

妊娠期的藥物治療

廖淑眉 柯榮川

一、前言

妊娠期的藥物使用是需要很小心謹慎的，因為在妊娠期間的生理變化可能會影響到藥物在體內的吸收、分佈、代謝以及排泄等性質，某些藥物可能會被胎兒所吸收因而造成胎兒的傷害，因此研究妊娠期的用藥安全是一項重要的任務。

妊娠期間的藥物使用最早受到關注是在一九六〇年代 Thalidomide 的危機事件，當時引起極大的震撼，在一九七一年又發現到 diethylstilbesterol (DES) 的使用與致畸胎有關，這些事件導致美國食品和藥物管理局 (FDA) 嚴格規定藥物在上市前必須針對孕婦使用的安全性及有效性作安全性標示，但是臨床上研究妊娠期的藥物使用有其困難性，因為基於人道考量，不鼓勵對孕婦用藥作研究，擔心藥物的使用導致妊娠的胎兒受到傷害和死亡，因此妊娠期用藥安全資訊的獲取大部份是來自於病例報告、流行病學的研究和動物研究

所獲得的，因此大部份的藥廠建議妊娠期不建議使用藥物，美國食品藥物管理局(FDA) 對於妊娠期間的用藥分級的資料來源是有限的，我們經常會看見這樣的警告「在妊娠中不建議使用，除非證明對胎兒的好處多於壞處」。因此，我們需要瞭解妊娠期間的生理變化及胎盤功能的變化，進而瞭解妊娠期婦女的藥物使用基本原則，幫助醫療人員瞭解藥物對胎兒的影響，以便對妊娠期的病人作良好的衛教。

1991 年世界衛生組織 (WHO) 做了一項國際調查結果發現，86% 的女性在懷孕期間使用藥物，平均處方次數為 2.9 次，這個統計數字還不包括自行購買非處方藥物 (OTC) 或草藥製劑的使用。1999 年歐洲的四個國家特別針對懷孕婦女作了一項研究，報告中指出有 22.5~50.3% 的懷孕婦女在妊娠初期至少使用一種藥物，其中不包括妊娠的的維生素和礦物質。

二、妊娠期的生理變化

懷孕婦女在妊娠期間的生理變化是很獨特的，會隨著藥物的蛋白結合能力、離子化、脂溶性、分子量大小不同而產生不同的影響，在妊娠情況下，一名女子的血漿量大約會增加 30~50 個百分比，心輸出量和腎小球過濾率也會增加類似的比例，這些生理變化可能會導致某些藥物加速排除（特別是腎排除的藥物），造成藥物的濃度降低，而無法達到有效的治療濃度。懷孕期間身體脂肪的增加，會增加脂溶性藥物的體積分佈，而高脂溶性藥物可快速通過細胞膜傳遞給胎盤，例如抗生素和鴉片類。

一般情況下胎兒蛋白對藥物的結合速度是比母體蛋白的結合速度慢，孕婦的血漿白蛋白濃度會隨著妊娠期的增加而逐漸降低，而胎兒的血漿白蛋白濃度則逐漸增加，因此，不同的妊娠階段有不同的血漿白蛋白濃度，但是只有蛋白未鍵結的藥物 (unbound drugs) 可以穿透胎盤，因此，蛋白鍵結低的藥物，例如 Digoxin 或 Ampicillin 則有較高的濃度會被胎兒吸收。懷孕婦女由於黃體素的影響，可能會加速胃排空因而造成藥物吸收減少，尤其是在妊娠第三期，因此某些藥品對孕婦來說針劑是較佳的選

擇。另外，妊娠嘔吐也會影響到藥物的吸收，由於孕婦的胃 PH 值會上升，因而影響到弱酸性及弱鹼性藥物的吸收。雌性素和黃體素還會

改變肝臟酵素，因而減少某些藥物如 Chloramphenicol、Cimetidine 等的排除，造成藥物的蓄積。

三、藥物對胎兒的影響

胎兒的 PH 值通常比孕婦的 PH 值稍低，所以弱鹼性的藥物如碳酸氫鈉更容易穿透胎盤到達胎兒。懷孕期間常會使用的制酸劑及營養補充劑例如維生素和鐵，可能導致和某些藥物的鍵結而降低藥物活性。肌肉注射劑型的藥物則由於母體的血流循環增加而使藥物的作用和吸收速度加快，但是如果肌肉注射藥物的作用位置在下肢，則血流循環較緩慢，藥物的吸收會降低。大部份藥物從母體循環藉由擴散作用轉移至胎兒循環，分子量大的藥物(>1000 g/mol)則大部份無法穿過胎盤，例如 Heparin 和胰島素。

懷孕第三期時，由於孕婦和胎盤的血流量增加，胎盤的厚度變薄且表面積增加，經胎盤轉移至胎兒的藥物也會增加，有些藥品到達

胎兒的血中濃度可能大於孕婦血中濃度，但是大多數藥物在胎兒血中濃度往往是孕婦血中濃度的 50% 到 100%。值得注意的是受孕後八週以內是最容易造成重大畸形的時期（例如，肢體畸形、顎裂、心臟異常），而到達胎兒的藥物種類和劑量則是影響畸形的重要因素。

某些藥物在懷孕的任何時期是絕對禁忌，例如治療痤瘡的藥物 Isotretinoin (Roaccutane) 可能生出先天性缺陷胎兒或產的危險性。血管收縮素轉酶抑制劑 (ACEI) 與血管張力素受器阻斷劑 (ARB) 在懷孕第二、三期可能造成胎兒在子宮內的生長抑制、羊水減少和胎兒腎缺陷。其他藥物包括 Warfarin、口服降血糖藥物也應儘量避免。

四、妊娠期的藥物安全分級

雖然美國食品藥物管理局(FDA) 對於妊娠期間的用藥分級的資料是有限的，但是它們回顧相關文獻，將各種藥物分為 A、B、C、D、X 等五級，提供醫師開方時的參考，有些評論家批評，過度的依賴美國食品藥物管理局(FDA) 的懷孕分級，可能造成孕婦產生對藥物不必要的憂慮，可能導致不必要的妊娠終止。一般來說，A、B 級是屬於對胎兒比較安全的藥物，醫師可以優先選擇此類藥物。在懷孕的過程中，懷孕第一期（懷孕三個月內）是胎兒器官分化發展的關鍵期，如果孕婦在此時服用藥物，對胎兒造成危害的風險比較大。此外，

由於臨床上研究藥物使用在妊娠期有其困難性，不管是何種藥物，即使是 A、B、C 級的藥物，在胎兒發展關鍵期時，如果孕婦病情不嚴重，應避免服用任何藥物仍是比較安全的作法。而 D、X 級的藥物雖然危險，但是如果過了關鍵期，經過醫師評估後有使用的必要時，也可以使用。

以下是懷孕分級 A、B、C、D、X 等五級的定義說明：

A 級：沒有致畸形之慮，為安全的藥物，在人體已做過對照組研究，這類藥物對胎兒傷害的可能性最微小，維他命即屬此

類。

B 級：動物實驗中，並不影響動物胎兒，但沒有足夠的人體實驗證據；或是動物實驗中，對動物胎兒有不良影響，但人體實驗並無法證實對胎兒有害。這類藥品對胎兒還算安全。許多常用藥物即屬此類，例如乙醯胺酚 (Acetaminophen)。

C 級：動物實驗會影響動物胎兒，但沒有進行人體實驗；或是沒有進行動物及人體實驗。這類藥品必須經過醫師審慎評估優點後，才能使用。某些抗精神症狀藥物如 Lorazepam、Haloperidol，在使用上就要小心諮詢。

D 級：經由人體實驗或觀察，發現會增加胎兒異常的危險性。除非有其必要時 (孕婦病情嚴重) 才能使用，例如抗癲癇藥物 Carbamazepine 及 Phenytoin。

X 級：在動物或人體實驗中，明確發現造成胎兒異常的證據。準備懷孕或懷孕婦女禁止使用，如治療青春痘藥物 A 酸 (Isotretinoin)、沙利竇邁 (Thalidomide)、Statin 類降膽固醇藥物等。

【表一】為常見的妊娠期不建議使用的藥物

Agent	Comments
ACE inhibitors	May cause kidney abnormalities in fetus when used in second and third trimesters (Lewis, 2000)
Antilipemic agents	Although no causal relationship has been identified, a range of malformations has been reported after exposure during the fourth-ninth week gestation (Briggs et al., 2002)
Androgens and testosterone derivatives	Masculinization of female fetus (Briggs, 2002)
Carbamazepine (anticonvulsant)	Use should be reserved for cases where benefit outweighs potential risk (Malone & D'Alton, 1997)
Coumadin derivatives	Risk depends on time of dosage, studies controversial, but heparin recommended as safer choice (Hansen & Yankowitz, 2002)
Folic acid antagonists	Risk of spontaneous abortion or malformation (Lewis, 2000)
Immunologic agents (e.g., leflunomide, thalidomide)	Leflunomide has been shown teratogenic in animal studies (Briggs et al., 2002). Thalidomide recently has been reapproved for use with strict pregnancy prevention controls (Postlethwaite, 2003).
Lithium (antidepressant)	Studies not in agreement; may be associated with increased risk of cardiovascular anomalies (Yankowitz & Niebyl, 2001)
Phenytoin (anticonvulsant)	Benefits to woman may outweigh known risks (Malone & D'Alton, 1997)
Streptomycin and kanamycin (antiinfective)	Risk of ototoxicity in offspring (Yankowitz & Niebyl, 2001)
Tetracycline (antiinfective)	Risk to developing bones and teeth, causing discoloration of teeth, skeletal abnormalities (Yankowitz & Niebyl, 2001)
Valproic acid (anticonvulsant)	If used, should be in 3-4 divided doses and not used in combination of carbamazepine and phenobarbital (Malone & D'Alton, 1997)
Vitamin A and its derivatives (including isotretinoin-Accutane)	Significant risk of spontaneous abortion, also risk of many significant anomalies (Briggs, 2002). No known risk of topical application (Lewis, 2000).

Adapted from Briggs, Freeman, and Yaffe (2002).

五、結論

美國食品藥物管理局(FDA)已經建立的妊娠期用藥分級資料提供臨床醫師在妊娠期間的用藥參考，由於資料來源是有限的，因此妊娠期藥物使用的最好方式就是，選擇對胎兒較沒有傷害的藥物，使用最低的劑量及最短期的治療，由醫師評估各種治療藥物的利與弊，不可以自行服藥，才能避免因藥物而導致胎兒畸形的危險。至於罹患慢性疾病或特殊疾病的女

性（像是罹患癲癇、甲狀腺疾病、氣喘、慢性高血壓等），因為需要長期服用藥物，最好在準備懷孕時提早諮詢醫師。其他非藥物治療包括熱敷或冷敷、運動、飲食、放鬆或按摩等方式。導致胎兒畸形的風險並非只限於藥物的使用，暴露于輻射、酒精、菸草或毒素環境暴露也會影響胎兒。

六、參考資料

1. MCN, American Journal of Maternal/Child Nursing Issue: Volume 30(1), January/February 2005, pp 10-17
2. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. (2001). The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 108 (3), 776-789.
3. Briggs, G. G. (2002). Drug effects on the fetus and breast-fed infant. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 45 (1), 6-21.
4. Briggs, G. G., Freeman, R. L., & Yaffe, S. J. (2002). *Drugs in pregnancy and lactation* (Rev. ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.