บทความฟื้นวิชา

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของเคมีบำบัด

กาญจนา จันทร์สูง

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พัฒนาการในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันซึ่งประกอบด้วยการให้เคมีบำบัด ร่วมกับรังสีรักษา หรือการผ่าตัดทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายจากโรคหรือมีอายุยืนยาวขึ้นอีกมาก ผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากโรคมะเร็งมีความเสี่ยงต่อผลกระทบจากภาวะแทรกซ้อนของการรักษาในระยะยาวพอๆกับความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค ยาเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงต่อหัวใจและหลอดเลือดมีหลายชนิด แต่ละชนิดมีผลต่อหัวใจและหลอดเลือดแตกต่างกัน นอกจากนั้นบางชนิดยังอาจเสริมฤทธิ์การเกิดพิษต่อหัวใจและหลอดเลือดซึ่งกันและกันด้วย นอกจากนั้นรังสีรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ฉายในบริเวณใกล้เคียงกับหัวใจยังก่อให้เกิดภาวะข้างเคียงด้านหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งเสริมพิษด้านนี้ของเคมีบำบัดเช่นกัน บทความนี้มุ่งทบทวนภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากเคมีบำบัดรวมทั้งวิธีการวินิจฉัย รักษา และป้องกันเท่าที่มีข้อมูลในปัจจุบัน

ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดแสดงไว้ในตารางที่ 1และ 2

Anthracyclines/Anthraquinolones

ยากลุ่มนี้เป็นตัวอย่างอันดีของเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงด้านหัวใจและหลอดเลือด พิษต่อหัวใจเฉียบพลันของยานี้ทำให้เกิด nonspecific ST segment และ T wave ผิดปกติ แต่ที่พบบ่อยกว่าคือการเกิดพิษสะสมโดยทำให้เกิด cardiomyopathy และภาวะหัวใจล้มเหลวหลังจากได้รับยาสะสมในขนาดหนึ่ง Lefrak และคณะ[2] ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยจำนวน 399 รายที่ได้รับการรักษาด้วย anthracycline พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ doxorubicin สะสมขนาด 500-550, 551-600 และ มากกว่า 600 mg/m^2 เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 4, 18 และ 36 ตามลำดับ จึงแนะนำว่าไม่ควรให้ยานี้ในขนาดสะสมเกินกว่า 550 mg/m^2 เนื่องจากพิษต่อหัวใจมีอัตราสูงเกินกว่าจะยอมรับได้ อย่างไรก็ดีมีการศึกษาซ้ำในปี 2003 โดย Swain และคณะ[3] ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 630 รายพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ในขนาดสะสม 550 mg/m^2 เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวถึงร้อยละ 26 และอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเริ่มเพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาสะสมเกินกว่า 400 mg/m^2 ขึ้นไป ดังนั้นในปัจจุบันจึงแนะนำว่าไม่ควรให้ยานี้ในขนาดสะสมเกินกว่า 400 mg/m^2

ผู้สูงอายุ สตรี[4] และผู้ที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง[5] และการได้รับยานี้ร่วมกับยาอื่นได้แก่ taxanes[6], Trastuzumab[7-10] และ ยาในกลุ่ม COX-2[11] ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้ง่ายขึ้นจึงควรได้รับการตรวจประเมินการทำงานของหัวใจเป็นระยะทั้งก่อน ระหว่าง และหลังให้เคมีบำบัดเสร็จสิ้นแล้ว

Alkylating agents

มีรายงานการเกิด pericardial และ endomyocar-

ได้รับต้นฉบับ 26 กุมภาพันธ์ 2549 ให้ลงตีพิมพ์ 19 เมษายน 2549
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

ตารางที่ 1 อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่สัมพันธ์กับเคมีบำบัด[1]

อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด	เคมีบำบัดที่ทำให้เกิด
Myocardial depression	Anthracyclines
	High dose cyclophosphamide
	Ifosfamide
	All-trans-retinoic acid
	Trastuzumab (Herceptin)
Myocardial Ischemia	5-FU
	Cisplatin
Hypotension	Capecitabine (Xeloda)
	IL-2
	Etoposide
	Paclitaxel (Taxol)
	Alemtuzumab (Campath)
	Cetuximab
	Rituximab
	IL-2
	Denileukin (Ontak)
	Interferon -α
	All-trans-retinoic acid
	Homoharingtonine
Hypertension	Bevacizumab (Avastin)
	Cisplatin
Endomyocardial fibrosis or Cardiac tamponade	Myleran
QT-prolongation or torsades de point	Arsenic trioxide
Bradyarrhythmia	Pacitaxol
	Thalidomide

dial fibrosis ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Busulfan นาน 4-9 ปีแต่มีเพียงจำนวนน้อยและผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับยาในขนาดสะสมเกินกว่า 600 mg[12] Cyclophosphamide เป็นยาในกลุ่มนี้ที่มีการใช้อย่างกว้างขวางที่สุด การให้ยานี้ในขนาดปกติมักไม่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อหัวใจและหลอดเลือด ขนาดยาที่อาจก่อให้เกิดปัญหามักเป็นขนาดสูงมากที่ใช้ในการเตรียมผู้ป่วยก่อนปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline หรือเคยได้รับการฉายรังสีบริเวณช่องทรวงอกมาก่อนมีโอกาสเกิดปัญหามากขึ้น อาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว myocarditis หรือ pericarditis กลไกการเกิดพิษเชื่อว่าเกิดจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและ endothelial เสียหายเนื่องจาก toxic metabolite ของยา[13-16]

Quezado และคณะ[17] รายงานการเกิดภาวะหัวใจ

ตารางที่ 2 เคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด[1]

Drug class/ name	Cardiac adverse events	Relative frequency of adverse effect	Comments
Anthracycline			
Adriamycin	CHF/LV dysfunction	+++	ความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนขึ้นกับขนาดสะสมของยาที่ได้รับ ความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นในกรณีที่เป็นเด็กหรือผู้สูงอายุ ได้รับการฉายรังสีที่บริเวณ mediastinum ร่วมด้วย เป็นผู้หญิง หรือมีประวัติโรคหัวใจมาก่อน การให้ยาในลักษณะ continuous infusion หรือให้ dexrazoxane ร่วมด้วยอาจลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ อุบัติการณ์ของ LV dysfunction ในผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยาถูกต้องน้อยกว่าร้อยละ 5 อาจพบภาวะ myocarditis หรือ arrhythmia เฉียบพลันขณะให้ยาได้
Daunorubicin		+++	
Epirubicin		+++	
Idarubicin		+++	
Mitoxantrone		++	
Alkylating agent			
Busulfan	EMF	+	
	Cardiac tamponade	+	
Cisplatin	Hypertension	++++	
	Ischemia	++	
	CHF	++	● ความเสี่ยงต่อ CHF เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ ,เคยได้รับ Chest XRT เคยได้รับ Anthracycline มาก่อน
Cyclophosphamide	Pericarditis/Myocarditis	+	● พบมากขึ้นในรายที่ได้รับ high dose cyclophosphamide
	CHF	++	● ความเสี่ยงต่อ CHF เพิ่มขึ้นตามขนาดสะสมของยา เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ เคยได้รับ Chest XRT เคยได้รับ Anthracycline มาก่อน
Ifosfamide	CHF	++	● ความเสี่ยงต่อ CHF เพิ่มขึ้นตามขนาดสะสมของยา และผู้ที่เคยได้รับ Anthracycline มาก่อน
	Arrhythmias	++	
Mitomycin	CHF	++	● ความเสี่ยงต่อ CHF เพิ่มขึ้นตามขนาดสะสมของยา และผู้ที่เคยได้รับ Chest XRT หรือเคยได้รับ Anthracycline มาก่อน
Antimetabolite			
Capecitabine	Ischemia	+	● พบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อน
Cytarabine	Pericarditis	+	● พบน้อย แต่มีรายงานการเกิด cardiomyopathy ในผู้ป่วยที่ได้ยานี้ในขนาดสูงร่วมกับ cyclophosphamide
Fluorouracil	CHF	+	● ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อน เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณทรวงอก หรือได้รับยานี้ร่วมกับ Cisplatin อัตราการเกิดขึ้นกับขนาดและอัตราเร็วในการให้ยา
	Ischemia	++	
	Cardiogenic shock	+	
Antimicrotubules			
Pacitaxol	Sinus bradycardia, AV block, VT	+	
	Hypotension	+	● พบในผู้ป่วยที่มี hypersensitivity ต่อยา
	CHF	++	● การให้ร่วมกับ Doxorubicin เพิ่มความเสี่ยง
Vinca alkaloids	Ischemia	++	● ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนหรือเคยได้รับการฉายรังสีบริเวณทรวงอก

ตารางที่ 2 เคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (ต่อ)

Drug class/ name	Cardiac adverse events	Relative frequency of adverse effect	Comments
Biological agents			
Alemtuzumab (Campath)	Hypotension	+++	● มักเกิดขึ้นขณะกำลังให้ยา
	CHF	+	● มีรายงานการเกิด LV dysfunction ในผู้ป่วย Mycosis fungoides
Bevacizumab(Avastin)	Hypertension	+++	● Severe hypertension (>200/110 mm.Hg.) พบได้ประมาณ 7%
	CHF	+	● พบ CHF ประมาณ 14% ในผู้ป่วยที่ได้รับ Anthracycline ร่วมด้วย
	DVT	+	
Cetuximab(Erbitux)	Hypotension	+	● ในรายที่มี reaction ขณะให้ยามักเกิดร่วมกับ bronchospasm, stridor, urticaria
Rituximab	Hypotension	++	● ในรายที่มี reaction ขณะให้ยามักเกิดร่วมกับ bronchospasm, hypoxia พบ severe hypotension ร่วมกับ angioedema ~1%
	Angioedema		
	Arrthymias	++	● เกิดหัวใจวายถึงตายได้แต่พบได้น้อย ในผู้ป่วยที่มี arrhythmias หรือ CAD อยู่ก่อนควรเฝ้าระวังความเปลี่ยนแปลงขณะให้และหลังให้ยา
Trastuzumab (Herceptin)	CHF/LV dysfunction	++	● เกิดน้อยถ้าให้เป็นยาเดี่ยวแต่เพิ่มความเสี่ยงหากให้ร่วมกับ Cyclophosphamide, Anthracycline และ/หรือ Paclitaxel
IL-2	Hypotension	++++	● มักพบเมื่อใช้ในขนาดสูง พบร่วมกับ “capillary leak syndrome” (hypotension, hypo perfusion, edema and effusion) Severe hypotension พบประมาณ 3%, พบ LV dysfunction ขณะให้ยาได้
	Arrythmias	++	
Denileukin (Ontak)	Hypotension	++++	● เกิด “capillary leak syndrome” ได้
Interferon -α	Hypotension	+++	
	Ischemia	++	● ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในรายที่มีปัญหากล้ามเนื้อหัวใจอยู่ก่อน
	LV dysfunction	+	● พบน้อยมาก
Miscellaneous			
All-trans retinoic acid	CHF	++	● เกิดร่วมกับ retinoic acid syndrome (respiratory distress, fever, pulmonary infiltration)
	Hypotension	++	
	Pericardial effusion	+	
Arsenic trioxide	QT-prolongation	++++	● ต้องดูแลไม่ให้เกิด electrolyte disturbance และควรหยุดยาที่ทำให้ QT prolong ทุกชนิด มีรายงานผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก torsades de points ขณะใช้ยานี้
Imatinib	Pericardial effusion	++	● เกิดอาการข้างเคียงเนื่องจากยานี้ทำให้เกิดสารน้ำคั่งในร่างกาย ความรุนแรงขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ พบประมาณ 50-70% ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ในขนาด > 300 mg./d.
	CHF	++	
	Edema	+++	
Pentostatin	CHF	++	● พบน้อยมาก มีรายงานการเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ร่วมกับ cyclophosphamide ขนาดสูงก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก
Thalidomide	Edema	++	● ทำให้เกิดภาวะทารกวิกลรูปอย่างรุนแรงหากได้รับยาระหว่างการตั้งครรภ์ ดังนั้นผู้สั่งยาและผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ต้องได้รับการขึ้นทะเบียนและควบคุมอย่างเข้มงวด ในผู้ป่วย MM ที่ได้รับยานี้ควรให้ warfarin เพื่อป้องกันการเกิด DVT ร่วมด้วย
	Hypotension	+	
	DVT	++	
	Bradycardia	++	
Etoposide	Hypotension	++	● มักเกิดขึ้นขณะให้ยาอย่างเร็ว

ล้มเหลวและหัวใจเต้นรัวที่สัมพันธ์กับการได้รับ Ifosfamide เมื่อทำการตรวจศพผู้ป่วยที่เสียชีวิตทุกรายพบว่าหัวใจมีขนาดและน้ำหนักเพิ่มขึ้น ร่วมกับมีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ บางรายตรวจพบเลือดออกในชั้น subendocardium และ epicardium

ผู้ป่วยที่ได้รับยา Cisplatin อาจเกิดอาการเจ็บแน่นหน้าอก ใจสั่น หรือเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้ กรณีที่ได้รับยาร่วมกับ cyclophosphamide อาจเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว โดยมากมักเกิดในผู้ป่วยสูงอายุหรือมีประวัติได้รับการฉายรังสีที่บริเวณทรวงอกมาก่อน มีรายงานว่า Cisplatin สามารถทำให้เกิดความดันโลหิตสูง หัวใจห้องล่างซ้ายโต หรือโรคหัวใจขาดเลือด 10-20 ปี ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยานี้ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตร่วมด้วยอาจเกิด hypomagnesemia หรือ hypokalemia ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้[18,19] Mitomycin เมื่อใช้ร่วมกับ anthracycline อาจทำให้เกิด cardiomyopathy คาดว่าน่าจะเกิดจากพิษสะสมของยาเนื่องจากพบว่าภาวะแทรกซ้อนจะเกิดขึ้นในระยะหลังๆ ของการให้ยา[20]

Antimetabolites

5-fluorouracil ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้โดยมีความรุนแรงตั้งแต่ angina pectoris จนถึงกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นเมื่อหยุดยาและให้การรักษาแบบโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้มากกว่าผู้ป่วยที่เดิมปกติ (4.5% vs 1.1%)[21,22]

Antimicrotubules Agents

Pacitaxol เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้ที่ทำให้เกิดปัญหาทางระบบหัวใจและหลอดเลือดบ่อยที่สุด ยานี้อาจทำให้เกิด sinus bradycardia, heart block, premature ventricular tachycardia และ ventricular tachycardia นอกจากนั้นยังพบ thrombosis ร่วมด้วยได้ จากการศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ 1,000 รายพบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจประมาณร้อยละ 14 ในจำนวนนี้ร้อยละ 76 เป็น asymptomatic bradycardia[23-25]

Vinca alkaloids สามารถทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้โดยผ่านกลไกการหดเกร็งของหลอดเลือดหัวใจ และมักเกิดในผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ชาย อาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่เกิดจากยานี้สามารถกลับคืนเป็นปกติได้เมื่อหยุดให้ยา[26-28]

Monoclonal Antibodies

ยาในกลุ่มนี้ทั้งหมดเนื่องจากเป็น antibodies ระว่างให้ยาจึงมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาจากการให้ยาได้เช่น ไข้สูง หายใจหอบ ขาดออกซิเจน จนถึงเสียชีวิตเฉียบพลัน อย่างไรก็ดียากลุ่มนี้ยังอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นที่จำเพาะต่อตำแหน่งของการออกฤทธิ์ของยาได้

Alemtuzumab ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างการให้ยา โดยทำให้เกิด hypotension, bronchospasm, rash โดยมักเกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรกของการให้ยา การเฝ้าระวังรวมทั้งให้ antihistamine, steroid และ acetaminophen ก่อนให้ยารวมทั้งให้ยาช้าๆ จะช่วยลดการเกิดปฏิกิริยาจากการให้ยาได้ นอกจากการเกิดปฏิกิริยาระว่างการให้ยาแล้วยังพบว่ามีรายงานการเกิด LV dysfunction ในผู้ป่วย Cutaneous T cell lymphoma ที่ได้รับยานี้ อย่างไรก็ดีผู้ป่วยรายนี้เคยได้รับเคมีบำบัดหลายชนิดมาก่อนแล้วจึงยังไม่อาจสรุปได้ว่าปัญหา LV dysfunction เกิดจากการได้รับยานี้หรือไม่[29]

Bevacizumab เป็นยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่โดยให้ร่วมกับ 5-FU ยานี้ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงในผู้ป่วยถึงร้อยละ 5 และเมื่อให้ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย anthracycline มาก่อนจะพบภาวะหัวใจล้มเหลวได้ร้อยละ 4 อัตราการเกิดหัวใจล้มเหลวเพิ่มเป็นร้อยละ 14 ในกรณีที่ให้ยานี้ร่วมกับ anthracycline[30]

Cetuximab ยานี้ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่โดยอาจให้ร่วมกับ irenotecan หรือให้เป็นยาเดี่ยวก็ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้มีโอกาสเกิดปฏิกิริยารุนแรงระหว่างให้ยาได้ถึงร้อยละ 3 นอกจากนั้นยังมีรายงานว่าผู้ป่วยบางรายเกิด interstitial pneumonitis และ noncardiogenic pulmonary edema ด้วย[31]

Rituximab ยานี้ใช้ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin ยานี้ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างการให้ยาได้บ่อยโดยมักเกิดใน 2-3 ชั่วโมงแรกของการให้ยาครั้งที่ 1 พบได้ประมาณร้อยละ 10 แต่อาการมักไม่รุนแรง การให้สารน้ำ ยาขยายหลอดลม antihistamine และ acetaminophen มักช่วยให้อาการต่างๆดีขึ้นอย่างรวดเร็ว[32]

Trastuzumab เป็นยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม มีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ค่อนข้างบ่อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ให้ยาร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือผู้ป่วยมีโรคหัวใจอยู่เดิม สูงอายุ หรือได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมด้วย ในกรณีที่ใช้ยานี้เป็นยาเดี่ยวมีอัตราการเกิด cardiac dysfunction ร้อยละ 2 แต่หากให้ยาร่วมกับ anthracycline และ cyclophosphamide จะพบเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 16 รายงานวิจัยล่าสุดพบว่าการติดตามตรวจ LV function เป็นระยะระหว่างให้ยาร่วมกับจัดลำดับการให้ยาใหม่โดยหลีกเลี่ยงการให้ยาทั้งสามชนิดพร้อมกันสามารถลดอุบัติการณ์ของ LV dysfunction ลงได้[10]

Cytokines

Interleukin-2 (IL-2) เป็นยาที่ใช้ในการรักษา renal cell carcinoma และ melanoma สามารถทำให้เกิดอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้คล้ายผู้ป่วยที่มี septic shock เกิด hypotension, vascular leak syndrome และ ARDS ในรายที่อาการรุนแรงอาจเกิด cardiac arrhythmia, MI, cardiomyopathy หรือ myocarditis ได้ การคัดเลือกผู้ป่วยและใช้ protocol การให้ยาที่เหมาะสมจะช่วยลดปัญหาลงได้[33-35]

Denileukin diffito (Ontak) เป็นยาที่ใช้ในการรักษา T-cell lymphoma ยานี้อาจทำให้เกิด vascular leak syndrome, dyspnea, chest pain หรือ syncope ได้[36] การให้ยาหยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ร่วมกับให้ antihistamine, steroid และ epinephrine ก่อนให้ยาจะช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนลงได้ นอกเหนือจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวแล้วผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ยังอาจเกิด thrombosis เช่น DVT, pulmonary emboli และ arterial thrombosis ได้ถึงร้อยละ 11

Interferons-alpha ยานี้ทำให้เกิดอาการข้างเคียงภายใน 2-8 ชั่วโมงหลังให้ยา โดยทั่วไปมักทำให้เกิดอาการคล้ายไข้หวัด, hypotension หรือ hypertension, tachycardia ร่วมกับ อาการคลื่นไส้อาเจียน ในรายที่อาการรุนแรงมีรายงานการเกิด MI แต่พบไม่บ่อย

Miscellaneous Agents

All-trans Retinoic Acid ยานี้ใช้ในการรักษา acute promyelocytic leukemia ภาวะข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ retinoic acid syndrome พบประมาณร้อยละ 26 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา โดยทั่วไปมักเกิดในสามสัปดาห์แรกของการรักษา ผู้ป่วยมักมีไข้สูง หายใจหอบ hypotension, pericardial effusion, pleural effusion, pulmonary infiltration, pulmonary edema และ acute renal failure ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 17 มี LV function ลดลง นอกจากนั้นยังมีรายงานผู้ป่วยที่เกิด MI และ Thrombosis หลังให้การรักษาด้วยยานี้[37,38]

Arsenic trioxide ยานี้ใช้ในการรักษา acute promyelocytic leukemia เช่นเดียวกับ All-trans - retinoic acid ยานี้ทำให้ผู้ป่วยเกิด QT prolong มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา นอกจากนั้นยังมีรายงานการเกิด torsades de pointes, sinus tachycardia, pleural effusion และ pericardial effusion ด้วย

ผู้ป่วยอาจเกิด complete heart block หรือ sudden death ได้ด้วย ดังนั้นในการให้ยานี้จำเป็นต้องมีการติดตามและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้อย่างใกล้ชิดและเหมาะสม[39-41]

Imatinib Mesylate เป็นยาที่ใช้ในการรักษา CML และ GIST ยานี้ทำให้เกิดการคั่งของสารน้ำและเกลือแร่ที่รุนแรงได้ผู้ป่วยอาจเกิด pericardial หรือ pleural effusion หรือเกิด pulmonary edema ได้ นอกจากนั้นยังเกิดการรั่วของสารน้ำเข้าไปใน third space ได้

Thalidomide ยานี้อาจทำให้เกิด edema, sinus tachycardia และ thrombosis ได้ แต่มักไม่รุนแรงและควบคุมได้เมื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม[42]

Etoposide ยานี้ทำให้เกิด hypotension ได้และมักเกิดเมื่อให้ยาเข้าหลอดเลือดดำเร็วๆ นอกจากนั้นยังมีรายงานการเกิด myocardial ischemia เมื่อให้ร่วมกับเคมีบำบัดที่มีพิษต่อหัวใจและรังสีรักษาบริเวณช่องทรวงอก การปรับความเร็วของการให้ยาและเฝ้าระวังอย่างเหมาะสมช่วยลดการเกิด hypotension ขณะให้ยาได้[43,44]

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของเคมีบำบัด

อัตราการเกิดและความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดหลังได้รับเคมีบำบัดขึ้นกับปัจจัยหลายประการทั้งด้านที่เกี่ยวข้องกับตัวผู้ป่วย เช่น อายุ พยาธิสภาพและการทำงานของหัวใจก่อนได้รับเคมีบำบัด การรักษาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยโดยเฉพาะรังสีรักษา และการตอบสนองแบบไวเกิน (hypersensitivity) ต่อยา และปัจจัยด้านที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัดโดยตรงเช่น ชนิด ขนาด และวิธีการบริหารยาในแต่ละครั้งของการให้ยา ขนาดสะสมของยาในร่างกาย การประกอบชุดเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ลำดับการให้ยาในชุดเคมีบำบัด เป็นต้น การประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียดก่อนการรักษาด้วยเคมีบำบัดจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อให้สามารถวางแผนป้องกันและลดความรุนแรงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ลง

เคมีบำบัดบางชนิดทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดสูงเท่านั้นเช่น cyclophosphamide, melphalan และ Cisplatin เคมีบำบัดบางชนิดเมื่อให้ในขนาดและวิธีการที่แตกต่างกันทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดต่างชนิดกันเช่น Ifosphamide เมื่อให้ในขนาด 1.2-2 g/m^2 ต่อวันติดต่อกัน 5 วันอาจทำให้เกิด arrhythmia ชนิดไม่รุนแรง แต่หากให้ในขนาดสูง 10-18 g/m^2 สามารถทำให้เกิด congestive heart failure ได้ IL-2 เมื่อให้หยดเข้าหลอดเลือดช้าๆ โดยใช้เวลานานในขนาด 9x10^6 IU/m^2 ต่อวัน ทำให้เกิดภาวะสารน้ำคั่งในร่างกายแต่หากให้ในขนาด 600,000 IU/kg. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมงจะทำให้เกิด hypotension ได้ 45 วิธีการบริหารยามีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดสำหรับยาในกลุ่ม anthracycline และ cyclophosphamide ด้วยเช่นเดียวกัน มีการศึกษาพบว่าการให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 24-92 ชั่วโมงแทนที่การฉีดเข้าหลอดเลือดดำเร็วๆ สามารถลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้[46] busulfan เมื่อใช้ในรูปของยาฉีดสามารถทำให้เกิด tachyarryhtmia, hypertension หรือ hypotension และ LV dysfunction ได้แต่ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ไม่เกิดเมื่อใช้ Busulfan ในรูปยากิน[47]

การปรับลำดับก่อนหลังของการให้เคมีบำบัดก็อาจช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้เช่น การให้ IL-2 ร่วมกับ interferon ทำให้เกิด hypotension ได้ แต่หากปรับการให้ยาใหม่โดยให้ interferon ล่วงหน้าไปก่อน 2 สัปดาห์จะเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้น้อยลงมาก[48,49] เคมีบัดบางชนิดทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยเฉพาะโรคเท่านั้นเช่น Cisplatin จะพบเฉพาะในผู้ป่วย metastasis testicular tumor, Ifosfamide พบบ่อยใน lymphoma, และ alemtuzumab พบ LV dysfunc-

tion เฉพาะในผู้ป่วย mycosis fungoides[50] เป็นต้น

ผู้ป่วยที่ได้รับ doxorubicin ร่วมกับรังสีรักษาบริเวณทรวงอก มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจเพิ่มขึ้นมากเนื่องจากรังสีรักษาทำให้หลอดเลือดแดง coronary หนาตัวขึ้นทำให้เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้น้อยลง เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายเพิ่มขึ้น แต่ส่วนใหญ่มักมีความผิดปกติเกิดขึ้นไม่มาก ผู้ป่วยมักไม่มีอาการทางคลินิกแต่ตรวจพบความผิดปกติได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อเสริมกับผลของ doxorubicin จึงทำให้ปัญหาเพิ่มขึ้น

การเฝ้าระวังและติดตามภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของเคมีบำบัด

ในการให้เคมีบำบัดที่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด การเฝ้าระวังและตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะๆ เพื่อวินิจฉัยและให้การรักษาภาวะแทรกซ้อนนั้นแต่เนิ่นๆ จะช่วยลดการเกิดอาการทางคลินิกและความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนลงได้มาก

การตัดชิ้นเนื้อกล้ามเนื้อหัวใจตรวจ (endomyocardial biopsy) เป็นวิธีการตรวจเพื่อวินิจฉัยและเฝ้าติดตามภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของ anthracycline ที่มีความไวและความจำเพาะสูงสุดแต่เนื่องจากเป็นการตรวจที่ทำได้ยากและอาจเกิดอันตรายได้สูงจึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในทางคลินิกนัก[51] วิธีการที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบันคือการประเมิน LV systolic function โดยใช้การตรวจด้วย radionucline ventriculography หรือ echocardiography เพื่อดู Fractional shortening และ LV ejection fraction อย่างไรก็ดีการตรวจนี้ไม่ไวเพียงพอที่จะวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนก่อนเกิดอาการทางคลินิก[52,53] มีงานวิจัยหลายชิ้นชี้ให้เห็นว่าการตรวจวัด diastolic function ด้วย Doppler echocardiography มีความไวในการวินิจฉัย cardiomyopathy ที่เกิดจาก anthracycline เพียงพอที่จะให้การวินิจฉัยก่อนเกิดอาการทางคลินิกได้[54,55] นอกจากนั้นยังอาจใช้การกระตุ้นด้วย exercise หรือ dobutamine ระหว่างการตรวจเพื่อช่วยเพิ่มความไวในการตรวจให้เพิ่มขึ้น วิธีการนี้อาจช่วยให้สามารถวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของเคมีบำบัดได้แต่เนิ่นขึ้น สามารถให้การรักษาได้ก่อนผู้ป่วยเกิดอาการทางคลินิกที่รุนแรง[54,56]

การตรวจอื่นๆ ที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดของ anthracycline ได้แก่ การตรวจระดับ troponin I และ troponin T โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเด็ก[53] นอกจากนั้นยังพบว่าการตรวจหา B-type natriuretic peptide (BNP) ซึ่งเป็น neurohormone ที่เพิ่มขึ้นขณะเกิด volume overload สามารถใช้ในการตรวจวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับ anthracycline ได้ เนื่องจาก hormone นี้จะมีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มี LV dysfunction ระหว่างที่ได้รับ anthracycline[57-59] การตรวจและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดจากเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ เช่น myocardial ischemia, arrhythmia และ pericardial disease ต้องอาศัยการออกแบบจำเพาะสำหรับเคมีบำบัดและภาวะแทรกซ้อนแต่ละชนิดไป echocardiography, rest และ stress myocardial perfusion imaging และ troponin level สามารถใช้สำหรับตรวจหา myocardial ischemia สำหรับผู้ป่วยที่สงสัย arrhythmia การติด Holter monitoring 24 ชั่วโมงจะช่วยให้สามารถให้การวินิจฉัยได้ การตรวจ echocardiography สามารถช่วยประเมินทั้ง LV systolic และ diastolic function, pericardial disease, และ vulvular heart disease นอกจากนั้น การตรวจ Doppler echocardiography จะช่วยการประเมิน hemodynamic status รวมทั้งการเกิด pulmonary hypertension ด้วย

การป้องกันและการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของเคมีบำบัด

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline ลดอุบัติการณ์และความรุนแรงลงได้ด้วยการระมัดระวังไม่ให้ขนาดสะสมของยาเกินกว่า 400 mg/m^2 เปลี่ยนรูปแบบการบริหารยาเป็นแบบ continuous infusion ให้ยา Dexrazoxane หรือ antioxidant ร่วมด้วย หรือปรับเปลี่ยนไปใช้ liposomal anthracycline แทน อย่างไรก็ดีการลดขนาดการให้ยาลงจำเป็นต้องคำนึงถึงโอกาสการหายจากโรคมะเร็งด้วยเนื่องจากอัตราการปลอดโรคระยะยาวของผู้ป่วยก็ขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเช่นเดียวกัน

มีการศึกษาโดยทำ endomyocardial biopsy ในผู้ป่วยที่ได้รับ doxorubicin ด้วยวิธี continuous infusion 48-96 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับการฉีดเข้าหลอดเลือดดำใน 15 นาทีโดย Legha และคณะ ตั้งแต่ ปี 1982[60,61] พบว่าการให้ยาแบบ continuous infusion ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อหัวใจน้อยกว่า นอกจากนั้นผู้ป่วยยังเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวน้อยกว่า โดยผลการรักษาโรคมะเร็งไม่แตกต่างกัน ประกอบกับมีการศึกษาในกระต่ายในเวลาต่อมาโดย Cusack และคณะ[62] พบว่าระดับความเข้มข้นของ doxorubicin ทั้งในพลาสมาและใน left ventricle เมื่อให้แบบฉีดเลยสูงกว่าแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ มาก อย่างไรก็ดีประโยชน์ของการให้ยาในกลุ่ม anthracycline แบบ continuous infusion ในผู้ป่วยเด็กยังคงไม่ชัดเจน เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น ALL จำนวน 240 คน โดย Lipshultz และคณะไม่พบความแตกต่างของการเกิด dilated cardiomyopathy หรือ left ventricular hypertrophy เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 1.5 ปีหลังการรักษา ทั้งนี้อาจเนื่องจากในผู้ป่วยเด็กการเพิ่มระยะเวลาที่เซลล์เนื้อเยื่อหัวใจสัมผัสกับยามีผลเพิ่มความเป็นพิษในระดับเดียวกับการเพิ่มความเข้มข้นของยา[63]

Dexrazoxane เป็นยาชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาให้สามารถใช้เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ anthracycline ได้ โดย American Society of Clinical Oncology, Chemotherapy and Radiotherapy[64] แนะนำให้ใช้ยานี้ใน 3 กรณีคือ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ได้รับ doxorubicin มาแล้วมากกว่า 300 mg/m^2 และยังได้ประโยชน์จาก anthracycline หากได้รับต่อไปอีก ผู้ป่วยโรคมะเร็งอื่นๆ ที่ได้รับเคมีบำบัดในขนาดสะสมมากกว่า 300 mg/m^2 และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่เคยตอบสนองต่อ anthracycline based chemotherapy มาก่อนและอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา Epirubicin อย่างไรก็ดีเนื่องจากยานี้อาจลดประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งของ anthracycline และยังทำให้เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำลงมากขึ้นดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ร่วมกับ anthracycline ตั้งแต่ช่วงแรกของการรักษา ข้อมูลจากงานวิจัยทางคลินิกพบว่าแม้ยานี้จะสามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่ได้รับ anthracycline แต่ก็ไม่สามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดโรคและระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยโดยรวมได้

มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการให้ยาหรือผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ antioxidant ระหว่างให้ยา anthracycline สามารถลดการเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจของยากลุ่มนี้ได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ยาและสารเหล่านี้ได้แก่ probucol, melatonin, vitamins (A, E และ C), N-acetylcysteine ฯลฯ อย่างไรก็ดีผลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีขนาดใหญ่เช่น สุนัขหรือหมูและการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยกลับไม่พบว่าการให้สารเหล่านี้มีผลปกป้องหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ[65]

นอกจากการศึกษาค้นคว้าเพื่อพัฒนายาหรือสารที่มีฤทธิ์ปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจเมื่อให้เคมีบำบัดแล้ว ยังมีความพยายามในการพัฒนาเคมีบำบัดชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีและมีพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจน้อยลง ได้แก่ Liposomal anthracycline, Pegylated liposomal anthracycline, immunoliposomes, polymer

-Bound doxorubicin และอนุพันธ์ใหม่ๆ ของ anthracycline อีกจำนวนมาก ยาเหล่านี้บางชนิดอยู่ในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 หรือ 2 บางชนิดอยู่ระหว่างการศึกษาในสัตว์ทดลอง ยังต้องการเวลาในการศึกษาวิจัยอีกระยะหนึ่งก่อนจะสรุปผล

ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะสำหรับภาวะ cardiomyopathy ที่เกิดจาก anthracycline การให้ digoxin, beta-blocker ยาขับปัสสาวะ และ ACE-I สามารถทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นได้ชั่วคราวแต่มักไม่สามารถทำให้กล้ามเนื้อหัวใจกลับเป็นปกติหรือดีขึ้นได้ การผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจเป็นหนทางเดียวที่สามารถทำให้ผู้ป่วยที่กล้ามเนื้อหัวใจเสียหายมากจนเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรงรอดชีวิตในระยะยาวได้

หลังจากมีการรายงานผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วย Trastuzumab ร่วมกับ anthracycline และ cyclophosphamide พบว่าทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ถึงร้อยละ 16[66,67] ทำให้ต้องมีการปรับปรุงสูตรเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโดยแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในเวลาเดียวกัน ร่วมกับต้องมีการตรวจและติดตามสภาวะทางหัวใจของผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอระหว่างการรักษาด้วยยานี้ หลังการปรับปรุงวิธีการให้ยาพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลงมาก ภาวะ cardiomyopathy ที่เกิดจาก Trastuzumab สามารถดีขึ้นได้หลังหยุดให้ยาร่วมกับการรักษา LV dysfunction โดยการให้ beta-blocker และ ACE-I รวมทั้งให้การรักษาปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจอื่นๆที่ผู้ป่วยมีด้วย

การรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของเคมีบำบัดส่วนใหญ่ทำได้โดยหยุดการให้เคมีบำบัดชนิดนั้น ตรวจหาปัจจัยอื่นๆ ที่อาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวได้และจัดการแก้ไข ร่วมกับให้การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างเต็มที่ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้น การฟื้นตัวของกล้ามเนื้อหัวใจผู้ป่วยในระยะยาวอาจทำนายได้โดยการตรวจ dobutamine stress echocardiography[66-68] ที่สำคัญหลังให้การรักษา LV dysfunction แม้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้วก็ยังคงต้องให้การรักษาต่อไปเรื่อยๆ เนื่องจากการถอนยาออกจะทำให้อาการกลับแย่ลงไปอีกมาก

สรุป

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของการให้เคมีบำบัดเป็นสิ่งที่เกิดขึ้นได้บ่อยพอสมควรแต่ผู้ป่วยจำนวนมากมีความผิดปกติเกิดขึ้นไม่มาก ไม่มีอาการทางคลินิกจะต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงจะพบความผิดปกติ เคมีบำบัดที่มีผลต่อหัวใจมีหลายชนิด ผลที่เกิดขึ้นกับขนาดยาที่ให้ ขนาดสะสมของยา วิธีการให้ยาและลำดับก่อนหลังของการให้ยา ชุดของเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกัน รวมทั้งปัจจัยด้านลักษณะของผู้ป่วยเช่น อายุ เพศ โรคประจำตัวเดิม การได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีมาก่อน ยาอื่นๆ ที่ได้รับร่วมด้วย เป็นต้น ผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดจากเคมีบำบัดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง cardiomyopathy ที่เกิดจาก anthracycline มักไม่กลับเป็นปกติแม้หยุดยาเคมีบำบัดแล้ว ดังนั้นการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้โดยการประเมินผู้ป่วย ซักประวัติอย่างละเอียด ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นการตรวจ echocardiography เป็นระยะรวมทั้งเลือกชุดยาเคมีบำบัดและปรับวิธีการให้ยาให้เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้ให้เหลือน้อยที่สุดน่าจะเป็นวิธีการที่เหมาะสมกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. *Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation 2004;109: 3122-31.*
2. *Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973;32:302-14.*
3. *Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a*

retrospective analysis of three trials. Cancer 2003; 97:2869-79.

4. *Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med 1995;332:1738-43.*
5. *Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979;91:710-7.*
6. *Gianni L, Dombernowsky P, Sledge G, et al. Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2001;12:1067-73.*
7. *Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer : anticancer therapy versus cardiotoxicity. Circulation 2000;102: 272-4.*
8. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-92.*
9. *Tripathy D, Seidman A, Keefe D, Hudis C, Paton V, Lieberman G. Effect of cardiac dysfunction on treatment outcomes in women receiving trastuzumab for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2004;5:293-8.*
10. *Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002;20:1215-21.*
11. *Dowd NP, Scully M, Adderley SR, Cunningham AJ, Fitzgerald DJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. J Clin Invest 2001;108:585-90.*
12. *Terpstra W, de Maat CE. Pericardial fibrosis following busulfan treatment. Neth J Med 1989;35:249-52.*
13. *Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. Arch Intern Med 1981; 141:758-63.*
14. *Dow E, Schulman H, Agura E. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction. Bone Marrow Transplant 1993;12:169-72.*
15. *Steinherz LJ, Steinherz PG, Mangiacasale D, et al. Cardiac changes with cyclophosphamide. Med Pediatr Oncol 1981;9:417-22.*
16. *Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. J Clin Oncol 1991;9:1215-23.*
17. *Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. Ann Intern Med 1993;118:31-6.*
18. *Berliner S, Rahima M, Sidi Y, et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. Cancer Invest 1990;8:583-6.*
19. *Nieto Y, Cagnoni PJ, Bearman SI, Shpall EJ, Matthes S, Jones RB. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6:198-203.*
20. *Buzdar AU, Legha SS, Tashima CK, et al. Adriamycin and mitomycin C: possible synergistic cardiotoxicity. Cancer Treat Rep 1978;62:1005-8.*
21. *Labianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. Tumori 1982;68:505-10.*
22. *Gradishar WJ, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. Ann Oncol 1990;1:409-14.*
23. *Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. J Clin Oncol 1991;9:1704-12.*
24. *Sevelda P, Mayerhofer K, Obermair A, Stolzlechner J, Kurz C. Thrombosis with paclitaxel. Lancet 1994; 343:727.*
25. *Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. J Clin Oncol 1993;11:2405-10.*
26. *Roca E, Bruera E, Politi PM, et al. Vinca alkaloid-induced cardiovascular autonomic neuropathy. Cancer Treat Rep 1985;69:149-51.*
27. *Lejonc JL, Vernant JP, Macquin J, Castaigne A.*

Myocardial infarction following vinblastine treatment. Lancet 1980;2:692.

28. *Lapeyre-Mestre M, Gregoire N, Bugat R, Montastruc JL. Vinorelbine-related cardiac events: a meta-analysis of randomized clinical trials. Fundam Clin Pharmacol 2004;18:97-105.*
29. *Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R, Keating MJ, Duvic M. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood 2004;104:655-8.*
30. *D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. J Clin Oncol 2005;23:7135-42.*
31. *Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004; 22:1201-8.*
32. *Niitsu N, Khori M, Hayama M, Kajiwara K, Higashihara M, Tamaru J. Phase I/II study of the rituximab-EPOCT regimen in combination with granulocyte colony-stimulating factor in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma including evaluation of its cardiotoxicity using B-type natriuretic peptide and troponin T levels. Clin Cancer Res 2005;11(2 Pt 1): 697-702.*
33. *White RL Jr, Schwartzentruber DJ, Guleria A, et al. Cardiopulmonary toxicity of treatment with high dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. Cancer 1994;74:3212-22.*
34. *Nora R, Abrams JS, Tait NS, Hiponia DJ, Silverman HJ. Myocardial toxic effects during recombinant interleukin-2 therapy. J Natl Cancer Inst 1989;81:59-63.*
35. *Railan D, Fivenson DP, Wittenberg G. Capillary leak syndrome in a patient treated with interleukin 2 fusion toxin for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2000;43(2 Pt 1):323-4.*
36. *Foss FM, Bacha P, Osann KE, Demierre MF, Bell T, Kuzel T. Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB(389)IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK) in cutaneous T-cell lymphoma: decreased frequency and severity with steroid premedication. Clin Lymphoma 2001;1:298-302.*
37. *Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. Ann Intern Med 1992;117: 292-6.*
38. *Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. Blood 2000;95:90-5.*
39. *Huang SY, Chang CS, Tang JL, et al. Acute and chronic arsenic poisoning associated with treatment of acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 1998;103:1092-5.*
40. *Huang CH, Chen WJ, Wu CC, Chen YC, Lee YT. Complete atrioventricular block after arsenic trioxide treatment in an acute promyelocytic leukemic patient. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22(6 Pt 1):965-7.*
41. *Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. Blood 2001;98: 266-71.*
42. *Gullestad L, Semb AG, Holt E, et al. Effect of thalidomide in patients with chronic heart failure. Am Heart J 2002;144:847-50.*
43. *Airey CL, Dodwell DJ, Joffe JK, Jones WG. Etoposide-related myocardial infarction. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1995;7:135.*
44. *Schecter JP, Jones SE, Jackson RA. Myocardial infarction in a 27-year-old woman: possible complication of treatemtn with VP-16-213 (NSC-141540), mediastinal irradiation, or both. Cancer Chemother Rep 1975;59:887-8.*
45. *Sievers EL, Lange BJ, Sondel PM, et al. Feasibility, toxicity, and biologic response of interleukin-2 after consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1998;16:914-9.*
46. *Benjamin RS, Mason JW, Billingham ME. Cardiac toxicity of adriamycin-DNA complex and rubidazone: evaluation by electrocardiogram and endomyocardial*

biopsy. Cancer Treat Rep 1978;62:935-9.

47. *Buggia I, Locatelli F, Regazzi MB, Zecca M. Busulfan. Ann Pharmacother 1994;28:1055-62.*
48. *Schmidinger M, Steger G, Wenzel C, et al. Sequential Administration of Interferon-gamma, GM-CSF, and Interleukin-2 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Phase II Trial. J Immunother 2001;24:257-62.*
49. *Schmidinger M, Steger GG, Wenzel C, et al. Sequential administration of interferon gamma and interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma: results of a phase II trial. Austrian Renal Cell Carcinoma Study Group. Cancer Immunol Immunother 2000;49: 395-400.*
50. *Kandylis K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis AP. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. Cancer Chemother Pharmacol 1989;24:395-6.*
51. *Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. Cancer Treat Rep 1978;62:857-64.*
52. *Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM, Krischer JP, Sallan SE, Colan SD. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. Pediatrics 1994;93:433-7.*
53. *Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. Circulation 1997;96:2641-8.*
54. *Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. Am Heart J 1989;118:92-8.*
55. *Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. Acta Oncol 1994;33:645-9.*
56. *Weesner KM, Bledsoe M, Chauvenet A, Wofford M. Exercise echocardiography in the detection of anthracycline cardiotoxicity. Cancer 1991;68:435-8.*
57. *Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. Am Heart J 2001;141:367-74.*
58. *Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. J Intern Med 2002;251:228-34.*
59. *Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 1999; 62:135-41.*
60. *Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Adriamycin therapy by continuous intravenous infusion in patients with metastatic breast cancer. Cancer 1982; 49:1762-6.*
61. *Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. Ann Intern Med 1982;96:133-9.*
62. *Cusack BJ, Young SP, Driskell J, Olson RD. Doxorubicin and doxorubicinol pharmacokinetics and tissue concentrations following bolus injection and continuous infusion of doxorubicin in the rabbit. Cancer Chemother Pharmacol 1993;32:53-8.*
63. *Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. J Clin Oncol 2002; 20:1677-82.*
64. *Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. J Clin Oncol 1999;17:3333-55.*
65. *Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. Mol Cell Biochem 2000;207:77-86.*
66. *Perez EA. Cardiac issues related to trastuzumab. Breast 2004;13:171-2.*
67. *Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. J Clin Oncol 2004;22:322-9.*
68. *Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ Jr. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated long-term survivors of childhood cancer. J Am Coll Cardiol 1992; 19:394-401.*