**阿糖胞苷**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:46:45

**【特别警示】**

本药最主要的毒性为骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少和贫血)，稍轻的毒性为恶心、呕吐、腹泻和腹痛、口腔溃疡、肝功能异常。(FDA药品说明书-阿糖胞苷注射液)

**【药物名称】**

中文通用名称：阿糖胞苷

英文通用名称：Cytarabine

其他名称：阿糖胞嘧啶、爱力生、胞嘧啶阿拉伯糖苷、赛德萨、赛德威、雅玛山阿糖胞苷、Alexan、Arabitin、Aracytin、Cytarabinum、Cytarbel、Cytosar、Cytosar-U、Cytosine Arabinoside、Depocyt。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>影响核酸生物合成的药物

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.本药可单用或联用其他化疗药，用于白血病及恶性淋巴瘤：(1)成人及儿童急性淋巴细胞白血病、急性非淋巴细胞性白血病的诱导缓解、巩固及维持治疗。(2)慢性粒细胞白血病及红白血病的诱导缓解。(3)治疗慢性非淋巴细胞白血病的原始细胞危象。(4)鞘内预防和治疗中枢神经系统的白血病(如脑膜白血病)浸润。(5)成人中至重度恶性非霍奇金淋巴瘤，儿童非霍奇金淋巴瘤。

2.大剂量本药可用于以下疾病的治疗：(1)高危白血病，难治性和复发性白血病。(2)特殊原因[继发于曾经的化疗和(或)放疗的白血病，由白血病前期转化的白血病]造成的白血病。(3)60岁以下急性非淋巴细胞性白血病患者缓解期的巩固治疗。(4)慢性非淋巴细胞白血病的原始细胞危象。(5)其他药物耐药的急性淋巴细胞白血病。(6)其他药物耐药的非霍奇金淋巴瘤(包括急性非霍奇金淋巴瘤)及急性淋巴细胞白血病。

**其他临床应用参考**

1.用于眼部带状疱疹、单纯疱疹性结膜炎。

2.用于恶性脑膜炎。

3.用于霍奇金淋巴瘤。

4.用于急性早幼粒白血病的巩固治疗。

5.用于慢性淋巴细胞白血病。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·急性白血病诱导治疗

1.静脉注射  一次2mg/kg(1-3mg/kg)，一日1次，连用10-14日，如无明显不良反应，剂量可增大至一次4-6mg/kg。

2.静脉滴注  同“静脉注射”项。

·急性白血病维持治疗

1.皮下注射  完全缓解后改用维持治疗，一次1mg/kg，一日1-2次，连用7-10日。

·难治性或复发性急性白血病、急性白血病缓解后为延长其缓解期

1.静脉滴注  常用中、大剂量阿糖胞苷疗法，中剂量是指一次500-1000mg/m2，静脉滴注1-3小时，每12小时1次，2-6日为一个疗程；大剂量是指一次1000-3000mg/m2，用法同中剂量方案。由于本药的不良反应随剂量增大而加重，大剂量反而影响了疗效，故现多偏向用中剂量方案。

·脑膜白血病

1.鞘内注射  一次25-75mg，加地塞米松5mg，予生理盐水溶解后鞘内注射，一周1-2次，用至脑脊液检查正常。预防性用药则每4-8周1次。

·非霍奇金淋巴瘤

1.静脉滴注  多采用联合化疗方案，剂量根据联合给药方案而定。如在PROMACE-CYTABOM方案中，本药剂量为300mg/m2，在每个治疗周期的第8日给药。

·原始细胞增多的急性白血病、骨髓增生异常综合征、低增生性急性白血病、老年急性非淋巴细胞白血病等

1.皮下注射  采用小剂量本药，即一次10mg/m2，每12小时1次，14-21日为一疗程。如不缓解且患者情况允许，可于2-3周后重复一个疗程。

◆老年人剂量

由于老年人对化疗药物的耐受性差，用药需减量并根据治疗反应及时调整药量。

**儿童**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病和非淋巴细胞白血病的诱导缓解期和为此巩固期、慢性粒细胞白血病的急变期、恶性淋巴瘤

1.静脉滴注  一次1000-3000mg/m2，每12小时1次，静脉滴注2-3日。

2.静脉注射  一日75-200mg/m2，连用5-7日，可用至10日。

3.皮下注射  参见“静脉注射”项。

4.鞘内注射  一次25-30mg/m2。

·非霍奇金淋巴瘤

1.静脉滴注  按病期及组织学类型而定。一次150mg/m2，滴注1小时，每12小时1次，于治疗的第4-5日开始与其他细胞毒药物联用；一次75mg/m2，在31-34日、38-41日、45-48日和52-55日进行诱导治疗，并与其他细胞毒药物合用。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病的巩固治疗

1.静脉滴注  (1)有研究剂量使用如下：一次200mg/m2，持续滴注5日为一个疗程，连用3个疗程。再联合硫鸟嘌呤与甲氨蝶呤交替使用，一次150mg/m2，每12小时1次，6日为一个疗程，连用3个疗程。(2)在另一研究中，本药一次用量为300mg/m2。

·急性粒细胞白血病的诱导治疗

1.静脉滴注  (1)一日100mg/m2，持续静脉滴注，连用7日；或一次100mg/m2，每12小时1次，连用7日。(2)大剂量治疗：一次3000mg/m2，静脉滴注1-3小时，每12小时1次，连用2-6日。与其他批准的化疗药物联用。

·脑膜白血病的治疗和预防

1.鞘内注射  一次5-75mg/m2，通常剂量为30mg/m2，每4日1次，直至脑脊液正常后，再用药一次。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者应减量。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者应减量。

◆透析时剂量

血液透析和腹膜透析后无需追加剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病诱导治疗失败

1.静脉滴注  与替尼泊苷165mg/m2联用。本药一次300mg/m2，一周2次，连用8-9次。

·急性粒细胞白血病的诱导治疗

1.静脉滴注  同成人。

·脑膜白血病的治疗和预防

1.鞘内注射  同成人。

·非霍奇金淋巴瘤

1.静脉滴注  (1)诱导治疗：有研究用量为一次75mg/m2，治疗周期依治疗方案而定。(2)巩固治疗：有研究用量为一次100-150mg/m2，治疗周期依治疗方案而定。(3)维持治疗：有研究用量为150mg/m2，治疗周期依治疗方案而定。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者应减量。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全者应减量。

◆透析时剂量

血液透析和腹膜透析后无需追加剂量。

**【给药说明】**

**注射液的配制**

1.静脉滴注液应稀释至0.5mg/ml。

2.鞘内注射用药，稀释液中应不含防腐剂且不能用苯甲醇做稀释剂，配后立即应用。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.妊娠期妇女。

3.哺乳期妇女。

4.非肿瘤引起的白细胞和(或)血小板缺乏者。

**【慎用】**

1.白细胞及血小板计数显著降低者。

2.有胆道疾病者。

3.有痛风病史、尿酸盐肾结石病史者。

4.肝、肾功能不全者。

5.骨髓抑制者。

6.近期接受过细胞毒性药物或放疗者。

7.既往经L-门冬氨酰酶治疗的患者。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药参见“用法与用量”项。

**老人**

老年患者用药参见“用法与用量”项。

**妊娠期妇女**

1.本药有增加胎儿死亡及先天畸形的风险，有妊娠早期使用本药，引起新生儿四肢和耳朵缺陷的报道，故妊娠期妇女禁用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为D级。

**哺乳期妇女**

哺乳期妇女禁用本药。

**特殊疾病状态**

1.肝损害患者：此类患者用药发生中枢神经系统毒性的风险更大。

2.肾损害患者：此类患者用药发生中枢神经系统毒性的风险更大。

**【不良反应】**

1.心血管系统  有引起心肌损伤的报道。有引起急性心包炎和暂时性心律失常，急性粒细胞白血病患者出现大量心包积液、心脏填塞的个例报道。还可出现血管炎。

2.代谢/内分泌系统  接受本药大剂量治疗后，有损害血管升压素分泌的个案报道。还可出现低钾血症。

3.呼吸系统  大剂量用药可引起肺水肿、肺功能衰竭、呼吸困难。与其他肿瘤抑制药合用时，可引发弥散性间质性肺炎。还可出现急性呼吸窘迫综合征、肺毒性。

4.肌肉骨骼系统  使用大剂量本药治疗后，偶见肌肉、颈部关节和腿部关节疼痛。也有横纹肌溶解症的报道。

5.泌尿生殖系统  白血病、淋巴瘤患者治疗初期可发生高尿酸血症，严重者可发生尿酸性肾病。还可导致男性生殖功能异常。大剂量治疗时，有5%-20%的患者表现为血浆肌酸酐增加，与本药的因果关系尚未证实。如有大量细胞分解，应采取防止尿酸盐肾病的措施。还可出现膀胱炎、尿潴留、肾衰竭。

6.免疫系统  可出现过敏反应、免疫抑制。还有出现身体免疫功能减低的个案报道。

7.神经系统  可见头晕，少见严重嗜睡。大剂量用药可发生可逆或不可逆的小脑毒性。鞘内注射可引起头痛、下肢瘫痪等。有报道，少数患者出现小脑性发音障碍伴(或不伴)眼球水平震颤；大多数小脑及大脑的并发症可在几日到几周内完全恢复；若一日给予10mg/kg、总量达40mg/kg时，可发生全身性肌肉强直、言语混乱和较明显的震颤。有发生周围神经损害以及进行性退行性麻痹的报道。还可出现蛛网膜炎、无菌性脑膜炎、脑神经病变、共济失调、意识障碍、人格改变、昏迷、神经毒性、感觉异常、帕金森症、假性脑瘤。

8.肝脏  部分患者可出现轻度肝功能异常，罕见肝细胞坏死。个别患者可有血胆红素及氨基转移酶升高。大剂量给药可出现明显肝功能异常及黄疸，可引起肝脏中央静脉及肝小叶静脉闭塞，导致黄疸、肝肿大、腹水及肝性脑病。大剂量治疗时，有出现肝静脉栓塞(Budd-Chiari综合征)和胰腺炎的个案报道。

9.胃肠道  常见恶心、呕吐、食欲减退、腹泻。有时出现胃炎、口腔和胃肠道溃疡等。此外对胃肠道黏膜的伤害可使肠壁溃疡、气肿和感染，从而引发肠组织坏死和坏死性结肠炎。特别是大剂量治疗时能引起口腔和肛门发炎，从而导致严重腹泻及钾盐的流失。大剂量治疗会使肠组织损坏，偶尔会发生肠梗阻和腹膜炎。还可出现腹痛、呕血、黑便、消化道出血、腮腺炎、假膜性肠炎。

10.血液  最主要的不良反应是骨髓抑制，依照用药剂量的大小引起血象改变(红、白细胞及血小板减少)。使用常规剂量，白细胞在用药第12日达最低点。大剂量治疗会引发明显的骨髓损害。有出现败血症、血栓性静脉炎和出血的个案报道。还可出现全血细胞减少。

11.皮肤  常规剂量可见不规则斑点、结节状皮疹、大面积的红皮病或红斑、脱发。大剂量用药后，有75%以上患者全身出现炎性红斑，有时出现水疱和脱皮。也可出现掌心和脚心的灼烧疼痛。还可出现中毒性表皮坏死松解症以及过敏性紫癜的个案报道。

12.眼  使用大剂量治疗时依剂量的大小，有20%-30%的患者出现结膜炎、角膜炎、畏光、眼痛、大量流泪和视觉障碍，严重患者可见结膜出血，角膜溃疡也有发生。经常洗涤眼睛或使用含皮质激素滴眼药，可阻止或缓解这类症状。用于眼科时，本药的细胞毒性较大，最初可造成角膜上皮下的点状混浊，逐渐发展为点状着色，甚至形成角膜溃疡，因而限制了本药在眼科的广泛使用。

13.过敏反应  较少出现急性变异反应，如荨麻疹和过敏(急性过敏反应伴血压下降和呼吸困难)。

14.其他  接受大剂量治疗的患者有20%-50%出现发热。还可出现阿糖胞苷综合征，特点：发热、肌肉痛、骨痛、有时胸痛、结节状风疹斑、结膜炎和身体不适。于用药6-12小时后出现。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.四氢尿苷、胞苷可抑制脱氨酶：

结果：合用对本药有增效作用。

机制：以上药物可延长本药血浆半衰期，提高血药浓度。

2.柔红霉素、多柔比星、环磷酰胺及亚硝脲类药物：

结果：合用时以上药物对本药有增效作用。

3.其他骨髓抑制药：

结果：合用时血液学毒性的发生率和严重程度均会加强。

4.氟胞嘧啶：

结果：合用可降低氟胞嘧啶的疗效。

处理：合用时应监测氟胞嘧啶疗效下降的反应。

5.地高辛：

结果：患者接受含环磷酰胺、肠出血及和强的松的化疗方案，联合β-醋地高辛治疗，地高辛稳态血浆浓度和肾葡萄糖分泌发生可逆性低下降。

处理：接受类似联合化疗方案治疗的患者需密切监测地高辛的浓度。因洋地黄毒苷的稳态年度似不变，可考虑用洋地黄毒苷替代地高辛的使用。

6.活疫苗(如轮状病毒疫苗、4型腺病毒疫苗、7型腺病毒疫苗、芽孢杆菌卡介苗、流感病毒疫苗、麻疹病毒疫苗、腮腺炎病毒疫苗、风疹病毒疫苗、天花疫苗、伤寒疫苗、水痘病毒疫苗、黄热病疫苗)：

结果：用药时接种以上疫苗将增加活疫苗感染的风险。

处理：接受免疫抑制化疗的患者不能接种活疫苗。缓解期白血病患者，至少要停止化疗3个月，才允许接种活疫苗。

7.庆大霉素：

结果：在体本药和庆大霉素药物相互作用的研究中，K.肺炎菌株对庆大霉素敏感性的拮抗作用与本药相关。

处理：在使用庆大霉素治疗K.肺炎菌感染时，应用本药的患者如不迅速出现治疗作用可能需重新调整抗菌治疗方案。

**【注意事项】**

**用药警示**

对应用高剂量本药治疗的患者应观察神经毒性，因为剂量方案的改变需要尽量避免不可逆的神经病变。

**不良反应的处理方法**

1.如出现各种严重不良反应时，应立即停药，并立即采取各种有效措施治疗。部分患者给予肾上腺皮质激素，可能减轻中剂量或大剂量本药引起的不良反应。

2.快速静脉注射引起的恶心、呕吐反应虽较严重，但对骨髓的抑制较轻，患者一般能耐受。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.用药期间应定期检查血细胞和血小板计数以及肝肾功能。

2.接受本药治疗的患者，由于肿瘤细胞迅速崩解可继发高尿酸血症，应监测血清尿酸浓度。

3.患者在诱导治疗时，应监测患者对药物的耐受性，确保患者免遭药物的毒性损害。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**制剂注意事项**

苯甲醇：本药部分剂型含有苯甲醇，此类药品不得用于大剂量鞘内注射。

**其他注意事项**

1.配制好的注射液可在冰箱中保存7日，室温下仅能保存24小时。

2.使用本药时，应适当增加患者的液体摄入量，使尿液保持碱性，必要时可合用别嘌醇，以防止血尿酸增高及尿酸性肾病。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科相关的主要不良反应：黏膜炎。

2.化疗可引起明显的骨髓抑制(包括血小板减少和凝血功能改变)，牙科操作时应注意其对出血和止血的影响。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：本药可能引起镇静和意识错乱。

2.对精神障碍治疗的影响：本药可引起骨髓抑制，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.眼科使用本药前可预先使用糖皮质激素，可使眼部疼痛和结膜炎症状减轻。

2.治疗(特别是使用大剂量时)过程中应严密观察患者有无胃肠道和肺部不良反应、中枢神经系统毒性以及心肌病。

3.实验室检查：监测肝功能、全血细胞计数、血肌酸酐、血尿素氮、血尿酸。

**【药物过量】**

**过量的表现**

过量时的表现有严重的骨髓抑制、消化道毒性和呕吐。

**过量的处理**

无解毒药，应停止本药治疗，并采用支持治疗。

**【药理】**

**药效学**

本药为嘧啶类抗代谢性抗肿瘤药，具有细胞周期特异性，对S期细胞最为敏感，通过抑制细胞DNA的合成而干扰细胞的增殖。本药进入人体后经激酶磷酸化后转变为阿糖胞苷三磷酸及阿糖胞苷二磷酸，前者能强有力地抑制DNA聚合酶的合成，后者能抑制二磷酸胞苷转变为二磷酸脱氧胞苷，从而抑制细胞DNA的合成及聚合。对RNA及蛋白质合成的抑制作用则十分轻微。此外，本药对单纯疱疹病毒、牛痘病毒的繁殖亦有抑制作用。

**药动学**

本药口服吸收量少，又极易在胃肠道黏膜及肝脏的胞嘧啶脱氨酶作用下脱氨而失去活性，故不宜口服。可经静脉、皮下、肌内或鞘内注射而吸收。静脉注射后能广泛分布于体液、组织及细胞内。静脉滴注后约有中等量的药物透入血-脑脊液屏障，脑脊液中药物浓度约为血药浓度的40%。本药在肝、肾等组织内代谢，被胞嘧啶脱氨酶迅速脱氨而形成无活性的尿嘧啶阿拉伯糖苷，在脑脊液内，由于该脱氨酶含量较低，故其脱氨作用较缓慢。静脉给药时，半衰期α相为10-15分钟，β相为2-2.5小时；鞘内给药时，半衰期可延至11小时。在24小时内，所给药物中，约10%以药物原形、90%以尿嘧啶阿糖胞苷形式经肾脏排泄。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  有本药导致广泛性染色体损害的报道，包括拟染色体断裂和啮齿类动物细胞恶性转化。

◆生殖毒性  本药能导致仓鼠新生幼仔小脑发育异常，对大鼠胎仔有致畸性。

**【制剂与规格】**

阿糖胞苷注射液  (1)1ml:100mg。(2)5ml:100mg。(3)10ml:500mg。(4)10ml:1g。(5)20ml:1g。

注射用阿糖胞苷  (1)100mg。(2)500mg。

注射用盐酸阿糖胞苷  (1)50mg。(2)100mg。(3)300mg。

**【贮藏】**

注射液：室温25℃下干燥处保存。

粉针剂：遮光、密封，冷处保存。

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

专题 92802 版本 1.0