

臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：陳適安 總編輯：陳秀美

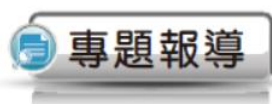
編輯：陳秀美、顏志和、朱裕文、余蕙宏、楊琳雅、董侑淳

地址：臺中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部

網址：<https://www.vghtc.gov.tw/>

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日



Valproate 游離態濃度估算公式之回顧

余蕙宏 藥師

前言

Valproate 化學結構類似游離脂肪酸，可用於治療全面性癲癇發作、局部性癲癇發作以及失神性癲癇，亦可用於治療雙極性情感疾患以及預防偏頭痛。Valproate 為高蛋白質結合率的藥物，結合率達 90-95%；valproate 與血漿蛋白質結合具有飽和特性，因此當 valproate 血中濃度愈高，游離態濃度亦隨之增加。因 valproate 蛋白質結合率會依藥品血中濃度而變動，使得 valproate 之劑量與總濃度呈現非線性藥物動力學特性。當 valproate 劑量加倍，血中總濃度會比預期來得低，僅增加 1.6-1.9 倍[1]。也因 valproate 遵循非線性藥物動力學特性，使用 valproate 時應執行藥品血中濃度監測 (therapeutic drug monitoring, TDM)，以確保藥品療效並避免毒性。

一、Valproate 游離態濃度的重要性與檢驗可近性

Valproate 血中濃度監測是臨床常見的檢驗項目，多數實驗室提供的是總濃度的測

定結果，而有愈來愈多的文獻指出監測 valproate 的游離態濃度亦具參考價值。就癲癇的治療而言，valproate 總濃度介於 50-100 $\mu\text{g/mL}$ 時，理論上可以最大化治療效果、最小化毒性反應；但仍有案例在總濃度介於目標值時，發生不良反應的報導[2]。陸續也有研究發現，valproate 的副作用和游離態濃度更具有相關性；例如預測高血氨症 (hyperammonemia) 上，游離態濃度比起劑量或總濃度是更值得信賴的指標[3]；而在神經毒性 (如運動失調、眼球震顫或步伐不穩等) 的預測能力方面，以 ROC (receiver operating characteristic) 曲線法進行分析，valproate 游離態濃度的 AUC (area under the ROC curve) 較總濃度的 AUC 大 (0.78 vs. 0.64)，且 95% 信賴區間較窄 (95% CI: 0.63-0.92 vs. 0.45-0.84)，加上 p 值具統計學差異 (0.007 vs. 0.167)，顯示 valproate 游離態濃度是一個較可信賴的神經毒性預測因子[4]。

根據美國病理學會在 2002 年的調查 (College of American Pathologists Survey 2002 Z-A Therapeutic Drug Monitoring)，在全美國例行分析 valproate 總濃度的 2,843 間實驗室中，僅 2% 提供游離態濃度的檢測[5]；美國臨床藥學會執業與研究網絡在 2021 年針對特定醫院進行探查，結果僅 20% 的醫院內部可執行 valproate 游離態濃度檢驗[6]。而在台灣主要醫學中心方面，目前僅臺大醫院、林口長庚醫院與台北榮總等有提供 valproate 游離態濃度測定服務，顯示此檢驗項目的可近性有限。因 valproate 游離態濃度檢驗不夠普及，故學者們提出以公式來預估濃度的解決方法。

二、Valproate 游離態濃度估算公式之發展

Parent et al. 在 1993 年提出游離態比例 (α) 預估公式： $\alpha = 130.69 \times e^{-0.00496 \times \text{albumin}}$ (白蛋白單位為 $\mu\text{mol/L}$)，此簡易公式僅需要白蛋白濃度就可以算出 valproate 游離態比例 (如表 1)，有了游離態比例就可以算出游離態濃度[7]。Hermida et al. 使用 Parent et al. 提出的游離態比例，進一步在 2005 年發表標準化 valproate 濃度的公式： $C_N = (C_H \times \alpha_H) \div 6.5$ 。 C_N 為 valproate 標準化總濃度， C_H 為 valproate 總濃度測量值， α_H 為 valproate 游離態比例，常數 6.5 為白蛋白濃度正常 (4.2 g/dL) 時，valproate 游離態比例第 50 百分位的數值。此公式基於相同白蛋白濃度下 valproate 游離態比例不變的前提，以總濃度測量值與游離態比例相乘計算出 valproate 游離態濃度，再除以白蛋白

正常時之游離態比例，得到的 C_N 代表當病人白蛋白濃度正常時，valproate 總濃度的預估值。作者針對此公式提出適用限制，當 valproate 測量值小於 $75\mu\text{g/mL}$ 時，總濃度預估值和測量值一致性較高；當 valproate 測量值大於 $75\mu\text{g/mL}$ 時，總濃度預估值則會失準，並遠小於觀測值 ($7.7 \pm 1.3\%$ vs. $13.8 \pm 3.2\%$, $p < 0.001$) [8]。

表 1、不同血清白蛋白濃度下 valproate 的游離態比例

Albumin (g/dL)	Free fraction (%)		Albumin (g/dL)	Free fraction (%)
4.2	6.5		2.9	16.2
4.1	6.8		2.8	17.4
4.0	7.3		2.7	18.7
3.9	7.9		2.6	20.1
3.8	8.5		2.5	21.6
3.7	9.1		2.4	23.2
3.6	9.8		2.3	24.9
3.5	10.5		2.2	26.8
3.4	11.3		2.1	28.9
3.3	12.1		2.0	31.0
3.2	13.0		1.9	33.3
3.1	14.0		1.8	35.8
3.0	15.0			

臺大醫院曾藥師等人在 2018 年至 2019 年間，利用該院病人驗證 Parent et al. 提出的公式，並且把 valproate 濃度預測結果和測量值分別歸類為 subtherapeutic, therapeutic 和 supratherapeutic 三類，來檢視預估值和測量值分類的一致性。結果顯示，valproate 游離態濃度的預估值和 valproate 游離態濃度的測量值分類一致性高，達 72%；另一方面，valproate 游離態濃度的測量值和總濃度的測量值分類一致性相對較低，僅 44%，且有五成以上的 valproate 總濃度有低估游離態濃度類別的情形。作者

探討造成公式不準確的因素，以多變項分析結果顯示 valproate 總濃度 (Total valproic acid serum concentration, TVPA) 和血中尿素氮 (Blood urea nitrogen, BUN) 是主要影響因素。進一步利用 ROC 曲線分析 valproate 總濃度和 BUN 的閾值，並且把預估值和測量值控制在 ± 2.5 $\mu\text{g/mL}$ 時，發現當 valproate 總濃度小於 56.4 $\mu\text{g/mL}$ 時，Parent et al.的公式較能準確預估 valproate 游離態濃度，AUC 為 0.8 (準確性中等)；當 BUN 小於 51.05 mg/dL 時，公式較能準確預估 valproate 游離態濃度，AUC 為 0.69 (準確性較低)。作者認為若能直接檢驗 valproate 游離態濃度為最佳做法，但若無法施行，使用 Parent et al.的公式計算游離態濃度比直接參考 valproate 總濃度測量值為佳，因游離態濃度的估算值和測量值有較高的一致性。作者也提出一個結合 valproate 總濃度、BUN 和白蛋白 (縮寫 Alb) 的公式 (Predict free valproate concentration = $8.319 + 0.369 \times \text{TVPA} + 0.105 \times \text{BUN} - 6.029 \times \text{Alb}$)，宣稱預估的游離態濃度準確度比 Parent et al.的公式來得高，但是還需要臨床研究來做驗證[9]。

此外，Riker et al.發現加護病房病人使用 Parent et al.公式估算之 valproate 游離態濃度遠小於實際測量值，誤差平均值達 -11.9 $\mu\text{g/mL}$ 。該研究收錄 15 位使用 valproate 之加護病房病人，valproate 每日劑量介於 1 到 6 g，劑量相對較高 (成人平均劑量 20-30 mg/kg/day)，但未有研究對象 valproate 總濃度測量值超過 100 $\mu\text{g/mL}$ ，且有數名每日劑量大於 2 克者，總濃度小於 50 $\mu\text{g/mL}$ 。Valproate 游離態濃度方面，則有八成研究對象的濃度大於 15 $\mu\text{g/mL}$ 。另外該研究觀察到在白蛋白濃度相同的情況下，valproate 游離態比例不盡相同；研究中有 3 名個案白蛋白濃度均為 2.2 g/dL，其 valproate 游離態比例分別為 86%, 15%與 40%，顯示有其他因子影響游離態比例[10]。

細究影響 valproate 游離態比例的原因，除了白蛋白濃度，尚有 valproate 總濃度、內源性物質與外源性物質等因素。Valproate 總濃度方面，濃度介於 10 至 50 $\mu\text{g/mL}$ 時，游離態比例為 5%；濃度介於 50 至 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，游離態比例為 10%；而濃度增加到 145 至 160 $\mu\text{g/mL}$ 時，游離態比例則為 20-30%，反映 valproate 與蛋白質結合具有飽和的特性，導致游離態比例增加。肝或腎功能不全者，則會產生內生性物質與 valproate 競爭蛋白質結合位置。當總膽紅素 (total bilirubin) 超過 2 mg/dL 時，

valproate 的蛋白質結合率明顯地受到影響。末期腎病變 BUN 大於 80-100 mg/dL 的病人，體內累積的尿毒素亦會將 valproate 從蛋白質結合位置取代；即使接受透析，valproate 的蛋白質結合率仍持續異常。外源性物質，例如高白蛋白結合率藥品（如 ibuprofen、phenytoin、warfarin）以及含游離脂肪酸藥品（如 propofol、脂肪乳劑），也會與 valproate 競爭白蛋白結合位置[1]。

Fraser et al.集結了上述會影響 valproate 游離態比例的因素，推衍並驗證可應用於加護病房病人的預估公式：
$$\text{free valproate concentration} = 10.74 + (0.34 \times \text{TVPA}) - (4.60 \times \text{alb}) + (0.02 \times \text{BUN}) + 2.14 (\text{if propofol} = \text{yes}) + 1.51 (\text{if aspirin} = \text{yes})$$
。在此公式當中，可以看到 valproate 總濃度、BUN、有使用 propofol 或 aspirin，與 valproate 游離態濃度呈現正向關係；反之白蛋白濃度愈高，游離態濃度愈低。作者比較此公式與先前發表的公式（如表 2），將各公式估算之 valproate 游離態濃度和測量值做相關性分析，結果新公式和 Doré et al.的公式相關係數最高（ $r = 0.85$ ），顯示公式的預估值和實際測量值具有高度相關。進一步分析預估值和測量值的差異以及濃度分類的一致性，新公式的偏差（bias）最小，平均偏差值為 0.3；其次為 Doré et al.的公式，平均偏差值為 -2.0。一致性方面，新公式和 Doré et al.公式濃度歸類一致性最高達 73%；Giner et al.的公式為 60%，Parent et al.和 Nasreddine et al.的公式為 43%；一致性愈高，代表估計值愈能代表測量值。不一致的部分，新公式以高估為主，而 Doré et al.和其他公式以低估為主。作者在討論中認為自己的公式並沒有比 Doré et al.突出，新公式雖然有納入 BUN 做考量，但是研究的收案對象腎功能都正常，導致 BUN 的計算係數只有 0.02，對於整體計算結果影響不大[6]。

三、各別公式適用情形

已發表的 valproate 游離態預估公式、公式推導時是否有納入加護病房病人，以及各個公式使用的限制整理如表 2。Parent et al.的公式最簡潔，但是公式推導時是否有納入 ICU 病人並不清楚[7]；此公式應用在 valproate 總濃度超過 56.4 $\mu\text{g/mL}$ 或 BUN 大於 51.05 mg/dL 時可能會不準確[9]。臺大醫院曾藥師等人提出的公式納入 valproate 總濃度、白蛋白濃度和 BUN 做計算，有 48%的研究對象為 ICU 病人，公式準確度仍待

未來研究驗證[9]。Giner et al.的研究排除 GFR 小於 60 ml/min/1.73m²、valproate 總濃度大於 80 µg/mL 以及門診病人，公式應用於上述族群的準確度未知[11]。Fraser et al.的公式全數使用加護病房病人進行推演與驗證，公式能否應用於一般住院病人與門診病人並不確定[6]。而如先前段落所述，Doré et al.的公式應用在加護病房病人相關性佳，值得注意的是此公式發展時未納入門診病人以及肝硬化者，且僅一成病人 GFR< 50 ml/min/1.73m²，因此應用於上述族群時要小心[4]。Nasreddine et al.的公式只採用 valproate 總濃度做計算，可否應用在低白蛋白血症的病人不得而知[12]。而 Ishikawa et al.的公式在發展時未納入加護病房病人以及嚴重腎衰竭者 (ClCr< 15 ml/min)，因此可能不適用於上述族群[13]。

表 2、Valproate 游離態濃度預估公式與適用限制

文獻來源	Valproate 游離態濃度 預估公式	ICU 病人 比例	下列情形慎用
Parent et al, 1993 (n= 22) ⁷	$TVPA \times \alpha$ ($\alpha = 130.69 \times e^{-0.00496 \times alb}$) (R= 0.84, error≤ 2.5 µg/mL)	N/A	• TVPA> 56.4 µg/mL • BUN> 51.05 mg/dL
Doré et al, 2017 (n= 41) ⁴	$103.667 + (0.362 \times TVPA) - (4.538 \times Alb)$ (R ² = 0.73, R= 0.86, bias= 0 µg/mL)	few	• GFR<50 ml/min/1.73m² • Liver cirrhosis • Outpatients
Nasreddine et al, 2018 (n= 228) ¹²	$(0.0016 \times TVPA^2) + (0.012 \times TVPA) + 0.4314$ (R ² = 0.88, R= 0.94)	N/A	• Hypoalbuminemia
Tseng et al, 2021 (n= 98) ⁹	$8.319 + 0.369 \times TVPA + 0.105 \times BUN - 6.029 \times Alb$ (R ² = 0.84, bias= -1.33 µg/mL)	48%	--
Ishikawa et	$0.377 \times TVPA \times e^{(0.001 \times 6.935 \times$	0%	• ClCr< 15 ml/min

al. 2023 (n=75) ¹³	TVPA-2 x 151.5 x Alb) (R= 0.75)		• ICU patients
Giner et al, 2023 (n= 26) ¹¹	11.882 + 0.216 x TVPA – 4.722 x Alb (R ² = 0.64, R= 0.80, bias= 0.32 µg/mL)	N/A	• TVPA> 80 µg/mL • GFR<60 ml/min/1.73m ² • Outpatients
Fraser et al, 2023 (n= 115) ⁶	10.74 + (0.34 x TVPA) – (4.60 x Alb) + (0.02 x BUN) + 2.14 (if propofol= yes) + 1.51 (if aspirin= yes) (R= 0.85, bias= 0.3 µg/mL)	100%	General ward patients & outpatients

Alb= albumin, BUN= blood urea nitrogen, ClCr= creatinine clearance, GFR= glomerular filtration rate, ICU= intensive care unit, N/A= not available, TVPA= total valproate concentration.

結論

相較於 valproate 總濃度，多數文獻認為 valproate 游離態濃度是預測不良反應更好的指標。關於 valproate 游離態濃度預估公式，何者準確度最高目前尚未有定論；可以確定的是，各公式在發展時納入的病人特性不同、或有進行偏差分析，因此適用情形皆不相同。唯一曾在本土病人驗證的是 Parent et al.的公式，曾藥師等人利用台大醫院病人進行分析，結果顯示 valproate 游離態濃度的預估值和測量值有 72%分類一致；然而需要留意的是，前述段落提及的公式，僅分析估算值與測量值的相關性來驗證準確度，未與病人的臨床結果如癲癇控制情形或毒性反應做相關連結。因此，對於公式所提供的游離態濃度估計結果，除參考數值外，仍要依據個別病人的反應進行用藥調整。

參考資料

1. Bauer LA. Valproic Acid. *Applied Clinical Pharmacokinetics, 3e*. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2015.
2. Jansen AJ, Hunfeld NG, van Bommel J, et al. Therapeutic drug monitoring of

- free fraction valproic acid in patients with hypoalbuminaemia. *Neth J Med* 2012; 70: 329. 2012/09/11.
3. Itoh H, Suzuki Y, Fujisaki K, et al. Correlation between plasma ammonia level and serum trough concentration of free valproic acid in patients with epilepsy. *Biol Pharm Bull* 2012; 35: 971-974. 2012/06/13. DOI: 10.1248/bpb.35.971.
 4. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, et al. Clinical Importance of Monitoring Unbound Valproic Acid Concentration in Patients with Hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 900-907. 2017/06/03. DOI: 10.1002/phar.1965.
 5. Dasgupta A. Clinical utility of free drug monitoring. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 986-993. 2002/12/13. DOI: 10.1515/ccm.2002.172.
 6. Liu JT, Brown CS, Mara KC, et al. Derivation and Validation of a New Equation for Estimating Free Valproate Concentration in Critically Ill Adult Patients. *Crit Care Explor* 2023; 5: e0987. 2023/10/23. DOI: 10.1097/cce.0000000000000987.
 7. Parent X, Marzullo C and Gutbub AM. [Valproic acid: a simple method for the estimation of free serum concentration]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1993; 51: 649-650. 1993/01/01.
 8. Hermida J and Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 489-493. 2005/04/21. DOI: 10.1254/jphs.fpe04007x.
 9. Tseng YJ, Huang SY, Kuo CH, et al. Factors to influence the accuracy of albumin adjusted free valproic acid concentration. *J Formos Med Assoc* 2021; 120: 1114-1120. 2020/09/27. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.09.004.
 10. Riker RR, Gagnon DJ, Hatton C, et al. Valproate Protein Binding Is Highly Variable in ICU Patients and Not Predicted by Total Serum Concentrations: A Case Series and Literature Review. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 500-508.

2017/02/09. DOI: 10.1002/phar.1912.

11. Conde Giner S, Belles Medall MD and Ferrando Piqueres R. Design and validation of a predictive equation to estimate unbound valproic acid concentration. *Eur J Hosp Pharm* 2023; 30: 293-296. 2021/11/10. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-003092.
12. Nasreddine W, Dirani M, Atweh S, et al. Determinants of free serum valproate concentration: A prospective study in patients on divalproex sodium monotherapy. *Seizure* 2018; 59: 24-27. 2018/05/08. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.04.012.
13. Ishikawa M, Uchida M, Asakawa T, et al. A novel method for predicting the unbound valproic acid concentration. *Drug Metab Pharmacokinet* 2023; 50: 100503. 2023/04/21. DOI: 10.1016/j.dmpk.2023.100503.

妊娠高血壓及子癲前症的治療

楊琳雅 藥師

前言

懷孕的時候因賀爾蒙及身體情況的改變，可能產生在懷孕前所沒有的疾病，而孕期高血壓 (Hypertensive disorders of pregnancy)，就是最常見的一種孕期疾病。

根據統計，孕期高血壓是孕婦死亡的主要原因之一[1, 2]，此外還可能導致流產、急性腎或肝衰竭，也會上升生產後得到心血管疾病、糖尿病、高血壓的風險。對於胎兒則可能導致早產、胎兒小於妊娠年齡、生長延遲，甚至死亡[3, 4]。因此需要用藥預防疾病發生及在診斷後控制血壓，避免病情惡化。

疾病分類 [3]

孕期高血壓可分為妊娠高血壓、子癲前症及子癲症三大類。

妊娠高血壓 (Gestational hypertension) 是孕期高血壓中最常見的一種，可能會逐漸進展成為子癲前症甚至是子癲症，其定義是在懷孕前沒有高血壓，在懷孕的 20 週後才被診斷有高血壓的情況，依照血壓數值可分為輕微及嚴重的妊娠高血壓。輕微妊娠高血壓診斷標準為：兩次測量收縮壓都 $\geq 140\text{mmHg}$ 或舒張壓 $\geq 90\text{mmHg}$ ，且兩次量測的時間至少隔 4 小時以上；嚴重妊娠高血壓則是量測出一次的收縮壓 $\geq 160\text{ mmHg}$ 或舒張壓 $\geq 110\text{ mmHg}$ 。

子癲前症 (Preeclampsia) 的診斷是除妊娠高血壓外，還要合併有蛋白尿或是其他嚴重併發症的發生，診斷準則如表 1 所列。在流行病學上，子癲前症的全世界盛行率為 2-8%。

表 1、子癲前症之診斷準則 [3]

蛋白尿	嚴重併發症
- 蒐集 24 小時的尿液中，尿蛋白$\geq 300\text{mg}$ - 單次尿液的尿蛋白/尿中肌酸酐比值 (Urine Protein / Creatinine	- 血小板低下 (血小板$< 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$) - 腎功能下降 (serum creatinine, SCr $\geq 1.1\text{ mg/dL}$) - 肝指數上升 (ALT、AST 大於兩倍的正常值)

Ratio, UPCR) ≥ 0.3	• 肺水腫 • 新發生無法以止痛藥控制且無法透過其他診斷來解釋的頭痛
--------------------------	---

子癲症 (Eclampsia) 是指孕期高血壓的病人 (包括妊娠高血壓或子癲前症) · 在沒有其他病因 (如癲癇、腦動脈缺血和梗塞、顱內出血或藥物使用) 的情況下合併有新發生的癲癇發作，為孕期高血壓中最嚴重的一個疾病分類。

二、子癲前症的預防

預防子癲前症可分為藥物及非藥物的方式。根據 2022 年發表在 NEJM 的文獻，一周運動 ≥ 140 分鐘、使用低劑量 aspirin、一天攝取鈣 $<900\text{mg}$ 的孕婦補充鈣片 (劑量為一天 $\geq 500\text{mg}$)、懷孕 39 周後的孕婦引產皆能下降子癲前症的發生風險[5]。

關於低劑量 aspirin 的使用，美國婦產科醫學會 ACOG 建議，孕婦若有表 2 中任何一項高度危險因子，或 ≥ 2 項的中度危險因子，就應在孕期 12 周前開始使用低劑量的 aspirin (81 mg/day) 預防子癲前症的發生，並持續使用到生產前[3]。

表 2、子癲前症之危險因子與 Aspirin 的使用 [3]

高度危險因子 (>1 項)	中度危險因子 (≥ 2 項)
• 子癲前症病史，尤其伴有不良症狀出現者 • 多胞胎 • 慢性高血壓 • 第一或二型糖尿病 • 腎臟疾病 • 免疫疾病 (例如：紅斑性狼瘡、抗磷脂抗體症候群)	• 未曾生產 • 肥胖 (Body max index>30) • 子癲前症家族史 (母親或姊妹) • 非裔美國人、低社經狀況 • 年齡 35 歲以上 • 個人病史 (曾生產過出生低體重之胎兒或胎兒小於妊娠年齡、過去懷孕有不良事件發生、超過 10 年未懷孕)

一、妊娠高血壓的治療

孕婦發生嚴重妊娠高血壓時需盡快給予降血壓藥物，以避免心衰竭、心肌缺血、腎損傷、栓塞或出血性中風等嚴重後果發生。治療目標是在 180 分鐘內將收縮壓控制在

<160mmHg，舒張壓<110 mmHg [5]。用藥原則為先單獨使用表 3 中的一類降壓藥物，若血壓仍沒有達到目標，依照各藥物特性，可每 30 或 60 分鐘逐漸調升劑量，直到升到可用的最大劑量，若還是沒有達標，就換成另一類降壓藥物來使用[5]。

孕婦可以使用的降血壓藥物包含針劑的 Labetalol 及 Hydralazine，口服的 Labetalol、Nifedipine 及 Methyldopa；其中 Methyldopa 因為起生效緩慢（三至六小時），許多病人無法透過這種此藥物達到血壓目標，故僅在其他藥物都無法使用的情況下才會做選擇[5]。

First-Line Drug	Route of Administration and Dosage Units	0 Min	30 Min	60 Min	90 Min	120 Min	150 Min
Labetalol	Oral — mg	200	—	200	—	200	—
	Intermittent IV — mg	10–20	20–40	40–80	40–80	40–80	40–80
	IV infusion — mg/min	0.5–2.0	→	→	→	→	→
Nifedipine	Oral capsule — mg	5–10	10	—	10	—	10
	Oral tablet (PA/MR) — mg	10	—	10	—	10	—
Hydralazine	Intermittent IV — mg	5	5–10	5–10	5–10	—	—
Methyldopa	Oral (if other medications unavailable or for in utero transfer without monitoring) — mg	1000	—	—	—	—	—

圖 1、嚴重孕期高血壓之用藥選擇 [5]

孕婦發生非嚴重妊娠高血壓或是嚴重妊娠高血壓初步控制後，會改以口服劑型藥物繼續治療，血壓目標為收縮壓 130-140mmHg，舒張壓 80-90mmHg，若血壓太低可能會造成胎盤血液灌流過少，因此不能控制得太低[5]。

非嚴重妊娠高血壓之降血壓藥物皆以口服劑型為主，整理表 3 如下。

表 3、非嚴重孕期高血壓之用藥選擇 [7]

藥物	劑量	最大劑量	常見副作用
Labetalol	- 起始劑量：100 mg PO BID - 每 2-3 天可增加 100 mg BID - 維持劑量：100-400 mg PO BID	2400 mg/天	可能導致氣管收縮，氣喘病人應避免使用
Hydralazine	- 起始劑量：10 mg PO QID - 每 2-5 天可增加 10-25 mg/dose - 維持劑量：12.5-50 mg PO BID-QID	200mg/天	- 孕婦低血壓 - 頭痛 - 胎兒心律異常

Nifedipine 延長釋放劑型	• 起始劑量：30-60 mg PO QD • 每 7-14 day 可慢慢增加劑量 • 維持劑量：30-90 mg PO QD	120 mg/天	• 反射性心律過快 • 頭痛 • 周邊水腫
Methyldopa	• 起始劑量：250 mg PO BID-TID • 若需要每 2 天可增加劑量 • 維持劑量：250-1000 mg PO in 2-3 divided doses	3000 mg/天	• 低血壓、噁心、嘔吐 • 高劑量可能造成鎮靜

三、癲癇發作的預防 [3]

抗痙攣藥物的使用時機為：當妊娠高血壓或子癲前症合併有嚴重併發症時預防痙攣之發生，或做子癲症病人痙攣之次級預防。首選藥物為硫酸鎂 (MgSO_4)，若為剖腹產，建議從剖腹產前至過程中持續給藥，直到術後 24 小時，若為自然生產，則持續給藥到產後 24 小時。

給予 MgSO_4 後，一般不須特別檢測血鎂濃度，但若有以下情況就需監測：使用 MgSO_4 後仍發生癲癇、腎功能不良 ($\text{SCr} > 1.1 \text{ mg/dL}$ 者建議每 4-6 小時監測一次)、臨床症狀顯示有鎂中毒時。

硫酸鎂的理想劑量仍缺乏數據，部分文獻建議治療濃度在 $5-9 \text{ mg/dL}$ ，當濃度 $> 9.6 \text{ mg/dL}$ 時，就應停止輸注，且每兩個小時監測一次血鎂數值，若 $< 8.4 \text{ mg/dL}$ 才能重新開始給藥。若因高血鎂造成心跳停止或嚴重心毒性時，可以給 10% Calcium gluconate 15-30ml 靜脈注射大於 2-5 分鐘作為解毒劑，同時使用靜脈輸液加 furosemide 進行治療，以加速鎂離子排泄。

表 4、 MgSO_4 預防痙攣之劑量與副作用 [3]

10% MgSO_4	
劑量	• 起始劑量：4-6 g IV 輸注大於 20-30 分鐘 • 維持劑量：1-2 g/hour (最大劑量 3 g/hour)
腎功能調整劑量	• $\text{SCr} 1.1-2.5 \text{ mg/dL}$：維持劑量給 1 g/hour • $\text{SCr} > 2.5 \text{ mg/dL}$ 或鎂中毒時：不給維持劑量
常見副作用	• 輸注過快可能造成發熱、發汗及發紅 • 噁心嘔吐、頭痛、視覺障礙、心悸

結論

妊娠高血壓與子癲前症為孕期常見疾病，且可能導致危及影響，應早期診斷、預防、選擇懷孕適用之藥物控制血壓及預防痙攣發生，避免疾病進一步惡化影響孕婦及胎兒。

參考資料

1. Alipour J, Payandeh A, Karimi A. Prevalence of maternal mortality causes based on ICD-MM: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2023 Nov 28;23 (1) :821. doi: 10.1186/s12884-023-06142-y.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014 Jun;2 (6) :e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X (14) 70227-X. Epub 2014 May 5.
3. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020 Jun;135 (6) :e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
4. Männistö T, Mendola P, Vääräsmäki M, Järvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, Suvanto E. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. Circulation. 2013 Feb 12;127 (6) :681-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128751.
5. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. N Engl J Med. 2022 May 12;386 (19) :1817-1832. doi: 10.1056/NEJMr2109523.
6. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy HDP Working Group. The hypertensive disorders of pregnancy (29.3) . Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Jul;29 (5) :643-57. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.001.
7. Phyllis August, MD, MPH. Treatment of hypertension in pregnant and postpartum patients. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on Aug 19, 2024.)

用藥安全資訊

董侑淳 藥師

一、「含 mifepristone 成分藥品可能引發急性廣泛性發疹性膿疱症」 [1]

瑞士醫藥管理局 Swissmedic 轉知含 mifepristone 成分藥品 (如本院品項 Apano 保諾錠 200 毫克) 藥品可能引發急性廣泛性發疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) 之風險。

AGEP 為罕見的急性皮膚嚴重不良反應，主要由藥品引起，病徵為水腫性紅斑，好發於皮膚大皺摺處，隨後出現多個點狀、非濾泡性的無菌膿疱，並出現典型的脫皮現象；由藥品引起的 AGEP 主要治療方式為停用該致病藥品，而不良反應通常於 15 天內緩解，多數病例預後良好。已發表的國際醫學文獻發現 2 例與使用含 mifepristone 成分藥品相關之 AGEP 不良反應案例，皆與使用 mifepristone 之間具密切的時序關係。

我國核准之含 mifepristone 成分藥品其中文仿單未刊載 AGEP 風險，故醫療人員應告知病人發生 AGEP 可能的症狀或徵候，若發生皮膚不良反應，應立即告知醫療人員或尋求醫療協助；對於發生嚴重皮膚不良反應的病人，應立即停用 mifepristone。

二、「全身性作用之 fluoroquinolone 類抗生素藥品具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險」 [2]

全身性作用之 fluoroquinolone 類藥品具有導致失能及潛在長期性或不可逆嚴重不良反應的風險，據估計每 10,000 名用藥者中至少有 1-10 位會發生；這些嚴重不良反應可能影響肌肉骨骼、神經、精神及感官等身體系統，症狀如肌腱炎、肌腱斷裂、肌肉疼痛、肌肉無力、關節疼痛、關節腫脹、周邊神經病變、中樞神經系統相關症狀、自殺意念/想法、睡眠障礙、焦慮、恐慌、混亂或憂鬱等，且無論病人年齡為何，是否具有潛在的風險因子，皆有發生相關的不良反應案例。

英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 曾於 2019 年限縮 fluoroquinolone 類藥品的使用，包括不應用於非嚴重或自

限性感染、非細菌性感染等；2024 年 1 月 MHRA 經評估前述風險管控措施之有效性後，決議再進一步限縮該類藥品須於其他一般建議之抗生素不合適時才能使用，包含：對於其他建議使用的第一線抗生素具有抗藥性，其他第一線抗生素對於病人為使用禁忌，其他第一線抗生素對病人造成副作用而需停用，以及經其他第一線抗生素治療失敗。

我國全身性作用之 fluoroquinolone 類抗生素藥品中文仿單未將適應症限縮於「其他一般建議之抗生素不合適時才能使用」，且仿單皆未刊載恐慌發作之精神症狀，故醫療人員應注意：1. fluoroquinolone 類全身性作用藥品應保留於無其他治療選擇時使用。2. 應避免處方全身性作用之 fluoroquinolone 類藥品於使用此類藥品後曾發生嚴重不良反應者。3. 全身性作用之 fluoroquinolone 類藥品應避免與皮質類固醇合併使用，因可能增加肌腱傷害之風險。另老年人、具腎臟疾病或曾進行器官移植者亦為發生相關傷害的高風險族群，處方此類藥品前請審慎評估其臨床效益與風險。

三、「含 cilostazol 成分藥品可能導致嚴重出血之不良反應」 [3]

全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似因使用 cilostazol 併用 2 種以上抗血小板或抗凝血劑後發生出血之案件，其中包含死亡案例。

我國已將 cilostazol (如本院品項 Pletaal 普達錠 50 毫克、Pleya 欣行健錠 100 毫克) 與兩種以上之抗血小板或抗凝血劑 (如 : acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban 或 apixaban 等) 併用列為使用禁忌，臨床上應注意病人多重用藥情形。Cilostazol 具潛在出血風險，應審慎使用於：

- (1) 同時併服抗凝血藥品、抗血小板凝集藥品或血栓溶解藥品的病人。
- (2) 血小板過低症的病人。
- (3) 因手術或疾病狀態而有出血傾向的病人。

對於具以上高風險因子者，宜考慮進行凝血功能相關監測或增加監測頻率，並告知病人若出現出血相關徵兆和症狀時，需立即尋求醫療協助。

四、「含 ezetimibe 成分藥品可能導致藥物性肝損傷和嚴重皮膚不良反應」 [4]

加拿大 Health Canada (HC) 發布致醫療人員風險溝通函，ezetimibe 可能導致藥物性肝損傷 (drug-induced liver injury, DILI) 和嚴重皮膚不良反應 (severe

cutaneous adverse reaction, SCARs)，包含史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮壞死溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 和藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (drug reaction with eosinophilic and systemic symptoms, DRESS)。有充分證據顯示使用 ezetimibe 單一療法與發生 DILI 之間具有因果關聯，因此建議即使單用 ezetimibe 仍應考量於開始與治療期間監測肝功能；亦有充分證據顯示部分案例的 SJS、TEN 和 DRESS 不良反應與使用 ezetimibe 之間具有合理可能的因果關聯。

醫療人員應注意不論 ezetimibe 為單獨使用抑或與 statin 或 fenofibrate 併用，於病人開始 ezetimibe 治療時，都應考慮執行肝功能檢測，並於後續視臨床需求進行監測。應指導病人肝損傷及 SCARs 相關初期症狀，並於症狀出現時應停用 ezetimibe 並立即尋求醫療協助。

參考資料：

1. 衛生福利部食品藥物管理署。含 mifepristone 成分藥品安全資訊風險溝通表。
2024/01/23
2. 衛生福利部食品藥物管理署。全身性作用之 fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊風險溝通表。2024/03/07
3. 衛生福利部食品藥物管理署。含 cilostazol 成分藥品安全資訊風險溝通表。
2024/03/26
4. 衛生福利部食品藥物管理署。含 ezetimibe 成分藥品安全資訊風險溝通表。
2024/04/29