3 หลังจากได้รับยา ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถบรรเทาได้ด้วยยาแก้อาเจียน

มีรายงานการเกิดแผลเปื่อยและเนื้อตายเฉพาะส่วนในลำไส้ใหญ่ อาจทำให้เกิดเลือดออกและทำให้เสียชีวิตได้จากการติดเชื้อซ้ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาดอกไซรูบิซินร่วมกับยาไซตาราบิน (Cytarabine)

## 5. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

การเกิดพิษต่อหัวใจเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่จำกัดขนาดยา ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและ Multiple Gated Acquisition Scan (MUGA scans) ก่อนรับยา, หลังจากได้รับยาคั้งสุดท้าย และเมื่อพบอาการหรืออาการแสดงของการทำงานของหัวใจผิดปกติ

ยาดอกไซรูบิซินทำให้เกิดการพิษต่อหัวใจแบบถาวร สามารถแบ่งได้ 3 ชนิด ด้วยกัน คือ

- การเกิดพิษต่อหัวใจอย่างเฉียบพลัน พบได้น้อยมาก โดยมักจะพบว่า ST-T wave เปลี่ยนแปลงไป, QT interval ยาวกว่าปกติ และการเต้นของหัวใจผิดปกติ (Arrhythmias) ซึ่งสามารถตรวจได้จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

- การเกิดพิษต่อหัวใจแบบเรื้อรัง ทำให้เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจหรือภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure) จากการที่ผลของยาทำให้ผนังหัวใจห้องล่างบางลงและลดความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ ซึ่งตรวจติดตามได้จากค่าสัดส่วนการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (Left ventricular ejection fraction, LVEF) เป็นภาวะที่เกิดขึ้นได้บ่อยที่สุด ส่วนใหญ่จะเกิดภายใน 1 ปีหลังจากได้รับยาดีออกไซรูบิซินครั้งสุดท้าย โดยมักจะเกิดเมื่อผู้ป่วยได้รับยาสะสมตั้งแต่ 450 – 550 mg / m<sup>2</sup> ขึ้นไป และอาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาสะสมในขนาดต่ำได้ถ้าหากว่าผู้ป่วยเคยได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณทรวงอก, ได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ร่วมด้วย, เคยได้รับยาชนิดอื่นในกลุ่มแอนทราไซคลิกลิเนส และอายุมาก
- การเกิดพิษต่อหัวใจแบบช้า (Late onset cardiotoxicity) พบเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ 3 – 10 ปี หลังจากผู้ป่วยหยุดยาไปแล้วและมักพบในผู้ป่วยเด็ก อาการที่พบ เช่น การทำงานของหัวใจห้องล่างผิดปกติ, หัวใจล้มเหลว และหัวใจเต้นผิดจังหวะ อุบัติการณ์การเกิดนี้จะเพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาสะสมมากขึ้น, ได้รับยาในอัตราเร็ว และการได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณทรวงอก

#### 6. ระบบประสาท

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทางหลอดเลือดแดงพบอาการพิษของยาต่อเส้นประสาทส่วนปลายได้ทั้งเส้นประสาทรับความรู้สึกและเส้นประสาทสั่งการ และพบอาการชักได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาดีออกไซรูบิซิน ในขนาดที่มากกว่าขนาดที่แนะนำ 2 – 3 เท่า และให้ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ในขนาดสูง

#### 7. อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

- ในวันแรกที่ผู้ป่วยได้รับยาดีออกไซรูบิซินมักจะพบว่าปัสสาวะมีสีแดง พบได้มากกว่าร้อยละ 10
- หากเกิดยารั่วจากหลอดเลือด (Extravasation) อาจทำให้เกิดอาการปวด, เซลล์เนื้อเยื่อรอบ ๆ อักเสบ, เกิดตุ่มพอง, หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (Thrombophlebitis) และเกิดเนื้อตายเฉพาะส่วน (Necrosis) ได้ นอกจากนี้ยังอาจพบเส้นแดงคล้ำตามแนวหลอดเลือดที่หย่าได้
- ภาวะกรดยูริกสูง (Hyperuricemia) เกิดขึ้นได้ร้อยละ 1 – 10 จากการที่ยาทำให้เกิดการตายของเซลล์อย่างรวดเร็ว ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับสารน้ำให้เพียงพอ
- อาจพบเยื่อตาอักเสบและมีน้ำตาไหลได้แต่น้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1)

ข้อควรระวัง

- ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ควรตรวจนับเม็ดเลือดและหน้าที่การทำงานของตับเป็นระยะ ๆ
- ยาถูกขับออกทางน้ำนมได้ จึงไม่ควรเลี้ยงทารกด้วยน้ำนมระหว่างที่ได้รับยานี้
- เมื่อบริหารยานี้เข้ากระเพาะปัสสาวะโดยตรงในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ควรตรวจปัสสาวะ, ตรวจนับเม็ดเลือด และการส่องกล้องตรวจภายในกระเพาะปัสสาวะ เป็นระยะ ๆ ทุกเดือน

ข้อห้ามใช้

- ผู้ป่วยที่มีภาวะการกดไขกระดูกที่รุนแรงเนื่องจากผลของเคมีบำบัดหรือรังสีบำบัดที่ใช้รักษามาก่อนหน้านี้
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจบกพร่อง
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งหรือยาในกลุ่มแอนทราไซคลินส์อื่น ๆ ในขนาดยาที่สะสมอย่างสมบูรณ์มาก่อน
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาต้านมะเร็ง
- ผู้ที่กำลังตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร (Pregnancy category D)

เภสัชจลนศาสตร์

- เมื่อให้ยาโดยการรับประทาน ยาจะถูกดูดซึมได้ไม่ดี (น้อยกว่าร้อยละ 5) และยาไม่มีความคงตัวเมื่อถูกกรดในกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยามีผลระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อ จึงต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำ
- ยาจะกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อและน้ำเลือดได้ดี โดยส่วนใหญ่จะกระจายไปยังเนื้อเยื่อตับ, ปอด, หัวใจ และไต ภายใน 30 นาที หลังให้ยาทางหลอดเลือดดำ มีค่าปริมาตรการกระจาย (Volume of distribution) เท่ากับ 700 - 1100 ลิตรต่อตารางเมตร และยาจับกับโปรตีนในน้ำเลือดได้ร้อยละ 50 - 85 นอกจากนี้ยาไม่ผ่านสิ่งกั้นเลือดและสมอง (Blood brain barrier) แต่จะสามารถผ่านทางรกและน้ำนมได้
- ยาจะผ่านกระบวนการแปรรูปออกฤทธิ์ที่ตับ กลายเป็น Doxorubicinol ที่เป็นสารออกฤทธิ์ และ Aglycone metabolites ซึ่งสารบางชนิดอาจมีฤทธิ์ต่อเซลล์ได้
- ยาถูกขับออกทางน้ำดีร้อยละ 40 - 50 และขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 5 - 10 การขจัดยาจากเลือดแบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ ระยะแรกยาจะมีค่าครึ่งชีวิต 12 - 36 นาที, ระยะที่สองจะมีค่าครึ่งชีวิต 16.7 ชั่วโมง และระยะที่สามจะมีค่าครึ่งชีวิต 30 ชั่วโมง



- การขจัดยาในผู้หญิงที่อ้วนจะใช้เวลานานกว่าคนที่น้ำหนักปกติ และในเด็กอายุ 2 – 20 ปี จะมีการขจัดยาในอัตราที่มากกว่าในผู้ใหญ่ ส่วนในเด็กที่อายุน้อยกว่า 2 ปี จะมีการขจัดยาในอัตราที่น้อยกว่าในเด็กอายุ 2 – 20 ปี

#### กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ของยาด็อกไซรูบิซินมีความซับซ้อนและยังไม่ชัดเจน จากการทดลองพบว่ายาจะจับกับดีเอ็นเอโดยการ intercalation และยับยั้งการทำงานของ enzyme topoisomerase II ทำให้เกิดการยับยั้งการถ่ายแบบของดีเอ็นเอ ส่งผลให้เกิดการกระบวนการทำลายเซลล์ นอกจากนี้กระบวนการ Enzymatic electron reduction ของยายังทำให้เกิดอนุมูลอิสระที่ไปจับกับดีเอ็นเอ, อาร์เอ็นเอ และโปรตีนภายในเซลล์ ส่งผลให้เซลล์ตายเช่นกัน จากกลไกการออกฤทธิ์ของยานี้ยาด็อกไซรูบิซินจึงออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะเจาะจงกับวัฏจักรของเซลล์

#### อันตรกิริยาระหว่างยา

- เมื่อได้รับยาด็อกไซรูบิซินร่วมกับยาไซโคลสปอริน (Cyclosporin) อาจทำให้การขจัดยาด็อกไซรูบิซินออกจากร่างกายลดลง ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาด็อกไซรูบิซินในซีรัมเพิ่มขึ้น และทำให้เกิดพิษต่อไตกระดูกรุนแรงมากขึ้น
- เมื่อได้รับยาแพคลีแท็กเซลต่อยาด็อกไซรูบิซิน พบว่าการขจัดของยาด็อกไซรูบิซินลดลง และความรุนแรงของภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำกว่าปกติและเยื่อช่องปากอักเสบมากขึ้น
- เมื่อให้ยาด็อกไซรูบิซินร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์อาจมีฤทธิ์เสริมให้เกิดพิษต่อหัวใจได้ และผู้ป่วยอาจเกิดภาวะปัสสาวะอักเสบจากไซโคลฟอสฟาไมด์ได้ง่ายขึ้น
- เมื่อให้ยาด็อกไซรูบิซินร่วมกับยาอื่นที่มีผลข้างเคียงต่อหัวใจ จะทำให้เกิดภาวะพิษต่อหัวใจได้มากขึ้นและรุนแรงขึ้น
- เมื่อให้ยาด็อกไซรูบิซินร่วมกับยาฟีโนบาร์บิทอล (Phenobarbital) จะมีผลทำให้เพิ่มการขจัดยาด็อกไซรูบิซิน
- มีรายงานเกี่ยวกับการเพิ่มความรุนแรงของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำกว่าปกติและภาวะเกล็ดเลือดต่ำของยาด็อกไซรูบิซิน เมื่อผู้ป่วยได้รับยาโปรเจสเทอโรนในขนาดสูงร่วมด้วย
- เมื่อได้รับยาด็อกไซรูบิซินร่วมกับยากลุ่มที่ปิดกั้นช่องทางของแคลเซียม (Calcium channel blocking agent) อาจเกิดพิษต่อหัวใจได้ง่ายขึ้น
- ยาด็อกไซรูบิซินทำให้ระดับยาฟีนิโทอิน (Phenotoin) ในซีรัมลดลง
- ยาสเตรปโตไซซิน (Streptozocin) อาจยับยั้งกระบวนการแปรรูปของด็อกไซรูบิซิน

### การบริหารยา

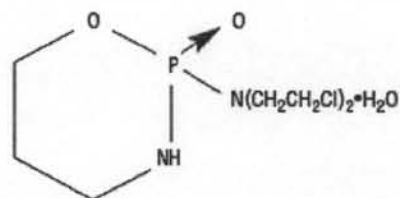
- ให้ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ (slow IV push) ซึ่งความเร็วในการบริหารยานั้น ขึ้นกับขนาดยาและขนาดของหลอดเลือดที่ให้ แต่ต้องให้ในเวลาไม่เร็วกว่า 3 นาที โดยให้ผ่านสายที่ให้สารน้ำ 0.9% Sodium chloride solution หรือ 5% Dextrose solution ควร flush ด้วย 0.9% Sodium chloride solution หรือ 5% Dextrose solution ปริมาตร 5 – 10 มิลลิลิตร ก่อนและหลังฉีดยาเพื่อตรวจสอบดูว่ามีการรั่วซึมของยาหรือไม่

### ความคงตัวและการเก็บรักษา

- ด็อกโซรูบิซินชนิดฉีด ควรเก็บไว้ในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิระหว่าง 2 – 8 องศาเซลเซียส และป้องกันแสง
- ด็อกโซรูบิซินชนิดผงสำหรับฉีด ควรเก็บไว้ในที่อุณหภูมิระหว่าง 15 – 25 องศาเซลเซียส และป้องกันแสง เมื่อละลายผงยาแล้วยาจะมีความคงตัว 7 วัน ที่อุณหภูมิห้อง และ 15 วัน ที่อุณหภูมิ 2 – 8 องศาเซลเซียส

### ยาไซโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide)

ยานี้จัดอยู่ในกลุ่มยา Alkylating agent โดยเป็นสารอนุพันธ์ของ Nitrogen mustard มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังนี้



รูปที่ 12 สูตรโครงสร้างของยาไซโคลฟอสฟาไมด์

ลักษณะทางกายภาพของยานี้มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ละลายได้ในน้ำและแอลกอฮอล์

#### ข้อบ่งใช้

ยาไซโคลฟอสฟาไมด์มีข้อบ่งใช้ในมะเร็งหลายชนิด ได้แก่

- Leukemias
- Hodgkin's lymphoma and Non-Hodgkin's lymphoma
- Breast cancer
- Cutaneous T – cell Lymphoma
- Ovarian cancer
- Retinoblastoma
- Small cell lung cancer
- Sarcomas
- Neuroblastoma

ยานี้ใช้ในการรักษาทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด รวมทั้งการรักษาแบบประคับประคอง โดยการให้ยามีทั้งการใช้เป็นยาขนานเดียวและให้ยาควบคู่กับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษาโรคของภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune diseases) , ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ และในโรคอื่น ๆ เนื่องจากฤทธิ์การกดภูมิคุ้มกันของยาไซโคลฟอสฟาไมด์

#### ขนาดยาที่ใช้

ขนาดของยาไซโคลฟอสฟาไมด์ที่ใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ นั้นมีความแตกต่างกัน โดยทั่วไปสำหรับในการรักษามะเร็งนั้นถ้าเป็นการให้ยาไซโคลฟอสฟาไมด์ขนานเดียวมักจะให้ยาในรูปแบบรับประทานขนาด 100 mg / m<sup>2</sup> เป็นเวลา 14 วัน และถ้าให้ยาไซโคลฟอสฟาไมด์

ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นมักจะให้ยาฉีดทางหลอดเลือดดำในขนาด  $500 - 600 \text{ mg} / \text{m}^2$  เช่น ในการรักษามะเร็งเต้านม มีสูตรที่ให้ยาฉีดไซโรบิซินขนาด  $600 \text{ mg} / \text{m}^2$  ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ขนาด  $600 \text{ mg} / \text{m}^2$  หรือสูตรยาที่ให้ยาไซโคลฟอสฟาไมด์ในรูปแบบรับประทานขนาด  $100 \text{ mg} / \text{m}^2$  เป็นเวลา 14 วัน ร่วมกับการให้ยาเมโทเทริกเซส (Methotrexate) และยาฟลูออโรยูราซิล (Fluorouracil) แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นต้น

#### การปรับขนาดยา

ไม่มีข้อกำหนดที่เป็นมาตรฐานในการปรับขนาดยาไซโคลฟอสฟาไมด์ในผู้ที่มีความบกพร่องในการทำงานของตับและไต แต่มีรายงานว่าควรปรับขนาดยาลงเหลือร้อยละ 75 ในผู้ป่วยที่มีค่าการชำระ ครีเอตินิน (Creatinine clearance) น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตควรให้ยาไซโคลฟอสฟาไมด์หลังจากทำการล้างไตเสร็จแล้ว หรือหากให้ยาก่อนการล้างไตควรให้ยาเพิ่มเติมอีกประมาณร้อยละ 50 ของขนาดยาที่ได้รับ เนื่องจากยานี้สามารถผ่านเยื่อแยกสารได้ปานกลาง (ร้อยละ 20 - 50)

นอกจากนี้หากผู้ป่วยได้รับยามาแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงควรมีการปรับขนาดยาที่ให้นี้ครั้งต่อไปลงตามความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นและยาอื่นที่ให้ร่วมกัน

#### อาการไม่พึงประสงค์

##### 1. ระบบเลือดและน้ำเหลือง

การกดการทำงานของไขกระดูกจะพบในผู้ป่วยได้ทุกรายเป็นภาวะที่สำคัญและเป็นผลจากขนาดยาที่ได้รับ จะพบมีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติได้มากที่สุดโดยเฉพาะนิวโทรฟิลล์ที่จะมีระดับต่ำสุดระหว่างวันที่ 8 - 15 หลังจากได้รับยา และจะกลับเป็นปกติภายใน 17 - 28 วัน และอาจพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้ร้อยละ 1 - 10 โดยพบว่ามีระดับต่ำสุดในวันที่ 10 - 14 หลังจากได้รับยา สำหรับภาวะเลือดจางพบได้น้อยมากและมักพบในผู้ที่ได้รับยาในขนาดสูงหรือได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน

##### 2. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

การใช้ยาไซโคลฟอสฟาไมด์ในขนาดสูง ( $120 - 240 \text{ mg} / \text{m}^2$ ) มีรายงานว่าทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจโต, กล้ามเนื้อหัวใจตาย, กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบมีเลือดออก จนทำให้เสียชีวิตได้ แต่ก็พบได้น้อยมาก พิษต่อหัวใจของยาไซโคลฟอสฟาไมด์พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงคือ ได้รับยาภายหลังการได้รับรังสีรักษาบริเวณหัวใจและการใช้ร่วมกับยาในกลุ่มแอนทราไซคลิน เป็นต้น

##### 3. ระบบทางเดินปัสสาวะ

ทำให้เกิดภาวะปัสสาวะอักเสบพบได้ในผู้ป่วยร้อยละ 20 มักเกิดในผู้ป่วยเด็กและผู้ที่ต้องได้รับยาเป็นเวลานาน และอาการที่เกิดขึ้นอย่างฉับพลันเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยร้อยละ 7 - 12 อาการเหล่านี้อาจเกิดขึ้นรุนแรงและถึงแก่ชีวิตได้ ซึ่งพิษต่อระบบทางเดินปัสสาวะของไซโคลฟอส-

ฟาไมด์นี้เกิดขึ้นได้น้อยกว่ายาไอฟอสฟาไมด์ (Ifosfamide) เนื่องจากยาขับออกทางปัสสาวะและสารที่เกิดจากการแปรสภาพ คือ อะโครเลอิน (Acrolein) ทำให้เกิดการระคายเคืองเป็นผลให้กระเพาะปัสสาวะอักเสบและปัสสาวะเป็นเลือด (Hematuria) และอาจมีการติดเชื้อตามมาได้ การแก้ไขในผู้ที่เคยเกิดพิษนี้ขึ้นแล้วอาจให้ยาเมสนา (Mesna) ซึ่งสามารถจับกับสารอะโครเลอิน เกิดเป็นสารที่ไม่มีพิษในระบบทางเดินปัสสาวะ และเมสนายังไปเพิ่มการหลั่งสารซิสเตอิน (Cysteine) ที่จะจับกับสารอะโครเลอินได้อีกทางด้วย นอกจากนี้ควรให้ผู้ป่วยได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ, ปัสสาวะให้บ่อย และไม่ควรรับประทานยาก่อนนอน นอกจากนี้การใช้ยาในขนาดสูงอาจพบพิษต่อไต โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีหน้าที่การทำงานของไตบกพร่อง

#### 4. ระบบทางเดินอาหาร

อาการคลื่นไส้ อาเจียนเกิดขึ้นได้บ่อย (มากกว่าร้อยละ 10) มักจะเกิดหลังจากได้รับยาแล้วประมาณ 6 – 10 ชั่วโมง และจะเป็นอยู่ประมาณ 8 – 24 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังอาจพบอาการเบื่ออาหาร, ท้องเสีย และเยื่อปากอักเสบ

#### 5. ตับและน้ำดี

มีรายงานว่าพบหน้าที่ของตับบกพร่องแต่น้อยราย (น้อยกว่าร้อยละ 1) โดยพบว่าค่าเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ร้อยละ 15 – 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ในขนาดสูงร่วมกับ busulfan หรือได้รับการฉายรังสีทั่วร่างกายในการปลูกถ่ายไขกระดูก อาจเกิดโรค Venous-occlusive disease (VOD) โดยอาการของโรคจะเกิดขึ้นใน 1 - 3 สัปดาห์ หลังปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยจะมีอาการน้ำหนักมากขึ้นอย่างรวดเร็ว, ตับโต, ตัวเหลือง และอาจเกิดภาวะทางสมองร่วมด้วยได้ (Hepatic encephalopathy) ซึ่งภาวะนี้จะพบน้อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคเลือดจางที่ได้รับยานี้ในขนาดสูงและไม่ได้รับยาอื่นร่วมด้วย

#### 6. ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

ภาวะผื่นวงเกิดขึ้นในผู้ป่วยทุกรายซึ่งจะเริ่มพบในสัปดาห์ที่ 3 หลังได้รับยาครั้งแรก และอาจพบผื่นที่ผิวหนังและหน้าแดงได้ในผู้ป่วยร้อยละ 1 – 10 นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการเกิดพิษต่อผิวหนังที่รุนแรง ได้แก่ Stevens – Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis

#### 7. ระบบสืบพันธุ์

อาจทำให้จำนวนอสุจิน้อยลงหรือเป็นหมันได้ (พบได้มากกว่าร้อยละ 10) นอกจากนี้ยังพบการตกไข่ผิดปกติ, ไม่มีประจำเดือน และลดระดับฮอร์โมนเพศในหญิงแต่พบน้อยมาก

#### 8. อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

- อาจพบภาวะกรดยูริกสูง (Hyperuricemia) จากการที่ยาทำให้เกิดการตายของเซลล์อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและผู้ป่วย Non –

Hodgkin's lymphomas ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับสารน้ำให้เพียงพอ หรือการทำให้ปัสสาวะมีความเป็นด่าง

- ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมมาก (Hyperkalemia) ที่อาจเกิดขึ้นได้จากการที่ยาทำให้เกิดการตายของเซลล์อย่างรวดเร็ว โดยมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

#### ข้อควรระวัง

- ก่อนเริ่มให้ยาควรตรวจทางเดินปัสสาวะเพื่อดูการอุดตันหรือการอักเสบ, ภาวะการติดเชื้อ และความสมดุลของระดับอิเล็กโทรไลต์
- ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่ร่างกายอ่อนแอ, ผู้สูงอายุ, ผู้ที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน และผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- หากผู้ป่วยมีอาการกระเพาะปัสสาวะอักเสบ และปัสสาวะเป็นเลือด ควรหยุดให้ยาจนกว่าจะกลับเป็นปกติ และถ้าหากมีอาการรุนแรงควรหยุดให้ยา
- ในระหว่างการได้รับยา ควรมีการวัดระดับเม็ดเลือดขาวทุก ๆ 5 - 7 วัน ในช่วงเริ่มการรักษา และวัดซ้ำทุก 2 วัน ถ้าเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 3000 เซลล์ต่อลูกบาศก์เมตร และอาจมีความจำเป็นต้องตรวจเม็ดเลือดขาวทุกวันในบางกรณีโดยเฉพาะเมื่อให้ยาในขนาดสูงในการรักษาโรคมะเร็ง

#### ข้อห้ามใช้

- ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาไซโคลฟอสฟาไมด์
- ผู้ป่วยที่มีภาวะการกดไขกระดูกที่รุนแรงเนื่องจากผลของเคมีบำบัดหรือรังสีบำบัดที่ใช้รักษามาก่อนหน้านี้
- ผู้ที่มีภาวะกระเพาะปัสสาวะอักเสบ หรือมีการอุดตันในท่อทางเดินปัสสาวะ
- ผู้ที่ได้รับการตัดต่อมหมวกไต
- ผู้ที่กำลังตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร (Pregnancy category D)
- ผู้ที่กำลังมีการกำเริบของโรคติดเชื้อ

#### เภสัชจลนศาสตร์

- ยาจะถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน มีค่าอัตราสารเข้าระบบชีวภาพมากกว่าร้อยละ 75 โดยจะมีระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา และเมื่อให้ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำจะพบระดับของสารออกฤทธิ์สูงสุดในเลือดหลังจากให้ยาแล้ว 2-3 ชั่วโมง

- ยาและสารที่ผ่านกระบวนการแปรรูปอนุสามารถที่จะแพร่กระจายไปได้ทั่วร่างกายโดยมีค่าปริมาตรการกระจาย 0.48 - 0.71 ลิตรต่อกิโลกรัม สามารถผ่านรกและพบได้ในน้ำนม นอกจากนี้ยังสามารถผ่านไปยังน้ำหล่อสมองไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid) แต่จะมีความเข้มข้นไม่เพียงพอที่จะใช้ในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบหรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้
- ยามีค่าการจับกับโปรตีนในน้ำเลือดย้อยละ 10 - 56
- ยาผ่านกระบวนการแปรรูปอนุที่ตับกลายเป็นสารออกฤทธิ์
- ยามีค่าครึ่งชีวิต 4 - 6.5 ชั่วโมง
- ยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 10 และในรูปสารที่ผ่านกระบวนการแปรรูปอนุร้อยละ 85 - 90 โดยพบว่าเมื่อให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำร้อยละ 36 - 99 ของขนาดยาที่ได้รับถูกขับออกภายในเวลา 48 ชั่วโมง

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย mixed function microsomal oxidase system ได้เป็นสารออกฤทธิ์ จากการเป็นสารแอลคิลเลตจะไปออกฤทธิ์รบกวนการถ่ายแบบของดีเอ็นเอทำให้ลดการสร้างดีเอ็นเอ และรบกวนการถอดรหัสของอาร์เอ็นเอ นอกจากนี้ยายังมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดฟอสโฟริเลชัน (Phosphorylation) ซึ่งจะมีผลเพิ่มการเป็นพิษต่อเซลล์ ดังนั้นยาไซโคลฟอสฟาไมด์จึงออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะเจาะจงกับวัฏจักรของเซลล์

#### อันตรกิริยาระหว่างยา

- เมื่อได้รับยาเมสนาจะทำให้การเกิดพิษต่อกระเพาะปัสสาวะของยาไซโคลฟอสฟาไมด์น้อยลง แต่พบว่ายาเมสนาไม่มีผลต่อฤทธิ์ด้านมะเร็งของยาไซโคลฟอสฟาไมด์
- เมื่อให้ยาไซโคลฟอสฟาไมด์ร่วมกับยาที่มีพิษต่อหัวใจ เช่น ยาดีออกโซริบิซิน จะทำให้มีผลเพิ่มการเกิดพิษต่อหัวใจได้
- ยาที่มีผลให้มีการทำงานของ liver microsomal enzymes เช่น ยากลุ่มบาร์บิทูเรต จะเพิ่มฤทธิ์ด้านมะเร็งและเพิ่มพิษของยาไซโคลฟอสฟาไมด์ เนื่องจากการทำงานของเอนไซม์ไปเพิ่มการเปลี่ยนรูปของยาเป็นสารที่ออกฤทธิ์ นอกจากนี้ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ liver microsomal enzymes เช่น Allopurinol, Corticosteroid, Chloramphenicol และ Vitamin A ถึงแม้ว่ายังไม่มียางานทางคลินิกที่ชัดเจนเมื่อต้องใช้ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ก็ควรระวังเช่นกัน
- มียางานว่ายาไซโคลฟอสฟาไมด์ลดระดับของ pseudocholinesterase ในซีรัม จึงอาจทำให้ฤทธิ์การกดกล้ามเนื้อออร์แกนประสาทของยา Succinylcholine ยาวนานขึ้น

- ภายใน 10 วัน ก่อนการได้รับยาสลบผู้ป่วยไม่ควรได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์  
การบริหารยา

การให้ยามักจะให้โดยการรับประทานและการฉีดหรือการปล่อยให้ไหลเข้าทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ยังสามารถให้ทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, การฉีดเข้าในช่องเยื่อหุ้มปอด, การฉีดเข้าในช่องท้อง และการกำซาบเข้าโดยตรง (direct perfusion)

การให้ยาทางหลอดเลือดดำ ควรให้ยาวนาน 1 – 2 ชั่วโมง

ความคงตัวและการเก็บรักษา

ควรเก็บยาไว้ที่อุณหภูมิไม่สูงกว่า 25 องศาเซลเซียส

เมื่อละลายผงยาด้วย 0.9% Sodium chloride solution หรือ Sterile water for injection แล้วจะมีความคงตัว 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส และจะคงตัวอยู่ได้ 6 วัน เมื่อเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2 – 4 องศาเซลเซียส



### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวนภารัตน์ ชลิตราพงศ์ อายุ 26 ปี เกิดเมื่อวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2524 ที่ จังหวัดชลบุรี จบเภสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2545 ปฏิบัติงานในตำแหน่งเภสัชกร 4 ประจำศูนย์มะเร็ง จังหวัดชลบุรี สังกัด กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ปี 2546 จนถึงปัจจุบัน เข้าศึกษาในระดับเภสัช- ศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีการศึกษา 2548 ถึงปีการศึกษา 2550