

Cyclophosphamide 癌德星錠、癌德星注射劑

- 一、作用機轉：細胞毒性藥物。可鑲嵌到細胞的DNA 上，影響DNA 的合成，造成細胞死亡。
- 二、致吐性：中度致吐 (有30-90% 的病人會發生嘔吐)，高劑量屬高度致吐 (有>90% 的病人會發生嘔吐)。
- 三、骨髓抑制程度：中度抑制。白血球減少(>10%)、貧血(>10%)、血小板減少(>10%)。可能發生次發性白血病(1-1.5%)。
- 四、注意事項及常見或嚴重副作用：
 - (一) 因免疫力降低，可能增加感染的危險。
 - (二) 通常白血球數量會在給藥後的10-14 天達到最低，如果有任何感染的症狀如發燒，打顫，咳嗽，喉嚨痛等，請盡速就醫。也會造成血小板減少及貧血的現象，要注意身上是否有小紫斑，或小出血點。可能會較容易感到疲勞。骨髓移植前使用高劑量cyclophosphamide，會更早發生白血球減少、貧血與血小板減少等副作用。
 - (三) 心臟血管方面副作用：高劑量可能造成鬱血性心衰竭(<1%)。
 - (四) 皮膚方面副作用：掉髮(40-60%)、皮疹(1-10%)、史蒂文- 強生症候群 <1% (Stevens-Johnson syndrome) 及表皮壞死溶解<1% (toxic epidermal necrolysis)。如有皮膚紅疹，立即停藥並告知醫護人員。
 - (五) 胃腸方面副作用：噁心(>10%)、嘔吐(>10%)、厭食(>10%)、腹瀉(>10%)、口腔黏膜破損(>10%)。請參考《副作用症狀解釋與自我照顧》。
 - (六) 肝臟方面副作用：肝功能指數升高(<1%)。停藥可恢復。
 - (七) 腎臟方面副作用：高劑量時可能造成出血性膀胱炎 (7-15%)：血尿（輕微到嚴重皆可能）、頻尿、解尿時的疼痛。應適當的補充水分來避免出血性膀胱炎，使用膀胱保護劑mesna 可大幅降低發生率。給藥期間，請注意尿液顏色的變化。
 - (八) 生殖系統副作用：可能造成停經(12-39%)、寡精蟲症或無精蟲症。
 - (九) 呼吸系統副作用：間質性肺炎及肺纖維化(1.5%)。如果有持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，請盡速就醫。

藥師小叮嚀：

- 1、“口腔黏膜破損”和“腹瀉”的自我照顧請參照副作用症狀解釋與自我照顧中《口腔黏膜破損》及《腹瀉》的章節。
- 2、掉髮的副作用自我照顧請參照副作用症狀解釋與自我照顧中《掉髮》的章節。
- 3、間質性肺炎的症狀為持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
- 4、無法吞服之病人：
以 50 ml NS 溶解 1 g 注射劑之凍晶粉末，在加足量糖漿至或 Ora-Plus6 至 100 ml。
- 5、請多補充水分，大量補充水分可降低尿毒副作用的頻率和嚴重性。

☺ 藥師 note

1. 確定 Mesna 投藥需早於 Cyclophosphamide 之前，在停藥後，Mesna 需要再給予 2 個劑量。
2. 嘔吐都發生於給藥期間，很少有延遲性嘔吐。雖造成寡精蟲症或無精蟲症，但不影響性生活。男性病人可考慮儲存精子，用於將來傳宗接代。
3. 在高劑量 60 mg/kg/daily 或 120-270 mg/kg 幾天後，可能發生心臟毒性。另外會發生心臟毒性的危險因子有胸部或縱隔腔做過放療或同時投與不具心臟毒性的化療藥物如 carmustine, cytarabine, 與 6-thioguanine。左心室 (Ejection fraction < 50%)。引起心臟毒性的機轉是 cyclophosphamide 的活性代謝物 phosphoramidate mustard 直接傷害心肌內皮層。不同於 anthracyclines 於，Cyclophosphamide 心臟毒性是不會累積。臨床的表現從短暫 ECG 改變、無症狀心臟酵素升高到致命的心肌炎(myocarditis) 和 心肌壞死(myocardial necrosis, 144 mg/kg for 4 days)。臨床症狀包括呼吸困難、心跳過速、體液增加、增加全身靜脈壓與休克。病人可能經驗心臟衰竭、心律不整、不可恢復心肌症、心包炎，甚至死亡。治療以支持療法。
4. 在高劑量下的出血性膀胱炎在兒童可高達 40%。其它危險因子有輸注速率、小便量與次數，或同時併用 urotoxic drugs 或生殖泌尿化療。原因是 cyclophosphamide 活性代謝物對膀胱尿道上皮細胞。出血性膀胱炎可發生在給藥數小時內或延遲至幾個星期後。臨床診斷包括血尿，排尿困難，尿急和排尿次數增多，可以使用膀胱鏡檢查確診。嚴重的出血性膀胱炎可導致膀胱狹窄、貧血、反復尿路感染、膀胱穿孔、腎功能衰竭和死亡。長期並發症包括膀胱纖維化和收縮，尿液返流和膀胱移行細胞腫瘤。

預防：

多喝水治療期間（成人>2升/天），避免在夜間給藥。治療前給予充份的水，治療後24-72小時補足的水分。與大劑量靜脈與使用Mesna，尿<100ml/m²/hr，可給利尿劑。

出血性膀胱炎的治療

- 停藥
- 血小板>50000 /立方毫米
- hyperhydration：N/S or 1/2N/S 3l/m²/day (KCl 20-40 meq/l and MgSO₄ 2-4g/l)，一般持續到症狀消失，後再進行48小時輸注。

治療遲發性膀胱炎：

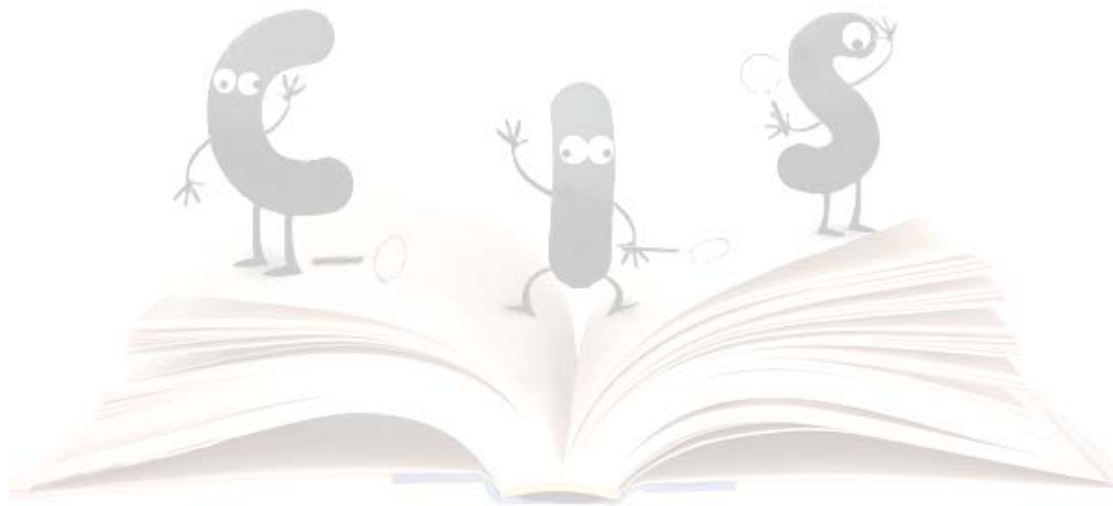
許多情況下是由於繼發病毒感染或受傷的粘膜細菌感染所引起。

培養：病原體，細胞巨化病毒（CMV）和腺病毒

- hyperhydration，或膀胱灌洗。
- 如果發現病原體，（ ganciclovir or foscarnet for CMV, ribavirin for adenovirus, antibiotics for bacterial infections)

5. 肺毒性：直接傷害肺上皮細胞。可使用類固醇，如對類固醇反應不好，可能會致命。體徵和症狀包括心跳過速、呼吸困難、發燒、無咳嗽、囉音、胸部X光、低氧血症和通氣，肺間質浸潤。應馬上停藥。
6. 鼻塞或面部不適，可能會出現。這鼻咽不適“芥末鼻子”可以與快速注射cyclophosphamide 有關。減慢輸注速率，或為間歇輸注，不要IV bolus。使用鎮痛劑，減充血劑，抗組胺劑，intranasal beclomethasone, or intranasal ipratropium。
7. Radiation recall reactions
8. SIADH：低鈉血症，眩暈，混亂或情緒激動，不尋常的疲倦或虛弱。多發生在 $i > 50\text{mg/kg}$ 。
9. 繼發惡性腫瘤

給藥後數年。常見腫瘤報告膀胱癌，非淋巴細胞白血病和非霍奇金淋巴瘤。膀胱腫瘤一般發生在以前就有發生過出血性膀胱炎病人。



註釋： 抗癌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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, 又稱常見毒性標準), 用於描述病人接受化療後，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), 或致命(4 級)、死亡 (5 級)。當你發生 3 級以上的副作用時，應盡速就醫。