



## 懷孕用藥安全

黃善凱<sup>1</sup> 蘇世斌<sup>2</sup> 黃國峯<sup>3</sup>

### 前言

在基層醫療執業常會碰到正值育齡的婦女或是孕婦來求診，經常需使用到藥物治療或是被問及到有關藥物使用安全方面的問題，考驗著我們身為第一線家庭醫師，如何去選擇使用合適及安全的藥物。大部分的藥品可以透過胎盤及乳腺進入胎兒及嬰兒體內，而要如何確定藥品是否會對胎兒造成傷害，實屬困難。這個問題僅能從藥品之懷孕分級先作簡單的判斷，再由醫師依藥品特性、劑量及使用時間等及臨床上觀察情況來做進一步的判斷。

### 歷史悲劇

產科用藥歷史上，有兩件震撼世人的大事，其一是Thalidomide，因止吐效果良好，在1956至1960年被廣泛用於孕期止吐，後來發現在懷孕27至30天服用，易產出上肢發育缺陷兒，在30至33天服用則易有下肢缺陷，其致畸胎率高達20%，這是有名的「豹型肢嬰兒事件」。其二為1940至1971年，約有三百萬孕婦

服用DES (Diethylstilbestrol)來作為治療高危險妊娠之安胎劑：像流產、早產、子癩前症。後來卻發現，服藥孕婦的女嬰有25%產生子宮頸、陰道、子宮發育不全的機會，甚至有1%致子宮頸、陰道癌的機會，而這些影響大都因為在懷孕18週前服藥所致。

### 懷孕生理

胎盤是由羊膜(amnion)、絨毛膜(chorion)與蛻膜(decidua)形成。從受孕第13天開始，絨毛開始形成血管，子宮內膜螺旋動脈伸入絨毛間隙，到第4、5週，胎盤循環開始建立並逐漸完善。此時任何藥物，都必須經過胎盤才能進入胎兒循環。隨着妊娠的發展，絨毛膜的數目越來越多，而絨毛膜體積越來越小，這樣母體的接觸面便越來越大，不僅如此，胎兒血管與絨毛間隙的組織厚度也變薄，從妊娠早期的250微米到足月時的3~6微米，相對而言，這樣就有利於藥物分子的擴散。而藥物運送通過胎盤到達胎兒的方法，包括有被動擴散(passive diffusion)、藉由轉送子(transporters：例如P-glycoprotein)的主動運輸作用(pump)、和少數的促進性擴散作用

1 財團法人奇美醫學中心家醫科住院醫師

2 財團法人奇美醫學中心附設南科診所主任

3 財團法人奇美醫學中心婦產部主任

關鍵字:Thalidomide, Pregnancy, Drug safety, Teratogenicity



(facilitated diffusion)。另外藥物通過胎盤的速度和程度，除了取決於藥物的理化特性外，同時與用藥時的胎盤結構和機能狀況，以及藥物在孕婦體內分布特點有關，而藥物對胎兒的影響程度，主要取決於藥物的性質、劑量、療程長短、毒性的強弱、胎盤的滲透性以及胎兒對藥物的敏感性等。

當胎兒出生後，母體服用的藥物亦會經由哺乳傳給嬰兒，而藥物在母乳中濃度決定因素有：1.藥品在母親血中濃度、2.藥品分子大小、3.藥品的脂溶性、4.藥品的蛋白結合力、5.藥品的酸鹼性、6.藥品進入母乳能力及7.服藥與授乳時間間隔等等，因此不僅僅是在懷孕時要特別注意懷孕分期及用藥安全外，另外產後婦女的哺乳，也要注意孕婦本身用藥是否會對嬰兒有不良的影響。

### 藥物導致胎兒畸形的原因

目前已知藥物導致胎兒畸形可經由以下的機轉：(1)胎兒基因突變：胚胎分化期，藥物引起胚胎某些組織的細胞染色體基因發生突變。(2)染色體畸變：染色體發生缺損、斷裂、倒置、錯位、重複等變化。(3)蛋白質合成障礙：DNA或RNA受到干擾，蛋白質的合成就會發生障礙。(4)干擾細胞的有絲分裂：藥物妨礙紡錘絲的形成及有絲分裂，而影響細胞的正常增殖。(5)營養、代謝失常：有些藥物會引起母體內某些必要物質的短缺或代謝失常，影響胚胎的正常發育。

### 用藥評估

懷孕時藥物對胎兒的影響，主要決定於投藥時間及藥物種類，所以目前臨床醫師應參考這兩個因素，來作為懷孕用藥的危險度評估。

#### (一)投藥時機：

一般將孕期分為三期：(1)著床前期--受精至2週，又稱「有或全無時期」。這段時期可說是孕婦最常在不知自己懷孕，而藥物如果經過分析，本身無致畸胎性，則大可放心，如屬於危險藥物，則可能引起胚胎死亡。(2)胚胎時期--在受精後2至8週，這時最為重要，是器官形成的關鍵時期，如中樞神經系統、心臟、耳、眼、肢體、生殖器等都是，因此懷孕的最初3個月(first trimester)是使用藥物最須小心的時候。除了藥物之外，其它可能的致畸胎原還包括化學物質、離子輻射甚至是母體本身之疾病等。(3)胎兒時期--受孕9週以後稱之，此時藥物影響主要在於功能發展上，在懷孕第二及第三期，大結構的畸形已不可能發生，但仍會影響胎兒的生長及器官的發育，特別是中樞神經系統。

#### (二)考慮藥物本身的安全性：

依美國食品藥物管理局(FDA)的建議，將懷孕用藥分為A.B.C.D.X五類藥品安全等級，該分類定義如下

A級：經孕婦對照試驗，於懷孕第一期並無證據顯示該藥物對胎兒有害



(在懷孕後三期並無證據顯示有危險性)。

- B 級：動物生殖對照試驗尚未證實對胎兒有害，但並未進行孕婦對照試驗；或者動物生殖對照試驗證實有不良反應（與降低受孕率無關），但無法在孕婦對照試驗證實該藥物對懷孕第一期有不良反應（對懷孕第二期、三期亦無法證實）。
- C 級：動物生殖對照試驗已證明對胎兒有不良反應（畸胎性或胚胎致死或其他），但未並進行孕婦對照試驗；或者並無孕婦及動物實驗任何結果，該藥物只有在可能的利益大於潛在的危險才可使用。
- D 級：人體的對照試驗證實該藥物對胎兒有不良反應，若該藥物用於生命危急狀況或於嚴重疾病，並無較安全藥物可替代時，而在可接受的危害風險下，對孕婦有益時可以使用。
- X 級：不論是動物及人類實驗均證實會導致胎兒異常；或人類用藥經驗對胎兒有危險性，或兩者均有，對孕婦危害遠大於任何益處。已受孕或有可能受孕婦女均禁忌使用。

### (三) 考量重點

1. A、B 兩級藥物大致安全，比較困擾的是 C 級藥物，因為人體試驗證據不

足，醫師通常較難對孕婦提出具體建議，要視孕婦願意承受的風險而定，D 級藥物具有致畸性，但醫療上利大於弊時可以使用，而 X 級藥物絕對不可使用

2. 雖然藥物皆有懷孕用藥安全等級之標示，但是此分級系統過於簡化，且大多數藥品屬於 C 級，表示其安全性仍未確立。
3. 此分類方式並未針對胎兒的生長和器官形成時機做分類，藥物對胎兒的影響與懷孕週數、使用時間、劑量有很大的關係，以懷孕常用來做為治療止吐的 Vit B6 為例，當服用劑量高於每日建議劑量時可能就會由 A 變為 C 級。

## 用藥個論

### 懷孕期用藥建議

由於孕婦仍會面臨許多選擇用藥的時機，尤其是在發生一些輕而易見的疾病時，以下列出一些常見疾病及建議優先使用於孕婦的藥物：

#### 1. Pain:

Acetaminophen(Panadol)是可以使用的；而NSAID類藥物，則最好先找專科醫師諮詢後再使用。

#### 2. Pregnancy women with polycystic ovarian syndrome (PCOS):

Metformin

#### 3. Epilepsy:



### Lamotrigine(Lamicital)

#### 4. Acne:

局部使用：Erythromycin, Clindamycin,而口服isotretinoin (vitamin A acid)的使用對於孕婦而言則是禁忌。

系統性使用：Erythromycin

#### 5. Pruritus:

局部使用：Moisturizing creams or lotions, Aluminium acetate, Zinc oxide cream or ointment, Calamine lotion, Glucocorticoids.

系統性使用：Hydroxyzine, Diphenhydramine, Glucocorticoids

#### 6. Allergic Rhinitis:

局部使用：Glucocorticoids, Cromolyn, Xylometazoline ,Chlor-trimeton(CTM)

系統性使用：Diphenhydramine (Benadryl), Astemizole (Hismanal)。

#### 7. Constipation:

Lactulose, Mineral oil, Docusate sodium, Bisacodyl都可以使用。

#### 8. Diarrhea:

建議使用Kaopectin。

#### 9. Cough:

含有Iodide成分類的藥物對於孕婦而言是禁忌，而Codeine和Guafenesin在使用前最好先找專科醫師諮詢後再使用。

#### 10. Depression:

Tricyclic Antidepressants, Fluoxetine。

#### 11. Bipolar Affective Illness:

Chlorpromazine and Haloperidol可以使用；鋰鹽在懷孕第一期使用可能會導致心血管畸型，孕婦應該避免使用；而Valproic acid在神經管關閉後才能使用。

#### 12. Diabetes:

盡量使用insulin注射控制，而口服降血糖藥物並無限制一定不能使用，但在使用前最好先找專科醫師諮詢。

#### 13. Tension Headache:

Acetaminophen是安全的；而Aspirin and NSAIDS一般是安全的，但在懷孕第三期使用需小心，最好先找專科醫師諮詢後再使用。

#### 14. Migraine:

Acetaminophen, codeine都是安全的；Beta-adrenergic-receptor antagonists and Tricyclic antidepressant drugs則可用於預防使用。

#### 15. Hypertension:

Labetalol, Methyldopa都是安全的；ACE inhibitors避免使用，因為會導致新生兒腎功能不全。

#### 16. Nausea:

Pyridoxine (Vitamin B6), Chlorpromazine, Diphenhydramine, Dimenhydrinate, Meclizine, Cyclizine都可使用。

#### 17. Peptic Ulcer Disease:

Antacids, Magnesium hydroxide, Sucralfate, Bismuth subsalicylate, Calcium



carbonate,Ranitidine都可使用。

18.Thrombophlebitis:

Heparin的使用是安全的；Warfarin不該被使用；Streptokinase則有出血的危險性。

19.Hyperthyroidism:

Propylthiouracil (PTU)是安全的；而Methimazole(Tapazol)在很久以前的報告中曾有導致胎兒先天頭皮缺損(aplasia cutis)的例子，但之後並無類似的案例發生；Beta-blockers (metoprolol, propranolol)則在很久以前的一篇報導中有導致胎兒生長遲緩、出生時低體重及低血糖等的情形，雖然之後已無類似的情形發生，不過在使用前最好先找專科醫師諮詢後再使用。

泌乳期間用藥禁忌

泌乳期間禁忌使用的藥物有：

1. Medications that decrease milk production.  
Ex: Bromocriptine, Diuretics.
2. Chemotherapeutic Medications Ex: Cyclophosphamide, Cyclosporine...etc.
3. Radioactive Chemicals used in Nuclear

Medicine. Ex:Gallium-67, Indium-111, Iodine 131, Radioactive Sodium...etc.

4. Miscellaneous Medications : Ex Dextroamphetamine, Ergotamine, Lithium, Chloramphenicol, Potassium iodide...etc.
5. Drugs of Abuse. Ex: Amphetamine, Cocaine, Heroin, Marijuana, Nicotine, Phencyclidine (PCP)...etc.

中草藥(Herbs)使用的原則及禁忌

鑒於部分報導指出西藥對孕婦胎兒所造成的傷害，所以有愈來愈多孕婦使用中藥，但部份中草藥亦有其致畸胎性(表一)。

醫師選擇使用中草藥應考慮以下的原則: 1.有毒性的中藥要避免；2.沒有毒性，影響胎兒的中藥也要避免；3.避免化痰、活血、破血的中藥；4.薑不用太多及 5.孕婦不要隨便服用安胎藥(表二)。

結論

根據台灣過去的出生統計，新生兒患有先天異常的比率大約是 1 %到

表一 懷孕時常用中草藥及其適用病症

常用中草藥	懷孕合併症狀
Ginger(薑),Peppermint(薄荷), Chamomile(洋甘菊),Cinnamon(肉桂), Red raspberry leaf(覆盆子葉)	Morning sickness
Dandelion(蒲公英)	Constipation
Field greens(野生青菜), Dandelion, Red raspberry leaf(覆盆子葉)	Anemia
Cranberry(蔓越梅)	Urinary tract infection
Red raspberry leaf(覆盆子葉)	Preterm labor

• Reference : Born D, Barron ML : Herb use in pregnancy: what nurses should know. MCN Am J Matern Child Nurs 2005; 30: 201-6.



表二 懷孕時應避免使用之中草藥及其作用機轉

中草藥名稱	影響懷孕安全之作用機轉
Blue cohosh(升麻)*	Oxytocic
Black cohosh*	Uterine stimulant effects
Chamomile, valerian(纈草)#	Antispasmodic, sedative for insomnia
Goldenseal(白毛茛)	Oxytocic, affects menstruation
Gingko(銀杏)	Insufficient evidence
Ginseng(人參)	Insufficient reliable information
Dong quai(當歸)	Uterine stimulant and relaxant
Comfrey " internal use" (紫草)	Liver toxicity
Ephedra(草麻黃)	Uterine stimulant
Chaste tree(黃荊)	Uterine stimulant
*Used by some midwives for preparation for labor	
#Labeled by the FDA as Generally safe for use, but no clinical trials have been done in pregnancy	

•Reference : Born D, Barron ML : Herb use in pregnancy: what nurses should know. MCN Am J Matern Child Nurs 2005; 30: 201-6.

2%，其中可能和藥物有關的，只佔其中的2%。主要是因為大家都已經漸漸有懷孕期間不要亂吃藥的觀念。

一般而言，孕婦的用藥選擇有下列原則可供參考：

1. 懷孕或是疑似懷孕，可能懷孕者，都必須告訴醫師或藥師。
2. 選擇老藥優於新藥。
3. 同類藥物選擇最安全者。
4. 沒有醫師或藥師指導，不可自行服藥、加藥或停藥。
5. 少用藥，尤其是懷孕前三個月。
6. 已經在使用藥品者，需和醫療人員討論是否停藥。
7. 原本合併有慢性疾病，而需要長期用藥的孕婦，不能因為懷孕而停止用藥，因為不用藥反而可能對胎兒不利，而此類病患則應該立即轉診給專科醫師進行照護。

另外關於懷孕用藥諮詢的資源或網站設立，不僅是對於政府或是孕婦本身而言，都是有其需要及必要性的。最後最重要的，尤其在懷孕前三個月，避免使用非絕對必要的藥物，並戒除菸酒毒品之惡習，相信我們的下一代決不會輸在起跑點上。

### 參考資料

1. Kyle PM: Drugs and the fetus. Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18:93-9.
2. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA: Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clinical pharmacokinetics 2004;43:487-514.
3. Born D, Barron ML: Herb use in pregnancy: what nurses should know. Am J Matern Child Nurs 2005;30:201-6.
4. Hall JL, van Teijlingen ER: A qualitative study of an integrated maternity, drugs and social care service for drug-using women. BMC Pregnancy and Childbirth 2006;6:19.
5. Cox PB, Marcus MA, Bos H: Pharmacological considerations during pregnancy. Curr Opin Anaesthesiol 2001;14:311-6.