



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

100 年 1 月第 71 期

本期專題

1. 懷孕安胎用藥
2. 藥物安全資訊

懷孕安胎用藥

撰稿：許勻婷藥師；校稿：吳淑娟科主任

壹、前言

流產會引起夫妻雙方顯著的情緒衝擊，若反覆發生，更易使患者身心俱疲，甚至導致婚姻障礙。早產（懷孕 20-37 週）是造成新生兒死亡最主要的原因，存活下來的早產兒常具有多重併發症，須要昂貴的醫療照護。造成流產的致病因子相當複雜，這些因子有的容易造成早期流產（懷孕 12 週之前），有的則與晚期流產（懷孕 12-20 週）相關。

懷孕初期為胎兒器官形成期，因此可使用的安胎藥品很少；預防早產可選擇的藥品則較多，但仍不能忽視藥物本身可能對胎兒造成的影響。由於流產和早產常造成難以彌補的身心傷害並耗費鉅額的成本，因此，如何使用安胎藥來預防非常重要。

貳、流產與早產

一、定義

自發性流產 (spontaneous abortion/miscarriage) 為懷孕期 20 週以前或胎兒體重小於 500g，因非人為因素引致胎兒脫離母體，發生率約為 15-20%^{1,2}。若發生三次以上病因不明的流產稱為習慣性流產 (recurrent pregnancy loss, RPL)，約 1-2% 的婦女患有 RPL^{3,4}。

早產 (preterm birth, PTB) 為發生於懷孕 20-37 週的分娩，或胎兒體重小於 2500g，發生率約 10-15%⁵，其中少部分屬於醫師為了防止母親與胎兒危險而做出的處置，大部分則為自發性的早產。

二、造成流產及早產的致病因子

造成流產的致病因子，大約只有 50% 的 RPL 是能夠找出原因的⁶，可能的致病因子有遺傳學、解剖學、內分泌學、免疫學和感染等各方面的異常²。

目前較肯定造成早產的原因有下視丘-腦垂體-腎上腺軸 (hypothalamic - pituitary - adrenal axis) 過早活化、蛻膜 (deciduas) 出血、胎盤早期剝離、子宮過份擴張、羊膜過早破裂、子宮內感染或發炎等。早產常由一個以上的途徑所導致，例如子宮內的感染 (發炎) 和胎盤早期剝離經常並存，由於蛻膜出血和子宮內感染有共同的發炎機制而導致分娩，然而目前對這一部分的瞭解仍相當有限^{7,8}。以下說明造成流產及早產的致病因子與其機轉。

(一)、遺傳因子

懷孕愈早期發生的流產愈可能與遺傳學相關，70% 懷孕初期 (1st trimester) 的流產是由染色體異常所造成，其中三染色體 (trisomy) 佔了 50%，單染色體 (monosomy) 中最常見的透納氏症 (turner's syndrome) 佔了 25%。單一基因異常較少造成習慣性流產，但易與懷孕中期和懷孕晚期 (2nd and 3rd trimester) 的流產相關，例如遺傳性血栓病中最常見的 Factor V Leiden 突變，8% 的白種人帶有這種基因，在臺灣則非常罕見，此突變可能增加 2-3 倍的 RPL 發生率²。

許多研究證實容易發生早產的婦女確帶有一些特定的基因型，如陰道或羊膜中 IL- β 濃度易受誘導而升高，不過由於其他因子的影響力往往大於基因所帶來的影響，因此目前這方面的研究相當有限。2010 The New England Journal of Medicine 的一篇文章也指出，雖然現在遺傳基因被認為與早產有重要關聯，但是基於很難測知它真正的影響程度，目前仍應持保留態度^{9,10}。

(二)、子宮腔因子

15% 的 RPL 是由子宮腔結構異常所造成，大部分這類的流產發生在懷孕中期及晚期，有以下幾種類型：

1. 子宮縱膈 (uterine septa) 結構異常：此為結構異常中最常見且影響最大的一種，患者發生流產的機率为 25-38%，部分文獻顯示流產率甚至可達 60%²。縱膈造成流產的機轉不明，但可能與著床處血流供應量下降有關⁶。
2. 平滑肌瘤 (leiomyoma)：子宮黏膜下肌瘤 (submucous myomas) 為肌瘤向子宮腔內突出而阻礙著床，患者有 40% 的機率在懷孕初期發生自發性流產²；漿膜下肌瘤 (subserosal

fibroids) 為肌瘤往外向骨盆腔突出，並不會影響懷孕；間質肌瘤 (intramural fibroids) 為肌瘤生長在子宮肌層中，對懷孕的影響則仍有爭議¹¹。

3. 子宮內粘連 (intrauterine adhesions)：產生的原因主要來自於子宮刮除術，進行刮除術的次數愈多，產生粘連的機率愈大。產後四週內進行的刮除術對基底層 (basalis layer) 傷害最大，因其在復原時子宮腔內所形成的肉芽組織容易使子宮壁相互黏著，導致部份或全部的子宮腔消失，而沒有足夠的內膜來支持胎兒生長。
4. 子宮頸閉鎖不全 (cervical insufficiency)：發生在懷孕中期無痛的子宮頸韌性降低而導致 RPL。
5. 子宮內膜缺損 (endometrial defect)：因會干擾著床和胎盤發育而可能造成 RPL⁶。

而子宮腔結構異常造成早產的原因則有以下：

1. 蛻膜出血：導因於胎盤早期剝離的子宮內出血，將會活化與凝血因子相關的反應，使得凝血酶 (thrombin) 增加，再經一連串反應使得基質金屬蛋白水解酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表現增強，致使子宮頸發生變化及羊膜過早破裂。
2. 子宮過度擴張：多胞胎或羊水過多使得子宮肌層被過份撐開，促進催產素 (oxytocin) 受體向上調節，產生前列腺素 (prostaglandin, PG) E₂、F₂，和肌凝蛋白輕鏈激酶 (myosin light chain kinase)，這些生產過程之必要步驟，若過早發生將導致早產；胎膜過份擴張也會導致細胞激素 (cytokine)、前列腺素和膠原蛋白酶 (collagenase) 產生，引起子宮收縮^{7,8}。

(三)、內分泌因子

內分泌不正常導致 15-60% 的 RPL⁴⁸，較常與懷孕中期及晚期的流產相關²。以下說明幾種內分泌異常與流產的關係。

1. 糖尿病：在懷孕前 7 週，也就是胎兒器官形成的時候，若血糖控制不佳或是 HbA1c 過高，會有較高的機率發生流產和胎兒先天異常；然而若血糖有控制好，則流產及胎兒異常的風險並不會比一般人高^{6,12}。
2. 甲狀腺自體免疫疾病：血液中抗甲狀腺過氧化酶抗體 (antithyroid peroxidase antibody, anti-TPO) 濃度過高易導致懷孕初期的流產¹³。
3. 黃體期不足 (luteal phase defect)：臨床表現為分泌期 (secretory phases) 較一般人短 (<10 days)，因此臨床上會建議此類成因者補充黃體素²。
4. 多囊性卵巢症候群 (polycystic ovary syndrome, PCOS)：患有 PCOS 的婦女有 20-40% 的機率發生流產¹⁴，可能原因包括促黃體生成素 (luteinizing hormone) 的過度釋放、雄性素過高血症 (hyperandrogenemia)、高胰島素血症 (hyperinsulinemia)、子宮內膜機能障礙和肥胖，然而確切的機轉目前仍不清楚²，使用 metformin 能明顯降低流產比例¹⁵。
5. 高泌乳素血症 (hyperprolactinemia)：流產婦女的泌乳激素明顯偏高¹⁴，經藥物治療後流產率與一般人無差別¹⁶。

至於內分泌不正常導致早產的原因中，下視丘-腦垂體-腎上腺軸過早活化是造成早產的

直接原因，機轉為促進胎兒促腎上腺皮質激素（pituitary adrenocorticotrophic hormone, ACTH）的釋放，並增加促腎上腺皮質素釋放激素（corticotropin- releasing hormone, CRH）的釋放，進而刺激胎盤中的雌性素化合物，活化子宮肌層，導致過早啟動生產過程^{7,8}。

（四）、免疫學因子

免疫學因子造成流產的原因有抗磷脂症候群（Antiphospholipid syndrome, APS），其最常見的臨床表現包括動靜脈血栓、懷孕中期及晚期的 RPL 和血小板減少症。APS 是唯一以流產作為診斷標準的免疫疾病，患 RPL 的女性中，5-15% 可能有 APS⁶。用來診斷 APS 的抗磷脂抗體（antiphospholipid antibodies, aPL）是一組能與多種含有磷脂結構的抗原物質發生反應的抗體，其中包括與產科學密切相關的狼瘡制凝素（lupus anticoagulants, LA）及抗心磷脂抗體（anticardiolipin antibodies, aCL）；研究顯示患 SLE 的女性，同時有 LA、aCL 者較容易流產。而 LA, aCL 和流產的關聯性中，LA 的影響程度大於 aCL。帶有 aPL 不但會惡化母體原有的遺傳性血栓病（如前述的 Factor V Leiden 突變），將來即使胎兒存活，也會有較高的機率產生子癲前症和胎兒發展遲緩¹⁷，併用未純化 heparin 和 aspirin，或併用低分子量 heparin 和 aspirin 於帶有 aPL 的婦女，能夠有效增加胎兒的活產率¹⁸。

（五）、其他因子

造成流產的其他因子有以下：

1. 感染：會引起自發性流產的感染包括 Ureaplasma, Chlamydia, Listeria, Mycoplasmas 和 TORCH（Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes），不過沒有一種微生物被證實會導致 RPL，尤其是發生在懷孕初期的 RPL^{2,6}。
2. 卵巢功能下降（Decreased ovarian reserve）：FSH 和雌二醇（estradiol）濃度在第三天升高，表示卵母細胞（oocytes）的品質及數量降低，因此導致受精後的發育失敗¹⁹。

造成早產的其他因子則有以下：

1. 感染：Pseudomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Bacteroides 和 Enterobacter 會分泌一些破壞胎膜的完整性的酶，也會分泌磷脂酶（phospholipase）A2 和內毒素，刺激子宮收縮。
2. 發炎：蛻膜、羊膜絨毛膜、子宮頸和胎盤中的促炎介質的濃度升高，會誘發母體或胎兒的發炎反應，導致早產⁸。

三、流產的預防

（一）、臥床休息

傳統上臥床常被建議用於安胎，然而它的價值尚未被證實，活動並不會增加流產的風險，缺乏運動反而會導致其他疾病，如血栓性栓塞症、肌肉萎縮、骨質流失等，甚至加重臥床者的情緒壓力²⁰。

(二)、黃體支持療法

預防流產的用藥主要是以黃體支持療法，各藥物療法分述如下（表一）：

1. Progesterone

黃體素（Progesterone）又稱為助孕素，卵子受精後，它會促進輸卵管黏膜內襯的分泌變化，與受精卵通過輸卵管時所需營養有關。懷孕時，progesterone會減緩促性腺激素釋放荷爾蒙（GnRH）從下視丘釋放的頻率，而使排卵前的LH surge變鈍，藉此抑制濾泡的成熟及排卵，它能夠增加陰道上皮和子宮頸黏液的黏稠度而抑制精子移行進入子宮，並使子宮內膜由增生期（proliferative phase）轉為分泌期而為受精卵著床作準備。另外，progesterone也會升高母體的血糖，以增加胎兒營養的攝取。

當腦下垂體前葉傳出 LH 的訊號，黃體就會分泌 progesterone，懷孕 8 週以前，胎兒藉由分泌人體絨毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, hCG）來模仿這種訊號，使得母體持續釋放 progesterone；懷孕 8 週後，發育成熟的胎盤開始能自行分泌 progesterone 來維持懷孕。懷孕初期 progesterone 的分泌不足被認為是造成自發性流產的原因，它能夠減少前列腺素的合成，而有抑制子宮平滑肌收縮的作用^{1,20}，因此被廣泛地運用在安胎。Progesterone 製劑有肌肉注射劑、陰道栓劑、陰道凝膠，及經微粒化（micronized）的口服 progesterone 等多種劑型可供選擇。

Progesterone 的懷孕級數為 B，但在使用上仍有一些應注意的事項，例如卵子的受精有缺陷時，使用 progesterone 可能導致自發性流產延遲。另外，有報告提出在懷孕初期接觸含有 progesterone 的藥品可能與胎兒的生殖器不正常相關，產生尿道下裂（hypospadias）的風險是一般胎兒的兩倍³，不過其他研究則認為兩者之間並無關聯²⁰。還有些報告指出這些藥物會誘導女性胎兒外生殖器產生男性化的現象，因此如非必要，progesterone 製劑並不建議使用在懷孕初期³。事實上，progesterone 雖已用於安胎數十年，然而由於研究設計不佳，以及所收案的婦女病因學歧異度大¹，在使用上仍有爭議，仍有待設計更完善的實驗來證實其安全性和療效。

2. Dydrogesterone^{4,20,21}

Dydrogesterone 是 progesterone 的立體異構物（stereoisomer），由 progesterone 經紫外線照射誘導轉變而成。它和天然的 progesterone 有類似的藥理作用，且由於其代謝物都仍有 progesterone 的活性，其藥效是 progesterone 的 10-20 倍。Dydrogesterone 的口服生體可用率高，在治療劑量下不會抑制腦下垂體性腺軸（pituitary-gonadal-axis），因此並不影響懷孕早期子宮內膜分泌 progesterone。另外，dydrogesterone 對 progesterone 受體具高選擇性，不同於其他合成的黃體內分泌素（progestogens），它沒有雌性素（estrogenic）、雄性素（androgenic）、致溫性（thermogenic）及糖皮質類固醇（glucocorticoid）的活性，所以不會產生其他不被預期的作用，也較不會導致胎兒生殖器官異常，是臨床使用上更為理想的黃體內分泌素。Dydrogesterone 除了應用在安胎，也被運用在子宮內膜異位和子宮腺肌症（adenomyosis）。

Progesterone 和 dydrogesterone 具共同的調節母體免疫反應機制，在 progesterone 或 dydrogesterone 的誘導下，由淋巴球所產生的助孕素誘導阻斷因子（progesterone induced blocking factor, PIBF）會促使 cytokine 的平衡，從第 1 型 T 輔助細胞型激素（T helper1-type cytokine）轉變至第 2 型 T 輔助細胞型激素（T helper2-type cytokine），使得對懷孕有保護作用的 Thelper2-type cytokine（如 IL-4、IL-6、IL-10）急遽增加。另外，由於 PIBF 能阻斷自然殺手細胞的去顆粒化，因此被認為能夠抑制存在於母體和胎兒介面的自然殺手細胞而降低流產的風險^{4,20,22}。

3. 人體絨膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG)

正常懷孕時的前 10 週，每 2-3 天 hCG 血中濃度會升高一倍，並在 60-70 天後達到最高峰值 100,000 IU/L；若發生自發性流產，hCG 值會急遽下降²³。另外，hCG 能刺激 progesterone 的分泌，在懷孕初期扮演了重要角色，而被認為可能可以預防早期流產，不過目前還沒有設計完善的實驗能證明它在安胎上的效用¹⁴，這可歸因於婦女不願每週至醫院注射或在確定沒有流產危險後就退出實驗²⁰。

4. 人類停經後促性腺激素 (human menopausal gonadotropin, hMG)

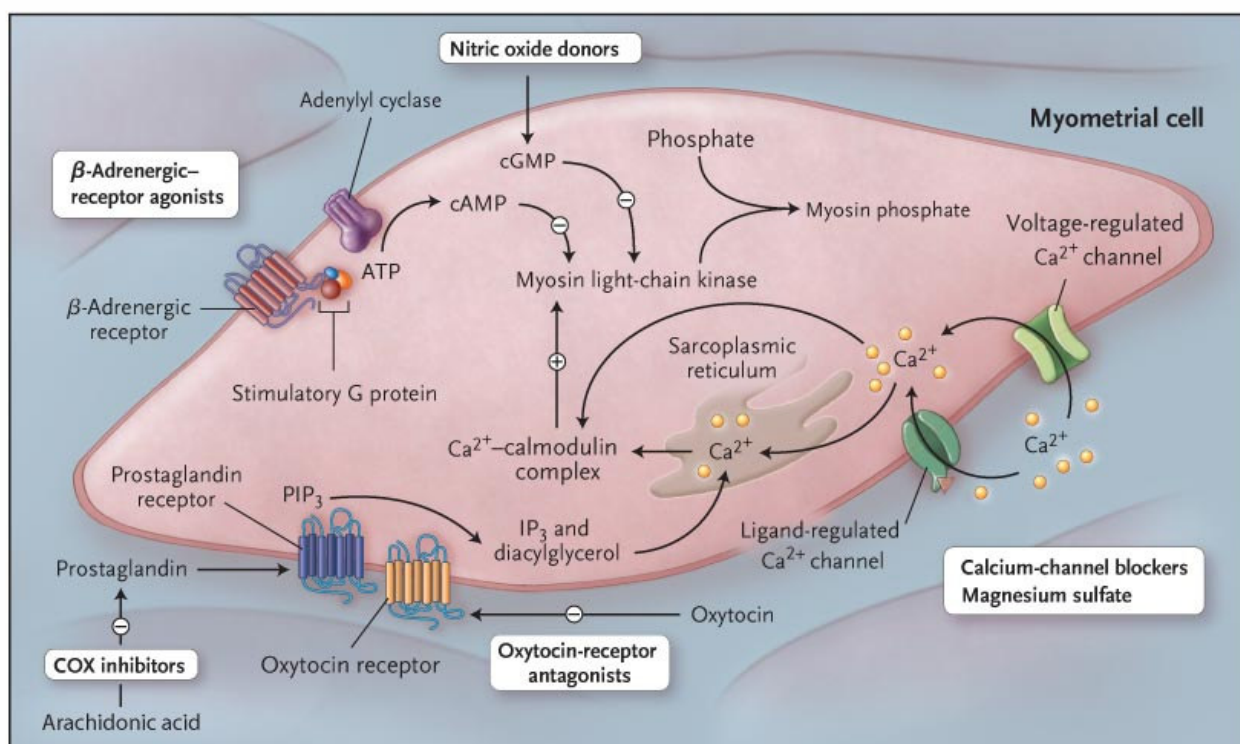
可能的機轉為修正黃體不足或刺激子宮內膜增生，而有利胎兒著床，其使用有待進一步的研究¹⁴。

表一、預防流產用藥²²

藥物	途徑	劑量/頻次	使用時機	duration	副作用
Progesterone	陰道栓劑	25-100mg qd-tid	LH surge 後 3 天使用，才不會抑制排卵	可使用到懷孕第 10 週	腹痛、Post-oocyte retrieval
	陰道凝膠	90mg qd × 5 days			胸部漲大、嗜睡、便秘、肌痙攣、情緒起伏、疲倦、噁心嘔吐、頭痛、憂鬱、睡眠障礙、會陰疼痛、緊張、胸痛
	肌肉注射	12.5mg qd × 2 weeks	一排卵即使用	可使用到懷孕第 11 週	
micronized progesterone	口服	100mg bid-tid		可使用到懷孕第 12 週	頭痛、胸部觸痛、暈眩、腹痛、憂鬱
	陰道	100-200mg bid			
Dydrogesterone	口服	10mg bid-tid		可使用到懷孕第 20 週	水腫
人體絨膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG)	肌肉注射	尚在研究中			
人類停經後促性腺激素 (human menopausal gonadotropin, hMG)	肌肉注射	尚在研究中			

四、預防早產用藥^{7,24}

使用目的為延遲生產時間至胎兒足月，若失敗也希望至少能延遲分娩 48 小時，讓產前類固醇療程能達療效，以減少早產兒出生後的併發症，並有足夠時間轉送母親至有早產兒設備的醫療院所，然而由於早產可視為子宮不適居住的一種表徵，在考慮給予安胎藥時，醫師應確定無以下抑制分娩禁忌方可用藥：胎兒死於子宮內、致命性胎兒異常、嚴重胎兒生長停滯、嚴重子癲前症或子癲症、母體出血、絨毛膜炎。預防早產藥品(表二)包括 β -agonists (ritodrine, terbutaline)、硫酸鎂、鈣離子通道阻斷劑 (nifedipine)、前列腺素合成酶抑制劑 (indomethacin)、oxytocin 受體拮抗劑 (atosiban)、Nitric Oxide donor (nitroglycerin)，機轉作用如圖一所示。



圖一、預防早產用藥機轉²⁴

1. β 2-agonists: ritodrine, terbutaline^{7,24,25}

β 2-agonists 和受體結合後，活化 adenylyl cyclase，促進 ATP 轉變成 cAMP，導致 myosin light-chain kinase 去活化，而降低子宮肌層的收縮力。 β -agonists 能有效降低立即生產的風險，然而它可能造成母體心搏過速、心悸、低血壓、顫抖、呼吸急促、胸口不適、肺水腫、低血鉀和高血糖，也可能使胎兒的心跳加快，因此 β -agonists 禁忌使用於有心律不整或糖尿病控制不佳的產婦。另外，目前最新的資料顯示 β 3 才是懷孕晚期最主要影響子宮肌層的受體，因此未來將有可能朝對 β 3 受體專一性高的安胎藥物發展。

2. 硫酸鎂^{7,24}

硫酸鎂與細胞內鈣離子競爭而導致細胞內鈣離子濃度降低，使得細胞膜過極化並抑制 myosin light-chain kinase 的活性，進而舒緩子宮收縮。然而至今最大型的一項研究指出，硫酸鎂並沒有比安慰劑更佳的延遲生產作用，其他的一些研究則認為曾暴露於硫酸鎂，將會增加嬰幼兒的死亡率，因此目前建議停止將硫酸鎂用於安胎。硫酸鎂在母體可能產生潮紅、盜汗、

噁心嘔吐，較高劑量下可能造成深部腱（deep-tendon）反射喪失、呼吸癱瘓，更高劑量甚至導致心跳停止，若與鈣離子阻斷劑同時使用，須嚴密監測對心臟及神經肌肉阻斷的影響。硫酸鎂禁忌使用於重症肌無力患者。

3. 鈣離子通道阻斷劑：Nifedipine^{7,24}

鈣離子通道阻斷劑直接抑制鈣離子流入細胞膜，以及抑制細胞內肌漿網（sarcoplasmic reticulum）釋出鈣離子，胞內鈣離子濃度降低抑制肌球蛋白輕鏈激酶的磷酸化，進而使子宮肌層放鬆。給予鈣離子阻斷劑後，能減少產婦在 7 天內發生早產以及懷孕 34 週內的生產，且能降低新生兒發生呼吸窘迫症、壞死性腸炎、腦室內出血、黃疸的比例。鈣離子通道阻斷劑的耐受性佳，但仍可能有眩暈、潮紅、低血壓、肝指數 ALT 上升等副作用。鈣離子通道阻斷劑禁止使用於血壓過低產婦，或患有與前負荷相關的心臟病產婦。

4. 前列腺素合成酶（Cyclooxygenase, COX）抑制劑：Indomethacin^{7,24}

前列腺素會增加細胞內鈣離子的量而導致子宮收縮。COX 分為兩種異構型式：COX-1 及 COX-2，它能將 arachidonic acid 轉變成前列腺素 H₂。COX-1 表現在蛻膜、子宮肌層和胎兒的膜上，其誘導態 COX-2 在正常生產或早產時，量會顯著增加，非選擇性地抑制 COX 或選擇性地抑制 COX-2 都能夠抑制早產，目前最常使用的藥物是具非選擇性的 indomethacin，COX-2 抑制劑的使用則仍須有更多佐證。前列腺素合成酶抑制劑對母體的影響有噁心嘔吐、胃食道逆流、胃炎；在有凝血疾病者可能造成血小板功能失常。另外，若給藥時間>48 小時，可能導致胎兒動脈導管狹窄或開放（仍有爭議）、及羊水過少。此類藥物禁止使用於患有血液疾病、肝腎功能不全、胃潰瘍及氣喘者。

5. Oxytocin 受體拮抗劑：Atosiban^{7,24,25,26}

在正常的生產過程，oxytocin 誘導 phosphatidylinositol triphosphate (PIP₃) 轉為 inositol triphosphate (IP₃)，IP₃ 和肌漿網中的蛋白結合，使得鈣離子釋放至細胞質而刺激子宮收縮。oxytocin 受體拮抗劑與 oxytocin 競爭結合蛻膜和子宮肌層中的受體，而阻止細胞內鈣離子釋出。然而近年來的研究顯示，使用 atosiban 降低早產效果並沒有比安慰劑好且會產生副作用，甚至可能與嬰兒體重過輕，以及增加嬰兒足歲前的死亡率相關（此結果可能導因於在懷孕 26 週前使用 atosiban），因此 FDA 不建議將 atosiban 用於安胎。Atosiban 的副作用來自於對血管加壓素（vasopressin）受體的高親和性，新一代的 oxytocin 受體拮抗劑 barusiban 對 oxytocin 受體的親和性遠大於血管加壓素受體 V1a 和 V2，研究顯示幾乎沒有副作用且藥效更強，但是延遲生產效果也並未優於安慰劑。

6. NO (Nitric Oxide) donor: Nitroglycerin^{7,24}

NO 屬於平滑肌鬆弛劑，NO 合成酶表現在子宮肌層和血管內皮細胞上，而催化 NO 的生成，它活化 guanylyl cyclase，使 GTP 轉化成 cGMP，將肌球蛋白輕鏈激酶去活化，導致子宮平滑肌放鬆。至今規模最大的一項隨機對照研究顯示 glyceryl trinitrate 穿皮貼片延遲生產的效果和 ritodrine 差不多；另一項研究指出穿皮貼片除了可以延遲生產，還能夠明顯降低新生兒併發症，如慢性肺疾、腦室內出血、腦室周圍白質軟化（periventricular leukomalacia）及壞死

性腸炎，不過目前要將 NO 應用於安胎，證據似乎仍顯不足。NO 在母體產生的副作用與鈣離子通道阻斷劑類似，包括眩暈、潮紅、低血壓，母體血壓過低，或患有和前負荷相關的心臟病同樣禁忌使用。

7. 抗生素^{7,24}

抗生素並不能預防早產，廣效型抗生素只建議使用在預防胎兒受 B 群鏈球菌 group B beta-streptococcus 感染。

8. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate (17P)^{7,27}

近年的研究指向 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate (17P)，它是黃體素的天然代謝產物，研究顯示每週 IM 使用，在降低 37、35、32 週以前的早產都有顯著的效果，於曾經早產的婦女能降低 33% 再次早產的機率，並且明顯減少新生兒發生壞死性腸炎、腦室內出血及需氧補充的比例。

臨床上建議優先選用 nifedipine，它口服有效，副作用發生頻率較低，且能減少新生兒併發症。 β -agonists 也是可先使用的藥物，但是副作用稍大。若懷孕期 < 32 週會建議用 indomethacin 或其他 COX 抑制劑，它被證實比 β -agonists 更有效，不過使用時應特別注意對胎兒的副作用，通常超過 32 週就不建議使用，以避免動脈導管閉鎖、狹窄或開放。懷孕期 32-34 週則建議使用 β -agonists。

表二、預防早產用藥^{7,24}

藥物	途徑	劑量	孕婦分級
β -agonists Ritodrine	IV	以 50 μ g/min 速率靜脈輸注，之後每 10-15 分鐘以 50 μ g/min 增加輸注速率至 350 μ g/min 或是直到收縮減緩	B
	IM	每 4-6 小時注射 10mg，子宮停止收縮後仍要持續注射 12-48 小時	
β -agonists Terbutaline	PO	注射停止前 30-60 分鐘開始服用，10-20mg q2h-q6h，最大劑量：120mg/d	B
	IV	以 2.5-5 μ g/min 速率靜脈輸注，之後每 20-30 分鐘以 2.5-5 μ g/min 增加輸注速率至 25 μ g/min 或是直到收縮減緩，此時再以 2.5-5 μ g/min 放慢輸注速率至最低可維持子宮不收縮的劑量	
	SC	每 20-30 分鐘給予 0.25mg，可給足 4 個劑量或是直到收縮減緩，此時改為每 3-4 小時給予 0.25mg 直到子宮停止收縮 24 小時	
硫酸鎂	IV	以 20 分鐘緩慢注射 6g，之後每小時注射 2-4g	A
鈣離子通道阻斷劑 Nifedipine	PO	〈方法一〉初始劑量 20mg，可在 90 分鐘內再給予 20mg 〈方法二〉每 20 分鐘給予 10mg，可服用 4 個劑量	C

藥物	途徑	劑量	孕婦分級
前列腺素合成酶抑制劑 Indomethacin	PO/ Rectal	初始劑量 50-100mg，之後每 4-6 小時給予 25mg	C
Oxytocin 受體拮抗劑 Atosiban	IV	IV bolus 6.75mg，之後以 300 μ g/min 速率輸注 3 小時 再以 100 μ g/min 速率輸注 45 小時	--
NO donor Nitroglycerin	貼片	10mg 貼於腹部，1 小時後若收縮頻率及強度未減輕，可再貼一片。可貼 24 小時，但不建議同時貼超過兩片	C
	IV	以 20 μ g/min 速率輸注	

參、結論

臨床上安胎應權衡產婦和胎兒的實際情形來作處理，在早期安胎方面，progesterone 和 dydrogesterone 已被使用數十年，但仍須要符合標準的雙盲、隨機試驗來進一步證實其安全性及效果。有流產困擾的夫妻應請醫師評估可能的發生原因，雖然許多流產很難找出原因，不過密切注意用以預知流產風險的生化檢驗數值將會有幫助，例如 progesterone, hCG, progesterone induced blocking factor (PIBF) 血中濃度偏低；患有高同半胱氨酸血症者，超音波檢查也能夠提供必要的訊息來提醒產婦留意流產徵象²⁰。

早產的診斷則尚不明確，通常只能在快要發生時，給予藥物幫助延遲生產，因此，如何選擇合乎產婦需求的安胎藥來預防早產非常重要。

肆、參考文獻

1. Wahabi H, Abed Althagafi NF, Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (3): CD005943.
2. Levens ED, Wittenberger MD, Decherney AH. 16. Women's Health VIII Ectopic Pregnancy and Spontaneous Abortion. ACP Medline. 2007.
3. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA, et al. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003511.
4. Gruber CJ, Huber JC. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. J Ster Biochem & Mol Biol. 2005;97:426-430.
5. Caughey AB. Demographic factors in preterm birth. UpToDate. 2010.
6. Tulandi T, HM Al-Fozan. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. UpToDate. 2010.
7. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. N Engl J Med. 2007; 357: 477.
8. Lockwood CJ. Pathogenesis of preterm birth. UpToDate. 2010.

9. Robinson JN, Norwitz ER. Risk factors for preterm labor and delivery. UpToDate. 2010.
10. Muglia LJ, Katz M. The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med.* 2010; 362(6):529-35.
11. Tulandi T. Reproductive issues in women with uterine leiomyomas. UpToDate. 2010.
12. Jovanovic L. Pregnancy risks in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. UpToDate. 2010.
13. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Thyroid autoimmunity and miscarriages: The corpus luteum hypothesis. *Medical Hypotheses.* 2009; 73: 1060-62.
14. Tulandi T, Al-Fozan HM. Management of couples with recurrent pregnancy loss. UpToDate. 2010.
15. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1223-36.
16. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, et al. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. 2010
17. Lockwood CJ, Schur PH. Obstetrical manifestations of the antiphospholipid syndrome. UpToDate. 2010.
18. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy Loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. *The Journal of Rheumatology.* 2009; 36(2): 279-87.
19. Nasser A, Mukherjee T, Grifo JA, et al. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril.* 1999; 71(4): 715-718.
20. Qureshi NS. Treatment options for threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009; 65(Suppl 1): 35-41.
21. Schindler AE. Dydrogesterone—A unique progestogen. *Maturitas.* 2010; 65(Suppl 1): S1.
22. Baustian GH, Hull AD, Jain T. Spontaneous Abortion. *MD Consult.* 27 Jul 2009.
23. McPherson RA, Pincus MR. *McPherson & Pincus: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 21st ed. W.B. Saunders, 2006: CHAPTER
24. Simhan HN, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. UpToDate. 2010.
25. Bernal AL. Overview. Preterm labour: mechanisms and management. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007; 7(Suppl 1): 2.
26. Thornton S, Goodwin TM, Greisen G, et al. The effect of barusiban, a selective oxytocin antagonist, in threatened preterm labor at late gestational age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(6): 627.e1-10.
27. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N Engl J Med.* 2003; 349(13): 1299.

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、美國 FDA 宣佈 Avastin® (bevacizumab) 準備移除原核准治療乳癌適應症

FDA 提醒醫療專業人員與病人，因為 Avastin®在治療乳癌時之有效性與安全性不佳，此適應症已進入移除程序¹。然而目前的程序並不會影響乳房、大腸、腎臟、腦、肺臟等癌症使用此藥品治療。

FDA 檢視臨床試驗結果發現，乳癌婦女使用 Avastin®不會使總體存活率(overall survival)延長或改善病情惡化情形，相較之下，此藥所帶來的風險高於效益。Avastin®所帶來的副作用包含嚴重高血壓、出血、鼻或胃部及小腸等穿孔，以及心臟病發作、心衰竭。

有鑑於此，FDA 提醒臨床醫師使用 Avastin®治療轉移性乳癌時，應當審慎評估風險效益，或者考慮其他治療選擇。正在使用 Avastin®治療乳癌的病人也應該與處方醫師仔細討論。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Avastin (bevacizumab): Process for Removal of Breast Cancer Indication Begun. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm237280.htm>. Accessed December, 2010.