



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：蕭勝煌

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

112 年 10 月第 217 期

本期專題

1. 新藥介紹：semaglutide (Rybelsus[®])
2. 哺乳期間使用止痛藥物的安全性

新藥介紹：semaglutide (Rybelsus[®])

撰稿：顧苡平藥師；校稿：方喬玲主任

壹、前言

根據臺灣糖尿病年鑑統計 2000~2014 年之健保資料庫，臺灣第二型糖尿病新發個案從 2000 年約 13 萬人遞增至 2014 年約 16 萬人，罹患第二型糖尿病的人數從 2000 年的 84.4 萬人增加到 2014 年的 218.9 萬人，盛行率約佔總人口數 9.3%。若血糖控制不良，會導致早發性動脈硬化，進而引起腦中風、心血管疾病、心衰竭、視網膜及慢性腎臟疾病等併發症，因此糖尿病是需要被高度重視的健康議題¹。

依照美國糖尿病學會 2023 年發表的糖尿病治療照護標準²及中華民國糖尿病學會 2022 年發表的第二型糖尿病臨床照護指引³，第二型糖尿病初步治療包括使用 metformin 與生活型態調整，若有進一步治療的需求，可以依照病人的共病症 (comorbidity) 選用合適的藥物，包含 sulfonylureas (SU)、 α -glucosidase inhibitors、thiazolidinedione (TZD)、dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors)、sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i)、glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs)、胰島素等藥物。

其中 GLP-1 RAs 被證實對於動脈硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 及其高風險族群有益，除有效控制糖化血色素，也能促進體重減輕。過去上市的 GLP-1 RAs 均為皮下注射劑型，而本文將介紹此類藥品中第一個口服劑型藥品 Rybelsus[®] tablets (semaglutide)。

貳、機轉與適應症^{4,5}

Semaglutide 為一選擇性 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受體促效劑，其序列與人類 GLP-1 有 94% 相似度，可選擇性結合 GLP-1 受體並將其活化，在體內血糖濃度高時會刺激胰島素分泌、減少升糖素分泌，並延緩胃排空。Semaglutide 也會作用在腦部的 GLP-1 受體進而降低食慾、減少熱量攝取。

Rybelsus[®] 為口服 semaglutide，其核准之適應症為搭配飲食及運動療法，用於治療血糖控制不良的第二型糖尿病成人病人。若病人因耐受不良或有禁忌症而不適合使用 metformin，可做為單一療法。亦可與其他糖尿病藥物合併使用。

參、用法用量⁴

口服 semaglutide 有 3mg、7mg、14mg 三種含量的錠劑，使用方法為每天口服一次，起始治療劑量為每天 3mg，連續服用 30 天後，應將劑量調高為每天 7mg。每天 7mg 服用 30 天後，若有更進一步的血糖控制需求，可將每天劑量調高到 14mg。

口服 semaglutide 應空腹服用，搭配約 120mL 的水整錠吞服，不可剝半、磨粉、咬碎，服藥後 30 分鐘才能進食、喝水及服用其他藥品，以免造成口服 semaglutide 吸收降低。若錯過服用時間，則跳過一次劑量，隔天再服用下一劑。

肝、腎功能不全及老年病患，無需調整劑量。用於兒童與青少年的療效與安全性未進行試驗。

肆、藥物動力學^{5,6}

吸收

口服 semaglutide 的生體可用率低，相較於皮下注射約有 89% 的生體可用率，口服劑型僅有 0.4%~1%。因 semaglutide 為一小分子胜肽類藥物，在胃中容易受蛋白酶與酸鹼值影響藥物效用，因此將 semaglutide 與一種吸收增強劑 salcaprozate sodium (SNAC) 製成複合製劑，SNAC 可保護 semaglutide 在胃中不被破壞，因而促進口服劑型的吸收。口服後約在 1 小時會達到最大血中濃度，semaglutide 的半衰期約為 1 週，每日投與一次約在 4 到 5 週後會達到穩定狀態。

分布

口服 semaglutide 的預估分布體積約為 8L。Semaglutide 會在血漿中與白蛋白有高度的結合 (超過 99%)。

代謝

Semaglutide 透過蛋白質水解切割胜肽骨架，及後續的脂肪酸旁鏈之 β -oxidation 而被代謝，而代謝不限於特定器官⁷。

排除

Semaglutide 的相關物質主要經由尿液與糞便排除，約有 3% 的原型由尿液排出。口服投與的清除率約為 0.04 L/hr。

伍、交互作用⁴

Semaglutide 會延緩胃部排空，可能影響其他口服藥物的吸收（如表一）。

表一、Semaglutide 對其他藥物的影響

藥物	交互作用
Levothyroxine	單次投與 levothyroxine 後，levothyroxine 的整體暴露量（area under curve, AUC）（根據內生性濃度調整）增加了 33%。最大暴露量（maximum plasma concentration, Cmax）維持不變。併用 levothyroxine 與 semaglutide 進行治療時，應考慮監測甲狀腺參數。
Warfarin	單次投與 warfarin 後，semaglutide 並未改變 R-和 S-warfarin 的 AUC 或 Cmax，使用國際標準凝血時間比（INR）測量 warfarin 的藥效學作用，semaglutide 的影響不具臨床意義。但是，對於使用 warfarin 或其他 coumarin 衍生物的病人，開始接受 semaglutide 治療時，建議需頻繁監測 INR。
Rosuvastatin	與 semaglutide 併用時，rosuvastatin 的 AUC 增加了 41% [90% CI: 24; 60]。由於 rosuvastatin 的治療劑量範圍較大，暴露量的變化幅度不具臨床意義。

陸、藥物比較、臨床試驗⁸

關於口服劑型 semaglutide 的有效性及安全性於名為 Peptide InnOvation for Early diabetes Treatment (PIONEER) 的數個三期試驗中得到評估。在表二整理口服 semaglutide 與其他藥物比較之 PIONEER 2, 3, 4, 7, 9, 10 試驗。

PIONEER 2 中，同時使用 metformin 的病人在 26、52 週時，口服 semaglutide 14mg 組別比 empagliflozin 25mg 組別多降低 0.4% HbA_{1c} ($p < 0.001$)。PIONEER 3 中，同時使用 metformin ±SU 的病人在 26 週時，口服 semaglutide 7mg、14mg 組別比 sitagliptin 100mg 組別分別多降低 0.3%、0.5% HbA_{1c} ($p < 0.001$)；在 52 週時分別多降低 0.3% (7mg 組別)、0.5% (14mg 組別) ($p < 0.001$)。PIONEER 10 中，在 26、52 周時，口服 semaglutide 14mg 組別比皮下 dulaglutide 0.75mg 組別分別多降低 0.4% ($p < 0.001$)、0.3% ($p < 0.05$) HbA_{1c}；然而口服 semaglutide 7mg 和皮下 dulaglutide 0.75mg 降低 HbA_{1c} 效果相似。

PIONEER 9 中，在 26 週時，口服 semaglutide 14mg 組別比皮下 liraglutide 0.9mg 組別多降低 0.4% HbA_{1c} ($p < 0.01$)；52 週時兩組沒有顯著差異。PIONEER 4 中，同時使用 metformin ±SGLT2i 的病人在 52 週時，口服 semaglutide 14mg 組別比皮下 liraglutide 1.8mg 組別多降低 0.3% HbA_{1c} ($p < 0.001$)；26 週時兩組並沒有顯著差異（如表二）。

表二、PIONEER 2, 3, 4, 7, 9, 10 試驗內容比較

	Active-controlled 試驗				Active- and placebo-controlled 試驗	
	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 7	PIONEER 10	PIONEER 9	PIONEER 4
試驗周數	52 週	78 週	52 週	52 週	52 週	52 週
病人族群	多國; T2D	多國; T2D	多國; T2D	日本; T2D	日本; T2D	多國; T2D
試驗人數	822 人	1864 人	504 人	458 人	243 人	711 人
比較藥物	口服 Sema 14mg Empa 25mg	口服 Sema 3mg 口服 Sema 7mg 口服 Sema 14mg Sita 100mg	口服 Sema flex (每日一次, 彈性 調整劑量 3mg、7mg 或 14 mg) Sita 100mg	口服 Sema 3mg 口服 Sema 7mg 口服 Sema 14mg Dula 0.75 mg	口服 Sema 3mg 口服 Sema 7mg 口服 Sema 14mg Lira 0.9 mg placebo	口服 Sema 14mg Lira 1.8 mg placebo
背景用藥	Met	Met±SU	1-2 OADs	1 OAD	無	Met ± SGLT2i
HbA _{1c} 納入標準	7.0-10.5%	7.0-10.5%	7.0-9.5%	7.0-10.5%	6.5-9.5%	7.0-9.5%
主要療效指標	26 週時的 HbA _{1c} 變化	26 週時的 HbA _{1c} 變化	52 週時 HbA _{1c} <7.0%	57 週時治療中出現 的不良事件數	26 週時的 HbA _{1c} 變化	26 週時的 HbA _{1c} 變化
關鍵次要評估指標	26、52 週時的 體重變化	26、52、78 週時的 體重變化	52 週時的 體重變化	26、52 週時的 HbA _{1c} 、體重變化	26、52 週時的 體重變化	26、52 週時的 體重變化
基準特徵						
平均年齡	58 歲	58 歲	57 歲	58 歲	59 歲	56 歲
平均 HbA _{1c}	8.1%	8.3%	8.3%	8.3%	8.2%	8.0%
平均罹患 T2D 時間	7.4 年	8.6 年	8.8 年	9.4 年	7.6 年	7.6 年
平均體重	91.6 公斤	91.2 公斤	88.6 公斤	72.1 公斤	71.1 公斤	94.0 公斤

縮寫說明: AE: adverse event, CV: cardiovascular, dula: dulaglutide, empa: empagliflozin, flex: flexible dose adjustment, HbA_{1c}: glycated hemoglobin, ins: insulin, lira: liraglutide, met: metformin, OAD: oral antidiabetes drug, sema: semaglutide, SGLT2i: sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, sita: sitagliptin, SU: sulfonylurea, T2D: type 2 diabetes.

柒、不良反應及副作用⁴

在第 3a 期試驗中，除了證實藥物療效，同時也監測藥物安全性。列出在所有第 3a 期試驗中，第二型糖尿病病人出現的不良反應如表三。不良反應發生率是依據第 3a 期試驗的合併分析結果。按照系統器官類別及絕對發生率列出不良反應。

發生率定義為極常見 ($\geq 1/10$)、常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、少見 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)，及極罕見 ($< 1/10,000$)。

表三、所有第 3a 期對照試驗的不良反應

MedDRA 系統 器官類別	極常見	常見	少見	罕見
免疫系統疾病	-	-	-	過敏反應
代謝及營養疾病	低血糖 (與磺醯 脲類藥物或胰島 素時併用時)	低血糖(與其他口 服抗糖尿病藥物 併用時) 食慾減低	-	-
眼部疾病	-	糖尿病視網膜病 變併發症	-	-
心臟疾病	-	-	心跳速率增加	-
胃腸道疾病	噁心 腹瀉	嘔吐 腹痛 腹脹 便秘 消化不良 胃炎 胃食道逆流疾病 胃腸脹氣	打嗝	急性胰臟炎
肝膽疾病	-	-	膽結石	-
一般不適及投 與部位症狀	-	倦怠	-	-
其他發現	-	脂酶增加 澱粉酶增加	體重減輕	-

另外，在嚙齒類的實驗中發現，具臨床意義的 semaglutide 暴露量會提高甲狀腺 C 細胞腫瘤 (包含腺瘤及惡性腫瘤) 的發生率，而且其發生率與使用劑量及治療持續時間相關。但目前仍不清楚此誘發腫瘤的機轉與人類的相關性，無法確定是否會於人體造成甲狀腺 C 細胞腫瘤。

口服 semaglutide 仿單警語提及禁止用於病患本人罹患甲狀腺髓質癌或有家族病史者，也禁止用於罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群的病人。醫療人員應提醒病人使用口服 semaglutide 治療有可能引發甲狀腺髓質癌，因此使用此藥的病人須留意自身是否出現甲狀腺

腫瘤的症狀，例如頸部腫塊、吞嚥困難、呼吸困難、聲音持續沙啞等。

伍、結論

經比較各種試驗的結果，可以得知口服 semaglutide 降 HbA_{1c} 效果不亞於其他針劑劑型的 GLP-1 RAs，並且是優於其他口服降血糖藥如 empagliflozin、sitagliptin 等。不論是否使用過其他降血糖藥品，都可以加上口服 semaglutide 作為首選、第二線、第三線的用藥。

Rybelsus[®] 作為第一個上市的口服 GLP-1 RAs，對於有降血糖需求但無法妥善操作注射針劑或是對於注射針劑感到恐懼的病人來說，是一個很好的選擇。可惜的是，目前口服 semaglutide 並沒有納入健保給付，僅能自費使用，期望納入健保後能造福更多有需求的病人。

陸、參考文獻

1. 社團法人中華民國糖尿病衛教學會。臺灣糖尿病年鑑 2019 第 2 型糖尿病。臺北市：社團法人中華民國糖尿病衛教學會。2019 年 10 月。
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S140–S157.
3. 社團法人中華民國糖尿病學會。2022 第 2 型糖尿病臨床照護指引。臺北市：社團法人中華民國糖尿病學會。2022 年 4 月。
4. 藥品仿單：瑞倍適錠 (Rybelsus[®])。Available at https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001169%E8%99%9F Assessed 08/2022
5. Micromedex : Semaglutide. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/563191/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6D014D/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL&UserSearchTerm=Semaglutide&SearchTerm=Semaglutide Assessed 08/2022.
6. UpToDate : Semaglutide Drug information. Available at https://www.uptodate.com/contents/semaglutide-drug-information?search=Semaglutide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 Assessed 08/2022.
7. Jensen L, Helleberg H, Roffel AD, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;104:31-41.
8. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs*. 2021 Jun;81(9):1003-1030.

哺乳期間使用止痛藥物的安全性

撰稿：王梓容藥師；校稿：鍾慧總藥師、官玫秀主任

壹、前言

母乳是嬰兒最佳營養來源，不僅含有豐富微量營養素，亦含各種生物活性成分，可促進免疫力、提升胃腸道功能，直接餵養母乳所帶來的母嬰肌膚接觸，有助於新生兒適應子宮外的環境，因此世界衛生組織建議，新生兒出生後第一小時內可開始母乳餵養，六個月內再完全以母乳餵養，可持續餵養至少兩年^{1,2}。在哺乳期間，值得注意的是母體若使用藥物，可能會因產生濃度梯度，進而透過母乳傳遞給新生兒，造成非預期的風險³。

藥物分泌到母乳的途徑，會受到多重因素的影響，包含分子大小、解離度、受質 pH 值、脂溶性及蛋白質結合率，由於乳房上皮層為脂質屏障，所以藥物是否偏脂溶性為影響藥物能否分泌到母乳中的決定因素⁴。此外，新生兒攝取母乳量也會影響藥物進入身體量；對於不同成長期，新生兒的吸收、分佈、代謝、排除的能力也不同，因而暴露藥物的風險有所不同³。

有鑑於日常生活中，各類止痛藥物廣泛使用於退燒及緩解各種疼痛，為避免透過母乳傳遞給嬰兒而造成風險，哺乳中的婦女使用止痛藥物前，需先權衡風險及益處。本文目標主要是透過搜尋 Micromedex[®] 及 LactMed[®] 資料庫，及參考美國哺乳醫學會 (academy of breastfeeding medicine, ABM) 臨床指引⁵、世界衛生組織⁶、美國兒科醫學會 (american academy of pediatrics, AAP)⁷ 等相關文獻建議資料，整理出哺乳期間使用止痛藥物的建議，涵蓋的藥物包含 acetaminophen、非類固醇抗發炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 及鴉片類止痛藥 (opioids analgesics)。

貳、授乳期間使用之藥物個論

一、Acetaminophen：

一項收納 12 位哺乳婦女的小型實驗⁸，給予單一劑量 acetaminophen 口服 650mg，於用藥 1-2 小時之後母乳出現最高濃度是 10-15 mg/L，而在用藥 12 小時後母乳內偵測不到藥物濃度；實驗以每位嬰兒每 3 小時攝入 90 毫升母乳計算，平均會服用 acetaminophen 有 0.88 ± 0.31 mg，回推為母體劑量的 $0.14 \pm 0.04\%$ 。另一項以電話追蹤哺乳婦女服用藥物後，新生兒是否出現不良反應的研究⁹，43 位在哺乳期間曾接受 acetaminophen 治療的結果顯示，沒有回報任何副作用的發生。另外，有關 acetaminophen 可能造成的肝毒性，因為新生兒缺乏 CYP450 代謝酵素，因此能代謝出有毒性代謝物 N-acetyl-p-benzoquinoneimine 的比例非常少，相對有關的不良反應就較為少見⁵。有鑑於 acetaminophen 分泌在母乳中的濃度低，換算嬰兒攝入的總劑量，遠低於一般使用的劑量，故各指引^{5-7,10} 建議是可用於母乳哺餵期間的疼痛治療及退燒。

二、非類固醇抗發炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

(一) Ibuprofen :

在一項試驗¹¹，收納 13 位服用 ibuprofen 的哺乳婦女，平均劑量為 1,012 mg/day，於服用第三次劑量後的 1.5-1.8 小時收集母乳，分析的平均濃度為 361 mcg/L，換算全母乳哺餵嬰兒的平均藥物暴露量為 68 mcg/kg，相當於一般嬰兒治療劑量的 0.2%。鑑於母乳中分泌量低、半衰期短，且嬰兒安全使用劑量遠高於母乳中排出劑量，所以 LactMed[®] 及 ABM 臨床指引皆建議 ibuprofen 可作為哺乳期間鎮痛及消炎藥物的選擇^{5,12}。

(二) Celecoxib :

ABM 臨床指引指出，分泌到母乳的比例極低 (<0.3%)，所以短期使用安全性高⁵。AAP 和 LactMed[®] 則是根據母乳分泌比例低於 1%，且嬰兒透過母乳攝入的推估劑量低於兩歲孩童治療劑量的 1%，認定哺乳期間使用 celecoxib 安全性高^{7,13}。

(三) Diclofenac :

根據 LactMed[®] 建議，有關 diclofenac 於母乳分泌的資料有限，且多數文章資料亦不齊全，又 diclofenac 半衰期短，所以大部分的共識是哺乳中服用此藥是可接受，若哺育新生兒或早產兒建議優先選擇資訊更完整的藥物¹⁴。

(四) Ketorolac :

一項試驗¹⁵，收納 10 名產後婦女，給予口服 ketorolac 10mg qid，並採集母乳樣本，結果顯示 4 名未檢出 ketorolac (<5 mcg/L)，6 名婦女在服用 ketorolac 第一劑後兩小時可測得母乳濃度為 5.2-7.3 mcg/L，第 2 天濃度為 5.9-7.9 mcg/L，估計全母乳餵養的嬰兒每日最大攝取劑量為 7.9 mcg/L，此約為母體調整體重劑量(maternal weight-adjusted dosage)的 0.18%。ABM 臨床指引則指出，ketorolac 作為術後止痛效果佳，且沒有鎮靜的副作用；對於術後出血患者而言，則因有強烈抑制血小板作用，使用會帶來風險；有胃炎、aspirin 過敏或腎功能不全病史的患者不應使用此藥⁵。LactMed[®] 的建議，對於沒有出血風險的哺乳婦女，術後 24 小時內短期注射使用，則對新生兒風險低¹⁶。因 ketorolac 產生出血的風險大，在仿單就不建議哺乳婦女使用，一般建議產後 24-72 小時，開始大量分泌母乳時，應優先選擇其他藥物。

(五) Ketoprofen :

根據 LactMed[®] 蒐集的資料顯示，雖然母乳中分泌出的 ketoprofen 濃度不高，但目前尚缺嬰兒體內濃度的資料¹⁷；此外，法國的藥物不良通報中心在 1985 至 2011 年間收集到 174 件藥物不良反應回報中，有 8 件通報哺乳婦女使用 ketoprofen 後哺餵母乳，導致嬰兒出現腸胃道潰瘍、出血及腎臟相關不良反應的案例，因此建議優先考慮使用其他藥品¹⁸。

(六) Piroxicam :

根據現有研究結果顯示^{19,20}，母乳中分泌的 piroxicam 比例低，且在新生兒尿液中偵測不到 piroxicam 及其代謝物，礙於現有研究收納個案數不多，且哺乳婦女服用 piroxicam 相關風險資訊不足，因此 LactMed[®] 建議哺育新生兒或早產兒時，可優先選擇資訊更完整

的其他藥物²¹。

(七) Etodolac :

由於現有證據不足，無法確定哺餵母乳期間使用 etodolac 的風險，故 LactMed[®] 建議餵養母乳期間優先選擇其他藥物²²。

(八) Aceclofenac :

根據 Micromedex 建議，因母乳分泌量的資訊不足，依據現有證據無法確定使用的風險，除非潛在益處優於風險，否則建議優先選擇其他藥物²³。

(九) Etoricoxib :

根據 Micromedex 建議，etoricoxib 是否分泌至母乳的資料不完整，但在動物試驗中發現會分泌到大鼠乳汁中，濃度約為血中濃度的 2 倍，且授乳中的幼鼠有體重下降情形，因此建議哺乳期間選用其他藥物或暫停哺乳²⁴。

(十) Parecoxib :

根據 Micromedex 建議，parecoxib 及其活性代謝產物 valdecoxib 會分泌至母乳中，且目前沒有完整證據確定授乳期間對嬰兒的風險，因此建議哺乳期間選用其他藥物或暫停哺乳²⁵。

三、鴉片類止痛藥 (opioids analgesics)

(一) Morphine :

在體內 morphine 可代謝成非活性代謝物 morphine-3-glucuronide (60%) 及活性代謝物 morphine-6-glucuronide (10%)，而口服身體可用率在成人約為 30%，活性代謝物身體可用率約 4%²⁶。一項在香港執行的多中心前瞻性世代研究²⁷，收納 1,277 位婦女在生產時使用 morphine 或 fentanyl 於硬脊膜外麻醉的結果與沒有使用的產婦相比，產後一小時泌乳的人數比例並沒有顯著不同，顯示生產時使用 morphine 或 fentanyl 麻醉不影響產後的泌乳。另一項試驗²⁸，收納 30 名剖腹產婦女，在產後及產後 24 小時分別以硬脊膜外給予 morphine 5mg 做麻醉，其中只有 3 名婦女初乳可測到 morphine 的濃度為 0.39-0.66 mcg/L，其他 27 位無法偵測到 (<0.12 mcg/L)。另一項收納 5 名剖腹產婦女的試驗²⁹，術後靜脈注射 morphine 7.5mg，接著病人以每 6 分鐘給予 morphine 1-1.5mg 的自控式止痛，在產後 48 小時又改以每 2-3 小時口服 morphine 5-30mg，總結產後 96 小時靜脈注射累積劑量平均約 150mg，口服累積劑量平均約 250mg，期間並採集 6 次母乳樣本；結果顯示，48 小時內母乳中 morphine 濃度約 50-65 mcg/L，72-96 小時濃度約 20 mcg/L；以最大母乳濃度 65 mcg/L 估計，全母乳餵養嬰兒每日攝取劑量為 3mcg/kg，約為每日母體調整體重劑量的 0.3%。此外，有關授乳期間嬰兒風險的評估，一項在加拿大安大略區的人口研究³⁰，共蒐集到 85,852 人回報的問卷表示，在產後七天內有使用過鴉片類止痛藥，其中 19% 是使用 morphine，再以配對方式選出 538,815 位對照組；結果顯示，在產後出院 30 天內，兩組都沒有新生兒死亡的紀錄，但有使用鴉片類止痛藥組發生再住院或是送急診的比例都比較高。儘管如此，有鑑於對比其他鴉片類止痛藥，morphine 的口服

身體可用率低、分泌到母乳比例少，所以 AAP 及 ABM 指引皆建議，母乳餵養期間若需使用鴉片類止痛藥，morphine 為合理的選擇^{5,7}。LactMed[®] 則是指出，雖然低劑量 morphine 相比於其他鴉片類藥品是較好的選擇，但還是要留意哺乳期間使用口服鴉片類藥品可能導致嬰兒產生嗜睡、中樞神經抑制或死亡等不良反應的風險²⁶。

(二) Fentanyl :

一項收納 13 名剖腹產或產後結紮婦女的研究³¹，受試者都是接受靜脈注射 fentanyl 2 mcg/kg，並在給藥後 0.75、2、4、6、8、10 小時採集母乳樣本；結果是 fentanyl 給藥後 45 分鐘達到血中最高濃度，平均為 0.4mcg/L，2 小時後血中濃度下降至 0.22 mcg/L，4 小時後下降至 0.15 mcg/L，給藥 6 小時後 fentanyl 未檢出 (<0.05mcg/L)；以尖峰濃度計算，全母乳哺餵嬰兒每天攝取 fentanyl 為 0.06mcg/kg。另一項隨機分配研究³²，收納 100 位剖婦產婦女，其中 50 位接受 fentanyl 100-150 mcg 硬脊膜外麻醉，另外 50 位接受靜脈注射 fentanyl 50 mcg，並在分娩後 45 分鐘及 24 小時後收集母乳，並測定 fentanyl 濃度；結果顯示，硬脊膜外麻醉組濃度分別為 0.4 mcg/L 及 80 ng/L，靜脈組則為 0.19 mcg/L 及 0.05 mcg/L，作者以最高濃度計算，全母乳哺餵嬰兒可能攝取劑量為 0.016 mcg/kg。因此 ABM 指引指出母乳中的 fentanyl 濃度，在使用藥物兩小時後通常降到非常低，因此產後短時間使用，新生兒攝入量也非常低，但應該限制在手術、急診或是嚴重狀況時使用⁵。LactMed[®] 則是指出，手術使用 fentanyl，不需暫停哺乳或丟棄母乳，只要麻醉充分恢復，即可恢復哺乳；如需使用 fentanyl 最好使用較低劑量，且將治療期限限制在幾天內，並密切有無嗜睡增加、呼吸困難或無力等不良反應³³。

(三) Meperidine :

一項觀察性研究³⁴，20 名使用硬脊膜外腔自控式止痛的剖腹產婦，在 35-46 小時內，平均使用 meperidine 670mg，停藥後 2 及 6 小時採集母乳，測得濃度分別為 421 及 176 mcg/L，其活性代謝物 norpethidine 於母乳的濃度為 414 及 373 mcg/L，而新生兒血中濃度對照母親濃度值，分別為 meperidine 1.4% 及 norpethidine 0.4%。AAP 及 ABM 建議，雖然 meperidine 分泌到母乳量很低，但可能造成新生兒發生鎮靜的不良反應，且活性代謝物會造成半衰期延長，可能會使新生兒體內蓄積過多藥品，故不建議哺乳期間使用^{5,7}。LactMed[®] 則是指出，用於單次麻醉通常不會帶來不良影響，但產後哺乳期間宜優先選擇其他藥物，若無法避免使用，應降低劑量並減短療程在 2-3 天內，同時密切監測嬰兒是否有出現倦怠、嗜睡、無力、餵養困難等現象³⁵。

(四) Oxycodone :

在體內會代謝成活性代謝物 noroxycodone 及 oxymorphone，此外 oxycodone 在成人身體可用率為 60-87%³⁶。一項試驗³⁷，收納 50 名使用 oxycodone 的剖腹產婦女，於產後 24、48、72 小時測得母乳濃度平均分別為 58、49 及 35 mcg/L，其中 10 名婦女測到濃度 >100 mcg/L，5 名用藥後 37 小時後仍在母乳中測得 oxycodone。在另一項回溯性試驗³⁸，收納哺乳期間服用 oxycodone、codeine 或 acetaminophen 的婦女，觀察其所哺餵的嬰兒是否有出現中樞抑制症狀，acetaminophen 組發生率為 0.5% (1/184)，codeine 組為 16.7% (35/210)，而 oxycodone 組則為 20.1% (28/139)。AAP 不建議哺餵母乳期間使用 oxycodone⁷，

而 LactMed[®] 則指出³⁶ 哺餵母乳期間應優先選擇其他藥物，若必須使用，則建議劑量不高於 30 mg/day，且應控制療程在 2-3 天以內，用藥期間必須密切監測嬰兒倦怠、嗜睡、無力等現象，以及發育是否正常。

(五) Codeine :

在肝臟約 5-10% codeine 會經由 CYP2D6 代謝成 morphine，約 10% 經由 CYP3A4 代謝成 norcodeine，70-80% 經由 UDP-glucuronosyltransferase 2B7 和 2B4 代謝成 codeine-6-glucuronide³⁹。值得注意的是，CYP2D6 有不同基因表現型，具有特定 CYP2D6*2x2 表現型的人，屬於 codeine 快速代謝者或超級快速代謝者，即便使用正常劑量，依舊可能測得比預期高的 morphine 濃度³⁹。曾有案例報告⁴⁰，一名產婦為超級快速代謝者，產後第一天服用 codeine 60mg bid，第 2 天後改為 30mg bid，其足月出生的健康男嬰，從第 7 天開始，發現母乳餵養困難及嗜睡症狀，第 12 天皮膚變灰，第 13 天離世；一般若服用 codeine 60mg q6h 劑量的哺乳婦女，母乳中測到濃度範圍為 1.9-20.5 ng/mL，而個案後續檢測其第 10 天所貯存的母乳，發現 morphine 濃度高達 87 ng/ml。有關哺乳期間使用 codeine 的安全性，美國食品藥物管理局在 2018 年三月發布警訊⁴¹，有鑑於哺乳期間使用 codeine 及 tramadol 可能造成嬰幼兒產生嚴重不良反應，因此不建議哺乳期間使用這兩種藥物。LactMed[®] 則指出³⁹，在哺乳期間使用鴉片類止痛藥可能導致嬰兒產生嗜睡和嚴重中樞神經系統抑制的不良反應，儘管多數專家及指引⁷，不建議哺乳期間使用 codeine，由於這個族群進行研究本身有很多限制，所以也缺乏大型研究證實其他鴉片類止痛藥比 codeine 更安全。ABM 臨床指引也指出，儘管美國食品藥物管理局發出警訊，有鑑於快速代謝者的比例在不同族群並不一樣，是以仍有國家開放哺乳婦女使用 codeine，考量發生後果可能仍非常嚴重，建議哺乳期間應避免使用⁵。

(六) Tramadol :

Tramadol 透過 CYP2D6 酵素代謝後產生活性代謝物 O-desmethyl-tramadol (M1)，才能產生止痛效果⁴²。在一項試驗⁴³，75 名產後 2-4 天的婦女，服用 tramadol 100mg q6h，並在口服第 4 次劑量後收集母乳；結果顯示母乳中 tramadol 濃度平均為 748 mcg/L，M1 濃度平均 203 mcg/L，估計嬰兒由母體攝入的劑量分別為 tramadol 112 mcg/kg/day 及 M1 30 mcg/kg/day。依前述數據用藥物動力學模型模擬，在超級快速代謝者中，tramadol 母乳中濃度上升為 820 mcg/L，M1 為 360 mcg/L；在弱代謝者中，tramadol 母乳中濃度為 990 mcg/L，M1 為 180 mcg/L，顯示在超級快速代謝者中 M1 母乳中濃度相對較高。在 ABM 指引考量到超級快速代謝者母乳中 M1 濃度升高，可能為授乳中嬰兒帶來過度鎮靜、呼吸抑制的潛在風險，且當母親停藥時，可能會使嬰兒出現戒斷症狀，建議哺乳期間應避免使用⁵。

參、總結

母乳哺餵是有利於新生兒健康、發展及建立良好母嬰連結的行為，然而對於哺乳婦女而言，哺乳期間的各式疼痛，是許多人停止哺餵的常見原因，因此安全有效地使用止痛藥，是相當重要的議題。有關母乳哺餵期間使用止痛藥的安全建議，acetaminophen、ibuprofen 及

celecoxib 是大多數指引建議的選項。Diclofenac 可用於哺乳期間，但若在哺育新生兒或早產兒期間，仍建議選擇前述安全性較高的選項。Ketorolac 建議用於無法口服，且短期用於術後中重度急性疼痛的治療。當最大限度使用前述非鴉片類止痛藥後，仍無法有效控制時，在審慎評估效益與風險，才考慮使用鴉片類止痛藥，且使用時應以最低有效劑量及最短療程為原則，其中 morphine 和 fentanyl 是建議的選項，且必須密切觀察嬰兒，如果有倦怠、嗜睡、無力、呼吸困難、餵養困難等情形，應立即就診。

肆、參考資料

1. UpToDate: Infant benefits of breastfeeding. Available at <https://www.uptodate.com/contents/infant-benefits-of-breastfeeding> Accessed 07/2022.
2. World Health Organization: Breastfeeding. Available at https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2 Accessed 07/2022
3. 鄭名惠、陳君萍。哺乳期之藥物安全。藥學雜誌。2018;34(3):83-86。
4. Malm H, Borisch C. 2.1 - Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants, and antigout medications. Drugs During Pregnancy and Lactation, Third Edition. Available at <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780124080782000020> Accessed 07/2022
5. Reece-Stremtan S, Campos M, Kokajko L, et al. ABM clinical protocol# 15: Analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2017. Breastfeeding medicine. 2017;12(9): 500-506.
6. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st list, 2019. Available at <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1237479/retrieve> Assessed at 07/2022.
7. Sachs HC, Committee on Drugs: Frattarelli DA, Galinkin JL, et al. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. Pediatrics. 2013;132(3): e796-809.
8. Berlin Jr CM, Yaffe SJ, Ragni M. Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. Pediatr Pharmacol (New York). 1980;1(2):135-141.
9. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. American journal of obstetrics and gynecology. 1993; 168(5):1393-1399.
10. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Acetaminophen. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501194/> Assessed at 07/2022.
11. Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk--first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 "Antalait" study. Therapeutic drug monitoring. 2014;36(5):590-596.
12. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Ibuprofen. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500986/> Assessed at 07/2022.
13. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Celecoxib. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501475/> Assessed at 07/2022.

14. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Diclofenac. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501800/> Assessed at 07/2022.
15. Wischnik A, Manth SM, Lloyd J, et al. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *European journal of clinical pharmacology*. 1989;36(5):521-524.
16. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]):Ketorolac. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500998/> Assessed at 07/2022.
17. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Ketoprofen. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501514/> Assessed at 07/2022.
18. Soussan C, Gouraud A, Portolan G, et al. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(11):1361-1366.
19. Østensen M. Piroxicam in human breast milk. *European journal of clinical pharmacology*. 1983; 25(6):829-830.
20. Østensen M, Matheson I, Laufen H. Piroxicam in breast milk after long-term treatment. *European journal of clinical pharmacology*. 1988;35(5): 567-569.
21. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Piroxicam. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501071/> Assessed at 07/2022.
22. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Etodolac. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500633/> Assessed at 07/2022.
23. Micromedex: Aceclofenac. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/A6ABEA/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/032174/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL&UserSearchTerm=aceclofenac&SearchTerm=aceclofenac# Assessed at 07/2022.
24. Micromedex: Etoricoxib. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/3B0CA9/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/60CBDC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Etoricoxib&UserSearchTerm=Etoricoxib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal# Assessed at 07/2022.
25. Micromedex: Parecoxib. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/92C7F8/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BC87FD/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Parecoxib&UserSearchTerm=Parecoxib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal# Assessed at 07/2022.
26. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Morphine. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501237/> Assessed at 07/2022.
27. Fan HSL, Wong JYH, Fong DYT, et al. Association between intrapartum factors and the time to

- breastfeeding initiation. *Breastfeeding Medicine*. 2020;15(6):394-400.
28. Zakowski MI, Ramanathan S, Turndorf H. A two-dose epidural morphine regimen in cesarean section patients: pharmacokinetic profile. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1993;37(6):584-589.
29. Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology*, 1990;73(5):864-869.
30. Zipursky JS, Gomes T, Everett K, et al. Maternal opioid treatment after delivery and risk of adverse infant outcomes: population based cohort study. *BMJ*, 2023;380: e074005.
31. Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, et al. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Canadian journal of anaesthesia*. 1992;39(3):231-235.
32. Goma HM, Said RN, El-Ela AM. Study of the newborn feeding behaviors and fentanyl concentration in colostrum after an analgesic dose of epidural and intravenous fentanyl in cesarean section. *Saudi medical journal*. 2008;29(5):678-682.
33. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]):Fentanyl. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501222/> Assessed at 07/2022.
34. Al-Tamimi Y, Ilett KF, Paech MJ, et al. Estimation of infant dose and exposure to pethidine and norpethidine via breast milk following patient-controlled epidural pethidine for analgesia post caesarean delivery. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011;20(2): 128-134.
35. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]):Meperidine. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501232/> Assessed at 07/2022.
36. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Oxycodone. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501245/> Assessed at 07/2022.
37. Seaton S, Reeves M, McLean S. Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after Caesarean section: relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 2007; 47(3):181-185.
38. Lam J, Kelly L, Ciszkowski C, et al. Central nervous system depression of neonates breastfed by mothers receiving oxycodone for postpartum analgesia. *The Journal of pediatrics*. 2012; 160(1): 33-37 e2.
39. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Codeine. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501212/> Assessed at 07/2022.
40. Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*, 2006;368(9536):704.
41. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and> Assessed at 07/2022.
42. Drugs and Lactation Database (LactMed[®]): Tramadol. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501260/> Assessed at 07/2022.

43. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65(5):661-666.