

Adriamycin® 艾黴素注射液

Doxorubicin

2 mg/mL

專業人員版 | 陳語紘藥師撰 方麗華藥師審

常見適應症 (藥物於 1995 年 FDA 允許上市)

- 急性淋巴性白血病, 晚期腎上腺皮質癌、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤、晚期膀胱癌、乳癌、晚期子宮內膜癌、尤文肉瘤(Ewing's sarcoma)、轉移性肝癌、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、
- 晚期唾液腺癌
- 復發性小細胞肺癌
- 軟組織肉瘤
- 胸腺瘤和胸腺惡性腫瘤

作用機轉

細胞毒性藥物，是具有抗癌作用的抗生素。可直接鑲嵌到細胞的 DNA 上，抑制 DNA、RNA 合成及造成 DNA 雙股斷裂和細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (有 30%-90% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：白血球減少 ($\leq 75\%$ ；最低點：10 至 14 天；恢復：第 21 天)、嗜中性白血球低下 ($\leq 75\%$ ；最低點：10 至 14 天；恢復：第 21 天)、貧血、血小板減少症。

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統 (>10%)

- ✓ 急性心臟毒性：房室傳導阻滯疾病、心跳過緩、束支傳導阻斷、心電圖異常、心律過早搏動 (心房或心室)，心電圖的非特異性 ST 段或 T 波變化，竇性心搏過速、上心室心律不整、快速心律、心室頻脈。

- ✓ 晚發性心臟毒性：心衰竭 (表現為腹水、心臟肥大、呼吸困難、水腫，心臟奔馬音Gallop rhythm、肝腫大、少尿、肋膜積液、肺水腫、心搏過速)，左心室射出率降低、心肌炎、心包炎)
- 2. 皮膚系統：掉髮、汗液變色、皮膚搔癢、光敏感、皮疹、蕁麻疹
- 3. 代謝及內分泌系統：高尿酸血症、脫水、無月經
- 4. 胃腸系統：腹痛、食慾減退、腹瀉、唾液變色、胃腸道潰瘍、口腔黏膜破損、噁心、嘔吐、結腸壞死。口腔黏膜破損，若連續幾天給藥較易發生，也較明顯。
- 5. 肝臟系統：肝功能指數升高 (<1%)、肝炎 (<1%)
- 6. 泌尿生殖系統：尿液可能短暫變為紅色，為正常反應。請適當地補充水分，便可自然恢復。若使用膀胱灌注，可能有膀胱刺激作用(30%，包括：輕微排尿困難，頻尿或膀胱炎)，症狀通常輕微，持續時間短。寡精蟲/無精蟲症、不孕症 (可能為暫時性)
- 7. 肌肉骨骼系統：虛弱
- 8. 眼部：淚液變色
- 9. 其他系統 (<1%)：過敏反應 (全身性：包括血管性水腫、吞嚥困難、呼吸困難、瘙癢、蕁麻疹)、注射部位反應

註釋：

- 1.當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。
- 2.藥物歷史久遠，過去研究沒有詳加記錄副作用發生率。以下為收集過去歷史個案記載副作用。副作用發生也與劑量或是否併用其他藥物有關。

劑量調整

- 腎功能不全調整：成人
 - CrCl >10 mL/min：無需調整劑量
 - CrCl <10 mL/min：預計無需調整劑量
 - 血液透析：考慮使用原始劑量的 75%，透析後或非透析日給藥

- 肝功能不全調整：成人
 - Serum bilirubin 1.2 to 2.9 mg/dL：給予正常劑量的 50%
 - Serum bilirubin 3.0 to 5 mg/dL：給予正常劑量的 25%
 - Serum bilirubin >5 mg/dL：避免使用

警告/注意事項與不良反應有關的處理

■ 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity)

嚴重的骨髓抑制可導致嚴重感染、敗血性休克、輸血，住院和死亡。劑量相關引起可逆性中性顆粒白血球減少症經常發生。發生 3 級和 4 級白細胞減少症和血小板減少症；貧血也可能發生。按每 3 週一次的治療方案，最低點通常在給藥後 10 到 14 天出現，並在第 21 天恢復細胞計數。在治療前基準和治療期間定期監測血液計數。血液毒性可能需要中斷治療和/或降低劑量。

副作用	處理
血液骨髓毒性	可能需要延遲治療或減少劑量 (取決於嚴重程度)

■ 心肌病變 (Cardiomyopathy)

- (1) 每 3 週使用 doxorubicin，可引起心肌損害 (包括急性左心室衰竭)，其累積劑量為 300 mg/m² 至 500 mg/m² 時發生率從 1% 到 20%。伴隨心臟毒性治療會進一步增加心肌病變的風險。在 doxorubicin 治療之前和期間需評估左心室射出分率 (LVEF)。
- (2) 透過 MUGA 或超音波評估 LVEF。在所有時間點都使用相同的評估方法；當累積劑量超過 300 mg/m² 時，增加評估頻率。在治療期間出現心肌症狀，需停用 doxorubicin。
- (3) 晚發性的心臟毒性可能發生在治療的後期或完成治療後的數月至數年之內，

通常表現為 LVEF 降低和心衰竭的症狀。Doxorubicin 總累積劑量應加上其他 anthracyclines or anthracenediones 的先前治療劑量。據估計，終生累積劑量為 300 mg/m^2 時，發生心臟毒性的風險範圍為 1% 至 2%，到終生累積劑量為 500 mg/m^2 則為 6% 至 20%。接受縱膈腔放療或同時使用其他已知的心臟毒性藥物 (例如 cyclophosphamide 及 trastuzumab) 進行合併治療，心肌病變的風險會增加。Doxorubicin 治療期間或之後，也曾報導過心包炎和心肌炎。

(4) Doxorubicin 在給藥後數小時內及治療期間的任何時間都可能心律不整，包括危及生命的心律不整。可能出現心搏過快心律不整 (包括竇性心搏過速、早發性心室收縮和心室性心搏過速) 和心搏過緩；心電圖改變包括非特異性 ST-T 段變化，房室和束支傳導阻斷；心電圖變化可能是暫時性的並且是可自癒的，可能不需要改變 doxorubicin 的劑量。

副作用	處理
出現心肌病變徵兆/症狀	■ 一旦病人達到建議的最大累積劑量，可以停止使用相關的 Anthracyclines 治療來預防晚期心臟毒性作用。 ■ 停藥與給與心臟衰竭標準治療 ■ 對於累積 daunorubicin 劑量大於 300 mg/m^2 的病人，可考慮使用 dexrazoxane 進行心臟保護治療 ✓ Dexrazoxane : doxorubicin 的比例為 10:1 (dexrazoxane 500 mg/m^2 : doxorubicin mg/m^2)。 ✓ 不要在 dexrazoxane 之前使用 doxorubicin。 ✓ Doxorubicin 必須在 dexrazoxane 輸注完成後 30 分鐘內給藥。
■ ASCO 預防和監測成年癌症倖存者心臟功能障礙的治療指引 (2017)。根據指引，以下因素會增加心臟功能障礙的風險： ✓ 高劑量 anthracycline 療法 (doxorubicin $\geq 250 \text{ mg/m}^2$，epirubicin $\geq 600 \text{ mg/m}^2$)。	

- ✓ 在治療範圍內對心臟進行高劑量放療 (≥ 30 Gy)。
- ✓ 低劑量的 anthracycline 藥物 (例如, doxorubicin < 250 mg/m², epirubicin < 600 mg/m²) 與低劑量放射治療 (< 30 Gy) 以心臟為治療區域併用。
- ✓ 低劑量的 anthracycline 例如, (doxorubicin < 250 mg/m², epirubicin < 600 mg/m²) 或單獨使用 trastuzumab 和下列任何危險因素：多種心血管危險因素 (≥ 2 個危險因素)，包括吸煙，高血壓，糖尿病，血脂異常和肥胖 (治療期間或完成後)，癌症治療時的年齡較大 (≥ 60 歲) 或心臟功能受損 (例如，低 LVEF 臨界值 [50% 至 55%]，MI 病史，中度或高級瓣膜性心臟病) 治療前或治療中。
- ✓ 用小劑量 anthracycline 藥物 (例如 doxorubicin < 250 mg/m², epirubicin < 600 mg/m²) 治療，然後接續 trastuzumab (sequential therapy)。
- ✓ Anthracycline 引起的心臟毒性的其他危險因素包括治療時年齡 ≥ 60 歲，以及治療期間或治療後 ≥ 2 心血管危險因素 (吸煙，高血壓，糖尿病，血脂異常或肥胖)。
- ASCO 指引建議對癌症病人 (治療前) 進行全面評估，包括病史和身體檢查、篩查心血管疾病的危險因素，例如高血壓，糖尿病，血脂異常，肥胖和吸煙。在可能接受高劑量 anthracycline 治療的病人中，考慮使用心臟保護劑 (dexrazoxane)，或 doxorubicin 連續輸注或脂質體製劑 (如果適用)。如有問題，轉診給心臟科醫師。

■ 外滲 (Extravasation)：

(1) 靜脈注射 doxorubicin 期間如果發生外滲，可能會導致局部疼痛 (灼熱感或刺痛感)、嚴重組織損傷 (糜爛、嚴重蜂窩性組織炎) 與組織壞死。靜脈注射 doxorubicin 期間如果出現外滲的徵兆或症狀，應立即停止輸注。

副作用	處理
外滲	處理

	■ 應立即停止輸注或注射藥物。先將針頭留置於適當位置，在短暫抽吸後再取出針頭。 ■ DMSO：局部使用，每 8 小時覆蓋受災面積兩倍的區域，持續 7 天；在外滲 10 分鐘內開始進行；不要覆蓋敷料。 ■ 必要時也應考慮進行清創手術。藉由對立的作用機制(血管收縮相對於血管舒張)，於受傷部位塗抹 DMSO 後冰敷 (可減輕疼痛)。
--	--

- 發紅反應 (flare up)：在藥物注射完後，沿著靜脈經過的位置的無痛局部反應。它的特點是馬上出現紅色斑點、或條紋和局部蕁麻疹，可能是由於組織胺釋出造成，有時會有水腫。病人可能不會出現皮膚瘙癢或刺激感。通常給藥完 30 分鐘後，不處理下，症狀通常會消失，症狀可持續 1-2 小時，很少超過 24 小時。
- 繼發性惡性腫瘤 (Secondary malignancy)：繼發性急性髓細胞白血病 (AML) 和骨髓造血不良症候群 (MDS) 在接受 anthracyclines (包括 doxorubicin) 治療的病人中發生率較高。AML 和 MDS 通常在治療後 1 至 3 年內發生。
- 腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS)：可能導致腫瘤溶解症候群和高尿酸血症。可能需要使用抗高尿酸藥物進行尿液鹼化和預防。

副作用	處理
對高風險病人的建議預防性治療:	■ 積極補水：3 L/m²/day，目標尿量 >100 ml/h ■ 如果可以的話，停用導致高尿酸血症的藥物 (e.g., thiazide diuretics) 或酸性尿液(e.g., salicylates) ■ 監測電解質、腎功能和尿酸 ■ 根據需要，置換電解質 ■ 一開始給予 Allopurinol 600 mg PO，之後 300 mg PO Q6H x6 doses，然後 300 mg/day PO 5-7 天

	■ 當尿酸值升高時，才應鹼化尿液，sodium bicarbonate IV 或 PO 以維持尿液 pH > 7
--	--

- 接受放射治療者：接受放射治療的病人慎用；可能增強放射治療的效應，增加對心肌、口腔黏膜、皮膚和肝臟的輻射誘導毒性。
- 可依下表計算先前所有 anthracyclines or anthracenediones 累積的總劑量。

Anthracyclines 劑量互換值			
Agents	Conversion factor	Suggested monitoring threshold	Max dose
Daunorubicin	0.5-0.83	450 mg/m ²	500 mg/m ²
Doxorubicin	1	300 mg/m ²	450 mg/m ²
Epirubicin	0.5-0.67	600 mg/m ²	900 mg/m ²
Idarubicin	2-5	Not defined	150-210 mg/m ²
Mitoxantrone	2.2-4	Not defined	140 mg/m ²

* 主要依血液毒性來計算互換值。

** 病人間最高忍受劑量，差異很大。有些病人可忍受超過 1000 mg/m² 劑量，也有病人在少於 300 mg/m² 劑量下，發生心臟衰竭的症狀。

藥物交互作用

- Substrate of CYP2D6 (major), CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (major); 注意: 基於臨床相關藥物可能相互作用的主要/次要反應藥品狀態。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 監測終生 anthracycline/doxorubicin 累積劑量
- CBC
- 肝腎功能
- 評估心臟功能 (治療前、治療期間定期和治療後追蹤)：ECG、LVEF
- 當累積劑量超過 300 mg/m² 時，增加評估頻率。
- 血清尿酸和電解質 (鈣、鉀、磷酸鹽)
- 監測外滲反應
- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態。
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 心血管監測

機轉

Anthracycline doxorubicin (DOX)，是一種 *Streptomyces peucetius* var. *caesius* 黴菌的代謝物。在 1970 年代開發的一種化療藥，用於治療多種癌症，包括非何杰金氏淋巴瘤和何杰金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、肺癌、卵巢癌、胃癌、甲狀腺癌、乳腺癌、肉瘤和兒科癌症。該途徑顯示了 doxorubicin 在程式化癌細胞中的藥效學並描述了候選藥物基因。

2 個主要機制：嵌入 DNA，導致 DNA 合成受到抑制或拓撲異構酶 II (TOP2A) 中毒；並產生自由基，導致 DNA 和細胞膜損傷。

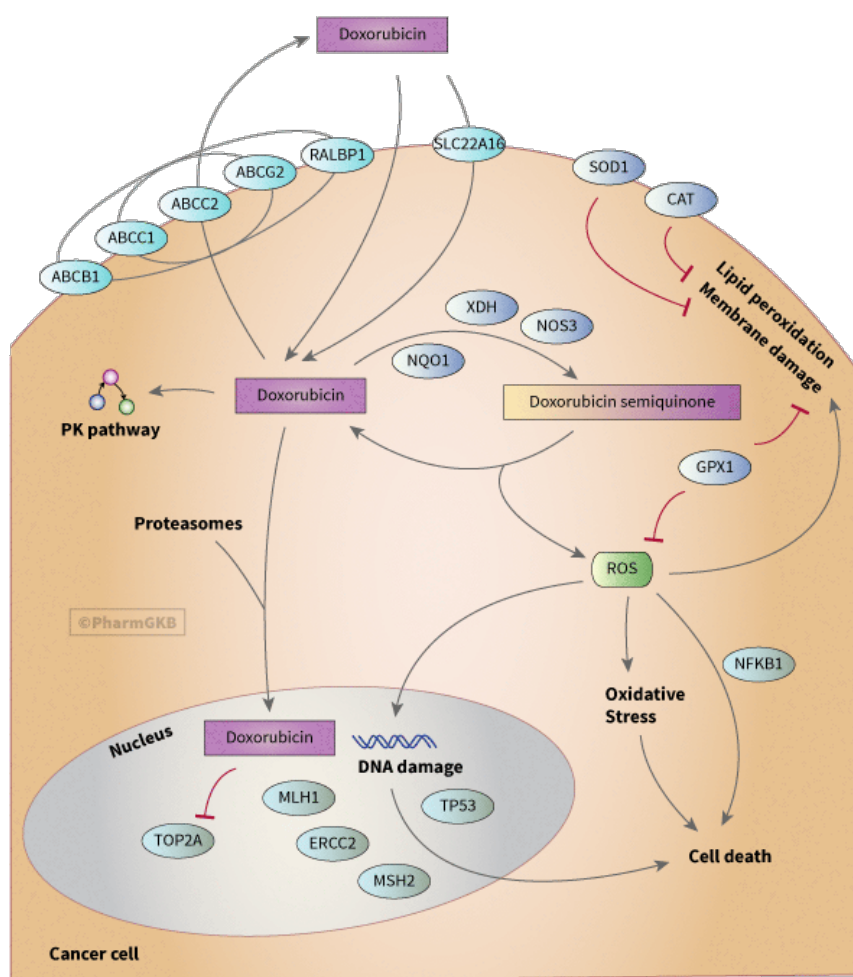
嵌入DNA

Anthracyclines 已知可在體外中插入 (intercalate) 至 DNA，目前已有數個 DNA 與 DOX 複合物的晶體結構。早期體外研究顯示，DOX 可造成 DNA 斷裂並干擾 DNA 合成。其他研究顯示，DNA-DOX 的交互作用與 topoisomerase II (TOP2A) 中毒有關，但與

topoisomerase I 無關。DOX 進入細胞核的過程被認為是經由與 proteasomes 結合而實現。隨後由 TOP2A 毒化所介導的細胞毒性被推測涉及 mismatch repair 基因 MSH2 與 MLH1，因為當 DNA mismatch repair 功能缺失時，會導致 doxorubicin 抗藥性。

由 topoisomerase II 所介導的 DNA 損傷最終導致細胞死亡。TP53 基因作為 DNA 損傷反應及細胞凋亡的重要角色，被認為參與 DOX 的凋亡途徑。多項研究顯示，使用 anthracycline 治療會上調 TP53；此外，ERCC2 與 TP53 在 DOX 治療的淋巴瘤細胞株中，被證實會在 p53-mediated apoptotic pathway 中有功能性交互作用。

產生自由基



DOX 可經由數種 oxidoreductases 發生單電子還原，形成 DOX-semiquinone radical。這些酶包括位於 sarcoplasmic reticulum 與 粒線體(mitochondria) 的 mitochondrial NADH dehydrogenases，以及細胞質內的 NAD(P)H dehydrogenase (NQO1)、xanthine oxidase 與 endothelial nitric oxide synthase (NOS3)。當 DOX-semiquinone radical 再被氧化回 DOX 時，會生成 reactive oxygen species (ROS) 與 hydrogen peroxide。ROS 所造成的氧化壓力可由 glutathione peroxidase、catalase 與 superoxide dismutase 失活。

部分研究者將 DOX 自由基的形成與細胞毒性相連結；這些研究指出，DOX 的細胞抗藥性與能失活 ROS 的酶相關。DOX 已被證實可促進 DOX 處理過的 endothelial cells 與 myocytes 進行凋亡，其機制是經由活化 NF-kB (NFKB1, p50) 產生 ROS 與 hydrogen peroxide。然而，在癌細胞中，NF-kB 的活化反而阻斷了 DOX 所誘導的凋亡，顯示細胞毒性與心臟毒性的作用機制可能不同。

這些研究者以及其他人認為，自由基形成的作用主要與 cardiotoxicity 相關，而非 cytotoxicity。部分原因是使用 iron chelator dexrazoxane (能結合參與自由基形成的鐵) 展現了心臟保護作用，但並未影響臨床治療效果。

(Ref: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165292163>)

藥師小叮嚀

1. 請注意藥物外滲反應。在輸注時如果有發熱、灼熱、疼痛、腫脹、水泡、液體滲漏，請馬上告知醫護人員。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 急性心臟毒性影響：通常發生於給藥後的 24-48 小時內，可能有不正常的心電圖變化、心律不整。是短暫藥物副作用，只需要觀察，通常會自癒，不會有後遺症。
5. 早發性心肌病變影響：通常發生在給藥後的 2-4 年之間；與累積劑量有關。建議不要高於累積劑量 550 毫克/體表面積 (超過此劑量時，心肌病變一生發生率增加)。醫院都會記錄病人的累積劑量 (不會超過 450 毫克/體表面積)，因此發生的機率很低。但不幸還是有些極少數的病人在建議安全劑量下，還是發生了。使用心臟衰竭藥物治療也可以得到很好的控制。最重要的是一旦發現走路或爬樓梯會喘，全身疲倦，請馬上就醫，且告知醫師您使用過此藥。
6. 早發性影響：心肌病變與 Doxorubicin 的累積劑量有關。
 - (1) 累積劑量低於 300 毫克/體表面積，發生率 1-2%；
 - (2) 累積劑量 400 毫克/體表面積，發生率 3-5%；
 - (3) 累積劑量 450 毫克/體表面積，發生率 5-8%；
 - (4) 累積劑量 500 毫克/體表面積，發生率 6-20%。病歷上，我們會記錄您所用過此藥的累積劑量，原則上，不會超過 450 毫克/體表面積。
7. 晚發性心肌病變：心室功能不全、鬱血性心衰竭及心律不整可能在治療後數年才發生。請您要記錄自己使用過此藥，同時告知您的心臟科醫師。

藥師小叮嚀

- 8.足夠的營養可以將口腔黏膜破損降至最低。如果口腔黏膜破損合併發燒就需要住院。化學治療期間，請特別注意維持高蛋白飲食。請適當地補充水分。
- 9.此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後(女性：6個月內；男性：3-6個月內)，應採有效避孕措施。婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥6週後才可進行哺乳。
- 10.此藥因造成血球低下、低血小板可能造成瘀青或低白血球容易感染，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手保持好的衛生習慣。遠離感染、感冒或流感的人。
- 11.若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - ✓ 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - ✓ 感染：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、排尿疼痛、口腔潰瘍或無法癒合的傷口
 - ✓ 異常出血、瘀青
 - ✓ 感到非常疲倦或虛弱
- 12.若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：胃部不適、嘔吐、口腔刺激或口腔潰瘍
- 13.副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
臨床監測項目：累積劑量、全血球計數、心電圖、左心室射出分率、肝腎功能、輸注時外滲反應