

# 三總藥訊

## (TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院臨床藥學部 藥物諮詢室 主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 92 年1月

陳賢應藥師

### 授乳婦女服用藥物對嬰兒哺乳安全性之介紹

#### 前言：

母乳是嬰兒最佳的天然食物，其好處絕非一般奶粉所能取代，然而當母親正服用某些藥物，尤其是長期服藥之慢性病患，是否會對嬰兒造成副作用，是病人最為關切的事情。雖然相關的文獻報導並不多，但經美國小兒科協會(The American Academy of Pediatrics, AAP)列為絕對禁忌的藥物並不多，因此母親不應因服用某些藥物就否定了哺乳，應先請教專業人員服用該藥品的安全性再做決定，而藥師或醫護人員亦應主動提供相關用藥資訊給予病人；本文將對此一問題作一歸納性的介紹。

#### 壹、哺乳對嬰兒的好處：

1. 是嬰兒最理想的食物：母乳含有嬰兒出生後六個月所需的一切營養，並能繼續為嬰兒在六個月後提供營養和滿足其心理需要。
2. 容易消化和吸收：母乳含有特殊酵素，另母乳中的營養成份更易被消化和吸收，有助嬰兒健康地成長。
3. 保護嬰兒免受感染和預防慢性疾病：母乳可增強嬰兒的免疫力，減少罹病率及死亡率，可降低嬰兒猝死症、罹患中耳炎、腦膜炎、肺炎、腹瀉、糖尿病、尿道感染、壞死性腸炎Crohn's disease、lymphoma 等的機率。
4. 嬰兒預防敏感：母乳有助嬰兒預防敏感症（過敏反應），例如：濕疹、呼吸道喘鳴、哮喘等，還可避免對牛奶蛋白產生不適應和過敏反應。
5. 增加疫苗的功效：以母乳餵哺的嬰兒對疫苗較易產生抗體。
6. 增進大腦和視網膜的發育：研究顯示，母乳含有較高水平的Omega-3 脂肪酸，更能促進幼兒的大腦及視網膜發育。
7. 提高智力
8. 預防兒童肥胖症
9. 最安全及衛生的食物
10. 滿足嬰兒的安全感

#### 貳、哺乳對母親的好處：

1. 促進產後體重回復正常
2. 增進親子感情的聯繫

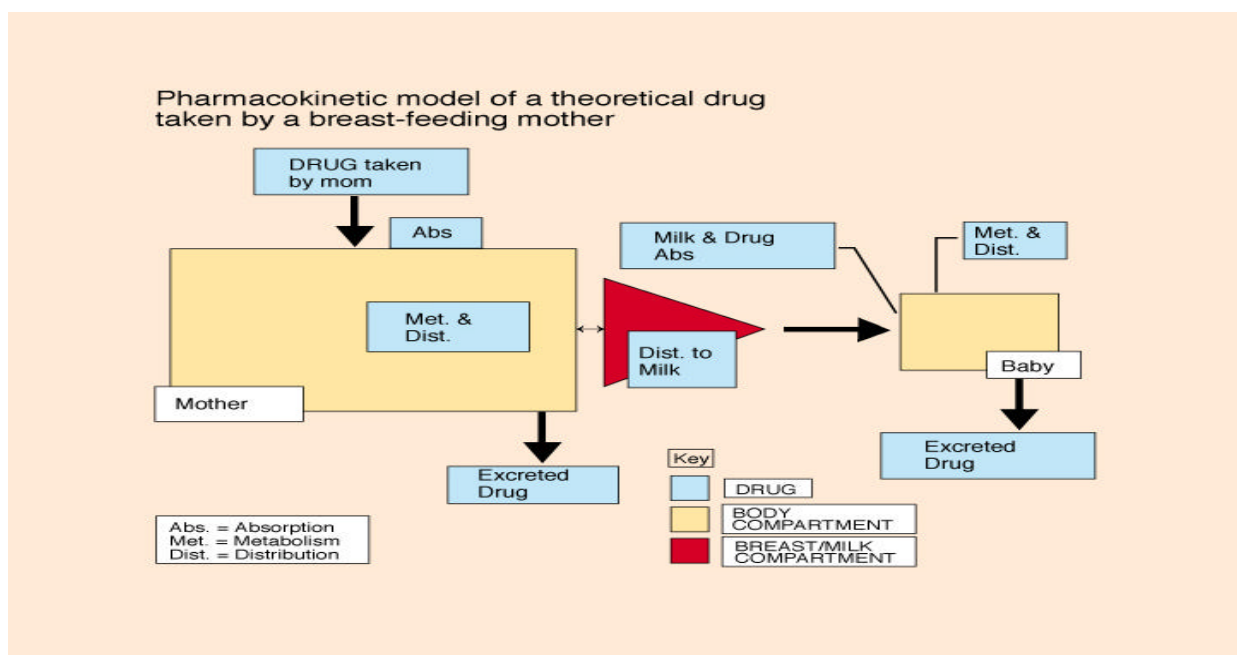
- 3.方便、省時、省錢
- 4.預防貧血：能幫助子宮更快回復正常大小，減少產後失血量。
- 5.有助避孕：頻密哺乳會抑制排卵，可降低母親懷孕的機會。
- 6.其他：長期哺乳，可降低罹患卵巢癌和停經前乳癌的機會，還可幫助老年時保持骨骼的強健。

### 參、評估藥物於哺乳之安全性，應考量之因素包括：

#### 一、藥物於母親及嬰兒體內之藥物動力學特性(pharmacokinetics)：

- 1.只有不與蛋白質結合或不與接受器結合之非結合態 (free, active unbound drugs) 之藥物才會分佈至乳汁中而產生藥理作用。
- 2.乳汁中含有 3% to 5% emulsified fat，所以脂溶性藥物較易分佈至乳汁中。
- 3.分子量較小(<800 daltons，或相當於紅黴素大小)或非離子化藥物較易分佈至乳汁中。
- 4.因為乳汁 pH 為 6.9-7.6,弱酸性藥物 (如 NSAID)成離子態，不易分佈至乳汁中。
- 5.母親本身對藥物之吸收、分佈、代謝、排除等功能改變時,均可能影響藥物分佈至乳汁之比例。
- 6.藥物之孕婦安全分級(Teratogenicity Risks of Drugs,TRD)，並不適用於哺乳時，例如 warfarin 之 TRD 為 " X " 級，但因其具高蛋白結合率，不易分佈至乳汁中，所以哺乳應是安全的。
- 7.理想上哺乳時可服用之藥物特性應為：弱酸性、高蛋白結合率、半衰期短、水溶性高，分子量大、離子性之藥物。
- 8.藥物於母親及嬰兒之藥物動力學(pharmacokinetics)，理論模式請參閱圖一。

圖一、藥物於授乳婦及嬰兒之藥物動力學示意圖



#### 二、藥物分部至乳汁之比例 (Milk/plasma Ratio)：

- 1.該定義為藥物於乳汁中之濃度與藥物於母親血中濃度之比值。

2. 大多數藥物(超過 75%)於哺乳時是安全，因為該比值遠小於 1。弱鹼性藥物 M/P ratio 較弱酸性藥物大。

### 三、The exposure index :

1. 定義為嬰兒經由授乳所攝取之母親藥物劑量，而該劑量為嬰兒一般治療劑量之百分比(%)。
2. 該值與 Milk/plasma Ratio 成正比，而與嬰兒對該藥物之清除率成反比。該比率若小於 10%，可認定無臨床重要性( clinically unimportant )；但某些藥物(如 ASA)即使在相當低之血中濃度下亦可能對 G-6PD 缺乏之孩童引起溶血，需格外小心。
3. 亦取決於嬰兒藥物攝取量、每天餵奶量、嬰兒腸胃功能、及哺乳時間等因素。
4. 母親服藥及哺乳之時間：原則上於服藥前哺乳為最佳時機，但因新生兒每天需哺乳 8-12 次，實施上有其困難。

## 肆、藥物各論簡介

### 一、ANTIDEPRESSANT

- clomipramine：為 AAP 唯一認定可用於哺乳之抗抑鬱藥。
- nortriptyline：Llewellyn & Stowe, 1998 實驗中發現，在 12 位嬰兒中僅有兩位可測得相當低之濃度(3 and 8 weeks old)。
- SSRI 類：數個實驗發現服用 sertraline 並未對嬰兒產生副作用。
- AAP 認定 SSRI 藥物使用上需注意但非禁忌。

### 二、ANXIOLYTIC AND SEDATIVE DRUGS

- Benzodiazepines(BDZ) 部分可分泌至乳汁中，AAP 認定 BDZ 於哺乳之安全性未知，但應小心。
- 長期使用 BDZ 之母因嬰兒之代謝較慢，可能導致蓄積；曾有案例報告因母親服用 diazepam 嬰兒出現 lethargy, weight loss, and mild jaundice 之副作用。
- 研究報告指出 BDZ 可選用短效且其代謝物不具活性者如 oxazepam 較佳(Chisholm & Kuller, 1997)。
- 服用 clonazepam 曾有嬰兒發生呼吸困難之報告；alprazolam 則有困倦及戒斷症狀之報告(Chisholm & Kuller, 1997)。
- BDZ 類藥物分部至乳汁之百分比，請參閱下表，可依此作適當選擇。

A review of the excretion and relative infant doses of BZD via breast milk has been reported (Chishom & Killer, 1997):

Drug	Daily infant dose as a percentage of maternal dose
Alprazolam	<b>9.53</b>
Clonazepam	2.5-3.0
Diazepam	<b>9.5</b>
Flunitrazepam	1
Lorazepam	5-10
Lormetazepam	0.35
Oxazepam	<b>0.1</b>
Quazepam	2.3

### 三、ANTIPSYCHOTIC DRUGS

- 抗精神病藥物可分泌至乳汁，典型的抗精神病藥物亦可增加乳汁之分泌 (Llewellyn & Stowe, 1998; Chisholm & Kuller, 1997)。
- AAP 建議抗精神病藥物於授乳婦並非禁忌，因其於乳汁中之藥物濃度很低 (Anon, 1994)。

■chlorpromazine(CPZ)：Blacker et al, 1962，實驗證實 CPZ 於乳汁中之血中濃度極低，對胎兒之生長亦無影響；另一實驗(Llewellyn & Stowe, 1998; Chisholm & Kuller, 1997)則發現嬰兒有倦怠及昏睡之副作用產生。

■haloperidol(HALO)：數個實驗證實 HALO 可分泌至乳汁中，但濃度均相當低。

■Llewellyn 等人對抗精神病藥物於哺乳之研究報告如下：

Llewellyn & Stowe, 1998; Chisholm & Kuller, 1997; Buist et al, 1990):

DRUG	CASES	DOSE	PLASMA CONC	MILK CONC	MILK/ PLASMA RATIO
HALO	1	20	NR	5	-
HALO	1	10	33*	21*	0.64
CPZ	4	NR	16-52	7-98	1
FLUP	1	4	3.7*	3.2*	0.86
CLOP	1	14	15.5*	13.2*	0.85
FLUP	5	VAR*	1.3-1.5	0.8-1.8	0.53-1.38
CLOP	6	VAR**	3-70	1-9	0.12-0.56
CLOZ	1	100	41.4	115.6	>= 2.5

CPZ = chlorpromazine; CLOP = clopenthixol (either isomeric mix or pure cis isomer); FLUP = cis(Z)-flupenthixol; HALO = haloperidol ; CLOZ = clozapine,\* = average value over several days,\*\* = data were obtained from several patients ,Plasma/milk concentration (ng/mL) VAR = various doses

#### 四、RHEUMATOID ARTHRITIS DRUG

■因母乳之 pH 為 6.9-7.6, 弱酸性藥物(如 NSAID)成離子態，不易分佈至乳汁中。

■高劑量長時間服用 ASA 需小心代謝性酸中毒之產生。

■長時間服用風濕性關節炎藥物，應作仔細評估餵食母乳或牛奶之優缺點。

#### 五、ANALGESIC AGENT

■Meperidine 比 morphine 對神經行為上 (neurobehavioral) 有較高之抑制作用。

■使用 oxycodone 嬰兒可能會達到 10% 之治療劑量。

■為達到強力止痛效果時，高劑量 morphine 之使用需小心。

■Acetaminophen 和 NSAID 可安全使用。

#### 六、ANTICOAGULANT AGENTS

■vitamin K antagonist 如 warfarin、accenocoumaral、hepar 可安全使用,可取代 phenindione.

#### 七、ANTIEPILEPTIC AGENTS

■phenobarbital, ethosuximide, 及 primidone 嬰兒可能會達到超過 10% 之治療劑量。

■建議以 carbamazepine, phenytoin, and valproic acid 取代。

#### 八、ANTIMICROBIAL AGENTS

■建議以其他抗生素取代 chloramphenicol 及 tetracycline。

■Chloramphenicol 可能引起 idiosyncratic aplastic anemia。

■ tetracycline 可能引起 discoloration of the teeth.

#### 九、ANTICANCER AGENTS

■因其藥理作用，所有抗癌藥物均為禁忌(e.g. cyclophosphamide, MTX, doxorubicin)

#### 十、CV and ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

■Acebutolol, amiodarone, atenolol, nadolol, sotalol 其於乳汁濃度可能很高，應小心使用。

■Propranolol and labetalol 一般認為是安全的。

#### 十一、ENDOCRINE DRUG /HORMONES

■Estrogens 及 bromocriptine 會抑制乳汁分泌。

■Oral contraceptives 若含有 estrogen 亦可能抑制乳汁分泌。

## 十二、RESPIRATORY DRUGS

■Theophylline 使用需小心，若母親服用劑量較高嬰兒可能攝取超過 10% 之治療劑量。

十三、RADIOACTIVE COMPOUND 因放射性藥物具相當長之半衰期，應停止哺乳。

## 十四、其他

■避免使用含碘之消毒劑

■Ergotamine 及 ergonovine 會抑制乳汁之分泌。

■但使用 methylergonovine 則是安全的。

## 伍、美國小兒科學會 (AAP) 之相關建議表：

表一、Drugs listed as compatible with breastfeeding by the AAP

Acetaminophen	Enalapril	Propylthiouracil
Captopril	Erythromycin	Pseudoephedrine
Acyclovir	Ethosuximide	Quinidine
Atropine	Hydralazine	Quinine
Baclofen	Ibuprofen	Rifampin
Caffeine	Minoxidil	Senna
Carbamazepine	Naproxen	Spirolactone
Cephalosporins	Methyldopa	Tolbutamide
Cimetidine	Nifedipine	Trimethoprim
Clindamycin	Penicillins	Valproic acid
Codeine	Phenytoin	Verapamil
Digoxin	Prednisone	<b>Warfarin</b>
Diltiazem	Propoxyphene	

\*Compatibility does not indicate that a drug is risk-free in breastfeeding dyads; it suggests only that, in most situations, there is sufficient evidence to imply safety

表二、Drugs contraindicated during breastfeeding

Bromocriptine
Cyclophosphamide
*Cyclosporine
Doxorubicin
Ergotamine
Lithium
Methotrexate
Radiopharmaceuticals
<b>ALL DRUGS OF ABUSE, INCLUDING:</b>
Amphetamine
Lysergic acid diethylamide (LSD)
Cocaine
Phencyclidine (PCP)
Heroin
Excessive nicotine and alcohol
*Literature exists suggesting no adverse effects in infants breastfed by mothers taking this medication

表三、 Additional drugs having significant evidence\* for safety in breastfeeding dyads

Albuterol inhalers	Enoxaparin	Metoclopramide
Amantadine	Famotidine	Nortriptyline
Azathioprine	Docusate	Nystatin
Azithromycin	Fluconazole	Olsalazine
Beclomethasone inhaler	Fluticasone inhaler	Omeprazole
Budesonide inhalers	Hepatitis A vaccine	Ondansetron
Bupropion SR	Influenza vaccine	Paroxetine
Cholera vaccine	Insulin	Pyrantel pamoate
Cholestyramine	Fluvoxamine	Ranitidine
Chondroitin sulfate	Glucosamine	Sertraline
Clomipramine	Heparin	Sulfamethoxazole
Clotrimazole	Ipratropium inhaler	Sumatriptan succinate
Cromolyn sodium	Levothyroxine	Troglitazone
Cyclosporine	Loratadine	Zafirlukast
*Case report data, pharmacokinetic properties, and/or pediatric use data		
Resource		Type
Medications and Mothers' Milk (1999) Thomas W. Hale, R.Ph., Ph.D.		Revised annually, this pocket reference has on-line updates available at <a href="http://www.perinatalpub.com">www.perinatalpub.com</a>
Drugs in Pregnancy and Lactation (1998) G.G. Briggs, B.Pharm.; R.K. Freeman, M.D.; S.J. Yaffe, M.D.		Textbook updated every four years, with quarterly updates by newsletter subscription
The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. AAP Committee on Drugs: R.E. Kauffman, M.D., Ph.D., Chairperson (1994) <a href="http://www.aap.org">www.aap.org</a>		Policy statement published in Pediatrics Vol. 93, No. 1, January 1994, pp. 137-50 This and other valuable statements/information on breastfeeding are available on-line.
International Lactation Consultants Association: 4101 Lake Boone Trail, Suite 201 IRaleigh, NC 27607 Tel.: (919) 787-5181		Professional organization and publishers of Journal of Human Lactation Source of referrals to lactation consultants <a href="http://www.ilca.org">www.ilca.org</a>
Academy of Breastfeeding Medicine <a href="http://www.bfmed.org">www.bfmed.org</a>		Physicians dedicated to the promotion protection, and support of breastfeeding
La Leche League International and the Center for Breastfeeding Information P.O. Box 4079 Schaumburg, IL 60168 <a href="http://www.lalecheleague.org">www.lalecheleague.org</a>		Nonprofit organization offers numerous publications and opportunities for both professional and lay instruction in breastfeeding management Accredited volunteer leaders offer mother-to-mother support.



## 陸、列出本院孕婦用藥分級(X級)藥物之相關訊息：

商品名	學名	授乳安全性	孕婦用藥分級
Activelle 1/0.5 mg tab	Estradiol hemihydrate 1mg, norethisterone acetate 0.5mg	Lactation:-	孕: X
Bezalip 200mg tab	Bezafibrate	Lactation:?	孕: X
Cafergot tab	Ergotamine Tartrate, Caffeine	Lactation:-	孕: X
Casodex 50mg tab	Bicalutamide	Lactation:-	孕: X
Coumadin 5mg tab	Warfarin	Lactation:+	孕: X
Cytotec 200mcg tab	Misoprostol	Lactation:-	孕: X
Dalmadorm 15mg cap	Flurazepam	Lactation:?	孕: X
Dalmadorm 30mg cap	Flurazepam	Lactation:?	孕: X
Delipic 20mg tab	Lovastatin	Lactation:-	孕: X
Depot Hormon-M 100mg inj	Testosterone enanthate	Lactation:?	孕: X
Divina tab	Estradiol, Medroxyprogesterone	Lactation:?	孕: X
Duphaston 5mg tab	Dydrogesterone	Lactation:-	孕: X
Ergometrine 0.2mg inj	Ergonovine Maleate	Lactation:?	孕: X
Ergonovine maleate 0.2mg tab	Ergonovine Maleate	Lactation:?	孕: X
Estandron 1ml inj	Estradiol, Testosterone	Lactation:-	孕: X
Evista 60mg tab	Raloxifene	Lactation:-	孕: X
Gona1-F 75IU inj	Urofollitrophin/FSH/Follitropin	Lactation:?	孕: X
Kodazol 200mg	Danazol	Lactation:?	孕: X
Lescol 40mg cap	Fluvastatin	Lactation:-	孕: X
Leuplin Depot 3.75mg SC inj	Leuprolide/Leuprorelin	Lactation:?	孕: X
Leuplin Depot 3.75mg SC inj	Leuprorelin	Lactation:?	孕: X
Leuprolide 5mg/ml 2.8ml inj	Leuprolide/Leuprorelin	Lactation:?	孕: X
Lipitor 10mg tab	Atorvastatin	Lactation:-	孕: X
Methyltestosterone 10mg tab	Methyltestosterone	Lactation:?	孕: X
Mevalotin 5mg tab	Pravastatin	Lactation:-	孕: X
Mirena Intrauterine 20 µ g/24h	Levonorgestrel	Lactation:?	孕: X
Neotigason 10mg cap	Acitretin	Lactation:?	孕: X
Pergonal 500 inj	Gonadotropins	Lactation:?	孕: X
Pregnyl 5000IU inj	HCG 5000 IU	Lactation:?	孕: X
Premarin 0.625mg tab	Conjugated Estrogen	Lactation:?	孕: X
Premarin 25mg inj	Conjugated Estrogen	Lactation:?	孕: X
Premelle 2.5 tab	Conjugated Estrogen 0.625 mg, medroxyprogesterone acetate 2.5 mg	Lactation:?	孕: X

Premelle Cylce 5 tab	Conjugated Estrogens /medroxyprogesterone	Lactation:?	孕: X
Propecia 1mg tab	Finasteride	Lactation:-	孕: X
Proscar 5mg tab	Finasteride	Lactation:?	孕: X
Puregon 100 IU inj	Follitronpin beta	Lactation:?	孕: X
Rebetol 200mg cap	Ribavirin	Lactation:?	孕: X
Restandol 40mg cap	Testosterone undecanoate	Lactation:?	孕: X
Roaccutane 10mg cap	Isotretinoin	Lactation:?	孕: X
Roaccutane 20mg cap	Isotretinoin	Lactation:?	孕: X
Seglor retard 5mg cap	Dihydroergotamine mesylate	Lactation:-	孕: X
Serophen 50mg tab	Clomiphene Citrate	Lactation:?	孕: X
Xatral XL10mg tab	Alfuzosin HCL	Lactation:?	孕: X
Zocor 20mg tab	Simvastatin	Lactation:-	孕: X
Zoladex 3.6mg depot inj	Goserelin	Lactation:?	孕: X

### Lactation :

- + : Generally accepted as safe.
- ? : Safety unknown or controversial.
- : Generally regarded as unsafe.

### Pregnancy risk category :

- A : Safety has been established using human studies.
- B : Presumed safety based on animal studies.
- C : Uncertain safety-animal studies show an adverse effect, no human studies.
- D : Unsafe-evidence of risk that may in certain clinical circumstance be justifiable.
- X : Highly unsafe – risk of use outweighs any possible benefit.

Note: 對於尚未確定分級的藥物，以下列方式表示：

- + : Generally accepted as safe.
- ? : Safety unknown or controversial.
- : Generally regarded as unsafe.

資料來源： 1. www.rxed.org/drugtopics 2. Micromedex 2002

**請多多利用【藥物諮詢專線：87923311轉17304】**