

ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษามะเร็ง

นพมาศ ว่องวิทย์เดชา*

ยาปฏิชีวนะหลายชนิดซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตหรือมีผลต่อการแบ่งเซลล์ได้ถูกนำมาใช้รักษามะเร็ง ยาพวกนี้ส่วนใหญ่มีกลไกการออกฤทธิ์รบกวนการสร้าง nucleic acid หรือมีผลยับยั้งการทำงานของ nucleic acid ส่วนยาที่ยับยั้งการสร้างโปรตีนเมื่อนำไปใช้รักษามะเร็งจะได้ผลไม่ค่อยดีเพราะยานั้นนอกจากจะมีผลทำลายเซลล์มะเร็งแล้วยังมีผลทำลายเซลล์ปกติอื่น ๆ ด้วย ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษามะเร็งมักไม่นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้ออื่น ๆ ทั้งนี้เนื่องจากมียาปฏิชีวนะชนิดอื่นที่ใช้ได้ผลดีกว่าและมีความปลอดภัยในการใช้มากกว่า (Tsukagoshi, 1979)

ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคมะเร็งจะมีฤทธิ์ไม่เฉพาะเจาะจงต่อวงชีพของเซลล์ จัดเป็นพวก noncycle-phase-specific ดังนั้นตารางการให้ยาเป็นระยะ ๆ (dose-scheduling) จะไม่มีความสำคัญต่อผลการรักษา ยาในกลุ่มนี้ทุกตัวมีฤทธิ์ทำลายเซลล์ด้วยกลไกการออกฤทธิ์คล้าย ๆ กัน โดยเข้าจับกับ polynucleotides ป้องกันการสังเคราะห์ polynucleotide ตัวใหม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยากลุ่มนี้จะมียาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการลอกแบบ (replication) ของ DNA หรือ RNA

Dactinomycin (Actinomycin D)

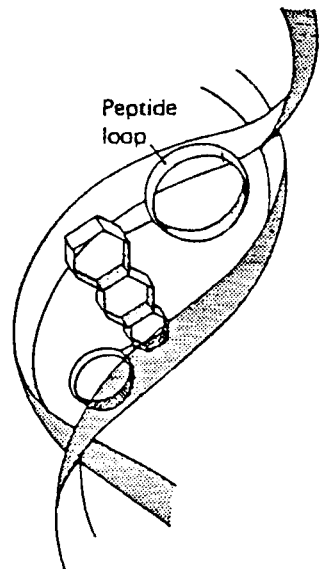
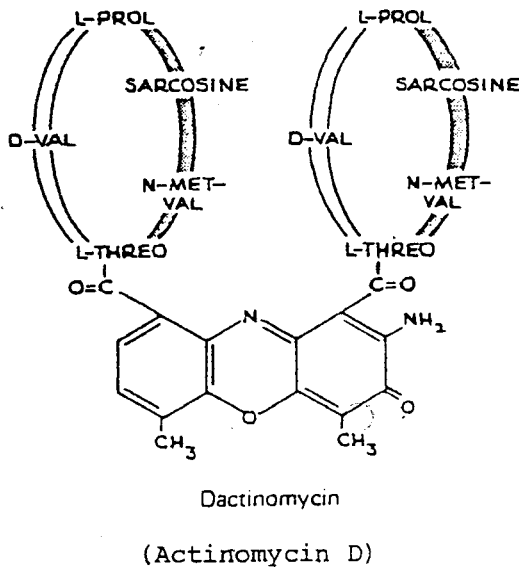
Actinomycin A เป็นยาปฏิชีวนะในรูปผลึกตัวแรกที่สกัดมาจาก Streptomyces (Waksman และ Woodruff, 1940) ต่อมาได้มีการสกัด Actinomycin อื่นรวมทั้ง Dactinomycin หรือ Actinomycin D จากเชื้อ Streptomyces พันธุ์ต่าง ๆ ตอนแรกยากลุ่ม Actinomycins ได้ถูกนำไปทดลองกับสัตว์ปรากฏว่าเป็นยาที่มีพิษสูง จึงไม่มีผู้สนใจนำมาใช้เป็นประโยชน์ในการ

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

รักษาโรค จนกระทั่งได้มีผู้ค้นพบว่ายาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ต่อต้านโรคมะเร็ง ตั้งแต่บัดนั้นจึงมีผู้สนใจศึกษาวิจัยเกี่ยวกับผลทางการรักษาของยาในกลุ่มนี้อย่างยิ่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Dactinomycin นับว่าเป็นยาปฏิชีวนะที่สำคัญและเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยทางชีววิทยาระดับโมเลกุล ยาชนิดนี้ถูกนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งต่าง ๆ เช่น Wilms' tumor ในเด็ก, choriocarcinoma ฯลฯ (Goodman & Gilman, 1975)

คุณสมบัติทางเคมี

Dactinomycin หรือ Actinomycin D มีสูตรโครงสร้างที่ประกอบด้วยวงแหวน 3 วงของ chromophore ซึ่งบางที่เรียกว่า actinocin และรูปวง peptide 2 อัน รูปที่ 1 ในระยะหลังนี้ ได้มีผู้สังเคราะห์อนุพันธ์ต่าง ๆ ของยานี้มากมาย แต่ส่วนใหญ่ยังไม่ได้นำมาทดลองศึกษาหรือใช้รักษามะเร็ง



An actinomycin anchored in DNA helix

รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ Dactinomycin รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ Actinomycin

ผลทางเภสัชวิทยา

Actinomycin D มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งเซลล์ หรือการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วของทั้งเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง ยานี้จัดเป็นยาต่อต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์รุนแรงที่สุดชนิดหนึ่ง สัตว์ทดลองที่ได้รับยานี้ปรากฏว่าต่อมไทมัส ม้าม และต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ จะเหี่ยวหรือฝ่อ ฯลฯ ยานี้ทำลายรากผมและทำให้เกิดการอักเสบบริเวณที่ถูกยา นอกจากนี้ทำให้ผิวหนังเป็นผื่นแดงชนิดหนึ่ง (erythema) ที่เกิดจากการฉายรังสีอาจเปลี่ยนแปลงกลายเป็นเนื้อร้ายหรือมะเร็ง ยานี้กดไขกระดูก และทำให้การทำงานของกระเพาะและลำไส้ผิดปกติ

กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่ม Actinomycins เช่น Actinomycin D มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ และทำลายเซลล์ โดยการจับหรือรวมกับ DNA แบบ intercalating และ bonding ยานี้ขัดขวางการสร้าง RNA โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสร้าง ribosomal RNA ใน nucleoli ของเซลล์มะเร็ง peptide ที่เป็นรูปวงทั้งสอง จะทำหน้าที่คล้ายสมอเรือ ซึ่งสอดเข้าไปยึดวงแหวนของ actinocin เข้ากับ purine-pyrimidine base อย่างเหนียวแน่น รูปที่ 2 จึงป้องกันการลอกแบบ (transcription) จาก DNA ทำให้ไม่มีการสร้าง RNA จาก DNA เมื่อไม่มี RNA ก็ไม่มีโปรตีน ในที่สุดเซลล์ไม่อาจมีชีวิตอยู่ต่อไป

การดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่าย

Actinomycin D เมื่อให้ทางปากจะมีฤทธิ์น้อยเพราะยาซึมผ่านทางเดินอาหารไม่ค่อยดี จึงนิยมให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (I.V.) ซึ่งการฉีดยานี้จำเป็นต้องกระทำด้วยความระมัดระวังมิฉะนั้นจะทำให้เกิดความระคายเคืองต่อผิวหนังบริเวณที่ฉีด หลังจากฉีดยาระดับของ Actinomycin D ในพลาสมาจะลดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลา 2-5 นาที ยานี้กระจายทั่วของเหลวภายในร่างกาย แต่ไม่อาจแทรกซึมผ่านสิ่งกีดขวางระหว่างเลือดและสมอง (Blood Brain Barrier) ยานี้บางส่วนถูกทำลายที่ตับจึงต้องระวังการให้ยาแก่ผู้ที่เป็นโรคตับ ประมาณ 50% ของขนาดยาที่ฉีดจะถูกขับออกทางน้ำดีในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง อีกประมาณ 10% ถูกขับออกทางปัสสาวะ

อาการพิษ คูตารางที่ 1

อาการพิษอย่างเฉียบพลันได้แก่ อาการผิดปกติของทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น อาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นภายหลังจากใช้ยา 2-3 ชั่วโมง นอกจากนี้ อาจเกิดการอักเสบของหลอดโลหิตดำหรือผิวหนังบริเวณที่ฉีดยา (Melmon & Morrelli, 1978)

อาการพิษที่เกิดขึ้นอย่างช้าๆ ได้แก่ การอักเสบที่ริมฝีปากและภายในช่องปาก ซึ่งมักพบเสมอในหมู่ผู้ที่ใช้น้ำนี้ ผรุ้วง กตการทำงานของไขกระดูก เช่น ทำให้โลหิตขาดเกล็ดเลือด (thrombocytopenia) โดยจะมีอาการหลังจากใช้ยาไปแล้ว 1-7 วัน สำหรับผู้ที่ได้รับการฉายรังสี ร่วมกับการใช้น้ำนี้ปรากฏว่าผิวหนังบริเวณที่ฉายรังสีจะมีสีคล้ำ ซึ่งอาจเปลี่ยนเป็นเนื้อร้ายในโอกาสต่อไป

ประโยชน์ที่ใช้ในการรักษา คูตารางที่ 2

Actinomycin D ใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด คูตารางที่ 2 ยาี้ ได้ช่วยยืดชีวิต ผู้หญิงจำนวนมากที่เป็นมะเร็งชนิด choriocarcinoma ซึ่งคือต่อยา Methotrexate และสามารถรักษาผู้ป่วยบางรายให้หายขาดได้ อย่างไรก็ตามประโยชน์ของ Actinomycin D ในการรักษามะเร็งชนิดอื่น ๆ ในผู้ใหญ่ยังมีจำกัด นอกจากจะใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ เช่น ใช้ร่วมกับ Chlorambucil และ Methothrexate เพื่อยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็งจากอัณฑะ (testicular carcinomas) ยาี้ยังใช้ได้ผลดีในการรักษา Wilms' tumor ในเด็กโดยให้หลังการผ่าตัดและฉายรังสี ซึ่งจะป้องกันไม่ให้มะเร็งแพร่ไปยังอวัยวะอื่น ๆ เช่น ปอด เป็นต้น ในระยะหลัง ๆ นี้มีรายงานต่าง ๆ บ่งว่าการใช้ Actinomycin D ร่วมกับการฉายรังสีได้ช่วยยืดชีวิตของผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งที่ปอด ซึ่งเกิดจาก Wilms' tumor ที่แพร่กระจายไป การใช้ยานี้ร่วมไปพร้อม ๆ กับการฉายรังสีจะช่วยลดขนาดของรังสีที่ใช้ลงจนไม่เป็นอันตรายต่อปอดและกระดูกสันหลัง โรคมะเร็งอื่น ๆ ที่อาจรักษาด้วย Actinomycin D ได้แก่ Rhabdomyosarcoma, Ewing's sarcoma, neuroblastoma, osteogenic sarcoma และ soft-tissue sarcomas.

ข้อควรระวัง การให้ Actinomycin D ควรกระทำด้วยความระมัดระวังและควรให้แบบการฉีดเข้าหลอดโลหิตดำ นอกจากนี้การให้น้ำนี้แก่ผู้ที่เป็นโรคเกี่ยวกับตับยังต้องเพิ่มความระวังให้มาก ๆ

ตารางที่ 1 แสดงอาการพิษต่าง ๆ ของยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษามะเร็ง

ยา	พิษอย่างเฉียบพลัน	พิษที่เกิดขึ้นซ้ำ ๆ
Dactinomycin (Actinomycin D)	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หลอดเลือดดำและบริเวณใกล้เคียงที่ ฉีดยาอีกเสบ	ปากและภายในช่องปากอักเสบ ผมร่วง กดไขกระดูก
Doxorubicin (Adriamycin)	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย บัสสาวะมีสีแดง เนื้อหนังบริเวณที่ฉีดยา อักเสบ กลืนหัวใจเปลี่ยนแปลง	กดไขกระดูก เป็นพิษต่อหัวใจ ผมร่วง ปากเป็นแผล ตับอักเสบ ผิวหนังมีสีคล้ำและอักเสบ ไตพิการ
Daunorubicin* (Daunomycin)	คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ บัสสาวะมีสีแดง	กดไขกระดูก เป็นพิษต่อหัวใจ ผมร่วง
Bleomycin	คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ แพ้ยา (anaphylaxis)	เนื้อเยื่อหุ้มปอดอักเสบ และ pulmonary fibrosis ผิวหนัง อักเสบ ผมร่วง

* สารที่กำลังทดลองใช้รักษามะเร็ง

ตารางที่ 2 แสดงผลของยาปฏิชีวนะในการรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ

ยา	ผลในการรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ		
	ดีมาก	ดี	พอใช้
Dactinomycin (Actinomycin D)	Choriocarcinoma Wilms' tumor อัมตะ	Rhabdomyosarcoma	เนื้อเยื่ออ่อน ๆ
Doxorubicin (Adriamycin)	Acute leukemia เต้านม ต่อมน้ำเหลือง	ธัยรอยด์ กระเพาะปัสสาวะ Ewing's Wilms' Rhabdomyosarcoma	ศีรษะและคอ ปากมดลูก รังไข่
Daunorubicin * (Daunomycin)	Acute leukemia	—	—
Bleomycins	ต่อมน้ำเหลือง ทารก อัมตะ	ศีรษะ ผิวหนัง	ปากมดลูก หลอดอาหาร

* สารที่กำลังทดลองใช้รักษามะเร็ง

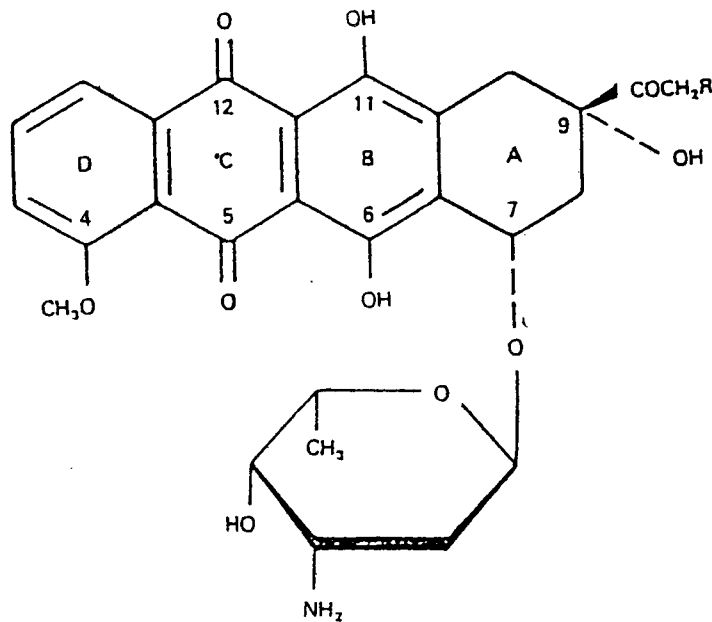
Anthracyclines

ยาปฏิชีวนะ Anthracyclines ได้แก่ Adriamycin (Doxorubicin) และ Daunomycin (Daunorubicin) เป็นยารักษามะเร็งที่สำคัญที่สุดชนิดหนึ่ง ซึ่งเพิ่งถูกนำมาใช้รักษามะเร็งเมื่อไม่นานมานี้ ยากลุ่มนี้สกัดมาจากเชื้อรา *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. แม้ว่ายากลุ่มนี้จะมีสูตรโครงสร้างคล้ายกันมากแต่ด้วยความแตกต่างเพียงเล็กน้อยก็ทำให้ผลในการต่อต้านมะเร็งต่างกัน Daunorubicin ถูกสกัดได้ครั้งแรกที่ประเทศอิตาลี โดยมีชื่อว่า Daunomycin (Di Marco et al., 1963) ในขณะที่เดียวกันที่ประเทศฝรั่งเศสมีชื่อว่า Rubidomycin (Dubost et al., 1963)

ยานี้มีฤทธิ์ รักษา acute leukemia เท่านั้น Doxorubicin ก็เช่นกัน สกัครั้งแรกในประเทศ อิตาลีมีชื่อว่า Adriamycin (Arcamone et al., 1969) เป็นยาที่มีฤทธิ์ต่อต้านมะเร็งอย่างกว้างขวาง เช่น มะเร็งที่เต้านม ต่อมธัยรอยด์ กระดูก เนื้อเยื่ออ่อนๆ (soft tissue sarcomas) Hodgkin's และ non-Hodgkin's lymphomas (Carter, 1975; Charber et al., 1975) Doxorubicin เป็นยาที่ได้ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้รักษามะเร็งในประเทศนั้น ยานี้ นับว่าเป็นประโยชน์ในการรักษามะเร็งมาก แต่เนื่องจากมันมีพิษรุนแรงก่อนเลือกใช้นี้ ควรตระหนักถึงพิษของมัน และการเลือกใช้นี้ ควรอยู่ในดุลยพินิจของผู้ที่เชี่ยวชาญในการใช้ยารักษามะเร็งเท่านั้น

คุณสมบัติทางเคมี

สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Daunorubicin และ Doxorubicin แสดงในรูปที่ 3 ยาทั้งสองมีสูตรโครงสร้างคล้ายกันมาก ยกเว้นที่ตำแหน่ง C 14



daunorubicin (daunomycin): R = H
doxorubicin (adriamycin): R = OH

รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Daunorubicin (Daunomycin) และ Doxorubicin

ผลทางเภสัชวิทยา

Anthracyclines ทั้ง Daunorubicin และ Doxorubicin ออกฤทธิ์ไม่เฉพาะเจาะจงต่อ วงชีพของเซลล์ จึงอาจเรียกว่าเป็นยาพวก CCNS (cell cycle nonspecific) อย่างไรก็ดีตามยาทั้งสอง มีฤทธิ์แรงที่สุดเมื่อเซลล์อยู่ในระยะ S ซึ่งเป็นระยะที่มีการสร้าง DNA ยากลุ่มนี้นอกจากมีคุณสมบัติ ทำลายเซลล์มะเร็งแล้ว ยังมีฤทธิ์กดไขกระดูก ทำให้ผมร่วงและเป็นพิษต่อการทำงานของหัวใจ

กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ของ Anthracyclines ในการยับยั้งการเจริญเติบโตหรือการแบ่งเซลล์ ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานหลายอย่างบ่งว่ายากลุ่มนี้อาจมีกลไกการออกฤทธิ์คล้าย Actinocycin D โดยจับ DNA อย่างเหนียวแน่น เกิด intercalation ระหว่างเบสคู่ที่อยู่ใกล้กันจึงยับยั้งการ สังเคราะห์ DNA RNA และโปรตีน Anthracyclines จะทำให้วัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) เปลี่ยนไปอย่างช้า ๆ และพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) จะขึ้นกับความเข้มข้นของยา (Krisham และ Frei, 1976; Clarkson และ Humphrey, 1977) หลังจากให้ยาปรากฏว่าวงชีพของเซลล์ก่อน ปลายระยะ S และ G₂ จะนานขึ้น เซลล์ที่อยู่ในช่วงระยะ S ซึ่งมีการสังเคราะห์ DNA จะไวต่อ ฤทธิ์ของ Anthracyclines มากที่สุด (Barlogie et al., 1976) อย่างไรก็ดีตามยากลุ่มนี้ก็มีผลต่อ เซลล์ระยะอื่น ๆ ด้วย

การดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่าย

Daunorubicin และ Doxorubicin เมื่อให้ทางปากจะซึมผ่านทางเดินอาหารไม่ดี โดย ซึมผ่านเพียง 5% ของขนาดยาที่ให้ (Harris และ Gross, 1975) จึงนิยมให้โดยการฉีดเข้าหลอด โลหิตดำ (I.V.) หลังจากการฉีดยาทั้งสองจะกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ อย่างรวดเร็ว สะสมที่ หัวใจ ไต ปอด ตับ และม้าม มากกว่าอวัยวะอื่น ๆ แต่ยาทั้งสองไม่อาจซึมผ่านสิ่งกีดขวางระหว่าง เลือดและสมองจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และส่วนใหญ่ถูกขับออกทางน้ำดี ประมาณ 10% ของ ขนาดยาที่ให้จะขับออกทางปัสสาวะ (Benjamin et al., 1977; Croasy et al., 1978)

อาการพิษ คูตารางที่ 1

ประโยชน์ในการรักษามะเร็งของ Doxorubicin (Adriamycin) ถูกจำกัดด้วยความ เป็น พิษหรือฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ของยาทั้งอย่างเฉียบพลันและอย่างค่อย ๆ เป็น

พิษอย่างเฉียบพลันได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย คลื่นหัวใจผิดปกติ นอกจากนี้
เนื้อหนังบริเวณที่ฉีดอาจอักเสบและเป็นแผลมาก ซึ่งบางทีอาจไม่หาย

พิษที่ค่อย ๆ ปรากฏอย่างช้า ๆ ได้แก่

ก. พิษต่อหัวใจ (cardiomyopathy) นับเป็นปัญหาหรืออุปสรรคสำคัญยิ่งต่อการให้ยา
Anthracyclines เช่น Doxorubicin (Adriamycin) หรือ Daunomycin เพราะยาพวกนี้ทำให้
ผู้ใช้ยาเป็นโรคหัวใจล้มเหลวและบวม (congestive heart failure) ซึ่งไม่อาจรักษาด้วย Digitalis
หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) คลื่นหัวใจผิดปกติ ประมาณ
33-75% ของผู้ใช้นี้จะถึงแก่ความตายด้วยพิษต่อหัวใจของยานี้ (Lenaz และ Page, 1976 ;
Minone et al., 1977) บัจจัยที่ช่วยเสริมให้อาการพิษต่อหัวใจของ Doxorubicin และ Dauno-
mycin เป็นมากขึ้นได้แก่

ก. 1 ขนาดของยาที่สะสมอยู่ในร่างกาย

ก. 2 เคยได้รับหรือกำลังรับการฉายรังสีควบคู่กับการให้ยา Doxorubicin หรือ
Daunomycin

ก. 3 การใช้ยาทั้งสองร่วมกับ Cyclophosphamide

ก. 4 โรคเกี่ยวกับหัวใจ เช่นผู้ป่วยเคยเป็นหรือกำลังเป็นโรคความดันโลหิตสูง
หรือผู้ป่วยที่ Ventricle ข้างซ้ายผิดปกติ

พิษต่อหัวใจของ Anthracyclines ไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ในแต่ละครั้ง แต่ความ
เข้มข้นที่สะสมอยู่ทั้งหมดอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับพิษนี้ เมื่อหยุดใช้ยาอาการต่าง ๆ จะหายเป็นปกติ
ภายในหนึ่งสัปดาห์ (Lenaz และ Page, 1976) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยหลายรายอาจยังคงมีอาการ
พิษต่อหัวใจปรากฏอยู่ แม้ว่าหยุดใช้ยา Daunomycin หรือ Doxorubicin ไปแล้ว 6 เดือน
(Minon et al., 1977 ; Von Hoff et al., 1977)

ข. กดไขกระดูก ทำให้เม็ดเลือดขาวน้อย (leukopenia) เกล็ดเลือดในกระแสโลหิต
น้อยกว่าปกติ (thrombocytopenia) โลหิตจาง (anemia) อาการเหล่านี้อาจปรากฏขึ้นหลังจากใช้

ยาทั้งสองไปแล้ว 2 สัปดาห์ ซึ่งจะพบเสมอถ้าผู้ป่วยตับอักเสบ หรือเคยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีที่ไขกระดูกมาก่อน (Bender et al., 1978)

ก. ปากอักเสบ ทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ ผม่ว เป็นอาการพิษที่พบเสมอ ๆ นอกจากนี้อาจมีอาการอักเสบที่ผิวหนัง ตับ และไต (Medical Letter, 1980)

ประโยชน์ที่ใช้ในการรักษาโรค คูตารางที่ 2

Daunorubicin เป็นยาที่มีประโยชน์มากในการรักษา acute lymphocytic leukemia และ acute granulocytic leukemia ส่วนโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ ใช้ยานี้รักษาจะได้ผลไม่ค่อยดี

Doxorubicin (adriamycin) ใช้รักษามะเร็งได้หลายชนิด คูตารางที่ 2 โดยใช้ได้ผลดีมากต่อมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute leukemia) sarcoma มะเร็งของต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งที่เต้านม การใช้ Doxorubicin ถ้าฟังชานาเดียวรักษาจะให้ผลดีที่สุดเมื่อเทียบกับการใช้ยาอื่น ๆ (Davis & Carbone, 1978) ส่วนมะเร็งที่ต่อมธัยรอยด์ ภาวะแพ้ปัสสาวะ รวมทั้ง Wilms's tumor, Ewing's sarcoma, และ Rhabdomyosarcoma ก็ใช้ได้ผลดี นอกจากนี้ อาจใช้รักษามะเร็งที่ศีรษะ คอ ปากมดลูกและรังไข่ (Meyers et al., 1976)

ข้อควรระวัง

การใช้ Daunorubicin (Daunomycin) ยังไม่แพร่หลายเพราะเป็นยาที่กำลังอยู่ในระหว่างการทดลองใช้รักษามะเร็ง ส่วน Doxorubicin (Adriamycin) มีผู้ใช้มากซึ่งการใช้ยานี้มีข้อระวังดังต่อไปนี้

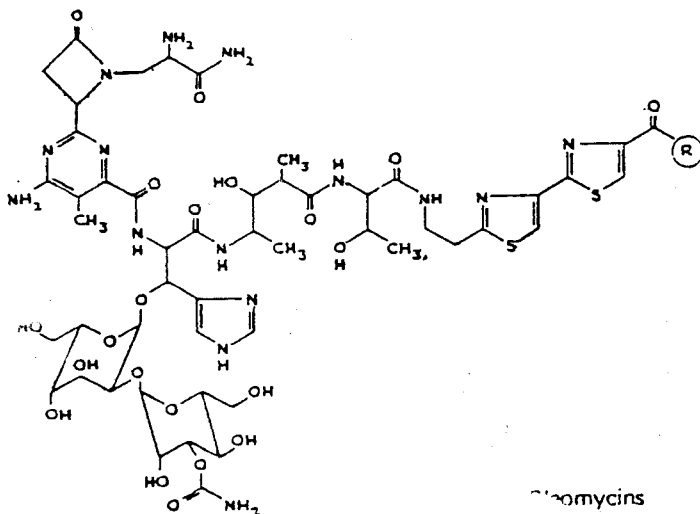
1. การฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ (I.V. infusion) ควรทำอย่างระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นโรคหัวใจร่วมอยู่ด้วย
2. ควรลดขนาดของยาในผู้ที่ตับพิการ หรือเป็นโรคเกี่ยวกับตับ
3. ไม่ควรใช้ยานี้ด้วยความเข้มข้นสะสม (cumulative dose) เกิน 550 ม.ก./ม² ๕๕ เพื่อลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจวาย

Bleomycins (Blenoxane)

Bleomycins เป็นยารักษาโรคมะเร็งที่น่าสนใจมากที่สุดชนิดหนึ่งซึ่งถูกค้นพบโดย Umezawa และเพื่อนร่วมงานของเขา ยานี้สกัดจากเชื้อ *Streptomyces verticillus* ตัวยาที่ใช้กันอยู่ประกอบด้วยยาปฏิชีวนะพวก glycopeptides หลายชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (1,500 คัลตัน) ยาพวกนี้นิยมใช้อย่างแพร่หลายในการรักษามะเร็งของต่อมไทรอยด์ และอวัยวะอื่น ๆ จัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษามะเร็งที่ผิวหนัง ศีรษะ คอ และอาจใช้รักษามะเร็งที่ปากมดลูก และหลอดอาหารได้ด้วย นอกจากนี้ยังเป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งและช่วยการตรวจว่าเป็นมะเร็งระยะใด

คุณสมบัติทางเคมี

Bleomycins ละลายน้ำได้ดี สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Bleomycins แสดงในรูปที่ 4



Bleomycin components:

- A₁: NH₂·CH₂·CH₂·CH₂·SO·CH₃
- DM·A₁: NH₂·CH₂·CH₂·CH₂·S·CH₃
- A₁: NH₂·CH₂·CH₂·CH₂·S·(CH₃)₂
- A₁·a: NH₂·CH₂·CH₂·CH₂·CH₂·NH₂
- A₁·b: NH₂·CH₂·CH₂·CH₂·NH₂
- B₁: NH₂·CH₂·CH₂·CH₂·CH₂·NH·C(=O)·NH₂
- B₂: NH₂·(CH₂)₆·NH·C(=O)·NH·(CH₂)₆·NH·C(=O)·NH₂
- A₃: NH₂·(CH₂)₃·NH·(CH₂)₂·NH₂
- A₄: NH₂·(CH₂)₃·NH·(CH₂)₆·NH·(CH₂)₃·NH₂

รูปที่ 4 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของ Bleomycins

กลไกการออกฤทธิ์

Bleomycins มีฤทธิ์แรงที่สุดต่อเซลล์ที่กำลังแบ่งตัว (mitosis) ยานี้จะยึดวงซึฟของเซลล์ระยะ G_2 ให้นานกว่าปกติ (Bearden และ Haidle, 1975) แม้ว่ากลไกออกฤทธิ์ของยานี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการทดลองพบว่ายานี้ทำให้ DNA strand แยกออกเป็นส่วนย่อย (fragmentation) และยับยั้งการสร้าง DNA (Donehower et al., 1979; Tsukagoshi, 1979)

การดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่าย

Bleomycins เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษามะเร็งซึ่งให้ทางปากได้แต่ไม่นิยม ปกติมักให้ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (I.V. infusion) หลังจากให้ยาระดับยาในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็ว โดยมี half life 2 ค่า ได้แก่ 1.4 และ 8.9 ชั่วโมง (Holey et al., 1977) ยานี้สะสมในเนื้อเยื่อบางชนิดโดยเฉพาะปอด ผิวหนัง และเนื้อเยื่อที่เป็นมะเร็ง Bleomycins ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วโดยเอ็นไซม์ที่มีอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ ยกเว้นที่ปอดและผิวหนัง ภายใน 24 ชั่วโมง ประมาณ 50-60% ของยาที่ให้จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง

อาการพิษ เนื่องจาก Bleomycin สะสมที่ปอดและผิวหนังทำให้อวัยวะทั้งสองไวต่อฤทธิ์ของยามากกว่าอวัยวะอื่น ๆ Bleomycin นับว่าเป็นยาที่แทบจะไม่มีพิษต่อไขกระดูก ดังนั้นจึงอาจใช้ยานี้ร่วมกับยารักษามะเร็งอื่น ๆ ได้โดยไม่ทำให้อาการพิษต่อไขกระดูกเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด อาการพิษของ Bleomycins อาจแบ่งเป็น

ก. อาการพิษอย่างเฉียบพลัน ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร เมื่อยล้า มีไข้ ฯลฯ ผู้ใช้ยาบางรายอาจแพ้ยาถึงขั้น anaphylaxis shock ได้ (Medical Letter, 1978)

ข. อาการพิษอย่างช้า ได้แก่ ผิวหนังอักเสบเป็นแผลและมีสีคล้ำซึ่งพบบ่อย ๆ นิ้วและมือบวม ปากอักเสบ ผมหงอก เนื้อเยื่อหุ้มปอดอักเสบและอาจเกิด pulmonary fibrosis แม้ว่าอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ คือน้อยกว่า 10% ของผู้ใช้ยาทั้งหมด แต่อาการเกิดขึ้นรวดเร็ว และอาจทำให้เสียชีวิตได้ pulmonary fibrosis มักเกิดกับ

ข. 1 ผู้ที่สูงอายุ (เกิน 70 ปี)

ข. 2 ผู้ที่ได้รับ Bleomycins แต่ละครั้งด้วยขนาดเกิน 25 ม.ก./ม² หรือด้วยขนาดยาทั้งหมดเกิน 400 ม.ก.

- ข. 3 ผู้ที่เคยหรือกำลังรับการรักษาค้ำยการฉายรังสีบริเวณหน้าอก
- ข. 4 ผู้ที่กำลังเป็นโรคเกี่ยวกับปอด (Blum et al., 1973)

อย่างไรก็ตาม พิษของ Bleomycins ต่อปอดนั้นบางครั้งก็ไม่อาจคาดคะเนได้เพราะไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ พิษต่อปอดอาจเกิดขึ้นในผู้ที่ได้รับช่วยขนาดยาทั้งหมดเพียง 50 ม.ก.

ประโยชน์ที่ใช้ในการรักษา

Bleomycins ใช้ได้ผลดีมากในการรักษามะเร็งของต่อมน้ำเหลืองทั้ง Hodgkin's disease และ non-Hodgkin's lymphomas มะเร็งที่อับตะอาจใช้ยานี้ร่วมกับ Vinblastine นอกจากนี้ยังใช้รักษามะเร็งที่ ศีรษะและคอ ปากมดลูก และหลอดอาหารได้ผลดีเช่นกัน ดูตารางที่ 2

ข้อควรระวัง

การใช้ Bleomycins ในการรักษามะเร็งควรระวังในกรณีต่อไปนี้

1. การแพ้ยา (anaphylactic) หรือความดันโลหิตต่ำอาจเกิดขึ้นหลังจากใช้ยาครั้งแรก
2. ผู้ที่เป็นโรคเกี่ยวกับไต
3. ผู้ที่ได้รับยานี้ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่เป็นพิษต่อไต เช่น Methotrexate (ขนาดสูง ๆ) หรือยาพวก Aminoglycosides ฯลฯ
4. ผู้สูงอายุ โดยเฉพาะผู้ที่อายุเกิน 70 ปี ควรระวังเป็นพิเศษ
5. ผู้ที่เป็นโรคเกี่ยวกับปอด
6. ขนาดของยาที่ใช้ทั้งหมด (total dosage) ไม่ควรเกิน 400 มก.

เอกสารอ้างอิง

- Barlogie, A.; Drewinko, B.; Johnson, D.A. et al: The effect of adriamycin on the cell cycle traverse of a human lymphoid cell line. *Cancer Res* 36 : 1975-1979, 1976.
- Bearden, J. Jr., Haidle, C.W.: Stimulation of bleomycin-induced fragmentation of DNA by intercalating agents *Biochem Biophys Res* 65 : 371-377, 1975.
- Bender, R.A.; Zwelling, L.A.; Doroshow, J.H.; et al: Antineoplastic drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 16: 46-87, 1978.
- Blum, R.H., carter, S.K., Agre, K.: A clinical review of bleomycin: A new antineoplastic agent. *Cancer* 31 : 903-913, 1973.
- Carter, S.K.: Adriamycin-A Review. *J Natl Cancer Inst* 55 : 1265-1274, 1975.
- Clarkson, J.M., Humphrey, R.M.: The effect of adriamycin on cell cycle progression and DNA replication in Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 37 : 200-205, 1977.
- Creasy, W.A; McIntosh, L.S. et al.: Clinical effects and pharmacokinetics of different dosage schedules of adriamycin. *Cancer Res* 36 : 216-221, 1976.
- Davis, T.E., Carbone. P.P.: Drug treatment of breast cancer. *Drugs* 16 : 441-464, 1978.
- Donehower, R.C.; Myers, C.E., Chabner, B.A.: New developments on the mechanisms of action of antineoplastic drugs. *Life Science* 25 : 1-14, 1979.
- Goodman, L.S. and Gilman, A. : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed New York, Macmillan Publishing Co., Inc.. 1975 pp. 1248-1307.
- Harris, P.A., Gross, J.F.: Preliminary pharmacokinetic model for adriamycin (NSC-123127) *Cancer Chemotherapy Reports* 59 : 819-825, 1975.
- Holoye, P.Y.; Broughton, A.; Strong, J.E. et al.: Bleomycin pharmacokinetics of continuous intravenous infusion. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 17 : 70, 1977.
- Krishnan, A., Frei, E.: Effect of adriamycin on the cell cycle traverse and Kinetics of cultured human lymphoblasts. *Cancer Res* 36 : 143-150, 1976.
- Lenaz, L., Page, J.A.: Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev* 3 : 111-120, 1976.
- Melmon, K.L., Morrelli, H.F.: *Clinical Pharmacology Basic Principles in Therapeutics*, 2nd ed. New York, Macmillan Publishing Co., Inc., 1978 pp. 802-841.

- Meyers, F.H.; Jawetz, E. and Goldfien, A.: Review of Medical Pharmacology, 5th ed. Lange Medical Publications, California, 1976, pp. 470-503.
- Minow, R.A.; Benjamin, R.S.; Lee, E.T. et al.: Adriamycin cardiomyopathy risk factors. *Cancer* 39 : 1397-1402, 1977.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: Cancer chemotherapy 20 : 81-88, 1978.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: Daunorubicin (Cerubidine) 22 : 34-35, 1980.
- Tsukagoshi, S.: Mechanism of action of anticancer agents. *Asian Medical Journal* 22 : 48-57, 1979.
- Von Hoff, D.D.; Rosencweig, M.; Layard, M. et al.: Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. *American Journal of Medicine* 62 : 200-208, 1977.