**枸橼酸他莫昔芬**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:46:43

**【特别警示】**

本药可导致患原位管癌和高危乳腺癌的妇女出现严重或致命性的子宫恶性肿瘤、脑卒中及肺栓塞，此类患者用药时需权衡利弊。(FDA药品说明书-枸橼酸他莫昔芬片)

**【药物名称】**

中文通用名称：枸橼酸他莫昔芬

英文通用名称：Tamoxifen Citrate

其他名称：德孚伶、枸橼酸三苯氧胺、柠檬酸三苯氧胺、诺瓦得士、特茉芬、昔芬、Noltam、Nolvadex、Tamaxin、Tamofen、Xifen。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>调节体内激素平衡的药物

女性生殖系统用药>>雌激素类及抗雌激素类药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.用于治疗复发转移乳腺癌。

2.用作乳腺癌手术后的辅助治疗，以预防复发。

**其他临床应用参考**

1.用于治疗卵巢癌、子宫内膜癌及子宫内膜异位症等。

2.用于乳房疼痛、男子乳腺发育、子宫肉瘤及硬纤维瘤。

3.用于降低乳腺Paget's病(伴导管内原位癌或不伴相关肿瘤)风险。

4.用于诱导排卵。

5.用于继发于多发性骨纤维营养不良综合征的女性性早熟。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·乳腺癌

1.口服给药  一次10mg，一日2次；或一日20mg，一日2次。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·转移性乳腺癌

1.口服给药  一日20-40mg。

·乳腺癌的辅助治疗、乳腺导管内原位癌术后和放疗后应用，降低浸润性乳腺癌风险

1.口服给药  一日20-40mg，连用5年。

·预防高风险乳腺癌

1.口服给药  一次20mg，一日1次，连用5年。

·绝经后妇女激素受体阳性时的乳腺癌新辅助疗法

1.口服给药  临床试验中用法为：一次20mg，一日1次，于手术前连用3-4个月。国际专家小组建议使用3-6个月。

·子宫内膜癌

1.口服给药  一次20mg，一日2次。

◆肾功能不全时剂量

轻至中度肾功能不全者无需调整剂量。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者(国外资料)。

2.有眼底疾病者。

3.有深部静脉血栓史、肺栓塞史者(国外资料)。

4.妊娠期妇女。

5.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.肝功能异常者。

2.白细胞、血小板减少者(国外资料)。

**【特殊人群】**

**儿童**

用于2-10岁女童继发于多发性骨纤维营养不良综合征的性早熟的安全性和有效性尚未建立。

**老人**

老年患者用药与较年轻患者用药的耐药性无显著差别。

**妊娠期妇女**

1.本药对胎儿有影响，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**

尚不明确本药是否随乳汁排泄，哺乳期妇女禁用。

**【不良反应】**

1.心血管系统  罕见血栓形成。个别患者出现心肌梗死。

2.代谢/内分泌系统  较多见潮热、体重增加。国外报道，可引起血脂改变，骨转移患者可出现高钙血症。

3.呼吸系统  罕见肺栓塞。

4.泌尿生殖系统  少见月经失调、闭经、外阴瘙痒、阴道出血、子宫内膜增生、内膜息肉和内膜癌。少数绝经前妇女可出现卵巢囊肿。国外报道，有患者用药后引起性功能减退、肾病综合征。

5.神经系统  罕见头痛、记忆减退、眩晕、晕厥、小脑功能障碍、错觉、嗜睡。

6.精神  罕见精神错乱、抑郁。

7.肝脏  偶见肝功能异常。还有个别患者可发生胆汁淤积及脂肪肝等的报道。

8.胃肠道  少见食欲缺乏、恶心、呕吐、腹泻。

9.血液  偶见白细胞减少、血小板减少。还有出现贫血的报道。

10.皮肤  少见面部潮红、皮疹、脱发、皮肤干燥。国外有发生紫癜性脉管炎的个案报道。

11.眼  长时间(17个月以上)大剂量(每日240-320mg)使用本药可出现视网膜病变和角膜混浊。还可出现视敏度降低。

12.其他  罕见无力。治疗初期，可出现骨和肿瘤疼痛一过性加剧，继续治疗时可逐渐减轻。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤、长春新碱、多柔比星：

结果：合用可提高疗效。

2.甲磺酸溴隐亭：

结果：本药可以提高甲磺酸溴隐亭的多巴胺能作用。

3.阿曲库铵：

结果：有资料显示，本药可延长阿曲库铵的神经肌肉阻滞作用。

4.抗凝血药(如华法林、香豆素类抗凝药)：

结果：本药可增强抗凝药作用。

处理：合用时密切监测。

5.丝裂霉素：

结果：合用可使发生溶血性血尿综合征的风险增加。

6.雷藤内酯：

结果：合用可导致小鼠肿瘤生长加快。

处理：合用时应谨慎。

7.别嘌醇：

结果：合用可加重本药肝毒性。

8.其他细胞毒性药物：

结果：合用可增加发生血栓栓塞的风险。

9.他克莫司：

结果：体外试验研究结果显示，本药可能抑制他克莫司的代谢。

10.抗酸药、西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁：

结果：以上药物可改变胃内pH值，使本药肠溶片提前分解，对胃产生刺激作用。

处理：合用时与上述药物应间隔1-2小时。

11.雌激素：

结果：雌激素可影响本药治疗效果。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.由于本药可促进排卵，有导致怀孕的可能，故患有乳腺癌的未绝经妇女不宜使用本药。若绝经前必须使用本药，应同时服用抗促性腺激素药物。

2.治疗期间及停药后2个月，患者应严格避孕，但不得使用雌激素类药物进行避孕。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

治疗期间应定期检查血常规，如有骨转移应定期监测血钙浓度；大剂量长期服用者应定期做眼科检查。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

尽管许多化疗药物可能会引起明显的骨髓抑制，但本药不常引起骨髓抑制，牙科操作时无需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：用药后可能引起头晕、嗜睡或意识模糊。

2.对精神障碍治疗的影响：本药可能会引起白细胞减少，与氯氮平或卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.监测患者有无血栓栓塞、面部潮红、水肿、阴道出血或排泄物、便秘、皮疹、心境改变等不良反应。

2.长期用药的患者应定期检查视觉功能，并每年行妇科检查和乳腺X线检查。

3.实验室检查：监测全血细胞计数、血清钙、肝功能；三酰甘油和胆固醇(先前存在高脂血症者)；国际标准化比值(INR)和凝血酶原时间(PT)。

**【药物过量】**

**过量的表现**

动物实验显示，药物极度过量时(100-200倍于常规剂量)可产生雌激素样作用。

**过量的处理**

尚无特殊的解毒药，过量时可予对症治疗。

**【药理】**

**药效学**

本药为化学合成的非甾体抗雌激素类抗癌药。其结构与雌激素相似，存在Z型和E型两个异构体(本药为Z型异构体)，两者物理化学性质各异，生理活性也不同，E型具有弱雌激素活性，Z型则具有抗雌激素作用。如果乳腺癌细胞内有雌激素受体(ER)，当雌激素进入肿瘤细胞内并与其结合，促使肿瘤细胞的DNA和mRNA的合成，从而可刺激肿瘤细胞生长。当本药进入细胞内并与ER竞争结合，形成受体复合物，抑制雌激素的作用发挥，从而可抑制乳腺癌细胞的增殖。

本药治疗晚期乳腺癌有效，国外将本药列为绝经期妇女晚期乳腺癌姑息疗法的第一线药物，其疗效略优于其他同类激素，而不良反应明显较低。此外，雌激素受体或孕激素受体阳性患者较易出现疗效，接受过化疗者不影响其疗效。

**药动学**

口服本药20mg后，4-7小时达血清峰浓度0.14μg/ml。给药4日或更长时间后，由于肠肝循环，血药浓度可出现第2次高峰。大部分以结合物形式由粪便排出(约占4/5)，少量从尿液排出(约1/5)。半衰期α相为7-14小时，β相大于7日。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  一系列体内、外致突变试验未发现本药有致突变性，但某些体外试验和啮齿类动物体内遗传毒性试验中本药表现出了遗传毒性。

◆生殖毒性  在大鼠、家兔、猴的生殖毒理学研究中，本药未表现出致畸性。

◆致癌性  据报道，在长期实验中，接受本药的小鼠出现性腺肿瘤、大鼠出现肝肿瘤，但其临床意义尚未确定。

**【制剂与规格】**

枸橼酸他莫昔芬片  (1)10mg(他莫昔芬)。(2)20mg(他莫昔芬)。

枸橼酸他莫昔芬口服溶液  10ml:20mg(他莫昔芬)。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密封保存。

口服溶液：遮光，密封保存。

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

专题 92857 版本 1.0