



# 仁愛藥訊

104年十二月出刊

季刊 Vol.20 Num.04

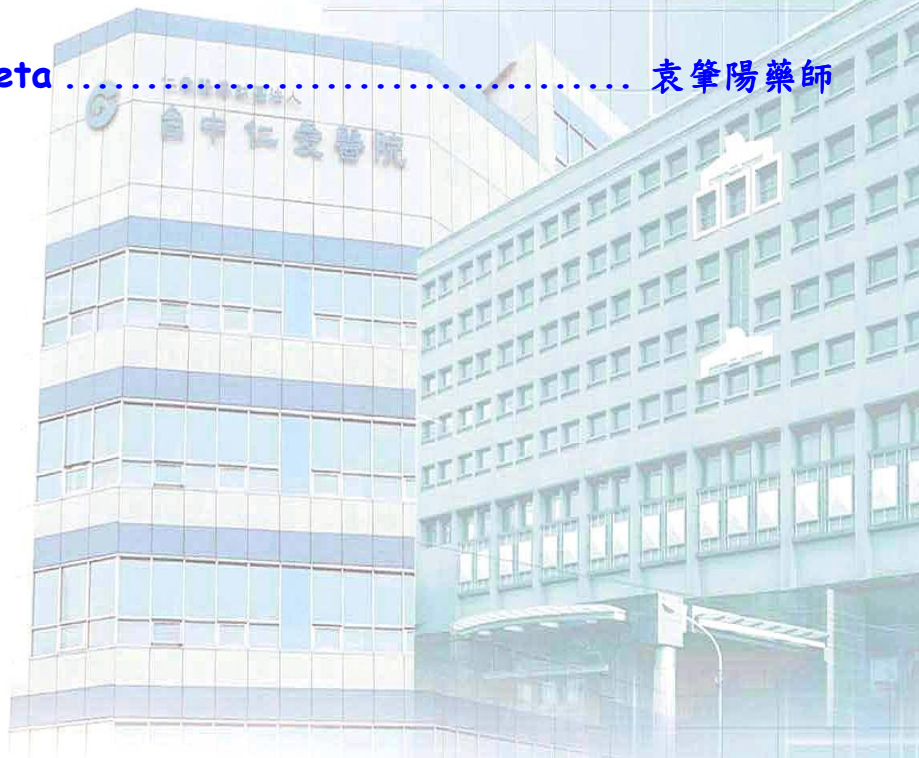
發行人：徐弘正

發行所：仁愛醫療財團法人

編輯：藥劑部 (04)24819900-11139

專題-淺談氣胸..... 馮文秀藥師

藥物介紹- Perjeta ..... 袁肇陽藥師



QUALITY  
CARE COMFORT



## 專題-淺談氣胸

馮文秀 藥師

### • 前言

氣胸從年輕到老年都有可能發生，當症狀發生時在日常生活中常常造成不便，除了透過手術以外，您知道氣胸也可以用藥物治療嗎？本篇要介紹的即是較特別的氣胸治療方式-肋膜沾黏術。

### • 什麼是氣胸

在介紹什麼是氣胸前，先簡單講解一下肺部的構造，肺和胸廓之間有一個肋膜腔，在肺部的最外表貼近胸廓的地方有一層薄薄的膜，叫臟層肋膜(就是靠近肺臟的肋膜)，在胸廓這個容器裡面，也有一層薄薄的膜，叫壁層肋膜(就是靠近體壁層的肋膜)，而在這兩層膜中間即為肋膜腔。正常的肋膜腔裡面是負壓，才可以讓肺保持膨脹，但如果肺部任何一個地方有破洞，外面的氣體跑進肋膜腔，負壓就會漸漸轉正，進而壓迫到肺臟，肺部就會開始縮小，肺部無法正常擴張就會造成呼吸困難等等的症狀。氣胸又分為自發性氣胸和外傷性氣胸，而自發性氣胸又分為原發性及續發性，差別在前者常發生在瘦高男性、長期吸菸的人，後者是因肺部疾病引起，例如：氣喘或是慢性阻塞性肺病；或是肺部間質性疾病，如類肉瘤，間質性肺纖維化，淋巴血管平滑肌肉增生症(LAM: Lymphangiomyomatosis)，幅射後肺炎等；一些結締組織疾病，例如類風濕性關節炎，僵直性脊椎炎，硬皮症，皮肌炎等等；還有感染性疾病，如結核病，愛滋病，球黴菌感染或是肺炎等；惡性腫瘤，或是女性子宮內膜異位跑到肺部，都有機會造成續發性的氣胸。

### • 氣胸常見的症狀

氣胸常見症狀有胸痛、胸部緊縮感，會因為咳嗽或深呼吸加劇，有半數病患會

出現呼吸速度加快、呼吸困難的情形，可能會因缺氧造成全身倦怠無力。嚴重者甚至會造成壓力性氣胸(tension pneumothorax)而致命。壓力性氣胸是指肋膜腔壓力過大，肺臟塌陷，造成換氣量不足而缺氧，影響血液回流，造成休克。如不緊急治療處理，會有致命的危險。

### • 治療氣胸

氣胸的治療目標就是把氣體排出、停止氣體洩漏以及預防復發為重點，目前治療方式有給予純氧、放置引流管、手術、肋膜沾黏術等。若氣胸的面積小或症狀不明顯，可以給予純氧的方式治療，因為純氧濃度較高，可以讓積在肋膜腔的空氣回到肺泡氣管排出，等傷口癒合後，肋膜間的氧氣被吸收，肋膜腔就會回到負壓狀態，治療期間會鼓勵患者多深呼吸咳嗽，有助維持呼吸道通暢及促進通氣，之後再觀察追蹤氣胸的狀況；若氣胸面積在15-20%或患者的有出現呼吸困難的時候，建議在肺部放置引流管或胸管，以讓肋膜腔的氣體排出，肺部可馬上膨脹，等傷口癒合不再漏氣後才可以拔除；而需要手術的狀況包括氣胸復發、氣胸合併血胸、插管後仍無法癒合、兩側氣胸、第一次發生即張力性氣胸，這些都建議做手術的方式治療氣胸，目前有開胸術及胸腔鏡手術等等，最後要介紹的肋膜沾黏術則是利用物理傷害或化學硬化藥劑，使肋膜嚴重發炎，使壁層肋膜與臟層肋膜黏連，讓肋膜積液或空氣無處堆積，通常會用在不能或不願手術的病人或預防術後復發。

### • 肋膜沾黏術

肋膜沾黏術有分物理方式和化學方式，物理方式是透過開胸手術，以紗布摩擦讓肋膜發炎使肋膜沾黏，而化學方式就是使用硬化劑讓肋膜沾黏，硬化劑的原理為使肋膜(壁層肋膜及臟層肋膜)發炎，產生纖維化，就像膠水一樣把兩層肋膜黏起來，使原本因空氣堆積變大的肋膜腔體積縮小，不會再去壓迫肺臟，這樣就算肺臟有破洞，跑進來的氣體也沒有空間可以堆積。

## 一. 施行步驟

1. 植入引流管:把累積在肋膜腔的空氣排出。因完全引流出積氣是肋膜黏連術的成功關鍵,取決於壁層與臟層肋膜是否相互貼近,必需儘量引流出積氣,使肺部完全擴張。
2. 病人麻醉:常給予的藥物為局部麻醉藥 2%Lidocaine/20ml,注入肋膜腔並請病人每 10-15 分鐘更換姿勢(仰臥、俯臥、左右側臥、坐姿),以使麻藥均勻分布。
3. 注入硬化藥物:將選擇的藥物加上適當的稀釋液由引流管注入胸腔,並注意要吊高胸管,使藥物不會流出且可預防空氣蓄積,避免造成張力性氣胸。
4. 每 20-30 分鐘更換姿勢:使硬化藥物能均勻覆蓋於肋膜表面,約進行 4-6 小時後才可放下胸管。
5. 術後照顧:大部分病人均會經歷胸痛,可以適時的給予症狀治療,如:Acetaminophen 10 mg/kg q6h;另外有部份病人會發燒,但通常發燒不會超過三天,若發燒過久,會考慮其他原因。
6. 評估效果:看肺部是否有完全擴張,有的話就可以移除胸管,若咳嗽時仍持續漏氣,則視為沾黏術失敗,探討失敗原因後再決定是否要再重複施行肋膜沾黏術。

## 二. 硬化劑種類

硬化劑包括滑石粉、Tetracycline and derivatives (例如 Minocycline、Doxycycline)、Bleomycin、Mitomycin-C、Picibanil、Autologous blood patch、Iodopovidone、Picibanil、Silver nitrate、Quinacrine。

1. 滑石粉為成功率最高的硬化劑,且價格最便宜,但因藥用滑石粉較不普及,且其副作用急性呼吸窘迫症候群(ARDS; acute respiratory distress syndrome),嚴重會影響整個肺功能,所以在使用上要特別小心。

## 2. Tetracycline 類的藥物例如

Minocycline 及 Doxycycline,其除了作為抗生素使用外,也可以利用當作肋膜沾黏術的硬化劑,除了少數個案施打後會有疼痛感,但可在數小時內恢復,且不會影響到肺功能,是目前較好的選擇藥物。

3. Bleomycin 雖為抗癌藥物,但也被發現可以用於肋膜沾黏術,不過因為副作用較為嚴重且價格較昂貴,不建議用在非癌症的病患,目前大多應用在惡性肋膜積水的肋膜沾黏術。

	滑石粉	Minocycline	Doxycycline	Bleomycin
劑量	2-5g	300g	500g	60IU
價格	\$50	\$200-400	\$100-400	\$5000
成功率	75-95%	75%	75%	65%
副作用	發燒、嚴重肺炎、ARDS、肉芽腫	注射時有疼痛感	注射時有疼痛感	肺部纖維化

## • 結論

肋膜沾黏術相較於傳統的手術是較為新穎的方式,目前已有國內醫院進行迷你胸腔鏡手術後,再追加使用肋膜沾黏劑,成功治癒病患,且恢復更快、併發症少、復發率比沒有使用肋膜至沾黏術更低,也提供了氣胸患者一個新的選擇。

## • 參考資料

1. Cheng-Hung How, Hsiao-Hsun Hsu, Jin-Shing Chen, Chemical pleurodesis for spontaneous pneumothorax, Journal of the Formosan Medical Association (2013) 112, 749-755
2. 巫慶仁醫師,氣胸的原因以及處理 <http://nei.hu.cgh.org.tw/tw/content/depart/M100/DL/dermat014.pdf>
3. 林淑珍,陳妍如,肋膜沾黏術(Pleurodesis)
4. 黃培銘醫師,氣胸,高醫醫訊(97年7月)
5. 陳百璽醫師,淺談氣胸(認識氣胸),胸腔外科陳百璽醫師的健康部落格
6. 陳晉興醫師,自發性氣胸治療新知,臺大醫院



# 藥物介紹 - Perjeta

袁肇陽 藥師

## 壹、前言

乳癌是全世界女性最常見的癌症，每年全世界新病人數超過 1,000,000 人，然而隨著生活型態及飲食習慣西化的改變，在台灣近幾年來乳癌已經超越子宮頸癌，乳癌發生率為國內女性好發癌症的第一位，死亡率則為第四位。根據衛生署國民健康局統計，透過篩檢發現的個案，早期所佔的比率較高；且經過適當的治療 5 年存活率第零期為 97.5%、第一期為 95.6%，因此國人仍需共同努力宣導乳癌防治的觀念，以期達到早期發現早期治療。

當乳癌發生轉移時，大部分是無法治癒的，但可以因治療方法的選擇及標靶藥物的使用而改善病人的存活率。乳癌細胞的表現是選擇治療藥物的重要指標，當癌細胞上有很多 HER2 受體時，病人的乳癌就會被診斷為 HER2-positive。HER2 受體的過度表現是會增加乳癌再復發的機率且影響病人的預後。大約有 20-25% 的乳癌病人會被診斷為 HER2-positive，此時標靶藥物成為治療的首選。Anti-HER2 療法被建議用於轉移性 HER2-positive 乳癌的第一線治療，因標靶治療可以改善及延長病人的存活率。常見的 Anti-HER2 療法有 Herceptin (干擾 HER2 受體的單株抗體)。

Herceptin 在乳癌的治療上雖有顯著的療效，但對部分病患其療效還是

有限的，因為在治療一定時間後，癌細胞是會對 Herceptin 產生抗藥性的。癌細胞對 Herceptin 產生抗藥性的其中一個原因是 HER2 與其他 HER 家族中的受體結合形成 dimers，加強了細胞內信息傳遞並促使癌細胞成長與形成，值得慶幸的是 FDA 在 2012 年的 6 月核准了另一個 Anti-HER2 療法的新藥 Pertuzumab (Perjeta®)。Pertuzumab 就是針對此抗藥機轉研發出的新藥，被 FDA 核准用來治療先前未接受 Anti-HER2 therapy 或化學治療的轉移性 HER2-positive 乳癌患者，與 Herceptin 及 Docetaxel 併用作為第一線藥物治療。

## 貳、概述 Perjeta

### I. 成分及含量

Perjeta® 為無菌、澄清至淡乳狀、無色至淡褐色的靜脈輸注用液體。每個單次使用的玻璃小瓶中含 420 mg 的 pertuzumab，濃度為 30 mg/mL。賦形劑含有：L-histidine、Glacial Acetic Acid、Sucrose、Polysorbate 20 及無菌注射用水。

### II. 適應症

Perjeta® 與 Herceptin 及 Docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌患者。

### III. 用法用量

Perjeta® 的起始劑量為 840 mg，靜脈輸注時間為 60 分鐘，之後每 3 週給予 420 mg，靜脈輸注時間為 30 至 60 分鐘。

當 trastuzumab 和 Perjeta® 併用治療時，trastuzumab 的起始建議劑量為 8 mg/kg，靜脈輸注時間為 90 分鐘，之後每 3 週給予 6 mg/kg，靜

脈輸注時間為 30 至 90 分鐘。

Perjeta®、trastuzumab 及 docetaxel 藥物應依序給予。Perjeta®及 trastuzumab 可以任意順序給藥。Docetaxel 應在 Perjeta®及 trastuzumab 之後給藥。Perjeta®每次輸注完畢後及任何隨後的 trastuzumab 或 docetaxel 輸注開始前，建議先觀察 30 至 60 分鐘。

#### IV. 作用機轉

Pertuzumab 是一種重組的人類化單株抗體，作為一個全新作用機轉分類的藥，是第一個被研發的 HER2 二聚化抑制劑(HER2 dimerisation inhibitor)。其作用標的為人類表皮生長因子第二型接受體(HER2)蛋白質的細胞外二聚作用區域(次區域 II)，因此能阻斷 HER2 和其他人類表皮生長因子接受體(HER)家族成員(包括 EGFR、HER3 及 HER4)的配體依賴型之異質二聚化作用(ligand-dependent heterodimerization)。因此，Pertuzumab 能經由兩個主要的訊號途徑[有絲分裂活化蛋白質(Mitogen-activated protein, MAP)激酶及磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)]來抑制配體誘發的細胞內訊號傳遞(ligand-initiated intracellular signaling)。這些訊號傳遞路徑受到抑制後，分別會導致細胞生長停止及凋亡。此外 Pertuzumab 也會調節抗體依賴型細胞媒介細胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。Pertuzumab 及 Herceptin 與 HER2 受體結合的位置並不相同(前者在 subdomain II，後者在 subdomain IV)，因此 Pertuzumab 不會影響到 Herceptin 的作用，兩者間更會形成協同作用，增強抗癌效果。

#### V. 特定族群的使用

- 兒童之使用：使用於兒童患者的安全性及療效資料尚未建立。
- 老年人之使用：根據群體藥物動力學分析，並未在 < 65 歲(n = 306)及 ≥ 65 歲(n = 175)的患者間觀察到 pertuzumab 的藥物動力學有顯著差異。
- 懷孕婦女：妊娠用藥分級 D，懷孕期間投予 Perjeta®可能造成胚胎-胎兒傷害。
- 腎功能不全：由於現有的藥物動力學資料有限，無法針對重度腎功能不全(Clcr 低於 30 mL/min)患者提供劑量調整的建議。
- 肝功能不全：針對肝功能不全對 pertuzumab 藥物動力學的影響評估，未進行過相關臨床試驗。

#### VI. 警語與注意事項

##### 1. 胚胎-胎兒毒性

Perjeta®若用於懷孕女性，可能導致胎兒傷害。

##### 2. 左心室功能不全

有報告指出，抑制 HER2 活性的藥物(包括 Perjeta®在內)會降低左心室射出率。

- 當有下列任何一種情況時，Perjeta®及 trastuzumab 應至少停藥 3 週：
  - a. 左心室射出率低於 40%或
  - b. LVEF 介於 40% - 45%之間，且比治療前降低 10%以上

若 LVEF 恢復至超過 45%，或介於 40 - 45%之間且比治療前降低不到 10%，則 Perjeta®可重新給藥。

若左心室射出率在大約 3 週內重覆檢測未見改善，或進一步

降低，則強烈建議停用 Perjeta® 及 trastuzumab，但若個別病患的用藥利益大於其風險則除外。若暫停或停止 trastuzumab 治療，則 Perjeta® 也應隨之暫停或停藥。若停止 docetaxel 治療，Perjeta® 及 trastuzumab 治療仍可繼續。

3. 輸注相關的反應、過敏反應/全身性過敏反應

Perjeta® 曾引起輸注及過敏反應，最常見的輸注反應為發燒、寒顫、疲倦、頭痛、虛弱、過敏及嘔吐。

**VII. 藥物交互作用**

並未發現 pertuzumab 與 trastuzumab 之間或 pertuzumab 與 docetaxel 之間有藥物交互作用。

**參、結語**

整體而言，標靶藥物的發展，可有效提升乳癌治療的療效，然而也伴隨著高昂的費用。因此，目前用於治療 HER2 陽性的乳癌病人來看，要如何利用生物標記，來選擇病人適合的標靶治療，以達到最好的療效並避免不必要的副作用，是值得繼續努力的方向。

隨著醫療科技的進步，治療 HER2 乳癌藥物選擇也越來越多元，除了上述提到的標靶藥物外，由於對於 trastuzumab 抗藥性機轉越來越清楚，故目前仍有許多針對其機轉抑制的藥物也都在積極地開發中。不過到目前為止，尚未有標準流程指出要如何有效搭配傳統化療藥以及標靶藥物，才能在治療效果及副作用間取得平衡，讓病人獲取最大治療效益。

**肆、參考資料**

1. 張源清醫師 談 HER2 陽性乳癌治療的進展。
2. 台灣癌症基金會。  
<http://www.canceraway.org.tw/>
3. 國泰綜合醫院 乳房中心黃其晟主任 乳癌簡介。
4. 新光藥訊 119 期 新北市藥師公會新藥介紹。
5. 王緯書 抗癌新藥 Pertuzumab 癌症新探 62 期。
6. 乳癌個案管理師牛繼明 乳癌的標靶治療。
7. Perjeta 藥品仿單。
8. HER2-positive breast cancer. Kinberly L Blackwell, MD, Mark D Pegram, MD, Neil Love, MD. °