

長庚藥學 學報

●發行人：鄧新棠
●主編：李炳鈺
●發行所：林口、高雄、台北、基隆、嘉義·長庚紀念醫院藥劑部

九十五年三月十五日出版

臨床藥學

化學治療藥物引起的腎毒性

林季伶¹ 李冠德² 鄭奕帝¹

¹嘉義長庚紀念醫院藥劑科 ²血液腫瘤科

前言

對於一位癌症病人而言，藥品引起的腎毒性為嚴重的併發症，因為腎臟是許多化療藥品代謝與排出的重要途徑之一，腎功能受損時，化療藥品在體內的濃度增加，毒性也相對的增加。化學治療藥物可能影響腎絲球、腎小管、腎間質、腎微血管（microvasculature）的功能運作或引起電解質異常，也可能間接的經由血紅素尿（hemoglobinuria）與肌球蛋白尿（myoglobinuria）引發腎小管的毒性，而造成臨床上的表現輕者為無症狀的血清肌酸酐值上升，或至嚴重者為急性腎衰竭需要洗腎的程度。¹一旦病人發生急性腎衰竭，不論原因為何都會影響到原先的治療計畫，所以當腎功能不全時，都需要做劑量的調整，以避免造成傷害。本文的內容介紹化療藥品造成的腎毒性、預防策略與劑量調整上的建議。

腎毒性的評估¹

藥品主要經由腎絲球過濾與腎小管分泌兩種路徑排出體外。對於非蛋白結合的小分子藥品，大部分經由腎絲球過濾排除。當藥品或其活性代謝物以腎臟排除為主要路徑時，則腎功能不全時往往需要調整劑量。腎毒性的評估主要根據腎絲球過濾率（glomerular filtration rate; GFR，其值代表腎元功能的指標）受影響的程度與評估藥品所可能造成的毒性。其中最常造成的腎臟毒性是腎絲球過濾率下降導致血清肌酸酐與血尿素氮（blood urea nitrogen; BUN）上升。

假使藥品影響近端腎小管的正常功能，病人會有代謝與電解質異常的問題，包括代謝性酸血症、糖尿、尿液排除增加導致血中的磷酸鹽、尿酸、鉀與鎂濃度下降。若藥

品影響遠端腎小管則可能產生下列的情形：尿液濃縮能力下降導致多尿、鉀排除減少導致高血鉀、以及尿液中可測得酵素 *N*-acetyl-βD-glucosaminidase 與低分子量蛋白質 β₂-microglobulin。（但後兩項指標在臨床上少用，多做為研究用途。）

如何使用肌酸酐清除率計算給藥劑量²

临床上普遍用於預測 GFR 的方法為計算肌酸酐清除率（CCr），可以分析病人 24 小時尿液來測得，或是以血清肌酸酐值來預測。後者的前提為假設病人的血清肌酸酐值處於穩定狀態，且以病人的非脂體重來計算，因此對於惡病質的病人預測值可能過高，而需要使用收集 24 小時尿液的方式來評估較為準確。化療藥品在腎功能不全病人的劑量調整建議如表一。²化療藥品毒性作用的機轉與預防之道詳見表二。^{2,3}

肌酸酐清除率以 Cockcroft-Gault 公式求得，必須以血清肌酸酐值穩定為前提，若為女性，則以下計算所得的數值需再乘以 0.85：

$$\text{CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齡}) \times \text{非脂體重(lean body weight, kg)}}{\text{血清肌酸酐值(mg/dL)} \times 72}$$

加強化療藥品腎毒性的危險因子^{2,3}

化療藥品引起腎毒性的危險因子包括血管內體液的損耗（intravascular volume depletion）、內因性腎臟疾病（intrinsic renal disease）、併用其他腎毒性藥品、與泌尿道阻塞等等。這些因素會使腎功能惡化，並加強化療藥品本身的腎毒性。

在體液的損耗方面，癌症病人往往因腫瘤本身或治療

引起厭食、噁心、嘔吐等症狀，造成體液或循環的容積減少。尿崩症與腹瀉也會造成體液的流失。此外，肝衰竭、心衰竭或低白蛋白血症的病人接受化療後也可能誘發腎前性氮血症 (prerenal azotemia) 與低容積性腎衰竭而強化了化療藥品的腎毒性。

在內因性腎臟疾病方面，固態腫瘤與血液腫瘤如何杰金氏症 (Hodgkin's disease)、多發性骨髓瘤、白血病等可能會導致腎絲球損害 (如膜性腎絲球腎炎; membranous glomerulonephritis)，進而造成低白蛋白、腎功能不全、影響藥品排除與加強化療藥品的腎毒性等不良後果。對於本身為慢性腎衰竭的癌症病人而言，化療藥品的排出減少使血中濃度增加。這時根據肌酸酐清除率來調整化療藥品的給藥劑量時，不僅可以降低累積藥量的危險性，又可以將惡病質、體重減輕與水腫等造成肌酸酐清除率預測值不準確的因素同時列入考慮，將會大大提升此病人群的用藥安全性。

此外，先前暴露於顯影劑、放射線治療、抗生素治療或併用其他具有腎毒性藥品的病人特別容易受到化療藥品腎毒性的影響。對於婦科癌症、前列腺癌、與膀胱癌病人而言，癌症可能侵犯泌尿道系統造成膀胱頸受到壓迫或尿管阻塞而使腎功能異常，導致化療之後腎毒性增加。

細胞毒性化療藥品 (Cytotoxic Drugs)

Platinum (鉑製劑)

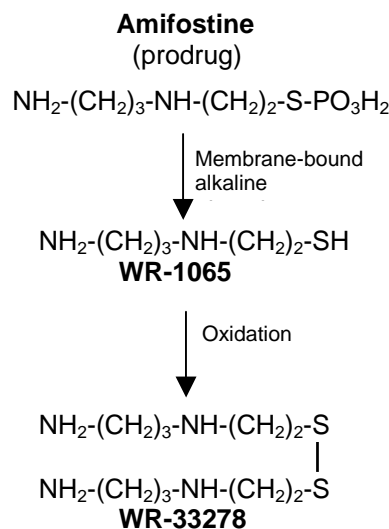
一、Cisplatin

Cisplatin 是化療藥品引起的腎毒性最為人熟知的，也是被學者研究最深入的藥品。給予靜脈注射 cisplatin 後 24 小時，約有 10~40% 的藥品經由腎臟排除 (腎絲球過濾與主動分泌為其主要的排除路徑)；接下來 5 天內會排除 35~51% 剩餘的藥品。Cisplatin 可能會引發入球小動脈收縮，進而降低腎絲球過濾率。剛開始的毒性作用是影響近端腎小管，接著是腎絲球過濾與遠端腎小管受損。嚴重者可能在給藥後 3~5 天發生非寡尿性的腎衰竭。此外，不少病人會發生低血鎂症，特別發生於併用會引起低血鎂症的藥物 (如 gentamicin 或 amphotericin B)。臨床上也可見到與 cisplatin 引起的低血鎂症有關的低血鉀症與低血鈣症，一般在矯正低血鎂症後，血鉀與血鈣偏低的情形就可回復正常。Cisplatin 也曾有溶血性尿毒症候群 (hemolytic-uremic syndrome) 的案例報告，此雖罕見卻往往可能致命。⁴

常見的預防策略是給予適量的點滴注射，方式為給藥

前 12~24 小時持續靜脈輸注 1~2 升 0.9% 氯化鈉溶液。Cisplatin 溶於等張性鹽類輸注需超過 3 小時，之後再給予 24 小時持續靜脈輸注 0.9% 氯化鈉溶液。必須注意 cisplatin 總劑量不可超過 120 mg/m²，當藥品劑量過高時，即使給予適量的點滴與利尿仍會引發急性腎衰竭。

臨床上用於預防 cisplatin 引起腎毒性的藥品中，僅有 amifostine 得到 FDA 的核准。它是一種有機的硫代磷酸化合物 (organic thiophosphate)，在體內經由細胞膜上的鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 代謝成具有活性的硫醇化合物 (thiol metabolite, WR-1065)，它可以清除自由基或直接與細胞毒性藥物鍵結，進而預防或修復 DNA 所受的傷害 (圖一)。⁵ 因為正常細胞相較於腫瘤細胞具有高濃度的鹼性磷酸酶，amifostine 對於正常細胞具有選擇性的保護作用。Amifostine 已被證實能提供部分因 cisplatin 引起腎毒性的保護作用，建議劑量為給藥前 30 分鐘給予 amifostine 910 mg/m²。此藥物主要的副作用為噁心、嘔吐、低血壓、與低血鈣。



圖一 Amifostine 與其代謝物的結構

二、Carboplatin^{2,6}

初步的研究顯示 carboplatin 比 cisplatin 具有較少的腎毒性。原因在於 Cis 的位置以 carboxylate 與 cyclobutane 取代 chloride 能提高藥品的穩定性，減低腎臟的毒性。然而 carboplatin 仍會直接造成腎小管的損傷與間質性腎炎，其引起腎毒性的常見的特徵為腎絲球過濾率下降、血清肌酸酐值上升、尿毒症與電解質異常等等。曾有慢性腎衰竭或脫水病人因而引起急性腎衰竭的報告。所以具有腎臟病

史、脫水或併用其他腎毒性藥物的病人，使用 carboplatin 必須特別留意。病人接受幹細胞移植需使用 carboplatin 時，因考量劑量限制性毒性 (dose-limiting toxicity) 如腎毒性、耳毒性與肝炎的問題，最大容忍劑量約為 2.1 g/m²。調整 carboplatin 劑量的方式有兩種：

1. Carboplatin 劑量調整根據肌酸酐清除率：

CCr (mL/min)	劑量 (mg/m ²)
≥ 60	360
41~59	250
16~40	200

2. Carboplatin 劑量的計算公式以 GFR 的預測值與 AUC 的目標值來計算。Calvert 公式：

$$\text{Carboplatin 總劑量 (mg)} = \text{Target AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

未曾接受化療的病人 AUC 目標值= 4~6

已接受過化療的病人 AUC 目標值= 5~7.5

三、Oxaliplatin²

第三代鉑製劑並無臨床上顯著的腎毒性，輕度到中度的腎功能不全患者 (肌酸酐清除率大於 20 mL/min)，可耐受每三週 130 mg/m² 的劑量，不需要減低劑量。

烷基化製劑 (Alkylating Agents)

一、Cyclophosphamide²

此藥主要引起泌尿道毒性 (出血性膀胱炎)，長期未做處置可導致膀胱纖維化的產生。病人接受 cyclophosphamide 高劑量治療時容易產生低血鈉，可能是因為抗利尿激素分泌增加所引起 (the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SIADH)。低血鈉通常在停藥 24 小時後自行緩解。若此藥引起抗利尿激素作用增加，又不幸再加上水分過量的補充 (為避免產生出血性膀胱炎)，則極可能導致嚴重甚至致死性低血鈉。目前對於腎功能不全病人的劑量調整方式仍有爭議。有些學者認為腎功能與 cyclophosphamide 清除率或血液毒性並無相關性；而其他學者則主張肌酸酐清除率小於 10 mg/dL 時，應調降 25% 的劑量。

二、Ifosfamide^{1,2}

Ifosfamide 為 cyclophosphamide 的類似物，與 cyclophosphamide 相較，ifosfamide 較容易產生腎毒性，其腎毒性主要影響近端腎小管，造成急性腎小管功能障礙，稱為 Fanconi 症候群，其臨床表現包括：

1. 具有正常陰離子間隙的代謝性酸血症：導因於第一型遠端 (type 1) 或第二型近端 (type 2) 腎小管酸中毒。
2. 磷酸鹽再吸收減少引起低血磷。
3. 腎小管功能障礙使葡萄糖、胺基酸再吸收減少，導致糖尿 (glucosuria)、胺基酸尿 (aminoaciduria)。
4. 腎原性尿崩症 (nephrogenic diabetes insipidus) 導致多尿。
5. 增加尿鉀的排除導致低血鉀。

Ifosfamide 的劑量限制性毒性為骨髓抑制與出血性膀胱炎，其中造成出血性膀胱炎的原因可能與尿液中的代謝物 (acrolein 與 chloroacetic acid) 有關。對於多數的病人而言，積極給予靜脈點滴可減少泌尿道毒性的傷害。另外，當使用高劑量 cyclophosphamide 或 ifosfamide 治療時，必須給予尿路保護劑 mesna。Mesna 的活性成分為一種合成的硫氫化合物 (sulfhydryl compound)，在體內轉變為硫醇化合物 (thiol compound)，會與藥品的毒性代謝物形成鏈結來預防膀胱毒性的產生。然而 mesna 雖可以預防出血性膀胱炎的發生，但不能預防此藥對腎臟的毒性作用，因為藥品與其代謝物主要經由腎臟排除，若病人本身已有腎臟疾病者仍屬於發生腎毒性的高危險群。劑量調整的建議：血清肌酸酐值大於 3.0 mg/dL 時應停藥；當血清肌酸酐值介於 2.1 至 3.0 mg/dL 時，必須減少一般劑量的 25~50%。

三、Nitrosoureas

病人接受持續性的 nitrosourea 如 BCNU (carmustine) 或 CCNU (lomustine) 治療時，可能造成不可逆、緩慢進行的慢性間質性腎炎。Nitrosoureas 造成腎毒性作用的機轉目前並不完全明瞭，可能是經由腎小管細胞蛋白質的烷基化 (alkylating) 所引起，其烷基化代謝物在給藥後 72 小時仍可見於尿液中。另外，雖然 BCNU 的劑量限制性毒性為肺臟毒性，但仍有一些腎功能不全的個案病理報告顯示可能引起腎間質浸潤與腎小管的損害。

輕微的尿蛋白或血清肌酸酐值上升通常是腎損傷的初期表現，接著是近端腎小管的功能受損，而引起磷酸尿、糖尿、胺基酸尿、尿酸尿與重碳酸鹽尿等。必須留意的是即使已經停止化療，腎毒性也可能發生於停藥後數月甚至數年之久。因此，長期仔細的追蹤有其必要性。當腎毒性發生時，目前並無有效的治療方式，預防之道為給藥的同時強制利尿，例如每小時給予 2 升的等張性鹽水靜脈輸注最少持續兩小時。至於腎功能不全患者的治療建議，可參

考的文獻資料並不多，只能在給藥時特別留意，若出現急性腎功能不全的徵兆時，儘可能立即停藥。

抗腫瘤性抗生素

Mitomycin-C 引起的腎毒性最常見形式是合併腎衰竭與小血管溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia)，一般稱為血栓性血小板低下性紫斑/溶血性尿毒症候群 (thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome; TTP-HUS)。² 此症狀發生於 mitomycin-C 治療至少 6 個月以上，其發生率 (2~10%) 與累積劑量有關，並且即使停藥後症狀仍會持續惡化。根據動物實驗推測其致病機轉可能是藥品直接造成腎臟血管內皮細胞的破壞，因為是漸進式的變化，所以往往在停藥數月後才有臨床上顯著的異常變化。⁸ 其典型的臨床表徵為血清肌酸酐值上升、氮血症、蛋白尿、肺水腫、總膽紅素值上升、血小板低下、慢性腎衰竭與高血壓。此併發症的死亡率高達 50~100%。若能及早確定診斷，施予血漿置換術與血液透析治療可能可延長病人的存活期。¹ 幸運的是以膀胱內給予 mitomycin-C 來治療膀胱癌時，因很少有全身性的吸收，所以未曾有腎毒性的報告。¹

腎功能不全的劑量調整仍有分歧之處，一般建議為血清肌酸酐值：(1) 介於 1.6 至 2.4 mg/dL 時，劑量減少一半；(2) 大於 2.4 mg/dL 時則避免使用。然而有些學者認為藥品的腎臟排除率僅占給藥劑量的 20%，只有在肌酸酐清除率小於 10 mL/min 時，才需要調降 25% 的劑量。因此不管使用的劑量為何，腎功能不全的病人接受 mitomycin-C 治療時，必須密切監控 TTP/HUS 的症狀或先兆，以避免腎毒性的產生。

抗代謝藥 (Antimetabolites)

臨床上使用的抗代謝化療藥品中，經由腎臟途徑排出體外的有 methotrexate、pemetrexed 與 fludarabine，但僅有 methotrexate 具明顯的腎毒性。Pemetrexed 為 2004 年美國新上市的藥品，在臨床試驗中曾有少數腎毒性的報告，因此使用上仍須特別留意。

一、Methotrexate (MTX)^{1,2}

當 MTX 使用劑量少於 0.5 至 1.0 g/m² 時通常不會造成腎毒性 (除非病人具有潛在的腎功能障礙)。然而當給予高劑量治療時 (1~15 g/m²)，MTX 會蓄積在腎小管造成傷害，其腎毒性的機轉為入球小動脈或腎小球環間膜細胞 (mesangial cell) 的緊縮，導致腎絲球微血管表面積減少、

腎絲球微血管灌注與壓力減少。臨床表現包括血清肌酸酐值上升、氮血症、排尿困難、血尿與急性腎衰竭等。MTX 在腎小管的溶解度與 pH 值有關，因此維持適當的尿量與鹼化尿液為減少腎毒性的預防之道。所以当病人接受高劑量 MTX 治療的前 12 小時，應適量點滴注射與鹼化尿液 (靜脈輸注或口服碳酸氫鈉可使尿液酸鹼值維持在 pH 值大於 7 以上) 持續 48 至 72 小時。腎功能不全的病人因其 MTX 排除減少，為避免毒性的產生，劑量調整的建議如下表所示：

肌酸酐清除率(mL/min)	劑量調整
61~80	75 %
51~60	70 %
10~50	30~50 %
< 10	避免使用

二、Fludarabine⁹

有近一半的 fludarabine 代謝產物由尿液排除，因此腎功能不全或年長者必須調整劑量。建議患者的肌酸酐清除率介於 10 至 50 mL/min 時，劑量減少 25%；小於 10 mL/min 時，則劑量減半。

三、Gemcitabine¹

血清肌酸酐值上升的病人對 gemcitabine 的敏感性增加，但無劑量調整建議可作為參考。根據臨床試驗與藥廠的安全性資料顯示，曾有溶血性尿毒症候群的副作用報告，其發生率約為 0.015%。對於化療引起的溶血性尿毒症候群，目前並無有效的治療方式或解毒劑可預防或減低其嚴重程度。一般建議在給藥期間與療程結束後 3 個月必須密切監控溶血性尿毒症候群的症狀或徵兆。

四、Pemetrexed²

Pemetrexed 為 MTX 的衍生物，用於治療惡性胸膜間質細胞瘤 (malignant pleural mesothelioma) 與非小細胞肺癌。主要以原型由腎臟排除。病人的肌酸酐清除率大於 45 mL/min 時，不需要調整劑量。現存文獻中所收集肌酸酐清除率小於 45 mL/min 的病患較少，故尚無法歸納建議劑量。零星報告指出：pemetrexed 與 cisplatin 併用時曾發生腎衰竭的問題 (發生率為 2% 左右)。另外曾有一位腎功能不全的病患 (肌酸酐清除率 19 mL/min)，單獨使用 pemetrexed 且未補充葉酸與維生素 B₁₂，最後因藥物相關毒性而死亡。因此目前廠商建議肌酸酐清除率小於 45 mL/min 時，不應接受 pemetrexed 治療。

五、其他藥品²

1. Vincristine：長期使用曾有 SIADH 的案例報告。
2. Vinblastine：使用超過建議劑量時也曾有毒性報告，發生率小於 1 %。
3. Topotecan：不具有腎毒性，但因為約有 30 % 的藥品經由腎臟排除，建議肌酸酐清除率介於 20~40 mL/min 時，劑量減半；小於 10~20 mL/min 時儘可能避免使用。
4. Etoposide：約有 20~40 % 的藥品由腎臟排除，建議肌酸酐清除率介於 10~50 mL/min 時，劑量減少 25 %；小於 10 mL/min 時則劑量減半。

生物製劑 (Biologic Agents)

一、Interleukin-2 (IL-2)^{1,2}

IL-2 可能造成微血管滲漏症後群 (capillary leak syndrome)，導致水腫、血漿容積耗損 (plasma volume depletion) 與腎絲球過濾率減低。一般推測血漿容積耗損為引發急性腎衰竭的主要原因，然而尿液分析結果顯示 IL-2 也會對腎臟直接造成傷害。當產生腎毒性時，原本 (給藥前) 腎功能正常者在停藥後一週腎衰竭的情形可恢復；若是具有潛在腎功能不良的病患則需要更長的恢復期。因此給藥前應審慎地評估病人，對於年長者、本身有腎臟病或正使用其它腎毒性藥品的病人，都容易發生微血管滲漏症後群。處理毒性的方式主要為支持性療法，維持血液容積與血液動力學參數的穩定，並且避免併用其他具有腎毒性的藥品。

二、Interferons^{1,2}

Interferon α 常會引起蛋白尿，發生率高達 15~20 %，但極少演變成急性腎衰竭 (症狀表現為氮血症，合併肌酸酐值上升與蛋白尿)。曾有慢性骨髓性白血病病人接受長期的高劑量 interferon α 治療時，發生血栓性小血管病變 (thrombotic microangiopathy) 的報告。另外，Interferon γ 用於治療急性淋巴性白血病時，則可能引起急性腎小管壞死。因此病人接受 interferon 治療時應小心監測腎功能，當腎功能異常發生時應儘早停藥。

三、Rituximab^{2,10}

高腫瘤負荷 (循環腫瘤細胞數目大於 25,000/mm³) 的病人使用 rituximab 可能造成腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome)，進而間接的引起急性腎衰竭。此症候群常發生

於急性白血病或高度惡性淋巴瘤患者接受化療之後，大量癌細胞死亡後的分解產物，及鉀離子、磷酸鹽、尿酸等物質釋放至血液中，造成高血鉀、高血磷、低血鈣、與高尿酸等一連串的異常代謝狀況。其中高血磷使血鈣降低、高尿酸則使尿酸沉積在腎小管引發急性腎衰竭，而高血鉀與低血鈣可導致心律不整等嚴重後果。因此病人在治療期間應密切監測電解質與腎臟功能。如腎功能惡化或形成腎衰竭時應使用透析治療。目前並無劑量調整準則可供參考，若病人在治療期間發生肌酸酐值上升或寡尿，應考慮停藥。

結論

癌症的治療往往受限於抗腫瘤藥物的毒性。在過去幾年，許多新藥的發展主要針對改善骨髓抑制與噁心嘔吐等副作用的產生，但其他非血液系統的器官毒性作用仍然侷限了化療藥的使用。臨床上可用來減緩或預防化療腎毒性的藥品並不多，常使用的藥品如 amifostine 可以用來減輕 cisplatin 引起的腎毒性；碳酸氫鈉鹼化尿液後可以減少 MTX 在腎小管的結晶堆積；mesna 用於預防 ifosfamide 引起的出血性膀胱炎。其他預防性的策略還包括適量的點滴注射、適時給予電解質補充、以及避免併用其他腎毒性藥物等。期望未來可以針對化療藥品引起的腎毒性發展更好的解毒劑或輔助療法，使癌症病人得到更好的治療。

參考資料

1. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Safety* 2001;24:19-38.
2. <http://www.uptodate.com> Article title: chemotherapy and renal insufficiency
3. Agraharker M, Guba SC, Safirstein RL. Acute renal failure associated with cancer chemotherapy. Molitoris BA, Finn WF. Acute renal failure: a companion to Brenner and Rector's *The Kidney* Philadelphia, Saunders, 2001, 365-73.
4. Safirstein R, Deray G. Anticancer: cisplatin/carboplatin De Broe ME, Porter GA. *Clinical nephrotoxins: renal injury from drugs and chemicals* Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1998, 261-8.
5. Culy CR, Spencer CM. Amifostine: an update on its clinical status as a cytoprotectant patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and

- its potential therapeutic application in myelodysplastic syndrome. *Drugs* 2001;61:641-84.
- Casciato DA, Lowitz BB. Cancer chemotherapeutic agents Casciato DA, Lowitz BB. *Manual of clinical oncology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 61-2.
 - Schacht RG, Feiner HD, Gallo GR, et al. Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 1981;48:1328-34.
 - Wu DC, Liu JM, Chen YM, et al. Mitomycin-C induced hemolytic uremic syndrome: a case report and literature review. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:115-8.
 - Lichtman SM, Etcubanas E, Budman DR, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study. *Cancer Investigation* 2002;20:904-13.
 - Cantril CA, Haylock PJ. Tumor lysis syndrome. *AJN* 2004;104:49-52.

表一 腎功能障礙病人化療藥品劑量的調整

藥品	> 50 mL/min	10~50 mL/min	<10 mL/min
Azathioprine	100 %	100 %	50~75 %
Bleomycin	100 %	75 %	50 %
Capecitabine	100 %	1. 肌酸酐清除率介於 30~50 mL/min 的患者，起始劑量應減少 25 %。 2. 肌酸酐清除率小於 30 mL/min 時，避免使用	
Carboplatin	劑量根據肌酸酐清除率或 Calvert 公式		
Cisplatin	100 %	避免使用	避免使用
Cyclophosphamide	100 %	100 %	75 %
Cytarabine (高劑量)	100 %	50 %	25~50 %
Etoposide	100 %	75 %	50 %
Hydroxyurea	100 %	50 %	20 %
Ifosfamide	1. 肌酸酐值介於 2.1~3.0 mg/dL 時，劑量調降 25~50 %。 2. 肌酸酐值大於 3 mg/dL 時停藥。		
Melphalan	1. BUN 大於 30 mg/dL 或肌酸酐值大於 1.5 mg/dL 時，劑量減半。 2. 肌酸酐清除率小於 40 mL/min 或肌酸酐值大於 2 mg/dL 時停藥。		
Methotrexate	100 %	50 %	避免使用
Mitomycin-C	100 %	100 %	75 %
Topotecan	100 %	肌酸酐清除率 20~39 mL/min : 0.75 mg/m ²	肌酸酐清除率小於 20 : 無建議資料

表二 化療藥品腎毒性的可能機轉與預防策略

藥品	腎毒性	機轉	預防
Cyclophosphamide	低血鈉 出血性膀胱炎	直接作用於遠端腎小管	Mesna 給予靜脈輸液
Ifosfamide	Fanconi syndrome 腎小管酸血症 腎原性尿崩症 出血性膀胱炎	經由代謝物 acrolein 與 chloroacetic acid 造成近端 腎小管的傷害	Mesna 給予靜脈輸液 監測電解質
Cisplatin	腎衰竭 腎小管酸血症 低血鎂 (與劑量有關, 具 有累積性)	腎小管與腎間質的傷害	積極給予靜脈輸液 強制利尿
Carboplatin	罕見低血鎂與復發性的鹽 類耗損	可逆性的腎小管傷害	積極給予靜脈輸液
Nitrosoureas	進行性的腎衰竭	腎絲球硬化 腎小管纖維化	未知
Mitomycin-C	溶血性尿毒症候群 (發生 率 4~6%)	急性腎小管壞死 小血管病變	避免使用其他腎毒性 藥物
Methotrexate	高劑量時可能造成生非寡 尿性腎衰竭	MTX 在腎小管內沉積	積極給予靜脈輸液 尿液鹼化 強制利尿 (每日三升)
Interleukin-2	腎前性氮血症	腎灌注減少 (微血管滲漏 症候群)	嚴選病人 維持血液動力學穩定 狀態 避免使用其他腎毒性 藥物
Interferons	蛋白尿 腎衰竭	急性腎小管壞死	未知

 臨床藥學

藥師於癌症治療之角色發展

王芙蓉 李炳鈺

高雄長庚紀念醫院藥劑科

定位與需求

癌症已連續蟬連 20 年為台灣十大死亡原因的第一位，目前看來，癌症病患人數還有日益增加的趨勢。藥師在整個醫療體制中（包括醫師處方藥品、處方單輸入或書寫、藥品調配、運送和投藥）負有把關的責任。但血液腫瘤科是一門需高度專業和改變迅速的學問，因其藥物治療濃度範圍狹窄，疾病及其治療複雜，同一種腫瘤就有多種的療法及療程，化學藥物治療劑量的使用範圍廣泛，且為避免治療失誤(medication errors)和治療相關的毒性反應發生常需適時適當的做許多輔助性的檢測，這均需豐富的知識與經驗，為提升病患用藥安全與服務品質，需仰賴各醫療單位的專業經驗配合，並建立醫療團隊。

以 Kern 醫學中心為例，其位於加州，Bakersfield，為一家 220 床的教學醫院，其腫瘤治療服務分成住院和門診，因醫院的專科腫瘤醫師不是 24 小時服務，腫瘤科臨床作業由每月輪換的內科住院醫師負責，一般內科住院醫師因不熟悉腫瘤治療和注意事項，常發生一些嚴重的醫療失誤。經其他單位反應和討論，Kern 的內科部主任和腫瘤科主任商議結果，決定指派一位腫瘤專科藥師建立一套準則以避免藥物治療相關的不幸事件再發生。另外，他們私底下還成立腫瘤醫療團隊，除負責病房的腫瘤療護外，放射線腫瘤科醫師、外科腫瘤科醫師、腫瘤專科臨床藥師與腫瘤專科醫師，共同開立一星期一次的腫瘤門診。在 Kern 醫學中心腫瘤醫療團隊為減少醫療失誤所設計的腫瘤醫療照顧範圍包括：止吐藥、嗜中性白血球缺乏之發燒(febrile neutropenia)、菌集落刺激因子(colony-stimulating factors)的使用、高發毒性化學藥物不小心滲漏之處置方法。另外，他們還設計制式化學治療組合、建立醫師開方模式，其目的在教育住院醫師正確使用化療物質，改善病患治療結果，降低醫療花費。目前在台灣並無血液腫瘤科專科臨床藥師的名稱，抗腫瘤藥物的把關責任便落到調配藥師或臨床藥師身上。不過，目前在血液腫瘤科之藥師教育，仍屬自我摸索階段，並未受到注視。依照台灣癌症病患增加趨勢和提升病患用藥安全之需求，藥師參與癌症治療之發展為必然之趨勢。以下即介紹美國健康體制藥師協會(American Society of Health- System Pharmacists, 簡稱 ASHP) 對各專科住

院藥師應具備之條件和腫瘤科臨床藥師於癌症病患照顧方面之訓練。

血液腫瘤專科臨床藥師應具備之條件

歐美國家的藥師訓練計畫裡，在成為專科臨床藥師前有所謂專科住院藥師(specialized resident)訓練，一般是針對藥學系醫院藥學畢業生且已完成藥學實習訓練課程者，其目的除組織與訓練藥師專業技巧，還需灌輸專科藥事服務者應有負責任的觀念，以提供癌症病患最好的治療為己任。ASHP 訂定各專科住院藥師的訓練準則，訓練時間至少需要 12 個月，提供訓練專科住院藥師的機構，首要當然是具有病患醫療照顧之機構，願意提供住院藥師獨立作業的機會，讓他們可將所學的經驗和知識用來改善癌症病患的藥物治療的地方，另外還需符合“ASHP 專科住院藥師訓練之鑑定標準”第一部份(ASHP Accreditation standard for Specialized Pharmacy Residency Training, Part I)之要求。在腫瘤科而言，需為腫瘤治療機構或能提供全盤臨床和普及的腫瘤藥事服務之健康系統，且這些地方還需有從事這領域的研究。提供訓練專科住院藥師的機構，其藥事服務需符合“ASHP 專科住院藥師訓練之鑑定標準”第四部份的要求，即其至少需有一位藥師在腫瘤科從事臨床藥事服務的工作，藥局需有臨床服務部門與其他藥事服務的部門，且對於癌症病患照顧需有品質保證的計畫。住院藥師訓練指導者之資格則需符合“ASHP 專科住院藥師訓練之鑑定標準”第二部份，此計畫指導者需有熟練腫瘤藥事服務之證明，並持續做病患照顧的工作。專科住院藥師的訓練課程目的在讓住院藥師擁有腫瘤科藥事服務的知識、技能、和能力，住院藥師指導者針對個別住院藥師的程度和進度予以指導，需要時，還可計畫住院藥師到其他健康療護機構實習專科外的經驗。一位稱職的專科臨床藥師，應熟悉腫瘤藥事服務的各個領域，包括臨床藥事服務的基礎技能、直接病患照顧、藥物資訊和藥政發展(drug information and drug policy development)、藥事管理(practice management)等四大部分，以下即針對血液腫瘤專科臨床藥師作討論：

一、臨床藥事服務之基礎技能方面

- 1.盡己所能，以提供癌症病患最佳之藥事服務為己任。
- 2.腫瘤藥事服務之所有行為均符合倫理。

- 3.積極參與地方、州和全國腫瘤相關組織和藥學組織的活動
- 4.能適當地組織整合目前腫瘤相關文獻
- 5.能清楚表達與書寫的能力
- 6.能與腫瘤照護之內部和其他組織人員和睦相處
- 7.訓練其能教學與訓練
- 8.能設計和推動腫瘤相關的研究調查
- 9.願意接受評估個人工作之適當性的研究
- 10.訓練住院藥師能適當運用行為和認知技巧，與癌症病患、家屬、看護和健康照護專業人員交流。

二、直接病患照顧方面

ASHP 對血液腫瘤住院藥師於直接病患照顧方面之訓練目標包括運用專業藥事技巧和經由參與藥學系統確保提供高品質之病患照顧。

運用專業藥事技巧，提供高品質的病患照顧

需由有經驗的腫瘤專科藥師建立一套有系統且符合藥事照顧哲學之直接病患照顧的模式。即設計、建議和監測屬於個別腫瘤病患之藥物治療計畫，這雖僅屬藥事服務的一部份，但要完成此目的，牽涉整體治療的各個步驟，其內容包括：

1. 建立可供設計腫瘤病患藥物治療計畫之參考資料依據

即要收集和整理腫瘤病患常見之藥物治療問題（其可經藥師之病患照顧而避免、察覺和解決的）及藥師對問題之建議。這些參考根據包括(1)註明討論癌症病患時之常用醫學術語，並確認那些是藥師在預防、監測和解決癌症病患治療的相關問題和做建議時必須知道的資訊；(2)解釋腫瘤、癌症和癌症治療相關問題與腫瘤相關併發症之表徵、病原學、流行病學、危險因子、疾病發生論、病理生理學、疾病的自然病程和治療；(3)腫瘤專科藥師至少必須接觸 10 種以上常見腫瘤疾病，並且有參與腫瘤與治療相關問題的經驗(如表一)，另外，對於非化學治療的其他療法，如骨髓移植、免疫療法、放射線治療、手術和基因治療均需涉及經驗；(4)解釋癌症之化學治療、荷爾蒙藥物和生物製劑(biologic response-modifying)之作用機轉、藥物動力學、藥效學、藥物經濟學、常用療法（包括劑量，療程、投藥方法途徑..）、適應症、禁忌症、交互作用和副作用；(5)解釋抗癌藥物產生抗藥性之機轉、生物化學調節作用、局部給藥(regional drug deliver)或全天給藥、光力學治療(photodynamic therapy)、放射線敏感性(radiation sensitization)、化學治療

與放射線治療之防護、劑量強度、高劑量治療與骨髓或幹細胞救援(bone marrow or stem cell rescue)和基因療法；(6)解釋癌症病患常用之支持療法的作用機轉、藥物動力學、藥效動力學、常用療法（包括劑量、療程、劑型、給藥途徑和給藥方法）、適應症、禁忌、交互作用、副作用和輔助治療藥物（如抗生素、止吐劑和止痛劑等）；(7)在哪些情況下，藥師還需適切地評估藥物外滲情況、口腔炎/黏膜炎、灌水和電解質狀態、惡病質(cachexia)和食慾喪失(anorexia)及藥物過敏等；(8)使用適當方法，評估和分析治療對病患生活品質的影響。

表一、血液腫瘤病專科藥師在直接病患照顧方面

腫瘤方面

- ◆ 乳癌
- ◆ 大腸直腸癌
- ◆ 急性白血病
- ◆ 淋巴瘤
- ◆ 卵巢癌
- ◆ 前列腺癌

腫瘤併發症方面

- ◆ 食慾不振
- ◆ 惡病質
- ◆ 瀰漫性血管內凝集
- ◆ 疲倦
- ◆ 高血鈣
- ◆ 腫瘤滲出
- ◆ 噁心嘔吐
- ◆ 疼痛
- ◆ 抗利尿激素不正常分泌症狀
- ◆ 上腔靜脈症候群
- ◆ 栓塞
- ◆ 腫瘤壓迫症候群

治療相關的問題方面

- ◆ 食慾不振
- ◆ 藥物外滲
- ◆ 免疫抑制病患感染處理
- ◆ 不孕
- ◆ 黏膜炎
- ◆ 骨髓抑制
- ◆ 噁心嘔吐
- ◆ 特定器官的毒性(如心臟毒性、肝毒性、腎毒性..)
- ◆ 抗利尿激素不正常分泌症候群
- ◆ 腫瘤壓迫症候群

2. 依據癌症病患之目前用藥,判斷是否有下列用藥問題

包括(1)藥物使用是否不符合藥物適應症;(2)病患符合藥物適應症,但醫師未開方;(3)藥物使用在特定狀況下不適當;(4)免疫療法不完全;(5)藥物使用不當(包括劑量、劑型、療程、給藥途徑、給藥方法等);(6)同類藥品重複給與;(7)治療藥物忽視病患之藥物過敏史問題;(8)發生可能或疑似的藥物不良反應;(9)發生可能或疑似之臨床上顯著的藥物-藥物、藥物-疾病、藥物-營養或藥物-實驗室檢測之交互作用;(10)藥物治療是否受社交、健康食品、非處方藥、非傳統藥物干擾;(11)病患對藥物治療未受惠;(12)病患之藥物治療有財物上的困難;(13)病患對其藥物治療不明瞭;(14)病患不遵從醫囑等,可依據門診和住院癌症病患的遵醫囑性,比較癌症病患其在癌症治療相關之毒性反應、花費和療法的影響,或可藉此解釋在比較不同癌症治療選擇之優缺點時需考慮之因素。

3. 設計個別癌症病患專屬之藥物治療計畫

首先要組織性地收集癌症病患的資料,並扼要地提出病患之健康照護需求。需考慮會影響健康照護給予方式的社會和環境因素,簡列出病患健康照顧的需求。依造病患基本資料、疾病、用藥方面資料與倫理和生活品質,訂定病患專屬的治療目標,藥師需能向病患、家屬、看護或健康生活品質療護者解釋各種影響癌症治療目的的因素,如基因、性別、年齡和疾病相關等。再則設計符合治療目標的藥物治療計畫,設計病患專屬治療計畫需合併病患的病情、倫理性、和考慮到藥物經濟學的原則,即包括病患遵醫囑性、價錢和給藥途徑(如輸注幫浦、靜脈給藥途徑或腸道給藥等)。設計病患專屬治療計畫需先確認疾病治療和藥物使用原則在癌症治療方面的參考來源,和標準藥物合併的原則,再依照病患的體表面積(body surface area)、曲線下面積(area under the curve)或使用健康系統提供之標準方法正確地計算癌症治療藥物的劑量。計算出的治療劑量還需依病患或疾病特定因素調整。還要解釋開立化學治療處方需有輔助藥物的必要性。

4. 對癌症病患之藥物治療訂定專屬的監測計畫

首先需設計可有效評估是否達治療目標的監測計畫,即訂出可有效監測抗腫瘤藥物和一般藥物療效的參數,如放射線檢驗、病理學檢查和腫瘤指數..等。所以,藥師需具備癌症病患藥物治療時常用之監測參數的基本知識。

5. 對藥物治療處方者或病患提出建議,以符合上述訂定之癌症病患監測計畫。

6. 每次有藥物治療,即需依據病人的反應,解釋監測結果,並重新訂定病患的藥物治療計畫。

7. 對癌症病患和其照護者做藥物使用衛教,包括藥物治療資訊、藥物交互作用、不良反應、遵醫囑性、適當使用方式和處置與藥物的投藥方法等。之後,要評估藥物使用衛教之成效,再依據評估結果和需求做調整。

8. 當病患對藥物服務有保險給付問題時,藥師應盡力為病患辯護爭取。

參與藥學系統確保提供有品質之病患照顧

藥師在調配腫瘤相關藥品時,需先詮釋其適當性,再使用正確的方法配置和遵行醫療照護系統的政策和程序,且化學藥品之調配尤其仰賴團隊合作。醫療照護系統的政策和程序包括調配和運送化學藥品給癌症病患之準備作業的多重校正和紀錄的保留、安全處理細胞毒性和有毒藥物之原則、調配癌症相關藥品之流程、細胞毒性藥物或廢棄物之處理原則。另外,專科臨床藥師還需積極參與有關癌症篩選和預防的計畫或活動,以拓展藥事服務的範圍。

三、藥物資訊和藥政發展方面

即提供藥物資訊和藥物使用之衛教,並積極參與有關藥物治療發展和評估之政策。在提供藥物資訊方面,就是對健康照護者或病患提出之癌症相關問題,提供簡潔、有用和即時的訊息,首先需依病患需求,規劃完整之癌症相關藥物資訊查詢系統,且腫瘤專科臨床藥師需能從眾多的腫瘤相關文獻中判斷哪些資訊是正確、可信賴的,對詢問者提供正確的資訊。撰寫投稿腫瘤相關議題,適當的提供民眾和健康照顧機構內各單位的專業醫療照護人員(包括臨床醫師、護士和其他醫療療護者)腫瘤相關的藥物資訊,和提出有關癌症相關藥物教育。在參與發展和評估藥物治療使用之方面,包括參與健康照顧機構之處方集的編排,和參與健康照顧機構內有關癌症治療政策的發展與整合,及依腫瘤專科的考量,向健康照顧系統反應評估、處理、避免和報告醫療失誤的結果。

四、藥事管理方面

腫瘤專科藥師應瞭解部門符合腫瘤藥事服務鑑定、法律、法規和安全要求的各個步驟(如 ASHP 標準、聲明書、準則和職業安全與健康管理規範等);對目前腫瘤相關服務趨勢提出計畫案;參與健康照顧機構內癌症相關政策和程序的發展和實踐;參與負責調製與分發研究中的抗癌藥物的系統;提供藥事技術員、藥學系學生、藥

學系住院藥師和一般藥師之教學；執行前瞻性或回溯性財政和臨床結果的分析。

結論

Debra Jones Ringold 等人在觀察探討美國藥師於醫院之藥事服務情況，將藥師在扮演處理及改善藥物使用過程之角色分為六大部分：處方開立(prescribing)、處方謄寫(transcribing)、調劑(dispensation)、給藥(administration)、用藥監測(monitring)、病患衛教和健康照護。在 1999 年 ASHP 定義及推廣藥事服務在醫院醫療照顧之範圍，除了傳統之藥物準備和配發外，藥師在改善給藥過程之安全性、用藥追蹤和病患衛教亦扮演重要角色。美國負責代理藥師認證的機構（如 the Board of Pharmaceutical Specialties）更將藥師分成五種專科：核子藥學(nuclear pharmacy)、營養支持藥學(nutrition support pharmacy)、腫瘤藥學(oncology pharmacy)、藥物治療學(pharmacotherapy)、精神病藥學(psychiatric pharmacy)。可見專科藥師已是藥學發展的必然趨勢，且腫瘤藥學還特別由藥物治療學獨立分出，由上述提供我們台灣之藥學教育在癌症治療範圍之空間與角色。

參考資料

1. Shahnaz Shanny Singh, Pharm D, BCOP, Alan Cartmel, MD, FACP. Comprehensive pharmaceutical care of oncology patients: A Management model. Drug Benefit Trends 11(11):56-58, 60-62, 64, 1999.
2. The Council on Credentialing in Pharmacy. Credentialing in pharmacy. Am J Health-Syst Pharm 58(01):69-76, 2001.
3. ASHP supplemental standard and learning objectives for residency training in oncology pharmacy practice. 1998 Residency Directory, volume 2. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 1998:135-43.
4. American Society of Hospital pharmacists. ASHP accreditation standard for specialized pharmacy residency training (with guide to interpretation). Am J Hosp Pharm. 1994; 51:2034-41.
5. The Residency learning System (RLS) Model. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 1996.
6. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J Hosp Pharm. 1990; 47:1033-49