

胎儿及新生儿风险评估参考指南

第7版

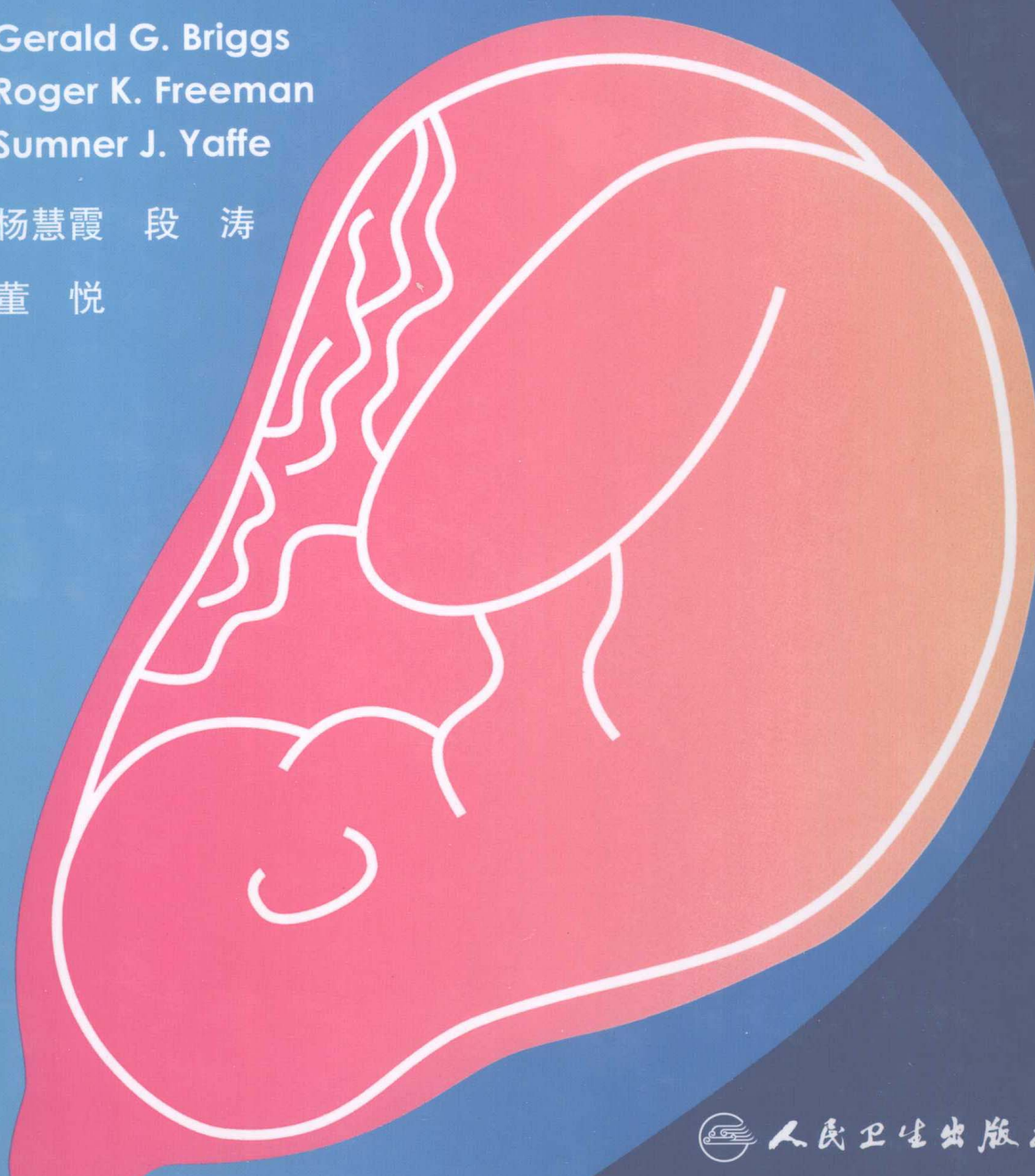
妊娠期和哺乳期用药

Drugs in
Pregnancy and Lactation

原著 Gerald G. Briggs
Roger K. Freeman
Sumner J. Yaffe

主译 杨慧霞 段 涛

主审 董 悦



胎儿及新生儿风险评估参考指南

第7版

妊娠期和哺乳期用药

Drugs in Pregnancy and Lactation

原 著 Gerald G. Briggs
Roger K. Freeman
Sumner J. Yaffe

主 译 杨慧霞 段 涛

副主译 刘兴会 胡娅莉 尚 涛

主 审 董 悦


翻译专家委员会 (以姓氏笔画排序)

丁依玲 马玉燕 马润玫 王子莲 王谢桐 牛秀敏 石芳鑫
边旭明 乔 宠 杨 孜 时春艳 邹 丽 陈 叙 陈 倩
陈敦金 苟文丽 范 玲 尚丽新 赵 耘 贺 晶 黄引平
常 青 程蔚蔚 漆洪波 樊尚荣 戴毅敏

译 者 (以姓氏笔画排序)

于 宁 于爱萍 马丽娟 王 军 王伽略 王志群 王蕾蕾
田美荣 白桂芹 艾 瑛 刘 平 刘惠姝 阮 焱 阳 笑
何世荣 余 琳 寿 冲 张 力 张 华 张 燕 张眉花
张艳萍 张慧英 李 南 李 婷 李 磊 李春芳 杨 磊
沈 娜 苏 涛 陈 寒 陈丽娟 陈海天 周 晔 武海荣
罗 营 范明华 侯文杰 胡 华 赵 茵 赵 莹 徐 艳
秦利娴 贾 悉 郭站坤 高凌雪 戚庆炜 梁玥宏 傅晨薇
翟桂荣 蔡淑萍 赫英东

秘 书 闫 婕 刘 铭 马京梅

 人民卫生出版社

Drugs in Pregnancy and Lactation 7e Gerald G. Briggs et al.

©2005 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U. S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA

妊娠期和哺乳期用药 第7版 杨慧霞 段涛 主译

中文版版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外, 未经版权所有者书面同意, 不得以任何形式或方法, 包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

虽然作者、编辑和出版社已尽力使本书的药物内容符合当前的临床实践, 但随着研究的进展, 政府规章制度的修改, 以及药物治疗、药物反应信息的持续变化, 建议读者阅读每种药物的说明书, 了解其适应证和剂量的改变。当所推荐的药物是新药或不常用的药物时, 这样做尤其重要。对因应用本书而导致的问题, 作者、编辑和出版社不负任何责任。

图书在版编目 (CIP) 数据

妊娠期和哺乳期用药/杨慧霞等主译. —北京: 人民卫生出版社, 2008. 4

ISBN 978-7-117-09542-6

I. 妊… II. 杨… III. ①妊娠期-药物②产褥期-药物 IV. R984

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 183535 号

图字: 01-2006-5486

妊娠期和哺乳期用药

主 译: 杨慧霞 段涛

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: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 89.25

字 数: 2109 千字

版 次: 2008 年 4 月第 1 版 2008 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09542-6/R·9543

定 价: 196.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

中文版序言一

本书的命题十分重要,而对这一问题的解决和回答,无论从临床应用上抑或基础研究上又十分棘手和困难。

对于妊娠期和哺乳期妇女的用药,我们面对的是两个人:母亲、胎儿(或婴儿),他们是两个生命的机体却又如此紧密地联系着。于是无论是医生,或者母亲实际上的授受药物的考虑总是“大人与孩子”,合而为一。至少多数情况是如此,至少应该如此作想。

我们不能忘记历史的教训:孕妇已烯雌酚的暴露引起所生女婴的阴道腺病及透明细胞癌;“反应停”(沙里度胺)的使用所致短肢畸形(海豹胎)。这还是当时认为是合理的、可行的,不包括不当的、错误的、不明了的应用所造成的不良后果。于是,引起了我们深深的反思,最重要的是我们对妊娠期和哺乳期妇女用药的影响认识不清,其次是对其研究的困难。认识不清,缘于医学本身的局限性和风险性,诚如上述两例,当时大家都以为对而不以为错,而后来证明是不对的,这种情况在医学上,屡见不鲜。另一个典型例子是1949年诺贝尔医学奖获得者莫里茨(Egas Moniz, 1874-1955)提出用前额叶脑白质切除术治疗躁狂性精神病,从1942年至1952年在美国有万余名患者接受手术后,出现严重并发症,则不得不停止这种疗法。说明我们的认知是有限的,真理是相对的,“关于什么是真的共识,不过是一种社会和历史的状态,而并非是科学和客观的准确性(罗蒂 1932-2007, 美国哲学家)。此外,妊娠期和哺乳期的用药研究涉及重要的伦理原则,我们很少或者不能做人的前瞻性试验,主要的结果源于动物试验或者回顾性临床总结,即使有大量的人群调查资料,也不能排除个体差异和易感性。即使我们常用的美国FDA所开具的药物对胎儿的风险等级中的B级药物也是在动物的研究中无害,并未在人类中得以证实。所以,临床医师开处方的手会变得颤抖,或者铭记这样的箴言“妊娠期能不用药就不用药”。而实际上完全不用药是不能完全避免的!

所幸,我们有了这本非常好的参考书。可以认为这是一部该领域的权威著作,二十余年来,屡印不衰,已届7版,增加百余种新药。有研究陈述,有临床指南,有总结建议,相当严谨周全。既有理论指导意义,又有实践应用价值。

由杨慧霞、段涛两位教授领衔,董悦教授主审,专家委员会和译者队伍阵容强劲,使人感到可信可靠,当然他们的负责精神及工作热忱更为可嘉可敬。看到书稿,如获至宝;粗读片章,受益颇多。感想如上,权作为序。

郎景和

中华医学会妇产科学分会主任委员

2008年春

中文版序言二

深受大家期待的《妊娠期与哺乳期用药》(第7版)面市了!经过几十年的不断增补与修改,本书提供了1100多种药物在妊娠期与哺乳期应用时对胎儿、婴儿符合循证医学的危险等级,为我国广大医师,特别是妇产科医师在妊娠和哺乳期用药选择时提供了很好的参考。

据调查,我国约半数妊娠为计划外妊娠,妊娠期平均使用4种药物。因此,了解哪些药物对胎儿、婴儿(尤其在围孕期、早孕期)可能存在风险及其风险等级、哪些药物相对安全很重要。而我国目前尚无妊娠期和哺乳期安全用药的相关详细临床资料。本书详尽介绍了同一种药物在不同孕周应用、不同使用剂量、不同用药时间、一种以上药物的协同作用、个体对同一种药物代谢的不同反应等,并指出了妊娠期和哺乳期药物使用的不同风险等级。

在我国当前医疗环境下,此书不仅为我国广大妇产科医师提供了较符合“循证”的医学建议,也可作为医疗纠纷中涉及妊娠和哺乳期用药相关医疗鉴定的科学依据。

人民卫生出版社组织国内著名的产科专家对该书进行了翻译,希望本书中文版的发行,能够真正帮助广大妇产科医师以及成为孕、产妇用药的福音!

董悦

中华医学会妇产科学分会产科学组组长

2008年1月

中文版序言三

科学技术的迅速发展,对医学日益产生深刻的影响,新的诊断技术、药物和治疗措施不断涌现。然而作为一名产科医生,经常听到的问题可能是“大夫,这个药对我的胎儿有影响吗?有什么样的影响?影响有多大?”为了回答这些问题,仅参考药物说明书和众多的药物手册都无法解答,往往要查阅大量的文献才能给患者一个基于“循证”的医学建议。不仅是产科医生,其他学科的医生对妊娠期和哺乳期的用药也存在相当大的顾虑。因此,寻觅一本针对妊娠期与哺乳期权威的药物工具书是大家共同的企盼。

《妊娠期和哺乳期用药》自1983年第1版问世以来就备受信赖,现已修订7版,收录1 000余种药物,包括132种新药。提供每种药物的风险等级,并与FDA指南保持一致。每种药物分两部分介绍:妊娠期母亲用药对胎儿的潜在风险;哺乳期母亲用药对婴儿的潜在风险,均基于现有人类和动物的大量循证数据,可信性很强。为了满足广大医务人员更新知识、交流医疗经验的需要,更好地为患者服务,人民卫生出版社购买该书版权,组织全国多名产科专家翻译并正式出版《妊娠期和哺乳期用药》第7版。我们在翻译过程中尽可能尊重原文,力求定义准确、概念清楚。同时保留药物的英文名,并附有英文参考文献,方便读者对照查阅。

在临床上由于患者个体差异和现代医药的迅速发展,治疗方法和药物剂量可能有所变化。因此,在决定治疗方案和药物剂量时,本书提供的资料仅供参考。

在本书翻译过程中,承蒙参加编写各位专家的鼎力合作,为本书的编写和质量保证花费了大量的精力;主审董悦教授悉心指导和帮助,一并表示衷心地感谢。另外,在本书的翻译过程中得到百洋医药集团公司和拜耳医药保健公司的鼎力支持,在此表示诚挚谢意!

由于本书翻译时间仓促,书中难免有不尽完善之处,敬请同仁们不吝指教。

杨慧霞 段涛

2008年1月

英文版序言

长期以来,《妊娠期和哺乳期用药》受到了大家的广泛好评和欢迎,现已出至第7版。与第6版相比较,新添了130多种药,并对每种药都作了内容更新。针对已经服用了药物或需要药物治疗的妊娠期和哺乳期患者,展开了具体、细致的介绍。本书还增加了一种新的体系,它能帮助使用这本书的人来评价药物对于胚胎、胎儿或婴儿的风险。

由于很多药物在人类中的应用经验通常比较少,对于在妊娠期和哺乳期服药的妇女来讲,很少有一个绝对的答案。即使一种药在大量暴露人群中没有出现问题,也不能排除个体的易感性,所以有句老话很重要——“妊娠期没有特殊原因不要用药”。动物实验中有影响或没有影响的结果不能直接解释为“对人类有风险或安全”,所以在对暴露病人进行咨询或为妊娠期和哺乳期妇女选择合适的药物时,需要同时考虑动物实验和人体试验的结果。

在处理妊娠期和哺乳期用药方面,我们希望第7版《妊娠期和哺乳期用药》能够继续对临床医生有所帮助。

Roger K. Freeman, M.D.

Director, Obstetrics/Gynecology/Normal Newborn Careline
Women's Pavilion
Miller Children's Hospital
Long Beach, California
Clinical Professor of Obstetrics and Gynecology
University of California, Irvine

表 娟 露 敬 词

目 录 序 言

英文版前言

第7版《妊娠期和哺乳期用药》增添了130余种新药,而且对第6版中大多数的药进行了修订。本版中引用的新的参考文献对于以往版本中药物的综述起了不同的作用。如有些文献是第一次报道了某些药物在妊娠期病人中使用的结果,而有些文献发现了以往没有被认识到的某些药物的风险,或证实了以往有限数据的结果。当然,没有一本参考书能收录所有发表的文献,不可否认,我们有时成功地或不成功地引用了自认为最重要的文献。

第7版的另一个特点就是在妊娠期和哺乳期用药这部分中增加了“建议”(参见“使用说明”中“建议”的定义)。随着孕周的不同,药物对于胚胎和胎儿危险度也不同。几乎所有已知的人类致畸药物在孕期的某些阶段都是相对良性的。所以,一般很难用简短的话来描述药物在妊娠期可能的副作用。不过,我们能理解医生阅读时间有限,“建议”就是为了帮助他们快捷获取信息的。当一个育龄期妇女需要药物治疗时,医生可能没有时间去详细地研究药物对于未知或计划外妊娠的作用。甚至当医生知道她已怀孕时,这个现象也有可能发生,尤其当一种药物对人类妊娠的毒理特点还未充分确定的时候。在理想的情况下,医生已充分研究了药物对于胚胎、胎儿危险的资料,而且有时间去和他们的病人交流,病人也能完全理解。然而临床医生的时间限制使得这种理想的情况很难实现。因此,我们试图根据能获得的人体和动物实验的结果,来为每一种药物按照妊娠的不同阶段提供危险程度的评价。

对于动物实验数据,我们根据药物在动物实验中产生的对发育毒性(生长迟缓,结构缺陷,功能/行为缺陷,或死亡)(没有母体毒性)的剂量相对于在人体试验中这些毒性的剂量来制定危险的程度。如果动物的致畸量超过人体剂量的10倍(根据体表面积或系统暴露),这种药物表示在人体使用中是低危险度(Scialli AR, et al. Birth Defects Res [Part A] 2004;70:7-12)。当然,危险度的评价比仅考虑动物数据要复杂得多,因为动物数据没有考虑到其他重要的因素,例如给药途径,代谢包括活性代谢物的作用,种属差异,缺陷的类型,药代动力学,或者在母体疾病未治疗或治疗不足情况下对胚胎/胎儿的作用。因此,如果相关的话,这些因素都会被包含在我们的建议中。但我们也可能有不可避免的不足,例如对人体代谢的考虑。

越来越多的证据显示,人群中有一部分人的药物代谢能力发生了改变。细胞色素P450同工酶在很多药物的中间代谢途径中起作用。在一些个体中,可能有高达10%的人的一个或多个这些重要的同工酶缺失或没有活性(也被称做“弱的代谢者”)。目前,很难在服药前得到确定。因此在这些人群中,药物的浓度会很高,而且能在体内持续很长时间。所以在这些人群中,胚胎/胎儿会比正常母亲的胚胎/胎儿接触更高浓度的药物。除此之外,还发现了一些特异同工酶的抑制剂,它们会在临床上导致显著的药物相互作用。幸运的是,这些信息通常已经可以得到。由于发育毒性和其他副作用存在剂量关系,

这个课题需要进一步的研究。

哺乳期的风险度也会改变,因为几乎所有报道的哺乳期药物副作用都发生在小于6个月的婴儿。新生儿和小婴儿都有受母乳中药物影响的风险。一些副作用,例如镇静、昏睡、腹泻是很容易发现的,但是一些长期的神经毒性却很难确定和预见。权衡已知的母乳的益处和这种潜在的危险是一项艰巨的任务。一个可以借鉴的经验是母亲长期服用精神治疗类药物对其哺乳的婴儿有远期神经行为异常的风险。我们对这些问题的考虑反映在母乳喂养风险的建议中。

对一些药物,在妊娠期这部分的最后列了一些免费的电话号码以供医生收集病人进行临床观察时使用。这些研究是获取妊娠期药物暴露的前瞻性数据的重要方法。事实上,这些研究常常是仅有的关于新药在妊娠期作用的研究。这些研究对于致畸药物的早期发现或显示一种药物不可能是主要的致畸药物来讲非常有价值。由于这件事非常重要,鼓励医生打电话询问如何接受病人加入研究。

和以往一样,我们非常感谢帮助过我们的人。对发给我们文献的人表示感激,对那些给我们工作发表评论的人也表示感谢,因为这让我们发现在下一版中哪些章节需要修改和需要增加哪些内容。同时,提供给我们的问题也告诉了你们所需要的信息,这也将会为新的编写提供准备。我们同样感激 Christina Chambers, Ph. D, MPH 对“大麻和吸烟章节”综述的评论。Long Beach Memorial 医学中心医学图书馆的工作人员给了我们很大的帮助,Barbara Malinofsky 和 Elizabeth Mason-Renteria 在收集参考资料中起到了非常大的作用,感谢她们;药物信息部门的工作人员(Drs. Susan Vancampen, Neepa Rai, Suk Lange, and Jennifer Chang)像前一版一样,寄给我们很多重要的参考资料。最后,感谢我的妻子,Susan,她从1983年的第1版起就一直支持和鼓励我。

Gerald G. Briggs, B. Pharm.

Pharmacist Clinical Specialist, Women's Pavilion
Miller Children's Hospital
Clinical Professor of Pharmacy
University of California, San Francisco
Adjunct Professor of Pharmacy Practice
University of Southern California, Los Angeles

导 言

在 20 世纪中期之前,大多数医生认为子宫为胎儿提供了一个保护的环境,并像盾牌一样抵挡着外界的环境。这个观念却被澳大利亚医生 N. M. Gregg 所质疑,他观察到妊娠期妇女在早孕期间感染风疹病毒经常会分娩结构缺陷的婴儿,如心脏、眼睛和耳朵的缺陷。这个发现打破了原有的观念,现在已经很明确,外界环境可以影响胎儿的最终结局。现在普遍接受的理念是发育中的胎儿能受到药物和环境中的化学药品的负面影响。宫内胎儿的发育阶段,药物和化学药品的性质、浓度是决定婴儿预后的主要因素。从更积极的一方面看,胎儿治疗(通过治疗母亲或直接把药给胎儿)被认为是治疗胎儿疾病可行的路径。

除了一些罕见的例外,所有外来的复合物都可以通过胎盘转运,并根据它们的脂溶性和化学结构,在胚胎和胎儿中达到不同的浓度。不幸的是,妊娠期药物的使用依旧不被 Gregg 的观察发现所影响。在 1941 年 Gregg 报道之后的数十年,大多数人关心的是药物在围产期对胚胎和胎儿的作用,特别是麻醉药和镇痛药对婴儿出生后呼吸开始和持续的影响。

1948 年,波士顿 Lying in 医院的 O. Smith 教授首先使用二乙基己烯雌酚(DES,一种人工合成的雌激素)作为治疗早孕并发症的措施。这个治疗方案虽然没有被验证,却被广泛地采用了。23 年后,这一未被证实的治疗方法被确认和阴道腺癌有关系。可以说发现 DES 的副作用是偶然的。因为年轻女性阴道腺癌是一种罕见病,所以 DES 的作用被相对地阐明清楚了。如果母亲接受 DES 治疗的结果是增加了一种相对常见的成年疾病,例如糖尿病,这种药物作用可能在今天也不会被发现。DES 的副作用同样成为了宫内接触药物所导致长期影响的例子,这种远期影响虽然很难被发现,但在评价妊娠期药物和化学物质中必须考虑到。

40 年后,反应停事件(肢体缺陷)发生了,这一药物在早孕期被用来抗焦虑。反应停曾在很多种动物实验中进行安全性评估,被认为是安全的,并被认为是好的药物(催眠/镇静药)。有意思的事,目前该药被重新评价在麻风病治疗中的应用,而且这项应用已被 FDA 批准。

需要重视的是,尽管妊娠期服用反应停导致了一系列明显的胎儿结构畸形,但是在许多年的应用后和数千名明显畸形婴儿的出生才证实了这种因果相关性,发现了其早孕期应用的危害。这也强调了妊娠期鉴定药物和化学物质的副作用的困难。我们希望,以后再也不会再在妊娠期出现使用一种致畸作用像反应停这么强的药物(大约 1/3 在早孕期应用该药的妊娠期妇女分娩出畸形儿)。自从反应停事件后,对于妊娠期使用不熟悉药物安全性的担心越来越多。这场事故的直接作用是促进了美国 1962 年药物条例的公布。根据这项条例,每种药物必须在说明书上标明其使用的安全性和有效性。条例要求在说明书上标明其使用指征的相关研究情况,包括剂量水平和适用人群。另外,在说明书上要提

供合适的信息。其目的不仅仅是保证药品的说明书上具有关于安全性和有效性充分的信息,同时也能确保进入市场的药物在应用中具有可接受的风险与收益比。

1962年8月,也就是在美国国会重新修订以上所提到的食品与药品法的同一年,药品安全委员会在药品生产协会的赞助下诞生了。该委员会代表了药品生产工业对妊娠期用药副作用的关注,作为一个独立的学术团体对妊娠期用药提供建议。在委员会主席,芝加哥大学副校长,Lowell Coggeshall 博士领导下,13位科学家在1963年小组委员会讨论后报道了考虑评价孕期用药安全性的方法。他们主要的结论在今天依旧是正确的。他们认为动物实验结果不能保证药物对胎儿的安全性,但是该结果也不能被抛弃,因为它们能提供对人类副作用的信息。他们通过基础和分析研究支持目前的(1963)经验性评价药物安全性的方法。

目前很明确的是,除非是因为在转运过程中被破坏或改变,或者是由于其分子大小和可溶性低而限制了通过胎盘转运以外,其他在妊娠期给予母亲的药物或化学物质都能够不同程度地透过胎盘。在胎儿生命的第5周,建立了通过胎盘的由母体向胎儿和由胎儿向母亲转运物质的能力。低分子量的物质可以通过浓度差在胎盘两侧自由扩散。所以,值得注意的、很重要的一点是,几乎每种用于治疗目的的物质都可以从母体到达胎儿。重要的问题是转运的速度和程度能否导致药物在胎儿体内达到很高的浓度。在今天,必须抛弃胎盘屏障的概念。

动物实验提供了许多药物致畸作用的信息。不幸的是,这些试验结果不能从一种物种外推至另一种物种,甚至不能在同一种物种中的一系外推至另一系,能从动物推及人类的就更少了。缺乏因果联系的特异性进一步的阻碍了该领域的研究和在人类毒性预测。

传统观点认为药物的致畸作用是导致解剖畸形。比较明确的是,这与剂量和时间是相关的,在妊娠期前3个月,胎儿的危险性最大。然而,在妊娠期的其他时间用药也有可能对胎儿造成危害。功能和行为的改变很难被确认,所以它们也很少被认识到。提高医务人员和接受者的认识将会使这项任务变得更容易些。

药物致畸的作用机制还未被揭示,特别是在人类。药物可能会影响母体的受体从而间接影响胎儿,或者它们直接对胚胎发育起作用而导致特殊的异常。药物可能干扰营养物质通过胎盘而影响胎儿的营养状态。胎盘的完整性是胎儿生长的主要决定因素,所以改变胎盘的代谢可以影响胎儿的发育。美国国立儿童健康和人类发展研究院(NICHHD)已开始启动一个大的研究项目,研究正常发育偏移导致胎儿缺陷的分子机制。2000年的研究与1998年的研究应该能让我们深入了解药物致畸的机制,并指导以后的预防。妊娠期妇女的用药对医生来说是一个特别的问题,在开药时不仅仅要考虑药物在母体的代谢,一定要牢记胎儿也是药物潜在的接受者。

妊娠期用药会影响胎儿的事实本应该导致药物应用的降低。但是,过去多年的研究发现,妊娠期药物的应用是增加的。这可能有很多原因。西方国家很多人可能没有意识到她们暴露于药物和化学物质。许多人也不知道药物对后代有潜在的副作用。而且,也有人认为很多现代社会的人过分关注了自身的健康,在妊娠期服用药物来缓解她们的症状。尽管人们对妊娠期非法药物使用给予了很多的关注,但是合法药物的使用,包括处方药和非处方药,并没有明显的减少。“大多数妊娠期服用的药物可以通过胎盘进入胎儿的血液。因此,当一个妊娠期妇女在服药时,她不仅仅是把药给她自身,也同时把药给了胎

儿。由于胎儿尚未发育好的身体系统还不能像他们母亲那样代谢这些药物,有些药物可以影响胎儿的正常发育,因此通过胎盘的药物可能会对胎儿和新生儿产生副作用。我们只需要记住反应停灾难就能意识到这个问题可能带来影响的程度。”(UNICEF: Drug Use in Pregnancy, The Prescriber, January 1992)。世界卫生组织已经完成一项涉及 4 个洲 22 个国家 14,778 名妊娠期妇女用药的世界性的调查。86% 的女性在妊娠期服用药物, 平均每人接受 2.9(范围 1~15)种处方。但这项调查并没有涉及未经过医生建议和开具处方的非处方药的使用。总共 37 309 个处方中,73% 是由产科医生开的,12% 是由全科医生开的,只有 5% 是由助产士开的。这已经很高的处方率和妊娠期用药在分娩期又有所上升,根据 WHO 的调查,这时候 79% 的孕妇平均服用 3.3 个药。WHO 调查的结论是:“毫无疑问,根据现有的知识,目前许多药在妊娠期被没有指征地广泛地应用了。这可能是妊娠药品化的一方面,这是指即使是在正常妊娠,还要应用一系列技术和药品。结果一种技术和药物的使用导致另一种技术和药物的应用。这样会看起来是,妊娠是危险的,直到我们能证明它是安全的;药物也可以被认为在妊娠期是安全的,只要还没有被证实是危险的,这些观点通常和现实恰恰相反。”(Collaboration Group on Drug Use in Pregnancy. An International Survey on Drug Utilization During Pregnancy. International Journal of Risk and Safety in Medicine, 1991; 1 : 1)。引用这些近期宣言的目的是证明妊娠期用药持续进行,并没有减少,这通常是没有道理的,治疗正常妊娠伴发的许多症状除外。

美国 FDA 已提出在药物说明书上对妊娠期用药做出重要变化。这将为开药的医生和病人明确说明给妊娠妇女使用药物时可能存在的风险。需要在说明书中提供更多的信息,使其更有意义。根据这个目的,FDA 已提出一个新的方案(2001)要求药品生产商在中心登记处报道药品的安全信息。这项正在审核中的方案将会为医生提供重要的药品安全信息。

重要的是,对药品的关注不应该仅限于药物导致胎儿先天解剖畸形;目前已存在妊娠期用药可能影响胎儿智力、社交、功能发育的证据。宫内暴露于环境化学品的中毒表现可以是细微的、未预料的和迟发的。宫内暴露于 DES 的女性胎儿以后患阴道腺癌的危险度增加,这引起了人们对药物远期影响的关心。但这种恶性肿瘤直到青春期才能被发现。证据表明男性胎儿也会受这种药物的影响。另外的一些临床发现提示,在使用这一药物以后,男性后代也会受影响。一些男性后代表现为生殖系统的异常,例如:附睾囊肿,睾丸发育不良和精液异常等。

我们在费城儿童医院的实验室研究证实了长期潜伏性的概念。当催眠/镇静药苯巴比妥注入妊娠大鼠的体内后,它们的雌性后代明显比正常鼠小,并且它们还伴有阴道开放的延迟。60% 在宫内接触苯巴比妥的雌性鼠存在不孕。

妊娠期鼠体内接触少量的苯巴比妥会使它们雄性后代脑内和血中睾酮量比正常同龄鼠低。即使是在 120 天后,这些雄性鼠睾酮合成的能力存在异常,这正好解释了它们体内睾酮水平的低下。目前认为宫内接触苯巴比妥会改变大脑的程序化,导致性功能持久地改变。苯巴比妥是一种广泛应用的老药。它也是妊娠期使用的一些多成分药物的一种成分,其在妊娠期的应用并没有减少。这些动物实验的临床重要性虽然未知,但是其对生殖系统功能的巨大影响提示医生在开此类药时需要仔细地考察这些药物的安全性。

医生在处理孕妇时面临着两个方面的事情：既减轻母亲的痛苦，又不能伤害到胎儿。到目前为止大家关注的还是减轻母亲的痛苦，但是现在已经到了应该把重点放在不损伤到胎儿的时候。简单的原则就是既权衡药物对母亲治疗的获益，也考虑对发育中的胎儿潜在的危害。由于胎儿的卵子也会受母体服药的影响，这可能会影响到将来的后代。

每年有超过 12 亿的处方药被开出，还有无限制的非处方药的服用，再加上每年新上市近 500 种药，慎重合理用药显得非常重要。妊娠期会有很多症状，所以妊娠会促使女性使用更多的药物来减轻症状，但这也同时伴随着胎儿被养育在药品的大海中。

在当今社会，医生不能在治疗过程中单独做决定。每一个生育年龄的女性都有责任仔细考虑自身的用药。对一个妊娠期妇女的用药必须建立在她和她的医生之间根据风险与收益比而达成的共识。

母乳喂养和药物

在 20 世纪 30 年代和 60 年代后期，美国母乳喂养的比率有一个显著的降低。而且，母乳喂养的时间也降低了。母乳喂养率由 1926~1930 年的 80% 降到了 25 年后 49%。在 1966~1970 年，28% 的婴儿是母乳喂养的。在 1972 年只有 20% 的新生儿是母乳喂养的。但以后的数据却显示这种降低的趋势正在被逆转。1975 年，第一个出生婴儿的母乳喂养率上升到了 37%。目前美国的一些调查显示婴儿的母乳喂养率超过 50%，而且这个数量还在增加。母乳喂养比较困难，因为超过 50% 的母亲有工作，并且在产后需要很快回去工作。雇主应寻找新的方法来鼓励母乳喂养，并为雇员解决后顾之忧使其能在工作时进行母乳喂养。

针对美国母乳喂养先下降后上升的现象提出了各种假说。目前认为，该现象的原因主要是最近 15 年生物医学的进展证实和发表了母乳喂养的益处而导致母乳喂养率的上升。

母乳被认为具有比婴儿配方奶更优越的营养和免疫特性。一篇美国儿科学会表明立场的文章强调了母乳喂养是婴儿前 6 个月中最好的喂养方式。除了这些特征，研究还发现母乳喂养对母亲和孩子的心理非常有益。

母乳喂养比例的上升，同时随着父母对健康关注的增加，使医生、药剂师和其他医务人员需要考虑母乳中药物的安全性和毒性的问题。这些问题的答案不是很明显，因为我们缺乏药物对婴儿短期、长期的作用和安全性的知识。公元前 150 年，Soranus 劝告代哺母亲避免使用药物和酒精，以免对婴儿造成副作用，目前我们知道得比他更多，但我们必须知道得更多！必须获得关于母亲用药的剂量，在母乳中分泌的量，以及被婴儿吸收量方面的知识。除此之外，也应该获得药物对婴儿短期和长期作用的确切信息。

虽然我们建议母亲在服药时不要母乳喂养，但这个建议很有可能被母亲所忽视，而且会冒犯很多医生和他们的病人。

必须强调的是，许多关于母乳分泌和合成的研究是在动物中进行的。运用组织学技术和注入放射性同位素的技术研究人类哺乳是很困难的。不同种类动物的母乳的成分有显著的差别。一些成分的区别会导致药物清除的差别。其中很重要的一个区别就是人类

母乳的 pH 值(pH 通常 >7.0)与牛乳中的 pH(pH 通常 <6.8)的差异。

悬浮在碳水化合物-矿物质溶液中的脂肪和蛋白质组成了人类母乳。一个哺乳的母亲每天能很容易分泌 600ml 母乳,这些母乳含有充分的蛋白质、脂肪和碳水化合物以供婴儿发育的需要。母乳中的蛋白质是由母亲循环中的底物合成的,主要是酪蛋白和乳清蛋白。这些蛋白质如何将药物运输到母乳中还未研究清楚。药物可能通过与这些蛋白结合或者与脂肪颗粒表面结合进入母乳。

但也有可能药物经与脂类物质结合,或与脂肪颗粒的蛋白质成分结合进入母乳。而且脂溶性药物可能经过母乳脂肪颗粒排泄。除了脂肪和蛋白质,碳水化合物是完全在乳房中合成的。所有这些营养物质在人体的母乳中达到足够的浓度以提供婴儿前 6 个月生长发育的需要。

药物可以通过很多种途径从母体的组织中和血浆中转运到母乳中。一般说来,决定母乳中药物浓度的机制与存在于机体中其他部位药物浓度的机制很相似。药物主要通过被动扩散进入细胞膜,它们在体内的浓度不仅依赖于浓度差,还依赖于药物的脂溶性和离子化程度,以及其是否与其他蛋白质和细胞成分结合。

很多综述提供了母乳中药物浓度的表格。这些表格很多提供了药物在母乳和血浆的浓度比,给出的大多数数值是通过单次计算药物浓度的方法得出的。但母体的药物剂量、给药的频率、用药至药物浓度测定的时间、哺乳的次数和哺乳期的长短这些重要信息都没有给出。

这些浓度表格的作用只在于证明药物存在于母乳中,但它们没有给医生提供任何建议。由于并未测定被喂养婴儿的血液或尿液中药物浓度,我们对于婴儿真正从母乳中吸收的量了解得很少。因此我们没法决定药物是否对婴儿产生影响。事实上,这些表格内的很多数据是数十年前通过分析方法获得的,那些方法达不到现在方法的灵敏度。因为药代动力学是最近才建立起来的,在综述中引用的许多研究中的表格可能没有精确地揭示药物应用和降解的时间关系。

哺乳期用药有些方面的问题是明确的,医生应该了解这一领域的动物实验结果,以及母亲服用药物可能对哺乳中的婴儿所带来的潜在风险。哺乳期母亲使用的许多药物还需要作进一步的研究以评估其在哺乳期的安全性。很明确的是,如果母亲需要服药,就应该考虑不哺乳。但是否哺乳最后的决定需要根据特定的疾病和治疗的方式做出个体化的选择。当给予母亲放射性药物用于诊断目的时,应当避免哺乳。

药物排泄入母乳的状况也许可能会和反应停的时代非常相似,只有当母亲服用的药物被发现会对胎儿造成灾难性的影响时才会意识到其不良影响。对药物在母乳中有效性和安全性必须做客观的评价。在获得这些数据之前,医生在开药时必须权衡风险与收益比。同样母亲也应了解这些因素,并且需要对服用非处方药进行自我控制。正像前面所说的,在母亲服药之后几乎所有的药都会存在于母乳中。尽管目前认为只有很少的药对婴儿有毒性,但也应尽量减少母亲对药品的接触。如果医生经过风险与收益比,考虑认为母亲必须用药,也可以在哺乳期后用药来减少婴儿药物的暴露。大多数情况下,和妊娠期用药一样,哺乳期用药是为了缓解症状。如果母亲被告知服用药物对婴儿存有潜在的危害性,大多数人可能会忍受这些症状,而不是服药,停止哺乳。

结论

本书处理了两个基本的情况:(a)妊娠期母亲服药对胎儿潜在的危害;(b)哺乳期母亲服药对婴儿潜在的危害。

母亲自身的控制是一个避免胎儿和婴儿危险性的办法。然而,从实际操作来看这很难实施。另一种方法就是传播知识,用一种权威的方式,告诉与妊娠和哺乳过程相关的所有人:医生,母亲,助产士,护士,父亲和药剂师。

这本书填补了一个信息空隙。我们仔细地研究了包括动物和人类的、研究的和临床的文献。我们对能在妊娠期和哺乳期使用的近 900 种药建立了一个风险因素,与 FDA 指南保持一致。但这可能也会随着新的药物说明指南的出现而改变。我们相信这本书将会对做出风险与收益比决定的各方提供帮助。

本书仅仅是一个开始。我们热烈希望本书的信息能够使人们在开药前、妊娠期和哺乳期服药前对将来的选择做出更有力的决定。

使用说明

本书正文以药物英文名称编排,切口提供药物名称首字母英文排序,文末提供“中文药物名称索引”和“英文药物名称索引”双索引,便于读者检索查阅。

每种药物包括六部分信息:

药物学名(美国)

药理分类

风险等级

胎儿风险总结和建议

母乳喂养总结和建议

参考文献(如果有文献引用)

胎儿风险总结和建议

胎儿风险总结是关于一个药物简要的文献综述。目的在于为临床医师等进行咨询和用药时权衡药物对胎儿的利弊提供充足的数据。综述中包括了大多数药物的分子量,帮助判断药物是否可以进入胚胎或胎儿体内,但并不能预测药物的透过量。胚胎或胎儿药物浓度主要取决于母体的血药浓度。其他因素包括胎盘血流、胎盘可供药物透过的面积(即与孕周相关)、药物的脂溶性、与蛋白的结合量以及生理 pH 下药物的解离程度。

因为只有很少的药物会绝对地引起人类畸型,对于妊娠妇女使用任何药物前,医生必须仔细权衡证据。如果所列证据不能满足读者需要,可根据文后所列参考文献进行检索。请参见“妊娠期建议”。

母乳喂养总结和建议

母乳喂养总结是对药物通过到达乳汁中的量以及对哺乳婴儿影响的简要文献综述。在大量有关哺乳者用药的研究,不允许进行母乳喂养。在使用母乳喂养总结时,读者一定要注意药物进入乳汁的量与药物对于乳儿的影响存在区别。如果所列证据不能满足读者需要,可根据文后所列参考文献进行检索。请参见“哺乳期建议”。

妊娠期和哺乳期建议

妊娠期建议旨在帮助读者决定具体药物的风险等级。只适用于典型病人的常用治疗剂量。由于患者个体遗传素质迥异,所以以上建议可能不适用于整体人群。除动物数据和已知的人类妊娠结局外,风险评估还涉及具有相关影响的其他主要因素,例如给药途径、代谢为活性代谢产物、种族差异、缺陷种类、药代动力学以及母体疾病治疗/未治疗下对胚胎/胎儿影响。而且,大多数药物暴露后的风险等级还取决于药物暴露的妊娠时期以及药物使用的时间长短。由于简短的风险评论不能评估整个孕期的风险,建议读者在对

使用说明

具体病人评估之前要仔细阅读整篇综述。许多综述后都有对证据和风险的结论性的总结,对读者具有一定帮助。

在母乳喂养时药物的风险也会发生改变,几乎所有关于母乳喂养对婴儿不良影响的报道均发生在出生后6个月内,新生儿和婴儿早期易受母乳中药物的影响。母乳喂养建议基于已知的或相似的药物在成人或儿童的毒性作用以及释放入母乳中的药物剂量而制定。虽然大多数药物进入母体后很有可能释放入乳汁,但乳汁的药物浓度往往未知。值得庆幸的是药物量通常极少以至于不能引起毒性作用。但是,大多数药物的婴儿治疗剂量未知。因此,在缺乏数据的情况下,使用文献中的建议(Ito S. N Engl J Med 2000; 343: 118-28),即母乳喂养儿摄取的剂量不足母体剂量的10%,应界定为药物暴露无临床意义。但是在某些情况下,该定义并不适用。例如,母体长期使用精神类药物造成的乳儿潜在精神毒性令人担忧。

妊娠期建议的定义

适用

该药物本身、同类药物或具有相似作用机制药物的人类妊娠资料足以证明,妊娠期使用对胚胎/胎儿的风险极低或无风险。动物资料无相关性。

无人人类资料/人类资料有限——可能适用

无人人类资料或人类资料有限,但该药物的特性提示其不会对胚胎/胎儿造成极大风险。例如:同类药物、具有相似机制的药物适用或者该药物血药浓度不高。动物资料提示无相关性。

适用——母亲获益>>胚胎/胎儿风险

无人人类资料或人类资料有限,但母亲用药潜在获益远远大于已知或未知的胚胎/胎儿的风险。动物资料无相关性。

人类资料提示低风险

对于该药物本身、同类药物或具有相似作用机制的药物,有限的人类资料提示妊娠任何时期,包括妊娠早期,发育毒性(生长受限、结构缺陷、功能/行为缺陷,或死亡)、先天性缺陷或胚胎/胎儿毒性的风险不高。有限的人类资料优于动物资料。

无人人类资料/人类资料有限——动物资料提示低风险

无人人类资料或有限的人类妊娠期资料与发育毒性(生长受限、结构缺陷、功能/行为缺陷,或死亡)不相关。在所有动物模型中根据体表面积(如:mg/m²)或AUC药物剂量≤10倍人类剂量不造成发育毒性。

无人人类资料/人类资料有限——动物资料提示中等风险

无人人类资料或有限人类妊娠期暴露资料与发育毒性(生长受限、结构缺陷、功能/行为