

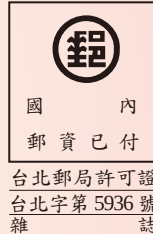
2014  
December  
vol.48



# 藥物安全簡訊

## Drug Safety Newsletter

中華郵政台北雜字第1891號執照登記為雜誌交寄



※本刊物全文電子檔請至[http://www.tdrf.org.tw/ch/03\\_message/mes\\_03\\_list.asp](http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_03_list.asp)

### 本 | 期 | 內 | 容

#### 最 新 消 息

|                                                 |     |
|-------------------------------------------------|-----|
| 藥品安全資訊                                          | P.2 |
| 一、Agomelatine成分藥品安全資訊                           | P.2 |
| 二、Azithromycin成分藥品安全資訊                          | P.4 |
| 三、Omalizumab成分藥品安全資訊                            | P.5 |
| 四、衛生福利部公告－含ketoconazole成分口服劑型藥品之安全性及療效再評估結果相關事宜 | P.6 |

#### 專 題 報 導

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| 孕婦使用短效型 $\beta$ -agonists於安胎之心血管風險探討 | P.8  |
| 使用clopidogrel引起之嚴重皮膚不良反應案例探討         | P.19 |

財團法人藥害救濟基金會

Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心

National Reporting Center of Adverse Drug Reaction in Taiwan

# 藥品安全資訊

## 一、Agomelatine 成分藥品安全資訊

2014 年 9 月 26 日歐洲醫藥管理局（EMA）發布 agomelatine 成分藥品之評估結果及風險管控措施建議。

EMA 已完成抗憂鬱藥品 agomelatine 之評估，認為其效益仍高於風險。然而因不斷接獲使用 agomelatine 成分藥品引發肝臟相關之不良反應通報，且觀察性研究指出目前有顯著比例患者未遵從建議進行肝功能監測，因此，EMA 認為有必要重申肝功能監測之重要性，並建議採取進一步的措施以降低藥品之肝毒性風險，包括：

1. 發送用藥小手冊給每位使用 agomelatine 成分藥品之病人，使病人了解藥品之肝毒性風險並留意肝臟疾病之相關症狀。
2. 藥品仿單之警語處將加強警示關於病人開始用藥前及用藥期間須定期檢測肝功能，一旦懷疑病人有肝臟損傷（例如：肝臟轉氨酶指數高於正常值上限 3 倍），即不應開始用藥或應停止用藥。



### 食品藥物管理署說明：

1. 我國核准 agomelatine 成分藥品原廠（新加坡商施維雅股份有限公司臺灣分公司）現行仿單已刊載相關內容，包含：「於開始治療時，所有病人應先檢測肝功能，然後約 3 週、6 週（急性期結束時）、12 週、及 24 週後（維

持期結束時) 定期檢測」、「劑量增加時，應以開始治療時之相同頻率檢測肝功能」、「任何病人有血清中肝轉胺酶增加的現象，應在 48 小時內再次檢測肝功能。當血清中肝轉胺酶增加超過 3 倍正常值上限時應停止治療，並應定期檢測肝功能直到血清中肝轉胺酶恢復正常值為止」等內容。

2. 針對本次 EMA 將增修該藥品仿單內容及發送用藥小手冊，原廠說明將待其英文仿單核定及完成用藥小手冊後，儘速向食品藥物管理署申請相關變更事宜。



#### 醫療人員應注意事項：

1. 每位病人皆須接受基礎肝功能檢測，肝臟轉氨酶指數高於正常值上限 3 倍的病人不應開始用藥。
2. 治療期間須定期監測肝功能，應於開始治療後第 3、6、12、24 週檢測肝功能，之後則依臨床需要定期檢測。
3. 一旦病人的肝臟轉氨酶指數高於正常值上限 3 倍或出現肝臟損傷之可能症狀，應立即停止治療。
4. 應告知病人肝臟損傷之可能症狀以及肝功能檢測之重要性，並提醒病人一旦出現相關症狀須立即停藥就醫。



#### 病人應注意事項：

1. 醫師將於用藥前及用藥期間定期檢查您的肝功能，一旦出現肝臟相關問題，醫師將會立即停止用藥。
2. 您必須知道肝臟損傷之相關症狀，包括：尿色暗黃、糞色淺白、皮膚 / 眼睛變黃、右上腹疼痛、持續且不明原因的感到疲倦等。若您出現上述症狀應立即停藥就醫。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/09/WC500173636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/09/WC500173636.pdf)

## 二、Azithromycin 成分藥品安全資訊

2014 年 10 月 21 日加拿大衛生部（Health Canada）發布 azithromycin 與 DRESS 風險之安全性評估摘要。

1. 加拿大衛生部接獲 1 例與使用抗生素 azithromycin 有關的伴隨嗜伊紅性白血球增加及全身性症狀的藥物反應（drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）案件，經評估後認為，依目前現有的證據顯示使用 azithromycin 可能引發 DRESS，故要求廠商須新增 DRESS 相關風險內容於該成分藥品仿單。
2. 加拿大衛生部檢視境內與國際間通報使用 azithromycin 後發生 DRESS 之案件，經評估後認為有 3 例可能與 azithromycin 相關。
3. 除了 DRESS 外，使用 azithromycin 亦可能引發其他罕見嚴重的皮膚過敏反應，例如史蒂文生氏－強生症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS）與毒性表皮壞死溶解症（toxic epidermal necrolysis, TEN），由於 DRESS 與 SJS/TEN 的症狀相似但其治療方式並不相同，醫療人員與病人應注意發生此罕見嚴重不良反應的可能性，以正確診斷並採取適當的治療措施。



### 醫療人員應注意事項：

應注意病人使用 azithromycin 後發生上述風險之可能，當發現病人可能因藥品引起嚴重皮膚反應時，應立即停藥並採取適當的治療措施。



### 病人應注意事項：

1. 使用 azithromycin 後出現皮膚疹或皮膚反應時應立即就醫。
2. 若曾因使用 azithromycin 引發嚴重皮膚過敏反應，應避免再次使用該藥品，建議與醫療人員討論改用其他抗生素藥品替代。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/review-examen/azithromy-eng.php>



### 三、Omalizumab 成分藥品安全資訊

2014 年 9 月 26 日美國 FDA 說明 omalizumab 成分藥品具有略增之嚴重心血管和腦血管事件風險，另亦無法排除其具潛在致癌風險。

美國 FDA 曾於 2009 年發布用藥安全資訊，說明依據 omalizumab 臨床研究的期中分析結果，發現相較於未用藥之對照組，使用 omalizumab 之試驗組發生心血管及腦血管不良事件的比例較高，但尚未能根據這些數據做出結論。

美國 FDA 日前已完成 omalizumab 5 年安全性研究之結果評估，並將依此增修 omalizumab 之仿單內容：

1. 於「不良反應」處加註其略增嚴重心血管及腦血管事件之風險：因使用 omalizumab 之試驗組相較於未用藥之對照組，有略多的心血管及腦血管事件，包括短暫性腦缺血發作、心臟病發作、突發性未預期之胸痛、肺動脈高壓與肺部靜脈栓塞，但因研究設計與執行之限制，目前仍無法確認使用 omalizumab 提升上述風險的程度。
2. 於「警告及注意事項」處新增仍無法排除 omalizumab 有潛在致癌的風險：目前雖未發現使用 omalizumab 之試驗組相較於未用藥之對照組有較高的癌症發生率，但囿於此研究僅有 5 年，故仍無法完全排除 omalizumab 有潛在致癌的風險。



#### 食品藥物管理署說明：

1. 我國核准 omalizumab 成分藥品原廠（台灣諾華股份有限公司）現行仿單於警語及注意事項段已刊載心血管及腦血管事件風險相關內容，包含：「於對照設計的臨床試驗及觀察性試驗的期中分析期間，發現動脈血栓栓塞事件的件數分佈不平均（imbalance）現象。動脈血栓栓塞，包括中風、暫時性腦缺血、心肌梗塞、不穩定狹心症、及心血管的死亡事件（包括不明原因的死亡）」。
2. 針對本次美國 FDA 增修該藥品仿單「仍無法排除 omalizumab 有潛在致癌的風險」，原廠說明將儘速向食品藥物管理署申請仿單變更。



醫療人員應注意事項：

1. 依據病人疾病嚴重度及氣喘控制的程度，定期評估病人是否需要繼續接受 omalizumab 治療。
2. 提醒病人勿自行降低劑量或停用包括 omalizumab 在內的所有氣喘用藥。
3. 在病人最初使用 omalizumab 前與每次開始新處方時，應提供並引導患者詳細閱讀藥品仿單內之「病患用藥資訊」部份。



病人應注意事項：

1. 請依醫囑服藥，氣喘若控制不良可能引起嚴重的呼吸問題，切勿自行更動或停止使用包括 omalizumab 在內的所有氣喘用藥。
2. 須詳細閱讀藥品仿單內之「病患用藥資訊」部份，若仍有任何疑問，請諮詢專業醫療人員。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm416408.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm>

## 四、衛生福利部公告 - 含 ketoconazole 成分口服劑型藥品之安全性及療效再評估結果相關事宜

( 103 年 11 月 19 日部授食字第 1031412009A 號 )

( 一 ) 含 ketoconazole 成分口服劑型藥品之臨床效益與風險，經本部食品藥物管理署彙整國內、外相關資料，審慎評估該藥品之臨床效益及風險，評估結果未獲通過，理由如下：

1. 本藥品肝毒性之嚴重程度及發生率較其他同類抗黴菌藥品為高，即便是在安全劑量下使用，仍可能有引起肝損傷之風險。

2. 該藥品具有嚴重且複雜之藥物交互作用風險，目前用於治療真菌感染已有其他更安全之藥品可供替代。

(二) 請醫師儘速替正在使用含該成分藥品之病人更換其他適當之替代藥品，並請正在使用含 ketoconazole 成分口服劑型藥品之病人儘速回診原處方醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=11819&chk=61d89d8e-9c76-490a-89d5-7b38f6933862&param=pn#.VHKWZjSUdU8>

### 藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（870 元 / 千字）。

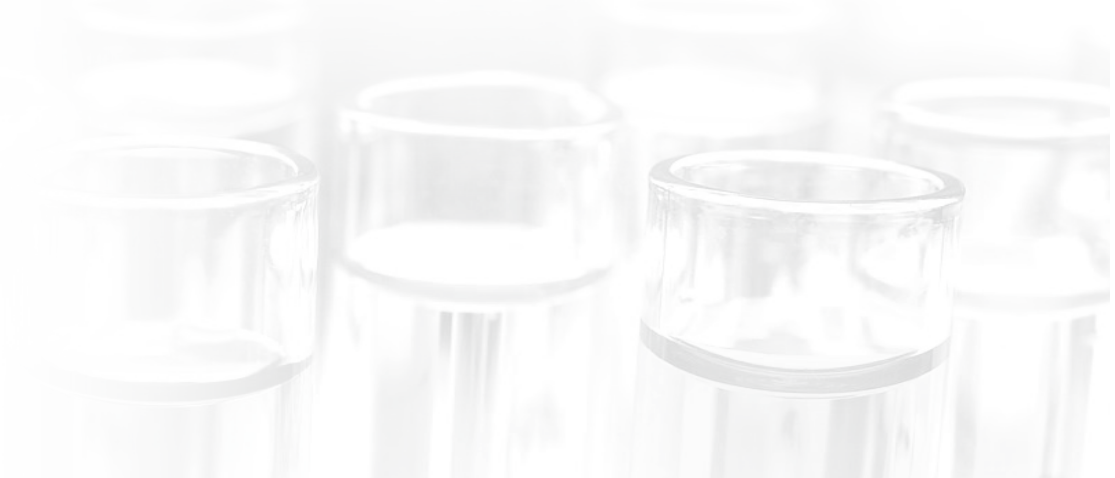
來稿請寄：

地 址：10074 台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓

藥物安全簡訊 編輯組收。

電 話：(02)2396-0100 分機 208

E-mail：adr@tdrf.org.tw





# 孕婦使用短效型 $\beta$ -agonists 於安胎之心血管風險探討

趙必暉、董宛妮、黃薇伊、柯韋名、陳文雯、蔡翠敏

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心



## 前言

口服或注射的短效型  $\beta$ -agonists 常被用於安胎治療，主要作用於子宮平滑肌抑制收縮。歐盟藥物安全監視暨風險評估委員會（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee、PRAC）於 2013 年 9 月 6 日發布警訊<sup>1</sup>，說明由於高劑量或長期使用短效型  $\beta$ -agonists 具較高的心血管相關風險（如心搏過速、其他心率異常或肺水腫等症狀），使其在產科治療的風險可能大於其效益，故要求口服及栓劑劑型之短效型  $\beta$ -agonists 不應再繼續使用於產科適應症，如作為延緩早產或過度子宮收縮之用，注射劑型則仍可短時間使用於特定產科情況。

國內累積上市後藥品通報不良反應通報達約 8 萬件，目前平均每年有 1 萬件左右的新增通報，可提供國內使用藥品後發生不良反應之風險偵測之用，本研究即為收到國

際衛生監管單位資訊後利用國內資料進行確認及國內處方型態分析之案例。全國藥物不良反應通報中心鼓勵醫療人員與許可證持有廠商持續通報相關藥物不良反應案例、其他監視期內（上市 5 年內）新藥有關之不良反應及「嚴重藥物不良反應通報辦法」中所稱嚴重藥物不良反應，此將有助於評估國內使用相關藥品之風險狀況，協助提升國人用藥安全。

全國藥物不良反應通報中心針對國內相關藥物不良反應通報狀況及國內懷孕族群使用短效型  $\beta$ -agonists 之處方形態進行分析，以瞭解國內相關藥物風險之狀況。



## 分析方法

本研究運用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集自民國 87 年至 103 年 1 月 23 日所有疑似因使用 fenoterol、isoxsuprine、ritodrine、



hexoprenaline、salbutamol、terbutaline 藥品引起之不良反應通報個案進行分析。資料庫中所有通報之不良反應及懷疑藥品係以英文版 MedDRA 譯碼系統及 WHO-ATC 分類系統編碼。

本研究另使用全民健保研究資料庫（NHIRD）2005 年之百萬承保抽樣歸入檔進行分析，觀察女性族群孕期暴露口服或注射劑型之短效型  $\beta$ -agonists 的情形；資料區間始自 1999 至 2011 年為止，資料內容包含門診、住院及藥局之所有就醫紀錄檔案。

首先建立懷孕族群與短效型  $\beta$ -agonists 之使用族群後，觀察懷孕族群暴露短效型  $\beta$ -agonists 的情

況，同一女性可重複進入觀察族群。以孕婦懷孕（首次產檢日期）迄（終止懷孕、生產或首次產檢日後 300 天）時間為中心，起日前 60 天起至迄日視為孕期中暴露，處方型態分析係根據孕婦族群之孕期中暴露為分析資料。



### 國內不良反應通報資料分析

針對累積至 103 年 1 月 23 日之國內不良反應通報資料進行搜尋，相關藥品通報案件共 181 例，其基本資料分析如表一。相關通報案件中，65% 為女性，年齡分布多於 0-10 歲、21-40 歲及 71-80 歲的族群，約有 76% 的個案為非嚴重個案，死亡與危及生命個案占 3.9%。

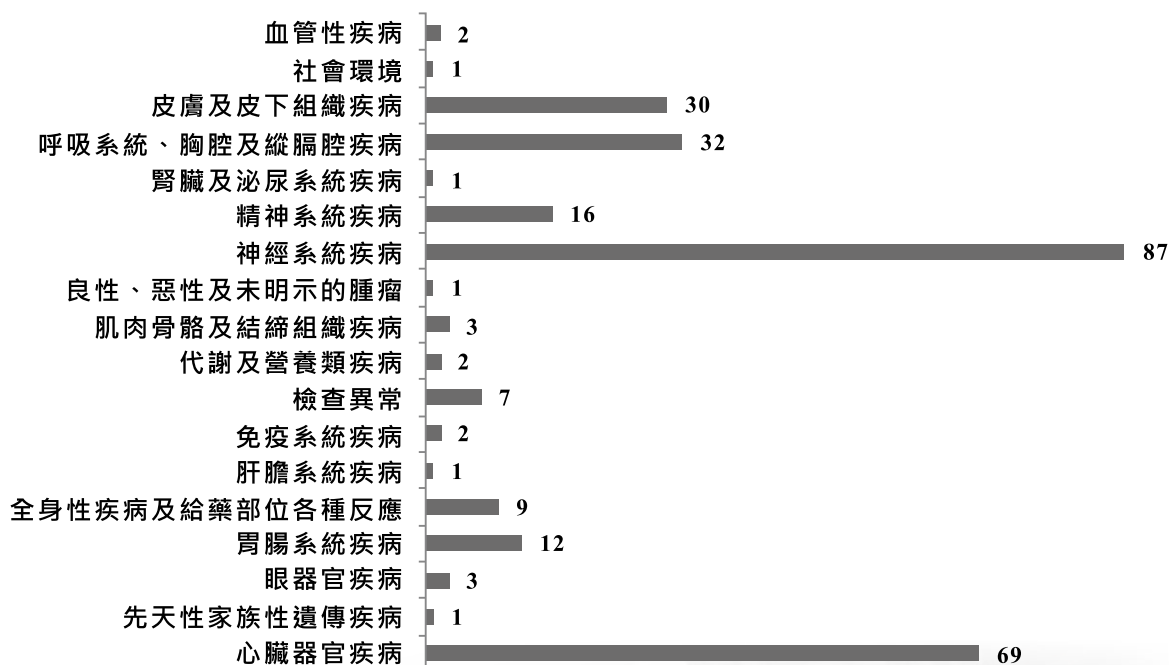
表一 短效型  $\beta$ -agonists 不良反應通報個案基本資料分析

|              | 人數  | 百分比  |               | 人數  | 百分比  |
|--------------|-----|------|---------------|-----|------|
| <b>性別</b>    |     |      | <b>不良反應後果</b> |     |      |
| 女性           | 117 | 64.6 | 死亡            | 2   | 1.1  |
| 男性           | 64  | 35.4 | 危及生命          | 5   | 2.8  |
| <b>年齡（歲）</b> |     |      | 導致病人住院或延長住院時間 | 12  | 6.6  |
| 0-10         | 32  | 17.7 | 其他嚴重不良反應      | 25  | 13.8 |
| 11-20        | 10  | 5.5  | 非嚴重不良反應       | 137 | 75.7 |
| 21-30        | 24  | 13.3 |               |     |      |
| 31-40        | 27  | 14.9 |               |     |      |
| 41-50        | 18  | 9.9  |               |     |      |
| 51-60        | 9   | 5.0  |               |     |      |
| 61-70        | 17  | 9.4  |               |     |      |
| 71-80        | 24  | 13.3 |               |     |      |
| 80 以上        | 8   | 4.4  |               |     |      |
| 未知           | 7   | 3.9  |               |     |      |

不良反應通報症狀分布多為神經（tremor、dizziness、convulsion、headache）、心臟（palpitation、tachycardia）、呼吸道（dyspnea、pulmonary edema）及皮膚方面症狀，如圖一。通報藥品部分主要以fenoterol、salbutamol及ritodrine為主（見表二），isoxsuprine成分藥品則無相關通報。

表二 短效型  $\beta$ -agonists 藥品通報案件數列表

| 通報藥品                               | 通報數 |
|------------------------------------|-----|
| Fenoterol                          | 56  |
| Hexoprenaline                      | 4   |
| Ritodrine                          | 38  |
| Salbutamol                         | 40  |
| Salbutamol and sodium cromoglycate | 14  |
| Terbutaline                        | 32  |
| 總計                                 | 184 |



圖一 短效型  $\beta$ -agonists 不良反應通報症狀器官分類

孕婦族群的相關嚴重通報個案  
如表三，其中共有 3 例危及生命案

例，個案報告摘要如下：

#### 案例一：

30 歲女性，懷孕 35 周，未記載有任何過去病史。因破水至婦產科就診，因不規則宮縮住院安胎，持續給予靜脈注射 ritodrine，起始劑量 9 mg/hr，並因症狀持續，於 8 小時內將劑量提高至 21 mg/hr，2 天後病患突發呼吸急促、心悸、血氧濃度不足，胸部 X 光顯示雙側肺部浸潤及急性肺水腫，給予 propranolol 與 furosemide 後症狀緩解，但之後（時間未明示）仍發生血氧不足且發紺之狀況，緊急剖腹生產，術中血氧不足狀況持續，遂插管並使用呼吸器轉入 ICU 治療且持續使用 furosemide 治療，ICU 治療 3 天後肺水腫改善並脫離呼吸機，隔日轉入一般病房，並於觀察 4 天後出院。

#### 案例二：

26 歲女性，懷孕 33 周，未記載有任何過去病史。因有下腹痛之故，曾至診所施打 ritodrine 3 mg/hr（共 50 mg），3 天後因出現呼吸急促，於急診施打 terbutaline（劑量不明），後續（時間不明確）在產房中出現嚴重咳嗽伴隨粉紅色泡沫痰、呼吸短促、兩側肺下葉有爆裂音，懷疑為肺水腫。後續處置與病患後續狀況並無通報資料。

#### 案例三：

39 歲女性，懷孕 22 周，未記載有任何過去病史，但在本次使用 ritodrine 之前就已有使用安胎藥物之經驗。因出現宮縮症狀入院給予靜脈注射 ritodrine（劑量未明示）+MgSO<sub>4</sub>+ atosiban 進行治療，1 天後醫師將 ritodrine 停用並提高 MgSO<sub>4</sub> 劑量，病患於當天下午抱怨呼吸困難、咳痰有血、血氧下降（88-92%），給予氧氣及化痰劑治療症狀持續惡化，胸部 X 光發現兩側肺部浸潤，轉入 ICU 並插管治療，血液培養並無發現感染症狀，肺部症狀改善後僅使用 atosiban 做為安胎用藥，並於住院 54 天後出院。

表三 孕婦族群嚴重藥物不良反應通報個案列表

| 編號  | 不良反應後果 | 年齡 | 性別 | 懷疑藥品                       | 通報症狀                             | 適應症 | 相關性 * | 時序性 | 停藥後症狀是否改善 | 使用劑量                           |
|-----|--------|----|----|----------------------------|----------------------------------|-----|-------|-----|-----------|--------------------------------|
| 案例一 | 危及生命   | 30 | 女  | Ritodrine (針劑)             | Acute pulmonary oedema           |     | 極可能   | 有   | 有         | 起始劑量 9 mg/hr、8 小時內提升至 21 mg/hr |
|     |        |    |    |                            | Dyspnoea                         | 安胎  | 極可能   | 有   | 有         |                                |
|     |        |    |    |                            | Increased upper airway secretion |     | 極可能   | 有   | 有         |                                |
| 案例二 | 危及生命   | 26 | 女  | Ritodrine/terbutaline (針劑) | Pulmonary oedema                 | 安胎  | 可能    | 有   | 未知        | 3 mg/hr、共使用 50 mg              |
| 案例三 | 危及生命   | 39 | 女  | Ritodrine (針劑)             | Acute pulmonary oedema           |     | 極可能   | 有   | 未知        | 未知                             |
|     |        |    |    |                            | Dyspnoea                         | 安胎  | 極可能   | 有   | 未知        |                                |
|     |        |    |    |                            | Haemoptysis                      |     | 極可能   | 有   | 未知        |                                |
| 案例四 | 其他嚴重   | 24 | 女  | Ritodrine (口服)             | Palpitations                     | 安胎  | 極可能   | 有   | 有         | 10 mg TID、3 天                  |
| 案例五 | 其他嚴重   | 35 | 女  | Ritodrine (針劑)             | Pulmonary oedema                 | 安胎  | 可能    | 有   | 未知        | 50 mg QD、5 天                   |
| 案例六 | 其他嚴重   | 33 | 女  | Ritodrine (針劑)             | Pulmonary oedema                 | 安胎  | 可能    | 有   | 有         | 3 mg/hr、4 天                    |
| 案例七 | 其他嚴重   | 29 | 女  | Ritodrine (未知)             | Pulmonary oedema<br>Tachycardia  | 安胎  | 可能    | 未知  | 未知        | 未知劑量、40 天                      |
| 案例八 | 其他嚴重   | 31 | 女  | Ritodrine (口服)             | Tachycardia                      | 安胎  | 可能    | 有   | 未知        | 10 mg TID、3 天                  |
| 案例九 | 其他嚴重   | 33 | 女  | Ritodrine (口服)             | Tachycardia                      | 安胎  | 極可能   | 有   | 有         | 10 mg TID、3 天                  |

\* 依 WHO-UMC 成因相關性評估標準

其他嚴重且與安胎相關不良反應個案之通報藥品皆為 ritodrine，使用路徑口服與靜脈注射皆有通報，多無法排除 ritodrine 與不良反應之相關性。根據 Micromedex 的建議，靜脈注射給予 ritodrine 的起始劑量為 0.05 mg/min (3 mg/hr)，每 10 分鐘調升 0.05 mg，最大劑量為 0.15 ~ 0.35 mg/min (9 ~ 21 mg/hr)；口服建議劑量為每 4 ~ 6 小時給予 10 ~ 20 mg，每日最大劑量

為 120 mg。從嚴重的通報個案而言，危及生命的 3 例案件均為注射給藥治療，其中案例一明顯超過建議劑量；其他嚴重案例大多數為合理使用劑量，共同的特徵為使用天數皆高於歐盟建議的 48 小時。



### 懷孕婦女之短效型 $\beta$ -agonists 健保處方型態分析

在 13 年觀察期間，共有 104,061 個懷孕觀察區間，平均觀察天數自首

次產檢起為 184 天，其中 29,465 個區間中有  $\beta$ -agonists 暴露，占 28.7%，相關比率並無因懷孕年度不同而有明顯差異。懷孕女性族群平均 28.9 歲，主要集中在 20-40 歲的生育年齡中，在主要的兩組年齡層中（20-29 歲、30-39 歲），短效  $\beta$ -agonists 使用比率無明顯差異，處方藥品之醫療院所層級主要以基層院所與地區醫院為主；處方科別則以婦產科為主要科別，但有部分口服 terbutaline 係經由耳鼻喉科開出。

口服 ritodrine、口服 isoxsuprine、口服 fenoterol 為門診情況下觀察到療程最多者；住院部分則以注射 ritodrine、口服 ritodrine 為主。於門診使用  $\beta$ -agonists 之時間長度多為 4-6 天，以口服 ritodrine 為例，平均療程日數為 5.68 天，約給予 5.04 個 WHO DDD（defined daily dose）標準劑量（DDD：40 mg），相當於每天給予約 0.84 倍之標準劑量，其他短效  $\beta$ -agonists 之使用型態亦相似，詳細資料如表四；住院部分由於承保資料未提供正確住院給藥日數，故無法準確估計劑量。

表四 孕婦族群門診使用  $\beta$ -agonists 治療之平均劑量、日數

|    | 藥品 *             | 療程數   | 人數    | 療程平均<br>日數 † | 療程平均<br>DDD 總合 | 療程中每<br>日 DDD |
|----|------------------|-------|-------|--------------|----------------|---------------|
| 門診 | Ritodrine_PO     | 22015 | 15284 | 5.68         | 5.04           | 0.84          |
|    | Isoxsuprine_PO   | 9837  | 6571  | 4.26         | 2.36           | 0.55          |
|    | Fenoterol_PO     | 3589  | 2911  | 4.03         | 2.30           | 0.58          |
|    | Salbutamol_PO    | 2078  | 1608  | 4.97         | 3.56           | 0.73          |
|    | Terbutaline_PO   | 1707  | 1406  | 4.05         | 1.76           | 0.42          |
|    | Ritodrine_IV     | 702   | 658   | 5.29         | 4.64           | 0.97          |
|    | Hexoprenaline_PO | 216   | 181   | 4.08         | 3.71           | 0.95          |
|    | Isoxsuprine_IV   | 107   | 93    | 4.68         | 0.89           | 0.16          |
|    | Formoterol_PO    | 37    | 33    | 4.81         | 1.35           | 0.30          |
|    | Salbutamol_IV    | 16    | 16    | 3.81         | 1.64           | 0.19          |
|    | Hexoprenaline_IV | 1     | 1     | 1.00         | 30.003         | 0.003         |

\* PO：口服；IV：靜脈注射。

† 療程平均日數：為實際用藥日數；療程平均 DDD 總合：平均累計藥品 DDD 數；療程中每日 DDD：平均每日劑量之 DDD 比率。



## 討論

早產是新生兒罹病及死亡的主要因素之一<sup>2</sup>。早產的病理機轉可能包括子宮肌層過度生長與胎膜的過度擴張、蛻膜（decidua）出血、胎兒內分泌活性異常及子宮內感染或發炎。子宮異常的收縮是最常被觀察到先行表徵，故急性早產的藥物治療目標主要為抑制子宮平滑肌的收縮，這類藥物被稱為安胎藥（tocolytic agents）<sup>3</sup>；常用的有  $\beta$ -agonists、magnesium sulfate、prostaglandin inhibitors、calcium channel blockers 及 oxytocin receptor blockers。

根據目前研究認為，安胎藥僅抑制子宮平滑肌的收縮或能在短期內達到延遲分娩的效果（小於 48 小時），但無法預防早產的發生，對於胎兒的預後也無助益。故使用這類藥物的主要目的為：(1) 合併給予 corticosteroids 並延長足夠的時間使其發揮最大的效果，可減少新生兒發生呼吸窘迫症候群、腦內出血及壞死性腸炎等，降低死亡率。(2) 將發生急性早產的孕婦轉送至設備完善的醫院。目前文獻並不支持長期使用安胎藥（maintenance therapy、大於 48 小時），不僅無法改善新生兒預後，且增加發生藥物不良反應的機率<sup>2、3、4</sup>。

綜合近期的統合分析研究結果<sup>4</sup>，建議以 prostaglandin inhibitors

（indomethacin）為首選藥物，具有較佳的療效及較少的副作用，其抗發炎的藥理作用也被認為有助於治療，惟周產期大於 32 週的產婦禁止使用；其主要的副作用為羊水減少、腎損傷等。Calcium channel blockers（nifedipine）則是另一類首選藥物，療效佳且較少嚴重副作用，全周產期均可使用；有部分研究指出 nifedipine 可改善新生兒預後<sup>5</sup>，其主要副作用為低血壓。相較於前兩項， $\beta$ -agonists 雖然具有類似的療效，但有較多且嚴重的心臟相關不良反應，故建議作為二線使用於替代上述兩項藥品。

Magnesium sulfate 過去雖被廣為使用於安胎，但近期研究發現其抑制平滑肌收縮的療效未能確立，且與  $\beta$ -agonists 為發生嚴重不良反應而中斷使用的前兩名藥品，其主要副作用為潮紅、腹瀉及神經肌肉阻斷等，且併用 calcium channel blockers 時應注意鈣離子濃度。目前文獻不建議使用 magnesium sulfate 作為安胎藥。然有少部分研究發現，magnesium sulfate 能減少早產兒的神經學病症，或可做為治療早產的合併用藥<sup>6</sup>。

上述的安胎藥僅建議短期（小於 48 小時）用於治療周產期大於 20 ~ 24 週的急性早產，均無法預防早產的發生。針對已知早產的高危險群或曾發生過早產的產婦，適



當補充 progesterone 可預防早產的發生<sup>7</sup>。Progesterone 不能有效抑制子宮平滑肌的收縮，故無法做為急性早產治療的主要用藥。

美國食品藥物管理局（US FDA）於 2011 年 2 月對 terbutaline 注射劑型提出警告<sup>9</sup>，認為注射劑型的 terbutaline 不應使用於預防流產或是長期用於安胎（超過 48 至 72 小時），因其可能會導致孕婦發生嚴重的心臟問題甚至死亡；另外，沒有足夠的證據證明口服 terbutaline 能有效預防早產且可能會引起相似的安全性問題。因此，US FDA 要求兩種劑型在仿單中「禁忌」部份加註有關該成分藥品不可使用於預防或延緩早產，另增加「加框警語」提醒醫療人員：

1. 長時間給予懷孕婦女 terbutaline 可能導致死亡或嚴重不良反應，例如：心搏加快、暫時性高血糖、低血鉀、心律不整、肺水腫、心肌缺血。
2. 注射或連續輸注方式給予 terbutaline 不應超過 48 至 72 小時，尤其不能使用於門診病人或居家使用。
3. 在一些特殊產科情況下，若醫療人員評估病人使用 terbutaline 注射劑型的效益大於風險時，仍可使用。
4. 口服的 terbutaline 應禁止使用於預防或延緩早產。

目前美國食品藥物管理局未核准任一藥品作為安胎藥使用。

歐洲醫藥管理局（EMA）之藥物安全監視風險評估委員會（PRAC）則於 2013 年 10 月發布短效  $\beta$ -agonists（包含 salbutamol、terbutaline、fenoterol、ritodrine、hexoprenaline 和 isoxsuprine）於產科相關適應症的評估結果<sup>10</sup>，認為其效益有限且和嚴重心血管風險相關，故建議口服和栓劑劑型不得使用於產科相關適應症。但注射劑型的使用效益仍大於風險，因此在非複雜性的安胎、體外頭位轉移術（external cephalic version、ECV）及緊急情況下仍可使用，惟僅能短期用於孕期第 22 至 37 週，使用時間不得超過 48 小時，且需持續監控心血管相關症狀、血壓、心率、離子及體液的平衡、血糖、血鉀和乳酸數值。另亦提出使用上的禁忌，包括孕期小於 22 週、有缺血性心臟病史或帶有缺血性心臟疾病危險因子和孕期前 6 個月曾出現流產徵兆者，並建議更改仿單、撤銷相關適應症和提供進一步的風險管理措施，以提醒醫療人員使用上的限制和監測需求。此建議於同月份經歐盟協調小組（Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human、CMDh）確認為歐盟官方採納，由各會員國實施。



日本厚生勞動省僅核准 isoxsuprine 和 ritodrine 用於產科相關適應症<sup>11-14</sup>。仿單上記載 isoxsuprine 錠劑於心悸、產後、腦出血和低血壓的病患應小心使用，但注射劑則禁用於腦出血、胎盤早期剝離者或是產後立即使用。Ritodrine 注射劑或口服劑型仿單上皆有記載使用上的禁忌，包括：

1. 懷孕未滿 16 週者（因缺少足夠的安全性及有效性資料）；
2. 當繼續懷孕被認為是危險的情況，例如：嚴重的子宮出血、因提早破水造成的複雜性感染、胎盤早期剝離、死胎，或是其他被認定安胎會造成危險的狀況；
3. 患有嚴重的甲狀腺亢進、高血壓、心臟病、糖尿病（可能出現酮酸中毒）和肺動脈高壓（可能出現肺水腫）；
4. 曾對 ritodrine 或賦形劑過敏者。

於「使用上的注意事項」也有提及使用此藥時若發生心跳過速的情形，應減量使用並給予適當的處置。另外，針劑劑型的仿單有提及使用此藥曾出現肺水腫合併急性心臟衰竭的案例，建議若出現肺水腫則停藥且做適當的處置。用於迫切流產、早產需要緊急住院治療者，需綜合評估子宮收縮情形、子宮頸擴張和出血程度後使用，若危急狀態解除後繼續使用，應考量安全性，

避免不必要的投予。不過針劑劑型可用於孕期小於 35 週或胎兒估計體重未滿 2500 g 時的迫切流產及早產。

加拿大衛生部根據安全性資料回顧的結果<sup>15</sup>，於 2007 年 6 月曾針對懷孕婦女使用 salbutamol 肌肉注射或靜脈輸注給藥來安胎可能引起心肌缺血的情形發出警訊。Salbutamol 和其他  $\beta$ -agonists 在加拿大並未被核准用於延緩或預防早產，若醫療人員認為使用的效益大於風險時，使用上需嚴密監控病患的體液平衡及心肺功能，包括監測 ECG，若出現疑似肺水腫或心肌缺血的情形，應立即停止使用。也將此安全訊息加註於仿單「警語和注意事項」欄位。

本文分析國內健保資料結果顯示，孕婦族群使用口服或靜脈短效  $\beta$ -agonists 使用量維持穩定，主要以 ritodrine 為主，約有 30% 之懷孕婦女於孕期中會有短效  $\beta$ -agonists 之暴露，其中 20% 有呼吸道症狀之相關診斷；單次療程所暴露的時間與劑量為 4-6 日或 5 個 DDD，顯示國內懷孕婦女使用該類藥品的時間較目前 EMA 所建議長約 2.5 倍。此外 fenoterol 與 salbutamol 亦在孕婦族群有相當的使用量，在目前並無核准於孕婦使用之狀況下，此兩項藥品在孕婦族群的使用仍應加以注意。另從國內 ADR 通報分析則發現，ritodrine 為通報孕婦發生肺水腫、心悸症狀的主要懷疑藥品，病

患使用藥品時間多為 3-5 日，在藥品使用時程上皆大於目前 EMA 建議之時間長度，而所發生不良反應亦有進展至需進行插管治療之必要，可顯現本藥品不良反應之重要性。

自主神經系統的活性或是血漿中腎上腺素的濃度對於肺水腫的形成扮演關鍵影響因素，例如患有嗜鉻細胞瘤的病人；擬交感神經藥物或兒茶酚胺類藥品也可能引起肺水腫。根據過去研究顯示， $\alpha$ -adrenergic 促進劑較容易引起嚴重的肺水腫問題，可能的機轉包括活化發炎反應、造成肺微血管壓力上升、增加肺泡微血管的通透性，進一步造成了肺泡水份的滯留；相對而言， $\beta$ -adrenergic 促進劑理論上具有多重的保護性代償機制，包含抑制發炎反應、降低肺泡微血管的通透性、增加肺泡水份的清除率等。然而在懷孕族群中，可以發現許多使用  $\beta$ -adrenergic 促進劑安胎治療後產生急性肺水腫的案例報告<sup>16</sup>；而在其他使用族群中則不常見。對於發生的機轉有以下幾種假說：

1. 過去有周邊水腫、心臟或肺部等病史或是併用如類固醇類會造成體液滯留的藥物。
2. 刺激抗利尿激素的分泌、增加腎素－血管收縮素系統的活性，造成體液滯留。
3. 加速心跳引發心肌疲乏或缺血，造成心衰竭。

然目前對於  $\beta$ -adrenergic 促進劑引發急性肺水腫的機轉仍不清楚。

衛生福利部食品藥物管理署已針對  $\beta$ -agonists 類藥品發佈安全資訊溝通表；同時亦針對國內相關風險進行再評估。考量目前各國對於安胎之策略及臨床建議治療指引均不同及國內臨床之需求，且心血管相關之不良反應，尚可透過臨床監測降低其風險，故食品藥物管理署未要求該類藥品禁用於懷孕婦女，但需加強仿單警語、不良反應及禁忌等描述，相關詳細評估結果已公告於食藥署網站<sup>17</sup>。



## 結 論

國內有 30% 孕期婦女會使用短效  $\beta$ -agonists，且其使用路徑及使用時間高於 EMA 目前之建議（口服停止使用，靜脈注射小於 48 小時），且除用於安胎用之 ritodrine 與 isoxsuprine 外，口服 fenoterol 與 salbutamol 用於孕期婦女的數量也達到相當值得注意的程度；國內不良反應通報個案中亦收集到數例懷疑使用 ritodrine 發生肺水腫且相關性高之通報個案。肺水腫不良反應雖為文獻已記載，且國內仿單多數已有記載肺水腫之發生，然臨床上運用仍需謹慎注意劑量及相關不良反應的發生，以減低藥物不良反應所造成的傷害。



參考文獻

1. PRAC. PRAC recommends restricted use of short-acting beta-agonists in obstetric indications. EMA; 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Short-acting\\_beta-agonists/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500148669.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500148669.pdf)
2. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstetrics and gynecology* 2009; 113: 585-94.
3. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 477-87.
4. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6226.
5. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013; 309: 41-7.
6. Elvira OG van Vliet, Boormans EM, de Lange TS, Mol BW, Oudijk MA. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2014.
7. Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 254-61.
8. Chen LC, Chen PY, Rao MY. An Evidence-Based Practice of Tocolytic Drugs. *The Journal of Taiwan Pharmacy* 2013; 29: 4.
9. USFDA. FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. USFDA; 2011.  
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm243539.htm>
10. PRAC. Assessment report for Short Acting Beta Agonists (SABAs) containing medicinal products authorised in obstetric indications. EMA; 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Short-acting\\_beta-agonists/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500153978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500153978.pdf)  
<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2007/14483a-eng.php>
11. PMDA. ズファジラン錠 10 mg.  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2172002F1053\\_1\\_01/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2172002F1053_1_01/)
12. PMDA. ズファジラン筋注 5 mg.  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2172400A1033\\_1\\_01/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2172400A1033_1_01/)
13. PMDA. リトドリン塩酸塩錠 5 mg「F」.  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2590004F1303\\_1\\_01/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2590004F1303_1_01/)
14. PMDA. リトドール点滴静注 50 mg.  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2590402A1172\\_1\\_05/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2590402A1172_1_05/)
15. Healthy Canadians. Archived - VENTOLIN I.M. Injection and VENTOLIN I.V. Infusion Solution for Pregnant Women and Labour and Delivery - Notice to Hospitals. Healthy Canadians; 2007.
16. Rassler B. Contribution of alpha - and beta -Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012: 829504.
17. TFDA. 公告「用於產科相關適應症之含短效型  $\beta$ -agonists 類成分藥品之再評估結果相關事宜」。TFDA; 2014.  
<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=11440&chk=a98504eaf36b-4661-a717-0769fe7cb9cc&param=pn%3d1%26cid%3d3%26cch%3d46552e96-810a-42c3-83e1-bd5e42344633%26key1%3d%25e7%2594%25a2%25e7%25a7%2591#.VGrz5yKUcpo>