

治療原發性早產兒呼吸暫停新藥- Peyona[®](Caffeine citrate)

林昭怡 吳奕璋

一. 前言

原發性早產兒呼吸暫停很容易發生在懷孕週數小於37週的早產兒，尤其是極低體重 (<1000 g) 的嬰兒，意指呼吸停止超過20秒或是不到20秒但伴隨心跳降低或血氧下降而發紺的情形。早產兒容易因為器官尚未發展成熟而產生許多合併症，包含腦室內出血、視網膜病變、聽力受損、慢性肺部疾病及開放性動脈導管等。早產兒因為呼吸中樞尚未成熟，呼吸系統協調功能不良，所以在缺氧或血中二氧化碳分壓

改變下中樞反應較遲鈍，或是因呼吸肌較無力而導致呼吸暫停^[1]。目前的處理方式有：加強監測生命徵象、給予觸覺刺激或改變嬰兒姿勢、利用呼吸面罩和呼吸袋或呼吸器給予氧氣、使用Methylxanthine類藥物治療。Methylxanthine類的藥物包含Caffeine及Theophylline，Peyona[®](Caffeine citrate)於106年6月在台灣核准上市，本文將介紹Peyona[®]如何治療早產兒呼吸暫停。

二. 藥理機轉與適應症

Peyona[®]的署核適應症為治療原發性早產兒呼吸暫停。Caffeine是一種中樞神經興奮劑，而Adenosine是一種減慢腦部活動的神經傳導物質，除了降低體溫及代謝，也會使身體處於休息睡眠的狀態。由於Caffeine結構跟Adenosine非常類似，因此Caffeine會去競爭抑制Adenosine受體以達到中樞興奮的效果。Caffeine會提高了延

腦呼吸中樞對二氧化碳的敏感性、刺激呼吸中樞、增加代謝率及攝氧量，也增加橫膈膜張力^[2]。此外Caffeine也會抑制磷酸二酯酶 (PDE)，來提高體內cAMP的濃度，可使平滑肌放鬆，進一步使支氣管擴張，使呼吸道暢通^[3]。Caffeine透過以上這些藥理作用來預防呼吸暫停。

三. 藥物動力學

Caffeine citrate易溶於水中，檸檬酸可在靜脈輸注或口服後快速代謝。輸注數分鐘後可產生Caffeine作用，最高濃度平均時間(Tmax)為30分鐘至2小時。吸收程度不會受到食物的影響，但可能會使Tmax延長。Caffeine可在腦部快速分布，新生兒平均分布體積約為0.8-0.9 L/kg，9個月大

的嬰兒就與成人相當，約為0.6 L/kg。Caffeine會經由CYP1A2代謝，但早產兒肝臟酵素系統尚未成熟，代謝能力有限，新生兒半衰期為72至96小時，9個月大的嬰兒與成人相當約5小時。藥物幾乎由尿液排除^[3]。

四. 用法用量

Peyona®可由靜脈輸注或口服方式給予，不可採用肌肉注射、皮下注射、鞘內或腹腔的方式。應使用輸液幫浦給藥。由靜脈輸注30分鐘給予一次20 mg/kg的起始劑量，24小時之後再開始給予維持劑量5 mg/kg，可由口服（例如：鼻胃管）或靜脈輸注10分鐘。若早產兒對於藥物的反應不佳，可於24小時後給予第二劑10-20 mg/kg的起始劑量，以及由靜脈輸注或口服給予較高劑量的維持劑量10 mg/kg。若兩者方法仍反應不佳，應重新評估早產兒呼吸暫停的診斷^[4]。

目前尚未有新生兒肝、腎功能不全的研究，無使用建議劑量。但顯著腎功能不

全的嬰兒較容易造成藥物累積，需使用較低的維持劑量或依據血中Caffeine濃度去調整。罹患膽汁鬱積性肝炎的早產兒對於本藥的排除半衰期較長，因此治療時需特別注意^[3]。

在配製方面，Peyona®為單次使用，因不含有防腐劑，開封後應立即使用，如未用完應丟棄，不可留到下次使用。Peyona®可不稀釋或稀釋於D5W或0.9% NaCl或10%葡萄糖酸鈣，稀釋溶液於25°C或2至8°C可存放24小時^[4]。Peyona®不可和其他藥品混合使用或同時以相同的靜脈輸注管給予。

五. 副作用與禁忌症

副作用的發生率與Peyona®的血中濃度相關。常見副作用為餵養耐受性不佳、易躁動。嚴重副作用為血糖過高或低血糖、中樞神經過度興奮，較罕見的為酸中毒

、傷口癒合不良、消化道出血、壞死性小腸結腸炎、腎衰竭等。對Caffeine citrate過敏者列為禁忌症^[2]。

六. 警語及注意事項

早產兒呼吸暫停治療濃度為8-20 mcg/ml，毒性濃度為>50 mcg/ml^[3]，若新生兒對於Caffeine的臨床反應不佳或產生毒性症狀（例如：心搏過速、呼吸急促、顫抖、不明原因的癲癇或嘔吐等），需定期監測Caffeine血中濃度。除了監測Caffeine血中濃度還需要進一步調整劑量者為：

1. 極低體重早產兒（胎齡<28週及／

或體重<1000 g），特別是接受全靜脈營養者。

2. 肝功能與腎功能不全之嬰兒。
3. 患有癲癇疾病的嬰兒。
4. 已知患有臨床上顯著心臟疾病的嬰兒
5. 嬰兒合併接受已知會干擾Caffeine代謝之藥物。
6. 嬰兒的母親在提供母乳哺育期間攝取Caffeine^[4]。

由於Caffeine在新生兒體內會與Theophylline互相轉換，約有25%的Theophylline會轉換成Caffeine，而約有3-8%的Caffeine會轉換成Theophylline，因此兩者不可合併使用^[3]。若新生兒的母親在生產前曾攝取大量Caffeine或是新生兒曾接受過Theophylline治療，則建議先監測Caffeine的基礎濃度，再開始使用。若發生Caffeine過量情形，給予症狀支持療法，監測血鉀和血糖濃度並調整低血鉀及高血糖症狀。可藉由交換性輸血來降低Caffeine血中濃度，或是採用靜脈輸注抗痙攣藥物（如：Diazepam、Phenobarbital）的方式治療痙攣^[4]。

新生兒在使用Caffeine之前應該先排除其他可能造成呼吸暫停的因素，包括敗血症、貧血、心血管異常、中樞神經疾病、阻塞性呼吸暫停、原發性肺疾病及代謝障礙等。使用Caffeine治療會使心跳加速、增加左心室輸出量與心搏量，若新生兒患有心血管疾病，可能會引起心搏過速或心律不整。曾有Caffeine過量引起癲癇的案例，及Caffeine可能與壞死性小腸結腸炎有關，或加重胃食道逆流情形，接受Caffeine治療的病人應小心監測這些副作用。Caffeine也會影響血糖的代謝，可能會引起高血糖或低血糖，治療期間需要密切新生兒的營養狀況^[2]。

七. 特殊族群

美國FDA懷孕分級為C級，澳洲懷孕分級為A級，在動物實驗中高劑量的Caffeine citrate觀察到有胚胎毒性與致畸胎性。本藥會通過胎盤，在母親第二及第三孕期Caffeine citrate的半衰期會延長，母親及胎兒的藥物暴露量也會受到母親吸菸及飲酒的影響。本藥會分泌至乳汁，藥物

濃度取決於母親對於Caffeine的攝取量及代謝能力，哺餵母乳的嬰兒可能會表現出躁動不安，使用Peyona[®]治療的母親不可攝取含有Caffeine的食物或藥品。若母親於產前曾攝取大量Caffeine，新生兒應先測量Caffeine血中濃度再開始使用Peyona[®]^[3]。

八. 藥物交互作用

Caffeine會經由CYP1A2代謝，可能會受到CYP1A2受質、CYP1A2抑制劑、CYP1A2誘導劑的影響，例如強效的CYP1A2抑制劑(Fluvoxamine)可能會降低Caffeine的代謝；Tizanidine為CYP1A2受質，併用Caffeine可能會降低Tizanidine的血中濃度，如需合併使用則依照病人的反應慢慢增加劑量並且監測Tizanidine的不良

反應，例如：低血壓、心搏過緩、嗜睡等；和Caffeine結構類似的Adenosine，因為Caffeine會和Adenosine競爭抑制受體，兩者併用時可能會降低Adenosine的藥效；併用Linezolid可能會增強擬交感神經藥物的高血壓作用，因此建議降低擬交感神經藥物的起始劑量，並且密切監測血壓；併用Vemurafenib可能會增加Caffeine

的血中濃度，如有合併使用以上藥品建議修改治療方案。併用Peginterferon alfa-2b

可能會使Caffeine血中濃度上升，建議監測Caffeine所產生的毒性^[3]。

九. Caffeine與Theophylline

Caffeine 與 Theophylline 都屬於Methylxanthine類藥物，Caffeine半衰期長達三到四天，每日只需給藥一次，Theophylline的半衰期較短，每日需給予2至3次，給藥頻率較高。Caffeine血中濃度大於50 mcg/mL才達到毒性程度，安全性

較高，治療區間較寬，而Theophylline治療區間狹窄，需要定期測量血中濃度。兩者藥物治療早產兒呼吸暫停的效果是相當的，但以胃食道逆流或是心搏過速等副作用來說，Caffeine發生的頻率較低^[5]。兩者藥物差異詳見表一。

	Caffeine	Theophylline
半衰期	長(72-96hrs)	短(17-43 hrs)
給藥頻率	一天一次	一天2至3次
早產兒呼吸暫停治療濃度	8-20 mcg/mL Toxic: >50 mcg/mL	6-12 mcg/mL Toxic : >20 mcg/mL
安全性	高	低

表一、Caffeine與Theophylline比較

十. 結論

有研究指出具有呼吸暫停風險的早產兒預防性給予Caffeine，可以減少插管以及呼吸器的使用頻率，因此早期給予Caffeine被認為是有益處的^{[6][7]}。Caffeine相較於Theophylline副作用低、安全性高而

更有優勢，是現今治療原發性早產兒呼吸暫停的首選藥物。雖然Peyona[®]目前尚未有健保給付，除了物理性支持療法，現在在藥物治療方面也多了一個選擇。

十一. 參考文獻

1. 早產兒基金會<http://www.pbf.org.tw/html/home.asp>
2. Micromedex
3. Lexicomp
4. Peyona®中文仿單
5. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics* 2016; 137.
6. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169:33.
7. Abu Jawdeh EG, O'Riordan M, Limrungsikul A, et al. Methylxanthine use for apnea of prematurity among an international cohort of neonatologists. *J Neonatal Perinatal Med* 2013; 6:251.