

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

處方討論與評估： Propacetamol inj 可否使用於開放性動脈導管之治療？

鄭清鳳

處方內容：Propacetamol inj 30 mg/kg/dose
IVD q6h

病患資料：早產兒，妊娠週數(gestational age)
24⁺4 週，出生年齡 2 天，體重
654 g

診斷：開放性動脈導管

處方疑義：Propacetamol 核准用於「疼痛或發燒的症狀治療」，是否適用於開放性動脈導管 (patent ductus arteriosus) 之治療？

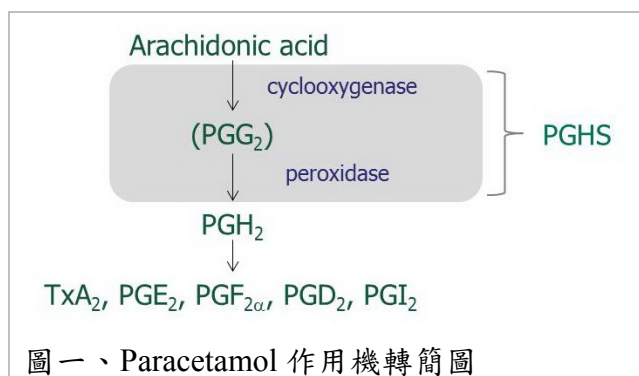
處方討論

胎兒在出生前，主動脈與肺動脈間會有一動脈導管，以體循環的方式獲取母體的氧氣及養分；出生後，肺功能開始啟動，動脈導管會漸漸閉鎖，進入一人體正常心肺循環的狀態。維持動脈導管暢通的因子主要為 prostaglandin E₂ (PGE₂)，因此，若嬰兒因故於出生後導管無法關閉，經臨床評估必須使用藥品治療時，目前建議使用 cyclooxygenase inhibitor，藉由抑制 PGE₂ 生成而使導管關閉，減輕嬰兒心肺負擔；常用

藥品有 ibuprofen 及 indomethacin。若患者對此兩藥品有使用禁忌時，如出血、血小板低下、凝血功能缺損或腎功能不全等，是否可使用 propacetamol 作為替代藥？

Propacetamol HCl 為一 para-aminophenol 衍生物，是 paracetamol 的前驅藥品，在人體內會經水解形成 paracetamol，又稱為 acetaminophen。衛福部核准品項為一種注射劑型 (Acetamol[®] Injection 1 g/vial)，適應症為「在無法使用口服投藥方式時，用於疼痛或發燒之症狀治療」。以機轉來看，paracetamol 與 ibuprofen 及 indomethacin 作用類似，皆為抑制 prostaglandins 合成，故可減少 PGE₂ 形成，促進動脈導管的閉鎖。其中，prostaglandin H synthases (PGHSs) 為催化 arachidonic acid 形成 PGH₂ 重要的合成酶。PGHSs 包含兩個催化點- cyclooxygenase site 及 peroxidase site，arachidonic acid 於 cyclooxygenase site 氧化形成 PGG₂，之後再於 peroxidase site 還原形成 PGH₂ (圖一)。Paracetamol 的確切機轉還不清楚，目前認為與抑制 peroxidase site 的作用有關，此與 NSAIDs 抑制 cyclooxygenase site 不同。

Sinha R 等學者於 2013 年即觀察到 10 位併有 PDA 的早產兒，因禁忌使用 ibuprofen 或 indomethacin，故每 8 小時給予早產兒口服 paracetamol 15 mg/kg，發現這些患者的動脈導管都可在 48 小時內閉鎖。Dang D 等人



比較口服 paracetamol 及口服 ibuprofen 兩者對於動脈導管閉鎖的比率，結果發現口服 paracetamol 的效果不劣於口服 ibuprofen (81.2% vs 78.8%; 95% CI, -0.080 ~ 0.128)，且使用 paracetamol 者在高膽紅素血症及胃腸道出血等副作用，有較低的發生率。Harkin P 等人則於 2016 年使用 paracetamol 注射劑型進行研究，發現預防性注射投與 paracetamol，相較於安慰劑組，可以加速早產兒動脈導管關閉，期間並未發現重大的不良反應。2017 年，EI-Mashad AE 比較 paracetamol、ibuprofen 及 indomethacin 三種注射藥品對於動脈導管閉鎖的效果，發現三組並無顯著差異($P=0.868$)，但在副作用的分析上，paracetamol 對於腎功能、血小板數及胃腸道出血等影響較小(表一)。

Ohlsson A 針對 paracetamol 應用在早產兒 PDA 閉鎖的研究進行系統性回顧，認為 paracetamol 在治療 PDA 的效果與 ibuprofen 相當(證據品質為中等)，至於證實與 indomethacin 相當的證據品質則較低。而對於嬰兒期使用 paracetamol 是否與兒童神經發育的缺損有關，仍需要更多長期追蹤的研究證實。

前述的隨機控制試驗中，paracetamol 不論口服或注射劑型，多數使用的劑量 15 mg/kg/dose q6h 與 paracetamol 用於止痛或退

燒的建議劑量相當。國內並無 paracetamol 注射劑型，由於 1 g propacetamol HCl 水解可產生 500 mg paracetamol，因此 PDA 患者比照選用 propacetamol HCl inj 於小兒解熱鎮痛的建議劑量 30 mg/kg q6h 應屬合理。

本次處方案例乃因於使用 indomethacin 療程中發生肺部出血的情形，故改而使用 propacetamol inj。Propacetamol 用於 PDA 治療屬於「藥品仿單標示外使用(off-label use)」，療效及安全性尚待大規模的研究證實，使用時應向患者家屬說明，並應密切監測臨床反應及副作用。

參考文獻

1. Joseph B Philips III, MD. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. UpToDate. (Accessed on 23 Jun 2018)
2. Ohlsson A et al. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4:CD010061.
3. Aronoff DM. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin Pharmacol Ther. 2006;79(1): 9-19.

表一、Paracetamol 使用於開放性動脈導管之隨機控制試驗

作者 發表年份	受試者 人數	妊娠週數	劑量	使用 途徑	主要觀 察標的	結果	副作用評估
Al-Lawama M, 2018	n=22 P: 13 B: 9	Mean 28wk	P: 10 mg/kg/dose q6h x 3 day B: 10 mg/kg qd x 3 day	P: PO B: PO	PDA 完全 閉鎖	Primary closure rate: 兩組沒有統計差異 (P 69% vs B 78%, P=0.658)	沒有觀察到 BUN 或 GI 副作用有顯著上升 或增加；副作用兩者 無差異
El-Mashad AE, 2017	n=300 P: 100 B: 100 D: 100	P: 26±1.9wk B: 25±2.1wk D: 26±2.1wk	P: 15 mg/kg/q6h x 3 day B: 10 mg/kg, followed by 5 mg/kg/day x 2 day D: 0.2 mg/kg/q12h x 3 dose	P: IV B: IV D: IV	hsPDA 閉鎖	各組無顯著差異 (P=0.868)	Paracetamol 對腎功 能、血小板數、胃腸 出血的影響較小； ibuprofen、 indomethacin 造成 ↑Scr、↑BUN、↓PLT count、↓urine output 等現象較顯著；(P <0.001)
Harkin P, 2016	n=48 P: 23 plb: 25	P: 28.4 (±2.36) wk plb: 28.3 (±2.06) wk	P: 20 mg/kg within 24 hr of birth, followed by 7.5 mg/kg/q6h x 4 day Plb (0.45% NaCl)	P: IV	PDA 導 管口徑的 減少	預防性給予 paracetamol 較安慰劑 可加速早產兒動脈導 管關閉 (mean postnatal age 177hr vs 338 hr, P=0.045)	未觀察到明顯的副作 用
Dash SK, 2015	n=77 P: 38 D: 39	P: 31.6 (±5.3) wk D: 31.2 (±4.9) wk	P: 15 mg/kg/dose q6h x 7 day D: 0.2 mg/kg/dose qd x 3 day	P: PO D: IV	PDA 閉 鎖率	口服 Paracetamol 未優 於注射 indomethacin. (100% vs 94.6%, P=0.13)	兩組副作用無顯著差 異
Dang D, 2013	n=160 P: 80 B: 80	P: 31.2 (±1.8) wk B: 30.9 (±2.2) wk	P: 15 mg/kg q6h x 3 day B: 10 mg/kg followed by 5 mg/kg after 24, 48 hr	P: PO B: PO	PDA 閉 鎖率	Paracetamol 不劣於 ibuprofen (81.2% vs 78.8%; 95% CI, -0.080-0.128)	Paracetamol 發生高膽 紅素血症及胃腸道出 血的比例較低

P: paracetamol, B: ibuprofen, D: indomethacin, plb: placebo

hsPDA: 心血管功能失常之 PDA (hemodynamically significant PDA)