**依托泊苷**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:47:31

**【特别警示】**

使用本药可能发生严重骨髓抑制，进而引发感染或出血。(FDA药品说明书-注射用磷酸依托泊苷)

**【药物名称】**

中文通用名称：依托泊苷

英文通用名称：Etoposide

其他名称：表鬼臼毒吡喃葡萄糖苷、泊瑞、泛必治、鬼臼乙叉苷、拉司太特、威克、依托扑沙、足叶草乙苷、足叶乙甙表鬼臼毒甙、足叶乙苷、EPEG、Epipodophyllotoxin、Etopol、Etoposidum、Lastet、Vepeside。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>影响DNA结构与功能的药物>>拓扑异构酶抑制药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.用于治疗小细胞肺癌、恶性淋巴瘤、生殖细胞恶性肿瘤、白血病。

2.对神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、胃癌和食管癌等有一定疗效。

**其他临床应用参考**

1.用于治疗尤因肉瘤。

2.对卡波西(Kaposi's)肉瘤有一定疗效。

3.用于骨髓移植。

4.用于子宫内膜癌。

5.用于肝细胞癌。

6.用于恶性颅内肿瘤。

7.用于胸腺恶性肿瘤。

8.用于多发性骨髓瘤。

9.用于骨髓增生异常综合征。

10.用于骨肉瘤。

11.用于原发性皮肤T细胞淋巴瘤。

12.用于视网膜母细胞瘤。

13.用于复发或转移性乳腺癌。

14.用于梅克尔(Merkel)细胞癌。

15.用于前列腺癌。

16.用于转移性软组织肉瘤。

17.用于原发灶不明的腺癌。

18.用于肾母细胞瘤(Wilms'瘤)。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·实体瘤

1.口服给药  (1)单药治疗：一日60-100mg/m2，连用10日，每3-4周为一疗程。(2)与其他药物联用：一日50mg/m2，连用3或5日。

2.静脉滴注  一日60-100mg/m2，连用3-5日，每3-4周一疗程。

·白血病

1.口服给药  同“实体瘤”的“口服给药”项。

2.静脉滴注  一日60-100mg/m2，连用5日，根据血象情况，间隔一定时间重复给药。

**儿童**

◆常规剂量

·一般用法

1.静脉滴注  一日100-150mg/m2，连用3-4日。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·小细胞肺癌

1.口服给药  口服给药剂量为静脉给药剂量的2倍。

2.静脉给药  一日35mg/m2，连用4日，随后增加剂量至一日50mg/m2，连用5日。与其他化疗药物合用，每3-4周重复用药。

·睾丸癌

1.静脉给药  一日50-100mg/m2，连用5日；或一日100mg/m2，在第1、3、5日给药。

·非小细胞肺癌

1.口服给药  一日100-200mg/m2，连用5日。

2.静脉给药  一日50-100mg/m2，连用5日。

·骨髓移植

1.静脉给药  一次2000mg/m2，静脉滴注24小时。随后给予非格司亭。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全时应适当调整剂量：肾小球滤过率(GFR)为10-50ml/min时，使用正常剂量的75%；GFR为10ml/min或更低的患者，使用正常剂量的50%。给药间隔时间均可不变。

◆肝功能不全时剂量

严重肝功能不全时，应调整剂量。对于胆红素低于15mg/L和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)低于60U的患者，推荐使用常规剂量；胆红素为15-30mg/L或AST为60-80U的患者，建议使用常规剂量的50%；胆红素高于30mg/L或AST高于180U的患者，不得使用本药。

◆老年人剂量

老年人(尤其是伴有肝功能不全者)使用本药时应减量。

**儿童**

◆常规剂量

·白血病

1.静脉给药  一日100mg/m2，连用5日(与异环磷酰胺联用)，可用于难治性儿童急性白血病。

◆肾功能不全时剂量

参见成人“肾功能不全时剂量”项。

◆肝功能不全时剂量

参见成人“肝功能不全时剂量”项。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

静脉给药  (1)本药疗效高低受给药方案影响，不宜静脉推注，也不宜腔内给药(胸腔、腹腔或鞘内给药)。(2)静脉用药时注意不要漏出血管外。静脉滴注时速度不能过快，一次滴注时间不宜少于30分钟。

**注射液的配制**

本药注射剂应使用生理盐水、无菌注射用水、苯甲醇抑菌注射液或苯甲醇抑菌注射用氯化钠液稀释后立即使用，稀释后本药浓度不超过25mg/dl(溶液浓度越低，稳定性越大)。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.白细胞和血小板明显低下者。

3.心、肝、肾功能严重不全者。

4.妊娠期妇女。

5.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.肝功能不全者。

2.肾功能不全者。

3.低蛋白血症患者。

4.老年患者。

(以上均选自国外资料)

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药参见“用法与用量”项。

**老人**

老年患者更易发生骨髓抑制和胃肠道不良反应，故应慎用。

**妊娠期妇女**

1.动物试验表明本药有致畸性，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**

本药可随乳汁排泄，哺乳期妇女禁用。

**特殊疾病状态**

血清蛋白低下的患者：此类患者使用本药时更易发生毒性反应，故应慎用。

**【不良反应】**

1.心血管系统  可出现心悸、心电图改变、低血压等。还可出现毛细血管渗漏综合征、心绞痛、心肌梗死、心肌缺血、血栓性静脉炎、充血性心力衰竭。

2.呼吸系统  可出现间质性肺炎。还可出现呼吸暂停、呼吸困难、支气管痉挛等。

3.肌肉骨骼系统  可有肌张力障碍。

4.泌尿生殖系统  有时出现血尿素氮升高。

5.神经系统  可出现头晕。偶有四肢麻木、头痛等。还可出现脑水肿(由于毛细血管渗漏综合征)、周围神经病变。

6.肝脏  可出现AST、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、胆红素等升高。还可出现高氨血症、肝细胞损害、肝坏死。

7.胃肠道  可有食欲减退、恶心、呕吐、口炎、腹痛、便秘等。还可出现畏食、黏膜炎、结肠炎、肠梗阻。

8.血液  本药骨髓抑制反应较明显，包括贫血、白细胞及血小板减少，多发生于用药后7-14日，停药20日左右可恢复正常。严重的中性粒细胞减少是本药剂量限制性毒性。还有导致白血病的报道。

9.皮肤  常见脱发。还可出现紫外线回忆(在以前暴露于紫外线的部位于化疗后出现晒伤样反应)、史-约综合征(Stevens-Johnson综合征)、手-足综合征、剥脱性皮炎、指趾甲病(指趾甲松脱)等。

10.过敏反应  静脉滴注速度过快(一次给药时间低于30分钟)，可出现皮疹、寒战、发热、支气管痉挛、呼吸困难、心动过速、低血压等过敏反应。

11.其他  可出现倦怠、疲劳、感染或出血。药液外渗还可出现局部软组织毒性，可能导致肿胀、疼痛、蜂窝组织炎、坏死(包括皮肤坏死)。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.阿糖胞苷、环磷酰胺、卡莫司汀：

结果：本药与以上药物合用有协同作用。

2.其他抗肿瘤药物：

结果：合用可能加重骨髓抑制作用。

处理：合用时应谨慎。

3.环孢素：

结果：当环孢素的血药浓度大于2μg/ml时，可使本药的分布容积增加、清除率降低，从而使本药毒性增加。

4.Valspodar：

结果：Valspodar可导致本药清除率明显降低40%-60%。

处理：合用时应减少本药用量的66%。

5.他莫昔芬：

结果：合用可增加本药的毒性。

6.可与血浆蛋白结合的药物：

结果：此类药物可影响本药的排泄。

机制：本药血浆蛋白结合率高。

7.活疫苗：

结果：使用本药时，将增加活疫苗所致感染的风险。

处理：禁止同时接种减毒疫苗。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.在拿取及制备本药溶液时，须谨慎，操作时应戴手套。如果皮肤或黏膜接触本药，应立即用肥皂彻底刷洗皮肤，用水彻底冲洗黏膜。

2.本药磷酸盐与磷酸化酶抑制药(如盐酸左旋咪唑)合用时应谨慎。

**不良反应的处理方法**

1.当血小板计数低于50×109/L，或中性粒细胞绝对计数低于0.5×109/L时，必须停用本药。

2.对过敏反应主要采取对症治疗：立即停止输注，必要时给予升压药、糖皮质激素、抗组胺药或血容量扩充剂。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

用药期间应定期检查血常规及肝、肾功能。

**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**

1.苯甲醇：本药注射剂可能含有苯甲醇，可引起新生儿喘息综合征，同时也可能引起静脉给药过程中的过敏反应。

2.聚山梨酯：本药注射剂含有聚山梨酯，早产儿不得使用。聚山梨酯也可引起静脉给药过程中的过敏反应。

**其他注意事项**

本药磷酸盐溶解后，在玻璃或塑料容器内，20-25℃的室温下或2-8℃的冷藏条件下均可保存24小时。本药溶液冷藏后取至室温下应立即使用。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：黏膜炎(尤其是在高剂量时)和口腔炎。

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。

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

**护理注意事项**

1.用药过程中应严密观察患者有无过敏反应(发冷、发热、心动过速、支气管痉挛、呼吸困难、低血压)。

2.实验室检查：监测全血细胞计数、肝功能(胆红素、ALT、AST)、白蛋白、肾功能。

**【药理】**

**药效学**

本药为鬼臼脂的半合成衍生物，为细胞周期特异性抗肿瘤药。可作用于DNA拓扑异构酶Ⅱ(topoⅡ)，形成“药物-酶-DNA”复合物，阻碍topoⅡ对DNA的修复，导致DNA复制受阻，从而抑制肿瘤细胞的增殖。本药主要作用于S期、G2期细胞，使细胞阻滞于G2期。实验发现，该复合物可随药物的清除而逆转，topoⅡ游离，使损伤的DNA得到修复，抗瘤作用降低，故延长给药时间，可能提高抗肿瘤活性。

**药动学**

本药口服后生物利用度平均为48%(25%-74%)。血浆蛋白结合率为97%，脑脊液中药物浓度(给药2-20小时后)为血药浓度的1%-10%。给药总量的44%-60%由肾排泄(其中67%以原形排泄)，由胆道随粪便排泄仅占16%。半衰期平均为7小时(3-12小时)。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  在体外Ames试验中，本药无致突变作用；但本药在体内具有潜在致突变性。

◆生殖毒性  大鼠经口给予本药一日86.0mg/kg(按体表面积计算，约为人类最大推荐剂量的10倍)或以上，共给药5日，以及大鼠静脉注射本药一日5.11mg/kg(按体表面积计算，约为人类最大推荐剂量的1/2)，共给药30日，均出现不可逆的睾丸萎缩。

◆致癌性  本药对人类有潜在的致癌性。有单用本药或与其他抗肿瘤药物联用后，发生急性白血病(伴或不伴前期症状)的报道。

**【制剂与规格】**

依托泊苷软胶囊  (1)25mg。(2)50mg。

依托泊苷注射液  (1)2ml:40mg。(2)5ml:100mg。

注射用磷酸依托泊苷  100mg(以依托泊苷计)。

**【贮藏】**

软胶囊：遮光，密闭(10-30℃)保存。

注射液：遮光，密闭保存。

粉针剂：2-8℃遮光保存。

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

专题 92839 版本 1.0