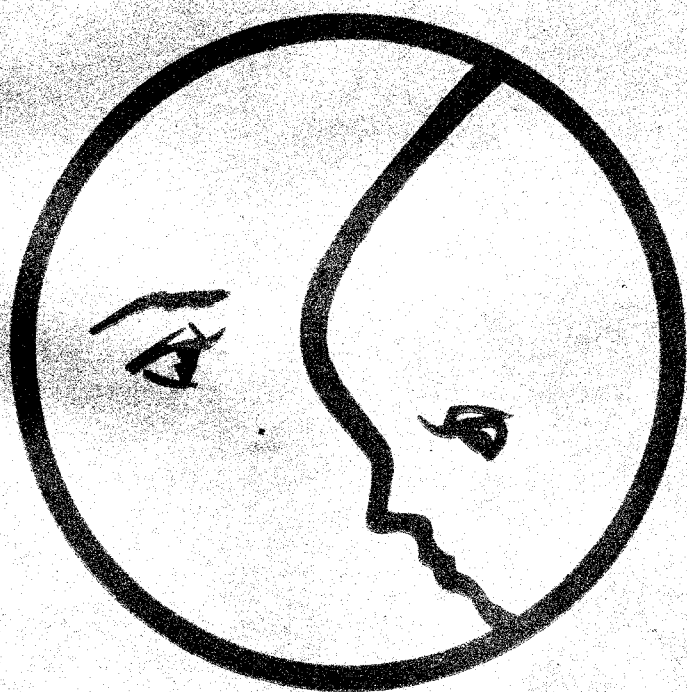


孕妇及婴幼儿用药指南

张安年 主编



科学技术文献出版社

孕妇及婴幼儿用药指南

张安年 主编

科学技术文献出版社出版

北京仰山印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

787×1092毫米 32开本 印张：9 字数：216千字

1990年5月北京第一版第一次印刷

印数：1—12600册

科技新书目：219—103

ISBN 7-5023-0980-2/R·199

定价 3.80 元

内 容 简 介

本书共分三部分。第一部分比较全面地搜集了对胎儿和新生儿有可能造成不良影响的二百余种药物，按其可造成不良影响的程度分类编排，并叙述孕期及哺育期应用此类药物时应注意的事项；对围产期及儿科药理学的几个重要方面也进行了简要介绍。第二部分是本书的重点。陈述了婴幼儿疾病的药物治疗，所述内容多是国内外婴幼儿疾病治疗的最新进展成果，有些治疗措施尚处于摸索试验阶段，对临床医生颇有实用及参考价值。第三部分介绍了新生儿操作期间用药及临床上重要药物间的相互影响。“临床重要药物相互影响”一章可供各科医务人员参考。

此书内容新颖，实用性强，将从怀孕到婴幼儿期的用药与治疗有机结合在一起，既适合乡镇卫生人员使用，又适合高层次医务工作者阅读。另外，也可指导孕妇及哺育期母亲避免滥用药物对胎儿和哺育婴儿所造成的不良影响，从而有助于优生优育。

序

孕妇及婴幼儿用药是个复杂而特殊的问题，在许多方面它与一般成年人不同，也是在医疗事业中比较棘手的一个侧面，但是至今这方面的编著非常稀少。作者为了填补此缺陷，保障孕妇、胎儿及婴幼儿用药的安全和有效，特编写此书，介绍孕妇及婴幼儿用药的有关问题。此书内容新颖，既有一定深度的理论，又密切联系了实际，可供广大医药工作者参考。

吴葆杰 1989年6月

前 言

孕期及哺育期用药是临床医生面临的重要课题。怎样合理用药,恰当治疗孕妇和哺育妇女的疾病以及婴幼儿疾病,而又不致对胎儿和哺育婴儿造成不良影响,是医学界普遍关注而棘手的问题。目前,滥用药物的现象极为普遍,引起的胎儿畸形及对哺育婴儿发育的不良影响有逐渐增加的趋势。要扭转这种趋势,除了提高医务人员的素质外,还要大力普及医药知识,使非医务人员对有关药物知识有一大致了解。

有关婴幼儿疾病的诊治,尽管有不少书籍,但多在理论基础与临床治疗的结合上论述不充分,特别是在药物治疗方面,仍停留在十年、甚至二十年前的水平上。旧的治疗方法已经不适应目前需要,而新治疗方法又未充实进去,这十分有碍我国婴幼儿疾病药物治疗的进展。

基于上述两方面原因,我们编写了这本《孕妇及婴幼儿用药指南》一书。本书比较系统而全面地介绍了孕期及哺育期用药问题,着力充实了婴幼儿疾病药物治疗的最新进展信息,如动脉导管未闭的药物闭合、先天性心脏病的前列腺素疗法、黄疸的药物治疗及预防等等。同时,结合临床进行了较详尽地阐述。有些疾病的药物治疗代替手术,从而可减少病人的痛苦和经济负担。希望此书能成为一本有价值的参考书和实用工具书,给父母、儿童及医务工作者带来幸福和益处。



由于水平所限，在内容编写和安排上定会存在不少缺点和问题，恳请同道批评指正。

此书蒙著名药理学家吴葆杰教授和吕世杰副教授审校，并蒙吴葆杰教授作序，李发仁同志对全书进行了审阅，在这里谨致谢意。另外，惠民行署在此书的编写过程中给予大力支持和帮助，在此也一并致谢。

编者 1989年6月

目 录

序.....	(I)
前言.....	(II)

第一部分 孕期及哺育期用药

第一章 围产期及儿科药理学的几个重要问题.....	(1)
第二章 孕期及哺育期用药.....	(15)
第一节 药物与胎儿.....	(15)
第二节 药物与哺育.....	(31)

第二部分 婴幼儿疾病的药物治疗

第三章 呼吸系统疾病.....	(37)
第一节 窒息.....	(37)
第二节 复苏.....	(44)
第四章 心血管系统疾病.....	(54)
第一节 新生儿持久性肺高压.....	(54)
第二节 高血压.....	(65)
第三节 未闭动脉导管的药物闭合.....	(74)
第四节 先天性心脏病的前列腺素疗法.....	(82)
第五节 充血性心力衰竭.....	(87)
第六节 心律失常.....	(104)
第五章 感染性疾病.....	(119)

第一节	细菌性感染的治疗	(119)
第二节	非细菌性感染的处理	(138)
第六章	代谢障碍	(170)
第一节	低糖血症	(170)
第二节	低钙血症和低镁血症	(179)
第七章	肾和电解质失调	(193)
第一节	肾功能衰竭	(193)
第二节	利尿剂疗法	(209)
第八章	惊厥	(214)
第九章	营养及肝功能障碍	(226)
第一节	非肠道营养疗法	(226)
第二节	黄疸	(240)

第三部分 新生儿操作期间用药及

临床上重要的药物相互影响

第十章	新生儿操作期间用药	(249)
第十一章	临床上重要的药物相互影响	(259)
附录一	儿童和成人体表面积折算图	(275)
附录二	儿童体表面积折算图	(276)
主要参考文献		(277)

第一部分 孕期及哺育期用药

第一章 围产期及儿科药理学的 几个重要问题

药物的跨膜转运

药物的吸收、分布、生物转化及排泄都涉及药物跨生物膜转运的问题。要想对这一问题有所了解，必须知道药物跨膜转运的机制及药物分子和生物膜的理化特点。一种药物的重要特点是其分子的大小、形状、离子化程度及其离子化型和非离子化型的相对溶解度。一般说来，药物跨各种生物膜的转运有许多特点是共同的。生物膜可看作药物跨膜转运的屏障，而细胞膜是这种屏障的典型代表。下面以细胞膜屏障为例，扼要讨论药物跨膜转运的机制。

药物跨膜屏障转运的机制主要有五种。

1. 被动扩散 被动扩散又称单纯扩散或脂扩散，是药物跨膜转运的最重要机制。绝大多数药物以此方式转运。转运时药物首先溶解于膜脂质内。扩散的速度与药物的脂溶性（以油/水分配系数表示）和跨膜浓度梯度成正比：即脂溶性越高，跨膜浓度梯度越大，扩散就越快。然而，由于药物首先必须溶于水相中才能到达膜脂质，因此，如果药物的水溶性太

低,难以到达脂质,扩散也就难以进行。如果药物是一种非电解质,当达到稳态时,膜两侧的游离药浓度相等。对离子化合物来说,稳态浓度取决于膜两侧的pH〔饱和值〕,这是因为pH影响离子化合物在膜两侧的离子化程度及其离子化型的跨膜电化学梯度。此种转运不消耗能量,不需载体,不受饱和限速和竞争性抑制的影响。

许多药物是弱酸或弱碱。这样的药物分子处于解离型(极性型)时,其水溶性较高,处于非解离型时,其脂溶性较高。环境中的pH决定弱酸和弱碱的解离程度,从而影响跨膜转运。这可用Handerson-Hasselbalch氏公式加以说明:

$$\log\left(\frac{\text{质子化型}}{\text{非质子化型}}\right) = \text{pKa} - \text{pH} \dots\dots\dots (1)$$

对弱酸来说,如苯巴比妥:



苯巴比妥的pKa是7.4,因此,在酸性尿中有较多的药物以质子化型(非解离型)存在,容易通过肾小管的脂质膜重吸收;在碱性尿中有较多的药物以不易溶于脂质的非质子化型(解离型)存在,排泄也就更为迅速。根据公式(1)可估计此种影响的程度。

如果pH是6.4:

$$\log\left(\frac{\text{HA}}{\text{A}^-}\right) = 7.4 - 6.4 = 1$$

$$\text{antilog}(1) = 10$$

因此，当尿液pH为6.4时，容易重吸收（质子化型）的苯巴比妥与不易重吸收（解离型）的苯巴比妥之比率是10。

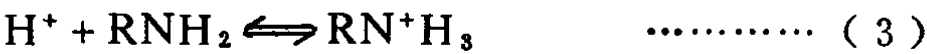
如果pH是8.0：

$$\log\left(\frac{HA}{A^-}\right) = 7.4 - 8.0 = -0.6$$

$$\text{antilog}(-0.6) = 0.25$$

因此，在碱性尿中大部分苯巴比妥是解离（极性型）的，故易于排泄。如果病人因苯巴比妥过量中毒，碱化尿液是加速药物清除的重要治疗方法之一。

对弱碱来说，如抗疟药乙氨嘧啶：



如前所述，

$$\log\left(\frac{\text{质子化型}}{\text{非质子化型}}\right) = pK_a - pH \quad \dots\dots\dots (1)$$

乙氨嘧啶的pKa是7.0，因此，当pH为8.0时，质子化型与非质子化型的比率是0.1；pH为7.0时，其比率为1；pH为6时，其比率为10。然而，碱性药物的质子化型是离子化的，不易溶于脂质。因此，与苯巴比妥相反，在碱性环境中，有更多的乙氨嘧啶以脂溶性较高的形式（非质子化型）存在。

应强调指出的是，有些弱酸和弱碱的清除并不明显受尿液pH的影响。例如青霉素是一种弱酸，但它的离子化型和非离子化型都具有很高的水溶性，因此不管尿液pH如何，其排泄都极为迅速。

2. 滤过 滤过是许多极性和非极性水溶物质经过膜含水微孔扩散的一种常见转运过程。红细胞膜、肠上皮细胞膜及大部分细胞膜的含水微孔直径约为 $4\text{\AA}$ ，只允许水、尿素、锂离子、甲醇及其它水溶性小分子通过。如果药物的分子量大于 $100\sim 150$ ，就不能通过这些微孔，而临床上所用的药物，多数的分子量大于 150 ，所以这个途径与药物转运的关系不大。相反，毛细血管内皮细胞的含水微孔直径较大（约 $40\text{\AA}$ ），分子量大于 $20000\sim 30000$ 的物质也可自由通过。多数药物的分子量小于 20000 ，可经毛细血管内皮细胞含水微孔自由通透，因此与药物转运的关系较小。但中枢神经系统的毛细血管例外。中枢神经系统毛细血管周围由一层神经胶质细胞所包绕，因此通透性较差，会形成保护大脑的生理屏障——血脑屏障。

滤过也具有不消耗能量、不需载体、不受饱和限速和竞争性抑制的影响等特点。

3. 易化扩散 易化扩散又称载体转运，与被动扩散和滤过一样，也属于被动转运的一种形式，其特点是需载体参加，特异性高，受饱和限速和竞争性抑制的影响，但不消耗能量，不能逆浓度差转运。葡萄糖、氨基酸及核苷酸等物质通过这种转运方式能使吸收速度增加 10 倍至万倍。但这与药物转运的关系不大。

4. 主动转运 主动转运又称上山转运，即逆浓度或电位梯度转运。某些药物跨神经元细胞膜、肾小管和肝细胞的转运涉及主动转运过程。这一过程也与体内某些天然代谢物和神经递质的转运有关。例如，细胞膜上的“钠泵”、甲状腺细胞膜上的“碘泵”及某些神经末梢突触前膜上的“胺泵”

等是负责主动转运过程的组成部分。主动转运过程的特点是需要载体，消耗能量，特异性高，可逆着电化学梯度转运，有饱和限速和竞争性抑制现象。

5. 胞饮 大分子（分子量超过1,000）的药物只能通过胞饮进入细胞。这一过程需受体参加。某些药物（其中大部分是多肽）的跨膜转运是通过这一途径进行的。

怀孕期的药物治疗

在怀孕妇女应用的药物中，有许多可通过胎盘使发育中的胚胎或胎儿遭受药物的药理作用或致畸作用。胎盘是胎儿与母体之间担负着物质交换的重要器官。胎盘中靠近胎儿的一侧有绒毛，其中有与胎儿脐带相通的绒毛血管；胎盘中靠近母体的一侧有绒毛间隙，母体子宫的血管与绒毛间隙相通。由于胎儿的血液与母体的血液之间只隔着很薄的绒毛壁（绒毛壁主要由两层细胞和基底膜组成）和绒毛中的毛细管壁，并且绒毛的表面积又很大，据测定总共有15平方米左右，因此，母体和胎儿血中的物质，就容易在这里来回通过。

影响胎盘药物运输及药物对胎儿影响的关键因素包括：

- ①药物的理化特性；②药物通过胎盘的速度及药物到达胎儿体内的量；③接触药物的持续时间；④药物在胎儿不同组织中的分布；⑤接触药物时，胎盘和胎儿所处的发育阶段；⑥联用药物的影响。

胎盘象其它生物膜一样，对药物的通透性也依赖于药物的脂溶性及离子化程度。亲脂药物有助于迅速跨胎盘弥散，进入胎儿循环。例如，剖腹产时常用的药物硫喷妥，几乎立

即跨过胎盘，可引起新生儿镇静或窒息。琥珀胆碱和筒箭毒碱之类的高度离子化药物，也可用于剖腹产，但它们的跨胎盘弥散缓慢，因此胎儿体内的药物浓度很低。

胎盘对极性化合物的不通透性是相对的，而不是绝对的。如果母亲—胎儿药浓度梯度够高，极性化合物也能通过胎盘。水杨酸在生理pH下几乎完全离子化，但可迅速通过胎盘。所以如此，是因为小量未解离的水杨酸具有高度脂溶性。

药物的分子量也影响其跨胎盘转运的速度和量。分子量为250~500的药物，能较容易地通过胎盘，但它们的通透速度受脂溶性和解离程度的影响；分子量为500~1000的药物，较难通过胎盘；分子量大于1000的药物很难通过胎盘。母亲抗体球蛋白和某些多肽例外。这些物质依赖某种尚不了解的选择机制通过胎盘。

药物的血浆蛋白，尤其是白蛋白的结合程度，也影响转运速度及数量。如果化合物的脂溶性很高，例如，麻醉气体，蛋白结合的影响不大。这些药物的转运及其总平衡速度更依赖于胎盘血流，与胎盘血流成正比。

如果药物的脂溶性低，并且是解离的，那么转运就比较慢，且有可能受母体血浆蛋白结合的影响。某些药物在母体血浆中的蛋白结合程度大于胎儿血浆中的蛋白结合程度。这是因为胎儿蛋白质的结合亲和力低的缘故。因此，蛋白结合也是重要的。磺胺类、巴比妥类、苯妥英及局麻药等，也证明存在这种情况。

有助于胎儿免受母体循环中药物影响的机制有二：①胎盘本身既作为一个半通透屏障，又作为某些药物的代谢场

所。已证明胎盘组织中发生数种不同类型的芳香化合物氧化反应，例如，氧化、N位脱烷基化及脱甲基化等。②通过胎盘的药物，经脐静脉进入胎儿循环。脐静脉血约有40~60%进入胎儿肝脏；其余部分绕过肝脏进入胎儿体循环。进入肝脏的药物，可在进入胎儿循环之前被肝脏代谢。另外，脐动脉（回流至胎盘）中的药物，有大部分可绕道胎盘返回到脐静脉，重新进入肝脏。应当注意，某些药物的代谢物也许比母药的活性更高，可能对胎儿产生不良影响。

子宫内单次接触一种药物，即能影响正在迅速发育的结构。反应停便是其中一例。短时接触后，明显影响肢体发育。但此种接触必须是在肢体发育的关键阶段。持续接触可导致蓄积作用，或影响不同发育阶段的数个器官。

怀孕期间，特别是头三个月及中三个月，长期饮酒可导致胎儿乙醇综合征。发生这一综合征时，中枢神经系统及面部等发育都受影响。母亲长期应用阿片镇痛剂，可致胎儿麻醉剂依赖。此种依赖性在分娩后表现为新生儿麻醉剂戒断综合征。

对胎儿有不良影响的药物见第二章。

胎儿治疗学是围产期药理学的一个分支。其含意是：怀孕母亲用药，以胎儿为用药的靶。当估计会发生早产时，可给母亲应用皮质类固醇，以促进胎儿肺脏成熟。接近分娩时，给怀孕母亲应用苯巴比妥，可诱导胎儿肝脏产生葡糖醛酸化酶，以促进胆红素的络合。应用苯巴比妥的母亲，其新生儿黄疸的发生率低于不用者。给母亲用药，也可治疗胎儿心律失常。

婴儿及儿童的药物处置

一、药物吸收

婴儿及儿童药物吸收遵循的一般规律与成人相同。根据婴儿和儿童的生理状态，影响药物吸收的独特因素包括：用药部位的血流及口服药物时的胃肠功能，胃肠功能在生后最初几天迅速发生变化，生后年龄对胃肠功能的影响也调节着药物吸收。

1. 用药部位的血流 象成人一样，新生儿肌肉或皮下注射后的吸收，也主要取决于注射部位的血流速度。使这些部位血流量减少的情况有：休克、拟交感药物引起的血管收缩、心力衰竭。许多生病的早产儿需要肌肉注射给药，而肌质却又很少。当这些部位的灌注减少时，使情况进一步复杂起来。在此种情况下，因为药物可滞留于肌肉中，吸收变得不规则，且难以预料。这样，药物就蓄积于局部。当灌注突然改善时，进入循环的药量可意外地急增，导致血药浓度升高，往往引起中毒。在这种情况下，应用强心甙、氨基甙类抗生素及抗惊厥药特别危险。

2. 胃肠功能 生后不久，新生儿胃肠道发生明显生化改变。出生后24小时内，胃液酸度显著增加，因此在酸性环境中容易失活的药物，不应口服。

新生儿的胃排空时间长达6~8小时。因此，主要在胃内吸收的药物，比预计的吸收更完全。主要在十二指肠中吸收的药物，吸收推迟，故治疗作用的出现较慢。因此新生儿小肠内吸收的药量难以预料。例如，蠕动减慢时，吸收的药量多于正常，这有可能导致中毒的产生。表1—1列出了新生

儿与年长儿和成人相比对各种药物的吸收情况。蠕动增加（例如腹泻时），有助于减少总的吸收，因为与肠道吸收表面的接触时间缩短。

表1—1 新生儿与成人各种药物口服吸收情况
(生物利用度) 比较

药 物	口服吸收
扑热息痛	减 少
氨苄青霉素	增 加
安 定	相 同
地高辛	相 同
庆大霉素	减 少
乙氧萘青霉素	增 加
青霉素G	增 加
苯巴比妥	减 少
苯妥英	减 少
磺胺类	相 同

二、药物分布

由于机体组成随着发育而改变，因此，药物的相对分布容积也有改变。新生儿含水量占体重的70~75%，高于成人50~60%。足月产新生儿含水量占体重的70%。与早产新生儿含水量占体重的85%也存在差别。另外，新生儿的细胞外液占体重的40%，而成人仅为20%。由于多数药物只有先分布于细胞外液后，才能到达其受体，故细胞外液容积的大小对于决定受体部位药物的浓度来说是重要的。

早产儿脂肪的含量比足月产儿少得多。前者总脂肪含量约为体重的1%，而后者为体重的15%。因此对成人和年长