

围产期用药

朱克诚 主编
田雪萍 审阅



上海科学技术文献出版社

围产期用药

朱克诚 主编

田雪萍 审阅

*

上海科学技术文献出版社出版

(上海市武康路2号)

新华书店上海发行所发行

上海市印十二厂印刷

*

开本 787×1092 1/32 印张 13.25 字数 320,000

1986年12月第1版 1986年12月第1次印刷

印数: 1—7,000

书号: 14192·40 定价: 2.70 元

《科技新书目》122-225

前 言

近年来，有关围产医学的研究发展非常迅速。随着人民医学常识的提高，对产、儿科医师的要求也越来越高。同时，关于母婴用药亦日益受到临床医师的重视和群众的关注。所以，医师与孕产妇之间在这方面的认识有取得一致的必要，以免引起不必要的误解。在医师方面，更应加强对孕产妇用药的研究，务使孕妇能放心接受治疗，以防止在需要用药时不敢用药，或由于误用药物而对母婴造成不应有的损害。

本书内容较新，编者结合多年临床实践，并参阅国内外近年来有关文献资料二百余篇。针对孕产妇用药中可能会遇到的问题，从用药的必要性、合理性、安全性等三个主要方面进行阐述和探讨。可供医学院教师和各级医务人员参阅，同时也可作为药学工作者和对此感兴趣的其他读者自学借鉴。

我祝愿本书的出版能有助于提高我国的围产医学水平。

田雪萍

1985年3月于上海

目 录

第 一 章	药物对胎婴儿的影响朱克诚 屠振儒 (1)
一、	概述..... (1)
二、	药物的致畸作用.....(17)
三、	药物的非致畸有害影响.....(23)
四、	父方用药对子代的影响.....(26)
五、	围产期用药原则.....(27)
第 二 章	维生素、微量元素、葡萄糖朱克诚(38)
一、	维生素.....(39)
二、	微量元素.....(54)
三、	葡萄糖.....(63)
四、	小结.....(74)
第 三 章	慢性胃肠道疾病用药刘王明 朱克诚(77)
一、	止呕吐药及润肠药.....(77)
二、	导泻药与止泻药.....(83)
三、	胃肠道解痉药.....(84)
四、	溃疡病用药.....(85)
五、	小结.....(86)
第 四 章	性激素张雄飞 朱克诚(89)
一、	雌激素.....(89)
二、	孕激素.....(97)
三、	小结.....(99)
第 五 章	糖皮质激素朱克诚 陶宏器 (102)

一、	概述·····	(102)
二、	糖皮质激素预防NRDS的机理·····	(103)
三、	临床适应证·····	(111)
四、	用药剂量及方法·····	(121)
五、	关于转院问题·····	(125)
六、	小结·····	(125)
第 六 章	宫缩缓解药·····朱克诚	(129)
一、	概述·····	(129)
二、	肾上腺素 β 受体激动剂·····	(136)
三、	硫酸镁·····	(163)
四、	小结·····	(165)
第 七 章	子宫收缩药·····朱克诚	(170)
一、	药物简介·····	(170)
二、	用于引产·····	(172)
三、	用于防治产后出血·····	(195)
四、	小结·····	(197)
第 八 章	降压、解痉、利尿药····朱克诚 刘玉明	(200)
一、	高血压的类型·····	(201)
二、	妊娠合并先兆子痫或慢性高血压时的血动力学 变化模式·····	(201)
三、	妊娠合并高血压疾病的处理原则·····	(204)
四、	硫酸镁·····	(209)
五、	降压药物·····	(213)
六、	利尿药·····	(231)
七、	小结·····	(233)
第 九 章	镇痛、催眠、镇静药····朱克诚 李君言	(237)
一、	镇痛药·····	(237)

二、	催眠镇静药·····	(252)
三、	小结·····	(257)
第十章	产科麻醉·····	朱克诚 (260)
一、	局部麻醉·····	(260)
二、	全身麻醉·····	(270)
三、	小结·····	(272)
第十一章	强心甙及抗心律失常药·····	刘王明 (275)
一、	强心甙药物·····	(275)
二、	抗心律失常药物·····	(288)
三、	小结·····	(296)
第十二章	抗菌药物·····	屠振儒 朱克诚 (300)
一、	概述·····	(300)
二、	抗菌药物·····	(310)
三、	产科临床应用·····	(328)
四、	小结·····	(331)
第十三章	影响凝血或止血过程的药物·····	朱克诚 (334)
一、	抗凝血药物·····	(334)
二、	抗纤溶药物·····	(341)
三、	促纤溶药物·····	(345)
四、	能对血小板数量和/或功能造成损害的药物	(345)
五、	小结·····	(348)
第十四章	降糖药物·····	朱克诚 屠振儒 (350)
一、	妊娠合并糖尿病概述·····	(350)
二、	胰岛素·····	(373)
三、	小结·····	(378)
第十五章	抗恶性肿瘤药·····	朱克诚 屠振儒 (381)
一、	细胞毒剂的主要作用·····	(382)

二、	细胞毒剂对妊娠和胎儿的影响.....	(385)
三、	治疗恶性肿瘤常用药物.....	(388)
四、	小结.....	(395)
第十六章	抽烟、酒精和咖啡因.....	朱克诚 (397)
一、	抽烟.....	(397)
二、	酒精.....	(406)
三、	咖啡因.....	(412)
四、	小结.....	(415)

第一章 药物对胎婴儿的影响

围产期用药不当或营养不良主要涉及到三个基本问题,即:致死、致畸(或致病)和致胎(婴)儿发育不良,有的还可对出生后的患病率产生远期影响。

一、概 述

在1960年前,对妊娠期用药偏重于考虑母体疾病的需要,而较少考虑到药物对胎儿的影响。当时还认为胎盘对胎儿起着保护性屏障作用,因此,只要药物经动物实验证实毒性低,并能治愈母体疾病,同时又不引起流产或早产,则不论从医生、还是从病员的角度来看,就都认为可以安全应用。

1960年以后,先后发生了二件事使上述见解受到了相当大的冲击:一是“反应停事件”,二是乙蔗酚对子代的致癌和致畸影响^[1]。反应停是一种温和的镇静催眠剂,毒性低,对早孕反应具有良好疗效,并经小鼠和家兔实验证明是安全的、无害的。自50年代后期间问世后,很快在联邦德国、澳大利亚、加拿大等国进入市场,并广泛被应用于治疗妊娠呕吐。但随之而来的是出现了胎儿短肢畸形,其肢体短缺如鳍状。1959年报道1例,1960年30例,1961年增至154例^[2]。据不完全统计,其发病总数约有10,000例,即所谓“反应停事件”,而这种畸形在1949~1959年期间很罕见。在美国,当时由于考虑到该药具有潜在的神经毒性作用,故在尚未获得澄清之前,食品和药品管理局迟迟

不批准应用于人类。虽然当时考虑的角度是其毒性作用，而并非致畸影响，但却产生了一个鲜明的对照，即在该阶段内，唯独美国没有发生胎儿短肢畸形的流行。对此，各有关国家都先后采取了紧急措施，立即禁止该药投放市场，并进行重新研究，而胎儿短肢畸形的流行也随之消失。

对大量病史资料进行回顾分析和进一步动物实验发现，在停经35~36天(约相当于21~22天的胚胎)时服用反应停者，其胎儿可发生外耳缺损和脑神经瘫痪；在迟3~5天(约相当于24~27天的胚胎)服用者，则主要表现为短肢畸形，并以前臂短缺为主；如再迟1~2天服用者，其结果相似，但腿部短缺也相继发生；在停经48~50天(约相当于34~36天的胚胎)时服用，其致畸影响减弱，表现为拇指发育不全和肛门直肠狭窄，提示其致畸作用与服药时间有很大关系。本药对小鼠不产生致畸影响，但对经过选择的家兔属种重新试验，如在妊娠第8~16天时使用本药也可导致典型的肢体畸形。

第二件事是乙蔗酚。在五十年代时乙蔗酚曾被作为安胎剂而广为应用。安胎本来是一件理所当然的好事，故当时谁也没有想到它是否会给予子代带来远期的不良影响。但随着“反应停事件”的出现，也有报道指出，在妊娠期服用过乙蔗酚的孕妇，其女性子代在少女时期易并发阴道透明细胞腺癌。这也是一种以往很少见的疾病，因而就引起了许多学者的关注，并相继成立专门机构进行追踪观察，乃发现妊娠期服用乙蔗酚对其子代的远期影响不仅有致癌倾向，而且对男性和女性子代的生殖器官还都具有某种程度的致畸倾向，从而影响其生育能力。

上述二件事对进一步深入研究围产期用药起到了划时代的促进作用。不仅医生要问，究竟如何给孕妇选择用药才能确保母婴的安全，而且舆论宣传也会使孕妇反问，究竟医生所开处方

的药物是否正确和是否应当接受使用。因此，在给孕产妇用药时，如何审度利弊、慎防“药石乱投”，既有专业知识问题，也有职业道德问题。目前要完全解决好这两方面的问题可能还并不容易，还有大量的困难存在和大量的研究工作要做，但基本原则则已经明确无疑了。

慎用各类药物

慎用各类药物，但并非禁用，更切忌在围产期“赶时髦”地滥用新药。有病不治、轻病重治或延误诊治都是不妥当的。未孕妇女，由于机体本身的防御能力和代偿功能较强，常可自行纠正不良反应。然而孕妇就不同，由于胚胎对药物有害影响的抵御能力很弱，同时母体疾病本身也易对胎儿产生不利影响，因此，明确诊断和合理治疗的问题就特别重要，也是研究围产医学的一个十分重要的内容。

正确选择围产期用药的最大困难在于有许多药物对胎儿的有害影响迄今还不能完全肯定。一种毒性较强的药物(如环磷酰胺)容易被人警惕，但也并不一定都会造成胎儿损害，而另一种对成人相当安全的药物恰有可能对胎儿具有潜在威胁。“反应停事件”所给予人们的基本教训是：①任何一种新药在推广使用之前都必须对其可能的致畸影响进行严格的审定。②动物实验结果不一定都可靠(由于种属差异)，其可信性已受到更多的质疑，因而给孕妇(特别在早孕期)用药要慎重。③在药物对胚胎的致畸、致病和致死影响之间很难划清一条明确的界线。某些药物(如阿司匹林)对胚胎的致病影响与用药量呈线性关系，其50%胚胎致病量与母体半数致死量(LD₅₀)比较接近，而另一些药物(如反应停、乙萘酚等)的50%胚胎致病量远低于母体LD₅₀，这类药物对胚胎的潜在威胁具有更大的隐蔽性，因而就更须引起围产期保健工作者的警惕。

正确认识药物致畸、致病与致IUGR之间的密切联系

当人们已经高度警惕到某些药物对胎儿具有致畸(或致病)作用的同时,还必须对药物的致胎儿宫内生长迟缓(IUGR)作用引起足够的关切。

胎儿体重在整个妊娠期按立方定律^[4]的指数级增长,其中约近95%的体重是在妊娠后半期(20孕周以后)增长的(见表1-1和图1-1)。

胎儿的生长发育过程可大致分为三个相互衔接、但又各有侧重的阶段,即:胚胎细胞快速增殖期(包括器官始基形成和最初分化)、器官分化期和胎儿体重快速增长期。从孕早期至孕后期,胎儿细胞的有丝分裂速度是由快变慢,而胎儿的体重增长速度则是由慢变快(见图1-2)。在受孕后第一个月内,细胞有丝分裂速度很快,胚胎重量的增长几乎为受精卵重量的100万倍,只是由于分裂细胞的基数较小,故胚胎净增重量不大,而在妊娠最后一个月内,虽然胎儿体重仅增长20%,但由于分裂细胞的基数大,其净增重量也最大。细胞损害的致畸危险性在初始阶段最高,因为胚胎早期虽然重量增长不多,但其细胞有丝分裂十分旺盛。这可能是风疹病毒或化学药物(如反应停或

表 1-1按立方定律推算之胎儿体重增长值

孕 周 数	胎儿体重 (g)	孕 周 数	胎儿体重 (g)
6	0.05	26	746.91
7	0.53	28	983.04
8	1.92	30	1267.33
10	9.43	32	1594.72
12	26.54	34	1978.18
16	105.35	36	2418.65
20	269.97	38	2920.08
24	551.99	40	3486.43

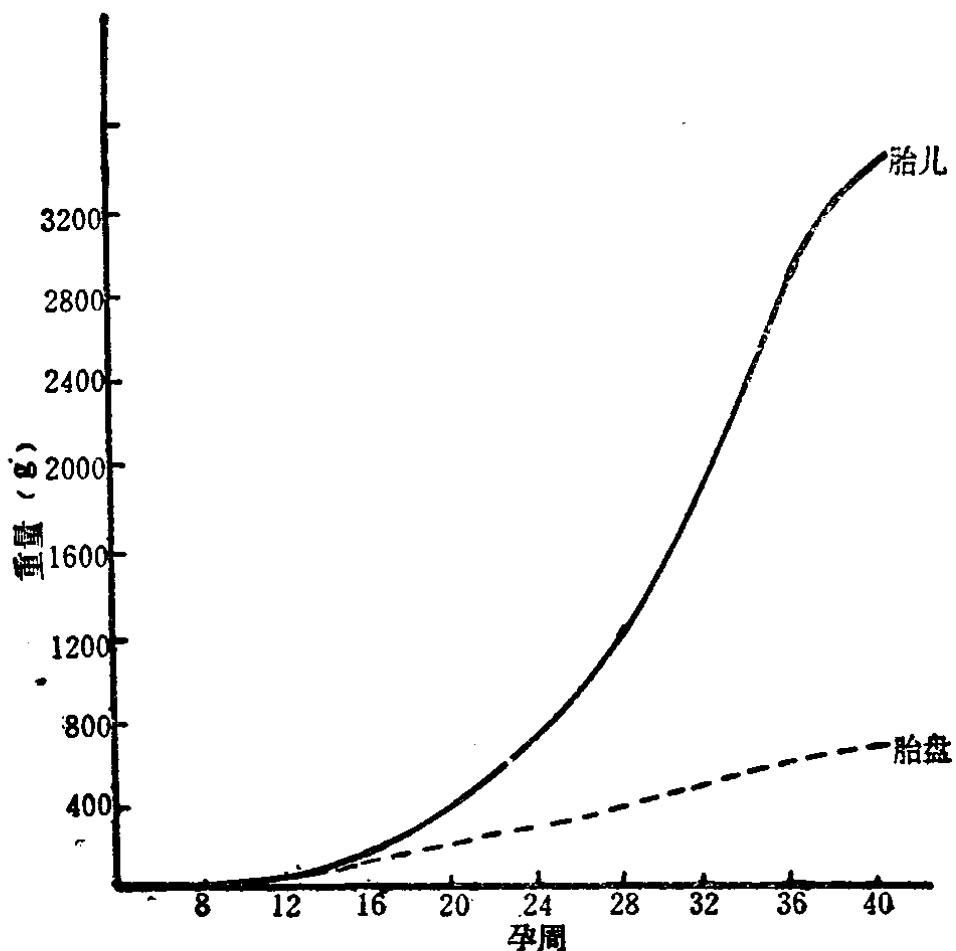


图 1-1 人类胎儿和胎盘的生成曲线在 16 孕周前,胎儿和胎盘重量的增长速度几乎相等。在这以后,胎儿体重增长曲线显著上升。足月胎儿在 20 孕周以后的体重增长值约占其总体重的 95%。

抗癌药物等)易于对胚胎发育造成毁灭性影响的缘故。在进入器官分化阶段后,细胞有丝分裂速度逐渐减慢,细胞受损后的畸形发生率也将明显降低,越往后期,机会就越小,或代之以胎儿宫内生长迟缓的发生率增高。

新生儿低体重有两种情况:一是由于早产,二是由于宫内生长迟缓。凡体重符合胎龄的早产或足月儿称 AGA 儿,宫内生长迟缓儿出生体重显著低于其胎龄,称SGA儿,早产或足月SGA儿对宫内窘迫(如低氧、酸中毒)或营养缺乏的耐受力均比 AGA 儿差。

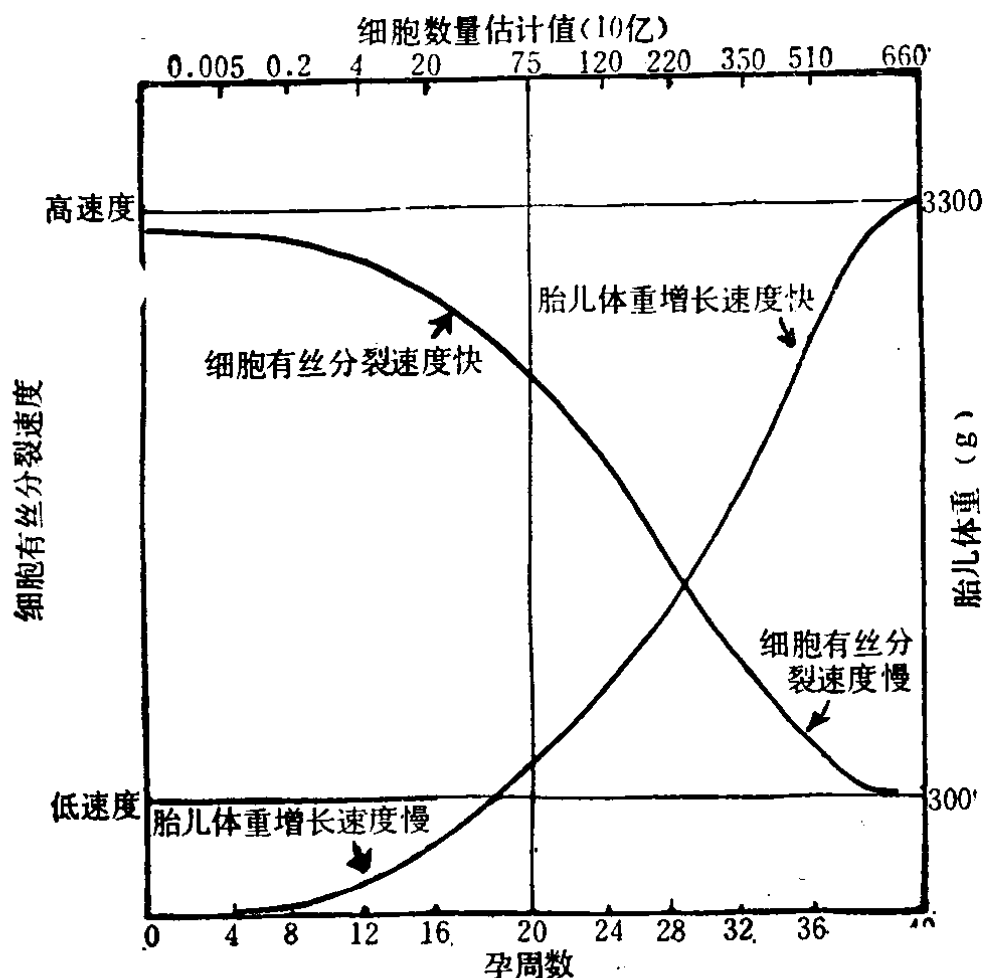


图 1—2 胚胎和胎儿生长发育期细胞有丝分裂速度和细胞数量变化示意图。
在胚胎发育早期,细胞有丝分裂速度快,但由于细胞增殖的基数低,故体重增长慢。在16~20孕周时,胎儿细胞已达较大数量,在这以后,细胞有丝分裂速度减慢,器官分化过程逐步完善,但由于细胞增殖的基数高,胎儿体重增长加快。

宫内生长迟缓并非少见,其发生率约为3~8%^[5],且其死亡率和并发症率(包括胎粪吸入、新生儿低血糖症、低钙血症、低钠血症、低体温、红细胞增多症和呼吸窘迫综合征等)均较高。IUGR的发病机理是多源性的,营养不良、低氧、药物、母体疾病或不良嗜好、子宫胎盘病理、胎儿及遗传因素均可影响胎儿发育和生长,但仍有许多IUGR的原因依然不明。

对IUGR儿的划分标准是人为的。Lubchenko等以出生体重

低于同胎龄儿体重均值第10百分位为标准，Usher等以低于第3百分位为标准，而Miller等则认为还应将婴儿身长也考虑在内。在体重低于第3百分位、身长低于第1.5百分位的瘦小婴儿，其宫内窒息和新生儿低血糖症发病率均有显著增高^[5]。

IUGR又可分为匀称和不匀称两型^[5]。匀称型又称第Ⅰ型，其胎儿生长迟缓发生较早，从孕中期就开始，并常与致畸原(特别是抗代谢药)或遗传性缺陷有关，连续测定胎儿双顶径呈“低抛物线型”曲线。不匀称型又称第Ⅱ型，其胎儿生长迟缓发生较晚，从孕后期才开始，并常与渐进性胎盘功能障碍或子宫胎盘血流量受药物或疾病影响而减少有关，连续测定胎儿双顶径呈“后期平展型”曲线(见图1-3)^[5]。

脑规避现象 胎儿体重降低将首先影响脂肪、肌肉、肝、脾、肾、肺、胃、小肠和肾上腺等的发育和重量，脑受影响最轻，称脑规避现象，常见于第Ⅱ型IUGR，说明脑部发育相对地优于其他器官发育，而其骨骼和体型发育则趋于瘦小。在第Ⅰ型IUGR，由于生长迟缓发生较早，其脑规避现象不明显，这类患儿出生后神经系统的并发率(包括智力减退)常较高。

追补生长 足月SGA儿出生后体重的追补生长仅属部分性的，但连续随访发现，这些婴儿基本上可赶上正常生长曲线。在出生体重低于1500g的SGA儿内，连续随访8年约有75%的身长和体重均能达到第10百分位之上。但在出生时头周径小的SGA儿中，8年后仍有50%患儿的头周径低于第10百分位。正确的喂养指导和营养补充可能有助于进一步改善上述情况。

对智力的影响 IUGR对智力的影响尚难得出确切的结论，因为这不仅涉及到先天性生长迟缓，而且还必须联系到后天性喂养失调。但神经系统后遗症常与宫内持续低氧、新生儿窒息或出生体重过低而又得不到良好监护有重要关系。在出生体重过

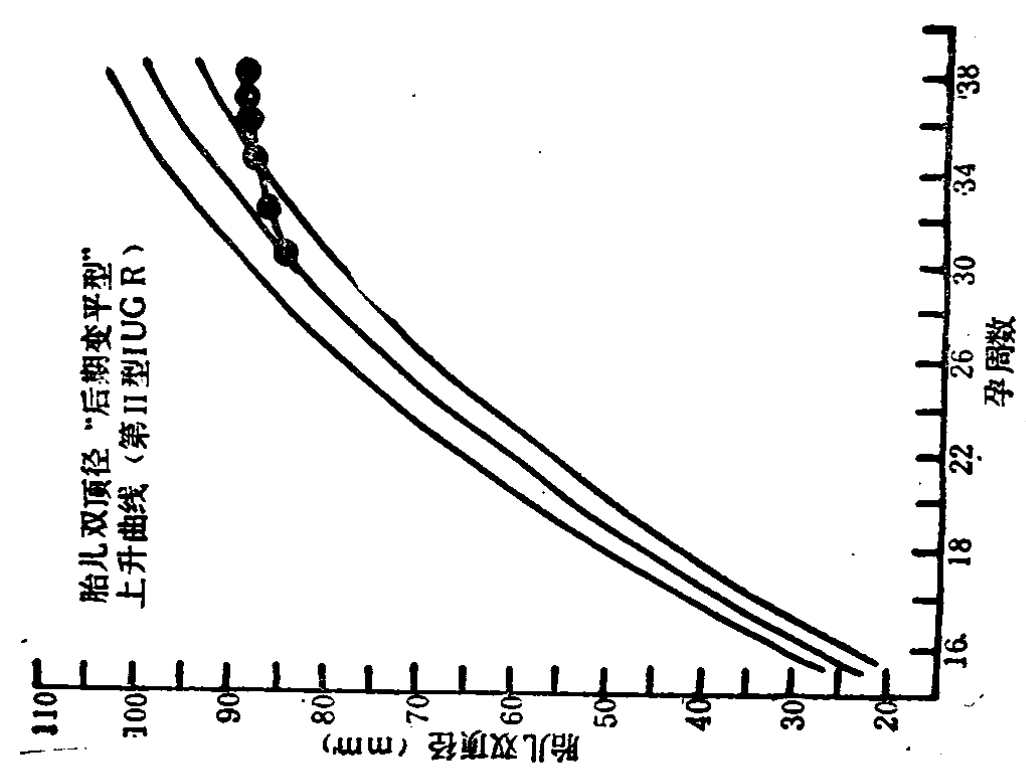
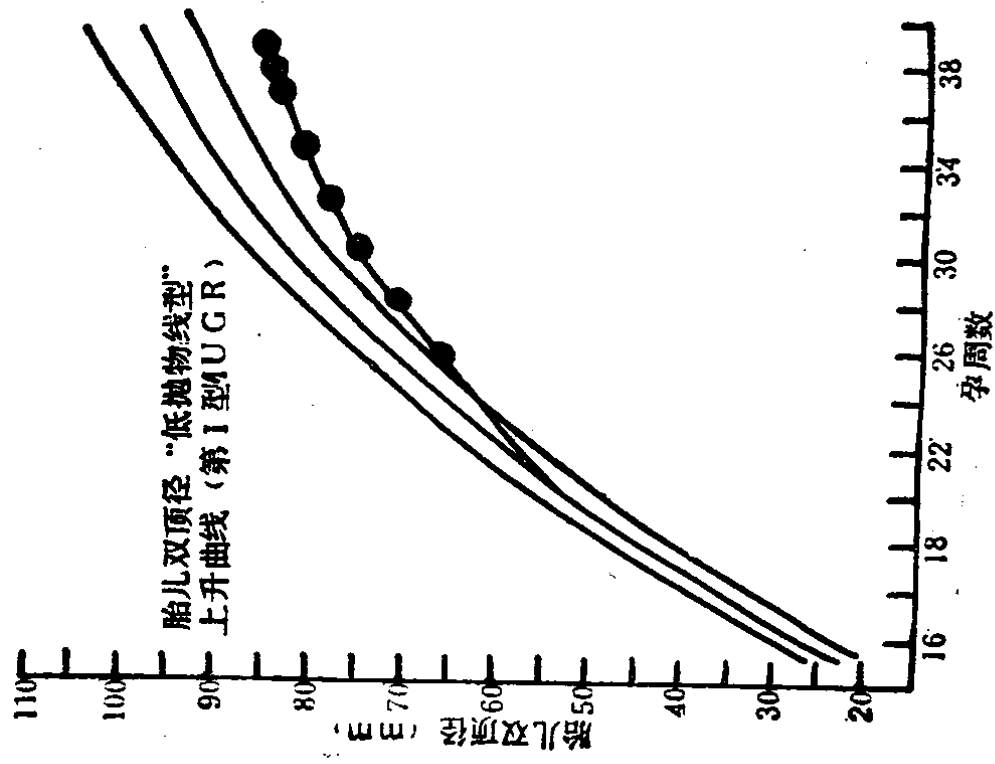


图 1—3 IUGR 儿的胎头发育模式

低的 SGA 儿 (平均体重1066g), 严重神经系统并发症率可达 30%^[5]。

母体用药不当可直接或间接地 (如影响子宫胎盘血流量或孕妇食欲) 导致IUGR。有些药(毒)物在大剂量应用(或接触)时具有致死或致畸作用, 而在小剂量应用时亦具有致IUGR作用。苯妥英钠、酒精、抗肿瘤药、香豆素类衍生物等均具有致畸作用, 并可同时导致胎儿发育不良。将含镉(Cd)食物喂鼠可导致胎仔畸形, 而减少镉含量可导致IUGR, 并合并严重贫血。有报道镉能干扰铁和锌的排泄和转换, 而铁和锌也能减轻镉的有害影响, 此可能与肠道内吸收竞争作用有关。有些药物无明显致畸作用, 但仍可导致IUGR。给小鼠在受孕14天时单次注射氯丙嗪, 可使约88%的胎仔重量比平均体重低二个标准差以上。降压药、麻醉药、血管活性药以及任何有可能导致血液浓缩和血粘度增高的药物(如利尿药等)均可降低子宫胎盘血流量, 并损害胎儿换氧, 故需慎用或不用。长期接触麻醉剂安氟醚(enflurane)也可导致IUGR。

对IUGR的治疗是非特异性的, 有的甚至可能是安慰性的, 故主要应针对诱发IUGR的原因及其可能并发症进行防治。

重视对妊娠期药动力学变化的研究

药物进入孕妇后, 在母体内的动力学大体上与非孕妇相似, 但由于妊娠期的生理变化以及还有胎儿存在, 孕妇的药动学又不完全相同于非孕妇。许多学者通过不同渠道对此进行了大量研究, 包括在需要作人工流产或中期妊娠引产前、或在临产前对母血及胎儿血药浓度进行测定, 以观察某些药物在母体和胎儿体内的吸收和处置过程, 并已积累了较多资料可供借鉴, 但是要得出可靠的结论可能还有距离。

药物进入受精卵和囊胚 在胎盘形成前, 药物多半是通过

简单扩散渗入输卵管或宫腔分泌物内，其转运速度与药物分子量、解离度、脂溶性及血浆内游离型药物浓度有关。输卵管和宫腔分泌物内的药物也仍然可能是通过扩散进入受精卵，但其确切机理尚不完全清楚。囊胚偏于碱性，与腔内分泌物之间的pH差常能促使酸性药物更容易在囊胚内聚积，并使消除减慢，可带入胚胎发育期的稍后阶段。在多数情况下，药物对囊胚的影响是“全或无”的，即不能存活的囊胚常在接触药物后很快死亡，而能存活的囊胚在发育成胚胎后常不一定会出现异常，但这一规律也并非绝对，特别对人类尚有待作更多研究^[6]。

· 胎盘屏障与药物经胎盘转运 过去认为许多药物较难通过胎盘屏障进入胎儿体内，但现在则认为这一屏障作用并不严密。孕妇服用的绝大多数药物几乎都能通过胎盘进入胎儿体内，但程度与速度有所不同^[7]。

药物通过胎盘进出胎儿体内称为胎盘转运。影响胎盘转运的主要因素有：①分子量大小，一般地说，分子量小于500的药物较易通过胎盘，但通过速度受脂溶性、解离度与血浆蛋白结合率的影响。分子量超过1000，则通过胎盘的可能性很小，故肝素、胰岛素均不能通过胎盘，但某些分子量较大的物质如维生素、氨基酸等可通过主动转运(酶的参与及能量消耗)或胞饮经上皮细胞进入胎儿体内。②药物的脂溶性和解离度，药物通过胎盘的主要方式是简单扩散，故脂溶性高的物质易通过胎盘进入胎儿体内，如雌三醇及其脂溶性代谢物可迅速通过胎盘，而当雌三醇与葡萄糖醛酸结合为非脂溶性物质后则难以通过胎盘。脂溶性很高的药物如乙醇、水合氯醛、硫喷妥钠、气体麻醉剂、吗啡等均很易通过胎盘，而脂溶性低的药物如季铵盐、筒箭毒碱则难以通过，故胎儿血中含量很少。酸性或碱性药物的解离度亦与脂溶性有关，解离时脂溶性低，非解离时脂溶性