

# 表阿霉素 及其心脏毒性

□ 四川省人民医院乳腺科 周毅 / 文

## 一. 概述

表阿霉素为阿霉素氨基糖部分4'位的羟基由顺位变为反位衍生而来,与其他蒽环类药物一样,通过整合DNA,抑制TOP异构酶II,产生氧自由基,螯合铁离子发挥抗肿瘤作用及产生心脏毒性等毒副作用。一方面其抗肿瘤效应表现为剂量依耐性,另一方面其心脏毒性与药物应用的累积剂量呈正相关,综合大量的临床研究数据推荐表阿霉素的安全累积剂量范围为:550mg/m<sup>2</sup>—900mg/m<sup>2</sup>,欣慰的是表阿霉素作为阿霉素的同分异构体,在相同剂量条件下,实验中观察到较其他蒽环类药物较小的心脏毒性。

表阿霉素等蒽环类药物心脏毒性在病理学上可以表现为:肌浆网扩张,肌纤维缺失,间质纤维化;临床上表现为急性心律失常,慢性心功能不全最终归宿为心力衰竭。实验研究中心脏毒性事件的标准一般为LVEF(左心射血分数)基线改变或者明显降低出现心肌病,或/和表现出CHF(慢性充血性心力衰竭)相关的症状体征。

## 二. 表阿霉素多药联合及综合治疗与心脏毒性的关系

近年来随着新的抗肿瘤药物的产生以及新的治疗手段的完善,多药联合及综合治疗为目前的肿瘤患者的治疗提供了新的手段。比如在乳腺癌中,表柔比星与紫杉类药物等联合化疗,同时综合手术,内分泌,靶向,放疗等治疗方式已是目前乳腺癌治疗的主流,为患者带了相对较好的预后。但,表阿霉素多药联合,多手段综合治疗肿瘤的同时,心脏毒性事件是否会增加呢?

以乳腺癌为例,2001年英国的一项多中心临床试验观察比较了EC方案与ET方案首诊治疗转移性乳腺癌,得出ET较EC组表现了较好的生存优势,且ET组在治疗过程中仅3例发生可治疗的心脏毒性事件,说明ET联合化疗的可行性,但值得关注的是EC组心脏毒性事件发生为0例。近年来多项研究证明多西紫杉醇索奈帝联合表阿霉素心脏毒性更小。2006年M.Venturini等观察了HER-2阳性乳腺癌中表阿霉素联合索奈帝并序贯靶向赫赛汀治疗的心脏毒性事件,以LVEF基线降低20%以及出现CHF为观察终点,结果事件在赫赛汀治疗前出现3例,序贯赫赛汀后出现7例,心脏毒性有增加趋势,但经过抗毒性治疗后不良症状都有明显缓解。



故,联合治疗和多手段治疗表现明显治疗优势的同时,心脏毒性事件发生风险稍增加,这值得临床医生认真关注,但提高警惕加强对心脏毒性的监控和预防治疗前提使用仍然是安全的。临床上早期发现并预防心脏毒性会减少对表阿霉素联合用药综合治疗的限制显得尤为重要。

## 三. 心脏毒性的监测与预防

为了早期发现心脏损害,临床上常规可以通过心电图的监测,比较超声心动图左心射血分数(LVEF)基线水平的改变及室壁运动的变化等手段早期发现心功能的损害,但这些监测不论是在敏感性还是在特异性方面都差强人意。心内膜的活检术是诊断心脏毒性的金标准,然而有创性限制了其在临床的使用和诊断,所以研究发现有特异,敏感性的诊断表阿霉素心脏毒性的预测因子是当前工作的难题。近有实验证明CTnT等生化指标或在此领域的研究中有一定的前景。

为了预防减少阿霉素药物的心脏毒性,临床尝试了抗氧化剂治疗如辅酶Q10,VITE等,调整药物剂量,以及使用脂质体阿霉素等方法,但都没有观察到明显的心脏不良事件的减少。幸而,乙二胺四乙酸(EDTA)的衍生物右丙亚胺经过多项各循证医学试验证明在减少心脏不良事件中发挥重要作用的,成为2012年蒽环类药物心脏毒性防治指南推荐用药。

综上所述,表阿霉素联合多药化疗及综合多手段治疗实体肿瘤表现出良好的疗效,但需要谨慎监测,预防心脏毒性事件的产生,确保其使用的安全性。■