

การเสื่อมหน้าที่ของไตและตับในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

Renal and liver impairment in patients receiving cytotoxic chemotherapy

หนึ่งฤทัย แซ่เอียบ¹
อรุณี เดชาพันธุ์กุล²
ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์²

Nungrutai Saeai¹
Arune Dechaphunkul²
Patrapim Sunpaweravong²

¹หน่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ภาควิชาสูติศาสตร์ และนรีเวชวิทยา
²หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

¹Department of Obstetrics and Gynecology
²Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand
E-mail: snungrut@medicine.psu.ac.th
Songkla Med J 2010;28(1):49-59

บทคัดย่อ:

ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่จะขับออกทางไต มีผลต่อไตในส่วนของโกลเมอรูลัส หลอดไตฝอย เนื้อเยื่อแทรกไต และหลอดเลือดฝอยที่ไต เมื่อเกิดภาวะการทำงานของไตลดลง การขับถ่ายยาจากการกรองผ่านทางโกลเมอรูลัส และการขับออกทางหลอดไตฝอยจะลดลง ทำให้พิษของยาต่อไตมากขึ้น ดังนั้นจึงควรลดขนาดของยาเคมีบำบัดลง โดยขึ้นอยู่กับ 2 ปัจจัย คือ การ

ประเมินอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากยาเคมีบำบัด นอกจากนั้นยาเคมีบำบัดยังมีพิษต่อตับอีกด้วย ซึ่งอาจเกิดจากปฏิกิริยาโดยตรงจากสารเคมี ยา หรือสารแปรรูปที่มีพิษต่อตับโดยตรง หรือเกิดจากการกระตุ้นปฏิกิริยาไวเกินโดยภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นการให้ยาเคมีบำบัด ควรประเมินการทำงานของตับทั้งก่อนและระหว่างให้ยา เนื่องจากกระบวนการสันดาปและการขับยาที่ช้าลงจะส่งผลให้ระดับยาคงอยู่นานขึ้น ผลข้างเคียงจากยาเพิ่มขึ้น รวมทั้งเป็นพิษต่อตับมากขึ้น

คำสำคัญ: ตับ, ไต, ยาเคมีบำบัด, เสื่อมหน้าที่

รับต้นฉบับวันที่ 30 ธันวาคม 2551 รับลงตีพิมพ์วันที่ 15 พฤษภาคม 2552

Abstract:

Chemotherapeutic agents can affect the glomerulus, renal tubules, interstitium or microvasculature. In renal impairment, drug excretion pathways by glomerular filtration and tubular secretion are inhibited, leading to increased systemic toxicity. Dose reductions were required in many drugs based on an estimation of glomerular filtration rate (GFR) and clinical signs of drug toxicity. Also, cytotoxic chemotherapy affected liver function by direct chemical reaction such as intrinsic hepatotoxicity or idiosyncratic reactions or immune mediated hypersensitivity. Therefore, liver function should be carefully assessed both prior to treatment and during therapy because an alteration of metabolism and excretion of chemotherapeutic drugs can lead to

higher or more persistent drug levels, resulting in increased systemic toxicity (particularly myelosuppression) or worsening of chemotherapy-induced hepatotoxicity.

Key words: chemotherapy, impairment, liver, renal

บทนำ

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดขึ้นกับชนิด ระยะ และความรุนแรงของโรคมะเร็ง ผลการรักษาจะได้ผลดีหากรักษาต่อเนื่องและได้รับขนาดยาที่เหมาะสม ยาเคมีบำบัดจะถูกขับออกจากร่างกาย 2 วิธี คือ การขับออกทางไตและตับ ดังนั้นการเข้าใจถึงกลไกการขับยา เคมีบำบัด การ फैาระวังผลข้างเคียง การวินิจฉัยการทำงานที่เริ่มลดลงของไตและตับ รวมถึงการปรับลดขนาดของยาเคมีบำบัด จะช่วยลดพิษต่อไตและตับ ตลอดจนผู้ป่วยสามารถได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องปลอดภัยและได้รับผลการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด

ยาเคมีบำบัดและไต

ยาเคมีบำบัดมีผลต่อไตในส่วนของโกลเมอรูลัส (glomerulus) หลอดไตฝอย (tubule) เนื้อเยื่อแทรกไต (interstitial) และหลอดเลือดฝอยที่ไต (renal microvasculature) การขับยาออกทางไต ประกอบด้วย 2 กระบวนการสำคัญ คือ การกรองผ่านทางโกลเมอรูลัส (glomerular filtration) และการขับออกทางหลอดไตฝอย (tubular excretion) การปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดขึ้นกับ 2 ปัจจัยหลัก คือ การประเมินอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate, GFR) และภาวะแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัด การประเมิน GFR มักใช้ค่าอัตราการกรองผ่านครีเอตินีนทางโกลเมอรูลัส (creatinine clearance, CrCl) ซึ่งการหาค่า CrCl ที่แม่นยำควรคำนวณจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง แต่เนื่องจากไม่สะดวก และมีความคลาดเคลื่อน

จากการเก็บปัสสาวะ การใช้ค่าคงที่ของซีรัมครีเอตินีนสามารถได้ค่าใกล้เคียงกับ CrCl โดยการคำนวณจะใช้สมการของ Cockcroft-Gault¹ และ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (ตารางที่ 1)²⁻³ ในปัจจุบันถือว่าสมการ MDRD ให้ค่า GFR ได้ดีที่สุด แต่มีข้อด้อยในการใช้ทางคลินิก คือ คำนวณได้ยาก ไม่เป็นที่คุ้นเคยและต้องคำนวณเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย ซึ่งต้องใช้น้ำหนักตัวและส่วนสูงเป็นตัวคำนวณร่วมกัน⁴ ในทางปฏิบัติส่วนใหญ่นิยมใช้สมการ Cockcroft-Gault แต่เนื่องจากค่าคงที่ของซีรัมครีเอตินีนเป็นสัดส่วนกับน้ำหนักมวลกล้ามเนื้อ ดังนั้นในคนที่ผอมหรือมีภาวะทุพโภชนาการจะมีค่าครีเอตินีนน้อย และเมื่อนำมาคำนวณจะได้ค่า GFR ที่เพิ่มขึ้น ทั้งที่ในความเป็นจริงค่า GFR ลดลง การใช้ค่าจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจะให้ผลที่ถูกต้องแม่นยำกว่า²⁻³ ถึงแม้ว่ายังมีข้อผิดพลาดมากเนื่องจาก creatinine ในปัสสาวะมาจากทั้ง GFR และ tubular secretion โดยเฉพาะเมื่อการทำงานของไตลดลง

ผลต่อไตของยาฆ่าเซลล์มะเร็ง (cytotoxic agent) ที่ใช้บ่อยในโรคมะเร็งระบบสืบพันธุ์² (ตารางที่ 2)

Cisplatin เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและมีพิษต่อไตมาก ควรลดขนาดยาลงเมื่อผู้ป่วยมีระดับซีรัมครีเอตินีนมากกว่า 2.0 มก.ต่อ ดล. หรือ CrCl น้อยกว่า 60 มล.ต่อนาทีต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร (ตารางที่ 3)

Carboplatin เป็นยาที่มีพิษต่อไตน้อยกว่า cisplatin เนื่องจากความแตกต่างทางด้านโครงสร้าง แต่พบภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำได้บ่อย อาจพบภาวะไตวายเฉียบพลันแบบ acute tubular necrosis ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย cisplatin มาก่อน และมีการสูญเสียเกลือโซเดียมออกทางไตมากกว่าปกติ การคำนวณขนาดยา carboplatin ขึ้นกับค่า GFR และค่าพื้นที่ใต้กราฟของขนาดยาเทียบกับระยะเวลา (area under the concentration time curve, AUC) โดยใช้สูตร

$$\text{ขนาดยา carboplatin} = \text{TargetAUC}^{**} \times (\text{GFR} \# + 25)$$

**โดยค่า TargetAUC = 5-7

#ค่า GFR ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการ Cockcroft-Gault

Oxaliplatin เป็นยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อไตค่อนข้างน้อย สามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 130 มก.ต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร ให้ทุก 3 สัปดาห์ ไม่ต้องลดขนาด แม้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับน้อยถึงปานกลาง (GFR มากกว่า 20 มล.ต่อนาทีต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร)

Cyclophosphamide เป็นยาเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ การอักเสบของกระเพาะปัสสาวะ และมีเลือดออก (hemorrhagic cystitis) และภาวะ

โซเดียมในเลือดต่ำ จากการที่ไตไม่สามารถขับน้ำออก ร่วมกับผลจาก antidiuretic hormone (ADH) ที่ถูกกระตุ้นให้มีการหลั่งมากขึ้นจากภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง มากกว่า 50 มก.ต่อกิโลกรัม หรือ 6 กรัมต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ ADH อย่างรวดเร็ว ร่วมกับการได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะและการต็มน้ำของผู้ป่วยอาจส่งผลให้ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำรุนแรงขึ้น ภาวะนี้จะหายได้หลังจากหยุดยาภายใน 24 ชั่วโมง การลดการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทำได้โดยใช้สารละลายที่มีความเข้มข้นเท่ากับสารน้ำในร่างกาย (isotonic saline) การให้ยาอื่นๆ จะช่วยป้องกันและลดการเกิด

ตารางที่ 1 การคำนวณโดยใช้สมการ Cockcroft-Gault และ modification of diet in renal disease (MDRD)²⁻³

สมการ Cockcroft-Gault¹

$$\text{CrCl ผู้ชาย} = \frac{(140 - \text{อายุ}) \times \text{น้ำหนักมวลกล้ามเนื้อ (Lean body weight, LBW) (กก.)}}{\text{ค่าคงที่ของซีรัมครีเอตินีน (มก.ต่อ ดล.)} \times 72} = \dots\dots\dots \text{มล.ต่อนาที}$$

$$\text{CrCl ผู้หญิง*} = \frac{0.85 \times (140 - \text{อายุ}) \times \text{น้ำหนักมวลกล้ามเนื้อ (LBW) (กก.)}}{\text{ค่าคงที่ของซีรัมครีเอตินีน (มก.ต่อ ดล.)} \times 72} = \dots\dots\dots \text{มล.ต่อนาที}$$

*ในผู้หญิงจะคูณด้วย 0.85 เนื่องจากมีมวลกล้ามเนื้อน้อยกว่าผู้ชาย

การคำนวณน้ำหนักมวลกล้ามเนื้อ (LBW)

ผู้ชาย น้ำหนักมวลกล้ามเนื้อ (กก.) = (0.73 x ความสูงเป็นเซนติเมตร) - 59.42

ผู้หญิง น้ำหนักมวลกล้ามเนื้อ (กก.) = (0.65 x ความสูงเป็นเซนติเมตร) - 50.74

สมการ Modification of diet in renal disease (MDRD)

อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (GFR) = 186 x [ค่าคงที่ของซีรัมครีเอตินีน x 0.011]^{-1.154} x อายุ^{-0.203} x เพศ**

** (เพศหญิง = 0.742)

แต่ในปัจจุบัน ใช้สูตร

อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (GFR^{MDRD}) = 120.4 x (ค่าคงที่ของซีรัมครีเอตินีน)^{-0.825} x (อายุ)^{-0.159} x (ค่าซีรัมยูเรียไนโตรเจน)^{-0.0114} x (ค่าซีรัมอัลบูมิน)^{+0.0651} x เพศ** x เชื้อชาติ**

** (เพศหญิง = 0.837, ผิวดำ = 0.913)

อาการคลื่นไส้ อาเจียน และป้องกันการเกิดภาวะ syndrome of inappropriate ADH (SIADH) ได้ลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (GFR น้อยกว่า 10 มล.ต่อนาทีต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร) (ตารางที่ 3)

Ifosfamide เป็นยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะและมีเลือดออกเช่นเดียวกับยา cyclophosphamide มีการทำลายหลอดไตฝอย

ส่วนต้น (proximal tubule) เกิดภาวะเลือดเป็นกรด โดยมีความแตกต่างของประจุแบบปกติ (metabolic acidosis with normal anion gap) ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ การดูดกลับของกลูโคสที่หลอดไตฝอยส่วนต้นเสียหายที่ (renal glucosuria) มีกรดอะมิโนในปัสสาวะ (aminoaciduria) ปัสสาวะปริมาณมาก ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ดังนั้นต้องลดขนาดยา เมื่อผู้ป่วยมีอาการการทำงานของไตบกพร่อง (GFR น้อยกว่า 10 มล.ต่อ

ตารางที่ 2 กลไกของยาเคมีบำบัดที่ใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ที่มีผลต่อไต และการป้องกันการเกิดพิษ²

ยา	ภาวะพิษต่อไต	กลไกการเกิดพิษ	การป้องกัน
Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> - โชนีเดียมในเลือดต่ำ - มีการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะร่วมกับมีเลือดออก 	บริเวณหลอดไตฝอยส่วนปลาย โดยยอโครลีน (acrolin) ที่เกิดจากกระบวนการแปรรูปยา	<ul style="list-style-type: none"> - ให้ mesna เพื่อไปจับกับสารอโครลีน - การให้สารน้ำ
Ifosfamide	<ul style="list-style-type: none"> - Fanconi syndrome - ภาวะกรดที่หลอดไตฝอย - Nephrogenic diabetes insipidus - มีการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะร่วมกับมีเลือดออก 	บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้น โดยยอโครลีนและกรดคลอโรอะซิติก	<ul style="list-style-type: none"> - ให้ mesna - การให้สารน้ำ - ติดตามระดับเกลือแร่ในร่างกาย
Cisplatin	<ul style="list-style-type: none"> - ไตวาย - ภาวะกรดที่หลอดไตฝอย - ชับปัสสาวะ - ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ 	เนื้อเยื่อแทรกหลอดไตฝอย (tubulointerstitial)	<ul style="list-style-type: none"> - ให้สารน้ำก่อนให้ยาเคมีบำบัด - ให้สารป้องกันการทำลายเซลล์ (cytoprotectants)
Carboplatin	<ul style="list-style-type: none"> - เกิดพิษน้อย - ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ - สูเสียเกลือโซเดียมออกทางไตมากกว่าปกติ 	หลอดไตฝอย	
Methotrexate	<ul style="list-style-type: none"> - ยาขนาดสูงทำให้เกิดภาวะไตวายที่ยังมีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 400 มล. (non-oliguric renal failure) 	การฝังตัวของท่อหลอดไตฝอย (intratubular deposition)	<ul style="list-style-type: none"> - ให้สารน้ำก่อนให้ยาเคมีบำบัด - ปรับสภาพปัสสาวะให้เป็นด่าง (alkalinization) - ชับปัสสาวะ (3 ลิตรต่อวัน)

หน้าที่ต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร) (ตารางที่ 3)

Bleomycin เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มยาปฏิชีวนะต้านมะเร็ง (antitumor antibiotic) ไม่เป็นพิษต่อไต แต่เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง การขับออกของยาจะลดลง ทำให้เกิดพิษของยามากขึ้น จึงต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีระดับ GFR 10-50 มล. ต่อหน้าที่ต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร (ตารางที่ 3)

Methotrexate เป็นยาเคมีบำบัดกลุ่มต้านการสร้างดีเอ็นเอของเซลล์ (antimetabolite) ขนาดยาปกติ 0.5-1.0 กรัมต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร ไม่มีรายงานว่ามิพิษต่อไต แต่ในขนาดยาที่สูงมากกว่า 1 กรัมต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร มีผลทำลายหลอดเลือดฝอย

ทำให้การขับสารน้ำลดลง และปัสสาวะเป็นกรดมากขึ้น (acidic urine) ดังนั้นควรให้สารน้ำเพื่อให้มีปริมาณปัสสาวะออกอย่างเพียงพอ และปรับสภาพปัสสาวะให้เป็นด่างมากขึ้น (alkalinization) ภาวะ GFR ที่ลดลงจะกลับเป็นปกติภายใน 6-8 ชั่วโมง หลังจากหยุดให้ยา กลไกที่ทำให้เกิดภาวะนี้ เกิดจากการหดตัวของ afferent arteriolar constriction หรือ mesangial cell ทำให้ลดพื้นที่ผิวของหลอดเลือด ที่ไกลเมอรูลัสลดการกระจายตัวของหลอดเลือดฝอย และความดันในไกลเมอรูลัส ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จะพบการขับออกของยาลดลงเกิดพิษต่อไขกระดูก และระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยา ยังสะสมใน third

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยาตามระดับ glomerular filtration rate²

ยา	ระดับ glomerular filtration rate (มล. ต่อหน้าที่ต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร)		
	50	10-50	น้อยกว่า 10
Bleomycin	ขนาดปกติ	ลดลงร้อยละ 25	ลดลงร้อยละ 50
Carboplatin	ขึ้นอยู่กับค่า AUC คำนวณโดยใช้ Calvert formula		
Cisplatin	ขนาดปกติ	หลีกเลี่ยงการใช้ยา	หลีกเลี่ยงการใช้ยา
Cyclophosphamide	ขนาดปกติ	ขนาดปกติ	ลดลงร้อยละ 25
Etoposide	ขนาดปกติ	ลดลงร้อยละ 25	ลดลงร้อยละ 50
Ifosfamide	ลดลงร้อยละ 25-50 เมื่อระดับซีรัมครีเอตินีน 2.1-3 มก.ต่อ ดล. และหยุดให้ยาเมื่อระดับซีรัมครีเอตินีนมากกว่า 3 มก.ต่อ ดล.		
Melphalan	ลดขนาดยาร้อยละ 50 เมื่อระดับ BUN มากกว่า 30 มก.ต่อ ดล. หรือซีรัมครีเอตินีน มากกว่า 1.5 มก.ต่อ ดล. และหยุดให้เมื่อ GFR น้อยกว่า 40 มล.ต่อหน้าที่ต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร หรือซีรัมครีเอตินีนมากกว่า 2 มก.ต่อ ดล.		
Methotrexate	ขนาดปกติ	ลดลงร้อยละ 50	หลีกเลี่ยงการใช้ยา
Topotecan	ขนาดปกติ	GFR 20-39 มล.ต่อหน้าที่ต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ให้ 0.75 มก.ต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร	GFR น้อยกว่า 20 มล.ต่อหน้าที่ต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ไม่ควรใช้ยา

space fluid ทำให้เกิดพิษมากขึ้น เช่น ในผู้ป่วยที่มีท้องมาน น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ควรลดขนาดยาลง เมื่อค่า GFR น้อยกว่า 50 มล.ต่อนาทีต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร (ตารางที่ 3) และควรระวังเรื่องการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาอื่นๆ โดยเฉพาะยากกลุ่ม NSAIDs ซึ่งจะไปยับยั้ง organic anion transporters (hOAT3) ขัดขวางการขับยา methotrexate ออกทางท่อไต ทำให้เร่งการเกิดพิษ ในขณะที่ folic acid จะเร่งการทำงานของ organic anion transporters (OAT-K1, OAT-K2) ทำให้เร่งการขับออกของ methotrexate และลดการเกิดพิษ

Gemcitabine เป็นยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ยับยั้งไฟริมีดีนที่เฉพาะต่อวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle-specific pyrimidine antagonist) ความเป็นพิษจะมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินีนเพิ่มขึ้น มีรายงานว่าอาจทำให้ไตวาย เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกภายในหลอดเลือดฝอย (microangiopathic hemolytic anemia) เกิดผื่นจ้ำเลือดจากภาวะเกร็ดเลือดต่ำ และลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) และภาวะ hemolytic uremic syndrome แต่ยังไม่มียาว่าต้องลดขนาดยา

Vinca alkaloids ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ vincristine, vinblastin, vinorelbine ทำให้เกิดภาวะ SIADH ได้ ผู้ป่วย จึงมีปริมาณน้ำในร่างกายทั้งภายในและนอกเซลล์มากกว่าปกติ ระดับซีรั่มโซเดียมต่ำ

Topotecan เป็นยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส ชนิดที่ 1 (Topoisomerase I) ไม่พบรายงานว่ามพิษต่อไต ทั้งที่ยาถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ แต่จะพบความเป็นพิษได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลาง จึงควรลดขนาดยา เมื่อ GFR มีค่าน้อยกว่า 40 มล.ต่อนาทีต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร (ตารางที่ 3)

Etoposide เป็นยาเคมีบำบัดที่ขับออกทางไต ร้อยละ 20-40 ในผู้ป่วยที่มีระดับ GFR น้อยกว่า 50 มล.ต่อนาทีต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ควรปรับลดขนาดยา

(ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์มีการทำงานของไตเสื่อมลงจากการอุดตันท่อทางเดินปัสสาวะ (obstructive uropathy) เช่น ก้อนมะเร็งปากมดลูก หรือมะเร็งรังไข่ กดเบียดท่อไต การผ่าตัดหรือการฉายแสง เพื่อขจัดหรือลดขนาดก้อนมะเร็งที่เกิดเบียดก่อนรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะช่วยให้ระดับ GFR ของผู้ป่วยดีขึ้น ควรพิจารณาปรับขนาดยาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และผู้ป่วยมีระดับ GFR ไม่ต่ำมาก แต่ในผู้ป่วยที่มีระดับ GFR ต่ำมาก และไม่มีปัสสาวะออก เนื่องจากมีการอุดตันท่อทางเดินปัสสาวะ การใส่สายสวนผ่านทางผิวหนังเข้าไปในกรวยไต (percutaneous nephrostomy, PCN) หรือการส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะ เพื่อใส่ท่อระบายบริเวณอุดตันของท่อไต (cystoscopic ureteric stent) เพื่อช่วยให้ปัสสาวะออก จะทำให้ระดับ GFR ดีขึ้น จนสามารถให้ยาเคมีบำบัดได้

ยาเคมีบำบัดและตับ⁵

กระบวนการแปรรูปของยาเคมีบำบัดทางตับผ่านกระบวนการ 2 ขั้นตอน คือ

ขั้นที่ 1 เป็นขั้นตอนการเติมประจุบวกในโมเลกุลส่วนที่ไม่มีขั้ว (lipophilic molecules) ของยาเคมีบำบัด เช่น ปฏิกิริยาจ่ายอิเล็กตรอนซึ่งเกิดจากการรวมตัวของออกซิเจนกับสารตั้งต้น (oxidation) ปฏิกิริยารีดิวซ์อิเล็กตรอน (reduction) หรือการสลายพันธะด้วยน้ำ (hydrolysis) ทำให้ยาละลายน้ำได้ และผ่านเข้าสู่ขั้นตอนต่อไป (รูปที่ 1) ในขั้นตอนนี้มีตัวเร่งปฏิกิริยา คือ เอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ซึ่งมีมากกว่า 30 ชนิด และเอนไซม์ที่สำคัญในการกำจัดยาและสารพิษ คือ CYP 3A4 โดยยาเคมีบำบัดแต่ละชนิด จะผ่านกระบวนการแปรรูปที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 4)

ขั้นที่ 2 เป็นขั้นตอนที่ยาเคมีบำบัดหรือสารแปรรูป (metabolite) ของยารวมตัวกับกรดกลูคูโรนิก (glucu-

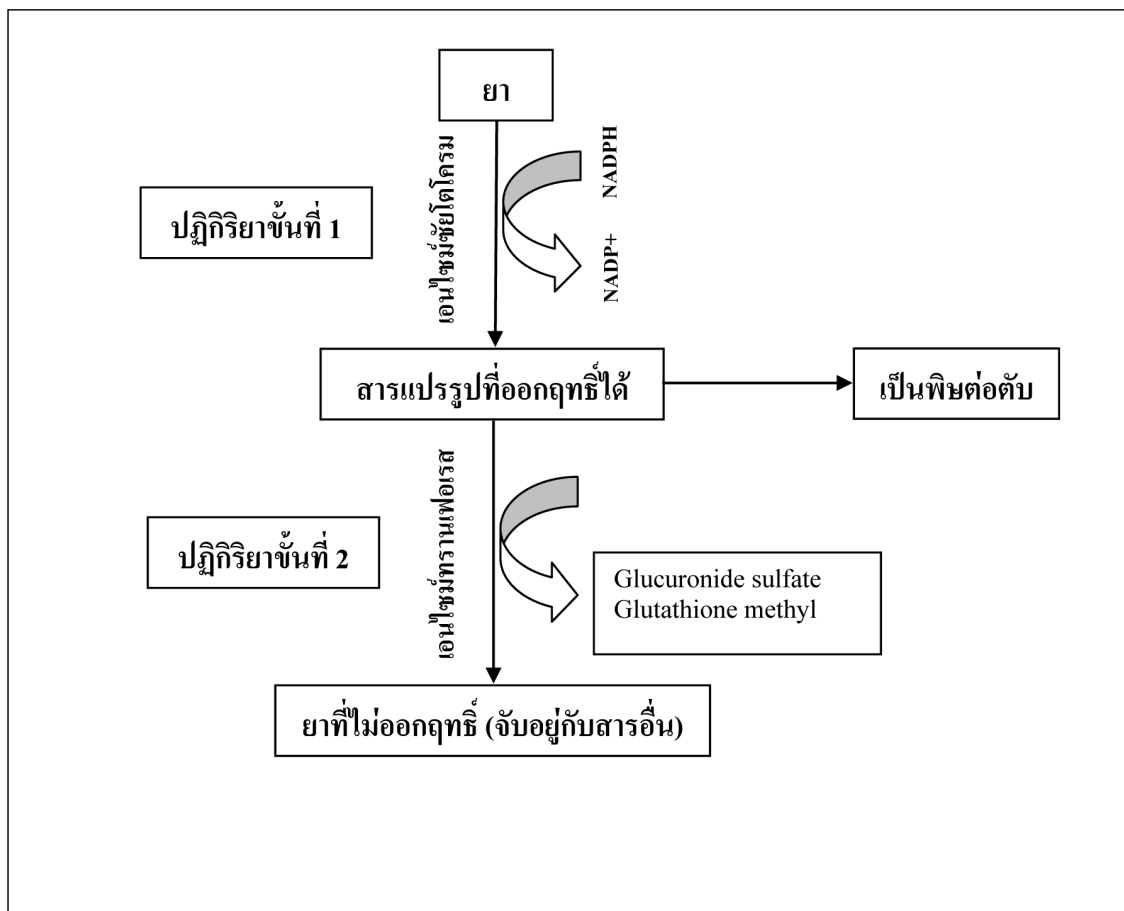
ตารางที่ 4 ยาเคมีบำบัดและ Cytochrome P450 ต่างๆ⁶

ยา	Cytochrome P450 isoenzymes
Cisplatin	2E1, 3A4
Cyclophosphamide	2B6, 2C9, 3A4
Doxorubicin	2D6, 3A4
Etoposide	1A2, 2E1, 3A4, 3A5
Ifosfamide	2A6, 2B1, 2B6, 2C9, 2C18, 2C19, 3A4, 3A5
Paclitaxel	2C8, 3A4, 3A5
Tamoxifen	1A1, 1A2, 1B1, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5
Topotecan	3A4

ronic acid) ซัลเฟต (sulfate) อะซิเตท (acetate) ไกลซีน (glycine) กลูตาไธโอน (glutathione) หรือสารกลุ่มเมทิล (methyl group) กลายเป็นสารที่มีขนาดใหญ่อขึ้น ละลายน้ำได้ ไม่มีพิษและขับออกทางไตได้ (รูปที่ 1)

กลไกการเกิดพิษของยาเคมีบำบัดต่อดับมี 2 กลไก^{5,7} คือ

1. ปฏิกริยาโดยตรงจากสารเคมี (direct chemical reaction) ยาหรือสารแปรรูปมีพิษต่อดับโดยตรง การทำลายเซลล์ตั้งขึ้นอยู่กัขนาดยาที่ได้รับ (dose-dependent) ระยะเวลาในการเกิดหลังจากได้รับยาสั้น เอนไซม์อะมิโนทรานเฟอเรสในซีรัม (serum amino-



รูปที่ 1 ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการแปรรูปยาทางดับโดยการทำงานของเอนไซม์ชนิดต่างๆ⁵

transferase) สูงขึ้นได้ 8-500 เท่า แต่เอนไซม์อัลคาไลน์ ฟอสฟาเตสในซีรัม (ALP) สูงขึ้นเพียงประมาณ 1-2 เท่า เกิดการทำลายเซลล์ตับโดยตรง ในรายที่รุนแรง จะส่งผลไปยังอวัยวะอื่นๆ โดยเฉพาะไต ทำให้อัตราการตายสูงขึ้น

2. ปฏิกริยาเฉพาะหรือการกระตุ้นปฏิกริยาไวเกิน โดยภูมิคุ้มกันของร่างกาย (idiosyncratic reactions or immune-mediated hypersensitivity) เป็นปฏิกริยาที่ไม่สามารถทำนายโอกาสเกิดได้ ไม่สามารถทดลองในสัตว์ เพราะมีความจำเพาะต่อชนิดพันธุ์ (species-specific) ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ ระยะเวลาในการเกิดอาการไม่แน่นอน กระบวนการเกิดแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

2.1 ภาวะไวเกิน (hypersensitivity) เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ทั้งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด T และ B เกิดอาการแสดงช้านาน 1-8 สัปดาห์ อาการที่พบคือ ผื่น ไข้ ปวดอักเสบตามข้อต่อ ต่อมน้ำเหลืองโต ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้น กลุ่มอาการสตีเวนจอห์นสัน อาการเหล่านี้กลับเป็นซ้ำได้ทันทีหลังได้รับยาซ้ำ อาจตรวจพบตัวต้านทาน (serum antibody) ได้ ถ้าตรวจชิ้นเนื้อตับ จะพบเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลหรือการอักเสบของแกรนูโลมา เกิดการตายของเซลล์ตับและเกิดภาวะที่น้ำดีคั่งค้างในท่อน้ำดี (cholestasis)

2.2 การสันดาป (metabolic) จากสารแปรรูปที่เป็นพิษ ระยะเวลาเกิดอาการแสดงตั้งแต่สัปดาห์จนถึงเดือน และคงอยู่นานหลายสัปดาห์หลังจากหยุดยา อาการกลับเป็นซ้ำได้ หลังจากได้รับยาซึ่งใช้เวลาเป็นวันถึงสัปดาห์ แต่จะไม่พบอาการของภาวะไวเกินตัวสารแปรรูปจะไปจับกับโปรตีนของเซลล์ทำให้เกิดการตายของเซลล์

พิษต่อตับจากยาเคมีบำบัด (drug-induced hepatotoxicity)⁸

การวินิจฉัยคือ ผู้ป่วยไม่มีประวัติโรคตับมาก่อน อาการแสดงหรือผลการทำงานของตับเริ่มผิดปกติหลังได้รับยา และดีขึ้นหลังหยุดยา การวินิจฉัยแยกโรค

ต้องแยกจากภาวะมะเร็งแพร่กระจายเข้าตับ โรคตับอื่นๆ ที่เกิดขึ้นมาใหม่ หรือผลข้างเคียงจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด การตรวจโดยใช้อัลตราซาวด์ หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ส่วนท้อง ช่วยให้อาจแยกโรคได้ว่าเป็นจากสารบิลิรูบิน หลอดเลือด หรือสาเหตุจากก้อนมะเร็ง ส่วนการตัดชิ้นเนื้อตับไปตรวจไม่สามารถช่วยจำแนกโรคได้

โรคตับที่เป็นอยู่เดิม (preexisting liver disease)⁹ ผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบนชนิดบีหรือชนิดซี มีโอกาสโรครุนแรงขึ้นขณะได้รับยาเคมีบำบัด โดยปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด (viral load) เพิ่มขึ้น ทำให้อัตราการรอดชีวิตลดลง การให้ยา lamivudine จะลดการกำเริบและความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยที่มี Hepatitis B surface antigen (HBsAg) ได้ ขนาดยาที่ให้คือ 100 มก. รับประทานวันละครั้ง ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ ติดตามจำนวนการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบบี (HBeAg) และการตรวจหาสายพันธุกรรมไวรัสตับอักเสบบี (HBV DNA) ต้องให้ยา lamivudine ต่อเนื่องไปหลังจากหยุดยาเคมีบำบัดอีก 1 เดือนหรือนานกว่านั้น หากผู้ป่วยมีระดับ HBV DNA ในเลือดก่อนการรักษาสูงหรือมีข้อบ่งชี้อื่นๆ ที่จำเป็น¹⁰

ผลต่อตับของยาม่าเซลล์มะเร็ง (cytotoxic agent) ที่ใช้บ่อยในโรคมะเร็งระบบสืบพันธุ์⁹

Cyclophosphamide จะถูกแปรรูปที่ตับได้สารแปรรูปที่ออกฤทธิ์ได้คือ 4-hydroxycyclophosphamide ซึ่งไม่ค่อยมีพิษต่อตับ แต่ในผู้ป่วยที่มีระดับบิลิรูบินมากกว่า 3.1 มก.ต่อ ดล. หรือ AST มากกว่าหรือเท่ากับ 180 ยูนิต์ต่อลิตร ต้องปรับขนาดของยาลง (ตารางที่ 5)

Ifosfamide เป็นยาเคมีบำบัดที่มีพิษต่อตับน้อยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับลดลงอย่างมาก หรือระดับบิลิรูบินมากกว่า 3 มก.ต่อดล. จะต้องลดขนาดยา (ตารางที่ 5)

Melphalan เป็นยาเคมีบำบัดสลายตัวได้เร็ว ใน

ตารางที่ 5 การปรับขนาดยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีโรคตับหรือตับเสื่อมหน้าที่¹¹

ยาเคมีบำบัด	ค่าบิลิรูบิน (มก.ต่อ ดล.)	ALT/AST (ยูนิตต่อลิตร)	ALP	ขนาดยาที่ให้ (ร้อยละ)
Cyclophosphamide	3.1-5.0	AST \geq 180	-	75
	> 5.0	-	-	0
Dactinomycin	-	สูงกว่าค่าปกติ	-	50
Doxorubicin	-	2-3 เท่า	-	75
	1.2-3.0	> 3 เท่า	-	50
	3.0-5.0	-	-	25
Etoposide 1.5-3.0	AST > 180	-	50	
5-FU	> 5	-	-	0
Ifosfamide	> 3	-	-	25
Paclitaxel	< 1.5	2 เท่า	-	75
	1.6-3.0	-	-	40
	> 3	-	-	25
	> 5	-	-	0

Alanine aminotransferase: ALT, Aspartate aminotransferase: AST, Alkaline phosphatase: ALP

กระแสเลือด และขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 15 ส่วนที่เหลือจะขับออกทางอุจจาระ ในขนาดยาที่สูงจะทำให้ผลการตรวจเลือดพบการทำงานของตับผิดปกติชั่วคราวได้

Gemcitabine ผู้ป่วยที่ได้รับ gemcitabine จะตรวจพบว่ามียาระดับซีรัมเอนไซม์อะมิโนทรานเฟอเรสสูงขึ้นไปบ้าง แต่ไม่มีผลทางคลินิก แต่ถ้ายาระดับบิลิรูบินสูงขึ้นไป จะพบพิษต่อตับสูงขึ้น จึงควรปรับลดขนาดยาลง

Methotrexate ยาในขนาดปกติจะขับออกทางไต แต่ถ้าขนาดยาสูงขึ้นจะถูกแปรรูปที่ตับเป็น 7-hydroxy-methotrexate ทำให้ระดับซีรัมเอนไซม์อะมิโนทรานเฟอเรสสูงขึ้นได้ชั่วคราว ไม่พบความเสี่ยงต่อโรคตับเรื้อรังในกลุ่มโรคที่มีการเจริญผิดปกติของ trophoblast อันเนื่องมาจากการตั้งครรภ์ (gestational trophoblastic disease, GTD) ที่ให้ methotrexate ในการรักษา พบว่าระดับซีรัมเอนไซม์ อะมิโนทรานเฟอเรสและ/หรือ ซีรัมแลคเตทไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase, LDH) สูงขึ้นชั่วคราว แต่หายได้เองภายใน 1 เดือน หลังจากหยุดยา เมื่อให้ขนาดสูงจะพบซีรัมทรานสมีเนส (transaminase) สูงถึง 2-20 เท่า ประมาณร้อยละ 60-80

และหายไปตัวเองใน 1-2 สัปดาห์ ดังนั้นการลดขนาดยาอาจไม่จำเป็น แต่ในผู้ป่วยที่มีท้องมานหรือน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ควรระบายเอาน้ำออกก่อนที่จะเริ่มรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่ถ้าไม่สามารถทำได้จะต้องลดขนาดยาที่ใช้ลง

Anthracyclines ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin มีโครงสร้างทางเคมีของสารแปรรูปและภาวะความเป็นพิษใกล้เคียงกัน ยาถูกขับออกทางน้ำดีร้อยละ 80 แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำคั่งในท่อน้ำดีจะขับยาออกได้ช้าลงทำให้เกิดพิษของยามากขึ้น ในผู้ป่วยตับแข็งหรือมีระดับเอนไซม์ทรานซามิเนสเพิ่มขึ้นที่สามารถขับยาออกได้ปกติ ก็จะไม่พบภาวะเป็นพิษจากยาเพิ่มขึ้น

Bleomycin ยาจะถูกขับออกทางไตร้อยละ 50 ที่เหลือถูกแปรรูปให้อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์โดยเอนไซม์อะมิโนเปปติเดส (aminopeptidase) ที่พบได้ในหลายอวัยวะ รวมทั้งตับ ยกเว้นที่ผิวหนังและปอดที่ไม่มีเอนไซม์นี้ ทำให้พบภาวะเป็นพิษที่ผิวหนังและปอดเป็นส่วนใหญ่ แต่พบพิษที่ตับน้อย

Dactinomycin ยาจะทำให้ AST สูงขึ้นชั่วคราวในผู้ป่วยที่ผ่านการฉายแสงบริเวณช่องท้องส่วนบน ด้านขวาการขับออกของยาช้าลง ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและเกร็ดเลือดต่ำ หรือกลุ่มอาการที่เกิดจากการทำงานของตับผิดปกติและเกร็ดเลือดต่ำ (hepatopathy-thrombocytopenia syndrome, HTS) ควรลดขนาดยาลง ร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

Etoposide ยาจะถูกขับออกทางตับและน้ำดี ในรูปที่จับกับโปรตีนประมาณร้อยละ 70-80 เมื่อระดับบิลิรูบินสูงขึ้นจะพบยาในรูปที่ไม่จับกับโปรตีนมากขึ้น ทำให้ยาถูกขับออกได้น้อยลง เพิ่มความเป็นพิษของยามากขึ้น จึงควรลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีบิลิรูบินมากกว่า 1.5 มก. ต่อเดล. หรือ AST มากกว่า 180 ยูนิตต่อลิตร (ตารางที่ 5) ในผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดล. จะมีสัดส่วนของยาที่เป็นอิสระเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบโลหิตเพิ่มขึ้น จึงควรลดขนาดยาลงร้อยละ 33

Taxane ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ paclitaxel และ docetaxel ยาในกลุ่มนี้ได้รับอิเล็คตรอนจากเอนไซม์ cytochrome P450 จากตับและขับออกทางน้ำดี มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่ถูกแปรรูปผ่าน cytochrome P450 เดียวกัน ทำให้มีระดับ ALP หรือเอนไซม์อะมิโนทรานเฟอเรสสูงขึ้นลดการขับออกของยาลง ความเป็นพิษมากขึ้น ขนาดยาที่ใช้จึงควรปรับตามการทำงานของตับ (ตารางที่ 5)

Platinum derivatives ยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้ได้แก่ cisplatin, carboplatin และ oxaliplatin ยาจะถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ การใช้ยา cisplatin ในขนาดปกติ จะพบการเกิดภาวะไขมันเสื่อม (steatosis) และภาวะน้ำดีคั่งในท่อน้ำดี (cholestasis) ได้น้อย แต่อาจพบเอนไซม์ อะมิโนทรานเฟอเรสสูงขึ้นได้เล็กน้อย ถ้าใช้ขนาดยาสูงขึ้น ส่วน carboplatin และ oxaliplatin อาจพบค่า ALP และเอนไซม์อะมิโนทรานเฟอเรสสูงขึ้น

การใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดี่ยวหรือหลายชนิดร่วมกัน หรือร่วมกับการฉายแสงทำให้เกิดความเป็นพิษต่อดับได้ ทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยมีผลให้การทำงานของตับเสื่อมลง การแปรรูปของยาเปลี่ยนแปลงไป ความเป็นพิษของยาต่อดับมากขึ้น แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติเล็กน้อยถึงปานกลาง ยกเว้นในผู้ป่วยที่ได้รับ vinca alkaloid, taxane และยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracyclines ควรมีการปรับขนาดยาเพื่อลดภาวะความเป็นพิษต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย การปรับลดขนาดยาขึ้นกับความสามารถในการทำงานของตับ (ตารางที่ 5)¹¹

ผู้ป่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ที่มีหน้าที่ของตับบกพร่อง เกิดจากการที่มะเร็งแพร่กระจายไปที่ตับไม่บ่อยเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น หน้าที่ของตับบกพร่องมักเกิดจากยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับหรือมีการทำหน้าที่ของตับบกพร่องอยู่แล้วร่วมกับเป็นโรคมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ โดยเฉพาะโรคไวรัสตับอักเสบบี การให้ยาเคมีบำบัดต้องให้ด้วยความระมัดระวัง และควรให้ยาด้านไวรัสร่วมด้วยดังที่กล่าวข้างต้น

สรุป

การเฝ้าติดตามการทำงานของไตและตับ ในผู้ป่วยมะเร็งทั้งก่อนและระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นสิ่งสำคัญเพื่อหลีกเลี่ยงหรือลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ถ้าสามารถวินิจฉัยผลที่ไม่พึงประสงค์ได้อย่างรวดเร็วและให้การรักษาที่ถูกต้องผู้ป่วยจะได้รับประสิทธิภาพของการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูงสุดและเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

- Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62:249.
- Merchan JR. Chemotherapy and renal insufficiency [monograph on the Internet]. Massachusetts: UpToDate Online version 16.3, UpToDate, Inc; 2008 [cited 2008 Nov 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-and-renal-insufficiency>

- uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=genl_onc/9128#
3. Stevens L, Perrone RD. Assessment of kidney function: Serum creatinine; BUN; and GFR [monograph on the Internet]. Massachusetts: Uptodate Online version 16.3, UpToDate, Inc; 2008 [cited 2008 Nov 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=fldlytes/32110>
 4. Livio F, Biollaz J, Burnier M. Renal function estimation by MDRD equation: interest and limitations for drug dosing. *Rev Med Suisse* 2008;4: 2596-600. [Article in French].
 5. Larson AM. Drugs and the liver: metabolism and mechanisms of injury [monograph on the Internet]. Massachusetts: Uptodate Online version 16.3, UpToDate, Inc; 2008 [cited 2008 Nov 10]. Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hep_dis/12782
 6. Scripture CD, Spareboome A, Figg WD. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncology* 2005;6:780-9.
 7. Lichtman SM. Systemic therapy of advanced cancer in the elderly [monograph on the Internet]. Massachusetts: Uptodate Online version 16.3, UpToDate, Inc; 2008 [cited 2008 Nov 10]. Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=genl_onc/6284#
 8. Larson AM. Drugs and the liver: patterns of hepatotoxicity [monograph on the Internet]. Massachusetts: Uptodate Online version 16.3, UpToDate, Inc; 2008 [cited 2008 Nov 10]. Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hep_dis/13565
 9. Perry MC. Chemotherapy and liver disease [monograph on the Internet]. Massachusetts: Uptodate Online version 16.3, UpToDate, Inc; 2008 [cited 2008 Nov 10]. Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=genl_onc/9979
 10. Lok ASF, Bonis PAL. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppression [monograph on the Internet]. Massachusetts: Uptodate Online version 16.3, UpToDate, Inc; 2008 [cited 2008 Nov 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hepatitis/18509>
 11. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 2001;6:162-76.