



奇美藥訊

Chi Mei Medical Center Drug Bulletin

發行人：邱仲慶

總編輯：王慧瑜

主編：王雅萱

發行所：奇美醫療財團法人奇美醫院藥劑部

網址：<http://chimeipharm.org/index.php/drugbulletin>

E-MAIL：druginfo@mail.chimei.org.tw

電話：06-2812811 轉 53102

本期目錄

- | | |
|-----------------------------------|------------|
| ●轉移型前列腺癌化學治療藥物新選擇— Cabazitaxel | 永康總院 吳炎明藥師 |
| ●早洩治療新曙光-Dapoxetine 藥物介紹 | 柳營院區 陳屏如藥師 |
| ●懷孕「藥」如何安全吃？ | 佳里院區 廖玲嬋藥師 |

轉移型前列腺癌化學治療藥物新選擇—Cabazitaxel

永康院區 吳炎明 藥師

壹、前言

前列腺又稱為攝護腺，是男性獨有的器官，其外觀為一核桃狀的腺體組織，主要的功能在於產生精液以便保護、支持與傳送精蟲的活動。

根據衛生福利部國民健康署近年來的統計資料，前列腺癌目前已是男性的第五大癌症，2010 年有超過 4,400 位新病人，初診斷時之平均年齡為 74 歲，每年約有 1,000 位病人死於前列腺癌^[1]，因此前列腺癌已成為男性不可忽視的泌尿道癌症之一。

在治療方面，醫師會依據病人腫瘤的期別、年齡及腫瘤復發危險性的不同來決定治療方式，常見的治療方式包括：手術、放射線治療、荷爾蒙治療和化學治療等。若是癌細胞轉移到骨骼或其它部位，則稱為轉移型前列腺癌，此時治療多以荷爾蒙治療為主，目的在降低病人男性荷爾蒙，以減少其刺激腫瘤生長。

然而，大多數轉移型前列腺癌的病人在荷爾蒙治療 12-18 個月後，即使男性荷爾蒙維持相當低的濃度，前列腺腫瘤仍然持續進展，發展為轉移型去勢療法無效前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)^[2]。

自 2004 年美國 FDA 核准 docetaxel 併用 prednisone 或 prednisolone 為第一線 mCRPC 用藥後，此一化學治療的藥物組合已被廣泛地使用。此時化學治療的目標，仍然以緩和治療 (palliative therapy) 為主，亦即減輕因腫瘤引起的不適或骨骼

轉移所引起的疼痛、骨折、脊髓壓迫及神經受損等症狀，此治療方式目的在於維持或提高病患的生活品質並延長存活期。對於使用 docetaxel 治療失敗的病人，雖然可使用 mitoxantrone 做為第二線治療的藥品，但此藥只能緩和症狀而無法延長存活期^{[3][4][5]}。直到 2010 年 cabazitaxel 經美國 FDA 核准，用來治療 mCRPC 患者經使用 docetaxel 併用 prednisone 或 prednisolone 治療無效後的第二線治療藥品^[6]，而國內衛生福利部食品藥物管理署在同一年也以相同的適應症核准 cabazitaxel 上市。

貳、藥物介紹^[7]

一. 適應症：與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療對荷爾蒙無效的轉移前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。

二. 作用機轉：Cabazitaxel 為新一代的紫杉醇 (taxane) 類的化療藥品，是一種微小管抑制劑 (microtubule inhibitor)，其作用機轉是促進微管次體 (tubulin) 聚合成穩定的微小管 (microtubules)，並抑制微小管的解離。此一作用能阻止癌細胞的分裂 (mitosis)，同時細胞在這個階段也容易走向細胞凋亡 (apoptosis) 的途徑。

三. 用法用量及劑量調整：

1. 給藥劑量必須根據病患的體表面積 (body surface area, BSA) 來計算，其劑量為 25 mg/m^2 ，每三週靜脈輸注一次，每次輸注時間 1 小時，治療期間必須每天口服 prednisone 或

prednisolone 10 mg。

2. 每次給藥前至少 30 分鐘應視其需要以口服或靜脈方式給予下列前驅藥物 (premedication)，以降低不良反應的危險或嚴重度。前驅藥物包含：抗組織胺 (dexchlorpheniramine 5 mg 或 diphenhydramine 25 mg 或等效的抗組織胺藥品)，皮質類固醇

(dexamethasone 8 mg 或等效的類固醇)，H₂ 受體拮抗劑 (ranitidine 50 mg 或等效的 H₂ 受體拮抗劑)。

3. 若患者出現下列不良反應時，cabazitaxel 劑量應降至 20 mg/m²，若這些不良反應在 cabazitaxel 劑量降至 20 mg/m² 後仍然存在，則應予以停藥(表一)。

表一 接受 Cabazitaxel 治療的患者依其不良反應所建議的劑量調整

| 不良反應 | 劑量調整 |
|--|---|
| 雖然有給予適當的藥物 (包括 G-CSF)，但≥第 3 級的嗜中性白血球減少症(嗜中性白血球 <500/mm ³ ，屬高感染危險性，常見症狀：發燒、咳嗽、皮膚或注射部位有紅腫、疼痛或灼熱感及腸胃道症狀) | 延後治療時間直到嗜中性白血球數 > 1,500/mm ³ ，並降低 cabazitaxel 劑量至 20 mg/m ² 使用 G-CSF 做為二次預防藥物 |
| 伴隨發燒的嗜中性白血球減少症或嗜中性白血球減少之感染 | |
| 雖然有給予適當的藥物、流體及電解質補充劑，但出現≥第 3 級的腹瀉或持續性腹瀉(≥第 3 級的症狀為每日排便超過 7 次，失禁，須住院治療或生命受到威脅時) | 延後治療時間直到症狀改善或消失並降低 cabazitaxel 劑量至 20 mg/m ² |
| 等級>2 的周邊神經病變 | 延後治療時間直到症狀改善，之後可考慮降低劑量 |

- 四. 不良反應：當發生因藥物引起的不良反應時，必須由醫師評估病患的狀況並給予適當的處置，包括不良反應的

治療，cabazitaxel 劑量的調整或是停藥(表二)。

表二 Cabazitaxel 不良反應發生率

| | |
|-------------------|--|
| 發生率 大於 10 % | <p>中樞神經方面：疲倦 (37%)，發燒 (12%)</p> <p>胃腸道方面：腹瀉 (47%)，噁心 (34%)，嘔吐 (22%)，便秘 (20%)，腹痛 (17%)</p> <p>血液方面：貧血 (98%)，嗜中性白血球低下 (94%)，白血球低下 (96%)，血小板低下 (48%)</p> <p>神經肌肉方面：虛弱 (20%)，背痛 (16%)，周邊神經病變 (13%)，關節疼痛 (11%)</p> <p>呼吸道方面：咳嗽 (11%)，呼吸困難 (12%)</p> |
|-------------------|--|

| | |
|-----------------------|--|
| 發生率 介於 1% 至 10% | 心血管方面：周邊水腫 (9%)，心律不整 (5%)，低血壓 (5%) 中樞神經方面：頭暈 (8%)，頭痛 (8%)，疼痛感 (5%) 皮膚方面：落髮 (10%) 泌尿系統方面：泌尿道感染(8%)，排尿困難 (7%) 神經肌肉方面：肌肉痙攣 (7%) |
| 發生率 小於 1% | 潰瘍性大腸炎，電解質平衡失調，小腸結腸炎，過敏反應(紅疹、支氣管痙攣)，腸阻塞，敗血性休克，腎衰竭 |

五. 藥物交互作用：cabazitaxel 經由肝臟進行代謝，主要經由 CYP3A4 同功異構

酶代謝，因此若是同時給予相關的藥物時，必須格外謹慎注意(表三)。

表三 Cabazitaxel 藥物交互作用

| | CYP3A4 抑制劑 | CYP3A4 誘導劑 |
|------|---|---|
| 常見藥品 | Ketoconazole Itraconazole Clarithromycin Atazanavir Ndinavir Nefazodone Ritonavir | Phenytoin Carbamazepine Rifampin Phenobarbital |
| 併用結果 | 可能會使 cabazitaxel 的血中濃度上升 | 可能會使 cabazitaxel 的血中濃度下降 |
| 注意事項 | 若無法避免併用 CYP3A4 抑制劑，則應嚴密監測 cabazitaxel 的毒性並考慮降低劑量。 | |

六. 注意事項

1. 由於使用 cabazitaxel 常伴隨有嚴重的嗜中性白血球減少的不良反應，因此當病患的嗜中性白血球數 $\leq 1,500/\text{mm}^3$ 時，禁止使用 cabazitaxel。
2. Cabazitaxel 配方中含有 polysorbate 80 的成分，病患若是對 polysorbate 80 曾有發生過嚴重過敏反應者，禁止使用 cabazitaxel。
3. 某些不良反應對大於 70 歲的老年人而言更容易發生或更為嚴重，因此對於這些病患應特別提醒注意相關不良反應的注意事項。
4. 解釋定期測量血球計數的重要性。告知

病患應經常測量體溫，若有發燒的情況，要立刻通報其主治醫師。

參、治療指引

根據 2013 NCCN Guidelines for metastatic castration-resistant prostate cancer，當病人確診為 mCRPC 時，依其症狀是否明顯作為依據決定採用何種方式進行治療。若病人屬於無症狀或症狀不明顯時，可進行第二次的賀爾蒙療法；當病人有明顯症狀時則以 docetaxel 併用 prednisone 或 prednisolone 為第一線的用藥，當此療法失效時，可考慮以 cabazitaxel 作為第二線的治療藥品^[8]。

肆、結論

目前前列腺癌在國內的發生率或致死率都有逐年上升的趨勢，在初期疾病進展的過程往往較為緩慢且症狀也較不明顯，雖然有許多種可以選擇且有效的治療方式，但往往因為忽略了其嚴重性而導致疾病的惡化。當疾病進展為轉移型前列腺癌時，大多僅能以化學治療來延緩其惡化的速度及緩解病患因腫瘤造成的不適，對於這一類的病患，若經荷爾蒙治療及第一線化學治療失敗之後，過去在第二線藥物的選擇上只有 mitoxantrone，而 cabazitaxel 的上市可以讓病人多一種新選擇，不論是延長病人的存活期或是減少因癌細胞轉移所造成的不適，比起 mitoxantrone 都具有不錯的效果，但是目前健保並不給付 cabazitaxel，所以病人或病人家屬可與醫師溝通討論之後，再決定是否選擇 cabazitaxel 作為第二線的治療藥品。

伍、參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署.民國 100 年癌症登記報告.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines: Prostate cancer. 2012.
3. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14:1756-64.
4. Tannock IF, De WR, Berry WR. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1513-20.
6. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progression after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376:1147-54.
7. Bridgewater NJ. JEV TANA® Prescribing Information. March 2014.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2.2013.

早洩治療新曙光-Dapoxetine 藥物介紹

柳營院區 陳屏如 藥師

壹、前言

男性性功能障礙主要可分成三大類：射精功能障礙 (ejaculatory dysfunction)、勃起功能障礙 (erectile dysfunction, ED) 及性慾減退 (decreased libido)，其中早洩 (premature ejaculation, PE) 就屬射精功能障礙 (ejaculatory dysfunction) 的一種。有研究顯示，台灣男性早洩的盛行率約有 30%^[1]，其真正致病原因尚不明瞭，且可能受生理、心理因素等影響，治療需依據病人狀況不同而調整，而 dapoxetine 是至今第一個被核准用來治療早洩之藥品，為早洩病人帶來新曙光。

貳、早洩簡介

儘管早在 100 年前就有第一份探討早洩的報告出現，但至今對於其真正的病理生理機制還沒有完全了解，依據國際性醫學學會 (The International Society for Sexual Medicine) 所發佈的早洩定義，包括：生殖器進入陰道前或進入陰道後一分鐘內即達到射精、有射精感覺時無法自主控制或延遲、以及因為這樣的射精障礙而導致的個人負面影響（例如沮喪、困擾、緊張、拒絕發生性關係等）。而目前對於早洩並沒有一定的診斷標準，射精時間也並不是唯一指標，另外可再加上「早洩評估量表」(PEDT) 來做為診斷的依據（表一）^[2]。而導致早洩的原因眾說紛紜，像是基因遺傳、荷爾蒙失調、心理因素及大腦內神經傳遞物質不足等，也因此，治療

早洩的方法包含了心理治療與藥物治療。藥物治療的部分從最初用來降低陰莖敏感度的局部麻醉劑（如：lidocaine、prilocaine 或 benzocaine），到三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressant, TCA，如 clomipramine) 及選擇性血清促進素再吸收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs，例如 paroxetine、sertraline、fluoxetine 等)^[3-5]，但這些治療方式都未經大規模臨床試驗證實療效且未被核准用來治療早洩，另外也缺乏長期追蹤證實安全性。近年來，藥物 dapoxetine 在眾多國家進行臨床試驗並核准使用，台灣也於 2011 年 5 月 13 日發給藥品許可證核准上市^[6]。以下對於 dapoxetine 的作用做一個簡單介紹與整理。

參、Dapoxetine 作用機轉與臨床試驗

人類射精主要是藉由交感神經的作用，射精機轉的路徑源自於腦幹的脊髓反射中心，而這些主要是起始於腦中的一些細胞核視前內側核 (medial preoptic) 以及視丘室旁核 (paraventricular nuclei)，科學家發現，在射精的過程中，大腦中的血清素是具有著重要地位的神經傳導物質。血清素含量較低的時候，便會發生早洩的情形^{[7][8]}。而 dapoxetine 是一種選擇性血清促進素再吸收抑制劑，在早發射精的作用機轉被認為是抑制神經元對 serotonin 的再

吸收以及隨後發生在突觸前及突觸後接受體上神經傳導物質作用的效應。

臨床試驗部分，一個隨機雙盲的第三期臨床試驗中，收集了 22 個國家、共 1162 位受試者。這些受試者的年齡都是 18 歲以上，且在參與臨床試驗前 6 個月內進行性行為時皆曾出現早發性射精的情形。在試驗過程中，進行性行為前 1-3 小時，分別投予 dapoxetine 30 毫克、dapoxetine 60 毫克及安慰劑，試驗時間為 24 週。試驗結果的測量方式主要是以計時器測量陰道內射精潛伏時間 (intra-vaginal ejaculation latency time, IELT，即陰莖進入陰道至射精之時間) 為主。試驗結果由 618 位受試者完成，平均陰道內射精潛伏時間由原本的 0.9 分鐘，增加到使用安慰劑的 1.9 分鐘、使用 dapoxetine 30 毫克的 3.2 分鐘、及使用 dapoxetine 60 毫克的 3.5 分鐘。而使用 dapoxetine 後第 12 週及第 24 週受試者在早洩量表 (The Premature Ejaculation Profile, PEP) 的測量結果也較安慰組有顯著的差異 ($p < 0.001$)^[10,11]。

但如果與其他選擇性血清促進素再吸收抑制劑作比較又是如何呢？近期有另一個臨床試驗是分別使用 dapoxetine 與 paroxetine 做比較。此研究中納入了 150 位受試者，並將這些受試者分為三組，於進行性行為前分別投予 dapoxetine 30 毫克、dapoxetine 60 毫克及每日投予 paroxetine 20 毫克，試驗時間為一個月。試驗結果的測量方式也以計時器測量陰道內射精潛伏時間為主。試驗結果顯示使用藥物後，陰道內射精潛伏時間分別延長了 117% (paroxetine 組， $P < 0.01$)，117% (dapoxetine 30 毫克組， $P < 0.01$) 與 170%

(dapoxetine 60 毫克組， $P < 0.01$)。作者提到，進行性行為前投予 dapoxetine 60 毫克對於延長陰道內射精潛伏時間是有顯著幫助的，但若是投予 dapoxetine 30 毫克則與每日投予 paroxetine 20 毫克的結果相似^[12]。

肆、Dapoxetine 簡介

在台灣 dapoxetine 目前沒有健保給付，核准適應症為 18-64 歲且符合下列所有條件的早發性射精男性：(1) 陰道內射精潛伏時間短於兩分鐘，(2) 難以控制射精，在性行為插入之前、當時或不久後經過輕微刺激，發生持續或復發性射精，(3) 因為早發性射精而導致病人明顯沮喪。Dapoxetine 使用時間為在性行為之前約 1 至 3 小時視需要使用 30 毫克，且建議服用頻率最多一天一次。服用後大約 1~2 小時即達到最大血中濃度，生體可用率約為 42%，蛋白質結合率 $> 99\%$ 。藥物曾經肝臟 CYP2D6、CYP3A4、flavin monooxygenase 等酵素及腎臟代謝，因此，不建議併用 thioridazine / MAOI / SSRI / SNRI / TCA / tramadol / 強效 CYP3A4、CYP2D6 抑制劑等藥物，藥物在尿液中被排泄，口服投藥的最終半衰期約為 19 小時。重度腎功能異常、中/重度肝功能異常的病患不建議使用。常見副作用有：頭痛、頭暈、噁心、失眠、疲倦、視力模糊、耳鳴、胃腸不適、姿勢性低血壓及勃起功能障礙等^{[9][10]}^[11]，儘管有些令人不太舒服的副作用，但整體來說使用上是安全的^[13]。在衛教病人的時候，應告知病人錠劑應整顆吞服以防苦味，且至少併服一杯水。服藥時避免飲酒、避免開車或操作危險機械。

伍、結論

儘管在這麼多年以來，終於有一個正式核准用於治療早洩的藥品出現，這對於需要治療的病人來說真的是一大福音。但

由於此藥品其藥理作用屬於選擇性血清促進素再吸收抑制劑，很多藥品作用與副作用的資料仍需進一步的追蹤與研究，因此使用上仍建議審慎評估。

表一 早洩評估量表Premature ejaculation diagnostic tool (PEDT)

| | 一點都不 | 有點困難 | 中度困難 | 非常困難 | 極度困難 |
|--|-------|------|--------|------|------|
| 要您延遲射精有多困難？ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | 從來沒有 | 偶爾發生 | 約有一半情況 | 經常發生 | 每次都會 |
| 您是否在您想要射精之前就射精了？ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 您是否在輕微的刺激下就會射精？ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | 一點也沒有 | 有一點 | 中度 | 非常 | 極度地 |
| 您是否因為在您想要射精之前射精而感到挫折？ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 對於您到達射精的時間讓您伴侶的性慾無法滿足，您有多擔憂？ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 註：0~8 分，沒有早洩；9~10 分，有可能，應求醫確診；11 分及以上，有早洩問題，應治療。 | | | | | |

陸、參考文獻

1. 簡邦平.早洩盛行率與心理因子的相關性 (Prevalence of premature ejaculation and its association with psychological factors). Annual Meeting and 41st General Scientific Meeting of The Taiwanese Association of Andrology. 2014 Mar 2.
2. 台灣性功能障礙諮詢暨訓練委員會.民國 103 年 12 月 17 日，取自：

- <http://sdact.tand.org.tw/index.asp>
3. Cunningham GR, Rosen RC. Overview of male sexual dysfunction. Retrieved December 18, 2014, from the World Wide Web: <http://www.uptodate.com/>
4. Althof SE, Abdo CH, Dean J. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. J

- Sex Med 2010;7:2947.
5. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD. An update of the international society of sexual medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). Sex Med. 2014 Jun;2(2):60–90.
 6. 衛生福利部食品藥物管理署. 民 103 年 12 月 17 日, 取自 : <http://www.fda.gov.tw/>
 7. Giuliano F, Clement P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. Eur Urol 2006; 50: 454-466.
 8. Neil RP, Bronwyn GAS. Premature ejaculation: a clinical update. Med J 2008;188(11):662-666.
 9. Dapoxetine藥品仿單. 民 103 年 12 月 5 日, 取自 : http://www.menariniapac.com.tw/Download/data_01.pdf
 10. McMahon CG. Efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. Clin Med Insights Reprod Health 2011 Aug 2;5:25-39.
 11. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. Eur Urol 2009 Apr;55(4):957-67.
 12. Simsek A, Kirecci SL, Kucuktopcu O. Comparison of paroxetine and dapoxetine, a novel selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation. Asian J Androl 2014 Sep-Oct;16(5):725-7.
 13. Li J, Yuan H, Bai Y. Dapoxetine for premature ejaculation : an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Ther 2014 Dec 1;36(12):2003-14.

懷孕「藥」如何安全吃？

佳里院區 廖玲嬋 藥師

壹、前言 [1][2]

懷孕是人生大事，準媽媽使用藥物不僅會影響自己，更可能對體內的小寶寶造成傷害。出生胎兒的先天缺陷與母體在懷孕期間的用藥有關，史上最受矚目的就是 thalidomide 事件，該藥物於 1957 年上市時，在動物實驗上被證實是安全藥品，廣泛用於治療孕婦的噁心嘔吐與害喜症狀，但後來發現其致畸胎率高達 20%，因此多數國家在 1961 年停用此藥，這就是有名的『豹型肢嬰兒事件』。接著在 1940~1971 年代，又發現孕婦服用治療高危險妊娠的藥物 diethylstilbestrol，所生出的女嬰發生生殖系統異常及罹患細胞腺癌的風險增加。隨著這兩次的重大危害事件，醫療界於是更加重視孕婦用藥安全。

貳、妊娠分期與新版懷孕用藥分級

[3][4][5]

一般將孕期分為三期：著床前期、胚胎期、胎兒期。(一) 著床前期：受精至兩週，此時若接觸到致畸胎藥物就會造成胚胎死亡，但若是受損的細胞可修復，便得以存活，因此又稱為「全有全無期」。(二) 胚胎時期：受精後 2-8 週，此時是胎兒主

要器官生成及發育的關鍵時刻，大多致畸胎藥物在此時對胚胎造成結構缺失，因此懷孕的最初 3 個月 (first trimester) 使用藥物最需小心的時候。(三) 胎兒時期：由懷孕後 9 週一直到出生為止，此時中樞神經系統的細胞繼續分化及排列，若暴露於致畸胎藥物之下，仍有可能導致功能異常(如心智障礙、行為異常)及輕度畸形。

FDA 公告 2015 年 7 月將取消舊制懷孕用藥分級，即醫療人員所熟知的 A、B、C、D、X 分級。新版改以文字與數據資料取代現有標示(圖一)，並新增懷孕檢驗、避孕等建議事項，提供更多關於懷孕及授乳相關資訊，使醫師與病人能做出更適當的用藥選擇。新版懷孕及授乳標示內容包含三大主題：(一) 懷孕 (Pregnancy)：包含分娩與生產 (Labour and Delivery)。(二) 授乳 (Lactation)：包含親餵母乳 (Nursing Mothers)。(三) 對生殖力的影響 (Females and Males of Reproduction Potential)。然而，FDA 表示現有的藥品標示恐需要數年時間方能完成變更。

圖一 Pregnancy subsection：overview^[6]

| |
|---|
| General Information |
| Contact information if pregnancy registry available General statement about background risk |
| Fetal Risk Summary |
| Based on all available data, this section characterizes the likelihood that the drug increases the risk of developmental abnormalities in humans and other relevant risks. More than one risk conclusion may be needed For drugs that are not systemically absorbed, there is a standard statement indicating that maternal use is not expected to result in fetal exposure For drugs that are systemically absorbed, it will include: <ul style="list-style-type: none"> • Where there are human data, a statement about the likelihood of increased risk based on these data. This statement is followed by a description of findings • A standard statement about likelihood of increased risk based on animal data |
| Clinical Considerations |
| This section provides information on the following topics: <ul style="list-style-type: none"> • Inadvertent exposure <ul style="list-style-type: none"> – Known or predicted risk to the fetus from inadvertent exposure to drug early in pregnancy • Prescribing decisions for pregnant women <ul style="list-style-type: none"> – Description of any known risk to the pregnant woman and fetus from the disease or condition the drug is intended to treat – Information about dosing adjustments during pregnancy – Maternal adverse reactions unique to pregnancy or increased in pregnancy – Effects of dosage, timing, and duration of exposure to drug during pregnancy – Potential neonatal complications and needed interventions |
| Data |
| Human and animal data are presented separately with human data presented first: <ul style="list-style-type: none"> • Description of study type, exposure information (dosage, duration, timing), and any identified fetal developmental abnormality or other adverse effects • For human data, it will include positive and negative experiences, number of subjects, and duration of study • For animal data, it will include species studied and description of dosages in terms of human dosage equivalents |

參、孕期用藥簡介

一、癲癇用藥原則^{[7][8]}。

癲癇婦女生產出畸胎的比例約正常婦女的 2~3 倍，而過去的研究指出，大多數新生兒的器官缺陷，與所服用的抗癲癇藥物有關，合併使用多種或較高劑量的抗癲癇藥物，都有可能提高致畸胎的危險性。癲癇藥物造成的先天性畸形主要症狀有：泌尿生殖器及神經管缺陷、額唇裂、先天性心臟疾病。故藥物使用原則如下：

1. 最低劑量，單一用藥

目前第一線使用治療癲癇的藥物都

有致畸胎的危險性，因此，計畫懷孕的婦女，應在懷孕前與醫師討論，將治療藥物調整至單一種類且最低有效治療濃度的劑量，若是懷孕前兩年內，都無發作的情形，亦可考慮停藥。

2. 葉酸的補充

在抗癲癇藥物當中，phenytoin、carbamazepine、valproate、barbiturates 等，都可能會改變血液中葉酸的濃度，增加胚胎神經管或心臟及其他各器官發育時的缺陷。因此，建議癲癇婦女在懷孕前可每天服用高劑量的葉酸 (5mg/day)，持續服用到懷孕前期或是到

妊娠終止，可降低其致畸胎的危險性。

3. 口服 Vit K 的補充

Phenytoin、carbamazepine、oxcarbazepine、topiramate 等，可能造成胎兒 Vit K 缺乏，增加胎兒出生時的出血性，因此建議可於懷孕最後一個月口服補充 Vit K 來減低胎兒出生時出血的風險。

二. 氣喘用藥原則^[9]

對有氣喘的孕婦而言，當氣喘未獲得良好控制時，除了增加孕婦氣喘發作的次

數，還可能導致如子癰前症、妊娠糖尿病、陰道出血及前置胎盤等疾病發生的機會，因這樣對胎兒的危害反而比遭受到氣喘藥物的副作用還要大。有鑑於此，美國哮喘教育和預防專案 (National Asthma Education Prevention Program, NAEPP) 認為孕婦應常使用尖峰呼氣流速計進行肺功能監測，再根據監測結果採用階梯式藥物治療 (表一)。

表一 孕期氣喘之階梯式治療^[9]

| | 建議治療藥物 | 替代治療藥物 |
|----------------|---|---|
| 急性發作 快速緩解治療 | 速效支氣管擴張劑：需要時使用 2~4 下速效吸入型乙二型交感神經興奮劑，投予頻率視發作嚴重程度而定，剛發作 1 小時內每 20 分鐘投予一次，或使用氣霧吸入劑。 *當間歇性氣喘的病人，速效吸入型乙二型交感神經興奮劑每週使用超過 2 次，必須重新評估病人氣喘嚴重程度及擬定治療計畫。 | |
| 第一階 輕度間歇性 | 不需使用控制藥物 | 平時無症狀且肺功能正常，若遇急性嚴重發作，需要投予一個療程(約 5-7 天)口服類固醇。 |
| 第二階 輕度持續性 | 低劑量吸入型類固醇 | Cromolyn 或白三烯受體拮抗劑或緩釋型茶鹼(血中濃度維持 5-12μg/mL) |
| 第三階 中度持續性 | 低劑量吸入型類固醇及長效吸入型乙二型交感神經興奮劑或中劑量吸入型類固醇，若病人具反覆性嚴重惡化：中劑量吸入型類固醇及長效吸入型乙二型交感神經興奮劑 | 低劑量吸入型類固醇及 緩釋型茶鹼或白三烯受體拮抗劑，病情需要時改以中劑量吸入型類固醇及緩釋型茶鹼或白三烯受體拮抗劑 |
| 第四階 重度持續性 | 高劑量吸入型類固醇及長效吸入型乙二型交感神經興奮劑，需要時可再加上口服類固醇 *一般投予劑量 2 mg/kg/day，最大劑量 60 mg/day。 *口服類固醇待病情穩定後慢慢減量，同時以高劑量吸入型類固醇持續治療。 | 高劑量吸入型類固醇加 緩釋劑型的茶鹼(血中濃度維持在 5-12μg/mL) |

肆、其他用藥建議^{[10][11][12]}

懷孕婦女不論是急症（如肺炎感染）或本身有慢性疾病需長期使用藥物控制時（如氣喘、癲癇、糖尿病等慢性病），最好是經過多方面的藥物使用評估，再進行風

險比較，必要時可改變孕婦正在使用的藥物，如糖尿病病人若懷孕後，可將口服降血糖藥物替換成胰島素治療。表二依據文獻整理懷孕期間用藥建議，提供醫事人員選用藥物之參考。

表二 懷孕期間用藥建議與禁忌^[11]

| Drugs/medical illnesses | First-line agents | Contraindicated |
|-------------------------|--|---|
| Analgesics | Acetaminophen | NSAIDs >48 hours |
| Antithyroid | Propylthiouracil | I-131 |
| Antiacne | Benzoyl peroxide 、 Topical clindamycin 、 Topical erythromycin 、 Topical metronidazole | Isotretinoin |
| Antiarrhythmics | Adenosine 、 β -blockers 、CCB 、Digoxin | |
| Antiasthmatics | β_2 agonist 、Inhaled corticosteroids | |
| Antibacterials | Penicillins 、Cephalosporins 、Macrolides | Tetracycline 、 Doxycycline 、 Quinolones |
| Anticoagulants | Heparin 、Low molecular weight heparin | Warfarin |
| Anticonvulsants | Lamotrigine 、Gabapentin | |
| Antidepressants | SSRI 、TCA | |
| Antidiabetic | Insulin 、Glyburide | |
| Antidiarrheal | Loperamide | |
| Antiemetics | Pyridoxine 、 Doxylamine with pyridoxine 、 Antacids | |
| Antifungals | Topical imidazole | |
| Antihypertensives | Methyldopa 、Labetalol 、Nifedipine | ACE inhibitors |
| Anti-inflammatory | Corticosteroids | |
| Antimigraine | Acetaminophen 、Metoclopramide | NSAIDs >48 hours |
| Antiparasitic | Lindane 1% 、Permethrin 5% | |
| Antipsoriatic | Calcipotriene 、Cyclosporin A | Retin-A derivatives 、 Methotrexate sodium |
| Antipsychotic | Haloperidol | |

| | | |
|---|---|--|
| Antiviral | Acyclovir | |
| Antitubercular | Isoniazid | Streptomycin |
| Anxiolytics | Buspirone 、 Zolpidem 、 Antihistamines | |
| Bronchitis | Acetaminophen 、 Decongestants 、 Cough suppressants | |
| Chemotherapeutics | Contraindicated | |
| Constipation | Psyllium | |
| Gastroesophageal reflux | Antacids | |
| Hemorrhoids | Psyllium 、 Hydrocortisone 、 suppositories | |
| Immunosuppressants | Glucocorticoids 、 Azathioprine 、 Cyclosporin 、 Tacrolimus | Mycophenolate mofetil 、 Sirolimus 、 Cyclophosphamide 、 Leflunomide |
| Inflammatory bowel | 5-aminosalicylic acid | |
| Influenza | Acetaminophen 、 Decongestants 、 Cough suppressants | Antibiotics |
| Intrahepatic cholestasis | Antihistamines 、 Ursodeoxycholic acid 、 Cholestyramine | |
| Mood stabilizers | Lamotrigine | |
| Pneumonia | Acetaminophen 、 Erythromycin 、 Azithromycin 、 Ceftriaxone | |
| Polysubstance abuse Ethanol Tobacco Heroin | Methadone | Antabuse |
| Respiratory infection | Acetaminophen | |
| Upper respiratory | Decongestants | |
| Sinusitis | Amoxicillin-clavulanate 、 Cefuroxime 、 Saline nasal spray 、 Steroid nasal spray | |
| Vasomotor rhinitis | Saline nasal spray 、 Ipratropium 、 Steroid nasal spray | |

伍、結論^[13]

所謂致畸胎性的藥品，並非所有孕婦使用後都會生出有缺陷的新生兒，而是產生缺陷的機率會比原本情況高，事實上，在美國所有新生兒缺陷的比率約占總新生兒的 2-4%，高達九成都以未知或遺傳因素呈現，藥品相關致畸性卻只佔不到 5%。本文列出常見致胎性藥品的種類與替代藥品，建議藥師面對此類藥物諮詢時，可再進一步確認所服用藥物之成份、服用時間與劑量等，以提供較客觀之回覆。

陸、參考文獻

1. 黃善凱,蘇世斌,黃國峯.懷孕用藥安全.基層醫學雜誌 2007;22:294-9.
2. 廖慧伶,李怡君.臺灣懷孕婦女處方用藥分析—全民健保資料庫研究.臺灣臨床藥學雜誌 2013;21:37-45.
3. 吳佳頤,張維舜.懷孕及授乳期用藥建議.臺灣臨床藥學雜誌 2007;23:42-50.
4. 林毓瑩.懷孕用藥分級及禁忌藥品介紹.北醫藥訊 2006;35:16-27.
5. 李佩育.FDA 公告 7 月取消舊制懷孕用藥風險分級.藥師週刊 2015;1901.
6. Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. Pharmacotherapy 2014;34(4):389-95.
7. 劉亭君,陳宏毅.懷孕與癲癇.新光藥訊 2009;101.
8. 許峰旗.癲癇之懷孕用藥.彰基藥訓 2008;53.
9. 陳新言.氣喘病人懷孕期間之藥物治療.國泰藥訊 2006;29:6-11.
10. 詹璧瑋,郁弘.孕婦用藥的使用建議及懷孕期間的用藥策略.健康世界 2009;77-82.
11. William FR, Adanna CA. Prescribing medications safely during pregnancy. Med Clin N Am. 2008;92:1227-37.
12. Anita TM, Amy PW. Drugs in pregnancy do the benefits outweigh the Risks? US pharmacist. 2013;38(9):43-6.
13. 吳立信.懷孕用藥安全.台大醫院健康電子報 2009;18.