

# Caffeine citrate 用於原發性早產兒 呼吸暫停的治療

～ 林玟玲 藥師 ～

## 前 言

早產兒在睡眠中，尤其是在不沉睡時(即醫學上所稱的「快速動眼期」)，易停止呼吸，當呼吸停止超過 10 秒以上時，會導致心跳下降、缺氧。此種問題在愈早產的嬰兒愈容易發生，乃因早產兒腦部神經連絡網路尚不發達，呼吸中樞的機能還未成熟。呼吸暫停容易在快速動眼期的睡眠中發生，因在此時容易發生胸腹部運動不協調、上呼吸道阻塞等現象。

當早產兒發生這種情況，醫師會先為早產兒做身體檢查及一些相關的檢驗，以查看是否因血糖過低、電解質不平衡、敗血症、貧血或顱內出血而引起呼吸暫停。在治療確認這些誘因後，或是找不到誘因，但仍常發生呼吸暫停，則除了在發作時給予皮膚刺激、氧氣或甦醒球按壓之外，醫師會給予嬰兒刺激呼吸的藥品；例如：Caffeine、Aminophylline；或是鼻子裝上一種有兩根短管的裝置(鼻式正壓裝置)，以供給氧氣或空氣，並可使呼吸道維持正壓，經由呼吸反射作用以調解呼吸。

Caffeine citrate 20mg/ml/Amp solution for infusion and oral solution；商品名:Peyona 啡那輸注溶液及口服液，每安賠 1 ml 含 20 mg Caffeine citrate，相當於 10mg Caffeine，適應症為治療原發性早產兒呼吸暫停；經臨床給藥刺激早產兒呼吸中樞，治療其睡眠中的呼吸暫停症狀。Caffeine citrate 應在具有新生兒重症加護醫學經驗的醫師監督下來進行治療，且應在可提供適當設備監視與監測病人的新生兒加護病房中給予治療。

## 藥理作用

Caffeine citrate 溶解後代謝產生 Caffeine 的作用。Caffeine 在結構上與 Methylxanthines 類之 Theophylline 及 Theobromine 有關。其大部分作用是來自於 Adenosine 受體的拮抗作

用，包括 A<sub>1</sub> 與 A<sub>2A</sub> 兩種子型。Caffeine 的主要作用為中樞神經系統興奮劑，這是 Caffeine 作用於早產兒呼吸暫停的基礎，可能尚包含有以下的作用機轉：(1)刺激呼吸中樞，(2)增加每分鐘通氣量，(3)降低高碳酸血症的閾值，(4)增加對於高碳酸血症的反應，(5)增加骨骼肌張力，(6)降低橫膈膜疲乏，(7)增加代謝率，及(8)增加攝氧量。

## 臨床療效研究

曾有一項多中心、隨機分配、雙盲試驗以患有早產兒呼吸暫停的 85 名早產兒(胎齡 28 週至 < 33 週)比較 Caffeine citrate 相較於安慰劑治療，以評估其臨床療效。這些嬰兒給予靜脈輸注方式接受 Caffeine citrate 負載劑量 (loading dose) 20 mg/kg；隨後再以靜脈輸注或經由餵食管口服方式給予每日維持劑量 (maintenance dose) 5 mg/kg，最長 10-12 天。仍然無法控制嬰兒之呼吸暫停時，嬰兒在治療第 1 日後與治療第 8 日前接受第二次 20 mg/kg 負載劑量。結果接受 Caffeine citrate 治療時未發生任何呼吸暫停的日數較多(3.0 日，相較於安慰劑之 1.2 日， $p=0.005$ )；同時未發生呼吸暫停  $\geq 8$  日的病人百分比也比較高(Caffeine 22%相較於安慰劑 0%)。

近期也曾進行一項大規模安慰劑對照多中心試驗( $n = 2006$ )研究早產兒接受 Caffeine citrate 的短期與長期(18-21個月)治療結果。隨機分配至 Caffeine citrate 組的嬰兒以靜脈輸注方式接受負載劑量 20 mg/kg，隨後給予每日維持劑量 5 mg/kg。若持續發生呼吸暫停，可將每日維持劑量增加至最高劑量為 10 mg/kg。每週依據體重變化調整維持劑量，當嬰兒可耐受全腸道餵食時，便可採用口服方式給予。經 Caffeine 治療可降低肺支氣管發育不良的發生率〔勝算比(95%CI) 0.63 (0.52至0.76)〕，且可改善未發生神經發育障礙之存活率〔勝算比

(95%CI) 0.77 (0.64至0.93)]。Caffeine對於死亡與失能的作用大小與方向依據嬰兒在隨機分配時所需的呼吸支持程度而定，顯示需支持嬰兒獲得較多效益〔死亡與失能的勝算比(95%CI)如表一〕。

表一：依據進入試驗時之呼吸支持的狀態表示之死亡或失能的勝算比

子群組	勝算比(95% CI)
無支持	1.32 (0.81~2.14)
非侵入性支持	0.73 (0.52~1.03)
氣管內管	0.73 (0.57~0.94)

### 劑量如何給予

未曾接受過治療的嬰兒建議劑量療程為使用針筒輸注幫浦或其他定量輸注器材，於30分鐘期間緩慢靜脈輸注每公斤體重Caffeine citrate 20 mg的負載劑量。間隔24小時後，可於10分鐘期間緩慢靜脈輸注每公斤體重5 mg的維持劑量，每24小時一次。或是可採用口服方式(例如透過鼻胃管管灌)給予每公斤體重5 mg的維持劑量，每24小時一次。

若早產兒對於建議之負載劑量的臨床反應不足，可於24小時後給予最多10-20 mg/kg的第二劑負載劑量。由於停止Caffeine citrate治療後可能會有呼吸暫停復發的風險，應持續監測病人約一週。

### 臨床前安全性研究

依據重複劑量毒性試驗的非臨床資料，顯示Caffeine並未有對於人體的重大危害。然而，老鼠在接受高劑量後會引發痙攣。新生大鼠在接受治療劑量時會引發一些行為改變，可能是因Adenosine受體表現增加且持續發生至成鼠階段所致。Caffeine不具有致突變與致癌風險。動物試驗中觀察到的致畸胎可能性以及對於生殖能力的影響，與Caffeine在早產兒族群的適應症並不相關。

### 藥品動力學特性

Caffeine citrate易溶解於水溶液中。檸檬酸鹽部分可在輸注或攝入後快速代謝。

※ 吸收：可在輸注後數分鐘內自Caffeine

citrate產生Caffeine作用。給予早產兒Caffeine 10 mg/kg體重後，Caffeine最高濃度(Cmax)範圍為6-10 mg/L，達到最高濃度的平均時間(Tmax)範圍為30分鐘至2小時。吸收程度不會受配方灌食的影響，但可能會延長Tmax。

※ 分布：Caffeine可在給予Caffeine citrate後快速分布至腦部。早產兒腦脊髓液中的Caffeine濃度約等於血漿濃度。嬰兒的平均Caffeine分布體積(Vd)(0.8 - 0.9 L/kg)些微地高於成人(0.6 L/kg)。Caffeine可以快速地通過胎盤進入胎兒循環以及分泌至乳汁中。

※ 生物轉換：早產兒因肝臟酵素系統不成熟而使Caffeine代謝受限，大部分的活性物質會自尿液排除。肝臟細胞色素P450 1A2(CYP1A2)參與了年齡較大者的Caffeine生物轉換。報告顯示早產兒會有Caffeine與Theophylline間的相互轉換；在給予Theophylline後，Caffeine濃度約為Theophylline濃度的25%，而給予Caffeine後，則預期約有3-8%會轉換成為Theophylline。

※ 排除：嬰幼兒由於肝功能及腎功能不成熟，其Caffeine排除較成人為慢。新生兒幾乎完全以腎臟排除方式清除Caffeine。嬰兒的Caffeine平均半衰期(t1/2)與尿液中原型排出的比例與胎齡/懷孕後週數成反比。新生兒的t1/2約為3-4日。9個月大時的Caffeine代謝約與成人相同(t1/2 =5小時)。尚未進行肝功能或腎功能不全新生兒藥動學的試驗。具有顯著腎功能不全時，由於較可能造成藥品累積，需要使用較低的每日維持劑量，且應依據血中Caffeine測量資料調整劑量。早產兒患有膽汁鬱滯性肝炎時的Caffeine排除半衰期較長，且血漿濃度波動會超過正常範圍，因此需要特別留意這些病人的劑量。

### 藥品的相關交互作用

Caffeine與Theophylline會在早產兒體內互相轉換，因此，不得合併使用這些藥品。細胞色素P450 1A2(CYP1A2)是參與人體Caffeine代謝的主要酵素；Caffeine有可能與屬於CYP1A2的受質、CYP1A2抑制劑或CYP1A2誘導劑產生交互作用。早產兒因肝臟酵素系統不成熟而使Caffeine代謝受限。儘管目前有關Caffeine與其他藥品在早產兒體內形成交互作

用的資料有限，但在合併給予顯示會降低成人Caffeine排除的藥品時(例如：Cimetidine與Ketoconazole)，可能需要降低Caffeine citrate的劑量，而在合併給予會增加Caffeine排除的藥物時(例如：Phenobarbital與Phenytoin)，則可能需要增加Caffeine citrate的劑量。

由於腸道內細菌過度生長與發生壞死性小腸結腸炎相關，理論上，Caffeine citrate併用可抑制胃酸分泌之藥品時(例如：抗組織胺H<sub>2</sub>受體阻斷劑或質子幫浦抑制劑)，可能會增加壞死性小腸結腸炎的風險。Caffeine併用Doxapram可能會加強其對於心臟呼吸系統與中樞神經系統的刺激作用，若需要合併使用，必須謹慎監測心律與血壓。

---

### 結 語

---

開始Caffeine citrate治療前，應排除或適當治療呼吸暫停的其他原因；例如：中樞神經系統疾病、原發性肺部疾病、貧血、敗血症、代謝障礙、心血管異常或阻塞性呼吸暫停。對於Caffeine治療反應不佳，可能顯示有其他原因引起呼吸暫停。

新生兒母親若生產前攝取大量Caffeine，由於Caffeine易通過胎盤進入胎兒循環，因此，應在Caffeine citrate開始治療前先測量基礎期血漿Caffeine濃度。Caffeine因會分泌至乳汁中，有接受治療的新生兒其哺乳的母親不應攝取含Caffeine食物、飲料或含有Caffeine的藥品。另外，早產兒可將Theophylline代謝成Caffeine，因此，曾接受Theophylline治療的新生兒應在Caffeine citrate開始治療前測量基礎期血漿Caffeine濃度。

Caffeine是一種中樞神經系統刺激劑，曾通報發生因Caffeine過量引起癲癇不良反應的案例。因此，Caffeine citrate使用於患有癲癇疾病的新生兒時，應更加謹慎。已有研究證實Caffeine可增加心跳速率、左心室輸出與心搏量，Caffeine citrate應小心使用於已知患有心血管疾病的新生兒。已有證據顯示Caffeine會使易受影響者發生心搏過速型心律不整。

Caffeine citrate應謹慎使用於腎功能或肝功能不全的早產兒。在一項上市後的安全性試驗中，少數腎功能或肝功能不全之極早期早產兒的不良反應頻率高於未有器官功能不全的早產兒。如果可以的話，應依據Caffeine血漿濃

度監測資料來調整劑量，以避免此族群發生毒性。

壞死性小腸結腸炎是早產兒的常見病因與死因。曾有報告顯示使用Methylxanthines類藥品與發生壞死性小腸結腸炎間的可能相關性。然而，目前尚未建立使用Caffeine或其他Methylxanthines類藥物與壞死性小腸結腸炎之間的因果關係。至於所有早產兒，在接受Caffeine citrate治療的病人皆應小心監測是否發生壞死性小腸結腸炎。Caffeine citrate也應謹慎使用於患有胃食道逆流的嬰兒，因為使用Caffeine citrate治療可能會加重此情況。再者，Caffeine citrate會使代謝整體增加，而可能會在治療期間需要較高的能量與營養。Caffeine citrate會引起尿多與電解質流失，可能需要調整病人的液體與電解質不平衡。

### 參考資料

1. 啡那輪注溶液及口服液 Peyona 20mg/ml for infusion and oral 藥品仿單
2. Premature Baby Foundation of Taiwan - [https://www.pbf.org.tw/gtc\\_02\\_01](https://www.pbf.org.tw/gtc_02_01) 「早產兒住院期間面臨的問題」
3. Doran JA, Sajjad W, Schneider MD, et al: Aminophylline and Caffeine for reversal of adverse symptoms associated with regadenoson SPECT MPI. J Nucl Cardiol 2017; 24(3):1062-1070.
4. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al (Eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th. Pergamon Press, New York, NY, 1990.
5. Product Information: CAFKIT(R) IV injection, oral solution, Caffeine citrate IV injection, oral solution. Bedford Laboratories, Bedford, OH, 2008.
6. Hadeed A & Siegel S: Newborn cardiac arrhythmias associated with maternal Caffeine use during pregnancy. Clin Pediatr 1993; 32:45-47.
7. Bennett PN and the WHO Working Group Bennett PN and the WHO Working Group (Ed): Drugs and Human Lactation, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1988.
8. De Carolis MP, Romagnoli C, Muzii U, et al: Pharmacokinetic aspects of Caffeine in premature infants. Dev Pharmacol Ther 1991; 16:117-122.
9. Pearlman SA, Duran C, Wood MA, et al: Caffeine pharmacokinetics in preterm infants older than 2 weeks. Dev Pharmacol Ther 1989; 12:65-69.

# 中醫藥治療更年期症候群

～ 涂慶業 藥師 ～

## 前 言

"更年期"是女性在生理成長必經之過程，發生年齡約在45至55歲，平均持續時間約有2至5年。是婦女由正常卵巢機能逐漸衰退，及荷爾蒙分泌減少以至完全不具功能的過渡時期。由中醫觀點來看，更年期是肝腎虧損，天癸衰少所引起的陰陽失衡現象。故更年期症候群是婦女從生育期向老年期過渡時由於性激素減少所致的一系列身體及精神心理症狀。

婦女進入更年期後，卵巢功能開始衰退，下視丘和腦垂體功能退化，以及雌激素分泌減少，由於雌激素受體分佈於全身各重要組織器官，當其分泌量下降後，這些組織和器官就會發生退行性及代謝上的變化，因而出現一系列的神經、內分泌失調的症狀，臨床上可見月經紊亂、潮熱出汗、激動易怒、焦慮不安、抑鬱寡歡、記憶力減退、性交困難、心悸胸悶、絕經後骨質疏鬆症等症狀，中醫歸屬於"絕經前後諸症""百合病""鬱證""臟躁""虛勞"等疾病範疇。

## 更年期症候群病因病機

黃帝內經·素問《上古天真論》篇中："女子七七，任脈虛，太衝脈衰少，天癸竭，地道不通，故形壞而無子也"，論述婦女49歲左右是衝任經絡功能逐漸衰退的過渡時期，故更年期症候群的發生和發展與腎、肝、心三臟密切相關，病因病機可歸納以下4點：

1. 以陰陽為綱進行辨證，則陰虛型明顯多於陽虛型；腎為先天之本，主生殖、主生長發育，絕經前後之腎氣衰退、腎陰虧虛、天癸將絕，為正常現象，若腎氣衰退過早或過甚均可致病，故病因基本在腎；
2. 天癸屬腎，衝為血海，肝為藏血之臟，因此與肝腎失調有密切關係，天癸屬陰，天癸將竭，致腎陰不足，不能涵養肝木，肝腎陰虛可引起肝陽上亢或因情志不暢，肝鬱化火所致。
3. 腎陰漸衰，腎水不能上濟心陰，致心陽獨

亢及腎陰不能涵養肝木造成肝腎陰虛，故心肝火旺也是其病因之一。

4. 氣為血帥，血為氣母，氣行則血行，氣滯則血瘀，肝鬱氣滯，阻礙氣機，瘀久化熱，上擾心神，因而致病。

## 更年期症候群證型分類

對女性更年期症候群的分型與辨證論治，是中醫對女性更年期症候群規律性的分析及治療的方法，由於個體上的差異以及疾病發展的階段性，其證型也有差異，依據2016年王意對婦女更年期症候群辨證分型的論述，常見證型包括：肝腎陰虛證、腎陰虛證、腎陽虛證、心腎不交證、肝氣鬱結證、脾腎陽虛證等，可以認為是更年期症候群常見的中醫證候類型。

## 辨證論治

從中醫的分型來辨證論治，可從以下的虛、火、痰瘀、陰陽失調等方面來論述：

### 一、從虛論治

從腎陰虛、腎陽虛、腎陰陽俱虛論治可分別以六味地黃丸、右歸丸、二仙湯等治療。

#### a. 脾腎陽虛：

多見眩暈耳鳴，潮熱，午後為甚，或形寒肢冷，下肢水腫，疲乏，腰酸，納呆，腹脹便塘，夜尿頻，性欲淡漠，月經數月一行，量少色淡，舌淡紅，苔薄膩，脈沉細弱，可以苓朮菟絲子湯加女貞子、旱蓮草等治之。

#### b. 心腎不交：

常見頭暈心悸或心煩，急躁易怒，耳鳴，失眠，陣發性潮紅汗出，腰膝酸軟，記憶力減退，暈厥，精神不濟，舌質紅絳，脈細數，可以知柏地黃湯四物湯合方加減治之。

#### c. 心脾兩虛：

月經不定期，潮熱汗出，頭暈頭昏，耳鳴心悸，失眠多夢，舌淡苔薄白，脈細，可以人參養榮湯加減或歸脾湯治之。

#### d. 心虛膽怯：

面白無華，失眠多夢，坐臥不安，胸悶氣短，少氣懶言，自汗善驚，易怒，舌淡，苔薄，脈細無力，可以安神定志丸加減或甘麥大棗湯加味治之。

## 二、從火論治

### a. 陰虛火旺：

多見經行愆期，月經量少或量多，色鮮質稠，伴頭暈，形瘦，面紅，聲高語急，心煩失眠，或暴躁易怒，烘熱汗出，多夢，腰酸耳鳴，口苦咽乾，唇紅，舌絳苔薄黃，脈弦細，可以龍膽瀉肝湯加減治之。

### b. 肝鬱化熱：

常見經行愆期，伴情志異常或不穩定，煩躁易怒，或憂鬱寡歡，虛煩失眠，烘熱汗出，口乾，頭昏脹，兩脅脹痛，舌紅少苔，脈弦細數，可以丹梔逍遙散主之。

### c. 肝陽上亢：

多見眩暈，耳鳴，心煩易怒，失眠多夢，或見肢體疼痛，麻木，震顫，肌肉有蟻行感等，舌紅苔黃，脈弦，可以天麻鉤藤飲治之。

## 三、從痰瘀論治

### a. 痰熱內擾：

常見經斷前後煩躁易怒，口乾苦，飲食乏味，手足心熱，頭昏身倦，胸脅痞悶，帶下黃稠，舌苔黃膩，脈滑數，可以黃連溫膽湯治之。

### b. 痰濕內阻：

常見汗出潮熱，胸悶煩躁，四肢水腫，納差，神疲，夜寐欠佳，舌苔厚，脈滑緩，可以溫膽湯加減治療。

### c. 濕熱蘊結：

多見烘熱汗出或潮熱煩躁，心煩不眠，頭暈耳鳴，水腫或伴有肩背痛，少腹脹痛，陰道灼熱搔癢，帶下黃稠，小便短赤，大便秘結，舌紅苔黃或膩，脈弦滑而數，可以龍膽瀉肝湯加減治療。

### d. 痰瘀內阻：

見烘熱自汗，頭痛目眩，心悸失眠，胸悶肢麻，情緒不安等，可以栝蒌薤白半夏湯合血府逐瘀湯等治療。

### e. 肝鬱氣滯：

月經愆期，經量或多或少，乳房作脹，憂慮抑鬱，記憶力減退，或精神不安，急躁易怒，失眠多夢，舌紅苔黃，脈弦，可以柴胡疏肝散治療。

## 四、從陰陽失調治

陰陽失調則營衛不和，經斷前後月經行期

或數月一潮，量少色淡，烘熱汗出，骨蒸或汗出面潮紅，胃滿乾嘔，舌淡苔白，脈細弱，可以二仙湯益腎補精調和陰陽，或以桂枝加龍牡湯調營和衛。

## 其他輔助療法

中醫治療更年期症候群，臨床上除了以藥物治療為主外，同時根據心、肝、脾等的陰陽虛實，常配合針灸、推拿、按摩、導引等治療方法，來提高臨床療效，緩解症狀，及提高患者生活品質。

## 結 語

更年期是婦女人生中一個重大的轉變時期，對於改善更年期症狀、提高更年期婦女的生活品質，適當的荷爾蒙補充療法，是目前西醫治療更年期症候群的首選方法；但是，並非所有女性都適合激素治療，除了有導致血栓形成的可能，不適用於有血栓病史及心血管疾病的患者，而長期使用有導致乳腺癌、子宮內膜癌和卵巢癌等的風險。中醫治療是以調理體質為主，經過千百年重複驗證，總結出行之有效的治法，從更年前期或出現症狀就立即調理，並預防其發展，而不是等到疾病出現才開始治療，且所使用的中藥是天然複合物，副作用較少；辨證論治是中醫療法的一大特點，不同體質對疾病的反應不一樣，表現的症狀也不一樣，根據中老年女性陰陽變化規律、體質狀況和家族史等，施行個別化的治療，即中醫藥以所謂同病異治的理念，來協助中老年婦女安然度過更年期。

## 參考資料

1. 苑海民、哈虹。女性更年期綜合徵中醫研究進展。國醫論壇。2016；7(31-4)。
2. 王意。辨證分型論治婦女更年期綜合徵。天津藥學2008；4(20-2)。
3. 李瑞奇 苗豔豔 苗明三。更年期綜合徵發病特點及防治述評。中醫學報。2011；12(26-12)。
4. 黃春麗、馮光維、劉義偉。中醫藥治療更年期綜合徵研究進展。亞太傳統醫藥。2017；9(13-17)。
5. 陳玉玲，張岩，曹玉鳳。中醫藥治療更年期綜合徵新進展。河北醫學。2017；5(23-5)。
6. 劉小玉。更年期相關性疾病與中醫優勢。中醫藥導報。2017；1(23-2)。