**多柔比星**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:48:54

**【特别警示】**

1.本药不得肌内注射或皮下注射，静脉注射时若外渗可致严重的局部组织坏死。(FDA药品说明书-注射用盐酸多柔比星)

2.用药期间或停药后数日至数年可出现心肌毒性，严重时表现为致命的充血性心力衰竭。(FDA药品说明书-注射用盐酸多柔比星)

3.用蒽环类药物治疗的乳腺癌患者可继发急性髓细胞性白血病或骨髓增生异常综合征。(FDA药品说明书-注射用盐酸多柔比星)

4.肝功能受损者应减少剂量。(FDA药品说明书-注射用盐酸多柔比星)

5.本药可导致严重的骨髓抑制。(FDA药品说明书-注射用盐酸多柔比星)

**【药物名称】**

中文通用名称：多柔比星

英文通用名称：Doxorubicin

其他名称：14-羟基柔红霉素、14-羟基正定霉素、14-羟柔红霉素、14-羟正定霉素、阿得里亚霉素、阿霉素、多索柔比星、羟基红比霉素、羟基柔红霉素、威力阿霉素、亚德理亚霉素、亚法里亚霉素、14-Hydroxydaunomycin、Adriacin、Adriblastin、Adriblastina、Doxorubicinum、Rubex。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>干扰转录过程和阻止RNA合成的药物

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

用于治疗急性白血病(淋巴细胞性和髓细胞性)、恶性淋巴瘤、乳腺癌、肺癌(小细胞和非小细胞肺癌)、卵巢癌、骨及软组织肉瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、头颈部鳞癌、睾丸癌、胃癌、肝癌等。

**其他临床应用参考**

1.用于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关的晚期卡波西肉瘤、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、晚期尤因肉瘤。(FDA批准适应症)

2.用于子宫内膜癌、子宫肉瘤、晚期胸腺恶性肿瘤。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·急性白血病(淋巴细胞性和髓细胞性)、恶性淋巴瘤、乳腺癌、肺癌(小细胞和非小细胞肺癌)、卵巢癌、骨及软组织肉瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、头颈部鳞癌、睾丸癌、胃癌、肝癌等

1.静脉滴注  (1)单药治疗：一次50-60mg/m2，每3-4周1次；或一日20mg/m2，连用3日，停用2-3周后重复。(2)联合用药：一次40mg/m2，每3周1次。或一次25mg/m2，每周1次，连用2周，每3周重复1次。总剂量不宜超过400mg/m2。

2.静脉冲入  同“静脉滴注”项。

3.动脉注射  同“静脉滴注”项。

◆肝功能不全时剂量

有肝功能不全者，用药剂量应酌减。血清胆红素为1.2-3mg/dl时，使用常规剂量的50%；血胆红素为大于3mg/dl，使用常规剂量的25%。

**儿童**

◆常规剂量

·急性白血病(淋巴细胞性和髓细胞性)、恶性淋巴瘤、乳腺癌、支气管肺癌(未分化小细胞型)、卵巢癌、骨及软组织肉瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、头颈部鳞癌、睾丸癌、胃癌、肝癌等

1.静脉注射  一日20-25mg/m2，连用3日。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关的晚期卡波西肉瘤、晚期乳腺癌、晚期肿瘤、晚期胃癌、慢性淋巴细胞白血病、晚期尤因肉瘤、晚期霍奇金淋巴瘤、晚期甲状腺癌、晚期肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、晚期非霍奇金淋巴瘤、晚期非小细胞肺癌、晚期骨肉瘤、晚期卵巢癌、晚期小细胞肺癌、晚期膀胱移行细胞癌

1.静脉给药  (1)单药治疗：一次60-75mg/m2，每21日1次。(2)与其他化疗药物合用：一次40-60mg/m2，每21-28日1次。

·乳腺癌腋淋巴结阳性者

1.静脉给药  一次60mg/m2，联合应用环磷酰胺一次600mg/m2，每21日1次，用药4个疗程。

·晚期软组织肉瘤

1.静脉给药  (1)单药治疗：一次60-75mg/m2，每21日1次。(2)与其他化疗药物合用：一次40-60mg/m2，每21-28日1次。(3)AD方案：本药60mg/m2，联合达卡巴嗪1g/m2，混合或分开持续静脉滴注4日，若耐受可每21日用药1次。(4)MAID方案：本药60mg/m2，联合达卡巴嗪1g/m2，混合或分开持续静脉滴注4日；异环磷酰胺6g/m2，美司钠10g/m2，混合或分开持续静脉滴注3日(异环磷酰胺)和4日(美司钠)，若耐受可每21日用药1次。或本药60mg/m2，联合达卡巴嗪900mg/m2，经中心静脉混合持续静脉滴注3日；异环磷酰胺7.5g/m2，美司钠10g/m2，通过外周静脉血管混合或分开持续静脉滴注3日(异环磷酰胺)和4日(美司钠)，若耐受可每21日用药1次。

·多发性骨髓瘤

1.静脉给药  第1-4日持续静脉滴注本药一日9mg/m2，并联合持续静脉滴注长春新碱一日0.4mg。并于每疗程的第1-4、9-12、17-20日的早晨口服地塞米松40mg。

·子宫内膜癌

1.静脉给药  (1)AP方案：本药一次60mg/m2，联合顺铂一次50mg/m2，每21日给药1次，若患者耐受应给药直至疾病进展，共用药7个疗程。先前接受过盆腔放疗或年龄大于65岁的患者本药剂量应调整为一次45mg/m2。(2)TAP方案：第1日给予本药45mg/m2，联合应用顺铂50mg/m2；第2日给予紫杉醇160mg/m2；第3-12日皮下注射非格司亭一日5μg/kg，每21日给药1次，若患者耐受应给药直至疾病进展，共用药7个疗程。

·晚期胸腺恶性肿瘤

1.静脉给药  (1)ADOC方案：第1日给予顺铂50mg/m2、本药40mg/m2，第3日给予长春新碱0.6mg/m2，第4日给予环磷酰胺700mg/m2，每3周重复给药1次。(2)PAC方案：顺铂一次50mg/m2，静脉滴注1小时，本药一次50mg/m2，环磷酰胺一次500mg/m2，每21日重复用药1次，连用8个疗程。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者无需调整剂量。

◆肝功能不全时剂量

血清胆红素水平为1.2-3.0mg/dL者，应减量50%；血清胆红素水平为3.1-5.0mg/dL者，应减量75%。

◆老年人剂量

无需依据年龄调整剂量，但由于年老造成骨髓储备不足者使用单药治疗时应使用剂量范围(60-75mg/m2)的低值。

◆其他疾病时剂量

用于出现中性粒细胞减少性发热或感染的乳腺癌腋淋巴结阳性者时，应减量至本药起始剂量的75%，同时推荐此类患者合并使用环磷酰胺。待绝对中性粒细胞计数大于或等于1×109/L，血小板计数大于或等于100×109/L，且非血液学毒性已解除时，方可给予下一疗程剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、AIDS相关的晚期卡波西肉瘤、晚期乳腺癌、晚期肿瘤、晚期胃癌、慢性淋巴细胞白血病、晚期尤因肉瘤、晚期霍奇金淋巴瘤、晚期甲状腺癌、晚期套细胞淋巴瘤、晚期蕈样真菌病、晚期肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、晚期非霍奇金淋巴瘤、晚期非小细胞肺癌、晚期骨肉瘤、晚期卵巢癌、晚期软组织肉瘤、晚期小细胞肺癌、晚期膀胱移行细胞癌

1.静脉给药  (1)单药治疗：一次60-75mg/m2，每21日1次。(2)与其他化疗药物合用：一次40-60mg/m2，每21-28日1次。

◆肾功能不全时剂量

重度肾功能不全[肾小球滤过率(GFR)＜10ml/min]者应减量至原剂量的75%，轻至中度肾功能不全(GFR＞10ml/min)者无需调整剂量。另有资料认为，肾功能不全患者无需调整剂量。

◆肝功能不全时剂量

血清胆红素水平为1.2-3.0mg/dL者，应减量50%；血清胆红素水平为3.1-5.0mg/dL者，应减量75%；

**【给药说明】**

**给药方式说明**

本药不能鞘内注射，可通过浆膜腔内给药和膀胱灌注。当肿瘤已穿透膀胱壁、泌尿道感染或导管插入困难时(如巨大的膀胱内肿瘤)，均不能经膀胱灌注给药。

**注射液的配制**

配制速溶型药液时，操作者应穿防护服，戴护目镜、一次性手套和面罩，在指定区域(在层流系统下更佳)内配制，工作台表面应铺一次性塑料垫和吸纸。配制药液时须避免吸入药液气雾。所有用于配制药液的材料用后应置于标有“高度危险”的废弃袋内供高温焚烧。

**【禁忌症】**

1.对本药及其他蒽环类抗生素过敏者。

2.心、肺功能失代偿者。

3.明显感染或发热者。

4.恶病质者。

5.胃肠道梗阻者。

6.明显黄疸或明显肝功能损害者。

7.水痘或带状疱疹患者。

8.既往放疗或化疗后造成严重骨髓抑制者。

9.失水、电解质或酸碱平衡失调者。

10.白细胞计数低于3.5×109/L或血小板计数低于50×109/L者。

11.严重心律失常者(国外资料)。

12.近期患心肌梗死患者(国外资料)。

13.中性粒细胞计数小于1.5×109/L者(国外资料)。

14.妊娠期妇女。

15.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.有心脏病史者。

2.肝损害患者(用药后其毒性可能增加)(国外资料)。

3.正接受放疗的患者(国外资料)。

4. 2岁以下儿童。

5.老年患者。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药可发生迟发性心脏毒性，导致儿童青春期生长障碍，也可导致性腺损害，故2岁以下儿童慎用。

**老人**

老年患者慎用。

**妊娠期妇女**

1.本药能透过胎盘，妊娠期妇女用药后，有导致流产的可能。本药对胎儿的毒性反应有时可于数年后才出现。妊娠期妇女禁用本药。

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。

**【不良反应】**

1.心血管系统  主要为心脏毒性，可出现一过性心电图改变，表现为室上性心动过速、室性期前收缩及ST-T改变，一般不影响治疗。少数患者可出现延迟性进行性心肌病变，表现为急性充血性心力衰竭，与累积剂量密切相关，大多出现在总量大于400mg/m2的患者，这些情况偶尔可突然发生而常规心电图无异常迹象，本药引起的心脏病变多出现在停药后1-6个月，心脏毒性可因联合应用其他药物加重。

2.肌肉骨骼系统  白血病和恶性淋巴瘤患者用药(特别是初次使用)时，肿瘤细胞大量破坏，引起血尿酸增高，可导致关节疼痛。

3.泌尿生殖系统  本药可引起男性生殖腺功能失常。少见蛋白尿。白血病和恶性淋巴瘤患者用药(特别是初次使用)时，肿瘤细胞大量破坏，引起血尿酸增高，可导致肾功能损害。

4.肝脏  少见肝功能异常。

5.胃肠道  可见食欲减退、恶心、呕吐、口腔黏膜红斑、口腔溃疡、食管炎、胃炎。

6.血液  常见骨髓抑制(白细胞于用药后10-14日下降至最低点，大多在停药3周后逐渐恢复至正常水平，贫血和血小板减少一般不严重)。

7.皮肤  常见脱发(见于90%的患者)。少数患者可见出血性红斑、原放疗区出现皮肤发红。个别患者出现荨麻疹、甲床部位色素沉着、指甲松离、皮肤褶痕。

8.眼  个别患者出现结膜炎、流泪。

9.过敏反应  个别患者可出现过敏反应。

10.其他  药物浓度过高可引起静脉炎，给药时药液外渗可引起组织溃烂和坏死。少数患者有发热。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.链佐星：

结果：合用可使本药半衰期延长。

处理：合用时本药剂量应酌减。

2.可能导致肝功能损害的药物：

结果：合用可增加本药的肝毒性。

3.环磷酰胺、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、顺铂、亚硝脲类药物：

结果：合用有不同程度的协同作用。

4.阿糖胞苷：

结果：合用可导致坏死性结肠炎。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.痛风患者用药时，应增加别嘌呤醇的用量。

2.过去曾用过足量多柔比星、柔红霉素或表柔比星者禁用本药。既往接受过纵隔放疗者，本药的单剂量和总累积量均应酌减。

3.若皮肤或眼睛不慎接触本药，应立即用大量清水、肥皂水或碳酸氢钠溶液冲洗。

4.注射时如药液漏出血管外，应尽量抽出局部渗药，并立即局部注射50-100mg氢化可的松。

5.治疗期间应嘱患者多饮水，以减少高尿酸血症的可能。

6.用药后1-2日内可出现红色尿，一般在2日后消失。

7.快速增加本药剂量至400mg/m2以上时，可增加发生充血性心力衰竭的风险。

8.本药可组成以下联合化疗方案：(1)霍奇金淋巴瘤：ABVD方案(本药、博来霉素、长春新碱和达卡巴嗪)。(2)乳腺癌：CAF方案(环磷酰胺、本药和氟尿嘧啶)。(3)非霍奇金淋巴瘤：CHOP(环磷酰胺、本药、长春新碱和泼尼松)。(4)胃癌：FAM方案(氟尿嘧啶、本药和丝裂霉素)。(5)急性髓细胞白血病：AC方案(本药和阿糖胞苷)。(6)淋巴母细胞型急性白血病：诱导缓解，AOP方案(本药、长春新碱和泼尼松)。(7)卵巢癌、肺癌以及头颈部癌、膀胱癌等：ACP方案(本药、环磷酰胺和顺铂)。(8)软组织肉瘤和成骨肉瘤：COAD方案(环磷酰胺、长春新碱、本药和达卡巴嗪)。(9)小细胞肺癌：CAO方案(环磷酰胺、本药、长春新碱)。

9.各种骨髓抑制药(尤其是亚硝脲类、大剂量环磷酰胺或甲氨蝶呤、丝裂霉素或放射治疗)与本药合用时，应减少本药的单次用量和总剂量。

10.用药期间慎用活病毒疫苗接种。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

用药前后应测定心脏功能、心电图、超声心动图、血清酶和其他心肌功能；随访检查周围血象(每周至少1次)和肝功能；应经常查看患者有无口腔溃疡、腹泻以及黄疸等情况，嘱患者多饮水，以减少高尿酸血症的可能，必要时检查血清尿酸或肾功能。

**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。

**其他注意事项**

配制好的溶液于室温下可保持稳定48小时，但通常建议溶液在2-8℃处避光保存，并于24小时内使用，多余的药液应弃去不用。

**【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：口腔炎和黏膜炎。

2.化疗可引起严重的骨髓抑制(包括明显的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**

对精神障碍治疗的影响：本药常引起骨髓抑制，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.推荐在用药前(特别是大剂量给药前)给予止吐药。

2.应严密监测注射部位，药液外渗可引起皮肤脱落和组织坏死(不得加热或使用碳酸氢钠)。

3.实验室检查：监测全血细胞计数、肝功能[胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶]、血尿酸、钙、钾、磷酸盐、血清肌酸酐、心功能(治疗前、治疗过程中和治疗结束后)、心电图、左室射血分数。

**【药物过量】**

**过量的表现**

已证实单次给予本药250mg和500mg是致命的，可于24小时内导致急性心力衰竭和严重骨髓抑制，于用药后10-15日毒性效应达最大。

**过量的处理**

用药过量时应加强支持治疗，并采取输血、无菌隔离护理等措施。

**【药理】**

**药效学**

本药为一种细胞周期非特异性抗肿瘤药，对各期细胞均有作用，其中对S早期细胞最为敏感，M期次之，对G1期最不敏感，对G1、S和G2期有延缓作用。本药既含有脂溶性的蒽环配基，又有水溶性的柔红糖胺基，并有酸性酚羟基和碱性氨基，因此具有较强的抗癌活性。可嵌入DNA的碱基对之间，使DNA链裂解，阻碍DNA及RNA的合成。此外，本药在酶的作用下还原为半酰自由基，与氧反应可导致氧自由基的形成，并有破坏细胞膜结构及功能的特殊作用。

本药抗瘤谱广，对无氧代谢细胞也有效，在肿瘤的化疗中占有重要地位。

本药与柔红霉素有交叉耐药；与甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、氮芥、丝裂霉素、博来霉素、环磷酰胺以及亚硝脲类药等之间则无交叉耐药性。

**药动学**

静脉注射后，本药迅速分布于心、肾、肝、脾、肺组织中，不能透过血-脑脊液屏障。本药血浆蛋白结合率极低。主要在肝脏代谢，代谢产物主要为阿霉素醇。本药主要经胆汁排泄，6小时内仅5%-10%随尿液排出。排泄物中50%为原形、23%为阿霉素醇。本药的三相半衰期分别为30分钟、3小时和40-50小时。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  本药对人体有潜在的致突变作用。

◆生殖毒性  动物试验发现本药对生殖功能有明显影响。

◆致癌性  动物试验发现本药有致癌作用。

**【制剂与规格】**

盐酸多柔比星注射液  5ml:10mg。

注射用盐酸多柔比星  (1)10mg。(2)20mg。(3)50mg。

**【贮藏】**

注射液：遮光、密闭，冷处(2-8℃)保存。

粉针剂：遮光、密闭，阴凉处(不超过20℃)保存。

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

专题 92774 版本 1.0