

治療子宮纖維瘤新藥 Ulipristal acetate (Esmya®)

邱梅芳 黃美智

一、前言

子宮纖維瘤(Uterine fibroid)或稱子宮肌瘤是指子宮內由平滑肌和纖維組織增生所形成的一種良性腫瘤(一般惡性腫瘤機率約0.5%)，可為單一性或多生性；除了在子宮部位外，亦可發生在其他器官如子宮頸、寬韌帶、圓韌帶、卵巢等。根據統計子宮纖維瘤發生率在生育年齡婦女約有20%¹，子宮纖維瘤的發生原因不明，但有研究顯示與女性荷爾蒙雌激素分泌有關，例如：服用含有雌激素的藥物如避孕藥，以及肥胖、壓力等均有可能影響雌激素分泌，增加罹患子宮纖維瘤的機會²。子宮纖維瘤會受雌激素刺激，因此在懷孕時可能變大，反之在停經後會縮小。子宮纖維瘤的症狀依大小、數目、位置(分為肌肉層、漿膜下、黏膜下)而不同。子宮纖維瘤患者多數沒有症狀(只要定期追蹤觀察即可)，約有20%患者有症狀，常見的症狀例如：異常出血(包括經量過多、過長或經期外的出血)、疼痛(可能因為子宮纖維瘤的壓迫、扭轉、變性、壞死而引起)、骨盆下墜或壓迫感、便秘、頻尿、尿液滯留、腎臟水腫、不孕(3%)，若有這些症

狀通常就需要評估是否做進一步治療。目前治療有症狀的子宮纖維瘤患者主要有兩種方式：藥物治療及外科手術治療，在藥物治療方面，例如：GnRH analogues (Leuprolide)只能短期維持藥效(停藥後子宮纖維瘤會逐漸恢復大小)⁶，而Danazol結構類似雄性激素，因副作用大而無法長期使用。至於外科手術治療，不論是子宮纖維瘤之切除，或是子宮切除，也都可能有併發症產生，對生育年齡的婦女造成很大的困擾。在2010年，FDA核准Ulipristal acetate 30mg可做為120小時內的事後避孕藥，此藥物藉由高親和力與人類黃體素受體結合，作用機轉為抑制或延遲排卵¹¹。現在，根據2012年Donnez J等人發表於新英格蘭醫學期刊之PEARL臨床試驗結果，顯示Ulipristal acetate 5mg用於子宮纖維瘤患者在13週內可控制出血及改善貧血狀況、有效且明顯縮小子宮纖維瘤體積、減緩疼痛，以利病患後續進行手術治療⁵。

二、作用機轉及藥物動力學³

Ulipristal acetate為一種具口服活性的選擇性黃體素受體調節因子(Selective progesterone receptor modulator; SPRM)，具部分黃體素拮抗作用，有組織特異性，可藉由抑制細胞增生(Antiproliferative)、抑制纖維化(Antifibrotic)與誘導細胞凋亡(Proapoptotic)的方式，對於子宮纖維瘤直接作用，以縮小其體積。在藥物動力學方面，吸收：Ulipristal acetate在以口服方式給予單一劑量5或10 mg以後，可快速吸收，在口服後約1小時出現最高血中濃度(Cmax)，分別為23.5 ± 14.2 ng/ml與50.0 ± 34.4 ng/ml，且曲線下面積(AUC_{0-∞})分別為61.3 ± 31.7 ng.h/ml與134.0 ± 83.8

ng.h/ml。Ulipristal acetate會快速轉變成為一種具有藥理活性的代謝物，此代謝物也會在口服後約1小時出現Cmax，分別為9.0 ± 4.4 ng/ml與20.6 ± 10.9 ng/ml，而AUC_{0-∞}則分別為26.0 ± 12.0 ng.h/ml與63.6 ± 30.1 ng.h/ml。分佈：Ulipristal acetate會與血漿蛋白質高度結合(>98%)，包括白蛋白(albumin)、α1-酸性糖蛋白、高密度脂蛋白與低密度脂蛋白。排除：主要排除途徑是經由糞便，而有不到10%是由尿液排泄。Ulipristal acetate在給予單一劑量5或10 mg後，血漿中的終末半衰期預估約為38小時，平均口服清除率(CL/F)約為100 l/h。

三、適應症¹²

使用於患有中等至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的生育年齡成年女性，作為手術前

治療或間歇性治療之用。

四、治療劑量³

Ulipristal acetate以5mg每天口服一次，可與食物或不與食物併服，應於月經週期的第一週開始治療，治療期間最長為三個月。Ulipristal acetate目前並無使用於兒童族群的相關使用方式，其安全性與療效僅建立於18歲以上的女性身上。由於缺乏

特定研究，不建議使用於嚴重腎功能不全或中度至嚴重肝功能不全的病患。在劑量過量方面，曾給予少數受試者最高為200 mg的單一劑量，以及每日給予50 mg劑量，共治療10日，均並未通報發生嚴重或重大的不良反應。

五、副作用

常見的副作用為熱潮紅(1%~25%)、頭痛(1%~16%)，其他副作用為疲勞(≤4%)、暈眩(≤4%)、噁心(≤3%)、高膽固醇血症(≤3%)、高三酸甘油酯血症(≤3%)、失眠

(≤2%)、子宮內膜增厚(≤2%)⁴。臨床試驗中最常發現的症狀為無月經(80.8%)，而這對病患是有利的結果³。

六、藥物交互作用與禁忌症³

因為Ulipristal acetate由CYP3A4酵素代謝，所以不建議與CYP3A4中效或長效抑制劑(Erythromycin、葡萄柚汁、Verapamil、Ketoconazole、Ritonavir、Nefazodone、Itraconazole、Telithromycin、Clarithromycin)或CYP3A4誘導劑(Rifampicin、Rifabutin、Carbamazepine、Oxcarbazepine、Phenytoin、Fosphenytoin、Phenobarbital、Primidone、金絲桃、Efavirenz、Nevirapine)併用。Ulipristal acetate可能會干擾荷爾蒙避孕藥(純黃體素藥物、釋放黃體素的避孕器或者複方口服避孕藥)和由於其他原因而給予的黃體素藥物(Progestagen)的作用，原因是Ulipristal acetate和黃體素藥物對於黃體素受體的競爭作用，使得兩者療效均降低，因此不建

議與含有黃體素的藥物併用。Ulipristal acetate對於子宮內膜會產生特定的藥效學作用，可能會造成子宮內膜厚度增加，也就是在子宮內膜組織學上出現變化，這些組織學變化稱為「與黃體素受體調節因子相關的子宮內膜變化(PAEC)」，與子宮內膜增生症不同，這些變化會在停止治療後復原。而在治療結束且恢復月經後，若子宮內膜厚度增加的症狀持續發生超過3個月，則需要根據一般臨床程序進行檢查，以排除可能的潛在疾病。在禁忌症方面：懷孕與哺乳，不明原因或非子宮纖維瘤引起的生殖器官出血，子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、乳癌的婦女禁止使用。

七、病患衛教³

若病患忘記服用一次劑量，則應儘速補服Ulipristal acetate。若忘記服用某次劑量超過12小時，則不應該補服忘記的劑量，只需於下次服藥時間繼續服藥即可。Ulipristal acetate治療子宮纖維瘤時，通常會在治療的前10日內造成月經出血量減少或者無月經。若持續大量出血，應通知醫

師。月經週期通常會在治療結束後4週內恢復來潮。病患需要避孕，雖然大多數服用Ulipristal acetate治療劑量的女性均會停止排卵，不過仍建議在治療期間採用一種非荷爾蒙類的避孕方式(不用含黃體素的避孕藥或複方口服避孕藥)。

八、討論

最近有兩篇關於長期使用Ulipristal acetate治療子宮纖維瘤的研究(在歐洲婦科臨床中心)^{8,9}，研究內容是間歇性使用Ulipristal acetate來治療子宮纖維瘤，其使用期間為：一次周期為三個月，使用三個月後停止

用藥，休息至第二次月經來時的第一天，再開始第二周期使用。這兩篇研究分別使用了Ulipristal acetate二個周期與四個周期，結果發現對於減小子宮纖維瘤體積與減少出血效果同樣良好，而停藥間

期也能控制子宮纖維瘤成長亦不會造成子宮內膜增生，且耐受性佳，能有效控制出血和疼痛，使病患生活品質獲得改善。因此，使用Ulipristal acetate 5mg治療子宮纖

維瘤，可減少子宮纖維瘤的大小、控制出血情況，確實是有症狀的子宮纖維瘤患者(不願意做手術或是不適合開刀)治療的新希望。

九、參考文獻

1. Berek, Jonathan S. Novak's Gynecology, 13th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:380-2.
2. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. Environ Health Perspect 2003;111:1037-54.
3. Esmya® 仿單
4. Lexicomp®
5. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. New Eng J Med 2012; 366: 409-20.
6. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. New Eng J Med 2012; 366: 421-32.
7. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):421-32.
8. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril. 2014 Jun;101(6):1565-73.e1-18.
9. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. Fertil Steril. 2015 Feb;103(2):519-27.
10. Update®
11. 李耀泰,陳福民,郭宗正.檢視Ulipristal Acetate在婦產科使用的情形.台灣婦產科醫學會會訊 2012;189: 36-40.
12. 衛生福利部食品藥物管理署網站