

臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：許惠恒 總編輯：吳明芬
編輯：陳秀美、顏志和、宋明撰、陳秀菊
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部
網址：<http://www.vghtc.gov.tw/>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

第二期



哺乳與用藥

宋明撰 藥師

臺灣及國際多個醫學會及專業組織都建議六個月以下的寶寶純母乳哺育，對寶寶來說，母乳含有 A 型免疫球蛋白、生長因子、補體及運鐵蛋白等成份，營養完整均衡，可以增強嬰兒免疫力；對媽媽來說，有利於子宮收縮與恢復，減少罹患卵巢癌及停經前乳癌的風險。哺乳期間媽媽可能因本身疾病需要使用藥物，由於大部分藥物在哺乳期間可以使用，因此不需暫停哺乳，下面就哺乳與藥物的相關問題作些介紹。

首先我們先來討論乳汁分泌量的問題。泌乳素 (Prolactin) 是刺激泌乳最主要的激素，從懷孕第五周開始會逐漸增加至 10-20 倍，但由於有黃體素、雌激素和胎盤素等的激素存在，抑制乳汁分泌，使得乳汁會在胎盤分娩出後開始分泌。泌

乳素的分泌在體內受到多巴胺的負回饋抑制，當多巴胺濃度降低時，泌乳素分泌會增加，透過這個機轉，對於乳汁量不足的媽媽，可以考慮使用 Domperidone 這個藥物，這是一個多巴胺拮抗劑，能使泌乳素分泌量增加¹；對於乳汁分泌量過多或是因故無法哺乳的媽媽，則可以使用 Cabergoline 這個多巴胺促進劑來達到抑制泌乳素的效果。

再來我們來討論藥物是否會影響寶寶的問題。藥物會影響到寶寶是主要由於分泌到乳汁的藥物被寶寶吸收所造成，而藥物進入乳汁最主要是透過被動擴散，相關因素包括藥物分子大小、藥物脂溶性、解離度及蛋白結合率。小於 200 道爾頓的藥物容易通過乳汁，高脂溶性、低蛋白結合率的藥物較易進入乳汁。相較於血

漿 pH 值 7.35-7.45，乳汁 pH 值約 7.2 偏酸，弱鹼的藥物 (pKa) 進入乳汁後離子化就不易再回到血漿中²。因此，藥物特性是我們評估藥物是否容易進入乳汁影響寶寶的方式之一。另一個方式則是根據乳汁中藥物濃度和寶寶攝入的乳剂量來計算 Relative Infant Dose (RID)，一般而言 RID 大於 10% 就可能不安全，大於 25% 應避免使用，但這個方式需要先取得媽媽乳汁中藥物濃度來計算，實際操作上不是很便利。

接著我們來了解一下甚麼狀況是不適合哺餵母乳的，根據美國小兒科醫學會及美國疾病管制局的資料，患有典型半乳糖血症的寶寶、媽媽感染人類免疫缺乏病毒、第一型或第二型人類嗜 T 淋巴球病毒、懷疑或確診依波拉病毒感染及使用毒品的情況下，不建議哺餵母乳。另外，若有使用化學治療藥物、I-125 類體內檢查和 I-131 類相關檢查，也不建議再哺餵母乳。啤酒有大麥和啤酒花的多醣能增加哺乳期間的血清催乳素水平，達到催乳作用，但是酒精會讓媽媽的判斷力和照顧孩子的能力變差，而且乳汁中的酒精含量與媽媽血漿中的酒精含量相當，因此，飲酒 (一個當量酒精，約 15 克酒精) 後兩個小時內不應哺餵寶寶。

以下依藥物用途介紹哺乳時的用藥注意事項。

止痛藥

常見的乙醯胺酚 (就是大家熟知的普拿疼) 以及非固醇類消炎止痛藥大都可以使用的，Ibuprofen 會是較佳選擇，也會使用這個藥物來讓小朋友退燒。對

於神經痛的部分，使用 Gabapentin 相對於 Pregabalin 較適合。成癮性麻醉藥 Codeine、Tramadol、Pethidine、Oxycodone 則不建議使用³。

免疫調節藥物

Methotrexate、Leflunomide、Mycophenolate、Cyclophosphamide、Thalidomide 是不建議使用於哺乳的。當使用類固醇 Prednisolone 超過 20 毫克時，應延遲四小時再哺乳⁴。

抗憂鬱藥

有些媽媽可能有產後憂鬱的狀況，Sertraline、Paroxetine、Nortriptyline 是較適合使用的藥物，若有憂鬱病史，可優先從用藥經驗選擇適合的藥物；Fluoxetine、Citalopram 的 RID 大於 10%，應多注意嬰兒不良反應，包括睡眠不安、腹痛、煩躁不安、拒食、嗜睡等⁵。

抗生素

有 G6PD 缺乏症的嬰幼兒應避免使用磺胺類抗生素，可能發生溶血性貧血的風險。Metronidazole 口服吸收快且佳，在細菌研究證實有遺傳毒性、致突變性及在動物研究證實的致癌性，因此哺乳時使用也較有顧慮。諾酮類抗生素及灰黴素也都屬於易進入乳汁的抗生素，應多注意。

抗組織胺

Loratadine 和 Cetirizine 進入乳剂量低，較適合使用。Cyproheptadine 會降低血中泌乳素，因此不建議使用。

最後，分享幾個資料網站或工具書讓我們可以查詢藥物是否可以使用在哺乳期的媽媽：

1. 「Drugs and Lactation Database (LactMed[®])」，這個資料庫包含哺乳媽媽可能接觸到的藥物或化學物的相關資訊，像是在乳汁或嬰兒身體藥物的濃度、對嬰兒的影響、對泌乳的影響、是否有其他替代藥物等。
2. 「UK Drugs in Lactation Advisory Service (UKDILAS)」是英國提供哺乳期間相關藥物使用資訊的中心。
3. 「Drugs in Pregnancy and Lactation」是一本收錄常見藥物在懷孕和哺乳期間的建議、對媽媽、胚胎、胎兒或寶寶可能的風險影響。當遇到相關問題時，可以參考資料庫的訊息進行評估建議。
哺乳期間有用藥問題時，參考目前所知道的資料，和媽媽共同討論、決策，減輕哺乳媽媽的焦慮，讓媽媽、寶寶都健康。

參考資料：

1. Brodribb, W. (2018). ABM Clinical Protocol #9: Use of Galactogogues in Initiating or Augmenting Maternal Milk Production, Second Revision 2018. *Breastfeed Med*, 13(5), 307-314.
2. Anderson, P. O., & Sauberman, J. B. (2016). Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther*, 100(1), 42-52.
3. Reece-Stremtan, S., Campos, M., & Kokajko, L. (2017). ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. *Breastfeed Med*, 12(9), 500-506.
4. Sammaritano, L. R., Bermas, B. L., Chakravarty, E. E., Chambers, C., Clowse, M. E. B., Lockshin, M. D., . . . D'Anci, K. E. (2020). 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care & Research*, 72(4), 461-488. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.24130>.
5. Sriraman, N. K., Melvin, K., & Meltzer-Brody, S. (2015). ABM Clinical Protocol #18: Use of Antidepressants in Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med*, 10(6), 290-299.



用藥安全資訊

陳秀菊 藥師

壹、孕婦服用 Genvoya® (elvitegravir / cobicistat / tenofovir / emtricitabine) 可能增加 HIV 母子垂直感染風險

2019/7/16 TFDA 援引瑞士醫藥管理局於 2019/6/6 發布有關含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品用於第二、第三孕期間，可能因 elvitegravir 暴露量較低而增加治療失敗及人類免疫缺乏病毒 (HIV) 母子垂直感染之風險之安全性資訊。

依據 IMPAACT P1026s 臨床研究結果指出，懷孕婦女於第二、第三孕期使用含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品，相較於配對之產後數據，會有 elvitegravir 和 cobicistat 暴露量較低之情形。藥物動力學數據顯示，使用 elvitegravir 經 24 小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低 81%，在第三孕期則低 89%；而 cobicistat 經 24 小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低 60%，在第三孕期則低 76%。

雖然尚未接獲懷孕婦女於第二、第三孕期使用含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品後發生 HIV-1 母子垂直感染的案例；然 elvitegravir 暴露量減少可能導致治療失敗以及增加 HIV 母子垂直感染的風險。

食藥署提醒醫療人員應注意：

1. 處方該成分藥品予具有生育能力的婦女時，應告知服藥期間應採取有效避孕措施。
2. 含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品不應用於懷孕婦女，若病人於治療期間發現懷孕，應採取其他替代療法。
3. 應告知病人懷孕期間使用該成分藥品可能之風險，並提醒病人若發現懷孕應立即回診。

參考資料：

衛生福利部食品藥物管理署。Elvitegravir 及 Cobicistat 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/07/16

貳、孕婦禁用 Fingolimod

2019/8/21 衛福部食藥署引用 2019/7/26 歐盟 EMA 發布的安全資訊，治療多發性硬化症之藥品 Gilenya® (fingolimod) 會對胎兒造成傷害且可能會導致先天性缺陷。因此建議懷孕婦女與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女不得使用。

fingolimod 上市後報告指出，於懷孕期間使用的母親所產下的嬰兒發生重大先天性畸形的風險是在一般族群中觀察到的兩倍（根據歐洲以流行病學監測先天性異常的登錄資料 European Surveillance of

Congenital Anomalies, EUROCAT) 指出一般族群的比例為 2-3%)。在母體時曾暴露於 fingolimod 的嬰兒最常被通報的嚴重畸胎為先天性心臟疾病 (例如: 心房及心室中膈缺損、法洛氏四重症)、腎臟及肌肉骨骼異常。歐盟 EMA 建議懷孕婦女與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女不得使用 fingolimod。若於使用 fingolimod 時懷孕, 必須停藥, 且密切監測其妊娠狀況。

為了降低此風險, 育齡婦女於開始接受 fingolimod 治療前必須進行妊娠試驗, 以確保沒有懷孕, 且於治療期間及停藥後 2 個月內必須採取有效的避孕措施。

參考資料:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy>
2. 衛生福利部食品藥物管理署。Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/08/21

參、服用 CDK 4/6 抑制劑需留意肺部不適

2019/9/13 美國 FDA 發布安全資訊, 用於乳癌治療之 CDK 4/6 抑制劑類藥品 (包含 palbociclib、ribociclib 及 abemaciclib) 可能具有發生罕見但嚴重的肺部發炎風險。

Palbociclib、ribociclib 及 abemaciclib 為細胞週期蛋白依賴激酶 4 和 6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK

4/6) 的抑制劑, 此類藥品作用於 CDK 4 和 CDK 6, 進而抑制視網膜母細胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 的磷酸化, 阻斷細胞週期從 G1 期進入 S 期, 進而減少腫瘤細胞的增生, 並造成細胞的衰老和凋亡, 達到抑制腫瘤生長和縮小腫瘤體積之效。臨床上與荷爾蒙治療併用以治療荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性之局部晚期或轉移性乳癌, 能有效延長腫瘤生長抑制及病患存活時間 (progression-free survival)。

美國 FDA 回顧臨床試驗和上市後安全性資料庫, 發現疑似因使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品後發生間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 和非感染性肺炎 (pneumonitis), 有 1-3% 的病人發生間質性肺病或非感染性肺炎, 其中小於 1% 病人最終導致死亡, 分析個案發現有些病人不具有肺部疾病的風險因子, 但也有些病人具有至少 1 個風險因子, 因此不良反應之相關成因或危險因子仍不明確。

食藥署提醒, 應定期監測病人是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關的肺部癥候或症狀, 包含缺氧、咳嗽、呼吸困難, 或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致。若病人出現新發生或惡化的呼吸系統症狀, 包括呼吸困難或呼吸不適、於休息狀態或低活動量時呼吸短促等, 或懷疑發生非感染性肺炎, 應立即盡速就醫並中斷治療; 若患有嚴重間質性肺病或非感染性肺炎的病人則應永久停用。但 FDA

也提醒病人，若無醫師指示，切勿擅自停藥，以免病情惡化。本院現有藥品品項有 Palbociclib=Ibrance[®] cap 125mg、Palbociclib=Ibrance[®] cap 110mg、Ribociclib=Kisqali[®] tab 200mg、Abemaciclib=Verzenio[®] tab 150mg。

參考資料：

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer>
2. 衛生福利部食品藥物管理署。CDK 4/6 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表。2019/10/15

肆、 Ivabradine 僅適用穩定性心衰竭患者

2019/12/05 食藥署再次提醒 ivabradine 僅能用於慢性穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。係全國藥物不良反應通報系統接獲疑似使用 ivabradine 於急性失償性心衰竭病人後發生心律異常之嚴重不良反應案例。

Ivabradine 僅能用於治療紐約心臟協會 (NYHA) 分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性穩定性心衰竭病人，可與標準療法併用（應含最大可耐受劑量之 β -阻斷劑），或用於對 β -阻斷劑為禁忌症者。

使用 ivabradine 之禁忌族群為不穩定或急性心衰竭、治療前靜態心跳低於 70 下 / 分鐘、嚴重低血壓 (< 90/50 mmHg)、病竇症候群 (sick sinus syndrome)、竇房阻斷 (sinoatrial

block)、第 3 度房室傳導阻斷 (3rd degree AV block)、使用心律調節器者、心因性休克、急性心肌梗塞、不穩定性的狹心症患者。若誤用可能導致病人需要急救甚至死亡，在使用 ivabradine 治療前應確認病人是否適用 ivabradine 治療。

Ivabradine 引起的心跳減緩可能加重 QT 區間延長的程度，造成嚴重的心律不整，尤其是多型性心室心律不整 (torsades de pointes)，因此有 QT 區間延長病史，或正在使用可能導致 QT 區間延長藥物之病人，應避免使用此藥。

參考資料：

衛生福利部食品藥物管理署。Ivabradine 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/12/05