**亚叶酸钙**

文章版本号：3

最后发布时间：2014-4-15 9:48:02

**【药物名称】**

中文通用名称：亚叶酸钙

英文通用名称：Calcium Folinate

其他名称：安曲希、法益宁、弗利能、福能、盖尔青、惠仁复林、甲酰四喋酸钙、甲酰四氢叶酸钙、甲叶钙、立可林、欧力、醛氢叶酸钙、确呋力、世明、同奥、亚复欣、Antrex、Calcium Leucovorin、Calciumfolinat、Lederfoline、Rescuvoli Wellcovorin、Rescuvolin、Wellcovorin。

**【药理分类】**

血液系统用药>>抗贫血药>>其它抗贫血药

血液系统用药>>促白细胞药

肿瘤用药>>抗肿瘤辅助药

其它药物>>解毒药>>药物中毒解毒药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.主要用作叶酸拮抗药(如甲氨蝶呤、乙胺嘧啶及甲氧苄啶等)的“解救”治疗，临床常用于预防大剂量甲氨蝶呤(MTX)或用药过量所引起的严重毒性作用。

2.与氟尿嘧啶(5-Fu)联用，治疗结直肠癌与胃癌。

3.用于妊娠期妇女、婴儿或口炎性腹泻、营养不良引起的巨幼细胞贫血。

**其他临床应用参考**

1.用于白细胞减少。

2.用于甲醇中毒的辅助治疗。

3.用于预防乙胺嘧啶在艾滋病阳性患者中引起的血液毒性。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·MTX的“解救”治疗

1.口服给药  常规剂量一次5-15mg，每6-8小时1次，连用2日，使MTX血药浓度在5×10-8mol/L以下。本药使用指导剂量具体如下：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 亚叶酸钙用于MTX的“解救”治疗指导剂量表 | | |
| 临床情况 | 实验室检查 | 本药剂量和疗程 |
| MTX常规 | 给药后24小时，血浆MTX水平约 | 60小时内，口服、或肌内注射、 |
| 消除 | 10μmol，48小时后约1μmol， | 或静脉注射15mg，每6小时1次 |
|  | 72小时后＜0.2μmol | (在使用MTX24小时后开始，共给药10次) |
| MTX晚期 | 给药后72小时，血浆MTX水平 | 继续口服、或肌内注射、或静脉注射 |
| 延迟消除 | ＞0.2μmol，并在用药96 | 15mg，每6小时1次，直到MTX水平 |
|  | 小时仍＞0.05μmol | 低于0.05μmol |
| MTX早期 | 给药后24小时，血浆MTX水平 | 每3小时静脉注射150mg，直到 |
| 延迟消除 | ≥50μmol，或48小时≥5μmol， | MTX水平低于1μmol，然后每3小时 |
| 和(或)急 | 或使用MTX后，血肌酸酐 | 静脉注射15mg，直到MTX水平 |
| 性肾损伤 | 在24小时增加100%以上 | 低于0.05μmol |

2.肌内注射  一般于静脉注射MTX 24小时后用药，常规剂量为一次9-15mg/m2，每6小时1次，连用12次，直至MTX的血药浓度在5×10-8mol/L以下。本药具体用法用量参见口服给药项下“亚叶酸钙用于MTX的‘解救’治疗指导剂量表”。

3.静脉注射  参见“肌内注射”项。

·MTX过量的补救

1.肌内注射  如不慎超剂量使用MTX，应尽早使用本药进行急救。如排泄延迟，也应在MTX使用24小时内给予本药。一次10mg，每6小时1次，直至血中MTX水平低于10-8mol/L(0.01μmol)。如用药后24小时血肌酸酐量较治疗前升高50%或MTX量大于治疗前5×10-6mol/L、或用药后48小时MTX量大于治疗前9×10-7mol/L，应将本药增加到100mg/m2，每3小时1次，静脉注射，直至MTX水平低于10-8mol/L。

2.静脉注射  参见“肌内注射”项。

·作为乙胺嘧啶或甲氧苄啶等的解毒药

1.口服给药  一日5-15mg，持续用药时间视中毒情况而定。

2.肌内注射  一次9-15mg，剂量视中毒情况而定。

·与5-Fu联用治疗晚期结直肠癌

1.口服给药  本药20-30mg/m2，于5-Fu用药前半小时服用。

2.静脉注射  先静脉注射(注射时间不少于3分钟)本药200mg/m2，再静脉注射5-Fu 370mg/m2，或先用本药20mg/m2，再使用5-Fu 425mg/m2。一日1次，连用5日为一疗程，间隔4周，进行第2疗程。根据毒性反应，每隔4-5周可重复1次，并根据患者的耐受情况调整5-Fu的剂量，以延长患者生存期。

3.静脉滴注  一次20-500mg/m2，一日1次，与5-Fu合用，连用5日。

·巨幼细胞贫血

1.口服给药  一日15mg。

2.肌内注射  一日1mg。目前尚未证实疗效是否随剂量增加而增强。

·白细胞减少

1.肌内注射  一次3-6mg，一日1次。

**儿童**

◆常规剂量

·MTX的“解救”治疗

1.肌内注射  参见成人用法用量。

2.静脉注射  参见成人用法用量。

·巨幼细胞贫血

1.肌内注射  参见成人用法用量。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·MTX的“解救”治疗

1.口服给药  一次10mg/m2，每6小时1次，直至血中MTX水平低于10-8mol/L(0.01μmol)。如用药后24小时血肌酸酐量较治疗前升高50%或MTX量大于治疗前5×10-6mol/L、或用药后48小时MTX量大于治疗前9×10-7mol/L，应将本药增加到100mg/m2，每3小时1次，静脉注射，直至MTX水平低于10-8mol/L。

2.肌内注射  参见“口服给药”项。

3.静脉注射  参见“口服给药”项。

·骨肉瘤患者使用MTX过量

1.口服给药  一次15mg(或10mg/m2)，每6小时1次，连用10次，MTX注射过量后24小时开始使用，直至血浆MTX浓度低于5×10-8mol/L(0.05μmol)。

2.肌内注射  参见“口服给药”项。

3.静脉注射  参见“口服给药”项。

·与5-Fu和奥沙利铂联用于Ⅱ或Ⅲ期结直肠癌的辅助治疗

1.静脉注射  本药一次500mg/m2，5-Fu静脉弹丸式注射一次500mg/m2，一周1次，连用6周，8周为一疗程。第1、3、5周还需注射奥沙利铂85mg/m2，共用3个疗程。

·与5-Fu联用于晚期结肠癌、直肠癌的姑息治疗

1.静脉注射  参见国内“与5-Fu联用治疗晚期结直肠癌静脉注射”项。

·叶酸缺乏所致的巨幼细胞贫血

1.肌内注射  一日1mg。

2.静脉注射  参见“肌内注射”项。

◆肾功能不全时剂量

急性肾损害患者(给药后24小时，血浆MTX水平≥50μmol，或48小时≥5μmol，或使用MTX 24小时后血肌酸酐增加100%以上)，静脉注射本药，一次150mg，每3小时1次，直至MTX水平低于1μmol，随后一次15mg，每3小时1次，直至MTX水平低于0.05μmol。

◆毒性状态时剂量

开始用药后若出现中度血液或胃肠道毒性，5-Fu的日剂量应在随后的疗程中减量20%，本药剂量则无需调整；开始用药后若出现重度血液或胃肠道毒性，5-Fu的日剂量应在随后的疗程中减量30%，本药剂量则无需调整。

**儿童**

◆常规剂量

·MTX的“解救”治疗

1.口服给药  参见成人“MTX的‘解救'治疗”项。

2.肌内注射  参见“口服给药”项。

3.静脉注射  参见“口服给药”项。

·骨肉瘤患者使用MTX过量

1.口服给药  参见成人“骨肉瘤患者使用MTX过量”项。

2.肌内注射  参见“口服给药”项。

3.静脉注射  参见“口服给药”项。

·叶酸缺乏所致的巨幼细胞贫血

1.肌内注射  参见成人“叶酸缺乏所致的巨幼细胞贫血”项。

2.静脉注射  参见“肌内注射”项。

◆肾功能不全时剂量

参见成人“肾功能不全时剂量”项。

◆毒性状态时剂量

参见成人“毒性状态时剂量”项。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

1.本药禁止鞘内注射。

2.因本药含钙，故静脉注射速度不宜超过160mg/min。

3.本药口服吸收的饱和剂量为一日25mg。如一日口服量在25mg以上，则宜改为肌内注射给药。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.恶性贫血患者。

3.维生素B12缺乏引起的巨幼细胞贫血患者。

**【慎用】**

1.老年人。

2.哺乳期妇女。

**【特殊人群】**

**儿童**

正在服用抗癫痫药的儿童慎用。

**老人**

有研究指出，本药与5-Fu联用时，老年人和(或)身体虚弱者，发生严重胃肠道毒性的危险性增大，故老年人慎用。

**妊娠期妇女**

1.动物实验研究未显示本药有生殖毒性。尚未进行关于妊娠期妇女用药的临床研究，故妊娠期妇女仅在确有必要时使用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为C级。

**哺乳期妇女**

本药是否随乳汁分泌尚不明确，故哺乳期妇女慎用。

**特殊疾病状态**

1.癫痫患者：少数此类患者用药出现癫痫发作频率增加。

2.酸性尿、脱水、胃肠道梗阻、胸腔积液、腹水或肾功能障碍患者：此类患者使用本药用于MTX“解救”时，应谨慎。因MTX毒性较显著，且不易从体内排出，故应增加本药的剂量或延长给药时间，必要时可高剂量静脉给药。

**【不良反应】**

本药的不良反应较少见，偶有皮疹、荨麻疹、哮喘等过敏反应，高剂量可能出现胃肠功能紊乱、睡眠障碍、惊厥、烦躁或抑郁。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1. 5-Fu：

结果：合用可使5-Fu的疗效增加，毒性增强。

2.乙胺嘧啶、甲氧苄啶：

结果：合用可预防以上药物引起的继发性巨幼细胞贫血。

3.巴比妥、扑米酮、苯妥英钠：

结果：较大剂量的本药与以上药物合用，可对抗以上药物的抗癫痫作用，并可使某些患者(如正在服用抗癫痫药的儿童)癫痫发作率增加。

4.MTX：

结果：高剂量的亚叶酸可能减弱MTX鞘内给药的疗效。

机制：全身给药时，少量亚叶酸以5-甲基四氢叶酸的形式进入脊髓，可使MTX鞘内给药后的血药浓度降低。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药不宜与MTX同用，以免影响后者抗叶酸作用。应1次大剂量使用MTX 24-48小时后，再使用本药，且本药剂量应使血药浓度大于或等于MTX浓度。

2.用于大剂量MTX的“解救”治疗时：(1)应根据测得的MTX浓度调整本药用量和使用时间。(2)如使用MTX 24小时后，血清肌酸酐较治疗前升高50%，提示有严重肾毒性，要慎重处理。(3)MTX用药前及用药后，应保持尿液pH值大于7，必要时用碳酸氢钠和水化治疗(在注射当日及注射后2日，一日补液量3000ml/m2)，以防止肾功能不全。

3.使用本药粉针剂应新鲜配置，且剂量大于10mg/m2时，需使用灭菌注射用水而不能使用含苯甲醇的溶液溶解。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

本药用于MTX的“解救”治疗时，应进行以下实验室监测：

1.用药前应做肌酸酐廓清试验。

2.每12-24小时应测定血浆或血清MTX的浓度。如MTX浓度低于5×10-8mol/L时，可停止实验室监测。

3.MTX用药前及用药后，应每24小时测定血清肌酸酐，每6小时监测尿液酸度。

**其他注意事项**

本药应避免光线直接照射及与热源接触。

**【国外专科用药信息参考】**

**护理注意事项**

应监测白细胞分类、血小板计数、肝功能、电解质。

**【药理】**

**药效学**

本药为叶酸的活性形式，在体内不需叶酸还原酶的作用而直接起效，药理作用同叶酸。由于本药不会被二氢叶酸还原酶抑制药所阻滞，临床上可用于抗叶酸药物(如大剂量MTX)治疗后的解救。

本药与5-Fu联合疗法的作用机制为：5-Fu在体内活化为氟尿嘧啶脱氧核苷，从而取代脱氧尿苷酸，与胸苷酸合成酶、甲基四氢叶酸形成三联复合物，这一复合物比正常代谢状态下脱氧尿苷酸、胸苷酸合成酶、甲基四氢叶酸的三联复合物更稳定，不易解离，使胸苷酸合成酶失活，不能生成脱氧胸苷酸，从而抑制DNA生成，抑制癌细胞增殖。外源给予足量本药，经体内转变为甲基四氢叶酸，可进一步增加氟尿嘧啶脱氧核苷三联复合物的形成，增强5-Fu的作用。

**药动学**

本药口服易吸收。血清还原叶酸的达峰时间为：口服(1.72±0.8)小时，肌内或静脉注射0.6-0.8小时。无论何种给药途径，药物作用的持续时间均为3-6小时。本药经肝脏和肠黏膜作用后代谢为5-甲基四氢叶酸，且口服代谢较肌内注射快而充分。80%-90%的代谢产物随肾脏排泄，5%-8%从粪便排出。肌内或静脉注射时，血清还原叶酸的半衰期为3.5-6.2小时。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆生殖毒性  本药给予大鼠和兔至少人用剂量的50倍时，未见胚胎毒性。

**【制剂与规格】**

亚叶酸钙片  (1)5mg。(2)10mg。(3)15mg。(4)25mg。(5)50mg。

亚叶酸钙分散片  15mg。

亚叶酸钙胶囊  (1)15mg。(2)25mg。

亚叶酸钙注射液  (1)1ml:3mg。(2)1ml:5mg。(3)1ml:6mg。(4)1ml:15mg。(5)1ml:25mg。(6)1ml:100mg。(7)1ml:300mg。(8)2ml:15mg。(9)5ml:50mg。(10)10ml:30mg。(11)10ml:100mg。(12)30ml:300mg。

注射用亚叶酸钙  (1)3mg。(2)5mg。(3)25mg。(4)30mg。(5)50mg。(6)100mg。(7)200mg。(8)300mg。(9)350mg。

亚叶酸钙氯化钠注射液  (1)50ml(亚叶酸钙50mg和氯化钠450mg)。(2)100ml(亚叶酸钙100mg和氯化钠900mg)。(3)100ml(亚叶酸钙200mg和氯化钠900mg)。(4)200ml(亚叶酸钙200mg和氯化钠1800mg)。(5)250ml(亚叶酸钙300mg和氯化钠2250mg)。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密闭保存。

分散片：遮光，密闭，在阴凉干燥处保存。

胶囊：密闭，在凉暗干燥处保存。

注射液：遮光，冷处(2-10℃)保存。

粉针剂：避光，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 93983 版本 1.0