**顺铂**

文章版本号：3

最后发布时间：2014-4-15 9:48:04

**【特别警示】**

1.本药相关的蓄积肾毒性较严重，其他主要的剂量相关的毒性为骨髓抑制、恶心和呕吐。(FDA药品说明书-注射用顺铂)

2.耳毒性在儿童中更为显著，如耳鸣和(或)高频听力丧失，偶见耳聋。(FDA药品说明书-注射用顺铂)

3.有过敏样反应的报道，在用药几分钟内可能出现面部水肿、支气管收缩、心动过速和低血压。(FDA药品说明书-注射用顺铂)

**【药物名称】**

中文通用名称：顺铂

英文通用名称：Cisplatin

其他名称：氯氨铂、诺欣、施铂锭、顺氨氯铂、顺二氯二氨铂、顺氯氨铂、顺式铂、顺双氯双氨络铂、威力顺铂、锡铂、Abiplatin、Briplatin、Cis-Diaminodichloroplatine、Cis-Diaminodichloroplatinum、Cis-Dichlordiammine、Cisplatine、Cisplatinum、Cis-Platinum Diaminodichloride、Cisplatyl、Diaminodichloride、Lederplatin、Metaplatin、Platamine、Platiblastin、Platinex、Platinol、Platinum Diamminodichoride、Platistin、Platosin、Randa。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>影响DNA结构与功能的药物>>破坏DNA的铂类

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.为治疗多种实体瘤的一线用药。(1)与足叶乙苷(VP-16)加顺铂(DDP)联合(EP方案)为治疗小细胞肺癌(SCLC)或晚期非小细胞肺癌(NSCLC)一线方案；(2)联合MMC、IFO(IMP方案)或NVB等方案为治疗NSCLC常用方案；(3)以DDP为主的联合化疗亦为晚期卵巢癌、骨肉瘤及神经母细胞瘤的主要治疗方案；(4)与ADM、CTX等联用对多部位鳞状上皮癌、移行细胞癌有效，如头颈部、宫颈、食管及泌尿系肿瘤等；“PVB”(DDP、VLB、BLM)可治疗大部分Ⅳ期非精原细胞睾丸癌。对子宫内膜癌、前列腺癌、黑色素瘤、肉瘤和恶性淋巴瘤亦有一定疗效。

2.作为放疗增敏剂，用于Ⅳ期不能手术的NSCLC的局部放疗。

**其他临床应用参考**

1.用于治疗癌性胸腹水。

2.用于乳腺癌、胃癌、生殖细胞癌、妊娠滋养细胞肿瘤、肝母细胞癌、肝癌、胆道恶性肿瘤、成视网膜细胞瘤。

3.用于治疗间皮瘤。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·一般用法

1.静脉滴注  剂量视化疗效果和个体反应而定，用量可参考下表。联合用药时，用量需随疗程作适当调整。最大剂量不应超过120mg/m2，以100mg/m2为宜。

|  |  |
| --- | --- |
| 顺铂静脉滴注剂量表 | |
| 化疗次数 | 一次用量(mg/m2) |
| 单次(每4周1次) | 50-120 |
| 一周1次，共2次 | 50 |
| 一日1次，连用5日 | 15-20 |

2.动脉注射  一次80-100mg/m2，一周1次。

3.胸腹腔内注射  一次30-60mg，每7-10日1次。

◆老年人剂量

如肾功正常的老年患者，可给予全量的70%-90%。

**儿童**

◆常规剂量

·一般用法

1.静脉滴注  同成人用法用量。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·晚期膀胱癌

1.静脉给药  一次50-70mg/m2，每3-4周1次。已经接受充分治疗者，开始剂量为一次50mg/m2，每4周1次。

·宫颈癌

1.静脉给药  (1)Ib期宫颈癌：在一项研究中用法为，一周40mg/m2，共6个疗程。放疗联用本药与单纯放疗相比，患者生存率更高。(2)高危宫颈癌：本药75mg/m2，滴注时间不少于4小时，接着给予氟尿嘧啶4g/m2连续96小时静脉滴注，同时给予总量为85格雷(Gy)的放疗。每3周1次，共3次。与单纯放疗相比，患者生存率明显增高。

·非小细胞性肺癌

1.静脉给药  (1)与紫杉醇合用，先使用紫杉醇135mg/m2后，再用本药75mg/m2，两者均每3周1次。(2)与吉西他滨合用，①4周给药法：4周为1个疗程，第1、8、15日给予吉西他滨1000mg/m2，静脉滴注不少于30分钟；于吉西他滨后的第1日给予本药100mg/m2。②3周给药法：3周为1个疗程，在第1、8日，给予吉西他滨1250mg/m2静脉滴注；于吉西他滨后的第1日给予本药100mg/m2。(3)与长春碱合用，本药一次100mg/m2，输注30-60分钟，在疗程的第1、29日给药，长春碱一次5mg/m2，在第1、8、15、22和29日弹丸式注射，同时联合放疗(总量60Gy，分30次在6周内照射)。

2.动脉给药  本药一次60-120mg/m2，稀释于0.45%氯化钠注射液500ml中，每侧髂内动脉滴入250ml，时间不少于2小时。

·卵巢癌

1.静脉给药  (1)与环磷酰胺合用，治疗转移性卵巢癌，本药一次75-100mg/m2，环磷酰胺600mg/m2，均每4周1次。(2)单药治疗，一次100mg/m2，每4周1次。(3)与紫杉醇合用，用于未经治疗的卵巢癌患者，本药一次75mg/m2，紫杉醇一次135mg/m2，均每3周1次。

2.腹腔给药  本药(一次100mg/m2)联用环磷酰胺(一次600mg/m2)腹腔注射给药，比两者静脉给药耐受性更好。

3.动脉给药  本药一次60-120mg/m2，稀释于0.45%氯化钠注射液500ml中，每侧髂内动脉滴入250ml，时间不少于2小时。

·转移性睾丸癌

1.静脉给药  与其他抗肿瘤药合用时，一日20mg/m2，连用5日为1个周期。

2.动脉给药  本药一次60-120mg/m2，稀释于0.45%氯化钠注射液500ml中，每侧髂内动脉滴入250ml，时间不少于2小时。

◆肾功能不全时剂量

肾小球滤过率(GFR)为10-50ml/min时，使用常规剂量的75%；GFR小于10ml/min时，给予常规剂量的50%。

◆透析时剂量

透析后应给予本药维持剂量。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

本药只能经静脉、动脉或腔内注射给药。

**注射液的配制**

静脉滴注液通常采用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注。

**【禁忌症】**

1.对本药或其他铂制剂过敏者。

2.严重肾功能不全者。

3.因本药引起的周围神经病变患者。

4.水痘及带状疱疹患者，或近期有感染者。

5.痛风患者或有高尿酸血症患者。

6.脱水患者。

7.骨髓功能减退者。

8.妊娠期妇女。

9.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.有肾病史者。

2.造血功能不全者。

3.非本药引起的周围神经炎患者。

4.曾接受过其他化疗或放疗者。

5.听神经功能障碍患者。

6.有中耳炎史者。

**【特殊人群】**

**儿童**

使用本药可增加儿童患者的耳毒性风险。

**老人**

老年患者肾小球滤过率及肾血浆流量减少药物排泄率减低，故应慎用。

**妊娠期妇女**

1.妊娠期妇女用药后可导致胎儿损害，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**

有报道，在人乳汁中检测到本药，哺乳期妇女禁用本药。

**【不良反应】**

1.心血管系统  少见心律失常、心电图改变、心动过缓或过速、心功能不全等、血管性病变[如脑缺血、冠状动脉缺血、外周血管病变(类似雷诺综合征)]。

2.代谢/内分泌系统  可出现血电解质紊乱(如低镁血症、低钙血症等)、高尿酸血症(表现为关节肿胀、疼痛)、男子乳房女性化、低蛋白血症。

3.泌尿生殖系统  本药肾毒性与给药剂量有关。单次中、大剂量用药后，偶会出现轻微可逆的肾功能损害(单次注射本药50mg/m2，25%-30%患者出现氮质血症)；可出现微量血尿。多次高剂量和短期内重复用药，会出现严重不可逆的肾功能损害，严重者肾小管坏死导致无尿和尿毒症。原有肾功能不全者及曾使用过具有肾毒性的药物者，肾功能损害更为严重(主要损害肾小管)。有可能出现精子、卵子形成障碍。

4.免疫系统  可出现免疫抑制反应。

5.神经系统  神经毒性多见于总剂量超过300mg/m2的患者，多见周围神经损伤，表现为上下肢麻木、运动失调、肌痛等。少见大脑功能障碍。也可有癫痫、球后视神经炎等。其严重程度随剂量的增加而加剧，也与年龄有关。偶有自主神经病及运动神经病。还可出现脑白质病、可逆性脑白质病综合征(RPLS)。

6.肝脏  偶见氨基转移酶升高，停药后可恢复。

7.胃肠道  可见恶心、呕吐、食欲减退、腹泻等。通常在给药后1-6小时出现，最长不超过24-48小时。尚可见牙龈铂金属沉积。

8.血液  表现为白细胞和(或)血小板减少，一般与给药剂量有关(剂量低于2.5mg/kg时，发生率为10%-20%；高于3mg/kg时，发生率约为40%)。骨髓抑制一般在3周左右达高峰，4-6周恢复。继发性非淋巴细胞白血病与本药有关。

9.皮肤  可能出现脱发。

10.眼  罕见视物不清、色觉改变、自发性眼球震颤或体位性震颤。

11.耳  本药对耳蜗管及前庭有毒性作用，可导致耳鸣、听力减退(尤其是高频听力)甚至听力丧失及眩晕等，多为可逆性，不需特殊处理。还可增加儿童患者耳毒性风险。

12.过敏反应  表现为心率加快、血压降低、呼吸困难、面部水肿、变态性发热反应、非特异性斑丘疹类皮疹。有本药化疗致过敏性休克的个案报道。

13.其他  少见胰腺损害而诱发糖尿病。接受动脉或静脉注射，少见局部肿胀、疼痛、红斑、皮肤溃疡、局部静脉炎等。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.抗组胺药、酚噻嗪类或噻吨类药物：

结果：合用可能掩盖本药的耳毒性症状，如耳鸣、眩晕等。

2.博来霉素：

结果：本药诱发的肾功能损害可导致博来霉素(甚至小剂量)毒性反应增加。

处理：两者合用时应谨慎。

3.骨髓抑制药：

结果：合用可增加毒性反应。

处理：合用时应减量。

4.免疫抑制药：

结果：合用可加重免疫抑制药的肾毒性。

处理：若必须合用，应密切监测肾功能。

5.抗惊厥药(如卡马西平、磷苯妥英、苯妥英)：

结果：合用可降低抗惊厥药血药浓度。

6.多柔比星：

结果：合用可能导致白血病。

处理：合用时应谨慎。

7.青霉胺或其他蝥合剂：

结果：以上药物可减弱本药的活性。

处理：不应与本药同时应用。

8.异环磷酰胺：

结果：合用会加重蛋白尿，也可能会增加耳毒性。

9.锂剂：

结果：合用可改变锂的药动学参数。

处理：合用时应密切监测锂的血药浓度水平。

10.紫杉醇：

结果：使用本药后再用紫杉醇，可使紫杉醇的清除率降低33%。

11.硫辛酸：

结果：合用可减低本药疗效。

处理：若必须合用，应密切监测患者的治疗反应。

12.妥布霉素：

结果：合用时应密切监测患者肾功能及听力。

13.活疫苗(如轮状病毒疫苗)：

结果：使用本药时接种活疫苗，可增加活疫苗感染的风险。

处理：建议使用本药时禁止接种活疫苗，处于缓解期的白血病患者，化疗结束后间隔至少3个月才能接种活疫苗。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.为预防肾脏毒性，需充分水化：使用本药前12小时静滴等渗葡萄糖液2000ml，使用当日静滴等渗盐水或葡萄糖液3000-3500ml，并用氯化钾、甘露醇及呋塞米，每日尿量2000-3000ml。大量补液时需监测出入量。

2.本药可能影响注意力集中，驾驶和机械操作机器时应谨慎。

3.化疗期间与化疗后，男女患者均需严格避孕。

**交叉过敏**

对其他铂制剂过敏者，也可能对本药过敏。

**不良反应的处理方法**

1.出现下列任何表现者应停药：(1)周围白细胞低于3.5×109/L或血小板低于80×109/L。(2)持续性严重呕吐。(3)有早期肾脏毒性表现，如血清肌酸酐高于2mg/dl、尿素氮高于20mg/dl，或高倍显微镜检有异常(一个视野白细胞多于10个、红细胞多于5个或管型多于5个)。(4)听力测试分析证明听力不在正常范围内。

2.为减轻胃肠反应，可采用5-羟色胺3受体拮抗药或联合地塞米松或苯海拉明等获得较好止吐效果。

3.若发生过敏样反应，应迅速给予抗组胺药、肾上腺皮质激素或肾上腺素等对症处理。

4.本药可能使血尿酸水平升高，必要时应调整秋水仙碱、丙磺舒或磺砒酮等药物剂量，以控制高尿酸血症及痛风。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

治疗前后、治疗期间和每一疗程之前，应做如下检查：(1)肝功能(氨基转移酶、胆红素、及转肽酶)、肾功能(血尿素氮、肌酐清除率、血清肌酸酐)及尿酸、血钙、血细胞比容、全血细胞计数(治疗期间应每周检查)。(2)听神经功能、神经系统功能等检查。

**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**

铝与本药会发生反应，产生黑色沉淀及气体，故药物不能接触含铝器具。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

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**

对精神障碍治疗的影响：本药可引起骨髓抑制，与氯氮平、卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.当本药剂量超过100mg/m2应注意评估剂量是否合理。

2.与其他药物(尤其是具有肾毒性和耳毒性的药物)合用时，应注意评估药物相互作用。每次治疗前和治疗期间还应评估听觉功能。

3.由于本药可致吐，治疗期间应给予止吐药物。

4.实验室检查：肾功能(肌酸酐、尿素氮、肌酐清除率)、血清电解质(尤其是镁、钙、钾，用药前和用药后48小时内检查)、肝功能、全血细胞计数、尿常规。

**【药物过量】**

**过量的表现**

药物剂量超过120mg/m2，其毒性增加，尤其是肾毒性、骨髓毒性。

**过量的处理**

应避免过量使用本药。使用剂量过大时，可在给药后3小时内采用透析，以清除本药。

**【药理】**

**药效学**

本药为目前常用的金属铂类络合物，为细胞周期非特异性抗肿瘤药，具有抗瘤谱广、对厌氧细胞有效的特点。本药分子中的中心铂原子对其抗肿瘤作用具有重要意义，只有顺式有效，反式则无效。本药作用与双功能烷化剂相似，可能与DNA有交叉连接而干扰其功能，在用药后持续数日之久：对RNA的影响较小。瘤细胞由于增殖较快而对本药的细胞毒作用较正常细胞更为敏感。

**药动学**

静脉给药后迅速吸收，分布于全身各组织，其中肾、肝、卵巢、子宫、皮肤、骨等含量较多，而脾、胰、肠、心、肌肉、脑中较少。腹腔给药时，腹腔器官内的药物浓度较静脉给药时高2.5-8倍。大部分和血浆蛋白结合，其代谢呈双相性，半衰期α相为25-49分钟，表示游离铂的血浆清除率；半衰期β相为58-73小时，表示结合铂的排泄率。本药清除缓慢，5日内从尿排泄为给药量的27%-54%，少量经胆道排泄。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  细菌试验表明本药有致突变性，使组织培养的动物细胞出现染色体畸变。儿科患者使用本药可导致巯基嘌呤S-甲基转移酶(TPMT)发生基因突变。

◆生殖毒性  小鼠试验表明本药有致畸性和胚胎毒性。人类使用本药可能出现精子卵子形成障碍。妊娠期妇女使用本药可导致胎儿损害。

◆致癌性  大鼠致癌性试验表明，腹腔给药3周，每周1mg/kg，结果首次给药的455日内，13只大鼠(共33只)死于恶性肿瘤(白血病和肾脏纤维肉瘤)。

**【制剂与规格】**

注射用顺铂  (1)10mg。(2)20mg。(3)30mg。(4)50mg。

顺铂注射液  (1)1ml:10mg。(2)2ml:10mg。(3)2ml:50mg。(4)6ml:30mg。(5)20ml:20mg。

**【贮藏】**

粉针剂：遮光，密闭保存。

注射液：遮光，密闭保存。

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

专题 94069 版本 1.0