



中華民國 75 年 12 月創刊

三軍總醫院藥事審議會 發行

發行人 王智弘

總編輯 李宜勳

主 編 何景良

編輯群 黃志偉、洪乃勻、王筱萍

藥物治療新知— NSAIDs 對懷孕的影響

美國 FDA 去年十月發布警告，在妊娠 20 週左右或妊娠後期使用非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs) 會罕見地導致胎兒腎功能不全，造成羊水過少，最終可能會導致新生兒腎功能損害。這通常在使用 NSAIDs 數天至數週後發生，但也可能在 48 小時內發生^[1]。由於妊娠 20 週時胎兒尿液佔羊水量的 90% 以上，在妊娠 20 週後，可透過超音波監測羊水量 (Amniotic fluid volume, AFV) 作為胎兒腎功能的預測指標^[2]。因此 FDA 建議，如果需要在懷孕 20 至 30 週之間進行 NSAIDs 治療，則應以最低有效劑量和盡可能短的持續時間進行治療，對於使用 NSAIDs 超過 48 小時的治療，應考慮用超音波監測 AFV，如果發現羊水過少，應停止使用 NSAIDs^[1]。

在 2017 年有 35 例嚴重羊水過少或新生兒腎臟問題的病例向 FDA 報告，其中有兩例患有腎功能衰竭的新生兒死亡，已證實母親在懷孕期間服用 NSAIDs 時有發生羊水不足。另有 11 例懷孕期間檢測到羊水過少的案例，在停用 NSAIDs 後羊水量恢復正常，大多數案例是在停用 NSAIDs 4 到 6 天之後恢復，且重新使用 NSAIDs 後羊水不足的情形會再次發生。而檢測到羊水不足的時間不同，分布在使用 NSAIDs 48 小時到數週後^[3]。

在此之前因為在妊娠晚期使用 NSAIDs 或大劑量的 aspirin 抑制前列腺素的合成，有可能導致胎兒動脈導管過早閉合，已建議妊娠超過 30 週時應完全避免使用 NSAIDs^[1]。

懷孕期間的止痛藥物，一般首選會使 Acetaminophen，目前並無證據表示孕婦使用會增加流產，胎兒先天性異常或神經發育延遲的風險。對於阿片類藥物 (Opioids)，只有遭受中度至重度疼痛的孕婦，在替代性疼痛控制療法無效或可能無效的情況下才會考慮使用^[4]。Aspirin、naproxen、ibuprofen 與 ketorolac 等 NSAIDs 在妊娠 20 週前可作為偏頭痛治療的二線選擇。孕期偏頭痛治療的三線選擇則有 oxycodone, hydromorphone, meperidine, morphine 等 Opioids，但基於 Opioids 的成癮性應限制使用最低有效劑量與規定的最短時間內處方以控制急性疼痛。另外，翠普登類 (Triptans) 偏頭痛藥物，會選擇性地使血管收縮腦血管，理論上有可能使子宮胎盤血管收縮並增加子宮收縮，只有對於對其他藥物無反應的中度至重度偏頭痛病人，才考慮在孕期使用^[5]。

參考資料

- 1) Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation. UpToDate; April 07, 2021

- 2) Evaluation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). UpToDate; April 07, 2021
- 3) FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid; October 15, 2020 FDA Drug Safety Communication
- 4) Prenatal care: Patient education, health promotion, and safety of commonly used drugs. UpToDate; April 07, 2021
- 5) Headache in pregnant and postpartum women. UpToDate; April 07, 2021

本院新進藥品介紹--- Ranolazin Rancad® ER Tab

前言

心絞痛是一種因心臟無法獲得足夠的氧或來自其他壓力性因素所致之突發性胸痛。患有穩定型心絞痛的人，在經歷心絞痛症狀時具有可預期性的模式。當進行勞力活動可能會惡化心痛症狀，但可藉由休息或藥物來緩解。

目前用於術前症狀控制的傳統抗心絞痛藥物包括 β 阻斷劑、鈣離子阻斷劑和短效硝酸鹽類，若對傳統藥物無法耐受、禁忌使用或療效反應不佳，則可使用較新的治療藥物，包括 ivabradine, nicorandil, ranolazine, trimetazidine。對已使用藥物來緩解心絞痛症狀者而言，ranolazin 可能是相對新的藥物。



心絞痛治療

仍然有許多病人會因為組織結構、左心室功能缺損或合併其他危及術後發病率及死

亡率的併發症如腦血管疾病、糖尿病晚期及慢性心臟病和年長等無法接受經皮冠狀動脈介入性治療 (percutaneous coronary intervention, PCI) 或冠狀動脈繞道手術 (coronary artery bypass graft, CABG)，此外，即使接受的手術，仍有些病人無法完整重建手術，或仍存有部份心絞痛症狀。許多藥物可用來治療反覆性心絞痛，ranolazin 於 2006 年美國 FDA 核准用於治療慢性穩定性心絞痛，可單獨或與第一線心絞痛藥物，如 β 受體阻斷劑或鈣離子阻斷劑 amlodipine 或 nitrates 合併使用。

臨床試驗

『MARISA』臨床試驗結果顯示，心絞痛發作時，每日二次，每次 1000 mg 使用劑量對於疼痛緩解優於較低劑量。『CARISA』臨床試驗結果顯示，接受 12 週 ranolazin 治療後，ranolazine 組可顯著改善病人於運動時無症狀發生，延後心絞痛發作時間和發作頻次等。ERICA 及 TERISA trial 臨床試驗結果也顯示使用 ranolazin 可有效降低每週心絞痛症狀發作頻次。

作用機轉

Ranolazin 是 piperazine 衍生物，其抗心絞痛作用並非來自於降低心跳速率或血壓。Ranolazin 會抑制心臟的遲發性鈉電流 (late sodium current (INa))，減少鈣負荷 (calcium overload)，此為減少氧氣消耗機制之一。

藥物動力學

根據不同劑型(包括速效及持續釋放劑型之試驗)之作用效果的研究結果顯示，每日投與二次持續釋放劑型可以維持較好的作用效果。藥物尖峰血中濃度發生於服藥後 2 至 6 小時，連續用藥後 3 天達穩定血中濃度，半衰期約 7 小時，主經肝代謝，中度肝或腎功能不佳，血中濃度會增加 50% 至 60%，因此，需調整使用劑量。CrCl \leq 30 mL/min，洗腎或肝硬化者，禁忌使用。

副作用

常見副作用包括暈眩(11.8%)、便秘(10.9%)和周邊水腫。

參考資料：

- 1) New therapies for angina pectoris. [cited Mar.10. 2021]. Available from: <http://www.uptodate.com>
- 2) Salazar, C. A., Flores, J. E. B., Espinoza, L. E. V., Dolores, J. W. M., Rodriguez, D. E. R., & Munárriz, C. L. (2017). Ranolazine for stable angina pectoris. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2).

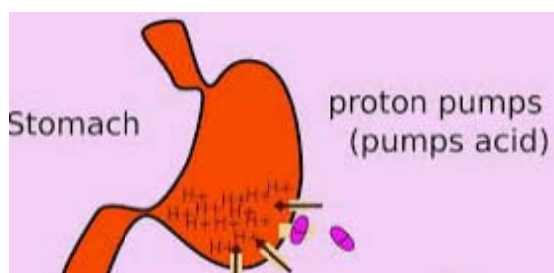
專題—氫離子幫浦阻斷劑用於高出血風險潰瘍之間歇性與持續性給藥的療效比較

前言

潰瘍是造成上消化道出血最常見的原因。目前的治療指南建議急性上消化道出血患者除給予內視鏡治療外，高出血風險者通常隨後亦會給予靜脈注射氫離子幫浦阻斷劑(Proton Pump Inhibitors, PPIs) 治療，給藥方式包括每 12 小時 IV 投與或 24 小時連續性輸注方式給藥。

胃腸道酸鹼度對凝血的影響

體外試驗結果顯示，當胃酸分泌受到抑制後，pH 值升高至 6 以上有益於逆轉酸和胃蛋白酶對血小板凝集的抑制作用¹，促使血栓形成，控制出血狀況，同樣的，使用 H₂-受體拮抗劑和氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitors, PPIs) 也是基於此原理。此外，在酸性環境下，胃蛋白酶的分泌可以分解出血位置上所形成的任何凝塊或纖維蛋白栓子。PPI 之排泄半衰期約 1 小時，因此，為維持胃腸道 pH 值大於 6 以上，如何有效給予 PPI 治療就很重要。



持續性輸注 vs 等速注射

過去臨床研究顯示，高出血風險併經內視鏡治療後的病人，不論是大劑量連續性輸注 PPIs 或間歇性靜脈輸注給藥，相較於對安慰劑組或無治療組均可降低病人再出血的風險。在臨床實作上，間歇性給藥是否能取代連續性輸注是一個重要的議題。若能取代，則在給藥方便性及醫療支出如劑量、輸注耗材、護理人力資源等方面較具有優勢。近期一統合分析針對出血性潰瘍高風險病人間歇性靜脈輸注給藥與連續性靜脈給予 PPIs 之不劣性(noninferiority)研究結果顯示，間歇性給藥在預防 7 天之再出血率並沒有比連續性靜脈給予來得差，RR 為 0.72 (單側 95%信賴區間上限為 0.97)，絕對風險差(absolute risk difference, ARD)為-2.64% (單側 95%信賴區間上限為-0.28%,遠低於預先定義的 3%的不劣性臨界值)。在 30 天內和 3 天內再出血的風險比，死亡率和緊急介入措施均小於 1，輸血和住院時間均小於 0，沒有顯示間歇性治療會增加出血風險^[2]。此結果與統合研究之立意治療分析(intention-to-treat)結果是一樣的。此研究之作者認為納入樣本數仍嫌不足，因此，當樣本數增加，在回答的效力上應該會更明確。

靜脈注射用於急性上消化道出血之高危險病人

急性上消化道出血之高危險病人，如果患者在內視鏡檢查之前未接受靜脈注射 PPI，則應在開始連續輸注之前接受大劑量的 PPI 大劑量推注，例如 80 mg esomeprazol。內視鏡檢查後 72 小時，可將大劑量 IV PPI 替換為成大劑量口服 PPI (eg, omeprazole 40 mg BID)，前提是沒有復發性出血的證據。以 esomeprazole 為例，連續性輸注和間歇性輸注建議劑量如下：

IV：連續輸注：負荷劑量為 80 mg，然後以每小時 8 mg /小時的速度連續輸注總計 72 小時 (Barkun 2019)。

IV：間歇給藥（超標劑量）：負荷劑量為 80 mg
隨後每 12 小時 40 mg（Saltzman 2020）。

參考資料：

- 1) John R Saltzman.(Mar 2021).Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults.UpToDate (Mar 2021).
- 2) Sachar, H., Vaidya, K., & Laine, L. (2014). Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 174(11), 1755-1762.