**维A酸**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:48:24

**【特别警示】**

1.急性早幼粒细胞白血病(APL)患者用药后可增加发生严重不良反应的风险，25%的APL患者用药后发生维A酸-急性早幼粒细胞白血病综合征(RA-APL综合征)，40%的患者用药后白细胞迅速增多。(FDA药品说明书-维A酸胶囊)

2.妊娠期妇女用药后可增加婴儿出现严重畸形的风险。(FDA药品说明书-维A酸胶囊)

**【药物名称】**

中文通用名称：维A酸

英文通用名称：Tretinoin

其他名称：艾力可、邦力迪维、德美克A、迪维、蕾婷A、丽英、罗复生、全反式维A酸、唯爱、维甲酸、维生素A酸、维生素甲酸、维特明、Aberet、Acticin、Airol、All-trans Retinoic Acid、Avita、Dermairol、Retin-A、Retinoic Acid、Retinova、Tretinoinum、Vesanoid、Vitamin A Acid、Vitinoin。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>其它抗肿瘤药

皮肤及皮下用药>>抗角化药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.用于寻常痤疮、扁平苔癣、白斑、毛发红糠疹、面部糠疹等，也可用于老年性、日光性或药物性皮肤萎缩、色素沉着等。

2.用于银屑病、鱼鳞病的辅助治疗，也可用于治疗多发性寻常疣及角化异常类的各种皮肤病。

3.口服本药用于治疗APL，并可作为维持治疗。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·皮肤病

1.外用  外用制剂：(1)寻常痤疮：一日1次，于睡前将药物轻涂于患处。(2)鱼鳞病、银屑病等：位于遮盖部位的患处，一日1-3次。(3)面部单纯糠疹：使用本药0.025%乳膏或软膏，一日2次。(4)扁平苔癣、毛发红糠疹、白斑等：使用本药0.1%乳膏或软膏，一日2次。

2.口服给药  口服制剂：一次10mg，一日2-3次。

·急性早幼粒细胞白血病

1.口服给药  口服制剂：一日45mg/m2(或40-80mg)，分2-4次服用，最大日剂量为120mg，疗程4-8周。根据治疗反应调整用量。达完全缓解后，还应给予标准化疗。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·寻常痤疮

1.外用  将本药乳膏(0.1%、0.05%、0.025%)、溶液(0.05%)、凝胶(0.025%、0.01%)、凝胶微球(0.1%、0.04%)于睡前涂擦于痤疮皮损区，一日1次。

·APL

1.口服给药  本药胶囊，推荐剂量一日45mg/m2，分2次均量服用，坚持治疗30-90日，至病情完全缓解。完全缓解后，应立即用蒽环霉素和阿糖胞苷进行巩固化疗。

·皮肤光老化

1.外用  (1)本药0.02%乳膏于睡前涂擦于患处，一日1次。(2)50岁及50岁以下患者，本药0.05%乳膏于睡前涂擦于患处，一日1次。

·色素沉着、皮肤粗糙

1.外用  50岁及50岁以下患者，本药0.05%乳膏于睡前涂擦于患处，一日1次。

·过度角化性皮肤疾病

1.外用  本药0.1%乳膏或(0.025%-0.1%)凝胶局部涂擦，可有效治疗角化性皮肤疾病，包括鱼鳞癣样红皮病、片层状鱼鳞病和寻常鱼鳞病。

·瘢痕瘤

1.外用  本药0.05%溶液，一日2次涂擦患处。

·黑色素瘤

1.外用  初步的研究资料表明，以0.05%本药溶液，一日1次涂擦于黑色素瘤部位，在治疗12周后可使患处部分或者完全消退。

·银屑病

1.口服给药  在甲氧沙林加长波紫外线化学疗法(PUVA)之前，给予本药一日1mg/kg(分为3-4次口服)连续治疗4日，可有效地清除银屑病病灶，且所需紫外线照射量较少。

·游走性舌炎

1.外用  局部涂擦0.1%本药，4-5日内可清除与游走性舌炎有关的病灶。

**儿童**

◆常规剂量

·寻常痤疮

1.外用  12岁及12岁以上儿童，将本药凝胶微球(0.1%、0.04%)于睡前涂擦于痤疮皮损区，一日1次。

·APL

1.口服给药  1岁及1岁以上儿童，同成人用法用量。推荐剂量为一日45mg/m2，分2次使用。对于出现顽固性头痛的患儿应考虑减量，连续治疗30-90日，至完全缓解为止。完全缓解后，应立即进行包括蒽环霉素和阿糖胞苷的巩固化疗。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

外用  因本药有引起严重刺激和脱屑的可能，治疗开始可采取隔日用药或每3日用药1次的治疗方案，并先采用刺激性小和浓度低的乳膏或凝胶，待可耐受后再改用效应强或浓度高的制剂；且开始应小面积使用，若无刺激现象可扩大面积使用，但不宜大面积使用本药，最大日剂量为20g。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.急性和亚急性皮炎、湿疹类皮肤病患者。

3.严重肝、肾功能损害者。

4.妊娠期妇女。

5.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.皮肤晒伤者。

2.儿童。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童使用本药乳膏的安全性和有效性尚未确立；1岁以下儿童使用本药口服制剂及12岁以下儿童使用本药凝胶微球的安全性和有效性尚未确立。故应慎用。

**老人**

50岁以上人群使用本药0.05%乳膏的安全性和有效性尚不明确。

**妊娠期妇女**

1.动物试验中，给予鼠本药(剂量相当于人类外用药剂量的1000倍和500倍)，分别产生了致畸性和胎毒性。因可被皮肤迅速代谢，本药外用时并不表现出致畸性，罕见有关胎儿缺陷的报道。因本药有致畸性，妊娠期妇女禁用。

2.育龄妇女至少在用药前1个月、治疗期间及治疗终止后1个月确保避孕，且应在用药前、停药后做妊娠试验。本药治疗应推迟直至确认妊娠检查结果为阴性。

3.美国食品药品管理局(FDA)对本药外用制剂的妊娠安全性分级为C级；对本药口服制剂的妊娠安全性分级为D级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，哺乳期妇女禁用本药。

**【不良反应】**

1.心血管系统  可见心律不齐。

2.代谢/内分泌系统  可见高血脂(多发生于治疗后2-3个月)、血胆固醇升高、三酰甘油升高、体重改变。

3.呼吸系统  可见咳嗽、呼吸困难、胸膜渗出、胸痛、鼻充血、喉头水肿、肺炎、肺水肿、哮喘等。

4.肌肉骨骼系统  可见骨增厚、关节痛、骨骼肌肉疼痛。

5.泌尿生殖系统  可引起胚胎发育畸形。

6.神经系统  可见头晕、头痛、颅内压升高、目眩、混淆、疲劳、嗜睡。

7.精神  可见忧郁、沮丧。

8.肝脏  可见肝功能受损、氨基转移酶升高。

9.胃肠道  常见唇炎、口干，可见恶心、呕吐、畏食、腹胀、腹痛、腹泻、便秘、消化性溃疡出血。

10.血液  可见败血症。部分患者可出现RA-APL综合征，表现为发热、呼吸困难、急性呼吸窘迫、体重增加、肺浸润、胸腔或心包积液、水肿和肝、肾及多器官衰竭；偶伴心肌收缩力受损、偶发性低血压和白细胞增多。部分患者因缺氧及多器官功能衰竭而导致死亡。RA-APL综合征一般出现在用药的第1个月，也有在首次使用时出现上述症状的报道，应特别谨慎。

11.皮肤  (1)常见皮肤干燥、皮疹、水肿等，可见脱发、红斑、瘙痒、多汗、蜂窝织炎、黏膜干燥、鳞片样脱皮、皮肤出血、皮肤黏膜干燥、甲沟炎、皮肤色素变化。(2)外用本药可能引起皮肤刺激症状，如干燥、刺痛、瘙痒、灼感、红斑、脱屑，可能使皮损更明显，但同时表明药物正在起作用，不是病情的加重。皮肤一般可适应及耐受，刺激现象可逐步消失。

12.眼  可见结膜炎、视觉障碍、干眼病。

13.耳  可见听力障碍。

14.过敏反应  可见光敏感。

15.其他  可见发热、虚弱、颤抖。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.皮质激素、抗生素：

结果：治疗严重皮肤病时，本药和以上药物合用可增强本药疗效。

2.西咪替丁、环孢素、地尔硫卓、维拉帕米、酮康唑：

结果：合用可增加本药的血药浓度，并可能导致维A酸中毒。

3.异维A酸、抗角化药(如间苯二酚、水杨酸、硫黄等)、其他治疗痤疮的药物：

结果：合用可加剧皮肤刺激或干燥。

处理：若为增加疗效而使用其他抗角化药及全身应用抗生素时，应与本药间隔使用。

4.光敏感药(如噻唑类、四环素类、氟喹诺酮类、酚噻嗪类、磺胺类药)：

结果：合用可增加光毒性。

处理：使用以上药物时，应停用本药。

5.四环素、维生素A：

结果：合用具有毒性相加作用。

机制：本药可影响肝细胞色素P450酶系统，从而导致血中药物水平改变。

处理：使用本药口服制剂时，应避免同时服用以上药物。

6.谷维素、维生素B1、维生素B6：

结果：合用可使本药头痛等不良反应减轻或消失。

7.戊巴比妥、苯巴比妥、利福平：

结果：合用可致本药的血药浓度下降。

**药物-酒精/尼古丁相互作用**

乙醇：

结果：与含乙醇的制剂合用，可加剧皮肤刺激或干燥。

**其他相互作用**

清洁剂(如肥皂、香波等)、收敛剂、脱毛剂、发蜡、电解质、具有强烈干燥作用的化妆品、含香料或石灰的产品、其他对皮肤有刺激性的产品：

结果：合用可加剧皮肤刺激或干燥。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.用于减轻面部细纹、色斑及粗糙时，使用本药0.02%乳膏不可超过52周，0.05%乳膏不可超过48周。

2.日光可加重本药对皮肤的刺激导致本药分解，动物试验显示维A酸可增强紫外线致癌能力，故本药最宜在晚间及睡前使用，治疗期间应避免日晒，或采用遮光措施(SPE至少为15)。对阳光极敏感者不应使用本药乳膏。

3.本药需与过氧苯甲酰合用时应早晚交替使用。

4.本药不用于中至重度的皮肤色素沉着患者。酒渣鼻患者不宜使用本药。

5.本药外用时应避免接触眼、口腔、鼻、黏膜部位及皮肤较薄的皱褶部位，并注意浓度不宜过高(0.3%以下较为适宜)，以免引起红斑、脱皮、灼热或微痛等局部刺激。若反应轻微，应坚持继续治疗；若反应严重，则应停药。

6.本药外用时应避免接触破损或晒伤皮肤，晒伤患者恢复后方可使用本药。

**不良反应的处理方法**

1.如出现药物过敏、化学刺激或全身不良反应，应停药。

2.外用本药时如刺激现象持续或加重，可间歇用药或暂停用药。

3.注意监测患者是否有RA-APL综合征的症状(如呼吸系统症状、白细胞计数等)，出现时应立即给予高剂量的激素(如地塞米松)治疗，激素治疗应至少持续3日，直至症状缓解。为缓解逐渐加重的缺氧，可使用呼吸机。多数患者在针对以上症状治疗时，无需停用本药。中度和重度的RA-APL综合征患者，应暂停用药。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.血象。

2.血脂。

3.肝功能。

**制剂注意事项**

苯甲酸酯：本药胶囊中含有苯甲酸酯类防腐剂，故对苯甲酸酯过敏者禁用本药胶囊。

**其他注意事项**

1.本药用于治疗痤疮时，起初数周原有症状可能暂时加剧，此时应继续治疗。有些患者的治疗效果在2-3周后出现，6周以上可达到最佳疗效，但也有患者需连续治疗至少3个月方有疗效。

2.天气过度变化，如风或冷，可加重使用本药的刺激作用。

3.本药凝胶制剂易燃，不应置于高温或明火处。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

与牙科治疗相关的主要不良反应：口腔干燥(停药后唾液流量可恢复正常)。

**精神状况信息**

对精神状态的影响：用药后常见头晕、焦虑、失眠、抑郁、意识错乱，可见激越、幻觉、认知障碍，罕见情绪改变。

**护理注意事项**

1.治疗期间需密切监测心脏、中枢神经系统及呼吸道状况，密切监测APL分化综合征表现(如监测血容量状况、肺活量、体温、呼吸)。

2.密切监测全血细胞分类计数、凝血功能、肝功能、三酰甘油和胆固醇水平。

**【药物过量】**

**过量的表现**

过多使用本药，可导致明显的红斑、脱皮或其他不适。

**【药理】**

**药效学**

本药系体内维生素A(维甲醇)的代谢中间产物，主要影响骨的生长和上皮代谢。本药通过调节表皮细胞的有丝分裂和更新，使病变皮肤的增生和分化恢复正常。它可促进毛囊上皮的更新、防止角质栓的堵塞、抑制角蛋白的合成，从而使角质层细胞粘合疏松、容易脱落，促使已有的粉刺消退，同时抑制新的粉刺形成。本药外用于慢性日光性皮肤损害时，可作用于黑色素细胞和真皮成纤维细胞，有助于改善因光损伤所致色素过度沉着，纠正或预防生理性老化、光幅射等对真皮结缔组织生化成分及形态结构引起的异常。

此外，本药可诱导APL细胞分化成熟，抑制APL细胞的增殖，使来源于白血病纯系细胞的原始早幼粒细胞初步成熟，正常的多细胞系的造血细胞使骨髓和外周血再生，从而使病情得到缓解。但本药治疗APL的确切机制尚不明确。

**药动学**

本药不同外用制剂的透皮吸收与皮肤健康状况有关，吸收范围为使用量的1%-31%。外用可有少量被皮肤吸收。约有外用量的5%随尿排出。

本药口服吸收良好，3小时后达血药峰浓度，口服1mg/kg后，血药峰浓度可达0.3-0.5μg/ml。口服吸收后，广泛与血浆蛋白结合，平均消除半衰期为0.7小时，单剂量口服40mg后7-12小时血药浓度达内源代谢水平。多次口服给药未见体内蓄积，但血药浓度有较明显下降，可能是由于细胞色素P450酶的诱导，导致了消除率的上升和生物利用度的降低。

本药吸收后与维生素A在体内的主要代谢产物和活性形式相同，主要在葡萄糖醛酸转移酶的催化下生成葡萄糖醛酸酯化物。60%经肾脏排泄，亦可随胆汁排出，代谢物半衰期较本药长。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  Ames试验和中国仓鼠V79细胞HGPRT试验无致突变性。本药可使人二倍体纤维母细胞中的姊妹染色体互换增加2倍，但在其他染色体畸变试验中(包括体外的人外周淋巴细胞试验和体内的小鼠骨髓微核试验)均未见对染色体的致畸变和非整倍体作用。

◆生殖毒性  (1)每日给予大鼠5mg/kg(以体表面积计约为人类剂量的2/3)，对生育力和生殖行为未见不良影响。(2)在6个月的犬毒性试验中，每日给予10mg/kg(以体表面积计约为人类剂量的4倍)，可见轻微的睾丸变性并伴有幼稚精子数增加。(3)本药对小鼠、大鼠、仓鼠、兔和短尾猴有致畸性和胚胎毒性。在所进行的动物试验中，均可引起胎仔重吸收增加和活胎数减少。(4)妊娠期妇女用药后可增加婴儿出现严重畸形的风险。

◆致癌性  尚未进行本药致癌性的长期研究。在短期致癌性的研究中，每日给予小鼠30mg/kg(以体表面积计约为人类剂量的2倍)，导致二乙基亚硝胺诱导的肝腺瘤和癌的发生率增加。

**【制剂与规格】**

维A酸片  (1)5mg。(2)10mg。(3)20mg。

维A酸胶囊  20mg。

维A酸乳膏  (1)0.025%(15g:3.75mg)。(2)0.025%(25g:6.25mg)。(3)0.025%(30g:7.5mg)。(4)0.05%(10g:5mg)。(5)0.05%(15g:7.5mg)。(6)0.05%(25g:12.5mg)。(7)0.1%(15g:15mg)。(8)0.1%(30g:30mg)。

维A酸软膏  (1)0.05%(10g:5mg)。(2)0.1%(10g:10mg)。

维A酸凝胶  (1)0.025%(10g:2.5mg)。(2)0.1%(10g:10mg)。

维A酸溶液(外用)  0.05%。

**【贮藏】**

片剂：遮光、密闭，阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

胶囊：遮光、密闭，阴凉干燥处保存。

乳膏：遮光、密闭，阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

软膏：遮光、密闭，室温保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。