**柔红霉素**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:48:34

**【特别警示】**

1.本药应迅速静脉注射，不得肌内注射或皮下注射。若给药时外渗可致严重的局部组织坏死。(FDA药品说明书-注射用盐酸柔红霉素)

2.用药期间或停药后数月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。成人使用本药的累积剂量超过400-550mg/m2(2岁以上儿童累积剂量超过300mg/m2；2岁以下儿童超过10mg/kg)时，心肌毒性的发生风险增加。(FDA药品说明书-注射用盐酸柔红霉素)

3.使用治疗剂量时可能会出现骨髓抑制，其可能导致感染和出血。(FDA药品说明书-注射用盐酸柔红霉素)

4.肝、肾功能受损者应减少剂量。(FDA药品说明书-注射用盐酸柔红霉素)

**【药物名称】**

中文通用名称：柔红霉素

英文通用名称：Daunorubicin

其他名称：多诺霉素、红卫霉素、柔毛霉素、正定霉素、Cerubidine、Danomycin、Daunoblastin、Daunomycin、Daunorubicinum、Ondena、Rubidomycin。

**【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的抗生素类

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**

1.用于治疗急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、早幼粒性白血病。

2.用于治疗神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤。

**其他临床应用参考**

用于治疗慢性粒细胞白血病、恶性淋巴瘤、尤因肉瘤、肾母细胞癌。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、早幼粒性白血病、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤

1.静脉给药  有以下3种方案：(1)一次0.5-1mg/kg，重复注射须间隔1日或以上。(2)一次2mg/kg，重复注射须间隔4日或以上。(3)一次2.5-3mg/kg，重复注射须间隔7-14日。根据患者对本药的反应和耐受性，以及血象和骨髓象结果调整剂量。累积总剂量不得超过20mg/kg。

◆肾功能不全时剂量

肾功能不全者需减量。

◆肝功能不全时剂量

血清胆红素为12-30mg/L时，使用常规剂量的3/4；血清胆红素大于30mg/L时，使用常规剂量的1/2。

◆老年人剂量

年龄大于65岁的老年患者，单独给药时应减至一次45mg/m2，联合给药时应减至一次30mg/m2。

**儿童**

◆常规剂量

·急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病

1.静脉给药  一次1mg/kg，一日1次，连续或隔日给药，共用药3-5日，停药1周后重复，总给药量不超过25mg/kg。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病诱导缓解

1.静脉给药  第1-3日静脉给予本药一日45mg/m2，第1、8、15日静脉给予长春新碱2mg，第1-22日口服泼尼松一日40mg/m2(第22-29日逐渐减量)，第22-32日静脉给予左旋门冬酰胺酶一日500U/kg。在本药初始治疗前给予别嘌醇可帮助预防肿瘤溶解综合征。

·急性粒细胞白血病诱导缓解

1.静脉给药  第1个疗程，在第1-3日给予本药一日45mg/m2；第1-7日给予阿糖胞苷一日100mg/m2。后续疗程，第1、2日给予本药一日30mg/m2；第1-5日给予阿糖胞苷一日100mg/m2。3期临床试验中还有以下用法：第1、3、5日静脉给予本药50mg/m2，给药时间为5分钟；联合单次静脉弹丸式注射阿糖胞苷25mg/m2，随后静脉滴注阿糖胞苷一日100mg/m2，持续静脉滴注24小时，共用药10日；第1-5日静脉给予依托泊苷一日100mg/m2，静脉给药1小时。在本药初始治疗前给予别嘌醇可帮助预防肿瘤溶解综合征。

◆肾功能不全时剂量

血肌酸酐大于30mg/L者，本药剂量应减少50%。

◆肝功能不全时剂量

肝功能不全时剂量同国内“肝功能不全时剂量”项。

◆老年人剂量

60岁及60岁以上老年患者，用于急性非淋巴细胞白血病时，第1个疗程，在第1-3日给予本药一日30mg/m2；第1-7日给予阿糖胞苷一日100mg/m2。后续疗程，第1、2日给予本药45mg/m2(60岁以上者一日30mg/m2)；第1-5日给予阿糖胞苷一日100mg/m2。

**儿童**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病诱导缓解

1.静脉给药  每周的第1日给予本药25mg/m2(小于2岁或体表面积小于0.5m2者，则为1mg/kg)、长春新碱1.5mg/m2，同时口服泼尼松一日40mg/m2，7日为1个疗程，完全缓解通常需要4-6个疗程。在本药初始治疗前给予别嘌醇可帮助预防肿瘤溶解综合征。

·非霍奇金淋巴瘤

1.静脉给药  临床试验中有以下用法：诱导期本药剂量范围为40-60mg/m2，维持剂量范围为30-45mg/m2。

◆肾功能不全时剂量

同成人“肾功能不全时剂量”。

◆肝功能不全时剂量

同成人“肝功能不全时剂量”。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

静脉注射  注射时避免药液外漏或接触皮肤。

**注射液的配制**

临用前，每支加10ml注射用生理盐水溶解，静脉滴注用0.9%氯化钠注射液250ml溶解后滴注，1小时内滴完。

**【禁忌症】**

1.对本药、多柔比星或表柔比星过敏者。

2.心脏病患者或有心脏疾病史者。

3.妊娠期妇女。

4.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.有感染、出血倾向或病情恶化者。

2.血白细胞计数低于3.5×109/L或血小板计数低于50×109/L者。

3.恶病质者。

4.失水、电解质或酸碱平衡紊乱者。

5.胃肠道梗阻者。

6.肝、肾功能及心肺功能不全者。

7.接受放疗的患者(国外资料)。

8.儿童。

9.老年人。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童慎用。

**老人**

老年患者肝脏功能等生理功能减退，应慎用。

**妊娠期妇女**

1.有小鼠试验中本药致畸的报道，故妊娠期妇女(尤其是妊娠早期)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。

**【不良反应】**

1.心血管系统  主要表现为心肌毒性，儿童年龄越小发生心肌病的风险越高，心电图变化多呈一过性和可逆性。静脉滴注过快时可出现心律失常。成人充血性心力衰竭常在用药总累积量达400-500mg/m2时发生；2岁以上儿童总累积量在200-300mg/m2以上可发生；2岁以下总累积量10mg/kg时即可发生。60岁以上老人或原有心肌病变者，或既往接受过胸部放疗者可能发生。

2.泌尿生殖系统  白血病或恶性淋巴瘤患者中可发生高尿酸血症和肾脏损害。

3.肝脏  可见肝中心静脉及肝小叶静脉闭塞，表现为黄疸、腹水、肝肿大及肝性脑病。

4.胃肠道  较常见食管炎。可见恶心、呕吐、腹泻、口腔炎，口腔炎一般在给药后5-10日出现。偶有胃痛、胃肠炎，但其发生率较多柔比星低。

5.血液  本药骨髓抑制较严重。几乎全部患者出现白细胞减少，白细胞大多在首次用药后10-14日降至最低点，在3周内逐渐恢复。血小板减少较罕见，且大多不严重。

6.皮肤  常见脱发，停药后可恢复正常。罕见过敏性皮炎、瘙痒。

7.其他  (1)罕见药物热。(2)药液漏出血管外可导致局部疼痛、蜂窝组织炎、组织坏死。选用小静脉注射或一条静脉重复多次注射，可造成静脉硬化症。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.氧烯洛尔：

结果：合用可加重心脏毒性。

2.与本药具有相似药理作用的药物：

结果：本药作为化疗方案的一部分，与具有相似药理作用的药物合用，会增加毒性。

处理：合用时应注意骨髓抑制。

3.影响肝肾功能的药物：

结果：合用可使本药的毒性和(或)药效受影响。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.急性白血病伴明显血小板减少者，仍可使用本药，部分病例反而可使出血停止、血小板计数上升，但最好同时输注新鲜全血或血小板。

2.若接受过胸部放疗或同时应用环磷酰胺者，总累积量应减至450mg/m2。儿童不宜超过330mg/m2(＜2岁者不宜超过200-250mg/m2)。

3.用药期间不能进行放疗，特别是胸部放疗。在停止放疗后至少3-4周才能使用本药。

4.本药不得与有心脏或肝脏毒性的药物联用。

5.用药期间需保持足够的尿量，可给予别嘌醇以预防高尿酸血症，对痛风患者可酌情增加别嘌醇等药的剂量。

6.男性患者用药时应采取避孕措施，因本药能诱发人体精子染色体损伤。

7.用药期间及停用本药后3-6个月内禁用病毒疫苗接种。

**交叉过敏**

对多柔比星或表柔比星过敏者，可能对本药也过敏。

**不良反应的处理方法**

1.因本药骨髓抑制较严重，故用药时间不宜过长。如出现口腔溃疡(此反应多在骨髓毒性之前出现)，应立即停药。

2.如注射局部有红肿、疼痛或药液外漏，应立即停止使用，并采取冷敷等措施。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

用药前应测定心脏功能(包括心电图、超声心动图、血清酶学)，有条件时可监测左心室射血分数(LVEF)和PEP/LVEF比值。同时应密切监测血象，定期做肝、肾功能检查。

**其他注意事项**

1.用药后48小时内尿色可呈红色。

2.本药可组成以下联合化疗方案：CODP(环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素和泼尼松)、DOAP(柔红霉素、长春新碱、阿糖胞苷和泼尼松)、DAMP(柔红霉素、阿糖胞苷、巯嘌呤或硫鸟嘌呤和泼尼松)等。联合化疗时剂量减至单药治疗时的2/3。

**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。

**【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：口腔炎和唾液变色。

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：本药可能会引起骨髓抑制，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.应严密监测注射部位，因药液渗出可能导致严重的蜂窝织炎和组织坏死。

2.每次给药前和整个治疗过程中应观察患者有无心动过速、咳嗽、呼吸困难或肠胃不适。

3.实验室检查：监测全血细胞计数、肝功能、心电图、LVEF(超声心动图或放射性核素血管造影)、肾功能。

**【药物过量】**

**过量的表现**

单次高剂量使用本药可导致急性心肌变性(24小时内)和严重的骨髓抑制(10-14日内)。蒽环类药物过量使用，6个月后可发生延迟性心力衰竭。

**过量的处理**

药物过量出现心肌变性和骨髓抑制时应采取支持疗法，如发现有心力衰竭迹象，应严密观察患者并按常规方法处理。

**【药理】**

**药效学**

本药为第一代蒽环类抗生素，为细胞周期非特异性抗癌药。其作用机制与多柔比星相似，可嵌入DNA，进而抑制RNA和DNA的合成，对RNA的影响尤为明显。本药的抗瘤谱远较多柔比星窄，对实体瘤疗效也远不如多柔比星和表柔比星。本药与多柔比星之间可能有交叉耐药性，但与阿糖胞苷、甲氨蝶呤、环磷酰胺和亚硝脲类药物之间无交叉耐药。

**药动学**

静脉注射给药40-45分钟后，本药即在肝内代谢成具有抗癌活性的柔红霉素醇，并与本药原形一起分布至全身，以肾、脾、肝和心脏浓度较高，不能透过血-脑脊液屏障。本药半衰期α相为45分钟，β相为18.5小时；柔红霉素醇半衰期为26.7小时，其他代谢产物半衰期为50-55小时，故本药的血药浓度维持时间较长。主要经胆汁(达40%)排泄，仅13%-25%经肾排泄(其中25%为具有抗癌活性的代谢物)。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  大多数体内和体外试验表明本药具有基因毒性。

◆生殖毒性  大多数体内和体外试验表明本药具有生殖器官毒性。动物试验发现本药对大鼠和兔有胚胎毒性及对大鼠有致畸作用。

◆致癌性  动物试验发现本药对大鼠有致癌性。

**【制剂与规格】**

注射用柔红霉素  (1)10mg。(2)20mg。

**【贮藏】**

粉针剂：密闭、阴凉干燥处保存。

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

专题 92777 版本 1.0