



仁愛藥訊

101年九月出刊

季刊 Vol.17 Num.03

發行人：徐弘正

發行所：仁愛醫療財團法人

編輯：藥劑部 (04)24819900-1139

1. 專題- 癌症惡病質 ----- 廖美惠藥師
2. 新藥介紹- Dabigatran (Pradaxa®) ----- 陳足媛藥師

QUALITY
CARE COMFORT

專 題 -

癌症惡病質

廖美惠 藥師

根據研究報告指出癌症病患
30~87% 會有惡病質的症狀，且有 22%
之病患死於惡病質而非腫瘤本身。所以
了解其原因，並提供有效的措施來預防
和治療癌症惡病質在癌症病房是重要
的一環。

惡病質是因宿主與腫瘤之間因食
物攝取量減少以及賀爾蒙/新陳代謝異
常所產生的結果。主要會影響全身的器
官，其症狀包含有體重減輕、倦怠無
力、厭食、易飽足感、嗜睡、蒼白、貧
血、消瘦憔悴、電解質不平衡等情形，
如此狀態下，病患容易發生感染、栓
塞、心衰竭和死亡的危險，亦會影響生
活品質、社交、睡眠等問題。

引起惡病質的原因包括如下：

1. 因癌症導致新陳代謝改變：癌症病人
因細胞激素、脂肪移動因子及蛋白質
移動因子使代謝速率改變，導致基本
代謝紊亂，病人會有基本代謝速率增
加、肝醣分解增加，並會使用到蛋白
質產生負氮平衡、葡萄糖不耐症、胰
島素拮抗、脂肪及肌肉組織分解增
加，而導致營養耗損問題。
2. 腸胃道腫瘤或腸胃道病變：若有腸胃
道腫瘤會直接影響到食物的攝取、消
化、吸收。
3. 因癌症引起的症狀：當病人合併有其

他症狀如疼痛、味覺改變、口腔炎、
口乾等，未能得到有效的控制，對食
物的攝取就會產生影響，亦導致食慾
不振。

4. 醫療處置：化學治療、放射治療、手
術等，如化學治療導致噁心、嘔吐、
味覺改變及倦怠皆會影響進食。
5. 心裡因素：疾病及不舒服會影響情
緒，沮喪、憂慮、焦慮會導致食慾不
振或倦怠。

治療癌症惡病質最簡單的方法就
是少量多餐，使用營養替代品，但還是
不夠的，惡病質治療的重點有三：藥
物、營養支持、行為治療。

1. 藥物：

- (1) 黃體素-可增加食慾及體重，副作
用有水腫、陽萎、血栓、陰道出
血等症狀。
- (2) 類固醇類-可增加食慾及改善病人
的精神，其副作用有失眠、高血
糖、精神疾患、免疫系統抑制、
水分滯留、肌無力等。

2. 營養支持：

- (1) 每天或每餐提供不同的食物，增
加進食樂趣。
- (2) 少量多餐。
- (3) 提供病人喜愛的食物。
- (4) 提供一些不需太過咀嚼的食物。
- (5) 鼓勵水分的攝取。
- (6) 當病人感到飢餓時能立即提供食
物。
- (7) 在進餐時減少任何可能導致情緒

緊張的因素。

(8) 給予高熱量的飲食替代品。

(9) 腸道灌食及非腸道營養。

3.行為治療：

給予病人多鼓勵，不斷評估病人的需求，有效的溝通及有計劃的會談是重要的。可在兩餐間準備點心或宵夜，且保持食物是病人易拿到的，適當的提醒病人等。

以上方法可減少惡病質的嚴重程度及改善生活品質，所以利用一些藥物及增加營養攝取的質及量，減少營養的耗損。臨床上常用於治療惡病質的藥物為黃體素類的藥物 (Progesterone)，此類藥物在本院為麥格斯口服懸液劑 (Megest Oral Suspension)，其藥物資訊如下：

【主成分】：

麥格斯口服懸液劑含有 megestrol acetate，是一種合成的黃體素藥物，megestrol acetate 是白色的結晶，化學名為 17 α - (acetyloxy) - 6-methylpregna-4,6-diene-3,20-dione。37°C 時的水溶解度為每毫升 2 微克 (mcg/mL)，血漿溶解度為每毫升 24 微克。分子量為 384.51。化學簡式為 C₂₄H₃₂O₄，麥格斯口服懸液劑每毫升含有 40 毫克 megestrol acetate。

【適應症】：

後天免疫缺乏症候群患者的厭食症，及後天免疫缺乏症候群患者及癌症

患者之惡病體質引起的體重明顯減輕。

【用法用量】：

麥格斯口服懸液劑的成人起始建議劑量為 160~200 mg，最高劑量不超過 400mg/天。使用前應將容器振搖均勻。附有刻度的塑膠量杯以便服用。

【禁忌】：

對 megestrol acetate 或配方中任何成分過敏的患者。

已知或懷疑懷孕的患者。

【警告】：

懷孕婦女服用 megestrol acetate 可能對胎兒造成傷害。此藥目前尚無充分且有良好對照比較，於懷孕婦女進行的試驗。若在妊娠期間服用麥格斯口服懸液劑或在服用期間懷孕，則患者應知道其對胎兒可能造成的傷害。應建議可能懷孕的婦女要避孕。

megestrol acetate 不適用於預防體重減輕。

麥格斯口服懸液劑的糖皮質類固醇作用雖然尚未經完整評估，但已觀察到腎上腺壓抑的證據。報告指出某些新的糖尿病、糖尿病惡化及欣氏症候群的臨床案例與使用麥格斯口服懸液劑有關。也有腎上腺功能不全與麥格斯口服懸液劑有關之案例報告正在服用麥格斯口服懸液劑長期服用麥格斯口服懸液劑後停止治療的患者，若腎上腺功能不全的症狀，如低血壓、噁心、嘔吐、頭暈或虛弱等，應考慮有腎上腺壓抑的可能。可能需要評估這些患者腎上腺功

能是否不全，並且補充壓力劑量的速效型糖皮質類固醇。未能認證下視丘-腎上腺軸抑制作用的結果可能導致死亡。

【副作用】：

醫師在處方 Megest (megestrol acetate) 口服懸液劑時，應考慮這些副作用。

- ⊗ 全身：腹痛、胸痛、感染、念珠菌病及肉瘤。
- ⊗ 心臟血管系統：心肌病變及心悸。
- ⊗ 消化系統：便秘、口乾、肝臟腫大、唾液分泌增多及口腔念珠菌病。
- ⊗ 血液及淋巴系統：白血球過低。
- ⊗ 代謝及營養：LDH 升高、水腫及周邊水腫。
- ⊗ 神經系統：感覺異常、精神紊亂、痙攣、抑鬱、神經病變、知覺減退及思考異常。
- ⊗ 呼吸系統：呼吸困難、咳嗽、喉炎及肺部疾患。
- ⊗ 皮膚及附屬器官：禿髮、疱疹、搔癢、水泡性皮炎、出汗及皮膚疾患。
- ⊗ 特殊感官：弱視。
- ⊗ 泌尿生殖系統：蛋白尿、尿失禁、尿路感染及男性女乳症。

【過量】：

在 Megestrol acetate 口服懸液劑的每日劑量高達 1200 毫克的實驗中，未發現任何嚴重副作用。Megestrol acetate 的可透析性尚未測試，但由於其溶解度低，故推斷透析應該不是處理過量的有效方法。

【注意事項】：

⊗ 一般注意事項：

使用麥格斯口服懸液劑治療體重減輕之前，必須先找出可治療的體重減輕原因。這些原因包括可能的惡性病、全身性感染、影響吸收的腸胃道疾患、內分泌疾病及腎臟或精神病。

對 HIV 病毒複製的影響尚未測定。有血栓性栓塞疾病病史的患者應謹慎使用。

⊗ 糖尿病患者的使用：

報告指出糖尿病惡化，胰島素需求量增加與使用麥格斯口服懸液劑有關。

⊗ 動物毒理學：

長期使用 Megestrol Acetate 治療可能提高呼吸道感染的危險性。一項為期兩年，關於 megestrol acetate 用於大鼠的慢性毒性/致癌性研究顯示，有使呼吸道感染頻率提高、淋巴球減少及嗜中性白血球增加的趨勢。

⊗ 致癌性：

關於致癌性的資料是來自於動物實驗，讓狗、猴子和大鼠服用比人類建議劑量(13.3 毫克/公斤/日)低 53.2、26.6 與 1.3 倍的 megestrol acetate。狗與猴子試驗中均不包括雄性。母獵犬服用 megestrol acetate(0.01、0.1 或 0.25 毫克/公斤/天) 7 年後良性及惡性乳房腫瘤的發生率增加。母猴服用 megestrol acetate(0.01、0.1 或 0.5 毫克/公斤/天) 10 年後未發現腫瘤。母大鼠服用 megestrol acetate 3.9 或 10 毫克/公斤/天 2 年後發現腦下垂體腫瘤。大鼠及狗的腫瘤與人

類的關聯還不清楚，但在處方與評估 Megestrol acetate 口服懸液劑治療的利益與危險時，再加以考慮。

☉ 致突變性：

目前尚無致突變性的資料。

☉ 受精能力受損：

以低於人體適用劑量(13.3 毫克/公斤)的劑量(0.05、12.5 毫克/公斤)對大鼠進行出生前後/產後的毒性試驗(第三期)。這些低劑量的研究顯示，服用 megestrol acetate 雌鼠的雄性後代的生育能力受損。以狗為對象的研究亦得到相似的結果，懷孕的大鼠服用 megestrol acetate 後胎兒體重減輕，活產數目減少，並且雄性胎兒雌性化。目前尚無對雄性生育能力(精子生成)的毒性資料。

☉ 授乳母親：

可能對新生兒有不良影響，因此在麥格斯口服懸液劑治療期間應停止授乳。

☉ 懷孕：

懷孕用藥級數為 X 數。目前尚無與臨床劑量相關的充分致畸胎性動物實驗資料。

☉ 兒童：

用於兒童的安全性與有效性尚未確立。

☉ HIV 感染的婦女：

雖然 megestrol acetate 曾廣泛用於婦女子宮內膜癌及乳癌的治療，但在 HIV 感染婦女的用途仍有限。

臨床試驗中的 10 名婦女全部有不

正常的月經。

【藥物交互作用】：

藥動學研究顯示，megestrol acetate 與 zidovudine 或 rifabutin 併用時，其藥動學參數並無顯著變化。zidovudine 或 rifabutin 對 megestrol acetate 藥動學的影響未被研究。

【病患用藥資訊】：

服用麥格斯口服懸液劑的患者應得到以下用藥教育：

- 1.應遵照醫師的指示服藥。
- 2.服藥期間若有任何副作用均應告知醫師。
- 3.如果您為可能懷孕的婦女，在服藥期間應避孕。
- 4.若在服藥期間懷孕請告知您的醫生。

【貯存】：

- 1.本品應置於兒童不及之處。
- 2.使用後請密封避光貯存於 25°C 以下。

參考資料來源：

- 1.台灣癌症防治網
- 2.藥物仿單

新藥介紹-

Dabigatran (Pradaxa[®])

作者 陳足媛藥師

心房顫動(Atrial fibrillation, AF)是最常見的一種持續性心律不整疾病。由於心肌梗塞和心臟衰竭這類疾病的照護方式獲得改善，以及人口老化，因此心房顫動盛行率不斷增加。

病發時因心臟未能正常地打出血液，滯留的血液會凝固成血塊，心臟中產生的血栓栓子會隨著血流進入腦部血管，引發心房顫動最主要的併發症-缺血性中風；每六位中風患者中，就有一位是患有心房顫動的患者。除了單獨性心房顫動(年齡小於 60 歲，且無心肺疾病病史者)或不適用此類治療的患者之外，使用抗凝血劑可降低所有心房顫動患者罹患血栓栓塞症的風險。

非瓣膜性(nonvalvular)心房顫動患者的中風風險為心房顫動患者的 2-7 倍；同時罹患風濕性心臟病和心房顫動的患者，其中風風險增加為 17 倍。需注意的是，治療的目的是在恢復正常的竇性心律 (sinus rhythm)，不一定能降低心房顫動患者的中風風險，因此多數患者需要終生抗凝治療。

對於血栓的治療和預防方面，目前已有多種藥物可供選擇。例如肝素 (heparin)和維生素 K 拮抗劑(VKAs)，但於臨床使用上時皆存在一些侷限性：

- Heparin 需要透過注射給藥，導致病患注射處疼痛，使用不方便。
- Warfarin(VKAs)可以口服給藥，但治療窗狹窄，藥物開始作用時間緩慢，藥理作用不可預測，加上很多

藥物和食物都會和 Warfarin 產生交互作用，因此，為了維持最好的抗凝效果，病患必須接受定期的血液檢測，Warfarin 的劑量也需不斷的進行調整。

因為這些侷限性，進而推動理想抗凝血劑的研發。而 Dabigatran 是目前進行的抗凝劑治療研究中，所開發的直接 thrombin 抑制劑之一。

適應症

預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。

劑型與劑量

HPMC(hydroxypropylmethylcellulose)膠囊 110mg 與 150mg。

每一顆 110mg 膠囊，含有 126.83mg 的 dabigatran etexilate mesilate，相當於 110mg 的 dabigatran etexilate。

每一顆 150mg 膠囊，含有 172.95mg 的 dabigatran etexilate mesilate，相當於 150mg 的 dabigatran etexilate。

用法用量

① 建議劑量

建議使用劑量為每次口服 110~150mg，一天兩次，空腹或飯後服用均可，視病人個人條件及臨床狀況使用之。

② 具出血風險的病患

對於出血風險較高的病患，臨床上應密切監測（監測出血徵兆或貧血狀況），宜口服一顆 110mg 膠囊，每天兩次。

③ 老年人

75 歲以上的老年病患，宜口服一顆 110mg 膠囊，每天兩次，如同

其他抗凝血藥物，為老年人開立 Pradaxa 處方時應特別謹慎。

ⓐ 腎功能受損

目前尚無資料支持重度腎功能受損（肌酸酐清除率 $< 30\text{ml/min}$ ）病患使用 Pradaxa。由於觀察到此族群病患的 dabigatran 暴露量會增加，因此 Pradaxa 不建議使用於此類病患。

ⓑ 肝功能不全

罹患活躍性肝臟疾病，包括但不限於肝臟酵素持續高於正常值上限 2 倍以上或罹患 A、B 或 C 型肝炎者，均未納入臨床試驗，故不建議使用於此類患者。若必須使用本品於此類病人，應謹慎投予並定期追蹤肝功能。

ⓒ 孩童

目前尚無 18 歲以下病患使用的經驗，因此不建議孩童使用。

ⓓ Warfarin 與 Pradaxa 的轉換

當病患由 Warfarin 療法轉用 Pradaxa 時，須中斷使用 Warfarin，並於 INR 降至 2.0 以下時方可開始使用 Pradaxa。從 Pradaxa 轉用 Warfarin，須依據肌酸酐清除率，調整開始使用的時間：

- $\text{CrCL} > 50\text{ ml/min}$ 的病患，於停止使用 Pradaxa 之前 3 天開始使用 Warfarin。
- $\text{CrCL} > 31\text{-}50\text{ ml/min}$ 的病患，於停止使用 Pradaxa 之前 2 天開始使用 Warfarin。
- $\text{CrCL} < 30\text{ ml/min}$ 的病患，因不建議使用無法提供意見。

作用機轉

Dabigatran 與其 acylglucuronides 代謝產物為競爭性凝血酶直接抑制劑

(Direct Thrombin Inhibitors, DTI)。因為於凝血系列反應過程中，凝血酶 (serine protease) 能將纖維蛋白原 (fibrinogen) 轉變為纖維蛋白 (fibrin)，因此抑制凝血酶即可預防血栓發生。游離態凝血酶和與血塊結合的凝血酶、以及凝血酶所誘發的血小板聚集，均會受這些活性成分所抑制。

藥物動力學

dabigatran etexilate mesilate 是以 dabigatran etexilate 酯類被吸收，然後此酯類經水解而形成具有活性的 dabigatran。Dabigatran 會被代謝成 4 種不同的 acylglucuronides，這些 glucuronides 與 dabigatran 具有類似的藥理學性質。

ⓐ 吸收

Dabigatran 在空腹狀態下，最高血中濃度發生於服藥後 1 小時。若與高脂食物同時服用時，到達 C_{max} 時間會延後大約 2 小時，但對 dabigatran 的生體可用率並無影響。服用前不可將膠囊弄破、咀嚼或打開。

ⓑ 分布

Dabigatran 約有 35% 與人體血漿蛋白結合。

ⓒ 清除

Dabigatran 主要由尿液清除，其半衰期為 12 至 17 小時。

監測

活化部分凝血活酶時間 (activated partial thromboplastin time, aPTT)、凝血酶時間 (thrombin time, TT)，可協助評估 dabigatran 的抗凝血活性。

交互作用

同時使用 Pradaxa 與 P-醣蛋白誘發劑（如 rifampin）會降低 dabigatran 暴露量，一般均應避免並用。

與 quinidine/ketoconazole 藥物之交互作用會增加 dabigatran 的暴露量，增加出血風險。不可與口服 ketoconazole 併用。

P-醣蛋白抑制劑如 verapamil、amiodarone、quinidine 與 clarithromycin 的劑量無須進行調整，但此結論不應推至其他 P-醣蛋白抑制劑。

懷孕用藥級別

C 級。

不良反應

1. 出血。
2. 胃腸不良反應：消化不良、腹痛，或類胃炎症狀（包括胃食道逆流、糜爛性胃炎、出血性胃炎）。

警語

Pradaxa 會增加出血風險，而引發嚴重且有時可能致命的出血。出血的危險因子包括：使用通常會增加出血風險的藥物（抗血小板劑、肝素、抗凝劑與長期使用 NSAID）特別具有出血風險的疾病以及陣痛與分娩。出現任何失血的病徵或症狀（例如血紅素及/或血球容積比下降或低血壓）時，均應立即進行評估。

美國食品及藥物管理局(FDA)於2010年10月核准用於非瓣膜性心房顫動引起的中風，並進一步評估使用 dabigatran 是否有高出預期的出血風險。

食品藥物管理局提醒醫師為病患處方含該成分藥品時，宜審慎評估其風

險與效益，並嚴密監控病人服藥後是否有出血症狀之發生。同時提醒病人，如有身體出現不正常瘀青或紅斑、出血不止、解黑便或紅棕色尿液...等情形，應儘速回診原開立處方醫師，不可擅自停藥。

禁忌症

Pradaxa 不可用於有下列狀況的病患：

1. 活躍的病理性出血。
2. 曾對 Pradaxa 產生嚴重過敏反應（例如，全身性過敏反應或全身性過敏休克）。
3. 中度腎功能受損（肌酸酐清除率 < 30ml/min）。
4. 出血性癥候、出血傾向、自發性或藥物性止血功能障礙。
5. 具出血風險之器質性病變。

Referance

1. 食品藥物管理管理局。
2. 仿單。
3. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. Lancet. 2007;370(9587):604-618.
4. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. Ann Int Med. 1999;131(9):688-695.
5. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. Lancet Neurol. 2007;6(11):981-993.