

# 第十二章

## 妊娠期和哺乳期妇女的合理用药



# 妊娠期和哺乳期妇女的合理用药

- 20 世纪60 年代震惊世界的“反应停”事件，就是因为妊娠期妇女服用了沙利度胺而引起了上万例“海豹胎儿”的诞生
- 这个事件引起了人类对药物致畸作用的高度警觉，也使人们更多地关注妊娠期和哺乳期安全用药的问题
- 妊娠期妇女虽然担心药物对胎儿生长有影响，但仍有很多妊娠期妇女因为病情需要服用药物，因此，掌握此类特殊人群的合理用药原则至关重要。
- 妊娠期临床用药应充分了解妊娠期的母体、胎盘、胎儿的药动学特点，正确选择药物并制订个体化的给药计划。



# 第一节 妊娠期母体的药动学特点

- 1. 药物的吸收 妊娠早期常发生的恶心、呕吐等早孕反应，使药物的吸收减少，影响了口服药物的吸收和药效。妊娠期间由于妊娠期妇女体内孕激素升高，导致了胃液分泌减少、胃排空时间延长、胃肠道平滑肌张力减退、肠蠕动减慢等，从而使主要在胃肠道吸收的药物吸收延缓，血药浓度达峰时间延长且峰值偏低，作用持久。
- 2. 药物的分布 由于妊娠期体液组成的变化，妊娠期母体的血容量增加30% ~ 50%，血浆的增加量多于红细胞增加，血液稀释，妊娠期母体的体液总量可增加到8L，因此使药物的分布容积明显增加。若药物的清除率、维持剂量不变，给药的初始剂量和分布容积成正比。妊娠期血浆容积增加，使得妊娠期母体的血浆蛋白含量减少，同时一些与妊娠相关的激素占据了血浆蛋白的结合部位，使药物的蛋白结合能力减弱，游离型药物增多，结合型药物减少，并且可以通过胎盘转运到胎儿体内，药物的作用和不良反应都会发生变化。

# 第一节 妊娠期母体的药动学特点

- 3. 药物的代谢 妊娠期间肝血流量的变化可能不大，但肝微粒体酶的活性却有着不同程度的变化，如苯巴比妥代谢增加，如茶碱类药物代谢减弱。肝药物代谢酶活性的变化是母体对妊娠期生理变化的一种适应性，故妊娠期妇女在应用具有肝毒性的药物时要小心谨慎，防止药物蓄积中毒。
- 4. 药物的排泄 由于妊娠期心排血量和肾血流量增加，药物的消除也相应增加，那些经肾排泄的药物在妊娠期母体内的消除将会加速，如注射用硫酸镁、地高辛、碳酸锂等药物排出加快、血药浓度降低。但在妊娠晚期仰卧位时，肾血流量减少，经肾排泄的药物排泄减少。肾功能受到影响的妊娠期妇女，体内药物排泄减少，使药物易在体内蓄积，半衰期延长。因此，妊娠期妇女在用药时应调整用药剂量，以保持合理的血药浓度。



## 第二节 胎盘的药动学特点

- 胎盘是由羊膜、叶状绒毛膜和底蜕膜构成的，它是将母血与胎儿血隔开的屏障。
- 胎盘功能很复杂，药物可通过胎盘屏障进行转运和代谢。胎盘具有一般生物膜的特征，药物在胎盘的转运部位是血管合体膜（vasculo-syncytial membrane, VSM），它是由合体滋养细胞、合体滋养膜细胞基膜、绒毛间质、毛细血管基膜以及毛细血管内皮细胞组成的薄膜。药物的转运与VSM的厚度、绒毛膜的表面积相关，绒毛膜表面积越大、VSM越薄，药物的转运越快。妊娠后期VSM的厚度变薄，非常利于药物的转运和扩散，大部分药物可通过胎盘到达胎儿体内。

# 一、胎盘的药物转运

- (一) 胎盘药物转运特点
- 因胎盘具有一般生物膜的特性，所以药物经过胎盘的转运方式与一般生物膜类似，但也有特殊性。药物经过胎盘转运的方式主要有简单扩散、易化扩散、膜孔滤过、主动转运和胞饮作用等。简单扩散是药物经胎盘转运的主要方式。
- 1. 简单扩散 是一种顺电化学梯度和浓度梯度的跨膜转运方式，是胎盘药物转运的主要方式。它受药物的分子大小、解离程度和药物的脂溶性的影响，水、电解质以及分子量小的药物可以以这种方式进行转运。
- 2. 易化扩散 这是特殊的扩散方式，这种方式通常要借助特异的载体系统来进行药物的转运。通过载体和膜本身物质的竞争来实现转运，因此这种方式具有一定的饱和性，例如葡萄糖和铁就是以易化扩散的方式进入胎儿体内的。
- 3. 膜孔滤过 这是一种经过膜孔或细胞裂隙的药物转运方式，是较为少见的一种转运方式。只见于分子量小于100的药物。
- 4. 主动转运 是药物通过细胞质膜从低浓度向高浓度扩散的方式，此种转运需要消耗能量。氨基酸、水溶性维生素、微量元素等通过主动转运进入胎儿体内。
- 5. 胞饮作用 胎盘的合体细胞具有胞饮作用，大分子物质被吞饮进细胞内，直接进入胎儿血中。某些蛋白质类、病毒和抗体可通过这种方式被胎盘转运进入胎儿体内。



## （二）影响胎盘药物转运的因素

- 1. 药物因素
  - （1）药物的脂溶性：药物的胎盘转运受药物的脂溶性影响很大，一般来说，脂溶性高的药物容易通过胎盘，如甾体激素、硫喷妥；脂溶性低的药物难以通过胎盘，如肝素、筒箭毒碱。
  - （2）药物的解离度：凡能影响药物解离度的因素都可以影响药物通过胎盘的量。药物的解离度和体液的pH、药物 $pK_a$ 有关，处于非解离状态的药物分子经胎盘转运较快，如安替比林在生理pH时很少解离，因此能迅速通过胎盘屏障进入胎儿循环；而高 $pK_a$ 的有机碱和低 $pK_a$ 的有机酸在生理性pH时多数解离，使脂溶性降低而难以通过胎盘。在生理情况下，胎儿血pH通常比母体低0.1，因此，当药物转运达到平衡时，弱酸性药物多在母体，而弱碱性药物则较多集中在胎儿。
  - （3）药物的分子量：小分子量的药物较易通过胎盘，扩散速度快。分子量250~500的药物易通过胎盘；分子量700~1000的药物，如蛋白质通过胎盘速度较慢；而分子量大于1000的药物难以通过胎盘。
  - （4）药物的血浆蛋白结合率：药物与血浆蛋白结合率的高低和通过胎盘的量成反比，药物与血浆蛋白结合后分子量变大而不易通过胎盘。如甲氧西林和双氯西林与血浆蛋白的结合率分别为40%和96%，前者通过胎盘的速度较后者快，后者通过胎盘相对较慢、较少。

## (二) 影响胎盘药物转运的因素

- 2. 胎盘因素 胎盘的绒毛膜面积、厚度和血流量会影响药物在胎盘的转运。随着胎儿的发育，妊娠后期绒毛膜面积逐渐增加，胎盘膜厚度变薄，药物转运速率随之加大，如地西泮在接近妊娠后期时更容易通过胎盘进入胎儿体内。很多药物的胎盘转运是通过子宫-胎儿循环和胎盘-胎儿循环完成的。胎盘血流量影响药物经胎盘向胎儿转运，如母体感染、心脏病、妊娠高血压综合征等时，胎盘可能发生病理变化，使胎盘的渗透和转运发生变化，而使正常情况下不易通过胎盘屏障的药物容易通过。子宫收缩、麻醉、脐带受压迫等，可引起胎盘血流量的改变，使胎盘转运功能受到不同程度的影响，药物转运的速度减慢。



## （二）影响胎盘药物转运的因素

- 二、胎盘对药物的生物转化
- 胎盘除了具有转运功能以外，还具有对药物代谢的功能。虽然药物在胎盘中的代谢不及胎儿肝中多，但胎盘也具有氧化、还原、水解和结合的代谢催化系统，其中水解和还原作用最强。肾上腺素、组胺、雌激素、5-羟色胺、乙酰胆碱和多肽类激素等可被胎盘代谢。
- 胎盘含有特殊的混合功能氧化酶系统，同肝药酶一样被含有多环的芳香烃类化合物所诱导，妊娠期妇女吸烟可显著改变酶的活性。
- 研究显示，氢化可的松、泼尼松通过胎盘转化失活为11-酮衍生物，而地塞米松则不经胎盘代谢直接进入胎儿体内，所以在治疗胎儿疾病时可选择地塞米松。

# 第三节 胎儿的药动学特点

- 胎盘不能完全保护胎儿免受药物的影响，大多数药物可以经过胎盘进入胎儿体内，并且胎儿的器官尚不完善，药物进入胎儿体内可致胚胎死亡或畸形。而且药物在胎儿体内的代谢产物也可能危害胎儿的发育。
- 1. 药物的吸收 药物进入胎儿体内有两条途径，大多数药物经过胎盘转运直接到达胎儿体内，还有一些药物经过羊膜进入羊水中。羊水内的蛋白含量很少，故药物多数以游离型存在。妊娠中期，药物可被胎儿吞咽进入胃肠道吸收并进入胎儿血液循环，药物通过胎儿尿液、粪便排出后，又被胎儿重新吞饮羊水而进入体内，这就形成了药物的羊水-肠道循环。
- 2. 药物的分布 胎儿的血液循环量直接影响着药物在胎儿体内的分布，胎儿肝、脑等器官体积较大，血流量较多，60%~80%的血流经静脉进入肝，故肝内药物浓度较高；胎儿的血脑屏障尚未完善，药物较易进入胎儿的中枢神经系统；一般认为，胎儿血浆蛋白含量较低，故进入这些组织的药物以游离型居多；在妊娠早期和中期，由于胎儿的脂肪组织较少，会影响一些亲脂性药物的分布。



# 第三节 胎儿的药动学特点

- 3. 药物的代谢 许多药物的代谢主要在肝组织中进行，但胎儿肝的药物代谢酶的活性明显低于成年人肝，对药物的代谢能力有限，某些药物（如乙醚、巴比妥、维生素C）的血药浓度明显高于母体。胎龄14~25周的胎儿，每克肝组织含有与成人类似含量的细胞色素P450，但胎儿和成人的细胞色素P450的亚型可能不同。胎儿肝微粒体酶中含有催化氧化过程的某些酶，但不含催化葡萄糖醛酸苷类形成的酶类，因此胎儿对药物的解毒功能尚不完善。有些药物经代谢后的产物具有毒性作用，如苯妥英钠经肝微粒体酶作用生成羟基苯妥英钠，具有致畸作用。妊娠前期，由于胎儿血脑屏障不完善，巴比妥类等药物会在脑及肝蓄积，增加毒性。
- 芳香族化合物羟化时形成环氧化合物，此物可同细胞大分子结合，因而影响胎儿正常器官的发育。目前已证实在胎龄6~7周时，胎儿肝即有羟化芳香族化合物的能力，虽然此时羟化能力尚低，但可能与致畸有关。
- 药物在胎儿体内的代谢规律是将极性小、脂溶性高的药物代谢为极性大、亲水性强的物质，便于药物代谢后从胎儿体内排出。但亲水性物质较难通过胎盘屏障，这将减少药物从胎儿循环通过胎盘回到母体，造成在胎儿体内的蓄积，引起胎儿毒性的发生。研究已证实，沙利度胺的亲水性代谢产物在胎儿体内的蓄积与此相关。

## 第三节 胎儿的药动学特点

- 4. 药物的排泄 与成年人相同，肾是胎儿体内药物排泄的主要器官。胎儿从妊娠11~14周开始，肾即有排泄功能，但功能较弱，肾小球滤过率低，肾小管容积相对不足，很多药物排泄缓慢，易在胎儿体内蓄积而造成损害。如氯霉素在胎儿体内排泄速度较母体明显减慢，反复大剂量注射有可能在胎儿体内蓄积，损害胎儿。
- 5. 胎儿对药物的反应性 药物对胎儿的影响主要是由母体用药引起的。在妊娠期全过程，胎儿都可能受到药物的影响，但在胎儿不同的发展阶段，对药物的敏感性也有不同的变化。受孕后第1周，胚胎处于卵裂和原肠形成阶段。这一阶段如果受到某些药物的影响，如抗代谢药、麦角生物碱、己烯雌酚等，可导致妊娠终止。妊娠2~8周是胎儿器官形成阶段，如受到药物作用，如乙醇、锂盐、苯妥英钠、沙利度胺等，可引起严重的结构畸形。在妊娠9周~9个月，如果接触一些化学物质，如烟草、重金属、一氧化碳等，将主要影响生殖和中枢神经系统的分化而改变脑的功能，或出现生长停滞等严重后果。



## 第四节 妊娠期用药特点

- 妊娠期是特殊的时期，母体和胎儿是同一环境中的两个联系紧密的独立个体，其生理反应和对药物的敏感性有很大差异。因为胎儿许多器官还没有功能，主要靠胎盘而不是依靠自己的器官去获得必需的营养物质和排泄代谢产物，当外来物质（如药物）出现在母体血液中时，由于胎儿对母体的这种依赖关系，势必对胎儿的生长和发育带来影响。按妊娠的时间顺序分为妊娠早期和妊娠中晚期。妊娠早期指的是妊娠的前3个月，是胚胎组织的发育期，肢体和器官系统正在形成，对一些致畸药物特别敏感。“反应停”事件的调查结果表明妊娠期妇女在妊娠第5~7周给予沙利度胺，引起胎儿肢体畸形率特别高。因此妊娠早期应尽可能不要随便用药，尤其是对未经充分研究的药物。妊娠中晚期指的是妊娠第4~9个月，此期胎儿发育已渐成熟，但许多脏器功能未成熟，尚无代谢和排泄药物的能力，极易受到药物的侵害，绝对需要时方可用药。

# 第四节 妊娠期用药特点

- 一、妊娠期用药对胎儿的影响
- 在妊娠早期，胎儿各部分开始迅速发育，主要器官均在此时期内初步形成。如妊娠期妇女在此期间用药，可能导致胎儿的某些系统和器官畸形。妊娠12周内是药物致畸最敏感的时期，故此期用药要特别慎重。一般来说，生长迅速的器官最易受有毒物质的影响，如肝。快速分化的胚胎对某些影响细胞分裂及酶、蛋白质和DNA合成的药物十分敏感，如细胞毒性药物、烷化剂和抗代谢药等。有些药物在小剂量应用时可能无害，在大剂量下就可能有致畸的危险，如苯巴比妥。而有些药物在小剂量使用时就会有明显的致畸作用，比如沙利度胺。现已证实，沙利度胺本身无致畸作用，但在体内转化为环氧化代谢产物后，就具有致畸性，而此转化过程仅在对沙利度胺致畸敏感的种属中发生。
- 在妊娠中晚期，胎儿的各个器官进一步发育，功能逐步完善，神经系统、生殖系统以及骨骼、牙齿开始形成并发育。随着胎儿的逐渐长大，其对致畸的敏感性渐渐降低，或胎儿对致畸原的耐受性逐渐增强（致畸原是指母亲妊娠期间接触的能引起胚胎或发育个体结构或功能畸形的物质）。但某些致畸原在此期间仍可对胎儿造成伤害，由于胎儿此时各器官发育相对完善，用药后的不良影响多数为发育迟缓和功能异常。如妊娠期妇女服用含有咖啡因的药物或食物，就可以引起胎儿宫内发育迟缓，并伴有下丘脑-垂体-肾上腺轴相关的神经内分泌代谢紊乱。研究表明，发育迟缓对胎儿的危害还将延续到出生以后，因此在此期间用药要权衡利弊，慎重做出选择。



# 第四节 妊娠期用药特点

- 二、药物对胎儿危害的分级
- 美国食品和药品管理局于1979年根据动物实验和临床实践经验及对胎儿的不良影响，将药物分为A、B、C、D、X五类。
- A类：妊娠早期应用，经临床实践观察未见对胎儿有损害，危险性相对较低，是最安全的一类药物。
- B类：动物实验未证实对胎儿有致畸作用，但无临床对照试验资料，或动物实验中显示对胎儿有危害，但临床试验未能证实。多数临床用药属于此类，如青霉素、红霉素、地高辛等。
- C类：仅在动物实验中观察到对胚胎有致畸作用或胚胎发育异常，但在人类缺乏临床对照试验资料证实；或者缺乏动物实验和临床观察资料。此类药物在妊娠期临床选用较为困难，考虑对妊娠期妇女的有利性和对胎儿的危害性后再选择药物。如庆大霉素、氯霉素、异丙嗪等。
- D类：临床观察资料表明对胎儿有危害，但治疗妊娠期妇女疾病的疗效肯定，又无其他替代药物，应当权衡其危害性和临床适应证以考虑应用。如苯妥英钠等。
- X类：动物实验和临床观察资料证实对胎儿危害大，有严重的致畸作用，为妊娠期禁用的药物。如沙利度胺、喹诺酮类等。
- 目前，对影响胎儿的各类药物仍知之甚少，表12-1列举了部分影响胎儿发育的药物，由于多数药物的特点尚未阐明，因此，妊娠期用药应当慎之又慎。

## 第四节 妊娠期用药特点

表12-1 对胎儿发育有影响的药物

药物	不良后果
四环素类	色素沉着、牙齿畸形、骨骼生长迟缓
碘	甲状腺功能低下及甲状腺肿
乙醇	生长障碍、头骨畸形、智力发育障碍、低体重、胎儿酒精综合征
抗叶酸药、抗代谢药	脑和四肢畸形
己烯雌酚	米勒管发育障碍、阴道腺病、宫颈病变、睾丸发育不全、附睾囊肿
苯妥英钠	颜面畸形、发育迟缓、智力低下
氯喹	视网膜及第8对脑神经损害
喹诺酮类	软骨损伤、骨骼发育受阻
氯霉素类	灰婴综合征、肝损害、血小板减少、肢体畸形
氨基糖苷类	听神经毒性、先天性耳聋



## 第四节 妊娠期用药特点

- 妊娠期的合理用药是优生的关键工作，对妊娠期妇女、胚胎和胎儿都是非常重要的。用药时应当考虑以下原则：
- 1. 根据不同妊娠期用药特点，选择合理药物。妊娠早期尽量不用或少用药物，此时用药易造成胎儿畸形，应选用有效又安全的药物。要根据胚胎发育各阶段的变化规律来选择药物，并尽可能控制妊娠期妇女用药可能对胎儿造成的影响。如患有急慢性疾病，应在孕前进行治疗。
- 2. 妊娠期妇女在必须用药时，要权衡利弊，选择对胎儿影响最小的药物，在妊娠早期不宜选用C类和D类药物，即使在妊娠后期也尽量避免使用C类药物，在确认利大于弊时方可使用，必要时要终止妊娠。
- 3. 妊娠期妇女在用药时，要正确选择对胎儿无损害而又对自身疾病最有效的药物。小剂量就有效的药物要避免使用大剂量，能单独用药的就避免联合用药。
- 4. 尽量选用已在妊娠期广泛使用、临床验证无致畸作用的药物，其效果肯定，安全有效，避免使用一些具有理论优势但尚难确定对胎儿有无不良影响的新药。

# 第五节 妊娠期常用药物的选择

## • 一、抗感染性疾病药物

- 妊娠期妇女常会患有细菌性、真菌性的感染性疾病，抗菌治疗学的一般原则同样适用于妊娠期。由于妊娠期生理改变，往往会影响药物的药动学过程，同时也必须考虑药物对胎儿的影响。
- 1. 抗生素及人工合成抗菌药 一般情况下，大部分抗生素对胎儿危害较小，属于B类药物。临床上广泛应用的青霉素未见对胎儿有不良影响，近年来，头孢菌素类抗生素已广泛应用于妊娠期妇女，此类药物易通过胎盘屏障，在胎儿血及羊水中均可达到有效的杀菌浓度。但有些抗生素对胎儿有不良影响，妊娠期不应使用，要引起高度重视。喹诺酮类药物抗菌谱广，临床应用广泛，但本类药物均可通过胎盘屏障，并可分泌入乳汁，动物实验未证实有致畸作用，但可引起幼龄动物关节损害，为C类药物，妊娠期妇女及哺乳期妇女禁用。氯霉素的毒性较大，可因在胎儿体内蓄积引起灰婴综合征。氨基糖苷类药物对胎儿的听神经有明显的毒性，如庆大霉素、链霉素和卡那霉素。四环素可致乳牙色素沉着和骨骼发育迟缓。呋喃妥因可能导致溶血。磺胺类药物在胎儿体内与胆红素竞争蛋白结合，有可能导致黄疸。在妊娠期不宜使用这些药物，患有结核病的妊娠期妇女服用抗结核药物时会有增加胎儿畸形的可能，建议治疗疾病后再妊娠。



# 第五节 妊娠期常用药物的选择

- 2. 抗真菌药 妊娠期约有10%的妇女可能患有念珠菌阴道炎，应用制霉菌素、克霉唑和咪康唑后，未见对胎儿有明显的不良影响。但灰黄霉素可致连体双胎，酮康唑可对动物致畸，虽然在人类临床观察中并无相关证据，但应权衡利弊，尽量避免使用。
- 3. 抗病毒药 抗病毒药物的临床观察资料不多，是否对胎儿有危害尚不明确。阿昔洛韦对动物无致畸作用，目前已试用于妊娠中晚期疱疹病毒感染的治疗，未见对胎儿有不良影响，但由于其抗病毒机制尚不确切，所以最好不要用于无并发症的皮肤、黏膜疱疹，仅用于重症病毒性全身感染。阿糖胞苷、齐多夫定可用于治疗全身性疱疹病毒感染及新生儿病毒性脑炎。
- 4. 抗寄生虫药 滴虫阴道炎在妊娠期妇女中较为常见，临床对甲硝唑、替硝唑的应用仍有争议，而甲硝唑在动物实验中有致畸作用，但临床观察尚未得到证实，认为还是相对比较安全的药物。抗疟药物奎宁有致畸作用，在妊娠期应禁用，而氯喹相对安全些，只对胎儿有轻度影响，妊娠期妇女在疟疾发作时可权衡利弊选用。

# 第五节 妊娠期常用药物的选择

## • 二、心血管系统药物

- 1. 抗高血压药 妊娠合并高血压是孕产妇死亡的四大病因之一。降压药物要对胎儿无毒副作用，不影响心排血量、肾血流量及子宫胎盘灌注量，不致血压急剧下降或过低。临床常用的静脉注射用降压药物有甲基多巴、拉贝洛尔和硫酸镁；口服降压药有 $\beta$ 受体阻断药或钙通道阻滞药；硫酸镁是治疗严重先兆子痫的首选药物。妊娠期间高血压禁用血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素II受体阻断药，因为二者可能会对胎儿造成伤害。妊娠期长期使用利尿药可降低母体血容量，导致子宫胎盘血流灌注不足。
- 2. 强心药和抗心律失常药 妊娠期妇女心力衰竭的控制较一般患者困难，可安全使用的药物很少。一般采用利尿、扩张血管、强心、镇静等处理。在控制心力衰竭的药物中，地高辛较为安全，常用小剂量口服，由于其易通过胎盘，故也可用地高辛治疗胎儿室上性心动过速。抗心律失常药物中，治疗剂量内对胎儿和母体影响较小的药物有地高辛、普鲁卡因胺、奎尼丁等，但过量会有增加早产率的风险；维拉帕米可用于妊娠期妇女室上性心动过速的治疗，但分娩前最好停用，以免分娩无力和产后出血。



# 第五节 妊娠期常用药物的选择

## • 三、镇静药和抗惊厥药

- 巴比妥类药物易通过胎盘，由于胎儿体内消除有限，故在胎儿体内的药物浓度可达到或超过母体水平。关于巴比妥类药物在妊娠早期是否致畸的说法不一，但小剂量和短期应用对胎儿可能无不良影响。苯二氮卓类为亲脂性物质，可迅速通过胎盘进入胎儿体内。研究发现，妊娠早期应用地西泮与婴儿唇裂有关，但发生率很低。妊娠后期重复给予苯二氮卓类可引起药物在胎儿体内蓄积，造成新生儿肌张力减退。母体长期使用此类药物可导致新生儿戒断综合征，故应避免习惯性使用。妊娠期妇女在妊娠早期服用抗惊厥药苯妥英钠，畸胎的发生率达6%，在和苯巴比妥合用时可增加畸胎的发生率，胎儿的唇裂和腭裂、先天性心脏损害或小头畸形的危险性可增加2~3倍。由于苯妥英钠是叶酸拮抗剂，故在应用时可适当补充叶酸，以减少畸形的发生。

# 第五节 妊娠期常用药物的选择

## • 四、平喘药

- 妊娠期哮喘的药物治疗尽量选用吸入给药途径，使胎儿受影响最少。哮喘的治疗药物包括 $\beta_2$ 受体激动剂、抗胆碱能药、茶碱、糖皮质激素及白三烯受体阻断药。轻、中度哮喘采用重复吸入 $\beta_2$ 受体激动剂，临床上常用药物有特布他林、沙丁胺醇、丙卡特罗等。这类药物也常作为宫缩抑制剂用于早产的治疗。哮喘急性发作时，妊娠期妇女皮下注射肾上腺素对胎儿未见不良影响。此外，还可应用糖皮质激素类药物，如布地奈德吸入剂大剂量吸入可减少口服糖皮质激素的不良反应。



# 第五节 妊娠期常用药物的选择

## • 五、激素类药物

- 妊娠期使用糖皮质激素可产生腭裂。动物实验表明，在糖皮质激素类药物中，地塞米松可使小鼠产生腭裂，还被证实能引起胎儿宫内发育迟缓和神经内分泌紊乱，被列为C类药物，而泼尼松和泼尼松龙属B类药物。妊娠期间使用雌激素和雄激素可引起婴儿性别的错化。

# 第五节 妊娠期常用药物的选择

- 六、降血糖药
- 妊娠期妇女大约7%患有妊娠糖尿病，近年还有发生率增高的趋势，妊娠合并糖尿病属高危妊娠，对妊娠期妇女和胎儿均有较大伤害。美国糖尿病协会2009年公布的《糖尿病诊疗指南》中指出，在糖尿病患者的常用药物中，很多药物在妊娠期间相对或绝对禁用。二甲双胍和阿卡波糖属于B类，其他口服降血糖药属于C类。因此，孕前一定要对患者当时正在使用的各种口服降血糖药的用药风险进行评估，权衡利弊后决定继续用药或停药。胰岛素为B类药物，安全性大，不能通过胎盘，动物实验显示无致畸作用，目前最常用。



# 第五节 妊娠期常用药物的选择

## • 七、镇吐药

- 妊娠期妇女常会出现上消化道功能障碍，容易发生妊娠呕吐、反流性食管炎、胃炎等。一般发生在妊娠第6~8周，持续4~6周，多数妊娠期妇女可以通过调整生活和饮食加以克服，无需治疗；但严重的妊娠呕吐，可导致酮症、脱水，进而出现电解质平衡紊乱，甚至导致肝、肾损害，需要进行治疗。选择药物时，C类药如吩噻嗪类（氯丙嗪、异丙嗪等）应慎用。美克洛嗪和赛克利嗪为哌嗪类衍生物，属于B类药。目前尚无确切证据证明上述药物对人类有致畸作用，还需深入研究。

## • 八、抗贫血药

- 妊娠合并贫血是妊娠期最常见的并发症，贫血会使胎儿发育迟缓，甚至引起早产或其他妊娠期并发症，故应积极预防和治疗。妊娠合并缺铁性贫血较多见，其治疗以补铁为主要原则。以口服亚铁制剂为首选。应同时补充维生素C促进铁剂的吸收。抗酸药物影响铁剂效果，应避免服用。妊娠合并巨幼细胞贫血占有所有贫血的7%~8%，主要是由缺乏叶酸或缺乏维生素B12引起的。

# 第六节 分娩期常用药物的选择

- 分娩虽属正常生理过程，但在分娩过程中产妇出现的并发症或胎儿出现的宫内窘迫均需要用药。产程中常用的药物包括镇痛药、麻醉药、子宫收缩药、子宫收缩抑制药、血管扩张剂以及防治子痫抽搐药等。
- 一、镇痛药
- 适量使用镇痛药和镇静药可以减轻产妇因为分娩引起的紧张和疼痛，防止胎儿窘迫，有利于胎儿的顺利娩出，但要注意用药剂量，过大可延长产程。
- 哌替啶是分娩常用的镇痛药，能减轻疼痛、增加宫缩频率与强度、调整宫缩，以加速产程。但用量过大可引起新生儿呼吸抑制。小剂量虽胎心率下降，但不会造成胎儿窘迫。常用肌肉注射哌替啶50~100mg，可持续镇痛4h，达峰时间为用药后的2~3h。为了使哌替啶的呼吸抑制作用降到最低程度，使用剂量不能过大，要计算好从注射药物到胎儿娩出的时间，使胎儿娩出时间在用药后的1h内或4h后最为理想。
- 地西洋具有良好的抗焦虑、镇静、催眠、抗惊厥和肌肉松弛作用，可用于分娩镇痛和抗惊厥。在分娩过程中局部经宫颈注射，可消除宫颈水肿，产程中单次使用未见不良反应。由于胎儿排泄功能较差，地西洋及其代谢产物易在胎儿血中蓄积，可引起新生儿肌张力减退、低热等，故产程进入活跃期后不宜使用。



# 第六节 分娩期常用药物的选择

- 三、子宫收缩药和子宫收缩抑制药
- 1. 子宫收缩药 此类药物是分娩期常用药物，目前引产和促进分娩的常用方法是静脉滴注缩宫素。但使用时应严格按照用药指征，加强药物监测，注意调整用药剂量和静脉滴注速度，以保持子宫的节律性收缩。如果静脉滴速过快，可造成宫缩过强、过频或强直性收缩，从而引起胎儿窘迫、胎死宫内等危害，影响胎儿娩出。缩宫素在胎儿娩出前禁止肌肉注射和静脉推注。
- 产后出血是产妇死亡的首要原因，合理应用子宫收缩药对防治产后出血具有重要的意义。麦角新碱的子宫收缩作用较强，可使子宫产生强直性收缩，止血效果好，起效迅速。如在胎儿娩出时即用药，应估算好药物起效的时间，防止发生胎盘嵌顿。麦角新碱可引起产妇血管急速收缩、血压突然升高，故有妊娠高血压和妊娠合并心脏病的产妇慎用。缩宫素肌肉注射、静脉滴注或静脉推注可用于产后出血，但必须在胎儿娩出后使用。垂体后叶素含有缩宫素和加压素，可升高血压，有高血压或妊娠合并高血压的产妇不宜使用。前列腺素类药物（如地诺前列酮、地诺前列素、吉美前列素）有起效快、作用强的特点。硫前列酮经子宫肌层或宫颈注射，为产后出血急救时的首选药物。
- 2. 子宫收缩抑制药 治疗早产常用的子宫收缩抑制药有 $\beta_2$ 受体激动剂、硫酸镁、钙通道阻滞药等。 $\beta_2$ 受体激动剂沙丁胺醇能松弛子宫平滑肌，增加胎盘血流量，临床常用于预防和治疗早产。但沙丁胺醇对糖代谢有影响，还具有轻度的 $\beta_2$ 受体兴奋作用，妊娠合并心脏病、甲状腺功能亢进和糖尿病患者忌用。硫酸镁具有抑制子宫平滑肌的作用，同时也是钙通道阻滞药，还可以降低子宫平滑肌对缩宫素的敏感性。硫酸镁还具有抗惊厥作用，但使用时要严格控制剂量，严密观察有无毒性反应发生。目前临床上常用的钙通道阻滞药是硝苯地平缓释片，其通过抑制钙离子转移而起到抑制宫缩的作用。

# 第六节 分娩期常用药物的选择

## • 四、防治子痫抽搐药

- 产前和产程中发生子痫抽搐对母体和胎儿的危害均很大。目前，预防和控制子痫发作的首选药物是硫酸镁。
- 1. 硫酸镁的用药方法 在突击给药期间可用25%硫酸镁注射液20ml加25%葡萄糖液20ml，10min内缓慢静脉推注，密切监测血压、呼吸；维持量以25%硫酸镁溶液60ml溶于5%葡萄糖液1000ml，8~10h内静脉滴注，滴注速度以1g/h为宜；晚间可用25%硫酸镁溶液10~20ml加2%普鲁卡因2ml做深部肌肉注射，每6h一次。每日总量控制在20~25g。
- 2. 硫酸镁的毒性反应 硫酸镁过量可使心肌收缩功能和呼吸受到抑制而危及生命。正常妊娠期妇女血清镁离子浓度为0.75~1mmol/L，治疗有效的血镁浓度为1.7~3mmol/L。血清镁浓度达3.5~5.0mmol/L时膝反射消失，出现中毒症状，血清镁浓度达5.5~7mmol/L时全身肌张力降低，呼吸抑制，当超过7.5mmol/L时心搏停止。
- 3. 硫酸镁应用的注意事项 用药前和用药中均应密切观察患者，有条件者应测定血镁浓度以指导用药。定时检查膝反射，膝反射必须存在，呼吸频率16次/分，尿量不少于25ml/h，24h尿量大于600ml。尿量少提示排泄功能受到抑制，镁离子易蓄积而发生中毒。治疗时需准备好钙制剂作为解毒剂。出现中毒症状时，应立即静脉注射10%葡萄糖酸钙10ml，并给予吸氧、人工呼吸等抢救措施。



# 第六节 分娩期常用药物的选择

## • 五、分娩期的用药原则

- 1. 尽量减少用药，只有在产程中发生异常情况时才考虑用药。尽量避免使用镇痛药，以减少麻醉药、镇痛药对胎儿的影响。
- 2. 掌握用药时间，胎儿娩出时间一定要避开药物在胎儿体内浓度最高时，计算从药物注射到胎儿娩出的时间，尽可能使出生时新生儿体内的药物浓度处于最低。
- 3. 掌握用药剂量，许多药物在常规剂量使用时无害，但大剂量使用时会出现不良反应，如子宫收缩药、镇静药、麻醉药等。
- 4. 防止不良反应的发生，分娩期用药要充分考虑对新生儿近期和远期的危害，酌情应用。

# 第七节 哺乳期的合理用药

- 一、药物的乳汁转运
- 哺乳期药物可以经乳汁排泄，大多数药物以被动转运的方式进入乳汁。药物经母乳进入新生儿体内的量主要取决于两个因素，一是药物分布到母乳中的量，几乎所有能进入乳母血液循环的药物都可以进入乳汁；二是新生儿从母乳中主动摄入的药量。
- 药物分布到母乳中的量与药物的血浆浓度、分子量、解离度、酸碱度以及脂溶性有关。血浆中的药物浓度依赖于母体内药物的药动学过程，其中药物的分布容积最为重要。由于大多数药物分布容积较高，血浆浓度相对较低，因此转运入乳汁中的药物含量较低，一般不超过母体每日药量的1%~2%，但也有例外的药物，如红霉素、地西洋、磺胺类药物等。药物的分子量越小，越容易转运，药物分子量小于200时，在母体血浆和乳汁中的浓度相近。很多药物可以和血浆蛋白结合，而药物自身的性质决定了其与血浆蛋白结合的程度，只有游离型药物才能扩散进入乳汁，血浆蛋白结合率高的药物进入乳汁较少。乳汁的pH一般在7左右，低于母体血浆pH，因此，弱酸性药物在乳汁中的浓度低于血浆浓度，而弱碱性药物在乳汁中的浓度则等于或高于血浆浓度。由于乳汁中脂肪含量较高，因此脂溶性高的药物容易进入乳汁。
- 新生儿从母乳中摄取的药量主要取决于药物被新生儿吸收的量。药物进入新生儿体内后，由于新生儿血浆蛋白量少、与药物的结合力较差，具有活性的游离型药物增多，再加上新生儿的肝功能发育尚不完善，各种酶的活性较低，影响了新生儿对多种药物的代谢。另外，新生儿的肾发育也不健全，肾小球滤过率低，对药物的排泄能力差，易导致药物在体内蓄积中毒。
- 因此，哺乳期用药要严格掌握适应证，把握好用药剂量和用药时间，避免药物给乳儿带来的不良后果。



## • 二、哺乳期用药原则

- 由于某些药物可以通过乳汁转运到婴儿体内，对婴儿产生影响，所以哺乳期用药时要非常慎重，必须遵照以下原则：
  - 1. 乳母用药须具有明确的指征，不要轻易用药。
  - 2. 在不影响乳母治疗效果的前提下，尽量选用进入乳汁最少的药物。
  - 3. 乳母的用药时间最好选择在哺乳刚结束后，与下次哺乳时间间隔4h。
  - 4. 乳母需要大剂量、长时间用药，且药物对乳儿会产生不良影响时，需暂停哺乳。
- 在哺乳期禁用的药物有甲氨蝶呤、阿普唑仑、苯二氮类、非洛地平、奥美拉唑、莫匹罗星软膏等；在哺乳期慎用的药物有胺碘酮、依那普利、曲马多、吲达帕胺、西替利嗪、酮康唑、倍他米松等。

# 第七节 哺乳期的合理用药

## • 思考题

- 1. 试述药物通过胎盘的影响因素。
- 2. 妊娠期合理用药的原则是什么？
- 3. 哺乳期用药的特点有哪些？