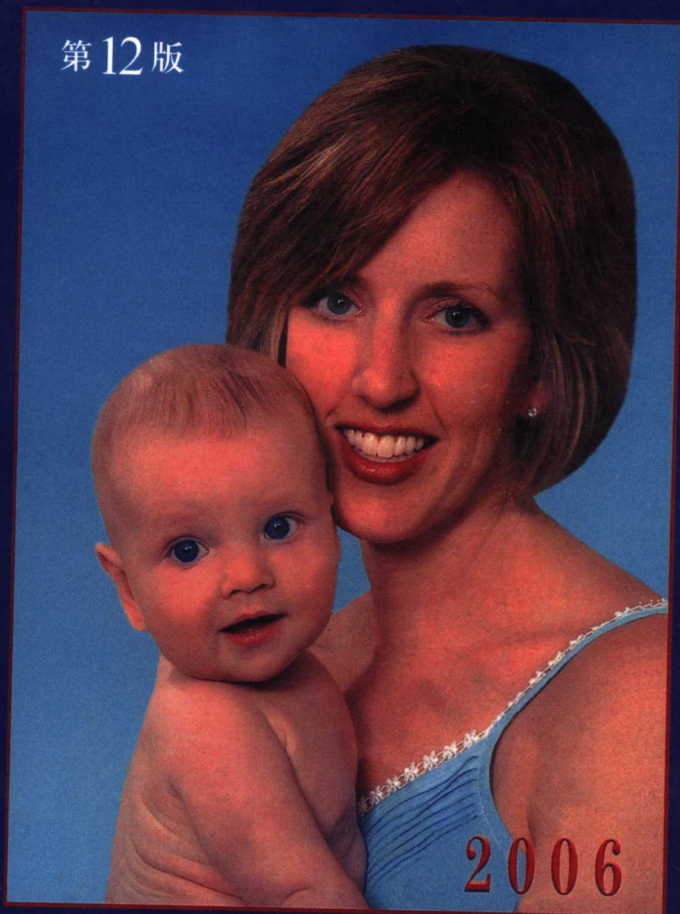


药物与母乳喂养

Medications and Mothers' Milk

第12版



原著 Thomas W. Hale
主译 胡雁

 人民卫生出版社

药物与母乳喂养

Medications and Mothers' Milk

第12版

2006

原 著 Thomas W. Hale

主 译 胡 雁

副主译 陈 彦 林素芳

翻译顾问 廖建湘

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

操德智 陈 黎 陈 蔚 陈 彦 付桂兵

高晓杰 黄铁栓 胡 雁 焦 洋 李 冰

林素芳 刘 芳 陆 姝 路新国 罗叶青

魏 红 文家伦 肖志田 张 俊 赵 霞

赵 岫 邹东方

人 民 卫 生 出 版 社

Medications and Mothers' Milk 12e Thomas W. Hale

©Published by arrangement with Pharmasoft Publishing

药物与母乳喂养 第12版 胡雁

声明：本书旨在补充卫生保健专家关于哺乳期用药的认识。相关内容仅供参考，不能取代合理的临床判断或个体化的用药原则。出版者放弃对本书任何内容的准确性、安全性或适应性方面的担保责任，拒绝对参照本书而导致事故或损失负责。版权所有。未经书面授权，本书的任何部分不得以任何方式（电子的或机械的）复制或传播，包括影印、录制、贮存于数据库或任何情报储存系统及载入计算机。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物与母乳喂养/胡雁主译. —北京：人民卫生出版社，2007.4
ISBN 978-7-117-08490-1

I. 药… II. 胡… III. 药物-关系-母乳喂养-基本知识
IV. R97 R174

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 017824 号

图字：01-2006-1723

药物与母乳喂养

主 译：胡 雁

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-67616688）

地 址：北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编：100078

网 址：<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

印 刷：北京汇林印务有限公司

经 销：新华书店

开 本：787×1092 1/32 印张：37

字 数：1055 千字

版 次：2007 年 4 月第 1 版 2007 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-08490-1/R·8491

定 价：84.00 元

著作权所有，请勿擅自用本书制作各类出版物，违者必究
（凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换）

前 言

母乳喂养在免疫和营养方面的价值已无可置疑。几乎每个月都会有新发表的资料显示母乳对新生儿来说是最佳的营养来源, 又是抵御感染的外源性免疫球蛋白的惟一来源。生后第 1 周内, 母乳含有免疫球蛋白 (IgG, IgA, IgM)、干扰素和其他抗菌物质, 可使新生儿胃肠道植入益生菌群。母乳含有的各种生长因子 (IgF-1)、细胞因子和胃激素促进了胃肠道保护屏障的发育, 激活对妊娠时出现的胎粪的清除。母乳的其他主要优点包括优质的营养, 可促进神经认知功能发育, 增强免疫功能, 并可使感染性疾病的发生至少减少 3 倍, 如上呼吸道感染、中耳炎和坏死性小肠结肠炎等。

最近的研究显示 72% 的美国妇女选择母乳喂养, 其中有相当多的母亲因为服用药物而终止母乳喂养。许多国家的调查显示 90%~99% 的哺乳妇女在产后第 1 周将接受一种药物治疗。另一项关于斯堪的纳维亚妇女的研究显示, 过早终止母乳喂养的主要原因是药物的使用, 17%~25% 的哺乳妇女在头两周服过一种药物。最常使用的药物包括镇痛药、催眠药和甲麦角新碱。

因为在新生儿早期有相当多的母亲摄入药物, 所以关于哺乳期各种药物的应用成为儿科学所面临的最常见的问题之一就不足为奇。不幸的是, 大多数卫生保健专家仅仅参考药物包装中的说明书或者在没有全面研究文献资料以找出正确答案之前就建议母亲停止母乳喂养。实际上终止母乳喂养常常是错误的决定, 大多数母亲可以在服药期间继续哺乳, 对婴儿并无危害。

在过去 20 年, 我们已经对进入人乳的药物动力学有了深入的了解。大部分促进转运的物理化学性能已经明了, 如分子量、pKa 和脂溶性。但药物最终转运至母乳的程度必须在人体测定。有关啮齿动物的研究实际上并无价值, 因其乳汁的清蛋白含量较人类高数倍, 所以可以解释为何大多数关于啮齿动物乳汁药物转运的研究与关于人类乳汁的研究不一致。

所有药物均可不同程度地转运至人乳这一观点已被普遍接受。幸运的是，转运的量相当少，大多数药物平均不到母亲摄入量的1%，仅有少数药物转运至母乳的量可达到婴儿的临床剂量。临床医生最终有责任通过阅读本书关于药物的研究以决定母亲是否能继续母乳喂养，并进一步明确如果一种药物不安全，通常可以选用其他已知的合适的药物。

但是几乎没有制药商支持关于哺乳母亲使用其所生产的药物的研究，因此任何药品说明书中都没有关于哺乳母亲使用药物的准确信息。实际上，为了逃避责任，所有说明书都不建议哺乳妇女使用其药物，也没有明确说明母乳中有多少药物存在。

PDR 仅仅列出了制药商提供的说明书，一般不推荐哺乳期服药。因此，PDR 对于获取关于哺乳的信息十分有限。

药物排泄进入乳汁的量与下列因素有关：

在下述情况药物可转运至人乳

- 药物在母亲血浆中达到高浓度
- 低分子量 (<500)
- 低蛋白结合率
- 容易进入脑组织

然而，一旦药物进入母乳，还将涉及其他动力学因素。其中最重要的因素之一就是婴儿对药物的口服生物利用度。数量众多的药物或者在婴儿肠道内被破坏，不能被肠壁吸收或者迅速地被肝脏摄取。一旦进入肝脏，药物或者被代谢或者蓄积起来，通常不会到达母亲的血浆。

药物进入乳汁主要通过扩散，驱动力源自母亲血浆房室（隔室，compartment）和乳汁房室之间的平衡。来自母亲血浆的药物通过毛细血管壁进入排列于小泡的小泡细胞。药物必须通过小泡细胞的双层脂质膜才能进入乳汁，然而在早期（产后72小时内），药物可能经小泡细胞间进入。在产后头3天，小泡细胞间存在大的间隙，这些间隙使多数药物更容易进入乳汁，也包括多种免疫球蛋白、母亲的活性细胞（淋巴细胞、白细胞和巨噬细

胞)以及其他母亲的蛋白。直至第1周末,小泡细胞在催乳素的影响下水肿,随之细胞间隙关闭,通过细胞间进入乳汁房室的大多数药物、蛋白和其他物质均减少。然而,初乳期药物转运的绝对量较少,因为最初几天每日的总泌乳量不超过30~100ml。

在多数情况下,药物进入乳汁的最重要的决定因素是母亲的血浆药物水平。几乎无一例外,当母亲血浆药物水平上升时,乳汁中的含量也增加。药物进出乳汁反映母亲血浆药物水平。一旦母亲血浆药物浓度下降,平衡力使乳汁房室的药物重新转运至母体血浆以清除。在部分情况下,因为母乳的pH值较低(7.0~7.2),药物被捕获至乳汁(离子捕获,ion trapping),其离子状态发生变化,不能返回母体循环。这一点对于弱碱性药物如巴比妥类药物(pKa高)很重要。对碘化物(如 ^{131}I)或碘的任何离子形式,药物可能在乳汁中浓缩,与小泡细胞壁的泵系统有关。所以,碘化物(尤其是有放射活性的碘化物)因其在乳汁内的浓度高,应避免使用。

评估哺乳妇女用药的另外两个重要的物理化学因素是蛋白结合率和脂溶性。几乎无一例外,脂溶性高的药物在乳汁中的浓度亦高。具有中枢神经系统(central nervous system, CNS)活性的药物尤为引起关注,这类药物均具备进入乳汁的独特特征。因此,如果一种药物在CNS具有活性,可以预测其在乳汁中的水平会更高。然而,其药量通常还是亚临床的。多数神经活性药物的相对婴儿剂量(relative infant doses, RID) >5%。蛋白结合率也有重要作用。在母体血浆中循环的药物,或者结合于蛋白,或者游离于血浆中。药物游离的部分转运至乳汁,而结合的部分还留在母体循环中。母体蛋白结合率高的药物(华法林)由于其被乳汁房室排除在外,因此乳汁的药物水平降低。

一旦药物进入母乳并被婴儿摄取,药物吸收前必须通过婴儿的胃肠道。由于蛋白水解酶和胃酸的影响,有些药物在胃肠环境中很不稳定,包括氨基糖苷类、奥美拉唑和大分子肽类药物(肝素和胰岛素)。其他药物在婴儿胃肠道很少吸收,不会进入婴儿的血循环。口服生物利用度是评估婴儿对药物的吸收程度的有用指标。同时,许多药物在肝脏被隔离(首过效应),可能不会到

达血浆房室而发挥药效。这些吸收特征最终趋于降低大多数药物的总体效应。当然这一规律也有例外，我们必须意识到药物在胃肠道中的作用很复杂，可导致腹泻、便秘及偶发的综合征（如假膜性结肠炎）。

较常用的评估风险的方法之一是确定 RID。RID 的计算是婴儿经乳汁获得的药物剂量除以母亲用药剂量 $[\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 。RID 可以给临床医生提供以体重为标准的婴儿剂量，而很多作者在计算婴儿剂量时没有把母亲和婴儿的体重标准化，使用时应谨慎。

关于哺乳和药物的要点

- 如果可能，尽量避免使用药物。中药、大剂量维生素及特殊的补充品等非必须用药避免使用。
- 如果相对婴儿剂量低于 10%，大多数药物可安全使用。绝大多数药物的 $\text{RID} < 1\%$ ；
- 最好根据笔者发表的数据选择药物；
- 评估婴儿用药风险，对于早产儿和新生儿应更谨慎一些，较大婴儿的顾虑可少一些；
- 在最初 3~4 天，因为乳汁量有限，所用药物一般仅达到亚临床水平；
- 建议患抑郁症的哺乳妇女服用抗抑郁药，不对母亲进行药物治疗的风险对婴儿来说更大；
- 大多数药物在哺乳妇女是安全的，因为药物而对婴儿不哺乳或用替代乳品对婴儿危险更大；
- 在使用放射活性化合物时需要停止母乳喂养数小时或数天。附录 B 有相关的指南；
- 应选用半衰期短、蛋白结合率高、口服生物利用度低或分子量高的药物。

最后非常重要的一点是应评估婴儿处理小剂量药物的能力。早产儿或情况不稳定的婴儿可能并不适合某些药物。但应明确产后早期，因乳汁量较少（每天 30~60ml），药物转运的剂量相应也少，因此未成熟的新生儿从乳汁获取的药量较有限。

婴儿的评估

- 询问有关婴儿的信息：通常指婴儿的年龄、发育情况和稳定性。这可能是用药前进行评估的最重要的指标。
- 婴儿的年龄：早产儿和新生儿风险性较高。
- 婴儿的稳定性：胃肠稳定性差的婴儿用药的风险性增加。
- 儿童批准用药：如果被认可有长期的安全性，一般来说危险比较小。
- 剂量与年龄：婴儿的年龄很关键。未成熟婴儿用药要谨慎。较年长的成熟婴儿较容易代谢和清除药物。
- 可改变乳汁分泌的药物：应避免使用这类药物。

给临床医师的建议

1. 明确药物是否在胃肠道吸收。许多药物在胃肠道难以吸收，因此婴儿吸收的量也不可能很大，如氨基糖苷类、万古霉素、三代头孢菌素、吗啡、镁盐和大分子蛋白药（肝素）。同时观察捕获进入婴儿胃肠房室的药物所致的胃肠道副作用（如腹泻）。

2. 复习理论婴儿剂量和相对婴儿剂量（RID），并与已知的儿科用药剂量相比较。大多数理论婴儿剂量源于已发表的 C_{max} （药物的最高乳汁浓度）。除非已知母亲的血浆水平，乳汁/血浆比值实际上毫无意义，它并没有向使用者提供药物经乳汁转运至婴儿的绝对药量。即使药物的乳汁/血浆比值高，如果母亲的血浆药物水平很低（如普萘洛尔），那么药物进入乳汁的绝对量仍会很少，不会引起临床症状。

3. 尽可能选用半衰期短的药物，因为这类药物能快速地母亲的血浆中清除，相应降低了暴露于乳汁房室（和婴儿）的药物水平。尤其对于抗肿瘤药物（见附录 A）。

4. 对于儿童半衰期长的药物（或其活性代谢产物）应谨慎，这类药物可在婴儿血浆中长时间存留，典型的例子如巴比妥类，苯二氮䓬类、哌替啶和氟西汀，在婴儿体内有时可能达到较高水平。

5. 如果可以选择, 应选用蛋白结合率较高的药物, 因为这些药物一般隔离在母体循环中, 不会转运至乳汁房室或婴儿。应记住, 只有游离的药物才能转运至乳汁房室。毫无疑问, 决定药物进入乳汁的最重要的参数是血浆蛋白结合率。应选用蛋白结合率高的药物。

6. 尽管并非永远正确, 笔者发现具有中枢活性的药物 (抗惊厥药、抗抑郁药、抗精神病药), 因为其理化特性, 进入乳汁的水平通常较高。如果正在讨论的药物对母亲产生镇静、抑郁或其他抑制精神的作用, 那么该药也可能进入乳汁, 对婴儿产生相同的效应。因此, 对于有 CNS 活性的药物, 临床医师应该经常查阅相关资料, 并密切监测婴儿。

7. 应谨慎使用中草药, 其含有的多种化学物质对婴儿有害, 许多中毒事件已被报道。用药前, 建议母亲与有经验的哺乳咨询师或中草药医师取得联系。不要超过标准的建议用量。尽量使用单纯制剂, 避免使用不明成分的中草药混合制剂。不要过量服用, 用最小的剂量。

8. 放射活性化合物可查阅附录 B。笔者收集了大量的已发表的数据, 总结成几个表格。核标准化组织 (Nuclear Regulatory Commission) 的建议很好, 但与有些已发表的数据有差别。这些建议可以复制下来提供给放射科医师。附录中有 Nuclear Regulatory Commission 的网址。

9. 采用理论婴儿剂量 (Theoretic Infant Dose) 来预测婴儿每天每公斤体重获得的最大药物剂量。这些数据来源于文献资料, 是婴儿所接受的峰剂量的相近的估算值。另一个很有实用性的评价指标是 RID, 下表为计算方法。一般来说, $RID < 10\%$ 相对安全, 并已被许多研究者越来越广泛地采用。

相对婴儿剂量 (Relative Infant Dose, RID)

$$RID = \frac{\text{Dose. infant} \left(\frac{\text{mg/kg}}{d} \right)}{\text{Dose. mother} \left(\frac{\text{mg/kg}}{d} \right)}$$

最后，很重要的一点是卫生保健医师应全面评估药物的风险。包括婴儿接受的绝对剂量及处理能力。仅仅因为越发焦虑或忽视就停止哺乳，对于临床医生来说并不可取。人工喂养的风险很大，不应该被忽视。仅有少数几种药物已被文献记录对母乳喂养的婴儿有明显的毒性。本手册是最全面的回顾药物与人类母乳喂养的文献资料的著作之一。读者从中一般可以找到一种合适的药物来医治今天所能遇到的许多综合征。

以下关于哺乳妇女使用各种药物的总结是已发表的文章的汇编。可能有一天政府会要求新药进行有关母乳喂养的深入研究。只有获取这些数据，我们才能最终决定母乳喂养期间用药的安全性。

笔者对哺乳期间药物的安全性并未做出推荐，仅仅对最近出版的科学文献进行回顾总结。个体用药必须通过内科医师、患者及其他卫生保健顾问共同决定。

Thomas W. Hale

使用说明

本节旨在帮助读者明确药物对婴儿的风险及如何应用药物动力学参数。

药物名称和通用名 (Drug Name and Generic Name)

每一专题从药物的属名开始。在商品名 (Trade) 部分中列举 USA 最常见的几种商品名。

其他商品名

因为本书在全世界范围内使用, 这部分包括了世界各地其他的商品名。

应用

这部分列出了药物的用途, 如青霉素类抗生素、止吐药或镇痛药等等。很多药物在各种综合征中有多种用途, 笔者仅列举了其中最常见的用途。

AAP

该条目列出了美国儿科学会 (American Academy of Pediatrics, AAP) 在公开发表的文件中的最新推荐, *The transfer of drugs and other chemicals into human milk* (Pediatrics 2001 Sep; 108 (3): 776-89)。建议如下: 细胞毒性药物可能会干扰被喂养婴儿的细胞代谢; 药物滥用对母乳喂养婴儿的副作用已被报道; 使用放射活性药物必须暂时中止母乳喂养; 对母乳喂养婴儿的影响尚未明了的药物也可能引起担忧; 对某些母乳喂养婴儿有显著影响的药物, 应该提醒哺乳的母亲; 母亲用药时通常仍适合哺乳。本书传达了 AAP 的这些建议。因为 AAP 的建议并未涵盖所有的药物, “尚未讨论” 仅表示该药未被该组织审查。笔者建议读者进一步复习这些建议的细节。

药物专题 (Drug Monograph)

药物专题阐述了近期对于药物的了解, 进入乳汁的能力, 在固定时间间隔内乳汁中的浓度, 以及其他有重要临床意义的参数。笔者试图尽可能多地提供参考文献的内容。

妊娠危险性等级

妊娠危险性等级是制药厂根据药物对妊娠期间胎儿的危害水平，对几乎所有药物进行的分级。该分级不适用于对哺乳的危险性进行评价。美国食品与药物管理局（Food Drug Agency, FDA）提供了与出生缺陷有关的 5 个危险性分级标准。遗憾的是，FDA 没有指出妊娠期间何时用药的重要性。基于此，笔者附加了一些建议以表明在某个妊娠期的 3 个月期间哪些药物更危险。下面提供的定义对于确定妊娠期间用药可能的危险性十分有益。有些新药可能还没有分级，因此没有提供资料。

A 级

在有对照组的研究中，在妊娠头 3 个月的妇女未发现对胎儿危害的证据（也没有对其后 6 个月的危害性的证据），可能对胎儿的影响甚微。

B 级

在动物繁殖性研究中（未进行孕妇的对照研究），未见到对胎儿的影响；或者在动物繁殖性研究中表现有副作用（除外生育率下降），但没有在妊娠头 3 个月的妇女的对照研究中得到证实（也没有对其后 6 个月的危害性的证据）。

C 级

对动物的研究证明对胎儿有副作用（致畸或杀死胚胎），但并未对妇女进行对照研究；或者没有在妇女和动物进行研究。本类药物只有在权衡了对胎儿的利大于弊后，方可应用。

D 级

有对胎儿的危害性的明确证据，但孕妇用药后有绝对的好处，例如孕妇受到死亡的威胁或者有严重的疾病，而其他较安全的药物不能用或无效时。

X 级

在动物或人的研究中表明可使胎儿异常；或者根据人类经验有胎儿危害性的证据。在孕妇应用这类药物显然是无益的。本类药物禁用于妊娠或即将妊娠的妇女。

Hale 博士哺乳危险性等级

L1 最安全 (Safest)

许多哺乳母亲服药后没有观察到对婴儿的副作用会增加。在哺乳妇女的对照研究中没有证实对婴儿有危险，可能对喂哺婴儿的危害甚微；或者该药物在婴儿不能口服吸收利用。

L2 较安全 (Safer)

在有限数量的对哺乳母亲用药研究中没有证据显示副作用增加。和/或哺乳母亲使用该种药物有危险性的证据很少。

L3 中等安全 (Moderately Safe)

没有在哺乳妇女进行对照研究，但喂哺婴儿出现不良反应的危害性可能存在；或者对照研究仅显示有很轻微的非致命性的副作用。本类药物只有在权衡对胎儿的利大于弊后方可应用。没有发表相关数据的新药自动划分至该级别，不管其安全与否。

L4 可能危险 (Possibly Hazardous)

有对喂哺婴儿或母乳制品的危害性的明确证据。但哺乳母亲用药后的益处大于对婴儿的危害，例如母亲处在危及生命或严重疾病的情况下，而其他较安全的药物不能使用或无效。

L5 禁忌 (Contraindicated)

对哺乳母亲的研究已证实对婴儿有明显的危害或者该药物对婴儿产生明显损害的风险性高。在哺乳妇女应用这类药物显然是无益的。本类药物禁用于哺乳期妇女。

理论婴儿剂量 (Theoretic Infant Dose, TID)

该剂量是对婴儿每天每公斤体重从乳汁中摄取的可能最大药物剂量的一种估算值。因为文献中的数据差异很大，笔者用几种方法计算出估计值。首先如果作者提供了乳汁 AUC（曲线下面积）的信息或者每日乳汁中平均药量的估计值，笔者就用这些数据估测婴儿的剂量，这种方法比较精确。但更多的时候，作者只提供了乳汁的峰值水平（C_{max}），这种情况下，笔者用每日摄取乳量的标准值（150ml/kg）乘以乳汁中的药物浓度（C_{max}/Liter） $\times 0.150\text{L}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = \text{TID}$ 。请记住，这一般是指最大转运浓度，大多数情况下婴儿获得的实际剂量更低。如果知道母亲剂

量, 根据下面的公式可计算相对婴儿剂量, 也具有实用性。

相对婴儿剂量 (Relative Infant Dose, RID)

RID 的计算是用来自乳汁的婴儿药物剂量 $[TID, \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 除以母亲剂量 $[\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ (见上述图框)。这种以体重为标准的方法使读者体会到究竟有多少母亲的药量被婴儿获得。目前很多学者倾向于使用该法, 因为它最接近转运至婴儿的相对剂量。这些学者建议任何药物低于母亲剂量的 10% 可能是安全的。一般情况下, 这一结论是正确的。然而, 有些药物 (甲硝唑、氟康唑) 尽管有较高的相对婴儿剂量, 但因为它们基本无毒性, 所以也不会影响婴儿。为计算 RID, 笔者选取了满意的数据, 其中包括了大量有关乳汁平均浓度的 AUC 计算的研究。笔者设定成人的平均体重为 70kg。因此, 这里计算的 RID 设定母亲的平均体重为 70kg, 婴儿每日摄取乳量为 150ml/kg。值得注意的是, 许多作者提供的数据没有以体重为标准, 另一些作者提供的 RID 是每次哺乳的而不是每日平均值。因此, 笔者提供的数据因计算方法的差异与其他作者会有细微的差别。

成人注意事项 (Adult Concerns)

这部分列出了成人中最常见的不良副作用。对大多数药物来说, 这些副作用的发生率很低, 一般不到 1%~10%。副作用的出现因人而异, 不应过分强调, 因为大多数患者不会发生。

儿童注意事项 (Pediatric Concerns)

这部分列出了在已发表的文献资料中, 有关经母乳转运的药物的副作用。它是观察者注意到的与经乳汁转运的药物有关的反应, 而不是婴儿直接用药的反应。在有些部分, 笔者增加了一些文献中可能尚未报道的内容, 但是已知与用药有关, 可以向母亲提供有用的信息, 以使她们能更好地照顾婴儿 (如注意对“虚弱, 呼吸暂停”的观察)。

药物相互作用 (Drug Interactions)

药物相互作用一般是指几种药物同时服用时, 药物的血浆浓度受其他药物的影响升高或降低, 或使其他药物的效应降低或增强。这种效应可小至微乎其微, 大至危及生命。因为药物相互作用有数百种之多, 而本书的篇幅有限, 笔者只列出了那些较显著

的药物,因此请注意这部分可能并不全面。在几处说明中,笔者建议读者查阅更多有关药物相互作用方面的参考文献。请注意母亲的药物可能与婴儿同时使用的药物发生相互作用。例如,母亲服用氟康唑与婴儿使用西沙比利。

替代药物 (Alternatives)

该部分列出的是上述药物适合的替代药物。有些情况下,如果患者不能服用该种药物或者其乳汁浓度太高,可选择这些替代药物。**注意:**列出的替代药物仅供参考,可能并不完全适用于有争论的综合征的治疗。惟有临床医师才能做出决定。例如,钙通道阻滞剂硝苯地平有较好的抗高血压性能,而抗心律失常作用较弱,这时维拉帕米是较好的选择。

成人剂量 (Adult Dosage)

通常指药物说明中常用的口服剂量。因为差异较大,笔者选择了最常用的剂量。

半衰期 ($T_{1/2}$)

指成人最常用的药物半衰期。应记住半衰期短的药物较合适。使用该参数能决定母亲在看护婴儿期间能否顺利哺乳并服用药物。如果半衰期足够短(1~3小时),那么在下次哺乳时母亲乳汁的药物水平将下降,这是最理想的。如果半衰期相当长(12~24小时),并且母亲的内科医师乐意接受建议,可以选用类似的半衰期较短的药物(如布洛芬与萘普生)。

儿童半衰期 (Pediatric Half-Life, PHL)

指最常用的儿科的药物半衰期。如果儿科患者的药物半衰期极长(>12小时),药物可能在婴儿血浆中蓄积至高水平。因为相关的研究很少,所以很难找到 PHL 的资料。

乳汁/血浆比值 (M/P)

乳汁/血浆比值指母亲乳汁的药物浓度与母亲血浆药物浓度的比值。如果比值高(>1~5),提示乳汁中的药物水平高。如果比值低(<1),能较好的反映仅有少量药物转运至乳汁,该药物较适合。尽管最好选择乳汁/血浆比值低的药物,但药物转运至乳汁的量很大程度上取决于母亲血浆房室的药物水平。即使 M/P 比值高而母亲血浆水平低,药物转运至乳汁的量仍很少。

因此,较高的 M/P 比值常常给人以错觉,误认为大量的药物将转运至乳汁,实际并非如此。

峰值时间 (T_{max})

指母亲服药后达到最高水平(峰值浓度, C_{max})的时间。应尽可能避免在药物达到峰值浓度时哺乳,而应等到峰浓度消退或至少明显下降时再哺乳。应记住,药物进入乳汁是母亲血浆浓集的功能。总的来说,母亲血浆水平越高,药物进入乳汁的量越大。如果可能,宜选用峰值时间短的药物,并建议母亲不要在药物达到 C_{max} 时哺乳。

蛋白结合率 (PB=)

即母亲的蛋白结合率。大多数药物在血循环中与清蛋白或其他蛋白结合。如果一种药物的蛋白结合率高,它就不容易进入乳汁房室。蛋白结合率越高,药物进入母乳的量越少。尽量选择蛋白结合率高的药物,以减少婴儿暴露于药物的机会。理想的蛋白结合率一般应大于 90%。

口服生物利用度 (Oral=)

即药物口服后进入体循环的能力,通常能较好地反映患者吸收入血的药量。口服生物利用度低的药物一般在胃肠道也难以吸收,在肠道被破坏或在进入血浆房室前被肝脏隔离。本书提供的 Oral 是成人值,目前几乎没有关于儿童或新生儿的资料。同时,Oral 也有助于评价母亲或婴儿是否吸收了足量的药物使个体的血浆房室浓度达到了临床水平。Oral 估算了个体口服药物后血浆房室的药量占口服剂量的百分比。在很多情况下,制药商并没有提供药物的口服生物利用度,而代之以“完全 (complete)”、“没有 (Nil)”或者“很少 (poor)”等字眼。由于缺乏理想的数据,笔者在没有获得准确的吸收药量(百分率)时也会用到这些词语。

分布容积 (V_d =, Volume of Distribution)

V_d 是一个有用的动力学名词,用来描述药物在体内分布的范围。 V_d 值大的药物在周边房室分布的浓度较高,在血液中可能不存在。例如,地高辛进入血浆房室后迅速离开,进入心脏和骨骼肌。大多数药物被隔离在周边房室(100 倍)。因此, V_d 值

大 ($1\sim 20\text{L/kg}$) 的药物通常比 V_d 值较小 (0.1L/kg) 的药物需要更长的时间从人体清除。例如, 庆大霉素 ($V_d=0.28\text{L/kg}$) 完全清除可能要几个小时, 而阿米替林 ($V_d=10\text{L/kg}$) 分布容积极大, 可能需要数周才能清除。而且, 有些药物在血浆房室有一个半衰期, 在周边房室有另一个完全不同的半衰期, 因为半衰期是分布容积的函数。如需全面了解 V_d , 请参阅药理学参考书。本书中 V_d 值的单位是 L/kg 。

药物解离常数 (pK_a)

pK_a 是药物在 50% 解离时的 pH 值。药物的解离度越大, 其从乳汁房室转运至母亲血浆房室的能力越弱, 因而药物被陷在乳汁中 (ion-trapping, 离子捕获)。 pK_a 大于 7.2 的药物被隔离的程度略大于 pK_a 低的药物。 pK_a 较高的药物通常乳汁/血浆比值较高, 因此, 应选用 pK_a 较小的药物。

分子量 (MW = , Molecular Weight)

药物的分子量是有关药物进入乳汁的重要决定因素。小分子量的药物 (<200) 能穿透乳腺上皮细胞的细胞壁小孔, 较容易地进入乳汁 (见乙醇)。较大分子量的药物必须在细胞的脂质膜溶解才能穿过细胞膜, 这可能大大降低了乳汁药物水平。因此, 分子量越小, 药物转运至乳汁的相对量越大。蛋白类药物 (如肝素、胰岛素) 有庞大的分子量, 药物转运的浓度很低, 基本被排斥在乳汁外。因此, 如果可能, 应选择较高分子量的药物以减少其进入乳汁。