

# 預防早產與安胎藥物介紹

文 / 吳奕璋 藥師

審閱 / 柯榮川 組長

## 前言

一般而言我們所說的早產可分為兩種，一種是指在懷孕 37 週之前就把胎兒生出來，這種小孩就稱為 preterm birth (PTB)，另外一種所謂的早產為孕婦在懷孕 20~36 週時有早產的症狀（例如：經常有子宮收縮的情況發生，每 5 至 8 分鐘出現規律的子宮收縮而且每次持續 30 秒以上、子宮頸持續擴張 > 2 公分等），即應防範早產的發生，這種情況就稱之為 preterm labor (PTL) — 早產跡象。

在流病學方面，早產的發生率介於 5~10% 之間，而在台灣，早產的發生率大約是 7.65%。半數以上的早產，都沒有確切的造成因素，大約只有 25% 可以找到較肯定的原因，其中較常見的有：絨毛羊膜炎、感染、胎盤不正常、子宮的結構不正常、胎兒先天異常、子宮擴張、羊膜過早破裂、子宮頸無力等等的情況。懷有多胞胎或曾經有過早產病史的婦女也是早產的高危險群。生活方式上的因素也會造成早產，包括：長期有抽菸、飲酒、藥物濫用、壓力過大、長時間站立工作等。此外，孕婦的生理狀況可能也會增加早產的風險，包括：陰道感染、高血壓、糖尿病、肥胖症及陰道出血等症狀都會增加早產的發生。除了針對基本原因治療外（例如母親在懷孕時有感染，可以抗生素治療），安胎的目的主要在延長胎兒在母體內發育的時間。

## 併發症

然而早產到底會有什麼嚴重的後果呢？早產引起最嚴重的併發症有兩種：(1) 呼吸窘迫症：在懷孕 34 週前出生的胎兒最常見，這是因為肺泡表面張力素缺乏而造成的。(2) 腦出血：常出現在懷孕 34 週前出生的胎兒，腦出血會造成新生兒腦壓過高及腦部損害。

## 診斷

早產的診斷包括：子宮持續收縮（每 20 分鐘 4 次或每 60 分鐘 8 次），或是子宮頸變薄的情況大於 80%，或者子宮頸的擴張超過 2 公分的情況時，都會被診斷為 preterm labor。

## 預防與治療

預防早產可以分為傳統治療以及藥物治療，在傳統的治療方面包括 Bedrest、Hydration、Sedation，臥床休息必須視孕婦的狀況而定，有些人只要數日或數週，有些人則需要臥床休息至生產為止。簡單來說，預防早產有以下幾點：

- (1) 產前諮詢與健康檢查。
- (2) 懷孕後規則的產檢。
- (3) 有良好的生活習慣，營養均衡，適當的運動，減低內心的壓力與煩惱，保持著愉快的心情。
- (4) 了解早產有哪些症狀，如破水、出血等，即應立即就醫。

在藥物治療方面，常見及廣泛使用的藥物有以下幾類，治療時通常選用其中一種開始：

- (1) Corticosteroids：在胎兒出生前給予母親 corticosteroids 可以降低早產的發生，此外 corticosteroids 的使用也可以刺激胎兒肺臟的發育，增加界面活性物質分泌，降低早產兒發生新生兒呼吸窘迫症候群 (RDS, respiratory distress syndrome) 的機會及腦室內出血與小腸結腸炎壞死的發生及降低死亡率，這類藥物最常使用的包括 betamethasone 和 dexamethasone。對懷孕 32 週以下婦女注射 betamethasone 12 mg / day，共兩個劑量，或 betamethasone 5 mg Q12h，打四個劑量，同時延後生產至少 48 到 72 小時以上。
- (2)  $\beta$ -agonists (Ritodrine、Terbutaline)：可以活化 adenylyl cyclase，使 ATP 轉化成 cAMP，進而產生子宮平滑肌放鬆的作用。開始時，將 ritodrine 稀釋成 0.3 mg / ml 的注射液，以 0.1 mg / min 的速率經靜脈滴注，若病患能夠耐受此劑量，則給藥速率可每 10 分鐘增加 0.05 mg / min，直到收縮停止，最大給藥速率可到 0.35 mg / ml，之後保持此靜脈輸注速率 12 小時，情況若穩定，可改以口服 ritodrine 代替。口服的第一個劑量在靜脈輸注終止前 30 分鐘左右開始投予。最初 24 小時口服維持劑量是 120 mg，即每 2 小時給予 10 mg。此後每天常用劑量維持在 80-120 mg 之間，平均分次給藥，每日極量為 120 mg。只要醫師認為有必要延長妊娠時，可以繼續口服治療。在一個包括 11 個 randomized controlled trials 的 meta-analysis 中顯示  $\beta$ -agonists 與安慰劑相比可延遲分娩和降低早產發生的機率，但是在降低新生兒死亡率和新生兒呼吸窘迫症方面並沒有顯著的差異。在副作用方面，使用這類藥物時應注意體內葡萄糖和鉀離子的濃度，因為  $\beta$ -agonists 的使用容易發生高血糖與低血鉀，宜監測葡萄糖

及電解質濃度，糖尿病患者或服用排鉀利尿劑患者治療時應對生化上的變化特別加以注意。

- (3) Calcium channel blockers (Nifedipine)：可以直接抑制鈣離子進入細胞內及抑制鈣離子從肌漿網內釋出，因而抑制子宮平滑肌收縮的作用。在一個包括 12 個 randomized controlled trial 的 meta-analysis 顯示，在延長懷孕週數方面，CCBs 比其他安胎藥有效，此外 CCBs 可以降低新生兒呼吸窘迫症、小腸結腸炎、腦室內出血、新生兒黃疸的發生。在副作用方面，母親可能會發生暫時性心律不整、臉部潮紅及頭痛等不良反應。若與  $\beta$ -agonists 相比，nifedipine 的副作用比  $\beta$ -agonists 少，而且也比較不嚴重。
- (4) Magnesium Sulfate ( $MgSO_4$ )：可與細胞膜上的 voltage-gated calcium channels 競爭鈣離子，降低細胞內的鈣離子，因而降低子宮平滑肌的收縮。使用時可先經靜脈給予 6 g  $MgSO_4$  (20 分鐘緩慢注射)，接著以每小時 2 g 的速率輸注，直到收縮頻率低於每 10 分鐘一次，輸注速率可降至每小時 1 g，可持續使用 24 至 72 小時或更久。在一個包括 23 個 trial 的 Cochrane review 結果中顯示，在延長懷孕週數方面  $MgSO_4$  並不會比安慰劑有效。大部分的學者不建議使用  $MgSO_4$  當作安胎藥，因為當使用劑量超過 10 mEq / L 時會有嚴重的副作用，例如呼吸和心臟的抑制。因此對於有重症肌無力、心臟傳導有缺陷及腎功能不全的孕婦為此藥之使用禁忌症。
- (5) Cyclooxygenase inhibitors (Indomethacin)：這類藥物可抑制 arachidonic acid 轉化成 prostaglandins。indomethacin 和 placebo 相比可以延遲分娩，但因為只有兩個小型的 placebo-controlled trials 所以在使用方面會受到限制 (因數據不足)。此外，這類藥物會使胎兒的動脈導管太早閉合、母親羊水過少和其他嚴重的併發症，因此連續使用超過 48 小時，就需要用超音波來監測。
- (6) Oxytocin antagonists (Atosiban)：這類的藥物可以抑制 oxytocin 的作用，降低  $PIP_2$  轉化成  $IP_3$  + DAG 的量，進而降低細胞內鈣離子的濃度，產生抑制子宮平滑肌收縮的作用。在一個大型 randomized trial 顯示，在延遲分娩方面 atosiban 和  $\beta$ -agonists 具有相似的效果，但 atosiban 有較少的副作用。目前這類藥物不建議用在懷孕週數小於 28 週的孕婦，因為可能會增加新生兒的死亡率。
- (7) Nitric oxide donors (NO)：可以活化 guanylyl cyclase，使 GTP 轉化成 cGMP，造成子宮平滑肌放鬆。在一個 randomized study (n=235) 中顯示 NO donor 和  $\beta$ -agonists 在延遲分娩的效用是相似的。NO donor 使用的副作用包括：造成母親低血壓、暈眩、潮紅及心悸，NO donor 使用禁忌症有 preload-dependent cardiac lesions 和低血壓。
- (8) 抗生素：在延長懷孕方面，抗生素並不是一個很有效的輔助安胎藥，抗生素主要是用來降低母親感染的情況發生，如果母親在懷孕時有感染 Group B streptococcus (GBS) 時，可能會在生產時傳染給胎兒，因此要使用抗生素來預防早期胎兒 GBS 的感染。在藥物的使用方面包括：Penicillin、Ampicillin、Cefazolin、Clindamycin、Erythromycin 及 Vancomycin，而在使用抗生素時應根據病人的情況和抗藥性來做選擇。

## 結論

早產是懷孕期間最令人擔心害怕的事情，其嚴重性要看懷孕的週數而定，一般早產就是比預產期提早 3 個星期以上就出生的寶寶，通常在接近預產期生下的寶寶，器官成熟、功能較好，而早產則較易有健康方面的顧慮，像是吸吮、消化的功能較不好，或是伴隨呼吸方面的問題。每一百個出生嬰兒當中，有七到十一位是早產兒，早產兒中如 30 週以後分娩，或體重達一千五百公克以上，在有良好新生兒照顧之醫院中分娩會有不錯的新生兒預後及存活率。然而在 30 週以前分娩，尤其出生體重在 1500 公克以下的新生兒，這一群嬰兒，雖只佔活產胎兒的百分之一，但它卻面臨著佔有百分之七十五新生兒致病與死亡的命運。為了防止這些不幸發生，仔細的產前照顧及諮詢，儘力篩檢出高危險妊娠之病例，可預防及治療母親的併發症。「預防重於治療」，但要預防早產就要對早產的原因加以研究，提早認知本身可能具有的危險因子，並加以避免或積極治療，這些都是現今努力的方向，其最終目的便是希望每位懷孕的母親都能帶著健康的寶寶回家，願大家共同關心早產及早產兒。

## 參考文獻

1. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD004352.
2. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD002255.

3. Locatelli A, Vergani P, Bellini P, et al. Can a cyclo-oxygenase type-2 selective tocolytic agent avoid the fetal side effects of indomethacin? *BJOG* 2001; 108:325.
4. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:736..
5. Lees CC, Lojacono A, Thompson C, et al. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *GTN Preterm Labour Investigation Group. Obstet Gynecol* 1999; 94:403.