

การศึกษาย้อนหลังความเป็นพิษต่อหัวใจจากยาดีออกโซลูบิซินในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

เลิศศักดิ์ ประจวบอารีย์^{1*}, สาวิตรี เกตุเอม¹

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี อ.เมือง จ.เพชรบุรี 76000

* ติดต่อผู้พิมพ์: เลิศศักดิ์ ประจวบอารีย์ โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี อ.เมือง จ.เพชรบุรี 76000

โทรศัพท์: 032-709999 ต่อ 1280 อีเมล: p_lersak@hotmail.com

บทคัดย่อ

การศึกษาย้อนหลังความเป็นพิษต่อหัวใจจากยาดีออกโซลูบิซินในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า
จังหวัดเพชรบุรี

เลิศศักดิ์ ประจวบอารีย์^{1*}, สาวิตรี เกตุเอม¹

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2564; 17(2) : 68-79

รับบทความ : 9 เมษายน 2563

แก้ไขบทความ: 17 ธันวาคม 2563

ตอบรับ: 1 กุมภาพันธ์ 2564

ยาดีออกโซลูบิซิน (doxorubicin) เป็นยาเคมีบำบัดที่อยู่ในสูตรมาตรฐานการรักษามะเร็งเต้านม อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยานี้คือการเกิดพิษต่อหัวใจ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลย้อนหลังอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อหัวใจและปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มความเสียหายต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากยา doxorubicin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า

วิธีดำเนินการวิจัย: เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 10 ปีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมผู้ป่วยที่ได้รับยา doxorubicin ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า ในช่วงเดือนมกราคม 2558 ถึง ธันวาคม 2560 โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวโดยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก ผลการวิจัย: ผู้ป่วยจำนวน 213 ราย ได้รับยา doxorubicin รวม 574 ครั้ง พบการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure; CHF) ทั้งหมด 12 ราย (ร้อยละ 5.6) คิดเป็น 0.0209 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วย-ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ส่วนใหญ่เกิด CHF ภายใน 1 ปี ร้อยละ 3.29 และเกิดหลังได้รับ doxorubicin มากกว่า 1 ปี ร้อยละ 2.33 เฉพาะปัจจัยด้านขนาดยา doxorubicin สะสมที่มากกว่า 300 mg/m² มีผลเพิ่มอัตราการเกิด CHF (RR 4.48, 95% CI; 1.30-15.45, p= 0.01) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับขนาดยาที่ต่ำกว่า ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนรักษาร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงในการเกิด CHF ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ สรุป: อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อหัวใจในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยา doxorubicin ในผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลพระจอมเกล้า พบร้อยละ 5.6 ส่วนใหญ่เกิดในช่วงปีแรก ขนาดของยา doxorubicin สะสมที่สูงกว่า 300 mg/m² เป็นปัจจัยที่ส่งผลเพิ่มความเสียหายการเกิด CHF จากยา doxorubicin อย่างมีนัยสำคัญ ควรมีการติดตามหรือเฝ้าระวังการเกิด CHF อย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในช่วง 1 ปี หลังได้รับยา doxorubicin

คำสำคัญ: ยาดีออกโซลูบิซิน, พิษต่อหัวใจ, หัวใจล้มเหลว, มะเร็งเต้านม



A retrospective study of cardiotoxicity of breast cancer patients treated with doxorubicin at Phrachomklao Hospital

Lersak Prachuabaree^{1*}, Sawitree Ket-aim¹

¹ Department of Pharmacy, Phrachomklao Hospital, Maung district, Petchaburi 76000 Thailand

* **Corresponding author:** Lersak Prachuabaree. Department of Pharmacy, Phrachomklao Hospital, Maung district, Petchaburi 76000
Tel. 032-709999 ext. 1280, 081-8019509 Email: p_lersak@hotmail.com

Abstract

A retrospective study of cardiotoxicity of breast cancer patients treated with doxorubicin at Phrachomklao Hospital

Lersak Prachuabaree^{1*}, Sawitree Ket-aim¹

IJPS, 2021; 17(2) : 68-79

Received: 9 April 2020

Revised: 17 December 2020

Accepted: 1 February 2021

Doxorubicin is chemotherapeutic agent in the standard regimen for the treatment of breast cancer. The major adverse drug reaction is cardiotoxicity. This study aimed to determine the incidence and risk-factors of congestive heart failure (CHF) in breast cancer patients treated with doxorubicin at Phrachomklao Hospital. **Methods:** This was a 10-year retrospective study of breast cancer patients treated with doxorubicin at Phrachomklao Hospital from January 1, 2008 to December 31, 2018. The data was collected from electronic medical records (EMR). A logistic regression analysis was used to determine factors associated with the development of CHF. **Result:** Two hundred thirteen patients were prescribed 574 doses of doxorubicin. The incidence of doxorubicin-induced congestive heart failure was 5.6% (12 cases, 0.0209 events per patient-dose of exposure), seven patients (3.29%) developed early-onset congestive heart failure and 5 patients (2.33%) developed late-onset congestive heart failure. The only significant risk factor for CHF was cumulative dose of doxorubicin. A cumulative dose over 300 mg/mm² showed higher incidence of CHF compared to lower cumulative dose (< 300 mg/m²) (RR 4.48, 95% CI; 1.30-15.45, p= 0.01). The risk of CHF in patients undergoing hormone therapy was lower. **Conclusion:** The incidence of doxorubicin-induced CHF in breast cancer patients treated with doxorubicin at Phrachomklao Hospital was 5.6% within the first year. A cumulative dose greater than 300 mg/mm² was a significant risk factor for developing heart failure. Close monitoring of cardiotoxicity should be performed in high risk patients, especially during the first year post treatment.

Keywords: doxorubicin, cardiotoxicity, congestive heart failure, CHF, breast cancer inhibitors

บทนำ (Introduction)

มะเร็งเต้านมเป็นโรคที่พบอุบัติการณ์การเกิดมากอันดับแรกในสตรีทั่วโลก รวมทั้งสตรีไทย ข้อมูลปี 2561 พบการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในผู้หญิงทั่วโลกประมาณสองล้านหนึ่งแสนคนต่อปีและเสียชีวิตประมาณหกแสนสองหมื่นเจ็ดพันรายหรือร้อยละ 15 (Virani *et al.*, 2017; Bray *et al.*, 2018) โรคมะเร็ง

เต้านมสามารถพบได้ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย การรักษามีหลายวิธีขึ้นอยู่กับระยะของโรค ได้แก่ การผ่าตัด การรักษาด้วยเคมีบำบัด ฮอรัโมนรักษา การฉายแสง และการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) (Matsen, Neumayer, 2013) ข้อบ่งชี้มาตรฐานของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด คือควรใช้ในผู้ป่วยที่มี

ความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูงซึ่งขึ้นกับการพิจารณาความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละราย หรือในกรณีที่ผู้ป่วยที่ไม่พบตัวรับฮอร์โมน estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) และตัวรับ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) ที่มีขนาดก้อนเนื้องอกที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 0.5 เซนติเมตรขึ้นไป สูตรยาที่ใช้ขึ้นกับความเสี่ยงในการกลับมาเป็นซ้ำ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลางควรได้รับสูตร Classical CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU) 6 รอบ หรือ AC (doxorubicin, cyclophosphamide) 4 รอบ หรือ FAC (5-FU, doxorubicin, cyclophosphamide) 6 รอบ (Gradishar *et al.*, 2017) สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูงควรได้รับสูตร taxane-based chemotherapy ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy (Henderson *et al.*, 2003) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลางถึงสูงและผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม anthracyclines จะแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม non-anthracycline, taxane-based (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2018) และควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับ Trastuzumab ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy หรืออาจเลี่ยงไปใช้ taxane-based chemotherapy เพื่อลดโอกาสการเกิดพิษต่อหัวใจ (Gradishar *et al.*, 2017)

ยาในกลุ่ม anthracyclines เป็นยาสำคัญกลุ่มหนึ่งที่มีการนำมาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมอย่างกว้างขวาง ผลข้างเคียงที่สำคัญของยานี้คือ การเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ (Chlebowski, 1979) กลไกหลักที่ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจคือการสร้างอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) ผ่าน iron-anthracycline complex ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อโดยเฉพาะเนื้อเยื่อหัวใจที่มี superoxide dismutase และ catalase ปริมาณน้อย (Myers 1998; Keizer *et al.*, 1990) การเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจจากเคมีบำบัดสามารถพบได้ทั้งแบบไม่แสดงอาการแต่มีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรืออาจทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดยอาจมีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) ลดลงจนถึงมีอาการรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive Heart Failure; CHF) (Jain *et al.*, 2017)

ความเป็นพิษต่อหัวใจของยาเคมีบำบัดแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ type I chemotherapy-related cardiac dysfunction และ type II chemotherapy-related cardiac dysfunction โดยที่ type I การเกิดพิษมักมีอาการรุนแรง มีการทำลายกล้ามเนื้อหัวใจ (cellular damage) (Suter and Ewer, 2013) อาจพบได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่ได้รับยา มีความสัมพันธ์กับขนาดยาและขนาดยาสะสม ทำให้มีการตายของกล้ามเนื้อหัวใจถาวร เกิดได้กับยากกลุ่ม anthracyclines (Von Hoff *et al.*, 1979) และสามารถจำแนกประเภทตามระยะเวลาในการเกิดออกเป็น 3 ระยะได้แก่ แบบเฉียบพลัน (Sudden onset toxicity) โดยผู้ป่วยจะมีความสามารถในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial contractility) ลดลงหรือมีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram; EKG) หลังให้ยาทางหลอดเลือดดำทันที มักมีอาการเพียงชั่วคราว พบอุบัติการณ์การเกิดน้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ left ventricular (LV) dysfunction ชั่วคราว หรือ cardiac arrhythmia เช่น supraventricular arrhythmia (Curigliano *et al.*, 2012) แบบกึ่งเฉียบพลัน (Acute onset toxicity) โดยอาการเกิดขึ้นระหว่างการรักษาหรือได้รับเคมีบำบัดภายในระยะเวลา 1 ปี มีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 1.6-2.1 ได้แก่ dilated cardiomyopathy (Curigliano *et al.*, 2012) และแบบเรื้อรัง (Late onset toxicity) ความเป็นพิษต่อหัวใจจะเกิดแบบถาวรหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดเกิน 1 ปี มักพบว่ามี dilated cardiomyopathy ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ มีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 1.6-5 (Curigliano *et al.*, 2012) สำหรับ type II chemotherapy-related cardiac dysfunction มักพบการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cellular dysfunction) ซึ่งไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ (Curigliano *et al.*, 2012) ความผิดปกติเกิดขึ้นเกิดชั่วคราว ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยา ได้แก่ยาในกลุ่ม monoclonal antibodies (Curigliano *et al.*, 2012)

การนิยามภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดมีหลายแบบที่นิยมได้แก่ นิยาม left ventricular dysfunction ตาม European Society for Medical Oncology (ESMO) guide line โดยนิยามการเกิดพิษต่อหัวใจ คือ ค่า left



ventricular ejection fraction (LVEF) น้อยกว่าร้อยละ 50 หรือ ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 ของค่าเริ่มต้น (Curigliano *et al.*, 2012) นิยาม cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD) ตาม American Society of Echocardiography และ European Association of Cardiovascular Imaging ปี 2014 คือ การที่ LVEF ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 จากค่าเดิม และค่า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 53 สำหรับการศึกษาคือความเป็นพิษต่อหัวใจจาก doxorubicin ในครั้งนี้ศึกษาจากอาการแสดงที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่า congestive heart failure (CHF) หลังจากได้รับ doxorubicin ไปแล้วอย่างน้อยหนึ่งครั้ง

American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline (Armenian *et al.*, 2017) ได้ระบุว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อหัวใจในผู้ป่วยมะเร็งได้แก่ การได้รับยาในกลุ่ม anthracycline ในขนาดสูง (เช่น >250 mg/m² doxorubicin, ≥ 600 mg/m² epirubicin) การได้รับรังสีรักษาขนาดสูง (≥ 30 Gy) บริเวณทรวงอก (mediastinal radiotherapy) การได้รับยาในกลุ่ม anthracycline ในขนาดต่ำ (<250 mg/m² doxorubicin) ร่วมกับการใช้รังสีรักษาบริเวณทรวงอกขนาดต่ำ (< 30 Gy) การได้รับยาในกลุ่ม anthracycline ในขนาดต่ำ (<250 mg/m² doxorubicin) หรือการใช้ trastuzumab อย่างเดียวร่วมกับปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ ได้แก่ มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองในอนาคต (cardiovascular risk factors) ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ได้แก่ สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดผิดปกติ และอ้วน (obesity) อายุมากกว่า 60 ปี มีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (เช่น borderline low LVEF [50-55%]) มีประวัติ myocardial infarction มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจระดับปานกลางขึ้นไป การได้รับยาในกลุ่ม anthracycline ในขนาดต่ำ (<250 mg/m² doxorubicin) แล้วตามด้วย trastuzumab (sequential therapy)

Doxorubicin เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracyclines ตัวหนึ่งที่มีการนำมาใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิดทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ (Bonadonna *et al.*, 1995) เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งกระเพาะอาหาร รวมถึงมะเร็งเม็ดเลือด ขนาดยาในผู้ใหญ่คือ 60-75 mg/m² ทุก 21 วัน หรือ

60 mg/m² ทุก 14 วัน หรือ 40-60 mg/m² ทุก 21-28 วัน หรือ 20 mg/m²/dose ทุก 7 วัน ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 550 mg/m² (Weiss, 2001) มีการใช้ doxorubicin เพื่อการรักษาเสริม (Adjuvant chemotherapy) ในสูตรยาเพื่อรักษามะเร็งเต้านม คือ สูตร AC doxorubicin (60 mg/m²) ร่วมกับ cyclophosphamide (600 mg/m²) 4-6 รอบ และสูตร FAC คือ doxorubicin (50 mg/m²) ร่วมกับ cyclophosphamide และ 5-FU (500 mg/m²) จำนวน 6 รอบ (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2018) ข้อมูลการศึกษาพบว่า doxorubicin ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจได้เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม anthracyclines ตัวอื่น ๆ (Von Hoff *et al.*, 1979; Swain *et al.*, 2003; Cardinale *et al.*, 2015)

โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี เป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 418 เตียง ให้การรักษามะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัด เคมีบำบัด และ/หรือฮอร์โมนรักษาร่วมกับรังสีรักษา ยา doxorubicin ถูกนำมาใช้ในสูตรยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งเต้านมมานานมากกว่าสิบปี

การเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมี doxorubicin เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการนำมาใช้พัฒนาการมาตรฐานรักษาและการให้บริการผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยา doxorubicin ณ โรงพยาบาลพระจอมเกล้าฯ
2. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยา doxorubicin

วิธีการทดลอง (Methods)

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติขั้นตอนการศึกษาและจริยธรรมทางการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระจอมเกล้าฯ (เลขที่รับรองที่ 13/2563) เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังที่เก็บข้อมูลระหว่างเดือนมกราคม 2550 ถึงธันวาคม 2560 ประชากรที่ใช้ศึกษาคือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง

เต้านม โดยมีการลงบัญชีจำแนกทางสถิติระหว่างประเทศของโรคและปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้อง (International Classification of Diseases 10th Revision; ICD-10) คือ C 508 หรือ C 509 อย่างน้อยหนึ่งครั้งมารับการรักษาที่โรงพยาบาลพระจอมเกล้าฯ ระหว่างเดือนมกราคม 2550 ถึงธันวาคม 2560 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมีประวัติการใช้ doxorubicin อย่างน้อยหนึ่งครั้งและมีการติดตามผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดสองครั้งขึ้นไป เกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ใช้ doxorubicin เพียงครั้งเดียวและขาดผลการติดตามรักษา (loss to follow up) ขนาดของตัวอย่างซึ่งคำนวณได้อย่างน้อยที่สุด 91 ตัวอย่าง โดยใช้ตารางอำนาจในการทดสอบอำนาจการทดสอบ กำหนดค่าความเชื่อมั่นที่ 0.05 ให้อำนาจการทดสอบ 0.80 และการประมาณค่าขนาดอิทธิพลระดับปานกลาง 0.30 จำนวน 5 ตัวแปร สถิติวิเคราะห์ที่ใช้คือการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกต้องใช้เวลา $n \geq 30p$ โดยที่ p คือปัจจัยที่ใช้ศึกษามี 5 ปัจจัย ดังนั้นใช้ตัวอย่างอย่างน้อย 150 ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ทั้งหมด 220 คนจึงใช้ผู้ป่วยทั้งหมดในการวิเคราะห์ข้อมูล การศึกษานี้เป็นการศึกษาเวชระเบียนย้อนหลังจากระบบ Hospital Information System (HIS) ของโรงพยาบาลพระจอมเกล้าฯ ศึกษาเฉพาะปัจจัยเสี่ยงด้านอายุ (มากกว่าหรือน้อยกว่า 65 ปี) ขนาดยา doxorubicin สะสม (สูงกว่า 300 mg/m² หรือน้อยกว่า 300 mg/m²) การเป็นโรคเบาหวาน (เป็นหรือไม่เป็น) โรคความดันโลหิตสูง (เป็นหรือไม่เป็น) และประวัติการใช้ฮอร์โมนรักษา (ไม่ใช้หรือใช้) กับการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (เกิดหรือไม่เกิด) สำหรับปัจจัยเสี่ยงด้านการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดผิดปกติ และอ้วน ไม่ได้นำมาวิเคราะห์เนื่องจากเป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังและไม่ได้มีการบันทึกข้อมูลส่วนนี้ลงในประวัติ นิยามการเกิดพิษต่อหัวใจในการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure; ICD 10 I50)

วิเคราะห์ปัจจัยการเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจโดยใช้ค่าการแจกแจงความถี่ ร้อยละ และ Relative Risk (RR) หรือ Hazard ratio (HR) วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อ

การเกิดพิษต่อหัวใจ ได้แก่ อายุ ขนาดยา doxorubicin โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และการใช้ฮอร์โมนรักษา กับการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว โดยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (Logistic Regression Analysis) ที่นัยสำคัญ 0.05 ด้วยโปรแกรม SPSS version 21

ผลการศึกษา (Results)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมทั้งหมด 1,513 คนเป็นเพศชาย 51 คน และเพศหญิง 1,462 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ doxorubicin อย่างน้อย 1 ครั้ง 220 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่รับเคมีบำบัดเพียงครั้งเดียวแล้วไม่มีข้อมูลกลับมารักษาต่อ ณ โรงพยาบาลพระจอมเกล้าฯ จำนวน 7 คน จึงตัดออกจากการนำมาวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลผู้ป่วย 213 คนถูกนำมาวิเคราะห์ผล ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงอายุเฉลี่ย 53 ปี (25-86 ปี) สูตรยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่เป็น AC (ร้อยละ 70.8) FAC (ร้อยละ 29.2) และผู้ป่วยร้อยละ 67.6 ที่ได้รับ doxorubicin ในขนาดยาต่ำกว่า 300 mg/m² ผู้ป่วยที่ได้รับยา doxorubicin มีประวัติโรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 28.6 โรคเบาหวานร้อยละ 10.8 โดยผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีประวัติเป็นโรคหัวใจก่อนได้รับยา doxorubicin สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนร่วมรักษาทั้งหมดมีจำนวน 108 คน (ร้อยละ 50.7) จำแนกเป็นได้รับ tamoxifen 81 คน (ร้อยละ 38) และได้รับ Aromatase Inhibitors (AIs; letrozole หรือ anastrozole) 27 คน (ร้อยละ 12.7) (ตารางที่ 1) จากผู้ป่วยจำนวน 213 คน พบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหลังได้รับยา doxorubicin มีจำนวนทั้งหมด 12 คน (ร้อยละ 5.6) คิดเป็น 0.02 เหตุการณ์ ต่อผู้ป่วย-ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (events per patient-dose of exposure) หลังจากได้รับเคมีบำบัดเฉลี่ย 25 เดือน (4-65 เดือน) โดย 6 คน เกิดภายใน 1 ปี มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจชนิดอื่นได้แก่ unstable angina (UA) 3 คน atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL) 5 คน และ supraventricular tachycardia (SVT) 1 คน (ตารางที่ 2)



ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ

ข้อมูลทั่วไป		จำนวน คน)	ร้อยละ
เพศ	ชาย	1	0.5
	หญิง	219	99.5
อายุ	อายุ < 40 ปี	22	10.0
	อายุ 40-49 ปี	60	27.3
	อายุ 50-59 ปี	83	37.7
	อายุ 60-69 ปี	39	17.7
	อายุ ≥ 70 ปี	16	7.3
สูตรยาที่ใช้	AC	155	70.8
	FAC	64	29.2
ขนาดยา doxorubicin (mg/m ²)	≤300 mg/m ²	144	67.6
	>300 mg/m ²	69	32.4
มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง	ใช่	61	28.6
	ไม่ใช่	152	71.4
ประวัติเป็นโรคเบาหวาน	ใช่	23	10.8
	ไม่ใช่	190	89.2
มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง	ใช่	61	28.6
	ไม่ใช่	152	71.4
ประวัติเป็นโรคเบาหวาน	ใช่	23	10.8
	ไม่ใช่	190	89.2
ประวัติเป็นโรคหัวใจก่อน เป็นมะเร็งเต้านม	ใช่	0	0
	ไม่ใช่	213	100.0
ประวัติการใช้ฮอร์โมนรักษา	ไม่ได้ใช้	105	49.3
	Tamoxifen	81	38.0
	Als (Letrozole/anastazole)	27	12.7

ตารางที่ 2 รายละเอียดผู้ป่วยที่พบว่าเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (CHF)

รายที่	อายุ (ปี)	ขนาดยา doxorubicin (mg/m ²)	ระยะเวลาเกิด CHF หลังได้ยา (เดือน)	โรคหัวใจอื่นๆ ที่พบหลัง CMT	หมายเหตุ
1	55	360	7	-	
2	38	360	40	-	
3	55	360	65	-	
4	46	240	37	-	
5	61	360	12	-	
6	41	360	12	-	
7	67	360	59	AF	
8	47	300	5	-	
9	54	360	37	AF	
10	72	240	4	-	เกิด CHF ขณะรับ CMT
11	60	300	8	-	
12	46	240	36	-	

จำนวนรอบการให้ doxorubicin ทั้งหมด 574 ครั้ง ; อัตราการเกิด CHF: 0.0209 events per patient-dose of exposure

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านอายุ ขนาดยา doxorubicin สะสม ประวัติโรคความดันโลหิตสูง เบาหวานและการได้รับฮอร์โมนรักษา กับการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่าขนาดยา doxorubicin สะสมที่มากกว่า 300 mg/m² มีผลเพิ่มอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว 4.48 เท่า (RR 4.48 (1.30-14.45), p=0.01) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับขนาดยาที่ต่ำกว่า 300 mg/mm² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ปัจจัยด้าน อายุ (RR 1.10 (0.23-5.25), p= 0.91) ประวัติโรคความดันโลหิตสูง (RR 2.66 (0.82-8.58), p=0.09) เบาหวาน (RR 3.02 (0.75-12.06), p=0.10) และการได้รับฮอร์โมนรักษา (RR 1.54 (0.63-7.35), p= 0.22) ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (ตารางที่ 3) เมื่อใช้สถิติวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก พบค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ระหว่างตัวแปรค่าตั้งแต่ -0.164 ถึง 0.237 ไม่มีตัวแปรอิสระคู่ใดที่มีความสัมพันธ์กันเองสูงกว่า 0.85 ดังนั้นตัวแปรอิสระทุกตัวสามารถนำไปวิเคราะห์เพื่อหาอำนาจในการทำนายการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ โดยไม่เกิดปัญหาตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์กันเองสูง (multicollinearity) (ตารางที่ 4)

สมการถดถอยโลจิสติกของแบบจำลองนี้มีความเหมาะสมในการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ศึกษากับการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากยา doxorubicin เนื่องจากเมื่อวิธีเลือกตัวแปรทำนายเข้าวิเคราะห์พร้อมกันทั้งหมด (Enter

method) พบว่ามีค่า -2Log likelihood เท่ากับ 80.01 ซึ่งมีค่าต่ำ สถิติทดสอบ Hosmer and Lemeshow Test ค่า Chi-square = 3.59, p= 0.83 ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า Nagelkerke R² เท่ากับ 0.160 กล่าวคือ ร้อยละ 16.0 ของความผันแปรอธิบายได้โดยสมการโลจิสติก และ แบบจำลองนี้สามารถทำนายได้ถูกต้องได้ถึงร้อยละ 94.4 (ตารางที่ 5)

จากผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกสามารถนำมาแทนค่าในการเขียนสมการถดถอยได้ดังนี้

$$W = \text{Log Odds (px/qx)} = b_0 + b_1(\text{age}) + b_2(\text{dose}) + b_3(\text{Hormone therapy}) + b_4(\text{HT}) + b_5(\text{DM})$$

$$b_0 = -1.106, b_2 = 1.609$$

Log Odds (โอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว/โอกาสไม่เกิดโรคหัวใจล้มเหลว) = -1.106 + 1.609(dose)

จากสมการถดถอยที่ได้ อธิบายได้ว่าผู้ป่วยที่ใช้ doxorubicin มีโอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมากขึ้นเมื่อได้รับยาในขนาดที่สูงขึ้น (ตารางที่ 5) ขนาดของ doxorubicin สะสมส่งผลต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Exp (B)= 4.998 p=0.02) นั่นคือกลุ่มที่ได้รับ doxorubicin สะสมที่มากกว่า 300 mg/m² มีโอกาสการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่ากลุ่มที่ขนาดยา doxorubicin ต่ำกว่า 300 mg/m² 4.998 เท่า สำหรับตัวแปรอื่นไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 3 ค่าความสัมพันธ์ระหว่าง อายุ ขนาดยา doxorubicin โรคความดันโลหิต โรคเบาหวาน และการใช้ฮอร์โมนรักษา กับการเกิด

ภาวะหัวใจล้มเหลว (n= 213)

ตัวแปร		การเกิด CHF			RR (95% CI)	X ²	df	p
		เกิด	ไม่เกิด	รวม				
		N (%)	N (%)	N (%)				
อายุ	≥ 65 ปี	2 (6.1)	31 (93.9)	33 (100.0)	1.10 (0.23-5.25)	0.01	1	0.908
	< 65 ปี	10 (5.6)	170 (94.4)	180 (100.0)				
ขนาดยา doxorubicin สะสม (mg/ m2)	> 300	8 (11.4)	62 (88.6)	70 (100.0)	4.48 (1.30-15.45)	6.59	1	0.01*
	≤ 300	4 (2.8)	139 (97.2)	143 (100.0)				
ประวัติความดันโลหิตสูง	มี	6 (9.8)	55 (90.2)	61 (100.0)	2.66 (0.82-8.58)	2.84	1	0.092
	ไม่มี	6 (3.9)	146 (96.1)	152 (100.0)				
ประวัติเป็นเบาหวาน	มี	3 (13.0)	20 (87.0)	23 (100.0)	3.02 (0.75-12.06)	2.66	1	0.103
	ไม่มี	9 (4.7)	181 (95.3)	190 (100.0)				
hormone therapy	ไม่ได้	8 (7.6)	97 (92.4)	105 (100.0)	2.14 (0.63-7.35)	1.54	1	0.215
	ได้	4 (3.7)	104 (96.3)	108 (100.0)				

*Pearson Chi-Square p<0.05

ตารางที่ 4 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ โดยแสดงในรูปแบบตารางเมตริกสหสัมพันธ์ (n=220)

	age	Hormone	ประวัติ HTN	DM	Dose	เป็น CHF
อายุ	1					
การใช้ Hormone therapy	0.011	1				
มีประวัติ HTN	0.237**	-0.164*	1			
มีประวัติเป็นเบาหวาน	0.047	-0.051	0.419**	1		
ขนาดยา doxorubicin (mg/m ²)	0.063	-0.036	0.091	0.045	1	
เป็น CHF	0.095	0.085	0.115	0.112	0.114	1

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

ตารางที่ 5 ตารางวิเคราะห์ปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่ใช้ doxorubicin

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
อายุ	0.092	0.799	0.013	1	0.908	1.097	0.229	5.249
ขนาดยา doxorubicin (mg/m ²)	1.609	0.677	5.642	1	0.018*	4.998	1.325	18.852
มีประวัติ HTN	0.486	0.732	0.441	1	0.507	1.626	0.387	6.831
มีประวัติเป็นเบาหวาน	0.486	0.852	0.325	1	0.569	1.625	0.306	8.639
การใช้ฮอร์โมนรักษา			2.010	2	0.366			
HRx (Tamoxifen)	1.002	0.730	1.886	1	0.170	2.724	0.652	11.389
HRx (AIs)	0.631	1.109	.324	1	0.569	1.880	0.214	16.540
Constant	-1.106	1.392	0.631	1	0.427	0.331		

a. Variable(s) entered on step 1: age, dose, HTN, DM, HRx.

Method:	Enter	-2Loglikelihood:	80.013b
Hosmer and Lemeshow:	$\chi^2 = 3.59, df=7, p= 0.826$	Cox & Snell R ² :	0.056
Nagelkerke R ² :	0.160	Percentage Correct:	94.4
N:	213		

b. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than .001

สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา (Conclusion and Discussion)

อัตราการเกิด doxorubicin-induced congestive heart failure ในผู้ป่วยที่ได้รับ doxorubicin ณ โรงพยาบาลพระจอมเกล้าฯ พบร้อยละ 5.6 คิดเป็น 0.0209 events per patient-dose of exposure โดยผู้ป่วยทั้งหมดใช้ doxorubicin ในช่วง 100-360 mg/m² โดยขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษานี้คือ 360 mg/m² ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Von Hoff และคณะ (Von Hoff et al., 1979) ที่พบร้อยละ 3 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังถึง 10 ปีหลังได้รับยา doxorubicin ซึ่งครอบคลุมทั้งระยะ early onset chronic progression และ late

onset chronic progression ในขณะที่การศึกษาของ Von Hoff และคณะ (Von Hoff et al., 1979) ศึกษาการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่ 1 ปีหลังใช้ยา อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาเฉพาะระยะเวลาในการเกิดหัวใจล้มเหลวที่ไม่เกิน 1 ปีหลังการได้รับยา (acute onset toxicity) พบร้อยละ 3.29 ซึ่งใกล้เคียงกับ ผลการศึกษาของ Von Hoff และคณะ (Von Hoff et al., 1979) การศึกษานี้ไม่สามารถศึกษาความเป็นพิษต่อหัวใจโดยประเมินจากการลดลงของค่า LVEF ได้เนื่องจากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังและข้อมูลส่วนนี้ไม่ถูกบันทึกไว้ แต่ข้อมูลส่วนนี้น่าจะมี

ความสำคัญต่อการเฝ้าระวังการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์การเกิดพิษต่อหัวใจได้ในระยะแรกๆ ดังข้อมูลจากการศึกษาแบบ prospective ของ Swain และคณะ (Swain *et al.*, 2003) ที่พบอัตราการเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจร้อยละ 5.1 หรือ 0.0090 events per patient-dose of exposure และการศึกษาของ Cardinale และคณะ (Cardinale *et al.*, 2015) ที่พบร้อยละ 9

การศึกษาค้นคว้าพบว่าเฉพาะผลของขนาดยา doxorubicin สะสมที่มากกว่า 300 mg/m² สามารถเพิ่มอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่า 4.48 เท่า (RR 4.48 (1.30-14.45), p=0.01) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับขนาดยาที่ต่ำกว่า 300 mg/m² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ปัจจัยด้านอายุ ประวัติโรคความดันโลหิตสูง และเบาหวานไม่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ ซึ่งไม่สอดคล้องกับข้อมูลของข้อมูลจาก ESMO Clinical Practice Guidelines 2012 (Curigliano *et al.*, 2012) ที่ระบุว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ ได้แก่ ขนาดยา doxorubicin สะสม เพศหญิง อายุที่มากกว่า 65 ปีหรือน้อยกว่า 18 ปี ภาวะไตวาย โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน สาเหตุที่การศึกษานี้ไม่เห็นความแตกต่างของปัจจัยดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ อาจเนื่องมาจากจำนวนตัวอย่างมีน้อยจึงไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติ

การศึกษาค้นคว้าพบว่าปัจจัยด้านขนาดยา doxorubicin สะสมมีผลเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ relative risk หรือ hazard ratio (HR) เป็น 4.48 (1.30-14.45), p=0.01 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Vonhoff และคณะ (Von Hoff *et al.*, 1979) พบว่าขนาดยา doxorubicin สะสมมีผลต่ออัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวโดยพบว่าที่ขนาดยาสะสม 400 mg/m² มีอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 3 ขนาดยาสะสม 550 mg/m² พบร้อยละ 7 และที่ขนาดยาสะสม 700 mg/m² พบร้อยละ 18 ตามลำดับ เช่นเดียวกับการศึกษาของ swain และคณะ (Swain *et al.*, 2003) พบว่าขนาดยาสะสม 400 mg/m² เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 5 ขนาดยาสะสม 550 mg/m² พบร้อยละ 26 และที่ขนาดยาสะสม 700 mg/m² พบร้อยละ 48 ตามลำดับ การศึกษาค้นคว้านี้ทำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสูตรยามาตรฐานที่แนะนำ คือ AC 4 รอบ หรือ FAC 6 รอบ (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2018) ซึ่งขนาดยา doxorubicin สะสมจะอยู่ที่ 240-300 mg/m² ดังนั้นการศึกษาค้นคว้านี้จึงศึกษาผลขนาดยา doxorubicin สะสมที่ขนาดมากกว่า 300 mg/m² เทียบกับขนาดที่ต่ำกว่า

สำหรับปัจจัยด้านอายุพบว่าไม่มีนัยสำคัญของอายุที่มากกว่า 65 ปี ในการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวโดยค่า HR เท่ากับ 1.10 (95%CI; 0.23-5.25) อาจเนื่องมาจากกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 65 ปีมีจำนวนน้อย (ร้อยละ 15.5) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Swain และคณะ (Swain *et al.*, 2003) พบว่าอายุที่มากกว่า 65 ปี เพิ่มการเกิดพิษต่อหัวใจอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่อายุน้อยกว่า (HR 2.25;95% CI, 1.04–4.86) การศึกษาของ Doyle JJ และคณะ (Doyle *et al.*, 2005) ที่ และการศึกษาของ Pinder และคณะ (Pinder *et al.*, 2007) ที่พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจล้มเหลวในผู้หญิงที่อายุ 66-70 ปีที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่ม anthracyclines ค่า HR เท่ากับ 1.26 (95% CI, 1.12-1.42) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยากลุ่ม anthracyclines

ในการศึกษาค้นคว้าพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงมีอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากการใช้ doxorubicin ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นประมาณ 2.66 เท่า โดยค่า hazard ratio 2.66 (95% CI; 0.82-8.58) ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติทั้งนี้อาจเป็นผลจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีจำนวนน้อย ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Pinder และคณะ (Pinder *et al.*, 2007) ที่พบ HR 1.45 (95% CI, 1.39-1.52) ซึ่งผลความแตกต่างนี้อาจมาจากผลที่อายุของกลุ่มตัวอย่างที่การศึกษาของ Pinder และคณะ (Pinder *et al.*, 2007) ทำศึกษาในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยทั่วไป โรคความดันโลหิตสูงคือปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (Kannan and Janardhanan, 2014) ซึ่งพิษต่อหัวใจของ doxorubicin อาจส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากขึ้น

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมีความเสี่ยงการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นประมาณ 3 เท่า (HR 3.02, 95% CI; 0.75-12.06) แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Pinder และคณะ (Pinder *et al.*, 2007) ที่พบความเสี่ยงโรคหัวใจโดยค่า HR เท่ากับ 1.74 (95% CI, 1.66-1.83) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดจากผลของจำนวนตัวอย่างในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงในการทำให้เกิดโรคหัวใจล้มเหลวมากกว่าคนที่ไม่เป็นประมาณสองเท่า โดยระดับค่า HbA1c ที่สูงขึ้นอุบัติการณ์ความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตามระดับน้ำตาลในเลือด โดยมีผลทั้งต่อการไหลเวียนในหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular dysfunction) และความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจส่งผลให้เกิดทำให้เกิด tissue hypoxia และเร่งให้

เกิด ventricular remodeling ในผู้ป่วยเบาหวาน (Lehrke and Marx, 2017)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่ได้รับฮอร์โมนรักษาหลังได้รับเคมีบำบัดมีอัตราการเกิดภาวะโรคหัวใจล้มเหลวสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนรักษา (tamoxifen หรือ AIs) ค่า relative risk เท่ากับ 2.14 (95% CI; 0.63-7.35) พบการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่ได้ tamoxifen 3 ราย (ร้อยละ 3.7) กลุ่มที่ได้ AIs 1 ราย (ร้อยละ 4.00) ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับฮอร์โมนรักษาเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว 8 ราย (ร้อยละ 9.4) แต่ผลที่กล่าวมาทั้งหมดก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผลการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Khosrow-Khavar คณะ (Khosrow-Khavar *et al.*, 2017) ที่พบว่า AIs เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events มากขึ้นร้อยละ 19 เทียบกับ tamoxifen (RR: 1.19, 95% CI 1.07–1.34) แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงการเกิด cardiovascular events เทียบกับ placebo (RR: 1.01, 95% CI 0.85-1.20) ในขณะที่ tamoxifen ลดความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events ได้ร้อยละ 33 (RR: 0.67, 95% CI: 0.45–0.98) เมื่อเทียบกับ placebo หรือการไม่ได้รับฮอร์โมน

การศึกษาครั้งนี้พบอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวสูงคือพบร้อยละ 5.6 โดยที่ความพิษต่อหัวใจนี้วัดจากรายงานการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งเป็นพิษต่อหัวใจแบบเรื้อรังและถาวร (Late onset toxicity) เท่านั้น เป็นผลมาจากข้อจำกัดของโรงพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจติดตามค่า echocardiogram ให้กับผู้ป่วยก่อนหรือขณะได้รับยาได้ทำให้ไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติในการทำงานของหัวใจตั้งแต่เริ่มแรก อาจส่งผลให้การรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่ใช้ยา doxorubicin สูงกว่าที่พบในรายงานอื่น โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อหัวใจได้แก่ขนาดยา doxorubicin สะสม ในขณะที่ปัจจัยด้านอายุ ประวัติโรคความดันโลหิตสูง เบาหวานและการใช้ฮอร์โมนรักษาไม่มีผลต่อการเกิดภาวะพิษต่อหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขนาดยาที่อยู่ในช่วงที่แนะนำให้ใช้รักษามะเร็งเต้านม (240-300 mg/m²) ความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวต่ำกว่าขนาดที่ต่ำกว่าการให้ยาในขนาดขนาดที่สูงกว่า (มากกว่า 300-450 mg/m²) ประมาณ 5 เท่า โดยส่วนใหญ่พบในช่วงปีแรกหลังได้รับยา แม้ปัจจัยด้านการมีโรคร่วมทั้งเบาหวาน หรือความดันโลหิตสูง ไม่ใช่ปัจจัยทำนายการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวแต่พบว่าโอกาสความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นถึง 1.6 เท่า ดังนั้นเมื่อมีการใช้ doxorubicin ควรมีการประเมินการ

ทำงานของหัวใจโดยวัดค่า LVEF ทั้งก่อนเริ่มยา และหลังได้รับยา รวมถึงมีการติดตามเพื่อประเมินภาวะโรคหัวใจต่ออย่างน้อย 1 ปี การใช้ dexrazoxane ในผู้ป่วยที่ได้รับ doxorubicin มีมากกว่า 300 mg/m² อาจมีประโยชน์ในการป้องกันความเป็นพิษต่อหัวใจจากยา doxorubicin ตามคำแนะนำของ ASCO guideline 2008 (Hensley *et al.* 2017) และควรจัดทำแนวปฏิบัติในการป้องกันและติดตามการเกิดภาวะพิษต่อหัวใจจากการใช้ยา doxorubicin อย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะการทำ Echocardiogram เพื่อประเมินค่า LVEF ก่อนและหลังการรักษา โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหัวใจสูงได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี มีประวัติความดันโลหิตสูงหรือเบาหวาน

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

ขอบคุณหน่วยสารสนเทศคอมพิวเตอร์ และหน่วยเคมีบำบัดโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

References

- Adriana A, Giuseppina P, Francesco D, *et al.* Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention .JNCI. 2010; 102 (1):14–25, available: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp440>
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, *et al.* Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 10;35(8):893-911.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, *et al.* Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332(14): 901-906.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-1988.



- Chlebowski RT. Adriamycin (doxorubicin) cardiotoxicity: a review. *West J Med.* 1979;131(5):364-368.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii155-vii166.
- Dorr RT, Von-Hoff DD. Drug monographs. Cancer chemotherapy handbook. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange; 1994.
- Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, *et al.* Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8597-8605.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27-39.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* (2017).
- Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):127-145
- Jain D, Russell RR, Schwartz RG, *et al.* Cardiac complications of cancer therapy: Pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19:36.
- Kannan A, Janardhanan R. Hypertension as a risk factor for heart failure. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(7):447.
- Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, *et al.* Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacology & therapeutics* 1990;47(2):219-231.
- Khosrow-Khavar F, Filion K. B, Al-Qurashi S, *et al.* Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2017;28(3) 487-496.
- Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2017;120(1S):S37-S47.
- Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon [published correction appears in *JAMA Surg.* 2013 Dec;148(12):1086]. *JAMA Surg.* 2013;148(10):971-979.
- Myers C. The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Seminars in oncology* 1998;25(suppl 10):10-14.
- Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, *et al.*, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3808-3815.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Sep;27(9):911-39.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, *et al.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience, *J Clin Oncol*, 2002, vol. 20 5(pg. 1215-1221)
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102-1111.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in Patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79.



Virani S, Bilheem S, Chansaard W, *et al.* National and subnational population-based incidence of cancer in Thailand: assessing cancers with the highest burdens. *Cancers* 2017;9:E108.

Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, *et al.* Risk factor for doxorubicin induced congestive heart failure. *Intern Med.* 1979;91(5):710-7.

Weiss RB. Hypersensitivity reactions. In: Perry MC (ed). *The chemotherapy source book*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin, 2001:436-52.