

Alvimopan(Entereg®)

用於回復術後胃腸道蠕動功能

陳薇如 劉人璋

一、概論:

正常術後消化道的運動失調影響胃及小腸失能期間平均約數小時，大腸則延長到一至二天，因手術的不同及個人生理情況而有所差異。

經過較大的剖腹手術後，胃腸道功能的延長恢復(postoperative ileus, POI)為常見問題，造成病患的疼痛及不適，延後了開始經口進食的時間，這影響到病患的營養攝取，進而減緩傷口癒合，甚至增加感染風險且延長住院天數，因此而需要的醫療支出更連帶增加。

造成術後腸阻塞(postoperative ileus, POI)的原因並未完全明朗，但大多相信造成原因可能分三方面：

1. 抑制型神經反射(Inhibitory neural reflexes)---胃腸道交感神經的刺激，抑制胃腸道的蠕動。
2. 發炎(Inflammation)---腸道手術及腸道傷口刺激發炎介質的釋放，減緩腸道蠕動。
3. 鴉片(Opioid)類止痛藥物---鴉片類止痛藥物抑制腸道的蠕動及排空，延長術後腸胃道失能的期間。

二、治療:

首先要先排除其他經適當治療或處置可回復因素，包括：

- 腹部骨盆腔膿瘍(Abdominopelvic abscess)
- 吻合處滲漏(Anastomotic leaks)
- 抗膽鹼藥物(Anticholinergic drugs)
- 抗過敏藥物(Antihistamines)
- 闌尾炎(Appendicitis)
- 膽囊炎(Cholecystitis)
- 出血性腹膜炎(Hemoperitoneum or retroperitoneal hemorrhage)
- 低血鉀症(Hypokalemia)
- 低血鎂症(Hypomagnesemia)
- 鴉片類藥物(Opiates)
- 胰臟炎(Pancreatitis)
- 敗血症(Sepsis)
- 尿毒症(Uremia)

再來便是須排除包括小腸阻塞(small bowel obstruction, SBO)，腸穿孔(bowel

perforation)等需手術處理的情況。

2008年cochrane資料庫(*The Cochrane Library*)作了一系列系統性的資料審閱，將各種曾經實驗做比較藥物作整體審閱，藥物依據藥理分類如下：

- 膽鹼類致效劑(Cholinergic agonists)：bethanechol，neostigmine
- 苯胺類化合物(Benzamides)：cisapride(已於台灣及大多數國家下架)，metoclopramide，bromopride
- 多巴胺拮抗劑(Dopamine antagonists)：domperidone(已於美國下架)
- 荷爾蒙胺基酸(Peptide hormones)：cholecystokinin，ceruletide，vasopressin
- 腎上腺素拮抗劑(Adrenergic antagonists)：propranolol
- 巨環類抗生素(Macrolide antibiotic)：erythromycin
- 麥角胺衍生物(Ergotamine derivatives)：dihydroergotamine
- 局部性麻醉(Systemic application of local anaesthetics)
- 前列腺素類(Prostaglandins)
- 維他命(Vitamines)：pantothenic acid，dexpantenol
- 胃腸道選擇性鴉片受器拮抗劑(Selective gastrointestinal opioid antagonists)

令人意外的是，以上數種促腸胃蠕動藥物已廣用於醫院作為術後腸阻塞的藥物，包括metoclopramide，erythromycin，neostigmine等，仍因收錄的實驗樣本數太少或實驗方法有所缺失，而影響支持證據的強度，甚至有些實驗證明與對照組比較，對縮短術後腸阻塞期間是沒有幫助的。

而Alvimopan為一胃腸道選擇性鴉片受器拮抗劑(Selective gastrointestinal opioid antagonists)，雖然收錄的實驗也有所缺失，但經系統性回復(systemic review)整理並審閱後，專家認為Alvimopan對術後第一次排氣、排便和適應固態食物的期間是有縮短，且臨床上是有意義的。

其他經實驗證實有臨床助益的介入包括將全身性麻醉調整成硬膜局部性麻醉或縮短手術時間，幫助縮短胃腸道功能恢復所須時間。減少術後鴉片類止痛劑的使用在實證上也是對縮短胃腸功能恢復的期間有幫助。

三、藥物介紹：

上述處置方法中，Alvimopan為最近幾年新型藥物，於2008年五月經美國藥物食品管理局(FDA)通過在美國上市，使用適應症為治療18歲以上成人術後腸阻塞(postoperative ileus)，商品名Entereg®，預計用來促進經部份大腸或小腸切除術病人術後腸阻塞(POI)的恢復，目前限用於經註冊參與EASE計畫(見下文)的醫院。

Alvimopan (Entereg®) 為一口服週邊選擇性 μ 型鴉片接受器的拮抗劑(mu-opioid receptor antagonist)，因為不會通過血腦屏障(blood brain barrier)，因此不會拮抗鴉片類止痛劑的止痛效果。

因為Alvimopan (Entereg®) 的上市需受風險評估計畫(Risk Evaluation and Mitigation Strategy，REMS)，Adolor公司設計了Entereg Access Support and

Education (EASE)計畫，Alvimopan (Entereg®) 限用於院內使用，建議劑量為數前30分鐘至五小時口服一顆(12mg/tab)，術後維持劑量為一次一顆，一天兩次，持續七天或到出院前（七天內），總劑量不超過15次。

四、Alvimopan (Entereg®) 使用禁忌症/警告：

- 腸道機械性阻塞(*bowel obstruction*)型病人避免使用。
- 哺乳 (*breast-feeding*)，目前Alvimopan是否會分泌於乳之中資料尚未齊全。
- 孩童 (*children*)，Alvimopan使用於孩童資料尚未建立。
- 併用鴉片類藥物 (*concomitant opioid use*)，禁止連續使用治療劑量鴉片類藥物七天後立即使用Alvimopan，因最近接受過鴉片類 (opioid) 藥物治療的病人，對 μ 型鴉片接受器的拮抗劑 (*mu-opioid receptor antagonist*) 較敏感，可能出現腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉等副作用，且因這類病人為臨床試驗中被排除的族群，因此需特別注意。
- 懷孕 (*pregnancy*)，FDA懷孕分級為B級，動物實驗無致畸胎，但無人體實驗證實安全性。
- 肝臟疾病 (*hepatic disease*)：Alvimopan用於嚴重肝病病人身上，可能於血漿中發現正常人十倍以上藥物濃度，因此不建議使用於嚴重肝病病人；輕到中度肝病病人則需小心使用，密切監測副作用的發生，一旦發生副作用則需停用藥物。
- 腎臟疾病 (*renal impairment*)：Alvimopan尚未建立使用於末期腎病 (*end-stage renal disease*) 病人之資料，因此不建議使用於末期腎病病人；輕至中度腎功能不良之病人不需調整劑量，但須密切監測副作用的發生，一旦發生副作用則需停用藥物。

五、副作用：

因Alvimopan副作用的整理來自於臨床試驗中與對照組比較而得，因臨床試驗依各種族群作分類統計，可能與臨床上會遇到發生不良反應的機率有所不同，整理如下表：

部位	腸切除術病人		各種手術病人	
	安慰劑 (placebo) n=986, %	Alvimopan N=999 %	安慰劑 (placebo) n=1365, %	Alvimopan N=1650 %
血液、淋巴 貧血	4.2	5.2	5.4	5.4
胃腸道 便秘	3.9	4.0	7.6	9.7
消化不良	4.6	7.0	4.8	5.9

脹氣	4.5	3.1	7.7	8.7
電解質 低血鉀症	8.5	9.5	7.5	6.9
肌肉結締組織 背痛	1.7	3.3	2.6	3.4
腎臟及膀胱 尿液滯留	2.1	3.2	2.3	3.5

六、藥物交互作用：

雖Alvimopan在體外試驗中為細胞膜蛋白p-glycoprotein的受質，但若與輕至中度p-glycoprotein抑制物一起投與時，不需調整劑量；若與p-glycoprotein強抑制物(例amiodarone, bepridil, cyclosporine, diltiazem, itraconazole, quinidine, quinine, spironolactone, verapamil)併用，則資料尚不完全，無法確定是否需作劑量調整。

七結論：

Alvimopan (Entereg®) 在2008年五月才由美國藥物食品管理局(FDA)認可上市，臨床經驗仍十分缺乏，包括副作用、特殊族群用藥等都仍需觀察後續使用經驗的報告，但術後腸阻塞(postoperative ileus, POI)的治療，經許多回復性評估 (review)，發現過去臨床人員常用的藥物，實際效果並未得到實證的支持，因此相對的，Alvimopan (Entereg®) 對因術後腸阻塞(postoperative ileus, POI)醫療支出、感染風險及病患痛苦指數的正面效果，相當令人期待。

除了Alvimopan (Entereg®) 外，包括上面曾提到的硬膜麻醉、術後減少鴉片類(opioids)止痛藥物使用，而使用非類固醇類(NSAIDs)止痛藥物、提早術後經口餵食等則是經實驗證實有幫助的處理方式，對於臨床上也有相當的實用價值，提供臨床人員另外較有實證支持的選擇。

以藥師的角度來看，所有新的用藥，實證支持的療法，都需以病人用藥安全為基礎，並且均有其優缺點。像是Alvimopan (Entereg®) 除目前已發現包括嘔吐等較常見的副作用外，也曾讓人有增加心血管風險的擔心；術後使用非類固醇類(NSAIDs)止痛藥物雖能加快胃腸道功能恢復，但相對止痛效果較差，且也有此類藥物特有的各種副作用；提早術後經口餵食的缺點則是可能增加嘔吐發生的情形。

因此對於新的用藥應保持開放的態度，但對於病人使用前及使用後的評估則應維持一貫嚴謹的標準，以選擇最適合各個病人的處理方式。而舊有其他藥物也陸續出現實驗想證明老藥可以新用，像是propranolol、lidocaine、fructose 1,6 diphosphate等，仍然需要之後設計更完整，參與人數較足夠的實驗來證明其用於術後腸阻塞(postoperative ileus, POI)的效果。

八、參考文獻：

1. Wolff, BG, Michelassi, F, Gerkin, TM, et al. Alvimopan, a novel, peripherally acting mu opioid antagonist: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of major abdominal surgery and postoperative ileus. *Ann Surg* 2004; 240:728.
2. Delaney, CP, Wolff, BG, Viscusi, ER, et al. Alvimopan, for Postoperative Ileus Following Bowel Resection: A Pooled Analysis of Phase III Studies. *Ann Surg* 2007; 245:355.
3. Herzog, TJ, Coleman, RL, Guerrieri, JP Jr, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study of the safety of alvimopan in patients who undergo simple total abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:445.
4. Traut U, Brügger L, Kunz R, et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.:CD004930. DOI: 10.1002/14651858.CD004930.pub3.
5. Babak Litkouhi, Michael G Muto: Postoperative ileus.Uptodate.
http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=gyn_surg/20448&selecte dTitle=1~1&source=search_result
6. Product Information: Alvimopan (Entereg®) oral capsules, Adolor and GlaxoSmithKline,2008.