

妇幼疾病药物治疗学

主编 郑宇飞 陈 婧 孟庆军 孙晓虹 张振军 牛淑芳



天津科学技术出版社

妇幼疾病药物治疗学

主编 郑宇飞 陈 婧 孟庆军
孙晓虹 张振军 牛淑芳

天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

妇幼疾病药物治疗学/郑宇飞等主编. —天津:
天津科学技术出版社, 2010. 6
ISBN 978-7-5308-5547-8

I. ①妇… II. ①郑… III. ①妇产科病—药物治疗②
小儿疾病—药物治疗 IV. ①R710.5②R720.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 129097 号

责任编辑:郑东红

责任印制:王 莹

天津科学技术出版社出版

出版人:蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话 (022)23332693(编辑室) 23332393(发行部)

网址:www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

泰安开发区成大印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 17 字数 400 000

2010 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

定价:48.00 元

主 编 郑宇飞 陈 婧 孟庆军 孙晓虹 张振军 牛淑芳
副主编 黄 玲 王 红 李喜英 阿艳妮 丁岩平 焦素芳
郑学民

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁岩平 王 红 牛淑芳 孙晓虹 陈 婧 张振军
李喜英 阿艳妮 郑宇飞 郑学民 孟庆军 黄 玲
焦素芳

前 言

医学与药学的发展,促进了临床诊断技术的进步及药物治疗的多选择性,但随着药物品种的日益增多,药物使用的随意性也有所增加,用药不合理造成的危害已成为全球关注的问题。为保证临床药物治疗时采用最佳给药方案,指导医学合理用药,我们在广泛参考国内外最新文献资料基础上,结合自身工作体会,编写成《妇幼疾病药物治疗学》一书。

全书共分23章,内容在阐述妇幼疾病的病因和发病机制、药物的作用和作用机制基础上,根据病人特定的病理、生理、心理状况和遗传特征,结合药物经济学特点,阐明如何给病人选用合适的药物、合适的剂量、合适的用药时间和疗程,制定和实施个体化的药物治疗方案,发挥药物的最佳治疗效果,以期取得良好的治疗效果,避免不良的药品反应和药物相互作用。

本书适合各级妇幼医师阅读,对药学工作者和医学院校师生也有重要参考价值。由于药物治疗学涉及的专业知识面甚广,制药业及药物临床应用研究发展十分迅速,加之编写人员水平所限,书中难免存在缺点和不足,恳请同行专家及广大读者予以批评指正。

郑宇飞

2010年5月

目 录

第一章 妊娠期、哺乳期和小儿用药特点	1
第一节 妊娠期用药	1
第二节 哺乳期用药	7
第三节 小儿用药	9
第二章 新生儿疾病的药物治疗	12
第一节 新生儿呼吸窘迫综合征	12
第二节 新生儿败血症	14
第三节 新生儿破伤风	16
第四节 新生儿化脓性脑膜炎	17
第五节 新生儿寒冷损伤综合征	19
第六节 新生儿缺氧缺血性脑病	22
第三章 营养及营养障碍疾病的药物治疗	25
第一节 蛋白质 - 热能营养不良	25
第二节 维生素 A 缺乏症	26
第三节 维生素 B ₁ 缺乏症	27
第四节 维生素 D 缺乏性佝偻病	28
第五节 维生素 D 缺乏性手足搐搦症	29
第四章 免疫缺陷和结缔组织病的药物治疗	32
第一节 原发性免疫缺陷病	32
第二节 支气管哮喘	34
第三节 风湿热	37
第四节 幼年类风湿性关节炎	40
第五节 过敏性紫癜	42
第六节 皮肤黏膜淋巴结综合征	45
第五章 感染性疾病的药物治疗	48
第一节 急性出疹性疾病	48
第二节 流行性腮腺炎	55
第三节 脊髓灰质炎	57
第四节 百日咳	59
第五节 中毒型细菌性痢疾	62
第六节 结核病	65
第七节 流行性乙型脑炎	67

第八节 寄生虫病	72
第六章 呼吸系统疾病的药物治疗	77
第一节 急性上呼吸道感染	77
第二节 急性支气管炎	80
第三节 支气管肺炎	82
第七章 消化系统疾病的药物治疗	86
第一节 小儿腹泻	86
第二节 急性坏死性肠炎	94
第三节 消化性溃疡病	95
第八章 循环系统疾病的药物治疗	98
第一节 充血性心力衰竭	98
第二节 休克	104
第三节 阵发性室上性心动过速	110
第四节 感染性心内膜炎	111
第五节 病毒性心肌炎	113
第九章 泌尿系统疾病的药物治疗	116
第一节 急性肾小球肾炎	116
第二节 肾病综合征	119
第三节 泌尿道感染	124
第四节 遗尿症	126
第十章 血液系统疾病的药物治疗	128
第一节 营养性缺铁性贫血	128
第二节 营养性巨幼红细胞性贫血	130
第三节 再生障碍性贫血	132
第四节 特发性血小板减少性紫癜	135
第十一章 神经肌肉系统疾病的药物治疗	139
第一节 化脓性脑膜炎	139
第二节 病毒性脑膜炎、脑炎	140
第三节 格林 - 巴利综合征	142
第十二章 内分泌系统疾病的药物治疗	145
第一节 生长激素缺乏症	145
第二节 尿崩症	146
第三节 儿童期糖尿病	147
第十三章 外阴上皮内非瘤样病变及外阴瘙痒	152
第一节 外阴上皮内非瘤样病变	152
第二节 外阴瘙痒	154
第十四章 女性生殖系统炎症	157
第一节 外阴及前庭大腺炎	157

第二节	阴道炎·····	158
第三节	宫颈炎·····	165
第四节	盆腔炎·····	168
第五节	生殖器结核·····	173
第十五章	性传播疾病·····	178
第一节	淋病·····	178
第二节	梅毒·····	180
第三节	尖锐湿疣·····	181
第四节	生殖器疱疹·····	182
第五节	获得性免疫缺陷综合征·····	183
第十六章	子宫颈癌·····	188
第十七章	子宫肿瘤·····	194
第一节	子宫肌瘤·····	194
第二节	子宫内膜癌·····	197
第十八章	卵巢肿瘤·····	201
第十九章	妊娠滋养细胞疾病·····	210
第一节	葡萄胎·····	210
第二节	侵蚀性葡萄胎·····	211
第三节	绒毛膜癌·····	213
第二十章	生殖内分泌疾病·····	220
第一节	功能失调性子宫出血·····	220
第二节	痛经·····	225
第三节	多囊卵巢综合征·····	229
第四节	闭经·····	231
第五节	经前期综合征·····	236
第六节	围绝经期综合征·····	238
第二十一章	子宫内膜异位症和子宫腺肌病·····	243
第一节	子宫内膜异位症·····	243
第二节	子宫腺肌病·····	248
第二十二章	不孕症·····	250
第二十三章	药物避孕·····	257

第一章 妊娠期、哺乳期和小儿用药特点

孕妇、婴幼儿等特殊群体在生理、生化功能等方面表现出一定的特殊性,影响药物的吸收、分布、代谢和排泄过程,使血药浓度等药物动力学参数与一般人群存在着很大差异。若应用常规的给药方案往往使某些治疗指数窄、个体差异大的药物难以进入治疗窗。也就是说,对这些特殊群体按常规方案进行药物治疗,药物在机体内或不能到达最低有效浓度,使治疗失败;或超过最低中毒浓度,产生毒性反应。然而,几乎所有药物都缺乏对这些特殊群体系统的、大规模随机对照研究,尚无结论确实的药物治疗方案。即使目前即将上市的新药,在临床研究过程中,这些群体尤其是孕妇,被排除在研究之外。然而,新药将不可避免地用于这些群体,其安全性信息是最受关注的,除了新药临床研究报告之外,来自这些群体的临床用药个案报道,是药物治疗信息的重要来源,循证医学在指导特殊人群临床用药中已经并将继续发挥着关键作用。此外,妊娠和哺乳期用药既要考虑到药物在母体内的药动学特点及其药效发挥,还应考虑到药物经胎盘对胎儿或通过乳汁对新生儿的影响和这些药物在胎儿或新生儿体内的药动学特点及其药效的发挥。而生长发育中的小儿对药物的毒副作用较之成年和更为敏感。小儿疾病大多危重而多变,选择药物须慎重、确切,更要求剂量恰当,因此必须了解小儿药物治疗的特殊性,掌握药物性能、作用机制、毒副作用、适应证和禁忌证,以及精确的剂量计算和适当的用药方法。

第一节 妊娠期用药

一、药物在妊娠母体内药动学

在妊娠期,母体的生理学发生多种变化,这些变化对母体药动学有明显影响,因此,对治疗范围狭窄的药物,应监测血浆药物浓度。

1. 药物吸收 由于孕激素影响胃的排空和延缓肠蠕动,胃酸分泌在妊娠早期可减少40%,晚期分泌增多,所以妊娠期药物在胃肠道吸收常较正常减慢。

妊娠妇女由于肺潮气量和每分钟通气量明显增加,以及心输量增加致使肺血流量增加。为此,呼吸道吸入给药经肺泡摄取的药量增加。

2. 药物分布 尽管正常妊娠期白蛋白生成速度加快,由于血浆容积也增加约50%,为此血浆白蛋白浓度降低,表现生理性血浆蛋白低下。又因妊娠期许多蛋白结合部位被内分泌素等物质所占据,更促使药物蛋白结合率下降,游离药物增多,主要表现为血浆蛋白结合率高的药物受影响大,孕妇用药后不仅可能使药效增强,还可经胎盘影响胎儿。在妊娠期游离型药物浓度增加的常用药有:地西洋、苯妥英钠、苯巴比妥、利多卡因、哌替啶、地塞米松、普萘洛尔、水杨酸、磺胺异恶唑等。妊娠期体重增加,体内脂肪平均增加25%,将使主要分布在脂肪组织的药物的分布容积增大。

3. 药物消除 妊娠期肝血流量增加,孕激素浓度增高,可引起肝脏微粒体药物代谢酶活性增加,故妊娠期需增加用药量的有苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮、乙琥胺、卡马西平等。

妊娠期因心输出量增加,有效肾血流量增加 25% ~ 50%,肾小球滤过率增加 30% ~ 50%,肌酐清除率也有所增加。当肾小管重吸收功能不变时,主要经肾脏清除的极性药物或其活性代谢物消除均有所增加,如注射用硫酸镁、地高辛和碳酸锂。尤其在妊娠期应用氨苄西林、苯唑西林、红霉素、庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星(Amikacin)及呋喃妥因(Nitrofurantoin)等抗菌药物时,为维持有效的抗菌浓度,必须适当增加用量。

二、药物在胎儿体内药动学

胎儿各器官功能处于发育阶段,具自身特点,其药动学与成人有所不同。

1. 药物吸收 胎盘主要由叶状绒毛膜构成,绒毛上皮将母血与胎儿血分开,称“胎盘屏障”。绒毛膜是胎盘主要功能部分,起着物质交换和分泌某些内分泌素的作用,是胎盘循环的部位。

一些药物由胎盘经脐静脉血转运,所以在未进入胎儿全身循环前一部分药物须经过肝脏,为此也存在首过效应。

自胎盘转运的药物除通过血流外,有些药物可经羊膜进入羊水,由胎儿吞饮羊水经胃肠道吸收;此外,经胎儿尿排入羊水的药物,也可随胎儿吞饮羊水又重吸收,形成羊水肠道循环。

2. 药物分布 由于胎儿肝、脑器官相对较大,血流量多。药物进入脐静脉后约 60% ~ 80% 的血流进入肝脏,故肝内药物分布较多。胎儿血脑屏障发育不全,药物易进入中枢神经系统。胎儿血浆蛋白含量较母体为低,因此进入组织中的游离药物浓度较高。但药物与胎儿血浆蛋白的结合也可减少药物向母体转运,延长药物在胎儿体内停留时间。

3. 药物消除 在几乎所有的发育阶段,胎儿都能代谢药物。代谢主要在肝脏(早在妊娠第 7 ~ 8 周可发生),其他组织如胎盘、肾上腺、肾和肺也含代谢药物的酶。由于胎儿肝肾功能尚未完善,对药物消除功能明显与成人不同。胎儿与母体的肝脏相比大小相差悬殊,且药酶功能尚不完善,一般仅为成人肝脏活性的 30% ~ 60%,尤其是缺乏催化药物结合反应的酶,特别是葡萄糖醛酸转移酶,故对一些药物如水杨酸盐等解毒差。胎儿的肾小球滤过率甚低,肾排泄药物功能极差。胎儿进行药物消除的主要方式是药物或其代谢物经胎盘返运回母体,由母体消除。药物经代谢脂溶性降低后,则返回母体血中的速度降低,药物易在胎儿体内蓄积,如地西洋的代谢物甲基安定易蓄积于肝脏,反应停的代谢物也可大量蓄积于胎儿体内而引起毒性。尤其当胎儿体内药酶受母体应用的药物或食品添加剂的酶诱导作用,使胎儿体内一些芳香烃类等化学物质转化为活性代谢物,可引起对胎儿的毒性或致畸反应。

三、药物在新生儿体内代谢特点

近足月妊娠的孕妇用药必须了解新生儿的药物代谢特点:①新生儿血浆蛋白中的白蛋白比例低,与药物结合力远较成人低;②体内游离型药物浓度高达成人的 1.2 ~ 1.4 倍;③肝肾功能发育不健全,功能较差,对药物的代谢、转化及排泄能力相对低下,因此,母体用药后新生儿较胎儿更易受药物影响,引起药物的中毒及损害。此外,不少药物可经乳汁排泄,即哺乳期妇女服药后,药物经过血浆乳汁屏障(毛细血管内皮-间质-基底膜-细

胞膜-腺上皮细胞组成)。分子量小(<200)、脂溶性高、弱碱性、非结合的非离子化程度高的药物其在乳汁中的浓度可与母体血浆浓度相同或更高,新生儿吸吮乳汁后可将药物摄入体内,药物将对新生儿产生影响。故在哺乳期(母乳喂养)用药同样应注意药物的选择,避免药物对新生儿产生不良影响。

四、妊娠期用药特点

妊娠期作为一个特殊时期,母体和胎儿是处于同一环境中两个联系紧密的独立体,各自生理反应和对药物敏感性存在很大差异。母体对药物敏感性一般是稳定不变的。然而,胎儿在妊娠8周以内的早孕期,胚胎组织的多数细胞处在分裂阶段,肢体和器官系统正在形成,对毒性物质尤为敏感,度过器官形成期后用药,尽管无须恐惧严重畸变发生,但也应注意可造成发育迟缓和功能方面的缺陷。依目前畸形一词的涵义,不但包括器官系统的解剖与功能异常,同时也包括后代行为的失常,故均应引起重视。

此外,药物致畸除考虑妊娠期用药外,也应防止一些妇女可能在妊娠前已接触过有致畸危险的药物。甚至也要考虑父体用药造成后代致畸的可能。已有报道,接受抗癫痫治疗的男病人(其女方正常,未用过药)所生后代有缺陷,很可能是苯妥英钠等抗癫痫药物通过精子或精液影响胚胎的正常发育。

能引起胎儿先天性畸形或毒害的药物简介如下:

1. 妊娠期禁忌的药物或某一孕期阶段禁忌的药物

(1)反应停(酞胺哌啶酮):是药物致畸作用最突出的药物。多数在妊娠4~7周易受影响。主要是肌肉骨骼系统畸形,尤其四肢及颜面部,造成肢体缺如、短肢,称为海豹样胎儿,还可发生肠道闭锁或狭窄、心脏畸形、眼耳发育不全等。但此药对成人毫无毒性,动物实验虽超剂量也无危险,足以说明对成人或动物无毒性之药物,胚胎可能对之异常敏感。同时也提示化学药物的致畸作用有明显的动物种类特异性。

(2)抗癌药物:叶酸抑制剂氨甲蝶呤等及抗嘌呤药物巯基嘌呤在早孕期间应用,容易引起流产及胎儿眼、颜面及脑部损害为主的畸形,如无脑儿、脑积水、脑脊膜膨出、唇裂、腭裂或四肢畸形。与其他抗癌药物并用,危险更大。胎儿如能存活,可见头颅及其他部位骨骼异常,生长发育缓慢,智力发育迟缓,智能低下。其他抗嘌呤药如6-巯基嘌呤也可导致多发性畸形。烷化剂环磷酰胺可引起四肢、上腭、外耳等畸形;苯丁酸氮芥(瘤可宁)可引起肾、输尿管缺损。但上述药物在孕16周后应用,比较安全。其他抗癌药物如氮芥、瘤宁、长期新碱、乌拉坦等,虽有报道,在早孕期间应用也不致引起畸胎,但在孕期仍应慎用。

(3)雌激素:母体在妊娠早期应用己烯雌酚可影响女性子代生殖系统的发育,发现轮状子宫、子宫发育不全、宫颈外翻等,青少年期阴道腺病、阴道及宫颈透明细胞癌发病率明显增高,育龄期妇女不孕率、流产及早产率较对照组高,并可引起男性子代睾丸及阴茎发育异常,精液异常,有时还可引起尿道下裂,睾丸下降至阴囊障碍,故孕期应禁用雌激素。

(4)孕激素:黄体酮在孕期应用未发现致癌倾向,但是否有其他影响尚难肯定,故黄体酮也应慎用。合成孕激素19-去甲基睾酮类(如炔诺酮),孕期应用后可使女性胎儿男性化,如阴蒂肥大、阴唇融合。早孕后服用避孕药,若剂量较大可引起神经管缺陷、脊柱裂、食管畸形、先天性心脏病、大静脉移位等。

(5)氯米芬:在动物实验中表明氯米芬有致畸危险,妊娠期服用此药可导致胎儿神经

管缺陷,如脊髓脊膜突出、无脑儿。

(6)糖皮质激素:在临产前数日应用,可促进胎儿肺成熟,常用于早产促肺成熟,还可用于治疗妊娠合并某些内科并发症,如自身免疫性血小板减少性紫癜、支气管哮喘,短期或临时用药,未见明显不良后果,若长期或过量应用糖皮质激素,则可能导致过期妊娠、胎儿宫内发育迟缓、死胎、电解质紊乱、感染的危险性增加,甚至出现腭裂、骨畸形。因此,若病情需要长期应用时,应尽量采取小剂量维持。

(7)抗癫痫药:妊娠期间癫痫发作对母亲和后代都是危险的。癫痫发作可致死产、小头畸形、智力迟钝等。一般认为妊娠期间癫痫发作需适当治疗。然而,应用的几乎所有抗癫痫药,包括卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮和丙戊酸(valproic acid)都可致先天性畸形。卡马西平属C类,其余均属D类。抗癫痫药的选择应该使癫痫发作得到最适控制,并适当补充叶酸(folic acid)。对于癫痫大发作,现认为卡马西平和苯二氮卓类是首选药。使用卡马西平增加神经管缺陷的危险性约1%,神经管缺陷可在妊娠第18周期间通过测定子宫内甲胎蛋白及胎儿超声发现。妊娠期间苯妥英钠治疗可出现一系列畸形。其异常包括颅与面部畸形,远侧的骨和指甲发育不全、生长不足、智力迟钝和心脏缺陷。对于癫痫小发作,认为以乙琥胺为代表的丁二酰亚胺类是妊娠最初三个月的首选药。

(8)苯二氮卓类:地西泮为代表的苯二氮卓类属D类。在妊娠期间应用苯二氮卓类可能损害胎儿神经发育,裂唇或裂腭发生率也可能增加。

(9)抗甲状腺药物:硫氧嘧啶、他巴唑、甲亢平等抗甲状腺药物在整个妊娠期间均可对胎儿发生影响,孕14周胎儿甲状腺开始有功能,这时用药对胎儿甲状腺激素合成有妨碍,可造成胎儿甲状腺功能不全而导致死胎或先天性、散发性呆小病。更常见的是,由于胎儿甲状腺激素缺乏,通过反馈作用,刺激自身垂体前叶,使促甲状腺激素过度分泌,进而使胎儿甲状腺滤泡代偿性增生,引起甲状腺肿大。如应用抗甲状腺药物剂量太大,达到甲状腺全部抑制剂量时,则可使胎儿发生无功能的单纯甲状腺肿。腺肿过大可迫使颈部伸展而致分娩困难,或可压迫气管,使胎儿娩出后可发生呼吸困难。

值得注意的是,孕妇甲状腺功能亢进或功能低下,体内激素失调,可引起胎儿严重畸形,主要为:①脑发育障碍直至无脑畸形;②骨骼系统畸形—腭裂、脊柱裂;③心脏畸形或多发性畸形。加上中期妊娠流产或早产,胎儿死亡率可达50%。患缺碘性甲状腺肿的孕妇可引起婴儿先天性呆小病。

甲状腺肿孕妇服用过量碘化钾,也可引起胎儿甲状腺肿,需与缺碘引起者加以区别。甲状腺功能低下孕妇大半居住在地方性甲状腺肿的流行地区,由于碘缺乏促使胎儿分泌更多的促甲状腺激素而形成甲状腺肿。

(10)降血糖药物:胰岛素属B类。不能通过胎盘,围产期用于控制血糖,可降低糖尿病人胎儿死亡率及畸胎率。口服降糖药磺酰脲类(甲苯磺丁脲)难以奏效又有致畸报道因而禁用。双胍类(苯乙双胍)对孕妇及胎儿不良反应较重,属禁用。

(11)精神兴奋药:脱氧麻黄碱(methamphetamine, deoxyephedrine)作用于 α 和 β 受体,兴奋中枢神经系统,用于治疗抑郁症及减肥。在妊娠前半期应用可引起小头畸形、智力发育迟缓及运动功能障碍,其他畸形亦不能排除,因而在整个妊娠期间禁忌服用。

(12)抗躁狂药:强安定药虽可治疗精神失常躁狂症,但真正属于抗躁狂药的唯有碳

酸锂,它可穿越胎盘屏障起致畸作用。文献报道在早孕期间或整个妊娠期用药可引起心血管异常、脑脊膜膨出、耳过小(microtia),因抑制甲状腺功能可伴有甲状腺肿,有的发生死胎。除有致畸作用外,还有报道其对胎儿有毒性作用,娩出的新生儿可出现心律不齐、发绀、嗜睡。出生后十余天,血锂浓度下降,心律不齐可以消失。锂对很多动物都有致畸及胚毒性,因而在整个孕期禁服。

(13)抗凝药:妊娠是一种高凝状态,静脉血栓栓塞是一种主要并发症,发生率为1/1000,肺栓塞是孕妇死亡的最常见原因。抗凝药常用于阻止有栓塞倾向妇女血栓栓塞的发生。其中常用的抗凝剂华法林是一致畸药物,轻者可引起胎儿发生点状软骨发育障碍(chondrodystrophia punctata)等畸形,如鼻软骨发育不全或严重鼻发育不全、外耳发育停止,重者有肢体不对称性缩短及脊柱侧凸,即所谓Conradi-Huenermann综合征的体征。还可引起胸腺弥漫性出血、胎宫蓄围生期死亡率增高。

常用于治疗妊娠剧吐的敏可静(meclozin)曾被认为其能引起脊柱裂、脑积水、脑脊膜膨出、肾及肺发育不全、锁肛、幽门狭窄等致畸作用而被弃用。近年又经大量临床实验研究证明,在正常治疗量对胎儿并无致畸作用。动物(包括猴)实验结果,发现对大鼠于孕第12~15天每日喂服5~50mg/kg,可引起腭裂及肢体畸形。内或出生后死于颅内出血,但亦有娩出正常婴儿的报道。动物实验(鼠、兔)均显示有致畸及对胚胎的毒性作用。因此,该药不宜在早孕期及临产前应用。

香豆素衍生物如新双香豆素及新抗凝(acenocoumarol)无致畸作用,但对胎儿有危害,妊娠中、后期用药可使胎儿发生凝血酶原过低,出现出血倾向,常死于脑出血等全身各脏器弥漫性出血,不宜用于中、晚期妊娠。

2. 妊娠期应慎用的药物

(1)抗感染药物:抗菌药是妊娠期间最常用的药物。为在感染部位达到足够的药物浓度,剂量应进行调整。例如青霉素和头孢菌素类在妊娠期间血药浓度较低,因而应增加剂量。由于子宫内最难达到的部位是羊水,为达到羊水,药物必须转运到胎儿,而后通过胎儿肾排泄到羊水中。因此,子宫内感染的治疗必须高剂量静注抗菌药物。四环素抑制蛋白合成,积聚在骨质及单核-巨噬细胞系统,易透过胎盘屏障转移至胎儿,尤其在孕4月以后,可影响骨骼及牙龄的发育,在早孕阶段致畸可能与引起叶酸缺乏有关。所谓“四环素牙”即系四环素与钙结合成螯合物沉积于牙釉质所致,开始呈黄色荧光,后转变成棕色,持久遗留。对孕妇本身亦有危害,如每日静注 $\geq 2.5\text{g}$,可引起肝脏毒害、肝脂肪变性(急性脂肪肝)、胰腺炎及肾功能衰竭。

氯霉素虽无致畸作用,但极易透过胎盘屏障,如在孕晚期或临产时应用大剂量氯霉素,则可引起胎儿出生后以心血管衰竭症状、呼吸功能不全、紫绀、腹胀为特征的灰婴综合征。氯霉素可迅速穿越组织进入体液中,乳汁中浓度可达乳母血清浓度的50%,因而乳母禁用。

常用的大环内酯素抗生素有红霉素、螺旋霉素、麦迪霉素、交沙霉素,可用于青霉素过敏者,但红霉素易导致胆汁淤积性黄疸及肝脏损害孕妇禁用。如克拉霉素(甲红霉素)、阿奇霉素(阿红霉素)均需慎用。

氨基糖苷类抗生素具有耳毒性及肾毒性。所以孕期应避免注射用药。双氢链霉素在

妊娠任何阶段用药,对内耳及第Ⅷ脑神经有损害,胎儿出生后可发生听力缺陷;也有人发现在早孕期间用药可有四肢短小畸形(micromelia)或不同骨骼畸形发生;尤其孕妇肾功能不良,可在体内蓄积,加重对胎儿的损害。卡那霉素虽无致畸作用,但耳毒性大,孕期应用可致出生婴儿耳聋,孕妇应慎用。

磺胺类与甲氧苄啶均为叶酸合成抑制剂,复方新诺明(磺胺甲恶唑与甲氧苄啶复方制剂)在妊娠最初三个月期应用,使出生缺陷明显提高,应禁用。

呋喃坦啶虽无致畸毒性,但与胆红素竞争血浆蛋白结合基,可引起新生儿黄疸及溶血性贫血,这些症状与先天性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症病人症状相似,不宜在妊娠晚期服用。

甲硝唑在动物实验中有致癌作用,且对细菌有致突变作用,在人体是否对胎儿有不良影响至今尚未完全肯定,对孕妇尚无致畸报道,因其对滴虫及厌氧菌感染有较好的疗效,孕妇用药后可透过胎盘进入胎儿循环,并可从乳汁排泄,引起新生儿血液及神经障碍,因此宜选择阴道局部用药治疗滴虫性阴道炎,避免全身用药。

(2)抗组胺药:苯海拉明(苯那君 benadryl)是最早的抗组胺药之一,常用于皮肤、黏膜的过敏性疾病及乘车、乘船引起的恶心、呕吐。长期以来认为对胎儿无毒性及致畸作用,可是 Sayen(1974)对 599 例唇裂患儿进行回顾性追访,发现妇女在早孕期间服用抗组胺药者与对照组的唇裂发生率有明显差异,尤其苯海拉明与兔唇、腭裂的联系更为明确。动物(兔、鼠)实验均证明大剂量苯海拉明对蓄胚有毒性,幼

(3)安定药及抗忧郁药:氯丙嗪(冬眠灵)及其他酚噻嗪衍化物都能迅速通过胎盘屏障,很快可在胎儿血浆、羊水及尿液中测得。大多数学者认为它无致畸及胚胎毒性作用,但也有报道,孕期大剂量应用,可引起胎和血管充血、中枢神经系统水肿,并与肝内葡萄糖醛酸转移酶(glucuronyl transferase)竞争或抑制肝功能而引起早产儿黄疸,尤其可改变视网膜的色素沉着而造成视野内空白或视觉的敏锐度普遍减退,因此在妊娠中、晚期慎用。

许多研究认为,弱安定类(减轻焦虑、改善睡眠)的氯氮卓(利眠宁)即使在早孕期间服用也无致畸作用,可是也有报道,在早孕期间服用有致畸作用或具有胎儿毒性作用,新生儿娩出后出现阻抑状态或戒断综合征,建议早孕期间慎用。

地西洋(安定)也为常用的弱安定类药,肌注 40~100 分钟后或静注 1 分钟后,在脐带血中浓度显著高于孕妇血浆中浓度。虽有些学者认为地西洋对胎儿绝对安全,可是仍有一些学者通过回顾性分析,认为有些胎儿异常是由于应用它的缘故,因而在早孕期慎用。

很多研究报道服用甲丙氨酯(眠尔通、安宁)安全,无致畸及胎儿毒性作用,Kuntze 甚至报道孕妇在整个妊娠期间每天服用 4g 甲丙氨酯加 3g 巴比妥,新生儿无畸形亦无戒断症状出现。但是 Milkovich(1974)调查统计的结果表明,孕妇较长时间服用甲丙氨酯或氯氮卓(利眠宁)可造成兔唇、腭裂等先天畸形及发育迟缓。他根据 395 例孕妇统计,在早孕期间服药组有 12.1% 出现畸形儿,于晚孕期间服药者畸形发生率 2.6%,与对照组相似。虽然目前尚不能作出能致畸结论,为慎重起见,早孕期间应慎用。

抗忧郁药,包括单胺氧化酶抑制剂及三环类药物在妊娠期均应慎用。丙米嗪(imipramin)可穿越胎盘屏障,对人胚的致畸作用仍有争议,有一些报道证明其有致畸作用,在

早孕期间服药的孕妇出现的畸形儿作用,在早孕期间服药的孕妇出现的畸形儿分别有颜面部畸形(腭裂)、脑外露(exencephaly)、肾上腺发育不全、膈疝、缺肢等等。另有一些报道认为在妊娠期服用丙米嗪对孕妇及胎儿绝对安全,Sim(1972)分析81例孕妇于不同孕期每日服用150mg,未见有畸形儿出生。但动物实验证明对畜胎有毒性作用,故在早孕期间应慎用。

(4)解热镇痛药:以阿司匹林为代表的非甾体抗炎药多属C类,妊娠后期为D类。阿司匹林常用于妊娠期间的疼痛、炎症,以及低剂量阿司匹林(如40~150mg/d)可防止妊娠引起高血压、子痫和子痫先兆。尽管阿司匹林不引起妊娠最初三个月期的致畸作用,但在后3个月特别是在分娩前应特别谨慎,阿司匹林干扰母体血小板血栓素 A_2 的合成。若给足够高的阿司匹林剂量时,通过胎盘可能抑制胎儿环加氧酶,干扰胎儿其它前列腺素合成,引起分娩时出血和中枢神经系统出血。

(5)麻醉药:目前尚无证据表明妊娠早期使用一次麻醉药可引起胎体畸形,但在分娩期间应用全麻药对新生儿可能产生呼吸抑制,在分娩前应尽可能短时间的接触麻醉药。

(6)维生素A、D 维生素A:可通过胎盘屏障进入胎体,胎儿血浆浓度低于母体,治疗剂量对胎儿无毒害作用。由于维生素A在体内的代谢产物为一致畸原,当孕妇摄入大剂量维生素A(2万IU)时对胎儿有致畸危险,可引起流产、白内障、泌尿生殖道畸形、中耳及外耳畸形、腭裂、无脑儿、骨皮质增厚导致管状骨造型失常等等。为此,目前在欧洲国家诸如英、德等国均告诫孕妇不食动物肝脏,因为每100g的动物肝脏内含5万~10万IU的维生素A。同样维生素D的治疗剂量对胎儿无毒害作用,可是过量引起胎儿血钙过高(特发性高钙血症),可导致心血管系统畸形,尤其易发生室上性主动脉狭窄,更为严重者可发生肺、肾动脉狭窄,更为严重者可发生母婴代谢的交换面积缩小而致胎儿宫内窘迫;亦可能因弥漫性骨硬化,颅骨骨化过度,缺乏正常的可塑性而发生难产,导致新生儿颅内出血而死亡。

(7)抗心律失常药和强心苷:妊娠期间发生孕妇和胎儿心律失常可能危及母亲和胎儿的生命,应进行药物治疗。常用药物:①地高辛属C类。孕妇使用治疗剂量,未发现致畸或对胎儿的毒性。②奎尼丁属C类。由于可能发生室性心律失常的危险,故应在医院心脏监测下给药。③普鲁卡因胺属C类。易通过胎盘,可作为未明确诊断的复合性心动过速急性治疗的一线药。④利多卡因属B类。若血浆浓度高则对新生儿有中枢抑制作用;⑤维拉帕米属C类。在母体用药后,成功地使胎儿心律失常转复。但理论上维拉帕米可减少子宫血流量,因而应谨慎使用。⑥胺碘酮属D类。胺碘酮对胎儿心脏作用及甲状腺功能有影响。在妊娠的最初三个月应避免使用,仅用于对其它治疗无效而危及生命的心律失常者。

(黄玲)

第二节 哺乳期用药

母乳营养丰富,它含的蛋白质、脂肪、糖及各种微量元素比例合理和最标准,其所含营养成分能完全满足4~6月内婴儿生长发育需要,而且最易消化吸收,并可避免佝偻病的

发生, 是任何食品不能比拟的。母乳含有多种免疫物质, 如免疫球蛋白、免疫细胞和其他免疫物质, 并含有丰富的核苷酸, 可以增强身体抵抗力, 帮助对抗细菌的入侵, 降低发病率, 又可以促进肠道功能, 有助宝宝更容易消化和吸收各种营养素。母乳含有丰富 β -胡萝卜素, β -胡萝卜素可以转化成维生素 A, 帮助视力发育, 又可以和维生素 C、E 一样具有抗氧化作用, 能增强身体抵抗力, 有助婴幼儿健康成长。因此哺乳是一个重要的生理过程。但是, 几乎所有药物均能进入乳汁并可被婴儿所吸收, 故哺乳期用药的选择应慎重。

一、镇痛药及解热镇痛药

阿片类镇痛药可在母乳中检出, 不过含量较低, 不足以对婴儿产生影响。阿司匹林和对乙酰氨基酚可用于产后期。保泰松毒性较大, 应谨慎使用。

二、镇静催眠药

地西洋、氯硝西洋、劳拉西洋、奥沙西洋、咪唑唑仑、硝西洋等能进入乳汁中, 但浓度很低, 故婴儿不可能摄入显著量的药物, 但如果为早产儿或乳母摄入高浓度的药物则可能产生毒性。

三、抗癫痫药

苯妥英、苯巴比妥、丙戊酸、地西洋等药物的乳汁与血浆浓度比率均低于 0.5, 因此进入婴儿体内的药量一般无临床意义。扑米酮和乙琥胺的比率则高于 0.6, 应慎用。

四、抗精神病药

锂盐可进入母乳, 对婴儿可造成毒性, 表现低体温、青紫, 因此哺乳期应禁忌。三环抗抑郁药丙米嗪、去甲丙米嗪和阿米替林进入乳汁中量很小, 对婴儿无明显影响, 但连续应用对婴儿有害, 应慎用。

五、抗高血压药

大多数抗高血压药在乳汁中含量很低, 对婴儿无明显影响。

六、抗凝药

肝素在生理 pH 值条件下, 为一离子化的高分子量粘多糖, 因此不会进入乳汁。华法林可与白蛋白高度结合, 亦不会大量进入乳汁。均可安全用于授乳妇女。

七、甲状腺激素与抗甲状腺药

乳汁中的甲状腺素不会对婴儿产生明显影响。丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑可进入乳汁, 乳母服用此药可造成婴儿甲状腺功能减退和甲状腺肿, 使用放射性碘, 亦应预先停止哺乳。

八、避孕药

授乳妇女应用低剂量口服避孕药后, 临床上未发现明显毒性。但服用过高剂量的避孕药可能对婴儿有毒性, 有个别病例报告男婴发生女性型乳房, 女婴有阴道上皮增生。长效避孕药甲地孕酮进入婴儿体内的药量亦低于母亲用量的 1%。

九、抗生素及其他抗菌药

氯霉素乳汁中浓度高于青霉素, 乳汁与血浆比率约为 0.5, 由于氯霉素可能引起新生儿骨髓抑制, 故授乳妇女应禁用。克林霉素对乳儿有明显毒性。研究发现在乳汁中浓度可高于血浆浓度的数倍, 能引起伪膜性结肠炎, 故禁用。磺胺类药物的潜在危险是诱发婴儿核黄疸, 但研究证明乳汁中浓度很低。四环素的情况类似, 理论上可使婴儿牙齿黄染, 由于进入乳汁中的药物浓度很低, 故不会造成危害, 但若乳母连续服用, 则可能造成危害,

应终止授乳。异烟肼可大量转运到乳汁中,造成婴儿肝中毒,故禁用。

十、其他药物

麦角生物碱类可进入乳汁,并影响婴儿,同时也可抑制乳汁分泌,应避免使用。甲硝唑可大量转运到乳汁,对婴儿血液及神经系统产生毒性,应禁用。

抗肿瘤药物的资料较少,环磷酰胺等虽然进入乳汁中的量很少,但这些药物的远期作用尚应考虑。

(黄玲)

第三节 小儿用药

儿科用药即儿科药物治疗是药物与机体相互作用的形式与体内过程,对儿科用药应选好药、用好药,以获得最大限度的治疗效果和最大程度地避免不良反应,同时应是最经济、最合理的药物利用,儿科用药相对于其他分支医学更复杂,难度也更大。

一、小儿用药特点

由于儿童迅速发育过程中的特殊人群,发育不成熟,与成人生理上有很大差异。儿科用药对象从胚胎发育期,胎儿期,新生儿期,婴儿期,幼儿期,学龄前期,学龄期到青春前期,不同年龄阶段之间存在一定差异。各期发育程度不同,具有各自用药特点。

1. 药物在组织内的分布因年龄而异 如巴比妥类、吗啡、四环素在幼儿脑浓度明显高于年长儿。

2. 小儿对药物的反应因年龄而异 吗啡对新生儿呼吸中枢的抑制作用明显高于年长儿,麻黄素使血压升高的作用在未成熟儿却低得多。

3. 肝脏解毒功能不足 特别是新生儿和早产儿,肝脏系统发育不成熟,对某些药物的代谢延长,药物的半衰期延长、增加了药物的血浓度和毒性作用。

4. 肾脏排泄功能不足 新生儿、特别是未成熟儿的肾尚不成熟,药物及其分解产物在体内滞留的时间延长,增加了药物的毒副作用。

5. 先天遗传因素 要考虑家族中有遗传病史的患儿对某些药物的先天性异常反应;对家族中有药物过敏史者要慎用某些药物。

二、小儿用药的选择

选择用药的主要依据是小儿年龄、病种和病情,同时要考虑小儿对药物的特殊反应和药物的远期影响。

1. 抗生素 小儿容易患感染性疾病,故常用抗生素等抗感染药物。儿科工作者既要掌握抗生素的药理作用和适应证,更要重视其有害的一面,如肾毒性、对造血功能的抑制等,抗生素使用过多容易引起肠道菌群失衡,使体内微生态紊乱,引起真菌或耐药菌感染。对群体和社会来讲,广泛、长时期地滥用广谱抗生素,会对整个微生态环境,进而对人们的健康产生极为有害的影响。

2. 肾上腺皮质激素 短疗程用于过敏性疾病、严重感染、急性喉炎、输液反应等,长疗程用于肾病综合征、血液病、自身免疫性疾病等。在使用时必须重视其副作用:①短期大量用药可掩盖病情,故诊断未明确时不用。②较长期使用可抑制骨骼生长,影响水、盐、