



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

113年12月
第34卷第12期

主編：周千澄 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>

編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

Pethidine不建議用於分娩止痛

盧孟穗

分娩疼痛 (labor pain) 為女性一生中經歷過最難以忍受的疼痛類型之一，其疼痛程度通常會因個體因素、分娩方式及產程進展而有所差異。分娩時因子宮頸擴張、子宮收縮及鄰近骨盆肌肉韌帶拉扯，產生傷害性、機械性與化學性刺激，這些刺激訊號經由周邊傷害性受器 (nociceptor) 接收並傳遞至脊椎背根神經節 (spinal ganglion)，啟動疼痛上行傳遞路徑 (ascending pathways)，造成人體產生強烈的疼痛感知。依據2021年美國家醫科學會 (American Academy of Family Physicians, AAFP) 發布的分娩疼痛處置治療建議，可分為局部止痛及全身性治療。局部止痛包含：椎管內止痛 (neuraxial analgesia)、會陰神經阻斷術 (pudendal nerve block) 及子宮頸旁阻斷術 (paracervical block)；全身性治療則以鴉片類止痛劑 (opioid analgesia) 為主，輔以苯二氮平類 (benzodiazepines) 鎮靜劑。目前臨床上超過70%產婦選擇採用椎管內止痛，不但可提供持續有效的疼痛控制，對胎兒的影響性相對較小。若對椎管內止痛有禁忌症如：凝血障礙、顱內壓升高、下背部皮膚感染之族群或不想使用椎管內止痛的產婦，則建議使用全身性鴉片類止痛劑如：fentanyl、morphine、nalbuphine、remifentanyl等。過去臨床上常選用配西汀 (pethidine) 緩解分娩疼痛，然而近年研究證實pethidine在疼痛控制方面已無優勢，本文旨在說明pethidine臨床使用之潛在風險與探討用於分娩疼

痛相關實證。

Pethidine為一種作用迅速的強效鴉片類止痛劑，可選擇性作用於中樞系統 μ 型類鴉片受體，具鎮痛及鎮靜效果，過去曾廣泛用於術後止痛及分娩痛。Pethidine經人體肝臟水解 (hydrolysis) 及去甲基化 (N-demethylation) 會轉換為mepreperidinic acid及活性代謝物norpethidine (normeperidine)，再經由尿液排除。Norpethidine止痛效果只有原型藥一半，但其中樞神經性副作用卻為其2-3倍，排除半衰期長達15-30小時，在腎功能不良的族群可能因蓄積而誘發肌肉痙攣 (myoclonus)、焦慮、發抖或癲癇。2014年美國聯合委員會 (The Joint Commission) 疼痛處置標準已將pethidine限制僅能短期使用不超過48小時，且避免用於年長族群；2015年澳洲紐西蘭麻醉學院 (Australian and New Zealand college of anaesthetists and faculty of pain medicine, ANZCA) 公佈的急性疼痛控制指引，則建議使用其他鴉片類藥品替代pethidine；2018年美國食品藥物管理局亦發布警訊，指出pethidine可能造成成癮、濫用、呼吸抑制、新生兒鴉片戒斷症之風險。而2017年臺灣衛生福利部食品藥物管理署公布最新版之「配西汀 (Pethidine) 使用指引」亦表明因許多研究已證實pethidine在急性止痛效果未優於其他鴉片類藥品，且其使用後會產生欣快感 (euphoric effects) 之特性，易造成病人生心理依賴而具有成癮風險，國內外指引皆已不建議

將其作為第一線止痛用藥。目前臺灣核可之適應症僅有 (1) 麻醉手術後的顫抖 (shivering)；(2) 治療因藥品或輸血所引起的冷顫 (rigors)；(3) 肝腎功能正常之病人欲治療中重度疼痛且對於除 pethidine 外的其它鴉片類藥品皆有禁忌症者。此外，考量長期使用之成癮風險，24 小時內靜脈或肌肉注射總劑量勿超過 600 毫克，總治療期間不應超過 48 小時。

Wong 等人於 2020 年發表一篇系統性回顧文章探討 pethidine 用於急性術後止痛之療效及安全性，該研究納入使用 pethidine 作為腹腔、剖腹產、婦科、骨科、胸腔科術後及分娩後疼痛治療之隨機對照試驗共 62 篇，分析相較於其他鴉片類止痛藥或非類固醇消炎止痛藥之疼痛緩解效果及不良反應發生率。在納入研究中共 13 篇包含分娩疼痛，其中 9 篇顯示 pethidine 相較於 bupivacaine、remifentanyl 或 diamorphine 療效較差；另外 2 篇則顯示 pethidine 相較於 fentanyl 或 paracetamol 有相似的效果；僅 2 篇研究發現給予 pethidine 後 30-60 分鐘有顯著優於 tramadol 或安慰劑。在副作用方面，62 篇研究中受試者使用 pethidine 後均有觀察到至少 1 種以上副作用包含：噁心、嘔吐、鎮靜、皮膚癢、口乾、多汗、暈眩、輕微頭痛、術後意識模糊、幻覺、肌肉痙攣等，不過沒有成癮、濫用、血清素症候群或中樞性毒性之個案。多數研究均使用 morphine 作為對照組，靜脈給予 pethidine 相較於 morphine 有較高的嘔吐發生率及相似的鎮靜程度；肌肉注射 pethidine 相較於 morphine 則有較高的焦慮、憂鬱風險；病人自控式止痛途徑則兩藥副作用無明顯差異。若與 tramadol 或 fentanyl 相比，pethidine 則被發現有較高的鎮靜、呼吸抑制、二氧化碳滯留發生率。

Babaoğlu 等人發表一篇回溯性病例對照研究，納入 138 名分娩疼痛孕婦，探討靜脈或肌肉注射給予 pethidine，相較於採用硬脊膜外麻醉 (epidural analgesia) 或合併脊髓麻醉 (combined spinal-epidural, CSE) 族群，其產程、疼痛程度、副作用、病人滿意度是否有差異。結果顯示，不同止痛療程與其自然產或剖腹產無顯著相關；不過在給藥後 15 分鐘、第一產程及第二產程之疼痛視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS) 評分，pethidine 組相較於另外兩組均顯著較高 ($p < 0.001$)，且病人滿意度評分也較低 ($p < 0.001$)。在副作用方面，pethidine 組鎮靜副作用發生率顯著高於另外兩組 ($p < 0.001$)，其他常見副作用如皮膚癢、噁心嘔吐、低血壓則無統計差異。

綜合以上國內外指引及研究顯示 pethidine 在急慢性疼痛較無治療角色，不宜在第一線選用此藥品作為疼痛控制，在分娩疼痛控制方面，應優先考慮安全性及療效較佳的椎管內止痛，若考慮給予全身性鴉片類藥品則建議選用 fentanyl、morphine、nalbuphine、remifentanyl 等。由於 pethidine 活性代謝物之中樞神經性副作用及高成癮風險，臨床醫師應遵循使用指引之適應症開立，並審慎評估必要性以維護病人用藥安全。

參考文獻：

1. Smith A, Laflamme E, Komanecky C. Pain Management in Labor. Am Fam Physician. 2021;103:355-64.
2. Ching Wong SS, Cheung CW. Analgesic Efficacy and Adverse Effects of Meperidine in Managing Postoperative or Labor Pain: A Narrative Review of Randomized Controlled Trials. Pain Physician. 2020;23:175-201.
3. Babaoğlu G, Kiliçaslan B, Ankaş YA, et al. Effects of different analgesic methods used for vaginal delivery on mothers and fetuses. Turk J Med Sci. 2020;50:930-6.



藥品評估

Drug Evaluation

長期使用過動症藥品 可能增加心血管疾病風險

王怡晴

注意力不足過動症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)，是一種好發於兒童時期表現出注意力不集中、過動、衝動症狀的精神障礙疾病，在學齡兒童的盛行率估計為9-15%，成為兒童時期最常見的疾病之一。ADHD常見於男性，隨著年齡增長，有些病人症狀會逐漸改善，然而約40-60%的兒童ADHD症狀會延續到成人期，此時多以注意力不集中為主要症狀。治療包括非藥品療法如：行為管理、認知行為治療及感覺統合訓練等；藥品治療則包含中樞神經興奮劑methylphenidate (Ritalin[®]、Concerta[®])及非中樞神經興奮劑atomoxetine (Mixre[®]) 兩大類。Methylphenidate因起效快速且安全性佳，作為第一線藥品選擇，作用機轉為阻斷正腎上腺素 (norepinephrine) 及多巴胺 (dopamine) 再吸收到突觸前神經細胞，且增加這些單胺類釋放到神經細胞外，以達神經興奮作用，改善注意力。Methylphenidate有短、中、長效劑型，可依據病人年齡及生活作息調整選用。常見的副作用有口乾、食慾不振、體重減輕、頭痛、失眠、焦慮等，少見副作用如心跳過快、高血壓、不自主抽動等。Atomoxetine屬選擇性正腎上腺素再回收抑制劑 (selective norepinephrine reuptake inhibitor)，可以增加突觸間的正腎上腺素，促進神經傳導。相較於興奮劑，atomoxetine

的優點是濫用風險低，但是從開始使用到症狀改善需觀察2至4週，多用於病人或家屬曾經有藥品濫用病史或無法耐受methylphenidate。常見副作用有噁心、嘔吐、疲倦、食慾降低、腹部疼痛及嗜睡等，少見卻嚴重的副作用包括自殺意念、肝功能損害、猝死、高血壓、狂躁侵略等。

ADHD藥品的有效性已在臨床試驗中得到證實，在兒童及成人治療上，藥品使用逐年增加。此外，約有一半的病人使用ADHD藥品長達超過5年以上。關於藥品的安全性，2022年Le Zhang等人發表的一項系統性回顧與統合分析，探討ADHD治療用藥與心血管疾病 (CVD) 的風險。收錄19篇觀察性研究，約393萬受試者，中位追蹤時間為0.25至9.5年 (中位數1.5年)。結果顯示ADHD用藥與CVD之間沒有統計學上顯著關聯 (相對風險RR 1.22, 95% CI, 0.88-1.68)。分成興奮劑 (RR 1.24, 95% CI 0.84-1.83) 或非興奮劑 (RR 1.22, 95% CI 0.25-5.97) 分析，同樣沒有觀察到有顯著關聯；依疾病分析，未發現有統計上顯著相關性：心臟驟停或心律不整 (RR 1.60, 95% CI 0.94-2.72)、腦血管疾病 (RR 0.91, 95% CI 0.72-1.15) 或心肌梗塞 (RR 1.06, 95% CI 0.68-1.65)。另外，女性病人 (RR 1.88, 95% CI 0.43-8.24) 和先前患有CVD的病人 (RR 1.31, 95%

CI 0.80-2.16) 與CVD亦無統計上顯著相關性。這項研究表明ADHD用藥與CVD間雖然未達統計上顯著相關性，然而研究之間的異質性很高且顯著 (Cochran Q 292.7, $p < 0.001$; I^2 93.2%)，仍無法排除可能的風險，特別是心臟驟停或心律不整、女性病人和已有CVD病人。

2024年Zhang等人發表一項在瑞典進行的巢式病例對照研究 (nested case-control study)，收錄年齡6歲至64歲，有ADHD診斷或2007年至2020年有接受ADHD用藥的病人。病例組設定為患有ADHD且曾有CVD的診斷，包括缺血性心臟病、腦血管疾病、高血壓、心臟衰竭、心律不整、血栓栓塞性疾病、動脈疾病和其他心臟疾病，共10388名，比對51672位以年齡和性別匹配沒有CVD的ADHD對照病人，兩組中位追蹤時間為4.1年 (1.9-6.8年)，服用ADHD藥品的比例相當 (病例組83.9%，對照組83.5%)，其中最常使用的是methylphenidate，其次是atomoxetine與lisdexamfetamine (國內無許可證)。結果顯示與未使用ADHD藥品者相比，藥品使用的累積時間長短與CVD風險有正相關：0至1年，校正後勝算比 (adjusted odds ratio, AOR) 0.99 (95% CI 0.93-1.06)；1-2年AOR 1.09 (95% CI 1.01-1.18)；2-3年AOR 1.15 (95% CI 1.05-1.25)；3-5年AOR 1.27 (95% CI 1.17-1.39)；5年以上AOR 1.23 (95% CI 1.12-1.36)。長達14年的追蹤中，ADHD藥品使用量每增加1年，CVD風險增加4% (AOR 1.04, 95% CI 1.03-1.05)；前3年的相應增加率為 8% (AOR 1.08, 95% CI 1.04-1.11)。在兒童、青少年及成人均觀察到類似的結果。在特定的心血管疾病中，較長的藥品累積時間與高血壓風險增加有關：3-5年AOR 1.72 (95% CI 1.51-1.97)，

5年以上AOR 1.80 (95% CI 1.55-2.08)。動脈疾病風險：3-5年AOR 1.65 (95% CI 1.11-2.45)，5年以上AOR 1.49 (95% CI 0.96-2.32)。然而在心律不整、缺血性心臟病、血栓栓塞疾病或腦血管疾病方面則沒有觀察到顯著相關性。長期使用methylphenidate與CVD風險增加有關：3-5年AOR 1.2 (95% CI 1.10-1.31)，5年以上AOR 1.19 (95% CI 1.08-1.31)。而atomoxetine僅在第一年使用時增加CVD風險 (AOR 1.07, 95% CI 1.01-1.13)。

上述系統性回顧與統合分析結果顯示ADHD用藥與CVD之間可能有些微風險的增加，但未達統計上顯著相關性，然而大部分納入的研究其追蹤時間平均為2年，僅有2項研究長期追蹤研究 (中位追蹤時間9.5年與7.9年)，並發現使用ADHD藥品平均增加2倍至3倍的CVD風險。爾後學者進行大型巢式病例對照研究，追蹤長達14年，發現長期暴露於ADHD藥品與CVD風險增加有關，且風險隨藥品使用累積時間增加而增加，特別是高血壓和動脈疾病，其中又以中樞興奮劑如methylphenidate的風險較高。綜合看來，ADHD病人可能需長期服藥，而使用ADHD藥品的時間越久，有較高機率發生CVD事件，治療過程中應持續定期監測CVD徵兆和症狀，以評估用藥效益與風險。

參考文獻：

1. Zhang L, Yao H, Li L, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Associated With Medications Used in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2243597.
2. Zhang L, Li L, Andell P, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder medications and long-term risk of cardiovascular diseases. *JAMA Psychiatry* 2024;81:178-87.