



妊娠及哺乳期的合理用药

首都医科大学附属北京妇产医院

丁 新 2022-7-9

» 个人简介（微软雅黑40）

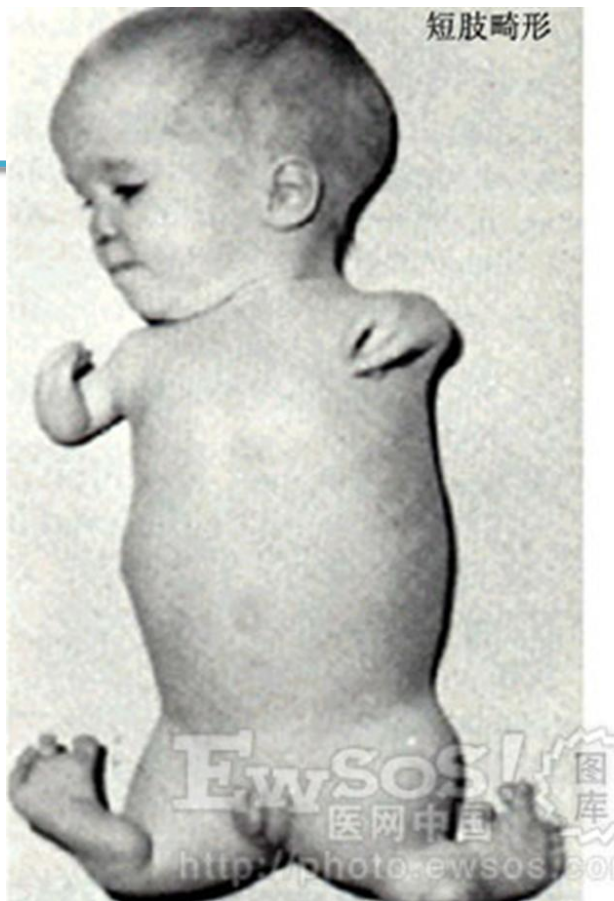


丁新
产科副主任
主任医师

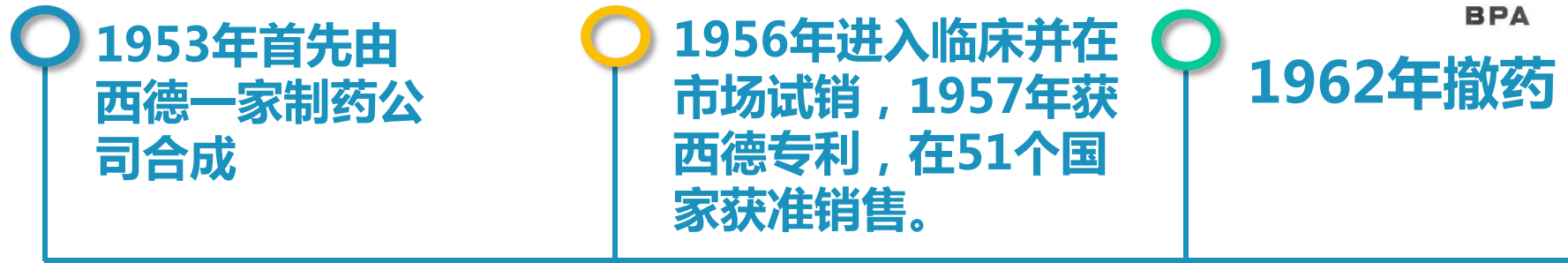
- 基本情况:
- 首都医科大学附属北京妇产医院 产三科 副主任
- 研究方向:围产医学
- 学术成就:
- 发表核心期刊论文20余篇；
- 主编论著3篇，参编2篇。
- 学术兼职:北京中西医结合学会围产医学专业委员会主任委员，北京妇产学会首都妇幼分会副主任委员，中国人体健康科技促进会心脑血管危重症产科专业委员会常务委员。

- 妊娠期用药的危害与现状
- 妊娠期药物吸收、代谢的特点
- 药物对胎儿的影响
- 妊娠期用药安全性评估
- 哺乳期合理用药





一、妊娠期用药的危害--反应停（沙利度胺）事件



- ◆治疗：早孕期孕吐反应，止吐作用好，当时对孕妇无明显毒副作用。
- ◆全世界30多个国家和地区(包括我国台湾省)共报告：海豹胎1万余例，各个国家畸形儿的发生率与同期反应停的销售量呈正相关；
- ◆在西德就引起至少6000例畸胎，英国出生了5500个这样的畸胎，日本约1000余例，台湾省也至少有69例畸胎出生。
- ◆只有美国，由于采取谨慎态度，没有进口，避免了海豹胎的出生！

» 危害--己烯雌酚女儿 (DES-daughters)



- ◆ 1947年，己烯雌酚被FDA批准用于治疗先兆流产；
- 1950-1952年：己烯雌酚治疗先兆流产的RCT试验（n=1646），
- ◆ 结论：己烯雌酚治疗先兆流产无效。
- ◆ 随后20年，己烯雌酚仍被用于治疗先兆流产。
- ◆ In 1971, Herbst et al. reported an association between in utero exposure to diethylstilbestrol (DES) and development of clear-cell adenocarcinoma of the vagina — changing medical thinking about embryologic development of the genital tract and mechanisms of carcinogenesis.

》》 危害--己烯雌酚女儿 (DES-daughters)



1971年

➡ Herbst等报道：子宫内暴露于己烯雌酚(DES)与少女阴道透明细胞腺癌(DES-daughter)发生之间的关系，系列研究 (n=8)

➡ 流行病学调查：与其母妊娠期间服用己烯雌酚有关，RR>45；
改变了关于生殖道胚胎发育和癌变机制的医学思考。

1971年

➡ FDA禁止己烯雌酚用于孕妇。

--Annekathryn Goodman, M.D., John Schorge, M.D., and Michael F. Greene, M.D. The Long-Term Effects of In Utero Exposures — The DES Story. June 2, 2011 N Engl J Med 2011; 364:2083-2084 DOI: 10.1056/NEJMp1104409

» 二、妊娠期药物吸收、代谢的特点



- ◆妊娠期药物吸收功能的变化。
- ◆孕妇体内药物分布的情况。
- ◆妊娠期药物代谢及排泄的变化。



» 妊娠期药物吸收功能的变化



1	雌孕激素的影响，早孕期妊娠反应减少了口服药物的吸收。
2	胃肠功能变化：由于孕激素的水平增高可使胃酸分泌减少，胃排空时间延长，胃肠道平滑肌张力减退，蠕动减慢，影响药物的吸收。
3	妊娠32~34周时，孕妇心脏的每搏输出量明显增加，外周血管阻力下降，药物在体内的转运和交换速率增大，有利于药物的溶出和吸收。

--乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008.

--张铭.妊娠期的药代动力学特点和安全用药[J].中国医药指南, 2012, 10(15): 691-692.

» 孕妇体内药物分布的情况



1	妊娠期血容量增加，使药物在血中含量相对降低
2	妊娠期血浆蛋白比非孕期为低，与药物结合量相对减少，游离药物量增多
3	脂肪组织的增加影响脂溶性药物的血药浓度，增大分布容积
4	孕妇髓管内静脉丛充血，使硬脊膜外腔缩小，在硬脊膜外腔麻醉时用药量明显减少
5	肺潮气量和肺小泡交换量的增加，吸气量增加，故对吸入性药物的吸收也增加

» 妊娠期药物代谢及排泄的变化



- | | |
|---|---|
| 1 | 药物在人体内的代谢和生物转化是消除药物的重要机理 |
| 2 | 肝脏---生物转化的主要场所，
其微粒体酶系统在氧化、还原、水解和结合等过程中起重要的催化作用 |
| 3 | 妊娠后，体内酶系统发生一定变化，
如葡萄糖醛酸转移酶的活性下降，使肝脏的解毒功能下降 |
| 4 | 药物的清除减缓，半衰期延长；胆汁分泌减少，胆汁郁积，对经胆汁排泄和肝肠循环药物影响很大。 |
| 5 | 肾脏---药物的主要排泄器官，
随心脏搏出量和肾脏血流量的增加，肾脏负担加重，肾小球滤过率增加，肌苷清除率增加，药物清除率也显著增加 |
| 6 | 但在妊娠晚期受体位影响或妊高征等疾病，可导致肾功能减低，减缓药物的排泄，引起体内的蓄积 |

胎盘对药物的扩散转运

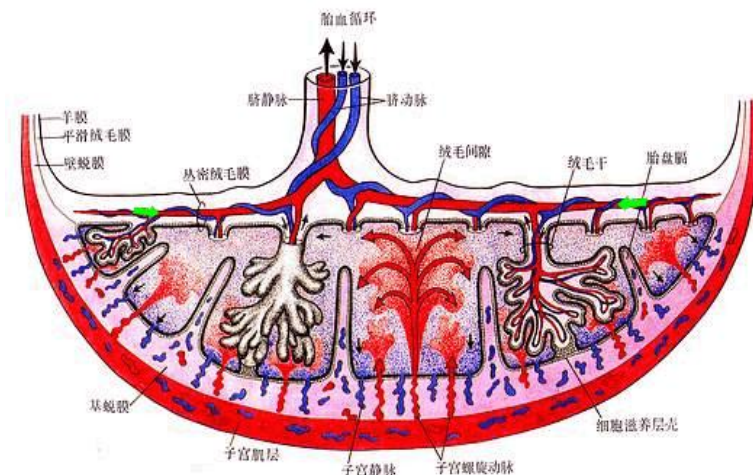


妊娠28周后几乎所有的药物均能通过胎盘到胎儿体内，也能从胎儿体内再回到母体。

简单扩散	与药物分子大小、离解度及脂溶性有关。 分子量小、不带电荷、脂溶性高的药物转运快
易化扩散	膜蛋白与膜载体参与，使扩散速度加快，如糖类
主动转运	需消耗能量，有酶系统参与，使一些非脂溶性、分子量大的物质也能迅速转运，如氨基酸
特殊转运	先经胎盘代谢转变为能较快转运的物质，如核黄素、维生素C的转运
代谢功能	使胎儿的一些物质易于向母体排泄，如硫酸结合型雌激素。胎盘酶也可使某些药物失去活性而保护胎儿免受影响，如组织胺酶使组织胺破坏，单胺氧化酶使儿茶酚胺类药物失去活性



正常胎盘是怎样形成的呢？



胎 盘

» 药物在胎儿体内的代谢



- | | |
|---|--|
| 1 | 胎儿对药物的代谢作用与胎儿各器官功能的发育成熟程度有关。药物的主要代谢器官是肝脏，胎儿肝细胞中的酶系统发育不成熟，如葡萄糖醛酸转移酶缺乏 |
| 2 | 胎儿血脑屏障的渗透性高，药物易于在脑中积聚 |
| 3 | 胎儿肾滤过率低，易蓄积中毒 |
| 4 | 胎儿器官对某些药物亲和力高，使药物在胎儿体内有特定的积蓄场所。如汞、砒、左旋多巴存在胎眼晶体内；重金属类、四环素在胎儿骨骼及牙齿内 |
| 5 | 胎儿脂肪组织相对少，但胎儿体内含水量多，故水溶性药物易蓄积 |
| 6 | 胎儿清除药物的主要途径是经过代谢后逆向经胎盘转运到母体，再由母体排出 |



三、药物对胎儿的影响



» 影响胎儿发育的因素



□生理性

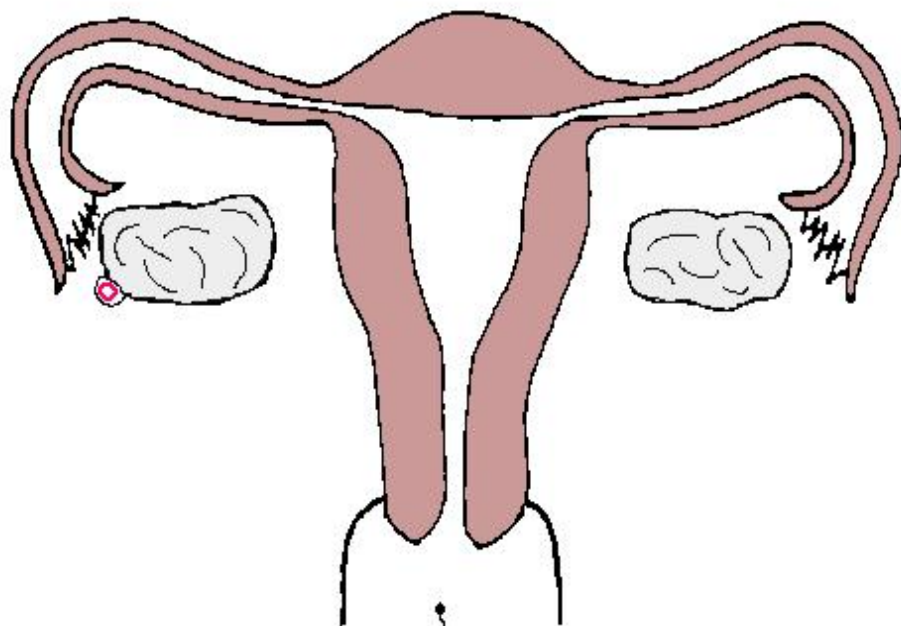
- 遗传的潜力
- 母亲限制性因素
 - 年龄，胎次
 - 体形和健康状况
- 营养及应激

□病理性

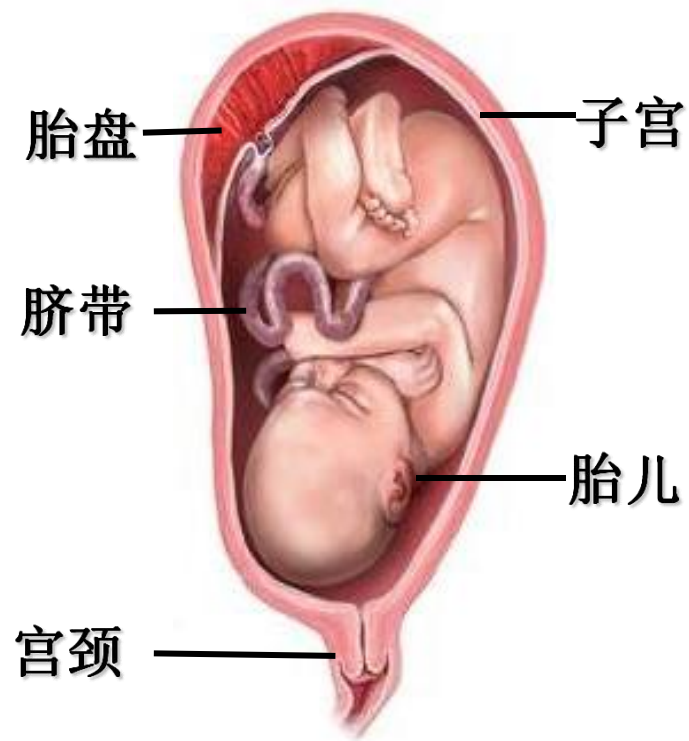
- 先天性疾病
- 母亲疾病
- 早产
- 产时合并症

□医源性

- 辅助生育
- 营养补充
- **药物**
- 产前诊断
- 引产
- 分娩：宫缩、宫口扩张、镇痛、并发症
- 剖宫产
- 钳夹脐带



受精卵正常着床



■与以下因素有关：

- 药物本身特点：分子量、脂溶性、结合及离子化的程度；
- 药物的浓度差；
- 胚胎各器官对不同药物的毒性的反应；
- 接受致畸因素的胚胎不一定出现畸形：与胚胎对药物敏感性有关；
- 与母体身体状况有关；
- 与胚胎接受药物时，胚胎发育时期相关；

■具有个体差异！



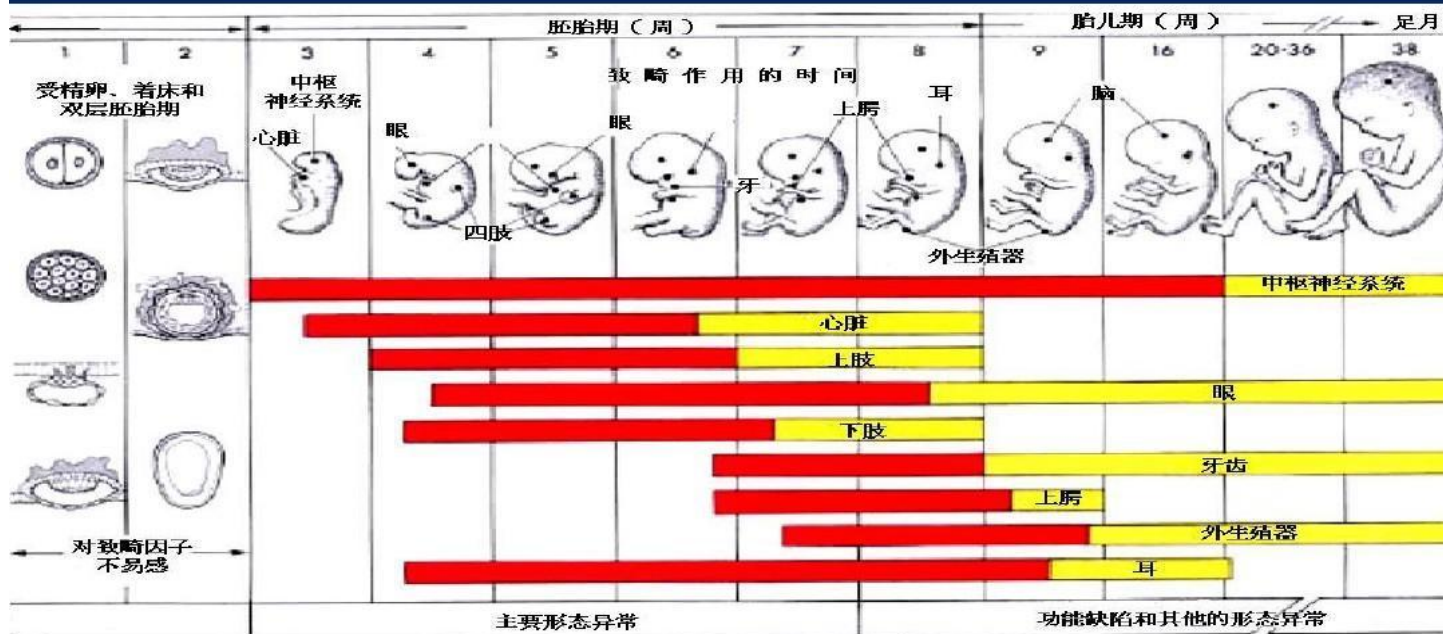
胎儿致畸敏感期

九科美

第6版



BPA



- ◆ 神经系统于受精后15--26日；心脏于20--40日；眼于24--39日；肢体于24--46日；外生殖器于36--55日，易受药物影响

» 药物对胎儿的影响



受精卵着床前期



该期的受精卵与母体组织尚未直接接触，还在输卵管腔或管腔的分泌液中，故着床前期孕妇用药对其影响不大。

药物影响的必备条件是药物必须进入分泌液中一定数量才能起作用。但若药物毒性极强，会造成极早期流产。



在卵子受精后1周内用药，受精卵尚未种植在子宫内膜，一般不受药物影响；

如受精1-2周内用药，受精卵已种植于子宫膜，但组织尚未分化，药物的影响除流产外，并不引起致畸，属安全期。



故在孕前或孕早早期服用了一些药物对胎儿不会有太大的影响，不必因此作人工流产。

》 药物对胎儿的影响



受精后
3-8周
(停经5-
10周)



是胚胎各器官分化形成时期，极易受药物等外界因素影响而导致胎儿畸形，属“致畸高度敏感期”。如必须用药，须医生指导下谨慎用药。必要时，可在怀孕16-20周进行产前诊断(包括B超)，了解胎儿发育及排除胎儿畸形。

受精卵
着床后
至12
周左右



胚胎、胎儿各器官处于高度分化、迅速发育、不断形成的阶段。此时用药，其毒性能干扰胚胎、胎儿组织细胞的正常分化，可能造成某一部位的组织或器官发生畸形。

妊娠12周内是药物致畸最敏感的时期。

» 药物对胎儿的影响



妊娠
4个
月
以后



胎儿各器官已形成，药物导致胎儿畸形的可能性下降，已不再能够造成大范围的畸形。
但对有些尚未分化完全的器官，如生殖系统仍有可能受到不同程度的影响，
神经系统因在整个妊娠期间持续分化发育，故药物对神经系统的影响可以一直存在。

四、妊娠期用药分级制度



动物实验数据、临床研究数据

为了保证妊娠期的用药安全、合理，不少国家都制定了自己的用药参考标准及妊娠期安全用药评价方法

- 瑞典：七级
A、B、B1、B2、
B3、C、D

- 美国：五级
A、B、C、D、X

- 澳大利亚
八级
A、B、B1、B2、
B3、C、D、X

- 荷兰
- 瑞士
- 丹麦
- 德国（十级）

» 妊娠期用药分级制度



□我国药物安全性的信息有限：

- 药品说明书中真正提供信息十分有限，“孕妇禁服或慎用”是经常的出现，几乎没有安全性相关说明和指标。
- 我国目前，还没有建立妊娠用药分级制度，
- 临床医药专家推荐使用美国FDA制定的妊娠用药分级制度。

美国FDA药物分级



分级	说明
A级	妊娠期患者可安全使用 ：在孕妇中研究证实无危险性
B级	有明确指征时慎用 ：动物中研究无危险性，但人类研究资料不充分或对动物有毒性，但人类研究无危险性
C级	在确有应用指征时，充分权衡利弊决定是否选用 ：动物研究显示毒性，人体研究资料不充分，但用药时可能患者的受益大于危险性
D级	避免应用，但在确有应用指征、且患者受益大于可能的风险时严密观察下慎用 ：已证实对人类有危险性，但仍有可能受益多
X级	禁用 ：对人类致畸性大于受益

» 妊娠期用药—抗生素 (Antibiotics)



1	青霉素、头孢、大环内酯类、甲硝唑属于FDA妊娠B级，低风险，目前建议妊娠期可使用该药。
2	喹诺酮类药物，属于FDA妊娠C级，目前不建议孕期使用，此药对骨和软骨的亲合力较强，可引起儿童关节炎，但尚没有发现妊娠期使用喹诺酮类药物后，新生儿出现骨骼，肌肉功能障碍或其他缺陷的证据，但仍不推荐应用。

》氨基水杨酸制剂（Aminosalicylates）



1	大多数氨基水杨酸类药物属于FDA妊娠B级， 奥沙拉嗪及安萨科®属于C级， 在孕期及哺乳期使用，风险较低
2	荟萃分析总结7项研究发现：孕期使用者先天畸形、死产、 自然流产、早产或低出生体重等与对照组比较， 并没有显著性增多。

糖皮质激素 (corticosteroids)



- | | |
|---|--|
| 1 | 动物研究提示：糖皮质激素具有致畸作用， |
| 2 | 妊娠前（4）周和早期12周内应用，胎儿唇腭裂风险稍增加（OR 1.7） |
| 3 | 泼尼松在妊娠期属于FDA妊娠C级，适用于疾病复发的治疗 |
| 4 | 荟萃分析：泼尼松可能引起胎儿唇腭裂，但严重畸形的风险并没有升高
妊娠早期应尽量避免使用泼尼松，
如有必要，应在最短的时间内，应用最小有效剂量 |
| 5 | 泼尼松可分泌进入乳汁，但量少可以忽略不计，不影响哺乳。 |

--American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2007, 197-585

糖皮质激素ACOG—2020年PROM



1	妊娠24~33+6周（甚至早至妊娠23周）的pPROM孕妇，推荐使用单疗程糖皮质激素治疗（A级证据）。
2	妊娠34周至36+6周的pPROM孕妇，若之前未接受产前糖皮质激素治疗且在24小时至7天内将分娩或引产，推荐使用单疗程糖皮质激素治疗（A级证据）。
3	但对于妊娠34周至36+6周患有绒毛膜羊膜炎的pPROM孕妇，不推荐使用产前糖皮质激素治疗。
4	对于妊娠小于34周，7天内有早产风险，且距前次使用产前糖皮质激素治疗已超14天的pPROM孕妇，可考虑再重复一次产前糖皮质激素疗程。
5	但是，不应为了完成糖皮质激素治疗而延迟分娩。

» 抗抑郁类药物



1	选择性5-羟色胺再吸收抑制剂（SSRIs）：氟西汀、帕罗西汀、舍曲林。
2	SSRIs组畸形率4.1%（未服药组3.8%）， 流产、早产及新生儿体重无差异。 有报道早孕期服用帕罗西汀，胎儿房缺和室缺增加1.5-2倍。
3	ACOG推荐：孕妇和准备妊娠者，应避免使用帕罗西汀。 早孕期使用者，应加强胎儿心脏检查。

» 抗抑郁类药物



1	孕妇服用三环类抗抑郁药（TCAs），新生儿可出现出汗或呼吸困难，惊厥，肌张力过高，震颤等戒断样反应，致畸风险率未见明显增高。
2	其他抗抑郁药物：作用机制不同于SSRIs和TCAs，包括丁氨苯丙酮、度洛西汀、米氮平、奈法唑酮、文拉法辛。
3	服用丁氨苯丙酮者，自然流产率可能增加，但致畸率无增加。

» 早孕期应用胃复安、昂丹司琼的安全性



- | | |
|---|--|
| 1 | <ul style="list-style-type: none">➤ It is not associated with significantly increased risks of congenital malformations , LBW, or perinatal death.➤ These data provide reassurance about the safety of 胃复安 for nausea and vomiting associated with pregnancy. |
| 2 | <ul style="list-style-type: none">➤ 昂丹司琼（恩丹西酮，Ondansetron）5羟色胺3型受体拮抗剂，近年来成为美国最常用的止吐处方药。➤ 一项迄今样本量最大60余万利的单胎妊娠，早孕期应用昂丹司琼安全性，药物并未增加自然流产、胎死宫内、出生缺陷、早产、低出生体重及小于胎龄儿的发生。 |

抗凝药物的选择



品种	妊娠期	分娩期	哺乳期	禁忌	监护要点
低分子肝素	B级 各国指南推荐		L2	- 出血风险高的患者 - 凝血机制障碍患者 - 过敏及其它禁忌	- 用药指征 - 用药时机、剂量、疗程 - 分娩期停药时机 - 分娩后再启用时机 - 其它
普通肝素	C级，半衰期短	√	L2	过敏患者	PLT
华法林	D级:只用于机械性心脏瓣膜患者 X:其它，禁用		L2		- 半衰期长，需与低分子肝素的桥接 - INR - 其它
新型口服抗凝药	C级：研究数据少，不推荐使用			_____	
阿司匹林	C级：抗凝效果差，不推荐使用			_____	

» 入院后抗凝方案制定



产前

- 药物选择：低分子肝素
- 药物剂量：5000U*BID
- 给药途径：ih
- 术前停药时机：术前24小时停药，必要时调整为普通肝素抗凝

产后

- 药物选择：低分子肝素桥接华法林
- 药物剂量：同产前，华法林依据INR调整剂量
- 术后给药时机：术后6小时重启LMWH治疗
- 给予患者华法林用药指导

» 妊娠期口服降糖药



1	FIGO及中国指南： 格列苯脲和二甲双胍用于孕期血糖控制，有效且安全。
2	正在口服格列苯脲和二甲双胍怀孕者不建议终止妊娠
3	胰岛素是目前证实可以安全用于妊娠期间血糖管理的药物。

二甲双胍的作用机制



1 在胰岛素受体后水平提高胰岛素的敏感性。

2 二甲双胍增加肌肉对葡萄糖的摄取；
抑制小肠微绒毛上细胞表面葡萄糖从肠道吸收；
二甲双胍抑制糖代谢及糖酵解中的关键酶，最终抑制葡萄糖生成，肝糖的输出，降低空腹血糖。

3 还有降低血甘油三酯及胆固醇水平的作用。

》》 FIGO2015年 《妊娠合并糖尿病诊治指南》



- | | |
|---|---|
| 1 | 孕期使用二甲双胍不增加异常结局，
如胎儿先天发育异常，新生儿低血糖等， |
| 2 | 二甲双胍（包括需加用胰岛素时），较胰岛素稍有优势， |
| 3 | <p>建议：</p> <ul style="list-style-type: none">➤ GDM患者中晚孕期使用二甲双胍及胰岛素均安全且有效，可作为一线治疗药物，➤ 在口服降糖药中，二甲双胍是较好的选择，➤ 口服降糖药控制血糖不满意，应首选胰岛素治疗。 |

二甲双胍在妊娠期应用



1	推荐起始剂量常为500毫克/日，并以500毫克/日幅度增加。如500毫克随午餐服用起，若可耐受，增加500毫克随晚餐服用，继续增加500毫克随早餐服用；或者根据餐后血糖水平确定。
2	1--2周后可调为最大剂量2000--2500毫克/日，并将血糖控制至满意水平。
3	二甲双胍单次剂量0.5-1克时，生物利用度为40%-60%，随剂量增加而下降，其血浆峰值浓度在单次用药后4小时之内，其半衰期约为6.2小时，推荐分次用药。

》 常见部分孕妇禁用的药物



西药

氨甲喋呤 环磷酰胺

雄激素 乙烯雌酚 三甲双酮 RU486 他莫昔芬 丹那唑

依曲替酯 维甲酸 异维甲酸

华法令 乙醇 白消安 放射性碘

丙戊酸 苯妥英钠

卡那霉素 链霉素

现在观点变化：四环素 锂制剂 ACEI类

他巴唑：甲亢患者早孕期PTU，中晚期他巴唑替代PTU。

应用氨甲喋呤致畸形



✚短小身材

✚Craniosynostosis

✚calrarial ossification delay

✚Hydrocephalus

✚Hyper telorism

✚Micrognathia

✚cleft palate

颅缝早闭

颅骨骨化延迟

脑积水

器官距离过大如眼距

小颌畸形

唇腭裂

» 胎儿华法令综合征(Hall at al)



- ✚ 鼻发育不良
- ✚ 点刻状骨骺
- ✚ 脊柱畸形
- ✚ 脑积水
- ✚ 小头畸形
- ✚ 眼畸形
- ✚ 生长发育迟缓
- ✚ 生后发育落后

- 生长发育受限
- 行为异常
- 上红唇发育不良
- 脑缺陷
- 小颌小颚
- 心缺陷
- 颅面异常
- 短眼睑
- 上唇宽
- 扁鼻梁
- 短鼻
- 人中缺如或发育不良

» 抗生素对胎儿、新生儿潜在危险(Gitstrap et al)



- 四环素 黄棕斑牙
- 氨苯糖甙 听力损害(第8对颅神经损伤)
- 磺胺类 高胆红素血症、暂时性溶血性贫血
- 呋喃妥因 高胆红素血症、暂时性溶血性贫血
- 喹酮类如环丙沙星 不可逆关节病变
- 含MTT-头孢菌素 (Methylthio-tetrazole-甲基硫四唑)
睾丸发育不良

以上仅从动物观察

» 孕期服用二丙酸乙烯雌酚致畸形



女性子代

- ✦ 阴道或宫颈透明细胞腺癌
- ✦ 阴道腺病
- ✦ “T” 型子宫
- ✦ 子宫发育不良
- ✦ 卵巢囊肿
- ✦ 宫颈机能不全

男性子代

- ✦ 睾丸发育不良
- ✦ 附睾囊肿
- ✦ 隐睾
- ✦ cryptorchidism

》 可能对胎儿有不良作用的心血管药物



药物

- ✦ 华法令(wanfarin)
- ✦ 钙通道阻滞制(verapamil)
- ✦ 心得安及其他 β 肾上腺能阻滞制
- ✦ 氯甲苯噻嗪(Diazoxide)

潜在不良作用

- ✦ 胎儿华法令综合征
- ✦ 减少子宫血流，心肌抑制，胎心骤停
- ✦ 宫内生长受限，心动过缓呼吸抑制或低血糖
- ✦ 高血糖、体色异常、脱发

» 可能对胎儿有不良作用的心血管药物



- ✦ 硝普钠(Sodium nitroprusside)
- ✦ 速尿(Furosemide)
- ✦ 安体舒通(Spironolactone)
- ✦ 噻嗪类利尿剂(thiazide)
- ✦ 血管紧张素转换酶抑制剂
ACE(Angiotensions converting
enzyme inhibitors)
- ✦ 动物试验氰化物毒性
- ✦ 子宫血流降低、高胆红素血症
- ✦ 男性动物女性化
- ✦ 新生儿血小板减少
- ✦ 无尿和肾畸形，羊水过少，
颅盖骨发育不良，肺发育不良、FGR、胎死宫内

» 妊娠期恶性肿瘤化疗药物



- 妊娠期合并恶性肿瘤对胎儿生长发育的影响结果：并不完全一致。
- 妊娠期合并恶性肿瘤，是否化疗对于孕产妇是一项艰难的选择！
- Cardonick等对104例妊娠合并乳腺癌并接受化疗的孕妇及新生儿随访发现，胎儿期暴露于化疗的大多数儿童没有发现明显的并发症。
- 而国外另一些研究却表明胚胎期间化疗增加了自然流产、死胎、胎儿生长受限、早产、重大出生缺陷和骨髓抑制的风险。
- 国外多中心研究：与妊娠期无恶性肿瘤的对照组相比，妊娠期恶性肿瘤未予治疗或给予放化疗、手术，并不影响儿童的早期认知、心脏和总体发育。
- Gwyn等和Hahn等报告一致，在孕中、晚期是否给予化疗，并不影响新生儿近期和远期结局。

--Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. Cancer J. 2010, 16(1): 76—82.

--Zemlickis D, Lishner M, Degendoffer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch Intern Med, 1992, 152(3): 573—576.

--Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. N Engl J Med, 2015, 373(19): 1824-1834.

» 妊娠期恶性肿瘤化疗药物



- 文献报告，由于延迟化疗而导致的病死率为1% . 3% .
- 也有文献报告，早期化疗则可导致胎儿先天性畸形增加至12.7—17.0%
，出生体重减轻40%。
- 段娟等总结：妊娠期合并恶性肿瘤孕妇在孕中、晚期进行化疗，病死率10.0% . 不化疗病死率53.1% ，化疗孕妇亦未发生新生儿畸形。新生儿在体重、病死率和生后ASQIII评估方面，与对照组差异无统计学意义。说明化疗可能是安全的。并可降低妊娠恶性肿瘤的母亲的病死率。
- 采用紫杉醇联合卡铂治疗宫颈癌，能够有效缓解患者的病症，还能够改善患者的免疫功能和降低血清中 SCCA、TSGF 的水平，对宫颈癌的治疗具有良好的效果和积极意义。

--段娟，陈龙，范悦玲等，妊娠期恶性肿瘤孕产妇和新生儿结局的前瞻性队列研究. 中国循证儿科杂志，2017，VoI 12，No5，328-332.

--周 静，江雯波，殷婵霞，卡铂联合紫杉醇作为局部晚期宫颈癌新辅助化疗的可行性和安全性研究.药 物 生 物 技 术，2021，28(1)：61 ~ 65.

» 妊娠期用药原则



1	妊娠期的合并症、并发症不少见，疾病本身可对母儿发生不良影响，因此不能讳疾忌医、不治疗、不检查。
2	治疗用药应选用已肯定报道的对胎儿危害小的药物，如有B、C类药可用，则应选用B类药。 在无A、B类药可选时慎用C类药。 D类药只有无其他药可选且母亲病重急需用药时才选用。但需与家属说明，权衡利弊。
3	对于未经动物实验及临床资料报道证实有无危害的药物尽量不用。 无资料证实不等于无危险。
4	孕妇不要随便使用非处方药，一发药物应得到医生咨询后方可使用。
5	药物使用时应以最小有效量，最短有效疗程。避免盲目大剂量，长期使用。

» 妊娠期用药原则



1	非病情必需，尽量避免孕早期用药。
2	药物在母血清中浓度与经胎盘至胎儿的量有关。如可局部用药时尽量避免全身用药，如滴虫性阴道炎，甲硝唑阴道用药比全身用药要安全。
3	用药前注意说明书中有无对孕妇血清药浓度，对胚胎胎儿毒性说明。尽量不用孕妇慎用药物，不用孕妇禁用药物。
4	如母亲疾病使胎儿染病时应选用安全，胎儿及羊水药物浓度与母亲接近的药物，以达到母子同治。如母亲感染时，青霉素族、头孢族抗生素可达到以上要求。
5	为安全用药医务人员应跟踪围产期药物新信息。

分晚期用药原则



1	分娩应是生理过程，尽量减少不必要的干预。如催产素催产，常规静脉滴注等。
2	推荐非药物性分娩镇痛，减少麻醉，镇痛剂对胎儿影响。
3	掌握好用药时间及剂量以减少对新生儿的影响。如镇痛剂杜冷丁，吗啡，安定等应避免新生儿在血药浓度高时娩出，以免新生儿呼吸抑制，许多药物常量使用时无害，但过量使用时可有副作用。如宫缩剂，镇静麻醉剂。
4	分娩期用药要考虑新生儿近远期影响：如氨基糖甙类抗生素可影响新生儿听神经及前庭功能喹诺酮类可影响软骨发育，氯霉素可抑制骨髓，致灰婴综合症，磺胺类可致血小板减少，溶血性贫血。
5	大剂量缩宫素、双氢克尿塞、VitK3、K4可致新生儿黄疸。母亲使用过量麻醉剂反应或中毒时可致胎儿、新生儿缺氧。

» 五、哺乳期用药危险性等级



□L1最安全

- 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

- 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，或危险性的证据很少。

□L3中等安全

- 本类药物只有在权衡对胎儿的利大于弊后方可应用。

□L4可能危险

- 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，考虑使用本类药物的利大于弊后方可使用。

» 哺乳期用药危险性等级



□ L5禁忌

- 本类药物禁用于哺乳期妇女。

□ 一般L1-L3级的药物都是比较安全的，使用时不需要停止哺乳，尽量选择L1和L2的药物；

□ 有些L2、L3的药物有些用药的注意及警告，请注意尽量使用半衰期(min:分钟;h:小时;d:天)短，(1-3小时)的药物；

□ L4、L5的药物需要停止哺乳，何时恢复哺乳请咨询医师。

» 哺乳期及新生儿期用药原则

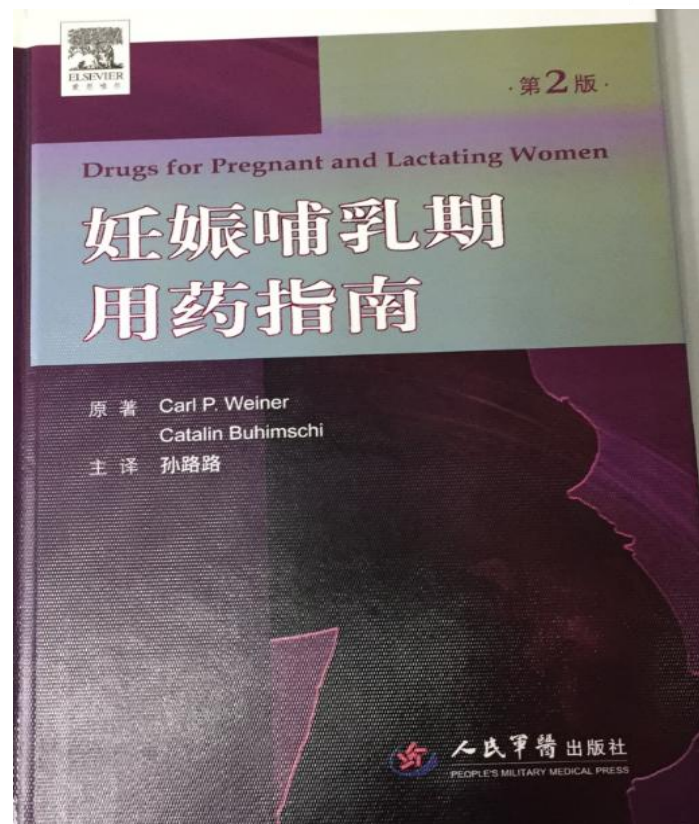


1	几乎能通过胎盘的药物均能通过乳腺进入乳汁，因此孕期不适宜用的药物哺乳期及新生儿期也不宜应用。
2	哺乳期用药时，哺乳时间应避开血药浓度高峰期，减少乳汁中的药物浓度。
3	乳汁中浓度较高的药物：抗甲状腺制剂，碘制剂，溴制剂，抗凝剂，放射性药物，麦角制剂，通便药，阿托品，四环药，异烟肼，汞剂等。
4	乳汁中浓度较低，对婴儿影响不大的药物：胰岛素，甲状腺素，安定，地高辛等。
5	乳汁中浓度不高，但对婴儿有害的药物：类固醇激素，避孕药，利尿剂，磺胺类药物，茶啉酸、碳酸锂，巴比妥类药物，苯妥英钠，抗组织胺类药物，利血平，水合氯醛，咖啡因，水杨酸盐，丙咪嗪等。

获取哺乳期药物安全性信息的途径—书籍



• L分级



• N/NS分级

获取哺乳期药物安全性信息的途径—书籍



钆布醇 (GADOBUTROL)			
商品名:	Gadavist		
分 类:	诊断试剂, 对比剂		
LRC:	L3-没有数据-可能适用		
这是一种用于磁共振成像扫描的非放射性钆对比剂。制造商的有限数据表明, 乳汁中类似化合物的含量仅为母体含量的 0.01%~0.04%。临床上认为进入乳汁中的量不到母亲剂量的 0.1% ^[1] 。本品的预期口服吸收量也有限。在一项动物的研究中, 通常摄入 3 h 后, 经乳汁转运至新生幼犬的药物量不到母体剂量的 0.01%。			
$T_{1/2}$	1.81 h	M/P	
T_{max}	2 min	PB	
Oral	无	Vd	
MW	604	pKa	
RID	< 0.01%		
成人注意事项: 头痛、恶心、味觉减退。			
成人剂量:			
儿童注意事项: 口服吸收有限。			
婴儿监测内容:			
替代药物:			
参考文献:			
[1] Pharmaceutical manufacturers prescribing information, 2011.			
钆弗塞胺 (GADOVERSETAMIDE)			
商品名:	Optimark		
分 类:	诊断试剂, 对比剂		
LRC:	L3-没有数据-可能适用		
钆弗塞胺是一种顺磁剂, 作为对比剂用于磁共振成像。它不进入大多数组织, 局限于细胞外液, 分布容积很小 ^[1] 。与钆喷酸葡胺一样, 本品不太可能分泌入乳汁, 也不太可能被口服吸收。但是, 没有可用的人类数据。在大鼠身上的研究表明, 有部分钆弗塞胺会分泌入大鼠的乳汁中, 但啮齿哺乳动物的研究与人类并不相关。美国放射学院认为, 使用钆对比剂后, 对母亲和母乳喂养			

- 既有L分级信息, 还有药物的RID信息及 $T_{1/2}$ 、 T_{max} 、MW、Vd等药动学参数
- 出版年份新

获取哺乳期药物安全性信息的途径—网站/数据库



- <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>
- <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

IBM Micromedex®



Medication Safety

Contraindications
Precautions
Adverse Effects
Black Box Warning
REMS
Drug Interactions (single)
IV Compatibility (single)
Pregnancy & Lactation
Monitoring
Do Not Confuse

Mechanism of Action

Mechanism of Action

Pharmacokinetics

Pharmacokinetics

Pregnancy Category

- Fetal risk cannot be ruled out. (TH)

Breast Feeding

- AAP: Drugs that have been associated with significant effects on some nursing infants and should be given to nursing mothers with caution.[36]
- WHO: Avoid breastfeeding.[37]
- Micromedex: Infant risk cannot be ruled out.

获取哺乳期药物安全性信息的途径—说明书/指南



- 国外药品说明书

- 美国、欧洲等，很多关于哺乳期用药的资料较中国说明书信息全面

- 指南

- 2017 ABM临床方案#15：母乳喂养期间女性的镇痛和麻醉
 - 2016 BSR/BHPR妊娠期和哺乳期处方用药指南：风湿病相关用药、糖皮质激素与镇痛药
 - 2015 ABM临床方案#18：母乳喂养女性抗抑郁药的应用

- 各种医学数据库中的文献

- ✦ 药物可能对胎婴儿造成影响，应熟知孕产妇常用药物，及围产期生理病理、胎儿新生儿的知识；
- ✦ 用药须谨慎：应选择疗效好、毒副作用小的药物，选择合理剂量、用药途径及持续时间；
- ✦ 某些母亲疾病，胎婴儿常可被累及，需进行胎儿疾病的治疗。主要途径是通过母亲用药、羊膜腔内给药或脐静脉给药。
- ✦ 孕产妇患病应积极治疗，因为疾病本身对胎婴儿的影响比某些药物还严重，直接关系到母亲的生命及健康。



谢谢！

