

围生期

安全用药指南

Guide to drug safety
in pregnancy and lactation

主编 罗晓星 副主编 姜远英



人民卫生出版社

围生期

安全用药指南

Guide to drug safety
in pregnancy and lactation

主 编 罗晓星

副主编 姜远英

编 者 (以姓氏笔画为序)

孙 强 孙华君 朱全刚 陈 雄

沙金燕 招明高 胡 浩 姚秀娟

崔 毅 谢建军 臧伟进

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

围生期安全用药指南/罗晓星主编. —北京:
人民卫生出版社, 2005. 5

ISBN 7-117-06739-X

I. 围… II. 罗… III. 围产期-用药法
IV. R714.705

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 044997 号

围生期安全用药指南

主 编: 罗晓星

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 14.625

字 数: 361 千字

版 次: 2005 年 7 月第 1 版 2005 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06739-X/R·6740

定 价: 34.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

随着人类生存质量的提高和医疗保健条件的不断改善,围生期安全用药已经日益受到全社会的普遍关注。科学的进步也使人们认识到,胎盘已不再是保护胎儿的屏障,母体和胎儿是一个完整的整体。除了少数药物,绝大多数药物能够通过胎盘进入胎儿体内,许多药物也能进入乳汁。妊娠期间或者哺乳期间母亲用药,将不可避免地使胎儿或婴儿受到影响。因此,妊娠期间或哺乳期间应用药物,不仅要考虑到药物对母亲治疗效果,而且必须考虑药物对胎儿和新生儿生长发育的影响。20 世纪 60 年代初,震惊全球的“反应停悲剧”导致了数千例胎儿发生短肢畸形,唤起了人类对药物致畸作用的高度警惕,使人类对于围生期的安全用药和新药研发提出了更严格的要求。面对每一位患病的孕妇和哺乳妇女,选择恰当的治疗药物,了解药物对胎儿或婴儿是否安全,对临床医生至关重要,同时也是每位孕妇和哺乳妇女最关心的内容。本书作者的初衷便是希望向读者提供围生期安全用药方面的信息,供医生在制定药物治疗策略时参考。

在本书的编纂过程中,选择了临床常用的 400 余种基本药物,重点对药物危险因子、胎儿危险性、哺乳危险性加以描述,同时列出可能引起的新生儿副作用。尽可能向读者提供详尽的药物安全性方面的信息。关于药物对孕妇、胎儿和新生儿影响的最准确的结论应当来自大规模、有严格对照的孕妇和新生儿人群用药的研究资料,在本书的编写过程中尽可能收集来自临床的安全用药研究资料。对于一些尚缺乏大规模和严格对照临床研究资料药物,不能对其危险性作出结论性回答时,则将现有

动物试验资料和已有的临床个案报告资料列出,用作参考。尚有少数药物,特别是新药,缺乏安全性方面系统的临床研究资料,我们也将这些药物安全性信息状况注明。另一方面这些围生期安全用药信息不完整的药物,也是临床围生期安全用药研究的切入点,只有通过不断收集、整理和总结孕妇的用药信息,方能使这些药物的围生期安全性资料更加充实。

本书是各位作者辛勤劳动和智慧的结晶。然而,当今应用于临床的药物众多,各种药物安全性方面的研究资料浩若烟海,在查阅收集资料过程中难免疏漏,望各位读者对本书不足之处批评指正。第四军医大学药理学教研室硕士研究生马雪、何功浩在本书编辑过程中付出辛勤劳动,谨此致以由衷的感谢。

本书可供妇产科、儿科医生、围生期保健和围生期研究者参考,亦可作为医学院校学生和孕妇、乳母了解围生期安全用药方面知识的参考书。

罗晓星

2004年10月10日

1	围生期药理学概论	1
1.1	围生期的药物应用	1
1.2	围生期药物代谢动力学	2
1.3	药物对胎儿的不良影响	11
1.4	药物对新生儿的不良影响	12
1.5	围生期用药的基本原则	13
2	围生期用药的安全评价和预测	15
2.1	畸形形成的概念	15
2.2	判断药物致畸作用的标准	15
2.3	判断药物致畸因果关系的困难	16
2.4	流行病学资料	17
2.5	胎儿缺陷的评估偏倚	17
2.6	动物致畸实验与人类胎儿畸形发生 之间相关性	18
3	药品危险等级的分类	20
4	抗微生物药	22
4.1	青霉素类	22
4.2	头孢菌素类	32
4.3	氨基糖苷类	46
4.4	四环素类	53
4.5	氯霉素类	56
4.6	大环内酯类	57
4.7	其他类抗生素	62
4.8	喹诺酮类	66
4.9	抗结核药	73
4.10	抗真菌药	80

4.11	抗病毒药	87
5	抗恶性肿瘤药	98
6	作用于外周神经系统的药物	130
6.1	拟胆碱药	130
6.2	抗胆碱药	132
6.3	骨骼肌松弛药	135
6.4	拟肾上腺素药	138
6.5	抗肾上腺素药	147
7	作用于中枢神经系统药物	158
7.1	镇静催眠抗焦虑药	158
7.2	抗癫痫药和抗惊厥药	176
7.3	抗震颤麻痹药	185
7.4	抗精神病药	189
7.5	抗躁狂症和抗抑郁症药	198
7.6	镇痛药	212
7.7	解热镇痛药	221
7.8	麻醉药	239
7.9	其他	241
8	作用于循环系统的药物	246
8.1	抗心律失常药	246
8.2	抗慢性心功不全药	252
8.3	抗心绞痛药	254
8.4	抗动脉粥样硬化药	259
8.5	抗高血压药	265
9	利尿药与脱水药	286
10	作用于血液系统的药物	293

10.1	抗凝药	293
10.2	抗血小板药	296
10.3	抗肝素药	298
10.4	止血药	298
10.5	血栓溶解剂	301
10.6	升红细胞药	304
11	作用于消化系统的药物	306
11.1	抗酸药及抗溃疡病药	306
11.2	止泻药	312
11.3	泻药	314
11.4	止吐药	317
11.5	抗结肠炎药物	321
12	作用于呼吸系统的药物	325
12.1	祛痰药	325
12.2	镇咳药	330
12.3	支气管扩张药	336
13	作用于子宫平滑肌的药物	343
13.1	子宫平滑肌兴奋药物	343
13.2	子宫平滑肌抑制药物	355
14	作用于内分泌系统的药物	363
14.1	肾上腺皮质激素	363
14.2	胰岛素及口服降糖药	370
14.3	甲状腺激素及抗甲状腺药	378
14.4	雌激素和孕激素	384
15	抗变态反应药物	391
16	作用于免疫系统的药物	412

16.1 免疫抑制剂	412
16.2 免疫调节剂	439
中文药名索引	444
英文药名索引	452



1.1 围生期的药物应用

随着人类生存质量的提高和医疗保健条件的不断改善,围生期安全用药已经日益受到全社会的普遍关注。特别是20世纪60年代初,震惊全球的“反应停事件”导致了数千例胎儿发生短肢畸形,唤起了人类对药物致畸作用的高度警惕,使人类对于围生期的安全用药和新药研发提出了更严格的要求。

国际上关于围生期有4种定义。①围生期Ⅰ:从妊娠28周至出生后7天的一段时期;②围生期Ⅱ:从妊娠20周至出生后28天的一段时期;③围生期Ⅲ:从妊娠28天至生后28天;④围生期Ⅳ:从胚胎形成至出生后1周。我国目前采用的是围生期Ⅰ的定义范围。从卵和精子结合到分娩称为胎儿期,约40周。该阶段可分为胚胎期(前8周)、胎儿期(9周至出生)。整个胎儿期根据妊娠过程又分为妊娠早期(1~3月)、妊娠中期(4~6月)和妊娠晚期(第7个月~出生前)。

围生期孕妇、胎儿和新生儿各自具有特殊生理功能,妊娠期间药物在体内的转运、代谢均不同于非妊娠期,妊娠期间机体对药物的敏感性会发生变化,在此期间药物对胎儿和新生儿都会产生特殊影响。因此在治疗患病孕妇和哺乳妇女时,如何正确选择治疗药物,不仅是临床医生面临的一个最实际的问

题，也是每一位患病孕妇和哺乳妇女最为关心的问题。

孕妇和哺乳妇女是一个特殊的群体，在其妊娠期间接受药物治疗的几率很高，大量调查资料显示，虽然几乎所有妊娠妇女都担心药物对胎儿生长发育的影响，但是事实上依然有众多孕妇在妊娠期间服用各种药物。根据世界卫生组织对不同国家和地区孕妇用药状况的调查资料，约有 86% 的孕妇在妊娠期间接受过药物治疗，每位用药孕妇平均接受 2.9 种处方药物，上述调查资料中还不包括非处方药物的使用。美国对 5 万余名孕妇用药情况的调查资料显示，平均每位孕妇应用 3.8 种药物，应用药物的种类涉及几乎所有临床应用的药物，其中抗生素占 40%，麻醉性镇痛药占 22%，用于皮肤粘膜的药物、治疗胃肠道疾病的药物和作用于传出神经系统的药物各占 17%，抗精神病药物和抗组胺类药物各占 12%，作用于心血管系统的药物和激素类药物各占 8%。近年来在《英国妇产科学杂志》（British Journal of Obstetrics and Gynecology）和《美国妇产科学杂志》（American Journal of Obstetrics and Gynecology）刊载的文章中，有关药物治疗方面的内容逐年增加。如今临床用药的种类繁多，新药层出不穷。准确了解每种药物对于孕妇、胎儿、新生儿和哺乳妇女的安全性，对于围生期合理用药具有十分重要的意义。



1.2 围生期药物代谢动力学

1.2.1 妊娠期母体药代动力学 妊娠期母体各个系统发生了一系列生理性变化，因而药物在妊娠期间母体内的药代动力学特征与非孕期相比有明显不同。

药物的吸收 妊娠早期常发生恶心、呕吐等早孕反应，可使药物吸收减少。妊娠期间孕激素升高，致使胃酸分泌减少，胃排空延迟，小肠蠕动减弱，胃肠道的转运时间延长约 30% ~

50%，使药物吸收延缓，血药达峰时间延迟，血药稳态浓度降低。肠道黏液形成增加，使肠腔内 pH 值升高，有利于弱碱性药物吸收。这些变化对生物利用度的影响相对较小。

药物的分布 正常妊娠期间血浆容量增加约 40% ~ 50%，随着子宫、乳腺等器官体积的增大，体液量平均增加 8 升，细胞外液量明显增加。体液容量的扩张导致许多水溶性药物的血药浓度降低，对于分布容积相对较小的药物降低尤为显著。血容量的扩张还可稀释血浆蛋白，使血浆白蛋白浓度降低 25%，形成生理性血浆蛋白低下，加之妊娠期血浆中甾体类激素和肽类激素增多，占据血浆蛋白的结合部位，使得与血浆白蛋白结合的药物量减少，游离型药物增加，从而增加药物经胎盘向胎儿输送的比率。高蛋白结合率的药物，受其影响尤为显著。由于孕妇自身血容量、代谢和排泄等方面的改变，游离型血药浓度的变化并不明显。

药物的消除 妊娠期间肝脏血流的变化不明显，但是由于孕激素的分泌量增加，可以促进或者抑制肝脏微粒体酶的活性，使某些药物的代谢增强（苯妥英），某些药物的代谢则明显受到抑制（茶碱）。妊娠期心搏出量增加，肾脏血流量增加 25% ~ 50%，肾小球滤过率增加，肾脏的排泄能力和肌酐清除率增加，多种药物的清除率相应增加，尤其是主要从肾脏排出的药物清除率增加明显。妊娠晚期药物的清除率反而降低，可能由于孕妇较长时间处于仰卧位，肾脏血流量减少之故。

1.2.2 胎盘的药物代谢 早孕时的生物膜（包括滋养层的两层细胞、基底膜、少量纤维组织及胎儿血管内皮细胞）约为 25 μm （微米）厚，随着妊娠进展胎儿与母血之间的间隔变薄，晚期约为 2 μm ，故渗透性增加。随着妊娠进展，渗透生物膜面积也逐渐增大，药物通过量增大。妊娠后期胎盘血流量增加，分布到胎盘的药量也增加。但在妊娠 36 周以后胎盘

转运又逐渐减少，这可能与胎盘功能日渐减退有关。孕妇合并妊娠高血压症、糖尿病等疾患时，使胎盘功能及形态可能有改变，也可减少药物的转运。分娩时子宫收缩使胎盘血循环受阻，可减缓药物转运。但子宫收缩，也可能使药物从胎儿排泄，致母体药量减少。

一般来说，药物在胎盘不需转化即可通过胎盘，但有些药物需要在胎盘经过代谢转化，才能成为容易经胎盘输送的物质。例如，母血中葡萄糖在入胎儿循环以前，需要经过胎盘磷氧化，转变为果糖。如皮质醇及泼尼松通过胎盘转化为失活的11-酮衍化物；地塞米松通过胎盘不经代谢进入胎体。因此，选择药时须注意，如治疗孕妇疾病可用泼尼松，治疗胎儿疾病宜用地塞米松。

胎盘中存在多种细胞色素 P450 (CYP450) 药物代谢酶，孕妇主动或被动吸烟可诱导胎盘中 CYP1A1 的表达，该酶能够将苯并芘代谢为与 DNA 结合的产物。妊娠早期胎盘中主要表达 CYP1A1, 1A2, 2C, 2D6, 2E1, 2F1, 3A4, 3A5, 3A7 和 4B1, 足月妊娠胎盘还表达 CYP1A1, 2E1, 2F1, 3A 3/4, 3A5 和 3A7。

1.2.3 胎儿药代动力学 由于胎盘屏障不能完全保护胎儿免受药物的影响，大多数药物可经胎盘进入胎儿体内，而且有相当多的药物经过代谢可形成有害物质，而致胚胎死亡或致畸形。在胎儿发育的不同阶段，各系统器官的发育由不成熟逐渐趋向成熟，其药代动力学特征也与成年人不同。

药物的吸收 药物进入胎体的途径有两条，一是通过胎盘转运至胎儿循环再到胎儿组织，这一途径不存在吸收；二是经羊膜进入羊水中，而这一途径就存在吸收。羊水药物可被胎儿吞咽进入胃肠道，并被吸收入胎儿血循环。胎儿每小时吞噬 5~70ml 羊水。其代谢产物由胎尿中排出，排出的部分代谢产物又可被胎儿重新吸收入胎血循环，形成羊水肠道循环。此

外, 胎儿皮肤也可自羊水中吸收药物。药物通过胎盘到胎儿体内发生药物反应, 一般较母体晚, 药物浓度也较低。

药物的分布 胎体血循环量是影响胎儿体内的药物分布的重要因素, 药物在胎儿体内的分布与胎儿血循环分布一致。由于胎儿的肝、脑等器官在身体的比例相对较大, 血流量多, 药物较易集中在肝、脑。妊娠 16 周时胎儿含水量为 94%, 足月时下降为 76%, 细胞外液明显减少, 故早孕时水溶性药物在细胞外液中分布较多。另外由于早孕时胎体脂肪蓄积较少, 因而脂溶性药物在脂肪的分布和蓄积也少。随着胎龄的增长, 脂肪蓄积渐渐增多, 脂溶性药物在脂肪的分布和蓄积也增加。一般认为胎儿血浆蛋白与药物的结合力明显低于母体血浆蛋白, 故进入组织的游离药物增多。在胎儿血循环中, 富含氧、营养物质和药物的脐静脉血, 主要经肝脏、肝血窦再经门静脉与下腔静脉进入右心房。另有部分脐静脉血进入肝脏后, 不流经肝血窦, 而是经静脉导管直接进入下腔静脉到达右心房, 减少了药物在肝内的代谢, 增高了药物直接到达心脏和中枢神经系统的浓度, 这一点在对母体快速静脉给药时应予足够重视。

药物的代谢 许多药物的代谢是在肝脏中进行, 在胎儿肝脏中, 第一相 (氧化、还原和水解) 和第二相 (结合) 的药物代谢反应均可发生, 但是参与药物代谢的细胞色素 P450 酶系的含量较成人低, 对药物的代谢能力不足。酶系的构成类型也不同, 胎儿肝脏中的细胞色素 P450 酶以 CYP3A7 为主, 占细胞色素 P450 酶系的 50%。此外胎肝中还存在少量 CYP1A1、CYP3A4 和 CYP2D6。这些药物代谢酶在胚胎发育至 50 ~ 60 天时便可出现。成年人肝脏中细胞色素 P450 酶则以 CYP3A4 为主, 约占 30% ~ 40%。胎儿发育至三个月, 胎肝中的 CYP3A7 开始向 CYP3A4 转化。胎儿肝脏中第二相药物代谢反应的产物, 可能会延长胎儿与代谢产物

接触的时间。因为药物经第二相代谢后的产物水溶性增强，不易跨胎盘转运返回母体，代谢产物经胎尿排至羊水内，又可以经胎儿吞咽羊水摄入。

药物的排泄 妊娠 11~14 周开始胎儿肾脏虽已有排泄功能，但因肾小球滤过率低，药物及其降解物排泄延缓，而且胆道的排泄能力也较弱。并且代谢后形成极性和水溶性均较大的物质，较难通过胎盘屏障向母体转运，造成代谢产物在胎儿体内蓄积。同时，由于药物排泄至羊膜腔后可能被再度吞咽则形成了“羊水肠道循环”。

1.2.4 新生儿药代动力学

新生儿（出生至出生后 28 天）是很不成熟的个体，在身体构成成分和器官生理功能等方面都处于不断发育时期，从解剖结构到生化功能都在经历着一系列迅速和连续的变化，并随着年龄增长而趋向成熟。这些变化对药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄，以及药物与蛋白结合量等均有显著影响。因此，大多数药物的药代动力学和不良反应与成人有着显著差异。

药物的吸收 新生儿胃排空时间长，肠壁薄，通透性高，吸收面积大，药物易于从消化道吸收。药物吸收与 pH 值有关，新生儿的胃液 pH 值在刚出生时可达 6~8，之后，逐渐降至 1~3，9~12 天后又逐渐回升至接近中性，呈无酸状态。早产儿产酸能力更低，对酸不稳定的青霉素，如氨苄青霉素在胃内分解较少，能较好地吸收。弱酸性药物，如阿司匹林、磺胺类、苯巴比妥、萘啶酸等在胃内离解度增加，吸收减少；而弱碱性药物，如氨茶碱、奎尼丁等解离度降低，亲脂性增强，易透过细胞膜，则胃内吸收较好。一般健康新生儿，皮下或肌注药物，因局部血流旺盛，故吸收良好。但患有低氧血症，末梢循环不良的幼儿，则将导致皮下或肌注吸收不良。

药物的分布 新生儿体液总量大，早产儿和足月儿体液

总量分别占体重的 87% 和 77%，早产儿和足月儿细胞外液容积与体重比例分别为 50% 与 45%，出生后 1 月时为 40%，是成人（20%）的两倍。体液量大使水溶性药物的分布容积增大，其后果导致了血中药峰浓度的降低，药物最大效应减弱；同时还使药物代谢与排泄减慢，延长药物作用的维持时间。另外，由于新生儿的细胞内液相对较少，药物在细胞内浓度比成人高，这种特点可使水溶性药物能较快地输送到靶细胞。

新生儿体脂含量低，体脂含量的高低变化影响脂溶性药物的分布。早产儿体脂含量仅为体重的 21%，足月儿为 12%。脂肪含量少，脂溶性药物不能充分与之结合，因而分布容积降低，使血浆游离药物浓度升高，这是新生儿易出现药物中毒的原因之一。脑组织富含脂质，新生儿和幼婴儿的脑占身体比例较成人大大得多，而且血脑屏障发育未完善，使脂溶性药物易分布入脑，因而新生儿易出现神经系统不良反应。

药物在新生儿体内的蛋白结合率低。其原因有以下几个方面：①血浆蛋白水平较成人低；②蛋白与药物结合能力低；③存在着大量与白蛋白结合的竞争物；④血 pH 值较低，影响药物与白蛋白结合；⑤其它病理因素，如慢性严重营养不良导致蛋白合成障碍等。给新生儿注射某些高血浆蛋白结合率的药物，如氨苄青霉素、青霉素 G、新青霉素 I、磺胺异噁唑、磺胺甲氧哒嗪、水杨酸盐、保泰松、地高辛、安定、苯妥英、苯巴比妥、丙咪唑等，容易使游离血药浓度升高而引起不良反应。

药物的代谢 肝脏是药物代谢的主要场所。新生儿的肝脏比重虽相对较成人大大，但由于其肝细胞酶系统发育尚未成熟，使在酶参与下的氧化、还原、水解，结合反应的能力较弱，因此，药物经肝代谢缓慢，血中半衰期要长得多。新生儿肝脏中不同程度地表达 CYP450 1A2、2C、2D6、2E1 和

3A4, CYP450 3A4 的表达则在出生后逐渐减少。新生儿药物代谢方面的特殊性,提醒人们注意选择新生儿的用药品种和剂量,以防止药物的蓄积和中毒。如氯霉素成人口服后,约有90%在24小时内以葡萄糖醛酸结合型由尿排出,而新生儿由于肝脏葡萄糖醛酸转移酶生成不足且活力较低,氯霉素与葡萄糖醛酸的结合不足50%,血中游离氯霉素浓度增高,能导致循环呼吸衰竭(灰婴综合征)。所以出生2周以内的新生儿,口服或静脉注射氯霉素的剂量减为 $25\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,出生越过2个星期的患儿,口服或静脉注射的剂量为 $50\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分4次给药,用量若超过 $100\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,死亡率为对照组的8倍。某些药物在新生儿和成人之间,不仅代谢程度不同,在质的方面也有差异,如茶碱的代谢产物,在新生儿有相当部分代谢为咖啡因,所占比重相当于茶碱血中浓度的30%~50%,以致新生儿应用茶碱时,除其本身的药理作用外,还不能不考虑咖啡因的作用。

药物的排泄 肾脏是药物的主要排泄器官,新生儿的有效肾血流量仅为成人的20%左右,加之肾组织结构不成熟,而且年龄越小,不起作用和成熟的肾单位越多,因此,新生儿的肾脏功能差。如果以内源性肌酐清除率表示,每单位体表面积的肾小球滤过率仅为成人的30%~40%,未成熟儿的肾功能则更差,半岁左右仍只有成人的70%,1~2岁左右方接近成人的水平。肾小管功能开始较迟,出生2~3周肾小管才有一定排泄结合型药物(如保泰松的代谢产物)的能力,分泌和重吸收能力在7个月左右达成人水平,肾小管的最大排泄能力要到1岁半时才能达到成人水平。因为肾浓缩、稀释能力较成人低,主要以原形由肾小球滤过及肾小管分泌排泄的药物在新生儿期比年长儿和成人消除要慢。由于肾功能不足,新生儿和婴幼儿肾脏对酸、碱与水、盐代谢调节能力差,应用利尿剂时,易出现酸碱及水盐平衡失调。因此肾功能发育不成熟对新