

# 妊娠哺乳期用药循证资料集 (第一版)

编写：深圳市妊娠期妇女合理用药项目组  
主办单位：深圳市妇幼保健院  
协办单位：深圳市药事管理与药物治疗学委员会  
深圳市临床药学质控中心  
深圳市医院协会药事管理分会  
深圳市女医师协会药学专委会

2023年12月

# 目 录

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 第一章 抗感染药物.....               | 1   |
| 一、 $\beta$ -内酰胺类抗菌药.....     | 1   |
| (一) 阿莫西林的妊娠哺乳期用药信息.....      | 1   |
| (二) 阿莫西林/克拉维酸的妊娠哺乳期用药信息..... | 4   |
| (三) 哌拉西林他唑巴坦的妊娠哺乳期用药信息.....  | 7   |
| (四) 头孢泊肟酯的妊娠哺乳期用药信息.....     | 10  |
| (五) 头孢呋辛的妊娠哺乳期用药信息.....      | 13  |
| (六) 头孢克洛的妊娠哺乳期用药信息.....      | 16  |
| 二、大环类酯抗菌药.....               | 20  |
| (一) 阿奇霉素的妊娠哺乳期用药信息.....      | 20  |
| (二) 红霉素的妊娠哺乳期用药信息.....       | 24  |
| (三) 罗红霉素的妊娠哺乳期用药信息.....      | 29  |
| 三、氟喹诺酮类抗菌药.....              | 32  |
| (一) 左氧氟沙星的妊娠哺乳期用药信息.....     | 32  |
| (二) 诺氟沙星的妊娠哺乳期用药信息.....      | 36  |
| (三) 莫西沙星的妊娠哺乳期用药信息.....      | 40  |
| 四、四环素类抗菌药.....               | 44  |
| (一) 多西环素的妊娠哺乳期用药信息.....      | 44  |
| 五、其他抗菌药.....                 | 47  |
| (一) 呋喃妥因的妊娠哺乳期用药信息.....      | 47  |
| (二) 甲硝唑的妊娠哺乳期用药信息.....       | 52  |
| (三) 氟康唑的妊娠哺乳期用药信息.....       | 59  |
| 五、抗病毒药.....                  | 64  |
| (一) 奥司他韦的妊娠哺乳期用药信息.....      | 64  |
| (二) 利巴韦林的妊娠哺乳期用药信息.....      | 68  |
| (三) 金刚烷胺的妊娠哺乳期用药信息.....      | 72  |
| (四) 阿昔洛韦的妊娠哺乳期用药信息.....      | 75  |
| (五) 伐昔洛韦的妊娠哺乳期用药信息.....      | 78  |
| (六) 富马酸替诺福韦的妊娠哺乳期用药信息.....   | 82  |
| 七、抗结核药.....                  | 88  |
| (一) 异烟肼的妊娠哺乳期用药信息.....       | 88  |
| (二) 乙胺丁醇的妊娠哺乳期用药信息.....      | 94  |
| (三) 利福平的妊娠哺乳期用药信息.....       | 98  |
| (四) 吡嗪酰胺的妊娠哺乳期用药信息.....      | 101 |
| 八、抗疟药.....                   | 105 |
| (一) 羟氯喹的妊娠哺乳期用药信息.....       | 105 |
| 第二章 心血管系统药物.....             | 111 |
| (一) 氨氯地平的妊娠哺乳期用药信息.....      | 111 |
| (二) 硝苯地平的妊娠哺乳期用药信息.....      | 114 |
| (三) 美托洛尔的妊娠哺乳期用药信息.....      | 118 |
| (四) 胺碘酮的妊娠哺乳期用药信息.....       | 124 |
| (五) 去氧肾上腺素.....              | 129 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 第三章 中枢神经系统药物 .....           | 132 |
| 一、抗抑郁药 .....                 | 132 |
| (一) 草酸艾司西酞普兰的妊娠哺乳期用药信息 ..... | 132 |
| (二) 安非他酮的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 137 |
| (三) 氟西汀的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 141 |
| (四) 舍曲林的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 145 |
| (五) 文拉法辛的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 150 |
| 二、镇静催眠药 .....                | 153 |
| (一) 地西洋的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 153 |
| (二) 唑吡坦的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 157 |
| 三、抗精神病药 .....                | 162 |
| (一) 喹硫平的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 162 |
| 四、抗癫痫药 .....                 | 165 |
| (一) 拉莫三嗪的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 165 |
| (二) 左乙拉西坦的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 169 |
| 五、其他 .....                   | 173 |
| (一) 咖啡因的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 173 |
| 第四章 解热镇痛药物 .....             | 178 |
| (一) 阿司匹林的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 178 |
| (二) 布洛芬的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 183 |
| (三) 对乙酰氨基酚的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 188 |
| (四) 氟比洛芬的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 192 |
| 第五章 呼吸系统药物 .....             | 197 |
| (一) 氨溴索的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 197 |
| (二) 溴己新的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 200 |
| (三) 乙酰半胱氨酸的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 202 |
| (四) 愈创甘油醚的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 206 |
| (五) 氢溴酸右美沙芬的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 210 |
| (六) 可待因的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 213 |
| (七) 伪麻黄碱的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 217 |
| 第六章 消化系统药物 .....             | 220 |
| (一) 奥美拉唑的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 220 |
| (二) 艾司奥美拉唑的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 224 |
| (三) 兰索拉唑的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 229 |
| (四) 雷贝拉唑的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 233 |
| (五) 泮托拉唑的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 237 |
| (六) 昂丹司琼的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 242 |
| (七) 甲氧氯普胺的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 246 |
| (八) 乳果糖的妊娠哺乳期用药信息 .....      | 249 |
| 第七章 内分泌系统药物 .....            | 251 |
| 一、降血糖药 .....                 | 251 |
| (一) 门冬胰岛素的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 251 |
| (二) 地特胰岛素的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 256 |
| (三) 二甲双胍的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 261 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| (四) 格列本脲的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 266 |
| 二、甲状腺激素与抗甲状腺药 .....         | 271 |
| (一) 丙硫氧嘧啶的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 271 |
| (二) 甲巯咪唑的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 276 |
| (三) 左甲状腺素钠的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 281 |
| 三、糖皮质激素类药物 .....            | 286 |
| (一) 丙酸氟替卡松的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 286 |
| (二) 布地奈德的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 291 |
| (三) 地奈德的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 297 |
| (四) 地塞米松的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 300 |
| (五) 氢化可的松的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 307 |
| (六) 甲泼尼龙的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 314 |
| (七) 糠酸莫米松的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 318 |
| (八) 泼尼松的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 322 |
| 四、雌激素与孕激素类药物 .....          | 328 |
| (一) 戊酸雌二醇的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 328 |
| (二) 雌二醇的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 331 |
| (三) 左炔诺孕酮的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 335 |
| (四) 黄体酮的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 339 |
| (五) 地屈孕酮的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 344 |
| (六) 屈螺酮炔雌醇的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 349 |
| 第八章 血液系统药物 .....            | 352 |
| (一) 华法林的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 352 |
| 第九章 抗肿瘤药物 .....             | 357 |
| (一) 环磷酰胺的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 357 |
| (二) 尼洛替尼的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 362 |
| 第十章 影响变态反应和免疫功能的药物 .....    | 362 |
| (一) 氯雷他定的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 362 |
| (二) 马来酸氯苯那敏的妊娠哺乳期用药信息 ..... | 362 |
| (三) 西替利嗪的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 362 |
| (四) 左西替利嗪的妊娠哺乳期用药信息 .....   | 362 |
| (五) 环孢素的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 364 |
| (六) 他克莫司的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 372 |
| (七) 依那西普的妊娠哺乳期用药信息 .....    | 377 |
| (八) 人免疫球蛋白的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 383 |
| 第十一章 皮肤用药 .....             | 387 |
| (一) 维胺酯的妊娠哺乳期用药信息 .....     | 387 |
| (二) 异维 A 酸的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 389 |
| 第十二章 生物制剂 .....             | 394 |
| (一) A 型肉毒毒素的妊娠哺乳期用药信息 ..... | 394 |
| (二) HPV 疫苗的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 399 |
| 第十三章 其他类别 .....             | 404 |
| (一) 维生素 C 的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 404 |
| (二) 酒精(乙醇)的妊娠哺乳期用药信息 .....  | 408 |

# 第一章 抗感染药物

## 一、 $\beta$ -内酰胺类抗菌药

### （一）阿莫西林的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为广谱半合成青霉素，适用于治疗敏感细菌(不产 $\beta$ -内酰胺酶)导致的耳鼻喉、生殖与泌尿道、皮肤软组织、下呼吸道感染以及无并发症的淋病。 [1]

#### 2 药动学

本药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。 [2]

分子量 365 蛋白结合率 20%，表观分布容积 0.3-0.4L/kg，半衰期 1-1.3h、相对婴儿剂量的 0.95%、乳汁/血浆比 0.014（1 小时）、0.013（2 小时）和 0.043（3 小时）。 [2-4]

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：动物研究并未显示直接或间接的生殖毒性。有限的数据显示人类在妊娠期使用阿莫西林并不会增加先天畸形的风险。当潜在的治疗收益大于治疗相关的潜在风险时，阿莫西林可用于妊娠期。 [1, 2]

3.2.2 欧盟药品说明书： /

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能怀孕的妇女，仅利大于弊时才可使用。 [5]

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期使用本药通常不增加胎儿不良反应的风险。 [6]

3.3.2 妊娠期衣原体感染首选阿奇霉素，阿莫西林（一次 500mg、一日 3 次，口服给药，共 7 日）可作为替代方案。 [7]

##### 3.4 风险摘要 [4]

根据现有已发表的流行病学研究和上市后报告的数据，尚未确定本药与重大出生缺陷、流产或不利的母体或胎儿结局之间的相关性。

在动物繁殖研究中，当给怀孕小鼠和大鼠注射阿莫西林，剂量高达推荐人体剂量的 12.5 倍和 25 倍，未发现致畸性。

所有妊娠都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别约为 2%~4%、15%~20%。

### **3.5 研究资料<sup>[4]</sup>**

#### **3.5.1 人类数据**

##### **3.5.1.1 现有研究未报告本药导致重大出生缺陷、流产或不利的母体或胎儿结局。**

虽然现有的研究不能明确地证实阿莫西林没有风险，但已发表的流行病学数据和上市后病例报告并未报告妊娠期间使用阿莫西林与严重出生缺陷、流产或不良孕产妇或胎儿结局之间的一致关联。现有的研究存在方法学上的局限性，包括样本量小、回顾性数据收集、未收集非存活胎儿数据、暴露错误分类和比较组不一致。

#### **3.5.1 动物数据**

##### **3.5.1.1 小鼠和大鼠实验中未发现本药对胎仔畸性。**

在小鼠和大鼠中进行了生殖研究，剂量高达 2000 mg/kg（根据体表面积计算，是人体剂量的 12.5 和 25 倍），但没有发现阿莫西林对胎儿伤害的证据。

## **4 哺乳期**

### **4.1 哺乳期分级：**

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L1

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III

### **4.2 药品说明书中的哺乳期用药**

4.2.1 国内药品说明书：阿莫西林可少量分泌至乳汁，可能有致敏的风险。因此，母乳喂养的婴儿可能出现腹泻和黏膜真菌感染，可能不得不终止母乳喂养。经过医生对获益/风险评估后，阿莫西林才能在哺乳期使用。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：可在乳汁中分泌，最好避免给正在哺乳的妇女用药，不得已用药时，应避免哺乳<sup>[5]</sup>。

### **4.3 风险摘要**

一项已发表的临床哺乳研究的数据显示，阿莫西林存在于人乳中。暴露阿莫西林对母乳喂养婴儿的不良反应包括腹泻。没有关于阿莫西林对产奶量影响的数据。应权衡母乳喂养对婴儿发育和健康的益处与母体服用药物或母体疾病对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响<sup>[4]</sup>

#### 4.4 研究资料<sup>[8]</sup>

6名女性在产后第3日口服阿莫西林 1g，给药后2小时平均母体血清峰浓度为 15.6 $\mu\text{g/ml}$ ，给药后4-5小时平均母乳峰浓度为 0.9 $\mu\text{g/ml}$ (范围：0.68-1.3 $\mu\text{g/ml}$ )。母乳浓度按 0.9 $\mu\text{g/ml}$  计算，预计乳儿从母乳中摄入的药物量为一日 0.135mg/kg(常规婴儿剂量的 0.15%-0.54%)。给药后前3小时的 M/P 比值范围为 0.014-0.043。

#### 参考文献

- [1] 阿莫西林胶囊药品说明书. 珠海联邦制药股份有限公司中山分公司.更新于 2020 年 9 月 10 日.
- [2] 阿莫西林颗粒说明书 珠海联邦制药股份有限公司中山分公司.更新于 2020 年 09 月 10 日
- [3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [4] FDA Label: MOXATAG (R) amoxicillin extended-release tablets, for oral use. PRAGMA Pharmaceutical, LLC. Action date: 2022-1-7.
- [5] 日本说明书：阿莫西林胶囊，製造販売:武田テバ薬品/販売：武田薬品工業/.更新于 2016 年 03 月 17 日
- [6] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [7] 王千秋，刘全忠，徐金华.梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)[J].中华皮肤科杂志,2014,47(05):365-372.
- [8] Kafetzis DA, Siafas CA, Georgakopoulos PA, et al, "Passage of Cephalosporins and Amoxicillin Into the Breast Milk," Acta Paediatr Scand, 1981, 70(3):285-8.

## （二）阿莫西林/克拉维酸的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为广谱半合成青霉素和酶抑制剂的复方制剂，克拉维酸可以通过阻断 $\beta$ -内酰胺酶的作用从而防止细菌耐药性出现，使细菌对阿莫西林更为敏感而被迅速杀灭。适用于由产 $\beta$ -内酰胺酶的耐阿莫西林的细菌造成的感染的短期治疗。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

本药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1-2]</sup>

分子量：阿莫西林/克拉维酸 365/199，蛋白结合率：阿莫西林/克拉维酸 18%/22-30%，表观分布容积 0.3L/kg，半衰期：阿莫西林/克拉维酸 1.7 小时/1 小时，阿莫西林相对婴儿剂量 0.9%、阿莫西林乳汁/血浆比 0.014（1 小时）、0.013（2 小时）和 0.043（3 小时）。<sup>[1-4]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：动物(大鼠及小鼠)生殖毒性试验表明：口服或非肠道给予本品，均无致畸作用。在对早产胎膜早破的单独研究中(pPROM)，有预防性使用本品治疗增加新生儿坏死性小肠结肠炎的危险性的报道。本品用于孕妇病例有限，与所有药物一样，除非医师认为有必要，否则孕妇应避免使用本品，尤其是妊娠三个月内。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：/

#### 3.3 妊娠相关用药建议<sup>[5]</sup>

妊娠期间急性感染的患者，如确需使用时可给予本药。

#### 3.4 风险摘要<sup>[3]</sup>

目前还没有孕妇服用阿莫西林-克拉维酸的高质量研究。由于动物生殖研究并不能完全预测人类的反应，只有在明确需要的情况下，才能在怀孕期间使用。

在大鼠和的小鼠中进行的生殖研究阿莫西林：克拉维酸(2:1 制剂)，在高达 1200 mg/kg/天的剂量下未显示对胎儿造成损伤。啮齿类动物体内的阿莫西林剂量相当于人类阿莫西林克



拉维酸钾剂量为 90/6.4 mg/kg/天。对于克拉维酸，相当于阿莫西林克拉维酸缓释片（600）推荐日剂量的 15 倍和 7.5 倍。

### 3.5 研究资料

3.5.1 有临床研究表明妊娠期妇女使用本药不增加出生缺陷的风险。

一项病例对照监测研究评估了妊娠的任意时期使用阿莫西林/克拉维酸的致畸性。该研究中，人群对照组为新生儿无出生缺陷的女性(n=10238)，病例组为胎儿或新生儿有先天畸形的女性(n=6935)。母亲通常口服阿莫西林/克拉维酸，一次 250-500mg，一日 3 次，共 7 日。对照组和病例组使用阿莫西林/克拉维酸的人数无显著差异(分别为 0.55%和 0.75%;COR1.4, 95%CI: 0.9-2.0)。妊娠中、晚期使用阿莫西林/克拉维酸与特定的先天畸形无关。[6]

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L1

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：这两种物质均被排泄到母乳中(克拉维酸对母乳喂养婴儿的影响尚不清楚)。因此，母乳喂养的婴儿可能出现腹泻和黏膜真菌感染，可能不得不终止母乳喂养。应考虑过敏的可能性。阿莫西林/克拉维酸应仅在主管医生进行收益/风险评估后，方可在哺乳期间使用。[1]

欧盟药品说明书：/

日本药品说明书：/

### 4.3 风险摘要<sup>[3]</sup>

药物在母乳中分泌，哺乳期妇女谨慎服用。

### 4.4 研究资料

4.4.4 哺乳期妇女使用本药对乳儿的风险较小，但与单用阿莫西林相比，乳儿不良事件的风险可能增加

一项研究将哺乳期间使用阿莫西林/克拉维酸(n=67)与阿莫西林(n=40)的安全性进行了比较。服用阿莫西林/克拉维酸的女性，22%的乳儿出现不良事件，包括便秘、腹泻、易激惹和皮疹，1 名乳儿还出现 AST 和 ALT 升高，停药后 10 日内恢复正常。服用阿莫西林的女性，7.5%的乳儿出现不良事件。两组之间不良事件的总体发生率的差异具有统计学意义(p=0.046, RR=2.99, 95%CI: 0.92-9.68)。进一步研究发现阿莫西林/克拉维酸的剂量越高，

乳儿不良事件的发生率越高( $p=0.0139$ )。将每项不良事件的风险单独研究, 各组之间无显著差异。研究者认为, 阿莫西林/克拉维酸对乳儿的风险极小。[7]

#### 参考文献

- [1] 阿莫西林克拉维酸钾片说明书. 华北制药股份有限公司.更新于 2020 年 9 月 1 日
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3] FDA Label: AUGMENTIN ES-600 (R)® (amoxicillin and clavulanate potassium) for oral suspension. USANTIBIOTICS, LLC. Action date: 2022-11-4
- [4] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 199: use of Prophylactic antibiotics in labor and delivery. Obstet Gynecol. 2018;132(3):e103-e119.
- [6] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, et al, "Augmentin Treatment During Pregnancy and the Prevalence of Congenital Abnormalities: A Population-Based Case-Control Teratologic Study," Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001, 97(2):188-92.
- [7] Benyamini L, Merlob P, Stahl B, et al, "The Safety of Amoxicillin/Clavulanic Acid and Cefuroxime During Lactation," Ther Drug Monit, 2005, 27(4):499-502.

### （三）哌拉西林他唑巴坦的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为哌拉西林与他唑巴坦组成的复方制剂。哌拉西林属青霉素类广谱抗生素，主要通过干扰细菌细胞壁的合成而起杀菌作用，他唑巴坦是一种 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，是一种青霉素核的衍生物，与青霉素类抗生素具有明显的协同作用。适用于治疗下列由已检出或疑为敏感细菌所致的全身和/或局部细菌感染：下呼吸道感染，泌尿道感染（混合感染或单一细菌感染），腹腔内感染，皮肤及软组织感染，细菌性败血症，妇科感染，与氨基糖苷类药物联合用于患中性粒细胞减少症的病人的细菌感染，骨与关节感染，多种细菌混合感染。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

哌拉西林与他唑巴坦均可通过胎盘屏障<sup>[2-4]</sup>。哌拉西林乳汁浓度极低，他唑巴坦乳汁浓度尚未得到研究。<sup>[5]</sup>

哌拉西林分子量 539，半衰期 0.7-1.2h，蛋白结合率为 30%，表观分布容积 0.14L/kg；他唑巴坦分子量 322，半衰期 0.7-1.2h，蛋白结合率 30%，表观分布容积 0.23L/kg<sup>[5]</sup>。相对婴儿剂量：暂缺，乳汁/血浆比：暂缺。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.1.1 国内药品说明书：哌拉西林他唑巴坦可以通过人的胎盘。妊娠妇女只有在预期获益超过对妊娠妇女和胎儿的危险时才考虑使用。<sup>[1]</sup>

3.1.2 欧盟药品说明书：/

3.1.3 日本药品说明书：/

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 哌拉西林妊娠期用药是安全的，他唑巴坦是青霉素核的衍生物，可能对妊娠也是安全的。<sup>[6]</sup>

3.3.2 孕妇在使用青霉素或头孢菌素产生耐药性或确有应用指征时，可改用其他 $\beta$ 内酰胺类抗生素或 $\beta$ 内酰胺酶抑制剂进行治疗。<sup>[7]</sup>

3.3.3 美国妇产科医师学会推荐哌拉西林他唑巴坦用于治疗孕妇羊膜腔感染。<sup>[8]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[9]</sup>

哌拉西林和他唑巴坦在人体内穿过胎盘。然而，孕妇中哌拉西林/他唑巴坦的数据不足，无法告知药物相关的重大出生缺陷和流产风险。

在大鼠或小鼠中，当在器官发生过程中以基于体表面积（ $\text{mg}/\text{m}^2$ ）的哌拉西林和他唑巴坦的剂量分别为人类剂量的 1~2 倍和 2~3 倍静脉给药时，未观察到胎儿结构异常。然而，在大鼠交配前和整个妊娠期或从妊娠第 17 天到哺乳第 21 天腹膜内给药时，剂量为基于体表面积（ $\text{mg}/\text{m}^2$ ）低于人类每日推荐的最大剂量，观察到母体毒性对器官发育和围产期/产后造成胎儿/乳儿毒性。

尚不清楚特定人群发生重大出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国一般人群中，临床确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2~4%和 15~20%。

### 3.5 研究资料<sup>[9]</sup>

3.5.1 妊娠大鼠和小鼠给予高于人类剂量的药物没有显示致畸的毒性，胎儿体重减少。

- ① 在小鼠和大鼠的胚胎-胎儿发育研究中，怀孕的动物在器官发生期间接受了静脉注射剂量高达 3000/750  $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$  的哌拉西林和他唑巴坦。在小鼠和大鼠中使用到最高剂量为基于体表面积( $\text{mg}/\text{m}^2$ )计算，哌拉西林和他唑巴坦分别为人类剂量的 1 - 2 倍和 2 - 3 倍，没有显示致畸的证据。给予大鼠中毒剂量为 500/62.5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 或以上，最低剂量为人体使用哌拉西林他唑巴坦基于体表面积( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 计算剂量的 0.4 倍，大鼠胎儿体重减少。
- ② 一项大鼠的生育和一般生殖研究显示，在妊娠前和妊娠结束期间，腹腔注射他唑巴坦或哌拉西林他唑巴坦的联合制剂，在 640  $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 他唑巴坦（基于体表面积，他唑巴坦的人类剂量的 4 倍），显示母体毒性、产仔数减少。在 $\geq 640/160$   $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 的哌拉西林和他唑巴坦(基于体表面积，分别是哌拉西林和他唑巴坦人体剂量的 0.5 倍和 1 倍)，产仔数减少，骨化延迟和肋骨变异的胎儿数量增加。从妊娠第 17 天到哺乳期第 21 天，在腹腔注射剂量 $\geq 320$   $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 的他唑巴坦(基于体表面积的人类剂量的 2 倍)或剂量 $\geq 640/160$   $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 的哌拉西林他唑巴坦的复合制剂(根据体表面积分别为哌拉西林和他唑巴坦人体剂量的 0.5 倍和 1 倍)，大鼠的围产期/产后发育受损，幼鼠体重减少，死产增加，幼鼠死亡率增加，同时并发母体毒性。

## 4 哺乳期

#### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：/

#### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：只有在预期获益超过乳母和乳儿的可能危险时才考虑使用。<sup>[5]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：/

#### 4.3 临床考量<sup>[9]</sup>

哌拉西林在人乳中排泄，他唑巴坦在人乳中的浓度尚未被研究。尚无关于哌拉西林和他唑巴坦对母乳喂养儿童或对产奶量的影响的资料。母乳喂养对婴儿发育和健康的益处应与母亲对哌拉西林他唑巴坦的临床需要以及本药或潜在母体疾病对母乳喂养的孩子的任何潜在不利影响一并考虑。

#### 参考文献

- [1]注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠说明书，海南通用康力制药有限公司。更新于2020年10月10日。
- [2] Heikkila A & Erkkola R: Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy[J]. J Antimicrob Chemother 1991; 28(3):419-423.
- [3] FDA Label. Piperacillin and tazobactam for injection, for intravenous use. Wyeth Pharmaceuticals, 2018.
- [4] Bourget P, Sertin A, Lesne-Hulin A et al. Influence of pregnancy on the pharmacokinetic behaviour and the transplacental transfer of the piperacillin-tazobactam combination[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;76:21-7.
- [5] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [6] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [7] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford: Elsevier, 2015. 123.
- [8] ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection[J]. Obstet Gynecol. 2017 Aug;130(2):e95-e101.
- [9] FDA Label: ZOSYN(R) intravenous injection, piperacillin tazobactam intravenous injection. Wyeth Pharmaceuticals LLC (per FDA), Philadelphia, PA, 2022.

#### (四) 头孢泊肟酯的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

本品为第三代头孢菌素类药物。通过抑制细菌细胞壁合成起到杀菌作用，对β内酰胺酶稳定。可用于治疗敏感菌引起的上呼吸道感染，下呼吸道感染，副鼻窦炎，中耳炎，泌尿系统感染，皮肤和软组织感染，前庭大腺炎、前庭大腺脓肿，牙周炎、牙冠周炎、颌炎。<sup>[1]</sup>

##### 2 药动学

药物能否透过胎盘屏障未知，可分泌入乳汁中<sup>[1]</sup>。

分子量约 558、蛋白结合率 22~33%、半衰期 2~3h，表观分布容积 0.15kg/L<sup>[1-2]</sup>。相对婴儿剂量：暂缺，乳汁/血浆比 0~0.16<sup>[3]</sup>。

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：孕妇或可能妊娠的妇女，仅在治疗有益性超过危险时方可给药,妊娠前几个月谨慎用药。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：妊娠期间的用药安全性尚未确立。对孕妇或可能怀孕的妇女获益大于风险的情况下使用。<sup>[4]</sup>

###### 3.3 妊娠相关用药建议

尚无关于孕妇使用头孢泊肟的充分和良好的对照研究。由于动物生殖研究并不总是能预测人类的反应，只有在明确需要的情况下，这种药物才能在怀孕期间使用。<sup>[1]</sup>

###### 3.4 风险摘要 (参考 Micromedex)

关于孕妇使用，现有的证据是不确定的或不充分的。

###### 3.5 临床考量(参考 Micromedex)

尚无关于孕妇使用头孢泊肟的良好对照研究。目前还不清楚对发育中的胎儿的影响。一般认为，在怀孕期间使用头孢菌素是安全的。头孢菌素与致畸作用之间的因果关系尚未发现。

<sup>[5]</sup>

## 3.6 研究资料

### 3.6.1 动物研究

3.6.1.1 动物研究未显示致畸和杀胚作用。

在器官发育过程中，大鼠给药剂量高达 100 mg/kg/天(以 mg/m<sup>2</sup> 为基础的人剂量的 2 倍)或家兔给药剂量高达 30 mg/kg/天(以 mg/m<sup>2</sup> 为基础的人剂量的 1-2 倍)，头孢泊肟既不会致畸也不会杀胚胎。<sup>[2]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：/

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：头孢泊肟酯可从人乳汁中分泌，为避免哺乳婴儿不良反应的发生，哺乳期妇女应停止哺乳或更换其它药物。<sup>[5]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：药物分泌入乳汁，哺乳期使用中止授乳。<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要(参考 Micromedex)

现有证据和/或专家共识不能确定或不足以确定母乳喂养期间使用的婴儿风险。母乳喂养使用时要权衡药物治疗的潜在益处和潜在风险。

### 4.4 临床考量(参考 Micromedex)

虽然有少数报告研究头孢泊肟转移至乳汁，但基于对其他头孢菌素的评估，预判乳汁浓度对母乳喂养的婴儿临床影响较小，虽然理论上可能会改变婴儿正常的胃肠道菌群，但是目前没有相关的病例报道。哺乳期妇女使用头孢泊肟时，应谨慎使用。

### 4.5 研究资料

#### 4.5.1 头孢泊肟酯在人乳中排泄

在一项针对 3 名哺乳期妇女的研究中。口服 200 毫克头孢泊肟酯 4 小时后，人乳中头孢泊肟酯含量分别为伴随血清水平的 0%、2%和 6%。给药后 6 小时，水平分别为同期血清水平的 0%、9%和 16%。<sup>[2]</sup>

## 参考文献

- [1] 头孢泊肟酯干混悬剂药品说明书, 四川合信药业有限责任公司. 更新于 2016 年 8 月 25 日.
- [2] FDA Label:Cefpodoxime Proxetil for Oral Suspension. Pharmacia & Upjohn Company, 2013.
- [3]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [4]日本药品说明书: 头孢泊肟酯片. 沢井製薬株式会社. 更新于 2020 年 10 月 05 日.
- [5] Berkowitz RL, Coustan DR, & Mochizitki TKBerkowitz RL, Coustan DR, & Mochizitki TK. Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy[M]. Little, Brown & Co, Boston, MA, 1981.



## **(五) 头孢呋辛的妊娠哺乳期用药信息**

### **1 药理学**

本品为半合成杀菌性的第二代头孢菌素类抗菌药物。通过与细菌细胞膜上的青霉素结合蛋白（PBPs）结合，抑制细胞分裂和生长，最后使细菌溶解和死亡。适用于敏感菌所致的下列感染：呼吸道感染；耳、鼻、喉科感染；泌尿生殖系统感染；皮肤和软组织感染；骨和关节感染；女性生殖系统；性病；外科手术预防；其他：新生儿感染、败血症、细菌性心内膜炎、脑膜炎、腹膜炎。<sup>[1]</sup>

### **2 药动学**

药物通过胎盘屏障<sup>[2-4]</sup>，可分泌入乳汁中<sup>[5]</sup>。

分子量 510，蛋白结合率 33-50%，半衰期 1-2h，表观分布容积 0.326L/kg，相对婴儿剂量 0.6%~2%，乳汁/血浆比：暂缺。<sup>[6]</sup>

### **3 妊娠期**

#### **3.1 妊娠分级：**

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

#### **3.2 药品说明书中的妊娠期用药**

3.2.1 国内药品说明书：尚无临床证据显示头孢呋辛酯有胚胎致病或致畸作用。但与所有药物一样，妊娠早期患者慎用本品。<sup>[5]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能怀孕的妇女，治疗的益处大于危险性时使用。<sup>[7]</sup>

#### **3.3 妊娠相关用药建议**

3.3.1 妊娠期使用头孢菌素类通常认为是安全的。<sup>[8]</sup>

#### **3.4 风险摘要<sup>[9]</sup>**

从已发表的流行病学研究、病例系列和数十年来孕妇使用头孢菌素的病例报告中获得的现有数据尚未确定与药物相关的重大出生缺陷、流产或不良母婴结局的风险。

在对怀孕小鼠和大鼠的研究中，在器官发育期间口服头孢呋辛酯，剂量是基于体表面积的最大推荐人体剂量(MRHD)的 14 倍和 9 倍，两组均无不良发育结局。

特定人群主要出生缺陷和流产的风险估值是未知的。所有怀孕都有出生缺陷、流产或其

他不良后果的背景风险。在美国普通人群中，在临床确认的妊娠中，主要出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%至 4%和 15%至 20%。

### **3.5 临床考量<sup>[9]</sup>**

疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险:母体淋病可能相关早产，新生儿体重过低，绒毛膜羊膜炎，宫内生长受限，胎龄小，胎膜早破。围产期传播传给后代的淋病会导致婴儿失明、关节感染和血流紊乱感染。

### **3.6 研究资料<sup>[9]</sup>**

#### **3.6.1 人类研究数据**

3.6.1.1 现有研究数据尚未确定妊娠期使用头孢菌素与重大出生缺陷、流产或其他不良母婴结局相关。

人类数据:虽然现有的研究不能明确地确定没有风险，但已发表数据包括流行病学研究、病例系列和数十年的病例报告尚未确定与妊娠和妊娠期间使用头孢菌素(包括头孢呋辛酯)有关重大出生缺陷、流产或其他不良母婴结局。现有的研究有方法学上的局限性，包括样本量小、回顾性数据收集和缺乏对照组。

#### **3.6.2 动物研究数据**

3.6.2.1 在大鼠与小鼠实验中发现不良妊娠结局。

对怀孕小鼠口服头孢呋辛酯的研究在器官发生期间(妊娠第 7 至 16 天)，剂量高达 3200 mg/kg/天(基于体表面积的 MRHD 的 14 倍)；在器官发生和哺乳期给药的大鼠 (分别为妊娠第 7 至 16 天和妊娠第 17 至哺乳期第 21 天)，剂量高达 1,000 mg/kg/天(基于体表面积的 MRHD 的 9 倍)，显示无不良发展结果。

## **4 哺乳期**

### **4.1 哺乳期分级:**

4.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 哺乳期分级: L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: II

### **4.2 药品说明书中的哺乳期用药**

4.2.1 国内药品说明书: 头孢呋辛分泌入乳汁，哺乳期妇女慎用。<sup>[5]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: /

4.2.3 日本药品说明书: 头孢呋辛分泌入乳汁，哺乳期妇女慎用。<sup>[7]</sup>

### **4.3 风险摘要<sup>[9]</sup>**

根据一些已发表的病例报告，描述了通过静脉注射、肌肉注射和口服途径接受头孢呋辛的多名哺乳期妇女，头孢呋辛分泌于人乳中。所述的最高母乳浓度发生在肌注头孢呋辛 750 mg 后 8 小时的哺乳期妇女。考虑到婴儿母乳摄入量为 150 毫升/公斤/天，估计母乳喂养的婴儿剂量将少于成人剂量的 1%。没有关于该药对母乳喂养婴儿的影响或该药对产奶量的影响的数据。应考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处，同时考虑到母亲对头孢呋辛的临床需求以及头孢呋辛或潜在的母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

#### 参考文献

- [1] 注射用头孢呋辛钠说明书，广州白云山天心制药股份有限公司. 更新日期 2021 年 06 月 16 日.
- [2] Philipson A, Stiernstedt G. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1982(142): 823-828.
- [3] Holt DE, Fisk NM, Spencer JAD et al. Transplacental transfer of cefuroxime in uncomplicated pregnancies and those complicated by hydrops or changes in amniotic fluid volume[J]. Arch Dis Child, 1993, 68:54-57.
- [4] De Leeuw JW, Roumen FJME, Bouckaert PXJM et al. Achievement of therapeutic concentrations of cefuroxime in early preterm gestations with premature rupture of the membranes[J]. Obstet Gynecol, 1993(81):255-260.
- [5] 头孢呋辛酯片说明书，国药集团致君（深圳）制药有限公司. 更新日期 2019 年 09 月 06 日.
- [6] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [7] 日本药品说明书：头孢呋辛酯片. グラクソ・スミスクライン株式会社. 更新于 2020 年 11 月.
- [8] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [9] FDA Label: CEFTIN (cefuroxime axetil) tablets, for oral use. GlaxoSmithKline. Research Triangle Park. 2021.

## （六）头孢克洛的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为广谱半合成头孢菌素类抗生素。对产青霉素酶金黄色葡萄球菌、a 组溶血性链球菌、草绿色链球菌和表皮葡萄球菌的活性与头孢羟氨苄相同，对不产酶金黄色葡萄球菌和肺炎球菌的抗菌作用较头孢羟氨苄强 2~4 倍。对革兰阴性杆菌包括对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等的活性较头孢氨苄强，与头孢羟氨苄相仿，对奇异变形杆菌、沙门菌属和志贺菌属的活性较头孢羟氨苄强。2.9~8mg/l 的本品可抑制所有流感嗜血杆菌，包括对氨苄西林耐药的菌株。卡他莫拉菌和淋病奈瑟菌对本品很敏感。吡啶阳性变形杆菌、沙雷菌属、不动杆菌属和铜绿假单胞菌均对本品耐药。本品的作用机制是抑制细菌细胞壁的合成。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

头孢克洛可透过胎盘，本品可经乳汁排出，故哺乳期妇女应慎用或暂停哺乳。<sup>[1]</sup>

分子量 385.82，血浆蛋白结合率 22%~26%，表观分布容积为 0.35L/kg，半衰期 0.5-1 小时，相对婴儿剂量 0.4%~0.8%，乳汁/血浆比暂缺。<sup>[2]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：暂缺

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：孕妇慎用。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能已经怀孕的女性，在治疗上的益处超过危险性的情况下才可使用。（妊娠期间的用药安全性尚未确立。）<sup>[3]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 当孕妇或哺乳期妇女服用本药后，虽没有数据证明其危害，但由于药物会进入母乳，因此哺乳期妇女不应服用本品；孕妇慎用。<sup>[1]</sup>

3.3.2 哺乳期乳腺炎在有细菌培养结果前首选第一代、第二代头孢菌素作为一线治疗，根据病情用药 3-5 日，有细菌结果和药敏试验结果后如病情仍未有效控制，再根据药敏结果及时调整抗生素。<sup>[4]</sup>

3.3.3 头孢克洛被用于治疗急性支气管炎、咽炎和皮肤感染。它对与细菌性阴道病有关的厌氧菌的活性很差。在孕妇中没有足够的报告或良好的对照研究。然而，头孢菌素在怀孕期间通常被认为是安全的。<sup>[5]</sup>

3.3.4 和青霉素一样，头孢菌素也是怀孕期间的首选抗生素。在可能的情况下，应优先使用成熟的头孢菌素，如头孢克洛、头孢氨苄和头孢呋辛。<sup>[6]</sup>

3.3.5 通常认为在怀孕期间使用头孢菌素是安全的(见已发表的其他头孢菌素人类经验)。在2001年的一项大型研究中没有发现头孢克洛和其他头孢菌素类抗生素可检测到的致畸风险(见头孢氨苄)。<sup>[6]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[7-9]</sup>

本药可通过胎盘。动物试验未观察到本药损害生育力和胎仔。妊娠期妇女使用本药未观察到先天畸形的风险增加,妊娠期使用头孢菌素通常认为较安全, 仅有一项研究观察到房间隔缺损与妊娠早期使用头孢菌素有关。本药对分娩的影响尚不明确。

#### 3.5 研究资料<sup>[10-11]</sup>

##### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 妊娠期妇女使用本药未观察到先天畸形的风险增加。

一项病例对照研究纳入无先天畸形的新生儿的母亲(人群对照组, n=38151)、唐氏综合征的新生儿的母亲(患者对照组, n=812)以及先天畸形胎儿或新生儿的母亲(病例组, n=22865)。病例组、人群对照组和患者对照组分别有 1.35%、1.15%和 1.97%的母亲使用了头孢菌素。头孢克洛的口服剂量为一次 250-500mg、一日 2 次, 共 5-10 日。病例组先天性心血管畸形和畸形足的风险增加, 但当数据仅限于评价药物治疗时未发现该风险。研究者推测致畸作用与头孢菌素无关, 但需进一步的研究以评估单个头孢菌素的致畸作用。

3.5.1.2 有一项研究观察到房间隔缺损与妊娠早期使用头孢菌素有关。

国家出生缺陷预防研究(NBDPS, 以人群为基础的病例对照研究)中, 收集了美国 10 个中心 1997-2003 年间出生的婴儿的数据。病例组为在超过 30 类出生缺陷(n=13155)中有 1 个及以上先天畸形的婴儿(活产、死产或人工流产), 排除染色体异常和单基因疾病的婴儿。对照组为随机抽取的无畸形的活产婴儿(n=4941)。总体来说, 妊娠期使用头孢菌素类药物较安全, 仅发现一类出生缺陷与妊娠早期使用头孢菌素有关: 房间隔缺损(20 例; AOR 1.9, 95%CI: 1.1-3.2)。

##### 3.5.2 动物数据

分别给予小鼠、大鼠和白鼯人类剂量 12 倍、12 倍和 3 倍的头孢克洛, 均未发现损害生

育力和胎仔。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L1

4.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）哺乳期分级：/

4.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：暂缺

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：本品可经乳汁排出，故哺乳期妇女应慎用或暂停哺乳。

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：哺乳期的女性最好不要使用。不得已给药时，应停止哺乳。（有报告说会转移到人类母乳中。）<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[1]</sup>

少量本药可随母乳排泄。有哺乳期妇女使用本药后乳儿出现腹泻的个案报道。

哺乳期妇女使用本药对乳儿的潜在影响包括：肠道菌群改变、直接影响(如过敏反应)、干扰患儿发热细菌培养结果的解释。

### 4.4 研究资料<sup>[1]</sup>

#### 4.4.1 少量本药可随母乳排泄。

2 名哺乳期妇女单次口服头孢克洛 250mg 后，1 名女性的乳汁中检测不到药物；另 1 名女性服药后 2-4 小时乳汁中的药物浓度为 0.15-0.19 $\mu\text{g/ml}$ ，服药后 5 小时乳汁中检测不到药物。5 名哺乳期妇女单次口服头孢克洛 500mg，乳汁中的平均药物峰浓度为 0.21 $\mu\text{g/ml}$ (服药后 4 小时)，范围为 0.18-0.35 $\mu\text{g/ml}$ (服药后 2-5 小时)。

#### 4.4.2 有哺乳期妇女使用本药后乳儿出现腹泻的报道。

一项前瞻性队列研究评估了母亲服用各种药物后的乳儿结局。研究中有 166 名使用抗生素的哺乳期妇女，有 32 名(19.3%)乳儿出现腹泻。5 对母婴暴露于头孢克洛，1 名乳儿(20%)出现腹泻(症状较轻微，无需治疗)。

## 参考文献

[1]头孢克洛分散片.哈尔滨市龙生北药生物工程股份有限公司.更新于 2021 年 6 月 23 日.

[2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing

Company, LLC: 2019.

[3]日本药品说明书:250mg 头孢克洛胶囊.泽井制药株式会社.更新于 2022 年 8 月.

[4]首都医科大学附属北京妇产医院北京妇幼保健院,北京预防医学会妇女保健分会.哺乳期乳腺炎诊治专家建议[J].中国临床医生杂志,2019,47(11):1276-1281.

[5] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[6]Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.

[7]头孢克洛颗粒药品说明书.山东淄博新达制药有限公司.更新于 2021 年 05 月 10 日.

[8]头孢克洛咀嚼片药品说明书.迪沙药业集团有限公司.更新于 2021 年 02 月 02 日.

[9] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, et al, "Use of Cephalosporins During Pregnancy and in the Presence of Congenital Abnormalities: A Population-Based, Case-Control Study[J]" Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(6):1289-96.

[10]Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al, "Antibacterial Medication Use During Pregnancy and Risk of Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study," Arch Pediatr Adolesc Med, 2009, 163(11):978-85.

[11]Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al, "Prospective Follow-Up of Adverse Reactions in Breast-Fed Infants Exposed to Maternal Medication,[J]" Am J Obstet Gynecol, 1993, 168(5):1393-9.

## 二、大环类酯抗菌药

### (一) 阿奇霉素的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为大环内酯类抗生素，适用于治疗微生物敏感菌株导致的下列病症轻度至中度感染：慢性支气管炎细菌感染急性发作、社区获得性肺炎、急性中耳炎、急性细菌性鼻窦炎、咽炎/扁桃腺炎、单纯性皮肤和皮肤结构感染、尿道炎和子宫颈炎、男性生殖器溃疡病(软下疳)。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

药物可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1,2]</sup>

分子量 749，蛋白结合率随血药浓度变化而变化 7-51%，表观分布容积 23-31L/kg，半衰期 48-68h，相对婴儿剂量 5.9%。<sup>[2]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：根据发表文献中的现有数据以及数十年来孕妇使用阿奇霉素的上市后经验，均未发现任何与药物相关的胎儿主要出生缺陷、流产或不良孕妇或胎儿结果的风险。

<sup>[1]</sup>

欧盟药品说明书：/

日本药品说明书：尚未确立对于孕妇的安全性，仅在利大于弊的情况下才可使用。<sup>[3]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

在有明确需求时才能使用本药。用于治疗妊娠期妇女的严重感染，包括衣原体感染、股沟肉芽肿和鸟型结核分枝杆菌复合体感染。<sup>[4-6]</sup>

##### 3.4 风险摘要<sup>[1,4]</sup>

根据发表文献中的现有数据以及数十年来孕妇使用阿奇霉素的上市后经验，均未发现任何与药物相关的胎儿主要出生缺陷、流产或不良孕妇或胎儿结果的风险。在大鼠、小鼠和兔中进行的阿奇霉素发育毒性研究表明，剂量分别达到成人每日剂量 600mg 的 3 倍、2 倍和 1



倍(按体表面积计算)时,也未出现任何药物诱导的胎仔畸形。从妊娠第6天至离乳,按相当于成人每日剂量600mg的3倍(按体表面积计算)的剂量给予妊娠大鼠阿奇霉素后,在子代中观察到存活率降低和发育延迟。

阿奇霉素对大鼠、小鼠和兔子的发育毒性研究显示,剂量分别为成人每日600mg(基于体表面积)剂量的3倍、2倍和1倍时,没有药物诱导的胎儿畸形。在妊娠大鼠的后代中观察到生存能力下降和发育迟缓,从妊娠第6天到断奶,阿奇霉素的剂量相当于成人每日剂量的3倍,按体表计算为600mg

适用人群发生主要出生缺陷和流产的估计背景风险尚不明确。所有妊娠均有发生出生缺陷、流产或其他不良结果的背景风险。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 现有数据并未提示孕妇使用阿奇霉素会使胎儿主要出生缺陷、流产或不良孕妇或胎儿结果的风险增加。<sup>[1,4]</sup>

从数十年来已发表观察性研究、病例系列和病例报告中获得的现有数据并未提示孕妇使用阿奇霉素会使胎儿主要出生缺陷、流产或不良孕妇或胎儿结果的风险增加。这些数据的局限性包括缺少随机化和无法控制混淆因素(如母体基础疾病和母体使用伴随用药)。

2012年一项前瞻性、多中心(意大利、以色列、捷克共和国、荷兰和德国)观察性研究,在608名接触大环内酯类药物的女性中,511例在妊娠早期暴露药物。研究组与773名妇女在妊娠早期接触非致畸药物,两组先天性缺陷相似(3.4%Vs2.4%, $p=0.36$ ;OR1.42,95%CI 0.70-2.88)。<sup>[7]</sup>

#### 3.5.2 动物数据

3.5.2.2 在大鼠和小鼠实验中,未观察到阿奇霉素导致胎仔畸形。<sup>[1,4]</sup>

- ① 在雄性和雌性大鼠生育力研究中,在合笼前和合笼期间进行了64~66天(雄性)或15天(雌性)的阿奇霉素经口给药。当雄性和雌性大鼠均接受了阿奇霉素给药时,在20和30mg/kg/天剂量下可见妊娠率降低。当剂量从20mg/kg/天增加到30mg/kg/天(以体表面积计,即从成人每日剂量500mg的约0.4倍增加至0.6倍)时,这种较小的妊娠率影响(与同期对照组相比,减少了约12%)并未变得更加明显;当配对大鼠中只有一只接受给药时,并未观察到这种影响。对任何其他生殖参数未见影响,在10mg/kg/天剂量下对生育力未见影响。
- ② 妊娠大鼠和小鼠于器官生成期分别经口给予阿奇霉素最高至200mg/kg/天(中等母体毒

性), 未见导致胎仔畸形。以体表面积计, 该剂量分别约为成人每日剂量 500mg 的 4 倍(大鼠)和 2 倍(小鼠)。妊娠兔于器官生成期间经口给予阿奇霉素 10、20 和 40mg/kg/天, 在所有组中均可见母体体重减轻和摄食量减少; 在这些剂量下(以体表面积计, 最高剂量约为成人每日剂量 500mg 的 2 倍), 未见胎仔毒性或致畸性证据。

- ③ 在一项围产期毒性试验中, 妊娠大鼠从妊娠第 6 天至离乳经口给予阿奇霉素 50 或 200mg/kg/天。在高剂量下可见母体毒性(摄食量和体重增长减少; 分娩应激增加)。在出生后发育期间, 在 200mg/kg/天剂量下可见对子代的影响(存活率降低和标志性发育特征延迟出现)。在另一项大鼠围产期毒性试验中, 从妊娠第 15 天至离乳经口给予最高至 200mg/kg/天的阿奇霉素时未见这些影响。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 哺乳期分级: L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 阿奇霉素会进入人乳汁中。有报告称, 母亲使用阿奇霉素后, 母乳喂养的婴儿出现了非严重不良反应。尚无阿奇霉素对乳汁生成的影响的现有数据。应综合考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、母亲对阿奇霉素的临床需求, 以及阿奇霉素或母体基础病症对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。<sup>[1]</sup>

欧盟药品说明书: /

日本药品说明书: 有报告母乳中有分泌, 所以避免给哺乳中的妇女用药, 不得已给药时, 应停止哺乳。<sup>[3]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[1,4]</sup>

阿奇霉素会进入人乳汁中。有报告称, 母亲使用阿奇霉素后, 母乳喂养的婴儿出现了非严重不良反应。尚无阿奇霉素对乳汁生成的影响的现有数据。应综合考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、母亲对阿奇霉素的临床需求, 以及阿奇霉素或母体基础病症对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

### 4.4 研究资料

4.4.1 20 名女性在分娩期间单次口服了 2g 阿奇霉素, 之后测量了乳汁中的阿奇霉素浓度。于产后第 3 天和第 6 天以及产后第 2 周和第 4 周采集乳汁样本进行检测, 结果显示一直到给药

后第4周乳汁中仍存在阿奇霉素。在另一项研究中,8名女性在接受剖宫产手术前经静脉接受了500mg单剂量的阿奇霉素。在给药后12至48小时期间采集一系列乳汁(初乳)样本进行检测,结果显示一直到给药后48小时乳汁中仍存在阿奇霉素。<sup>[1,4]</sup>

4.4.2 一项前瞻性、观察性对照研究将目前使用大环内酯类药物(n=55)和阿莫西林(n=36)的乳儿进行比较。暴露的大环内酯类药物包括阿奇霉素一日250mg(n=10)、克拉霉素一日250mg(n=6)、红霉素一日1g(n=2)和罗红霉素一日300mg(n=37)。大环内酯类药物组和阿莫西林组不良事件发生率分别为12.7%和8.3%(OR1.6, 95%CI: 0.38-6.65, p=0.73)。暴露于大环内酯类药物的婴儿观察到的不良事件有:食欲减退、腹泻、皮疹和嗜睡,未观察到婴儿幽门狭窄的风险增加。阿莫西林组婴儿也观察到皮疹和嗜睡。<sup>[8]</sup>

## 参考文献

- [1] 阿奇霉素片说明书. 辉瑞制药有限公司. 更新于2022年05月31日.
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3] 日本说明: 阿奇霉素片, .朝和薬品化工株式会社2020年5月修订
- [4] FDA Label: ZITHROMAX (R) tablets, for oral use. PFIZER Inc. Action date: 2021-11-22
- [5] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [6] US Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed April 29, 2020.
- [7] Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, et.al. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multicentre, observations study. *Drug Saf* 2012;35: 589-98.
- [8] Goldstein LH, Berlin M, Tsur L, et al, "The Safety of Macrolides During Lactation," *Breastfeed Med*, 2009, 4(4):197-200.

## （二）红霉素的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品属大环内酯类抗生素。对葡萄球菌属(耐甲氧西林菌株除外)、各组链球菌和革兰阳性杆菌均具抗菌活性。化脓性链球菌、A 组溶血性链球菌、葡萄球菌、肺炎链球菌、脑膜炎双球菌、淋病双球菌、百日咳杆菌等也对本品敏感。本品对除脆弱拟杆菌和梭杆菌属以外的各种厌氧菌亦具抗菌作用。对肺炎支原体、衣原体、军团菌属、梅毒螺旋体、钩端螺旋体、胎儿弯曲菌也有抑制作用。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

有报道红霉素能够通过胎盘屏障，但胎儿血浓度很低。红霉素可通过乳汁排泄。<sup>[1-2]</sup>

分子量 734，血浆蛋白结合率 80-90%，半衰期 3.5 小时，表观分布容积暂缺数据，相对婴儿剂量暂缺数据，乳汁/血浆比暂缺数据。<sup>[1-3]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B2

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：本品可通过胎盘而进入胎儿循环，浓度一般不高，文献中也无对胎儿影响方面的报道，但孕妇应用时仍宜权衡利弊（全身制剂）<sup>[1,3]</sup>。孕妇及哺乳期妇女应在医师指导下使用（外用制剂）。<sup>[4]</sup>

3.2.2 英国说明书药品说明书：目前尚无关于红霉素的动物生殖毒理学研究，但其他大环内酯类药物的研究（与红霉素相似）是有效的 hERG 通道阻滞剂，已显示胚胎死亡和畸形（包括心血管缺陷和腭裂）。只有在临床需要时才应在妊娠期间使用红霉素，并且治疗的益处有望超过可能存在的任何小风险增加。<sup>[5]</sup>

3.2.3 日本：对于孕妇或可能怀孕的妇女，只有在治疗益处被认为超过风险时才给予。<sup>[2]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女通常不宜使用红霉素酯化物。<sup>[6]</sup>仅当明确需要时方可使用本药眼用或外用制剂。<sup>[7,8]</sup>

3.3.2 妊娠期妇女急性感染，根据细菌的敏感性需使用抗生素时可使用本药。<sup>[9]</sup>

3.3.3 妊娠期沙眼衣原体引起的泌尿生殖系统感染建议用阿奇霉素或阿莫西林治疗，本药可作为替代治疗。<sup>[2,10]</sup>虽然本药的最佳剂量和疗程尚不明确，但厂家建议空腹口服红霉素一次500mg、一日4次或每8小时666mg，至少用药7日；对上述给药方案不耐受者，可减少剂量至每12小时口服500mg或每8小时口服333mg或一次250mg、一日4次，至少用药14日。<sup>[2]</sup>完成治疗后3-4周应检查是否治愈。25岁以下或感染风险较高的女性也应在妊娠晚期复查。<sup>[10]</sup>

3.3.4 美国妇产科协会推荐妊娠期足月前胎膜早破(PPROM, 小于妊娠34周0/7日)使用本药治疗。推荐的治疗方案为静脉滴注氨苄西林和本药48小时，随后口服阿莫西林和本药共5日；对β-内酰胺类抗生素过敏者可考虑单用本药。胎儿具有生存能力前的胎膜早破不推荐使用抗生素治疗。<sup>[11,12]</sup>美国妇产科协会不建议使用抗生素对早产和足月前胎膜完整的女性在未证明感染时延长妊娠。<sup>[9]</sup>

3.3.5 妊娠期性病淋巴肉芽肿推荐使用本药治疗。本药也可作为治疗妊娠期间软下疳推荐使用的抗生素之一。<sup>[10]</sup>妊娠期腹股沟肉芽肿推荐使用本药(口服，一次500mg，一日4次)治疗，也可使用阿奇霉素。<sup>[13]</sup>

3.3.6 妊娠期HIV感染者需治疗或需长期抑制巴尔通氏体感染时推荐使用本药。<sup>[14]</sup>

3.3.7 妊娠期梅毒首选青霉素治疗，对青霉素过敏且进行脱敏治疗无效时可选用本药或头孢类抗生素。<sup>[15]</sup>有报道显示本药到达胎儿的浓度不足以预防先天性梅毒。妊娠期口服本药治疗早期梅毒的患者，其婴儿应采用青霉素治疗。<sup>[2]</sup>

3.3.8 红霉素是妊娠期咽喉痛的首选抗菌药物。<sup>[16]</sup>

3.3.9 妊娠期痤疮可使用本药局部给药，可与过氧苯甲酰合用。<sup>[17]</sup>需使用需抗生素全身给药时，推荐使用其他抗生素，需使用大环内酯类时可选用本药或琥乙红霉素。<sup>[18]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[2]</sup>

本药可通过胎盘，但胎儿血浆浓度较低。动物试验未观察到本药对生育力有显著影响以及胎仔畸形或其他胚胎毒性。

#### 3.5 研究资料<sup>[2]</sup>

没有证据表明，在交配前和交配期间、怀孕期间和断奶期间，以350 mg/kg/天(大约是人体表面积最大推荐剂量的两倍)口服红霉素碱的雌性大鼠，没有畸形或对生殖的任何其他不利影响。以700 mg/kg/d给孕鼠和125 mg/kg/d给孕兔灌胃给药，未发现致畸或胚胎毒性的证据。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳分级：片剂：II 级

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：红霉素有相当量进入母乳中，哺乳期妇女应用时应暂停哺乳（全身制剂）<sup>[1-3]</sup>。没有对哺乳期妇女使用的经验，故应医师指导下使用。（外用制剂）。<sup>[1-5,7-8]</sup>

4.2.2 英国药品说明书：不建议哺乳母亲使用红霉素，除非预期益处大于潜在风险。在哺乳期大约 50% 的药物进入母乳，可引起婴儿胃肠道疾病，但也可能导致幽门狭窄的形成。此外，对芽生菌的敏感性或感染也是可能的。必须仔细考虑哺乳期使用的好处和风险。<sup>[5]</sup>

4.2.3 日本：请考虑治疗的益处以及母乳喂养的益处，并考虑是否继续或中止哺乳。据报道，该药能分泌入人乳中。<sup>[3]</sup>

### 4.3 风险摘要

4.3.1 本药可随人类乳汁排泄。<sup>[2]</sup>

4.3.2 哺乳期妇女使用本药可能引起乳儿肠道菌群改变和过敏。<sup>[19]</sup>

4.3.3 哺乳期妇女使用大环内酯类抗生素可能增加乳儿一些不良反应(如食欲减退、腹泻、皮疹和嗜睡)，<sup>[20,21]</sup>但是否增加婴儿幽门狭窄的风险尚存在争议。<sup>[21-22]</sup>

### 4.4 研究资料

4.4.1 哺乳期妇女使用大环内酯类抗生素观察到乳儿不良事件，包括食欲减退、腹泻、皮疹和嗜睡。

(1) 一项前瞻性对照研究将经母乳暴露于大环内酯类抗生素(n=55)和阿莫西林(n=36)的乳儿进行了比较。使用的大环内酯类包括阿奇霉素一日 250mg(n=10)、克拉霉素一日 250mg(n=6)、红霉素一日 1g(n=2)和罗红霉素一日 300mg(n=37)。所有女性服用抗生素的整个治疗过程同时哺乳。大环内酯类药物组和阿莫西林组不良事件发生率分别为 12.7%和 8.3%(OR1.6, 95%CI: 0.38-6.65; p=0.73)。大环内酯类药物组的不良反应包括食欲减退、腹泻、皮疹和嗜睡，阿莫西林组的不良反应包括皮疹和嗜睡。<sup>[21]</sup>

(2) 一项前瞻性对流研究中，17 对母婴暴露于红霉素，各有 2 名婴儿出现腹泻和易激惹。<sup>[20]</sup>

4.4.2 哺乳期妇女使用大环内酯类抗生素是否增加婴儿幽门狭窄的风险尚存在争议。

(1) 一项基于人群的队列研究发现哺乳期妇女使用大环内酯类抗生素增加婴儿幽门狭窄的风险。研究纳入 1408 名在产后 90 日内使用了大环内酯类抗生素的女性，包括红霉素(n=1012)、

阿奇霉素(n=101)、克拉霉素(n=24)、罗红霉素(n=268)和螺旋霉素(n=3), 对照组为 34690 名未给药的女性。总体而言, 产后 90 日内未见幽门狭窄的风险显著增加(OR2.7, 95%CI: 0.8-8.7)。但区分性别和限制在产后 70 日内时, 幽门狭窄的风险显著增加(出生后 70 日内的女婴, OR10.3(95%CI: 1.2-92.3; 男婴的风险未增加)。[22]

(2)一项前瞻性对照研究将经母乳暴露于大环内酯类抗生素(n=55)和阿莫西林(n=36)的乳儿进行了比较。使用的大环内酯类包括阿奇霉素一日 250mg(n=10)、克拉霉素一日 250mg(n=6)、红霉素一日 1g(n=2)和罗红霉素一日 300mg(n=37)。所有女性服用抗生素的整个治疗过程中哺乳。未观察到暴露于大环内酯类抗生素增加乳儿幽门狭窄的风险。[21]

(3)一篇系统评价和 meta 分析评估了婴儿期、妊娠期或哺乳期暴露于大环内酯类的婴儿或胎儿的婴儿肥厚型幽门狭窄(IHPS)的风险。大环内酯类抗生素的使用情况为红霉素(17 项研究)、阿奇霉素(7 项研究)、罗红霉素(4 项研究)、克拉霉素(4 项研究)、非红霉素特定药(2 项研究)和螺旋霉素(2 项研究)。分析发现, 婴儿期(尤其是 2 月龄内)暴露于红霉素显著增加 IHPS 风险。[23]

## 参考文献

- [1] 注射用乳糖酸红霉素药品说明书. 西安利君制药有限公司. 更新于 2021 年 3 月 23 日.
- [2] FDA Label: Erythromycin capsule, delayed release pellets, for oral use. JMayne Pharma Inc. Action date: 2022-12-07.
- [3] 注射用乳糖酸红霉素药品说明书. 製造販売:マイラン EPD/. 更新于 2021 年 5 月 28 日.
- [4] 红霉素软膏药品说明书. 马应龙药业集团股份有限公司.更新于 2015 年 12 月 1 日.
- [5] EMC Label: Erythromycin 1g Powder for Solution for Infusion. Panpharma UK Ltd. Action date: 2022-07-22.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版)[EB/OL].<http://www.gov.cn/foot/site1/20150827/9021440664034848.pdf>.
- [7] FDA Label: Erythromycin Gel.E. Fougere & Co. Action date: 2018-12-13.
- [8] FDA Label:Erythromycin Ointment.Akorn, Inc. Action date: 2018-08-03.
- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 199: use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Obstet Gynecol. 2018;132(3):e103-e119.
- [10] Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137.

- [11] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 188: prelabor rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e1-e14.
- [12] 中华医学会妇产科学分会产科学组.胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J].中华妇产科杂志,2015,50(1):3-8.
- [13] O'Farrell N, Hoosen A, Kingston M. 2018 UK national guideline for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS.* 2018;29(10):946-948. doi:10.1177/0956462418770319.
- [14] HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2019. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
- [15] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组,樊尚荣.妊娠合并梅毒的诊断和处理专家共识[J].中华妇产科杂志,2012,47(2):158-160.
- [16] 韦新法,吴慧莉,冉小军.2018年NICE咽喉痛(急性)抗菌药物处方指南解读(一)——抗菌药物处方选用和自我保健方案[J].中国全科医学,2018,21(21):2521-2524.
- [17] Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of acne in pregnancy. *J Am Board Fam Med.* 2016;29(2):254-262.
- [18] Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):401.e1-14.
- [19] Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):417.e1-10.
- [20] Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1393-1399.
- [21] Goldstein LH, Berlin M, Tsur L, et al, "The Safety of Macrolides During Lactation," *Breastfeed Med*, 2009, 4(4):197-200.
- [22] Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L, et al, "Risk of Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis After Maternal Postnatal Use of Macrolides," *Scand J Infect Dis*, 2003, 35(2):104-6.
- [23] .Abdellatif M, Ghozy S, Kamel MG, et al: Association between exposure to macrolides and the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2019; 178(3):301-314.



### （三）罗红霉素的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为大环内酯类抗菌药物。作用于细菌细胞核糖体 50s 亚单位，阻碍细菌蛋白质合成，属于生长期抑菌剂。用于治疗由罗红霉素敏感病原体导致的感染，耳、鼻、喉感染：扁桃腺炎、咽炎、鼻窦炎；呼吸道感染：急性支气管炎、肺炎；皮肤及软组织感染：脓疱病；泌尿生殖道感染：非淋球菌性尿道炎。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

药物能通过胎盘屏障，乳汁少量分泌(不到服用剂量的 0.05%)。<sup>[1]</sup>

分子量 837.03，血药浓度 0.84-42mg/L 范围内时血清蛋白结合率在 96.4%-93.3%之间，血药浓度 8.4mg/L 时，血清蛋白结合率为 86.6%，血药浓度 12.6mg/L 时，血清蛋白结合率为 73.4%，消除半衰期 ( $t_{1/2\beta}$ ) 为 8 -12 小时，分布体积为 0.4L/kg，口服给药后，在肺、前列腺、附睾和皮肤中得到高浓度的罗红霉素<sup>[1]</sup>。相对婴儿剂量：暂缺，乳汁/血浆比：暂缺。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：/

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：除非经过对风险和获益进行仔细评价后认为罗红霉素有明确指征，否则罗红霉素不应在妊娠期用药。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：对于孕妇或可能怀孕的女性，只在获益大于风险的情况下使用。<sup>[2]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 无妊娠期使用罗红霉素的临床经验，虽然在各种动物体内进行的相关试验表明无致畸作用或胎儿毒性作用，除非经过对风险和获益进行仔细评价后认为罗红霉素有明确指征，否则罗红霉素不应在妊娠期用药。<sup>[1]</sup>

3.3.2 红霉素，克拉霉素，阿奇霉素，罗红霉素，当对致病菌敏感或对青霉素过敏的情况下，可用于妊娠期妇女。<sup>[3]</sup>

##### 3.4 风险摘要（参考 micromedex）

仅由有限数量的孕妇和育龄妇女服用此药，没有观察到畸形的发生率增加或对人类胎儿的其他直接或间接有害影响。对动物的研究没有显示胎儿损伤发生率增加的证据。

### 3.5 临床考量（参考 micromedex）

妊娠期间使用罗红霉素的临床经验不足，无法证实其在妊娠人群中的安全性。虽然临床意义尚不清楚，但罗红霉素能穿过胎盘，婴儿血清中的浓度达到母体血清的 30%~40%<sup>[4]</sup>。一项回顾性队列研究发现，妊娠早期使用大环内酯类抗生素与严重畸形无关，妊娠晚期暴露不太可能以临床意义的方式增加新生儿幽门狭窄或肠套叠的风险<sup>[5]</sup>。因此，在获得更多信息之前，仅母体状况证明对胎儿有潜在风险的情况下，才考虑妊娠期使用罗红霉素。

### 3.5 研究资料（参考 micromedex）

#### 3.5.1 人类研究资料

3.5.1.1 妊娠前三个月使用大环内酯类抗生素与严重畸形无关，妊娠晚期暴露不太可能以具有临床意义的方式增加新生儿幽门狭窄或肠套叠的风险。

以色列的一项回顾性队列研究发现，1033 例孕妇在妊娠早期暴露于大环内酯类药物（阿奇霉素、克拉霉素、红霉素或罗红霉素），在校正母亲年龄、妊娠次数、种族、孕前糖尿病、出生年份或终止妊娠后，妊娠早期暴露大环内酯类药物并不增加重大畸形的风险（比值比（OR）1.074；95%置信区间（CI），0.839~1.376）。959 例孕妇在妊娠晚期暴露大环内酯类，药物暴露与幽门狭窄或肠套叠风险增加之间没有关联。<sup>[5]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：/

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：没有在哺乳期使用罗红霉素的临床经验。在母乳中分泌的罗红霉素的量非常小（不到服用剂量的 0.05%）。但是，哺乳婴儿可能会出现肠内菌群紊乱、白色念珠菌定殖和致敏作用。因此，除非经过对风险和获益进行仔细评价后认为罗红霉素有明确指征，否则罗红霉素不应在哺乳期用药。在这些病例中，建议停止哺乳。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：哺乳期避免使用，如需使用中止哺乳。<sup>[2]</sup>

### 4.3 风险摘要（参考 micromedex）

现有证据和/或专家共识尚无定论，或不足以确定母乳喂养期间婴儿的风险。在母乳喂养期间开具这种药物之前，权衡药物治疗的潜在益处与潜在风险。[4]

#### 4.4 临床考量（参考 micromedex）

没有在人类哺乳期间使用罗红霉素的研究报告，并且暴露于母乳中的药物对哺乳婴儿的影响尚不清楚。罗红霉素经乳汁排泄的量低于母体给药剂量的 0.05%。[6]

#### 参考文献

- [1]罗红霉素片药品说明书.桂林南药股份有限公司.更新于 2022 年 7 月 27 日.
- [2]日本药品说明书:罗红霉素片.日医工株式会社.更新于 2020 年 9 月.
- [3] Christof Schaefer et al. *Drugs During Pregnancy and Lactation*[M]. Third edition. Oxford: Elsevier, 2015. 123.
- [4] Mandell GL, Douglas RG, & Bennett JEMandell GL, et al. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd[M]. Churchill Livingstone Inc, New York, NY, 1990.
- [5] Bahat Dinur A, Koren G, Matok I, et al. Fetal safety of macrolides[J]. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(7):3307-3311.
- [6] Lassman HB, Puri SK, Ho I, et al: Pharmacokinetics of roxithromycin (RU 965)[J].*J Clin Pharmacol* 1988; 28:141-152.

### 三、氟喹诺酮类抗菌药

#### (一) 左氧氟沙星的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

本品为氟喹诺酮类抗菌药物，是一种广谱抗菌药，适用于肺炎（医院和社区获得性）、皮肤和皮肤软组织感染、慢性细菌性前列腺炎、吸入性炭疽（暴露后）、鼠疫、复杂性尿路感染、急性肾盂肾炎、慢性支气管炎急性细菌性发作、急性细菌性鼻窦炎等特定易感细菌引起的感染。<sup>[1]</sup>

##### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[2-4]</sup>

分子量 361，血浆蛋白结合率 24%~38%，健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积为 89~112L，半衰期 6~8 小时，相对婴儿剂量 10.5%~17.2%，乳汁/血浆比 0.95。<sup>[1,5]</sup>

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：口服和静脉 B3，滴眼液 B1

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：妊娠或有可能妊娠的妇女禁用，只有当利大于弊时才可能将左氧氟沙星用于妊娠期妇女（全身制剂）<sup>[1,6]</sup>。只有当利大于弊时才用于妊娠妇女（滴眼剂）。<sup>[7]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：缺乏孕妇使用左氧氟沙星的数据，考虑到动物实验显示氟喹诺酮类药物对成长期软骨有损害风险的情况下，建议怀孕期间禁用本药。<sup>[8]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：妊娠或有可能妊娠的妇女禁用，炭疽等严重疾病除外（全身制剂）<sup>[9]</sup>。妊娠或有可能妊娠的妇女，只有在利大于弊的情况下才可使用（滴眼剂）。<sup>[10]</sup>

###### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 因报道氟喹诺酮类药物会引起各种属未成熟动物软骨损伤和关节病，担忧对人类胎儿骨形成可能产生毒性作用。考虑到有更安全的替代药物，左氧氟沙星在妊娠期间禁用，尤其是在妊娠早期。<sup>[11]</sup>

3.3.2 当前人类研究未显示喹诺酮类药物暴露导致软骨组织损害的问题，但有必要对这些在

子宫内曾暴露于该类药物的儿童进行进一步的随访研究，建议关注胎儿腹壁、泌尿系统和短肢畸形。<sup>[11]</sup>

3.3.3 喹诺酮类药物仅应在复杂性感染时作为耐药性抗生素的替代药物。因使用环丙沙星和诺氟沙星的经验较多，故其可作为治疗的选择。若孕妇在妊娠早期不慎服用喹诺酮类药物，无需终止妊娠，但应进行详细的超声波检查。<sup>[12]</sup>

3.3.4 局部喹诺酮类药物在整个孕期均可使用。<sup>[12]</sup>

3.3.5 美国疾病预防控制中心（CDC）推荐该药作为孕妇预防和治疗炭疽的备选药物，<sup>[13]</sup>民用生物防御工作组也推荐该药作为治疗鼠疫的备选药物，<sup>[14]</sup>因感染的高致死率远远大于妊娠期间使用药物的风险。

#### 3.4 风险摘要<sup>[4]</sup>

来自病例报告、病例对照研究和观察性研究中已发表的信息，尚未确定该药物与严重出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结局风险之间的关联。

在动物生殖研究中，在器官形成期间，给予怀孕大鼠和兔子口服左氧氟沙星，剂量分别相当于人类最大推荐剂量（MRHD）的 9.4 倍和 1.1 倍时，均未发现致畸性，而大鼠出现胎仔毒性，但当大鼠口服剂量为 1.2 倍 MRHD 时，胎仔毒性未发生。

对指定人群的重大出生缺陷和流产的背景风险是未知的。所有妊娠人群都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国一般人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别为 2%~4% 和 15%~20%。

#### 3.5 研究资料<sup>[4]</sup>

##### 3.5.1 动物研究

动物试验未观察到本药有致畸作用或对生育力有损害，但可见胎仔体重减轻或死亡率增加。

大鼠口服左氧氟沙星剂量达一日 810mg/kg[以体表面积计，相当于 MRHD 的 9.4 倍]，未见致畸性，但可见胎仔体重减轻、死亡率升高。大鼠静脉滴注左氧氟沙星一日 160mg/kg（以体表面积计，相当于 MRHD 的 1.9 倍），也未见致畸性。家兔口服左氧氟沙星剂量达一日 50mg/kg（以体表面积计，相当于 MRHD 的 1.1 倍），未见致畸性。家兔静脉滴注左氧氟沙星一日 25mg/kg（以体表面积计，相当于 MRHD 的 0.5 倍），未见致畸性。大鼠口服和静脉注射左氧氟沙星剂量最高分别为一日 360mg/kg 和 100mg/kg（以体表面积计，相当于 MRHD 的 4.2 和 1.2 倍），未观察到损害生育力或生殖能力。

## 4 哺乳期

#### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：口服和静脉 IVa，滴眼液II。

#### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女禁用，只有当利大于弊时才可能将左氧氟沙星用于哺乳期妇女，但应暂停哺乳（全身制剂）<sup>[1,6]</sup>。只有当利大于弊时才用于哺乳期妇女（滴眼剂）。

[7]

4.2.2 欧盟药品说明书：缺乏哺乳期妇女使用左氧氟沙星的数据，考虑到动物实验显示氟喹诺酮类药物对成长期软骨有损害风险的情况下，建议哺乳期妇女禁用本药。<sup>[8]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：哺乳期妇女避免使用（全身制剂）。<sup>[9]</sup>

#### 4.3 风险摘要<sup>[4]</sup>

目前缺乏关于左氧氟沙星对泌乳量或母乳喂养婴儿影响的资料。考虑到存在发生严重不良反应的潜在风险，建议哺乳期妇女，在左氧氟沙星治疗期间和最后一次剂量的两天内(五个半衰期)停止母乳喂养。

#### 4.4 研究资料<sup>[4]</sup>

一名哺乳期妇女每天静脉注射 500mg 左氧氟沙星，随后改为每日口服，在给药后 5 小时，乳汁中药物浓度在给药后 5 小时达到 8.2 mg/L 的峰值。作者推算对于纯母乳喂养的婴儿(约 900 毫升/天)，每日最大暴露剂量约为 5 毫克(即约为母亲每日剂量的 1%)。以上数据来自单个病例报道，可能不适用于所有哺乳期妇女。

#### 参考文献

[1] 左氧氟沙星片药品说明书. 第一三共制药（北京）有限公司. 更新于 2021 年 4 月 27 日.

[2] Ozyuncu O, Beksac MS, Nemutlu E, et al: Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime[J]. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36(3):484-487.

[3] Ozyuncu O, Nemutlu E, Katlan D, et al: Maternal and fetal blood levels of moxifloxacin, levofloxacin, cefepime and cefoperazone[J]. Int J Antimicrob Agents 2010; 36(2):175-178.

[4] FDA Label: LEVAQUIN(R) tablets, for oral use. Janssen Pharmaceuticals Inc. Action date: 2020-6-11.

[5] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[6] 左氧氟沙星氯化钠注射液药品说明书. 第一三共制药（北京）有限公司. 更新于 2021 年 5 月 28 日.

- [7] 左氧氟沙星滴眼液药品说明书. Santen Pharmaceutical Co., Ltd. 更新于 2021 年 5 月 28 日.
- [8] EMA product information: Quinsair 240 mg nebuliser solution. Adare Pharmaceuticals S.r.l. Update date: 2020-2-13.
- [9] 日本药品说明书: 左氧氟沙星注射液. 日医工株式会社. 更新于 2022 年 6 月.
- [10] 日本药品说明书: 1.5%左氧氟沙星滴眼液. 日医工株式会社. 更新于 2022 年 6 月.
- [11] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [12] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford: Elsevier, 2015. 123.
- [13] Workgroup on Anthrax in Pregnant and Postpartum Women, Greanga AA, Zotti ME, et al. Special considerations for prophylaxis for and treatment of anthrax in pregnant and postpartum women[J]. Emerg Infect Dis. 2014; 20(2): e130611.
- [14] Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense[J]. JAMA. 2000; 283(17): 2281-90.

## （二）诺氟沙星的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为氟喹诺酮类抗菌药物。适用于敏感菌所致的尿路感染、淋病、前列腺炎、肠道感染和伤寒及其他沙门菌感染。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

胎盘屏障：尚不清楚，乳汁分泌：尚不清楚。<sup>[2]</sup>

药品的分子量 319.33，蛋白结合率 10%-15%，半衰期 3-4h，表观分布容积、相对婴儿剂量、乳汁/血浆比：无。<sup>[1]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B<sub>3</sub>

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：本品不宜用于孕妇。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：怀孕期间不建议使用诺氟沙星。<sup>[3]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或备孕妇女禁用。患有炭疽及土拉菌病的妇女，只有在治疗益处大于风险的情况下才应给予。<sup>[4]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.1.1 目前还没有对孕妇进行充分和良好的对照研究。只有当诺氟沙星的潜在益处超过其对胎儿的潜在风险时才可在怀孕期间使用。<sup>[5]</sup>

3.1.2 当前人类研究未显示喹诺酮类药物暴露导致软骨组织损害的问题，但有必要对这些在子宫内曾暴露于该类药物的儿童进行进一步的随访研究，建议关注胎儿腹壁、泌尿系统和短肢畸形。<sup>[2]</sup>

3.1.3 喹诺酮类抗生素是妊娠期间二线选择的抗菌药物。在有充分证据证明妊娠期首选的抗生素使用无效时，文献记载较多的喹诺酮类药物如诺氟沙星或左氧氟沙星可能是首选。在怀孕前三个月暴露于喹诺酮类药物需要进行详细的超声检查。<sup>[6]</sup>

3.1.4 局部喹诺酮类药物在整个孕期均可使用。<sup>[6]</sup>

#### 3.4 风险摘要（摘自 micromedex）



3.4.1.Micromedex 妊娠评级：不能排除胎儿风险。现有证据尚无定论或不足以确定孕妇的胎儿风险。

3.4.2 喹诺酮类抗生素不建议在怀孕期间普遍使用，因为动物研究表明可能存在致畸作用。一般青霉素和头孢菌素对治疗孕妇感染更安全。由于孕妇中没有充分或良好对照的研究，所以只有在潜在获益大于风险时才使用。

### 3.5 研究资料（摘自 micromedex）

#### 3.5.1 人类数据

① 没有关于诺氟沙星在人类怀孕中的致畸作用的对照研究。一系列观察性队列研究表明，在怀孕期间使用诺氟沙星时不会导致先天性异常率增加。111 名孕妇在 115 次怀孕期间服用该药。90 人在末次月经前停药，13 人在妊娠早期暴露，3 人在妊娠中期或晚期暴露；9 人的暴露情况未知。在妊娠早期暴露的 13 例中，有 8 例没有先天性异常，2 例自然流产，2 例故意终止妊娠。<sup>[7]</sup>

② 在魁北克妊娠队列（1998-2009）中进行了一项巢式病例对照研究，纳入了 182369 名患者，研究怀孕期间抗生素暴露与自然流产风险之间的关联。有 8702 名患者在怀孕第 20 周前出现自然流产（平均胎龄：14.1 周；中位数：14 周）。将这些患者与 87020 名匹配的对照组（每例 10 名）进行比较，这些对照组在怀孕期间没有暴露抗生素或使用青霉素或头孢菌素。在调整潜在混杂因素后，使用诺氟沙星与自然流产风险增加有关（8 例暴露病例；调整后 OR 4.81，95%CI，2.05~11.26）。<sup>[8]</sup>

#### 3.5.2 动物数据

① 给予小鼠，大鼠或兔子 1.5 至 31 倍于人类剂量的诺氟沙星时，先天畸形发生率在预期范围内<sup>[9][10][11]</sup>。在产前暴露量为通常人类剂量的 3 至 12 倍诺氟沙星的猴子中未观察到致畸性，然而，在最高剂量下观察到母体毒性和胎儿死亡的频率增加<sup>[12]</sup>。在接受其他喹诺酮类药物治疗的未成熟犬中观察到软骨毒性<sup>[13]</sup>。

② 当给药量是人类每日最大总剂量(基于 mg/kg 进行计算)的 10 倍时，诺氟沙星会导致猴子流产。在此剂量下，猴子体内的血浆峰值水平大约是人类的 2 倍。在被测试的所有动物物种(大鼠、兔子、小鼠、猴子)中，当给药剂量为人类每日最大剂量(基于 mg/kg 进行计算)的 6~50 倍时，没有证据表明该药会产生致畸作用。<sup>[6]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：/

## 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：本品是否经乳汁分泌尚缺乏资料。当乳妇应用 200 mg 本品时，乳汁中不能检出该药。然而，因为研究剂量较小且本类药物的其他品种经乳汁分泌，加之对新生儿及婴幼儿潜在的严重不良反应，乳妇应避免应用本品或于应用时停止哺乳。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：哺乳期禁用，因为氟喹诺酮类药物可进入母乳和增加关节风险。<sup>[3]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：权衡哺乳的对婴儿的重要性和对母亲的治疗的重要性，来决定是否停止哺乳。<sup>[4]</sup>

## 4.3 风险摘要(摘自 micromedex)

4.3.1 Micromedex 哺乳等级：不能排除婴儿风险。

现有证据和/或专家共识尚无定论，或不足以确定母乳喂养期间使用的婴儿风险。在母乳喂养期间开具这种药物之前，权衡药物治疗的潜在益处与潜在风险。

4.3.2 美国儿科学会认为母乳喂养时可使用其他氟喹诺酮类药物（例如环丙沙星）<sup>[4]</sup>。目前尚不清楚诺氟沙星是否在母乳中排泄，对哺乳婴儿的影响（如果有的话）尚不清楚。因此，应考虑到药物对母亲的重要性，做出停止哺乳或停药的决定<sup>[15]</sup>。

## 4.4 研究资料(摘自 micromedex)

目前没有描述在人类哺乳期间使用诺氟沙星的报告。当向哺乳母亲施用 200 毫克剂量的诺氟沙星（低于成人平均日剂量）时，在母乳中未检测到诺氟沙星<sup>[15]</sup>。

## 参考文献

[1]诺氟沙星肠溶胶囊（氟哌酸）药品说明书. 浙江医药股份有限公司新昌制药厂. 更新于 2017 年 6 月 21 日.

[2] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[3] EMA product information: NORFLOXACIN ARROW 400 mg film-coated tablet. ARROW GENERIQUES.

Update date: 2020-11-25.

[4]日本药品说明书. 诺氟沙星胶囊. 泽井制药株式会社. 更新于 2022 年 6 月.

[5] FDA Label: TABLETS NOROXIN® (NORFLOXACIN) Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. action date: 2016-7-26

[6] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford: Elsevier, 2015. 123.

- [7] Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, et al: The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:882-889.
- [8] Muanda FT, Sheehy O, & Berard A: Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017; 189(17):E625-E633.
- [9] Product Information: Noroxin(R), norfloxacin tablets. Merck & CO., Inc., West Point, PA, 2002.
- [10] Irikura T, Suzuki H, & Sugimoto T: Reproduction studies of AM-715 in mice. II. Teratological study. *Chemotherapy* 1981; 29:895-914.
- [11] Aruga M, Kurata K, Miyazaki Y, et al: Teratological study of 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid in rabbits. *Kiso to Rinsho* 1982; 16:667-675.
- [12] Clark RL, Robertson RT, Peter CP, et al: Association between adverse maternal and embryo-fetal effects in norfloxacin-treated and food-deprived rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1986; 7:272-286.
- [13] Cukierski MA, Prahalada S, Zacchei AG, et al: Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys: I. Teratology studies and norfloxacin plasma concentration in pregnant and nonpregnant monkeys. *Teratology* 1989; 39:39-52.
- [14] Anon: American academy of pediatrics committee on drugs: transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-789.
- [15] Product Information: Noroxin(R), norfloxacin. Merck & Co, Inc, West Point, PA, 2001.

### （三）莫西沙星的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品是具有广谱活性和杀菌作用的氟喹诺酮类抗菌药。作用机制为抑制细菌脱氧核苷酸（DNA）复制、转录、修复和重组所需的拓扑异构酶IV和 DNA 旋转酶。可用于治疗成人（≥18岁）敏感细菌所引起的下列感染：急性细菌性鼻窦炎，慢性支气管炎急性发作，社区获得性肺炎，非复杂性皮肤和皮肤软组织感染，复杂性皮肤和皮肤软组织感染，复杂性腹腔内感染，鼠疫，不伴有输卵管-卵巢或盆腔脓肿的轻至中度盆腔炎性疾病。 [1]

#### 2 药动学

研究表明，本药可透过胎盘屏障，可在羊水及脐带血中检出<sup>[2-3]</sup>，并可分泌入乳汁中<sup>[1]</sup>。

分子量 401.4，血浆蛋白结合率 30%~50%，半衰期 8.2~15.6 小时（单次口服给药半衰期 11.5~15.6 小时，多次口服给药健康年轻男性或女性的半衰期约 12.7 小时，单次静脉给药半衰期 8.2~15.4 小时，多次静脉给药健康的年轻男性半衰期约 14.8 小时），药物在体内广泛分布，表观分布容积为 1.7-2.7L/kg<sup>[1]</sup>。相对婴儿剂量（暂缺），乳汁/血浆比 0.95<sup>[4]</sup>。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：口服和静脉 B3，滴眼液 B1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：动物研究显示莫西沙星有生殖毒性，但对人的潜在危险性尚不明确，人类在怀孕期间使用莫西沙星的安全性尚未被证实，因此妊娠期妇女禁用（全身制剂）<sup>[1,5]</sup>。妊娠期慎用（滴眼液）<sup>[6]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能怀孕的妇女禁用（全身制剂）<sup>[7]</sup>。利大于弊时方可使用（滴眼液）<sup>[8]</sup>。

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1.活动性结核感染与不良胎儿结局相关，包括宫内生长受限、低出生体重、早产和围产儿死亡，以及不良的孕产妇结局，包括贫血和剖宫产风险增加。莫西沙星可在必要时用于妊娠期间多药耐药结核病的治疗。<sup>[9-10]</sup>

3.3.2.妊娠期感染炭疽未经治疗与早产、胎儿窘迫和流产有关，莫西沙星可预防或治疗妊娠和产后炭疽患者，但非首选，首选药物为环丙沙星。<sup>[11]</sup>

3.3.3. 莫西沙星可用作预防和治疗妊娠期鼠疫的备选药物。<sup>[12]</sup>

3.3.4.喹诺酮类药物仅应在复杂性感染时作为耐药性抗生素的替代药物。因使用环丙沙星和诺氟沙星的经验较多，故其可作为治疗的选择。若孕妇在妊娠早期不慎服用喹诺酮类药物，无需终止妊娠，但应进行详细的超声波检查。<sup>[13]</sup>

3.3.5.局部喹诺酮类药物在整个孕期均可使用。<sup>[13]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[14]</sup>

目前还没有可用的人体数据证明使用莫西沙星有药物相关风险。

根据对莫西沙星的动物研究，莫西沙星可能会对胎儿造成伤害。怀孕大鼠(静脉注射和口服)、兔(静脉注射)和猴子(口服)的莫西沙星暴露量是人类临床剂量(400mg /天莫西沙星)的0.24-2.5 倍时，未引起胎儿畸形。然而，当大鼠和家兔在怀孕期间和整个哺乳期(仅大鼠)以与母体毒性相关的剂量给予莫西沙星时，观察到新生儿体重降低，骨骼变异(肋骨和椎骨粘连)的发生率增加，流产发生率增加。使用莫西沙星时，应告知孕妇该药对胎儿的潜在风险。

对指定人群的重大出生缺陷和流产的背景风险是未知的。所有妊娠人群都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国一般人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别为 2%~4%和 15%~20%。

#### 3.5 研究资料<sup>[14]</sup>

##### 3.5.1 动物研究

3.5.1.1 在动物试验中观察到了莫西沙星的母体毒性和胎仔毒性，其中在大鼠（经口给药和静脉给药）或食蟹猴（经口给药）中无致畸性证据，在家兔（静脉给药）中观察到致畸性。

- ① 妊娠大鼠在器官形成期（妊娠第 6~17 天）口服莫西沙星剂量高达 500 mg/kg/d（按全身血药量（AUC）计算，为人体最大推荐剂量的 0.24 倍）时，没有引起胎儿畸形，但观察到胎儿体重下降和胎儿骨骼发育轻微延迟。当静脉注射 80 mg/kg/d 莫西沙星（约为按体表面积计算的人体最大推荐剂量的 2 倍）时，未发现胎儿畸形，但会产生母体毒性，对胎儿和胎盘重量以及胎盘的外观产生边际影响。
- ② 妊娠兔在器官形成期（妊娠第 6-20 天）静脉注射 20 mg/kg/d 莫西沙星（约等于按全身血药量（AUC）计算的人体最大推荐口服剂量），会导致胎儿体重下降和胎儿骨骼骨化延迟。当肋骨和椎骨畸形同时存在，此类畸形胎儿出生率增加。在这个剂量下，

实验兔出现母体毒性迹象包括死亡、流产、食物消耗明显减少、水的摄入减少、体重下降和活动不足。

- ③ 妊娠猕猴在器官形成期（妊娠第 20-50 天），口服高达 100 mg/kg/d 莫西沙星（按全身血药量（AUC）计算的人体最大推荐剂量的 2.5 倍），没有观察到胎儿畸形，可观察到较小胎儿的出生率增加。

3.5.1.2 在大鼠发育实验中观察到了莫西沙星对产前和产后孕鼠和幼崽的发育均有影响

- ① 大鼠从妊娠第 6 天开始口服莫西沙星 500 mg/kg/d（按全身血药量（AUC）计算的人体最大推荐剂量的 0.24 倍），并延续整个妊娠期和喂养期直至产后第 21 天，观察到的不良影响包括妊娠期和产前流产率略有增加，幼崽出生体重下降和新生儿存活率下降。并在 500 mg/kg/d 的剂量组中出现了与治疗相关的孕产妇死亡。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：口服和静脉 IVa，滴眼液 II。

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女禁用（全身制剂）<sup>[1,5]</sup>。哺乳期妇女慎用（滴眼液）<sup>[6]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：服药期间禁止哺乳（全身制剂）<sup>[7]</sup>。考虑对治疗的益处以及母乳喂养的益处，可选择继续哺乳（滴眼液）<sup>[8]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[14]</sup>

目前不确定莫西沙星是否存在于人乳中。根据对大鼠的动物研究，莫西沙星可能会通过乳汁排泄。当一种药物存在于动物乳汁中时，该药物将很可能会存在于人乳中。

母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲对莫西沙星的临床需要以及可能排泄到母乳中或其他对婴儿造成的潜在不利影响一起考虑。

### 4.4 研究资料<sup>[14]</sup>

哺乳期大鼠在产后 8 天内单次口服 4.59 mg/kg 的莫西沙星（约为按体表面积计算的人最大推荐剂量的 9 倍），仅极少量放射性标记的药物排泄到乳汁，约为该剂量的 0.03%。

## 参考文献

- [1] 盐酸莫西沙星片药品说明书. 拜耳医药保健股份公司. 更新于 2021 年 3 月 9 日.
- [2] Ozyüncü O, Beksac MS, Nemutlu E et al. Kir S.Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime[J]. J Obstet Gynaecol Res.2010;36(3):484-487.
- [3] Ozvuncü O. Nemutlu E. Katlan D. et al. Maternal and fetal blood levels of moxifloxacin, levofloxacin, cefepime and cefoperazone[J]. Int J Antimicrob Agents.2010;36(2):175-178
- [4] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [5] 盐酸莫西沙星氯化钠注射液药品说明书. 拜耳医药保健股份公司. 更新于 2019 年 11 月 15 日.
- [6] 盐酸莫西沙星滴眼液药品说明书. 武汉诺安药业有限公司. 更新于 2022 年 1 月 30 日.
- [7] 日本药品说明书: 盐酸莫西沙星片药品说明书. 拜耳制药株式会社. 更新于 2022 年 11 月.
- [8] 日本药品说明书: 盐酸莫西沙星滴眼液 0.5%. 诺华制药. 更新于 2020 年 9 月.
- [9] Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis.An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline[J].Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200(10): e93-e142.
- [10] World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. 2022 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>. Published December 15, 2022.
- [11] Meaney-Delman D, Zotti ME, Creang AA, et al. Special considerations for prophylaxis for and treatment of anthrax in pregnant and postpartum women[J]. Emerg Infect Dis. 2014; 20(2).
- [12] Nelson CA, Meaney-Delman D, Fleck-Dearden S, et al. Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response[J]. MMWR Recomm Rep. 2021; 70(3):1-27.
- [13] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford: Elsevier, 2015. 123.
- [14] FDA Label: AVELOX(moxifloxacin) tablets, injection. Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. Action date: 2020-05-06.

## 四、四环素类抗菌药

### （一）多西环素的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为四环素类抗生素，广谱抑菌剂，高浓度时具杀菌作用。治疗敏感细菌导致的下列疾病：立克次体病、支原体属感染、衣原体属感染、回归热、布鲁菌病、霍乱、兔热病、鼠疫、软下疳。可用于对青霉素类过敏患者的破伤风、气性坏疽、雅司、梅毒、淋病和钩端螺旋体病以及放线菌属、李斯特菌感染；中、重度痤疮患者作为辅助治疗；成人牙周炎。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

药物可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1]</sup>

分子量 462，蛋白结合率 90%，表观分布容积 0.7L/kg，半衰期 1.5-4h，相对婴儿剂量 4.2-13.3%，乳汁/血浆比 0.3-0.4。<sup>[2]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：D

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：D

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：D

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：本品可透过胎盘屏障进入胎儿体内，沉积在牙齿和骨的钙质区内，引起胎儿牙齿变色、牙釉质再生不良及抑制胎儿骨骼生长，该类物质在动物实验中有致畸胎作用，因此孕妇不宜服用。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能怀孕的妇女，仅利大于弊时才可服用。妊娠中晚期给药，可能导致胎儿骨发育不全、牙齿的着色、牙釉质形成不全。<sup>[3]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 多西环素在妊娠中、晚期药时可能会导致骨生长抑制，妊娠期妇女不宜使用本药。<sup>[4]</sup>

3.3.2 妊娠期炭疽暴露后的预防或未累及全身的炭疽的治疗首选口服环丙沙星，本药可作为替代药物。<sup>[5]</sup>

3.3.3 本药和四环素可用于无并发症疟疾的治疗，然而只有在其他药物不耐受或不可用时才能用于妊娠期妇女治疗。对于患有严重疟疾的妊娠期妇女应使用注射给药。<sup>[6]</sup>

##### 3.4 风险摘要<sup>[4]</sup>

在妊娠中期和晚期服用多西环素可能会导致骨生长的可逆抑制和乳牙的永久变色。目前研究数据未表明，妊娠早期暴露多西环素会增加严重出生缺陷风险。避免在妊娠中期和晚期使用多西环素。



尚不清楚特定人群发生重大出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国一般人群中，临床确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2~4%和 15~20%。

### 3.5 研究资料

#### 3.6.1 人类数据

3.6.1.1 妊娠早期使用未发现增加重大的出生缺陷，妊娠中晚期用药可导致乳牙永久变色。

已发表的关于在妊娠早期使用多西环素的研究，包括流行病学和观察性研究，尚未发现与药物相关的重大出生缺陷增加。在牙齿发育过程中（妊娠中期和晚期）使用四环素可能会导致乳牙永久变色（黄灰褐色）。这种不良反应在长期使用该药物期间更为常见，但在重复的短期疗程后观察到。<sup>[4]</sup>

一项对照研究使用从1980-1992年收集的数据评估了多西环素的致畸性。对照组包括新生儿无任何缺陷的32804名妊娠期妇女，病例组包括胎儿或新生儿有先天畸形的18515名妊娠期妇女。病例组妊娠期使用多西环素的母亲比例(n=56; 0.3%)略高于对照组(n=63, 0.19%; OR1.6, 95%CI: 1.1-2.3)。腭裂(OR3.9, 95%CI: 1.9-8.2)、食管闭锁或狭窄(OR5.8, 95%CI: 1.4-24.1)的病例中有更多母亲在妊娠期使用多西环素。母亲在妊娠第二、第三期使用多西环素后神经管缺陷的风险增加(n=2; OR4.5, 95%CI: 1-20.1)。然而，通过匹配的病例对照分析未确定关键的妊娠第二或第三期使用多西环素治疗与任何特定的先天性异常发病率升高有关。<sup>[7]</sup>

#### 3.6.2 动物数据

动物研究结果表明，多西环素能穿过胎盘，并在胎儿组织中发现。<sup>[4]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：本品可自乳汁分泌，乳汁中浓度较高，哺乳期妇女应用时应暂停哺乳。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：最好不要哺乳。有报告乳汁中有分泌药物。<sup>[3]</sup>

### 4.3 风险摘要

根据现有公布的数据，多西环素可能存在于母乳中，但母乳中的具体浓度尚不清楚。没有关于多西环素对母乳喂养婴儿对产奶量影响的信息。由于有其他抗菌药物可用于治疗哺乳期妇女的酒渣鼻，多西环素可能出现严重的不良反应，包括牙齿变色和骨骼生长抑制，因此

建议患者在服用期间和停药5天内不建议母乳喂养。<sup>[4]</sup>

#### 4.4 研究资料

多西环素在母乳中分泌。首次口服 200 mg，在 24 小时后给 15 位哺乳期母亲服用 100mg。第二次给药后 3 小时和 24 小时测定的乳浆比为分别为 0.3 和 0.4。平均乳汁浓度分别为 0.77 和 0.38 微克/毫升。理论上母亲服用多西环素后母乳喂养婴儿可能会使婴儿出现牙齿染色和骨骼生长抑制，但实际在以这种方式暴露的婴儿中药物浓度<0.05 mcg/mL，未观察到相关影响。<sup>[9]</sup>

#### 参考文献

- [1] 盐酸多西环素肠溶胶囊说明书. 永信药品工业(昆山)股份有限公司.更新于 2021 年 01 月 21 日.
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3] 日本说明书: 盐酸多西环素水合物, 生产厂家: ファイザー .2022 年 2 月修订.
- [4] FDA Label: Doxycycline Capsules, for oral use. GALDERMA LABORATORIES, L.P. Action date: 2021-12-15.
- [5]Meaney-Delman D, Zotti ME, Creanga AA, et al. Special considerations for prophylaxis for and treatment of an thrax in pregnant and postpartum women. Emerg Infect Dis. 2014;20(2).
- [6]Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Guidelines for Treatment of Malaria in the United States, Treatment Table Update," September 23, 2011. Available at<http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>.
- [7]Czeizel AE and Rockenbauer M, "Teratogenic Study of Doxycycline," Obstet Gynecol, 1997, 89(4):524-8.
- [8] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776-89.

## 五、其他抗菌药

### （一）呋喃妥因的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为硝基呋喃类抗菌药物，用于对其敏感的大肠埃希菌、肠球菌、葡萄球菌属以及克雷伯菌属、肠杆菌属等细菌所致的急性单纯性下尿路感染，也可用于尿路感染的预防。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

呋喃妥因可透过胎盘屏障，少量呋喃妥因可进入乳汁。<sup>[1]</sup>

分子量 238，血浆蛋白结合率 60%~90%，表观分布容积为 0.8L/kg，半衰期 20-58min，相对婴儿剂量 6.8%，乳汁/血浆比 0.27-6.2。<sup>[2]</sup>

#### 3.妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A 级

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：因呋喃妥因可透过胎盘屏障，而胎儿酶系尚未发育完全，故妊娠后期孕妇不宜应用，足月孕妇禁用，以避免胎儿发生溶血性贫血的可能。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：动物研究尚未显示致畸作用。在急性治疗中暴露于呋喃妥因的孕妇中发表的数据较多，安全性好。没有关于暴露于慢性治疗的孕妇的研究数据。但妊娠晚期及分娩期禁用呋喃妥因，因新生儿红细胞不成熟，存在溶血性贫血的潜在风险。必要时才应用呋喃妥因。<sup>[3]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：/

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠晚期使用存在风险。人类同等剂量的呋喃妥因暴露于动物，未发现致畸。尽管有两项回顾性研究报告了与动物先天性异常有关，但没有的数据表明是人类致畸物。然而，在分娩时暴露于呋喃妥因新生儿有溶血性贫血的风险，包括没有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏的人。发病率尚不清楚，有少量报道尿路感染孕妇使用该药合并溶血性贫血的风险低。然而，最安全的做法是分娩时避免使用呋喃妥因。<sup>[4]</sup>

3.3.2 妊娠治疗尿路感染，选择的抗菌药无效时，可选择呋喃妥因。应该避免在孕晚期使用。

[5]

### 3.4 风险摘要（摘自 micromedex）

3.4.1 Micromedex 妊娠评级：不能排除胎儿风险。现有证据尚无定论或不足以确定孕妇的胎儿风险。

3.4.2 尚未发现怀孕期间使用呋喃妥因与致畸作用之间的因果关系<sup>[6][7]</sup>。由于红细胞酶系统不成熟（谷胱甘肽不稳定）可能导致溶血性贫血，因此呋喃妥因禁用于妊娠足月（妊娠 38-42 周）、分娩期间或即将分娩的孕妇<sup>[8]</sup>。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 人类资料

① 在一项匹配人群的病例对照(1:2)研究中，纳入 22,865 名先天性异常的新生儿/胎儿，病例对照成对分析未显示在妊娠任何三个月期间每天使用 300 至 400 毫克呋喃妥因有潜在的致畸风险。当将先天性异常划分为 23 个解剖系统组时，只有神经管缺陷(校正 OR: 2.7; 95%CI, 0.8~8.7 和内翻足(校正 OR:2.0; 95%CI, 0.9 ~4.5)与妊娠第 2~3 月使用呋喃妥因有关。但回忆偏倚减弱了证据的强度，并且对多发畸形病例的详细分析没有显示出任何特定器官组织的致畸。<sup>[6]</sup>

② 在魁北克妊娠队列（1998-2009）中进行了一项巢式病例对照研究，以检查怀孕期间抗生素暴露与自然流产风险之间的关联。在纳入研究的 8702182 名患者中，有 369 名在怀孕第 20 周之前进行了自然流产（平均胎龄：14.1 周；中位数：14 周）。将这些患者与 87020 名匹配的对照组（每例 10 名）进行比较，这些对照组在怀孕期间没有接触抗生素或使用青霉素或头孢菌素。在调整潜在混杂因素后，呋喃妥因的使用与自然流产风险增加无关（39 例暴露病例；调整比值比[OR] 0.7，95%CI, 0.51~0.96）。<sup>[9]</sup>

③ 临近分娩前给药可能产生胎儿溶血。随后的研究表明，在怀孕期间使用呋喃妥因可引起溶血性贫血和药物性肝<sup>[10]</sup>，特别是在黑人和 G6P 缺乏患者中<sup>[11]</sup>，尽管其他三项研究报告没有此类并发症<sup>[12][13][14]</sup>。

#### 3.5.2 动物研究数据<sup>[15]</sup>

3.5.2.1 兔和大鼠生殖致畸研究表明，未发现呋喃妥因损害生育力或对胎儿有损害，小鼠致畸研究观察到生长迟缓以及轻微和常见畸形的低发生率。

① 在兔和大鼠中进行了剂量高达人用剂量 6 倍的生殖研究，未发现呋喃妥因损害生育力或对胎儿有损害的证据。在一项已发表的研究中，小鼠接受了 68 倍于人用剂量的药物(基于给予母体的 mg/kg 给药量)，观察到生长迟缓以及轻微和常见畸形的低发生率。然而，

在 25 倍人用剂量下，未观察到胎仔畸形；这些结果与人类的相关性尚不确定。然而，在孕妇中没有充分和良好对照的研究。由于动物繁殖研究并不能总是准确预测人类的反应，因此只有在明确需要的情况下，才应在怀孕期间使用这种药物。

3.5.2.2 小鼠研究观察到子代肺状腺瘤发生。

- ① 在一项已发表的经胎盘致癌性研究中，呋喃妥因在剂量为人用剂量的 19 倍(以 mg/kg 计)时可诱导 F1 代小鼠发生肺状腺瘤。目前尚不清楚该结果与潜在人类致癌作用的关系。由于这些动物数据与人类相关影响的不确定性，这种药物只有在明确需要时才应在怀孕期间使用。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：少量呋喃妥因可进入乳汁，诱发乳儿溶血性贫血，尤其是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者，服用本品应停止哺乳。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：母乳中含微量的呋喃妥因，一个月以上的婴儿且没有 G6PD 缺乏症（溶血风险），可以母乳喂养。<sup>[3]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：/

### 4.3 风险摘要（摘自 Micromedex）

4.3.1 美国儿科学会评级：可用于母乳喂养时期。世界卫生组织评级：可用于母乳喂养时期。Micromedex 哺乳等级：婴儿风险最小。充分证据和/或专家共识的权重表明，在母乳喂养期间使用这种药物对婴儿的风险最小。

4.3.2 由于药物的主动运输，母乳中的呋喃妥因浓度高于血清中的浓度。然而，按每公斤体重计量，婴儿的剂量预计低于母体剂量的 10%<sup>[16]</sup>。G6PD 缺乏的婴儿有溶血的风险，应密切监测这些婴儿；在 G6PD 缺乏症普遍存在的地区，除非已知婴儿是否缺乏 G6PD，否则应选择替代抗菌药物。呋喃妥因禁用于不到一个月大的新生儿<sup>[17]</sup>。

### 4.4 研究资料（摘自 Micromedex）

- ① 六名妇女在分娩后给予呋喃妥因（50 毫克或 100 毫克）2~5 天。受试者每天服用呋喃妥因三次，持续 24 小时（四剂）。在第四剂之前采集乳汁样品中未检测到呋喃妥因。在

第四次给药后 3 小时采集的乳汁中，50mg 组的呋喃妥因浓度为 0.49mg / L，100mg 组的呋喃妥因浓度为 1.19mg / L。6 小时采集的乳汁中，50 毫克组的浓度为 34.8 微克/升，100 毫克组的浓度为 154 微克/升。因浓度过低对婴儿没有临床意义，但在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症或可能易患高胆红素血症的婴儿中影响显著。[18]

② 在一项对母乳喂养期间暴露于各种药物的母婴对的前瞻性研究中，六名母亲接受了呋喃妥因治疗。两名婴儿被母亲报告有轻微腹泻。[19]

## 参考文献

- [1] 呋喃妥因肠溶片药品说明书.北京中新药业股份有限公司。更新于 2016 年 10 月 8 日。
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3] EMA product information:FURADANTINE 50 mg capsule.TEVA HEALTH. Update date: 2020-2-13.
- [4] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [5] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [6] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, et al: Nitrofurantoin and congenital abnormalities. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 95:119-126.
- [7] Ben David S, Einarson T, & Ben David Y: The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. Fundam Clin Pharmacol 1995; 9:503-507.
- [8] Product Information: Macrobid(R), nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals. Procter & Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati, OH, 2002.
- [9] Muanda FT , Sheehy O , & Berard A : Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. CMAJ 2017; 189(17):E625-E633.
- [10]. Apgar V: Drugs in Pregnancy. JAMA 1964; 190:840.
- [11] Hibbard L: Treatment of pyelonephritis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 98:609-615.
- [12] Gordon SF: Asymptomatic bacteriuria of pregnancy. Clin Med 1972; 79:22-24.
- [13] House TE: Pregnancy complicated by urinary tract infections. Obstet Gynecol 1969; 34:670-674.
- [14] Monkus E: Use of nitrofurans in neonates. So Med J 1969; 61:1559.
- [15] FDA Label: Furadantin(nitrofurantoin) Oral Suspension. Casper Pharma LLC. Update date: 2020-08.
- [16] Gerk PM, Kuhn RJ, Desai NS, et al: Active transport of nitrofurantoin into human milk. Pharmacotherapy 2001; 21(6):669-675.

[17] Product Information: Macrobid(R), nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals. Procter & Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati, OH, 2002.

[18] Pons G, Rey E, Richard MO, et al: Nitrofurantoin excretion in human milk. *Dev Pharm & Therapeutics* 1990; 14(3):148-52.

[19] Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al: Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1393-1399.

## （二）甲硝唑的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

甲硝唑为硝基咪唑类抗菌药物。可抑制阿米巴原虫的氧化还原反应，使原虫氮链发生断裂，抑制敏感菌脱氧核苷酸（DNA），使细菌死亡。用于厌氧菌感染，滴虫病，细菌性阴道病，阿米巴病，口腔感染，贾第虫病、小袋虫病、皮肤利什曼病和曼地那龙线虫感染等。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

药物能够透过胎盘屏障，可分泌入乳汁中。<sup>[1]</sup>

分子量 171.16，血浆蛋白结合率为 10%~20%，半衰期约为 8h。服用后可在体内广泛分布，口服 1-2 h 血药浓度达高峰，表观分布容积 0.51-1.1L/kg。相对婴儿剂量 12.6%~13.5%，乳汁/血浆比 1.15。<sup>[1-2]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B2

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：口服和静脉 B2，栓剂和外用凝胶剂 B1

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：口服和静脉制剂不同厂家的药品说明书写法不一样，部分厂家为妊娠期妇女禁用<sup>[3-4]</sup>；部分厂家写现有人类研究没有证据表明甲硝唑对胎儿有害，虽然在啮齿动物中有致癌作用，但动物生殖研究并非完全预测人类反应，因此仅在明确需要使用时才应在妊娠期使用<sup>[1,5]</sup>。阴道用制剂，不同厂家药品说明书写法亦有区别，部分厂家为妊娠期禁用，部分厂家为妊娠期慎用，部分厂家为妊娠前 3 个月不宜使用<sup>[6-8]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：妊娠 3 个月内不宜使用，除非针对利大于弊的疾病，妊娠 3 个月以上在利大于弊时可用（口服、静脉、外用凝胶剂）。<sup>[9-11]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 甲硝唑穿过胎盘屏障及其对人体的影响胎儿器官发生尚不清楚。大多数已发表的研究表明应用抗感染剂量时，并不是引起胎儿结构缺陷的显著危险因素<sup>[12]</sup>。

3.3.2 美国疾病预防控制中心（CDC）建议有症状的妇女在怀孕任何阶段均应进行滴虫病的



检测，并考虑治疗滴虫病，口服甲硝唑为推荐方案<sup>[13]</sup>。

3.3.3 妊娠期间使用甲硝唑略有争议。一般应避免使用甲硝唑，特别是妊娠早期<sup>[14]</sup>。只有在需要治疗感染且没有可替代的安全药物时(如细菌性阴道病、毛滴虫病)，才能在妊娠期使用甲硝唑<sup>[15]</sup>。中晚期应用甲硝唑治疗滴虫病或阴道病是可以接受的<sup>[12][16]</sup>。

3.3.4 除非明确需要口服或静脉给药，否则不建议使用，口服不建议短期高剂量使用。治疗厌氧菌感染或危及孕妇生命的感染时，可考虑非消化道给予甲硝唑。<sup>[16]</sup>

### 3.4 风险摘要（摘自 micromedex）

现有证据尚无定论或不足以确定孕妇使用时胎儿的风险。

### 3.5 临床考量（摘自 micromedex）

3.5.1 根据说明书，滴虫性阴道炎妊娠前三个月禁止使用单剂量顿服甲硝唑片治疗。因为口服大剂量甲硝唑会升高甲硝唑的血清水平，从而到达胎儿循环<sup>[17]</sup>。有滴虫性阴道炎症状的孕妇无论处于哪一妊娠阶段，都应进行检测和治疗，口服甲硝唑是推荐的治疗方案，临床医生应告知有滴虫性阴道炎症状的孕妇治疗的潜在风险和益处，以及伴侣治疗和使用避孕套的重要性。建议所有有症状的孕妇治疗细菌性阴道病，推荐治疗方案与非孕妇相同（口服甲硝唑、阴道内甲硝唑凝胶、阴道内克林霉素乳膏）或替代方案（口服克林霉素）。在治疗细菌性阴道病或预防不良妊娠结局方面，口服治疗并不优于外用治疗<sup>[18]</sup>。

3.5.2 在使用甲硝唑静脉制剂前，仔细考虑潜在的风险和获益，因目前尚缺乏孕妇使用甲硝唑静脉制剂对照良好的研究<sup>[19]</sup>。没有关于孕妇使用甲硝唑阴道凝胶的数据。单次 5g 剂量的甲硝唑阴道凝胶达峰浓度（C<sub>max</sub>）和药-时曲线下面积（AUC）水平约为单次口服 500mg 甲硝唑的 2%和 4%<sup>[20]</sup>。酒渣鼻患者使用甲硝唑外用凝胶 1g/天，联用 7 天，其 C<sub>max</sub> 和 AUC 水平均小于单次口服甲硝唑 250mg 的 1%<sup>[21]</sup>。

### 3.6 研究资料（摘自 micromedex）

#### 3.6.1 人类研究

3.6.1.1 有研究显示使用甲硝唑与自然流产增加相关。

- ① 在魁北克妊娠队列(1998 年至 2009 年)中进行了一项嵌套病例对照研究，以检查妊娠期间抗生素暴露与自然流产风险之间的关系。182369 例患者中有 8702 例在怀孕 20 周之前自然流产(平均胎龄 14.1 周;中位数为 14 周)。这些患者与 87020 名匹配的对照组(每例 10 人)进行了比较，这些对照组在怀孕期间没有接触抗生素或使用青霉素或头孢菌素。在对潜在影响因素进行调整后，使用甲硝唑与自然流产风险增加相关(53 例暴露病例;调整比值比 (OR ) 1.7, 95% 可信区间 (CI) , 1.27 至 2.26)。<sup>[22]</sup>

3.6.1.2 甲硝唑可穿过胎盘并迅速进入胎儿循环, 现有研究尚未证实妊娠期间使用甲硝唑与重大出生缺陷、流产或其他不利的母体或胎儿结局之间存在关联。

- ① 在以色列进行的一项前瞻性队列研究中, 怀孕期间接触甲硝唑不会增加重大胎儿畸形的风险。所有母亲接触甲硝唑的妇女(n=228)中, 86.2%的妇女在妊娠前三个月接触甲硝唑, 9.8%在妊娠中第二或第三个月, 4%在妊娠晚期接触甲硝唑。大多数接受口服甲硝唑(90.4%), 平均每日剂量为 973.3 mg, 平均持续时间为 7.9 天。对照组(n=629)包括接受非致畸性暴露咨询的孕妇。在活产中, 甲硝唑组与对照组相比, 重大异常发生率无显著增加(1.6% vs 1.4%;相对危险度 (RR) 1.13;95% CI, 0.3 ~ 4.23)。在甲硝唑暴露组和对照组之间, 主要胎儿畸形率没有显著差异, 尽管包括因产前诊断畸形而选择性终止妊娠(2.6% vs 2.1%;RR 1.26;95% CI, 0.45 至 3.52)或排除染色体异常和遗传疾病后(2.1% vs 1.7%;RR 1.2;95% CI, 0.38 ~ 3.79)。虽然在早产率和平均胎龄方面, 两组之间没有差异, 但暴露于甲硝唑的婴儿的平均出生体重低于对照组(3253.3 克 vs 3374.5 克)。<sup>[23]</sup>
- ② 根据匈牙利先天性畸形病例对照监测的数据, 对怀孕第二至第三个月期间阴道甲硝唑治疗的医学记录病例进行评估, 发现其与新生儿先天性脑积水无关。研究人员评估了先天性畸形 (CA) 孕妇 (n=22843) 和健康婴儿孕妇 (n=38151) 使用甲硝唑的情况。与对照组相比, CA 组的女性在妊娠期间接触甲硝唑的比率 (1.7%vs 1.5%) 无显著性差异, 推荐的剂量方案为每天一次 500mg 阴道栓剂, 平均时间分别为 7.8 (CA) 天和 8.2 (对照)天。妊娠第二至第三个月的甲硝唑治疗与先天性脑积水显著相关 (OR, 10.7; 95%CI, 1.1-104.5); 然而, 调整后仅包括医学记录的甲硝唑暴露病例, 其显著性并未保持 (OR, 4.3; 95%CI, 0.3 至 52.7)。<sup>[24]</sup>
- ③ 根据匈牙利先天性畸形病例对照监测, 妊娠期口服甲硝唑与先天性畸形的增加无关。研究人员评估了先天性畸形 (CA) 孕妇 (n=17300) 和健康婴儿孕妇 (n=30663; 性别、出生周和居住地匹配) 的数据。CA 组妊娠期口服甲硝唑的暴露量明显高于对照组 (3.8%vs 3.4%), 第二个月至第三个月的暴露量分别为 0.66%和 0.53%。大多数口服甲硝唑的妇女每天接受一次 2g 剂量或三次 250mg 剂量, 持续 1 周。CA 组和对照组接触其他药物的情况相似。根据病例对照分析, 唇腭裂的有无与妊娠第二至第三个月的甲硝唑暴露显著相关 (OR, 8.54; 95%CI, 1.06 至 68.86), 然而这种关联没有通过病例和总对照组的比较得到证实。<sup>[25]</sup>
- ④ 在一项涉及 124 名妇女的队列研究中, 怀孕期间使用甲硝唑与先天性异常、早产或低出生体重的风险升高无关。<sup>[26]</sup>

3.6.1.3 人类研究并未发现增加儿童期癌症的风险。

- ① 一项纳入 328,846 例 5 岁以下儿童(8.1%有甲硝唑宫内暴露)的回顾性队列研究显示，两组的儿童期癌症发生率无差异。但妊娠期甲硝唑不常用且儿童期癌症罕见，难以确定因果关系。<sup>[27]</sup>

### 3.6.2 动物研究

3.6.2.1 动物试验未观察到本药有致畸作用或对生育力有损害，但有研究显示对雄性动物睾丸和精子产生影响。

- ① 给动物腹腔注射甲硝唑，剂量约为人最大剂量的 300 倍，对雌性生育能力没有影响，但是，当口服甲硝唑的剂量约为人体最大剂量的 30 倍时，观察到对雄性动物睾丸和精子产生影响<sup>[20]</sup>。给予动物甲硝唑治疗 6 周或更长时间，剂量与人临床最大推荐剂量接近，发现雄性动物出现不育、睾丸精系上皮严重退化、睾丸精细胞计数减少和附睾精子计数减少，大多数动物的生育能力在停药 8 周后恢复<sup>[17]</sup>。
- ② 在动物研究中，大鼠和兔子在器官发生期间口服甲硝唑，剂量高达人类推荐剂量的 60 倍，没有导致胎儿毒性或致畸性<sup>[20]</sup>。

## 4 哺乳期.

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: 静脉II, 口服和外用制剂 (栓剂和膏剂) IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 甲硝唑经乳汁排泄, 浓度与血浆相近, 哺乳期间, 应停止哺乳或停用甲硝唑。<sup>[3-4]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: /

4.2.3 日本药品说明书: 服药期间最好不要哺乳 (口服、静脉、外用凝胶剂)。<sup>[9-11]</sup>

### 4.3 风险摘要 (参考 micromedex)

现有证据和/或专家共识尚无定论, 或不足以确定母乳喂养期间服用药物对婴儿的风险。

### 4.4 临床考量 (参考 micromedex)

4.4.1 哺乳期选择口服或静脉注射甲硝唑治疗时, 考虑到动物研究中潜在的致瘤性和药物对母亲的重要性, 决定停止哺乳或停止用药, 或者哺乳期母亲可以在治疗期间及停药后 24 小时内中止母乳喂养, 选择抽吸并丢弃母乳<sup>[17][19]</sup>。

4.4.2 甲硝唑外用凝胶治疗期间不建议母乳喂养，因为可能发生严重的不良反应<sup>[21]</sup>。对于甲硝唑阴道凝胶，应考虑母乳喂养对儿童发育和健康益处，母亲对甲硝唑阴道凝胶的临床需求，以及甲硝唑或母体潜在疾病对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响，也可在治疗期间和使用阴道凝胶后 48 小时内中止母乳喂养，选择抽吸并丢弃母乳<sup>[20]</sup>。

#### 4.5 研究资料（摘自 micromedex）

- ① 12 名母乳喂养妈妈每日 3 次每次口服 400mg 甲硝唑，测得甲硝唑的平均乳汁/血浆比为 0.9，羟基甲硝唑为 0.76；甲硝唑的平均乳汁浓度为 15.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，羟基甲硝唑的平均乳汁浓度为 5.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。婴儿血浆中的甲硝唑浓度为 1.3~2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，羟基甲硝唑为 1.1~2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，未观察到婴儿发生不良反应。假设每天摄入 500 mL 母乳，母乳喂养的婴儿每天将摄入 6.25mg 甲硝唑，还不及婴儿推荐日剂量的 10%。基于这些发现，认为母亲口服甲硝唑 400mg，每日 3 次的剂量对母乳喂养的婴儿是安全的。<sup>[28]</sup>
- ② 一项研究中，15 名患有产褥期子宫内膜炎的哺乳母亲每日 3 次口服甲硝唑 400 mg 治疗。测得母体平均血浆浓度为 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （3.7~17.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ），婴儿平均血浆浓度为 2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （0.6~4.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。每天口服 600mg 甲硝唑的乳母的相应母亲和婴儿的血浆水平分别为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （1~11.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）和 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （0.3~1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。乳汁/血浆比为 1。根据此研究，假设婴儿每天摄入 500mL 母乳，婴儿的最大摄入量为 3mg/kg。在婴儿中未观察到不良反应。<sup>[29]</sup>
- ③ 3 名哺乳期妇女单次口服 2g 甲硝唑治疗滴虫病。在给药后 2、4、6、8、12 和 24 小时收集母乳样品。在所有给药后样品中均检测到甲硝唑。给药后 2~4 小时收集的样本中甲硝唑的乳汁浓度最高（45.8mg/mL）。给药后间隔 12~24 小时可大大降低甲硝唑的婴儿暴露量（乳汁浓度降为 12.6mg/mL）。<sup>[30]</sup>
- ④ 一项研究检测了 10 名母乳喂养的妈妈在单次口服 200mg 甲硝唑后的乳汁中甲硝唑浓度，间隔 4~12 小时后甲硝唑的乳汁浓度范围为 7~4.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在大多数母亲中，乳汁浓度与血清浓度相当，所有母亲的乳汁浓度与血清浓度比值在 45%至 180%之间。在婴儿中测量血清甲硝唑浓度，结果发现 5 名婴儿的血清水平非常低，另外 5 名婴儿没有检测到。均未观察到婴儿出现不良反应。<sup>[31]</sup>

#### 参考文献

[1] 甲硝唑氯化钠注射液药品说明书. 石家庄四药有限公司. 更新于 2022 年 9 月 8 日.

[2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing

Company, LLC: 2019.

- [3] 甲硝唑片药品说明书. 山东齐都药业有限公司. 更新于 2020 年 12 月 1 日.
- [4] 甲硝唑氯化钠注射液药品说明书. 山东华鲁制药有限公司. 更新于 2020 年 12 月 30 日.
- [5] 甲硝唑片药品说明书. 远大医药(中国)有限公司. 更新于 2020 年 11 月 27 日.
- [6] 甲硝唑栓药品说明书. 黑龙江省济仁药业有限公司. 更新于 2020 年 3 月 16 日.
- [7] 甲硝唑栓药品说明书. 安徽天洋药业有限公司. 更新于 2020 年 11 月 12 日.
- [8] 甲硝唑栓药品说明书. 马应龙药业集团股份有限公司. 更新于 2020 年 10 月 9 日.
- [9] 日本药品说明书: 甲硝唑片. 西奥诺吉株式会社. 更新于 2022 年 6 月.
- [10] 日本药品说明书: 甲硝唑注射液. 辉瑞制药公司. 更新于 2022 年 6 月.
- [11] 日本药品说明书: 0.75%甲硝唑凝胶. 丸穗株式会社. 更新于 2022 年 5 月.
- [12] Gerald G.Briggs 等. 妊娠期和哺乳期用药. 杨慧霞等译. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008. 698-699.
- [13] Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015[J]. MMWR Recomm Rep. 2015; 60(RR3): 1-137.
- [14] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [15] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines[J]. MMWR Recomm Rep. 2021; 70(4): 1-187.
- [16] 舍费尔等. 孕期与哺乳期用药指南. 山丹等译. 第 2 版. 北京:科学出版社, 2010. 133.
- [17] FDA label: FLAGYL(R) oral tablets, metronidazole oral tablets. Pfizer. Action date: 2021-12-15.
- [18] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al: Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021; 70(4):1-187.
- [19] FDA label: Metronidazole intravenous injection , metronidazole intravenous injection. Baxter Healthcare Corporation, Action date: 2021-12-15.
- [20] FDA label: NUVESSA(R) vaginal gel 1.3%, metronidazole vaginal gel 1.3%. Exeltis USA Inc, Action date: 2021-12-06.
- [21] FDA label: METROGEL(R) topical gel, metronidazole 1% topical gel. Galderma Laboratories LP, Action date: 2022-03-16.
- [22] Muanda FT , Sheehy O , & Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion[J]. CMAJ 2017; 189(17):E625-E633.
- [23] Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study[J]. Teratology. 2001; 63(5):186-192.

- [24] Kazy Z , Puho E , & Czeizel AE. Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 123(2):174-178.
- [25] Czeizel AE & Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy[J]. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(3):322-327.
- [26] Sorensen HT, Larsen H, Jensen ES, et al. Safety of metronidazole during pregnancy: a cohort study of risk of congenital abnormalities, preterm delivery and low birth weight in 124 women (letter) [J]. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 44(6):854-855.
- [27] Thapa PB, Whitlock JA, Worrell KGB, et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years[J]. *Cancer.* 1998; 83(7):1461-1468.
- [28] Passmore CM, McElnay JC, Rainey EA, et al. Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate[J]. *Br J Clin Pharmacol.* 1988; 26:45-51.
- [29] Heisterberg L & Branbjerg PE. Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants[J]. *J Perinat Med.* 1983; 11:114-120.
- [30] Erickson SH, Oppenheim GL, & Smith GH. Metronidazole in breast milk[J]. *Obstet Gynecol.* 1981; 57:48-50.
- [31] Gray MS. Further observations on metronidazole (Flagyl(R)) [J]. *Br J Vener Dis.* 1961; 37:278.

### （三）氟康唑的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品属咪唑类抗真菌药，作用机制主要为高度选择性干扰真菌的细胞色素 P-450 的活性，从而抑制真菌细胞膜上麦角固醇的生物合成。口服或静注本品对人和各种动物真菌感染，如念珠菌感染(包括免疫正常或免疫受损的人和动物的全身性念珠菌病)、新型隐球菌感染(包括颅内感染)、糠秕马拉色菌、小孢子菌属、毛癣菌属、表皮癣菌属、皮炎芽生菌、粗球孢子菌(包括颅内感染)及荚膜组织胞浆菌、斐氏着色菌、卡氏枝孢菌等有效。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

有研究表明该药可分泌入乳汁<sup>[1]</sup>。

分子量 306，血浆蛋白结合率 11%~12%，健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积为 0.6L/kg，半衰期 30 小时，相对婴儿剂量 16.4%~21.5%<sup>[2]</sup>，乳汁/血浆比 0.46~0.85。<sup>[2]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：（单片 150 毫克阴道念珠菌病）C 级；（其他适应症）D 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：硬胶囊、颗粒剂、注射液：D 级

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B3

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：除非患者患有严重的、甚至威胁生命的真菌感染，并且预期的治疗益处超过对胎儿潜在的危害时，可考虑使用氟康唑，否则妊娠妇女应避免使用本品。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：妊娠期间不应使用标准剂量和短期治疗的氟康唑，除非有明确的必要。妊娠期间不应使用大剂量和/或延长疗程的氟康唑，除非是危及生命的感染。<sup>[3]</sup>

3.2.3 日本说明书：由于有怀疑致畸性的病例报告，给孕妇或可能怀孕的妇女避免用药。<sup>[4]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 除非有明确需要或发生潜在的危及生命的感染，妊娠期应避免使用本药。<sup>[1]</sup>

3.3.2 美国疾病预防控制中心(CDC)建议妊娠期妇女外阴阴道念珠菌病(VVC) 局部使用唑类抗真菌药治疗。<sup>[5]</sup>HIV 感染的妊娠期妇女口腔或阴道念珠菌感染也建议局部给药治疗。<sup>[6]</sup>局部治疗无效时，可以使用低剂量本药治疗。治疗期间不需终止妊娠，但在妊娠中晚期应进行

胎儿的超声检查。<sup>[7]</sup>

3.3.3 对于妊娠期全身性真菌感染，美国传染病学会(IDSA)推荐使用两性霉素 B 治疗念珠菌病，两性霉素 B 脂质体用于治疗芽生菌病。<sup>[8,9]</sup>妊娠早期球菌性脑膜炎使用两性霉素 B 治疗，先前使用氟康唑的患者需改用两性霉素 B，但妊娠中晚期可以使用氟康唑。<sup>[9]</sup>妊娠早期隐球菌病避免使用本药，妊娠中晚期在特殊情况下可考虑使用本药，以确保连续的抗真菌治疗，分娩后应开始使用本药治疗。<sup>[10]</sup>

3.3.4 育龄妇女使用本药一日 400-800mg 治疗时和停药后 1 周内应采取有效的避孕措施。<sup>[11]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[11]</sup>

对胎儿的潜在危害：应避免在妊娠期间使用氟康唑，除非患有严重或潜在威胁生命的真菌感染的患者，如果预期的益处超过对胎儿的可能风险，则可使用氟康唑。一些已发表的病例报告描述了在怀孕前三个月的大部分或全部时间内，在子宫内暴露于高剂量母体氟康唑(400 至 800 mg/天)的婴儿明显的先天性异常模式。这些报道的异常现象与动物研究中看到的类似。对于正在接受每天 400 至 800mg 的代氟康治疗的潜在育龄妇女，应考虑采取有效的避孕措施，并应在整个治疗期间和在最后一次服药后持续约一周(5 至 6 个半衰期)。如果在怀孕期间使用地氟康，或者如果患者在服药期间怀孕，应告知患者对胎儿的潜在危险。根据回顾性流行病学研究，在妊娠早期单次或重复服用 150 毫克氟康唑可能会导致自然流产和先天畸形。目前还没有足够和良好对照的研究来研究氟康唑对孕妇的影响。

### 3.5 研究资料<sup>[11]</sup>

#### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 病例报告描述了母亲在怀孕前三个月的大部分或全部时间接受大剂量(400 至 800mg/d)氟康唑治疗的婴儿中一种独特和罕见的出生缺陷模式。这些婴儿的特征包括短头畸形、畸形畸形、颅骨发育异常、腭裂、股弓、细长肋骨和长骨、关节融合和先天性心脏病。这些影响与动物研究中看到的相似。

3.5.1.2 流行病学研究表明，母亲在怀孕早期单次或重复服用 150mg 氟康唑的婴儿存在自然流产和先天性异常的潜在风险，但这些流行病学研究具有局限性，这些发现尚未在对照临床试验中得到证实。

#### 3.5.2 动物数据

3.6.2.1 两项在器官发生过程中给妊娠兔口服氟康唑，剂量分别为 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg 和 5 mg/kg、25 mg/kg、75 mg/kg。孕妇的体重增加在所有剂量水平下都受到损害(根据身体



表面积[BSA]比较, 大约是 400 mg 临床剂量的 0.25 到 4 倍), 75 mg/kg 发生流产(大约是 400 mg 临床剂量(基于 BSA)的 4 倍); 没有观察到对胎儿的不良影响。

3.5.2.2 在一些研究中发现, 怀孕的大鼠在器官发育阶段口服氟康唑后, 母鼠体重增加受到了影响, 同时胎盘重量也增加到了每公斤体重 25 毫克。然而, 使用每公斤体重为 5 毫克和 10 毫克的剂量对胎儿没有产生影响。而在每公斤体重为 25 毫克、50 毫克及更高剂量组中, 胎儿的解剖变异增加, 如肋骨数量增多和肾盂扩张, 同时骨骼骨化也出现延迟现象。在剂量范围从每公斤体重 80 毫克到 320 毫克之间 (大约相当于基于体表面积的 400 毫克临床剂量的 2 到 8 倍), 胚胎的致死率增加, 胎儿出现的异常包括肋骨呈波状排列、腭裂以及颅面骨骼异常。这些效应与抑制大鼠雌激素合成一致, 可能是已知的降低雌激素水平影响妊娠、器官发育和分娩的结果。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 妊娠分级: IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 氟康唑可经乳汁分泌, 乳汁浓度与血浆浓度相似。如果单次使用氟康唑 150mg, 则可继续哺乳。多次用药或使用大剂量氟康唑后, 建议停止哺乳。应根据母亲对本品的临床需求, 以及来自本品或母亲基础疾病对乳儿的潜在不良影响, 来权衡哺乳的发育健康获益。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: 氟康唑进入母乳以达到低于血浆中的浓度。单次使用标准剂量 200 毫克或更少的氟康唑后, 可维持母乳喂养。在反复使用或大剂量氟康唑后, 不建议母乳喂养。<sup>[3]</sup>

4.2.3 日本: 母乳中分泌药物, 用药期间避免哺乳。<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要

本药可随母乳排泄, 母乳浓度与母体血浆浓度相似。<sup>[1]</sup>哺乳期妇女服用本药未观察到乳儿严重不良事件, <sup>[13]</sup>乳儿服用本药治疗念珠菌病也未观察到不良事件。<sup>[12]</sup>

### 4.4 研究资料<sup>[11]</sup>

根据一项对 10 名产后 5 天至 19 个月暂时或永久停止母乳喂养的妇女的研究数据, 在单次注射 150mg 剂量后, 母乳中氟康唑的含量很低。婴儿每天从母乳中摄取氟康唑的剂量(假设

母乳的平均摄入量为 150ml/kg/d)是根据母乳的平均峰值浓度(剂量后 5.2 小时的平均峰值浓度为 2.61 微克/毫升[范围: 1.57 至 3.65ug/ml])估计为 0.39 mg/kg /d, 约为儿童口咽部念珠菌病推荐剂量的 13%。(标记的儿童剂量为第一天 6mg/kg /d, 随后为 3 mg/kg /d; 估计婴儿剂量为 3 mg/kg /d 维持剂量的 13%)。没有关于反复使用或高剂量氟康唑后牛奶中氟康唑水平的数据。一项针对 96 名哺乳妇女的调查公布, 她们每隔一天接受 150 mg 氟康唑治疗。用于治疗与哺乳相关的乳房念珠菌, 报告婴儿没有严重的不良反应。当给哺乳妇女使用地氟康时应谨慎。

### 参考文献

- [1] 氟康唑胶囊药品说明书. 辉瑞制药有限公司. 更新于 2022 年 08 月 26 日.
- [2] Elizabeth Dodds Ashley et al. 唑类药物的药理学.Uptodate, 2023-04.
- [3] EMA product information: 50 mg Capsule. Tiefenbacher (GmbH & Co.). Update date: 2004-2-12.
- [4] 日本药品说明书: 氟康唑注射液. 日医工株式会社. 更新于 2022 年 6 月.
- [5] Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Clin Infect Dis. 2015;61 Suppl 8:S759-762.
- [6] HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. June 2017. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Accessed August 21, 2017.
- [7] 舍费尔,彼得斯,米勒.孕期与哺乳期用药指南.山丹等译.第 2 版.北京:科学出版社,2010.141,667-668
- [8] Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46(12):1801-1812.
- [9] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.
- [10] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2010, 50(3):291-322.
- [11] FDA Label: DIFLUCAN(R) tablets, for oral Suspension. Pfizer Inc. Action date: 2022-03.
- [12] Chetwynd EM, Ives TJ, Payne PM, Edens-Bartholomew N. Fluconazole for postpartum candidal mastitis and

infant thrush. *J Hum Lact.* 2002;18(2):168-171.

## 五、抗病毒药

### （一）奥司他韦的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为选择性的流感病毒神经氨酸酶抑制剂，适用于成人和 1 岁及 1 岁以上儿童的甲型和乙型流感治疗，在首次出现症状 48 小时以内使用。也可用于成人和 13 岁及 13 岁以上青少年的甲型和乙型流感的预防。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学<sup>[2]</sup>

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[2]</sup>

分子量 312，蛋白结合率 42%，表观分布容积 0.37L/kg，半衰期 6-10h，相对婴儿剂量 0.47%，乳汁/血浆比无数据。<sup>[2]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.1.1 国内药品说明书：对大鼠和家兔进行的动物生殖研究中，没有观察到药物具有致畸性。在 3 项大鼠分娩前后的研究中给予母鼠中毒剂量的磷酸奥司他韦，有 2 项研究出现未断奶幼鼠的生长迟滞，产程也延长。大鼠和家兔的胚胎所接受的药物暴露量约为母鼠、母兔的 15%-20%。

未对妊娠妇女使用本品进行对照试验，来自上市后和观察性研究的数据显示在该患者人群中目前剂量方案的获益。药动学分析结果显示活性代谢物暴露量较低，但是孕妇应用本品预防或治疗流感时，不建议调整剂量。上市后报告和观察性研究的数据来自于妊娠期暴露于本品的妇女，其中包括超过 1000 例怀孕前三个月暴露于本品的妊娠期妇女，表明本品对妊娠、胚/胎或产后发育没有直接或间接的不良影响。应对现有安全性和获益信息、流行病毒株的致病性和妊娠妇女的基本条件进行评估，以确定妊娠妇女是否可以服用本品。<sup>[1]</sup>

3.1.2 欧盟药品说明书：流感与妊娠和胎儿不良结局相关，存在严重先天性畸形的风险，包括先天性心脏缺陷。来自上市后报告和观察性研究的大量关于妊娠期奥司他韦暴露的数据（超过 1000 例妊娠早期暴露）表明，奥司他韦没有致畸性或胎儿/新生儿毒性。在一项观察性研究中，在妊娠早期接触奥司他韦后，主要先天性心脏缺陷的发生率为 1.76%（397 例妊娠中有 7 例婴儿），而普通人群中未接触奥司他韦的妊娠发生率为 1.01%（比值比 1.75，95% 置信区间 0.51 至 5.98）。由于研究病例数有限，这一发现的临床意义尚不清楚。这项研究规模太小，无法可靠地评估个别类型的畸形；此外，暴露于奥司他韦的妇女和未暴露于奥司他韦的女性不能完全具有可比性，特别是她们是否患有流感。<sup>[3]</sup>

3.1.3 日本药品说明书：孕妇或可能怀孕的妇女，仅利大于弊时才可使用。<sup>[4]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议<sup>[5-7]</sup>

3.3.1 妊娠期妇女属于流感严重并发症的高风险人群，可能导致母体并发症和(或)不良胎儿结局(包括母体死亡、死产、出生缺陷、早产、低出生体重和小于胎龄儿)。妊娠期妇女与疑似或确诊甲型流感感染者(症状发作前 1d 至发热症状消退后 24h)密切接触后，建议预防性应用抗病毒药物。

3.3.1 在流感流行季节出现流感样症状，在排除其他病因后，应尽早开始抗流感病毒治疗，不必等待病毒检测结果；在发病 48h 内开始进行抗病毒治疗，可减少流感并发症、降低病死率、缩短住院时间，发病时间超过 48h 的重症患者仍可从抗病毒治疗中获益。药物可选择神经氨酸酶抑制剂(首选奥司他韦)。

### 3.4 风险摘要<sup>[5]</sup>

没有针对孕妇的使用奥司他韦的充分且对照良好的研究，以告知药物相关的结果风险。现有的公开流行病学数据表明，在任何妊娠期服用的本药与出生缺陷的风险增加无关。但是，这些研究样本量小，缺乏剂量信息，从而无法对风险进行确定的评估。在使用本药的动物繁殖研究中，在临床相关的暴露量下未观察到不利的发育影响。

所有妊娠都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别约为2%~4%、15%~20%。

### 3.5 研究资料<sup>[5]</sup>

#### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 妊娠期间暴露于奥司他韦的人群未观察到先天畸形发生率的增高。

妊娠期间暴露本药的病例（5000 例以上）进行了回顾性观察研究，发现所观察到的先天畸形的发生率并未高于对照人群。但是这些研究均没有足够的样本量，并且某些研究缺乏剂量信息，因此无法对风险进行确定的评估。

#### 3.5.2 动物数据

3.5.2.1 大鼠实验中，大剂量（远大于人类治疗量）时观察到母体毒性和胎仔轻微骨骼畸形、子代存活率降低的发生率增加。

① 妊娠6-17日口饲给予妊娠大鼠奥司他韦一日50mg/kg、250mg/kg和1500mg/kg，在剂量为1500mg/kg (以AUC计，暴露量相当于人类治疗量190倍)时观察到母体毒性和胎仔轻微骨骼畸形的发生率增加。于妊娠6-17日口饲给予妊娠家兔奥司他韦一日50mg/kg、150mg/kg和500mg/kg，（以AUC计，暴露量大于或等于人类治疗量8倍）时观察到母体毒性、胎仔轻微骨骼畸形和变异的发生率增加。

② 在出生前后研究中，从妊娠第6日至哺乳20日口饲给予大鼠奥司他韦一日50mg/kg、250mg/kg、500mg/kg和1500mg/kg，在剂量为1500mg/kg时观察到产程延长、子代存活率降低和母体毒性。其他剂量下未观察到母体或子代不良反应。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 哺乳期分级: L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 对哺乳期大鼠, 奥司他韦及其活性代谢产物可从乳汁中分泌。关于母亲服用本品的母乳喂养婴儿和奥司他韦分泌于人乳汁的资料非常有限。有限数据证明, 奥司他韦及其活性代谢产物可于人乳汁中检出, 但是浓度非常低, 对于婴儿来说低于治疗剂量。鉴于此, 以及流行病毒株的致病性和哺乳母亲的基本条件, 可以考虑给予奥司他韦。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: 在哺乳期大鼠中, 奥司他韦和活性代谢物在母乳中分泌。关于服用奥司他韦的母亲母乳喂养的儿童和母乳中奥司他韦分泌的信息非常有限。有限的证据表明, 在母乳中检测到奥司他韦和活性代谢物, 但水平较低, 低于婴儿的治疗剂量。考虑流感病毒株的致病性和母乳喂养妇女的潜在状况, 当对母乳喂养的母亲有明显的潜在益处时给予奥司他韦。<sup>[3]</sup>

4.2.3 日本药品说明书: 考虑到治疗的有益性和母乳营养的有益性, 应考虑继续或中止哺乳。有报告称, 母乳中有药物分泌。<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[5]</sup>

根据有限的公开数据, 已显示母乳中的奥司他韦和奥司他韦羧酸盐含量低, 认为不可能导致母乳喂养婴儿的毒性。上市后不良反应无奥司他韦通过婴儿母乳接触会产生严重的不良反应报道。奥司他韦是否会影响人乳的产量不详。应当考虑母乳喂养对发育和健康的益处, 以及母亲对药物的临床需求以及药物或潜在母体疾病对母乳喂养孩子的任何潜在不利影响。

### 4.4 研究资料<sup>[8]</sup>

一项研究纳入年龄在 19-24 岁、无并发症、单胎妊娠、非健康原因而决定不哺乳的产后女性(n=7; BMI: 19-36kg/m<sup>2</sup>)。收集母乳和母体血清样本后立即服用 1 剂奥司他韦 75mg, 给药后 24 小时内每隔一段时间收集样本。奥司他韦的血清峰浓度为 70.1±72.6ng/ml, 出现在给药后 2.6±2.4 小时; 最大母乳浓度低于血药浓度, 为 26.9±14ng/ml 出现在给药后 3.4±2.2 小时。母体血清和母乳中奥司他韦的半衰期约为 4 小时。给药 24 小时后在母乳中仍可检出约为 30ng/ml。当体重为 2.75kg 的乳儿每日摄入 750ml 母乳时, 预计奥司他韦的暴露量为一日 0.76μg/kg。

## 参考文献

[1] 磷酸奥司他韦胶囊说明书. Roche Pharma (Schweiz) AG .更新于 2020 年 09 月 24 日

[2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing

Company, LLC: 2019.

[3] EMA product information: Tamiflu 75 mg hard capsules. Roche Registration GmbH. Update date: 2021-10-5.

[4] 日本说明书: 奥司他韦胶囊. 沢井製薬. 2023年3月修订

[5] FDA Label: TAMIFLU(R) (oseltamivir phosphate) capsules, for oral use. Genentech, Inc. Action date: 2019-8-2.

[6] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[7] 中华医学会围产医学分会,《中华围产医学杂志》编辑委员会. 孕产妇流感防治专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(2): 73-78

[8] Louie JK, Jamieson DJ, Rasmussen SA, et al, "2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in Postpartum Women in California," Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(2):144.e1-6.

## （二）利巴韦林的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

广谱抗病毒药。体外具有抑制呼吸道合胞病毒、流感病毒、甲肝病毒、腺病毒等多种病毒生长的作用，其机制不全清楚。本品并不改变病毒吸附、侵入和脱壳，也不诱导干扰素的产生。药物进入被病毒感染的细胞后迅速磷酸化，其产物作为病毒合成酶的竞争性抑制剂，抑制肌苷单磷酸脱氢酶、流感病毒 RNA 多聚酶和 mRNA 鸟苷转移酶，从而引起细胞内鸟苷三磷酸的减少，损害病毒 RNA 和蛋白合成，使病毒的复制与传播受抑。对呼吸道合胞病毒也可能具免疫作用及中和抗体作用。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

可透过胎盘，也能进入乳汁。<sup>[2]</sup>

分子量 244，与血浆蛋白几乎不结合，进入体内迅速分布到身体各部分，并可通过血-脑脊液屏障。表观分布容积为 40L，它在稳定状态下的消除半衰期平均为 298 小时。<sup>[3]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：X

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：X

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：D

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：全身剂型——本品有较强的致畸作用，家兔日剂量 1 mg/kg 即引起胚胎损害，故禁用于孕妇和有可能怀孕的妇女（本品在体内消除很慢，停药后 4 周尚不能完全自体内清除）<sup>[2,4]</sup>。滴眼液——孕妇不宜应用<sup>[5]</sup>。喷雾剂——孕妇不推荐使用<sup>[6]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：妊娠期间禁用利巴韦林（胶囊）。<sup>[7]</sup>

3.2.3 日本：孕妇或可能怀孕的女性禁用（将囊）。在动物实验中发现了致畸作用(大鼠和兔子:1mg/kg/天)和胚胎和胎儿致死作用(大鼠:10mg/kg/天)。<sup>[8]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女及其男性伴侣、计划妊娠的女性禁用本药。女性患者在治疗期间和治疗完成后 9 个月内避免怀孕，男性患者的女性伴侣在服用本品后 6 个月内避免怀孕。<sup>[9]</sup>

3.3.2 动物实验数据显示风险较高，但有限的人类妊娠经验尚未报道利巴韦林的发育毒性。利巴韦林是啮齿动物的致畸原;没有足够的经验来断定它是否是人类的致畸原。<sup>[10-11]</sup>



3.3.3 怀孕或可能怀孕的妇女应避免在治疗环境中暴露于雾化利巴韦林的环境(即, 患者接受治疗的直接床边区域)。如果医护人员和护理人员怀孕, 最好不要使用利巴韦林。如果不能避免患者的密切接触, 在通风良好的负压室(至少 6 次换气/小时)和气溶胶清除装置中给药利巴韦林, 在长时间接触患者之前关闭小颗粒气溶胶发生器 2 型(spag2) 5 至 10 分钟, 并戴上口罩。<sup>[12]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[9]</sup>

利巴韦林禁忌用于孕妇和女性伴侣怀孕的男性。根据动物数据, 妊娠期使用利巴韦林可能与出生缺陷有关。来自利巴韦林妊娠登记处的数据不足以确定与药物相关的出生缺陷、流产或不良孕产妇或胎儿结局的风险。利巴韦林是已知的积累在细胞内的成分, 在那里它被清除非常缓慢。在动物研究中, 利巴韦林暴露被证明具有致畸和/或杀胚作用。

所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。该人群主要出生缺陷和流产的估计背景风险是未知的。在美国普通人群中, 估计主要出生缺陷和流产的背景风险分别为 2-4%和 15-20%。

#### 3.5 研究资料<sup>[9]</sup>

##### 3.5.1 人类的数据

###### 3.5.1.1 妊娠期暴露于利巴韦林, 增加新生儿先天缺陷率风险。

来自美国利巴韦林妊娠监测机构的现有数据显示, 与亚特兰大大都会先天性缺陷计划 (MACDP) 出生缺陷监测系统的背景出生缺陷率 2.72% 相比, 在妊娠期间或妊娠前 6 个月内直接暴露于利巴韦林的妊娠妇女诞下的 88 例活产婴儿和在妊娠期间或妊娠前 6 个月内间接暴露于利巴韦林 (由于男性伴侣用药) 的妊娠妇女诞下的 98 例活产婴儿的先天缺陷率分别为 9.09% 和 6.12%, 均显著高于来自美国亚特兰大主要城市先天性缺陷计划 (MACDP) 的新生儿先天缺陷监测系统背景新生儿先天缺陷率。

##### 3.5.2 动物研究

###### 3.5.2.1 动物试验证实有明确的致畸作用, 致畸作用的发生率和严重程度随药物剂量的增加而增加。

利巴韦林对大鼠(妊娠 6-15 天口服 0.3、1.0 和 10 mg/kg) 和家兔进行了胚胎毒性/致畸性研究(妊娠 6-18 天口服 0.1、0.3、1.0 mg/kg)。在进行了充分研究的所有动物物种中, 利巴韦林在远低于人类推荐剂量的剂量下显示出显著的杀胚胎和致畸作用。颅骨、上颌、眼睛、下颌、四肢、骨骼和胃肠道的畸形都被注意到。致畸作用的发生率和严重程度随药物剂量的增加而增加。胎儿和后代的存活率降低。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: L4

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 少量药物由乳汁排泄, 且对母子二代动物均具毒性, 所以哺乳期妇女在用药期间需暂停哺乳, 乳汁也应丢弃。因为哺乳期妇女呼吸道合胞病毒感染具自限性, 故本品不用于此种病例(全身剂型\喷剂)<sup>[2,4,6]</sup>。哺乳期妇女应用时应暂停授乳 (滴眼液)<sup>[5]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书: 在开始服用利巴韦林 (胶囊) 之前停止母乳喂养。<sup>[7]</sup>

4.2.4 日本: 避免喂奶。动物实验(小白鼠)允许将其转移到乳汁中。<sup>[8]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[9]</sup>

没有关于利巴韦林在母乳中的存在或对母乳喂养的婴儿或产奶量的影响的数据。应考虑母乳喂养对发育和健康的益处, 以及母亲对利巴韦林的临床需要, 以及利巴韦林或潜在母亲状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

## 参考文献

[1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 人民卫生出版社, 2018

[2] 利巴韦林注射液药品说明书. 郑州卓峰制药. 更新于 2020 年 12 月 30 日.

[3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[4] 利巴韦林片药品说明书. 广东华南药业集团有限公司. 更新于 2021 年 1 月 19 日

[5] 利巴韦林滴眼液说明书. 江苏普华克胜药业. 更新于 2015 年 12 月 1 日.

[6] 利巴韦林喷剂说明书. 江苏天济药业有限公司. 更新于 2020 年 11 月 10 日.

[7] EMA product information. Ribavirin Mylan 200 mg hard capsules. Penn Pharmaceutical Services Ltd. Update date: 2019-7-31.

[8] 日本药品说明书. 利巴韦林胶囊. MSD 株式会社. 更新于 2023 年 6 月.

[9] FDA Label: Ribavirin Capsules, Oral Solution., for oral use.. Merck Sharp & Dohme Corp. Action date: 2022-03-16

[10] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[11] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015.

[12] Product Information: VIRAZOLE(R) inhalation solution, ribavirin inhalation solution. Bausch Health US LLC (per DailyMed), Bridgewater, NJ, 2019.

### （三）金刚烷胺的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品原为抗病毒药，其抗帕金森病机制主要是促进纹状体多巴胺的合成和释放，减少神经细胞对多巴胺的再摄取，并有抗乙酰胆碱作用，从而改善帕金森病患者的症状。[1]

#### 2 药动学

本品可通过胎盘及血脑屏障。少量由乳汁排泄<sup>[1-2]</sup>

分子量 187.71，血浆蛋白结合率约为 67%，表观分布容积为 3-8 L/kg，半衰期 11~15 小时，相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。[2]

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：D

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内说明书：妊娠期妇女慎用本药。[1]

3.2.2 欧盟药品说明书：怀孕期间和试图怀孕的女性禁用金刚烷胺。[3]

3.2.3 日本药品说明书：动物实验(大鼠 50mg/kg)证明其具有致畸性，孕妇或可能怀孕的妇女禁用。[4]

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女慎用本药。如不慎使用，无需终止妊娠或进行侵入性检查，但应在妊娠中晚期进行胎儿超声检查。[1,5]

3.3.2 妊娠或产后 2 周内女性确诊或疑似流感时应尽早开始抗病毒治疗，<sup>[6]</sup>推荐的抗病毒药为神经氨酸酶抑制剂(扎那米韦或奥司他韦)，同时进行病毒核酸检测。[7]

3.3.3 金刚烷胺不被推荐用于治疗流感，在妊娠早期使用时，应提供详细的超声检查以确定胎儿发育正常。妊娠或产后 2 周内女性确诊或疑似流感时应尽早开始抗病毒治疗，推荐的抗病毒药为神经氨酸酶抑制剂(扎那米韦或奥司他韦)，同时进行病毒核酸检测。[6,8]

##### 3.4 风险摘要<sup>[2]</sup>

没有关于在孕妇中使用金刚烷胺相关的发育风险的充分数据。动物研究表明，金刚烷胺

对胎儿造成伤害的潜在风险。在小鼠和大鼠中，当金刚烷胺以临床相关剂量施用于妊娠动物时，观察到胚胎致死、畸形发生率增加和胎儿体重减轻的不良反应。美国临床认可的妊娠中严重出生缺陷和流产的估计背景风险率分别为 2-4%和 15-20%，帕金森病患者严重出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。

### 3.5 研究资料<sup>[2]</sup>

#### 3.5.1 动物数据

3.5.1.1 观察到生育力损害，中、高剂量组观察到内脏和骨骼畸形增加。

口饲给予雄性和雌性大鼠金刚烷胺一日 32mg/kg，观察到生育力损害。于器官形成期(妊娠 7-12 日)口饲给予妊娠小鼠金刚烷胺一日 0mg/kg、10mg/kg[以体表面积计，低于人类推荐剂量(RHD)一日 274mg]或 40mg/kg，最高剂量组观察到胚胎死亡和胎仔体重减轻(与母体毒性有关)。于器官形成期(妊娠 7-12 日)口饲给予妊娠大鼠金刚烷胺一日 0mg/kg、40mg/kg(以体表面积计，约等于 RHD)或 120mg/kg，最高剂量组观察到胚胎死亡和胎仔体重减轻。于器官形成期(妊娠 7-14 日)口饲给予妊娠大鼠金刚烷胺一日 37mg/kg(以体表面积计，约等于 RHD)、50mg/kg 或 100mg/kg，中、高剂量组观察到内脏和骨骼畸形增加。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女使用本药应权衡利弊。国内厂家建议哺乳期妇女禁用本药。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：母乳喂养的婴儿有不良影响，哺乳母亲不应服用金刚烷胺。<sup>[6]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：哺乳期妇女禁用。<sup>[7]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[2]</sup>

金刚烷胺被排泄到母乳中，但数量尚未量化。没有关于母乳喂养婴儿风险的信息。金刚烷胺可能改变母乳的产生或排泄。应考虑母乳喂养的发育和健康益处，以及母亲对金刚烷胺（GOCOVRI）的临床需求以及 GOCOVRI 或潜在母体疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

### 4.4 研究资料<sup>[2]</sup>

在已发表的研究中,金刚烷胺降低了服用精神安定药的患者血清催乳素水平和溢乳的症状。金刚烷胺对乳汁供应的影响尚未在哺乳母亲中进行评估。

#### 参考文献

- [1] 盐酸金刚烷胺片说明书.上海衡山药业有限公司.更新于 2020 年 12 月 30 日.
- [2] FDA Label:GOCOVRI(Amantadine Extended Release Capsules).Adamas Pharma LLC.Action date:2021-02-01.
- [3] 盐酸金刚烷胺 100mg 胶囊说明书.联盟制药.更新于 2021 年 2 月.
- [4] 日本药品说明书:盐酸金刚烷胺片 50mg.鹤原制药株式会社.更新于 2019 年 6 月.
- [5] 舍费尔,彼得斯,米勒.孕期与哺乳期用药指南[M].山丹等译.第 2 版.北京:科学出版社.2010.160.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会,中华医学会儿科学分会.流行性感胃抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J].中华医学杂志,2016,96(2):85-90.
- [7] 中华人民共和国卫生部.孕产期妇女甲型 H1N1 流感防治指南(试行)[EB/OL].<http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohfybjysqwss/s3581/200912/45299.htm>.
- [8]Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.

#### （四）阿昔洛韦的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

本品为合成的核苷类抗病毒药对单纯性疱疹病毒I型(HSV-1)、II型(HSV-2)及水痘-带状疱疹病毒(VZV)均有抑制作用，适用于单纯疱疹病毒感染、带状疱疹治疗。<sup>[1-3]</sup>

##### 2 药动学

药物可透过胎盘屏障，可分泌入乳汁。<sup>[3]</sup>

药品的分子量 225，蛋白结合率 9-33%，表观分布容积 0.8L/kg，半衰期 2.4h，相对婴儿剂量 1.09-1.53%，乳汁/血浆比 0.6-4.1。<sup>[3-4]</sup>

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B3

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：注射剂：孕妇慎用。从 1984 年至 1994 年 4 月建立的一项关于孕妇使用阿昔洛韦的疗效的流行病学记录，在为期 3 个月的 756 项实验结果中有 749 名孕妇先后系统服用阿昔洛韦，其对婴儿的致畸作用近似于普通人群。但这些数据尚不足以证明阿昔洛韦对孕妇和胎儿是安全的。只有当阿昔洛韦对胎儿的治疗作用远大于其风险时才可以考虑服用阿昔洛韦。<sup>[1]</sup>乳膏：孕妇慎用。<sup>[3]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：对于孕妇或可能怀孕的妇女，只在治疗收益大于危险性时才给与。实验（大鼠）怀孕第 10 天，大鼠出现肾损伤。在皮下注射大量（200mg/kg/day 以上）的实验中，有报告称发现头部位及尾部异常（片剂/乳膏）<sup>[6,7]</sup>

###### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期使用阿昔洛韦无对胎儿或新生儿无不良影响据报道。在怀孕期间暴露的婴儿中存在畸形，但它们似乎与药物无关。全身静脉注射治疗适用于治疗危及生命的播散性单纯疱疹病毒（HSV）感染，以降低这些疾病的孕产妇、胎儿和婴儿死亡率。口服阿昔洛韦治疗原发性生殖器单纯疱疹病毒感染也被用于预防不良的胎儿结局，例如早产、宫内生长受限和新生儿单纯疱疹病毒感染。<sup>[8]</sup>

3.3.2 妊娠期生殖器疱疹可选择本药和伐昔洛韦。美国妇产科医师学会(ACOG)建议妊娠期单纯疱疹或非单纯疱疹首次发作、有生殖道疱疹史者于妊娠 36 周开始抑制治疗，妊娠晚期疱疹爆发者可持续用药直至分娩。<sup>[9]</sup>

3.3.3 妊娠晚期带状疱疹患者可口服本药或伐昔洛韦，严重者静脉滴注本药，但妊娠 20 周前应慎用。<sup>[10]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[8,11,12]</sup>

妊娠期使用阿昔洛韦无对胎儿或新生儿无不良影响据报道。

阿昔洛韦局部给药后全身吸收量低，预计母体使用不会导致胎儿暴露于本药。几十年来基于已发表的文献，孕妇局部使用阿昔洛韦，尚未确定与重大出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结局的相关。

所有妊娠都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别约为2%~4%、15%~20%。

### 3.5 研究资料

一项收集 1984-1999 年期间的妊娠期使用阿昔洛韦数据研究。排除 461 名暴露于局部仅阿昔洛韦，总计 1234 例妊娠（12 对双胞胎；1246 个胎儿）。妊娠暴露情况如下：初期 1756 例（7 对双胞胎）；中期 197（2 套双胞胎）；晚期 291（3 对双胞胎）；不详，2。在妊娠早暴露后，有 76 例自然流产，1 例死产，83 例选择性堕胎，19 名出生缺陷婴儿和 577 名健康婴儿。在中晚期暴露中，没有自然流产，2 例选择性堕胎、2 例死产、9 例有出生缺陷的婴儿和 477 例健康婴儿。妊娠早期暴露（不包括自然流产、选择性堕胎和死产），出生缺陷率为 3.2%，整体发生率为 2.6%。这些率与非暴露人群的预期发病率无差异。<sup>[13]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb（全身给药）；II（局部给药）

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：注射剂阿昔洛韦在乳汁中的浓度为血药浓度的 0.6-4.1 倍，当哺乳期妇女服药剂量达到每天 0.3mg/kg 时将可能影响婴儿的发育。只有在必需情况下，哺乳期妇女才可使用阿昔洛韦。<sup>[1]</sup>乳膏：哺乳期妇女慎用<sup>[3]</sup>

4.2.2 盟药品说明书：/



4.2.3 日本说明书：可在乳汁中分泌，服用本品时应避免哺乳（片剂）。乳膏无相应信息。[6,7]

#### 4.3 风险摘要<sup>[8,11,12]</sup>

阿昔洛韦局部给药后被全身吸收极小，母乳喂养预计不会导致儿童暴露药物；全身给药后可以在乳汁中分泌，但现有研究未发现服药后母乳喂养婴儿不良反应的报道，没有服药后对乳汁分泌量影响的报道。母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲对本药的临床需求以及本药或潜在母体疾病对母乳喂养儿童的任何潜在不利影响一起考虑。

#### 4.4 研究资料<sup>[14]</sup>

一名女性因疱疹每天服用5次800毫克带状疱疹，服药期间继续母乳喂养她7个月大的婴儿。三份随机母乳样本（给药后0.25–9.42小时）阿昔洛韦水平范围为18.5 $\mu\text{mol/L}$ 至25.8 $\mu\text{mol/L}$ （5.81微克/毫升），最高水平出现在给药后9.42小时。婴儿未观察到不良反应。

#### 参考文献

- [1] 注射用阿昔洛韦说明书. 国药集团容生制药有限公司 2021 年 06 月 01 日
- [2] 阿昔洛韦乳膏说明书. 福建太平洋制药有限公司 2021 年 06 月 17 日
- [3] 阿昔洛韦分散片说明书. 湖北四环制药有限公司 2020 年 08 月 18 日
- [4] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [5] Lau RJ, Emery MG, Galinsky RE. Unexpected accumulation of acyclovir in breast milk with estimation of infant exposure. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 Pt2):468-471.
- [6] 日本说明书：阿昔洛韦片，製造販売:小林化工，2022 年 4 月修订
- [7] 日本说明书：阿昔洛韦软膏 5%，武田薬品工業，2022 年 6 月修订
- [8] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins/Obstetrics. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin/ACOG Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol.* 2020;135
- [10] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(6):403-408.
- [11] FDA Label: SITAVIG(R) acyclovir buccal tablets. Farméa Action date:2019-12
- [12] FDA Label: ZOVIRAX(R) acyclovir cream, for topical use. Bausch Health US, LLC. Action date:2020-12
- [13] Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, Andrews EB. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:201-7.
- [14] Taddio A, Klein J, Koren G. Acyclovir excretion in human breast milk. *Ann Pharmacother* 1994;28:585-7

## （五）伐昔洛韦的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品是一特异性疱疹病毒抑制剂，在体内迅速水解为活性成分阿昔洛韦。用于治疗水痘带状疱疹及I型、II型单纯疱疹病毒感染，包括初发和复发的生殖器疱疹病毒感染。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学<sup>[1,2]</sup>

药物可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1]</sup>

分子量 360.8，蛋白结合率 9-33%，半衰期 2.5-3h，相对婴儿剂量 4.7%，乳汁/血浆比 0.6-4.1。伐昔洛韦在体内迅速转化为阿昔洛韦，可分布至多种组织中，其中胃、小肠、肾、肝、淋巴结和皮肤组织中浓度最高，脑组织中的浓度最低。<sup>[1· 2]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B3

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：阿昔洛韦能通过胎盘，孕妇用药需权衡利弊。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或有可能怀孕的妇女在治疗上有只在利益超过危险性的情况下给药。阿昔洛韦中进行动物实验怀孕第 10 天，母动物出现肾损伤的大量（200mg/kg/day 以上）皮下给药的实验中，有报告称发现在胎儿头部及尾部异常。在生殖器疱疹复发治疗中怀孕，未确立继续本药治疗的安全性。<sup>[3]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 许多研究表明，在妊娠早期使用伐昔洛韦的经验有限，目前没有证据表明伐昔洛韦或阿昔洛韦对人类胎儿的风险。妊娠期妇女使用本药应权衡利弊<sup>[1· 4]</sup>

3.3.2 妊娠期生殖器疱疹可选择本药。美国妇产科医师学会(ACOG)建议妊娠期单纯疱疹或非单纯疱疹首次发作、有生殖道疱疹史者于妊娠 36 周开始抑制治疗，妊娠晚期疱疹爆发者可持续用药直至分娩。<sup>[5]</sup>

3.3.3 妊娠晚期带状疱疹患者可口服本药。<sup>[6]</sup>

#### 3.4 风险摘要

目前临床数据未发现妊娠期暴露伐昔洛韦及其代谢产物阿昔洛韦相关的重大出生缺陷风险、流产或不良母体或胎儿结局。妊娠期未经治疗的单纯疱疹对胎儿有风险。妊娠晚期感染生殖器单纯疱疹病毒，新生儿感染的风险约为在 30%至 50%；妊娠早期感染单纯疱疹病毒，新生儿感染的风险约为 1%。妊娠早期疱疹的发生与新生儿绒毛膜视网膜炎、小头症，皮肤病变有关。在极少数情况下，经胎盘可发生传播导致先天性感染。

所有妊娠都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别约为 2%~4%、15%~20%。<sup>[4]</sup>

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 人类数据<sup>[4]</sup>

3.5.1.1 目前临床数据未发现妊娠期暴露伐昔洛韦及其代谢产物阿昔洛韦相关的重大出生缺陷风险、流产或不良母体或胎儿结局。

① 一项基于人群的国际前瞻性研究，收集了截至 1999 年 4 月的妊娠数据。阿昔洛韦注册中心记录 1246 名婴儿和胎儿在妊娠期间接触阿昔洛韦（756 例暴露于妊娠早期，197 暴露于妊娠中期，291 次暴露于妊娠晚期和 2 个未知）。妊娠期暴露于阿昔洛韦发生重大出生缺陷的比例为 2.6%（95%可信区间：1.8%至 3.8%）。妊娠早期暴露于阿昔洛韦的主要出生缺陷发生率为 3.2（95%可信区间：2.0%至 5.0%）。

② 111 名婴儿和胎儿在妊娠期间暴露于伐昔洛韦，28 例暴露于妊娠早期，31 例妊娠中期，52 例妊娠晚期。妊娠暴露于伐昔洛韦发生重大出生缺陷的比例为 4.5%（95%可信区间：0.24% to 24.9%），妊娠早期的发生率为 3.9%（95%可信区间：1.3% to 10.7%）。

#### 3.5.2 动物数据<sup>[4]</sup>

3.5.2.1 在大鼠和兔子实验中，未观察到胚胎-胎儿不良反应。

① 在器官发生期间（妊娠第 6 至 15 天和第 6 至 18 天），妊娠大鼠和兔子口服伐昔洛韦（最高 400 mg/kg/天）。AUC 相当于人类最大推荐剂量的 4 倍（大鼠）和 7 倍（兔子），时，在大鼠和兔子中未观察到胚胎-胎儿不良反应。在大鼠（200mg/kg/天；约为人类最大推荐剂量的 6 倍）中观察到早期胚胎死亡、胎儿生长迟缓（体重和长度）和胎儿骨骼发育变化（主要是肋骨外和胸骨骨化延迟）。

② 在一项产前/产后发育研究中，从妊娠晚期到哺乳期，对怀孕大鼠口服伐昔洛韦（从妊娠第 15 天到产后第 20 天，最高可达 200mg/kg/天）。从出生前到哺乳期，每天母体暴露量（AUC）约为人类暴露量的 6 倍，后代未观察到显著的不良反应

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：II

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：在乳汁中的浓度为血药浓度的 0.6~4.1 倍，哺乳期妇女应慎用。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：慎重进行。给药后，乳汁中发现活性代谢物阿昔洛韦。<sup>[3]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[4]</sup>

没有关于母乳中是否存在伐昔洛韦的信息，但口服伐昔洛韦后，母乳中存在阿昔洛韦。母亲每天两次 500 毫克的伐昔洛韦口服后母乳喂养，儿童摄入阿昔洛韦剂量约为 0.6 mg/kg/天。目前没有关于伐昔洛韦或阿昔洛韦对母乳喂养儿童或产奶的影响。母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲的益处一起考虑临床需求以及对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响。

### 4.4 研究资料

对 5 名哺乳期妇女口服 500 mg 剂量的伐昔洛韦，母乳中的阿昔洛韦浓度（C<sub>max</sub>）为血清浓度的 0.5 至 2.3 倍（中位数为 1.4）。母乳阿昔洛韦 AUC 范围为血清 AUC 的 1.4 至 2.6 倍（中位数 2.2）。母亲每天两次 500 毫克的伐昔洛韦口服后母乳喂养，儿童摄入阿昔洛韦剂量约为 0.6 mg/kg/天。<sup>[4]</sup>

一项研究中，合并 HIV 和单纯疱疹感染的女性(n=74)从妊娠 34 周至产后 12 个月服用伐昔洛韦一次 500mg、一日 2 次。产后 6 周时，所有乳儿的血清肌酸酐水平正常(<0.83mg/dl)，其血清肌酸酐和丙氨酸氨基转移酶(ALT)中值、生长情况与未暴露的对照组婴儿无差异(除 1 名婴儿的 ALT 为 70.1U/L)。母亲服用伐昔洛韦的婴儿发生的不良反应与安慰剂对照组婴儿相似，且湿疹和鹅口疮的风险低于对照组。<sup>[8]</sup>

## 参考文献

[1] 盐酸伐昔洛韦分散片说明书. 湖北科益药业股份有限公司. 更新于: 2021 年 01 月 18 日

[2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[3] 日本说明书: 伐昔洛韦片.日医工岐阜工場.更新于 2022 年 3 月.

[4] FDA Label: VALTREX (valacyclovir) tablets, for oral uses. nGenentech, Inc. Action date: 2021-6-15.

[5]American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice BulletinsObstetrics. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletinacog Practice Bulletin, Number 220. Obstet Gynecol. 20

20;135

[6] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组.带状疱疹中国专家共识[J].中华皮肤科杂志,2018,51(6):403-408.

[7] Gerald G.Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[8] Drake AL, Roxby AC, Kiarie J et al. Infant safety during and after maternal valacyclovir therapy in conjunction with antiretroviral HIV-1 prophylaxis in a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2012;7:e34635

## （六）富马酸替诺福韦的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

富马酸替诺福韦酯是一种一磷酸腺苷的开环核苷磷化二酯结构类似物。该药转化为替诺福韦，然后通过细胞酶的磷酸化形成二磷酸替诺福韦，可以终止 DNA 的合成。二磷酸替诺福韦通过与天然底物 5'-三磷酸脱氧腺苷竞争，并且在与 DNA 整合后终止 DNA 链，从而抑制 HIV-1 反转录酶和 HBV 反转录酶的活性。二磷酸替诺福韦对哺乳动物 DNA 聚合酶 $\alpha$ 、 $\beta$  和线粒体 DNA 聚合酶 $\gamma$ 是弱抑制剂。用于 HIV-1 及慢性乙型肝炎患者的治疗。 [1]

### 2 药动学

该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。 [2]

富马酸替诺福韦二吡啶酯分子量 635.52，在替诺福韦浓度范围 0.01-25mg/ml 之间，其在体外与人血浆或血清蛋白的体内结合率分别小于 0.7%和 7.2%。替诺福韦以 1.0mg/kg 和 3.0mg/kg 的剂量静脉注射给药后，稳态分布容积分别是 1.3±0.6L/kg 和 1.2±0.4L/kg，半衰期 17 小时，相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。 [1]

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：妊娠暴露登记项目： [1] 妊娠暴露登记项目监测了妊娠期间 TDF 暴露女性的妊娠结局。医生可拨打 1-800-258-4263 或 400-183-338 想逆转录病毒妊娠登记库（APR）进行患者登记。

3.2.2 欧盟药品说明书：关于孕妇的大量数据(超过 1,000 例妊娠结局)表明，替诺福韦异丙醇没有引起畸形或胎儿/新生儿毒性。动物研究没有表明生殖毒性。如有必要，可考虑在妊娠期使用替诺福韦异丙醇。 [3]

3.2.3 日本：对于孕妇或可能怀孕的妇女，只有在治疗益处被确定为高于风险时才给予。在动物试验(猴子)中，报告了替诺福韦向胎儿的转移。 [4]

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女仅在明确需要时方可使用本药。 [5]接受本药治疗的女性如病毒得到有效抑制

且耐受良好，可在妊娠期继续使用本药。用药时无需调整剂量。<sup>[6]</sup>肌酐清除率小于 60ml/min 者应避免使用本药。<sup>[7]</sup>服用本药期间意外妊娠者，建议继续妊娠。<sup>[8]</sup>

3.3.2.美国健康与人类服务部(HHS)围产期 HIV 指南认为，未接受过 ART、曾接受过 ART 且需要重新治疗或需要一种新的 ART 方案的 HIV 感染的妊娠期妇女以及计划妊娠的女性需使用 NRTIs 时可选择本药，妊娠期妇女急性 HIV 感染也推荐使用本药。指南建议未接受过 ART 的妊娠期妇女初始治疗可使用富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)+恩曲他滨(FTC)或拉米夫定(3TC)作为首选的双 NRTI 骨架，此外，HIV 和 HBV 共感染的妊娠期妇女也可使用上述药物作为推荐的双 NRTI 骨架，应注意停药后 HBV 可能复发。<sup>[9]</sup>

3.3.3.中华医学会建议，HIV 感染的妊娠期妇女不管其 CD4+T 淋巴细胞计数和临床分期，均应终身维持治疗。首选方案：TDF/FTC[或 TDF+3TC，或阿巴卡韦(ABC)/3TC，或 ABC+3TC]+拉替拉韦(RAL)[或多替拉韦(DTG)]，合并乙型肝炎者建议使用包含 TDF+3TC(或 FTC)的方案；替代方案：TDF/FTC[或 TDF+3TC，或 ABC/3TC，或 ABC+3TC，或齐多夫定(AZT)/3TC，或 AZT+3TC，或富马酸丙酚替诺福韦(TAF)/FTC]+依非韦伦(EFV)[或利匹韦林(RPV)，或洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)]。HIV 感染母亲所生婴儿应在出生后尽早(6 小时内)预防性服用抗病毒药物。<sup>[7]</sup>

3.3.4.本药推荐用于夫妻仅一方为 HIV 感染者的暴露前预防用药，未感染的一方应在决定妊娠前 20 日开始治疗(期间建议使用避孕套以防止感染)，并在受孕后或无避孕套性接触后持续治疗 28 日。<sup>[9]</sup>

3.3.5.对于 HBsAg 阳性的妊娠期妇女：(1)若 HBV DNA 阳性，ALT $\geq$ 5 $\times$ 正常值上限(ULN)或诊断为肝硬化者，建议给予 TDF 进行抗病毒治疗。(2)若 HBV DNA 阳性，1 $\times$ ULN $\leq$ ALT $<$ 5 $\times$ ULN 且总胆红素(TBil) $<$ 2 $\times$ ULN，可继续观察；观察期间 ALT $\geq$ 5 $\times$ ULN 或 TBil $\geq$ 2 $\times$ ULN，则给予 TDF 进行抗病毒治疗；随访至 24 周仍为 1 $\times$ ULN $\leq$ ALT $<$ 5 $\times$ ULN，可给予 TDF 进行抗病毒治疗。(3)若 HBV DNA 阳性，ALT 正常或 ALT $<$ 1 $\times$ ULN、无肝硬化表现，可暂不治疗；随访期间出现 ALT 持续升高( $\geq$ 1 $\times$ ULN)，则按(1)或(2)处理，监测 TBil 和 PTA，判断肝损伤程度。(4)若 HBV DNA 低于检测限，建议于妊娠 24 周复查，仍低于检测限，则无需干预。出现乙肝活动需进行抗病毒治疗者，首选 TDF，存在骨质疏松、肾损伤或肾损伤危险因素，可选用 TAF 治疗。<sup>[10]</sup>

3.3.6.经病情评估后肝功能正常未服用抗病毒药的妊娠期妇女，在妊娠中期(12-24 周)检测 HBV DNA 水平，HBV DNA $\geq$ 2 $\times$ 10<sup>5</sup>U/ml，可于 28 周给予 TDF，如存在骨质疏松、肾损伤或肾损伤危险因素，可选用 TAF 或替比夫定；如无法检测 HBV DNA，HBcAg 检测结果阳

性者给予抗病毒治疗；HBV DNA < 2×10<sup>5</sup>U/ml 者无需进行抗病毒治疗。超过妊娠 28 周就诊者如 HBV DNA ≥ 2×10<sup>5</sup>U/ml，应尽早给予抗病毒治疗。<sup>[10]</sup>

3.3.7. 对于有抗病毒治疗适应症的育龄期及计划妊娠的乙型肝炎女性，可在妊娠前使用聚乙二醇干扰素-α 治疗，完成治疗 6 个月后方可妊娠，治疗期间应采用可靠的避孕措施。若聚乙二醇干扰素-α 无法使用或治疗失败，可采用 TDF 治疗。妊娠前或妊娠期间开始使用抗病毒药物的慢性乙型肝炎患者，产后应继续抗病毒治疗，并根据病毒学应答情况，决定继续原方案治疗或换用其他核苷类药物、聚乙二醇干扰素-α 治疗。抗病毒治疗期间意外妊娠者，如正在服用 TDF，建议继续妊娠。<sup>[8]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[5]</sup>

3.4.1 抗逆转录病毒妊娠登记表(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)的现有数据显示，怀孕早期接触富马酸替诺福韦(TDF)(2.1%)的主要出生缺陷的总体风险没有增加，而亚特兰大都会先天性缺陷计划(MACDP)美国参考人口中的主要出生缺陷的本底率为 2.7%。APR 中没有报告个别药物的流产率。在美国普通人群中，经临床确认的妊娠流产的背景风险估计为 15%-20%。

3.4.2 已发表的对乙肝病毒感染者的研究没有报告在妊娠晚期使用该药会增加不良妊娠结局的风险。

3.4.3 在动物繁殖研究中，当 TDF 的剂量/暴露剂量是推荐每日剂量的 ≥14(TdF)和 2.7 倍(替诺福韦)时，没有观察到不利的发育影响。

### 3.5 研究资料<sup>[5]</sup>

#### 3.5.1 人类研究

3.5.1.1 根据 APR 在怀孕期间接触含有 TDF 的方案导致活产的前瞻性报告(包括在怀孕前三个月接触 3,342 人，在第二/第三个三个月接触 1,475 人)，与美国 MACDP 参考人群 2.7% 的本底出生缺陷率相比，TDF 总体上的主要出生缺陷没有增加。活产儿中主要出生缺陷的发生率在妊娠早期暴露于含 TDF 方案的孕妇为 2.3%(95%CI: 1.8%至 2.8%)，在妊娠中晚期暴露于含 TDF 方案的孕妇为 2.1%(95%CI: 1.4%至 3.0%)。

3.5.1.2 来自 APR 的关于暴露于 TDF 的孕妇总体重大出生缺陷的前瞻性报告与美国背景的重大出生缺陷率进行了比较。APR 的方法学限制包括使用 MACDP 作为外部比较组。使用外部比较器的局限性包括方法和人群的差异，以及由于潜在疾病造成的混淆。

3.5.1.3 在三个对照临床试验公布的数据中，共有 327 名患有慢性乙肝病毒感染的孕妇在怀孕 28 至 32 周期间至产后 1 至 2 个月期间服用 ViRead，并在分娩后进行长达 12 个月的随访。



与已知的 ViRead 在感染乙肝病毒的成年人中的安全性相比，在孕妇中没有新的安全发现。没有观察到与妊娠相关的不良结局的风险增加；在接触 Viread 的婴儿中，发现了 2 例死产，1 例严重的出生缺陷(脚趾)和 1 例多发性先天性异常(未进一步说明)。婴儿在分娩后进行了长达 12 个月的跟踪调查；在妊娠晚期暴露于 ViRead 的婴儿中，没有临床相关的药物相关安全发现。

### 3.6.2 动物研究<sup>[5]</sup>

通过器官发生法(孕 7~17 天、6~18 天，分别给孕鼠(0、50、150、450 mg/kg/d)和兔(0、30、100、300 mg/kg/d)灌胃 TDF。在 TDF 对大鼠的胚胎-胎儿毒性研究中，根据体表面积比较，TDF 的剂量达到人类剂量的 14 倍，在兔子中，根据身体表面积比较，TDF 的剂量达到人类剂量的 19 倍时，没有观察到显著的毒理学效应。在一项大鼠出生前和出生后的发育研究中，TDF 通过哺乳期口服剂量高达 600 毫克/公斤/天；在子代中没有观察到替诺福韦剂量约为推荐每日剂量该药人类暴露剂量的 2.7 倍的不良反应。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L5

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：已发布的数据显示，替诺福韦会分泌到人类母乳中。替诺福韦是否会影响产奶或对母乳喂养的孩子产生影响，尚不明确<sup>[1]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：一般来说，如果新生儿在出生时就进行了适当的乙肝预防管理，患有乙肝的母亲可以母乳喂养她的婴儿。替诺福韦在母乳中的排泄量很低，婴儿通过母乳接触的情况被认为可以忽略不计。尽管长期数据有限，但在母乳喂养的婴儿中没有不良反应的报道，使用替诺福韦的感染乙肝病毒的母亲可能会母乳喂养。一般来说，建议感染艾滋病毒的母亲不要用母乳喂养婴儿，以避免将艾滋病毒传染给婴儿。<sup>[4]</sup>

4.2.3 日本：避免哺乳。有报告显示，替诺福韦向人乳汁转移，在动物实验(大鼠)中，有向乳汁中转移的报告。此外，女性艾滋病毒感染患者为了避免婴儿感染艾滋病毒，最好不要给婴儿喂母乳。<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[5]</sup>

根据已公布的数据，已证明替诺福韦存在于人类母乳中(见数据)。目前尚不清楚替诺福

韦是否会影响产奶量或对母乳喂养的儿童有影响。

#### 4.4 临床考量<sup>[5]</sup>

4.4.1 HIV-1 感染的治疗：疾病控制和预防中心建议感染 HIV-1 的母亲不要用母乳喂养婴儿，以避免艾滋病毒-1 在出生后传播的风险。

由于有可能：(1)艾滋病毒传播(在艾滋病毒阴性婴儿中)；(2)产生病毒抵抗力(在艾滋病毒阳性婴儿中)；以及(3)母乳喂养婴儿出现与成人相似的不良反应，指示母亲如果正在服用 ViRead 治疗艾滋病毒-1，则不要母乳喂养。

4.4.2 乙肝病毒感染的治疗：母乳喂养的发展和健康益处应与母亲对 ViRead 的临床需求以及 ViRead 或潜在母亲状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响一起考虑。

#### 4.5 研究资料<sup>[5]</sup>

在一项研究中，50 名未感染艾滋病毒的母乳喂养妇女在产后 1 至 24 周(中位数 13 周)开始服用含有替诺福韦的方案，在母亲治疗 7 天后，大多数婴儿的血浆中检测不到替诺福韦。在母亲或婴儿中没有严重的不良反应。

#### 参考文献

[1] 富马酸替诺福韦二吡呋酯片药品说明书. 葛兰素史克(天津)有限公司. 更新于 2022 年 12 月 01 日.

[2] AIDSinfo. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States[J]. National Guideline Clearinghouse, 2012, 12(6):363-364.

[3 ] EMA product information: Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg film-coated tablets. Mylan Pharmaceuticals Limited. Update date: 2022-8-29

[4] 日本药品说明书: 富马酸替诺福韦二吡呋酯片. 吉利德科学公司.更新于 2021.06.

[5] FDA Label:VIREAD(R) Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets, Powde.Gilead Sciences, Inc. Action date: 2021-01-02

[6] Perinatal\_G et al. US Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Uptodate, 2023-04.

[7] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心.中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)[J].中国艾滋病性病,2021,27(11):1182-1201.

[8] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华传染病杂志,2019,37(12):711-736.

[9] Gebhard Wagener, MD et al.US Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Updated , 2021.01.02.

[10] 中国肝炎防治基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021年)[J].临床肝胆病杂志,2021,37(03):527-531.

## 七、抗结核药

### （一）异烟肼的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

异烟肼与其他抗结核药联合，适用于各型结核病的治疗，包括结核性脑膜炎以及其他分枝杆菌感染。可单用适用于各型结核病的预防。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

异烟肼可透过胎盘屏障，可进入乳汁。<sup>[1]</sup>

分子量 137，血浆蛋白结合率 10%~15%，表观分布容积为 0.6L/kg，半衰期 1.1~3.1h，相对婴儿剂量 1.2~18%，乳汁/血浆比无数据。<sup>[2]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A 级

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：当妊娠期妇女处于活动性结核感染时，目前使用异烟肼带来的获益将大于带给胎儿的风险，异烟肼可透过胎盘屏障，因此应密切观察通过母亲暴露于异烟肼的新生儿，是否存在不良反应。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：临床使用异烟肼的怀孕病例有限，目前没有显示出特别的畸形或胎儿毒性作用。需要进一步的研究来评估孕期暴露于异烟肼对胎儿的影响。<sup>[3]</sup>

3.3.3 日本药品说明书：妊娠期妇女不建议使用。动物实验（小鼠）显示对胎儿发育有影响。此外，有流行病学研究表明，合并使用对氨基水杨酸抗结核的患者中畸形儿童的发生率很高。<sup>[4]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

妊娠期适用，母体获益 > 胚胎-胎儿风险。异烟肼对人体无致畸作用，美国胸科协会建议：因不治疗结核对母体和胎儿带来的风险远远超过药物对胎儿的伤害。<sup>[6]</sup>

##### 3.4 风险摘要（摘自 micromedex）

3.4.1 目前还没有对孕妇进行充分和良好的对照研究。异烟肼应用于妊娠期活动性肺结核的治疗，因为其益处证明了对胎儿的潜在风险是在合理范围内的。还应考量预防性治疗的益处

与胎儿可能面临的风险。预防性治疗通常应在分娩后开始，以防止将胎儿置于暴露风险之中；尚未发现母乳中低水平的异烟肼对新生儿造成威胁。已知异烟肼可穿过胎盘屏障，因此应仔细观察接受异烟肼治疗的母亲的新生儿是否有任何不良反应的迹象。 [5]

3.4.2 不能排除胎儿风险。现有证据尚无定论或不足以确定孕妇使用时胎儿的风险。

3.4.3 美国疾病控制中心、美国胸科学会和美国传染病学会在联合声明中建议在怀孕期间治疗肺结核。初始治疗方案应包括异烟肼、利福平和乙胺丁醇。在怀孕期间使用吡嗪酰胺是有争议的。虽然所有这些药物都通过胎盘，但它们似乎没有致畸作用。由于缺乏高质量的研究，需权衡怀孕期间使用任何这些药物的风险和益处。如果初始治疗方案中不包括吡嗪酰胺，则异烟肼、利福平和乙胺丁醇治疗的最短持续时间为 9 个月。建议所有服用异烟肼的孕妇或哺乳期妇女补充吡哆醇(25 - 50 毫克/天)<sup>[7]</sup>。异烟肼应该用于治疗活动性肺结核，因为产妇获益大于胎儿的风险。母亲在怀孕期间使用异烟肼治疗，应密切监测新生儿的不良反应。 [8]

### 3.5 研究资料（摘自 micromedex）

#### 3.5.1 人类研究

3.5.1.1 异烟肼(INH)被认为对母亲和胎儿治疗妊娠期活动性肺结核感染都是相对安全的。虽然没有明确的因果关系，但肺结核感染增加流产的风险。有病例报告母体感染结核病会导致婴儿先天性结核病，且抗结核药物的耐药性可能会增加胎儿的风险<sup>[9][10]</sup>。

① 基于人群的先天性畸形登记数据集的婴儿/胎儿(n=11)与来自国家出生登记处的异烟肼暴露对照组(n=29)相匹配时，妊娠期间异烟肼暴露并未显示出更高的先天性异常发生率<sup>[11]</sup>。

② 对超过 4900 名暴露于异烟肼的孕妇进行的对照回顾性研究也得出了类似的观察结果<sup>[12]</sup>。然而，围产期合作项目发现，在 85 例妊娠早期暴露的回顾性妊娠中，一般先天性畸形的发生率增加了一倍<sup>[13]</sup>。早期的研究发现，在怀孕期间服用异烟肼与其他药物的妇女的后代中，出现智力迟钝、癫痫发作、严重脑病或中枢神经系统缺陷等异常的频率增加<sup>[14][15]</sup>。异烟肼具有神经毒性，很可能导致上述神经系统缺陷。异烟肼、乙胺丁醇和利福平联合治疗的安全性在其他文献中得到了支持<sup>[16][17][18]</sup>，因未经治疗的结核病对母亲和胎儿的风险都要大得多。

③ 一项涉及 660 名 1 至 13 岁儿童的研究发现，产前暴露于异烟肼的儿童没有发生肿瘤<sup>[19]</sup>。

④ 异烟肼由于分子量低，很容易穿过胎盘<sup>[19]</sup>。已确定脐带血与母体血药浓度平均比值为 0.73，7 例胎儿浓度超过母体<sup>[20]</sup>。

### 3.5.2 动物研究

异烟肼已被证明在怀孕期间口服给药时对大鼠和兔子具有残害胚胎作用。异烟肼在小鼠、大鼠和兔子的生殖研究中尚未发现致畸作用。<sup>[5]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：II

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：母乳中少量的异烟肼不会对新生儿产生毒性；因此，服用异烟肼期间仍可继续进行母乳喂养。母乳中异烟肼的含量很低，不足以对哺乳期的婴儿产生治疗或预防作用。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：异烟肼与血浆蛋白结合较弱，并被证明通过母乳，其浓度与母体血浆浓度相当。由于新生儿存在乙酰化缺陷的潜在风险，并考虑异烟肼的神经毒性和肝毒性，不建议母乳喂养。<sup>[3]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：药物分泌入乳汁，哺乳期使用最好不要哺乳。<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要（摘自 micromedex）

4.3.1 有充分的证据和/或专家共识表明，在母乳喂养期间使用该药物对婴儿的风险最小。

4.3.2 WHO 及美国儿科协会：可母乳喂养。

异烟肼治疗对母乳喂养是安全的，不应被劝阻，但当母亲长期接受异烟肼治疗或婴儿同时接受预防性异烟肼治疗时，应谨慎使用，因为异烟肼水平可能会累积<sup>[21][22][23]</sup>。世界卫生组织建议对婴儿进行黄疸监测；如果出现明显的黄疸，应停止或改变药物治疗<sup>[24]</sup>。建议所有服用异烟肼的孕妇或哺乳期妇女补充吡哆醇(25 - 50 毫克/天)。美国儿科学会建议在母乳喂养的婴儿中使用吡哆醇，即使是那些没有服用异烟肼的婴儿<sup>[25]</sup>。

### 4.4 研究资料（摘自 micromedex）

① 母乳中异烟肼浓度小，不会对新生儿产生毒性，因此不应劝阻母乳喂养<sup>[21]</sup>。

② 在接受异烟肼每日 300 mg 治疗的 7 名哺乳期妇女中，平均乳汁与血浆比值为 0.89(95%置信区间, 0.7 ~ 1.1)。婴儿平均绝对剂量和相对剂量分别为 89.9 mcg/kg/d 和 1.2%。这一药物剂量远低于 10 mg/kg/天的治疗剂量。作者认为异烟肼治疗对母乳喂养是安全的，但当母亲长期用药或婴儿同时预防性异烟肼治疗时，应谨慎使用<sup>[22]</sup>。

③ 数据表明，母亲摄入 300 mg 异烟肼后，24 小时内有 0.75 ~ 2.5% 的剂量排泄到母乳中<sup>[26]</sup>。假设体重为 3.5 kg，哺乳婴儿摄入的异烟肼量可高达 2 mg/kg，相当于儿科常用治疗剂量的 20%。作者认为哺乳期母亲服用异烟肼对婴儿产生不良反应的风险很低。早期的研究表明<sup>[27]</sup>，在 5 ~ 10 mg/kg 剂量下，给药后 1 小时和 10 小时后母乳浓度分别可达 6 和 12 微克/毫升。这些母乳水平与相应的母体血浆水平相当(乳汁与血浆比值= 1)<sup>[28]</sup>。

④ 在母亲服用异烟肼的母乳喂养婴儿中没有有害影响的报告。然而，一些临床医生对暴露于异烟肼的新生儿维生素 b6 缺乏症的潜在风险表示担忧。据报道，一名出生 17 天的婴儿因母体结核而接受异烟肼治疗后出现阵挛性癫痫发作<sup>[29]</sup>。服用吡哆醇 4 小时内癫痫发作减轻，B6 缺乏是异烟肼治疗的继发因素。母亲同时服用维生素 B6 可避免母乳喂养的婴儿出现异烟肼中毒<sup>[30]</sup>。

⑤ 母乳中的异烟肼也可能造成肝毒性和干扰核酸的生成<sup>[26]</sup>。据报道，单次口服异烟肼 300 mg 5 和 12 小时后，母乳中异烟肼及其代谢物的浓度是血浆水平的两倍<sup>[31]</sup>。由于该药是在完全断奶后给药，因此没有评估新生儿的不良反应。

## 参考文献

- [1]异烟肼片说明书，沈阳红旗制药有限公司，更新于 2020 年 12 月 24 日。
- [2]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3]EMA product information: RIFINAH 300 mg/150 mg coated tablet . SANOFI-AVENTIS FRANCE. Update date: 2022-12-19.
- [4]日本药品说明书：异烟肼注射液 100mg. 阿尔弗雷萨制药公司.更新时间：2023 年 3 月修订。
- [5]FDA Label: Isoniazid Tablets, USP. Epic Pharma, LLC. Action date: 2016-09.
- [6]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [7] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016; 63(7):e147-e195.
- [8] Product Information: isoniazid oral tablets, isoniazid oral tablets. West-Ward Pharmaceutical Corp. (per DailyMed), Eatontown, NJ, 2014.
- [9]Weinberber SE & Weiss ST: Pulmonary diseases In: Burrows GN & Ferris TF (Eds): Medical Complications During Pregnancy, 4th. WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 1995.

- [10]Cunningham FG, MacDonald PC, Leveno KF, et alCunningham FG, MacDonald PC, Leveno KF, et al (Eds): Williams Obstetrics, 19th. Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1993.
- [11]Czeizel AE, Rockenbauer M, & Olsen J: A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(6):564-568.
- [12] Marynowski A & Sianozecka E: Comparison of the incidence of congenital malformations in neonates from healthy mothers and from patients treated because of tuberculosis. *Ginekol Pol* 1972; 43:713.
- [13] Heinonen OP, Slone D, & Shapiro SHeinonen OP, Slone D, & Shapiro S: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Publishing Sciences Group, Littleton, MA, 1977.
- [14] Monnet P, Kalb JC, & Pujol M: Harmful effects of isoniazid on the fetus and infants. *Lyon Med* 1967; 218:431-455.
- [15] Varpela E: On the effect exerted by the first-line tuberculosis medicines on the foetus. *Acta Tuberc Scand* 1964; 35:53-69.
- [16]Jentgens H: Antituberkulose chemotherapie und schwangerschaftsabbruch. *Prax Pneumol* 1973; 27:479-488.
- [17]Brock PG & Roach M: Antituberculous drugs in pregnancy. *Lancet* 1981; 1:43.
- [18] Kingdom JCP & Kennedy DH: Tuberculous meningitis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:233-235.
- [19]Hammond EC, Selikoff IJ, & Robitzek EH: Isoniazid therapy in relation to later occurrence of cancer in adults and in infants. *Br Med J* 1967; 2:792-795.
- [20] Bromberg YM, Salzberger M, & Bruderman I: Placental transmission of isonicotinic acid hydrazide. *Gynaecologia* 1955; 140:141-144.
- [21]Product Information: isoniazid oral tablets, isoniazid oral tablets. Sandoz,Inc, Princeton, NJ, 2006.
- [22]Singh N , Golani A , Patel Z , et al: Transfer of isoniazid from circulation to breast milk in lactating women on chronic therapy for tuberculosis. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(3):418-422.  
PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
- [23]Tran JH & Montakantikul P : The safety of antituberculosis medications during breastfeeding. *J Hum Lact* 1998; 14(4):337-340.  
PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
- [24] Anon: Breastfeeding and Maternal Medication. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1995.
- [25]Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63(7):e147-e195.



- [26]Snider DE & Powell KE: Should women taking anti-tuberculosis drugs breastfeed?. Arch Intern Med 1984; 144:589-590.
- [27]Anderson PO: Drugs and breast feeding - a review. Drug Intell Clin Pharm 1977; 11:208-223.
- [28]Wilson JTWilson JT: Drugs in Breast Milk, ADIS Press, New York, 1981.
- [29]McKenzie SA, Macnab AJ, & Katz G: Neonatal pyridoxine responsive convulsions due to isoniazid therapy. Arch Dis Child 1976; 51:567-568.
- [30]White GJ & White MK: Breast-feeding and drugs in human milk. Vet Hum Toxicol 1980; 22:1-43.
- [31] Berlin CM Jr & Lee C: Isoniazid and acetylisoniazid disposition in human milk, saliva and plasma. Fed Proc 1979; 38:426.

## （二）乙胺丁醇的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为合成抑菌抗结核药。其作用机理尚未完全阐明。本品可渗入分枝杆菌体内干扰 RNA 的合成，从而抑制细菌的繁殖，本品只对生长繁殖期的分枝杆菌有效。迄今未发现本品与其他抗结核药物有交叉耐药性。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

药物能通过胎盘屏障，乳汁中的药浓度约相当于母血药浓度。<sup>[1]</sup>

分子量 277.23, 血浆蛋白结合率 8%~22%，半衰期 6~8 小时, 乳汁/血浆比 1.0, RID 1.5%。

[1,2]

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：乙胺丁醇可透过胎盘，胎儿血药浓度约为母亲血药浓度的 30%。动物使用高剂量可致胎儿畸形，虽然在人类中未证实，孕妇应用仍须充分权衡利弊。本品和其他药物合用时对胎儿的影响尚不清楚。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：关于怀孕期间给药的安全性还没有确立，对孕妇或可能怀孕的妇女，只有在确定治疗有益大于危险时才给予。<sup>[3]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 现有文献研究支持妊娠期使用乙胺丁醇联合异烟肼和利福平的安全性。没有报道显示使用乙胺丁醇与导致先天缺陷的确定相关性。乙胺丁醇适用于孕期治疗肺结核。并应与其他抗结核药物联合使用。两个最常用的方案是乙胺丁醇+异烟肼和乙胺丁醇+异烟肼+链霉素。<sup>[4]</sup>

[4]

3.3.2 人类胎儿目前还没有足够的报告或良好的对照研究。据报道，乙胺丁醇可以穿过人体胎盘，达到一个 F: M 比率近似 1。没有报告表明对胎儿有不良影响。尽管使用的剂量高于临床使用的剂量，啮齿动物研究没有发现致畸性或 IUGR 的证据。<sup>[5]</sup>

3.3.3 有报道接受包括盐酸乙胺丁醇在内的抗结核治疗的妇女所生婴儿出现眼科异常。只有当益处证明对胎儿有潜在风险时，才应在妊娠期间使用盐酸乙胺丁醇。<sup>[6]</sup>

### 3.4 研究资料

#### 3.4.1 人类数据

3.4.1.1 乙胺丁醇通过胎盘屏障，脐血与羊水中药物浓度达到治疗浓度。

① 一位妊娠 38 周孕妇使用乙胺丁醇剂量为 800mg（15mg/kg）30 小时后，分娩后脐带和母体血液中的乙胺丁醇浓度分别为 4.1 和 5.5 ng/mL 和脐带与母体血清比值分别为 0.75。羊水乙胺丁醇水平为 9.5 ng/mL。这些水平都在抑制结核分枝杆菌生长所需的 1-5 ng/mL 范围。<sup>[4]</sup>

3.4.1.2 目前人类研究数据表明妊娠期使用异烟肼可能是安全的。

① 一项匈牙利进行的先天性畸形的病例对照监测数据强调了异烟肼的妊娠安全性，同样也表明了妊娠期间使用的大多数抗结核药物的安全性。1980 年至 1996 年间，38151 例对照出生（无先天性异常）与 22865 例出生至 3 个月间发现先天性缺陷的病例相匹配。29 例（0.08%）对照组和 11 例（0.05%）病例记录了母亲接触抗结核药物的情况，其中 17 例对照组和 6 例患者接触异烟肼（6 名对照组和 4 名病例接受了乙胺丁醇治疗；3 名对照组接受了吡嗪酰胺治疗；其他药物仅记录了一次接触，包括利福平、乙酰胺、丙酰胺或环丝氨酸）。病例妊娠中任何先天性异常的预期发生率和观察到的发生率是相同的（11 例预期，11 例观察到）。然而，观察到的尿道下裂病例有 5 例，而预期只有 1.5 例。在这 5 例病例中，有 3 例记录了母亲在关键发育期（第三个月和第四个月）暴露于异烟肼（2）、乙胺丁醇（2）和环丝氨酸（1）。<sup>[7]</sup>

② 38 例接受抗结核治疗的患者(42 例次妊娠)，轻微异常发生率是在预期的发生频率范围内。另一项研究观察了 6 个在 5-12 周龄时流产的胎儿。对胚胎光学系统进行了专门检查，未发现明显异常。大多数研究者认为乙胺丁醇、异烟肼和利福平是最安全的抗结核药。然而，对眼部损伤的长期随访检查尚未见报道，耐多药结核病患者在妊娠早期（N=2）、妊娠 2/3 月（N=2）和整个哺乳期（N=3）接受乙胺丁醇的联合方案。评估的平均年龄为 4.5 岁，其中 3 名婴儿为男性，未观察到低出生体重、畸形、围产期并发症或新生儿结核病感染的病例。随访时，三人的体重和身高均正常，无听力损失，视力正常，神经系统分析正常。其他发现包括轻度言语迟缓（N= 1）和多动症（N = 1）<sup>[4]</sup>

#### 3.4.2 动物数据

3.4.2.1 动物研究表明高剂量乙胺丁醇有致畸作用。

① 盐酸乙胺丁醇已被证明在妊娠小鼠和兔子中具有致畸作用。当高剂量盐酸乙胺丁醇治疗妊娠小鼠或家兔时，胎儿死亡率略有增加，但不显著（ $P>0.05$ ）。盐酸乙胺丁醇处理的雌性大鼠生育能力和产仔数略有下降，但不显著（ $P>0.05$ ）。在妊娠期间接受高剂量盐酸乙胺丁醇治疗的小鼠出生的胎儿中，观察到腭裂、外脑畸形和脊柱异常的低发生率。在妊娠期间接受高剂量盐酸乙胺丁醇治疗的新生大鼠的颈椎出现轻微异常。在妊娠期间接受高剂量盐酸乙胺丁醇治疗的家兔生下两个单眼症胎儿，一个右前臂缩短并伴有双侧腕关节挛缩，另一个伴有兔唇和腭裂。<sup>[6]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：可分布至乳汁，浓度与血药浓度相近，虽然在人类中未证实有问题，哺乳期妇女用药须权衡利弊。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：有报道乙胺丁醇会转移至乳汁。哺乳期使用应避免哺乳。<sup>[3]</sup>

### 4.3 研究资料

#### 4.3.1 人类数据

4.3.1.1 现有数据表明，药物转移至乳汁。美国儿科学会将乙胺丁醇归类为与母乳喂养相容的药物。

① 关于乙胺丁醇排泄到母乳中的信息仅限于 2 例，这些病例最初仅作为个人通信报告。一位母亲在每天服用乙胺丁醇 15 毫克/公斤时，测量了两次乳汁水平。给药后 3 小时的乳汁水平为 1.5 mg/L，给药后 2 小时的乳汁浓度为 1.4 mg/L，但未说明采集方法。据报道，另一名妇女的乳汁水平为 4.6 mg/L，与她的血浆水平相似，但没有说明她的剂量和采奶时间。根据这些数据，评审人员估计，母乳喂养的婴儿每天将接受 0.51 至 0.86 mg/kg 的剂量，相当于婴儿治疗剂量的 3.4%至 5.7%。根据上述稀疏数据，一些作者估计，全母乳喂养的婴儿每天的最大剂量为 0.69 mg/kg，为母体体重调整剂量的 4.6%。<sup>[5]</sup>

美国儿科学会将乙胺丁醇归类为与母乳喂养相容的药物。<sup>[8]</sup>

## 参考文献

- [1] 乙胺丁醇片药品说明书. 上海上药信谊药厂有限公司. 更新于 2010 年 10 月 1 日.
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3] 日本药品说明书: 乙胺丁醇片. サンド株式会社. 更新于 2023 年 3 月.
- [4] Christof Schaefer et al. Drugs during pregnancy and lactation - treatment options and risk assessment [M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [5] Weiner, Carl , Buhimschi, Catalin, Drugs for Pregnant and Lactating Women[M].Second edition. Elsevier Science Health Science div,2003.
- [6] FDA Label: ETHAMBUTOL HYDROCHLORIDE TABLETS, for oral use. REMEDYREPACK INC. Action date: 2023-2-15.
- [7] Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Ethambutol. [Updated 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501335/>
- [8] Briggs, Gerald G., Freeman et al., Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation A Reference Guide to Fetal and Neonatal[M] 12th Edition, Wolters Kluwer Health,2021.

### （三）利福平的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为利福霉素类半合成广谱抗菌药，对多种病原微生物均有抗菌活性。该药对结核分枝杆菌和部分非结核分枝杆菌(包括麻风分枝杆菌等)在宿主细胞内外均有明显的杀菌作用，主要用于治疗结核病、脑膜炎和金黄色葡萄球菌感染，外用可治疗沙眼等<sup>[1-2]</sup>。

#### 2 药动学

可通过胎盘屏障和分泌入乳汁，服药后在大部分组织和体液中分布良好，包括脑脊液，蛋白结合率为 80-91%，进食后服药可使药物吸收减少 30%，半衰期 3-5 小时，多次给药后有所缩短，2-3 小时，相对婴儿剂量 2.2-7.3%，乳汁/血浆 0.2<sup>[1,3]</sup>。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：由于能够通过胎盘屏障，并出现在脐带血中，所以只有当潜在利益大于对胎儿风险时才能应用，在妊娠末期数周给药时，可导致产后母婴出血，可以给予维生素 K 治疗。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能怀孕的妇女最好不要使用。<sup>[4]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 利福平是在妊娠期间治疗肺结核的一线药物，对于其他感染，如 MRSA，仅当不能使用首选妊娠药物时才使用利福平<sup>[5]</sup>。国内指南建议 3 个月内妊娠期妇女禁用<sup>[6]</sup>。

3.3.2 美国肺结核治疗指南<sup>[7]</sup>推荐孕妇和未怀孕的成人使用相同的方案和剂量。在正常剂量下均未证明对人类胎儿有致畸作用。

##### 3.4 研究资料

###### 3.4.1 人类数据

3.4.1.1 妊娠期使用利福平清除率轻度降低。

一项前瞻性队列研究，入选胎龄 $\geq 13$ 周、感染 HIV 合并肺结核孕妇，每日服用利福平 600mg，结果显示妊娠使利福平清除率降低 14%，但不需要在妊娠期间调整剂量<sup>[8]</sup>。

#### 3.4.2 动物数据<sup>[8]</sup>

3.4.2.1 动物研究表明，利福平有胚胎毒性和致畸作用。

- ① 利福平已被证明对啮齿动物有致畸作用。妊娠大鼠在器官形成过程中口服 150 ~ 250 mg/kg/天(约为相对人体体表面积推荐最大剂量的 1 ~ 2 倍)的利福平，其后代先天性畸形(主要是脊柱裂)增加。怀孕小鼠口服剂量为 50 至 200 mg/kg(约为基于体表面积比较的人体最大推荐剂量的 0.2 至 0.8 倍)的利福平，其胎儿腭裂的发生率随着给药剂量增加而增加。妊娠兔口服剂量高达 200 mg/kg/天的利福平(基于体表面积计算约为人体最大推荐剂量的 3 倍)也有骨形成不全和胚胎毒性的报道。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级：II

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内说明书：可由乳汁排泄，哺乳期用药应充分权衡利弊后决定是否用药<sup>[1-2]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：对于哺乳期妇女来说，由于药物分泌入乳汁，只有获益大于风险时方可使用。[a]

### 4.3 研究资料

#### 4.3.1 人类研究资料

4.3.1 药物可转移至乳汁。

- ① 一项哺乳婴儿接受母体利福平治疗的影响研究，采用药代动力学建模方式计算进入组织分布，结果显示当母亲接受 10.9mg/kg 的治疗剂量时，向哺乳婴儿转移 0.4mg/kg 的剂量不会引起健康问题<sup>[9]</sup>。

## 参考文献

[1]利福平胶囊.杭州民生药业.更新于 2020 年 11 月 24 日.

[2]利福平滴眼液.广州东康.更新于 2006 年 11 月 4 日

- [3]Mitrano JA, Spooner LM, Belliveau P. Excretion of antimicrobials used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections during lactation: safety in breastfeeding infants. *Pharmacotherapy*. 2009 Sep;29(9):1103-9.
- [4]日本药品说明书：利福平片 150mg. サンド株式会社.更新于 2023 年 3 月。
- [5]Christof Schaefer et al. *Drugs During Pregnancy and Lactation*[M]. Eighth edition. Oxford:Elsevier, 2021. 95.
- [6]肺结核基层合理用药指南。中华全科医师杂志.2020,19(10):891-899.
- [7]American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. 2003. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 52(RR-11):1-77.
- [8] FDA Label: Rifadin IV (rifampin for injection USP).Sanofi-aventis U.S. LLC. Action date: 2023-02.
- [9]Partosch F, Mielke H, Stahlmann R, Gundert-Remy U. Exposure of Nursed Infants to Maternal Treatment with Ethambutol and Rifampicin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Aug;123(2):213-220.



#### **(四) 吡嗪酰胺的妊娠哺乳期用药信息**

##### **1 药理学**

本品对人型结核杆菌有较好的抗菌作用，在 pH5-5.5 时，杀菌作用最强，尤其对处于酸性环境中缓慢生长的吞噬细胞内的结核菌是目前最佳杀菌药物。本品在体内抑菌浓度 12.5 μg/ml，达 50 μg/ml 可杀灭结核杆菌。本品在细胞内抑制结核杆菌的浓度比在细胞外低 10 倍，在中性、碱性环境中几乎无抑菌作用。作用机制可能与吡嗪酸有关，吡嗪酰胺渗透入吞噬细胞后并进入结核杆菌菌体内，菌体内的酰胺酶使其脱去酰胺基，转化为吡嗪酸而发挥抗菌作用。另因吡嗪酰胺在化学结构上与烟酰胺相似，透过取代烟酰胺而干扰脱氢酶，阻止脱氢作用，妨碍结核杆菌对氧的利用，而影响细菌的正常代谢，造成死亡。<sup>[1]</sup>

##### **2 药动学**

本药是否通过胎盘屏障尚不明确。有研究表明该药可分泌入乳汁<sup>[2-3]</sup>。

血浆蛋白结合率 10%，健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积为 0.75-1.65L/kg，半衰期 9-10 小时，相对婴儿剂量 1.5%。<sup>[2-3]</sup>

##### **3 妊娠期**

###### **3.1 妊娠分级：**

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B2

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

###### **3.2 药品说明书中的妊娠期用药**

3.2.1 国内药品说明书：孕妇结核病患者可先用异烟肼、利福平和乙胺丁醇治疗 9 个月，如对上述药物中任一种耐药而对本品可能敏感者可考虑采用本品。<sup>[4]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本：对于孕妇或可能已经怀孕的女性，只有在确定治疗上的益处超过危险性时才使用。<sup>[5]</sup>

###### **3.3 妊娠相关用药建议**

3.3.1 孕妇结核病患者可先用异烟肼、利福平和乙胺丁醇治疗 9 个月，如对上述药物中任一种耐药而对本品可能敏感者可考虑采用本品。<sup>[4]</sup>

3.3.2 由于未经治疗的结核病对孕妇及其胎儿有危险，因此只要产妇患病的可能性中等至较高，就开始进行结核病治疗。尚无该药致畸性的详细资料，但吡嗪酰胺纳入孕妇的治疗方案

在美国是有争议的<sup>[6]</sup>

3.3.3 在人类胎儿中没有足够的报告或良好的对照研究。目前尚不清楚吡嗪酰胺是否会穿过人类胎盘。尚未进行啮齿动物致畸性研究。<sup>[7]</sup>

3.3.4 妊娠3个月内(胎儿未成型期)的患者,应该评估是否有条件延迟到妊娠3个月后再开始化学治疗。如需要立即治疗可选择异烟肼、或帕司烟肼、吡嗪酰胺、对氨基水杨、环丝氨酸、阿莫西林/克拉维酸钾。妊娠3个月后(胎儿成型期);可选用异烟肼或帕司烟肼、利福平或利福布汀或利福喷丁、吡嗪酰胺、对氨基水杨、环丝氨酸、阿莫西林/克拉维酸钾。<sup>[8]</sup>

### 3.4 风险摘要(摘自 micromedex)

当用于孕妇时,现有的证据是不确定的或不充分的。(摘自 micromedex)

### 3.5 临床考量(摘自 micromedex)

孕妇只有在明确需要时才使用吡嗪酰胺<sup>[2]</sup>。在疾病控制中心、美国胸科学会和美国传染病学会的共识声明中,建议在怀孕期间治疗肺结核。初始治疗方案应包括异烟肼、利福平和乙胺丁醇。在怀孕期间使用吡嗪酰胺是有争议的。虽然所有这些药物都通过胎盘,但它们似乎没有致畸作用。由于缺乏高质量的研究,请考虑在怀孕期间使用任何这些药物的风险和益处。如果初始治疗方案中不包括吡嗪酰胺,则异烟肼、利福平和乙胺丁醇治疗的最短持续时间为9个月。建议所有服用异烟肼的孕妇或哺乳期妇女补充吡哆醇(25 - 50 毫克/天)<sup>[6]</sup>

### 3.6 研究资料(摘自 micromedex)

尚未确定该药物与严重出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结局风险之间的关联。

来自匈牙利先天性异常病例对照监测的数据支持异烟肼的安全性,特别是在怀孕期间使用大多数抗结核药物。1980年至1996年期间,38,151例无先天性异常的对照婴儿与22,865例出生至3个月间有先天性缺陷的婴儿相匹配。29例(0.08%)对照和11例(0.05%)孕妇暴露于抗结核药物,其中17例为对照,6例为异烟肼(乙胺丁醇)暴露于对照和4例;吡嗪酰胺3例对照;其他药物(包括利福平、乙硫酰胺、丙硫酰胺或环丝氨酸)仅记录了一次暴露。妊娠病例中任何先天性异常的预期率和观察率相同(预期11例,观察11例)。然而,有5例观察到尿道下裂,而预期只有1.5例。在这5例病例中,有3例产妇在发育关键期(第三和第四个月)暴露于异烟肼(2)、乙胺丁醇(2)和环丝氨酸(1)。来自匈牙利先天性异常病例对照监测的数据支持异烟肼的安全性,特别是在怀孕期间使用大多数抗结核药物。1980年至1996年期间,38,151例无先天性异常的对照婴儿与22,865例出生至3个月间有先天性缺陷的婴儿相匹配。

<sup>[9]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: L3

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 已经在母乳中发现少量吡嗪酰胺。因此, 考虑到这种治疗的风险与优势, 建议在哺乳母亲中谨慎使用吡嗪酰胺。<sup>[4]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: /

4.2.3 日本: 最好不要喂奶。可以转移到母乳中。<sup>[5]</sup>

### 4.3 风险摘要 (摘自 micromedex)

Micromedex 哺乳期评分:不能排除婴儿风险。

现有证据和/或专家共识是不确定的, 或不足以确定母乳喂养期间使用的婴儿风险。在母乳喂养期间开处方之前, 要权衡药物治疗的潜在益处和潜在风险。

### 4.4 临床考量 (摘自 micromedex)

考虑到吡嗪酰胺的风险-收益, 在给哺乳期妇女用药时要谨慎<sup>[2]</sup>。美国儿科学会尚未对哺乳期吡嗪酰胺的使用进行评估;然而, 世界卫生组织认为它与母乳喂养兼容。监测婴儿是否有黄疸, 如果出现明显的黄疸, 应停止或改变药物治疗<sup>[10]</sup>。

### 4.4 研究资料 (摘自 micromedex)

在母体剂量为 1 克的母乳中发现了少量吡嗪酰胺(1.5 毫克/升)<sup>[11]</sup>。

#### 参考文献

[1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 人民卫生出版社, 2018

[2] FDA Label: Pyrazinamide tablet, for oral use. VersaPharm Inc. Action date: 2018-10.

[3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[4]吡嗪酰胺片药品说明书. 重庆科瑞制药(集团)有限公司. 更新于 2020 年 12 月 1 日.

[5]日本说明书: 吡嗪酰胺片. 阿尔弗雷萨制药有限公司.更新于 2023 年 3 月

[6]Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis 2016; 63:e147.

- [7] Weiner C P , Buhimschi C . Drugs of Pregnant and Lactating Women[M]. 2009..
- [8]中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019)[J].中国防痨杂志,2019,41(10):1025-1073
- [9]Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, et al: A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(6):564-568.
- [10] Anon: American academy of pediatrics committee on drugs: transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-789.
- [11] Holdiness MR: Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9:511-544.

## 八、抗疟药

### (一) 羟氯喹的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

抗疟疾药羟氯喹具有几个药理学作用,包括治疗风湿性疾病所涉及的治疗效应,但每个效应的作用尚不清楚。这些包括与巯基的相互作用、干扰酶的活性(包括磷酸酯酶、NADH-细胞色素 C 还原酶、胆碱酯酶、蛋白酶和水解酶)、和 DNA 结合、稳定溶酶体膜、抑制前列腺素的形成、抑制多形核细胞的趋化作用和吞噬细胞的作用、可能干扰单核细胞白介素 1 的形成和抑制中性粒细胞超氧化物的释放。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

羟氯喹可穿过胎盘,可能类似于氯喹,可进入乳汁。<sup>[1-3]</sup>

分子量 433.95, 血浆蛋白结合率 50%, 表观分布容积为 8.3~11.6L/kg, 相对婴儿剂量为 2.9%, 半衰期 3-4 小时, 相对婴儿剂量暂缺, 乳汁/血浆比为 5.5。<sup>[3]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级:

3.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 妊娠分级: C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会 (ADEC) 妊娠分级: D

3.1.3 瑞典 (FASS) 妊娠分级: B3

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书: 妊娠期妇女应避免应用羟氯喹, 除非根据医生的评估个体潜在治疗益处大于潜在风险时方可应用。<sup>[4]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书: 妊娠期应避免羟氯喹, 除非根据医生的判断个人潜在的益处大于潜在的危害。如果怀孕期间需要羟氯喹治疗, 应使用最低有效剂量。在妊娠期长期用药的情况下, 对儿童进行监测时应考虑羟氯喹的安全性, 特别是眼科方面的副作用。<sup>[5]</sup>

3.2.3 日本药品说明书: 对孕妇或可能怀孕的女性, 充分说明可能有致畸和胎儿毒性的风险, 判断治疗上的有益性超过危险性的情况下才给药。<sup>[6]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女使用本药应权衡利弊。必须用药时无需调整剂量。<sup>[7]</sup>

3.3.2.我国卫生和计划生育委员会建议妊娠期间日疟、卵形疟或三日疟采用磷酸氯喹三日方案(以氯喹计, 1200mg, 分 3 日口服)和磷酸哌喹三日方案(以哌喹计, 1200mg, 分 3 日口服)

治疗。<sup>[8]</sup>妊娠早期恶性疟可服用磷酸哌喹 1500mg(以哌喹计),分 3 日口服。妊娠中晚期恶性疟可采用青蒿素复方方案治疗:双氢青蒿素哌喹片,共 8 片,分 2 日口服;青蒿琥酯阿莫地喹片,共 6 片,分 3 日口服;青蒿素哌喹片,共 4 片,分 2 日口服。妊娠期重症疟疾可使用青蒿素注射液或磷酸咯萘啶注射液治疗。(疾病控制与预防中心) CDC 认为,本药可作为妊娠期妇女无并发症且对氯喹敏感的恶性疟疾的替代治疗方案。<sup>[9]</sup>

3.3.3.有生育计划的女性和男性患者均可使用本药治疗风湿性疾病[如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)],并应在疾病静止期和(或)疾病低活动期妊娠,<sup>[10]</sup>妊娠期间应继续用药。抗 Ro/SSA 抗体和(或)抗 La/SSB 抗体阳性者在妊娠期间使用本药(一日 200-400mg,分 2 次口服)可能降低胎儿先天性心脏传导阻滞的风险。<sup>[11]</sup>

3.3.4.对于常规治疗失败的产科抗磷脂综合征(OAPS)、合并系统性红斑狼疮(SLE)或其他全身性自身免疫性疾病的抗磷脂综合征(APS)、高风险抗磷脂抗体(aPLs)谱和有血栓形成史的产科抗磷脂综合征(OAPS)患者,建议妊娠前根据抗体滴度等情况应用羟氯喹一日 200-400mg。

### 3.4 风险摘要<sup>[12-13]</sup>

本药可通过胎盘,脐带血浓度与母体血清浓度相似。

妊娠期使用本药未观察到先天畸形发病率增加,也未观察到自然流产、胚胎死亡、早产、存活胚胎数减少和宫内生长迟缓的风险增加。

妊娠期使用本药未观察到对后代的视觉、听觉、心脏、生长和发育有不良影响。

现有资料未表明本药对男性生育力有不良影响,也未发现受孕前使用本药增加不良妊娠结局的风险。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 人类数据<sup>[14-16]</sup>

3.5.1.1 妊娠期使用本药未观察到先天畸形的发病率增加。

①一项 2013 年的前瞻性比较观察研究中,调研了 1998-2006 年以色列畸形学信息服务中心的 114 例妊娠期暴露于羟氯喹的案例(98.2%暴露于妊娠早期),与 455 例未暴露于致畸药物的女性对比。两组先天畸形发病率无明显差异[7/97(7.2%) vs. 15/440(3.4%),  $p=0.094$ ]。排除基因或染色体异常、先天感染因素,对妊娠早期暴露的案例进行重复分析,先天畸形发病率也无明显差异[5/95(5.3%) vs. 14/440 (3.2%),  $p=0.355$ ]。未报道新生儿红斑狼疮。该研究得出结论:妊娠期使用羟氯喹不致畸。<sup>[14]</sup>

②一项研究中,11 名妊娠期妇女接受羟氯喹一次 200mg,一日 1 次( $n=3$ )或一日 2 次( $n=8$ )治

疗。所有女性在妊娠前因全身性红斑狼疮(n=7)、干燥综合征(n=1)或其他结缔组织病(n=3)而使用羟氯喹治疗至少 6 个月。11 例活产儿中未观察到先天畸形。

3.5.1.2 妊娠期使用本药不增加自然流产、胚胎死亡、早产、存活胚胎数减少和宫内生长迟缓的风险。

①一项 2009 年的系统综述研究中，研究人员考察了 1980-2007 年妊娠期使用羟氯喹的相关信息。结果显示，妊娠期妇女使用羟氯喹的活产儿出生缺陷 OR 为 0.66(95%CI, 0.25-1.75)。活产的 OR 为 1.05(95%CI, 0.58-1.93)，自然流产的 OR 为 0.92(95%CI, 0.49-1.72)，胚胎死亡的 OR 为 0.97(95%CI, 0.14-6.54)，早产的 OR 为 1.10(95%CI, 0.75-1.61)。研究人员得出结论：患有自体免疫性疾病的妊娠期妇女使用羟氯喹不增加先天畸形、自然流产、胚胎死亡、早产、活产数减少的风险。

②一项 2015 年的回顾性队列研究中，研究人员将 2001.1.1-2011.12.31 的法国波尔多大学医院患有系统性红斑狼疮的妊娠期妇女分为两组：羟氯喹暴露组(n=41)和未暴露组(n=77)。结果显示，羟氯喹暴露组的不良妊娠结局发生率明显较低(p=0.001)。暴露组和未暴露组早产的发生率分别为 15.8% 和 44.2%(p=0.006)，宫内生长迟缓发生率分别为 10.5% 和 28.6%(p=0.03)。该研究得出结论：羟氯喹可降低 SLE 女性早产和宫内生长迟缓的发生率，从而明显降低新生儿死亡率。

3.5.1.3 妊娠期使用本药对后代的视觉、听觉、生长和发育无不良影响。

①一项研究发现妊娠期使用羟氯喹的妊娠结局与对照组相似。治疗组 90 名女性的 133 次妊娠中使用羟氯喹治疗全身性红斑狼疮，干燥综合征以及其他结缔组织病，妊娠结局与对照组 53 名有相似疾病但未使用羟氯喹女性的 70 次妊娠进行比较。羟氯喹的给药剂量为一次 200mg，一日 2 次(n=122)或一日 1 次(n=11)。两组患者使用的其他药物包括泼尼松、阿司匹林、低分子肝素、硫唑嘌呤、静脉注射免疫球蛋白。治疗组发现 3 例畸形(尿道下裂、狭颅症和心脏畸形)，对照组有 4 例畸形。两组之间婴儿心电图无差异。随访调查(平均年龄为 26 个月)未发现药物暴露组有视觉、听觉、生长和发育异常的婴儿。

②一项研究中，受试对象为 10 名妊娠期(自平均胎龄 11 周起)暴露于羟氯喹的婴儿，对其进行 1.5-3 年随访，未观察到健康隐患。所有儿童身高、体重均在第 50 百分位以上，认知发育正常，未见听觉和视觉异常。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

#### 4.1.1 哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：III

## 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女应慎用羟氯喹，因为在母乳中可分泌有少量的羟氯喹(校正体重后，不足母体剂量的 2%)，并且已知婴儿对 4-氨基喹啉的毒性作用非常敏感。有关羟氯喹长期治疗期间母乳喂养婴儿的安全性数据非常有限；处方者应根据适应症和治疗持续时间评估母乳喂养期间用药的潜在风险和获益。[4]

4.2.2 欧盟药品说明书：婴儿需要单独的化学预防。关于母乳喂养婴儿长期服用羟氯喹的安全性数据非常有限；处方者应根据适应症和治疗持续时间评估母乳喂养期间使用的潜在风险。[5]

4.2.3 日本：避免喂奶。有报道称羟基氯喹可以转移到人乳汁中。众所周知，4-氨基喹啉化合物的毒性作用对婴儿非常敏感。[6]

## 4.3 风险摘要

哺乳期妇女慎用本药。[1]英国指南认为哺乳期风湿性疾病可使用本药治疗。[17]

## 4.4 研究资料

4.4.1 本药可少量随母乳排泄。

①33 名哺乳期妇女根据以下方案使用羟氯喹：一次 0.1g、一日 2 次(n=3)；一次 0.2g、一日 1 次(n=8)；一次 0.2g、一日 2 次(n=21)；一次 0.2g、隔日 1 次(n=1)。12 小时内平均乳汁药物浓度分别为 0.4 $\mu$ g/ml、0.7 $\mu$ g/ml、1.4 $\mu$ g/ml、0.4 $\mu$ g/ml，预计乳儿经乳汁摄入的药物量分别为 0.4mg、0.4mg、0.9mg、0.2mg，分别相当于母亲日剂量的 0.26%、0.26%、0.29%和 0.26%。乳儿体重校正相对剂量分别为 0.1mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg 和 0.1mg/kg，相当于母亲每千克体重剂量的 1.9%、3.0%、3.0%和 3.2%。[18]

②一名 27 岁的妇女每晚使用硫酸羟氯喹 400mg(相当于羟氯喹 310mg)控制红斑狼疮恶化，该患者已哺乳 9 个月。收集首次给药后 2 小时、9.5 小时、14 小时以及第二次给药后 17.7 小时的乳汁样本。4 份样本中羟氯喹浓度分别为 1.46 $\mu$ g/ml、1.09 $\mu$ g/ml、1.09 $\mu$ g/ml、0.85 $\mu$ g/ml。首次给药后 15.5 小时母体全血和血浆中羟氯喹浓度分别为 1.76 $\mu$ g/ml 和 0.20 $\mu$ g/ml。以婴儿每日摄取母乳量 1000ml 计算，婴儿每日摄入羟氯喹 1.1mg 或母体剂量的 0.35%。[19]

③2 名母亲使用羟氯喹，母乳中的药物浓度分别为 344ng/ml 和 1424ng/ml，母乳和血药浓度比值分别为 0.48 和 0.85，计算出婴儿摄入量分别为一日 0.06mg/kg 和 0.2mg/kg。

4.4.2 哺乳期妇女使用本药尚未观察到乳儿不良事件。[15]

8 名婴儿的母亲在哺乳期使用羟氯喹治疗，眼科检查结果均正常。13 名婴儿的母亲使



用羟氯喹治疗风湿性疾病，视力检查结果和神经发育结局均正常，提示哺乳期使用羟氯喹可能安全。

### 参考文献

- [1]硫酸羟氯喹片说明书.上海上药中西制药有限公司.更新于 2022 年 05 月 13 日.
- [2]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3]FDA Label:PLAQUENIL(Hydroxychloroquine Sulfate Tablets).Concordia Pharmaceuticals.  
Action date: 2022-05-03.
- [4]硫酸羟氯喹片说明书.赛诺菲(杭州)制药有限公司.更新于 2021 年 09 月 04 日.
- [5]EMA product information:hydroxychloroquine sulfate 200 mg film-coated tablet.Swyssi AG.Update date: 2023-2-23.
- [6]日本药品说明书:羟基氯喹硫酸盐制剂.株式会社.更新于 2023 年 1 月.
- [7]Balevic SJ, Green TP, Clowse MEB, Eudy AM, Schanberg LE, Cohen-Wolkowicz M. Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine in Pregnancies with Rheumatic Diseases[J]. Clin Pharmacokinet. 2019 Apr;58(4):525-533.
- [8]中华人民共和国卫生和计划生育委员会.抗疟药使用规范.2016-05.
- [9]Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States). [https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/clinicians1.html](https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html). Updated May 29, 2020c. Accessed June 8, 2020.
- [10]李常虹,刘湘源.妊娠期及哺乳期使用抗风湿病药物的最新英国推荐指南[J].中华风湿病学杂志,2016,20(5):358-360.
- [11]Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020 Apr;72(4):529-556.
- [12]张文,李懿莎,刘冬舟,等.风湿性疾病患者围妊娠期药物使用规范[J].中华内科杂志,2021,60(11):946-953.
- [13]中华医学会围产医学分会.产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J].中华围产医学杂志,2020,23(08):517-522.
- [14]Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study[J]. Reprod Toxicol. 2013 Aug;39:58-62.
- [15]Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, et al. Evidence of transplacental passage of

hydroxychloroquine in humans[J]. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):1123-1124.

[16]Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, Albuquerque EM, Jesús NR. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study[J]. *Lupus*. 2001;10(6):401-4.

[17]李常虹,刘湘源.妊娠期及哺乳期使用抗风湿病药物的最新英国推荐指南[J].*中华风湿病学杂志*,2016,20(5):358-360.

[18]Peng W, Liu R, Zhang L, Fu Q, Mei D, Du X. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases. *Eur J Clin Pharmacol*[J]. 2019 Nov;75(11):1547-1553.

[19]Nation RL, Hackett LP, Dusci LJ, et al. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:368-9.

## 第二章 心血管系统药物

### (一) 氨氯地平的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为二氢吡啶钙拮抗剂，能够抑制钙离子跨膜进入血管平滑肌和心肌。可用于高血压、慢性稳定性心绞痛的对症治疗、确诊或可疑的血管痉挛性心绞痛的治疗。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

药物可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[2-3]</sup>

氨氯地平分子量 567，血浆蛋白结合率 93%，表观分布容积 21/kg，半衰期 30~50 小时。相对婴儿剂量 1.72%~3.15%，乳汁/血浆比暂缺。<sup>[4]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：上市后报告中关于孕妇使用络活喜的可用数据有限，不足以确定主要出生缺陷和流产的药物相关风险。对于孕妇和胎儿在妊娠期高血压控制不佳存在风险。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本：只有在确定治疗益处超过风险的情况下才给予孕妇或可能怀孕的妇女。动物实验发现妊娠末期给药会延长妊娠期间及分娩时间。<sup>[5]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女仅在必要时方可使用本药。<sup>[1]</sup>

3.3.2 通常，妊娠期轻、中度高血压(收缩压 140-159mmHg 或舒张压 90-109mmHg)且有心血管疾病、妊娠糖尿病、慢性肾病史或高心血管风险的患者，应考虑开始降压药治疗，严重高血压(收缩压 $\geq$ 160 或舒张压 $\geq$ 110mmHg)需立即开始治疗。<sup>[6,7]</sup>妊娠期高血压建议使用甲基多巴、拉贝洛尔或硝苯地平；<sup>[6,8]</sup>急性重度或持续性高血压患者，未用过降压药者首选口服降压药(如硝苯地平速释剂)，如口服降压药过程中出现持续性重度高血压，应考虑静脉给药(如拉贝洛尔、酚妥拉明)，<sup>[6]</sup>效果不理想时，还可联用甲基多巴与肼屈嗪、拉贝洛尔与肼屈嗪或拉贝洛尔与硝苯地平。<sup>[9]</sup>子痫或子痫前期可使用硫酸镁。<sup>[6,7]</sup>

3.3.3 高血压患者应使用非激素避孕方法。分娩后血压迅速恢复正常的女性，可以使用仅含孕酮的避孕药。<sup>[7]</sup>拟育夫妇中男性高血压患者首选钙通道阻滞药和血管紧张素转换酶抑制药治疗。<sup>[9]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[3]</sup>

基于该药在孕妇中使用的上市后报告的有限可用数据，不足以告知主要出生缺陷和流产的药物相关风险。妊娠期高血压控制不良会给母亲和胎儿带来风险。在动物生殖研究中，怀孕的大鼠和家兔在器官发生期间口服马来酸氨氯地平，剂量分别约为人类最大推荐剂量 (MRHD) 的 10 倍和 20 倍，没有证据表明会对发育产生不良影响。<sup>[3]</sup>

### 3.5 临床考量<sup>[3]</sup>

与疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险，妊娠期高血压会增加产妇发生先兆子痫、妊娠期糖尿病、早产和分娩并发症（如需要剖宫产和产后出血）的风险，同时也会增加胎儿患宫内生长受限和宫内死亡的可能性。因此，对于孕妇的高血压情况，应进行仔细的监测和相应的管理。

### 3.6 研究资料<sup>[3]</sup>

#### 3.6.1 动物数据

在怀孕的大鼠和家兔在各自主要器官发育时期，口服剂量高达 10mg 氨氯地平/kg/天（分别相当于基于体表面积的最大推荐人类剂量的 10 倍和 20 倍），未观察到胚胎畸形或其他胚胎/胎儿毒性的证据。然而，对于大鼠而言，经连续 14 天马来酸氨氯地平剂量相当于 10mg 氨氯地平/kg/天，产仔数显著减少（约 50%），而宫内死亡数量显著增加（约 5 倍）。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：基于已发表的临床哺乳研究的有限数据，人乳中存在氨氯地平，估计婴儿相对剂量的中位数为 4.2%。尚未观察到氨氯地平对母乳喂养婴儿产生不良反应。关于氨氯地平对乳汁生成的影响，尚无可用数据。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本说明书：在决定是否继续或停止哺乳时，需要权衡治疗带来的好处与母乳提供的

营养益处。据报道，该药物可以转移到母乳中。因此，需要在保持药物疗效的同时，考虑母乳所提供的营养价值，做出明智的决策。<sup>[5]</sup>

### 4.3 风险摘要

根据已发布的临床哺乳研究所提供的有限可用数据，显示氨氯地平可在母乳中检测到，预计婴儿摄入的相对剂量中位数约为 4.2%。研究未观察到母乳喂养婴儿在接受氨氯地平后出现不良反应的情况。目前尚未有关于氨氯地平对产奶量影响的数据可供参考。<sup>[3]</sup>

### 参考文献

- [1] 苯磺酸氨氯地平片药品说明书. 辉瑞制药有限公司. 更新于 2022 年 6 月 14 日.
- [2] Morgan JL, Kogutt BK, Meek C, et al. Pharmacokinetics of amlodipine besylate at delivery and during lactation. *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:77-80.
- [3] FDA Label: NORVASC Amlodipine Besylate Tablets, Pfizer Labs, Inc. Update date: 2017-10-30.
- [4] Thomas W. Hale. *Medications and Mothers' Milk*[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019..
- [5] 日本药品说明书: 氨氯地平片. 第一三共株式会社. 更新于 2023.03.27.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227-238.
- [7] Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin JM, et al. Hypertension and pregnancy: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31(1):83-103. doi:10.1111/fcp.12254.
- [8] 赵连友, 孙宁玲, 孙英贤, 等.  $\alpha/\beta$ 受体阻滞剂在高血压治疗中应用的中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(06): 521-526.
- [9] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第 2 版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(7): 28-126.

## （二）硝苯地平妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

硝苯地平为二氢吡啶类钙拮抗剂,可选择性抑制钙离子进入心肌细胞和平滑肌细胞的跨膜转运,并抑制钙离子从细胞内释放,而不改变血浆钙离子浓度。

### 2. 药动学

分子量 346, 蛋白结合率约 92-98%,半衰期为 2 小时,表观分布容积 0.62-0.77L/kg, 0.25-0.29L/kg (中央隔室分布体积),本品可透过胎盘屏障。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级:

3.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 妊娠分级: 口服制剂 C 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会 (ADEC) 妊娠分级: C

3.1.3 瑞典 (FASS) 妊娠分级: C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

##### 3.2.1 国内药品说明书<sup>[2]</sup>

怀孕 20 周以内的孕妇禁用。对于孕妇尚无足够的研究。动物试验显示有胚胎毒性、胎仔毒性及致畸性。虽然有报道围产期窒息、剖腹产、早产和宫内生长迟缓的发生有所增加,但现有的临床证据未显示有特殊的产前风险。尚不清楚这些报道是否由潜在的高血压及其治疗或特殊的药物作用引起。现有的信息尚不足以排除本品对胎儿和新生儿的不良影响。因此怀孕 20 周以上的妇女使用本品时应仔细权衡利弊,仅在其它治疗方法不适用或无效时才考虑应用本品。

妊娠妇女给予硝苯地平并同时静注硫酸镁时,由于血压可能过低而影响母亲和胎儿,故应密切监测血压。个别体外受精的案例中,硝苯地平类钙离子拮抗剂与精子头部的可逆性生化改变有关,从而损伤精子的功能。那些反复进行体外受精不成功的男性,在无其它原因可寻时,应考虑到硝苯地平类钙离子拮抗剂可能是其原因。

3.2.2 欧盟药品说明书: 没有关于硝苯地平用于孕妇的充分数据。动物研究提示有生殖毒性,包括胚胎毒性和致畸作用。在母体中毒剂量下,有生殖毒性,包括胚胎毒性和致畸作用。妊娠期间禁用硝苯地平。近期内打算怀孕的妇女不应使用硝苯地平<sup>[7]</sup>。

3.2.3 日本说明书: 给孕妇或可能怀孕的妇女用药时,只有在判断治疗效果大于风险的情况下才可使用。只有在判定治疗效果大于风险的情况下,才可给药。动物研究已报告会造畸胎及胎兒毒性。动物研究曾报道会造成畸胎及胎兒毒性,用药时参考最新指引;使用长效制剂,注意避免血压突然及过度下降。在使用长效制剂时,应充分了解每种制剂的特性,同

时参考最新的相关指南。应在充分了解每种制剂的特点后用药。应仔细监测母亲、胎儿和新生儿的状况。应仔细观察产妇、胎儿和新生儿的状况，如发现过度低血压或胎盘循环减弱等异常情况，应采取适当措施。如果发现任何异常情况，如血压过度下降或胎儿胎盘循环减弱，应采取适当措施。孕妇曾有孕妇服用后血压过度下降等情况的报告<sup>[6]</sup>。

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 硝苯地平单独使用或与 $\beta$ 受体阻滞剂联合使用可有效控制妊娠期或产褥期严重高血压的急性发作<sup>[1][2][3][4]</sup>。

3.3.2.与硫酸镁联合应用于先兆子痫时，会出现了严重的不良反应<sup>[4]</sup>。

3.3.3 硝苯地平或者维拉帕米是研究最充分的妊娠期用钙拮抗剂，是妊娠中期和晚期治疗高血压或心律失常的一线药。在妊娠早期，钙离子拮抗剂则是二线治疗药物。如果在妊娠早期使用了其他钙阻滞剂，那么应进行详细的超声诊断。总的来说，在妊娠期用钙拮抗药不必进行侵入性诊断或终止妊娠<sup>[5]</sup>。

### 3.4 风险摘要

现有证据尚无定论或不足以确定孕妇使用时对胎儿的风险

### 3.5 研究资料<sup>[1]</sup>

#### 3.5.1 人类研究

孕妇在服用硝苯地平联合静脉注射硫酸镁时，必须仔细监测血压，因为血压可能会过度下降，这可能会伤害母亲和胎儿。目前还没有对孕妇进行充分和良好的对照研究。

#### 3.5.2 动物研究

在啮齿动物、兔子和猴子中，硝苯地平已被证明具有多种胚胎毒性、胎盘毒性致畸和胎毒性作用，包括发育不良胎儿（大鼠、小鼠）、肋骨畸形（小鼠）、腭裂（小鼠）、小胎盘和不发育的绒毛膜绒毛（猴）、胚胎和胎儿死亡（大鼠、鼠和兔）、妊娠延长（大鼠；未在其他物种评估）以及新生儿存活率下降（大鼠；未在其他物种评估）。在 mg/kg 或 mg/m<sup>2</sup> 的基础上，与这些不同效应相关的一些剂量高于推荐的最大人体剂量，有些剂量较低，但所有剂量都在一个数量级内。

暴露于硝苯地平的兔幼崽的数字异常与暴露于苯妥英的幼崽惊人地相似，而这些畸形又与子宫内暴露于苯妥英的人类儿童最常见的指骨畸形相似。从现有的临床证据来看，尚未确定一种特定的产前风险。然而，围产期窒息、剖腹产、早产和宫内生长迟缓的增加已有报道

## 4 哺乳期

#### 4.1 哺乳期分级：

美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：

澳大利亚药品评估委员会（ADEC）哺乳期分级： /

#### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：硝苯地平能进入母乳。因为尚无婴儿可能产生何种影响的报告，所以哺乳期必须服用硝苯地平时，首先要停止哺乳。

4.2.2 欧盟药品说明书：硝苯地平会少量排入母乳。婴儿的药理作用尚不清楚，但作为预防措施，建议停止母乳喂养。不过，作为预防措施，建议停止母乳喂养<sup>[7]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：不宜母乳喂养。有报告称会转移到母乳中<sup>[6]</sup>。

有报告称可转入母乳。

#### 4.3 风险摘要<sup>[1]</sup>

硝苯地平随母乳排出体外。哺乳期的母亲在服用药物时不要母乳喂养婴儿

#### 4.4 临床考量

充足的证据和/或专家共识表明，母乳喂养期间使用该药物对婴儿的风险极小<sup>[3]</sup>。

#### 4.5 研究资料

/

#### 参考文献

[1] Product Information: ADALAT(R) CC extended-release oral tablets, nifedipine extended-release oral tablets. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc, Wayne, NJ, 2008.

[2] 硝苯地平控释片 Bayer AG 更新日期 2021 年 10 月 21 日

[3] Micromedex, Nifedipine

[https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/0F8FA0/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DC50B6/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Nifedipine&UserSearchTerm=Nifedipine&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#close](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/0F8FA0/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/DC50B6/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Nifedipine&UserSearchTerm=Nifedipine&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#close)

[4] Gerald G Briggs, Roger K. Freeman MD, Craig V Towers, Alicia B. Forinash. Drugs in Pregnancy and Lactation, 11th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2017. 1827-1828.

[5] 舍费尔等. 孕期与哺乳期用药指南. 山丹等译. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2010. 204.

[6] 日本药品说明书：去氧肾上腺素注射液. 兴和株式会社. 更新于 2023 年 6 月.



[7] EMA PRODUCT INFORMATION – Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg prolonged-release tablets

Pharmamatch B.V 2006/05/05

### (三) 美托洛尔的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

$\beta$ 受体阻滞剂抗高血压作用的机制尚未阐明，几种可能的作用机制为：在外周（尤其是心脏）肾上腺素能神经元位点发挥对儿茶酚胺的竞争性拮抗作用，降低心输出量；作用于中枢，减少外周交感神经兴奋；且抑制肾素活性。 $\beta$ 受体阻滞剂在心力衰竭中获益的确切机制尚未阐明。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1]</sup>

分子量 267，血浆蛋白结合率 10%，，半衰期 3-7 小时，表观分布容积约 3.2-5.6L/kg。相对婴儿剂量 1.4%，乳汁/血浆比 3-3.72。<sup>[2]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：目前尚未在孕妇中进行足够的良好对照的临床试验，而动物实验的研究结果并不是总是能预测人类的反应，所以除非明确获益大于风险，方可考虑在怀孕的过程中使用本品。通常， $\beta$ 受体阻滞剂会减少胎盘灌注，可引起生长迟缓、宫内死亡、流产及早产。因此在妊娠最后 3 个月以及分娩前后，使用 $\beta$ 受体阻滞剂时应考虑到上述危险性。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能怀孕的妇女禁用。（妊娠期间用药的安全性尚未确定）<sup>[3]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1  $\beta$ 受体阻滞剂(如拉贝洛尔、普萘洛尔、美托洛尔)在临床上已被长期使用，都属于治疗妊娠期高血压的一线药。有关其他 $\beta$ 受体阻滞剂妊娠期使用的安全性几乎没有什么资料，但也不需进行侵入性诊断或者终止妊娠。当母亲用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗直至分娩时，应监测 $\beta$ 受体阻滞剂是否会带来不良影响(例如心率下降、低血糖和呼吸问题)，特别是对于早产新生儿<sup>[4]</sup>。

3.3.2 孕妇心律失常和心力衰竭的药物治疗应遵循非妊娠患者的治疗，避免使用妊娠禁忌药物，如 ACE 抑制剂，ARB/ARNI 和肾素抑制剂。仅在潜在益处大于潜在风险的情况下使用：双索洛尔、卡维地洛尔、地高辛、地尔硫卓(可能有致畸作用)、异丙吡胺(子宫收缩)、氟卡

宁、利多卡因、美托洛尔、那多洛尔、心得安、维拉帕米、奎尼丁。心源性猝死的预防与处理：对于 LQTS 或 CPVT 患者，建议在孕期和产后继续使用 $\beta$ -受体阻滞剂（Class I，C）。建议 ARVC 妇女在妊娠期继续使用 $\beta$ -受体阻滞剂（Class IIa，C）。妊娠期特发性持续室性心动过速的长期管理，应考虑口服美托洛尔，心得安或维拉帕米（Class IIa，C）。<sup>[5]</sup>

3.3.3 不推荐偏头痛患者在妊娠期预防性用药，仅在利大于弊时可首选普萘洛尔、美托洛尔，二线药物可选择阿米替林，合并焦虑抑郁时可考虑使用文拉法辛。<sup>[6]</sup>应在分娩前 2-3 日停用普萘洛尔或美托洛尔以减少胎儿/新生儿不良事件（如胎儿心动过速）和宫缩减弱的风险。<sup>[7]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[8]</sup>

妊娠期未经治疗的高血压和心力衰竭可导致母亲和胎儿的不良后果。已发表的观察性研究的现有数据尚未证明妊娠期间使用美托洛尔会导致重大出生缺陷、流产或不良母婴结局的药物相关风险。然而，孕妇在妊娠期间使用 $\beta$ -受体阻滞剂(包括美托洛尔)导致宫内生长受限、早产和围产期死亡率的报道并不一致。在动物生殖研究中，美托洛尔已被证明，口服剂量为 500 mg/kg/天的大鼠会增加着床后的损失并降低新生儿存活率，以 mg/m<sup>2</sup> 为基础，约为 60 kg 患者每日剂量 200 mg 的 24 倍。

该人群主要出生缺陷和流产的估计背景风险是未知的。所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。在美国普通人群中，在临床确认的妊娠中，主要出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%至 4%和 15%至 20%。

### 3.4 临床考量<sup>[8]</sup>

3.4.1 与疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险：

3.4.1.1 妊娠期高血压增加了孕妇罹患先兆子痫、妊娠期糖尿病、早产和分娩并发症（如需要剖腹产术和产后大出血）的风险。高血压增加了胎儿宫内生长受限和宫内死亡的风险。应对患有高血压的孕妇进行严密地监测并进行相应的管理。

3.4.1.2 妊娠期间，尤其是在妊娠的前三个月，每搏输出量和心率有所增加，心输出量增加。患有心力衰竭的孕妇在妊娠晚期会有早产风险。

3.4.2 胎儿/新生儿不良反应：

3.4.2.1 美托洛尔可透过胎盘。若产妇在妊娠期间接受美托洛尔治疗，则新生儿会有低血压、低血糖症、心动过缓和呼吸抑制的风险。因此应观察新生儿是否出现上述相关症状，并采取相应措施。

### 3.5 研究资料

3.5.1 人类数据

3.5.1.1 尚未确定该药物与严重出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结局风险之间的关联。<sup>[8]</sup>

从已发表的观察性研究中获得的数据不能够证明新生儿严重先天畸形与产妇在妊娠期使用美托洛尔有关。已有文献报道，孕妇使用美托洛尔并不一定会导致胎儿宫内发育迟缓、早产和围产期死亡，但上述研究有方法学上的局限性，影响了其结论的可信性与准确性。方法学局限性包括回顾性分析、合用其他药物以及其他可能会影响研究结果的未调整的干扰因素，例如母亲潜在的疾病。这些观察性研究不能确定或排除妊娠期内的任何药物相关风险。

3.5.1.2 有研究发现妊娠期使用本药后胎儿心血管缺陷、唇裂/腭裂和神经管缺陷的几率增加。

①在对 1 项基于人群的病例对照或队列研究进行荟萃分析期间，妊娠早期口服 $\beta$ 受体阻滞剂的使用并未增加所有或主要先天性异常的风险（比值比（OR），95%CI，91.1 至 1.13）。然而，在详细描述器官特异性畸形的研究中，妊娠早期使用与心血管缺陷（OR，2.2;01% CI，95.1 至 18.3）的风险增加 42 倍以上，唇裂或腭裂（OR，3.3;11% CI，95.1 至 79.5）和神经管缺陷（OR，43.3;56% CI，95.1 至 19.10）增加 67 倍以上。使用高血压作为适应症的研究与以高血压和心血管疾病为适应症的研究，以及没有特定适应症的研究结果相似。在按器官系统对畸形进行事后二次分析时，心血管异常显著增加<sup>[9]</sup>。

3.5.1.3 有研究结果表明，怀孕晚期暴露于 $\beta$ 阻滞剂的母亲所生的新生儿患新生儿低血糖和心动过缓的风险较高。

②一项回顾性队列研究，它包括 2003 年至 2007 年医疗补助登记妇女的数据。总共确定了 2,292,116 名妇女，其中 10,585 名妇女在分娩期间暴露于 $\beta$ 受体阻滞剂。最常用的 $\beta$ 受体阻滞剂是拉贝洛尔（n = 6748），其次是美托洛尔（n = 1485）和阿替洛尔（n = 1121）。总体而言，当比较暴露组（n = 10,585）与未暴露组（n = 2,281,531）时，新生儿低血糖的风险增加，暴露组的婴儿中有 4.3% 发生，而未暴露组的婴儿为 1.2%。使用倾向评分（PS）调整两组之间潜在的混杂因素后，PS 匹配比值比（OR）为 2.1（68%CI 95.1 至 5.1）。拉贝洛尔、美托洛尔和阿替洛尔的特异性评估得出的结果相似，PS 匹配的 OR 分别为 89.1

（78% CI 95.1-55.2）、04.1（64% CI 95.1-15.2）和 33.1（54% CI 95.0-99.2）。暴露组 4.1% 的婴儿观察到新生儿心动过缓，而未暴露组的婴儿为 6.0%。在两组之间使用 PS 后，PS 匹配比值比（OR）为 5.2（1%CI 29.95 至 1.07）<sup>[10]</sup>。

③一项研究采用了在 1996 年 1 月 1 日至 2000 年 12 月 31 日年间的的数据评估了 $\beta$ 受体阻滞剂在婴儿围产期的并发症和先天性缺陷的风险。收集了 584 名足月婴儿在怀孕期间接触 $\beta$ 受体阻滞剂，超过 75,000 对足月婴儿未接触 $\beta$ 受体阻滞剂，随访 $\geq 30$  天。结果发现妊娠晚期接

触β受体阻滞剂的婴儿低血糖风险增加三倍以上（RR 3.1；95%CI 2.2，4.2），喂养问题风险增加约两倍（RR 1.8；95%CI 1.3，2.5）<sup>[11]</sup>。

3.5.1.4 有研究表明，服用β受体阻滞剂患者的孩子出生体重明显较低。

① 一项研究采用了 2007 年至 2011 年间，28 个国家的 60 家医院招收了 1321 名孕妇。所有患者均患有结构性心脏病（先天性 66%、瓣膜性 25%或心肌病 7%或缺血性 2%）。424 名患者（32%）在怀孕期间的某个时间使用了药物：22%的患者使用了β受体阻滞剂、8%的抗血小板药物、7%的利尿剂、2.8%的 ACE 抑制剂和 0.5%的他汀类药物。药物使用者与非药物使用者的胎儿不良事件的比值为 2.6（95%CI 2.0-3.4），调整心脏和产科参数后为 2.0（95%CI 1.4-2.7）。β受体阻滞剂治疗患者的婴儿调整出生体重显著降低（3140 对 3240 g，p=0.002）<sup>[12]</sup>。

② 一项回顾性队列研究，研究对象是 2003 年至 2014 年间南加州地区暴露于β受体阻滞剂的孕妇。Logistic 回归模型用于评估暴露于不同β受体阻滞剂与低胎儿出生体重风险之间的相关性。在 379, 238 例单胎妊娠队列中，4847 例（1.3%）暴露于β受体阻滞剂。四种最常用的β受体阻滞剂是拉贝洛尔（n=3357）、阿替洛尔（n=638）、普萘洛尔（n=489）和美托洛尔（n=324）。拉贝洛尔的平均出生体重和低出生体重百分比（<2500 g）分别为 2926±841 g 和 24.4%，阿替洛尔为 3058±748 g 和 18.0%，美托洛尔为 3163±702 g 和 13.3%，普萘洛尔为 3286±651 g 和 7.6%，非接触对照组为 3353±554 g 和 5.2%。暴露于阿替洛尔和拉贝洛尔与出生小于胎龄婴儿（SGA）的风险增加相关（阿替洛尔：调整 OR 2.4，95%CI:1.7-3.3；拉贝洛尔：调整 OR 2.9，95%CI:2.6-3.2）。与美托洛尔或普萘洛尔暴露相关的 SGA 风险与未暴露组无显著差异（美托洛尔：调整 OR 1.5，95%CI:0.9-2.3；普萘洛尔：调整 OR 1.3，95%CI:0.9-1.9）<sup>[13]</sup>。

### 3.5.2 动物数据<sup>[8]</sup>

3.5.2.1 大鼠试验未发现胎仔异常或畸形，但增加用药剂量可增加着床后损失并降低胎仔存活率。

研究证实，若大鼠按照 500 mg/kg/d 的剂量（60 公斤体重的成人每日服用美托洛尔剂量为 200 mg，以 mg/m<sup>2</sup> 为单位计算，大鼠服用的剂量约为成人剂量的 24 倍）口服美托洛尔，可增加着床后损失并降低胎仔存活率。妊娠大鼠按照 200 mg/kg/d 的剂量口服美托洛尔，即 10 倍的成人剂量时，未发现胎仔异常或畸形。

## 4 哺乳期

#### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

#### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：美托洛尔可进入乳汁，但在治疗剂量下不大可能会危及婴儿。

4.2.2 欧盟药品说明：/

4.2.3 日本药品说明书：避免给正在哺乳的妇女使用，不得已使用时应让其停止哺乳。(有报道称会转移到母乳中)

#### 4.3 风险摘要<sup>[8]</sup>

从已发表的文献中有限的可用数据报道美托洛尔能够进入人乳中。婴儿每日从母乳中摄取美托洛尔的估计剂量从 0.05 毫克到不足 1 毫克不等。估计婴儿的相对剂量为母亲体重调整剂量的 0.5%至 2%。没有发现美托洛尔对母乳喂养婴儿的不良反应。没有关于美托洛尔对产奶量影响的信息。

#### 4.4 临床考量<sup>[8]</sup>

监测母乳喂养的婴儿的心动过缓和其他 $\beta$ -阻滞剂的症状，如无精打采(低血糖)。

#### 4.5 研究资料<sup>[8]</sup>

根据已发表的病例报告，估计婴儿每日从母乳中获得的美托洛尔剂量从 0.05 毫克到不足 1 毫克不等。估计婴儿的相对剂量为母亲体重调整剂量的 0.5%至 2%。

两名妇女服用了未确定剂量的美托洛尔，在服用了一剂美托洛尔后采集了牛奶样本。据报道，母乳中美托洛尔和 $\alpha$ -羟基美托洛尔的估计量不到母亲体重调整剂量的 2%。

在一项小型研究中，在一个给药间隔内每 2 - 3 小时收集一次母乳，3 位母亲(产后至少 3 个月)服用了未确定剂量的美托洛尔。母乳中美托洛尔的平均含量为 71.5 微克/天(范围为 17.0 至 158.7 微克)。婴儿的平均相对剂量是母亲体重调整剂量的 0.5%。

#### 参考文献

[1]琥珀酸美托洛尔缓释片说明书.南通联亚药业股份有限公司. 更新于 2022 年 3 月 23 日

[2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[3]日本药品说明书：酒石酸美托洛尔片. 武田薬品工業.更新于 2016 年 10 月.

[4] 舍费尔等. 孕期与哺乳期用药指南. 山丹等译. 第 2 版. 北京:科学出版社, 2010. 200.

- [5] Aktaa S, Tzeis S, Gale CP, Ackerman MJ, Arbelo E, Behr ER, Crotti L, d'Avila A, de Chillou C, Deneke T, Figueiredo M, Friede T, Leclercq C, Merino JL, Semsarian C, Verstrael A, Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Reichlin T. European Society of Cardiology quality indicators for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace*. 2023 Feb 8;25(1):199-210. doi: 10.1093/europace/euac114. PMID: 36753478; PMCID: PMC10103575.
- [6] 中国医师协会神经内科医师分会,中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022年版)[J].中国疼痛医学杂志,2022,(12):881-898.
- [7] Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, Gladstone J, Becker WJ; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59. PMID: 22683887.
- [8] FDA Label: METOPROLOL SUCCINATE EXTENDED-RELEASE CAPSULES, for oral use. Ohm Laboratories Inc. date: 2018-01
- [9] Yakoob MY , Bateman BT , Ho E , et al: The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* 2013; 62(2):375-381.
- [10] Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, et al: Late pregnancy beta blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016; 138(3):1-8.
- [11] Davis RL, Eastman D, McPhillips H, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):138-145. doi:10.1002/pds.2068.
- [12] Ruys TP, Maggioni A, Johnson MR, et al. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol*. 2014;177(1):124-128. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.013
- [13] Duan, Lewei et al. "Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns." *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* vol. 20,11 (2018): 1603-1609. doi:10.1111/jch.13397

#### （四）胺碘酮的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

胺碘酮本品属Ⅲ类抗心律失常药。主要电生理效应是延长各部心肌组织的动作电位及有效不应期，有利于消除折返激动。同时具有轻度非竞争性的 $\alpha$ 及 $\beta$ 肾上腺素受体阻滞和轻度I及IV类抗心律失常药性质。对冠状动脉及周围血管有直接扩张作用，可影响甲状腺素代谢。用于其它治疗无效或不宜采用其它治疗的严重心律失常。 [1]

##### 2 药动学

本药及其主要代谢物去乙基胺碘酮均可通过胎盘，本药、去乙基胺碘酮及碘可随人类乳汁排泄。 [2]

胺碘酮分子量 645，血浆蛋白结合率 96%，半衰期 26~107 天，表观分布容积 18-148L/kg。相对婴儿剂量 9.58%~43.1%，乳汁/血浆比 4.6~13。 [3]

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：D

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：动物研究没有显示该药物具有任何致畸效应。由于该药物在动物中缺乏致畸效应，所以预期该药物在人体中也没有致畸效应。在临床情况下，对于在妊娠前三个月期间应用胺碘酮而言，现在尚没有足够的相关数据来评估其可能的致畸效应。 [1]

3.2.2 欧盟说明书：怀孕期间不能使用胺碘酮，除非有明确的必要，并且应该权衡威胁生命的心律失常复发的真实风险和对胎儿的可能危险。鉴于胺碘酮的半衰期很长，育龄妇女需要在治疗结束后至少半年开始计划怀孕，以避免在怀孕早期暴露胚胎/胎儿。 [4]

3.2.3 日本说明书：最好避免在孕妇或可能怀孕的患者中使用该药物。但在无法避免需要使用药物的情况下，应向患者充分解释使用药物可能带来的风险。有报道指出，在妊娠期间使用该药物可能导致新生儿先天性甲状腺肿、甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进症。根据对接受维持治疗的母体和新生儿血浆中药物浓度的测定，胎盘通过率估计约为 26%。尽管在动物实验中未被证实具有致畸作用（对小白鼠和兔子），但该药物可能影响受孕率（小白鼠）、导致胎儿体重下降（小白鼠），以及增加死亡胎儿的数量（兔子）。 [5]

###### 3.3 妊娠相关用药建议



3.3.1 中国说明书建议妊娠，尤其是中三个月和后三个月禁忌使用。<sup>[1]</sup>中华医学会心血管病学分会等认为妊娠期应限制使用本药，在对其他药物无效或危及生命的心律失常中方可使用。<sup>[6]</sup>用药时需监测胎儿及新生儿心电图以及新生儿甲状腺功能。新生儿碘过量时建议使用左甲状腺素治疗。<sup>[7]</sup>

3.3.2 有母亲口服本药治疗胎儿难治性心动过速(尤其是折返性室上性心动过速、交界异位性心动过速、室性心动过速)的报道，剂量为一日 1800-2400mg(经胎盘转移至胎儿)，连用 2-7 日，随后以一日 300-400mg 的剂量维持。<sup>[8]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[2]</sup>

上市后报告和已发表病例系列的现有数据表明，孕妇使用胺碘酮可能会增加胎儿不良反应的风险，包括新生儿甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进、新生儿心动过缓、神经发育异常、早产和胎儿生长受限。胺碘酮及其代谢物去乙基胺碘酮 (DEA) 可穿过胎盘。在妊娠期间未经治疗的潜在心律失常，包括室性心律失常，会对母亲和胎儿构成风险。在动物研究中，胺碘酮的给药在器官形成过程中对兔、大鼠和小鼠的作用导致胚胎-胎儿毒性，剂量低于推荐的最大人类维持剂量。告知孕妇对胎儿的潜在风险。

对指定人群的重大出生缺陷和流产的背景风险是未知的。所有妊娠人群都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国一般人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别为 2%~4%和 15%~20%。

#### 3.5 临床考量<sup>[2]</sup>

##### 3.5.1 疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险

在妊娠期间，室性心动过速的发生率会增加并且可能会更加有症状。室性心律失常最常发生于患有潜在心肌病、先天性心脏病、瓣膜性心脏病或二尖瓣脱垂的孕妇。大多数心动过速发作是由异位搏动引起的，因此在妊娠期间，由于异位活动倾向增加，心律失常发作的发生可能会增加。在妊娠期间也可能发生突破性心律失常，因为由于分布的体积增加和妊娠状态固有的药物代谢增加，可能难以维持治疗水平。

##### 3.5.2 胎儿/新生儿不良反应

胺碘酮及其代谢物已被证明可以穿过胎盘。在妊娠期间与母亲胺碘酮使用相关的胎儿不良反应可能包括新生儿心动过缓、QT 间期延长和周期性心室期外收缩、产前或新生儿中检测到的新生儿甲状腺功能减退症（有或没有甲状腺肿），即使在暴露几天后也有报告，新生儿甲状腺素血症，与甲状腺功能无关的神经发育异常，包括语言发育迟缓和书写语言和算术困难、运动发育迟缓、共济失调、同步头部倾斜的抽动性眼球震颤、胎儿生长受限和早产。

监测新生儿的甲状腺疾病和心律失常的体征和症状。

### 3.5.3 分娩

在分娩和分娩期间，心律失常的风险可能会增加。

## 3.6 研究资料<sup>[2]</sup>

### 3.6.1 动物数据

在怀孕期间，当孕鼠和兔子在各自的重要器官发生期接受口服马来酸氨氯地平剂量高达10mg/kg/d（分别约为基于体表面积的最大推荐人类剂量的10倍和20倍）时，未发现致畸性或其他胚胎/胎儿毒性的证据。然而，对于大鼠而言，在交配前14天和交配及妊娠期间接受相当于10毫mg/kg/d的马来酸氨氯地平剂量，仔鼠数量显著减少（约降低50%），而宫内死亡数量显著增加（约增加5倍）。在这个剂量下，马来酸氨氯地平已被证实可以延长大鼠的妊娠期和分娩持续时间。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

#### 4.1.1 哺乳期L分级：L5

#### 4.1.2 瑞典（FASS）哺乳分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：胺碘酮及其代谢产物以及碘，在母乳中的浓度高于在血液中的浓度，因存在导致新生儿甲状腺功能低下的危险，故本品禁用于哺乳母亲。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟说明书：进入母乳的有效成分和活性代谢物已得到证实。如果哺乳期需要治疗，或者怀孕期间服用了胺碘酮，则应停止母乳喂养。只有在危及生命的特殊情况下，才允许使用。<sup>[4]</sup>

4.2.3 日本：在给药过程中避免哺乳。据报道，转移到动物和人类母乳中。<sup>[5]</sup>

### 4.3 风险摘要（摘自 micromedex）

证据和/或专家共识表明，在母乳喂养期间使用对婴儿有害。

### 4.4 研究资料（摘自 micromedex）

①胺碘酮及其活性代谢物已在母乳中发现浓度在母体体重调整剂量胺碘酮的3.5%至45%之间。在母乳喂养的婴儿中已有甲状腺功能减退和心动过缓的报道，但尚不清楚这些影响是否是由于通过母乳接触胺碘酮所致。用胺碘酮治疗的哺乳大鼠的哺乳后代存活率较低，体重增加减少。<sup>[2][9]</sup>

② 在单个病例中,产后 2 至 3 天的母乳胺碘酮水平为 0.5 至 1.8 mg/L[877].在 9 周龄时,哺乳婴儿的血浆胺碘酮水平为 0.4mg/L,而母体血浆水平为 1.6mg/L。[10]

③ 在一名 30 岁哺乳期妇女的乳汁中发现了可测量量的胺碘酮和去乙基胺碘酮,在静脉注射胺碘酮、硫酸镁、异丙肾上腺素和利多卡因治疗室性心动过速和心室颤动后。患者在妊娠 36 周时出现晕厥和完全性心脏传导阻滞。产后几个小时,患者出现室性心动过速和颤动。开始静脉注射胺碘酮、硫酸镁和异丙肾上腺素治疗。由于反复发作,利多卡因被添加到治疗方案中。插入经静脉起搏器,逐渐停用胺碘酮、硫酸镁、异丙肾上腺素和利多卡因治疗。患者在植入起搏器后口服比索洛尔 5mg/天。在治疗期间,患者泵出并丢弃母乳,并保存了挤出的母乳的等分试样。在牛奶样品中未检测到比索洛尔;然而,发现了胺碘酮和去乙基胺碘酮。患者产后第 9 天使用比索洛尔 5mg/天出院。[11]

④ 一名 26 岁复发性心悸女性在接受心脏复律后产后第 150 天静脉注射胺碘酮 1 mg。建议患者至少 4 周内不要母乳喂养,并相应地挤出和丢弃母乳。收集样本在产后第 4 天和第 5 天进行分析。胺碘酮和脱乙基胺碘酮的第 4 天浓度分别为 0.19 mg/L 和 0.084 mg/L,而第 5 天的浓度分别为 0.17 mg/L 和 0.085 mg/L。[11]

## 参考文献

- [1] 胺碘酮片药品说明书. 赛诺菲(杭州)制药有限公司. 更新于 2021 年 11 月 04 日.
- [2] FDA Label: NEXTERONE-Amiodarone HCl Premixed Injection,Baxter Healthcare Corporation,Update date: 2021-09-07.
- [3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [4] HMA product information: Amiodaron Hameln 20 mg/ml solution for infusion. Hameln Pharma GmbH Langes Feld 13 Hameln 31789 Germany. Update date: 2022-7-21.
- [5] 日本药品说明书: 盐酸胺碘酮片. 沢井製薬株式会社.更新于 2023.04.28.
- [6] 中华医学会心血管病学分会中国生物医学工程学会心脏病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会中国心脏起搏与心电生理,蒋文平.室上性快速心律失常治疗指南[J].中华心血管病杂志,2005,33(1):2-15.
- [7] Vanbesien J, Casteels A, Bougatef A, et al: Transient fetal hypothyroidism due to direct fetal administration of amiodarone for drug resistant fetal tachycardia. Am J Perinatol 2001; 18(2):113-116.
- [8] Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, et al. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. Circulation. 2004;109(3):375-379. doi:10.1161/01.CIR.0000109494.05317.58.

[9] Anon: American academy of pediatrics committee on drugs: transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-789.

[10] Anon: American academy of pediatrics committee on drugs: transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-789.

[11] Khurana R, Bin Jordan YA, Wilkie J, et al: Breast milk concentrations of amiodarone, desethylamiodarone, and bisoprolol following short-term drug exposure: two case reports. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(7):828-831.

## （五）去氧肾上腺素

### 1 药理学

本品为 $\alpha_1$  肾上腺素受体激动药。直接作用于受体的拟交感胺类药，但有时也间接通过促进去甲肾上腺素自贮存部位释放而生效。引起血管收缩，外周阻力增加，使收缩压及舒张压均升高。随血压升高可激发迷走神经反射，使心率减慢。本品收缩血管的作用比肾上腺素或麻黄碱为长，可使肾、内脏、皮肤及肢体血流减少，但冠状动脉血流增加<sup>[1]</sup>。

### 2. 药动学

分子量 203.67，广泛分布在各器官和组织中，表观分布容积 340 L，在胃肠道和肝脏内被单胺氧化酶降解，不宜口服。静脉注射，半衰期 1.5 小时。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：静脉制剂和眼用制剂 C 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B 级

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书（妊娠期用药）：动物试验发现有胎儿毒性，妊娠晚期或分娩期间使用，可使子宫的收缩增强，血流量减少，引起胎儿缺氧和心动过缓。故孕妇在非必要时应避免使用。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本说明书：孕妇或可能怀孕的妇女只有在治疗效果大于风险的情况下才能用药。只有在判定治疗效果大于风险时才可给药。动物实验中曾报道胎儿毒性（低氧血症）。<sup>[4]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1. 几十年来的随机对照试验数据和对剖腹产术中孕妇使用盐酸去氧肾上腺素的荟萃分析并未确定药物与重大出生缺陷和流产的风险相关<sup>[2]</sup>。

#### 3.4 风险摘要

剖宫产孕妇使用盐酸去氧肾上腺素的随机对照试验和荟萃分析的数据尚未确定重大出生缺陷和流产的药物相关风险。这些研究尚未确定对母亲结局或婴儿 Apgar 评分的不良影响。没有关于在妊娠早期或妊娠中期使用去氧肾上腺素的数据。在正常血压动物的动物繁殖和发育研究中，当在器官发生期间给予去氧肾上腺素，以 10 mg/60 公斤/天注射 1 小时，发现了胎儿畸形的证据。用 2.9 倍于 HDD 治疗的怀孕大鼠后代的幼崽体重下降。对指定人群的

主要出生缺陷和流产的估计背景风险是未知的。所有妊娠都有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国普通人群中，临床公认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2-4%和 15-20%<sup>[2]</sup>

### 3.5 临床考量

剖宫产术中未经治疗的低血压与产妇恶心和呕吐的增加有关。由于母体低血压而导致的子宫血流持续下降可能导致胎儿心动过缓和酸中毒。<sup>[2]</sup>

### 3.5 研究资料<sup>[2]</sup>

#### 3.6.1 人类研究资料

几十年来发表的随机对照试验，比较了孕妇在剖宫产期间使用去氧肾上腺素注射和其他类似药物，尚未确定不良的母婴结局。在推荐剂量下，去氧肾上腺素似乎不会在显著程度上影响胎儿心率或胎儿心脏变异性。

#### 3.6.2 动物研究资料

从妊娠第 7 天至第 19 天，正常妊娠兔持续静脉注射去氧肾上腺素超过 1 小时(0.5mg/kg/天；大约相当于基于体表面积的 HDD)，未发现明显的畸形或胎儿毒性的报道。在这个剂量下，没有显示出母体毒性，有证据表明发育迟缓（胸骨骨化改变）。

在一项对正常血压妊娠兔的非 GLP 剂量范围发现研究中，通过持续静脉输注 1 小时(1.2mg/kg/天去氧肾上腺素治疗后，发现胎儿死亡率和颅、爪和肢体畸形。这一剂量明显具有母体毒性（增加了死亡率和体重显著减轻）。在没有母体毒性的情况下，单窝产 0.6mg/kg/天（HDD 的 1.2 倍）的肢体畸形（前足高伸）发生率增加，与高胎儿死亡率相一致。

从妊娠第 6 天到第 17 天，血压正常的妊娠大鼠连续静脉注射 1 小时（2.9 倍）给予高达 3mg/kg/天的去氧肾上腺素，未报告畸形或胚胎-胎儿毒性。这一剂量与一些母体毒性（减少食物消耗和体重）有关。

在一项产前和产后发育毒性研究中，正常血压的妊娠大鼠连续静脉输注 1 小时（1.3、1.0 或 3.0mg/kg/天；0.29、1 或 2.9 倍的去氧肾上腺素）。在任何剂量的测试中，都没有发现怀孕大鼠的后代对生长和发育（学习和记忆、性发育和生育能力）的不良影响。去氧肾上腺素 1 和 3mg/kg/天（分别相当于 HDD 和 2.9 倍）发生母体毒性（妊娠后期和哺乳期死亡率、食物消耗量和体重下降）

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 FASS 哺乳期分级：/

## 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：/

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本：继续或停止母乳喂养。应考虑治疗效果和母乳喂养的益处<sup>[4]</sup>。

## 4.3 风险摘要<sup>[2]</sup>

没有关于人或动物牛奶中是否存在盐酸去氧肾上腺素注射液或其代谢物、对母乳喂养婴儿的影响或对产奶量的影响的数据。母乳喂养的发育和健康益处应考虑到母亲的临床需要，以及注射盐酸去氧肾上腺素或潜在的孕产妇状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

## 4.4 临床考量<sup>[3]</sup>

由于去氧肾上腺素的口服生物利用度较差（38%），除非母亲的剂量相当高，否则它不太可能对母乳喂养的婴儿产生临床效果。由于伪麻黄碱对奶产量的影响，可能会出现对去氧肾上腺素可能抑制奶产量的担忧；没有证据表明目前会发生这种情况。

## 4.5 研究资料

/

## 参考文献

[1] 盐酸去氧肾上腺素注射液药品说明书 上海禾丰制药有限公司 更新日期 2020-11-15

[2] Product Information: BIORPHEN(TM) intravenous injection, phenylephrine HCl intravenous injection. Eton Pharmaceuticals Inc (per FDA), Deer Park, IL, 2019.

[2] Smith NT & Corbascio AN: The use and misuse of pressor agents. Anesthesiology 1970; 33:58-101.

[3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[4] 日本药品说明书：去氧肾上腺素注射液. 兴和株式会社. 更新于 2023 年 6 月.

## 第三章 中枢神经系统药物

### 一、抗抑郁药

#### (一) 草酸艾司西酞普兰的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

本品为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类 (SSRI) 抗抑郁药, 其作用机制可能与抑制中枢神经系统神经元对 5-HT 的再摄取, 从而增强 5-羟色胺能神经的功能有关。治疗抑郁症, 和治疗伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍。<sup>[1]</sup>

##### 2 药动学

药物能够透过胎盘屏障, 可分泌入乳汁中。<sup>[1]</sup>

分子量 414, 本品及其代谢产物的血浆蛋白结合率为 80%, 多次给药后消除半衰期约 30h, 表观分布容积 12~26L/kg。相对婴儿剂量 5.2%~7.9%, 乳汁/血浆比 2.2。<sup>[1-2]</sup>

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级:

3.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 妊娠分级: C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会 (ADEC) 妊娠分级: C

3.1.3 瑞典 (FASS) 妊娠分级: C

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书: 妊娠期间不建议使用本品, 除非有明确需求并仔细考虑了风险/利益比后方可使用。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书: /

3.2.3 日本药品说明书: 孕妇或可能怀孕的妇女, 仅利大于弊时才可使用。<sup>[3]</sup>

###### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女持续使用本品直到妊娠后期, 应监测新生儿, 特别是妊娠晚期。妊娠妇女一直使用本品直到新生儿出生或出生前不久, 新生儿可能出现停药症状: 呼吸窘迫、紫绀、呼吸暂停、癫痫发作、体温不稳、喂养困难、呕吐、低血糖、肌张力亢进、肌张力减退、反射亢进、易激惹、震颤、神经过敏、昏睡、持续哭闹、嗜睡、吮吸或入睡困难。妊娠妇女使用 SSRI 药物时不应突然停药。大多数情况新生儿并发症会在分娩后马上或很快 ( $\leq 24$  小时) 出现。<sup>[1]</sup>



3.3.2 患有重度抑郁症的孕妇，建议使用抗抑郁药作为初始治疗，对于过去未接受过抗抑郁药治疗的患者，建议选择 SSRI 作为初始治疗，而不是其他类型抗抑郁药，首选舍曲林，备选西酞普兰和艾司西酞普兰。<sup>[4]</sup>

3.3.3 重度围产期抑郁症的一线治疗药物为 SSRI（包括舍曲林、西酞普兰和艾司西酞普兰）。<sup>[5]</sup>

3.3.4 大多数的研究并没有发现 SSRI 类药物（包括艾司西酞普兰）与主要新生儿畸形增加之间的关系。在权衡对母体和婴儿的利弊时，恰当的抑郁症治疗应该是首要考虑的问题。不慎使用了 SSRI 类药物并不意味着需要终止妊娠。对备选抗抑郁药反应稳定的妊娠期患者不应服用其他药物，否则可能会使病情恶化，但仍需对婴儿进行详细的超声波检查。若服用 SSRI 类药物至分娩，至少应该对新生儿进行 2 天戒断症状或适应性问题的观察。<sup>[6]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[7]</sup>

根据已发表的流行病学研究和上市后报告的现有数据，尚未确定该药与重大出生缺陷或流产的风险增加相关。妊娠期间暴露于 SSRI（包括草酸艾司西酞普兰）存在新生儿持续性肺动脉高压（PPHN）和新生儿适应不良的风险。妊娠期抑郁症不治疗同样存在风险。

在动物生殖研究中，当以高于人体治疗剂量给药时，艾司西酞普兰和外消旋西酞普兰均显示对胚胎/胎儿和出生后发育有不良反应，包括胎儿结构异常。

尚不清楚特定人群发生重大出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国一般人群中，临床确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2~4% 和 15~20%。

### 3.5 临床考量<sup>[7]</sup>

#### 3.5.1 疾病相关母体风险和/或胚胎/胎儿风险

与继续使用抗抑郁药的女性相比，停用抗抑郁药的女性更有可能发生重度抑郁症复发。这一发现来自一项前瞻性纵向研究，该研究纳入了 201 例有重度抑郁症病史的孕妇，这些孕妇精神正常，在妊娠开始时服用抗抑郁药。当妊娠期间和产后停止或改变抗抑郁药物治疗方案时，应考虑未治疗抑郁证的风险。

#### 3.5.2 胎儿/新生儿不良反应

孕妇在妊娠晚期使用 SSRI 或 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）（包括草酸艾司西酞普兰）药物时，新生儿发生了并发症，需要延长住院时间、呼吸支持和管饲。此类并发症可在分娩后立即出现。报告的临床结果包括呼吸窘迫、发绀、呼吸暂停、癫痫发作、体温不稳定、喂养困难、呕吐、低血糖、肌张力减退、肌张力亢进、反射亢进、震颤、神经

过敏、易激惹和持续哭闹。这些特征与 SSRI 和 SNRI 的直接作用或可能的停药综合征一致。应注意的是，在某些情况下，临床表现与 5-羟色胺综合征一致。

### 3.6 研究资料<sup>[7]</sup>

#### 3.6.1 人类数据

妊娠期暴露于 SSRI，尤其是在妊娠晚期，可能增加 PPHN 的风险。

流行病学资料显示，在一般人群中，PPHN 的发生率为 1~2/1000 活产，与新生儿发病率和死亡率增加显著相关。

#### 3.6.2 动物数据

在大鼠实验中，艾司西酞普兰及外消旋西酞普兰均观察到胎仔毒性和母体毒性，但家兔实验未观察到。大鼠和家兔实验均为出现胎仔畸形。

- ① 在大鼠胚胎/胎仔发育研究中，在器官形成期给予妊娠动物口服艾司西酞普兰（56，112，或 150 mg/kg/天），中、高剂量组[以 mg/m<sup>2</sup> 计，约为最大推荐剂量（MRHD）20 mg/天的 55 倍以上] 观察到胎仔体重下降和相关的骨化延迟。所有剂量组均出现母体毒性（体重增加迟缓及摄食量减少），其中低剂量组最为轻微。发育无效应剂量约为 MRHD（20 mg）的 27 倍（以 mg/m<sup>2</sup> 折算）。所有剂量组（以 mg/m<sup>2</sup> 折算，最高剂量高达 MRHD 20mg/天的 73 倍）均未观察到胎仔畸形。
- ② 雌性大鼠在妊娠期间和断奶期间给予艾司西酞普兰（6、12、24 或 48 mg/kg/天），48 mg/kg/天剂量组[以 mg/m<sup>2</sup> 计，约为 MRHD（20 mg）的 23 倍]观察到后代死亡率和生长迟缓略微增加。该剂量组还观察到轻微的母体毒性（体重增加迟缓及摄食量减少）。24 mg/kg/天剂量组观察到子代死亡率略有增加。
- ③ 在两项大鼠胚胎/胎仔发育研究中，在器官形成期间对妊娠动物经口给予外消旋西酞普兰（32、56 或 112 mg/kg/天），高剂量组[以 mg/m<sup>2</sup> 计,约为 MRHD（60 mg/天）的 18 倍]观察到胚胎/胎仔生长和存活率下降、胎仔异常（包括心血管和骨骼缺陷）的发生率增加，母体毒性增加（体重增量迟缓）。在家兔研究中，外消旋西酞普兰剂量高达 16 mg/kg/天（以 mg/m<sup>2</sup> 计,约为 MRHD 的 5 倍）时，未观察到对胚胎/胎仔发育的不良影响。
- ④ 雌性大鼠从妊娠晚期至断奶口服外消旋西酞普兰（4.8、12.8 或 32 mg/kg/天），最高剂量组[以 mg/m<sup>2</sup> 计，约为 MRHD（60 mg）的 5 倍]观察到出生后前 4 天内子代死亡率增加和子代持续生长迟缓。当母鼠在整个妊娠和哺乳早期以≥24 mg/kg/天的剂量（以 mg/m<sup>2</sup> 计，约为 MRHD 的 4 倍）给药时，观察到对子代死亡率和生长的相似影响。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：可在乳汁中分泌，哺乳期妇女不应接受本品治疗或在用药期间停止哺乳。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：考虑到治疗的益处和母乳营养的益处，可选择继续或暂停哺乳。<sup>[3]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[7]</sup>

已发表文献的数据报告了人乳汁中存在艾司西酞普兰和去甲基艾司西酞普兰。有报告称，通过乳汁暴露于艾司西酞普兰的婴儿出现过度镇静、坐立不安、激惹、喂养不良和体重增加不良。尚无艾司西酞普兰或其代谢产物对产奶量影响的数据。应综合考虑母乳喂养对发育和健康的益处，以及母亲对艾司西酞普兰的临床需求和艾司西酞普兰或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

### 4.4 临床考量<sup>[7]</sup>

应监测暴露于草酸艾司西酞普兰的婴儿是否出现过度镇静、坐立不安、激惹、喂养不良和体重增加不良。

### 4.5 研究资料<sup>[7]</sup>

一项针对 8 例哺乳母亲以日剂量 10~20mg/天接受艾司西酞普兰的研究显示，纯母乳喂养婴儿的艾司西酞普兰及去甲基西酞普兰的暴露量分别约为母亲体重调整剂量的 3.9%和 1.7%。

## 参考文献

[1] 草酸艾司西酞普兰片药品说明书. H.Lundbeck A/S. 更新于 2021 年 6 月 8 日.

[2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[3] 日本药品说明书：草酸艾司西酞普兰片. 沢井製薬株式会社. 更新于 2022 年 8 月.

[4] Sophie Grigoriadis. Uptodate: Severe antenatal unipolar major depression: Choosing treatment. Last

updated:Apr 06,2023

[5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 围产期抑郁症筛查与诊治专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(8):521-527.

[6] 舍费尔, 彼得斯, 米勒. 孕期与哺乳期用药指南[M]. 山丹等译, 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2010. 295-296, 717.

[7] FDA Label: Lexapro(R) tablets, for oral use. Allergan USA, Inc. Action date: 2021-09.

## （二）安非他酮的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

安非他酮对去甲肾上腺素、5-HT、多巴胺再摄取有较弱的抑制作用，对单胺氧化酶无此作用，本品的抗抑郁作用机制尚不明确，可能与去甲肾上腺素和/或多巴胺能作用相关。[1]

### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。[2-4]

分子量 240，体外实验表明，当安非他酮浓度高达 200ug/ml 时，血浆蛋白结合率 84%，表观分布容积为 20-47L/kg，半衰期 8-24 小时，相对婴儿剂量 0.11%~1.99%，乳汁/血浆比 2.51-8.58。[1,5]

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B2

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B2

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：目前尚无妊娠妇女及哺乳期妇女应用的充分的对照研究资料来证明本品的安全性，所以孕妇及哺乳期妇女不宜使用，如必须使用时，应充分权衡利弊。[1]

3.3.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：/

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠早期暴露于安非他酮的孕妇的流行病学研究数据显示没有发现先天性畸形的总体风险增加，但是否增加心血管畸形的风险尚存争议。[4]

3.3.2 有研究显示，孕期服用安非他酮心脏缺陷发生率有小幅上升，但不能排除因适应症(如用于戒烟)引起的混淆。此外，后代的注意力缺陷/多动障碍(ADHD)之间的关系值得关注，但吸烟是一个潜在的混杂因素。[6]

3.3.3 妊娠期妇女和计划妊娠的女性使用本药应权衡利弊[1]。本药可以用辅助戒烟，但有引起严重精神事件的报道。目前还没有足够的证据来评估这些治疗在妊娠和哺乳期的安全性和有效性。此外，在有抑郁风险的人群中，应谨慎使用可能导致精神症状和自杀风险增加的药物，并仅与有经验的开处方者协商。[7]

### 3.4 风险摘要<sup>[4]</sup>

妊娠早期接触安非他酮的孕妇的流行病学研究数据没有发现先天性畸形的风险总体增加。未治疗的抑郁症对母亲有风险。当在器官发生期间给怀孕的大鼠服用安非他酮时，没有证据表明，在高达大约 10 倍的最大推荐人剂量(MRHD) 450 毫克/天的剂量下，胎儿畸形。当在器官发生期间给予妊娠兔时，在大约等于 MRHD 或更高的剂量下，观察到胎儿畸形和骨骼变异发生率的非剂量相关性增加。剂量为 MRHD 的两倍或更高时，胎儿体重下降。

对于指定人群，主要出生缺陷和流产的估计背景风险是未知的。所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景发生率。在美国普通人群中，在临床确认的妊娠中，主要出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%至 4%和 15%至 20%。

### 3.5 临床考量<sup>[4]</sup>

疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险：一项前瞻性的纵向研究追踪了 201 名有重度抑郁症病史的孕妇，这些孕妇在怀孕初期服用了抗抑郁药。在怀孕期间停用抗抑郁药物的妇女比继续服用抗抑郁药物的妇女更容易复发。在怀孕和产后停止或改变抗抑郁药物治疗时，应考虑未治疗抑郁症对母亲的风险和对胎儿的潜在影响。

### 3.6 研究资料<sup>[4]</sup>

#### 3.6.1 人类数据

3.6.1.1 妊娠期头三个月暴露于安非他酮的孕妇的流行病学研究数据表明，安非他酮总没有增加先天性畸形的总体风险。

①国际安非他酮妊娠登记处（675 例妊娠期头三个月暴露）的数据和一项基于美国健康管理数据库的回顾性队列研究（1213 例孕早期暴露）显示，安非他酮没有增加畸形的总体风险。

②在妊娠期头三个月暴露于安非他酮，没有观察到心血管畸形的总体风险增加。国际妊娠登记处的前瞻性研究数据观察到孕早期暴露于安非他酮，心血管畸形的发生率为 1.3%（心血管畸形 9 例/妊娠期头三个月暴露于安非他酮 675 例），这与心血管畸形的背景风险（约 1%）相似。美国健康管理数据库的数据和国家出生缺陷预防研究中心（NBDPS）的一项病例对照研究（6853 名婴儿有心血管畸形和 5763 名婴儿无心血管畸形）显示，妊娠期头三个月暴露于安非他酮没有增加心血管畸形的总体风险。

③妊娠期头三个月暴露于安非他酮会增加左室流出道梗阻（LVOTO）风险的研究结果未达成一致，因此不能得出两者可能存在关联的结论。美国健康管理数据库缺乏足够的证据来评估这种关联性；NBDPS 发现 LVOTO 风险增加（n=10；调整后的 OR=2.6；95%CI:

1.2-5.7)，而 Slone Epidemiology 病例对照研究未发现 LVOTO 风险增加。

④妊娠期头三个月暴露于安非他酮会增加室间隔缺损（VSD）风险的研究结果未达成一致，因此不能得出两者可能存在关联的结论。Slone 流行病学研究发现，妊娠期头三个月暴露于安非他酮会增加 VSD 的风险，但没有发现任何其他心血管畸形（包括 LVOTO）的风险增加。NBDPS 和美国健康管理中心数据库的研究未发现妊娠期头三个月暴露于安非他酮与 VSD 之间存在关联。LVOTO 和 VSD 的研究结果受到暴露病例数量少、各个研究之间结果不一致以及病例对照研究中多重比较的偶然结果的限制。

### 3.6.2 动物数据

3.6.2.2 大鼠和兔子在胚胎器官形成期间口服安非他酮未发现明确的致畸性。大鼠在交配前以及整个妊娠期和哺乳期口服安非他酮，对后代的发育没有明显的不良影响。

①大鼠和兔子在胚胎器官形成期间口服安非他酮，剂量分别高达 450 和 150 mg/kg/d（按 mg/m<sup>2</sup> 计算，分别约为 MRHD 的 15 和 10 倍）时，未发现明确的致畸性。然而，兔子接受的剂量≥5 mg/kg/d（最低实验剂量，按 mg/m<sup>2</sup> 计算，大约是 MRHD 的 2 倍）时，可观察到胎儿畸形和骨骼变异的发生率略有增加，剂量≥50 mg/kg 时，可观察到胎儿体重下降。

②大鼠在交配前以及整个妊娠期和哺乳期口服安非他酮，剂量高达 300 mg/kg/d（按 mg/m<sup>2</sup> 计算，约为 MRHD 的 10 倍），对后代的发育没有明显的不良影响。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：安非他酮及其代谢物可以通过乳汁分泌，考虑到本品对婴儿的潜在影响，在哺乳期妇女不宜使用，如必须使用时，应充分评估本品对母亲的必要性，以确定是否停止哺乳使用该有药物。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.2 日本药品说明书：/

### 4.3 风险摘要<sup>[4]</sup>

来自已发表文献的数据报道了人乳中存在安非他酮及其代谢物。没有关于安非他酮或其代谢物对产奶量影响的数据。来自上市后报告的有限数据尚未确定母乳喂养婴儿不良反应的

明确关联。应考虑母乳喂养对发育和健康的益处，以及母亲对安非他酮缓释片的临床需求，以及安非他酮缓释片或潜在的母体疾病对母乳喂养的孩子的任何潜在不良影响。

#### 4.4 研究资料<sup>[4]</sup>

在一项以 10 名口服安非他酮的哺乳期妇女为对象的研究中，测量了母乳中安非他酮及其活性代谢物的浓度，发现婴儿平均每日暴露于安非他酮及其活性代谢物的剂量是母亲按体重调整后剂量的 2%（假设婴儿每日摄入母乳 150 mL/kg）。

#### 参考文献

- [1] 盐酸安非他酮片药品说明书.万特制药（海南）有限公司.更新于 2020 年 12 月 1 日.
- [2] Earhart AD, Patrikeeva S, Wang X, et al, Transplacental Transfer and Metabolism of Bupropion, J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(5):409-16
- [3] Hemauer SJ, Patrikeeva SL, Wang X, et al, Role of Transporter-Mediated Efflux in the Placental Biodisposition of Buproion and its Metabliute , OH-bupropion , Biochem Pharmacol, 2010,80(7):1080-6
- [4] FDA Label: WELLBUTRIN XL (bupropion hy drochloride extended-release) tablets, for oral use. Bausch Health Companies, Inc. Action date: 2022-03.
- [5] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [6]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [7] Committee Opinion No. 721: Smoking Cessation During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2017 Oct;130(4):1.



### （三）氟西汀的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

氟西汀是一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。确切作用机制不明确，根据推测可能与其抑制中枢神经系统神经元摄取 5-羟色胺有关。用于抑郁症、强迫症的治疗。作为心理治疗的辅助用药治疗神经性贪食症<sup>[1]</sup>。

#### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁<sup>[1]</sup>。

药品的分子量 345，蛋白结合率 94.50%，-氟西汀与血浆蛋白大量结合(约 95%)，分布广泛(表观分布容积 20~40l/kg)，半衰期 4~6 天。相对婴儿剂量 1.6%~14.6%、乳汁/血浆比 0.286~0.67。<sup>[2-4]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：用氟西汀治疗孕妇时，医生应仔细考虑服用氟西汀的潜在危险，以及抗抑郁药治疗抑郁症的既定获益。应当按照各个病例的具体情况逐一作出决定。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：关于大量暴露妊娠的数据并不表明氟西汀有致畸作用。氟西汀可在妊娠期间使用，但应谨慎使用，特别是在妊娠后期或分娩前，因为对新生儿有以下影响的报道：易怒、震颤、张力减退、持续哭泣、吮吸困难或睡眠困难。<sup>[5]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：/

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 现有的动物和人类经验表明，氟西汀不是一个主要的致畸物<sup>[3]</sup>。

3.3.2 选择性 5-HT 再摄取抑制剂（SSRI）抗抑郁药，包括氟西汀，已与一些发育毒性，包括自发性流产、低出生体重、早产相关，孕晚期用药新生儿可能出现持续行为异常、呼吸窘迫和肺动脉高压<sup>[3]</sup>。

##### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

基于已发表的观察性研究的数据，孕妇暴露于 SSRI，特别是在分娩前一个月，与产后

出血风险增加相关性不到 2 倍。

几十年来已发表的流行病学研究和上市后报告的现有数据并没有确定重大出生缺陷或流产的风险增加。一些研究报告了心血管畸形发生率的增加；然而，这些研究结果并未建立因果关系。存在与妊娠期未经治疗的抑郁症相关的风险，以及新生儿持续性肺动脉高压（PPHN）和妊娠期接触氟西汀后新生儿适应不良的风险。

普通人群中，妊娠期使用氟西汀后发生重大出生缺陷和流产的风险评估未知。所有妊娠都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。在美国普通人群中，临床公认的妊娠中发生重大出生缺陷和流产的背景风险估计分别为 2%至 4%和 15%至 20%。

### 3.5 临床考量<sup>[6]</sup>

孕产妇分娩前一个月使用氟西汀可能与产后出血的风险增加有关。与继续服用抗抑郁药的女性相比，在怀孕期间停用抗抑郁药物的女性更有可能经历严重抑郁症的复发。在怀孕和产后停止或改变抗抑郁药物治疗时，考虑抑郁症未经治疗的风险。

妊娠晚期接触氟西汀的孕妇生产的新生儿可能出现并发症，需要长期住院、呼吸支持和试管喂养。这种并发症可在分娩后立即出现。报告的临床表现包括呼吸窘迫、发绀、呼吸暂停、癫痫发作、温度不稳定、进食困难、呕吐、低血糖、张力减退、张力亢进、反射亢进、震颤、紧张不安、易怒和持续哭泣。

### 3.6 研究数据<sup>[6]</sup>

#### 3.6.1 人类数据

已经表明 SSRIs（包括氟西汀）可以穿过胎盘。已发表的对接触氟西汀的孕妇进行的流行病学研究，并没有确定发生重大出生缺陷、流产和其他不良发育结果的风险增加。一些出版物报告了在子宫内接触氟西汀的儿童心血管畸形的发生率增加。然而，这些研究的结果并没有建立起一种因果关系。这些观察性研究的方法局限性包括可能的暴露和结果错误分类、缺乏足够的控制、对混杂因素的调整和验证性研究。然而，这些研究不能肯定地确定或排除妊娠期药物相关风险。妊娠期暴露于 SSRIs，特别是在妊娠后期，可能会增加新生儿患 PPHN 的风险。在一般人群中，每 1000 例新生儿中有 1 至 2 例发生 PPHN，并与大量的新生儿发病率和死亡率相关。

#### 3.6.2 动物数据

在大鼠和兔子的胚胎-胎儿发育研究中，在整个器官发生过程中，没有证据表明分别以 12.5 和 15 mg/kg/天的剂量给药氟西汀后出现畸形或发育变化（分别是青少年 60mg MRHD 的 1.6 和 3.9 倍）。然而，在大鼠繁殖研究中，母体在妊娠期间暴露于 12 mg/kg/天（按 mg/m<sup>2</sup>

计算，是青少年 MRHD 的 1.5 倍）或在妊娠和哺乳期间暴露于 7.5 mg/kg/d（按 mg/mm<sup>2</sup> 计算，是少年 MRHD 的 0.97 倍）后，产后前 7 天的死产幼崽数量增加，幼崽体重下降，幼崽死亡人数增加。

在妊娠期接受 12 mg/kg/天治疗的大鼠的存活后代中没有发育神经毒性的证据。大鼠幼崽死亡率的无作用剂量为 5 mg/kg/天（青少年 MRHD 的 0.65 倍，以 mg/m<sup>2</sup> 为基础）。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III。

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：应同时考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处，母体对盐酸氟西汀的临床需求，以及盐酸氟西汀或母体潜在条件对母乳喂养儿童的任何可能的不良影响。应监测接触盐酸氟西汀的婴儿的烦躁、易怒、喂养不良和体重增加不足等临床因素。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：氟西汀及其代谢物诺氟西汀已知通过母乳排出。在母乳喂养的婴儿中有不良事件的报道。如果认为有必要使用氟西汀治疗，应考虑停止母乳喂养；但是，如果继续母乳喂养，应开出最低有效剂量的氟西汀。<sup>[5]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：/

### 4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>

已发表的文献的数据显示母乳中存在氟西汀和诺氟西汀。有报道称，通过母乳接触氟西汀的婴儿会出现躁动、易激惹、喂养不良和体重增加不良。目前还没有关于氟西汀或其代谢物对产奶量的影响的数据。应考虑母乳喂养对发育和健康的益处，以及母亲对氟西汀的临床需求，以及氟西汀或潜在的孕产妇状况对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响。

### 4.4 临床考量<sup>[6]</sup>

暴露于氟西汀的婴儿应监测其躁动、易怒、喂养不良和体重增加不良。

### 4.5 研究资料

在一份母乳样本中，氟西汀加去甲氟西汀的浓度是 70.4ng/mL。母亲血浆中的浓度是 295.0ng/mL。没有报告对婴儿的不良作用。在另一份病例中，一位服用本品的母亲哺乳的新生儿出现啼哭、睡眠紊乱、呕吐和水样便。在哺乳第二天，该婴儿的血浆药物浓度是 340ng/mL 的氟西汀和 208ng/mL 的去甲氟西汀<sup>[4]</sup>。

一项对 19 名哺乳母亲服用每日剂量为 10 到 60 毫克的氟西汀的研究显示，30%的哺乳婴儿血清（范围：1 到 84 ng/mL）中检测到氟西汀，而 85%中发现诺氟西汀（范围：<1 到 265 ng/mL）。<sup>[6]</sup>

#### 参考文献

- [1] 氟西汀分散片药品说明书. Lilly France. 更新于 2021 年 10 月 19 日.
- [2] Product Information: FLUOXETINE oral solution, fluoxetine HCl oral solution. Morton Grove Pharmaceuticals (per DailyMed), Morton Grove, IL, 2009.
- [3] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [4] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019
- [5] EMA product information: Prozac 20mg-capsule/dispersible tablet. Patheon France. Update date: 2003-06-18.
- [6] FDA Label: FLUOXETINE oral solution, for oral use. Aurobindo Pharma Limited. Action date:2023-08.

#### （四）舍曲林的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

盐酸舍曲林是一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）。其作用机制与其对中枢神经元 5-羟色胺再摄取的抑制有关。在临床剂量下，舍曲林阻断人血小板对 5-羟色胺的摄取，对去甲肾上腺素和多巴胺仅有微弱影响。对上述受体的拮抗作用被认为与其它精神疾病用药的镇静作用、抗胆碱作用和心脏毒性相关。用于治疗抑郁症的相关症状，包括伴随焦虑、有或无躁狂史的抑郁症。也用于治疗强迫症。<sup>[1,2]</sup>

##### 2、药动学

药物能透过胎盘屏障，分泌入乳汁中。<sup>[1]</sup>

分子量 306，血浆蛋白结合率 98%~99%，半衰期 4.5~8.4 小时。健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积为 20L/Kg。相对婴儿剂量 0.4%~2.2%，乳汁/血浆比 0.89。<sup>[1]</sup>

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：只有当妊娠期妇女服药的益处明显大于药物对胎儿的潜在风险时，方可服用本品。育龄妇女使用舍曲林则应采取适当的避孕措施。当妊娠妇女在妊娠晚期服用本品时，医生应认真考虑治疗的潜在风险和收益。与继续服用抗抑郁药的女性相比，妊娠期间停用抗抑郁药的女性更可能病情复燃。<sup>[13]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：不建议在妊娠期使用舍曲林，除非孕妇的临床状况是预期治疗的益处能超过潜在的风险。<sup>[14]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：对孕妇或可能怀孕的妇女，仅在确定治疗有益大于危险时才给予。

<sup>[15]</sup>

###### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 因耐受性较好，且与其他药物的相互作用少，舍曲林是孕期首选的 SSRI 之一<sup>[1]</sup>。

3.3.2 患有重度抑郁症的孕妇，建议使用抗抑郁药作为初始治疗，对于过去未接受过抗抑郁

药治疗的患者，建议选择 SSRI 作为初始治疗，而不是其他类型抗抑郁药，首选舍曲林，备选西酞普兰和艾司西酞普兰。<sup>[2]</sup>

3.3.3 重度围产期抑郁症的一线治疗药物为 SSRI（包括舍曲林、西酞普兰和艾司西酞普兰）。<sup>[3]</sup>

3.3.4 大多数的研究并没有发现 SSRI 类药物（包括舍曲林）与主要新生儿畸形增加之间的关系。在权衡对母体和婴儿的利弊时，恰当的抑郁症治疗应该是首要考虑的问题。不慎使用了 SSRI 类药物并不意味着需要终止妊娠。对备选抗抑郁药反应稳定的妊娠期患者不应服用其他药物，否则可能会使病情恶化，但仍需对婴儿进行详细的超声波检查。若服用 SSRI 类药物至分娩，至少应该对新生儿进行 2 天戒断症状或适应性问题的观察。<sup>[4]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[16]</sup>

已发表的关于孕妇在妊娠早期接触舍曲林的流行病学研究表明，与比较人群中主要出生缺陷的背景率相比，主要出生缺陷的风险没有差异。一些研究报告了特定的主要出生缺陷的增加；然而，这些研究结果是不确定的。

尽管在动物生殖研究中没有观察到致畸性，但大鼠服用舍曲林的剂量低于人类最大推荐剂量（MRHD）、兔服用舍曲林的剂量为 MRHD 的 3.1 倍后，在器官生长期间观察到胎儿的骨化延迟。雌性大鼠妊娠后期给药为 MRHD 时，在出生后的前四天内死产幼崽和死亡幼崽的数量有所增加。

对指定人群的主要出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。在美国普通人群中，临床公认的妊娠中主要出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。给孕妇开本药处方时可能对胎儿有风险。

### 3.5 临床考量<sup>[16]</sup>

一项前瞻性纵向研究跟踪调查了 201 名有重度抑郁症病史的孕妇，她们在怀孕初期正在服用抗抑郁药物。在怀孕期间停用抗抑郁药物的女性比继续服用抗抑郁药物的女性更有可能出现重度抑郁症的复发。在怀孕和产后停止或改变抗抑郁药物治疗时，考虑抑郁症未治疗的风险。

胎儿/新生儿妊娠晚期暴露于舍曲林可能导致新生儿并发症的风险增加，需要长期住院、呼吸支持、试管喂养以及导致新生儿持续肺动脉高压（PPHN）。对妊娠晚期孕妇给予舍曲林治疗时，要仔细考虑治疗的潜在风险和好处，并监测其胎儿出生后是否有 PPHN 及新生儿戒断。

### 3.6 研究资料<sup>[16]</sup>

### 3.6.1 人类资料

妊娠晚期暴露于舍曲林和其他 SSRI 或 SNRI 的新生儿出现并发症，需要长期住院、呼吸支持和试管喂养。这些发现是基于上市后的报告。这种并发症可在分娩后立即出现。报告的临床表现包括呼吸窘迫、发绀、呼吸暂停、癫痫发作、温度不稳定、进食困难、呕吐、低血糖、张力减退、反射亢进、震颤、紧张不安、易怒和持续哭泣。这些特征与 SSRI 和 SNRI 的直接毒性作用或可能的停药综合征相一致。在某些病例中，临床表现与 5-羟色胺综合征相一致。

妊娠晚期接触 SSRI 可能会增加新生儿 PPHN。在普通人群中，每 1000 名新生儿中有 1-2 人发生 PPHN，并与大量新生儿发病率和死亡率有关。在一项对 377 名婴儿出生时患有 PPHN 的妇女和 836 名婴儿健康出生的妇女进行的回顾性病例对照研究中，与妊娠期间未接触抗抑郁药的婴儿相比，妊娠 20 周后接触 SSRI 的婴儿患 PPHN 风险高出约 6 倍。一项针对 1997 年至 2005 年在瑞典出生的 831324 名婴儿的研究发现，与患者母亲在妊娠早期使用 SSRI 类药物相关的发生新生儿 PPHN 的风险比为 2.4 (95%CI 1.2-4.3)，与患者母亲在妊娠早期使用 SSRI 和在妊娠后期使用产前 SSRI 处方有关的发生新生儿 PPHN 风险比为 3.6 (95%CI 1.2-8.3)。

流行病学研究的证据表明，暴露于舍曲林与未暴露于舍曲林的孕妇主要出生缺陷的背景率相比，主要出生缺陷风险没有差异。一项研究的荟萃分析表明，在妊娠早期接触舍曲林的妇女的后代中，总畸形 (ratio=1.01,95%CI=0.88-1.17) 或心脏畸形 (ratio=0.93,95%CI=0.70-1.23) 的风险没有增加。在一些已发表的妊娠早期舍曲林暴露的流行病学研究中，观察到先天性心脏缺陷的风险增加，特别是最常见的先天性心脏缺陷类型；然而，这些研究大多受到比较人群的限制，这些人群不允许控制混杂因素，如潜在的抑郁症和相关的条件和行为，这些可能是与这些畸形风险增加相关的因素。

### 3.6.2 动物资料

在大鼠和家兔中进行了繁殖研究，剂量分别为 80mg/kg/day 和 40mg/kg/day。这些剂量大约相当于青少年的 200 mg/day 最大推荐人体剂量 (MRHD) 的 3.1 倍。在任何剂量水平上都没有发现致畸性的证据。当妊娠大鼠和兔子在器官发育期间给予舍曲林时，观察到给药 10mg/kg (给药 MRHD 的 0.4 倍) 的大鼠和给药 40mg/kg (给药 MRHD 的 3.1 倍) 的兔子的胎儿延迟骨化。当雌性大鼠在妊娠后期和整个哺乳期接受舍曲林治疗时，在出生后的前四天内，死胎和幼崽死亡人数增加。出生后的前四天，幼鼠的体重也有所下降。这些作用发生在 20 mg/kg 的剂量下 (基于 mg/m<sup>2</sup> 的 MRHD 的 0.8 倍)。对幼鼠死亡率的无作用剂量为 10 mg/kg

（基于 mg/m<sup>2</sup> 的 MRHD）。幼崽存活率的下降被证明是由于子宫内接触舍曲林所致。这些作用的临床意义尚不清楚。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb.

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：不推荐哺乳期女性服用本品，除非经临床医生判断使用舍曲林的利大于弊。<sup>[13]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：迄今为止，没有关于由使用舍曲林喂养的母亲对婴儿的健康产生不良影响的报告，但不能排除其风险。不建议在哺乳母亲身上使用，除非医生认为益处超过风险。<sup>[14]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：哺乳妇女考虑到治疗上的有益性和母乳营养的有益性，应考虑继续或中止哺乳。<sup>[15]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[16]</sup>

已发表文献的现有数据表明，母乳中舍曲林及其代谢物水平较低。目前还没有关于舍曲林对乳汁产量的影响的数据。母乳喂养应考虑母乳喂养对发育和健康的益处，以及母亲对舍曲林的临床需求，以及药物或潜在孕产妇状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。<sup>[16]</sup>

### 4.4 研究资料<sup>[16]</sup>

在一项已发表的对 53 对母婴的汇总分析中，纯母乳喂养的婴儿平均占其母亲体内舍曲林血清水平的 2%（范围为 0%至 15%）。在这些婴儿中未观察到不良反应。

## 参考文献

[1] C.Schaefer 等. 孕期与哺乳期用药. 吴效科等译. 第 8 版. 北京:科学出版社, 2021. 224-225.

[2] Sophie Grigoriadis. Uptodate: Severe antenatal unipolar major depression: Choosing treatment. Last updated:Apr 06,2023

[3] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 围产期抑郁症筛查与诊治专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(8):521-527.

[4] 舍费尔, 彼得斯, 米勒. 孕期与哺乳期用药指南[M]. 山丹等译, 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2010.



295-296, 717.

[5] Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG*. 2014 Nov;121(12):1471-81.

[6] Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010 Oct;40(10):1723-33.

[7] Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, National Birth Defects Prevention Study. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015 Jul 8;351:h3190.

[8] Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):655-661.

[9] Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PLoS One*. 2013 Aug 28;8(8):e72095.

[10] De Vera MA, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;74(2):362-9.

[11] Product Information: LEVAQUIN(R) oral tablets, levofloxacin oral tablets. Janssen Pharmaceuticals Inc (per FDA), Titusville, NJ, 2020.

[12] <https://www.drugs.com/pregnancy/sertraline.html>

[13] 盐酸舍曲林片左洛复说明书. 辉瑞制药有限公司 更新于 2018 年 3 月 27 日.

[14] EMA product information: Tresleen 50 mg -Filmtabletten. Pfizer Corporation Austria GmbH. Update date: 2009-05-07.

[15] 日本药品说明书: 盐酸舍曲林片 共和药品工业株式会社 更新于 2023 年 1 月 17 日.

[16] FDA Label: ZOLOFT (sertraline hydrochloride) tablets, for oral use. Viatris Specialty LLC. Action date:2023-07.

## （五）文拉法辛的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

文拉法辛及其活性代谢物 O-去甲基文拉法辛是 5-HT、NE 再摄取的强抑制剂，是多巴胺的弱抑制剂。用于治疗抑郁症（包括伴有焦虑的抑郁症）及广泛性焦虑障碍。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

本药可透过胎盘，进入乳汁<sup>[1,2]</sup>。

分子量 313，血浆蛋白结合率 27%±2%，半衰期 5 小时。健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积为 7.5 ± 3.7 L/kg。相对婴儿剂量 6.8%~8.1%，乳汁/血浆比 2.75。<sup>[1,2]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B3

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书 孕妇使用文拉法辛缓释胶囊的安全性尚未建立。如果在治疗期间发生怀孕或计划怀孕，应告知医师。仅当使用文拉法辛的益处确大于可能的风险时方可使用本品。如果文拉法辛一直用至分娩或分娩前，应考虑到新生儿出现的停药反应。某些第 7 至第 9 孕月以后暴露于文拉法辛的新生儿已有需要鼻饲、呼吸支持或延长住院的并发症的发生。这些并发症会在新生儿出生后立即发生<sup>[3]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书 没有关于孕妇使用文拉法辛的充分数据。只有在预期收益大于风险时才能给孕妇用药。如果母亲在孕晚期使用本药物，新生儿可能出现戒断症状：烦躁不安、震颤、肌张力低、持续哭闹、吸吮困难或睡眠困难。<sup>[4]</sup>

3.2.3 日本药品说明书 怀孕或可能怀孕的妇女，只有在确定治疗益处大于风险时才应使用。妊娠晚期服用本药，新生儿可出现戒断症状，需要延长住院时间、呼吸辅助、肠外营养。<sup>[5]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议<sup>[6]</sup>：

文拉法辛不引起大体结构上的畸形。对孕期后 3 个月的孕妇的治疗在第 7 孕月以后暴露于本品、其它 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)的新生儿，其需要呼吸支持、胃管喂养和延长住院等并发症的发生率增加。在孕期

的后 3 个月使用本品时医生应仔细权衡利弊，需要考虑减量。

### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

没有关于孕妇使用文拉法辛的已发表的研究，已发表的孕妇文拉法辛暴露的流行病学研究未报告药物暴露与胎儿不良发育结局的明确相关性。在用琥珀酸地文拉法辛治疗大鼠和兔子的生殖发育研究中，在高达 19 倍（大鼠）和 0.5 倍（兔子）的血浆暴露量（AUC）下，没有证据表明有致畸毒性。大鼠在暴露于成人每日剂量 100 毫克时，其剂量相当于 4.5 倍大鼠血浆暴露量（AUC），在大鼠中观察到胎儿毒性和幼鼠死亡。

### 3.5 临床考量<sup>[6]</sup>

3.5.1 疾病相关的母体或胎儿风险 201 例妇女的前瞻性纵向研究表明，在怀孕初期停止服用抗抑郁药者比继续服用药物者更容易出现严重抑郁症复发。

3.5.2 产妇的不良反应 妊娠中晚期接触本药物可能会增加子痫前期的风险，接近分娩时接触本药物可能会增加产后出血风险

3.5.3 胎儿、新生儿不良反应 在妊娠晚期暴露于本药物可能导致新生儿并发症风险增加，需要延长住院时间、呼吸支持和管饲。妊娠晚期暴露于文拉法辛的新生儿可能出现停药综合征。

### 3.6 研究资料

3.6.1 人类数据 一般认为文拉法辛的先天性异常风险较低<sup>[1,2,7]</sup>；多数观察性研究发现，文拉法辛宫内暴露与先天畸形的风险增加无关<sup>[8]</sup>。文拉法辛可能增加产后出血风险。一项研究纳入全国保险理赔数据库中的心境障碍或焦虑障碍孕妇，这些女性在分娩时接受文拉法辛治疗（n>700），或在分娩前 5 个月内未接受抗抑郁药治疗；发现文拉法辛与产后出血风险增加有关（RR 2.2，95%CI 1.7-3.0）<sup>[9]</sup>

3.6.2 动物数据 按 mg/m<sup>2</sup> 推算（以下同），雄性大鼠经口给药剂量达最大推荐人用剂量（MRHD）的 2 倍时，未见对生育力的影响。大鼠和家兔妊娠和哺乳期间经口给药，剂量分别为最大推荐人日用剂量的 2.5 和 4 倍时，未见畸形，但可见大鼠幼仔体重减轻、死亡率增加、哺乳前 5 天死亡幼仔数增加。动物死亡原因不明，对幼仔死亡的无影响剂量为最大推荐人日用剂量的 0.25 倍<sup>[6]</sup>。

## 4 哺乳

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：口服 IVa

## 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书 报告文拉法辛可通过母乳分泌。曾有上市后报告称母乳喂养婴儿易哭、易激惹和睡眠节律异常。停止母乳喂养后也报告与文拉法辛停药后相一致的症状。因为本品囊对喂养的胎儿有潜在严重不良反应的可能，必须考虑母亲用药的必要性，并在停止哺乳和停药之间作出选择<sup>[3]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书 文拉法辛及其代谢产物 O-去甲基文拉法辛在母乳中排泄。不能排出对哺乳期婴儿的危害。<sup>[4]</sup>

4.2.3 日本药品说明书 权衡药物治疗的益处和母乳喂养的益处，考虑继续或停止母乳喂养。<sup>[5]</sup>

## 4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>

母乳中文拉法辛的水平较低，且未显示母乳喂养对婴儿的影响。目前没有文拉法辛对泌乳影响的数据。

## 4.4 研究资料<sup>[6]</sup>

对 10 名哺乳期妇女（平均产后 4.3 个月）进行的一项哺乳研究，她们每天服用 50-150mg 文拉法辛治疗产后抑郁。在给药 24 小时内，血浆药物浓度达稳态时采样，平均婴儿剂量 6.8%。婴儿无不良反应。

## 参考文献

[1] Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies[J]. Acta Psychiatr Scand. 2013 Feb;127(2):94-114.

[2] Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists[J]. Gen Hosp Psychiatry. 2009 Sep-Oct;31(5):403-13.

[3] 盐酸文拉法辛缓释胶囊说明书 辉瑞制药有限公司 更新于 2016 年 10 月 23 日

[4] EMA product information: Efectin ER 75 m Wyeth Pharmaceuticals France. Update date: 2020-10-26.

[5] 日本药品说明书: 文拉法辛片. 维那克里斯制药株式会社. 更新于 2023 年 1 月.

[6] FDA Label: Desvenlafaxine tablet, for oral use.Slate Run Pharmaceuticals,LLC. Action date: 2021-11.

[7] Briggs GG, Freeman RK. Venlafaxine. In: Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Wolters Kluwer, Philadelphia 2015. p.1466.

## 二、镇静催眠药

### （一）地西洋的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为长效苯二氮草类药物。苯二氮草类为中枢神经系统抑制药，具有抗焦虑、镇静催眠、遗忘、抗惊厥、骨骼肌松弛作用。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

地西洋及其代谢物去甲基地西洋通过胎盘屏障并在胎儿循环中蓄积<sup>[2-3]</sup>，地西洋及其代谢物脂溶性高，药物分泌入乳汁<sup>[1]</sup>。药品的分子量 285，蛋白结合率 99%，半衰期 43 小时，表观分布容积 0.7-2.6L/kg,相对婴儿剂量 0.88%-7.14%，乳汁/血浆比率在 0.2 到 2.7<sup>[4-5]</sup>。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：D

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书:在妊娠三个月内，本药有增加胎儿致畸的危险，孕妇长期服用可成瘾，使新生儿呈现撤退药症状激惹、震颤、呕吐、腹泻；妊娠后期用药影响新生儿中枢性神经活动。分娩前及分娩时用药可导致新生儿肌张力较弱，应禁用。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书:妊娠三个月内或可能怀孕的妇女只有治疗获益大于风险时方可使用。

<sup>[6]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠三个月内或可能怀孕的妇女只有治疗获益大于风险时方可使用。流行病学调查报告显示，在怀孕期间接受本药物的患者中，与对照组相比，生下的畸形儿等残疾儿明显增多。对于怀孕后期的妇女，只有在治疗上的获益大于风险时才使用。在分娩前连续使用苯二氮草类化合物的情况下，新生儿会出现戒断症状。<sup>[6]</sup>

3.3.2 苯二氮草类药物包括安定对人体胚胎和胎儿影响存在争议。即使这种药物确实会导致出生缺陷，风险似乎也很低。妊娠期间持续使用会导致新生儿出现戒断症状，地西洋有更加明显的剂量相关综合征，如果怀孕期间需要服用地西洋，剂量应尽可能低。此外，应避免突

然停用地西洋。<sup>[7]</sup>

3.3.3 妊娠期过量使用地西洋的治疗与非妊娠期患者相同。如果孕妇在暴露于地西洋几天内分娩，新生儿出生时体内可能仍存在地西洋，建议仔细评估戒断症状、嗜睡和呼吸抑制情况(“软瘫婴儿综合征”)。<sup>[8]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[9]</sup>

据报道，母亲在妊娠后期使用苯二氮草类药物所生的新生儿会出现症状镇静和/或新生儿戒断症状。已发表的孕妇暴露于苯二氮草类药物观察性研究数据未报告苯二氮草类药物和主要出生缺陷有明确关联。

在动物研究中，在怀孕器官发生期间给予地西洋剂量大于临床使用的剂量，导致胎儿畸形的发生率增加。对动物的发现数据表明，产前或产后早期暴露于临床相关剂量地西洋和其他苯二氮草类药物，可能会引起神经细胞死亡或对神经行为和免疫功能的造成长期影响。

特定人群出现重大出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的风险。在美国一般人群中，临床认可的怀孕中严重出生缺陷和流产的估值风险为 2%-4%和 15%-20%。

### 3.5 临床考量<sup>[9]</sup>

#### 3.5.1 胎儿/新生儿不良反应

苯二氮草类药物穿过胎盘，可能引起新生儿产生呼吸抑制、肌张力低下和镇静作用。监测怀孕或分娩期间暴露于地西洋注射液的新生儿是否有镇静、呼吸抑制、肌张力低下和喂养困难的迹象。监测怀孕期间暴露于地西洋注射液的新生儿是否有戒断迹象。

### 3.6 研究资料<sup>[9]</sup>

#### 3.6.1 人类数据

##### 3.6.1.1 苯二氮草类药物和主要出生缺陷未发现明确关联

关于怀孕期间使用苯二氮草类药物的观察性研究，已发表数据未报告苯二氮草类药物和主要出生缺陷有明确关联。

尽管早期研究报告地西洋和氯氮草增加了先天性畸形的风险，但研究结果不一致。此外，最近大多数关于妊娠期使用苯二氮草类药物的病例对照和队列研究(根据酒精、烟草和其他药物的混淆暴露进行了调整)尚未证实这些发现。

#### 3.6.2 动物数据

3.6.2.1 动物研究发现本药可使胎儿的畸形发生率增加，并导致发育的大脑产生广泛的细胞凋亡性神经变性。

地西洋已被证明，当口服单剂量为 100mg/kg 或更高（以 mg/m<sup>2</sup>为基础约为最大推荐人剂量[1mg/kg/天]或更高的 8 倍）时，小鼠和仓鼠的胎儿畸形发生率增加。在器官发生期间给予大鼠和仓鼠高母毒性剂量地西洋时，腭裂和脑畸形是最常见且一致报告的畸形。在已发表的动物研究中，给予新生大鼠苯二氮草类或其他增强 GABA 能神经传递类药物，剂量相当于人类癫痫发作控制时的血浆浓度时会导致发育的大脑产生广泛的细胞凋亡性神经变性。新生大鼠出生后 0-14 天为发育的脆弱窗口期，也包括大脑发育，人类怀孕的后三个月为大脑发育期。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：本品可分泌乳汁，哺乳期妇女应避免使用。

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：哺乳期避免使用，如必须使用需禁止哺乳。药物会通过母乳转移，会引起新生儿嗜睡和黄疸。<sup>[6]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[9]</sup>

地西洋分泌于乳汁，有报道通过母乳接触苯二氮草类药物的婴儿出现镇静、喂养不良和体重增加不良的情况。没有关于地西洋对奶量影响的研究。应同时考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、母亲对地西洋注射液的临床需求、使用地西洋注射液后母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响或来自潜在的母亲疾病的影响。

## 参考文献

[1]地西洋片药品说明书.山东信宜制药有限公司.更新于 2020 年 12 月 01 日.

[2]Jauniaux E, Jurkovic D, Lees C, Campbell S, Gulbis B. In-vivo study of diazepam transfer across the first trimester human placenta. Hum Reprod 1996;11:889–92.

[3]Kanto J, Erkkola R, Sellman R. Accumulation of diazepam and N-demethyldiazepam in the fetal blood during labor. Ann Clin Res 1973;5:375–9.

[4]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing

Company, LLC: 2019.

[5]Cole AP, Hailey DM. Diazepam and active metabolite in breast milk and their transfer to the neonate. Arch Dis Child 1975;50:741-2.

[6]日本药品说明书: 2mg セルシン錠 / 5mg セルシン錠 / 10mg セルシン錠 / セルシン散 1%.武田薬品工業株式会社.更新于 2023 年 2 月 23 日。

[7]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[8]Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.

[9] FDA Label: DIAZEPAM AUTOINJECTOR. Meridian Medical Technologies,2023.01.



## （二）唑吡坦的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

唑吡坦为酒石酸唑吡坦的活性成分，是化学结构与苯二氮卓类、巴比妥类或已知具有催眠作用的其他药物不相关的一种催眠药物。唑吡坦与 $\gamma$ 氨基丁酸-苯二氮卓类(GABA-BZ)受体复合物相互作用，并具有一些苯二氮卓类的药理特性。与苯二氮卓类(非选择性结合并激活所有 BZ 受体亚型)不同，在体外唑吡坦与 BZ1 受体优先结合， $\alpha 1/\alpha 5$  亚单位的亲和比较高。唑吡坦对 BZ1 受体的这些选择性并非绝对的，但是也许能解释催眠剂量的酒石酸唑吡坦缺乏肌肉松弛和抗惊厥作用(动物研究中)以及能够维持深睡眠(3 和 4 期)(人体研究中)的原因。

[1]

### 2 药动学

本药可通过胎盘,少量本药可随人类乳汁排泄,有哺乳期妇女用药后乳儿出现过度镇静的报道。[2-3]

分子量 764.86, 血浆蛋白结合 92%, 表观分布容积为  $0.54 \pm 0.02$  L/kg, 半衰期 0.7-3.5 小时, 相对婴儿剂量 0.02%~0.18%, 乳汁/血浆比 0.13-0.18%。[1,4]

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级:

3.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 妊娠分级: C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会 (ADEC) 妊娠分级: B3

3.1.3 瑞典 (FASS) 妊娠分级: C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书: 唑吡坦尚未在妊娠期妇女中进行充分和良好对照研究。除非潜在的治疗益处超过对胎儿的潜在风险, 否则妊娠期服用不应使用本品治疗。[5]

3.2.2 欧盟药品说明书: 不宜在怀孕期间服用, 尤其是前三个月服用。[6]

3.2.3 日本药品说明书: 对于孕妇或可能已经怀孕的妇女, 只有在治疗上的益处超过危险性的情况下才可以使用。[7]

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 不建议妊娠期妇女使用本药。宫内暴露于本药的新生儿应监测是否出现镇静、张力减退和呼吸抑制的体征。[2-3]

3.3.2.妊娠期应考虑使用非药物治疗失眠。必须使用催眠药物时，应尽量缩短治疗疗程，以控制症状为主；尽量采用单药治疗，避免联合用药；尽量采用小剂量给药；尽量采用更安全的药物。原则上非苯二氮卓类药较苯二氮卓类药安全，药物治疗需权衡利弊，可结合非药物治疗。有临床数据显示佐匹克隆比本药安全，而在美国右佐匹克隆可用于妊娠期妇女。<sup>[8]</sup>

3.3.3 在人类胎儿中没有足够的报告或良好的对照研究。唑吡坦通过人胎盘，但动力学尚未阐明。5 或 10mg 后典型的母体峰值水平分别为 59 和 121ng/ml。在一个病例报告中，母体摄入后至少 14h 脐带血水平为 41ng/ml。啮齿动物研究令人放心，尽管使用的剂量高于临床使用的剂量，但没有显示出致畸性或胎儿宫内发育迟缓（IUGR）的证据。产前暴露于地西泮和阿普唑仑，而不是唑吡坦，会影响成年雄性大鼠的行为应激反应。<sup>[9]</sup>

3.3.4 妊娠末期经常使用抗焦虑药可引起新生儿适应障碍。对于需要药物治疗的睡眠障碍，最好使用镇静抗组胺药、曲唑酮、阿米替林，必要时使用苯二氮卓类药物或唑吡坦。<sup>[10]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[2]</sup>

3.4.1 本药可通过胎盘。

3.4.2 动物试验观察到发情周期紊乱、交配前间期延长和子代发育毒性(如骨化减少或不完全、生长减慢、存活率降低)。

3.4.3 妊娠期妇女使用本药未见先天畸形的风险增加，但有研究发现增加早产、低出生体重、小于胎龄儿和剖宫产的风险。<sup>[5,6]</sup>妊娠期使用本药可能导致新生儿呼吸抑制和镇静。有妊娠期使用本药后新生儿出现中至重度呼吸抑制的报道，多数新生儿经治疗在出生后数小时至数周内恢复。

3.4.4.妊娠晚期长期使用镇静催眠药可能导致婴儿产生身体依赖和停药综合征。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 人类数据<sup>[11-13]</sup>

3.5.1.1.妊娠期妇女使用本药未见先天畸形的风险增加，但增加早产、低出生体重、小于胎龄儿和剖宫产的风险。

①一项回顾性研究发现妊娠期使用唑吡坦增加早产、剖宫产、低出生体重和小于胎龄儿的风险，但不增加先天畸形的风险。研究者比较了妊娠期使用唑吡坦的 2497 名女性与随机选取的 12485 名未用药的女性的结局。与未暴露组相比，暴露组早产、剖宫产、低出生体重和小于胎龄儿的校正比值比(aORs)较高，分别为 1.49(95%CI: 1.28-1.74,  $p < 0.001$ )、1.74(95%CI: 1.59-1.90,  $p < 0.001$ )、1.39(95%CI: 1.17-1.64,  $p < 0.001$ )和 1.34(95%CI: 1.20-1.49,  $p < 0.001$ )。暴露组和未暴露组分别为 12 名(0.48%)和 81 名(0.65%)婴儿存在先天畸形(0.70, 95%CI:

0.38-1.28)。

②一项研究比较了 45 名服用唑吡坦的精神病女性与 45 名未用药女性的婴儿结局。分别有 17 名(38%)、25 名(56%)和 35 名(78%)在妊娠早期、中期和晚期暴露, 11 名在整个妊娠期暴露。平均剂量为一日  $8.8\pm 3.9\text{mg}$ , 平均持续时间为  $13.8\pm 12.9$  周。与未暴露组相比, 暴露组早产(26.7% vs. 13.3%)和低出生体重(15.6% vs. 4.4%)的发生率较高, 但差异无统计学意义。90 名女性所分娩的婴儿均未见重大畸形。

### 3.5.1.2 一项研究发现妊娠期使用苯二氮卓受体激动剂类催眠药不增加畸形的风险

研究纳入瑞典出生登记处 1995-2007 间使用苯二氮卓受体激动剂类催眠药的 1318 名女性所分娩的 1341 名婴儿, 对照组为该时期内未用苯二氮卓类受体激动剂类的 1106001 名女性所分娩的 1125734 名婴儿。婴儿暴露最多的三种药物为佐匹克隆( $n=692$ )、唑吡坦( $n=603$ )和扎来普隆( $n=32$ )。暴露组和对照组先天畸形的发生率相似, 分别为 4.3%( $n=58$ )和 4.7%( $n=52773$ )( $aOR 0.89$ , 95%CI: 0.68-1.16); 相对严重的畸形的发生率分别为 3.1%( $n=42$ )和 3.2%( $n=36321$ )( $aOR 0.95$ , 95%CI: 0.69-1.30)。研究者认为此类药物不增加畸形的风险。

### 3.5.2 动物数据<sup>[2]</sup>

#### 3.5.2.1 动物实验中观察到中、高剂量的唑吡坦对母体和子代均有毒性。

①于交配前、交配期口饲给予雄性大鼠唑吡坦一日  $4\text{mg/kg}$ 、 $20\text{mg/kg}$  和  $100\text{mg/kg}$ [以体表面积计, 约为人类推荐最大剂量(MRHD)一日  $10\text{mg}$ (唑吡坦  $8\text{mg}$ )的 5 倍、25 倍和 120 倍], 于交配前、交配期至产后第 25 日口饲给予雌性大鼠相同剂量的唑吡坦, 最高剂量组可见发情周期紊乱和交配前间期延长。

②于器官形成期口饲给予妊娠大鼠唑吡坦一日  $4\text{mg/kg}$ 、 $20\text{mg/kg}$  和  $100\text{mg/kg}$ (以体表面积计, 约为 MRHD 的 5 倍、25 倍和 120 倍), 中、高剂量组可见母体毒性(共济失调)和胎仔颅骨骨化减少。

③于器官形成期口饲给予妊娠家兔唑吡坦一日  $1\text{mg/kg}$ 、 $4\text{mg/kg}$  和  $16\text{mg/kg}$ (以体表面积计, 约为 MRHD 的 2.5 倍、10 倍和 40 倍), 最高剂量组可见母体毒性(体重增量减少)胚胎-胎仔死亡及胎仔骨骼骨化不完全增加。

④于妊娠第 15 日至整个哺乳期口饲给予大鼠唑吡坦一日  $4\text{mg/kg}$ 、 $20\text{mg/kg}$  和  $100\text{mg/kg}$ (以体表面积计, 约为 MRHD 的 5 倍、25 倍和 120 倍), 中、高剂量组可见子代生长减慢和存活率降低。

## 4 哺乳期

#### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期分级: L3

4.1.2 瑞典 (FASS) 妊娠分级: IVb.

#### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 在用药期间不建议母乳喂养。[5]

4.2.2 欧盟药品说明书: 不建议用母乳喂养, 因为少量的唑吡坦会进入母乳。[6]

4.2.3 日本药品说明书: 最好不要给正在哺乳的妇女使用, 若使用, 应避免哺乳。有研究指出该药会转移到母乳中, 可能引起新生儿嗜睡。[7]

#### 4.3 风险摘要[4]

目前缺乏关于左氧氟沙星对泌乳量或母乳喂养婴儿影响的资料。考虑到存在发生严重不良反应的潜在风险, 建议哺乳期妇女, 在左氧氟沙星治疗期间和最后一次剂量的两天内(五个半衰期)停止母乳喂养。

#### 4.4 研究资料

##### 4.4.1 人类数据[13-15]

###### 4.4.1.1 本药可随人类乳汁排泄

①5 名哺乳期妇女在足月分娩后的第 3-4 日, 单次口服唑吡坦 20mg, 服药 24 小时内停止哺乳。服药前和服药后 1.5 小时收集血清样本, 服药后 3 小时、13 小时和 16 小时收集乳汁和血清样本。3 小时时唑吡坦在乳汁中的总量为 0.76-3.88 $\mu$ g(约为给药量的 0.004%-0.019%), M/P 比值为 0.13。其他时间收集的乳汁样本中未检测到药物(检测限为 0.5ng/ml)。该研究中的给药量为成人最大推荐剂量的 2 倍, 但乳汁中仅检测到少量药物, 提示哺乳期妇女用药对乳儿的影响较小。

②1 名女性每晚使用唑吡坦 5mg 催眠, 产后测定 3 次乳汁中药物浓度。第 1 日给药后 8.2 小时的浓度为 12.8ng/ml, 第 2 日给药后 9 小时的浓度为 6.4ng/ml, 第 3 日给药后 2.2 小时的浓度为 26.5 ng/ml, 研究者根据最大浓度计算出乳儿的最大摄入量为一日 4 $\mu$ g/kg。随访 1 个月未见乳儿不良反应。

③1 名患有失眠的女性在妊娠期和哺乳期服用唑吡坦一日 5-10mg, 哺乳期还服用雷美替胺一日 8mg。产后 1 个月婴儿检查正常。根据产后(给药后 2.2 小时)母乳中唑吡坦的最大药物浓度计算出婴儿相对剂量为 2.7%。

##### 4.4.2 动物数据[2]

4.4.2.1 动物实验观察到中、高剂量给药会使子代生长减慢和存活率降低。

于妊娠第 15 日至整个哺乳期口饲给予大鼠唑吡坦一日 4mg/kg、20mg/kg 和 100mg/kg(以体表面积计, 约为 MRHD 的 5 倍、25 倍和 120 倍), 中、高剂量组可见子代生长减慢和存活率降低。

## 参考文献

- [1]酒石酸唑吡坦片.江苏豪森药业集团有限公司.更新于 2022 年 9 月 21 日.
- [2]FDA Label-.Zolpidem Tartrate Tablets.sanofi-aventis U.S. LLC.Action date: 2022-02-23.
- [3]酒石酸唑吡坦片药品说明书.SANOFI WINTHROP INDUSTRIE.更新于 2020 年 10 月 16 日.
- [4]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [5]酒石酸唑吡坦片说明书.江苏豪森药业集团有限公司.更新于 2016 年 3 月 15 日.
- [6]EMA product information: zolpidem tartrate 10 mg film-coated tablets .Aurobindo Pharma B.V. Baarnsche dijk.Update date: 2022-12-22.
- [7]日本药品说明书:5mg 唑吡坦分散片.东洋胶囊株式会社.更新于 2022 年 7 月.
- [8]中国睡眠研究会.中国失眠症诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
- [9]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [10]Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [11]Juric S, Newport J, Ritchie JC, Galanti M, Stowe ZN. Zolpidem (Ambien ) in pregnancy: placental passage and outcome. Arch Womens Ment Health 2009;12:441-6.
- [12]Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. Clin Pharmacol Ther 2010;88:369-74.
- [13]Wikner BN, Kallen B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? J Clin Psychopharmacol 2011;31:356-9.
- [14]Pons G, Francoual C, Guillet PH, Moran C, Hermann PH, Bianchetti G, Thiercelin J-F, Thenot J-P, Olive G. Zolpidem excretion in breast milk. Eur J Clin Pharmacol 1989;37:245-8.
- [15]Saito J, Tachibana Y, Sano Wada Y, Kawasaki H, Miura Y, Oho M, Aoyagi K, Yakuwa N, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A. Presence of Hypnotics in the Cord Blood and Breast Milk, with No Adverse Effects in the Infant: A Case Report. Breastfeed Med. 2022 Apr;17(4):349-352.

### 三、抗精神病药

#### (一) 喹硫平的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

喹硫平是一种新型非典型抗精神病药。喹硫平作用机理尚不明确，可能是通过拮抗中枢 D<sub>2</sub> 受体和 5-HT<sub>2A</sub> 受体来发挥其抗精神分裂症作用和双相情感障碍的情绪稳定作用。其活性代谢物去甲喹硫平，具有相似的对 D<sub>2</sub> 受体的作用，但对 5-HT<sub>2A</sub> 受体的作用更强<sup>[1]</sup>。

##### 2 药动学

可透过胎盘，可分泌入乳汁中。<sup>[5]</sup>

分子量 883，血浆蛋白结合率 83%，半衰期 6~7 小时。健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积为 10±4 L/kg。相对婴儿剂量 0.02%~0.1%、乳汁/血浆比 0.29。<sup>[2]</sup>

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书<sup>[4]</sup>：妊娠期的前三个月 已发表的一定数量暴露妊娠数据(即 300~1000 个妊娠结果)(包括各个病例报告)和部分观察性研究结果显示，治疗并未增加畸形风险。但是，基于所有现有的数据，无法得出确定性结论。动物研究显示本品治疗导致生殖毒性，因此，仅在论证获益大于潜在风险时，才可在妊娠期间使用喹硫平。

妊娠期的后三个月新生儿在妊娠期的后三个月暴露抗精神病药物(包括喹硫平)存在不良反应风险，包括锥体外系症状和/或戒断症状，但是严重度和出生后发作时间可能不同。据报道，上述症状包括激动、张力亢进、肌无力、震颤、嗜睡、呼吸性窘迫或进食障碍。因此，新生儿需小心监护。

3.2.2 欧盟药品说明书：妊娠早期，只有在其益处证明潜在风险的情况下，才应在妊娠期间使用喹硫平。妊娠晚期，接触喹硫平的新生儿有发生不良反应的风险，包括锥体外系和戒断症状，应仔细监测新生儿。<sup>[6]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：对孕妇或可能怀孕的妇女，仅在确定治疗有益大于危险时才给予。有报告显示在妊娠后期投用抗精神病药时，新生儿出现哺乳障碍、嗜睡、呼吸障碍、震颤、肌张力降低、易刺激性等脱离症状和锥体外系症状。<sup>[7]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 现没有关于孕期使用喹硫平导致胎儿结构性畸形的报道，但因收集的案例数量较少，因此无法充分评估胚胎/胎儿风险。

3.3.2 妊娠晚期使用喹硫平，新生儿可能出现锥体外系反应或戒断症状风险，表现为躁动、肌张力增高、震颤、嗜睡、呼吸窘迫和喂养困难。<sup>[8]</sup>

### 3.4 研究资料

#### 3.4.1 人类研究资料

一项前瞻性观察性研究比较了 151 名妊娠早期接受非典型抗精神病药物（主要是奥氮平、利培酮和喹硫平）治疗的妊娠患者和 151 名未接触的妊娠妇女的结局。两组的自然流产、死产和主要先天性畸形的发生率相当。<sup>[3, 9]</sup>

#### 3.4.2 动物研究资料

生殖研究见于大鼠和家兔。在器官发生期，予以口服 2.4 倍 MRHD 时，未发现鼠仔和兔仔发生畸形，2.4 倍 MRHD 时，兔仔中出现小的软骨组织畸形（腕骨、跗骨曲屈）。<sup>[9]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：有关喹硫平排泄至乳汁的已发表报告中非常有限的的数据，在治疗剂量下喹硫平排泄存在不一致性。由于缺乏可靠数据，应考虑母乳喂养对婴儿带来的益处和本品治疗对母亲带来的益处后，再决定是停止母乳喂养还是中止治疗。<sup>[4]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：由于缺乏可靠的数据，必须考虑到母乳喂养对儿童的益处和治疗对妇女的益处，决定是停止母乳喂养还是停止喹硫平药物治疗。<sup>[6]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：考虑到治疗上的有益性和母乳营养的有益性，应考虑继续或中止哺乳。有报告称，在人类中转移到母乳中。<sup>[7]</sup>

### 4.3 风险摘要

从已发表的文献中得到的有限数据表明，喹硫平的相对婴儿剂量小于 1%。在母乳中暴露于喹硫平的婴儿中，没有一致的不良事件报告。<sup>[9]</sup>

### 4.3 研究资料

1 名哺乳期母亲在产后 3 月接受喹硫平 400mg/d，乳汁中平均药物浓度 41µg/L，婴儿未出现不良反应。<sup>[2]</sup>

### 参考文献

- [1] 富马酸喹硫平缓释片说明书 AstraZeneca Pharmaceuticals LP 更新于 2020 年 9 月 9 日.
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019
- [3] McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. A. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study[J]. J Clin Psychiatry. 2005 Apr;66(4):444-9; quiz 546.
- [4] 富马酸喹硫平片说明书. 苏州第壹制药有限公司 更新于 2020 年 3 月 1 日.
- [5] C.Schaefer 等. 孕期与哺乳期用药. 吴效科等译. 第 8 版. 北京:科学出版社, 2021. 224-225.
- [6] EMA product information: Seroquel XR 50/150/200/300/400 mg prolonged-release tablets. AstraZeneca. Update date: 2014-09-09.
- [7] 日本药品说明书: 富马酸喹硫平片 共和药品工业株式会社 更新于 2021 年 7 月 15 日.
- [8] Gerald G. Birggs, Roger K. Freeman, Craig V. Towers, Alicia B. Forinash. Metronidazole. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 12th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 2021.
- [9] FDA Label: Quetiapine tablet, for oral use. REMEDYREPACK, Inc. Action date: 2021-09



## 四、抗癫痫药

### (一) 拉莫三嗪的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

拉莫三嗪为电压敏感性钠通道阻断剂,通过减少钠通道的钠内流而增加神经元的稳定性。本品发挥抗惊厥作用的确切机制尚不清楚。有人提出拉莫三嗪的作用机制可能与钠离子通道相关,此机制有待在人体中进一步阐明。体外药理学研究表明,拉莫三嗪抑制电压敏感性钠通道,从而稳定神经元膜,调节兴奋性氨基酸(如谷氨酸和天冬氨酸)的突触前递质释放。临床用于成人和12岁以上儿童复杂部分性发作和全身强直阵挛性癫痫发作的辅助治疗。[1]

#### 2 药动学

该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。[2-3]

分子量 256.091, 血浆蛋白结合率 55%, 半衰期 1.4~4.8 小时。健康成人用药后, 药物广泛分布于全身组织/体液中, 表观分布容积为 0.9-1.3L/kg。相对婴儿剂量 9.2%~18.2%, 乳汁/血浆比 0.562。[2-3]

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级:

3.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 妊娠分级: D

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会 (ADEC) 妊娠分级: D

3.1.3 瑞典 (FASS) 妊娠分级: B3

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书: 本品是一种弱的二氢叶酸还原酶抑制剂。妊娠期母亲使用叶酸抑制剂治疗时, 理论上存在胎儿致畸的危险。但是, 在动物的生殖毒性研究中, 拉莫三嗪的剂量超过人类治疗剂量时并未有致畸作用。与其他药物一样, 只有在预期利益大于潜在风险的情况下, 才可以使用拉莫三嗪[7]。

3.2.2 欧盟药品说明书: 如果必须在孕期使用拉莫三嗪, 建议使用最低治疗剂量。拉莫三嗪对二氢叶酸还原酶有轻微抑制作用, 因此理论上可通过降低叶酸水平增加胚胎-胎儿损伤风险, 可考虑在备孕期和孕早期摄入叶酸。[8]

3.2.3 日本药品说明书: 由于孕期安全性尚未确定, 只有在确定益处大于风险时才能应用。怀孕可能影响本药的血药浓度和治疗效果, 孕期使用本药需要监测浓度、调整剂量。[9]

##### 3.3 妊娠相关用药建议[8]

3.3.1 在没有令人信服理由的情况下，任何可能妊娠的妇女都不应接受抗癫痫药物的治疗。

3.3.2 患有癫痫的妇女需要知道，当使用抗癫痫药物时，其胎儿出现主要畸形的风险增加了2~3倍。

3.3.3 单药治疗是可取的，几种抗癫痫药的联合治疗明显增加了胚胎毒性的风险。

3.3.4 有相关规定认为应每3个月进行一次母亲血液中游离抗癫痫药的水平测定，妊娠期应用拉莫三嗪的清除率增加，需调整为更高剂量。

3.3.5 在特发性、全身性发作的情况下，拉莫三嗪是胚胎/胎儿最好的耐受性药物。

#### 3.4 风险摘要

由于拉莫三嗪是二氢叶酸还原酶的弱抑制剂，理论上存在因叶酸缺乏而导致畸形的风险<sup>[7]</sup>。

#### 3.5 研究资料

3.5.1 人类研究 NAAPR的一份报告指出，早期妊娠暴露于拉莫三嗪的婴儿中，腭裂和/或唇裂的发生率(8.9/1000)高于预期(0.7-2.5/1000)<sup>[2]</sup>。然而，来自欧洲先天性异常登记的人群病例对照研究发现，相比其他畸形，拉莫三嗪单药治疗并没有特别增加单纯口面裂的风险<sup>[3,4]</sup>。这些研究并非旨在探讨拉莫三嗪是否与总体畸形风险相关，因此不能确定两者之间的关联。

3.5.2 动物研究 动物研究显示，估计低于临床使用剂量的剂量具有发育毒性。妊娠大鼠在妊娠后期接受3次剂量（5、10或20 mg/kg）给药后，所有剂量下的后代死亡率（包括死胎）均升高。围产期/产后发育毒性的最低效应剂量低于人体剂量400 mg/天（以 mg/m<sup>2</sup> 计）<sup>[5]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期L分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：有报道显示拉莫三嗪能够以高浓度进入乳汁，其结果可以导致婴儿的拉莫三嗪总水平近似达到母体的50%。因此，在某些母乳喂养的婴儿中，拉莫三嗪的血清浓度可能达到可以出现药理作用的水平<sup>[7]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：数据表明，拉莫三嗪会进入母乳。在一些母乳喂养的婴儿中，拉莫三嗪的血药浓度可能达到发生药理作用水平。母乳喂养的潜在益处与婴儿不良反应的风险应权衡利弊。<sup>[8]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：哺乳期妇女在给药期间应避免哺乳。该药物可转移至乳汁，哺乳期

婴儿的血药浓度最高可达哺乳妇女血药浓度的 50%。有报道哺乳期婴儿出现呼吸暂停、嗜睡、体重增加不良等。<sup>[9]</sup>

#### 4.3 风险摘要<sup>[10]</sup>

拉莫三嗪存在于服用拉莫三嗪的哺乳期妇女的乳汁中。新生儿和婴儿有高血清水平的风险，因为如果拉莫三嗪的剂量在妊娠期间增加，但在分娩后没有减少到孕前的剂量，母体的血清和乳汁水平可能会在产后上升到高水平。药物清除需要葡萄糖醛酸化，婴儿的葡萄糖醛酸化能力不成熟，这也可能导致拉莫三嗪的暴露。据报道，使用拉莫三嗪母乳喂养的婴儿出现皮疹、呼吸暂停、嗜睡、吮吸不良和体重增加不良（在某些情况下需要住院治疗）等事件；这些事件是否由拉莫三嗪引起尚不清楚。目前还没有关于该药物对乳汁生产影响的数据。

母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲对拉莫三嗪的临床需求以及拉莫三嗪或潜在母亲状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响一起考虑。

#### 4.4 临床考量<sup>[10]</sup>

应密切监测母乳喂养的婴儿是否有由拉莫三嗪引起的不良事件。如果出现相关问题，应测量婴儿血清水平以排除毒性。对有拉莫三嗪毒性的婴儿应停止母乳喂养。

#### 4.5 研究资料<sup>[10]</sup>

多项小型研究的数据表明，哺乳期婴儿的拉莫三嗪血浆水平高达母体血浆浓度的 50%。

#### 参考文献

- [1]陈新谦等. 新编药理学[M].第十七版.北京: 人民卫生出版社,2011,218
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [4] Dolk H, Jentink J, Loane M, et al.; EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? Neurology. 2008 Sep 2;71(10):714-22.
- [5] Dolk H, Wang H, Loane M, Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. Neurology. 2016 May 3;86(18):1716-25.
- [6] Betts T, Goodwin G, Withers RM, Yuen AW. Human safety of lamotrigine. Epilepsia. 1991;32 Suppl 2:S17-21.
- [7] 拉莫三嗪片说明书. 三金集团湖南三金制药有限责任公司 更新于 2020 年 12 月 01 日.
- [8] EMA product information:Lamictal 5mg-capsule/dispersible tablet. GlaxoSmithKline s.a Update date: 2013-06-15.

[9] 日本药品说明书：拉莫三嗪片 共和药品工业株式会社 更新于 2022 年 2 月

[10]FDA Label: LAMICTAL (lamotrigine) tablets, for oral use. GlaxoSmithKline Research  
Triangle Park, NC 27709. Action date:2021-03-31.

## （二）左乙拉西坦的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

左乙拉西坦为抗癫痫药，其抗癫痫作用的确切机制尚不清楚。左乙拉西坦在大鼠脑组织中有一个可饱和且立体选择性的神经元结合位点。实验数据表明，该结合位点是突触囊泡蛋白 SV2A，被认为参与囊泡胞吐的调节。左乙拉西坦与 SV2A 蛋白的相互作用可能有助于该药物的抗癫痫作用机制。用于癫痫患者部分性发作的加用治疗。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

药物能透过胎盘屏障，分泌入乳汁中。<sup>[2]</sup>

分子量 170.212，血浆蛋白结合率 <10%，半衰期 7±1 小时。表观分布容积为 0.5-0.7 L/kg<sup>[2]</sup>。相对婴儿剂量 3.4%~7.8%，乳汁/血浆比 1。<sup>[3]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：口服和注射液均为 B3

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：如非临床必需，孕妇或处于育龄但不避孕的妇女请勿应用左乙拉西坦。经过仔细评估认为是临床需要后，建议使用最低有效剂量。<sup>[2]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：如果经仔细评估认为临床必需，可在怀孕期间使用，建议使用最低有效剂量。<sup>[4]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：对于孕妇或育龄期女性，仅利大于弊时才可使用。<sup>[5]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议：

3.3.1 与所有的抗癫痫药一样，应避免突然停用左乙拉西坦，因为这可能导致突发性癫痫发作，可能对孕妇和未出生的胎儿产生严重的后果。在可能的情况下，应选择单药治疗，因为多种抗癫痫药治疗的先天性畸形风险可能高于单药治疗。<sup>[2]</sup>

3.3.2 如果需要癫痫治疗，左乙拉西坦是可选药品之一，并且其致畸风险的不确定性可以接受，这个药物可在孕期继续使用。需要避免与丙戊酸钠的联合治疗。

3.3.3 胎儿暴露于抗癫痫药物（ASM）后发生严重先天畸形的风险增加，与 ASM 相关的最常见严重畸形是神经管缺陷、先天性心脏和泌尿道缺陷、骨骼畸形以及唇腭裂。丙戊酸盐致

严重先天畸形的风险最高，而苯巴比妥和托吡酯为中等风险，拉莫三嗪和左乙拉西坦的风险最低。<sup>[7]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[8]</sup>

根据已发表的文献，孕妇长期使用左乙拉西坦没有发现与药物相关的重大出生缺陷或流产风险，这些文献包括来自妊娠登记的数据，并反映了 20 多年来的经验[见人类数据]。在动物研究中，左乙拉西坦在人类治疗剂量相似的剂量下产生发育毒性（增加胚胎和后代死亡率，增加胎儿结构异常发生率，减少胚胎和后代生长，后代神经行为改变）。

尚不清楚特定人群发生重大出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国一般人群中，临床确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2~4%和 15~20%。

### 3.5 临床考量<sup>[8]</sup>

#### 3.5.1 妊娠期间左乙拉西坦血药浓度可能降低。

妊娠期间的生理变化可能影响左乙拉西坦浓度。妊娠期间观察到左乙拉西坦血药浓度下降。这种下降在妊娠晚期更为明显。为了维持药物的临床治疗效果，妊娠期用药可能需要调整剂量。

### 3.6 研究资料<sup>[8]</sup>

#### 3.6.1 人类研究

虽然现有的研究不能明确没有风险，但来自已发表文献和妊娠登记的数据并没有确定妊娠期间使用左乙拉西坦与重大出生缺陷或流产之间的联系。

#### 3.6.2 动物研究

3.6.2.1 在大鼠和家兔试验中均观察到胎仔毒性（胎儿体重减轻、胎儿骨骼变异发生率增加、胚胎死亡率增加、后代神经行为改变等）

- ① 在器官发生期间给妊娠大鼠口服左乙拉西坦(0、400、1200 或 3600 mg/kg/天)，在最高剂量下观察到胎儿体重减轻和胎儿骨骼变异发生率增加。没有母体中毒的证据。对大鼠胚胎发育不良影响的无效应剂量(1200mg /kg/天)大约是按体表面积(mg/m<sup>2</sup>)计算的人体最大推荐剂量(MRHD) 3000mg 的 4 倍。
- ② 在器官发生期给孕兔口服左乙拉西坦(0、200、600 或 1800 mg/kg/天)，在中、高剂量时导致胚胎死亡率和胎儿骨骼变异发生率增加，在高剂量时导致胎儿体重下降和胎儿畸形发生率增加，这与母体毒性有关。对兔胚胎发育不利影响的无效应剂量(200 mg/kg/天)大致相当于 MRHD (mg/m<sup>2</sup>)。

- ③ 在妊娠和哺乳期给雌性大鼠口服左乙拉西坦(0、70、350 或 1800 mg/kg/天)会导致胎儿骨骼变异发生率增加，胎儿体重减轻，在中、高剂量下会导致后代生长发育下降，在最高剂量下会增加幼鼠死亡率和后代神经行为改变。没有母体中毒的证据。对大鼠产前和产后发育不良反应的无效应剂量(70 mg/kg/天)小于 MRHD (mg/m<sup>2</sup>)。
- ④ 在妊娠后期和整个哺乳期给大鼠口服左乙拉西坦，剂量高达 1800 mg/kg/天(6 倍于 MRHD，以 mg/m<sup>2</sup> 计算)，对胎仔或乳儿发育及母体没有不良影响。

#### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级：口服和注射液均为 III

#### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：左乙拉西坦可从乳汁中分泌，所以不建议患者在服药期间同时哺乳，若哺乳期间必需服用该药治疗，需权衡利弊。<sup>[2]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：左乙拉西坦可从乳汁中分泌，所以不建议患者在服药期间同时哺乳，然而，若哺乳期间必需服用该药治疗，需权衡利弊。<sup>[4]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：考虑对治疗的益处和母乳营养的益处，选择继续或停止哺乳。

#### 4.3 风险摘要<sup>[8]</sup>

左乙拉西坦可分泌入乳汁。目前还没有关于左乙拉西坦对母乳喂养的婴儿或对产奶量的影响数据。

母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲对左乙拉西坦的临床需要以及 KEPPRA 或潜在母亲状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响一并考虑。

#### 参考文献

[1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 268.

[2] 左乙拉西坦口服药品说明书. 浙江凯润药业股份有限公司 更新于 2021 年 3 月 2 日.

[3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[4] EMA product information: Keppra 250 mg film-coated tablets. UCB Pharma SA. Update date: 2015-8-20.

[5] 日本药品说明书：左乙拉西坦片. 沢井製薬株式会社. 更新于 2023 年 7 月.

[6] 舍费尔等. 孕期与哺乳期用药. 吴效科等译. 第 8 版. 北京:科学出版社, 2021. 194[7] Page B Pennell,

Thomas McElrath. Uptodate: Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. Last updated: Cct 17, 2022.

[8] FDA Label: KEPPRA(levetiracetam) tablets and KEPPRA oral solution. USB, Inc. Action date: 2020-09.



## 五、其他

### （一）咖啡因的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

咖啡因是支气管平滑肌松弛剂，中枢神经系统兴奋剂，心肌兴奋剂和利尿剂。咖啡因在早产儿呼吸暂停中的作用机理尚不清楚，推测了几种机理包括：（1）刺激呼吸中枢；（2）增加分钟通气量；（3）降低高碳酸血症的阈值；（4）增加对高碳酸血症的反应；（5）骨骼肌张力增强；（6）diaphragm 肌疲劳减轻，（7）增加新陈代谢速率，（8）增加耗氧量。这些作用中的大多数都归因于咖啡因对 A1 和 A2 亚型腺苷受体的拮抗作用，这已在受体结合试验中得以验证。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学<sup>[1-2]</sup>

咖啡易通过胎盘进入胎儿血液循环,可随乳汁排泄。

分子量 386.31，血浆蛋白结合率 10%~36%，表观分布容积为 0.6L/kg，半衰期 5 小时，相对婴儿剂量 6%~25.9%，乳汁/血浆比 0.52-0.76。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：动物试验显示，高剂量咖啡因可产生胎儿毒性和致畸性。早产新生儿短期给予咖啡因则不会产生这些毒性作用。<sup>[3]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：在动物研究中，高剂量的咖啡因显示出胚胎毒性和致畸性。这些影响与早产儿人群的短期给药无关。<sup>[4]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能已经怀孕的女性，在治疗上的益处超过危险性的情况下才能使用，因其通过胎盘，避免长期连用。<sup>[5]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 分娩前已摄入大量咖啡因的女性所分娩的新生儿，应在给予本药治疗前，测定该新生儿血浆咖啡因基线浓度。<sup>[2]</sup>

3.3.2 咖啡因穿过胎盘，不建议摄入高剂量咖啡因，服用高剂量咖啡因(例如，25 片 Fiorinal

[ASA, butalbital, 咖啡因])会诱发毒性：包括心动过速和焦虑的副作用。咖啡因与其他药物联合使用可引起过敏反应、中毒性表皮坏死松解、骨髓抑制、胃肠道出血和斯蒂文斯-约翰逊综合征。<sup>[6]</sup>

3.3.3 妊娠期间摄入正常量的咖啡因(含 50-100mg 咖啡因的咖啡或其他含等量咖啡因的饮料)可不予干预，如已摄入大量的咖啡因，则在余下的妊娠期内应减少摄入量。<sup>[7]</sup>

3.3.4 没有足够的有力的科学证据来提供一个具体的建议，关于怀孕期间可以摄入多少咖啡因而不会对胎儿造成伤害。一些从业者建议每天不要摄入超过 300 毫克的咖啡因(大约三杯咖啡)。药物和其他食物(如巧克力)中的咖啡因含量也应该考虑在内。如果咖啡因摄入被认为过量或与母体症状有关，则可能需要进行额外的胎儿监测。<sup>[8]</sup>

### 3.4 风险摘要

3.4.1 咖啡因易通过胎盘进入胎儿血液循环，胎儿血清浓度与母体血清浓度相似。有宫内暴露史的新生儿中也检测到咖啡因。<sup>[9]</sup>

3.4.2 动物试验观察到胎仔腭裂和露脑畸形，以及对后代心脏功能的长期影响。人类通过常规饮食暴露于咖啡因未见引起先天畸形。<sup>[10]</sup>常见饮品中咖啡因的含量参考：含咖啡因的咖啡(66-146mg)、非草本茶(20-46mg)、含咖啡因的软饮(47mg)。妊娠期妇女摄入大剂量含咖啡因的制剂可能影响胎儿行为，还可能增加妊娠丢失、新生儿低出生体重或分娩小于胎龄儿、新生儿戒断症状、儿童期肥胖、儿童期腹部和肝脏脂肪蓄积及儿童行为障碍的风险。<sup>[11]</sup>

有研究显示妊娠早期和晚期摄入高剂量含咖啡因的制剂导致收缩压升高，但对舒张压的影响不确定。妊娠期妇女使用含咖啡因的制剂是否增加早产的风险尚存在争议。咖啡因可能影响生育力。<sup>[12]</sup>

### 3.5 研究资料<sup>[1,2,13]</sup>

#### 3.5.1 人类数据

##### 3.5.1.1 咖啡因柠檬酸盐会使早产儿(胎龄 28 ~ 33 周)出现早产呼吸暂停。

一项多中心，随机，双盲试验比较了 CAF-CIT（咖啡因柠檬酸盐）和安慰剂 85 例早产儿(胎龄 28 ~ 33 周)伴有早产呼吸暂停。早产儿呼吸暂停被定义为在 24 小时内至少有 6 次持续时间大于 20 秒的呼吸暂停发作，且没有其他可识别的呼吸暂停原因。1 mL/kg (20 mg/kg 柠檬酸咖啡因提供 10 mg/kg 的咖啡因基础)的负荷剂量通过静脉给药，随后 0.25 mL/kg (5 mg/kg 柠檬酸咖啡因提供 2.5 mg/kg 的咖啡因基础)的每日维持剂量通过静脉或口服(通常通过喂食管)。本研究的治疗时间限制在 10 - 12 天。该方案允许婴儿通过开放标签的咖啡因柠

檬酸盐治疗“获救”，如果他们的呼吸暂停在试验的双盲阶段没有得到控制。CAFCIT 组在治疗第 2 天(加载剂量后 24 - 48 小时)无呼吸暂停的患者百分比显著高于安慰剂组。在这项为期 10 - 12 天的试验中，CAFCIT 组无呼吸暂停事件的平均天数为 3 天，安慰剂组为 1.2 天。与基线相比，CAFCIT 组呼吸暂停事件减少 50%的平均天数为 6.8 天，安慰剂组为 4.6 天。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：II

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：咖啡因可通过乳汁分泌，并且容易通过胎盘进入胎儿血液循环。接受枸橼酸咖啡因治疗的新生儿，如采用母乳喂养，其母亲不得食用或饮用含咖啡因的食物和饮料，亦不应使用含咖啡因的药物。分娩前已摄入大量咖啡因的孕妇产下的新生儿，应在给予枸橼酸咖啡因治疗前，测定该新生儿血浆咖啡因基线浓度。<sup>[3]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：咖啡因排泄到母乳中，并容易通过胎盘进入胎儿循环。接受枸橼酸咖啡因治疗的新生儿哺乳期母亲不得摄入含咖啡因的食品、饮料或含咖啡因的药品。对于在分娩前摄入大量咖啡因的母亲所生的新生儿，应在开始枸橼酸咖啡因治疗前测量基线血浆咖啡因浓度。<sup>[4]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：考虑对治疗的有益性和母乳营养的有益性，继续或停止哺乳。另外，因其很容易转移到母乳中，避免长期连用。<sup>[5]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[2]</sup>

咖啡因可随乳汁排泄。哺乳期妇女使用含咖啡因的制剂未观察到对乳儿的心率和睡眠有影响。哺乳期摄入常规剂量的咖啡因(24 小时内摄入约 700ml 含咖啡因的饮料或 300mg 咖啡因)对哺乳无影响，超过该剂量则乳儿可能出现易激惹。新生儿前几周易蓄积咖啡因，前 3 个月易出现易激惹。

### 4.4 研究资料<sup>[14-16]</sup>

4.4.1 咖啡因可随乳汁排泄。

①咖啡因可随乳汁排泄，乳汁/血浆浓度比值为 0.5-0.76。15 名哺乳期妇女摄入含咖啡因(36-335mg)的茶或咖啡后 1 小时，乳汁中咖啡因的浓度达峰值(2.09-7.17 $\mu$ g/ml)，半衰期为 1.5-14.5 小时(平均 6.1 小时)。如母亲摄入咖啡因后，乳儿每 3 小时摄入 90ml 的乳汁，则 24

小时内该乳儿摄入咖啡因的量为 0.01-1.64mg。②9 名哺乳期妇女摄入咖啡因一日 750mg, 共 5 日, 随后 4 日戒除咖啡因。其中 7 名母亲在第 5 日乳汁中咖啡因的平均浓度为 4.3 $\mu$ g/ml(范围 <0.25-15.7 $\mu$ g/ml), 第 9 日所有母亲的乳汁中均未检测(<0.25 $\mu$ g/ml)。7 名乳儿在第 5 日血清中咖啡因的平均浓度为 1.4 $\mu$ g/ml(5 名乳儿血清浓度范围为 0.8-2.8 $\mu$ g/ml, 另 2 名未检测到)。第 9 日, 仅 2 名乳儿的血清中可检测到咖啡因(1 名由第 5 日的 0.8 $\mu$ g/ml 降为第 9 日的 0.6 $\mu$ g/ml, 另 1 名由 2.8 $\mu$ g/ml 降至 2.4 $\mu$ g/ml)。另外 2 名母亲收集 9 日内的所有乳汁, 乳儿分别为 79 日龄和 127 日龄, 在第 1-5 日内乳汁中咖啡因的平均浓度为 4.0-28.6 $\mu$ g/ml, 5 日后乳汁中检测不到。第 5 日母乳浓度为 13.4 $\mu$ g/ml 的乳儿血清浓度小于 0.25 $\mu$ g/ml, 母乳浓度为 28.6 $\mu$ g/ml 的乳儿血清浓度为 3.2 $\mu$ g/ml, 第 9 日 2 名乳儿的血清浓度均小于 0.25 $\mu$ g/ml。乳汁中咖啡因的浓度变化与母亲代谢咖啡因的能力有关。乳汁平均浓度按 4.3 $\mu$ g/ml 计算, 预计乳儿摄入咖啡因的量为一日 0.6-0.8mg/kg。

4.4.2 哺乳期妇女使用含咖啡因的制剂未观察到对乳儿的心率和睡眠有影响。

①一项研究评估了哺乳期妇女摄入咖啡因(一日 500mg)对乳儿心率和睡眠时间的影响。11 名哺乳期妇女先摄入无咖啡因的咖啡, 共 5 日, 随后 5 日加用咖啡因。第 10 日乳汁中的咖啡因浓度范围为 1.6-6.2 $\mu$ g/ml, 预计乳儿摄入量为一日 0.3-1.0mg/kg。乳儿 24 小时的心率或睡眠时间监测未发现有咖啡因的阶段和无咖啡因的阶段有差异。

②一项队列研究 885 名母亲摄入咖啡因的婴儿。约 20%的母亲在妊娠期摄入大剂量的咖啡因( $\geq$ 一日 300mg), 14.3%在产后 3 个月摄入大剂量的咖啡因。乳儿夜间频繁觉醒(每晚大于 3 次)的发生率为 13.8%(95%CI: 11.5%-16.0%)。母亲在妊娠期和哺乳期均摄入大剂量咖啡因的乳儿发生率最高, 但升高程度无临床意义。

## 参考文献

- [1]FDA Label:caffeine citrate injection.Hikma Pharmaceuticals USA.Action date: 2019-12.
- [2]枸橼酸咖啡因注射液药品说明书.山西国润制药有限公司.更新于 2021 年 03 月 10 日.
- [3]枸橼酸咖啡因注射液药品说明书.国药集团国瑞药业有限公司.更新于 2019 年 01 月 25 日.
- [4]EMA product information : Peyona 20 mg/mL solution for infusion and oral solution.CHIESI FARMACEUTICI SPA.更新于 2014 年 03 月 03 日.
- [5]日本药品说明书: 咖啡因粉末剂.健荣制药株式会社.更新于 2022 年 6 月.
- [6]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [7]舍费尔,彼得斯,米勒.孕期与哺乳期用药指南.山丹等译.第 2 版.北京:科学出版社,2010.520,803

- [8]Christof Schaefer et al. *Drugs During Pregnancy and Lactation*[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [9]Brazier JL, Salle B. Conversion of theophylline to caffeine by the human fetus[J]. *Semin Perinatol* 1981;5:315–20.
- [10]Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine[J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011;92(2):152-87.
- [11]Devoe LD, Murray C, Youssif A, Arnaud M. Maternal caffeine consumption and fetal behavior in normal third-trimester pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol* .1993;168:1105–12.
- [12]Wesselink AK, Wise LA, Rothman KJ, Hahn KA, Mikkelsen EM, Mahalingaiah S, Hatch EE. Caffeine and caffeinated beverage consumption and fecundability in a preconception cohort[J]. *Reprod Toxicol*. 2016 Jul;62:39-45.
- [13]Fang X, Poulsen RR, Rivkees SA, Wendler CC. In Utero Caffeine Exposure Induces Transgenerational Effects on the Adult Heart[J]. *Sci Rep*. 2016 Sep 28;6:34106.
- [14]Berlin CM Jr, Denson HM, Daniel CH, Ward RM. Disposition of dietary caffeine in milk, saliva, and plasma of lactating women[J]. *Pediatrics* 1984;73:59–63.
- [15]RyuJE. Caffeine in human milk and in serum of breast-fed infants[J]. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8:329–37.
- [16]Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study[J]. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):860-8.

## 第四章 解热镇痛药物

### (一) 阿司匹林的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

阿司匹林使血小板的环氧合酶(即前列腺素合成酶)乙酰化,从而减少血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)的生成,对 TXA<sub>2</sub>诱导的血小板聚集产生不可逆的抑制作用;对二磷酸腺苷二钠盐(ADP)或肾上腺素诱导的 H 相聚集也有阻抑作用;并可抑制低浓度胶原、凝血酶、抗原-抗体复合物、某些病毒和细菌所致的血小板聚集和释放以及自发性聚集、由此预防血栓的形成。高浓度时,阿司匹林也能抑制血管壁中前列腺素(PG)合成酶,减少前列腺素(PGI<sub>2</sub>)的合成,而 PGI<sub>2</sub>是 TXA<sub>2</sub>的生理对抗剂,它的合成减少可促成血栓形成。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

阿司匹林能进入乳汁和透过胎盘。<sup>[2-4]</sup>

分子量 180.16,血浆蛋白结合率 65%~90%,表观分布容积 10L,半衰期 10-20 分钟,相对婴儿剂量<1%,乳汁/血浆比为 0.03-0.08。<sup>[5-7]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级:

3.1.1 美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠分级: C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会(ADEC)妊娠分级: C

3.1.3 瑞典(FASS)妊娠分级: C

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书: 孕妇及哺乳期妇女禁用。<sup>[2]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书: 限制产科使用的剂量 100 毫克/天,需要专门的监测,如果试图怀孕的妇女或在怀孕的头三个月和孕中期使用乙酰水杨酸,则应保持低剂量,治疗时间尽可能短。<sup>[8]</sup>

3.2.3 日本药品说明书: (1)预产期 12 周以内的孕妇不宜使用。(2)孕妇(但预产期 12 周以内的孕妇除外)或可能怀孕的女性,在治疗上的有效性超过危险性的情况下才能使用。<sup>[9]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 可使用低剂量水杨酸盐(例如,阿司匹林,每天 81 至 160 毫克)。避免在孕妇和哺乳期使用中至高剂量水杨酸盐,目前临床上关于高剂量的阿司匹林临床安全性证据较少。特别是,在妊娠晚期存在动脉导管过早闭合的风险,应避免使用大剂量阿司匹林。水杨酸盐可

以穿过胎盘进入胎儿循环。有研究表明，中剂量或高剂量阿司匹林与胎儿死亡、宫内发育迟缓、水杨酸中毒、异常出血和新生儿代谢性酸中毒有关。<sup>[4]</sup>

3.3.2 长期高水杨酸水平与妊娠延长、产后出血增加、出生体重下降和死产有关。一般建议在妊娠最后三个月避免服用大剂量阿司匹林。<sup>[10]</sup>

3.3.3 怀孕期间使用低剂量(50-150mg /天)来预防几种妊娠并发症，低剂量阿司匹林可能有利于预防妊高症和子痫前期。<sup>[11]</sup>

3.3.4 母体在妊娠的后期使用阿司匹林可能会导致新生儿出生体重低，早产儿颅内出血，和新生儿死亡的发生率增加。由于非甾体抗炎药（NSAIDs）可能会导致胎儿动脉导管过早闭合，因此应避免在妊娠的孕晚期使用。<sup>[12]</sup>

3.3.5 尽管尚无关于乙酰水杨酸可以致畸的报道，但乙酰水杨酸在高剂量下对动物致畸，因此，乙酰水杨酸对怀孕 3 月内的妇女不建议使用。同时，乙酰水杨酸不建议用于最后 3 月内的孕妇，否则可导致产程延长、延缓分娩、出血和动脉导管提前闭合。<sup>[13]</sup>

#### **3.4 风险摘要<sup>[4]</sup>**

3.4.1. 本药易通过胎盘。近足月时用药，新生儿血药浓度高于母亲。<sup>[12]</sup> 产妇分娩前使用本药，脐血和新生儿血清中均可检测到水杨酸，宫内暴露的新生儿尿液中也可检测到水杨酸和其他代谢物。

3.4.2. 动物试验中，妊娠早期使用本药可能导致畸形(如脊椎裂、颅裂、顎裂、腿部畸形、心脏畸形)，以及中枢神经系统、内脏和骨骼发育不全。人类妊娠期早期使用本药是否增加先天畸形的风险尚存在争议。现有资料不足以评估本药用于长期治疗(剂量大于一日 150mg)时导致畸形的可能性，常规治疗剂量时该风险较低。<sup>[14]</sup>

3.4.3. 妊娠 20 周内使用本药轻微增加流产风险，受孕前后或使用超过 1 周的风险最高。

3.4.4. 妊娠 20 周或之后使用非甾体类抗炎药可导致罕见且严重的胎儿肾脏问题，可能引起宫内羊水不足并出现并发症。<sup>[15]</sup>

3.4.5. 前列腺素可影响流产和分娩时的子宫收缩，而本药可抑制前列腺素的合成。妊娠晚期服用高剂量的本药(大于一日 300mg)可能导致母体出血、孕期延长或产程延长、子宫收缩抑制、胎儿心肺毒性(如动脉导管收缩或提前关闭)、新生儿低出生体重、持续性肺动脉高压(PPHN)及心力衰竭，死胎和新生儿死亡的发生率增加。分娩前短期服用高剂量的本药可导致胎儿颅内出血，尤其是早产儿。

3.4.6. 妊娠期妇女使用本药是否影响儿童智商尚存在争议。

3.4.7. 经常使用本药可能导致宫内节育器避孕失败。<sup>[16]</sup>

## 3.5 研究资料

### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 妊娠期妇女使用本药是否与先天畸形有关尚存在争议。<sup>[17]</sup>

①一项研究评估了超过 50000 对母婴的阿司匹林使用情况。采用多变量分析法分析后发现，在妊娠期前 4 个月 5128 名暴露于大剂量阿司匹林(至少 8 倍剂量)的儿童、9738 名其他暴露量的儿童和 35418 名未暴露的儿童的总体畸形率相似。

②1985-1992 年间对密歇根公共医疗补助接受者进行的监测研究共纳入 229101 次妊娠，其中 1709 名新生儿在妊娠早期暴露于阿司匹林。共发现 83 例(4.9%)重大出生缺陷(预期 73 例)。6 类出生缺陷包括(观察值/预计值)：心血管畸形(19/17)、唇裂或腭裂(2/3)、脊柱裂(0/1)、多指畸形(3/5)、肢体短缺(1/3)和尿道下裂(6/4)。以上数据不支持阿司匹林与出生缺陷有关。

③一项病例对照研究发现 NSAIDs(阿司匹林、布洛芬和萘普生)与出生缺陷有关。该研究纳入 1997-2004 年间约 20470 名女性，3173 名女性在妊娠早期暴露于 NSAIDs。虽然结果显示 NSAIDs 不是出生缺陷的主要原因，但发现 9 种轻至中度缺陷显著增加。每种缺陷的药物、aOR、95%CI 如下：先天性无脑畸形/颅脊柱裂，阿司匹林(2.1, 1.1-4.3)；脊柱裂，布洛芬(1.6, 1.2-2.1)；脑膨出，萘普生(3.5, 1.2-10)；无眼/小眼畸形，阿司匹林(3.0, 1.3-7.3)，布洛芬(1.9, 1.1-3.3)，萘普生(2.8, 1.1-7.3)；唇裂伴或不伴腭裂，布洛芬(1.3, 1.1-1.6)，萘普生(1.7, 1.1-2.5)；腭裂，阿司匹林(1.8, 1.1-2.9)；横向肢体短缺，萘普生(2.0; 1.0-3.8)；羊膜带/肢体体壁综合征，阿司匹林(2.5, 1.1-5.6)，布洛芬(2.2, 1.4-3.5)；心血管缺陷(肺动脉瓣狭窄)，萘普生(2.4, 1.3-4.5)。因多数关联未在其他研究中报道，故研究者认为需进一步研究。

### 3.5.2 动物数据

阿司匹林在剂量大于或等于 250mg/kg(相当于人类剂量 40mg/kg)时，可导致胎仔畸形。

[18]

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：II

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：阿司匹林可在乳汁中排泄，哺乳期妇女口服 650mg，5~8 小时后乳汁中药物浓度可达 173~483μg/ml，故孕妇及哺乳期妇女禁用。<sup>[2]</sup>



4.2.2 欧盟药品说明书：少量的水杨酸盐及其代谢物在母乳中排泄。由于到目前为止尚未报告对婴儿的不良反应，因此短期使用推荐剂量不需要暂停母乳喂养。在长期使用和/或给予更高剂量的情况下，应停止母乳喂养。<sup>[8]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：哺乳期的女性在使用本药物时应避免哺乳。<sup>[9]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[19]</sup>

本药可随母乳排泄。母亲长期大剂量用药时乳儿可能产生不良反应。

### 4.4 研究资料

4.4.1.本药可随母乳排泄。

①哺乳期妇女口服阿司匹林 650mg，5-8 小时后乳汁中药物浓度可达 173-483 $\mu$ g/ml。<sup>[18]</sup>

②1 名女性在产后 4 个月长期服用阿司匹林一日 2-5.9g。给予 950mg 后 2.25 小时水杨酸盐达血清峰浓度(10.8mg/dl)，3 小时后达乳汁峰浓度(1mg/dl)。乳汁/血浆比值为 0.08。乳汁浓度按 1mg/dl 计算，乳儿从乳汁中摄入的药物量约为母体经体重校正后剂量的 10%。<sup>[20]</sup>

③1 名妊娠 36 周出生的婴儿在 9 周龄接受 50%的母乳喂养和 50%的配方奶喂养。母亲服用阿司匹林一日 2.4g，婴儿血清中水杨酸盐的浓度为 65mg/L。

④6 名产后 1-8 个月的女性服用阿司匹林一日 81mg，母乳中水杨酸的最大浓度为 0.1654ng/ml，计算出阿司匹林的相对婴儿剂量为母体体重校正剂量的 1%。<sup>[21]</sup>

4.4.2.多数情况下哺乳期妇女使用本药不会引起乳儿不良反应。

一项研究调查了 15 对哺乳期暴露于阿司匹林的母婴，未见乳儿出现腹泻、嗜睡或易激惹。

### 参考文献

[1]阿司匹林肠溶片药品说明书. 河北瑞森药业有限公司. 更新于 2018 年 2 月 1 日.

[2]阿司匹林肠溶片药品说明书. Bayer.S.p.A. 更新于 2018 年 1 月 11 日.

[3]Catherine Nelson-Piercy, MA, FRCP, FRCOG. Management of antithrombotic therapy for a prosthetic heart valve during pregnancy. Update date:2021-12-02.

[4]Bonnie L Bermas, MD. Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation. Update date:2023-5-01.

[5]阿司匹林肠溶胶囊说明书.天津力生制药股份有限公司.更新于 2016 年 8 月 23 日。

[6]Lexicop. Aspirin Drug information. Uptodate , 2023.

- [7] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [8]EMA product information: Aspirin 75mg Gastro-Resistant Tablets.Dexcel-Pharma Ltd.®.Update date: 2021-8-26.
- [9]日本药品说明书:100mg 阿司匹林肠溶片.迈兰 EPD/销售: 维亚特利斯制药. 更新于 2022 年 5 月.
- [10]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [11]Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [12] FDA Label: aspirin Extended Release Capsules. New Haven Pharmaceuticals, Inc.Action date: 2016-09.
- [13]Levy G,Procknal JA, Garrettson LK, et al: Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. Clin Pharmacol Ther[J]. 1975;18(2):210-214.
- [14]阿司匹林肠溶片药品说明书.石药集团欧意药业有限公司.更新于 2020-12-30.
- [15]国家药品监督管理局药品评价中心,国家药品不良反应监测中心.药物警戒快讯 2020 年第 12 期(总第 212 期).URL:[http://www.cdr-adr.org.cn/drug\\_1/aqjs\\_1/drug\\_aqjs\\_jjcx/202012/t20201221\\_48126.html](http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_jjcx/202012/t20201221_48126.html), 2020-12-21.
- [16]Buhler M, Papiernik E. Successive pregnancies in women fitted with intrauterine devices who take antiinflammatory drugs. Lancet 1983;1:483.
- [17]Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M; National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. Am J Obstet Gynecol 2012;206:228.e1-8.
- [18] FDA Label:(Aspirin Extended Release Capsules)(New Haven Pharmaceuticals, Inc.).DURLAZA.2015-09-04.
- [19]阿司匹林分散片药品说明书.山西蜀中药业有限公司.更新于 2021-04-27.
- [20]Bailey DN, Weibert RT, Naylor AJ, Shaw RF. A study of salicylate and caffeine excretion in the breast milk of two nursing mothers[J]. J Anal Toxicol. 1982 Mar-Apr;6(2):64-8.
- [21]Datta P, Rewers-Felkins K, Kallem RR, Baker T, Hale TW. Transfer of Low Dose Aspirin Into Human Milk[J]. J Hum Lact. 2017 May;33(2):296-299.

## （二）布洛芬的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品能抑制前列腺素的合成，具有镇痛、解热和抗炎的作用。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

大鼠和家兔试验显示，本药可通过胎盘，能少量分泌入乳汁。<sup>[2-3]</sup>

分子量 206.29，血浆蛋白结合率 99%，表观分布容积为 0.14L/kg。一次给药后半衰期(T<sub>1/2</sub>)为 1.8~2 小时，主要通过肝脏代谢，60%-90%经肾由尿排出，其中约 1%为原形物，一部分随粪便排出，表观分布容积暂缺，常用的布洛芬为片剂或胶囊，布洛芬片的半衰期大约为 2 小时，作用时间可达 6 小时；布洛芬胶囊的半衰期大约为 5-8 小时，作用时间可达 12 小时，相对婴儿剂量：0.06%-0.6%，乳汁/血浆比 0.025。<sup>[4]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C 级(30 周前)和 D 级(30 周后)。

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：孕妇及哺乳期妇女禁用。<sup>[5]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：不相关。<sup>[6]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：(1)妊娠后期禁用。(2)对于孕妇(怀孕后期以外)或可能怀孕的女性，在治疗上的益处超过危险性的情况下才能使用。给药的时候，控制在必要的最小限度，适当确认羊水量等慎重给药。孕妇使用环加氧酶抑制剂(口服剂、栓剂)，导致胎儿肾功能障碍、尿量减少，并导致羊水过少。另外，高剂量(超过 60mg/kg)也会抑制着床数。<sup>[7]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 国内厂家建议哺乳期妇女禁止使用本药。<sup>[8]</sup>

3.3.2 因妊娠 20 周或之后使用包括本药在内的非甾体抗炎药（NSAIDs）可能导致胎儿肾功能不全，故如需在妊娠 20-30 周用药，应限制在最低有效剂量并持续最短时间。若用药超过 48 小时，应采用超声检查羊水，若出现导管收缩或羊水过少，应停药并进行相应的治疗。因妊娠 30 周或之后用药可能增加胎儿动脉导管早闭的风险，故妊娠 30 周或之后避免使用。

[2]

3.3.3 妊娠期高热在物理降温、充足补水并对因治疗的基础上，可选择对乙酰氨基酚退热治疗。<sup>[9]</sup>NSAIDs 不适用于治疗妊娠期急性偏头痛。<sup>[10]</sup>确需用药时，可考虑在妊娠中期使用本药。<sup>[11]</sup>NSAIDs 可作为剖宫产后缓解疼痛的药物之一。

3.3.4 布洛芬是仅次于扑热息痛的首选镇痛药，也是妊娠 28 周前的首选抗炎药。也可以使用双氯芬酸。妊娠 28 周后，应避免重复使用非甾体抗炎药。如果在妊娠晚期反复使用，应定期超声评估导管流量和羊水容量。<sup>[12]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[13-14]</sup>

3.4.1.大鼠和家兔试验显示，本药可通过胎盘。

3.4.2.动物试验未见本药对生育力有影响，但观察到母体毒性、雌性小鼠排卵减少、子代室间隔缺损、腹裂、胎仔导管收缩和妊娠期延长。

3.4.3.有研究发现宫内暴露于非甾体类抗炎药(NSAIDs)与出生缺陷有关，但数据尚存在争议。受孕前后使用 NSAIDs 或妊娠期间使用 NSAIDs 超过 1 周，还可能增加流产的风险。

3.4.4.妊娠期间使用本药可见低出生体重儿及婴儿哮喘。

3.4.5.妊娠 20 周或之后使用 NSAIDs(包括本药)可能导致胎儿肾功能不全，进而导致羊水过少甚至新生儿肾功能损伤。以上不良反应多在治疗后几日至几周出现，但羊水过少也可能在开始用药后 48 小时内出现。停药后羊水过少常可缓解，长期羊水过少可引起其他并发症，包括肢体挛缩、肺发育延迟。有报道，新生儿肾功能受损需进行侵入性操作(如换血或透析)方可治愈。

3.4.6.妊娠 30 周或之后使用 NSAIDs(包括本药)可能增加胎儿动脉导管早闭的风险。

3.4.7.妊娠晚期使用 NSAIDs 可见其他非致畸毒性，包括动脉导管产前收缩、胎儿三尖瓣反流、动脉导管产后未闭合、坏死性小肠结肠炎、颅内出血、新生儿持续肺动脉高压。

3.4.8.育龄妇女使用 NSAIDs(包括本药)，可能延迟或抑制排卵，而导致可逆性的不孕。动物研究已显示前列腺素合成抑制药对排卵所需的前列腺素介导的卵泡破裂有潜在的阻断作用。

#### 3.5 研究资料

##### 3.5.1 人类数据<sup>[1]</sup>

3.5.1.1 妊娠期使用 NSAID 会导致胎儿动脉导管过早闭合和羊水过少/新生儿肾功能不全的发生。

①已发表的文献报道，在妊娠 30 周左右以及随后的妊娠中使用 NSAIDs 可能会导致胎儿动脉导管过早闭合。

②羊水过少/新生儿肾功能不全：已发表的研究和上市后报告描述了妊娠在妊娠约 20 周或更晚时使用与胎儿肾功能障碍相关的非甾体抗炎药，导致羊水过少，在某些情况下，新生儿肾功能损害。平均而言，在治疗数天至数周后会看到这些不良结果，尽管在非甾体抗炎药开始后 48 小时内很少报告羊水过少。在许多情况下，但不是全部，羊水的减少是短暂的，并且随着药物的停止而可逆。关于母亲使用非甾体抗炎药和没有羊水过少的新生儿肾功能障碍的病例报告数量有限，其中一些是不可逆的。一些新生儿肾功能障碍病例需要使用侵入性手术进行治疗，例如换血或透析。这些上市后研究和报告的方法学局限性包括缺乏对照组；关于药物暴露的剂量、持续时间和时间的信息有限；并同时使用其他药物。这些限制妨碍了对母体使用非甾体抗炎药对胎儿和新生儿不良结局风险的可靠估计。由于已公布的新生儿结局安全性数据主要涉及早产儿，因此通过母体使用暴露于非甾体抗炎药的足月儿的某些报告风险的普遍性尚不确定。

### 3.5.2 动物数据<sup>[13]</sup>

3.5.2.1 妊娠期大剂量给药对母体和子代均有不同程度的损害，包括子代心脏室间隔缺损发生率增加和显著母体胃肠道毒性等。

在一项已发表的研究中，雌性兔从妊娠第 1 天到第 29 天给予 7.5、20 或 60 毫克/千克的布洛芬（基于体表面积，是人类每日最大推荐剂量 3200 毫克布洛芬的 0.04、0.12 或 0.36 倍），没有注意到明确的治疗相关的不良发育影响。该剂量与显着的母体毒性（胃溃疡、胃病变）有关。在同一出版物中，给予雌性大鼠 7.5、20、60、180 mg/kg 布洛芬（最大日剂量的 0.02、0.06、0.18、0.54 倍）未导致明显的不良发育影响。母体毒性（胃肠道损伤）在 20 毫克/公斤及以上时被注意到。在一项已发表的研究中，大鼠在妊娠第 9 天和第 10 天（大鼠心脏发育的关键时间点）口服给药 300mg/kg 布洛芬（基于体表面积，是人类每日最大剂量 3200mg 的 0.912 倍）。布洛芬治疗导致膜性室间隔缺损发生率增加。该剂量与显着的母体毒性有关，包括胃肠道毒性。从妊娠第 9-11 天开始，在用 500mg/kg（人类每日最大剂量的 3 倍）治疗的兔子的胎儿中观察到膜性室间隔缺损和腹裂各发生一次。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

哺乳期分级：L1

瑞典（FASS）妊娠分级：II

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

国内药品说明书：孕妇及哺乳期妇女禁用。<sup>[5]</sup>

欧盟药品说明书：不相关。<sup>[6]</sup>

日本：哺乳期女性应避免使用，不得已使用时应让其停止哺乳。<sup>[7]</sup>

### 4.3 风险摘要

本药可随乳汁排泄，相对婴儿剂量为母体体重校正日剂量的 0.06%-0.6%。<sup>[13]</sup>尚无哺乳期妇女用药后乳儿出现不良反应的报道。<sup>[15]</sup>

### 4.4 研究资料<sup>[16]</sup>

4.4.1 极少量本药可随乳汁排泄。

①一名哺乳期妇女于上颌骨手术后给予布洛芬 400mg 以镇痛，术后 0、5.5、15.8、25.2、32.7、40.5 小时给药，术后 0.5、5、10、15.5、20.5、25、28、32.8、38.5、42.5 小时采集母乳样本。未监测母体血清浓度。首次给药后 30 分钟，布洛芬的乳汁浓度为 13ng/ml，术后 20.5 小时测得最大乳汁浓度 181ng/ml。通过计算母体和婴儿的实际体重，婴儿剂量约为母亲剂量的 0.0008%。

②13 名女性在产后服用布洛芬一日 600mg。在第 3 剂给药后 1.5-8 小时收集母乳样本，30 分钟至 2 小时、4-6 小时收集母体血清样本。测得布洛芬的平均乳汁浓度为 361.23(163.95-590.08)μg/L(n=13)，平均血清浓度为 15.5mg/L(n=10)，M/P 比值为 0.025。乳汁布洛芬的含量随蛋白质含量的降低而降低。计算出乳儿的摄入量为一日 68(8-262)μg/kg，相对婴儿剂量 < 母体体重校正剂量的 0.38%(儿童剂量的 0.2%)，早产儿的摄入量最高(相对婴儿剂量 1.136%-1.531%)。

4.4.2 尚无哺乳期妇女用药后乳儿出现不良反应的报道。

一项队列研究评估了用药母亲哺乳对乳儿的影响。研究中 21 对母婴暴露于布洛芬(剂量、疗程及与哺乳的关系尚不明确)，未见腹泻、嗜睡、烦躁不安的案例。

### 参考文献

[1]FDA Label:ibuprofen injection.Cumberland Pharmaceuticals Inc.Action date: 2021.11.

[2]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[3]布洛芬分散片说明书.赤峰维康生化制药有限公司.更新于 2019 年 11 月 20 日.

[4]Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk--first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 "Antalait" study[J]. Ther Drug Monit.

2014;36(5):590-596.

[5]布洛芬颗粒说明书.黑龙江诺捷制药有限责任公司.更新于2020年7月9日.

[6]EMA product information:Pedea 5 mg/ml solution for injection.Recordati Rare Diseases.Update date: 2009-7-29.

[7]日本药品说明书:100mg 布洛芬片.辰巳化学株式会社.更新于2021年4月.

[8]布洛芬片药品说明书.吉林恒金药业股份有限公司.更新于2017-09-20.

[9]特殊人群普通感冒规范用药专家组.特殊人群普通感冒规范用药的专家共识[J].国际呼吸杂志,2015,35(1):1-5.

[10]van Casteren DS, van den Brink AM, Terwindt GM. Migraine and other headache disorders in pregnancy. *Handb Clin Neurol.* 2020;172:187-199.

[11]American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol.* 2019 Mar;133(3):e208-e225.

[12] Gerald G.Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[13] Christof Schaefer et al. *Drugs During Pregnancy and Lactation*[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.

[14]FDA Label:CALDOLOR(Ibuprofen Injection).Cumberland Pharmaceuticals Inc.Action date: 2021-11-19.

[15]Li DK, Liu L, and Odouli R, "Exposure to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and Risk of Miscarriage: Population Based Cohort Study,[J]" *BMJ*, 2003, 327(7411):368.

[16]Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk--first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 "Antalait" study[J]. *Ther Drug Monit.* 2014;36(5):590-596.

### （三）对乙酰氨基酚的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

对乙酰氨基酚为乙酰苯胺类解热镇痛药，通过抑制下丘脑体温调节中枢前列腺素合成酶，减少前列腺素 PGE1 的合成和释放，导致外周血管扩张、出汗而达到解热的作用，其解热作用强度与阿司匹林相似；通过抑制前列腺素 PGE1、缓激肽和组胺等的合成和释放，提高痛阈而起到镇痛作用，属于外周性镇痛药。用于普通感冒或流行性感引起的发热，也用于缓解轻至中度疼痛如头痛、偏头痛、牙痛、痛经、关节痛、肌肉痛、神经痛。<sup>[1-2]</sup>

#### 2 药动学

药物能够透过胎盘屏障，可分泌入乳汁中。<sup>[2]</sup>

分子量 151，血浆蛋白结合率为 10%~25%，半衰期约为 2h。服用后可在体内广泛分布，口服 10~60min 血药浓度达高峰，表观分布容积 0.8~1 L/kg。相对婴儿剂量 8.8%~24.2%，乳汁/血浆比 0.91~4.442。<sup>[1-2]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：口服 B，注射 C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：D

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：可通过胎盘，故应考虑到孕妇用本品后可能对胎儿造成的不良影响。<sup>[2]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：如有必要，怀孕期间可以使用对乙酰氨基酚。但是，您应该使用尽可能低的剂量来缓解疼痛和/或发烧，并使用尽可能短的时间。<sup>[4-5]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：对于怀孕或可能怀孕的女性，请考虑以下风险：仅当判断治疗益处大于风险时才应给予使用。妊娠晚期的女性服用时，胎儿可能会出现动脉导管收缩。

有。在对妊娠晚期大鼠进行的实验中，观察到胎儿动脉导管收缩微弱。<sup>[4-5]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 静脉注射对乙酰氨基酚用于妊娠 25-32 周出生的早产儿，尚无任何报道副作用。<sup>[9]</sup>

3.3.2 在一项这样的短期研究中，在 11 名纯母乳喂养的喘息婴儿中，其中 7 名婴儿的母亲承认在事件发生时服用了对乙酰氨基酚婴儿出现喘息症状。<sup>[10]</sup>

3.3.3 FDA 黑框警告，肝脏毒性：对乙酰氨基酚已与与急性肝衰竭的病例有关，有时会导致



肝脏坏死和死亡。大多数肝脏损伤的案例都与过量使用对乙酰氨基酚有关，并且往往涉及同时服用多种对乙酰氨基酚药品。[4-5]

### 3.4 风险摘要<sup>[4-5]</sup>

3.4.1 已发表的关于怀孕期间口服对乙酰氨基酚的流行病学研究没有报告使用对乙酰氨基酚与出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结果之间的明确联系。

3.4.2 尚未对静脉注射对乙酰氨基酚进行动物生殖研究。

3.4.3 在已发表的文献中，对大鼠和小鼠进行的生殖和发育研究发现，在临床相关的剂量下，对乙酰氨基酚会产生不良反应。给予怀孕大鼠约等于人类每日最大剂量(MHDD)的对乙酰氨基酚，观察到胎儿毒性以及胎儿骨骼变化。在另一项研究中，给予怀孕大鼠约等于 MHDD 的剂量，观察到怀孕大鼠和胎仔的肝脏和肾脏出现了坏死。

3.4.4 在临床剂量范围内用对乙酰氨基酚给药小鼠和大鼠，报告了对生殖能力的具有累积性的不良反应。在小鼠中，观察到亲代交配后的产仔数减少，并出现发育迟缓现象，其后代的精子出现异常且下一代的出生体重下降。大鼠在子宫内接触到对乙酰氨基酚后，雌性生育能力下降。

### 3.5 研究资料<sup>[4-5]</sup>

#### 3.5.1 人类研究

(1) 一项基于人数的大型前瞻性研究，涵盖了来自 26424 名活产单胎妇女的数据。在怀孕前三个月接触口服对乙酰氨基酚的婴儿与未接触过的婴儿相比，先天性畸形的风险没有增加，先天性畸形率(4.3%)与普通人群的比率相似。

(2) 全国出生缺陷预防研究中心的一项基于人数的病例控制研究表明，11610 名在产前接触对乙酰氨基酚的产妇与对照组的 4500 名儿童相比没有增加重大出生缺陷的风险。

(3) 其他流行病学数据展示了类似的结果。然而，由于方法学上的局限性，包括记忆偏差，这些研究不能肯定地确定怀孕妇女使用对乙酰氨基酚没有任何风险。

#### 3.5.2 动物研究

(1) 怀孕大鼠在器官形成期间接受口服对乙酰氨基酚，其剂量高达 0.85 倍的 MHDD(MHDD=4000 mg/d, 基于体表面积的比较)，显示出胎儿毒性(胎儿重量减少和体长较短)和与剂量有关的骨骼变化(骨化减少和肋骨发育不全)，在其胎仔中没有观察到有外部、内脏不良反应或骨骼畸形。当怀孕大鼠在整个妊娠期接受口服对乙酰氨基酚的剂量为 MHDD 的 1.2 倍时(基于体表面积的比较)，怀孕大鼠和胎仔的肝脏和肾脏都出现了坏死区域，而在

接受口服对乙酰氨基酚剂量为 MHDD 的 0.3 倍(基于体表面积比较的动物中没有出现这些影响)。

(2) 在一项连续的生殖研究中, 怀孕小鼠通过饮食接受 0.25%、0.5%、1.0%的对乙酰氨基酚(357、715、1430 mg/kg/d)。根据体表面积比较, 这些剂量分别约为 MHDD 的 0.43、0.87 和 1.7 倍。在哺乳期和断奶后的所有剂量下, 经给药的初代交配后的第四和第五胎后代都出现了与剂量有关的体重下降。高剂量组的动物每对交配对的产仔数减少, 雄性后代的异常精子比例增加, 下一代幼崽的出生体重下降。

## **4 哺乳期**

### **4.1 哺乳期分级:**

4.1.1 哺乳期 L 分级: L1

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: /

### **4.2 药品说明书中的哺乳期用药**

4.2.1 国内药品说明书: 服用后在乳汁中可达一定浓度, 但在哺乳婴儿尿中尚未发现本品或本品代谢产物排出。哺乳期妇女用药不推荐使用。<sup>[2]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: 对乙酰氨基酚会进入母乳, 但可能不会影响母乳喂养的儿童。

4.2.3 日本药品说明书: 考虑治疗益处和母乳喂养的益处, 继续母乳喂养或者考虑停止母乳。<sup>[7]</sup>

### **4.3 风险摘要<sup>[4-5]</sup>**

4.3.1 目前还没有关于对乙酰氨基酚存在于人乳、对哺乳期婴儿有影响或对乳汁分泌有影响的信息。然而, 有限的公开研究报告指出对乙酰氨基酚会迅速分布于人乳, 在乳汁和血浆中的含量相似。据报道, 母体单次口服 1000 mg 对乙酰氨基酚后, 新生儿能通过母乳吸收的平均和最大剂量分别为体重校准后母体剂量的 1%和 2%。

4.3.2 有一份有据可查的报告称, 一名母乳喂养的婴儿出现了皮疹, 当母亲停止使用对乙酰氨基酚时, 皮疹就会消失, 而当她恢复使用对乙酰氨基酚时, 皮疹又会复发。

4.3.3 应同时考虑到母乳喂养对婴儿益处、母亲对乙酰氨基酚的临床需要, 以及对乙酰氨基酚对母体状况及母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

### **4.4 研究资料<sup>[4-5]</sup>**

4.4.1 12 例产后 2~22 个月的哺乳母亲接受了对乙酰氨基酚 650 mg 单次口服给药。所有患者中, 给药后 1~2 小时达到乳汁药物峰浓度 10~15 mg/L。给药后 12 小时, 所有母亲均未检

出对乙酰氨基酚(<0.5 mg/L)。每3小时摄入90 mL母乳的婴儿将获得平均0.88 mg对乙酰氨基酚或母亲绝对剂量的0.14%(范围0.04~0.23%)。研究数据中,婴儿最多可获得母体体重调整剂量的约2%。

4.4.2 3名女性患者单次服用500 mg对乙酰氨基酚。给药后2小时内乳汁浓度达到峰值,平均为4.2 mg/L。研究数据中,婴儿最多可获得约3.6%的母体体重调整剂量。

4.4.3 4名产后2~8个月的女性单次服用1 g对乙酰氨基酚。每30分钟从一侧乳房完全排空乳汁,持续3~3.5小时,最后一次从对侧乳房采样。给药后1~2.5小时达到乳汁峰浓度。仅采样一次的乳房中对乙酰氨基酚水平低于以半小时间隔采样的乳房中对乙酰氨基酚水平。母乳喂养的婴儿将平均获得母亲体重调整剂量的1.1%以及最大获得1.8%。该剂量约为婴儿对乙酰氨基酚最低推荐剂量的0.5%。

4.4.4 6例年龄为2~6天的婴儿,其母亲在哺乳前2~4小时接受了1~2 g对乙酰氨基酚,采集哺乳后1~3.5小时的尿液,测得婴儿平均经尿液排泄401 µg对乙酰氨基酚及其代谢物。与成人人群相比,这些新生儿排泄的对乙酰氨基酚药物百分比更高,硫酸盐代谢物百分比更低。

#### 参考文献

- [1] 对乙酰氨基酚片药品说明书. 上海强生制药有限公司. 更新于2020年2月20日.
- [2] 对乙酰氨基酚注射液药品说明书. 成都市海通药业有限公司. 更新于2017年12月15日.
- [3] FDA Label: ACETAMINOPHEN injection, for intravenous use. B. Braun Medical Inc. Action date: 2021-2-18.
- [4] FDA Label: ACETAMINOPHEN injection, for intravenous use. Hikma Pharmaceuticals USA Inc. Action date: 2022-6-3.
- [5] 日本药品说明书.对乙酰氨基酚粉末. 步美株式会社. 更新于2023年2月24日.
- [6] 日本药品说明书.对乙酰氨基酚片. 岩城制药株式会社. 更新于2023年1月17日.
- [7] 日本药品说明书.对乙酰氨基酚片. 东洋制药株式会社. 更新于2023年7月.
- [8] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [9] van Ganzewinkel CJ, Mohns T, van Lingen RA, Derijks LJ, Andriessen P. Paracetamol serum concentrations in preterm infants treated with paracetamol intravenously: a case series. Journal of Medical Case Reports. 2012;6:1
- [10] Verd S, Nadal-Amat J. Paracetamol and asthma and lactation. Acta paediatrica. 2011 Jul;100(7):e2-3; author reply e3.

#### (四) 氟比洛芬的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

本药为芳基丙酸类非甾体抗炎药 (NSAIDs)，作用主要通过抑制环氧化酶(COX-1 和 COX-2)导致前列腺素合成减少产生镇痛、抗炎和解热作用。口服给药：适用于类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊椎炎等，也可用于软组织病，如扭伤及劳损，以及轻度至中度疼痛，如痛经和手术后疼痛、牙痛等。外用：用于下列疾病及症状的镇痛、消炎：骨关节炎、肩周炎、肌腱及腱鞘炎、腱鞘周围炎、肱骨外上髁炎(网球肘)、肌肉痛、外伤所致肿胀、疼痛<sup>[1-6]</sup>。

##### 2 药动学

极少量的本药可排泄到母乳中。服用氟比洛芬 200 mg/d 的妇女，其母乳喂养婴儿的摄入量预计约为 0.1 mg/d。

分子量 244，血浆蛋白结合率 99%，口服吸收完全，表观分布容积为 0.1L/kg，半衰期 3.8~5.7 小时。相对婴儿剂量 0.7%-1.4%，药物乳汁/血浆比值为 0.008-0.013<sup>[1-6]</sup>。

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会 (ADEC) 妊娠分级：B2

3.1.3 瑞典 (FASS) 妊娠分级：口服和喷雾 D

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

###### 3.2.1 国内药品说明书：

(1) 妊娠妇女应用的安全性尚为确立，妊娠或可能妊娠的妇女必须在治疗的有益性大于危险性时才能应用；尽量不在妊娠末期应用（动物试验中发现在妊娠末期的大鼠用药后可导致分娩延迟及胎儿动脉导管收缩）。<sup>[2-3]</sup>

(2) 慎用。<sup>[4]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：对于妇女在妊娠的头三个月或妊娠中期使用非甾体抗炎药的潜在胚胎-胎儿风险，研究数据还尚未得出确切结论。在妊娠晚期使用非甾体抗炎药(包括氟比洛芬)会增加胎儿动脉导管过早闭合的风险。从妊娠 30 周(妊娠晚期)开始，孕妇应避免使用此类药物。<sup>[11]</sup>

3.2.3 日本药品说明书:对于孕妇或可能已经怀孕的女性，只有在治疗上的益处超过危险性的情况下才可以使用。<sup>[5,12]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 氟比洛芬在孕妇中尚无充分且对照良好的研究。从观察性研究的数据来看，在妊娠早期或中期妇女使用 NSAIDs 的潜在胚胎-胎儿风险尚无定论。<sup>[1]</sup>

3.3.2 流行病学研究的数据表明，在怀孕早期服用前列腺素合成抑制剂后，流产的风险以及心脏畸形和腹裂的风险增加。心血管畸形的绝对风险从不到 1% 增加到约 1.5%。同时，随着剂量的增加和治疗时间的延长，风险会增加。<sup>[9]</sup>

3.3.3 有案例报道妊娠期使用 NSAIDs 会导致胎儿肾功能不全、新生儿持续性肺动脉高压，但没有报告专门描述氟比洛芬在人类怀孕期间的使用。有研究发现宫内暴露于 NSAIDs 与心血管缺陷或唇腭裂有关。<sup>[1,7,9]</sup>

3.3.4 目前尚无氟比洛芬在分娩或分娩过程中作用的研究。在妊娠晚期使用 NSAIDs(包括氟比洛芬)会增加胎儿动脉导管过早闭合的风险。从妊娠 30 周(妊娠晚期)开始，孕妇应避免使用此类药物。<sup>[1]</sup>

3.3.5 孕龄妇女使用 NSAIDs(包括氟比洛芬)，可能会延迟或抑制排卵，而导致可逆性的不孕。<sup>[1]</sup>孕妇不应使用任何前列腺素合成酶抑制剂，包括氟比洛芬。<sup>[7]</sup>

3.3.6 避免 20 周及以上的孕妇使用 NSAIDs，因为可能出现罕见但严重的胎儿肾脏问题、羊水水平低和可能的并发症，如果需要在妊娠 20-30 周之间进行治疗，应尽量使用最低有效剂量和最短持续时间。如果 NSAIDs 治疗时间超过 48 小时，应考虑超声监测羊水，如果观察到羊水过少，应停止使用非甾体抗炎药。<sup>[10]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[1]</sup>

在动物生殖研究中，妊娠大鼠在整个妊娠期间接受低于 1 倍人用剂量 300 mg 的氟比洛芬经口给药，直至分娩，观察到分娩延迟、产程延长、死胎和尸检中胎儿残留的现象。妊娠大鼠和家兔在器官形成期经口给予氟比洛芬，暴露量分别为人用剂量 300 mg 的 0.03 倍和 0.5 倍，可见胚胎-胎仔死亡。大鼠、家兔或小鼠在器官形成期接受剂量为人用最大日剂量的 0.8 倍、0.5 倍和 0.2 倍的氟比洛芬治疗，未观察到畸形证据。基于动物数据，已证明前列腺素在子宫内膜血管通透性、囊胚着床和蜕膜化中具有重要作用。

动物研究显示前列腺素合成抑制药对排卵所需的前列腺素介导的卵泡破裂有潜在的阻断作用。在动物研究中，前列腺素合成抑制剂(如氟比洛芬)给药导致着床前和着床后胚胎丢失增加。

所有妊娠都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别约为 2%~4%、15%~20%。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 动物研究<sup>[1]</sup>

(1) 妊娠大鼠在交配前 14 天至妊娠日期间，口服氟比洛芬，剂量分别为 0.05、1 和 3 mg/kg。剂量在 1 mg/kg 及以上(按 mg/m<sup>2</sup> 计算，该剂量为最大推荐人体剂量 300 mg 的 0.03 倍)，没有明显的母体毒性，但出现了胚胎死亡。妊娠大鼠在器官发育期服用氟比洛芬，剂量高达 25 mg/kg(按 mg/m<sup>2</sup> 计算，为最大推荐人体剂量的 0.8 倍)，胎儿未见畸形，但观察到母体毒性(子宫出血，胃溃疡)。

(2) 妊娠家兔在妊娠期第 1 天至第 29 天口服氟比洛芬，剂量分别为 0.675、2.25 和 7.5 mg/kg。7.5 mg/kg(按 mg/m<sup>2</sup> 计算，为患者剂量 300 mg 的 0.5 倍)剂量时出现胚胎死亡，但无致畸证据。此剂量下观察到母体毒性(胃溃疡和死亡)。

(3) 妊娠小鼠在妊娠期第 3 天至第 18 天口服氟比洛芬，剂量分别为 2、5 和 12 mg/kg。12 mg/kg 剂量下(最大推荐人体剂量 300 mg 的 0.5 倍)，胎儿死亡率上升。证据显示所有的剂量都与一定的母体毒性有关(胎盘出血)。

(4) 妊娠大鼠从妊娠期第一天开始口服氟比洛芬，剂量分别为 0.2、0.675、2.25、7.5 和 25 mg/kg，直到分娩。剂量达到 2.25 mg/kg 及以上(最大推荐人体剂量的 0.07 倍)，出现分娩延迟、死胎和幼崽存活率下降的情况。该剂量亦与母体毒性有关(子宫出血、胃肠道溃疡、体重下降)。

(5) 妊娠大鼠从妊娠期第 16 天开始至分娩期间，口服氟比洛芬，剂量分别为 0.4、4 和 10 mg/kg，均出现分娩延迟，4 mg/kg 及以上剂量出现死胎(按 mg/m<sup>2</sup> 计算，分别为最大推荐人体剂量的 0.01 和 0.13 倍)。母猪服用剂量达到 0.4 mg/kg 时，出现子宫出血、溃疡和死亡。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2-有限的人类资料-可能适用

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：口服和喷雾 III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

#### 4.2.1 国内药品说明书：

(1) 慎用<sup>[4]</sup>

(2) 应用本品过程中避免哺乳（可能会转移到母乳中）。<sup>[2,3]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：目前尚不清楚氟比洛芬是否会分泌到人乳汁中。母乳可能对哺乳婴儿产生严重的不良反应，考虑到氟比洛芬对母亲的重要性，应决定是否停止哺乳或停止氟比洛芬。<sup>[11]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：避免给哺乳期妇女服用。<sup>[5,12]</sup>

### 4.3 风险摘要

氟比洛芬很难排泄到母乳中。服用氟比洛芬 200 mg/d 的妇女，其母乳喂养婴儿的摄入量预计约为 0.1 mg/d。母乳喂养的发育和健康益处应与母亲对氟比洛芬的临床需求以及氟比洛芬或潜在母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响一起考虑。<sup>[1]</sup>

由于非甾体抗炎药对母乳喂养婴儿可能产生的副作用，不建议哺乳母亲使用。<sup>[9]</sup>

### 4.4 研究资料

临床研究<sup>[6,8]</sup>

完全由母乳喂养的婴儿在母亲用药后每天摄入的氟比洛芬最大剂量为 2.2 µg/kg，不到母亲体重调整后的 0.5%，或约为母亲体重调整后剂量的 0.1%。

在一项研究中，12 名妇女口服 9 剂氟比洛芬(50 毫克/剂，产后 3-5 天)，两名妇女的乳汁氟比洛芬含量在 0.05 至 0.07mg/L 之间。12 名女性中有 10 名<0.05 mg/L 母乳和哺乳期母亲血浆中的氟比洛芬浓度表明，哺乳期婴儿每天摄入的氟比洛芬少于 0.1mg，这一水平被认为是极低的。在另一项针对 10 名哺乳期母亲的研究中，她们服用了 100mg/次氟比洛芬，母乳中氟比洛芬的平均峰值浓度为 0.09mg/L。这两项研究都表明，在临床上，母乳中氟比洛芬的含量对婴儿来说是微不足道的。

### 参考文献

- [1] FDA Label: Flurbiprofen tablets, for oral use.Teva Pharmaceutical USA,Inc.Action date: 2016-5.
- [2] 氟比洛芬酯注射液说明书. 北京泰德制药股份有限公司. 更新于 2020 年 11 月 30 日.
- [3] 氟比洛芬凝胶贴膏. 北京泰德制药股份有限公司. 更新于 2019 年 11 月 21 日.
- [4] 氟比洛芬缓释片. 上海信谊天平药业有限公司.
- [5] 日本药品说明书: 氟比洛芬贴膏. 科研制药株式会社. 更新于 2022 年 8 月.
- [6] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [7] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [8] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015.

[9] FASS.Strefen Apelsin.Last updated:12-12-2022.

[10] US Food & Drug Administration (FDA): FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. US Food & Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2020.

[11] FDA Label: Flurbiprofen sodium ophthalmic solution, for ophthalmic use. Allergan, Inc. date: 2012-6.

[12] 日本药品说明书：氟比洛芬片. 科研制药株式会社. 更新于 2022 年 5 月.



## 第五章 呼吸系统药物

### （一）氨溴索的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为祛痰药，其作用机制为促进粘液排除及溶解分泌物，可促进呼吸道内粘稠分泌物的排除及减少粘液的滞留。适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性肺部疾病，手术后肺部并发症的预防性治疗，早产儿及新生儿的婴儿呼吸窘迫综合症(IRDS)的治疗<sup>[1]</sup>。

#### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁<sup>[1]</sup>。

分子量 378.103，血浆蛋白结合率约 90%，血浆半衰期约 10 小时，口服后的分布容积是 552L<sup>[1,2]</sup>。相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：/

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：口服：孕妇慎用<sup>[3]</sup>；静脉、吸入：妊娠期间，应当遵循关于妊娠期间用药的常见预防措施，特别是在早期妊娠不推荐使用本品<sup>[1,4]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：怀孕的前 3 个月不应使用<sup>[5]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：对于孕妇或可能怀孕的女性，仅在判断治疗有益性超过危险性时给予<sup>[6]</sup>。

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 氨溴索是溴己新的代谢产物，用于预防新生儿肺透明膜病时，没有母亲或胎儿出现不良反应的报道。妊娠期间，如使用液体（口服）疗法，且其他类型治疗药物治疗无效，N-乙酰半胱氨酸、氨溴索及溴己新可作为首选的粘液溶解药使用<sup>[7]</sup>。

##### 3.4 风险摘要

没有关于人类妊娠期间使用氨溴索的充分证据，也没有证据表明会对胎儿造成伤害<sup>[8]</sup>。

##### 3.5 临床考量

妊娠期间尤其在孕早期不要使用<sup>[8]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 动物研究

在动物研究期间，没有迹象表明对妊娠、胚胎-胎儿发育、分娩或产后发育有直接或间接的伤害<sup>[8]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级： /

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级： II

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：口服：哺乳期妇女慎用<sup>[3]</sup>；静脉、吸入：哺乳期不推荐使用<sup>[1,4]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：不建议哺乳期使用<sup>[5]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：考虑到治疗上的有益性和母乳营养的有益性，应考虑继续或中止哺乳<sup>[6]</sup>。

### 4.3 风险摘要

虽然预计母乳喂养的婴儿不会有不良反应，但不建议哺乳期的母亲使用氨溴索<sup>[5]</sup>。

### 4.4 临床考量

只有当对婴儿的潜在益处大于潜在风险时，才可考虑给哺乳期妇女使用<sup>[8]</sup>。

### 4.5 研究资料

氨溴索可分泌入乳汁，但没有关于盐酸氨溴索泌乳药代动力学的信息参考资料<sup>[9]</sup>。

## 参考文献

[1] 氨溴索注射液药品说明书. 上海勃林格殷格翰药业有限公司. 更新于 2020 年 6 月 29 日.

[2] 盐酸氨溴索滴剂药品说明书. 广州一品红制药有限公司. 更新于 2021 年 3 月 9 日.

[3] 氨溴索口服溶液药品说明书. 石药集团欧意药业有限公司. 更新于 2021 年 9 月 10 日.

[4] 吸入用氨溴索溶液药品说明书. 韩美药品株式会社. 更新于 2019 年 9 月 16 日.

[5] FASS product information: Ambroxol 20mg tablets. STADA Nordic, Update date: 2022-1-3.

[6] 日本药品说明书：氨溴索片. 帝人ファーマ株式会社. 更新于 2023 年 4 月.

[7] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Elsevier. 2015. 71.

[8] Product Information: Ambrobene Extra Strength oral solution, ambroxol HCl oral solution. Teva Pharma B.V. (per HPRA), Utrecht, The Netherlands, 2015.

[9] Product Information: Ambroxol Stada oral syrup, ambroxol hydrochloride oral syrup. Laboratorio Stada, SL (per AEMPS;Spain), Frederic Mompou, 5, 08960 Sant Just Desvern, Barcelona, Spain, 2019.

## （二）溴己新的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为粘液调节剂，其作用机制为直接作用于支气管腺体，使粘液分泌细胞的溶酶体释出，从而使粘液中的粘多糖解聚，降低粘液的粘稠度；还能引起呼吸道分泌粘性低的小分子粘蛋白，使痰液变稀，易于咳出。用于慢性支气管炎、哮喘等引起的粘痰不易咳出的患者<sup>[1]</sup>。

### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁<sup>[2]</sup>。

分子量 376.13，血浆蛋白结合率 95%，静脉给药半衰期约为 1.6~1.7h，表观分布容积为 1209±206L(19L/kg)；口服消除半衰期约为 6.5h<sup>[2-4]</sup>。相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：/

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：妇女怀孕期间只有判断治疗收益大于危险时才能使用本品，孕早期不推荐服用本品<sup>[1]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：溴己新会透过胎盘，但没有显示出不良反应。然而，只有在必要的情况下，才可在怀孕期间使用，尤其是怀孕的前三个月<sup>[2]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：仅在孕妇或可能怀孕的女性认为治疗上的有益性超过危险性时给予<sup>[5]</sup>。

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 溴己新能穿过胎盘屏障。动物研究未能显示其对妊娠、胎儿发育、分娩或产后发育的直接或间接不良影响。到目前为止，临床经验还没有提供任何证据表明怀孕期间使用对胎儿有不良影响<sup>[2]</sup>。

3.3.2 尽管现有研究未能提供妊娠期使用溴己新对胎儿的不良影响，怀孕期间使用药物仍应遵守通常的预防措施，特别是在妊娠早期。妊娠期不建议使用该药<sup>[2]</sup>。

3.3.3 妊娠期间，如使用液体(口服)疗法，且其他类型药物治疗无效，溴己新可作为首选的粘液溶解药使用<sup>[6]</sup>。

#### 3.4 风险摘要

暂缺

### 3.5 临床考量

暂缺

### 3.6 研究资料

暂缺

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 I 分级： /

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级： II

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书： 哺乳期间不推荐使用本品<sup>[1]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书： 溴己新结合血红蛋白会进入母乳，因此在母乳喂养期间应避免摄入<sup>[2]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书： 综合考虑治疗上的有益性和母乳营养的有益性，作出继续或中止哺乳的决定<sup>[5]</sup>。

### 4.3 风险摘要

暂缺

### 4.4 临床考量

暂缺

### 4.5 研究资料

暂缺

## 参考文献

[1] 盐酸溴己新片药品说明书. 地奥集团成都药业股份有限公司. 更新于 2022 年 4 月 11 日.

[2] FASS product information: Bisolvon 0.8mg/ml Bromhexine Oral Solution. STADA Nordic ApS. Update date: 2022-01-03.

[3] 盐酸溴己新葡萄糖注射液药品说明书. 江西亿友药业有限公司. 更新于 2021 年 8 月 27 日.

[4] 注射用盐酸溴己新说明书药品说明书. 海南葫芦娃药业集团股份有限公司. 更新于 2020 年 12 月 8 日.

[5] 日本药品说明书: 盐酸溴己新注射液. サノフィ株式会社. 更新于 2022 年 12 月.

[6] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Elsevier. 2015. 71.

### （三）乙酰半胱氨酸的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为一种黏液溶解剂，其分子结构中的巯基基团使粘蛋白分子复合物间的双硫键断裂，降低痰液粘度，使痰容易咳出。口服和雾化吸入用于治疗浓稠粘液分泌物过多的呼吸道疾病如：急性支气管炎、慢性支气管炎及其病情恶化者、肺气肿、粘稠物阻塞症以及支气管扩张症<sup>[1]</sup>；静脉给药用于肝衰竭早期治疗，以降低胆红素、提高凝血酶原活动度<sup>[2]</sup>。

#### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障，未知是否分泌入乳汁<sup>[3]</sup>。

分子量 163.20。注射给药的血浆蛋白结合率约 66~87%，半衰期 18.1h，分布容积为 0.47 L/kg<sup>[4]</sup>。口服给药后，还原型 N-乙酰半胱氨酸的终末半衰期为 6.25 小时，表观分布容积为 0.33~0.47L/kg<sup>[5]</sup>。相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B2

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：吸入：妊娠期妇女只有在非常必要时，在医生指导下才可使用<sup>[1]</sup>；口服：尚缺乏孕妇的用药资料，因此孕妇不主张使用<sup>[6]</sup>；注射：因有关妊娠期用药的安全性尚未确立，孕妇应慎重用药<sup>[2]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：由于怀孕期间使用乙酰半胱氨酸的经验不足，因此不应在怀孕期间服用本品<sup>[7]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：仅在认为对孕妇或可能怀孕的妇女的治疗益处超过危险性时给予，妊娠期间给药的安全性尚未确立<sup>[8]</sup>。

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 根据目前的经验，可以在妊娠期间使用祛痰药，如乙酰半胱氨酸、氨溴索和溴己新，而不会产生致畸作用<sup>[9]</sup>。

3.3.2 乙酰半胱氨酸在怀孕期间用作对乙酰氨基酚过量的解药时，其对胎儿似乎没有毒性作用<sup>[10]</sup>。

3.3.3 因本品在妊娠期间给药的安全性尚未确立，所以仅在认为对孕妇或可能怀孕的妇女的

治疗益处超过危险性时给予<sup>[8]</sup>。

### 3.4 风险摘要

公布的孕妇在孕期各个时间段暴露于乙酰半胱氨酸的病例报告和病例系列不足以告知任何药物相关风险。对乙酰氨基酚过量的延迟治疗可能会增加孕产妇或胎儿发病率和死亡率的风险。大鼠和兔子在器官发生期间口服乙酰半胱氨酸后的生殖研究表明在剂量与静脉总剂量相似（基于体表面积）的条件下，没有对胎儿造成任何不良影响。所指人群发生重大出生缺陷和流产的估计背景风险尚不清楚。在美国普通人群中，临床公认的妊娠中发生重大出生缺陷和流产的背景风险估计分别为 2%至 4%和 15%至 20%<sup>[11]</sup>。

### 3.5 临床考量

对乙酰氨基酚和乙酰半胱氨酸可穿过胎盘。延迟治疗对乙酰氨基酚过量 and 达到潜在毒性的对乙酰氨基苯酚血浆水平的孕妇可能会增加孕产妇和胎儿发病率和死亡率<sup>[11]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类数据

##### 3.6.1.1 妊娠期使用本药后对胎儿有保护作用

①研究表明接受乙酰半胱氨酸治疗的婴儿在存在神经炎症的情况下血管调节得到改善，且血清抗炎白细胞介素-1 受体拮抗剂和促炎血管内皮生长因子较低<sup>[12]</sup>。

②乙酰半胱氨酸如果在过量摄入对乙酰氨基酚后的 10 小时内给药，普遍可以有效预防肝毒性。若在摄入后的前 16 小时内甚至更晚的时间内服用乙酰半胱氨酸，可能仍可以减少大多数的发病率和死亡率<sup>[13]</sup>。

#### 3.6.2 动物数据

##### 3.6.2.1 在器官发生期，乙酰半胱氨酸不致畸

在器官发生过程中给予动物口服基于体表面积的人类最大推荐剂量的 1.1 倍的乙酰半胱氨酸时，未发现致畸效应<sup>[11]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级： /

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：吸入：哺乳期妇女只有在非常必要时，在医生指导下才可使用<sup>[4]</sup>；口

服：治疗期间不推荐哺乳<sup>[6]</sup>；注射：哺乳期妇女应慎重用药<sup>[2]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：由于哺乳期间使用乙酰半胱氨酸的经验不足，因此不应在哺乳期间服用本品<sup>[7]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：仅在认为对哺乳期妇女的治疗益处超过危险性时给予，哺乳期间给药的安全性尚未确立<sup>[8]</sup>。

### 4.3 风险摘要

没有关于母乳中乙酰半胱氨酸的存在、对母乳喂养婴儿的影响或对母乳量的影响的相关数据。应综合考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处，以及母亲对乙酰半胱氨酸的临床需求，以及潜在的母亲状况对母乳喂养孩子的任何潜在不良影响<sup>[11]</sup>。

### 4.4 临床考量

根据药代动力学数据，乙酰半胱氨酸在给药后 30 小时几乎完全清除。哺乳期妇女可以考虑在给药 30 小时内吸乳并丢弃乳汁<sup>[11]</sup>。

### 4.5 研究资料

目前尚未找到关于哺乳期使用乙酰半胱氨酸的报告。该药物的分子量足够小，很有可能可以分泌到母乳中，但使用乙酰半胱氨酸的各种条件表明，母乳喂养期间很少使用该药物。此外，乙酰半胱氨酸静脉用药已直接用于早产儿的治疗适应症，剂量远高于从母乳中获得的剂量，未引起毒性<sup>[14,15]</sup>。

### 参考文献

- [1] 吸入用乙酰半胱氨酸溶液药品说明书. ZAMBON S.p.A.. 更新于 2020 年 8 月 13 日.
- [2] 乙酰半胱氨酸注射液药品说明书. 杭州民生药业股份有限公司. 更新于 2021 年 3 月 11 日.
- [3] Drugs.com. Acetylcysteine. <https://www.drugs.com/pregnancy/acetylcysteine.html>. Last Revision: Nov 29, 2022.
- [4] FDA Label: CETYLEV(R) effervescent tablets, for oral solution. Arbor Pharmaceuticals LLC. Action date: 2017-04.
- [5] Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. Clin Pharmacokinet. 1991 Feb;20(2):123-34.
- [6] 乙酰半胱氨酸泡腾片药品说明书. ZAMBON S.p.A.. 更新于 2019 年 3 月 21 日.
- [7] FASS product information: Acetylcystein 200mg, 600mg tablets. Sandoz A S, Update date: 2021-6-3.
- [8] 日本药品说明书: 乙酰半胱氨酸口服液. あゆみ製薬株式会社. 更新于 2016 年 1 月.
- [9] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford: Elsevier, 2015. 675.



- [10] Bronstein AC & Rumack BH: Acute acetaminophen overdose during pregnancy: review of fifty-nine cases. *Vet Hum Toxicol* 1984; 26:401.
- [11] FDA Label: ACETADOTE injection, for intravenous use. Cumberland Pharmaceuticals Inc. Action date: 2019-10-30.
- [12] Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM, et al. Fetal and Neonatal Effects of N-Acetylcysteine When Used for Neuroprotection in Maternal Chorioamnionitis. *J PEDIATR-US*. 2016-01-01;168:67-76.e6.
- [13] Wilkes JM, Clark LE, Herrera JL. Acetaminophen overdose in pregnancy. *South Med J*. 2005 Nov;98(11):1118-22.
- [14] Ahola TM, Fellman V, Laaksonen R, et al. Pharmacokinetics of intravenous N-acetylcysteine in preterm neonates (abstract). *Pediatric Res* 1998;43:163.
- [15] Isbister GK, Bucens IK, Whyte IM. Paracetamol overdose in a preterm neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2001;85:F70-2.

#### （四）愈创甘油醚的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

愈创甘油醚为祛痰剂，能刺激胃黏膜反射性引起支气管黏膜腺体分泌增加，降低痰的粘性，使粘痰易于咳出。用于呼吸道感染引起的咳嗽、多痰<sup>[1]</sup>。

##### 2 药动学

未知本品是否透过胎盘屏障,本品可少量分泌入乳汁<sup>[2]</sup>。

分子量 198.22，半衰期 1h，表观分布容积为 1L/kg<sup>[2,3]</sup>。相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B2

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：妊娠 3 个月内妇女禁用，妊娠大于 3 个月的妇女慎用<sup>[1]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：不建议在怀孕期间和未使用避孕措施的育龄妇女中使用该类药物<sup>[2]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能已经怀孕的女性，在治疗上的益处超过危险性的情况下才可以使用<sup>[3]</sup>。

###### 3.3 妊娠相关用药建议

只有当治疗的获益大于药物在妊娠期使用的风险时才可应用<sup>[4]</sup>。

###### 3.4 风险摘要

因在动物繁殖研究中发现愈创甘油醚有致畸和胚胎致死性，所以不建议本品用于分娩期间和分娩前的孕妇<sup>[5]</sup>。

###### 3.5 临床考量

尚无孕妇使用愈创甘油醚的数据，对发育中的胎儿影响是未知的，在获得更多数据前，只有当判定获益大于风险时，才可以使用该药<sup>[2]</sup>。

###### 3.6 研究资料

###### 3.6.1 人类数据

3.6.1.1 愈创甘油醚的使用与新生儿腹股沟疝之间可能存在弱相关性

1958年到1965年,美国围产期合作项目招募了13.25万名妇女参加了一项多中心研究。选择和排除标准并不一致。只有50282对母子进行了研究。研究员在孩子4个月、8个月、12个月和24个月的时候采访了这些妇女,然后每年采访一次直至孩子8岁。研究员发现,197名妊娠早期暴露于愈创甘油醚的后代中,腹股沟疝的发生率有所增加。在同一研究中,1337名在妊娠头三个月使用愈创甘油醚的母亲中,有20名儿童患有腹股沟疝。而当对妊娠期任意时间暴露于愈创甘油醚后的妊娠结局进行评估时,并未发现明显的相关性<sup>[6]</sup>。另一项独立的研究共涉及241名在妊娠早期暴露于愈创甘油醚的妇女,结果并未发现胎儿先天性缺陷增加<sup>[7]</sup>。

### 3.6.1.2 孕期使用愈创甘油醚可能与新生儿缺陷相关

为了解新生儿缺陷与孕期服用非处方药之间有无相关性,从斯隆流行病学中心出生缺陷研究(BDS)和国家出生缺陷预防研究(NBDPS)中收集数据进行描述性研究。在斯隆流行病学中心出生缺陷研究中的7563名畸形和非畸形后代的母亲和国家出生缺陷预防研究中的2970名非畸形后代的母亲中,对乙酰氨基酚,布洛芬和伪麻黄碱的使用率分别为至少65%,18%和15%。在斯隆流行病学中心出生缺陷研究的妇女中,从1976年到2004年,阿司匹林和扑尔敏在怀孕期间的使用减少,布洛芬、伪麻黄碱、苯海拉明、右美沙芬和愈创甘油醚的使用增加。在国家出生缺陷预防研究中,对乙酰氨基酚、伪麻黄碱、苯海拉明和愈创甘油醚的使用率在怀孕期间高于怀孕前。在国家出生缺陷预防研究的2970名孕妇中6.2%报告在怀孕期间服用愈创甘油醚,斯隆流行病学中心出生缺陷研究的7563名母亲,9.2%的母亲报告她们在怀孕期间服用愈创甘油醚<sup>[8]</sup>。

## 3.6.2 动物数据

### 3.6.2.1 愈创甘油醚表现出显著的发育毒性

①在整个器官发生期间对怀孕大鼠的胚胎发育研究中,愈创甘油醚以人类最大推荐剂量(MRHD)的约2倍剂量(以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 为基础,母体口服剂量为 $350\text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ 或更高)可导致胎儿死亡。以MRHD剂量的1倍(以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 为基础,母体口服剂量为 $250\text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ 及更高)给药时愈创甘油醚还可引起胎儿出血点并导致胎儿体重下降,且全身、颅骨、前肢和后肢以及尾巴的长度减少。在MRHD的3倍剂量下(以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 为基础,母体口服剂量为 $500\text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ 和更高),观察到肢体和尾巴缺陷,肋间隙增加和四肢发育不正常<sup>[5]</sup>。

②一项旨在评估愈创甘油醚对胎儿发育毒性的随机对照试验中,将25只母鼠分为5组。第1组作为空白对照组,而第2、3、4和5组在妊娠第6天至第17天分别给予250、350、500和600( $\text{mg}/\text{kg b.w.}$ )愈创甘油醚。在第20天,处死母鼠后行剖腹产取胎仔。一半的胎

儿用于形态学研究，而其他胎儿用于骨骼检查。观察到母体体重和摄食量/饮水量显著降低，但未观察到死亡和发病案例。第3组和第4组各发现14只死胎，第5组26只。形态学分析显示，第2、3、4和5组中分别有21.2%、45.4%、67.2%和86.9%的胎仔具有出血点。仅在第4组和第5组中发现腕/踝下垂和尾部扭结。所有愈创甘油醚给药组的胎儿体重、全身长度、头骨长度、前肢长度、后肢长度和尾长均显著下降。骨骼检查显示，第5组胎仔的第7和第8肋骨之间的肋间隙增加。我们还观察到第5组胎仔的腕骨、掌骨、跗骨和跖骨发育不良。研究结果表明愈创甘油醚在选定的试验剂量下显示出显著的发育毒性。因此，建议怀孕期间慎用<sup>[9]</sup>。

## **4 哺乳期**

### **4.1 哺乳期分级：**

4.1.1 哺乳期L分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

### **4.2 药品说明书中的哺乳期用药**

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女慎用<sup>[1]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：综合考虑母乳喂养对儿童的益处和妇女治疗疾病的益处后，必须决定是否停止母乳喂养或停止/放弃使用该类药物<sup>[2]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：考虑对治疗的益处和母乳喂养的益处，考虑继续或停止哺乳<sup>[3]</sup>。

### **4.3 风险摘要**

愈创甘油醚少量分泌于乳汁中，但无乳汁中药物水平和对产奶量的信息，关于愈创甘油醚对新生儿/婴儿的影响的相关信息不足。综合考虑母乳喂养对婴儿的益处和母亲治疗疾病的益处后，需决定是否停止母乳喂养或停止/放弃使用该类药物<sup>[2-5]</sup>。

### **4.4 临床考量**

如果母亲正在服用本品并哺乳，应监测其婴儿是否有该药物常见的不良反应：恶心、呕吐、腹泻和便秘<sup>[10]</sup>。

### **4.5 研究资料**

无相关研究资料公布愈创甘油醚在母乳中的分泌情况和对母乳喂养婴儿的影响。通常母乳中该药的剂量不太可能对哺乳中的婴儿造成伤害，尤其是两个月以上的婴儿<sup>[11]</sup>。

## 参考文献

- [1] 愈创甘油醚片药品说明书. 吉林恒金药业股份有限公司. 更新于 2015 年 3 月 30 日.
- [2] FASS product information: Nipenesin 20mg/ml Guaifenesine Syrup. McNeil Sweden AB, Solna. Update date: 2022-12-27.
- [3] 日本药品说明书: 愈创甘油醚注射液. 京都药业工业株式会社. 更新于 2022 年 10 月.
- [4] Carl P. Weiner. *Drugs for Pregnant and Lactating Women*[M]. Second edition. SAUNDERS, 2010.
- [5] FDA Label: HYCOFENIX (R) hydrocodone bitartrate, pseudoephedrine hydrochloride and guaifenesin oral solution, for oral use. BKK Pharmaceuticals. Action date: 2018-06.
- [6] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
- [7] Aseleton P, Jick H, Milunsky A, et al. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65:451–455.
- [8] Werler MM, Mitchel AA, Hernandez-Diaz S, et al. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:771–777.
- [9] Shabbir A, Shamsi S, Shahzad M, et al. Evaluation of developmental toxicity of guaifenesin using pregnant female rats. *Indian J Pharmacol*. 2016 May-Jun;48(3):264-9.
- [10] Gerald G. Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [11] *Drugs and Lactation Database*. Guaifenesin. <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501455/>. Last Revision: October 31, 2018.

## （五）氢溴酸右美沙芬的妊娠哺乳期用药信息

### 1. 药理学

本品为中枢性镇咳药，抑制延脑咳嗽中枢而产生镇咳作用。其镇咳作用与可待因相等或稍强。一般治疗剂量不抑制呼吸，长期服用无成瘾性和耐受性。

### 2. 药动学

分子量 352.31，口服后从胃肠道完全吸收，2 小时左右达血药峰浓度(C<sub>max</sub>)，半衰期约 4 小时。表观分布容积 5-6.7L/kg，血浆蛋白结合率约 60-70%<sup>[1]</sup>。

## 3 妊娠期

### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：妊娠 3 个月内妇女禁用<sup>[1]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：/

### 3.3 妊娠相关用药建议

有关右美沙芬对生殖的影响现有人类数据并未显示出重大的致畸风险。除了一项涉及鸡胚胎的研究外，没有其他已发表的动物生殖研究。虽然引用了未发表的大鼠和兔子妊娠数据，但这些数据表明所使用的剂量并未对胚胎或胎儿造成伤害。由于使用的致死剂量以及缺乏母体和胎盘代谢系统，无法将鸡胚胎数据推广到人类。此外，先前的胚胎学研究并未显示鸡和哺乳动物模型之间存在一致性。右美沙芬代谢缓慢型孕妇胎儿体内的药物浓度可能高于正常代谢孕妇的胎儿，在没有证明剂量效应的情况下，这个结果在临床上可能并不重要。然而，在妊娠期间应避免使用含有乙醇的右美沙芬液体制剂，因为乙醇是已知的致畸物质<sup>[2]</sup>。

### 3.4 风险摘要（摘自 micromedex）

大量孕妇和育龄妇女服用过的药物，未发现任何证据表明会增加畸形发生率或对胎儿产生其他直接或间接有害影响。

### 3.5 研究资料（摘自 micromedex）

① 一项对使用右美沙芬的孕妇进行的对照研究，检查人类可能的致畸风险。使用右美沙芬组的 184 名孕妇分娩后，有 172 例活胎、10 例自然流产、1 例治疗性流产和 1 例死胎，

其中 182 名女性在开始妊娠后三个月内使用了该药物。在妊娠早期使用右美沙芬的孕妇中胎儿有三种主要畸形（2.3%），七种轻微畸形。对照组共有 184 名孕妇参与研究，其中活胎有 174 例、8 例自然流产和 2 例治疗性流产。有五种主要畸形，其中一种是染色体异常（2.8%），八种是轻微畸形。因此这项研究未能表明妊娠期使用右美沙芬会使主要畸形的发生率高于 1%至 3%的预期基线率<sup>[3]</sup>。

- ② 右美沙芬的代谢产物主要是右旋甲基吗啡喃的 O-去甲基化。人类直到成年后才能够代谢很多药物，其中包括将右美沙芬代谢为 O-去甲基化。在对 155 例成年志愿者的研究中，144 例（93%）中右美沙芬代谢很快，而 11 例（7%）代谢能力较差，但是有报道提示白种人约 5%-10%为这种药物慢代谢的表型。在慢代谢者中，主要的排泄产物是未代谢药物，提示这些个体与那些代谢快者相比，其体内右美沙芬血浆浓度更高，持续时间更长。使用从孕 10~30 周流产的人类胎儿以及活的新生儿中获取的微量样品，其 O-去甲基化的平均代谢能力低于成人代谢能力的 1%，直到出生后才开始升高。因此，胎儿体内未代谢的右美沙芬的累积主要是由于孕期母体摄入药物的结果<sup>[4]</sup>。
- ③ 尽管右美沙芬属于阿片类生物碱，但在治疗剂量下它没有镇痛和呼吸抑制作用，并且其潜在的成瘾和滥用风险较低。其抗咳嗽效果类似于可待因。基于动物实验，右美沙芬在上世纪 90 年代被认为具有致畸潜力。然而，根据对 500 多个妊娠的经验，这种怀疑并未在人类中得到证实<sup>[5]</sup>。
- ④ 一项对照研究监测 50282 例母婴，其中 300 例在妊娠早期使用右美沙芬。这些宫内暴露的婴儿中 24 例存在先天畸形，标准危险度（SRR）为 1.18。当仅考虑那些发生率一致的畸形时，17 例（SRR1.21）婴儿存在先天缺陷。在这 17 例中，9 例有大的缺陷（SRR1.10），8 例有小缺陷（SRR1.30）。孕期使用过药物的病例总计 580 例，其中 15 例存在畸形（SRR1.39），这些缺陷中有 10 例是腹股沟疝，因此 SRR 不支持药物与先天畸形相关<sup>[6]</sup>。
- ⑤ 一项调查研究检查了 6509 例孕妇及其分娩的存活婴儿中某些主要出生缺陷的发生率。其中有 59 例孕妇使用了右美沙芬，仅有一例分娩的婴儿存在一种大的缺陷。在这项研究中并没有发现任何一种常用的药物与所调查的先天畸形之间存在很明显的关系<sup>[7]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：/

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女慎用或禁用。

4.2.2 欧盟药品说明书： /

4.2.3 日本药品说明书： /

#### 4.3 风险摘要（参考 micromedex）

充分的证据和/或专家共识表明，在母乳喂养期间使用该药物对婴儿造成的风险最小。

#### 4.4 研究资料（摘自 micromedex）

关于右美沙芬进入母乳的数据尚无可用。该物质是可待因类似物左旋吗啡酮的 d-异构体，没有镇痛性质。据说其镇静作用和成瘾潜力低于可待因。在短期使用后，没有观察到哺乳婴儿出现不良副作用，对于严重干咳，母乳喂养期间可批准单剂量右美沙芬<sup>[5]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 药品说明书：氢溴酸右美沙芬片，北京天衡药物药物研究院南阳天衡制药厂。
- [2] Gerald G.Briggs 等. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation A Reference Guide to Fetal and Neonata, 2022. 1261-1266.
- [3] Einarson A, Lyskiewicz D, & Koren G: The safety of dextromethorphan in pregnancy. The results of a controlled study. Chest 2001; 119:466-469.
- [4] Jacqz-Aigrain E & Cresteil T: Cytochrome P450-dependent metabolism of dextromethorphan: fetal and adult studies. Dev Pharmacol Ther 1992; 18(3-4):161-168.
- [5] Schaefer CSchaefer C (Ed): Drugs during pregnancy and lactation, Elsevier Science B.V. Amsterdam, The Netherlands, 2001.
- [6] Heinonen OP, Slone D, & Shapiro SHEinonen OP, Slone D, & Shapiro S: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Publishing Sciences Group, Littleton, MA, 1977.
- [7] Aselton P, Jick H, & Milunsky A: First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynec 1985; 65:451-455.



## （六）可待因的妊娠哺乳期用药信息

### 1. 药理学

可待因属于阿片受体激动药，选择性抑制延髓的咳嗽中枢，镇咳作用强而迅速。也有镇痛作用，其镇痛作用约为吗啡的 1/12~1/7，但强于一般解热镇痛药。能抑制支气管腺体的分泌，可使痰液粘稠，难以咳出，故不宜用于多痰粘稠的患者。

### 2. 药动学

分子量 299，口服易吸收，蛋白结合率一般在 7-25%，半衰期约为 2.5~4 小时。表观分布容积 3-6L/kg，能透过胎盘。

## 3 妊娠期

### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：本品可透过胎盘，使胎儿成瘾，引起新生儿的戒断症状如过度啼哭、打喷嚏、打呵欠、腹泻、呕吐等。分娩期应用本品可引起新生儿呼吸抑制<sup>[1-2]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：怀孕及怀孕可能的妇女请勿服用。本品在妊娠期间可透过胎盘，使胎儿成瘾，引起新生儿的戒断症状，如过度啼哭、打喷嚏、打呵欠、腹泻、呕吐等。分娩期应用本品可引起新生儿呼吸抑制本品可自乳汁排出，哺乳期妇女禁用<sup>[3]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：/

### 3.3 妊娠相关用药建议

多个报告描述了孕早期接触阿片类镇痛药物（包括可待因）与先天缺陷之间的关联。尽管这些研究中存在一些无法避免的混杂因素可能会影响结果，例如使用的剂量、使用原因（如母体疾病和成瘾）以及对其他药物的暴露，但一些数据确实表明，如果在器官发育期间发生暴露，可能存在先天性缺陷的绝对风险。此外，如果母亲对可待因或其他阿片类药物上瘾或在妊娠后期或接近分娩时大量服用这些药物，存在胎儿和新生儿毒性。因此，如果可能的话，应避免在妊娠期间使用这些药物，尤其是在孕早期和孕晚期<sup>[4]</sup>。

### 3.4 风险摘要

在妊娠期间长期使用阿片类镇痛药物可能导致新生儿阿片类戒断综合征。目前关于可待因的数据不足以确定与重大先天畸形和流产相关的药物风险。在动物繁殖研究中，可待因在

器官发育期间给药已被证明会导致小鼠后代骨骼发育延迟，剂量为最大推荐人类剂量（MRHD）的 1.4 倍（360mg/天），大鼠和仓鼠后代出现胚胎致死和胎儿毒性效应，剂量约为 MRHD 的 2 至 3 倍，并导致仓鼠后代出现颅骨畸形/颅裂，剂量介于 MRHD 的 2 至 8 倍之间。所有妊娠都存在先天畸形、流产或其他不良结局的风险。在美国一般人群中，临床识别的妊娠中先天畸形和流产的背景风险估计分别为 2%至 4%和 15%至 20%<sup>[5-6]</sup>。

### 3.5 临床考量

在妊娠期间长时间使用阿片类镇痛药物，无论是出于医疗目的还是非医疗目的，可能导致新生儿对药物产生依赖，并在出生后不久出现新生儿阿片类戒断综合征。新生儿阿片类戒断综合征表现为烦躁、多动和睡眠异常、高音尖叫、震颤、呕吐、腹泻和体重不增。新生儿阿片类戒断综合征的发生、持续时间和严重程度因所使用的具体阿片类药物、使用时间、最后一次母体使用的剂量和药物在新生儿体内的消除速率而异。观察新生儿是否出现新生儿阿片类戒断综合征的症状，并相应进行处理<sup>[5-6]</sup>。

阿片类药物可以穿过胎盘，对新生儿产生呼吸抑制的生理效应。必须准备好阿片类拮抗剂（如纳洛酮），以逆转新生儿因阿片类药物引起的呼吸抑制。可待因可以通过暂时减弱子宫收缩的力度、持续时间和频率来延长分娩时间。然而，这种效应并不一致，可能会被宫颈扩张速度增加所抵消，从而缩短分娩时间。监测在分娩过程中接触阿片类药物的新生儿，观察是否出现过度镇静和呼吸抑制的迹象<sup>[5-6]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人体数据

关于妊娠期使用可待因的病例对照和观察性研究数据结果存在不一致。一些可待因暴露的研究显示胎儿先天畸形的风险整体增加，而其他研究则没有发现这种关联。一些研究报告了可待因与胎儿特定畸形的增加有关，如呼吸系统畸形、脊柱裂和先天性心脏缺陷<sup>[5-6]</sup>。

#### 3.6.2 动物数据

一项对孕鼠胚胎发育期间持续给药的研究中，可待因在剂量约为人类最大推荐剂量的 25 倍（以母体口服剂量为 120 mg/kg/天，按 mg/m<sup>2</sup> 计算）时，增加了胎儿吸收药物并降低了胎儿体重；这些是发生在母体存在药物毒性的情况下。在对孕兔和孕鼠进行的胚胎发育期间持续给药的研究中，可待因在剂量分别约为人类最大推荐剂量的 15 倍和 65 倍（以母体口服剂量为 30 mg/kg/天的兔子和 600 mg/kg/天的小鼠，按 mg/m<sup>2</sup> 计算）时，未对胚胎发育产生不良影响<sup>[5-6]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L4

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IV4

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女禁用。哺乳期母亲使用可待因可分泌之乳汁。在可待因代谢正常（CYP2D6 活性正常）的母亲中，分泌至乳汁中的可待因量很少并呈剂量依赖性。但如果母亲为可待因超快代谢者，可能出现药物过量的症状，如极度嗜睡、意识混乱或呼吸变浅<sup>[1-2]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：哺乳期母亲使用可待因可分泌至乳汁。在可待因代谢正常（CYP2D6 活性正常）的母亲中，分泌之乳汁中的可待因量很少并呈剂量依赖性。但如果母亲为可待因超快代谢者，可能出现药物过量的症状，如极度嗜睡、意识混乱或呼吸变浅。母亲乳汁中的吗啡浓度也会升高，可导致乳儿产生危及生命或致死性不良反应<sup>[3]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：/

### 4.3 风险摘要

可待因及其活性代谢物吗啡存在于人乳中。已发表的研究和案例报告了通过母乳暴露于可待因的婴儿出现过度嗜睡、呼吸抑制和死亡的情况。对于可待因的超快代谢者，其血清中吗啡的水平高于预期，可能导致母乳中吗啡水平升高，对婴儿产生危险。对于代谢正常的妇女（正常的 CYP2D6 活性），分泌到人乳中的可待因量较低且与剂量相关。关于可待因对乳汁产量的影响没有相关信息。由于可能引发严重的不良反应，包括过度嗜睡、呼吸抑制和婴儿死亡，建议患者在使用硫酸可待因片治疗期间不要进行哺乳<sup>[5-6]</sup>。

### 4.4 临床考量

婴儿通过母乳暴露于磷酸可待因时，应密切监测其是否出现过度镇静和呼吸抑制。当母体停止使用阿片类药物或停止哺乳时，哺乳婴儿可能出现戒断症状。因此，需要对婴儿进行监测和注意<sup>[5-6]</sup>。

### 4.5 研究资料（摘自 micromedex）

- ① 现有证据和/或专家共识尚无结论或不足以确定母乳喂养期间婴儿使用的风险。在母乳喂养期间使用这种药物，请权衡药物治疗的潜在益处和潜在风险。
- ② 证据和/或专家共识已证明母乳喂养期间使用会对婴儿产生有害影响。应开出该药物的替代品或建议患者停止母乳喂养。

- ③ 有证据表明可待因可能会改变母乳的产量或成分。如果没有该药物的替代品，请监测婴儿的不良反应和/或母乳的摄入量。

#### 参考文献

- [1]磷酸可待因片药品说明书. 东北制药集团沈阳第一制药有限公司.更新于 2020 年 12 月 1 日
- [2]磷酸可待因口服溶液药品说明书. 国药集团工业有限公司.更新于 2020 年 12 月 30 日
- [3]复方磷酸可待因口服溶液药品说明书.卢森堡大药厂有限公司.更新于 2018 年 5 月 31 日
- [4] Gerald G.Briggs 等. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation A Reference Guide to Fetal and Neonata, 2022. 1034-1044.
- [5]Product Information: codeine sulfate oral tablets.Hikma. Revised: 2/2023
- [6]Product Information:Promethazine HCl and codeine phosphate oral solution.ANI Pharmaceuticals, Inc.Revised: 6/2018

## (七) 伪麻黄碱的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

伪麻黄碱是一种拟肾上腺素药，可收缩鼻粘膜血管、减轻鼻塞、流涕症状。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[2-4]</sup>

分子量 201.69，伪麻黄碱从胃肠道被迅速且几乎完全吸收，口服后 1.8(0.56)小时的平均峰值血药浓度为 212 (46.2)ng/mL，广泛分布于血管外部位，表观分布体积在 2.6~3.5 L/kg 之间，半衰期 9~16 小时，相对婴儿剂量 4.7%，乳汁/血浆比 2.6~3.3。<sup>[5]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：口服制剂 C 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B2

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：口服 B1

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：孕妇及哺乳期妇女应慎用。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：在孕妇中使用硫酸伪麻黄碱没有或数量有限的的数据(少于 300 例妊娠结局)。动物研究没有表明生殖毒性的直接或间接有害影响。作为预防措施，最好避免在怀孕期间使用。<sup>[6]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：对孕妇或可能怀孕的妇女，只有在治疗益处被确定为高于风险时才给予。(怀孕期间给药的安全性尚未建立。)<sup>[7]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 有研究数据显示，伪麻黄碱可能跟胎儿胃裂和肠闭锁有关联，建议孕早期避免使用该药。<sup>[4、8]</sup>

3.3.2 妊娠前三个月期间如果不慎使用无需终止妊娠，建议跟踪后续 B 超检查结果。<sup>[8]</sup>

#### 3.4 风险摘要

尽管有限的人类数据表明妊娠早期使用伪麻黄碱胎儿腹裂和小肠闭锁风险很低，可能只有在病例对照研究中可识别。此外，风险可能只是当伪麻黄碱与其他制剂联合使用时存在，而不是当它单独使用时。需要对这些发现进行确认。在得到更可靠数据前，妊娠早期应避免使用伪麻黄碱。<sup>[2]</sup>

#### 3.5 临床考量(摘自 micromedex)

如果可能，妊娠期间应避免使用伪麻黄碱。尽管尚未报道对胎儿发育的具体不良影响，但类似的药物麻黄碱会导致子宫血管收缩和子宫血流量减少，从而可能导致胎儿缺氧。<sup>[9]</sup>

### **3.6 研究资料**

#### **3.6.1 人类研究资料**

大多数研究考察了伪麻黄碱在怀孕期间的使用情况，没有发现与先天性异常风险增加有关。一些研究报告称，腹裂的风险增加。然而，几项类似的研究并未发现有统计学意义的关联。这些研究的方法学局限性包括样本量小、回忆偏差以及缺乏关于剂量和暴露时间的信息。<sup>[5]</sup>

#### **3.6.2 动物研究资料**

目前还没有关于伪麻黄碱的动物实验。<sup>[5]</sup>

## **4 哺乳期**

### **4.1 哺乳期分级：**

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：口服 IVb

### **4.2 药品说明书中的哺乳期用药**

4.2.1 国内药品说明书:鉴于伪麻黄碱能从乳汁分泌，因此对于哺乳期妇女应考虑停止哺乳或停止服药。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书:据报道，使用硫酸伪麻黄碱可以减少哺乳母亲的产奶量。不建议哺乳期使用。<sup>[6]</sup>

4.2.3 日本药品说明书:据报道，盐酸伪麻黄碱可分泌入乳汁中。不建议哺乳期使用。<sup>[7]</sup>

### **4.3 风险摘要**

伪麻黄碱存在于母乳中。据报道，伪麻黄碱可以减少产奶量。据报道，伪麻黄碱会导致母乳喂养的婴儿“易怒”。<sup>[5]</sup>

### **4.4 临床考量(摘自 micromedex)**

伪麻黄碱能在母乳中分泌，并被婴儿口服吸收。美国儿科学会评估伪麻黄碱与母乳喂养相符，<sup>[10]</sup>已经观察到母乳喂养婴儿过度刺激的症状。<sup>[11]</sup>因此，如果哺乳母亲服用伪麻黄碱，应建议她们注意监测婴儿这些症状：刺激性、睡眠不良、喂养不良、震颤、体重减轻。<sup>[3]</sup>

### **4.5 研究资料**

在一项对 8 名产后 8 至 76 周的哺乳期妇女进行的研究中，她们单次服用 60 毫克的伪

麻黄碱，平均 24 小时产奶量减少了 24%。在同一项研究中，估计的婴儿从母乳中摄取的平均相对剂量(假设平均母乳摄入量为 150 毫升/公斤/天，母亲每天四次服用 60 毫克伪麻黄碱)为调整体重后母亲剂量的 4.3%。<sup>[5]</sup>

#### 参考文献

- [1]复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊说明书. 中美天津史克制药有限公司 更新于 2020 年 4 月 7 日.
- [2]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer(2022):3683-3688.
- [3]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M].Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC(2019):1064-1065.
- [4]Carl P. Weiner,Clifford Mason.Drugs for Pregnant and Lactating Women[M].Second edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc(2009):958-959.
- [5]FDA Label: REZIRA (hydrocodone bitartrate and pseudoephedrine hydrochloride) oral solution. Hawthorn Pharmaceuticals, Inc. Action date: 2018-6-28.
- [6]EMA product information: Aerinaze 2.5 mg/120 mg modified-release tablets. N.V. Organon. Update date: 2022-12-7.
- [7]日本药品说明书：复方盐酸非索非那定片.赛诺菲株式会社.更新于 2019 年 7 月.
- [8]Christ of Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier(2015):72.
- [9]Schaefer C: Drugs During Pregnancy and Lactation, Elsevier Science B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2001.
- [10]Anon: American academy of pediatrics committee on drugs: transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108(3):776-789.
- [11]Mortimer EA: Drug toxicity from breast milk?. Pediatrics 1977; 60:780-781.

## 第六章 消化系统药物

### （一）奥美拉唑的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为 H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATP 酶/质子泵抑制剂，通过小肠吸收后，经血液循环，在胃壁浓集，从而抑制胃酸。适用于消化性溃疡出血、吻合口溃疡出血；应激状态时并发的急性胃黏膜损害、非甾体类抗炎药引起的急性胃黏膜损伤；预防重症疾病（如脑出血、严重创伤等）应激状态及胃手术后引起的上消化道出血等；作为当口服疗法不适用时下列病症的替代疗法：十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎及 Zollinger-Ellison 综合征。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。

分子量 385.41，血浆蛋白结合率 95%，平均终末相半衰期约为 40 分钟。健康人体分布容积约为 0.3L/kg。相对婴儿剂量 1.1%<sup>[2]</sup>。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：三项前瞻性流行病学研究（>1000 例暴露结果）的结果表明，奥美拉唑对孕妇或者胎儿/新生儿的健康没有任何不良影响。患者在妊娠期间可以使用奥美拉唑（静脉制剂）。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能已经怀孕的女性，在获益超过风险的情况下才可以使用（口服制剂）。<sup>[3]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议：

3.3.1 妊娠期间可使用质子泵抑制剂，奥美拉唑是其中的首选药物。<sup>[4]</sup>

3.3.2 动物实验和人类妊娠早期暴露数据表明，奥美拉唑可归类为妊娠低风险。如果妊娠早期确实需要使用奥美拉唑，或者无意中使用了奥美拉唑，目前已知的对胚胎/胎儿的风险很低，但有必要对用药者的后代进行长期随访。<sup>[5]</sup>



### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

在孕妇中使用奥美拉唑没有充分和良好对照的研究。现有的流行病学数据未能证明在早孕期使用奥美拉唑会增加严重先天性畸形或其他不良妊娠结局的风险。在大鼠和兔子中进行的生殖研究表明，导致奥美拉唑剂量依赖性胚胎致死的剂量约为人类口服剂量（40mg）的 3.4 至 34 倍（基于 60kg 人类的体表面积）。

在动物生殖研究中，大鼠和家兔的器官发生期间给予口服埃索美拉唑镁（奥美拉唑的对映异构体），剂量分别为人类口服埃索美拉唑 40 毫克或奥美拉唑 40 毫克（基于 60 公斤体重的人的体表面积）的 68 倍和 42 倍，未观察到致畸性。在妊娠期和哺乳期的大部分时间，大鼠的后代在服用相当于或大于人类口服剂量 40mg 埃索美拉唑或 40mg 奥美拉唑的 34 倍的剂量时，观察到骨形态的变化。当母体给药仅限于妊娠期时，对任何年龄的后代的骨骺形态都没有影响。

特定人群中重大出生缺陷和流产的估计背景风险是未知的。所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。在美国一般人群中，临床认可的妊娠中严重出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%-4% 和 15%-20%。

### 3.5 研究资料<sup>[6]</sup>

#### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 四项已发表的流行病学研究比较了妊娠期间使用奥美拉唑与暴露于 H<sub>2</sub>-受体拮抗剂或其他对照的妇女所生婴儿的先天性异常的频率。现有的流行病学数据未能证明在早孕期使用奥美拉唑会增加严重先天性畸形或其他不良妊娠结局的风险。

- ① 瑞典医学出生登记处的一项基于人群的回顾性队列流行病学研究涵盖了 1995 年至 1999 年大约 99% 的妊娠，报告了 955 名婴儿（824 名在妊娠早期暴露，39 名在妊娠早期之前暴露，131 名在妊娠早期后暴露），其母亲在怀孕期间使用奥美拉唑。子宫内暴露于奥美拉唑的任何畸形、低出生体重、低 Apgar 评分或住院的婴儿数量与在该人群中观察到的数量相似。奥美拉唑暴露的婴儿中，出生时室间隔缺损的婴儿数量和死产婴儿数量略高于该人群的预期数量。
- ② 一项基于人群的回顾性队列研究涵盖了 1996 年至 2009 年丹麦的所有活产儿，报告了 1,800 名母亲在怀孕前三个月使用奥美拉唑的活产儿和 837,317 名母亲不使用任何质子泵抑制剂的活产儿。孕早期暴露于奥美拉唑的母亲所生婴儿的总出生缺陷率为 2.9%，孕早期未暴露于任何质子泵抑制剂的母亲所生婴儿的出生缺陷率为 2.6%。

- ③ 一项回顾性队列研究报告了 689 名妊娠早期暴露于 H2-的阻滞剂或奥美拉唑（134 人暴露于奥美拉唑）和 1, 572 名在孕早期未接触任何一种的孕妇。妊娠早期暴露于奥美拉唑、一种 H2-受体阻滞剂或未暴露的母亲所生后代的总体畸形率，分别为 3.6%，5.5% 和 4.1%。
- ④ 一项小型前瞻性观察性队列研究随访了 113 名在怀孕期间暴露于奥美拉唑的女性（89% 有妊娠早期暴露）。奥美拉唑组报告的严重先天性畸形发生率为 4%，暴露于非致畸剂的对照组为 2%，疾病配对对照组为 2.8%。两组自然流产率和选择性流产率、早产率、分娩胎龄和平均出生体重相似。
- ⑤ 有几项研究报告称，200 多名孕妇在全身麻醉下进行剖宫产手术前给予单剂量口服或静脉注射奥美拉唑，对婴儿没有明显的短期不良影响。

### 3.5.2 动物数据

3.5.2.1 在大鼠和兔子中进行的生殖研究表明，导致奥美拉唑剂量依赖性胚胎致死的剂量约为人类口服剂量（40mg）的 3.4 至 34 倍（基于体表面积）。

- ① 在器官发生期间，用奥美拉唑在大鼠中以高达 138mg / kg /天的口服剂量（基于体表面积，约为口服人类剂量 40mg 的 34 倍）和在家兔中以高达 69.1mg / kg /天的剂量（基于体表面积，约为口服人类剂量 40mg 的 34 倍）进行的生殖研究，没有发现奥美拉唑致畸潜力的任何证据。
- ② 在家兔中，在器官发生期间给予剂量范围为 6.9 至 69.1mg / kg /天（基于体表面积，约为口服人体剂量 40mg 的 3.4 至 34 倍）的奥美拉唑会产生与剂量相关的胚胎致死率、胎儿吸收和妊娠中断增加。
- ③ 在大鼠中，在交配前直至哺乳期，给予父母奥美拉唑 13.8-138.0mg / kg /天（基于体表面积，约为口服人体剂量 40mg 的 3.4 至 34 倍），观察到剂量相关的胚胎/胎儿毒性和出生后发育毒性。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：II类

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：奥美拉唑可分泌入乳汁，但是当给予治疗剂量的药物时不大可能会

对儿童造成影响（静脉制剂）。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书： /

4.2.3 日本药品说明书:权衡治疗的益处和母乳营养的益处后，可考虑继续或停止哺乳。有报道称，在动物实验(小白鼠口服 5mg/kg)中，奥美拉唑可分泌至母乳中。<sup>[3]</sup>

### 4.3 风险摘要 <sup>[6]</sup>

有限的证据表明奥美拉唑可能存在于母乳中。没有关于奥美拉唑对母乳喂养婴儿或产奶量的影响的临床数据。应考虑母乳喂养的发育和健康益处，以及母亲对奥美拉唑的临床需求以及奥美拉唑或潜在母体疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

### 参考文献

[1] 注射用奥美拉唑钠药品说明书. 阿斯利康制药有限公司.更新于 2022 年 05 月 09 日.

[2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[3] 日本药品说明书: 奥美拉唑片. 日本化学株式会社. 更新于 2023 年 1 月.

[4] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.

[5] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[6] FDA Label: PRILOSEC® (omeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension. COVIS PHARMA US, INC. Action date: 2022-03.

## （二）艾司奥美拉唑的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为 H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATP 酶/质子泵抑制剂。艾司奥美拉唑是奥美拉唑的 S-异构体，通过特异性的质子泵抑制作用减少胃酸分泌，奥美拉唑的 R-异构体和 S-异构体具有相似的药效学特性。适用于：作为当口服疗法不适用时，胃食管反流病的替代疗法；用于口服疗法不适用的急性胃或十二指肠溃疡出血的低危患者（胃镜下 Forrest 分级 IIc-III）；用于降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后再出血风险；预防重症患者应激性溃疡出血。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

有病例报告表明，艾司奥美拉唑可透过胎盘屏障和分泌入乳汁<sup>[2]</sup>。此外，艾司奥美拉唑是奥美拉唑的 S-异构体，已有研究表明奥美拉唑可通过胎盘和进入乳汁。

该药分子量 367.4，血浆蛋白结合率 97%，血浆消除半衰期在重复每日一次用药后约为 1.3 小时。健康人体分布容积约为 0.22L/kg 体重。<sup>[1]</sup>相对婴儿剂量、乳汁/血浆比暂无数据。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：孕妇使用艾司奥美拉唑的临床资料有限。动物实验没有显示出艾司奥美拉唑对动物胚胎或胎仔发育有直接或间接的损害。用消旋体混合物（奥美拉唑）进行的动物实验也未显示出其对动物妊娠、分娩或胎仔出生后发育有直接或间接的有害影响。但妊娠期妇女使用艾司奥美拉唑应慎重。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：关于孕妇的中等规模数据(在 300- 1000 个妊娠结局)表明埃索美拉唑的没有致畸性或胎儿/新生儿毒性。动物研究未显示生殖毒性方面的直接或间接有害影响。作为预防措施，最好在怀孕期间避免使用艾司奥美拉唑。<sup>[3]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：对孕妇或可能怀孕的妇女，仅在确定治疗获益大于风险时才给予。<sup>[4]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 关于艾司奥美拉唑的人类妊娠数据非常有限。一项研究表明，在子宫内接触抑酸药物与儿童过敏和哮喘之间的联系需要进一步确认<sup>[5]</sup>。

3.3.2 动物试验和使用其它 PPI 的人类妊娠数据表明，其风险较低，但因缺乏艾司奥美拉唑的人类数据，尚不能充分评估该药妊娠期间使用的风险。在获得这些人类数据之前，如果确实需要使用质子泵抑制剂，最安全的方法是使用奥美拉唑或其它有人类数据的 PPI，如兰索拉唑或泮托拉唑。<sup>[5]</sup>

3.3.3 妊娠期间无意暴露似乎不代表对胚胎或胎儿有显著临床风险。<sup>[5]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

目前尚无关于艾司奥美拉唑在妊娠期使用的充分良好的对照研究。艾司奥美拉唑是奥美拉唑的 s-异构体。现有的流行病学数据未能证明在妊娠早期使用奥美拉唑会增加重大先天性畸形或其他不良妊娠结局的风险。在大鼠和兔子身上进行的生殖研究表明，奥美拉唑的剂量约为人类口服 40 毫克的 3.4-34 倍（基于 60 公斤人的体表面积）时出现了剂量依赖性的胚胎死亡。

口服艾司奥美拉唑镁在动物生殖研究中未观察到致畸性。大鼠和家兔的剂量分别给予人类口服剂量 40mg(基于 60kg 人类的体表面积计算)的 68 倍和 42 倍。在妊娠和哺乳的大部分时间里，在剂量等于或大于人类 40 毫克剂量的 34 倍时观察到大鼠后代骨骼形态的变化。当母体仅在妊娠期给药时，对后代在任何年龄的骨骼形态都没有影响。

特定人群中重大出生缺陷和流产的估计背景风险是未知的。所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。在美国一般人群中，临床认可的妊娠中严重出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%-4% 和 15%-20%。

#### 3.5 研究资料<sup>[6]</sup>

##### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 艾司奥美拉唑是奥美拉唑的 s-异构体。现有的流行病学数据未能证明在妊娠期使用奥美拉唑会增加重大先天性畸形或其他不良妊娠结局的风险。

① 瑞典医学出生登记处的一项基于人群的回顾性队列流行病学研究涵盖了 1995 年至 1999 年大约 99% 的妊娠，报告了 955 名婴儿（824 名在妊娠早期暴露，39 名在妊娠早期的后阶段暴露，131 名在妊娠早期后暴露），其母亲在怀孕期间使用奥美拉唑。子宫内暴露于奥美拉唑的任何畸形、低出生体重、低 Apgar 评分或住院的婴儿数量与在该人群中观察到的数量相似。奥美拉唑暴露的婴儿中，出生时室间隔缺损的婴儿数量和死产婴儿数量略高于该人群的预期数量。

- ② 一项基于人群的回顾性队列研究涵盖了 1996 年至 2009 年丹麦的所有活产儿，报告了 1,800 名母亲在怀孕前三个月使用奥美拉唑的活产儿和 837,317 名母亲不使用任何质子泵抑制剂的活产儿。孕早期暴露于奥美拉唑的母亲所生婴儿的总出生缺陷率为 2.9%，孕早期未暴露于任何质子泵抑制剂的母亲所生婴儿的出生缺陷率为 2.6%。
- ③ 一项回顾性队列研究报告了 689 名妊娠早期暴露于 H<sub>2</sub>-阻滞剂或奥美拉唑（134 人暴露于奥美拉唑）和 1,572 名在孕早期未接触任何一种的孕妇。妊娠早期暴露于奥美拉唑、一种 H<sub>2</sub>-受体阻滞剂或未暴露的母亲所生后代的总体畸形率，分别为 3.6%，5.5% 和 4.1%。
- ④ 一项小型前瞻性观察性队列研究随访了 113 名在怀孕期间暴露于奥美拉唑的女性（89% 有妊娠早期暴露）。奥美拉唑组报告的严重先天性畸形发生率为 4%，暴露于非致畸剂的对照组为 2%，疾病配对对照组为 2.8%。两组自然流产率和选择性流产率、早产率、分娩胎龄和平均出生体重相似。
- ⑤ 有几项研究报告称，200 多名孕妇在全身麻醉下进行剖宫产手术前给予单剂量口服或静脉注射奥美拉唑，对婴儿没有明显的短期不良影响。

### 3.5.2 动物数据

3.5.2.1 口服艾司奥美拉唑镁在动物生殖研究中未观察到致畸性。在大鼠中进行的后续的发育毒性研究表明，仅在妊娠期给予母体艾司奥美拉唑对任何年龄段后代的骨骼形态都没有影响。

- ① 生殖研究中，在器官形成期，大鼠中给予艾司奥美拉唑口服剂量高达 280mg/kg/d(按体表面积计算，约为人类口服剂量 40 毫克的 68 倍)或家兔中给予口服剂量高达 86mg/kg/d(按体表面积计算约为人类口服剂量的 41 倍)，未观察到艾司奥美拉唑镁对胚胎发育的影响。
- ② 在一项产前和产后发育毒性研究中，给大鼠口服 14-280 mg/kg/d 剂量的艾司奥美拉唑镁(约为人体口服 40 mg 剂量的 3.4-68 倍)，除常规胎仔的观察外，还对骨骼发育的终点进行了评估。当剂量≥138 mg/kg/d 时(按体表面积计，约为人体口服剂量 40 mg 的 34 倍)，大鼠幼崽产后早期(出生至断奶)的存活率降低。当剂量≥69 mg/kg/d 时(人体口服剂量 40 mg 的约 17 倍)，大鼠幼崽的体重降低和增重减少，并在断奶后不久出现明显的神经行为延迟或一般发育延迟。此外，当剂量≥14 mg/kg/d 时(按体表面积计，约为人体口服剂量 40 mg 的 3.4 倍)，观察到大鼠幼崽股骨长度、皮质骨的宽度和厚度减少，胫骨生长板厚度减少，以及骨髓细胞略微至轻度减少。在艾司奥美拉唑的口服剂

量 $\geq 138$  mg/kg/d 时(按体表面积计, 约为人体口服 40 mg 剂量的 34 倍), 在大鼠的后代中观察到股骨骨骺发育不良。

- ③ 在一项产前和产后的毒性研究中, 当艾司奥美拉唑镁以 14~280 mg/kg/d 的口服剂量给药时(按体表面积计算, 约为 40 mg 人体口服剂量的 3.4~68 倍), 观察到艾司奥美拉唑镁会影响妊娠期和哺乳期大鼠母体的骨骼。从大鼠妊娠第 7 d 起开始至幼崽出生后第 21 d 断奶时, 给予大鼠 $\geq 138$  mg/kg/d 剂量的艾司奥美拉唑(按体表面积计算约为人类口服剂量 40 mg 的 34 倍), 观察到母体股骨重量有统计学意义的下降, 最高达 14%(与安慰剂治疗相比)。
- ④ 在一项产前和产后发育研究中, 给大鼠使用艾司奥美拉唑锶(其有效成分艾司奥美拉唑含量与上述研究保持一致), 在母鼠和幼鼠中产生了与上述类似的结果。
- ⑤ 在大鼠中进行了后续的发育毒性研究, 通过更长的观察时间期限来评估幼鼠从出生后第 2d 到成年期的骨骼发育情况, 艾司奥美拉唑的口服剂量为 280 mg/kg/d(按体表面积计算, 约为人类口服剂量 40 mg 的 68 倍), 其中艾司奥美拉唑的给药时间为从妊娠第 7 d 或第 16 d 起直到分娩。仅在妊娠期给予母体药物对任何年龄段后代的骨骺形态都没有影响。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 哺乳期分级: L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 尚不清楚艾司奥美拉唑是否会经人乳排泄。也未在哺乳期妇女中进行过相关研究, 因此在哺乳期间不应使用本品。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: 目前尚不清楚艾司奥美拉唑/代谢物是否在人乳中排泄。关于艾司奥美拉唑对新生儿/婴儿影响的信息不足。母乳喂养期间不应使用艾司奥美拉唑<sup>[3]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书: 权衡治疗益处和母乳喂养益处, 考虑继续或停止哺乳; 本药的消旋体奥美拉唑的动物实验 (大鼠口服 5mg/kg) 中, 报告了奥美拉唑可分泌至乳汁<sup>[4]</sup>。

### 4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>

艾司奥美拉唑是奥美拉唑的 S 型异构体, 有限的证据表明, 奥美拉唑可能存在于母乳中。目前没有关于艾司奥美拉唑对母乳喂养的婴儿或乳汁分泌量影响的临床数据。应考虑母

乳喂养对婴儿发育和健康的益处，母亲对艾司奥美拉唑的临床需求，以及艾司奥美拉唑或母亲的潜在状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

#### 参考文献

- [1] 注射用艾司奥美拉唑钠药品说明书. 阿斯利康制药有限公司. 更新于 2022 年 5 月 9 日.
- [2] Saito J, Yakuwa N, et al. Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum. *Breastfeed Med.* 2020 Sep;15(9):598-601.
- [3] EMA product information: Nexium Control 20 mg gastro-resistant tablets. Haleon Italy Manufacturing S.r.l. Update date: 2023-4-24.
- [4] 日本药品说明书:艾司奥美拉唑片. 製造販売元 / 第一三共エスファ株式会社. 更新于 2022 年 11 月.
- [5] Gerald G.Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [6] FDA Label: NEXIUM® I.V. (esomeprazole sodium) for injection. AstraZeneca Pharmaceuticals LP . Action date: 2022-03.



### （三）兰索拉唑的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本药转移到胃粘膜壁细胞的酸分泌细管后，在酸性条件下，转变为活性体结构，此种活性物与分布于该区域的质子泵（H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATP 酶）的 SH 基结合，从而抑制该酶的活性，故能抑制胃酸的分泌。适用于胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征（Zollinger-Ellison 症候群）、吻合口溃疡。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

目前尚不清楚兰索拉唑是否会透过胎盘屏障，另一种 PPI，奥美拉唑，其分子量（约 345）和化学结构与兰索拉唑非常相似，并且已知它可以穿过人类的胎盘。尚不清楚该药是否分泌入乳汁。

分子量 369.36，血浆蛋白结合率 97%，表观分布容积 0.4L/kg，消除半衰期约为 1.5 小时<sup>[1]</sup>。相对婴儿剂量、乳汁/血浆比暂无数据。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B:1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：已确认兰索拉唑在大白鼠胎仔的血浆浓度比在母鼠中高，又在兔子（经口给药 30 mg/kg/日）的实验发现胎仔死亡率增加，故对孕妇或有可能怀孕的妇女，需事先判断治疗上的益处超过危险性时，方可用药（兰索拉唑肠溶胶囊、注射用兰索拉唑）<sup>[1-2]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：仅当认为对孕妇或可能怀孕的妇女的治疗益处大于其危险性时才给予。据报道，在动物试验（大鼠）中，胎儿血浆中的浓度高于母体血浆中的浓度。有报告显示兔（口服 30mg/kg/日）时胎儿死亡率增加。另外，有报告显示，在对大鼠联合给予兰索拉唑（50mg/kg/日）、阿莫西林（500mg/kg/日）以及克拉霉素（160mg/kg/日）的试验中，在动物母体毒性增强的同时，胎儿发育抑制也增强<sup>[3]</sup>。

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 质子泵抑制剂（PPIs）的人类和动物数据表明，这类药物在妊娠期间可以被认为是低风险的，但单独使用兰索拉唑的人类妊娠经验仍然有限。<sup>[4]</sup>

3.3.2 一项研究表明,在子宫内接触抑酸药物与儿童过敏和哮喘之间的联系有待进一步确认。已有报道暴露于 PPI 的妊娠(如奥美拉唑)出现一些出生缺陷,包括心脏缺陷,但没有证据表明存在因果关系。最有可能是,这些观察到的缺陷是多种因素作用的结果,包括疾病的严重程度和同时使用其他药物。此外,由于缺乏标准化的检查,这些研究发现轻微异常的敏感性不足,且一些延迟出现的重要缺陷也可能被遗漏<sup>[4]</sup>。

3.3.3 如果妊娠早期确实需要使用兰索拉唑,或者无意中使用了兰索拉唑,目前已知的对胚胎/胎儿的风险似乎较低,但有必要对用药者的后代进行长期随访。<sup>[4]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[5]</sup>

已发表的观察性研究现有数据总体上表明,使用兰索拉唑与不良妊娠结局无关。

在动物生殖研究中发现,大鼠在器官发育期至哺乳期以 6.4 倍的人类最大推荐剂量口服兰索拉唑,在出生后第 21 天,后代的股骨重量、股骨长度、头臀部长度和生长板厚度(仅雄性)都有所下降。这些影响与体重增量减少有关。需告知孕妇该药物对胎儿存在潜在风险。

需要该药治疗的人群发生出生缺陷和流产的估计背景风险未知。所有孕妇都存在后代出生缺陷、死亡或其他不良后果的风险。在临床公认的妊娠情况中,美国普遍的人群中主要的出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2~4%和 15~20%。

### 3.5 研究资料<sup>[5]</sup>

#### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 已发表的观察性研究现有数据未能证明不良妊娠结局与兰索拉唑的使用有关联。这些观察性研究在方法上的局限性不能明确地肯定或排除怀孕期间与任何药物相关的风险。

① 在欧洲畸形学信息服务网络发布的一项前瞻性研究中,将每日评价使用剂量为 30 mg 的兰索拉唑的 62 名孕妇为一组,其结果与 868 名未服用任何质子泵抑制剂的孕妇对照组进行比较。暴露于质子泵抑制剂组与对照组之间的主要畸形率没有差异,对应的相对风险(RR)=1.04, [95%置信区间(CI): 0.25~4.21]。

② 在一项基于人口的回顾性队列研究中,该研究纳入丹麦 1996~2008 年的所有活产婴儿,在母体妊娠早期暴露于兰索拉唑的情况下,分析了 794 名活产婴儿的主要出生缺陷没有显著增加。一项荟萃分析将 1530 名至少在妊娠早期暴露于质子泵抑制剂的孕妇与 133410 名未暴露的孕妇进行了比较,结果显示暴露于质子泵抑制剂后,先天性畸形或自然流产的风险没有明显增加(对于主要畸形的 OR=1.12, [95% CI: 0.86~1.45], 对于自然流产的 OR=1.29, [95% CI: 0.84~1.97])。

#### 3.5.2 动物数据

3.5.2.1 在动物生殖研究中发现，大鼠在器官发育期至哺乳期以 6.4 倍的人类最大推荐剂量口服兰索拉唑，在出生后第 21 天，后代的股骨重量、股骨长度、头臀部长度和生长板厚度（仅雄性）都有所下降。

- ① 在器官发育期妊娠大鼠口服兰索拉唑，剂量最高达 150 mg/kg/d（按体表面积计算，为人类推荐剂量 30 mg/d 的 40 倍），妊娠家兔口服兰索拉唑剂量达 30 mg/kg/d（按体表面积计算，为人类推荐剂量的 16 倍）的研究中，未发现对胚胎-胎儿发育的不利影响。
- ② 一项产前和产后发育毒性和附加评估骨骼发育的终点的研究中，在器官形成期至哺乳期给予大鼠兰索拉唑 10~100 mg/kg/d 的口服剂量（根据 AUC[血浆浓度时间曲线下的面积]，为人类最大推荐剂量 30 mg 的 0.7~6.4 倍）。在 100 mg/kg/d（根据 AUC，为人类最大推荐剂量 30 mg 的 6.4 倍）时观察到的母体毒性（包括妊娠期延长、妊娠期体重增量减少和食物消耗减少），在该剂量下死胎的数量增加，这可能继发于母体毒性。幼崽从 11 日龄开始体重下降，21 日龄出现股骨重量减轻、股骨长度和头臀部长度降低；在 17~18 周龄股骨重量仍然下降；雄性幼崽 21 日龄生长板厚度减少。剂量为 30 mg/kg/d 和 100 mg/kg/d 时，雄性幼崽的生长板厚度增加。兰索拉唑对骨骼参数的影响与体重增量减少有关。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：曾有报告指出，在动物实验（大白鼠）中本品会转移到乳汁中。所以本药品不适合用于正在哺乳期中的妇女。如不得已需服药时，应避免哺乳（肠溶胶囊）<sup>[1-2]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：最好避免给哺乳中的妇女使用，如果必须使用，应避免哺乳。动物试验（大鼠）中，该药可转移至母乳<sup>[3]</sup>。

### 4.3 风险摘要<sup>[5]</sup>

没有关于兰索拉唑在人乳中的含量、对哺乳期婴儿的影响或对乳汁分泌的影响的信息。然而，兰索拉唑及其代谢物存在于大鼠乳汁中。母乳喂养的发育和健康益处应与母亲对兰索

拉唑的临床需求以及兰索拉唑或母亲身体状况对母乳喂养儿童的任何潜在不利影响一起考虑。

#### 参考文献

- [1] 兰索拉唑肠溶胶囊药品说明书.天津武田药品有限公司.更新于 2022-05-27.
- [2] 注射用兰索拉唑药品说明书.悦康药业集团有限公司.更新于 2018-01-10.
- [3] 日本药品说明书:兰索拉唑胶囊. 販売 / 武田薬品工業株式会社. 更新于 2022 年 12 月.
- [4] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [5] FDA Label: PREVACID (lansoprazole) delayed-release capsules, for oral use.Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Action date: 2022-03.

#### （四）雷贝拉唑的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

雷贝拉唑属于抑制分泌的药物，是苯并咪唑的替代品，无抗胆碱能及抗 H<sub>2</sub> 组胺特征，但可附着在胃壁细胞表面通过抑制 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶来抑制胃酸的分泌。适用于胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾氏（Zollinger-Ellison）综合征的治疗。<sup>[1]</sup>

##### 2 药动学

目前尚不清楚雷贝拉唑是否会透过胎盘屏障、尚不清楚该药是否分泌入乳汁，但根据其分子量提示，该药可能被分泌入乳汁。<sup>[2]</sup>

分子量 381.43，血浆蛋白结合率 96.3%，平均终末相半衰期约为 1-2h<sup>[1]</sup>。相对婴儿剂量、乳汁/血浆比暂无数据。

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B:2

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：

3.2.1.1 孕妇或可能怀孕的妇女使用本品时，应在判断其治疗的益处明显大于风险的前提下方可用药（雷贝拉唑钠肠溶片）<sup>[1]</sup>。

3.2.1.2 孕妇或可能怀孕的妇女使用本品时，应在判断其治疗的益处明显大于风险的前提下方可用药（注射用雷贝拉唑钠）<sup>[3]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：仅当确定对孕妇或可能怀孕的妇女治疗益处大于风险时才给予。动物实验（大鼠口服 400mg/kg，家兔静注 30mg/kg）报告了胎儿毒性（大鼠骨化延迟，兔子体重下降，骨化延迟）<sup>[4]</sup>。

###### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期间可使用质子泵抑制剂，奥美拉唑是其中的首选药物。<sup>[5]</sup>

3.3.2 已有描述在人类妊娠期间使用雷贝拉唑的报告。一项研究表明，在子宫内接触抑酸药物与儿童过敏和哮喘之间的联系有待进一步确认。使用其他三种质子泵抑制剂（PPIs）（兰索拉唑、奥美拉唑和泮托拉唑）的人类妊娠经验并没有显示出与先天性畸形的因果关系。在

某些情况下，畸形可能由于研究的设计和规模而被遗漏<sup>[2]</sup>。

3.3.3 与所有药物治疗一样，在妊娠期间，特别是在妊娠早期，避免使用雷贝拉唑是最安全的方案。如果的确需要使用雷贝拉唑，或者在妊娠早期发生了意外暴露，根据雷贝拉唑的动物试验数据或其他 PPIs 的试验和公开数据，其对胚胎和胎儿患先天缺陷形成的风险似乎比较低。对妊娠期间暴露的后代进行长期随访是必要的。<sup>[2]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

目前还没有关于孕妇使用雷贝拉唑钠的人类数据来告知药物相关的风险。

该人群（孕妇使用雷贝拉唑钠）发生重大出生缺陷和流产的背景风险还尚不清楚。

在美国普通人群中，重大出生缺陷的背景风险是 2%~4%，临床公认的妊娠流产风险是 15%~20%。

关于动物生殖研究，在大鼠和家兔的器官形成过程中，给予它们以雷贝拉唑治疗胃食管反流（GERD）的推荐剂量的血浆浓度-时间曲线面积的 13 倍和 8 倍，尚未发现不利于发育的证据。

大鼠在怀孕和哺乳的大部分时间内口服不同剂量的质子泵抑制剂（PPI）可观察到子代骨形态的变化。当母体给药仅限于妊娠期时，对任何年龄的后代的骨骺形态都没有影响。

### 3.6 研究资料<sup>[6]</sup>

#### 3.6.1 动物数据

3.6.1.1 关于动物生殖研究，在大鼠和家兔的器官形成过程中，给予它们以雷贝拉唑治疗胃食管反流（GERD）的推荐剂量的血浆浓度-时间曲线面积的 13 倍和 8 倍，尚未发现不利于发育的证据。

① 在大鼠器官形成过程中进行胚胎-胎儿发育研究，雷贝拉唑静脉注射剂量高达 50 mg/kg/d（血浆 AUC 为 11.8  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ，约为治疗 GERD 推荐口服剂量人体暴露量的 13 倍）。在家兔器官形成过程中，雷贝拉唑静脉注射剂量高达 30 mg/kg/d（血浆 AUC 为 7.3  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ，约为治疗 GERD 推荐口服剂量人体暴露量的 8 倍），并且没有发现雷贝拉唑对胎儿有伤害的证据。

② 大鼠在妊娠晚期和哺乳期口服雷贝拉唑 400 mg/kg/d（基于  $\text{mg}/\text{m}^2$ ，约为人体口服剂量的 195 倍），可减缓幼鼠的体重增加。

3.6.1.2 大鼠在怀孕和哺乳的大部分时间内口服不同剂量的质子泵抑制剂（PPI）可观察到子代骨形态的变化。当母体给药仅限于妊娠期时，对任何年龄的后代的骨骺形态都没有影响。

① 使用不同类型的 PPI（质子泵抑制剂，包括雷贝拉唑）对大鼠进行一项产前和产后发育

的毒性研究，并对大鼠骨骼发育终点进行评估。以体表面积为基础，使用剂量约为人体口服剂量的 3.4~57 倍不等。基于体表面积，当雷贝拉唑的剂量大于或等于人体口服剂量的 3.4 倍时，股骨皮质的长度、宽度和厚度均降低，胫骨生长板厚度减少，骨髓细胞稍微或轻度减少。基于体表面积，给予的剂量等于或大于人体口服剂量的 33.6 倍的后代中，也观察到股骨骨骺发育不良。

- ② 在一项产前和产后毒性研究中，在妊娠和哺乳期的大鼠中观察雷贝拉唑对母体骨骼的影响。基于体表面积，雷贝拉唑口服剂量为人体口服剂量的 3.4~57 倍。当大鼠从妊娠第 7 天到产后第 21 天断奶时，基于体表面积，给予雷贝拉唑的剂量等于或大于人体口服剂量的 33.6 倍时，在统计学上观察到，怀孕大鼠的股骨重量显著下降达 14%（与安慰剂治疗相比）。
- ③ 一项随访大鼠发育毒性研究，进一步评估幼鼠从出生后第 2 天至成年的骨骼发育情况。母鼠从妊娠第 7 天或妊娠第 16 天开始，以 280 mg/kg/d 的口服剂量使用不同的 PPI（基于体表面积，约为人类口服剂量的 68 倍）给药，直至分娩。当母体给药仅限于妊娠期时，对任何年龄的后代的骨骺形态都没有影响。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：

4.2.1.1 哺乳期妇女应避免使用本品。必须用药时，应停止哺乳（雷贝拉唑钠肠溶片）<sup>[1]</sup>。

4.2.1.2 尚不能证实人乳内分泌雷贝拉唑，但大鼠乳汁中存在雷贝拉唑，因为很多药物在人乳汁中均有分泌，故哺乳期妇女应避免使用本品。必须用药时，应停止哺乳（注射用雷贝拉唑钠）<sup>[3]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：最好避免给哺乳中的妇女用药，如果必须给药，应当避免哺乳。在动物实验（大鼠）中该药可向乳汁中转移。<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>

尚未进行哺乳期的研究来评估人乳中是否存在雷贝拉唑、雷贝拉唑对母乳喂养婴儿的影

响，以及雷贝拉唑对产奶量的影响。

雷贝拉唑存在于大鼠乳汁中。

临床上，应注意一起考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处，母亲对雷贝拉唑钠的临床需求、雷贝拉唑对母亲基础疾病的影响，以及雷贝拉唑对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

#### 参考文献

- [1] 雷贝拉唑钠肠溶片药品说明书.卫材(中国)药业有限公司.更新于 2016-04-22.
- [2] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [3] 注射用雷贝拉唑钠药品说明书.江苏奥赛康药业有限公司.更新于 2022-05-23.
- [4] 日本药品说明书:雷贝拉唑片. 販売 / 武田薬品工業株式会社. 更新于 2022 年 8 月.
- [5] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [6] FDA Label:ACIPHEX®(rabeprazole sodium) delayed-release tablets, for oral use. Eisai Inc. Action date: 2022-03



## （五）泮托拉唑的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

泮托拉唑为质子泵抑制剂，通过与胃壁细胞的  $H^+ -K^+ ATP$  酶系统的两个位点共价结合而抑制胃酸产生的最后步骤。该作用呈剂量依赖性并使基础和刺激状态下的胃酸分泌均受抑制。适用于十二指肠溃疡；胃溃疡；中、重度反流性食管炎；十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃黏膜病变、复合性胃溃疡等引起的急性上消化道出血。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

目前尚不清楚泮托拉唑是否会透过胎盘屏障；少量的泮托拉唑可被分泌入乳汁<sup>[2]</sup>。

分子量 432.38，血浆蛋白结合率约 98%，主要为白蛋白。静脉注射泮托拉唑钠后，其血药浓度快速下降，消除半衰期约为 1 小时。表观分布容积为 11.0~23.6L，主要分布在细胞外液<sup>[1]</sup>。相对婴儿剂量 1%、乳汁/血浆比 0.028<sup>[3]</sup>。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B:3

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：

3.2.1.1 注射用泮托拉唑钠：在动物生殖研究中，大鼠静脉注射 20 mg/kg/天(根据体表面积，为人推荐剂量的 4 倍)，家兔静脉注射剂量为 15 mg/kg/天(根据体表面积，为人推荐剂量的 6 倍)，结果没有显示泮托拉唑有生殖毒性或对胎儿有害，但还没有在妊娠妇女中进行充分且良好对照的研究，因为动物生殖研究并不总是能预测人类的反应，此药只有在怀孕期间确实需要时方能使用。<sup>[1]</sup>

3.2.1.2 泮托拉唑钠肠溶片：本品用于孕妇的数据尚不充分。动物研究显示有生殖毒性。对人类的潜在风险未知。妊娠期间应避免使用本品。<sup>[4]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：目前尚无孕妇使用泮托拉唑的充分数据。动物研究已经显示出了生殖毒性。临床前研究显示，没有发现生育能力受损或致畸作用的证据。对人类造成的潜在风险尚不清楚。妊娠期间不应使用泮托拉唑。<sup>[5]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：/

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期间可使用质子泵抑制剂，奥美拉唑是其中的首选药物。<sup>[6]</sup>

3.3.2 动物实验和有限的人类数据表明，泮托拉唑可归类为妊娠低风险。一项研究表明，在子宫内接触抑酸药物与儿童过敏和哮喘之间的联系有待进一步确认。使用其他质子泵抑制剂（PPIs）的人类妊娠经验并没有显示出与先天性畸形的因果关系。然而畸形可能由于研究的设计和规模而被遗漏<sup>[2]</sup>。

3.3.3 如果妊娠早期确实需要使用泮托拉唑，或者无意中使用了泮托拉唑，那么对胚胎/胎儿的已知风险似乎较低，但有必要对用药者的后代进行长期随访。<sup>[2]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[7]</sup>

已发表的观察性研究中所获数据未能证明泮托拉唑与严重畸形或其他不良妊娠结局的相关性。

动物生殖研究中未发现能证实泮托拉唑导致不良发育结局的相关证据。在实验中，胚胎器官形成时期的妊娠期大鼠和家兔分别静脉注射泮托拉唑剂量高达 20mg/kg/天（人类推荐剂量的 4 倍）和 15mg/kg/天（人类推荐剂量的 6 倍），未发现泮托拉唑对胎儿造成损害的证据。

研究人员对大鼠进行了一项具有额外终点的产前及产后发育毒性研究，以评估泮托拉唑钠对骨骼发育的影响。实验中，雌性妊娠大鼠从妊娠期第 6 日至哺乳期第 21 日，分别按照 5、15 和 30 mg/kg/d 的剂量（分别约为人类剂量 40 mg/d 的 1 倍，3 倍和 6 倍）口服泮托拉唑，最终观察到在子宫内接触泮托拉唑、哺乳期通过乳汁接触泮托拉唑以及产后（PND）4 至 PND21 口服泮托拉唑的胎仔骨骼形态均发生了变化。在母体动物中未观察到药物相关结果。应告知孕妇须了解泮托拉唑对胎儿潜在伤害的风险。

所有妊娠都有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险，特定人群中出现严重出生缺陷和流产的背景风险是未知的。美国普通人群中受临床认可的妊娠严重出生缺陷和流产的背景风险分别为 2%-4%和 15%-20%。

#### 3.5 研究资料<sup>[7]</sup>

##### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 已发表的观察性研究中所获数据未能证明不良妊娠结局与使用泮托拉唑有关。这些观察性研究的方法局限性导致其不能明确地确定或排除妊娠期间任何与药物相关的风险。

① 在一项由欧洲畸形学信息服务网络开展的前瞻性研究中，实验组由 53 名孕妇组成，每日口服泮托拉唑，每日中位数剂量为 40 mg；对照组由 868 名孕妇组成，不服用任何质子泵抑制剂。实验结果表明，两个组别的严重畸形发生率没有差异，相对危险度（RR）

=0.55, [95%置信区间 (CI) 0.08~3.95]。

- ② 一项涵盖 1996 年至 2008 年丹麦所有活产婴儿的基于人群的回顾性队列研究对 549 名在妊娠期前 3 个月接触泮托拉唑的活产婴儿进行了分析, 结果发现他们的重大出生缺陷没有明显增加。一项荟萃分析将 1530 名至少在妊娠期前 3 个月接触质子泵抑制剂的孕妇与 133410 名未接触任何质子泵抑制剂的孕妇进行对比, 发现接触质子泵抑制剂组先天畸形或自然流产的风险并无显著增加 (对于严重畸形 OR=1.12[95% CI 0.86~1.45], 对于自然流产 OR=1.29[95% CI 0.84~1.97])。

### 3.5.2 动物数据

3.5.2.1 动物生殖研究中未发现能证实泮托拉唑导致不良发育结局的相关证据。一项具有额外终点的产前及产后发育毒性研究, 观察到在子宫内接触泮托拉唑、哺乳期通过乳汁接触泮托拉唑以及产后产后第 4~21 日口服泮托拉唑的胎仔骨骼形态均发生了变化。

- ① 研究人员对大鼠和家兔进行了生殖研究, 胚胎器官形成时期的妊娠期大鼠和家兔分别静脉注射泮托拉唑剂量高达 20mg/kg/天 (人类推荐剂量的 4 倍) 和 15mg/kg/天 (人类推荐剂量的 6 倍), 未发现泮托拉唑对胎儿造成损害的证据。
- ② 研究人员对大鼠进行了一项具有额外终点的产前及产后发育毒性研究, 以评估泮托拉唑钠对骨骼发育的影响。实验中, 雌性妊娠大鼠从妊娠期第 6 日至哺乳期第 21 日, 分别按照 5、15 和 30 mg/kg/d 的剂量 (根据体表面积计算, 分别约为人类推荐剂量 40 mg/d 的 1 倍、3 倍和 6 倍) 口服泮托拉唑; 胎仔从出生后第 4 日至第 21 日分别按照 5、15 和 30 mg/kg/d 的剂量 (分别约为人类服用 40 mg 剂量时暴露量的 1 倍、2.3 倍和 3.2 倍) 口服泮托拉唑。最终未在母体动物中发现药物相关结果。在胎仔断奶前给药阶段 (产后第 4~21 日), 5 mg/kg/d 剂量组 (约相当于人类摄入 40 mg 剂量时的暴露量) 及更高剂量组的死亡胎仔数和濒临死亡胎仔数有所增加, 胎仔体重和体重增量有所减少。产后第 21 日, 在 5 mg/kg/d 剂量组 (约相当于人类摄入 40 mg 剂量时的暴露量) 及更高剂量组后代中观察到平均股骨长度及胎仔体重下降, 股骨的骨量与几何形态发生变化。股骨的研究结果包括总面积、骨矿物质含量和密度、骨膜和骨内膜周长以及横截面转动惯量下降。股骨远端、胫骨近端或后膝关节未发生微观变化。经历一段恢复期后, 骨参数的改变部分可逆, 至产后第 70 日时, 5 mg/kg/d 剂量组 (约相当于人类摄入 40 mg 剂量时的暴露量) 及更高剂量组的雌性胎仔股骨干骺端皮层/皮层下骨矿物质密度下降。

## 4 哺乳期

#### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L1

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

#### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：

4.2.1.1 注射用泮托拉唑钠：泮托拉唑及其代谢产物在大鼠的乳汁排出，在一项研究中的一名哺乳期妇女口服一次 40 mg 的泮托拉唑后，在其乳汁中检测到泮托拉唑，这一发现的临床意义尚不清楚，许多可经人乳排出的药物对哺乳期婴儿可产生潜在的严重不良反应。基于在啮齿类动物的致癌性研究中表明的泮托拉唑的潜在致肿瘤性，应根据用药对哺乳期妇女是否获益决定是否终止哺乳或终止药物<sup>[1]</sup>。

4.2.1.2 泮托拉唑钠肠溶片：动物研究显示泮托拉唑可经乳汁排泄。关于泮托拉唑经人乳汁排泄的信息不足，但已有泮托拉唑经人乳汁排泄的报道。不能排除对新生儿、婴儿的风险。所以，应权衡哺乳对婴儿的益处和泮托拉唑治疗对母体的益处，决定是停止哺乳，还是停止泮托拉唑治疗<sup>[4]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：在人乳汁中发现了泮托拉唑/代谢物。泮托拉唑对新生儿/婴儿的影响尚不清楚。在母乳喂养期间不应使用泮托拉唑<sup>[5]</sup>。

4.2.3 日本说明书：/

#### 4.3 风险摘要<sup>[7]</sup>

哺乳期母亲在单次口服 40 mg 泮托拉唑后，乳汁中可检出泮托拉唑，但这不会对母乳喂养的婴儿产生影响。尚无泮托拉唑对产奶量影响的数据。

母乳喂养的发育和健康益处应与母亲对泮托拉唑钠的临床需求以及泮托拉唑或潜在母体状况对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响一起考虑。

#### 4.4 研究资料<sup>[7]</sup>

对一名 42 岁女性在产后 10 个月接受 40 mg 口服泮托拉唑的母乳进行了 24 小时研究，以证明母乳中泮托拉唑的含量较低。泮托拉唑仅可在用药后 2 h 或 4 h 被检出，分别对应的乳汁水平约为 36 μg/L 和 24 μg/L。用药后 2 h 乳/血浆比值为 0.022。用药后 6 h、8 h 和 24 h 乳汁中不可检出泮托拉唑（<10 μg/L）。婴儿的泮托拉唑相对剂量约为 7.3 μg，相当于依据体重调整后母体剂量的 0.14%。尚未发现母亲报告的婴儿不良事件。

## 参考文献

- [1] 注射用泮托拉唑钠药品说明书. Takeda GmbH Production site Singen.更新于 2020-09-09.
- [2] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [4] 泮托拉唑钠肠溶片药品说明书. Takeda GmbH production site Oranienburg.更新于 2022-05-24.
- [5] EMA product information:SOMAC Control 20 mg gastro-resistant tablets. Takeda GmbH. Action date: 2022/05/24.
- [6] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [7] FDA Label: PROTONIX® I.V. (pantoprazole sodium) for injection, for intravenous use . Wyeth Pharmaceuticals LLC. Action date: 2022-03.

## （六）昂丹司琼的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本药是一种选择性的 5-羟色胺 3 (5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂。可能通过拮抗外周迷走神经末梢和中枢化学感受区中的 5-HT<sub>3</sub> 受体，从而阻断因化疗和手术等因素促进小肠嗜铬细胞释放 5-羟色胺，兴奋迷走传入神经而导致的呕吐反射。适用于控制癌症化疗和放射治疗引起的恶心和呕吐；亦适用于预防和治疗手术后恶心呕吐。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

研究显示昂丹司琼可透过胎盘屏<sup>[2]</sup>。尚不清楚该药是否分泌入乳汁，但根据分子量和半衰期推测该药可能被分泌到乳汁中<sup>[3]</sup>。

分子量 293.4，血浆蛋白结合率 70~76%，昂丹司琼口服、肌内注射或静脉注射后半衰期无明显差异，半衰期约为 3 小时，稳态分布容积约为 140 升<sup>[4]</sup>。相对婴儿剂量、乳汁/血浆比暂无数据。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：D

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：在人类流行病学研究中，观察到妊娠早期使用昂丹司琼的妇女所生的婴儿中，唇腭裂的发生率增加。关于心脏畸形的流行病学研究显示了冲突的结果。在本品治疗之前，应验证育龄期女性的妊娠状态。不建议在妊娠期间使用昂丹司琼。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：仅当确定对孕妇或可能怀孕的妇女治疗获益大于风险时才给予；关于妊娠期间给药的安全性尚未确立。<sup>[4]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 人类数据提示孕早期使用昂丹司琼存在致畸风险。两项大型全国性研究，一项来自丹麦，另一项来自瑞典，发现在妊娠早期使用昂丹司琼时，心脏异常显著增加。此外，一项来自美国的大型全国性研究发现，唇腭裂的风险增加，但心脏畸形风险未增加。如果必须使用昂丹司琼，应避免在孕早期使用。<sup>[3]</sup>

3.3.2 由于安全性研究的不一致和可能的副作用，昂丹司琼只有在其他止呕药物无效的情况

下才考虑使用。5-羟色胺拮抗剂本身并不是侵入性诊断或终止妊娠的指征。如果在孕早期使用了昂丹司琼，建议行详细的胎儿超声检查。[5]

### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

已发表的关于昂丹司琼使用与重大出生缺陷之间相关性的流行病学研究报告了不一致的结果，并且存在重要的方法学限制，因此关于妊娠期间使用昂丹司琼的安全性尚无法确定。据可用的上市后数据，尚未发现与药物相关的流产或不良母体结局风险。

在大鼠和兔子的生殖研究中，分别以人体最大推荐静脉注射剂量（0.15 mg/kg，3次/d）的3.6倍和2.9倍（基于体表面积计算）给予器官发育期的大鼠和兔子静脉内注射昂丹司琼，未发现可表明昂丹司琼对胎儿造成不良影响的证据。

指定人群中重大出生缺陷和流产的预估背景风险未知。所有妊娠都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。在美国的一般人群中，临床公认的妊娠中重大出生缺陷和流产的预估背景风险分别为2%~4%和15%~20%。

### 3.5 研究资料<sup>[6]</sup>

#### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 由于重要的方法学限制，包括不确定开具处方的妇女是否真的服用药物、同时使用其他药物或治疗、回忆偏差以及其他未调整的混杂因素，据几个已发表的流行病学研究中获得的关于孕妇使用昂丹司琼的现有数据，尚无法评估与药物相关的不良胎儿结局风险。

- ① 在综合分析中，子宫内的昂丹司琼暴露与婴儿发生重大先天性畸形没有关联。一项大型回顾性队列研究调查了1970名在怀孕期间被开具昂丹司琼处方的妇女，报告称昂丹司琼暴露与重大先天性畸形、流产、死胎、早产、低出生体重婴儿或小于胎龄儿之间没有关联。
- ② 两项大型回顾性队列研究和一项病例对照研究评估了妊娠第一阶段的昂丹司琼暴露和心血管缺陷风险的相关性，结果并不一致。相对风险（RR）从0.97（95%CI：0.86~1.10）至1.62（95%CI：1.04~2.54）不等。其中一项队列研究的子集分析观察到，昂丹司琼与心脏室间隔缺损特异性相关（RR：2.05，95%CI：1.19~3.28），然而此种关联在其他研究中没有得到证实。
- ③ 一些研究评估了昂丹司琼和唇腭裂风险的相关性，结果并不一致。一项对美国医疗补助数据库中180万例妊娠的回顾性队列研究显示，在妊娠第一阶段口服昂丹司琼的88467例妊娠中，唇腭裂的风险增加（RR：1.24，95%CI：1.03~1.48）；但在静脉注射昂丹司琼的23866例妊娠中，昂丹司琼与唇腭裂风险之间没有关联（RR：0.95，95%CI：0.63~

1.43)。在接受两种给药方式的妊娠妇女亚组中，RR 为 1.07（95%CI：0.59~1.93）。两项病例对照研究使用出生缺陷监测项目的数据，报告了产妇使用昂丹司琼与孤立性腭裂之间相互矛盾的关联（OR 分别为 1.6（95%CI：1.1~2.3）和 0.5（95%CI：0.3~1.0））。目前尚不清楚腭裂病例中昂丹司琼在子宫内的暴露是否发生在腭部形成的时间内（腭部在妊娠 6~9 周形成）。

### 3.5.2 动物数据

3.5.2.1 在大鼠和兔子的生殖研究中，未发现可表明昂丹司琼对胎儿造成不良影响的证据。

- ① 在大鼠和兔子的胚胎/胎儿发育研究中，分别给予器官发育期的怀孕动物静脉注射剂量高达 10 mg/kg/d 和 4 mg/kg/d 的昂丹司琼。除了短期的母体体重减轻和高剂量水平下的兔子早期子宫死亡发生率略有增加外，昂丹司琼对母体动物和后代的发育没有明显影响。在大鼠 10 mg/kg/d 和兔子 4 mg/kg/d 的剂量下，根据体表面积计算，母体暴露限值分别约为人体最大推荐口服剂量（0.15 mg/kg，3 次/d）的 3 倍和 2.9 倍。
- ② 尚未对昂丹司琼进行静脉注射的产前和产后发育毒性研究。在一项口服产前和产后发育研究中，怀孕的大鼠从怀孕的第 17 天到产仔第 21 天口服剂量为 15 mg/kg/d 的昂丹司琼。除了母体体重增加略有减少外，对怀孕大鼠及其后代的产前和产后发育没有影响，包括交配的 F1 代的繁殖性能。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

瑞典（FASS）哺乳期分级：IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：目前尚不清楚本品是否存在于人乳中。目前没有关于本品对母乳喂养儿童影响的数据或本品对产奶量影响的数据。然而，动物实验显示，昂丹司琼可分泌至乳汁。故此建议接受昂丹司琼治疗的母亲应停止哺乳。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：使用昂丹司琼期间，应停止哺乳；有报告显示，在动物实验（大鼠）中，昂丹司琼可向乳汁转移。<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>

尚不清楚昂丹司琼是否存在于人乳中。



尚无相关数据表明昂丹司琼可对母乳喂养婴儿或乳汁分泌造成影响。

已经证明昂丹司琼存在于大鼠的乳汁中。当一种药物存在于动物乳汁中时，该药物很可能也存在于人乳中。

在考虑母乳喂养对发育和健康的益处时，应同时考虑母亲对昂丹司琼的临床需求，以及昂丹司琼或潜在的母体状况对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响。

#### 参考文献

- [1] 盐酸昂丹司琼注射液药品说明书. GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.更新于 2020-07-31.
- [2] Siu SSN, Chan MTV, Lau TK. Placental transfer of ondansetron during early human pregnancy. Clin Pharmacokinet 2006;45:419-23.
- [3] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [4] 日本药品说明书:昂丹司琼注射液. 製造販売元. 更新于 2022 年 5 月.
- [5] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [6] FDA Label: ZOFTRAN® (ondansetron hydrochloride) injection, for intravenous or intramuscular use . Novartis Pharmaceuticals Corporation. Action date: 2021-10.

## （七）甲氧氯普胺的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为多巴胺 2(D2)受体拮抗剂，同时还具有 5-羟色胺 4(5-HT<sub>4</sub>)受体激动效应，对 5-HT<sub>3</sub> 受体有轻度抑制作用。可作用于延髓催吐化学感受区(CTZ)中多巴胺受体而提高 CTZ 的阈值，具有强大的中枢性镇吐作用。适用于化疗、放疗、手术、颅脑损伤、脑外伤后遗症、海空作业以及药物引起的呕吐；用于急性胃肠炎、胆道胰腺、尿毒症等各种疾患之恶心、呕吐症状的对症治疗；用于诊断性十二指肠插管前用，有助于顺利插管；胃肠钡剂 X 线检查，可减轻恶心、呕吐反应，促进钡剂通过。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

甲氧氯普胺在足月时可穿过胎盘屏障<sup>[2]</sup>，尚未研究妊娠期其他阶段是否可透过胎盘。甲氧氯普胺可分泌入乳汁<sup>[2]</sup>。

分子量 299.8、蛋白结合率 13%~22%、表观分布容积 3.5L/kg、半衰期 5-6h<sup>[1]</sup>。相对婴儿剂量 4.7-14.3%、乳汁/血浆比 0.5-4.06<sup>[3]</sup>。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：有潜在致畸作用，孕妇不宜应用（注射液、片剂）<sup>[4]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：对孕妇或可能怀孕的妇女，只有在确定治疗获益大于风险时才给予；未确立孕期给药的安全性<sup>[5]</sup>。

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 甲氧氯普胺已在妊娠的所有阶段使用。在人类和动物研究中没有发现胚胎、胎儿或新生儿损害的证据。美国 FDA 已增加黑框警告，提示当甲氧氯普胺使用疗程超过 12 周时，存在迟发性运动障碍的风险<sup>[2]</sup>。

3.3.2 多巴胺受体拮抗剂被广泛用于治疗妊娠期恶心呕吐，特别是在没有 *diclectin* 或 *bendectin* 的国家。甲氧氯普安似乎安全有效，较少吩噻嗪类的镇静特性，可能是多巴胺受体拮抗剂中的首选<sup>[6]</sup>。

3.3.3 甲氧氯普胺可用于预防与剖宫产相关的恶心和呕吐<sup>[7]</sup>。当对乙酰氨基酚无效时，甲氧

氯普胺也已用于治疗孕妇的急性或紧张性头痛<sup>[7]</sup>。

### 3.4 风险摘要<sup>[8]</sup>

已发表的研究（包括回顾性队列研究、国家登记研究和荟萃分析）未报告妊娠期间使用甲氧氯普胺会增加不良妊娠相关结局的风险。

分娩期间宫内暴露于甲氧氯普胺对新生儿有潜在风险。在动物生殖研究中，妊娠大鼠和家兔经口给予甲氧氯普胺，暴露量约为人最大推荐剂量（MRHD）的6倍和12倍，未观察到不良发育影响。

对指定人群的重大出生缺陷和流产的估计背景风险尚不清楚。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。在美国一般人群中，临床公认妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2%-4%和15%-20%。

### 3.5 临床考量<sup>[8]</sup>

胎儿/新生儿不良反应:甲氧氯普胺可通过胎盘屏障，在分娩期间母体给药可能引起新生儿锥体外系体征和高铁血红蛋白血症。监测新生儿的锥体外系体征。

### 3.6 研究资料<sup>[8]</sup>

#### 3.6.1 动物数据

3.6.1.1 动物研究未观察到甲氧氯普胺对发育产生不良影响的证据。

妊娠大鼠在器官形成期经口给予甲氧氯普胺，剂量约为按体表面积计算的MRHD的6倍，妊娠兔口服甲氧氯普胺，剂量约为按体表面积计算的MRHD的12倍，进行了生殖研究。未观察到甲氧氯普胺对发育产生不良影响的证据。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）哺乳期分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期少乳者可短期用之于催乳<sup>[4]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：最好避免给哺乳中的妇女使用，如果必须使用，应避免哺乳。已报道该药可转移至母乳中<sup>[5]</sup>。

### 4.3 风险摘要<sup>[8]</sup>

有限的已发表数据报告称，人乳中存在不同量的甲氧氯普胺。

暴露于甲氧氯普胺的母乳喂养婴儿发生了胃肠道不良反应,包括肠道不适和肠道气体形成增加。

甲氧氯普胺可升高催乳素水平;然而,已发表的数据不足以支持药物对母乳生成的影响。在考虑母乳喂养对发育和健康的益处同时,需考虑到母亲对甲氧氯普胺的临床需求以及甲氧氯普胺或潜在母体状况对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响。

#### 4.4 临床考量<sup>[8]</sup>

监测母乳喂养新生儿,因为甲氧氯普胺可能导致锥体外系体征(肌张力障碍)和高铁血红蛋白血症。

#### 4.5 研究资料<sup>[8]</sup>

在已发表的临床研究中,母乳喂养婴儿接受的甲氧氯普胺估计量不到母亲体重调整剂量的10%。在一项研究中,婴儿在产褥期早期(产后3-9 d)每日从母乳中接受的甲氧氯普胺估计量范围为6-24 µg/kg/d,在产后8~12周为1-13 µg/kg/d。

#### 参考文献

- [1] 盐酸甲氧氯普胺注射液药品说明书. 成都倍特药业有限公司.更新于2022年05月09日.
- [2] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019
- [4] 甲氧氯普胺片药品说明书. 江苏鹏鹞药业有限公司.更新于2021-07-05.
- [5] 日本药品说明书:甲氧氯普胺注射液. 販売 / 武田薬品工業株式会社; 発売元 / 日医工株式会社. 更新于2022年8月.
- [6] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 123.
- [7] UpToDate: Metoclopramide Drug information
- [8] FDA Label: REGLAN® (metoclopramide) tablets, for oral use . ANI Pharmaceuticals, Inc.  
Action date: 2017-08.

## （八）乳果糖的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为乳果糖在结肠中被消化道菌丛转化成有机酸，导致肠道内 pH 值下降，并通过保留水分，增加粪便体积。通过降低结肠 pH 值，发挥渗透效应，并改善细菌氮代谢，从而发挥导泻作用。用于慢性或习惯性便秘及肝性脑病的治疗和预防肝昏迷或昏迷前状态 [1]

### 2 药动学

目前尚不清楚乳果糖是否穿过胎盘。分子量(约 342)表明药物将通过胎盘；然而，只有约 3%的母体剂量被全身吸收。 [2]

分子量 342.2，血浆蛋白结合率：暂缺数据，表观分布容积：暂缺数据，半衰期：暂缺数据，相对婴儿剂量：暂缺数据，乳汁/血浆比：暂缺数据。 [1]

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：鉴于乳果糖的全身暴露可忽略，预期在妊娠期间用药不会产生影响，并且不会对生育产生影响；推荐剂量的本品可用于妊娠期。请权衡利弊，遵医嘱使用。 [1]

3.2.2 欧盟药品说明书：怀孕期间不会有任何影响，因为全身暴露于乳果糖可以忽略不计。怀孕期间可使用乳果糖。 [3]

3.2.3 日本：只有在被认为对孕妇或可能怀孕的妇女的治疗益处超过风险时才给予。(怀孕期间给药的安全性尚未建立。) [4]

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1. 妊娠期妇女可使用推荐剂量的本药。 [1]

3.3.2. 妇产科通便药合理应用专家委员会指出：孕产妇便秘预防和治疗的的首选药为双糖类渗透性泻药(如本药，治疗的常用起始剂量为每日 30ml，维持剂量为每日 15-30ml，疗程为 2-4 周)，预防的次选药为容积性泻药，治疗的次选药为其他渗透性泻药(如聚乙二醇)。 [5]

3.4.1 动物试验未观察到本药对生育力、分娩或胎仔有不良影响。 [6]

3.4.2 本药的全身暴露量可忽略不计，预计不会对生育力有影响，妊娠期用药不会产生不良影响。 [1]

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 动物研究

##### 3.5.1.1 动物试验未观察到本药对生育力、分娩或胎仔有不良影响。

给予小鼠、大鼠和家兔乳果糖溶液最高达一日 6ml/kg 或 12ml/kg(或最高达人类常规口服剂量的 3 倍或 6 倍)，未观察到对生育力、分娩或胎仔有不良影响。<sup>[6]</sup>

### 4 哺乳期

#### 4.1 哺乳期分级：

##### 4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

##### 4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：I级

#### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：推荐剂量的本品可用于哺乳期。请权衡利弊，遵医嘱使用。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：预计不会对母乳喂养的新生儿/婴儿产生影响，因为哺乳妇女全身暴露于乳果糖可以忽略不计。<sup>[3]</sup>

4.2.3 日本：未提及。<sup>[4]</sup>

#### 4.3 风险摘要<sup>[1, 4]</sup>

本药是否随人类乳汁排泄尚不明确。<sup>[1]</sup>但因本药的全身暴露量可忽略不计，故预计哺乳期用药不会对乳儿产生不良影响。

### 参考文献

[1] 乳果糖片药品说明书. Abbott Healthcare Products B.V. 更新于 2020 年 9 月 29 日.

[2] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022..

[3] EMA product information: LACTULOSE CONCENTRATE 66.7 G / 100 ML ORAL SOLUTION. Sandoz B.V. Veluwezoom. Update date: 2012-7-4.

[4] 日本药品说明书: Lactulose Syrup. 武田薬品工業株式会社.更新于 2022.06.20.

[5] 妇产科通便药合理应用专家委员会.通便药在妇产科合理应用专家共识[J].中华医学杂志,2014,94(46):3619-3622.

[6] FDA Label: Lactulose Solution,Morton Grove Pharmaceuticals, Inc. Action date: 2019-11-04.

## 第七章 内分泌系统药物

### 一、降血糖药

#### (一) 门冬胰岛素的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

门冬胰岛素是速效胰岛素类似物,通过刺激外周葡萄糖摄取,尤其是骨骼肌和脂肪摄取,以及抑制肝葡萄糖的产生来降低血糖。胰岛素抑制脂肪分解和蛋白水解,并增强蛋白质合成。

[1]

##### 2 药动学

门冬胰岛素不能穿过胎盘,有研究表明该药可分泌入乳汁。[2]

门冬胰岛素对血浆蛋白的结合亲和力较低(<10%),皮下注射门冬胰岛素后的半衰期约为1.1小时。[3]其达到最高血药浓度的平均时间为可溶性人胰岛素的50%。1型糖尿病患者按0.15U每公斤体重皮下注射门冬胰岛素,40分钟后达到峰值,其平均最高血药浓度为492pmol/l,注射后大约4-6小时药物浓度回到基线值。在2型糖尿病患者中,吸收速率较慢,因此最高血药浓度较低(352±240pmol/l),达峰时间较晚(60分钟),表观分布容积暂缺,相对婴儿剂量暂缺,乳汁/血浆比暂缺。[4]

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级:

3.1.1 美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠分级: B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会(ADEC)妊娠分级: A

3.1.3 瑞典(FASS)妊娠分级: A

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书: 可用于孕妇。两项随机对照的临床试验数据显示,门冬胰岛素制剂相比于可溶性人胰岛素制剂,对孕妇或胎儿/新生儿的健康没有副作用。建议患有糖尿病(1型,2型或者妊娠糖尿病)的妇女在妊娠期间和计划妊娠时采用强化血糖控制及监测。胰岛素需要量在妊娠早期通常减少;在妊娠中、晚期逐渐增加。分娩后胰岛素的需要量迅速恢复到妊娠前的水平。[4]

3.2.2 欧盟药品说明书: 可用于妊娠期。糖尿病孕妇(1型糖尿病、2型糖尿病或妊娠期糖尿病)的血糖控制和监测建议在妊娠期间和考虑妊娠时加强。胰岛素需要量通常在妊娠早期下

降，随后在妊娠中期和晚期增加。分娩后，胰岛素需要量通常会迅速恢复到孕前水平。<sup>[5]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：如果怀孕或预测怀孕时告知医生；在怀孕期间、围产期等，胰岛素的需求量容易发生变化，应注意定期检查并调整剂量。通常胰岛素需求量在妊娠早期减少，中期和后期增加。<sup>[6]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 1型糖尿病必须在妊娠前用胰岛素进行良好的控制。人类的胰岛素是首选的药物。用胰岛素或门冬胰岛素血糖控制良好的妇女在怀孕期间不能改变降糖方案。然而，长效类似物应该被停止和取代。<sup>[7]</sup>

3.3.2 没有理由相信门冬胰岛素会对胚胎或胎儿构成不同于其他胰岛素的风险。不同形式的胰岛素，无论是人类还是猪，被认为与妊娠相容。与所有胰岛素一样，主要关注的是严重的母亲低血糖。<sup>[8]</sup>

3.3.3 我们在怀孕期间使用门冬胰岛素。速效胰岛素类似物（赖脯胰岛素、门冬胰岛素、谷赖胰岛素）的免疫原性与短效常规胰岛素（透明锌胰岛素）相当，但只有赖脯胰岛素和门冬胰岛素在妊娠期进行了研究，其安全性尚可接受，胎盘间转移极少，且无致畸证据。与常规人胰岛素相比，这两种胰岛素类似物还可降低餐后血糖偏移和餐后迟发性低血糖的风险。<sup>[1]</sup>

3.3.4 只有当利益证明大于潜在的围产期风险时，门冬胰岛素应在妊娠和哺乳期间使用。<sup>[2]</sup>

3.3.5 2020 ADA 指南指出，胰岛素应用于治疗妊娠期 1 型糖尿病。胰岛素是妊娠期 2 型糖尿病治疗的首选药物。<sup>[9]</sup>

3.3.6 我国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）建议孕期降糖药物首选胰岛素。可应用于孕期的胰岛素类型：包括所有的人胰岛素（短效、中效及预混的人胰岛素）、胰岛素类似物（门冬胰岛素、赖脯胰岛素及地特胰岛素）。<sup>[10]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[3]</sup>

3.4.1 已有的妊娠中期使用门冬胰岛素的随机对照试验的现有信息未报告与门冬胰岛素和重大出生缺陷或不良的母体或胎儿结局相关。母亲和胎儿在妊娠期糖尿病控制不佳时存在风险。

3.4.2 在动物生殖研究中，在器官形成期间向怀孕大鼠和兔子分别皮下注射门冬胰岛素相当于人类皮下给药剂量 1U/kg/d 的 8 倍和相当于人类皮下给药剂量 1U/kg/d 时，未见发育不良。

3.4.3 据估计，糖化血红蛋白(HbA1c)≥7%的孕前糖尿病孕妇发生重大出生缺陷的背景风险为 6~10%，HbA1c≥10%的孕妇发生重大出生缺陷的背景风险高达 20~25%。该人群估计的自然流产背景风险尚不清楚。在美国一般人群中，在临床确诊的妊娠中，严重出生缺陷和自然流产的背景风险估计分别为 2%~4%和 15~20%。



### 3.5 临床考量<sup>[3]</sup>

与疾病相关的孕妇和/或胚胎-胎儿风险：妊娠期糖尿病控制不佳增加了孕妇发生糖尿病酮症酸中毒、子痫前期、自然流产、早产和分娩并发症的风险。糖尿病控制不佳，增加了胎儿发生重大出生缺陷、死产和巨大儿相关发病率的的风险。

### 3.6 研究资料<sup>[3]</sup>

#### 3.6.1 人类数据

##### 3.6.1.1 门冬胰岛素治疗糖尿病孕妇，未发现明显风险，但研究有限。

来自 5 项随机对照试验的已发表数据，涉及 441 名在妊娠中晚期接受门冬胰岛素治疗的糖尿病孕妇，这些数据没有发现门冬胰岛素与重大出生缺陷或不良母体或胎儿结局的关联。然而，由于方法学上的局限性(包括治疗持续时间的不等和大多数试验的小样本量)，这些研究无法确定不存在任何风险。<sup>[5]</sup>

#### 3.6.2 动物数据

##### 3.6.1.2 大鼠和家兔研究表明，高剂量门冬胰岛素可引起流产和异常，低剂量下未观察到明显影响。

① 采用门冬胰岛素和人胰岛素对大鼠和家兔进行了生育力、胚胎-胎儿和出生前后的发育研究。

② 在大鼠的生育力和胚胎-胎儿发育联合研究中，在交配前，交配期间和整个怀孕期间给予门冬胰岛素。此外，在一项产前和产后发育研究中，在整个怀孕期间和哺乳期间给予大鼠门冬胰岛素。

③ 在胚胎-胎儿发育研究中，于器官形成期给予母兔门冬胰岛素。门冬胰岛素的作用与皮下注射普通人胰岛素观察到的效果没有差异。

④ 当给予大鼠门冬胰岛素 200 U/kg/d(大约是 1 U/kg/d 的人类皮下注射剂量的 32 倍，基于人体暴露当量)、家兔 10 U/kg/d(大约是 1 U/kg/d 的人类皮下注射剂量的 3 倍，基于人体暴露当量)，和人胰岛素一样，可引起着床前后流产和内脏/骨骼异常。当给予大鼠 50 U/kg/d(大约是 1 U/kg/d 的人类皮下注射剂量的 8 倍，基于人体暴露当量)、家兔 3 U/kg/d(大约相当于 1 U/kg/d 的人类皮下注射剂量，基于人体暴露当量)时未观察到显著的影响。上述影响被认为是继发于母亲低血糖的。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级： /

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级： IVa

## 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：不限制哺乳期妇女使用本品治疗。哺乳母亲使用胰岛素不会对婴儿产生危害。但是本品的剂量可能需要做相应的调整。<sup>[4]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：在母乳喂养期间使用门冬胰岛素治疗没有限制。对母乳喂养的母亲进行胰岛素治疗，对婴儿没有任何风险。然而，门冬胰岛素的剂量可能需要调整。<sup>[5]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：注意用量，定期进行检查和调整给药量，胰岛素的需求量容易变化。<sup>[6]</sup>

## 4.3 风险摘要<sup>[3]</sup>

没有关于人乳中是否存在门冬胰岛素、对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁分泌的影响的数据。一项已发表的小型研究报告称，人乳中存在外源性胰岛素也包括门冬胰岛素。然而，没有足够的信息来确定门冬胰岛素对母乳喂养婴儿的影响。应该综合母乳喂养对发育和健康益处、母亲对门冬胰岛素的临床需求及其使用门冬胰岛素后母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响进行考虑。

## 4.4 研究资料

无。

## 参考文献

[1] UpToDate 临床顾问的专题: Pregestational (preexisting) diabetes mellitus: Antenatal glycemic control, last updated: Jul 18, 2022.

[2] Stefanie Jewell-Thomas et al. Drugs for Pregnancy and Lactating Women[M].Second Edition:imprint of Elsevier Inc, 2009.

[3] FDA Label: FIASP® (insulin aspart injection) for subcutaneous or intravenous use. Novo Nordisk. Action date: 2019-12.

[4] 中国药品说明书: 门冬胰岛素注射液. 诺和诺德(中国)制药有限公司. 更新于 2019 年 4 月 29 日.

[5] Product Information: Insulin aspart Sanofi 100 units/ml solution for injection in vial insulin aspart. sanofi-aventis groupe (per the European Medicines Agency), 25 June 2020.

[6] 日本药品说明书: NovoRapid® Injection Penfill®. Novo Nordisk. 更新于 2020 年 05 月.

[7] Gross G A . Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment, 2nd Edition[J].

Journal of the American College of Surgeons, 2008, 207(4):e1-e2..

[8] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China:Wolters Kluwer, 2022.

[9] Nuha A. ElSayed, Grazia, etc; on behalf of the American Diabetes Association, 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 1 January 2023; 46 (Supplement\_1): S254–S266..

[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版） [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4) : 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

## （二）地特胰岛素的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

地特胰岛素是一种长效重组人胰岛素类似物，主要活性是调节葡萄糖代谢。通过与胰岛素受体结合发挥特异性作用。与受体结合的胰岛素通过促进骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的摄取以及抑制肝葡萄糖的生成从而降低血糖。胰岛素可抑制脂肪细胞中脂肪的分解，抑制蛋白质水解并增强蛋白质合成。临床上常用于治疗糖尿病。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

尚未得知地特胰岛素是否会随乳汁排出。<sup>[1-2]</sup>预计母乳喂养的新生儿/婴儿经口摄入地特胰岛素不会产生代谢方面的影响，因为地特胰岛素属于肽类，在人体的胃肠道中将被消化降解为氨基酸。

分子量 5916.82，本品注射后 6-8 小时达到最大血清浓度，每日注射两次时，注射 2-3 次达到稳态血清浓度。血液中超过 98% 的地特胰岛素与白蛋白结合，地特胰岛素的绝对生物利用度约为 60%<sup>[2]</sup>。皮下给药半衰期为 5-7 小时，本品表观分布容积约为 0.1L/kg，相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。<sup>[1]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：如果证实临床获益大于潜在风险，妊娠期可考虑使用地特胰岛素治疗。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：上市后的数据提示，超过 4500 位使用地特胰岛素的孕妇，没有显示任何畸形或胎儿/新生儿毒性的风险增加，如果临床需要，可考虑在妊娠期间使用地特胰岛素。<sup>[3]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：如果怀孕或预测怀孕时告知医生；在怀孕期间、围产期等，胰岛素的需求量容易发生变化，应注意定期检查并调整剂量。通常胰岛素需求量在妊娠早期减少，中期和后期增加。<sup>[4]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 胰岛素是治疗妊娠期糖尿病高血糖症的首选药物。<sup>[5]</sup>地特胰岛素不能穿过人类胎盘。<sup>[5-7]</sup>

3.3.2 制造商和其他来源提供的人类数据表明，地特胰岛素对胚胎和/或胎儿的影响与人类胰岛素相似。动物数据表明有风险，但胚胎毒性和致畸性被认为是继发于母体低血糖。此外，地特胰岛素和人胰岛素在发育毒性方面没有差异。<sup>[1]</sup>

3.3.3 不同形式的胰岛素，无论是人类还是猪源，被认为与妊娠相容。与所有的胰岛素一样，主要关注的问题是严重的母亲低血糖。未观察到与该药物相关的胚胎不良反应。<sup>[8]</sup>

3.3.4 虽然地特胰岛素组在 24 周和 36 周时空腹血糖显著降低，但在 1 型糖尿病孕妇中，地特胰岛素和 NPH 比较时的糖化血红蛋白没有差异。两组患者的胰岛素需求和低血糖发生率相似。在包括胎儿和围产期死亡率以及主要畸形在内的复合妊娠结局的发生率上没有显著差异。<sup>[10]</sup>

3.3.5 我国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）建议孕期降糖药物首选胰岛素，所有口服药物均缺乏长期安全性的数据（A 级证据）。可应用于孕期的胰岛素类型：包括所有的人胰岛素（短效、中效及预混的人胰岛素）、胰岛素类似物（门冬胰岛素、赖脯胰岛素及地特胰岛素）。<sup>[11]</sup>

#### 3.4 风险摘要<sup>[2]</sup>

3.4.1 在已发表的研究数据和上市后病例报告中，并未发现使用地特胰岛素的孕妇有出现重大出生缺陷、流产、不良母体或胎儿结局的药物相关风险。在一项随机、平行分组、开放标记的临床试验中，纳入了 152 名患有 1 型糖尿病的孕妇，她们从妊娠 8-12 周或受孕前开始，每天服用 1 次或 2 次地特胰岛素，试验未观察到地特胰岛素导致母体或胎儿风险的明确证据。

3.4.2 妊娠期糖尿病控制不佳会对母亲和胎儿造成风险。在非糖尿病妊娠大鼠和兔中进行的动物生殖研究中，在整个妊娠期间，分别以人剂量 0.5 单位/kg/d 的 3 倍和 135 倍剂量的地特胰岛素进行给药。总体而言，地特胰岛素的作用与普通胰岛素观察到的作用没有差异。

3.4.3 在糖化血红蛋白 HbA1c>7 的孕前糖尿病妇女中，重大出生缺陷的背景风险值估计为 6-10%，而在 HbA1c>10 的妇女中这一数值可高达 20-25%。这些人群的流产背景风险估值未知。在美国普通人群中，临床确诊妊娠出现重大出生缺陷和流产的背景风险估值分别为 2-4% 和 15-20%。

#### 3.5 临床考量<sup>[2]</sup>

妊娠前糖尿病患者妊娠期多发生低血糖和高血糖。妊娠期糖尿病控制不佳，增加了孕产妇发生糖尿病酮症酸中毒、子痫前期、自然流产、早产和分娩并发症的风险。糖尿病控制不佳，增加了胎儿发生重大出生缺陷、死产和巨大儿相关发病率的风险。

#### 3.6 研究资料

### 3.6.1 人类数据

#### 3.6.1.1 地特胰岛素与 NPH、甘精胰岛素在妊娠效果安全性相似。

在一项开放标签临床试验中，1 型糖尿病（=310）孕妇接受地特胰岛素（每日 1 次或 2 次）或 NPH 胰岛素（每日 1 次、2 次或 3 次）治疗；两组也接受了餐前门冬胰岛素。每组中大约有一半的研究参与者被随机分配为怀孕组，并在怀孕前和妊娠的前 8 周暴露于 NPH 或其他胰岛素。本研究中观察到的子痫前期的发病率在妊娠合并糖尿病的预期发病率范围内。两组之间在妊娠结局或胎儿和新生儿的健康状况方面没有发现差异。在本研究中，两组患者出现严重低血糖和非严重低血糖的受试者比例相似<sup>[2]</sup>。

一项前瞻性研究对 46 名接受甘精胰岛素治疗并与地特胰岛素治疗的妇女进行了比较，没有发现在血糖控制和妊娠结局方面有任何差异<sup>[9]</sup>。

### 3.6.2 动物数据

#### 3.6.1.2 地特胰岛素导致动物胚胎畸形，效应与人胰岛素相似。

在一项生育和胚胎发育研究中，雌性大鼠在交配前、交配期间和整个妊娠期间给予地特胰岛素，剂量高达 300 nmol/kg/天（根据曲线下血浆面积（AUC）比率，人类剂量为 0.5 单位/kg/天的 3 倍）。150 和 300 nmol/kg/天的剂量产生了大量伴有内脏异常的情况。在器官发生过程中，给兔的剂量高达 900nmol/kg/天（根据 AUC 比率，约为人体剂量 0.5 单位/kg/天的 135 倍）。在 900nmol/kg/天的剂量下，观察到胆囊异常胎儿的发生率，如小、双叶、分叉和缺失胆囊的发生率增加。同时纳入人胰岛素对照组的大鼠和兔胚胎-胎儿发育研究表明，地特胰岛素和人胰岛素在胚胎毒性和致畸性方面具有相似的作用，这表明所看到的作用是正常动物胰岛素暴露导致的低血糖的结果。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级： /

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳分级： IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：目前尚未得知地特胰岛素是否会随乳汁排出。预计母乳喂养的新生儿/婴儿经口摄入地特胰岛素不会产生代谢方面的影响，因为地特胰岛素属于肽类，在人体的胃肠道中将被降解为氨基酸。哺乳期妇女可能需要调整胰岛素剂量。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：目前尚不清楚地特胰岛素是否在母乳中排出。由于地特胰岛素作为一种肽，在人体胃肠道中被消化为氨基酸，因此预计摄入的地特胰岛素对母乳喂养的新生儿/婴儿的代谢作用没有影响。母乳喂养的妇女可能需要调整胰岛素的剂量和饮食。<sup>[3]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：注意剂量，定期检查调整剂量；胰岛素需求量易变。<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[2]</sup>

4.3.1 已发表文献中的数据表明，外源性人胰岛素产物(包括生物合成胰岛素，如地特胰岛素)会转移到人乳中。但对于暴露于母乳中的外源性人胰岛素产品(包括地特胰岛素)的母乳喂养婴儿，没有报告显示出现包括低血糖在内的不良反应。尚无关于外源性人胰岛素产品(包括地特胰岛素)对产奶量影响的数据。

4.3.2 在考虑母乳喂养对发育和健康的益处的同时，还应考虑母亲对地特胰岛素的临床需求，以及地特胰岛素或潜在母体疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

### 4.4 研究资料<sup>[8]</sup>

没有找到描述在人类哺乳期间使用地特胰岛素的报告。胰岛素是血液中的一种天然成分，并被排泄到母乳中。母乳中可能也存在地特胰岛素。

### 参考文献

[1] 地特胰岛素注射液说明书. 诺和诺德（中国）制药有限公司. 更新于 2021 年 5 月 14 日.

[2] FDA Label: LEVEMIR® (insulin detemir) injection, for subcutaneous use .Novo Nordisk

. Action date: 2022-12.

[3] Product Information:Levemir, Levemir 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen .Last updated:

13/07/2021

[4] 日本药品说明书: 地特胰岛素注射液. 诺和诺德株式会社. 更新于 2021 年 11 月

[5] American Diabetes Association; 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care 1 January 2020; 43: S183–S192.

[6] Suffecool K, Rosenn B, Niederkofler EE, Kiernan UA, Foroutan J, Antwi K, Ribar A, Bapat P, Koren G. Insulin detemir does not cross the human placenta. Diabetes Care. 2015 Feb;38(2):e20-1.

[7]Christof Schaefer, Paul Peters, and Richard K.Drugs during pregnancy and lactation,3ed edition[M],Elsevier B.V. 2015.

[8]Gerald G. Briggs.Drugs in Pregnancy and Lactation, 11th Edition[M]. Wolters Kluwer Health. 2017.

[9] Callesen NF, Damm J, Mathiesen JM, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Apr;26(6):588-92.

[10] 马来西亚临床实践指南：妊娠糖尿病的管理.2017

[11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版） [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.



### （三）二甲双胍的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

二甲双胍可提高 2 型糖尿病患者的葡萄糖耐受性，通过减少肝葡萄糖产生和肠道吸收来降低基础和餐后血浆葡萄糖，并通过增加周围葡萄糖的吸收和利用率提高胰岛素敏感性。

[1, 18-22]

#### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。[2-4]

分子量 165.62，几乎不与血浆蛋白结合，健康成人用药后，药物广泛分布于全身各组织中，其中在小肠壁的聚集浓度最高，口服吸收 50%，半衰期 6.5 小时，表观分布容积为 63~276L，相对婴儿剂量 0.3%~0.7%，乳汁/血浆比 0.35~0.63。[1,5]

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：对于计划怀孕或已经怀孕的患者，不推荐使用二甲双胍，但可以使用胰岛素来维持血糖水平，使其尽可能接近正常水平，从而降低胎儿畸形的风险。[1]

3.2.2 欧盟药品说明书：二甲双胍可通过胎盘，缺乏长期安全性的数据。[6]

3.2.3 日本药品说明书：给孕妇或可能怀孕的妇女禁用。在动物研究（大鼠，兔子）中观察到向胎儿转移，并且在一些动物研究（大鼠）中报告了致畸作用。孕妇也更容易发生乳酸酸中毒。[7]

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 动物和人类数据均表明二甲双胍在妊娠中的风险较低。多囊卵巢综合征(PCOS)女性使用二甲双胍似乎也有益处。然而，对于糖尿病的治疗，虽然二甲双胍可能有益于降低发展中国家胎儿和/或新生儿的发病率和死亡率；在这些国家中，正确使用胰岛素是有困难的；但胰岛素仍然是首选的治疗方法。[8-11]

3.3.2 糖尿病患者可能出现的母体高血糖水平与许多母体和胎儿的不良反应相关，包括妊娠早期发生高血糖导致胎儿结构异常。为防止这种毒性，美国妇产科医师学会建议将胰岛素用

于妊娠期间发生的 1 型和 2 型糖尿病，以及如果单纯饮食疗法不成功，二甲双胍则用于妊娠糖尿病。<sup>[8-11]</sup>

3.3.3 警惕绝经前妇女意外怀孕的可能性，因为二甲双胍可能导致无排卵的妇女排卵。<sup>[13-14]</sup>

3.3.4 妊娠的降糖药包括格列本脲和二甲双胍，它们已被证明不会对新生儿产生不良后果，尽管口服药物通常是禁忌的，因为在动物研究中观察到可能的致畸和毒性作用，并且缺少长期结果数据。<sup>[15]</sup>

3.3.5 英国国家卫生与临床优化研究所 NICE 指南指出，如果饮食和运动在 1-2 周内不能充分控制血糖，则应向妊娠糖尿病女性提供二甲双胍。<sup>[16]</sup>

3.3.6 我国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）建议孕期降糖药物首选胰岛素，所有口服药物均缺乏长期安全性的数据（A 级证据）。二甲双胍孕期应用安全性研究增多，对胰岛素抵抗重、胰岛素剂量大的孕妇，可在知情同意的基础上，酌情继续应用或加用二甲双胍（B 级证据）。<sup>[17]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

孕妇使用二甲双胍片的数据有限，不足以确定药物相关重大先天缺陷或流产的风险。已发表关于妊娠期间使用二甲双胍的研究并未报告二甲双胍与主要出生缺陷或流产风险之间存在明确关联。妊娠期糖尿病控制不佳给母亲和胎儿带来风险。

在动物生殖研究中，基于体表面积，在器官形成期间将二甲双胍给予怀孕的 Sprague Dawley 大鼠和兔服用二甲双胍，剂量分别高达临床剂量 2550 mg 的 2 倍和 5 倍，并未观察到不良发育影响。

妊娠期糖尿病控制不佳会增加孕产妇患糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产、死产和分娩并发症的风险。糖尿病控制不佳会增加胎儿出现重大出生缺陷、死产和巨大儿相关疾病的风险。

据估计，在糖化血红蛋白 HbA1C >7 的孕前糖尿病女性中，胎儿出现重大出生缺陷的背景风险为 6%-10%。据报道，HbA1C >10 的孕前糖尿病女性孕育的胎儿发生重大出生缺陷的背景风险则高达 20%-25%。特定人群流产的背景风险是无法预估的。在美国的普通人群中，临床公认的妊娠中胎儿发生重大出生缺陷和产妇流产的预估背景风险分别是 2%-4% 和 15%-20%。

### 3.5 临床考量

3.5.1 妊娠期糖尿病控制不佳会增加产妇患糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产、死产和分娩并发症的风险。<sup>[11]</sup>

3.5.2 控制不佳的糖尿病会增加胎儿发生重大出生缺陷、死缠和巨大儿相关疾病的风险。<sup>[11]</sup>

## 3.6 研究资料

### 3.6.1 人类数据

#### 3.6.1.1 妊娠期使用二甲双胍风险未明确。+下段概况性语句

上市后研究公布的数据尚未报到在妊娠期间使用二甲双胍与胎儿重大出生缺陷、流产或不良母婴结局之间的明确关联。然而，由于方法学上的局限性，包括样本量小和比较组不一致，这些研究不能确定不存在任何二甲双胍相关风险。<sup>[6]</sup>

### 3.6.2 动物数据

#### 3.6.2.1 妊娠大鼠和兔在二甲双胍高剂量下胚胎无不良影响。+下段概况性语句

给药于妊娠大鼠和兔盐酸二甲双胍以高达 600mg/kg/天的剂量时，二甲双胍不会对发育胚胎结果产生不利影响。根据对大鼠和兔子的体表面积计算，这分别表示暴露量约为 2550 mg 临床剂量的 2 倍和 5 倍。胎儿浓度的测定表明了二甲双胍可以部分通过胎盘屏障。<sup>[6]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

#### 4.1.1 哺乳期 L 分级：L1

#### 4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：二甲双胍可以通过乳汁排泄。在二甲双胍治疗期间不推荐哺乳。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：二甲双胍存在于人乳中。然而，没有足够的信息来确定二甲双胍对母乳喂养婴儿的影响，也没有关于二甲双胍对产奶量影响的可用信息。因此，应考虑母乳喂养的发育和健康益处，以及母亲对盐酸二甲双胍片的临床需求以及二甲双胍片潜在母体状况对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响。<sup>[6]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：二甲双胍避免给哺乳期妇女使用，如果不可避免，请停止母乳喂养（动物实验（大鼠）观察到二甲双胍转移至母乳中）。<sup>[7]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>

现仅有的已发表研究称，母乳中含有二甲双胍，但是，没有足够的信息来确定二甲双胍对母乳喂养的婴儿是否存在影响，也没有关于二甲双胍对产奶量影响的可用信息。应考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处，母亲对盐酸二甲双胍片的临床需求，以及盐酸二甲双胍片或母亲身体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

## 4.4 研究资料

4.4.1 已发表的临床哺乳期研究报告称，二甲双胍存在于母乳中，导致婴儿剂量约为母亲体重调整剂量的 0.11%-1%，母乳/血浆比介于 0.13-1 之间。然而，这些研究由于样本量小，且在婴儿中收集的不良反应数据有限，这些研究并未能明确确定哺乳期使用二甲双胍的风险。<sup>[6]</sup>

4.4.2 在最近的一项研究中，5 名女性每天两次服用 500 mg，母乳中二甲双胍的平均峰值和谷浓度分别为 0.42mg/L（范围 0.38-0.46mg/L）和 0.39 mg/L（范围 0.31-0.52mg/L）。平均乳汁/血浆比值为 0.63（范围 0.36-1），估计的婴儿相对剂量为 0.65%（范围 0.43-1.08%）。3 名婴儿的血糖浓度正常，范围为 47-77mg/dL。这些母亲报告说，母乳喂养的婴儿没有产生任何副作用。<sup>[5]</sup>

4.4.3 在一项对 61 名哺乳婴儿的研究中，他们的母亲在整个妊娠和哺乳期中位数服用 2.55 g/day，记录了婴儿的生长、运动和社会发育正常。作者的结论是二甲双胍在婴儿出生前 6 个月母乳喂养期间是安全有效的。<sup>[5]</sup>

## 参考文献

- [1] 二甲双胍片药品说明书. 中美上海施贵宝制药有限公司. 更新于 2021 年 11 月 17 日.
- [2] FDA Label: LEVAQUIN(R) tablets, for oral use. Janssen Pharmaceuticals Inc. Action date: 2020-6-11.
- [3] Product Information: RIOMET(R) oral solution, metformin HCl oral solution. Sun Pharmaceutical Industries Inc (per FDA), Cranbury, NJ, 2018.
- [4] Product Information: GLUCOPHAGE(R) XR oral extended-release tablets, metformin HCl oral extended-release tablets. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2018.
- [5] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [6] "Product Information. Glucophage (metformin)." Bristol-Myers Squibb (2018):
- [7] 日本药品说明书: 二甲双胍片. 日本新药株式会社. 更新于 2020 年 10 月.
- [8] Kelley KW, Carroll DG, Meyer A "A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus." Drugs Context 4 (2015): epub
- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 201. Obstet Gynecol 2018;132: e228-48. American College of Obstetricians and Gynecologists. [10] Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin. No. 190. Obstet Gynecol 2018;131:e49-64.

- [11] METFORMIN ER 500 MG tabletMETFORMIN ER 750 MG tablet
- [12] Stefanie Jewell-Thomas et al. Drugs in Pregnancy and Lactating Women[M]. Second Edition:imprint of Elsevier Inc,2009
- [13] Product Information: RIOMET ER(TM) oral extended-release suspension, metformin HCl oral extended-release suspension. Sun Pharmaceutical Industries Inc (per FDA), Cranbury, NJ, 2019.
- [14] Product Information: RIOMET(R) oral solution, metformin HCl oral solution. Sun Pharmaceutical Industries Inc (per FDA), Cranbury, NJ, 2018.
- [15] Schaefer-Graf UM, Kleinwechter H. Diagnosis and new approaches in the therapy of gestational diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2006 Aug;2(3):343-52. doi: 10.2174/157339906777950615. PMID: 18220639.
- [16] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: NICE; 2015.
- [17]中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版） [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4) : 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [18]Product Information: GLUMETZA(R) oral extended-release tablets, metformin HCl oral extended-release tablets. Valeant Pharmaceuticals of North America (per FDA), Bridgewater, NJ, 2017.
- [19]Product Information: FORTAMET(R) oral extended-release tablets, metformin HCl oral extended-release tablets. Shionogi Inc (per FDA), Florham Park, NJ, 2017.
- [20]Product Information: GLUCOPHAGE(R) XR oral extended-release tablets, metformin HCl [17]Product Information: GLUCOPHAGE(R) oral tablets, metformin HCl oral tablets. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2017.
- [21]Product Information: RIOMET(R) oral solution, metformin HCl oral solution. Ranbaxy Laboratories Inc (per FDA), Jacksonville, FL, 2017.
- [22]Product Information: RIOMET ER(TM) oral extended-release suspension, metformin HCl oral extended-release suspension. Sun Pharmaceutical Industries Inc (per FDA), Cranbury, NJ, 2019

#### **(四) 格列本脲的妊娠哺乳期用药信息**

##### **1 药理学**

格列本脲是一种第二代磺酰脲类药物，其刺激胰腺胰岛β细胞分泌胰岛素，先决条件是胰岛β细胞还有一定的合成和分泌胰岛素的功能；通过增加胰腺胰岛素水平或对肝脏直接作用，抑制肝糖原分解和糖原异生作用，使肝生成和输出葡萄糖减少；也可能增加胰外组织对胰岛素的敏感性和糖的利用（可能主要通过受体后作用），因此，总的作用是降低空腹血糖和餐后血糖。适用于单用饮食控制疗效不满意的轻、中度Ⅱ型糖尿病，病人胰岛β细胞有一定的分泌胰岛素功能，并且无严重的并发症。<sup>[1]</sup>

##### **2 药动学**

目前还没有足够的报告或对人类胎儿的良好对照研究。在体内证实，母体格列本脲不到2%的剂量穿过分离灌注的人胎盘；尚不清楚格列本脲是否在母乳中排出，但已知一些磺酰脲类药物在母乳中排出。

分子量 494，口服吸收完全，蛋白结合率 99%，口服后 2-4 小时血药浓度达峰值，表观分布容积为 0.73L/kg，半衰期 4-13.7 小时，相对婴儿剂量 0.53%~1.05%，乳汁/血浆比 0.06。<sup>[1-3]</sup>

##### **3 妊娠期**

###### **3.1 妊娠分级：**

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：D

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

###### **3.2 药品说明书中的妊娠期用药**

3.2.1 国内药品说明书：动物试验和临床观察证明磺酰脲类降血糖药物可造成死胎和胎儿畸形，孕妇不宜服用。<sup>[3]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：有生育潜力计划怀孕的妇女应从口服格列本脲改为胰岛素。妊娠期间不应使用格列本脲。根据有限数量的已发表的数据，在妊娠的前三个月使用格列本脲似乎不会导致先天性畸形的增加。关于妊娠中期和妊娠晚期，已发表的数据没有发现胎儿毒性作用。动物研究并没有显示出其有致畸的潜力。格列本脲大多少量穿过胎盘。<sup>[4]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或者有可能怀孕的妇女禁用，有磺酰脲类药物通过胎盘造成新生儿低血糖、巨大儿的报道，在动物实验（大鼠）中有致畸作用的报道。<sup>[5]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 越来越多的研究表明，格列本脲是妊娠期或 II 型糖尿病妇女的有效替代胰岛素，因为它比胰岛素更具成本效益。[2]

3.3.2 二甲双胍和格列本脲是妊娠期唯一使用的非胰岛素抗高血糖药物。对于有药物治疗指征但拒绝服用或无法依从胰岛素治疗的患者，口服降糖药是胰岛素的合理替代药物。[6]

3.3.3 有证据表明，格列本脲可能是妊娠期糖尿病患者可接受的替代胰岛素的药物，但在决定使用口服药物时需要考虑失败的危险因素。格列本脲也可能有助于在发展中国家和一些难以正确使用胰岛素的人群中降低胎儿和新生儿的发病率和死亡率。此外，药物要么不能以可检测到的数量穿过胎盘，要么被主动运送回母体。在任何一种情况下，新生儿继发的低血糖似乎是低风险。[7]

3.3.4 胰岛素是 I 型和 II 型糖尿病的治疗选择。对于非胰岛素依赖型糖尿病患者（II 型），用胰岛素密切控制母亲的血糖，最好在怀孕前开始，将有助于预防这种疾病引起的胎儿和新生儿并发症。糖尿病患者可能出现的母体高血糖水平与许多母体和胎儿的不良反应相关，包括妊娠早期发生高血糖导致胎儿结构异常。为防止这种毒性，美国妇产科医师学会建议在妊娠期间发生的 1 型和 2 型糖尿病中国使用胰岛素。如果单纯饮食治疗不成功，格列本脲则用于妊娠糖尿病。[7]

3.3.5 2020 ADA 指南指出，已知磺脲类药物穿过胎盘，并与新生儿低血糖增加有关。没有暴露于格列本脲的后代的长期安全性数据。[8]

### 3.4 风险摘要<sup>[9]</sup>

3.4.1 格列本脲在大鼠和兔子身上进行的生殖研究，其剂量可达人类剂量的 500 倍，结果没有证据表明格列本脲片会损害生育能力或对胎儿造成伤害。

3.4.2 格列本脲片没有对孕妇进行充分和良好的控制研究，所以只有在明确需要的情况下，才应在怀孕期间使用本药。

### 3.5 临床考量<sup>[6]</sup>

怀孕期间血糖水平的异常与先天性畸形的发生率有较高相关性，所以建议在怀孕期间使用胰岛素来维持血糖尽可能接近正常水平。如果在怀孕期间使用格列本脲片，则应在预产期前至少两周停药。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类数据

3.6.1.1 格列本脲增加新生儿低血糖的风险。

据报道,在分娩时接受磺酰脲类药物治疗的母亲所生的新生儿出现严重低血糖时间延长(4至10天)。在使用半衰期延长的药物时,这种情况更为频繁。<sup>[9]</sup>

一名母乳喂养的婴儿,母亲每天口服格列本脲5mg,婴儿血糖水平是正常的<sup>[6]</sup>

2020 ADA 指南指出,脐带血浆中格列本脲的浓度约为母体水平的50-70%。在2015年的荟萃分析和系统评价中,格列本脲与胰岛素或二甲双胍相比,新生儿低血糖和巨大儿的发生率更高。最近,基于新生儿低血糖,巨大儿和高胆红素血症的复合结局,未能发现格列本脲不劣于胰岛素。<sup>[8]</sup>

### 3.6.2 动物数据

#### 3.6.2.1 格列本脲在鼠和兔子身上无致癌、突变或生育影响。

格列本脲在大鼠和兔子身上进行的生殖研究,其剂量可达人类剂量的500倍,结果没有证据表明格列本脲片会损害生育能力或对胎儿造成伤害。<sup>[9]</sup>

对大鼠进行的剂量高达300mg/kg/d/d,持续18个月的致癌、突变和生育能力损害研究显示没有致癌作用。在沙门氏菌微粒体试验(Ames试验)和DNA损伤/碱性洗脱试验中进行研究时,格列本脲具有非诱变性。在为期两年的格列本脲致癌性研究中,在任何评估的标准中均未发现药物相关效应。<sup>[9]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.2.1 哺乳期L分级: L2

4.2.2 瑞典(FASS)妊娠分级: /

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 本类药物可由乳汁排出,乳母不宜服用,以免婴儿发生低血糖。<sup>[3]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: 来自11名接受格列本脲治疗的母亲的公开数据表明,格列本脲没有通过母乳排泄,而且母乳喂养的新生儿的低血糖没有被报道。母乳喂养似乎是兼容的,但作为一项预防措施,监测完全母乳喂养的婴儿的血糖水平是可取的。<sup>[4]</sup>

4.2.3 日本药品说明书: 哺乳妇女用药时应避免哺乳。有报告其他的磺酰脲类药物(托丁胺)转移到母乳中。<sup>[5]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[9]</sup>

虽然尚不清楚格列本脲是否在母乳中排出,但已知一些磺酰脲类药物在母乳中排出。由于哺乳婴儿可能存在低血糖的可能性,因此,考虑到药物对母亲的重要性,应决定是否停止



母乳或停止用药。如果停用该药物，并且单独的饮食不足以控制血糖，则应考虑胰岛素治疗。

#### 4.4 研究资料

有限的证据表明，母乳中的格列本脲含量可以忽略不计。8名最近分娩的妇女口服了单剂量的格列本脲5毫克(n=6)或10毫克(n=2)。用药后2、4、6和8小时，在乳汁中检测不到格列本脲(<5 µg/L)。一名母乳喂养的婴儿，母亲每天口服格列本脲5mg，婴儿血糖水平是正常的。<sup>[10]</sup>

有两项研究报道在产后开始使用格列本脲或格列吡嗪的2型糖尿病妇女，第一项研究中妇女在产后给予单剂量格列本脲，并在给药后2、4、6和8小时采集母乳样本。其中6名母亲接受了5毫克剂量的格列本脲，2名母亲接受了10毫克剂量的格列本脲，所有母乳中药物的含量均低于检测限(0.005 µg/mL)。用检出限计算最大理论婴儿剂量和相对婴儿剂量。婴儿平均理论剂量小于0.75µg/kg/天。5毫克和10毫克剂量的婴儿平均相对剂量分别小于1.05%和0.7%。<sup>[1]</sup>

在第二项研究中，三位母亲每天服用5毫克格列本脲在给药前5-8天(波谷)和给药后4小时(波峰)抽取母体血清和乳汁样本。所有母乳中药物的含量均低于检测限(0.08 µg/mL)。用检出限计算最大理论婴儿剂量和相对婴儿剂量。婴儿的平均理论剂量小于12 µg/kg/天。本研究中婴儿的相对剂量高(~28%);然而，这反映了检测的敏感性，而不是在母乳中检测到的(无法检测到的水平)。此外，三名婴儿中有两名接受了血糖监测，结果均正常。<sup>[1]</sup>

#### 参考文献

- [1] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [2] Stefanie Jewell-Thomas et al. Drugs for Pregnancy and Lactating Women[M]. Second Edition: imprint of Elsevier Inc, 2009.
- [3] 中国药品说明书: 格列本脲片. 山西汾河制药有限公司. 更新于2015年11月26日.
- [4] 欧盟说明书.
- [5] 日本说明书. 格列本脲片. 沢井製薬株式会社. 更新于2017年02月.
- [6] UpToDate 临床顾问的专题: Gestational diabetes mellitus: Glucose management and maternal prognosis. 更新于2022年3月.
- [7] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [8] Nuha A. ElSayed, Grazia, etc; on behalf of the American Diabetes Association, 15. Management of Diabetes in

Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 1 January 2023; 46 (Supplement\_1): S254–S266.

[9] FDA Label: Glynase® PresTab® (glyBURIDE) tablets 1.5 mg, 3 mg, and 6 mg For Oral Use. Hoechst-Roussel Pharmaceuticals. Action date: 2017-08.

[10]Product Information: MICRONASE(R) oral tablets, glyburide oral tablets. Pharmacia & Upjohn Company, New York, NY, 2009.

## 二、甲状腺激素与抗甲状腺药

### （一）丙硫氧嘧啶的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

丙硫氧嘧啶为硫脲类抗甲状腺药，抑制甲状腺内过氧化物酶，从而阻止甲状腺内酪氨酸碘化及碘化酪氨酸的缩合，从而抑制甲状腺素的合成。同时，在外周组织中抑制甲状腺素（T<sub>4</sub>）变为甲状腺激素三碘甲腺原氨酸钠（T<sub>3</sub>），使血清中活性较强的 T<sub>3</sub> 含量较快降低。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

丙硫氧嘧啶可穿过胎盘和分泌到乳汁，在母乳中存在的程度较小。<sup>[2]</sup>

分子量 170，血浆蛋白结合率 80-95%，口服吸收生物利用度 50%-95%，半衰期 1.5-5 小时，表观分布容积为 0.87L/kg，相对婴儿剂量 1.8%，乳汁/血浆比 0.1。<sup>[3]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：D

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：D

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：在未经治疗或治疗不充分的毒性弥漫性甲状腺肿（Graves）病孕妇中，母亲、胎儿或新生儿甲状腺功能亢进的不良事件风险会增加。在妊娠期间接受丙硫氧嘧啶治疗的女性中，已报告有肝损伤的病例，包括肝衰竭和死亡。已有两例宫内暴露伴肝衰竭和新生儿死亡的报告。如果在怀孕期间使用丙硫氧嘧啶，或使用丙硫氧嘧啶时怀孕，应警示患者，丙硫氧嘧啶对母亲和胎儿有造成肝损伤的潜在危害，尽管很罕见。由于丙硫氧嘧啶可透过胎盘膜，并可诱导发育中的胎儿出现甲状腺肿和克汀病，因此重要的是，在怀孕期间应给予足够的治疗剂量但不可过量。许多孕妇的甲状腺功能障碍会随着妊娠期延续而降低；因此可以减少剂量。在某些情况下，抗甲状腺治疗可在分娩前数周或数月停止。由于甲硫咪唑可能与罕见的胎儿畸形相关，因此丙硫氧嘧啶可能是妊娠早期的首选药物。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：孕妇慎用，该药品有危害人类胎儿的明确证据；但在某些情况（如孕妇存在严重的、危及生命的疾病，没有更安全的药物可供使用，或药物虽安全但使用无效），孕妇用药的获益大于危害。<sup>[2]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：只有判断治疗上的有益性超过危险性情况下给药。有报告称胎儿会

出现甲状腺肿、甲状腺功能抑制。孕妇或可能怀孕的妇女用药时，应定期进行甲状腺功能检查，并调整给药剂量，以维持适当甲状腺功能。孕期给药，有新生儿出现肝损伤的报告。新生儿出生后不久，可出现抑制甲状腺功能抑制，有时会出现甲状腺功能亢进，所以应充分观察。<sup>[4]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 只有当益处证明大于潜在的围产期风险时，丙硫氧嘧啶应在妊娠期间使用。目前还没有关于孕妇的充分报告或良好的对照研究。甲巯咪唑也同样有效。一般建议使用控制母体甲状腺功能所需的最小剂量的丙硫氧嘧啶。<sup>[5]</sup>

3.3.2 2016年版ATA《甲亢和其他病因导致的甲状腺毒症诊治》指南指出，考虑到少见但潜在的致命性丙硫氧嘧啶（PTU）相关肝损伤，国内外指南均推荐仅在妊娠期的头3个月或对甲巯咪唑（MMI）过敏或不耐受的患者首选丙硫氧嘧啶（PTU）。<sup>[6-7]</sup>

3.3.3 丙硫氧嘧啶（PTU）是妊娠期甲状腺机能亢进的常规治疗方法。母亲治疗的好处超过了潜在的胚胎-胎儿风险。美国甲状腺协会建议，如果需要抗甲状腺药物，PTU是妊娠早期的首选药物，然后将患者改用甲巯咪唑（MMI），以降低母体肝功能衰竭的风险。<sup>[5]</sup>早期妊娠使用PTU的女性可在妊娠16周后改用甲巯咪唑，也可在随后的妊娠期中继续使用PTU。<sup>[8-9]</sup>

3.3.4 FDA黑框警告：[2010-04-21]美国食品和药物管理局（FDA）的标签中添加了黑框警告：在接受丙硫氧嘧啶治疗的患者中，有严重的肝损和急性肝衰竭（在某些情况下是致命的）的报道。这些肝脏反应的报告包括成人和儿童患者需要进行肝移植的病例。丙硫氧嘧啶应仅用于不耐受甲巯咪唑的患者，以及不适合放射性碘治疗或手术治疗的甲状腺功能亢进的患者。在妊娠期间或妊娠前3个月需要使用抗甲状腺药物时，丙硫氧嘧啶可作为首选治疗选择。

### 3.4 风险摘要<sup>[2]</sup>

在Graves病未经治疗或治疗不足的孕妇中，发生母体心力衰竭、自然流产、早产、死产和胎儿或新生儿甲状腺机能亢进等不良事件的风险增加。

如果在妊娠期间使用丙硫氧嘧啶，或患者在服用丙硫氧嘧啶时怀孕，应警告患者对母亲和胎儿的罕见潜在损害。

由于丙硫氧嘧啶穿过胎盘，可在发育中的胎儿中诱发甲状腺肿和克汀病，因此在妊娠期间给予足够但不是过量的剂量是很重要的。在许多孕妇中，甲状腺功能障碍随着怀孕的进行而减轻；因此，减少剂量是可能的。在某些情况下，抗甲状腺治疗可以在分娩前几周或几个月停止。

由于甲巯咪唑可能与胎儿罕见的胎儿异常有关，丙硫氧嘧啶可能是在妊娠的前三个月的首选药物。考虑到丙硫氧嘧啶可能产生的母体肝毒性，最好在妊娠中期和晚期从丙硫氧嘧啶转换为甲巯咪唑。

### 3.5 研究资料<sup>[2]</sup>

#### 3.5.1 人类数据

##### 3.5.1.1 PTU 暴露未增畸形风险。

①在子宫内暴露于 PTU 的 7 名新生儿中报告了先天性异常。这种发生率完全在预期的畸形发生率范围内。母体甲状腺功能亢进症本身已被证明是畸形的原因。没有证据表明 PTU 与缺陷之间存在关联。报告的缺陷如下：先天性髋关节脱位，隐睾症，肌肉低渗，手足并指（13II 也使用），尿道下裂，主动脉闭锁和肛门闭锁。<sup>[5]</sup>

##### 3.5.1.2 PTU 升高新生儿 TSH，甲巯咪唑无影响。需要补一句结论性话语

②一项报告纳入了 77 例新生儿，其母亲接受 PTU 或甲巯咪唑治疗且分娩时的甲状腺功能正常，出生时的脐带血 TSH 浓度无显著差异。但与没有宫内硫脲类药物暴露的新生儿对照相比，PTU 暴露新生儿的脐带血 TSH 平均水平更高，但暴露于甲巯咪唑的新生儿无此表现。<sup>[8]</sup>

##### 3.5.3.3 FDA 警示 PTU 致肝衰风险低，丹麦研究证实。需要补一句结论性话语

③尽管美国食品药品监督管理局警示妊娠早期采用 PTU 治疗是发生其相关肝衰竭的危险因素，但风险很低。一项来自丹麦的研究发现，在 1103 例用 PTU 治疗的妊娠期患者中，仅有 1 例发生了肝衰竭。<sup>[7]</sup>

##### 3.5.3.4 瑞典研究：PTU 增加耳畸形和泌尿系统梗阻风险。需要补一句结论性话语

④2017 年的一项队列研究使用瑞典全国登记册评估了妊娠期使用抗甲状腺药物的畸形风险。这些组包括妊娠早期暴露的 MMI (n = 162)、PTU (n = 218)、MMI 和 PTU (n = 66)、妊娠之前或之后但非妊娠期间的药物 (n = 1551) 和未暴露的药物 (n = 682,343)。MMI、PTU 和未暴露者之间的畸形无差异。暴露于 PTU 后，耳部畸形和泌尿系统梗阻性畸形显著升高。<sup>[5]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

#### 4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

#### 4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级：/

## 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：婴儿可能会受到影响，需对其进行特别观察。在哺乳期间，如必须用抗甲状腺药物，可选择应用本品治疗。哺乳期可服用丙硫氧嘧啶片，因为母乳中药物浓度最多只有母体内血清药物浓度的 1/10。但因个别病例有甲状腺功能减退的报道，故应对婴儿进行特别观察。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：丙硫氧嘧啶少量存在于母乳中，因此对哺乳婴儿的暴露剂量基本无临床意义。<sup>[2]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：介于治疗益处和母乳喂养的益处，考虑继续或停止哺乳；另外，该药可转移到人母乳中（血清水平的 1/10 左右），大量服用本药时最好不要哺乳。有报告称，哺乳期间使用本药导致新生儿出现肝损伤。<sup>[4]</sup>

## 4.3 风险摘要<sup>[2]</sup>

丙硫氧嘧啶少量存在于母乳中，因此对哺乳婴儿的暴露剂量基本无临床意义。在一项研究中，9 名哺乳期妇女口服 400 毫克的丙硫氧嘧啶。给药后 4 小时内丙硫氧嘧啶经母乳分泌的平均量为给药剂量的 0.025%。

## 4.4 研究资料<sup>[10]</sup>

一名女性(未说明产后时间)单次服用 100 mg 丙硫氧嘧啶后，在 24 小时内通过乳汁排泄了给药剂量的 0.077%。经口给予 9 名产后 1~9 个月的女性单次 400 mg 剂量的丙基硫氧嘧啶后，乳汁中丙硫氧嘧啶的浓度在给药后 1.5 h 时达到峰值，平均峰浓度为 0.7 mg/L。据作者估计，母亲每天 3 次服用 200 mg 丙硫氧嘧啶，其婴儿每天的暴露剂量不超过 462 μg，或最多为母体剂量的 0.025%(范围为 0.07~0.077%)。

## 参考文献

[1] 中国药品说明书: 丙硫氧嘧啶片. 上海朝晖药业有限公司. 更新于 2021 年 10 月 11 日.

[2] FDA Label: PROPYLTHIOURACIL TABLETS. Chartwell Pharmaceuticals. Action date: 2018-09.

[3] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[4] 日本说明书.: 丙硫氧嘧啶片. Nipo 株式会社. 更新于 2023 年 04 月.

[5] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[6] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and

management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315–89.

[7] 卢一寒, 李静. 2016 年版 ATA 《甲亢和其他病因导致的甲状腺毒症诊治指南》解读 [J]. *药品评价*, 2017, 14(01): 13-16+44.

[8] UpToDate 临床顾问的专题: 妊娠期甲状腺功能亢进的治疗, last updated: 2022-10-21.

[9] Product information. Propylthiouracil. Actavis, 2019.

[10] Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, et al. Propylthiouracil in human milk: Revision of a dogma. *Lancet*. 1980;1(8171):736–7.

## （二）甲巯咪唑的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学<sup>[1]</sup>

甲巯咪唑是一种甲状腺激素合成抑制剂抑制甲状腺内过氧化物酶，从而阻碍吸聚到甲状腺内碘化合物的氧化及酪氨酸的偶联，阻碍甲状腺素（T4）和三碘甲状腺原氨酸（T3）的合成，用于甲状腺功能亢进症的药物治疗。

### 2 药动学<sup>[1]</sup>

甲巯咪唑易通过胎盘并能经乳汁分泌。

分子量 114.16，在血液不和蛋白质结合。本品口服后由胃肠道迅速吸收，吸收率约 80-95%，广泛分布于全身，集于甲状腺，半衰期约 6-13 小时，相对婴儿剂量 5.88%~14.7%，乳汁/血浆比 1.16。甲巯咪唑及代谢物 75-80%经尿排泄。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：D

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：应对妊娠期女性的甲状腺功能亢进症进行充分治疗，以防止严重的妊娠期并发症和胎儿并发症。甲巯咪唑能通过胎盘屏障。根据流行病学研究和自发报告，怀疑在妊娠期间接受甲巯咪唑治疗（尤其是在妊娠早期使用、高剂量使用时）可能导致先天性畸形。报告的畸形包括先天性皮肤发育不全、颅面畸形（后鼻孔闭锁、面部畸形）、脐疝、食道裂孔、脐-肠系膜导管异常和室间隔缺损。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：孕妇慎用，由于甲巯咪唑使用相关的先天性畸形的罕见发生，因此对于需要治疗甲状腺功能亢进症的孕妇，特别是在妊娠早期（器官发生期间），使用其他药物可能是合适的。应告知患者，如果他们在服用抗甲状腺药物时怀孕或打算怀孕，他们应该立即联系他们的医生进行治疗。在许多孕妇中，甲状腺功能障碍随着妊娠的进行而减轻；因此，可以减少抗甲状腺治疗的剂量。在某些情况下，抗甲状腺治疗可以在分娩前 2 或 3 周停止使用。由于该药物容易穿过胎盘膜，因此甲巯咪唑在给予孕妇时可引起胎儿甲状腺肿和克汀病。出于这个原因，重要的是在怀孕期间给予足够但不过量的剂量。<sup>[2]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：对孕妇或可能怀孕的妇女，仅在确定治疗有益大于危险时才使用；



有报告称，由于在妊娠中给药，新生儿出现头皮缺损症、颅骨缺损症、脐带疝、脐带肠管的完全或部分残留（脐带肠管瘘、梅克尔憩室等）、伴随气管食管瘘的食管闭锁症、后鼻孔闭锁症等。另外，孕期给药，胎儿甲状腺功能受到抑制，引起甲状腺肿。据报道，该药可通过人胎盘。给孕妇或可能怀孕的妇女用药时，应定期进行甲状腺功能检查，并调节剂量，以维持适当甲状腺功能。新生儿在出生后的一段时间内，会出现甲状腺功能抑制、甲状腺功能亢进的现象。<sup>[3]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 治疗期间，育龄期女性需使用有效的避孕措施。<sup>[1]</sup>

3.3.2 只有在严格的个体获益/风险评估后才能在妊娠期间服用甲巯咪唑，并且只给予最低有效剂量且避免与甲状腺激素联合治疗。如果在妊娠期间使用甲巯咪唑，建议进行密切的孕产妇、胎儿和新生儿监测。<sup>[1]</sup>

3.3.3 如果使用甲巯咪唑或卡比咪唑，应给予控制母体疾病的最低剂量。一项综述建议，应调整剂量，以使母体游离甲状腺素水平保持在轻度甲状腺毒性范围内。<sup>[4]</sup>

3.3.4 由于可能与皮肤发育不全和其他畸形有关，以及甲巯咪唑进入母乳，美国甲状腺协会指南建议丙硫氧嘧啶 PTU 作为妊娠 16 周前治疗妊娠期间甲状腺机能亢进的首选药物。<sup>[5]</sup>

3.3.5 卡比咪唑和甲巯咪唑可导致罕见的胚胎病，皮肤缺损（皮肤发育不全），特别是头部毛发、后肛门闭锁、食管闭锁、气管-食管瘘和其他胃肠道畸形。<sup>[7]</sup>

3.3.6 母亲在妊娠期接受 PTU 或甲巯咪唑治疗且血清 T4 水平处于非妊娠正常范围内时，其分娩的新生儿里约有半数甲状腺功能低下。尽管如此，有两项研究发现宫内暴露于硫脲类药物(但出生时甲状腺功能正常)的儿童 IQ 评分正常。<sup>[8-10]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

3.4.1 由于与甲巯咪唑相关的先天性畸形比较罕见，因此需要治疗甲状腺功能亢进症的孕妇可能适合使用其他药物，特别是在妊娠的前三个月(器官发生期间)。<sup>[6]</sup>

3.4.2 应告知患者，如果他们在服用抗甲状腺药物期间怀孕或计划怀孕，应立即联系医生了解其治疗方法。

3.4.3 在许多孕妇中，随着孕周增大，甲状腺功能障碍会减少，因此，是有可能需要减少抗甲状腺药物治疗的剂量的。

### 3.5 临床考量

3.5.1 在某些情况下，可以在分娩前 2 或 3 周停止使用抗甲状腺治疗，因为该药物容易穿过胎盘屏障，所以孕妇服用甲巯咪唑可能会导致胎儿甲状腺肿和克汀病；因此，在怀孕期间服

用甲巯咪唑需要给予足够但不过量的剂量。

### 3.6 研究资料

3.6.1 人类数据：怀孕中的甲巯咪唑治疗需谨慎，可能与皮肤缺陷相关。

在许多孕妇中，甲状腺功能障碍随着妊娠的进行而减少；因此，减少抗甲状腺治疗的剂量是可能的。在某些情况下，抗甲状腺治疗可在分娩前 2 周或 3 周停止使用。由于药物很容易穿过胎盘膜，甲巯咪唑给孕妇时可引起胎儿甲状腺肿和克汀病。因此，重要的是在怀孕期间给予足够但不是过量的剂量。<sup>[6]</sup>1987 年的一项研究调查了 49,091 例先天性皮肤缺陷病例的活产记录。在这些病例中，发现了 25 例（0.05%），其中 13 例（0.03%）局限于头皮。在 48,057 名妇女的样本中，24 名在妊娠早期接受了甲巯咪唑或卡比咪唑治疗，但这些母亲没有产生皮肤缺陷。尚不能排除治疗和头皮缺陷之间的联系，但如果它存在可能有微弱的联系。<sup>[11]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：甲巯咪唑可以分泌到乳汁中，乳汁中的浓度相当于母亲血清中的浓度，因此，婴儿存在着出现甲状腺功能减退的危险。在甲巯咪唑治疗期间，可以进行哺乳；但是，甲巯咪唑的每日剂量最高为 10 mg，而且不能额外给予甲状腺激素。必须定期监测新生儿的甲状腺功能。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：甲巯咪唑排泄到母乳中。然而，一些研究发现，对服用甲巯咪唑的母亲哺乳婴儿的临床状态没有影响，特别是如果频繁（每周或每两周）监测甲状腺功能。<sup>[2]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：避免哺乳。该药可转移到人母乳中（与血清水平大致相当），可能影响婴儿的甲状腺功能。<sup>[3]</sup>

### 4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>

甲巯咪唑被排泄到母乳中。几项研究发现，服用甲巯咪唑的母亲对哺乳期婴儿的临床状况没有影响，特别是如果频繁(每周或每两周)监测甲状腺功能。

### 4.4 研究资料

4.4.1 甲巯咪唑被排泄到母乳中。一项针对 139 名甲状腺毒性哺乳期母亲及其婴儿的长期研

究证明接受甲巯咪唑治疗的母亲喂养的婴儿病没有发生毒性反应。[6]

4.4.2 在另一项研究中, 35 名哺乳期妇女接受 5 至 20mg/天的甲巯咪唑, 没有发现婴儿甲状腺功能的变化, 即使是服用较高剂量的婴儿。此外, 对 11 名妇女进行了研究, 这些妇女接受甲巯咪唑衍生物卡比咪唑治疗(每天 5-15 毫克, 相当于 3.3-10mg 甲巯咪唑), 经母体治疗, 11 例患儿甲状腺功能均正常。因此, 哺乳期母亲使用小剂量的甲巯咪唑也许是安全的。在一项研究中, 一名有双胞胎的妇女每天服用 30mg 卡比咪唑, 乳汁中甲巯咪唑的平均浓度为 43ug/L 双胞胎婴儿的平均血浆浓度分别为 45ng/mL 和 52ng/mL, 低于治疗范围。甲巯咪唑乳浓度在给药后 2-4 小时达到峰值。这些婴儿的甲状腺功能没有变化。[12]

4.4.3 51 名在妊娠期间服用甲巯咪唑并在哺乳期继续服用甲巯咪唑, 每日 5 mg 的母亲和 88 名在产后 2 至 8 个月开始服用该药的母亲的婴儿。母亲每天服用 5~20 mg 甲巯咪唑治疗长达一年, 所有婴儿的甲状腺功能测试正常。将 14 名婴儿时母乳喂养的儿童与母亲未服用甲巯咪唑的对照组儿童进行比较。两组的智商测试表现没有差异。其中 42 名儿童在 4 岁后接受了重新研究, 发现其智商分数与匹配对照组中 6 岁以下的儿童相同。[13]

## 参考文献

- [1] 甲巯咪唑片药品说明书. 默克制药(江苏)有限公司. 更新于 2020 年 11 月 20 日.
- [2] FDA Label: METHIMAZOLE TABLETS, METHIMAZOLE oral tablets.MYLAN Company, USP2015
- [3] 甲巯咪唑片药品说明书. 武田药品工业株式会社.更新于 2022 年 6 月.
- [4] Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy: optimal regimen for fetal thyroid status. N Engl J Med 1986;315:24-8.
- [5] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid 2017;27:315-89.
- [6] FDA Label: METHIMAZOLE TABLETS, for oral use. PAR PHARMACEUTICAL COMPANIES, INC.Action date:01/2012
- [7] Ono K, Kikuchi A, Takikawa KM et al. Hernia of the umbilical cord and associated ileal prolapse through a patent omphalomesenteric duct: prenatal ultrasound and MRI findings. Fetal Diagn Ther 2009; 25: 72-5.
- [8] Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. N Engl J Med 1986; 315:24.

- [9] Burrow GN, Klatskin EH, Genel M. Intellectual development in children whose mothers received propylthiouracil during pregnancy. *Yale J Biol Med* 1978; 51:151.
- [10] Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, Bank H. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992; 151:558.
- [11] Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987;106:60–1.
- [12] Thomas W. Hale. *Medications and Mothers' Milk*[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [13] Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, et al. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:1239–43.

### （三）左甲状腺素钠的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

口服左甲状腺素是一种合成的甲状腺素 T4 激素，发挥与内源性 T4 相同的生理作用，从而在甲状腺素缺乏时维持正常的 T4 水平。该合成的甲状腺素与甲状腺自然分泌的甲状腺素相同。临床用于①治疗非毒性的甲状腺肿（甲状腺功能正常）；②甲状腺肿切除术后，预防甲状腺肿复发；③甲状腺功能减退的替代治疗；④抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进症的辅助治疗；⑤甲状腺癌术后的抑制治疗；⑥甲状腺抑制实验。<sup>[1-3]</sup>

#### 2 药动学<sup>[1]</sup>

该药可透过胎盘屏障，分泌进入乳汁。

分子量 799，口服甲状腺素钠后，大部分均在小肠的上端被吸收，吸收可达 80%以上，达峰时间大约 5-6 个小时，口服给药 3-5 天发生作用。左甲状腺素与特定的转运蛋白的结合率极高，大约为 99.97%。左甲状腺素的平均半衰期为 7 天，甲亢患者半衰期缩短（3-4 天），甲状腺功能减退患者，本品的半衰期延长（9-10 天）。本品的分布容积约为 10-12 升。甲状腺激素主要在肝脏、肾脏、脑和肌肉中进行代谢。代谢物经尿和粪便排泄。左甲状腺素的总代谢清除率大约为 1.2 升血浆/天。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：A

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：在妊娠期及哺乳期需特别注意继续使用左甲状腺素进行治疗。妊娠期间本品的剂量可能增加。血清促甲状腺（TSH）可能早在妊娠期 4 周时会升高，为确保血清 TSH 值在特定的妊娠期参考范围内，服用左甲状腺素的妊娠妇女应每 3 个月检测 TSH 水平。血清 TSH 水平升高可增加左甲状腺素剂量来矫正。产后血清 TSH 水平与怀孕前的水平相似。因此在产妇分娩后左甲状腺素应立即恢复到怀孕前剂量。产后 6-8 周检测血清 TSH 水平。没有任何报道表明，本品在人体推荐治疗剂量下会导致致畸性和/或胎儿毒性。妊娠妇女过度使用高剂量的左甲状腺素可能对胎儿或胎儿出生后发育产生不良反应。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：左旋甲状腺素治疗孕妇维持甲状腺功能正常状态的上市后研究数据，

没有报告严重出生缺陷、流产或其他不良母体或胎儿结局的发生率增加。怀孕期间甲状腺功能减退症对母亲和胎儿有风险。由于妊娠期间 TSH 水平可能升高，因此应监测 TSH，并在怀孕期间调整左甲状腺素剂量。<sup>[2]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：仅在判断治疗益处大于风险时使用。<sup>[3]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 左旋甲状腺素（T4）适用于妊娠的所有阶段。未经治疗或治疗不足的母体甲状腺功能减退与低出生体重、自然流产、早产、胎儿死亡、子痫前期、胎盘早剥和其后代较低的神经心理发育有关。<sup>[4]</sup>美国妇产科医师学会和美国甲状腺协会建议在怀孕期间补充左旋甲状腺素来治疗甲状腺功能减退症。<sup>[4-5]</sup>

3.3.2 甲状腺功能减退症通常必须用左旋甲状腺素来治疗。在妊娠开始时（从妊娠第五周开始），T4 剂量应增加约 30%，在妊娠开始时增加 25-50 $\mu$ g。在妊娠中期，需要进一步增加剂量，比孕前剂量增加约 40-50%。TSH 值允许监测治疗适应。无甲状腺功能减退的慢性甲状腺炎妇女应在怀孕期接受甲状腺素治疗。<sup>[6]</sup>

3.3.3 左旋甲状腺素是治疗妊娠期甲状腺功能减退症的标准药物。患有孤立性甲状腺素低血症的妇女既没有增加不良围产期结局的风险，也没有甲状腺过氧化物酶抗体的发病率增加。<sup>[7]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[2]</sup>

妊娠期出现甲状腺功能减退症时，若不进行相应治疗，对母亲和胎儿都有一定风险。因此，在怀孕期间诊断出甲状腺功能减退症应及时治疗，且不应停用左甲状腺素。由于怀孕期间促甲状腺激素(TSH)水平可能会升高，因此在怀孕期间应监测 TSH 并调整左甲状腺素的用量。目前尚无针对妊娠动物进行的左甲状腺素研究。根据左甲状腺素在孕妇群体中应用的长期经验，包括其上市后的研究数据，都没有重大出生缺陷或流产率增加的报道。尚无法评估特定人群发生重大出生缺陷和流产的风险。美国整体人群中，临床公认的妊娠重大出生缺陷和流产的估计风险分别为 2~4%和 15~20%。

### 3.5 临床考量

3.5.1 妊娠期间母亲的甲状腺功能减退与较高的并发症发生率相关，其中并发症包括自发性流产、妊娠期高血压、子痫前期、死产和早产。妊娠期出现甲状腺功能减退症时，若不进行相应治疗，胎儿的神经认知发育会受到不良影响。<sup>[2]</sup>

3.5.2 对于孕前已存在甲状腺功能减退的患者：妊娠期间可能需要增加左甲状腺素的剂量。一旦确认妊娠，至少需要每三个月监测血清 TSH 和游离四碘甲状腺素(T4)的水平。对于原

发性甲状腺功能减退的患者，需将血清 TSH 水平维持在妊娠特异性参考范围以内。对于血清 TSH 高于正常妊娠特异性范围的患者，左甲状腺素的剂量需增加 12.5~25 µg/d，每 4 周测量一次 TSH 水平，直到左甲状腺素剂量稳定，血清 TSH 在正常妊娠特异性范围内。分娩后立即将左甲状腺素剂量降至孕前水平，并在产后 4~8 周测量血清 TSH 水平，确保左甲状腺素剂量适当。

**3.5.3 对于新发甲状腺功能减退的患者：**应使甲状腺功能尽快恢复正常。对于有中至重度甲状腺功能减退体征和症状的患者，开始以完全替代剂量(1.6 µg/kg/d)应用左甲状腺素。对于轻度甲状腺功能减退的患者(TSH<10 IU/L)，开始时以 1.0 µg/kg/d 的剂量应用左甲状腺素。每 4 周评估血清 TSH 水平，调整左甲状腺素的剂量，直到血清 TSH 在正常妊娠特定范围以内。

## **3.6 研究资料<sup>[2]</sup>**

### **3.6.1 人类数据**

**3.6.1.1 孕妇使用左甲状腺素未发现不良胎儿或母体结局的增加。**

左甲状腺素已被批准用于甲状腺功能减退症的替代疗法。根据左甲状腺素在孕妇群体中应用的长期经验，包括其上市后的研究数据，表明尚未出现与孕妇使用左甲状腺素相关的胎儿畸形、流产或其他不良母体或胎儿结局增加的现象。

## **4 哺乳期**

### **4.1 哺乳期分级：**

**4.1.1 哺乳期 L 分级：L1**

**4.2.2 瑞典（FASS）妊娠分级：II**

### **4.2 药品说明书中的哺乳期用药**

**4.2.1 国内药品说明书：**推荐治疗剂量下，在哺乳时分泌到乳汁中的甲状腺激素的量不足以导致婴儿发生甲状腺功能亢进或 TSH 分泌被抑制。<sup>[1]</sup>

**4.2.2 欧盟药品说明书：**哺乳期充分左甲状腺素治疗可使乳汁供应不足的甲状腺功能减退哺乳期母亲的产奶量正常化。应考虑母乳喂养的发育和健康益处，以及母亲对左甲状腺素的临床需求以及左甲状腺素或基础母体疾病对母乳喂养婴儿的潜在任何不利影响。<sup>[2]</sup>

**4.2.3 日本药品说明书：**考虑到治疗和母乳喂养的益处，考虑继续或停止母乳喂养。<sup>[3]</sup>

### **4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>**

一些研究报告发表称，左甲状腺素可经母乳泌出。然而，目前尚无足够信息表明左甲状

腺素对母乳喂养婴儿产生不良影响，也没有左甲状腺素影响泌乳量的有效信息。哺乳期进行有效的左甲状腺素治疗可使甲状腺功能减退母亲的泌乳量恢复正常。应考虑母乳喂养对发育和健康的好处，同时也需考虑母亲对左甲状腺素的临床需求，以及左甲状腺素或母亲疾病对母乳喂养婴儿可能产生的任何不良影响。

#### 4.4 研究资料

4.4.1 左甲状腺素是人乳中的正常成分。尽管有些争议，但左甲状腺素似乎很难分泌入乳汁，据报道，左甲状腺素的平均水平在 0~77 $\mu\text{g/L}$  之间<sup>[8]</sup>。在一项研究中，每月收集足月儿母亲 (n=16) 和早产儿母亲 (n=15) 的母乳样本，持续 6 个月。足月儿母亲乳汁中甲状腺素的平均含量为 11245.5 nmol/L (8738 $\mu\text{g/L}$ )，比早产儿母亲乳汁中的甲状腺素含量要高。早产儿母亲乳汁中甲状腺素的平均含量为 671.6 nmol/L (522 $\mu\text{g/L}$ )。在早产儿母亲的乳汁中，哺乳期前 2 个月的甲状腺素平均水平为 842.2 nmol/L (654  $\mu\text{g/L}$ )，而在哺乳期第 3~6 月的甲状腺素平均水平为 595.7 nmol/L (463 $\mu\text{g/L}$ )。<sup>[13]</sup>

4.4.2 大多数研究表明，母体甲状腺转移到母乳中的含量极低，而且其分泌量极低，即使在哺乳期间也不足以保护甲状腺功能减退的婴儿。<sup>[9-11]</sup>

4.4.3 2001 年，美国儿科学会将左旋甲状腺素归类为兼容母乳喂养。<sup>[12]</sup>美国甲状腺协会建议，如果患者患有甲状腺功能减退症，应在哺乳期使用左旋甲状腺素。<sup>[5]</sup>

4.4.4 正常泌乳需要充足的甲状腺激素血清水平。补充不足的甲状腺激素水平应能改善由甲状腺功能减退症导致的不良泌乳状况。然而，超生理剂量的甲状腺激素预计不会进一步改善泌乳状况。

#### 参考文献

- [1] 左甲状腺素钠片说明书. Merck Healthcare KGaA, Darmstadt . 更新于 2021 年 9 月 30 日.
- [2] FDA Label: EUTHYROX® (levothyroxine sodium) tablets, for oral use Initial. Merck KGaA.. Action date: 2022-4.
- [3] 左甲状腺素钠片药品说明书.富士製薬工業株式会社.更新于 2020 年 3 月
- [4] Jafek BW, Small R, Lillian DL. Congenital radioactive-iodine induced stridor and hypothyroidism. Arch Otolaryngol 1974;99:369-71.
- [5] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurber P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid 2017;27:315-89.



- [6] Christof Schaefer, Paul Peters, and Richard K. Drugs during pregnancy and lactation, 3rd edition [M], Elsevier B.V. 2015.
- [7] Carl P. Weiner. Drugs for Pregnant and Lactating Women, 2nd Edition. ISBN: 9781416040132, 2009
- [8] Mallya M, Ogilvy-Stuart AL. Thyrotropic hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:17–25.
- [9] Mizuta H, Amino N, Ichihara K, Harada T, Nose O, Tanizawa O, Miyai K. Thyroid hormones in human milk and their influence on thyroid function of breast-fed babies. *Pediatr Res.* 1983; 17(6):468-471.
- [10] Oberkotter LV. Thyroid function and human breast milk. *Am J Dis Child.* 1983;137(11):1131.
- [11] Sack J, Amado O, Lunenfeld B. Thyroxine concentration in human milk. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45(1):171-173.
- [12] Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776–89.
- [13] Vass RA, Kiss G, Bell EF, et al. Thyroxine and thyroid-stimulating hormone in own mother's milk, donor milk, and infant formula. *Life (Basel).* 2022;12:584.

### 三、糖皮质激素类药物

#### (一) 丙酸氟替卡松的妊娠哺乳期用药信息

##### 1 药理学

丙酸氟替卡松是一种合成的三氟化糖皮质激素，体外显示其与人类糖皮质激素受体的亲和力和力较高，具有抗炎作用。<sup>[1-4]</sup>经口吸入用于预防性治疗哮喘及治疗轻至中度哮喘急性发作。<sup>[2]</sup>经鼻给药用于治疗季节性和常年性过敏性鼻炎的症状。<sup>[3]</sup>局部给药用于皮质激素可缓解的炎症性和瘙痒性皮肤病，如湿疹(包括特应性湿疹和盘状湿疹)、结节性痒疹、银屑病(泛发斑块型除外)、神经性皮肤病(包括单纯性苔藓)、扁平苔藓、脂溢性皮炎、接触性过敏、盘状红斑狼疮、泛发性红斑(作为全身激素治疗的辅助用药)、虫咬皮炎、粟疹。<sup>[4]</sup>

##### 2 药动学<sup>[5]</sup>

动物试验表明可透过胎盘屏障。

分子量 500，血浆蛋白结合率 91%，半衰期 7.8 小时（肌肉注射）/24 小时（吸入），表观分布容积为 4.2L/kg。

##### 3 妊娠期

###### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：吸入剂、混悬液、喷雾均是 B3

###### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

###### 3.2.1 国内药品说明书：

（1）吸入：在妊娠女性患者的数据有限。只有当药物对母亲的预期受益超过对胎儿的潜在危险时，才能考虑在妊娠期间给予丙酸氟替卡松。<sup>[2]</sup>

（2）经鼻给药：孕妇应用时应咨询医生或药师。<sup>[3]</sup>

（3）局部给药：孕妇禁用。<sup>[4]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：只有在潜在益处大于对胎儿潜在风险的情况下，才应在怀孕期间使用丙酸氟替卡松。<sup>[6]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：对于孕妇或可能怀孕的妇女，只有在治疗上的益处超过危险性的情况下才使用。<sup>[7]</sup>

###### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 目前没有对孕妇进行充分和良好对照的研究。因此，只有在潜在益处大于对胎儿潜在风险的情况下，才应在怀孕期间使用丙酸氟替卡松。<sup>[1]</sup>

3.3.2 一些案例报道描述了在怀孕期间使用氟替卡松。未观察到胚胎、胎儿或新生儿毒性率的增加。由于最初缺乏人类妊娠经验，两篇综述得出结论，如果在妊娠期间开始使用倍氯米松，或布地奈德治疗，则吸入性皮质类固醇是首选。然而，新的数据表明，如果非孕妇对氟替卡松表现出良好的反应，或者如果该药物适合孕妇，则该药物可用于妊娠。<sup>[8]</sup>

3.3.3 妊娠期持续性哮喘首选吸入用布地奈德治疗，其次是倍氯米松和氟替卡松。<sup>[10,11]</sup>

3.3.4 若患者对本药反应良好，可在妊娠期继续使用。用药时使用最低剂量以维持哮喘控制。<sup>[11]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[1]</sup>

从已发表的文献中获得的关于孕妇吸入或鼻用丙酸氟替卡松与不良发育结局的明确关联的现有数据尚未报道。

在动物实验中，在大鼠、小鼠和家兔中，皮下给药的丙酸氟替卡松毒性剂量小于人每日最大推荐吸入剂量(MRHDID)(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  为基础)时，观察到皮质类固醇的致畸性特征、胎儿体重下降和/或骨骼变异。然而，吸入给大鼠丙酸氟替卡松会降低胎儿体重，但在母体毒性剂量低于 MRHDID ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )的情况下，不会诱发致畸性。口服皮质类固醇的经验表明，啮齿动物比人类更容易受到皮质类固醇的致畸作用。该人群主要出生缺陷和流产的估计背景风险是未知的。

所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。在美国普通人群中，临床确认的妊娠中出现重大出生缺陷和流产的估计风险分别为 2%至 4%和 15%至 20%。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 动物研究<sup>[1]</sup>

动物试验观察到本药造成胎仔体重减轻、骨骼异常、腭裂。

皮下给予雄性和雌性大鼠丙酸氟替卡松最高达  $50\mu\text{g}/\text{kg}$ [以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计，约为人类推荐最大吸入日剂量(MRHDID)的 0.2 倍]，未观察到对生育力有影响。

于器官形成期皮下给予妊娠大鼠和小鼠丙酸氟替卡松，均观察到致畸性。在出现母体毒性的剂量下(一日  $100\mu\text{g}/\text{kg}$ ，以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计，约为成人 MRHDID 的 0.5 倍)，观察到大鼠胎仔出现脐突出、体重减轻和骨骼异常。一日  $45\mu\text{g}/\text{kg}$ (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计，约为成人 MRHDID 的 0.1 倍)剂量下，观察到小鼠胎仔出现腭裂和骨骼异常。

于器官形成期给予妊娠大鼠吸入丙酸氟替卡松，在出现母体毒性的剂量下(一日

25.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计, 约为成人 MRHDID 的 0.13 倍), 观察到胎仔体重减轻和骨骼异常。

于器官形成期皮下给予妊娠家兔丙酸氟替卡松, 在出现母体毒性的剂量下(一日 0.57 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计, 约为成人 MRHDID 的 0.006 倍), 观察到胎仔体重减轻。一日 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计, 约为成人 MRHDID 的 0.04 倍)剂量下, 1 只胎仔出现腭裂。

于妊娠晚期至整个哺乳期(妊娠第 17 日至产后 22 日)给予大鼠丙酸氟替卡松最高达一日 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计, 最高达成人 MRHDID 的 0.2 倍), 未观察到幼仔体重减轻, 且对发育、学习能力、记忆力、反应力和生育力无影响。

皮下给予小鼠和大鼠、口饲给予家兔丙酸氟替卡松后, 药物均可通过胎盘屏障。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: L3

4.1.2 瑞典 (FASS) 妊娠分级: 吸入剂、混悬液、喷雾均是 IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书:

(1) 吸入: 尚未进行有关丙酸氟替卡松在人乳中分泌的研究。只有当药物对母亲的预期受益超过对胎儿的潜在危险时, 才能考虑在哺乳期间给予丙酸氟替卡松。<sup>[2]</sup>

(2) 经鼻给药: 哺乳期应用时应咨询医生或药师。<sup>[3]</sup>

(3) 局部给药: 哺乳期妇女慎用。<sup>[4]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书: 尚不清楚丙酸氟替卡松的代谢产物是否排泄到乳汁中, 研究表明, 丙酸氟替卡松及其代谢物会排泄到哺乳期大鼠的乳汁中。不能排除母乳喂养新生儿的危险。必须考虑到母乳喂养对孩子的益处和妇女接受治疗的益处, 决定是停止母乳喂养还是停止治疗。<sup>[7]</sup>

4.2.3 日本药品说明书: 对于孕妇或可能怀孕的妇女, 只有在治疗上的益处超过危险性的情况下才使用。<sup>[8]</sup>

### 4.3 风险摘要

4.3.1 母乳喂养的总结没有关于人类哺乳期使用氟替卡松的报告。由于吸入氟替卡松获得的全身浓度较低, 并且该药物的口服生物利用度较差, 因此哺乳期婴儿是否会摄入具有临床意义的剂量值得怀疑。<sup>[9]</sup>

4.3.2 母乳中的糖皮质激素浓度很低, 生理或维持剂量的糖皮质激素对婴儿一般无严重不良

影响。因为母乳中药物浓度在用药后 2 h 达到峰值，建议丢弃用药后 4 h 内的母乳。哺乳妇女接受中等以上剂量的糖皮质激素不推荐哺乳。<sup>[11]</sup>

4.3.3 哺乳期间可使用本药口腔吸入剂。<sup>[12]</sup>

4.3.4 目前尚无关于人乳中丙酸氟替卡松的存在、对母乳喂养儿童的影响或对产奶量的影响的可用数据。动物试验表明丙酸氟替卡松存在于大鼠乳中。在人乳中也发现了其他皮质类固醇。然而，口服吸入治疗剂量后血浆中的丙酸氟替卡松浓度较低，因此，人母乳中的浓度可能相应较低。<sup>[1]</sup>

4.3.5 母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲对丙酸氟替卡松的临床需要以及丙酸氟替卡松对母乳喂养的孩子或潜在母亲状况的任何潜在不良影响一并考虑。<sup>[1]</sup>

## 4.4 研究资料

### 4.4.1 动物研究<sup>[1]</sup>

皮下注射给与哺乳期大鼠丙酸氟替卡松的剂量(以 mg/m<sup>2</sup> 计，约为成人 MRHDID 的 0.1 倍)，乳汁中的药物水平可达到检测限。

### 4.4.2 临床研究<sup>[5]</sup>

(1) 当鼻内滴注时，绝对生物利用度小于 2%，因此几乎没有剂量被全身吸收。

(2) 吸入氟替卡松后的口服吸收约为 30%，首过效应消除了氟替卡松的血浆水平。吸入 880 $\mu$ g 后的血浆峰值为 0.1~1 ng/mL。由于血浆水平有限，正常剂量的口服甚至全身吸收后的肾上腺皮质抑制极为罕见。在使用建议的剂量时，无法检测到血浆水平。

(3) 虽然氟替卡松分泌到啮齿动物的乳汁中，但使用的剂量比正常情况下的剂量高很多倍。鉴于之前提到的有限的口服和全身生物利用度以及肝脏首过效应，即使是相当高的剂量，乳汁中丙酸氟替卡松的剂量也不太可能与对临床有影响。

## 参考文献

[1] FDA Label: Fluticasone Propionate, for nasal. Optinose US Inc. Action date: 2023-1.

[2] 丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液. GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. 更新于 2017 年 09 月 20 日.

[3] 丙酸氟替卡松鼻喷雾剂. Glaxo Wellcome, S.A. 更新于 2015 年 11 月 18 日.

[4] 丙酸氟替卡松乳膏. 香港澳美制药厂. 更新于 2015 年 05 月 05 日.

[5] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[6] <https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/fluticason-label>.

- [7] EMA product information:Salmeterol/fluticasone propionate.Teva B.V.Update date: 2021.8.27. (请参照美康软件)
- [8] 日本药品说明书: 丙酸氟替卡松酯滴鼻液/喷雾. 长生堂制药株式会社. 更新于 2020 年 12 月.
- [9] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [10] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015.
- [11] 中华医学会内分泌学分会,中国内分泌代谢病专科联盟.糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023 版)  
[J].中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(4): 289-296.
- [12] Middleton PG,Gade EJ,Aguilera C,et al.ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases.Eur Respir J. 2020 Feb 6;55(2):1901208.

## （二）布地奈德的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

布地奈德是一种强效糖皮质激素活性和弱盐皮质激素活性的抗炎性皮质类固醇药物。本药经吸入给药用于哮喘的维持治疗，亦用于替代需口服糖皮质激素治疗的哮喘（可替代或减少口服糖皮质激素治疗）。本药经鼻给药用于治疗季节性和常年性过敏性鼻炎、常年性非过敏性鼻炎，亦用于预防鼻息肉切除后的再生<sup>[1][2]</sup>。

### 2 药动学

在动物研究中发现布地奈德可透过胎盘屏障。可分泌到乳汁<sup>[1]</sup>。

分子量 430.5，平均血浆蛋白结合率 85%~90%，脂溶性高，健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积约为 3L/kg，血浆半衰期平均为 2~3 小时。使用布地奈德干粉吸入剂时，婴儿经乳汁每日口服摄入布地奈德的总量约为母亲的 0.3%~1%，婴儿的平均血浆浓度估计为母亲血浆中观察到的浓度的 1/600<sup>[1][3]</sup>。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：吸入制剂 B 级，口服和直肠用制剂 C 级。

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：吸入制剂 A 级，口服制剂 B3

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：妊娠期妇女仅在确有必要时方可使用本药，如果怀孕期间无法避免使用糖皮质激素治疗，应优先考虑使用吸入性糖皮质激素。妊娠期妇女使用类固醇可能使新生儿出现肾上腺功能减退。

3.2.2 欧盟药品说明书：使用时需权衡母亲和胎儿的获益及风险，治疗哮喘时，建议使用可充分控制哮喘所需的最低有效剂量（吸入制剂）<sup>[4]</sup>，妊娠期避免使用，除非有必须使用的理由，因为与吸入用布地奈德相比，口服途径的血浆中布地奈德最大浓度更高（口服制剂）<sup>[5]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：仅在对母亲的预期获益远超对胎儿的任何存在潜在风险的情况下，才可考虑在妊娠期妇女中使用<sup>[6]</sup>。

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1.大剂量使用糖皮质激素者不宜怀孕。若孕 8~11 周时母体应用高剂量糖皮质激素治疗，则不能排除腭裂伴或不伴唇裂的风险，可以采用超声对胎儿面部唇腭裂进行评估<sup>[7][8]</sup>。

3.3.2.妊娠早期使用糖皮质激素全身给药可能引起后代唇腭裂，吸入布地奈德也观察到类似的口腭裂风险，但无统计学意义。妊娠期使用布地奈德治疗哮喘和鼻炎应仔细权衡治疗益处和潜在风险，对于需要吸入布地奈德控制哮喘的孕妇，不应因怀孕而终止治疗<sup>[9]</sup>。

3.3.3.吸入或经鼻给药的全身利用度低，到达胎儿的活性布地奈德的实际剂量可能较小，吸入给药时建议使用维持哮喘控制的最低剂量<sup>[9]</sup>。

### 3.4 风险摘要

尚无研究数据表明妊娠期妇女使用本药可增加发生胎儿畸形的风险，流行病学研究结果及上市后使用经验亦未见妊娠期妇女使用本药对胚胎或新生儿有不良影响<sup>[10]</sup>。

### 3.5 临床考量

需考虑疾病对孕妇不良妊娠结局的影响决定是否使用布地奈德，药物使用期间应仔细观察婴儿肾上腺功能减退的迹象，如喂养不良、易怒、虚弱和呕吐，并进行相应的管理<sup>[10]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究

3.6.1.1 有研究发现发现妊娠期使用吸入性糖皮质激素可能轻微增加心脏畸形的风险、可引起后代内分泌、代谢和营养失调

① 一项病例对照研究将 1995-2001 年间瑞典健康登记处的无已知染色体异常的心脏缺陷婴儿(n=5015)和该时期出生的所有婴儿(n=577730)进行比较。所有暴露于吸入性糖皮质激素的 7404 名婴儿中有 66 例心脏缺陷(OR1.05, 95%CI: 0.82-1.34)，暴露于吸入性布地奈德的 6557 名婴儿中有 16 例心脏缺陷(OR1.12, 95%CI: 0.87-1.44)。暴露于经鼻吸入糖皮质激素的 2872 名婴儿中有 31 例心脏缺陷(OR1.24, 95%CI: 0.87-1.78)，暴露于经鼻吸入布地奈德的 2230 名婴儿中有 28 例心脏缺陷(OR1.45, 95%CI: 0.99-2.10)。结果显示，经鼻吸入布地奈德与非重度心脏缺陷有关(OR1.58, 95%CI: 1.02-2.46)，也与非特异性心脏缺陷有关(OR2.39, 95%CI: 0.96-4.92)，室间隔缺损和房间隔缺损的风险分别为 1.67(95%CI: 0.99-2.81)和 2.18(95%CI: 0.71-5.08)<sup>[11]</sup>。

② 一项基于人群的队列研究纳入 4083 名患哮喘的女性，79.9%使用布地奈德，17.6%使用氟替卡松，5.4%使用倍氯米松，0.9%使用未知的糖皮质激素。妊娠期暴露于糖皮质激素的 4083 对母婴中，暴露于吸入性糖皮质激素的儿童最初被诊断为内分泌/代谢失调者显著增多(AHR1.62, 95%CI: 1.03-2.54)，消化系统疾病的风险也增加(AHR1.26, 95%CI: 0.98-1.63)<sup>[12]</sup>。

3.6.1.2 妊娠早期使用高剂量吸入性糖皮质激素可增加先天畸形的风险



- ① 一项基于人群的队列研究发现妊娠早期使用高剂量的 ICS 增加了先天畸形的风险。研究纳入 13280 例妊娠，10099 名妊娠期妇女使用丙酸倍氯米松、布地奈德、丙酸氟替卡松、氟尼缩松或曲安奈德治疗哮喘。妊娠早期未暴露于 ICS 的婴儿的先天畸形发生率为 9.6%，暴露于 ICS 一日 0-1000 $\mu\text{g}$ (平均日剂量 186 $\mu\text{g}$ )的婴儿的先天畸形发生率为 9%，暴露于 ICS 一日剂量高于 1000 $\mu\text{g}$ (平均日剂量 1470 $\mu\text{g}$ )的婴儿的先天畸形发生率为 14.3%，重大先天畸形发生率分别为 5.9%、5.7%和 9.7%。日剂量高于 1000 $\mu\text{g}$  的女性(n=154)所分娩的婴儿的先天畸形风险(RR1.63, 95%CI: 1.02-2.6)显著高于日剂量 $\leq$ 1000 $\mu\text{g}$  者(n=4392)，且日剂量 $\leq$ 1000 $\mu\text{g}$  者先天畸形的风险不高于未用药者(n=8734)。根据多胎妊娠和妊娠早期使用长效 $\beta_2$ 受体激动药校正后,ICS 日剂量高于 1000 $\mu\text{g}$  组先天畸形的 RR 为 1.56(95%CI: 0.95-2.58)，重大先天畸形的 RR 为 1.68(95%CI: 0.93-3.05)<sup>[13]</sup>。
- ② 一项回顾性队列研究中(1249 名患者的 1302 次妊娠)，与妊娠早期单用高剂量 ICS 相比，联合使用 LABA 和吸入糖皮质激素未增加婴儿重大先天畸形的风险。新生儿 1 岁内报道的危及生命或可导致重大外观缺陷的畸形率为 7.4%。LABA+低剂量 ICS 组和中等剂量的 ICS 单药治疗组的重大畸形的发生率分别为 6.9%和 7.2%，母亲为重度哮喘且接受 LABA+中等剂量 ICS 组的婴儿重大畸形的发生率为 7.1%，而高剂量 ICS 单药治疗组的婴儿重大畸形发生率为 9.6%。心血管畸形最常见<sup>[14]</sup>。

### 3.6.1.3 妊娠期使用本药通常不增加先天畸形和其他不良妊娠结局的风险

- ① 一项基于人群的前瞻性队列研究回顾了瑞典登记的 1995-1997 间的约 99%的妊娠，未发现妊娠早期使用布地奈德吸入剂增加先天畸形的风险。研究纳入母亲在妊娠早期使用布地奈德吸入剂治疗哮喘的 2014 名婴儿。研究组的先天畸形发生率与普通人群相似(分别为 3.8%和 3.5%)。此外，暴露于布地奈德吸入剂后唇腭裂婴儿的出生数也与普通人群相似(分别为 4 名婴儿和 3.3 名婴儿)<sup>[15]</sup>所有先天畸形中有 18 名先天性心血管缺陷的婴儿，2 名婴儿(均为早产)为动脉导管未闭，该发生率也与未暴露于布地奈德的婴儿相似<sup>[16]</sup>。
- ② 一项随机、双盲、安慰剂对照研究纳入了 7241 名 5-66 岁的轻至中度顽固性哮喘(2 年以下)且先前未常规使用过糖皮质激素治疗的患者，所有患者(n=313)接受布地奈德(400 $\mu\text{g}$ ，一日 1 次)或在常规哮喘治疗方案中通过吸入干粉加入安慰剂，共 3 年，随后 2 年为非盲治疗期。布地奈德组和安慰剂组分别有 81%和 77%的患者分娩了健康婴儿。布地奈德组 196 例妊娠中有 39 例不良妊娠结局：23 例流产、3 例先天畸形、12 例其他不良结局。安慰剂组 117 例妊娠中有 17 例不良妊娠结局：11 例流产、4 例先天畸形、12 例其

他不良结局。研究者得出结论，使用低剂量的布地奈德吸入剂治疗轻至中度顽固性哮喘不影响妊娠结局<sup>[17]</sup>。

- ③ 一项研究回顾了炎症性肠病中心的数据，以确定克罗恩病患者在妊娠期间使用布地奈德胶囊(Entocort EC)诱导和(或)维持治疗的母体和胎儿结局。该研究纳入 8 名克罗恩病小肠受累的患者(平均年龄为 27.7 岁)，6 名患者为狭窄性，1 名患者为瘘管性，1 名患者为炎症性。治疗持续时间为 1-8 个月。未观察到母体肾上腺抑制、葡萄糖不耐受、眼不良反应、高血压以及胎儿先天畸形<sup>[18]</sup>。
- ④ 一篇文献报道了 4 名女性使用布地奈德缓释片(Budesonide MMX)治疗炎症性肠病的妊娠结局。4 名炎症性肠病的女性在妊娠期出现疾病活动，使用布地奈德缓释片治疗后，3 名女性出现疾病缓解，1 名女性在妊娠中期行结肠切除术。所有婴儿出生时胎龄正常、发育也正常，且均不存在先天畸形<sup>[19]</sup>。

### 3.6.2 动物研究

3.6.2.1 动物试验未观察到本药有致畸作用或对生育力有损害，但可见胎仔体重减轻或死亡率增加。

大鼠皮下给予布地奈德 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ (约为最大推荐人用每日吸入剂量的 1/10)，可见母体增重、产前存活率、产时和哺乳期幼仔存活率下降，在 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (约为最大推荐人用每日吸入剂量的 1/40)剂量下未见类似作用。家兔和大鼠分别皮下给予布地奈德 25、500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ (分别约为最大推荐人用每日吸入剂量的 1/4 和 2.5 倍)可见死胎、幼仔体重下降、骨骼畸形。大鼠吸入布地奈德 100-250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ (约为最大推荐人用每日吸入剂量的 1/2-1/4)剂量时未见致畸和死胎<sup>[20]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L1

4.1.2 瑞典 (FASS) 妊娠分级：吸入制剂 II，口服制剂和直肠制剂 IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：仅在对母亲的预期获益远超对婴儿的任何存在潜在风险的情况下，才可考虑在哺乳期妇女中使用<sup>[1]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：只有在对母亲的预期获益大于对婴儿的任何存在的潜在的风险时，才应考虑对在哺乳期使用布地奈德。200 $\mu\text{g}$  的布地奈德吸入粉剂可在哺乳期使用<sup>[3][4]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：仅在对母亲的预期获益远超对婴儿的任何存在潜在风险的情况下，才可考虑在哺乳期妇女中使用<sup>[6]</sup>。

#### 4.3 风险摘要<sup>[10]</sup>

预计母乳喂养不会使婴儿暴露于大量的布地奈德，目前尚缺乏口服布地奈德的哺乳研究以及药物对母乳喂养的婴儿的影响的相关研究。

#### 4.4 临床考量<sup>[10]</sup>

建议针对长期需要使用布地奈德的哺乳期妇女定期监测婴儿的生长，综合评估母亲的获益及婴儿存在的潜在风险。

#### 4.5 研究资料<sup>[10]</sup>

一项已发表的研究报告称，母亲吸入布地奈德后，母乳中含布地奈德，相对婴儿剂量为0.3%~1%，母乳与血浆之比约为0.5。在婴儿血浆中未检测到布地奈德，在母亲使用吸入布地奈德后的母乳喂养婴儿中也未发现不良事件。假设每日平均牛奶摄入量约为150毫升/公斤/天，乳汁与血浆比为0.5，假设母亲每日使用16mg布地奈德，那么5公斤的婴儿口服布地奈德的估计剂量小于2mg/天。假设婴儿的生物利用度为100%，这大约是母亲剂量的0.1%，大约是临床用于婴儿哮喘的最高吸入剂量的3%。

#### 参考文献

- [1] 吸入用布地奈德混悬液说明书（普米克令舒），阿斯利康制药有限公司，2018.11.7
- [2] 布地奈德鼻喷雾剂说明书（雷诺考特），麦克尼尔有限责任公司，2022.02.16
- [3] EMA Label（2022.2.6）Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V. 160 micrograms / 4.5 micrograms inhalation powder
- [4] EMA Label（2022.8）Novopulmon Novolizer 200 micrograms inhalation powder
- [5] EMA Label（2022.9.27）Jorveza 0.5 mg orodispersible tablets
- [6] 日本说明书，吸入用布地奈德混悬液说明书，武田テバファーマ株式会社，2020年1月15日更新
- [7] 舍费尔等著.孕期与哺乳期用药(原书第8版)[M].吴效科,黄志超主译.北京:科学出版社,2021.1.302-304.
- [8] 中华人民共和国卫生部.糖皮质激素类药物临床应用指导原则[EB/OL].[http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content\\_1810219.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm).
- [9] Briggs' Drugs in Pregnancy and Lactation Twelfth Edition(Budesonide)
- [10] FDA Label(2021-12-20)-TARPEYO (budesonide) delayed release capsules, for oral use(CALLIDITAS)
- [11] Kallen BAJ, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect.[J] Reprod

Toxicol 2003;17:255–61.

- [12] Tegethoff M, Greene N, Olsen J, et al. Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study. [J]Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(5):557-563.
- [13] Blais L , Beauchesne MF , Lemiere C , et al. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. [J]J Allergy Clin Immunol 2009; 124(6):1229-1234..
- [14] Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, et al. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy.[J] J Allergy Clin Immunol 2015; 135(1):123-130.
- [15] FDA Label  
(2019-09-06)-PULMICORT RESPULES(Budesonide Inhalation Suspension)(AstraZeneca Pharmaceuticals LP).
- [16] Kallen B, Rydhstroem H, & Aberg A: Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93:392-395.
- [17] Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide.[J]Ann Allergy Asthma Immunol, 2005, 95(6):566-70.
- [18] Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15(1):25-8.
- [19] Vestergaard T, Jørgensen SMD, Christensen LA, et al. Pregnancy outcome in four women with inflammatory bowel disease treated with budesonide MMX.[J] Scand J Gastroenterol. 2018;53(12):1459-1462.
- [20] Product Information: Budesonide Suspension for Inhalation. AstraZeneca Pty Ltd (per FDA),2018

### （三）地奈德的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本药为中弱效外用皮质类固醇，具有抗炎、抗过敏、止痒及减少渗出的作用；可减轻和防止组织对炎症的反应，消除局部非感染性炎症引起的发热、发红及肿胀，从而减轻炎症症状；还具有防止或抑制细胞免疫反应、抑制初次免疫应答的免疫抑制作用。用于治疗各种皮肤疾病<sup>[1]</sup>。

#### 2 药动学

尚不明确本药是否可通过胎盘，尚不知外用皮质激素是否泌入乳汁，但几乎不可能对婴儿造成不良影响<sup>[1]</sup>。

分子量 416.51，本药主要经皮肤吸收，皮肤炎症或其他疾病可增加经皮吸收，封包治疗也可使吸收增加，血浆蛋白结合率个体差异较大<sup>[1]</sup>。相对婴儿剂量、乳汁/血浆比暂缺。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：妊娠期妇女使用本药应权衡利弊，且不应大剂量、大面积长期使用。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：/

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 尚无妊娠期妇女使用本药的相关资料，动物实验可观察到母体体重减轻和致畸性<sup>[2]</sup>，使用本药应权衡利弊，避免长时间大面积、大剂量使用<sup>[3]</sup>。

##### 3.4 风险摘要

尚无妊娠期妇女使用本药的资料以评估药物相关的严重出生缺陷、流产或其他不良母体、胎儿结局的风险<sup>[2]</sup>。

##### 3.5 临床考量

孕期慎用外用糖皮质激素，必须使用时可选择弱中效的（如 0.05%地奈德）<sup>[4]</sup>，指南认为在妊娠按照标准方法使用外用糖皮质激素是安全的，而不用担心它们对胎儿或婴儿的影响。

但应避免长期使用高剂量强效局部类固醇，因为这可能导致出生时的低体重<sup>[3]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究

尚无妊娠期妇女使用本药的资料。

#### 3.6.2 动物研究

3.6.2.1 动物试验未观察到本药有致畸作用或对生育力有损害，但可见胎仔体重减轻或死亡率增加。

① 于妊娠 6-15 日局部给予妊娠大鼠 0.05%的地奈德乳膏一日 0.2g/kg(以体表面积计，与人类推荐最大剂量相当)、0.6g/kg、2.0g/kg，所有剂量组均可见母体体重减轻，一日 0.6g/kg 和 2.0g/kg 剂量组还可见致畸性。<sup>[2]</sup>

② 于妊娠 6-18 日局部给予妊娠家兔 0.05%的地奈德乳膏一日 0.2g/kg、0.6g/kg(以体表面积计，与人类推荐最大剂量相当)、2.0g/kg，所有剂量组均可见母体体重减轻，一日 2.0g/kg 剂量组还可见致畸性。<sup>[2]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：/

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：尚不知外用皮质激素是否泌入乳汁，但几乎不可能对婴儿造成不良影响，但哺乳期妇女仍应慎用本品。

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：/

### 4.3 风险摘要

目前尚不清楚局部使用本药物是否分泌至乳汁。由于系统性使用皮质激素是通过母乳分泌的，故哺乳期应谨慎使用地奈德。为了尽量减少婴儿通过母乳接触药物，在最小的皮肤区域和尽可能短的时间内使用地奈德<sup>[5][6]</sup>。

### 4.4 临床考量

建议需母乳喂养的妇女在喂养前洗掉任何已应用于乳头和乳晕的地奈德，以避免婴儿直接接触<sup>[5][6]</sup>。

## 4.5 研究资料

无。

### 参考文献

- [1] 药品说明书(2021-04-06)-地奈德乳膏(重庆华邦制药有限公司).
- [2] FDA Label(2014-07-22)-DESONATE(Desonide Gel)(Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.).
- [3] Saeki H etal. English Version of Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2021.[J]J Dermatol. 2022 Oct;49(10):e315-e375.
- [4] 广东省药学会.特应性皮炎的合理用药指引[J].今日药学,2022,32(03):161-175.
- [5] Label(2022.11) DESONIDE- desonide cream Cosette Pharmaceuticals, Inc.
- [6] FDA Label(2019-04-19)-VERDES0 (desonide) foam, for topical use (Almirall, LLC)

#### **(四) 地塞米松的妊娠哺乳期用药信息**

##### **1 药理学**

本药为肾上腺皮质激素，具有抗炎、抗过敏、抗风湿、免疫抑制作用，对水钠潴留和促进排钾作用较弱，对垂体-肾上腺抑制作用较强。主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。玻璃体植入剂可用于治疗成年患者中视网膜分支静脉阻塞或中央静脉阻塞引起的黄斑水肿<sup>[2]</sup>。

##### **2 药动学**

本药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁<sup>[3]</sup>。

分子量 392.46，血浆蛋白结合率 77%，口服给药半衰期 4 小时<sup>[1]</sup>，静脉给药半衰期 3~6 小时<sup>[4]</sup>。健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积为 2L/kg<sup>[4]</sup>。相对婴儿剂量、乳汁/血浆比数据暂缺。

##### **3 妊娠期**

###### **3.1 妊娠分级：**

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：静脉和口服制剂 C 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：口服 A，眼内植入剂型 B3，静脉 C

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：口服、静脉 C，滴眼液 C

###### **3.2 药品说明书中的妊娠期用药**

3.2.1 国内药品说明书：妊娠期妇女应权衡利弊使用<sup>[5][1]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：妊娠期妇女避免使用地塞米松，除必须使用地塞米松，如妊娠晚期促胎肺（口服、静脉）<sup>[6][7]</sup>。目前尚缺乏眼内使用地塞米松对胎儿的影响的研究证据，但建议妊娠期仍避免选择含地塞米松的滴眼液（滴眼液）<sup>[8]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：仅当确定对孕妇或可能怀孕的妇女治疗有益大于危险时才给予<sup>[9][10]</sup>。

###### **3.3 妊娠相关用药建议**

3.3.1. 妊娠早期应用糖皮质激素，建议使用高分辨率的超声心动图对胎儿进行监测，尤其应诊断是否有唇裂<sup>[1][11]</sup>。

3.3.2. 大剂量使用糖皮质激素者不宜妊娠<sup>[12]</sup>。妊娠期需要使用全身性糖皮质激素治疗风湿性疾病时，首选不含氟的糖皮质激素(如泼尼松)，避免大剂量长期用药<sup>[13]</sup>。

3.3.3. 产前应用糖皮质激素促胎肺成熟可减少早产儿呼吸窘迫综合征、脑室内出血、坏死性小肠结肠炎的发生。妊娠 24+0 周至 33+6 周且在 7 日内有早产风险的患者(包括胎膜破裂或



多胎妊娠者), 推荐使用单疗程糖皮质激素治疗; 妊娠 23+0/7 周后且在 7 日内有早产风险的患者, 可考虑单疗程糖皮质激素治疗; 妊娠 34+0/7 周至 36+6/7 周在 7 日内有早产风险且此前未使用糖皮质激素的患者, 如 24 小时至 7 日将分娩或引产, 可给予单疗程糖皮质激素治疗。妊娠小于 34 周且在 7 日内有早产风险的患者, 如前次使用产前糖皮质激素治疗已超过 14 日, 可考虑重复 1 个治疗, 在早产胎膜破裂患者中重复疗程存在争议。不应为完成糖皮质激素治疗而延迟分娩<sup>[4]</sup>。

3.3.4. 产前使用本药行类固醇治疗需警惕可引起新生儿低血糖发生风险升高, 对生长发育、肺功能, 或者性心理、运动、认知、神经发育及眼科结局有不良影响<sup>[5]</sup>。

### 3.4 风险摘要<sup>[1]</sup>

本药可通过胎盘屏障, 并部分经胎盘酶代谢为无活性代谢物。妊娠期妇女使用本药可能增加胎盘功能不全、唇腭裂、死胎、早产儿过敏性疾病、新生儿低出生体重、新生儿低血糖等风险。动物研究中发现现在器官形成过程中给予地塞米松, 会导致不良发育结果, 包括结构异常(腭裂)、生长改变(生长限制包括减少骨长度和胎儿重量)、功能障碍(神经发育和代谢效应)和胚胎-胎儿死亡率(胚胎植入数量减少和活胎儿减少)。

### 3.5 临床考量

妊娠期使用时应充分告知孕妇胎儿的潜在风险<sup>[1]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究

##### 3.6.1.1 本药可透过胎盘屏障

10 名足月妊娠的健康女性于口服地塞米松 8mg 后 8-11 小时实施剖宫产手术。母亲静脉、脐静脉、脐动脉和羊水中平均药物水平分别为 2.2 $\mu$ g/dl、2.9 $\mu$ g/dl、2.6 $\mu$ g/dl 和 2.5 $\mu$ g/dl<sup>[16]</sup>。

3.6.1.2 有研究发现, 妊娠期妇女使用糖皮质激素通常不增加严重先天畸形的风险, 但腭裂的风险显著增加。

③ 一项 meta 分析中, 队列研究的结果显示, 妊娠期使用糖皮质激素未显著增加严重胎儿畸形的风险(RR1.24; 95%CI: 0.97-1.60); 病例对照研究得到类似结果(RR1.20; 95%CI: 0.93-1.56), 但腭裂的发生率显著增加(RR3.19; 95%CI: 2.05-4.95)<sup>[17]</sup>。

3.6.1.3 产前给予本药可减少早产相关围生期发病率和病死率。

③ 一项研究评估了母亲在预期早产前使用单疗程的糖皮质激素对胎儿/新生儿和母体发病率和死亡率、儿童期生活的影响。研究者总结了 30 项随机对照研究的数据, 纳入 7774 名母亲和 8158 名婴儿, 将预期早产前给予单疗程糖皮质激素(倍他米松、地塞米松或氢

化可的松)和安慰剂或不给药的对照组进行比较。结果发现,产前使用糖皮质激素治疗降低多数严重不良结局的发生率,包括围产期死亡、新生儿死亡、呼吸窘迫综合征(RDS)、脑室内出血(IVH)、坏死性小肠结肠炎、需机械通气、出生后 48 小时内全身感染。未观察到对慢性肺病、平均出生体重、儿童期死亡、儿童期神经发育延迟和成年期死亡有有利影响。产前使用糖皮质激素不增加绒毛膜羊膜炎和子宫内膜炎的风险<sup>[18]</sup>。

- ① WHO 在资源有限国家进行的一项大型随机试验报道,与安慰剂相比,在妊娠 26<sup>+0</sup> 周至 33<sup>+6</sup> 周使用地塞米松减少了新生儿死亡(RR 0.84, 95%CI 0.72-0.97)和死产/新生儿死亡(RR 0.88, 95%CI 0.78-0.99),并且严重呼吸窘迫有减少的趋势(RR 0.81, 95%CI 0.64-1.03),重度 IVH 有增多的趋势(RR 1.85, 95%CI 0.46-7.42)<sup>[19]</sup>。

3.6.1.4 产前使用本药可显著降低新生儿出生体重、增加早产儿出现过敏性疾病的风险。

① 一项研究表明,产前给予妊娠 24-34 周的女性地塞米松促进胎儿肺成熟可显著降低胎儿出生体重。地塞米松治疗组(n=961)与未给药的对照组(n=2808)和历史对照组(n=444)相比(孕龄均为 24-34 周),根据孕周校正后的婴儿出生体重显著降低(P<0.001),但新生儿死亡的风险未显著增加。根据孕周校正后的出生体重与地塞米松剂量无关<sup>[20]</sup>。

② 一项研究表明产前给予地塞米松可增加早产儿出现过敏性疾病(尤其是哮喘和过敏性鼻炎)的风险(可能与 IL-5 和 IL-10 水平升高有关)。该研究纳入出生时胎龄小于 35 周且出生体重低于 1500g 的 40 名早产儿,其中 24 名出生前暴露于地塞米松,16 名未暴露。与未暴露组相比,暴露组过敏性疾病的发生率明显升高(75.0% vs 18.8%, p<0.0001),尤其是哮喘(41.7% vs 0.0%, p=0.003)和过敏性鼻炎(58.3% vs 18.8%, p=0.013),但特应性皮炎未升高;总白细胞的 mRNA 水平表达无统计学差异(p>0.05),但哮喘组 IL-5 水平较高(p=0.009);智力发育指数(MDI)显著升高(90.38±3.31 vs 79.94±3.68, p=0.043),但精神运动发育指数(PDI)无显著差异<sup>[21]</sup>。

3.6.1.5 产前使用本药可增加新生儿发生低血糖的风险。

ALPS 纳入了 2800 多例妊娠 34<sup>+0</sup> 周至 36<sup>+5</sup> 周且晚期早产风险高的女性,随机分为两组,分别接受首个产前皮质类固醇治疗疗程或安慰剂,治疗组中新生儿低血糖的发生率更高(24% vs 15%, RR 1.60, 95%CI 1.37-1.87)<sup>[22]</sup>。

一项 meta 研究纳入了 6 项临床试验,其中在妊娠 34<sup>+0</sup> 周至 36<sup>+6</sup> 周使用 ACS 的随机试验发现,发现新生儿低血糖风险较对照组升高(22.8% vs 14.2%, RR 1.61, 95%CI 1.16-2.12)<sup>[23]</sup>。

3.6.1.6 产前使用本药与儿童神经发育结局密切相关。

一篇 meta 分析纳入了 2000-2021 年间发表的 30 项观察性研究、超过 125 万例儿童且评

估结局时至少 1 岁；在未足月时使用产前单疗程皮质类固醇与神经发育结局的关联如下：  
• 超早产儿童–神经发育受损的风险降低<sup>[校正 OR(adjusted odds ratio, aOR) 0.69·95%CI 0.57-0.84, 确定性低]</sup>。• 晚期早产儿童–接受神经认知障碍检查的可能性增加(aHR 1.12, 95%CI 1.05-1.20, 确定性低)。  
• 足月产儿童–精神障碍或行为障碍(aHR 1.47, 95%CI 1.36-1.60, 确定性低)以及确诊或疑似神经认知障碍(aHR 1.16, 95%CI 1.10-1.2, 确定性低)的风险增加<sup>[24]</sup>。

### 3.6.2 动物研究

3.6.2.1. 动物试验观察到在妊娠期中的器官形成期使用低于或等于人推荐使用量的地塞米松会导致胎儿不良结局，包括结构异常（腭裂）、生长改变（生长受限，包括骨长度、胎儿体重减少）、功能障碍（神经发育和代谢效应）和胚胎-胎儿死亡率（胚胎植入数量减少和活胎减少）<sup>[1]</sup>。

① 于妊娠第 10-13 日经眼给予小鼠 0.15%的地塞米松一日 0.75mg/kg(以 mg/m<sup>2</sup> 计, 约为人类剂量 0.7mg 的 5 倍)，观察到胚胎-胎仔死亡和发生率较高的腭裂。于器官形成期经眼给予家兔 0.1%的地塞米松[妊娠第 6 日 0.20mg/kg, 妊娠第 7-18 日一日 0.13mg/kg(以体表面积计, 约为人类剂量 0.7mg 的 4 倍)]，观察到肠道异常(包括肠道发育不良)、腹裂、肾发育不良<sup>[25]</sup>。

② 在妊娠 9-20 日经皮下给予大鼠地塞米松一日 0.2mg/kg，观察到雄性子代成年后认知功能受损，海马体细胞增殖减少、凋亡增加，突触可塑性受损和蛋白质合成中断<sup>[26]</sup>。

3.6.2.2 动物试验观察到精子形成减少、子代卵巢发育毒性。

① 雄性小鼠腹腔内注射地塞米松(以体表面积计，剂量等于人类剂量)，连用 7 日，观察到睾丸精子减少及精子形成减少<sup>[1]</sup>。

② 在妊娠 9-20 日经皮下给予大鼠地塞米松一日 0.2mg/kg，F1 代雌性大鼠成年后与正常雄性大鼠交配，生育 F2 代和 F3 代。宫内暴露于地塞米松的胎仔、F1 代、F3 代均出现卵巢形态改变、血清雌二醇水平以及卵巢类固醇生成因子 1、类固醇激素合成酶和胰岛素样生长因子 1 表达水平降低<sup>[27]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 I 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：口服和注射剂 III，滴眼液 III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：母亲接受大剂量地塞米松给药时，则停止母乳<sup>[5][1]</sup>。

4.2.1 欧盟药品说明书：由于地塞米松可分泌至乳汁，对婴儿会有一些的影响，故需权衡治疗对母亲的获益及对婴儿的影响来决定是继续母乳喂养还是终止母乳（全身）<sup>[6][7]</sup>。地塞米松滴眼液可在哺乳期使用（滴眼液）<sup>[8]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：结合治疗对母亲的获益及婴儿的风险综合考虑是继续母乳还是终止母乳（口服）<sup>[9]</sup>。由于地塞米松可分泌到乳汁，治疗时停止母乳（静脉）<sup>[10]</sup>。

### 4.3 风险摘要<sup>[1][28]</sup>

全身给予地塞米松治疗可分泌至乳汁，可干扰婴儿内源性皮质醇的产生而引起不良影响。

### 4.4 临床考量<sup>[1][28]</sup>

建议妇女在治疗期间和最后一次注射后的2周内不要用母乳喂养。尚不清楚局部予地塞米松后是否可在乳汁中检测出，故应慎重选择。

### 4.5 研究资料

尚无乳汁中地塞米松浓度的相关研究。

## 参考文献

- [1]地塞米松磷酸钠注射液（1mg：1ml）说明书（2016.4.8）浙江仙琚制药股份有限公司
- [2]FDA Label（2020-10-21） OZURDEX（dexamethasone intravitreal implant）（Allergan USA, Inc）
- [3]FDALabel(2021-06-24)-HEMADY(Dexamethasone Tablets)(Dexcel Pharma Technologies Ltd)
- [4]Richter O, Ern B, Reinhardy D, et al: Pharmacokinetics of dexamethasone in children. Ped Pharmacol 1983; 3:329-337.
- [5]醋酸地塞米松片说明书（2020.12.1）重庆科瑞制药（集团）有限公司
- [6]EMA Label DEXINJET 2 mg/ml solution for injection
- [7]EMA Label（2023-01-23） Neofordex 40 mg tablets（Laboratoires CTRS）
- [8]EMA Label Dexamethasone NTC 1 mg/ml, eye drops, solution in single-dose container（NTC S.r.l）
- [9]日本说明书（2022.7）LenaDex® Tablets（レナデックス錠）（百时美施贵宝有限公司）
- [10]日本说明书（2022.5）DEXART® Injection（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液）（富士製薬工業株式会社）
- [11]舍费尔,彼得斯,米勒.孕期与哺乳期用药指南.山丹等译.第2版.北京:科学出版社,2010.397
- [12]中华人民共和国卫生部.糖皮质激素类药物临床应用指导原则
- [EB/OL].[http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content\\_1810219.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm)

- [13]Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-556. doi:10.1002/art.41191
- [14]American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e80-e97. doi:10.1097/AOG.0000000000003700
- [15]产前皮质类固醇治疗以减少早产导致的新生儿呼吸系统并发症发生率和死亡率 - UpToDate
- [16]Osathanondh R, Tulchinsky D, Kamali H, et al. Dexamethasone levels in treated pregnant women and newborn infants. *J Pediatr.* 1977;90(4):617-20
- [17]Magee LA, Mazzotta P, & Koren G: Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:S256-261
- [18]Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 21;3:CD004454
- [19]WHO ACTION Trials Collaborators, Oladapo OT, Vogel JP, et al. Antenatal Dexamethasone for Early Preterm Birth in Low-Resource Countries. *N Engl J Med* 2020; 383:2514.
- [20]Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, et al: Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4):485-490.
- [21]Tseng WN, Chen CC, Yu HR, et al. Antenatal Dexamethasone Exposure in Preterm Infants Is Associated with Allergic Diseases and the Mental Development Index in Children. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(12).
- [22]Smith LM, Altamirano AK, Ervin MG, et al. Prenatal glucocorticoid exposure and postnatal adaptation in premature newborn baboons ventilated for six days. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1688.
- [23]Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016; 355:i5044.
- [24]Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, et al. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022; 176:e220483.
- [25]Dong W, Xu D, Hu Z, et al. Low-functional programming of the CREB/BDNF/TrkB pathway mediates cognitive impairment in male offspring after prenatal dexamethasone exposure. *Toxicol Lett.* 2018;283:1-12.
- [26]Lv F, Wan Y, Chen Y, et al. Prenatal Dexamethasone Exposure Induced Ovarian Developmental Toxicity and Transgenerational Effect in Rat Offspring. *Endocrinology.* 2018 Mar 1;159(3):1401-1415.

[27]FDA label (2021.5) Maxidex® (dexamethasone ophthalmic suspension) 0.1% (Alcon®)

## （五）氢化可的松的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本药为肾上腺皮质激素类药，具有抗炎、免疫抑制、抗毒素和抗休克作用，适用于肾上腺皮质功能减退症及垂体功能减退症，也用于过性和炎症性疾病，抢救危重中毒性感染<sup>[1][2]</sup>。本药外用具有抗炎、抗过敏、止痒及减少渗出的作用，消除局部非感染性炎症引起的发热、发红及肿胀，适用于过敏性皮炎、湿疹、神经性皮炎、脂溢性皮炎及瘙痒症等<sup>[3]</sup>。

### 2 药动学

本药及其前体药物可透过胎盘屏障<sup>[4]</sup>，尚不清楚是否分泌入乳汁。

分子量 362.47，血浆蛋白结合率大于 90%，氢化可的松在口服和静脉给药的终末半衰期为 1.5h<sup>[5]</sup>，外用表观分布容积为 0.48L/kg<sup>[6]</sup>。氢化可的松琥珀酸钠半衰期为 8~12h，表观分布容积为 34L/kg<sup>[6]</sup>。相对婴儿剂量、乳汁/血浆比暂缺。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A 级

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A 级（口服，乳膏），C 级（静脉）

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：本药可透过胎盘。动物试验证实孕期给药可增加胚胎腭裂、胎盘功能不全、自发性流产和胎儿宫内生长发育迟缓的发生率。人类使用药理剂量的糖皮质激素可增加胎盘功能不全、新生儿体重减轻或死胎的发生率<sup>[7]</sup>。妊娠期妇女用药应权衡利弊，尽可能避免使用，且不宜频繁长期使用本药眼用制剂<sup>[8]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：氢化可的松很容易透过胎盘，当母亲及胎儿的获益大于潜在风险时，才可选择该药治疗<sup>[10]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：对孕妇或可能怀孕的妇女，只有在确定治疗获益大于危险时才给予。避免长时间大剂量使用外用制剂<sup>[11][12][13]</sup>。

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1.本药及其前体药物可的松可通过胎盘，并可在脐带血中检测到。但因本药可在胎盘酶的作用下失活，故可限制胎儿暴露<sup>[1][5]</sup>。

3.3.2.妊娠早期应用糖皮质激素，建议使用高分辨率的超声心动图对胎儿进行监测，尤其应

诊断是否有唇裂<sup>[18]</sup>。

3.3.3.大剂量使用糖皮质激素者不宜妊娠。<sup>[19]</sup>妊娠期需要使用全身性糖皮质激素治疗风湿性疾病时，首选不含氟的糖皮质激素(如泼尼松)，避免大剂量长期用药<sup>[20]</sup>。

### 3.4 风险摘要

来自病例报告、病例对照研究和观察性研究中已发表的信息，尚未确定该药物与严重出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结局风险之间的关联<sup>[5]</sup>。

### 3.5 临床考量

使用生理剂量的氢化可的松预计不会导致重大的出生缺陷、流产和不良的母体和胎儿结局。

只有在潜在的益处证明了对胎儿的潜在风险时，才能在怀孕期间使用皮质类固醇<sup>[5]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究资料

##### 3.6.1.1 本药及其前体药物可的松可透过胎盘屏障

研究者测量了使用氢化可的松预防呼吸窘迫综合征(RDS)后,71例早产儿(平均胎龄32.5周)脐带血中氢化可的松的浓度。母亲首先静脉注射氢化可的松100mg,之后每8小时肌注100mg,总量达400mg。首次给药后的6分钟至85小时胎儿娩出。约用药1小时后脐带血浓度达到峰值(32 $\mu$ g/100ml),为内源性水平(8.5 $\mu$ g/100ml)的3.8倍。氢化可的松的半衰期约2小时<sup>[4]</sup>。

3.6.1.2 有研究发现妊娠期使用本药通常不增加先天性畸形和其他不良妊娠结局,但可能增加唇腭裂的风险

④ 一项围产期合作项目中,21名女性在妊娠早期使用氢化可的松,74名女性在妊娠任何阶段使用氢化可的松,均未观察到先天性畸形的发生率增加<sup>[21]</sup>。

⑤ 一项丹麦的研究调查了局部使用糖皮质激素和低出生体重、畸形以及早产之间的关系。该研究将在受孕前和(或)妊娠期间接触糖皮质激素治疗30日的363名女性作为病例组,9263名未接受任何处方药的女性作为对照组,比较其妊娠结局。170名妊娠早期暴露的婴儿出生缺陷发生率为1.8%(3/170),对照组为3.6%。暴露组发生的缺陷有畸形足、扁平足和内翻跖。未发现妊娠期使用糖皮质激素与低出生体重以及早产之间的相关性<sup>[22]</sup>。

⑥ 一项病例对照研究评估了无综合症的唇裂(合并或不合并腭裂)与妊娠早期暴露于全身性糖皮质激素的关系。病例组为1184名无综合症的唇腭裂婴儿,对照组(n=31752)为:(a)配对对照;(b)同一家医院出生时间 $\pm$ 45日的婴儿;(c)无唇腭裂的其他畸形婴儿。结果显示,病例组5名婴儿在妊娠早期暴露于糖皮质激素(均未暴露于唇腭裂已知的致畸



因子或危害因素),对照组 36 名(0.11%)在妊娠早期暴露于糖皮质激素。根据 4 个病例(除外 1 例软腭裂)进行分析,妊娠早期暴露于全身性糖皮质激素增加唇腭裂(合并或不合并腭裂)的风险(OR6.55, 95%CI: 1.44-29.76, P=0.015)。校正混杂因素后,两者之间的相关性轻度增加(OR6.64, 95%CI: 1.46-30.18, P=0.014)。4 例使用的糖皮质激素是氢化可的松(N=1; 整个妊娠期间每日 40mg)、泼尼松(N=2; 妊娠初期每日 15-30mg)和氟羟强的松龙(N=1; 妊娠期第二个月每日 8mg)<sup>[23]</sup>。

### 3.6.1.3 妊娠期间使用糖皮质激素与先兆子痫、早产以及低出生体重之间显著相关

⑤ 一项研究纳入单胎妊娠的 824 例妊娠期哮喘患者和 678 例对照组女性,未发现重大先天畸形与妊娠早期暴露于糖皮质激素(包括口服、吸入、经鼻给药)有显著关系。但发现糖皮质激素与先兆子痫(暴露组 11.4%, 对照组 7.1%, P=0.014)、早产(暴露组 6.4%, 对照组 3.8%, P=0.048)及低出生体重(暴露组 6.0%, 对照组 3.3%, P=0.032)显著相关<sup>[24]</sup>。

## 3.6.2 动物研究资料

3.6.2.1 动物试验未观察到本药对生育力有损害,但观察有致畸作用,如腭裂、骨骼畸形等,还可降低胎仔体重、胎仔存活率、后代性成熟延迟等。

① 皮下给予雄性或雌性大鼠丁酸氢化可的松一日 1.8mg/kg[以体表面积计,为人类经皮吸收率为 100%时最大局部给药剂量(MTHD)的 0.7 倍]时,未观察到对生育力或交配能力有影响。<sup>[25]</sup>

② 皮下给予妊娠 6-17 日的大鼠丁酸氢化可的松 0.6mg/kg、1.8mg/kg、5.4mg/kg。剂量为一日 5.4mg/kg 时,观察到母体毒性及胎仔成骨变化或胸骨未骨化的发生率增加;剂量为一日 5.4mg/kg 和 1.8mg/kg 时,未观察到胚胎-胎仔毒性或致畸性。<sup>[25]</sup>

③ 皮下给予妊娠 7-20 日的家兔丁酸氢化可的松一日 0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg。剂量为 0.3mg/kg 时,观察到流产率增加;剂量≥一日 0.1mg/kg 时,未观察到母体毒性或胎仔体重剂量依耐性降低,但观察到胎仔骨化延迟;剂量≥一日 0.2mg/kg 时,观察到胚胎-胎仔毒性,包括窝产仔数降低、胎仔存活数降低、着床后丢失增加以及胎仔畸形(主要是骨骼畸形)增加。<sup>[25]</sup>

④ 妊娠 6 日至哺乳期 20 日皮下给予大鼠丁酸氢化可的松一日 0.6mg/kg、1.8mg/kg、5.4mg/kg。剂量≥一日 1.8mg/kg(MTHD 的 0.7 倍)时,观察到母体毒性及胎仔体重剂量依赖性降低;剂量为一日 0.6mg/kg(MTHD 的 0.2 倍)时,未观察到胎仔毒性;剂量为一日 5.4mg/kg(MTHD 的 2 倍)时,未观察到对后代行为发育或繁殖能力有影响,但观察到后代性成熟延迟,剂量为一日 1.8mg/kg 时对后代性成熟无影响。<sup>[25]</sup>

⑤ 对 5 种不同品系的妊娠小鼠肌注可的松每日 0.625-10.0mg，持续 4-5 日，观察到腭裂和再吸收的发生率与剂量和品系相关。因治疗开始的孕龄不同，幼仔腭裂的百分率从 2.9% 到 79.1% 不等。治疗组子代中观察到的其他异常包括宫内生长受限，头部及下颌骨缩短及脊柱裂。随后在妊娠小鼠孕 7-18 日每日肌注可的松 2.5mg，根据母鼠的基因型不同，在孕 11 日开始的连续可的松治疗，导致子代的唇裂发生率从 4%-100% 不等。<sup>[26]</sup>妊娠小鼠在孕龄 9-16 日时皮下注射氢化可的松 1mg 持续 2-4 日，多次观察到子代出现腭裂和白内障，也常见胎仔部分或全部死亡。<sup>[27]</sup>

⑥ 家兔在妊娠 24 日时肌肉注射氢化可的松一次 2mg，观察到胎兔的肺重量和体重下降。治疗组胎兔单侧肺的 DNA 下降表明其肺的细胞也减少。肺细胞数量和肺重量在出生 30 日后恢复。<sup>[28]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：II（口服、乳膏）、III（静脉）

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：由于糖皮质激素可由乳汁中排泄，对婴儿造成不良影响，如生长受抑制、肾上腺皮质功能抑制等，哺乳期妇女在权衡利弊情况下，尽可能避免使用。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：尚不清楚乳汁是否存在氢化可的松，哺乳期妇女使用时应权衡利弊，避免长时间高剂量使用。<sup>[10]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：可分泌至乳汁，给药期间避免哺乳。<sup>[3,4]</sup>

### 4.3 风险摘要

目前还没有关于母乳中是否存在氢化可的松、对母乳喂养婴儿影响的数据。应考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、潜在风险以及母亲对药物治疗的需求综合决定。<sup>[6,19]</sup>

### 4.4 临床考量

使用生理剂量的氢化可的松治疗肾上腺皮质功能不全，预计不会对母乳喂养的婴儿产生不利影响。目前还没有关于母乳中是否存在氢化可的松、对母乳喂养婴儿或产奶量的影响的数据。应考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、潜在风险以及母亲对药物治疗的需求综合决定。<sup>[5]</sup>

### 4.5 研究资料

氢化可的松（皮质醇）是母乳的正常成分，但在外源性给药后尚未在药理学中研究过。在产后 1、2 和 3 天（7 例自然分娩）或产后 3、4 和 5 天（6 例选择性剖宫产），对 13 名妇女的游离皮质醇进行了测量。在护理前后测量乳汁水平，但数值没有统计学差异。在自然分娩的妇女中，产后第一天的产前和产后平均乳汁水平分别为 17.2 mcg/L、16.8 mcg/L 和 7.4 mcg/L。在剖宫产妇女中，产后第 3 天的产前和产后平均乳汁水平分别为 26.5 mcg/L、15.1 mcg/L 和 14.1 mcg/L。<sup>[29]</sup>

38 名健康的哺乳母亲在哺乳的第一个月、第三个月和第六个月提供了 24 小时的乳汁样本。皮质醇浓度平均值分别为 11.2、11.2 和 12 mcg/L。未发现与测量的母亲或婴儿特征（如母亲心理状态和婴儿心理运动发育）相关的关联。<sup>[30]</sup>

### 参考文献

- [1] 醋酸氢化可的松片（2010-10-1 修订）上海信谊药厂有限公司
- [2] 醋酸氢化可的松注射液（2020-05-14）上海正大通用药业股份有限公司
- [3] 氢化可松乳膏（2020-06-29）哈药集团制药总厂
- [4] Ballard PL, Liggins GC. Glucocorticoid activity in cord serum: comparison of hydrocortisone and betamethasone regimens. *J Pediatr* 1982;101:468–70.
- [5] FDA Label (2022-02-03)-ALKINDI SPRINKLE (Hydrocortisone Oral Granules) (Eton Pharmaceuticals, Inc.)
- [6] 托马斯·W 黑尔, 希拉里·E 罗主编, 辛华雯、杨勇主译. 药物与母乳喂养[M] 第 17 版, 上海: 上海世界图书出版社, 2019:692-693
- [7] 注射用氢化可的松琥珀酸钠（2010-10-01）天津力生制药股份有限公司
- [8] 醋酸氢化可的松眼膏（2020-01-21）上海正大通用药业股份有限公司
- [9] Hahner S, Burger-Stritt S, & Allolio B: Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(2):147-154.
- [10] EMA Label (2023.4.11) Hydrocortisone 10 mg Tablet (Activase Pharmaceuticals Ltd)
- [11] 日本说明书（2022.6）ヒドロコルチゾンコハク酸エステル Na 静注用 500mg 「N I G」（日医工株式会社）
- [12] 日本说明书（2021.7）コートリル錠 10mg（辉瑞股份有限公司）
- [13] 日本说明书（2021.12）ロコイド軟膏 0.1%（鳥居薬品株式会社）

- [14] Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of cortisol and cortisone in pregnancy near term. *Pediatr Res* 1973;7: 509–19.
- [15] Pearson Murphy BE, Clark SJ, Donald IR, Pinsky M, Vedady D. Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:538–41.
- [16] Levitz M, Jansen V, Dancis J. The transfer and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:363–6.
- [17] Ballard PL, Liggins GC. Glucocorticoid activity in cord serum: comparison of hydrocortisone and betamethasone regimens. *J Pediatr* 1982;101:468–70.
- [18] 舍费尔,彼得斯,米勒. 孕期与哺乳期用药指南. 山丹等译. 第2版. 北京: 科学出版社, 2010. 397
- [19] 中华人民共和国卫生部. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则  
[EB/OL]. [http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content\\_1810219.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm)
- [20] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-556. doi:10.1002/art.41191
- [21] Heinonen OP, Slone D, & Shapiro S. Heinonen OP, Slone D, & Shapiro S (Eds): *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*, Publishing Sciences Group, Littleton, MA, 1977, pp 389, 391, 443.
- [22] Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, Larsen H. Risk of intrauterine growth restriction, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroids in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:234–9.
- [23] Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998;58:2–5.
- [24] Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:301–6.
- [25] FDA Label (2014-10-30)-LOCOID (Hydrocortisone Butyrate Lotion) (Valeant Pharmaceuticals North America LLC)
- [26] Fraser FC, Fainstat TD. Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. Progress report. *Pediatrics* 1951;8:527–33.
- [27] Rogoyski A, Trzcinska-Dabrowska Z. Corticosteroid-induced cataract and palatoschisis in the mouse fetus. *Am J Ophthalmol* 1969;68:128–33.

- [28] Kotas RV, Mims LC, Hart LK. Reversible inhibition of lung cell number after glucocorticoid injection into fetal rabbits to enhance surfactant appearance. *Pediatrics* 1974;53:358–61.
- [29] Patacchioli FR, Cigliana G, Cilumbriello A, et al. Maternal plasma and milk free cortisol during the first 3 days of breast-feeding following spontaneous delivery or elective cesarean section. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34:159–63.
- [30] Zielinska-Pukos MA, Bryś J, Kucharz N, et al. Factors influencing cortisol concentrations in breastmilk and its associations with breastmilk composition and infant development in the first six months of lactation. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:14809

## （六）甲泼尼龙的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本药为人工合成的糖皮质激素。糖皮质激素可影响炎症和免疫过程，以及碳水化合物、蛋白质和脂肪代谢，并可作用于心血管系统、骨骼和肌肉系统、中枢神经系统，还有较弱的盐皮质激素样作用。甲泼尼龙适用于风湿性疾病、胶原疾病、皮肤疾病、过敏性疾病、眼部疾病、呼吸道疾病、血液疾病及器官移植等，也可用于肾上腺皮质不全的替代治疗<sup>[1]</sup>。

### 2 药动学

本药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁<sup>[1][2][3]</sup>。

分子量 374.48，血浆蛋白结合率 77%，半衰期 1.8~5.2 小时。健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织中，可穿过血脑屏障，表观分布容积为 1.4L/kg。婴儿绝对剂量为 98.98μg/kg/d，婴儿相对剂量（RID）为体重调整后的母亲剂量的 0.71%<sup>[4]</sup>。乳汁/血浆比暂缺。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：静脉和口服制剂 C 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C 级

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：口服、静脉 C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：由于甲泼尼龙对人类生殖的影响缺乏足够的研究，仅在仔细评价对母亲和胎儿的获益风险比后才可在妊娠期使用本品<sup>[2][3]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：关于孕妇使用甲基泼尼松龙的数据不足。在妊娠期间必须停止长期皮质激素制剂治疗，逐步停药。在某些情况下（例如，肾上腺机能不全的替代治疗），可能有必要继续治疗，甚至增加剂量。在缺乏对甲基泼尼松龙对人类生殖的影响的适当研究的情况下，该药品只有在仔细评估了母亲和胎儿的利益-风险平衡后，才应在怀孕期间使用<sup>[5]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：对孕妇或可能怀孕的妇女，仅在确定治疗获益大于风险时才给予<sup>[6][7]</sup>。

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠早期应用糖皮质激素，建议使用高分辨率的超声心动图对胎儿进行监测，尤其应诊断是否有唇裂<sup>[8]</sup>。

3.3.2 大剂量使用糖皮质激素者不宜妊娠<sup>[9]</sup>。妊娠期需要使用全身性糖皮质激素治疗风湿性疾病时，首选不含氟的糖皮质激素(如泼尼松)，避免大剂量长期用药<sup>[10]</sup>。

3.3.3 40ml、125ml 规格的注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的稀释液含苯甲醇，苯甲醇可透过胎盘，其对新生儿可造成神经系统、血液系统、肝肾功能危害，需谨慎选用<sup>[3]</sup>。

### 3.4 风险摘要<sup>[1]</sup>

来自病例报告、病例对照研究和观察性研究中已发表的信息，尚未确定该药物与严重出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结局风险之间的关联。

### 3.5 临床考量

只有在获益大于对胎儿的潜在风险时，才能在怀孕期间使用甲泼尼龙<sup>[1]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究

##### 3.6.1.1 本药可透过胎盘屏障

7名足月的女性在临近分娩时经静脉接受半琥珀酸甲泼尼龙 125mg，对母体和脐血血浆样本进行分析发现，半琥珀酸甲泼尼龙和甲泼尼龙均可转运至胎儿<sup>[11]</sup>。

3.6.1.2 有研究发现，妊娠期妇女使用糖皮质激素通常不增加严重先天畸形的风险，但腭裂的风险显著增加。

一项 meta 分析中，队列研究的结果显示，妊娠期使用糖皮质激素未显著增加严重胎儿畸形的风险(RR1.24; 95%CI: 0.97-1.60); 病例对照研究得到类似结果(RR1.20; 95%CI: 0.93-1.56)，但腭裂的发生率显著增加(RR3.19; 95%CI: 2.05-4.95)<sup>[12]</sup>。

#### 3.6.2 动物研究

3.6.2.1 动物试验尚未评价甲泼尼龙对动物生育力的影响，但已明确皮质类固醇可导致雄性大鼠可逆性生育力损伤以及妊娠雌性大鼠的胚胎着床数和活胎数量减少<sup>[1]</sup>。

妊娠小鼠和大鼠分别给予相当于临床口服剂量的甲泼尼龙，可导致小鼠胎仔腭裂发生率增加，大鼠胎仔心血管缺陷和体重减轻。甲泼尼龙在低于临床口服剂量的给药剂量下，可导致妊娠兔宫内死亡率增加、胎仔骨骼和中枢神经系统畸形。尚不清楚甲泼尼龙致畸性的安全范围和上述发现的临床意义。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 I 分级: L2

4.1.2 瑞典 (FASS) 妊娠分级: 口服、静脉 III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：皮质类固醇可随乳汁分泌，分泌到母乳中的皮质类固醇可能会抑制哺乳期婴儿的生长并干扰其内源性糖皮质激素的生成。由于未能获得人类使用的充分研究，只有在仔细评估母亲和婴儿的获益-风险比之后，才能在哺乳期使用<sup>[2][3]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：只有在仔细评估母亲和新生儿/婴儿的益处-风险平衡后，才应在母乳喂养期间使用<sup>[5]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：糖皮质激素可以转移到母乳中，综合考虑治疗和母乳喂养获益及婴儿吸收的风险决定是否继续哺乳<sup>[6][7]</sup>。

### 4.3 风险摘要

由于全身给予甲泼尼龙可分泌到乳汁，可以抑制婴儿生长，干扰内源性皮质类固醇的产生而引起其他不良影响<sup>[1]</sup>。

### 4.4 临床考量

应综合考虑母亲-婴儿的获益-风险比后决定是否继续母乳喂养<sup>[1]</sup>。

### 4.5 研究资料

在一名每天口服 6 毫克甲泼尼龙的女性中，出现了 2 个峰值乳汁水平：一个在给药后 2 小时，另一个在给药后 8 小时。峰值约为 7 mg / L，而水平在给药后 2 小时降至约 5.6 mg / L，在给药后 1 小时降至约 10 mg / L<sup>[13]</sup>。

一名患有多发性硬化症的女性在产后前 3 个月内复发。她每天静脉给予甲泼尼龙 1 g，持续 3 天。在一次剂量后获得牛奶样品。母乳甲泼尼龙在给药后立即为 3mg / L，在给药后 1 小时为 2.4mg / L。作者估计，在服药后 4 小时哺乳的婴儿将摄入 0.168 毫克甲泼尼龙，相当于 0.84 毫克皮质醇或每日产量的 42%。在服药后 8 小时开始哺乳的婴儿将摄入 0.048 毫克甲泼尼龙，相当于每日皮质醇产量的 12%。作者没有具体说明他们计算这些值的方法<sup>[14]</sup>。

### 参考文献

- [1] FDA Label(2021-05-27)-DEPO-MEDROL(Methylprednisolone Acetate Injectable Suspension)(Pfizer Inc.)
- [2] 甲泼尼龙片说明书（美卓乐）2020.9.9 辉瑞制药有限公司
- [3] 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠说明书（甲强龙）2020.9.9 辉瑞制药有限公司
- [4] Boz C, Terzi M, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Aug;24(9):1205-1211.
- [5] EMA Label Methylprednisolone [Hikma] Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A
- [6] 日本说明书（2021.7）Medrol® Tablets メドロール錠（辉瑞股份有限公司）



- [7] 日本说明书（2021.7）Depo-Medrole® sterile Aqueous Suspension 20mg·40mg デポ・メドロール水懸注（辉瑞股份有限公司）
- [8] 舍费尔,彼得斯,米勒.孕期与哺乳期用药指南.山丹等译.第2版.北京:科学出版社,2010.397
- [9] 中华人民共和国卫生部.糖皮质激素类药物临床应用指导原则 [EB/OL].[http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content\\_1810219.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm)
- [10] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-556. doi:10.1002/art.41191
- [11] Anderson GG, Rotchell Y, and Kaiser DG, "Placental Transfer of Methylprednisolone Following Maternal Intravenous Administration," *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 140(6):699-701.
- [12] Magee LA, Mazzotta P, & Koren G: Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:S256-261
- [13] Coulam CB, Moyer TP, Jiang NS, et al. Breast-feeding after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1982;14:605-9.
- [14] Strijbos E, Coenradie S, Touw DJ, et al. High-dose methylprednisolone for multiple sclerosis during lactation: Concentrations in breast milk. *Mult Scler.* 2015;21:797-8

## （七）糠酸莫米松的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本药为一种局部用糖皮质激素，具有抗炎、抗过敏、止痒、减少渗出作用。作用机制尚不明确，可能通过抑制过敏反应介质的释放产生抗过敏和抗炎效应。本药可显著抑制白细胞中白三烯的释放。适用于治疗和预防季节性鼻炎、过敏性鼻炎等，外用乳膏可用于湿疹、神经性皮炎、异位性皮炎及皮肤瘙痒症等<sup>[1][2]</sup>。

### 2 药动学

尚不清楚糠酸莫米松是否透过胎盘和分泌至乳汁<sup>[1]</sup>。

分子量 521.43，体外蛋白结合率 98%~99%，静脉给药后的有效血浆消除半衰期为 5.8 小时<sup>[1]</sup>。经鼻部吸收及吞咽的所有药物可广泛代谢为多种代谢物。在血浆中未检测出主要代谢物。分布容积为 152L<sup>[3]</sup>。相对婴儿剂量、乳汁/血浆比暂缺。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：乳膏、鼻喷雾 C，吸入制剂 B3

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：妊娠妇女慎用（乳膏、吸入剂），在用药后对母体、胎儿或婴儿的益处超过可能产生的危害时才考虑选择使用本品<sup>[1][2]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：妊娠期不应使用，除非对母亲的获益大于对胎儿的潜在风险。避免大面积、长疗程使用糠酸莫米松软膏，在怀孕期间接受皮质类固醇治疗的母亲所生的婴儿应仔细观察是否有肾上腺功能减退<sup>[4][5]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：妊娠期避免使用，除非治疗获益大于胎儿潜在风险<sup>[6][7]</sup>。

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 大剂量使用糖皮质激素者不宜怀孕。若孕 8~11 周时母体应用高剂量糖皮质激素治疗，则不能排除腭裂或不伴唇裂的风险，可以采用超声对胎儿面部唇腭裂进行评估<sup>[8][9]</sup>。

3.3.2 妊娠期暴露于糖皮质激素的婴儿出生后应密切监测是否出现肾上腺功能减退的体征，如喂养不良、易激怒、虚弱和呕吐<sup>[13]</sup>。

3.3.3.吸入或经鼻给药的全身利用度低，血浆中未检测出主要代谢物，到达胎儿的活性糠酸

莫米松的实际剂量可能极低<sup>[10]</sup>。

### 3.4 风险摘要

动物试验显示糠酸莫米松会导致胎儿畸形增加，目前尚无人体胎儿使用该药的大量病例报道或者严格的对照研究，尚不清楚糠酸莫米松是否透过胎盘，考虑到剂量和给药途径，外用优于全身系统性使用。在小鼠、大鼠和兔进行经口、局部经皮和皮下注射给药的生殖毒性试验中，小鼠出现腭裂，大鼠出现脐疝，兔出现胆囊发育不全、脐疝和前爪弯曲。母体出现体重增长减少，胎仔体重降低或骨化延迟等<sup>[3][1]</sup>。

### 3.5 临床考量

在哮喘控制不良或中度控制的妇女中，有一些围产期不良结局的风险增加，如母亲的子痫前期和早产、低出生体重，以及新生儿的胎龄小。应密切监测哮喘孕妇，并根据需要调整药物治疗，以保持最佳的哮喘控制<sup>[3]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究

3.6.1.1 妊娠期局部使用糖皮质激素与分娩方式、出生缺陷、早产和胎儿死亡无关，但局部使用强效及超强效糖皮质激素与低出生体重风险增加有关。

欧洲皮肤病学论坛的指南委员会总结了 14 项观察性研究的数据，共涉及 1601515 例研究对象，未发现母亲使用局部糖皮质激素与分娩方式、出生缺陷、早产和胎儿死亡有明显相关性，但母亲使用强效或超强效糖皮质激素(尤其是大量使用时)与低出生体重风险增加有关<sup>[11]</sup>。

3.6.1.2 妊娠期妇女使用糖皮质激素通常不增加严重先天畸形的风险，但腭裂的风险显著增加

队列研究的结果显示，妊娠期使用糖皮质激素不显著增加严重胎儿畸形的风险(RR1.24; 95%CI: 0.97-1.6)，病例对照研究的结果相似(RR1.20; 95%CI: 0.93-1.56)。在一项小型病例对照研究中，研究者发现糖皮质激素可显著增加腭裂的风险(RR3.19; 95%CI: 0.93-1.56)<sup>[12]</sup>。

#### 3.6.2 动物研究

3.6.2.1 动物试验未观察到本药对生育力有损害，但在器官形成期使用可观察到有致畸作用，如腭裂、脐疝、胎仔存活率下降、骨化延迟等。

① 皮下给予大鼠糠酸莫米松最高达 15 $\mu$ g/kg[以 AUC 计，约为人类推荐最大日剂量(MRHD)的 6 倍]，未观察到生育力损害<sup>[3]</sup>。

② 在器官形成期皮下给予妊娠小鼠糠酸莫米松 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以体表面积计, 约为 MRHD 的 1/3), 观察到胎仔腭裂; 剂量为 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以体表面积计, 约等于 MRHD)时观察到胎仔存活率降低<sup>[3]</sup>。

③ 在器官形成期经皮肤局部给予妊娠大鼠糠酸莫米松 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以体表面积计, 约为 MRHD 的 6 倍), 观察到脐疝; 剂量为 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以体表面积计, 约为 MRHD 的 3 倍)时观察到骨化延迟<sup>[3]</sup>。

④ 在器官形成期经皮肤局部给予家兔糠酸莫米松 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以体表面积计, 约为 MRHD 的 3 倍), 观察到多种畸形(如前爪弯曲、胆囊发育不全、脐疝和脑积水)。在器官形成期口饲给予家兔糠酸莫米松 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以 AUC 计, 约为 MRHD 的 1/2), 观察到胚胎重吸收增加、腭裂和(或)头部畸形(如脑积水、半球形头); 剂量为 2800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以 AUC 计, 约为 MRHD 的 2 倍)时, 多数胎仔流产和重吸收<sup>[3]</sup>。

⑤ 在整个妊娠期或妊娠晚期经皮下给予大鼠糠酸莫米松 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (以 AUC 计, 约为 MRHD 的 6 倍), 观察到产程延长和难产、活产数减少、新生仔出生体重减轻和产后幼仔早期存活率降低<sup>[3]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: L3

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: 乳膏、鼻喷雾、吸入制剂 IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 只有在用药后对母体或婴儿的获益大于可能产生的危害时才可使用<sup>[1]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书: 尚不清楚糠酸莫米松是否在母乳中排出。应考虑到儿童母乳喂养的获益与风险和治疗对母亲的好处, 决定是否继续停止母乳喂养。如果需要使用高剂量或长疗程的治疗, 应停止母乳喂养<sup>[4][5]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书: 哺乳期使用应避免哺乳。<sup>[6][7]</sup>

### 4.3 风险摘要

目前尚不清楚糠酸莫米松是否会分泌至乳汁, 由于其他糖皮质激素可分泌至乳汁, 故使糠酸莫米松鼻内喷雾剂时须谨慎, 50 $\mu\text{g}$  剂量是可用于哺乳期<sup>[13]</sup>。

### 4.4 临床考量

母乳喂养应考虑到婴儿发育和健康益处，以及母亲对哮喘的临床治疗需求，以及孕妇或潜在母亲状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响<sup>[3]</sup>。

#### 4.5 研究资料

暂缺

#### 参考文献

- [1] 糠酸莫米松鼻喷雾剂（内舒拿）（2018.7.6 更新）默沙东制药有限公司
- [2] 糠酸莫米松乳膏（羚锐止痒平）（2019.12.1 修订）河南羚锐生物药业有限公司
- [3] FDA  
Label(2021-02-16)-ASMANEX TWISTHALER(Mometasone Furoate Inhalation Powder)(Merck Sharp & Dohme Corp.)
- [4] EMA Label （2023-04-04）METACORT mometasone furoate 50 µg/dose （S.F. Group S.r.l.）
- [5] EMA Label （2020-09-14）Mometasonfuroaat Teva 1 mg/g, zalf （Teva B.V.）
- [6] 日本说明书（2022.7）Mometasone Furoate Ointment•Cream•Lotion 0.1% “IWAKI”（岩城製薬株式会社）
- [7] 日本说明书（2021.8）ASMANEX® Twisthaler® 100µg 60doses, 200µg 60doses（オルガノン株式会社）
- [8] 舍费尔等著.孕期与哺乳期用药(原书第8版)[M].吴效科,黄志超主译.北京:科学出版社,2021.1.302-304.
- [9] 中华人民共和国卫生部.糖皮质激素类药物临床应用指导原则  
[EB/OL].[http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content\\_1810219.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm)
- [10] Briggs' Drugs in Pregnancy and Lactation(Budesonide)
- [11] Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(5):761-773.
- [12] Magee LA, Mazzotta P, & Koren G: Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). Am J Obstet Gynecol 2002; 186:S256-261.
- [13] FDA Label （2018.6）NASONEX® (mometasone furoate monohydrate) Nasal Spray,50 mcg†MSD International GmbH

## （八）泼尼松的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品为肾上腺皮质激素类药，通过抑制炎症细胞、抑制吞噬作用、溶酶体酶的释放及炎症化学中介物的合成和释放起到抗炎、抗过敏的作用，通过防止或抑制细胞介导的免疫反应、延迟性过敏反应，减少 T 淋巴细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞的数量，降低免疫球蛋白与细胞表面受体的结合能力，并抑制白细胞介素的合成与释放起到抗风湿、免疫抑制的作用。适用于过敏性疾病和自身免疫性炎症性疾病的治疗，也可用于肾上腺皮质功能减退症、感染性休克等<sup>[1][2]</sup>。

### 2 药动学

该药可透过胎盘，并被胎盘代谢<sup>[3][4]</sup>，小部分可经乳汁排出<sup>[2]</sup>，其代谢产物泼尼松龙在乳汁中可被检测<sup>[4]</sup>。

分子量 400.47，血浆蛋白结合率 70%，消除半衰期 2~3 小时<sup>[4]</sup>。健康成人用药后，药物广泛分布于全身组织/体液中，表观分布容积为 0.4~1L/kg<sup>[5]</sup>。相对婴儿剂量 1.8%~5.3%，乳汁血浆比为 0.25<sup>[6]</sup>。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：溶液和片剂 C 级，缓释片 D 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：已注销（泼尼松龙口服、静脉、直肠给药为 C 级）

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：动物试验显示泼尼松会导致胎儿畸形增加，目前对孕妇使用该药对胎儿的影响欠缺相关研究，仅在获益大于对胎儿潜在风险的情况下，才应在怀孕期间使用该药<sup>[1]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：目前暂未发现孕妇使用泼尼松与对胎儿或新生儿的不良影响，但仍应避免使用，仅在绝对必要的时候使用。由于滴眼液进入全身剂量较少，妊娠期可考虑使用<sup>[7][8]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：无泼尼松相关说明书。[参照泼尼松龙的相关说明书：仅在母亲治疗获益大于胎儿潜在的风险时考虑使用。外用制剂避免大面积、长疗程使用。]<sup>[9][10]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1.本药及其代谢物可透过胎盘，人类胎盘能够代谢泼尼松，使胎儿的暴露量降至母体水平的约10%，在孕8~11周的敏感期内使用低剂量（如10~15mg/d的泼尼松龙）的个体风险似乎可以忽略不计<sup>[1][3]</sup>。

3.3.2.妊娠早期应用糖皮质激素，建议使用高分辨率的超声心动图对胎儿进行监测，尤其应诊断是否有唇裂<sup>[12]</sup>。

3.3.3.大剂量使用糖皮质激素者不宜妊娠<sup>[13]</sup>。妊娠期需要使用全身性糖皮质激素治疗风湿性疾病时，首选不含氟的糖皮质激素(如泼尼松)，避免大剂量长期用药<sup>[14]</sup>。

### 3.4 风险摘要

来自病例报告、病例对照研究和观察性研究中已发表的信息，尚未确定该药物与严重出生缺陷、流产或不良母体或胎儿结局风险之间的关联。动物研究中发现妊娠期使用泼尼松后代出现腭裂的风险增加<sup>[4]</sup>。

### 3.5 临床考量

接受糖皮质激素治疗的孕妇所生的婴儿应仔细监测肾上腺功能减退的体征和症状<sup>[4]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究资料

3.6.1.1 妊娠期妇女使用糖皮质激素通常不增加严重先天畸形的风险，但妊娠早期用药与后代唇腭裂显著相关

⑦ 一项前瞻性对照研究评估了妊娠期使用糖皮质激素(GCS)的安全性。研究纳入妊娠期接受GCS治疗的311名女性，790名女性作为对照组。试验组65.4%的患者仅在妊娠早期使用GCS，8.4%的患者在妊娠早期和中期使用GCS，26.2%的患者在整个妊娠期间使用GCS。试验组70%的女性使用泼尼松。结果显示，试验组262名活产儿中有12名(4.6%)存在严重先天畸形(如室间隔缺损、动脉导管未闭、听力障碍、先天性髌骨发育不良、食管闭锁、脊柱裂、双肾发育不全)，对照组728名活产儿中有19名(2.6%)存在严重先天畸形(OR1.75；95%CI：0.86-3.57)，提示试验组与对照组严重先天畸形发生率无显著差异<sup>[16]</sup>。

⑧ 2000年报道了一项糖皮质激素在妊娠期使用的前瞻性队列研究和meta分析。在该前瞻性队列研究中，对比了187例(184例妊娠期妇女，其中3例双胞胎)妊娠期暴露于泼尼松和188例对照组的妊娠结局。两组的严重畸形发生率无明显差异(3.6% vs 2%)。泼尼松暴露组的缺陷包括：Hirschsprung's病、右心室双流出口、心瓣膜及肺动脉瓣狭窄、甲状腺功能减退症、尿道下裂、隐睾和腭裂。有2例畸形被排除，因为这2种畸形的发生

原因是遗传史和妊娠期感染。meta 分析发现妊娠早期暴露于糖皮质激素轻微增加严重畸形的发生率(OR3.03, 95%CI: 1.08-8.54)。病例对照研究显示, 糖皮质激素与唇腭裂显著相关(OR3.53, 95%CI: 1.97-5.69)<sup>[17]</sup>。

3.6.1.2 母体在妊娠期间使用本药可能导致早产、低出生体重。

- ⑥ 一项糖皮质激素在妊娠期使用的前瞻性队列研究和 meta 分析。在该前瞻性队列研究中, 对比了 187 例(184 例妊娠期妇女, 其中 3 例双胞胎)妊娠期暴露于泼尼松和 188 例对照组的妊娠结局。暴露于泼尼松的婴儿与对照组比, 分娩时孕龄较低(38 周 vs 39.5 周)、早产发生率较高(17% vs 5%)、低出生体重发生率较高(3112g vs 3249g)(所有差异均有统计学意义)<sup>[17]</sup>。
- ⑦ 一项研究评估了类风湿关节炎的患者使用泼尼松的剂量与妊娠期长度的相关性。研究纳入 254 名女性, 泼尼松的使用持续时间为 3-292 日, 日剂量范围为 <1-60mg, 总剂量范围为 8-6225mg, 患者没有使用其他口服糖皮质激素。校正混杂因素后发现, 泼尼松最高日剂量和最低日剂量组分娩时的孕龄相差 2.3 周(95%CI: -3.4, -1.3), 最高总剂量组和最低总剂量组分娩时的孕龄相差 2.6 周(95%CI: -3.6, -1.5)。研究者认为, 患有类风湿关节炎的妊娠期妇女使用高剂量的泼尼松可能缩短妊娠期<sup>[18]</sup>。
- ⑧ 在两项对患有重症哮喘的 101 名妊娠期妇女的临床研究中, 接受倍氯米松和(或)泼尼松治疗的案例中, 新生儿先天畸形的患病率在预期范围之内。早产和低出生体重婴儿的发病率略高于预期<sup>[19]</sup>。

3.6.1.3 在妊娠期间使用本药对儿童青春期前的日间皮质醇水平有影响, 但无临床症状, 对骨密度无影响。

① 一项前瞻性队列研究评估了宫内暴露于泼尼松对青春期前儿童皮质醇水平的影响。研究纳入 44 名在子宫内暴露于泼尼松的儿童(平均年龄 6.98 岁)和 65 名未暴露儿童。采集一日之内(醒来时, 醒后 30 分钟, 下午 1 点和睡前)唾液检测皮质醇水平。泼尼松暴露组下午 1 点的平均皮质醇水平为 5.42nm(SD=4.08), 未暴露组为 3.97nm(SD=4.00)(P=0.03)。即使根据类风湿关节炎活动期校正后, 泼尼松暴露组儿童的 AUC 也更高( $\beta=13.28$ ; P=0.02)。未发现组间皮质醇醒觉反应(CAR)、斜率或血压之间有差异。研究结果显示妊娠期暴露于本药的儿童在青春期前的日间皮质醇水平较高, 但不伴随临床症状<sup>[20]</sup>。

② 一项前瞻性队列研究中, 255 名类风湿性关节炎的女性在妊娠期使用本药, 分娩的 108 名后代(5-10 岁)参与到后续的研究。研究收集影响骨密度的相关信息, 如钙的摄取、身体活动、血清 25-羟维生素 D 水平、性别、身高、体重。另收集产前产后影响 BMD 的变量



如孕龄、母亲是否吸烟、出生体重、产后生长速率、喂养方式等信息。研究发现无论使用泼尼松或是患有类风湿性关节炎对妊娠期妇女后代青春期骨密度均无影响<sup>[21]</sup>。

### 3.6.2.动物研究资料

3.6.2.1 动物试验未观察到本药对生育力有损害，于器官形成期给药可观察到有致畸作用，如腭裂、胎仔死亡率增加、体重降低等。

① 雄性大鼠使用糖皮质激素，观察到生育力受损<sup>[4]</sup>。

② 于器官形成期给予大鼠、家兔、仓鼠、小鼠泼尼松龙，观察到腭裂。给予妊娠大鼠泼尼松龙剂量为 30mg/kg(以体表面积计，相当于 60kg 人类的剂量 290mg)或以上，观察到胎仔死亡率增加(或胚胎吸收增加)、胎仔体重降低和腭裂。给予妊娠小鼠泼尼松龙 20mg/kg(以体表面积计，相当于 60kg 人类的剂量 100mg)，观察到腭裂。此外，在暴露于泼尼松龙的大鼠幼仔中，还观察到动脉导管收缩<sup>[4]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：已注销，（泼尼松龙口服、静脉、直肠给药：II 级）

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：乳母接受大剂量给药，则不应哺乳，防止药物经乳汁排泄，造成婴儿生长抑制、肾上腺功能抑制等不良反应<sup>[1]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：泼尼松可经乳汁分泌，但量很少，暂未发现关于儿童的不良事件。然而，延长高剂量的泼尼松治疗可能会影响婴儿的肾上腺功能，只有在明确必要的情况下才能使用糖皮质激素。如果由于治疗原因需要非常高的剂量，应停止母乳喂养。治疗剂量的滴眼液可在哺乳期使用<sup>[7][8]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：无泼尼松相关说明书。[参照泼尼松龙的相关说明书：泼尼松龙可分泌至乳汁，用药期间避免哺乳，若须用药，应综合考虑母乳喂养的益处、母亲治疗获益与婴儿可存在的潜在风险决定是否继续母乳喂养。]<sup>[9]</sup>

### 4.3 风险摘要

本药及其代谢物泼尼松龙可随母乳排出。母乳喂养的婴儿每日剂量估计低于母亲每日剂量的 1%，未发现不良事件。但长期、大剂量使用可能会对母乳喂养的婴儿带来包括生长和发育在内的问题，并干扰内源性皮质类固醇的产生<sup>[4]</sup>。

#### 4.4 临床考量

为减少暴露，建议哺乳期使用最低的有效剂量治疗<sup>[4]</sup>。

#### 4.5 研究资料

一名患有克罗恩病的妇女在母乳喂养期间立即在产后立即逐渐减量，每天使用泼尼松 60 毫克（程度未说明）。她还在怀孕和产后接受柳氮磺吡啶每日 4 克和英夫利昔单抗 5 毫克/千克，每 8 周一次。6 个月大时，婴儿无症状，体重正常增加<sup>[22]</sup>。

国家移植妊娠登记处报告说，截至 2013 年 12 月，169 名接受移植的妇女在母乳喂养 48 名婴儿长达 10 个月的婴儿时服用泼尼松龙，没有明显的婴儿伤害<sup>[23]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 醋酸泼尼松片说明书（2020.12.1 修订）重庆科瑞制药（集团）有限公司
- [2] 醋酸泼尼松龙注射液（2013.12.24 修订）浙江仙琚制药股份有限公司
- [3] （美）威纳著,孙路路主译.妊娠哺乳期用药指南[M] 第 2 版.北京:人民军医出版社,2014:505-506
- [4] FDA Label(2019-12-27)-RAYOS(Prednisone Delayed-release Tablets)(Horizon Therapeutics USA, Inc.)
- [5] Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, et al. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, et al: Drug Prescribing in Renal Failure, American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1994
- [6] 托马斯·W 黑尔,希拉里·E 罗主编,辛华雯、杨勇主译.药物与母乳喂养[M]第 17 版,上海:上海世界图书出版社,2019:692-693
- [7] EMA Label (2022-5-16) Prednisone Teva 5 mg (Teva Italia S.r.l)
- [8] EMA Label (2023-05-12) Provist-Opto 5 mg/ml eye drops, solution in single-dose container (Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.)
- [9] 日本说明书(2022.7)プレドニゾロン錠 1mg, 5mg「VTRS」(ヴィアトリス製薬株式会社)
- [10] 日本说明书(2022.11)プレドニゾロンクリーム 0.5%(帝國製薬株式会社)
- [11] C.舍费尔.孕期与哺乳期用药指南.吴效科、黄志超等译.第 8 版.北京:科学出版社,2021.1
- [12] 舍费尔,彼得斯,米勒.孕期与哺乳期用药指南.山丹等译.第 2 版.北京:科学出版社,2010.397
- [13] 中华人民共和国卫生部.糖皮质激素类药物临床应用指导原则  
[EB/OL].[http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content\\_1810219.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm)
- [14] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):529-556. doi:10.1002/art.41191

- [15] Beitins I, Bayard F, Ances I, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972; 91:936-945.
- [16] Gur Chamutal, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18:93-101.
- [17] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth Defects After Maternal Exposure to Corticosteroids: Prospective Cohort Study and Meta-analysis of Epidemiological Studies, *Teratology*, 2000, 62(6):385-92.
- [18] Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, et al. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoevidenc Drug Saf*. 2018;27(4):430-438
- [19] Fitzsimons R: Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:349-353
- [20] de Steenwinkel FD, Hokken-Koelega AC, Hazes JM, et al. The influence of foetal prednisone exposure on the cortisol levels in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jun;80(6):804-10.
- [21] de Steenwinkel FD, Hokken-Koelega AC, Hazes JM, et al. Brief report: does medication use or disease activity during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis affect bone density in their prepubertal offspring? *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):533-7.
- [22] Correia LM, Bonilha DQ, Ramos JD, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Report of two cases treated with infliximab and a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1260-4
- [23] Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, et al. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:1163-73

## 四、雌激素与孕激素类药物

### （一）戊酸雌二醇的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品是人体天然雌激素 17 $\beta$ -雌二醇的前体，经过肝脏分解为雌二醇发挥作用，雌二醇是体内主要由卵巢成熟滤泡分泌的一种天然雌激素，为育龄妇女体内卵巢分泌的受体水平活性最高的雌激素，能促进和调节女性器官及副性征的正常发育。具有促进子宫内膜增生、增强子宫平滑肌收缩、减少乳汁分泌、促进乳腺导管发育增生、抗雄激素作用、降低胆固醇、增加钙在骨中沉着、抑制排卵的作用<sup>[1]</sup>。

#### 2 药动学

尚不明确本药是否通过胎盘，少量性激素可以在人体乳汁中分泌<sup>[1]</sup>。

分子量 356.5，血清中雌二醇 38%与性激素结合球蛋白(SHBG)结合，60%与白蛋白结合。雌二醇的半衰期约为 14 小时，静脉注射雌二醇后的表观分布容积约为 1.2L/kg。相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺<sup>[2,3]</sup>。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：X

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：戊酸雌二醇不能用于妊娠及哺乳期妇女<sup>[1]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：妊娠期妇女或疑似妊娠者禁用<sup>[4]</sup>。

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女或疑似妊娠者禁用本药<sup>[4]</sup>。

3.3.2 如用药期间发现妊娠，应立即停药<sup>[1]</sup>。

##### 3.4 风险摘要

甾体激素用于避孕和激素替代治疗的大规模流行病学研究显示，妊娠前使用这类激素的妇女，其新生儿出生缺陷的风险没有增加，妊娠早期意外服用这些药物也没有致畸作用<sup>[1]</sup>。

### 3.5 临床考量

妊娠期间不应使用<sup>[2]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究

##### 3.6.1.1 妊娠期使用雌激素与子代畸形的发生率增加是否有关仍有争议

①一项围生期合作项目(CPP)监测了妊娠早期暴露于雌激素的 614 对母婴,其中 48 对母亲接触过雌二醇。结果发现雌激素组子代心血管缺陷、眼和耳部异常、唐氏综合征的发生率升高,但雌二醇组无此现象。对暴露时间、早期阴道出血和既往孕产史进行再次评估,未发现雌激素与心脏畸形有关<sup>[5,6]</sup>。

②一项回顾性队列研究对暴露于雌激素的婴儿(n>2000)进行了评估。与对照组相比,暴露组畸形的总案例数和男婴生殖器官畸形的案例数较多。该研究中激素的暴露量高于避孕药中激素的含量<sup>[7]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: /

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: /

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 当给哺乳期妇女使用戊酸雌二醇时应谨慎<sup>[2]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书: /

4.2.3 日本药品说明书: 综合考虑药物治疗利弊,作出继续或中止哺乳的决定<sup>[4]</sup>。

### 4.3 风险摘要

哺乳期母亲服用雌激素会降低乳汁量和质量。在服用这种药物的母亲的乳汁中发现了可检测到的雌激素含量。当给哺乳期妇女使用戊酸雌二醇时应谨慎<sup>[2]</sup>。

### 4.4 临床考量

哺乳期女性避免使用,不得已用药时停止哺乳<sup>[3]</sup>。

### 4.5 研究资料

#### 4.5.1 人类研究

4.5.1.1 戊酸雌二醇可联合睾酮用于抑制泌乳<sup>[8,9]</sup>

在给 6 名希望停止母乳喂养的哺乳期妇女使用含有 50 或 100mg 雌二醇的阴道栓剂后，母乳中出现了 <10% 的剂量<sup>[10]</sup>。

#### 4.5.1.2 青春期女性接受高剂量雌激素治疗对以后的母乳喂养持续时间没有影响<sup>[11]</sup>

一项回顾性队列研究比较了 371 名在青春期接受高剂量雌激素（每天 3 毫克己烯雌酚或 150 微克炔雌醇）治疗的女性与 409 名未接受雌激素治疗的女性的母乳喂养持续时间，结果没有差异。

#### 参考文献

- [1] 戊酸雌二醇片说明书. 拜耳医药保健有限公司广州分公司. 更新于 2020 年 9 月 30 日.
- [2] FDA Label: DELESTROGEN (R) injection, for intramuscular use. Par Pharmaceutical. Action date: 2021-06.
- [3] FDA Label: NATAZIA tablets, for oral use. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Action date: 2022-04.
- [4] 日本药品说明书：戊酸雌二醇注射液说明书. 持田制药株式会社. 更新于 2022 年 2 月.
- [5] Heinonen OP, Slone D, Monson RR, et al. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med* 1977; 296:67-70.
- [6] Wiseman RA, Dodds-Smith, IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *TERATOLOGY*. 1984-12-01;30(3):359-70.
- [7] Hemminki E, Gissler M, & Toukoma H. Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. *Br J Cancer* 1999; 80(7):1092-1097.
- [8] Louviere RL, Upton RT. Evaluation of Deladumone OB in the suppression of postpartum lactation. *Am J Obstet Gynecol*.1975;121:641-2.
- [9] Iliya FA, Safon L, O'Leary JA. Testosterone enanthate (180mg) and estradiol valerate (8 mg) for suppression of lactation: A double-blind evaluation. *Obstet Gynecol*.1966;27:643-5.
- [10] Nilsson S, Nygren KG, Johansson EDB. Transfer of estradiol to human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:653-7.
- [11] Jordan HL, Bruinsma FJ, Thomson RJ, et al. Adolescent exposure to high-dose estrogen and subsequent effects on lactation. *Reprod Toxicol*. 2007;24:397-402.

## （二）雌二醇的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学<sup>[1]</sup>

雌二醇，是人体天然雌激素 17 $\beta$ -雌二醇的前体。使用雌二醇片期间不会抑制排卵，也基本不影响内源性激素的生成。更年期时，卵巢雌二醇分泌的减少及最终消失，导致体温调节的不稳定，引起伴随睡眠障碍及多汗的潮热，以及伴有阴道干燥，性交困难和尿失禁症状的泌尿生殖道萎缩。HRT（激素代替治疗）可减轻绝经妇女的多种雌激素缺乏症状。适量的本药可减少骨吸收，延缓或阻止绝经后的骨丢失。HRT 对皮肤胶原含量及皮肤厚度也有积极的作用，并能延迟皮肤皱纹的发展。HRT 改变了脂质谱，它降低了总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇，并且可以增加高密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯的水平，这种代谢效应在某种程度上可以被加入的孕激素抵消。

临床上用于①用于补充雌激素不足[如血管舒缩性疾病(潮热)、生殖泌尿道营养性疾病(外阴阴道萎缩、性交困难、尿失禁)、精神性疾病(睡眠障碍、衰弱)、女性性腺功能不良、卵巢切除、原发性卵巢衰竭、卵巢功能失调、绝经期综合征(如潮热、多汗、失眠、急躁)②用于闭经、月经异常、功能性子宫出血、子宫发育不良、退乳。③用于雌激素下降的妇女，以预防尿钙丢失、保护骨量、减少骨质疏松的发生和降低骨折率。④用于晚期前列腺癌。⑤与孕激素联用于抑制排卵。

### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1]</sup>

分子量 272.38，血浆蛋白结合率> 95%，口服吸收后的生物利用度为 2%-10%，口服半衰期 16.9 $\pm$ 6.0 h(绝经后女性)，静脉注射半衰期 27.45 $\pm$ 5.65 min(绝经后女性)。<sup>[2]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：X

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B1

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B2

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

##### 3.2.1 国内药品说明书：

（1）口服：戊酸雌二醇不能用于妊娠妇女。如果在戊酸雌二醇治疗期间怀孕，应立即停止治疗。<sup>[1]</sup>

(2) 注射：孕妇禁用。[3]

(3) 凝胶：孕妇禁用。[4]本品对孕妇无适应症，不应使用。临床方面，迄今为止，若干流行病学研究结果表明，怀孕初期单独使用或与其它药物同时使用雌激素均不会造成胎儿畸形的危险。因此，如果本品使用时发现患者已怀孕则不必要停止妊娠。如果意外使用了此药物，停止用药即可，并向医生说明情况。[5]

(4) 贴片：孕妇禁用。[6]

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：

(1) 口服：孕妇或可能怀孕的女性禁用。[7]

(2) 注射：孕妇或可能怀孕的女性禁用。[8]

(3) 凝胶：孕妇或可能怀孕的女性禁用。[9]

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 怀孕期间不应使用雌二醇。没有关于孕妇使用雌二醇的数据；然而，流行病学研究和荟萃分析并没有发现在怀孕前或孕早期接触联合激素避孕药（雌激素和孕激素）后，生殖器官或非生殖器官出生缺陷（包括心脏畸形和肢体畸形）的风险增加。[10,11]

3.3.2 雌激素是禁忌症，因为在怀孕期间使用雌激素通常没有好处。[12]

### 3.4 风险摘要

妊娠期使用雌激素可能增加子代畸形的发生率。有研究发现，母亲妊娠时暴露于本药和孕酮与男孩性心理发育改变有关。[12]

在美国一般人群中，临床公认妊娠中重大出生缺陷和流产的预估背景风险分别为 2~4% 和 15~20%。[10,11]

有报告显示，给怀孕动物(老鼠)使用卵泡激素，胎儿发育成熟后，阴道上皮及子宫内膜会发生癌性变化。另外，对新生儿(老鼠)注射的情况下，有报告指出，孩子长大后，非常坚硬的上皮会发生癌性变化。[7]

### 3.5 研究资料[12]

#### 3.5.1 人类研究

一项围生期合作项目(CPP)监测了妊娠早期暴露于雌激素的 614 对母婴，其中 48 对暴露于雌二醇。结果发现雌激素组子代心血管缺陷、眼和耳部异常、唐氏综合征的发生率升高，但雌二醇组无此现象。对暴露时间、早期阴道出血和既往孕产史进行再次评估，未发现雌激素与心脏畸形有关。



一项回顾性队列研究对暴露于雌激素的婴儿(n>2000)进行了评估。与对照组相比，暴露组畸形的总案例数和男婴生殖器官畸形的案例数较多。该研究中激素的暴露量高于避孕药中激素的含量。有研究发现，宫内暴露于本药和孕酮与男孩性心理发育改变有关。这些母亲接受雌激素/孕激素治疗糖尿病。和对照组比较，暴露于激素的男孩异性经验较少和缺乏男性兴趣。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：

- （1）口服：戊酸雌二醇不能用于哺乳期妇女。[1]
- （2）注射：哺乳期禁用，用于回奶时停止哺乳。[3]
- （3）凝胶：哺乳期禁用。[4]哺乳期妇女不应使用本品。[5]
- （4）贴片：哺乳期禁用。[6]

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：

- （1）口服：哺乳期妇女禁用。[7]
- （2）注射：避免给正在哺乳的女性使用，不得已使用时应停止哺乳。[8]
- （3）凝胶：哺乳期妇女不应使用本品。[9]

### 4.3 风险摘要

哺乳期间不应使用雌二醇。哺乳期妇女使用雌激素会降低母乳的产量及质量。在接受雌激素的母亲母乳中已可检测到的雌激素含量。[10,11]

雌二醇可用于产后不计划哺乳的妇女以抑制乳汁分泌，6 个欲停止哺乳的妇女应用含有 50mg 或 100mg 雌二醇的阴道栓剂，乳汁中的药物浓度不到用量的 10%。美国科学会将雌二醇归类为哺乳期适用。[12]

哺乳期妇女经皮给药后未在乳汁中检测到雌二醇，且不影响乳儿生长。[13-14]

### 4.4 研究资料

21 名产后 20 周的女性随机接受雌二醇透皮贴剂 50ug(n=7)、75ug(n=5)、100ug(n=6)或安慰剂(n=4)，共 2 周。给药后血清雌二醇浓度(25-45ng/L)略高于给药前，乳汁中未检测到雌二醇(<6.8ng/L)。<sup>[13]</sup>

19 名产后抑郁的哺乳期妇女随机接受雌二醇(一日 50-200mg，经皮给药)、舍曲林或安慰剂，未见乳儿的雌二醇和雌三醇浓度或生长受影响。<sup>[14]</sup>

## 参考文献

- [1] 戊酸雌二醇片（补佳乐）药品说明书.DELPHARM Lille S.A.S.更新于 2021 年 12 月 28 日.
- [2] Uptodate.雌二醇药物专论.
- [3] 苯甲酸雌二醇注射液药品说明书.天津金耀药业有限公司.更新于 2015 年 12 月 1 日.
- [4] 雌二醇凝胶药品说明书.健民集团叶开泰国药（随州）有限公司.更新于 2021 年 7 月 1 日.
- [5] 雌二醇凝胶药品说明书.Besins Manufacturing Belgium.更新于 2016 年 1 月 6 日.
- [6] 雌二醇缓释贴片（伊尔）药品说明书.浙江亚太药业股份有限公司.更新于 2014 年 4 月 4 日.
- [7] 日本药品说明书: 雌二醇片药品说明书.富士制药工业株式会社.更新于 2022 年 10 月.
- [8] 日本药品说明书: 雌二醇注射液药品说明书.富士制药工业株式会社.更新于 2013 年 2 月.
- [9] 日本药品说明书: 雌二醇凝胶药品说明书.富士制药工业株式会社.更新于 2021 年 6 月.
- [10] FDA Label:Vagifem tablet,for vaginal use.Novo nordisk Inc. Action date: 2022-09-29.
- [11] FDA Label:Estrogel,for transdermal use.Ascend Theraps US. Action date: 2021-11-30.
- [12] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.
- [13] Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS.Transdermal estradiol treatment suppresses serum gonadotropins during lactation without transfer into breast milk.Fertil Steril.2004;82:903-7.
- [14] Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D,et al: Transdermal estradiol treatment during breastfeeding: maternal and infant serum concentrations. Arch Womens Ment Health 2016;19(2):409-413.

### （三）左炔诺孕酮的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本药为合成的孕激素，作用机制是显著抑制排卵和阻止孕卵着床，并使宫颈粘液稠度增加，精子穿透阻力增大，从而发挥速效避孕作用。口服制剂用于紧急避孕<sup>[1]</sup>，植入剂用于避孕和月经过多<sup>[2]</sup>。

#### 2 药动学

尚不明确本药是否通过胎盘、该药可分泌入乳汁<sup>[2]</sup>。

分子量 312.4，42~62%与性激素结合球蛋白结合，平均分布容积为 106L/kg<sup>[2]</sup>，单次口服给药半衰期约为 13.9±3.2h<sup>[3]</sup>。相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：X

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B2

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：已知或可疑妊娠者禁用<sup>[1]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：口服：已经怀孕的患者不应服用此药<sup>[4]</sup>；植入剂：怀孕或疑似怀孕时禁用<sup>[5]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：孕妇禁用<sup>[6]</sup>。

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期妇女禁用本药<sup>[3]</sup>。

3.3.2 如果妇女在使用左炔诺孕酮宫内节育系统期间发生妊娠，建议取出左炔诺孕酮宫内节育系统，因为宫内节育系统留置宫腔可能增加流产和早产的危险<sup>[2]</sup>。

3.3.3 取出左炔诺孕酮宫内节育系统 12 个月后约 80%的女性恢复受孕能力<sup>[2]</sup>。

##### 3.4 风险摘要

3.4.1 如果患者在使用左炔诺孕酮植入剂期间怀孕，会增加流产、败血症、早产和分娩风险<sup>[3]</sup>。

3.4.2 流行病学研究和荟萃分析没有发现在怀孕前或怀孕期接触短效避孕药后，生殖器官或非生殖器官出现出生缺陷（包括心脏畸形和肢体畸形）的风险增加<sup>[7]</sup>。

### 3.5 临床考量

3.5.1 如果在使用左炔诺孕酮宫内植入剂期间发生妊娠，应尽可能取出宫内节育器；如果无法取出宫内节育器，请密切关注妊娠情况<sup>[5]</sup>。

3.5.2 怀孕期间不需要避孕，因此短效避孕药需在怀孕期间停用<sup>[7]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究

3.6.1.1 多项研究显示女性受孕前和妊娠期使用口服避孕药的致畸风险较低

①一篇综述和对前瞻性研究进行的 meta 分析显示，受孕前和妊娠期使用口服避孕药不会明显增加后代总体先天畸形或心脏缺陷、肢体短缺的风险<sup>[9]</sup>。

②受孕前和妊娠期使用口服避孕药后先天畸形的发生率不超过 5%。研究者收集了 3002 名使用避孕药且分娩了畸形儿的母亲的前瞻性资料。使用避孕药组先天畸形的类型与未使用避孕药组相似，与未暴露组相比，暴露于口服避孕药的婴儿先天畸形的风险比为 0.95，提示仅存在较小的致畸风险<sup>[10]</sup>。

#### 3.6.1.2 妊娠早期暴露于雌激素、孕激素可导致生殖器畸形

一项研究对母亲妊娠后留置释放左炔诺孕酮的宫内节育器(IUD)后分娩的 4 名外生殖器男性化的女婴进行检查，发现 4 名女婴均存在后阴唇融合和泌尿生殖窦短，而膀胱、尿道、阴道和子宫颈均正常<sup>[11]</sup>。

#### 3.6.1.3 使用本药宫内节育系统的女性在移除药物后多数可恢复生育力

两项研究中，229 名女性在研究中使用左炔诺孕酮宫内节育系统，研究结束后停药，随访信息显示，移除药物 12 个月后约 80%的女性恢复受孕能力<sup>[2]</sup>。

#### 3.6.1.4 在女性使用本药宫内节育系统时怀孕，可能增加异位妊娠发生率

一项临床试验表明，使用植入剂时宫外孕发生率约为每年每 100 名女性 0.12 例，该试验排除了有宫外孕史且随后没有宫内妊娠的参与者<sup>[3]</sup>。

#### 3.6.2 动物研究

暂缺

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

## 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：建议哺乳期妇女服用本品后暂停授乳至少 3 天，在此期间应定时将乳汁挤出<sup>[1]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：口服：建议在哺乳后立即服用片剂，在此之后的 8 小时内避免母乳喂养<sup>[4]</sup>；植入剂：建议使用需权衡利弊<sup>[5]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：在使用本品后的 24 小时内应避免哺乳<sup>[6]</sup>。

## 4.3 风险摘要

4.3.1 短效避孕药可减少哺乳期女性的产奶量，建议哺乳期女性选择其他避孕方法<sup>[7]</sup>。

4.3.2 在使用左炔诺孕酮宫内植入剂的哺乳母亲母乳中监测到少量孕激素（约占母体总剂量的 0.1%）。另有报告哺乳母亲产奶量下降的个别案例。目前尚无使用植入剂的哺乳母亲喂养的婴儿发生不良反应的报告<sup>[3]</sup>。

## 4.4 临床考量

当该药口服作为事后紧急避孕药时，可以在给药 3 至 4 小时后恢复母乳喂养，如果使用 2 剂给药方法，则可以在每次给药后恢复<sup>[8]</sup>。

## 4.5 研究资料

### 4.5.1 人类研究

#### 4.5.1.1 哺乳期使用本药可能会导致婴儿出生一年内的轻微呼吸道、眼部、皮肤感染

一项研究比较了 220 名使用左炔诺孕酮避孕的哺乳女性喂养的婴儿和 222 名使用铜离子 T 型节育环避孕哺乳女性喂养的婴儿的长期发育情况。服用左炔诺孕酮的儿童在出生的第一年有轻微的呼吸道感染、眼部感染和皮肤问题，而使用铜离子 T 型节育环的母乳喂养的婴儿则有较高比例表现出轻微的精神运动发育迟缓<sup>[12]</sup>。

#### 4.5.1.2 哺乳期使用本药对产奶量的影响较小

①在一项针对 120 名使用左炔诺孕酮宫内节育器的女性的研究中，产后 5-6 周母乳喂养没有变化<sup>[13]</sup>。

②在一项分别对 163 名和 157 名使用左炔诺孕酮宫内节育器或铜离子 T 型节育环的妇女进行的研究中，在 12 个月内，母乳喂养、婴儿生长和婴儿发育没有变化<sup>[14]</sup>。

## 参考文献

[1] 左炔诺孕酮片药品说明书. 华润紫竹药业有限公司. 更新于 2020 年 12 月 15 日.

- [2] 左炔诺孕酮宫内节育系统药品说明书. 拜耳医药保健有限公司广州分公司. 更新于 2021 年 1 月 15 日.
- [3] FDA Label: LILETTA(R) intrauterine system, for intrauterine use. Allergan USA, Inc. Action date: 2022-11-10.
- [4] FASS product information: Evolan 1,5mg Levonorgestrel tablets. Evolan Pharma AB. Update date: 2020-06-12.
- [5] EMA product information: MIRENA 52mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Update date: 2022-8-12.
- [6] 日本药品说明书: 左炔诺孕酮片药品说明书. 武田药品工业株式会社. 更新于 2022 年 2 月.
- [7] FDA Label: QUARTETTE (R) tablets, for oral use. Teva Pharmaceuticals. Action date: 2022-08-04.
- [8] Drug.com. Levonorgestrel Pregnancy and Breastfeeding Warnings. Last updated on Sep 27, 2021.
- [9] Bracken MB: Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76:552-557.
- [10] Savolainen E, Saksela E, & Saxen L: Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:521-524.
- [11] Hougen HY, Seideman CA, Adam MP, et al. Congenital virilization of female infants recognized after pregnancies with retained levonorgestrel intrauterine devices. *J PEDIATR UROL*. 2020-04-01;16(2):241-243.
- [12] Schiappacasse V, Diaz S, Zepeda A et al. Health and growth of infants breastfed by Norplant contraceptive implants users: a six-year follow-up study. *Contraception* 2002; 66: 57–65.
- [13] Shaaban MM, Salem HT, Abdullah KA. Influence of levonorgestrel contraceptive implants, NORPLANT, initiated early postpartum upon lactation and infant growth. *Contraception*. 1985;32(6):623-635.
- [14] Shaaban MM. Contraception with progestogens and progesterone during lactation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991;40(4-6):705-710.

#### **(四) 黄体酮的妊娠哺乳期用药信息**

##### **1 药理学**

本品为孕激素类药，作用机制为在充足雌激素存在时使子宫内膜由增殖期改变为分泌期，为孕卵着床提供有利条件，在受精卵着床后，胎盘形成，可减少妊娠子宫的兴奋性，保持妊娠状态；可促进乳房发育，为哺乳做准备；黄体酮可通过对下丘脑的负反馈，抑制垂体前叶促黄体生成激素的释放，使卵泡不能发育成熟，抑制卵巢的排卵过程<sup>[1]</sup>。用于治疗由黄体酮缺乏引起的机能障碍<sup>[1]</sup>或辅助生育技术中黄体酮的补充治疗<sup>[2]</sup>。

##### **2 药动学<sup>[1-4]</sup>**

本品可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。

分子量 314.46，蛋白结合率 95%~98%，口服半衰期约为 2.5 小时，阴道给药的消除半衰期为 10.82±4.27 小时，阴道缓释剂型的消除半衰期为 34.8±11.3 小时，肌注的半衰期为 19.6±6 小时，表观分布容积暂缺。相对婴儿剂量暂缺，乳汁/血浆比暂缺。

##### **3 妊娠期**

###### **3.1 妊娠分级：**

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：A

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：A

###### **3.2 药品说明书中的妊娠期用药**

3.2.1 国内药品说明书：孕妇只有在医生同意下才可使用本品<sup>[1]</sup>。

3.2.2 欧盟药品说明书：口服：孕妇在服用任何药物之前，均需征求医师和药剂师的意见<sup>[2]</sup>；阴道给药：如果黄体缺乏，可在妊娠头 3 个月使用本品<sup>[4]</sup>。

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或有可能怀孕的女性不要给药<sup>[5]</sup>。

###### **3.3 妊娠相关用药建议**

3.3.1 单胎妊娠且短宫颈（孕 16~24 周宫颈长度≤25mm）、双胎或多胎妊娠合并短宫颈（孕 16~24 周宫颈长度≤25mm）或有自发性早产史孕妇建议采用阴道给药预防自发性早产<sup>[6]</sup>。

3.3.2 作为辅助生殖技术(ART)方案的一部分，可予孕激素进行黄体支持治疗，在新鲜胚胎移植黄体支持中，补充孕激素的最佳开始时间为取卵后当日至取卵后 3 日<sup>[7]</sup>。

3.3.3 推荐先兆流产患者使用孕激素以降低流产率，不同孕激素类型中，因口服孕激素在降

低流产率及提高活产率方面表现佳，优先推荐先兆流产患者口服孕激素，用药至临床症状消失，B超检查提示胚胎存活，可继续使用1~2周后停药<sup>[7]</sup>。

### 3.4 风险摘要

黄体酮阴道给药已被用于支持妊娠早期的胚胎植入，并作为ART方案的一部分维持临床妊娠。自胚胎植入至妊娠第10周采用黄体酮阴道给药的方法，孕10周后由胎盘接管孕酮的产生<sup>[3]</sup>。

### 3.5 临床考量

如果在黄体酮治疗期间妊娠，应告知患者可能对胎儿造成的后果。然而，作为不孕妇女辅助生殖技术治疗计划的一部分，黄体酮阴道植入系统可支持胚胎植入并维持妊娠长达10周<sup>[3]</sup>。

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类数据

3.6.1.1 本药可用于黄体酮分泌不足相关的先兆流产和复发性流产，也可用于辅助生殖技术中黄体酮的补充。

①Cochrane 2015年meta分析提示，使用孕激素在黄体早期进行黄体支持可以提高持续妊娠率和活产率，改善妊娠结局[5项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), OR=1.77, 95% CI=1.09~2.86, 642例]<sup>[9]</sup>。

②Cochrane综述分析显示，补充孕激素对于降低不明原因复发性流产患者的流产率有益<sup>[10]</sup>。

3.6.1.2 孕期使用孕激素进行黄体支持治疗是安全的，不增加妊娠期高血压疾病、产后出血、早产、新生儿先天性畸形、低出生体重的发生率<sup>[7]</sup>。

3.6.1.3 针对上千名妇女患者的多项流行病学研究结果表明胎儿畸形与服用黄体酮无任何必然联系<sup>[2]</sup>。

3.6.1.4 有报道在接受辅助生育技术的女性使用黄体酮阴道凝胶、阴道植入剂和阴道环后有发生不良事件。

813名35岁以下接受辅助生殖技术的女性使用黄体酮阴道环，其中263名女性分娩了活婴儿(154例单胎、102例双胞胎、7例三胎)。接受治疗的患者中，75名发生自然流产，6名发生异位妊娠。在379名活产婴儿中，8名新生儿存在出生缺陷，包括Turner综合征、Fallot四联症、左足畸形、尿道下裂、幽门狭窄、脊柱裂及多发性先天畸形<sup>[3]</sup>。

#### 3.6.2 动物数据

3.6.2.1 动物试验未观察到本药有致畸作用或对生育力有损害。



给予小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、恒河猴黄体酮，以体表面积计，剂量分别为人类剂量的 9 倍（口服）、人类剂量的 44 倍（口服）、一日 10 $\mu$ g（宫内释放系统）、人类剂量的 1/2（口服）、约为人类剂量的 1 倍，未观察到生育力受损或胎仔损害<sup>[8]</sup>。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女只有在医生同意的情况下才可使用本品<sup>[1]</sup>。

4.2.2 欧盟药品说明书：口服：哺乳妇女在服用任何药物之前，均需征求医师和药剂师的意见<sup>[2]</sup>；阴道给药：哺乳期间请勿使用本品<sup>[4]</sup>。

4.2.3 日本药品说明书：综合考虑药物治疗利弊，作出继续或中止哺乳的决定<sup>[5]</sup>。

### 4.3 风险摘要

在哺乳母亲的乳汁中已鉴定出可检测量的孕酮。尚未确定这对哺乳婴儿的影响。一项已发表的研究报告表明孕后第一年孕酮对产奶量或婴儿生长没有不利影响。应当综合考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、母亲对黄体酮的临床需求以及母体疾病对母乳喂养孩子的任何潜在不利影响<sup>[3]</sup>。

### 4.4 临床考量

哺乳期妇女服用黄体酮仍要谨慎<sup>[8]</sup>。

### 4.5 研究资料

#### 4.5.1 人类研究

4.5.1.1 母亲使用黄体酮的母乳喂养的婴儿，前 3~14 个月的体重与对照组比较没有显著差异  
①192 名母亲在产后第 60 天左右进行了每次 100mg 黄体酮植入，共计 6 次。将 60 名纯母乳喂养 6 个月的婴儿的体重增加与母亲在第 30 天接受安慰剂（n =68）或母亲在第 30 天（n =64）、第 60 天（n =49）放置带铜 T 型节育器的婴儿的体重增加进行比较，3 组婴儿在 6 月龄的平均体重增加没有显著差异<sup>[11]</sup>。

②120 名母乳喂养母亲在产后 5~7 周左右放置阴道环（每天释放约 10 mg 黄体酮），持续 90 天时间。与正常人群相比，这些母亲的母乳喂养婴儿在生长或发育的里程碑中皆没有发现显著异常<sup>[12]</sup>。

③285名放置阴道环（每天释放10mg黄体酮）的母乳喂养母亲与262名在产后5~9周左右放置铜T型宫内节育器的母乳喂养母亲进行比较。在14个月的观察期内，两组通过母乳喂养的婴儿体重增加没有显著差异<sup>[13]</sup>。

4.5.1.2 无法评估使用黄体酮或其他避孕方式的哺乳期妇女，在母乳喂养率和断奶率方面是否有差异

①一项多中心研究中，将802名在产后第29~63天放置黄体酮阴道环（每天释放约10mg黄体酮）的母乳喂养母亲与734名放置带铜T型宫内节育器的母乳喂养母亲进行比较。产后第一年，两组的母乳喂养率没有差异<sup>[14]</sup>。

②120名母乳喂养母亲在产后5~7周左右放置阴道环（每天释放约10mg黄体酮）。黄体酮组的断奶率高于接受左炔诺孕酮或炔诺酮植入物的产后避孕组<sup>[15]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 黄体酮胶囊药品说明书. 浙江仙琚制药股份有限公司. 更新于2020年11月12日.
- [2] 黄体酮软胶囊药品说明书. Cyndea Pharma, S.L.. 更新于2021年3月12日.
- [3] FDA Label: MILPROSA (TM) vaginal system, for vaginal use. Ferring Pharmaceuticals Inc. Action date: 2020-04.
- [4] 黄体酮阴道缓释凝胶药品说明书. ENDRON BRANDS LIMITED. 更新于2021年8月9日.
- [5] 日本药品说明书：黄体酮注射液药品说明书. 持田制药株式会社. 更新于2022年2月.
- [6] SOGC. Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth[J]. J Obstet Gynaecol Can 2020;42(6):806-812.
- [7] 中国医师协会生殖医学专业委员会.孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南[J].中华生殖与避孕杂志,2021,41(2):95-105.
- [8] FDA Label: PROMETRIUM(R) oral capsules, for oral use. Acertis Pharmaceuticals, LLC. Action date: 2019-05.
- [9] van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles[CD]. Cochrane Database Syst Rev. 2015-07-07;(7):CD009154.
- [10] Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology[CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 10: CD003511.
- [11] Dí az S , Peralta O , Juez G , et al . Fertility regulation in nursing women . VI . Contraceptive effectiveness of a subdermal progesterone implant. Contraception . 1984;30:311-25.

[12] Shaaban MM . Contraception with progestogens and progesterone during lactation . J Steroid Biochem Mol Biol. 1991;40:705-10.

[13] Massai R , Miranda P , Vald é s P , et al . Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone - releasing vaginal ring in Chilean nursing women. Contraception.1999-07-01;60(1):9-14.

[14] 14.Sivin I , D í az S , Croxatto HB , et al . Contraceptives for lactating women : A omparative trial of a progesterone - releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. Contraception.1997;55:225-32.

[15] Allen SS , Allen AM , Lunos S , et al . Progesterone and postpartum smoking relapse : A pilot double - blind placebo - controlled randomized trial. Nicotine Tob Res .2016;18:2145-53.

## （五）地屈孕酮的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学<sup>[1]</sup>

一种口服可吸收的合成孕激素，可使子宫内膜进入分泌期，从而预防由雌激素诱导的子宫内膜增生和/或癌变增加的风险。地屈孕酮不具有雌激素、雄激素、合成代谢和皮质激素性质。

地屈孕酮不抑制排卵，所以育龄女性使用地屈孕酮期间仍可能怀孕。在有子宫的绝经后女性中，雌激素替代物导致子宫内膜增生和癌风险增加。加用孕激素可以预防这一额外风险。

地屈孕酮可用于治疗内源性孕酮不足引起的疾病，如：①痛经；②子宫内膜异位症；③继发性闭经；④月经周期不规则；⑤功能失调性子宫出血；⑥经前期综合征；⑦孕激素缺乏所致先兆性流产或习惯性流产；⑧黄体不足所致不孕症。此外，也可用于辅助生殖技术中的黄体支持。

### 2 药动学<sup>[1,2]</sup>

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。

分子量 312.21，生物利用度 28%，半衰期 5-7 小时。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：根据自发报告的监测系统，至今尚无地屈孕酮不能在妊娠期间使用的证据。没有其他有关地屈孕酮使用的流行病学数据。尚未确定使用孕激素与出生先天性畸形儿童之间的因果关系，妊娠期间需要使用黄体酮的原因可能是尿道下裂潜在的危险因子，地屈孕酮导致尿道下裂的风险不详。由于大鼠和人体之间代谢的主要区别，故已进行的动物研究不足以证明人体中妊娠、胚胎/胎儿或产后发育情况。对人体的潜在风险不详。有限的动物安全性数据显示地屈孕酮具有延迟分娩的作用，这与其孕激素活性相符合。目前尚无证据表明地屈孕酮在治疗剂量下会导致生育力下降。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：虽然目前还没有确定黄体酮激素药物的使用与先天性异常婴儿的生

产之间的因果关系，但流行病学调查的结果显示，与对照组相比，在怀孕初期使用黄体或卵泡激素的母亲生产出心脏、四肢等先天性异常婴儿的比例具有显著性差异。<sup>[3]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 应用于习惯性流产或先兆性流产时，应确定胎儿是否存活，并且在治疗过程中应检查妊娠是否继续及胎儿是否存活。<sup>[1]</sup>

3.3.2 确诊先兆流产者首选口服孕激素(如本药、黄体酮)治疗，应用药至临床症状消失，B超检查提示胚胎存活，继续使用 1-2 周后停药。不明原因的复发性流产患者应使用孕激素治疗，首选口服本药，也可口服黄体酮，应从排卵后 3 日内开始用药至妊娠 10 周或至前次流产的孕周后 1-2 周，若无先兆流产表现，超声检查正常，可停药。<sup>[4]</sup>

### 3.4 风险摘要

妊娠期妇女使用本药是否与婴儿畸形有关尚不明确。<sup>[1]</sup>

有研究发现妊娠期妇女使用本药可防止先天性宫内生长受限(IUGR)。<sup>[5]</sup>

动物试验中观察到大部分雄性子代明显的乳头和尿道下裂伴不育。<sup>[1]</sup>

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 动物研究资料<sup>[1]</sup>

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠经口给药 0、1、10 和 100 mg/kg b.i.d.，100 mg/kg b.i.d.组中观察到轻微母体毒性，与整个治疗期间一过性摄食量减少和饮水量增多有关，该组中骨骼骨化的变异例数明显增多，认为在性质上不是不良反应，除此之外，对妊娠和胎仔参数无影响。

兔胚胎-胎仔发育研究中，兔经口给药 0、30、90 和 150 mg/kg b.i.d.，≥ 30 mg/kg b.i.d.时观察到母体毒性，均观察到体重减轻，摄食量和饮水减少。150 mg/kg 组胎仔和胎盘重量相对对照组略降低，矮小胎仔、掌部不完全骨化胎仔的百分率轻度升高，27 骶椎骨的发生率和额外第 13 肋的发生率升高。这些结果跟母体毒性引起的胎仔体重较低有关，认为不是致畸性的证据，兔胚胎-胎仔发育毒性试验未见不良反应剂量(NOAEI)为 90 mg/kg b.i.d.，该剂量下地屈孕酮暴露量约为人用剂量下暴露量(AUC)的 3 倍，代谢产物二氢地屈孕酮(DHD)比人体暴露量(AUC)低 5 倍。

大鼠围产期毒性试验中，100 mg/kg b.i.d.时观察到初期体重减轻和妊娠期延长，观察到大部分雄性子代明显的乳头和尿道下裂伴不育，对母体 NOAEI 为 10 mg/kg b.i.d.，F1 代发育毒性 NOAEI 为 10 mg/kg b.i.d.，该剂量下地屈孕酮暴露量约为人用剂量下暴露量的 87 倍，DHD 仅为人体暴露量的 1.3 倍。

经口给予地屈孕酮 3 mg/kg(小鼠)或 30 mg/kg(大鼠)未引起任何异常, 如平均出生大小、胎儿生长率或致畸作用。

雌性小鼠经口给药 1、6 和 36 mg/kg, 连续给药 80 周, 雌雄大鼠经口给药 0.6、7.5 和 30 mg/kg, 连续给药 90 周, 未产生致癌性证据。小鼠在 36 mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)约为人用剂量下暴露量的 5.9 倍, DHD 比人体暴露量低 6.3 倍, 大鼠 30 mg/kg 剂量下地屈孕酮暴露量(AUC)约为人用剂量下暴露量的 196 倍, DHD 超过人体暴露量的 7.4 倍。

### 3.5.2 临床研究

据估计, 大约已有 3 千 5 百万妇女应用地屈孕酮进行治疗。虽然难以估计妊娠的数字, 但估计约有 900 万的妊娠患者的胎儿暴露于地屈孕酮(注: 这个较高的妊娠暴露是因为在很多国家, 地屈孕酮具有妊娠相关适应症)。根据自发报告的监测系统, 至今尚无地屈孕酮不能在妊娠期间使用的证据。没有其他有关地屈孕酮使用的流行病学数据。<sup>[1]</sup>

尽管尚未确定使用孕激素与出生先天性畸形儿童之间的因果关系, 但流行病学研究报告称, 在怀孕早期使用黄体或促黄体/雌激素的母亲中, 与对照组相比, 生下心脏、四肢等先天性畸形儿童的比率存在明显差异。最近美国的一项病例对照研究(调查了 502 例尿道下裂患儿和 1286 例健康对照儿)表明, 妊娠前不久或妊娠早期应用孕激素(主要是黄体酮)的母亲, 其生育的男孩患有二度/三度尿道下裂的风险至少增加 2 倍(OR 2.2, 95% CI 为 1.0-5.0)。两者间的因果关系尚不清楚, 因为妊娠期间需要使用黄体酮的原因可能是尿道下裂潜在的危险因子。地屈孕酮导致尿道下裂的风险不详。<sup>[1]</sup>

一项回顾性病例对照研究评估了妊娠早期使用地屈孕酮是否与婴儿先天性心脏病有关。研究纳入 202 名有先天性心脏病的儿童及 200 名对照儿童。排除死产、染色体异常的儿童及母亲有慢性内科疾病(如糖尿病)的儿童后, 二元逻辑回归分析表明, 与对照儿童的母亲相比, 先天性心脏病儿童的母亲于妊娠早期使用了更多地屈孕酮(校正 OR2.71, 95%CI: 1.52-4.24, P=0.001)。研究者认为妊娠早期暴露于地屈孕酮与子代先天性心脏病有关, 但还需要进一步研究。<sup>[6]</sup>

一项回顾性队列研究评估了体外受精-胚胎移植使用地屈孕酮的妊娠结局。该研究纳入 2014-2017 年间经体外受精-胚胎移植使用地屈孕酮+人绝经期促性腺激素(hMG)方案(n=1429)或促性腺激素释放激素(GnRH)激动药短期方案(n=2127)进行卵巢刺激后分娩的 3556 名活产儿。研究发现, 在单胎和双胞胎妊娠中, 两种方案下出生特征(分娩方式、新生儿性别、胎龄、出生体重、出生时身高和 Z-评分)相似, 不良新生儿结局(低出生体重、极低出生体重、早产、早期早产、小于胎龄儿、大于胎龄儿、早期新生儿死亡)发生率经校正后无显著差异, 严重

先天性畸形的发病率也相似(地屈孕酮+hMG 方案: 1.12%; GnRH 激动药短期方案: 1.08%), 单胎妊娠和双胎妊娠先天畸形的校正比值比分别为 0.98(95%CI: 0.40-2.39)和 0.90(95%CI: 0.33-2.41)。研究结果表明, 与传统的 GnRH 激动药短期方案相比, 地屈孕酮+hMG 方案未引起不良新生儿结局或增加先天畸形的风险。[7]

一项双盲随机对照试验研究评估了地屈孕酮对先天性 IUGR 的影响。研究纳入 89 名胎儿存在 IUGR 的妊娠期妇女, 随机接受地屈孕酮(每 12 小时 10mg, 持续 2 周)或保守治疗。2 周后, 与对照组相比, 地屈孕酮组胎儿体重显著增加(2053.15g vs 1736.36g, p=0.001), 两组胎儿的腹围存在显著差异(27.25 vs 25.92cm, p=0.006)。研究者认为, 母亲补充地屈孕酮可防止 IUGR。[5]

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: L3

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书: 母乳喂养期间不应使用地屈孕酮。[1]

4.2.2 欧盟药品说明书: /

4.2.3 日本药品说明书: 在考虑母乳喂养对健康和发育的益处时, 应同时考虑母亲对治疗的需要, 谨慎决定停止用药或停止母乳喂养。[3]

### 4.3 风险摘要

哺乳期女性的乳汁中见地屈孕酮的分泌。不能排除对被哺乳儿童的风险。母乳喂养期间不应使用地屈孕酮。[1]

在考虑母乳喂养对健康和发育的益处时, 应同时考虑母亲对治疗的需要, 谨慎决定停止用药或停止母乳喂养。[2]

## 参考文献

[1] 地屈孕酮片药品说明书. Abbott Biologicals B.V.更新于 2021 年 5 月 8 日.

[2] Uptodate.地屈孕酮药物专论.

[3] 日本药品说明书: 地屈孕酮片. 维阿特里斯制药株式会社. 更新于 2022 年 12 月.

[4] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南[J]. 中华生殖与避孕杂志,2021,41(02): 95-105.

- [5] Zarean E, Mostajeran F, Dayani Z. Effect of Dydrogesterone on the Outcome of Idiopathic Intrauterine Growth Restriction: A Double-blind Clinical Trial Study. *Adv Biomed Res*,2018,7:93.
- [6] Zaqout M,Aslem E, Abuqamar M,et al.The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy. *Pediatr Cardiol*,2015,36(7):1483-8.
- [7] Huang J, Xie Q, Lin J,et al. Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after dydrogesterone application in progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a retrospective cohort study. *Drug Des Devel Ther*.2019;13:2553-2563.Published 2019 Jul 26.



## （六）屈螺酮炔雌醇的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学<sup>[1-2]</sup>

屈螺酮炔雌醇片是一种由屈螺酮和炔雌醇组成的复方口服避孕药。

屈螺酮具有抗盐皮质激素活性，对抗与雌激素相关的钠潴留，具有抗雄激素活性。屈螺酮并不对抗与炔雌醇相关的性激素结合球蛋白(SHBG)增高，后者有利于与内源性雄激素的结合并使其失活。炔雌醇为甾体激素类口服避孕药，主要通过抑制排卵来降低怀孕风险。其他机制可能包括：宫颈粘液改变会抑制精子穿入，子宫内膜的改变会降低着床的可能性。

临床用于女性口服避孕、中度寻常痤疮。中度寻常痤疮适用于>14岁、没有口服避孕药已知禁忌的已初潮女性。只有在患者希望使用口服避孕药作为避孕措施时才能使用本品治疗痤疮。

### 2 药动学<sup>[1-2]</sup>

屈螺酮分子量 366，血浆蛋白结合率 97%，半衰期 30 小时，表观分布容积为 4L/kg。炔雌醇分子量 296，血浆蛋白结合率 98.5%，口服吸收完全，半衰期 8.4±4.8 小时，表观分布容积为 4-5L/kg。

尚不明确本药是否透过胎盘，屈螺酮可在乳汁中检测出。

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：X

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B3

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

##### 3.2.1 国内药品说明书：<sup>[2-3]</sup>

（1）在妊娠早期意外服用了复方口服避孕药（COCs）的妇女中，出生缺陷风险升高很小或没有升高。流行病学研究和荟萃分析发现，在受孕前或妊娠早期接受了低剂量 COCs 暴露后，生殖器或非生殖器出生缺陷(包括心脏异常和短肢缺陷)风险没有升高。

（2）不应使用 COCs 给药诱导的撤退性出血作为妊娠试验。在妊娠中不应使用 COCs 治疗先兆流产或习惯性流产。

（3）孕妇或怀疑妊娠的妇女立即停止使用。

3.2.2 欧盟药品说明书:妊娠期不适用。孕妇使用该药物的数据有限，若在服用药物时发生妊

娠，必须停止服药。<sup>[4,6]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：不要给孕妇或可能怀孕的妇女服用。如果确认怀孕应停止给药。<sup>[7]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议<sup>[1-2]</sup>

3.3.1 怀孕期间使用可能对胎儿有风险，怀孕期间避免使用。

3.3.2 妊娠期妇女禁用本药，妊娠期不应使用屈螺酮/炔雌醇来治疗先兆流产或习惯性流产。

### 3.4 风险摘要<sup>[1-2]</sup>

广泛的流行病学研究表明，在怀孕前使用口服避孕药的妇女没有增加出生缺陷的风险。研究还表明，当在怀孕早期不小心服用 COCs 时，不会产生致畸效应，特别是在心脏异常和肢体畸形方面。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 动物研究<sup>[1-2]</sup>

动物研究表明流产率、雄性胎雌性化以及雌性胎雄性化呈剂量依赖性。

妊娠大鼠和兔经口给予屈螺酮，屈螺酮和/或其代谢物可透过胎盘并进入胎仔体内。在大鼠或兔中未见屈螺酮的致畸证据。

在妊娠后三分之一阶段中，雌性大鼠联合给予屈螺酮和炔雌醇，可剂量依赖性地引起雄性胎雌性化以及雌性胎雄性化。雄性胎雌性化与屈螺酮的抗雄性作用有关，全身暴露量大约是预期临床暴露量(基于 AUC)的 8-13 倍。发生雌性胎雄性化时的屈螺酮全身暴露量大约是临床预期暴露量(基于 AUC)的 2~5 倍。妊娠猴在器官发育和性器官分化阶段每日给予屈螺酮和炔雌醇后，流产率呈剂量依赖性升高，但未见致畸作用。妊娠兔给予屈螺酮和炔雌醇后，可导致剂量依赖性的胚胎死亡率升高，着床前和着床后丢失增加。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级： /

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级： III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

#### 4.2.1 国内药品说明书：<sup>[2-3]</sup>

(1) 不哺乳的产后妇女服用 COCs 的时间不早于产后 4 周。如果可能，建议哺乳妇女在断奶前使用其它避孕措施。含雌激素的 COCs 可降低哺乳妇女的乳汁生成量。一旦哺乳模式已经建立，发生该情况的可能较小，但是，一些妇女可在任何时间发生。乳汁中存在少量口服

避孕药类固醇和/或代谢物。

(2) 哺乳期妇女立即停止使用

4.2.2 欧盟药品说明书：少量避孕药及期代谢产物可随乳汁排泄，可能影响儿童；该药物可能减少泌乳量及改变乳汁的成分，不建议哺乳期间使用。[4,6]

4.2.3 日本药品说明书：建议哺乳母亲采用其他形式进行避孕，直到给孩子断奶。含雌激素的屈螺酮/炔雌醇联合口服制剂(COC)可减少哺乳母亲的产奶量。少量口服避孕药类固醇和/或代谢物可进入母乳引起婴儿黄疸、心房扩大。[7]

#### 4.3 风险摘要<sup>[1-2]</sup>

不进行母乳喂养的女性可以在产后 4 周开始使用屈螺酮/炔雌醇联合口服制剂。

#### 4.4 研究资料

口服屈螺酮/炔雌醇后，约 0.02%剂量的屈螺酮可于 24 小时内进入产后妇女的乳汁。这导致婴儿服用屈螺酮的最大日剂量约为 0.003 mg。[1-2]

复方口服避孕药(COCs)可以减少母乳的量并改变母乳的成分。少量的避孕药类固醇可以从乳汁中排出。关于屈螺酮/炔雌醇联合用药的哺乳期药代动力学尚无相关资料。[6]

#### 参考文献

[13] FDA Label: Drospirenone Ethinylestradiol, for table;oral-28. Optinose US Inc. Action date: 2022-4-29.(参考美康软件中 FDA)

[14] 屈螺酮炔雌醇 (II) . Bayer Weimar GmbH & Co KG.更新于 2018 年 08 月 28 日.

[15] 屈螺酮炔雌醇. Bayer Weimar GmbH & Co KG.更新于 2018 年 09 月 10 日.

[16] EMA product information:Estetrol/Drospirenone.Estetra Sprl.Update date: 2022.4.29. (参考美康软件)

[17] FASS.Dizmine 28.Last updated:03-04-2023.

[18] Product Information: Drospirenone/ethinyl estradiol cinsa oral tablets, drospirenone ethinylestradiol oral tablets. Laboratorios Cinsa, SA (per AEMPS;Spain), Industrial Estate Areta, 31620 Huarte (Navarra), Spain, 2019.

[19] 日本药品说明书: 屈螺酮/炔雌醇片. 阿斯制药株式会社. 更新于 2022 年 6 月 17 日.

## 第八章 血液系统药物

### (一) 华法林的妊娠哺乳期用药信息

#### 1. 药理学

本品为双香豆素类中效抗凝剂。其作用机制为竞争性对抗维生素 K 的作用，抑制肝细胞中凝血因子的合成，还具有降低凝血酶诱导的血小板聚集反应的作用，因而具有抗凝和抗血小板聚集功能。<sup>[1]</sup>

#### 2. 药动学

本品可透过胎盘屏障，可分泌入乳汁。<sup>[1]</sup>

口服胃肠道吸收迅速而完全，生物利用度 >90%。吸收后与血浆蛋白结合率达 98%-99%。主要由肺、肝、脾和肾中储积。由肝脏代谢，代谢产物由肾脏排泄。服药后 12-18 小时起效，36-48 小时达抗凝高峰，维持 3-6 天， $t_{1/2}$  约 37 小时。<sup>[1]</sup>

#### 3. 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国 FDA 妊娠分级：机械性人工瓣膜 D 级；其他适应症 X 级。

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：D 级

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：D 级

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：一般应禁止孕妇服用华法林钠片，但有机械心脏瓣膜的孕妇除外，这些孕妇有高血栓栓塞风险，使用华法林钠片的获益可能大于风险。华法林钠片会对胎儿造成伤害。在怀孕的前三个月使用华法林会导致大约 5% 的婴儿出现先天畸形。由于这些数据不是来自于充分良好的对照研究，这种重大出生缺陷的发生率并不能作为与对照组或普通人群的预计发病率进行比较的充分依据，也不能反映临床实践中观察到的发生率。医生给孕妇开华法林钠片处方时，应考虑华法林钠片带来的获益和风险，以及可能给胎儿带来的风险。无论母亲的健康状况或药物使用情况如何，怀孕期间使用本品都会出现不良后果。妊娠人群服用本品发生重大婴儿出生缺陷和流产的风险尚不明确。在美国普通人群中，临床确认妊娠人群服用本品后重大出生缺陷和流产预计的风险分别为 2%-4% 和 15%-20%。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本说明书：孕妇或可能怀孕的妇女不得使用本品。本品可通过胎盘屏障，有点状软骨营养不良症等软骨形成不全，神经系统异常，胎儿出血倾向伴随死亡的报告。另外，分娩时

可能会出现母体的异常出血。<sup>[2]</sup>

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 由于会引起胚胎病和其他副作用，所以不推荐在怀孕期间使用香豆素类衍生物，特别是在妊娠初期和末期。如果母亲的情况需要抗凝，为了降低胎儿不良结局的风险可从第6孕周开始到第12孕周结束使用肝素，并在足月再次使用肝素。<sup>[3]</sup>

3.3.2 对于依赖香豆素衍生物又想怀孕的患者来说，最好在怀孕前或怀孕后6周时使用肝素（普通肝素或低分子质量的肝素），并且在怀孕时做充分的妊娠诊断试验。考虑到母亲的安全问题，在整个怀孕期间必须考虑口服抗凝血剂。香豆素胚胎病发生的可能性很小，特别是在怀孕前期（最后一次月经后的1~8周）使用香豆素类药物时。因此，怀孕早期（不注意）接触到了香豆素，不推荐终止妊娠。在怀孕期间接触到任何维生素K拮抗剂时，均推荐由产科医生及时随访，包括进行二级超声检查。<sup>[4]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[5]</sup>

华法林禁用于妊娠女性，但患有机械心脏瓣膜的孕妇除外，这些女性血栓栓塞风险高，华法林的益处可能大于风险。华法林可对胎儿造成伤害。在妊娠早期暴露于华法林会导致约5%的暴露后代出现先天性畸形。由于这些数据不是在充分和良好对照的研究中收集的，因此这种重大出生缺陷的发生率不足以与对照组或美国一般人群的估计发病率进行比较，并且可能无法反映在实践中观察到的发病率。因此在给孕妇开华法林处方时，应考虑华法林钠的益处和风险以及对胎儿的可能风险。

无论母亲的健康状况或使用药物情况如何，妊娠期都会发生不良后果。指定人群严重出生缺陷和流产的估计背景风险未知。在美国一般人群中，临床认可的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2%至4%和15%至20%。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 人类研究资料

3.5.1.1 现有数据表明，在妊娠期使用香豆素衍生物会出现致畸、出生缺陷和胎儿死亡风险。

① 在人类中，华法林能穿过胎盘，胎儿血浆中的浓度接近母体值。在妊娠早期暴露于华法林会导致约5%的暴露后代出现先天性畸形。华法林胚胎病的特征是鼻发育不全或不伴斑点骨骺（点状软骨发育不良）和生长迟缓（包括低出生体重）。中枢神经系统和眼部异常也有报道，包括以胼胝体发育不全为特征的背侧中线发育不良、Dandy-Walker畸形、中线小脑萎缩和以视神经萎缩为特征的腹侧中线发育不良。已有妊娠中期和晚期华法林暴露后智力低下、失明、脑分裂症、小头畸形、脑积水和其他不良妊娠结局的报道。<sup>[5]</sup>

3.5.1.2 有研究发现在妊娠期使用香豆素衍生物增加自然流产风险。

① Ayhan 等报道了 40 例心脏瓣膜置换术后妊娠妇女的 64 次妊娠结果。在服用香豆素的妊娠中,胎儿自然流产率为 53.2% (25/47),服用肝素的为 36.4% (4/11),未服用抗凝剂的为 16.7% (1/6)。在服用香豆素的妊娠中发现了两种胎儿畸形。<sup>[6]</sup>

② 在一项调查报告中发现,妊娠 13-37 周接受华法林治疗会增加无先天性异常的自然流产风险。在 16 名带人工心脏瓣膜的妇女中,一旦确认怀孕,口服华法林就被皮下肝素取代。调整肝素的剂量以将部分凝血活酶时间维持在对照值的 1.5 倍,并在妊娠的前三个月和最后三周进行治疗。华法林在第 13 周和第 37 周之间使用。没有产妇血栓栓塞并发症,也没有活产婴儿出现先天性畸形,然而有 9 例自然流产,包括前 12 周发生的 5 例。<sup>[7]</sup>

3.5.1.3 华法林对胎儿的并发症可能与剂量相关。

① 在一项对 43 名接受机械心脏瓣膜手术的妇女和 58 名孕妇进行的为期 10 年的回顾性研究中,研究人员观察到华法林对胎儿并发症的剂量依赖性影响。患者在整个妊娠期接受华法林治疗,以维持 INR 在 2.5 至 3.5 之间,并在 38 周(临时停用华法林后 2 天)接受计划的剖腹产手术。这 58 次妊娠产生了 31 名健康婴儿和 27 名胎儿并发症。在服用华法林剂量为 5mg/天或更少的 33 例妊娠妇女中,有 28 例健康婴儿(27 例足月,1 例早产)和 5 例胎儿并发症(4 例流产和 1 例生长迟缓)。在服用华法林剂量超过 5mg/天的 25 例妊娠妇女中,有 3 例足月健康婴儿和 22 例胎儿并发症(18 例流产、2 例软骨发育不良华法林胚胎病、1 例死产和 1 例室间隔缺损)。两个华法林剂量组之间的胎儿并发症差异具有统计学意义 ( $p=0.0001$ )。母体并发症包括两例瓣膜血栓形成,无出血事件。<sup>[8]</sup>

② 在上述研究人员的更新报告中,观察到这些患者的每日华法林剂量超过 5 mg 时,妊娠期并发症的风险更大。在回顾性随访的 71 例妊娠中,30 例(42%)为阴性结果,包括 23 例自然流产、5 例死产和 2 例胚胎病。在这 30 例妊娠中,有 3 例每日华法林剂量小于 5 mg。多变量分析表明,每日华法林剂量大于 5 mg 比低剂量更危险(优势比, 49.4; 95%置信区间为 9.1 至 424.1,  $p$  小于 0.001)。<sup>[9]</sup>

### 3.5.2 动物研究资料

华法林钠是致畸胎物质及在全怀孕期服用华法林钠动物试验中,增加了胎儿及怀胎死亡率。在大鼠发现生长版块及鼻颌面发育不全的改变。<sup>[10]</sup>

## 4. 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：I

## 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：少量华法林可由乳汁分泌，哺乳期妇女每日服 5-10 mg，血药浓度一般为 0.48-18 $\mu$ g/mL，乳汁及婴儿血浆中药物浓度极低，对婴儿影响较小。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：使用本品的哺乳妇女应避免哺乳。本品可转移到母乳中，新生儿可能会出现意外出血。<sup>[2]</sup>

## 4.3 风险摘要

来自一项有限的已发表研究，华法林未存在于接受华法林治疗的母亲的母乳中。由于母乳喂养婴儿可能出现严重不良反应，包括出血，因此在给哺乳期妇女开华法林处方之前，应考虑母乳喂养的益处、母亲对华法林的临床需求，以及华法林对婴儿潜在的任何不良反应。<sup>[5]</sup>

## 4.4 临床考量

监测母乳喂养婴儿的瘀伤或出血情况。<sup>[5]</sup>

## 4.5 研究资料

### 4.5.1 人体研究资料<sup>[5]</sup>

根据 15 位哺乳母亲的公开数据，在母乳中未检测到华法林。在 15 名足月新生儿中，6 名哺乳婴儿记录的凝血酶原时间在预期范围内。其他 9 名哺乳婴儿未获得凝血酶原时间。尚未能评估对早产儿的影响。

## 参考文献

[1] 产品说明书：华法林钠片，上海上药信谊药厂有限公司，更新于 2020 年 12 月。

[2] 日本药品说明书：华法林片. 卫材株式会社. 更新于 2019 年 7 月.

[3] Gerald G.Briggs,et al.Drugs in Pregnancyand Lactation.Eleventh Edition, Wolters Kluwer:621

[4] 舍费尔等. 孕期与哺乳期用药指南. 山丹等译. 第 2 版. 北京:科学出版社, 2010. 247.

[5] FDA Label: warfarin sodium tablet, for oral use.remedyrepack,Inc. Action date: 2023-08.

[6] Pauli RM. Mechanism of bone and cartilage maldevelopment in the warfarin embryopathy. Pathol Immunopathol Res. 1988;7(1-2):107-112.

[7] Lee PK: Combined use of warfarin and adjusted subcutaneous heparin during pregnancy in patients with an

artificial heart valve. J Am Coll Cardiol 1986; 8:221-224.

[8] Vitale N, De Feo M, & Salvatore De Santo L: Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. J Amer Coll Cardiol 1999; 33:1637-1641.

[9] Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al: Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. Obstet Gynecol 2002; 99:35-40.

[10] 产品说明书：华法林钠片，Orion Corporation Orion Pharma，更新于2017年09月



## 第九章 抗肿瘤药物

### (一) 环磷酰胺的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品在体外无活性，进入体内被肝脏或肿瘤内存在的过量的磷酰胺酶或磷酸酶水解，变为活化作用型的磷酰胺氮芥而起作用。其作用机制与氮芥相似，与 DNA 发生交叉联结，抑制 DNA 的合成，也可干扰 RNA 的功能，属细胞周期非特异性药物。本品抗瘤谱广，对多种肿瘤有抑制作用。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1-2]</sup>

分子量 261，血浆蛋白结合率 13%，服用后可在体内广泛分布，口服 1-2 h 血药浓度达高峰，表观分布容积 0.7L/kg。环磷酰胺的血浆半衰期成人为 7 小时，儿童为 4 小时。<sup>[1-3]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：D

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：D

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：D

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：环磷酰胺治疗可导致基因异常疾病；所以，妊娠期间不应使用环磷酰胺。妊娠早期，如为致命的适应症，必须进行关于胎儿潜在危害和是否应终止妊娠的医学咨询。妊娠早期之后，患者希望继续妊娠，而药物治疗不可以推迟，治疗前应告之患者有胎儿畸形的可能；接受环磷酰胺治疗期间至治疗后 6 个月，女性不应怀孕。如患者在治疗期间怀孕，应进行遗传咨询。<sup>[3]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：/

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 环磷酰胺是一种烷基化的细胞毒性药物，是一种人类致畸剂并且存在明显的表型畸形。大量的文献报道妊娠早期使用环磷酰胺会导致胎儿畸形或出生缺陷。因此在妊娠早期不应使用环磷酰胺。<sup>[4]</sup>

3.3.2 接受风湿性疾病和肌肉骨骼肌疾病的女性患者应考虑在妊娠前 3-6 个月停用本药，可改用其他免疫抑制药；计划生育的男性患者应在伴侣尝试受孕前 12 周停药。患有危及生命或器官的妊娠期狼疮性肾炎患者，仅在无其他替代疗法时方可在妊娠中期或晚期使用本药治疗。<sup>[5]</sup>

3.3.3 育龄妇女用药前应确认妊娠状态，用药期间及停药后至少 1 年应采取高效的避孕措施，育龄妇女和妊娠妇女的男性性伴侣用药期间及停药后至少 4 个月内应使用避孕套进行避孕。<sup>[6]</sup>美国风湿病学会推荐对生育要求的患者尽量选择吗替麦考酚酯治疗。<sup>[7]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[6]</sup>

根据环磷酰胺作用机制和对妊娠患者或动物影响的已发表研究，给孕妇注射环磷酰胺时可对胎儿造成伤害。妊娠期间接触环磷酰胺可能导致胎儿畸形、流产、胎儿生长迟滞和新生儿的毒性作用。环磷酰胺对小鼠、大鼠、家兔和猴具有致畸性和胚胎胎儿毒性。应告知孕妇和有生育能力的女性药物对胎儿的潜在风险。

尚不明确指示人群中重大出生缺陷和流产的估计背景风险。在美国普通人群中，估计重大出生缺陷的背景风险为 2%~4%，流产的背景风险为临床确认怀孕的 15%-20%。

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 人类数据

##### 3.5.1.1 妊娠期早期间暴露于环磷酰胺，增加畸形及流产风险。<sup>[6]</sup>

据报道，在妊娠早期接触环磷酰胺后会出现骨骼、上颌、四肢和眼睛畸形以及流产。暴露于环磷酰胺后出现胎儿生长迟缓和新生儿毒性作用，包括白细胞减少、贫血、全血细胞减少、严重骨髓发育不全和肠胃炎。

3.5.1.2 环磷酰胺及其代谢产物可通过胎盘屏障，妊娠早期使用环磷酰胺可能后会导致胎儿畸形。

① 妊娠早期在宫内接受过环磷酰胺的新生儿表现出多样的畸形。Kirshon 等<sup>[4]</sup>报告 1 例妊娠合并系统性红斑狼且进行性加重的母亲，在妊娠 15~45 天的期间接受过 2 次 200mg 的环磷酰胺静脉给药，除了每天使用 20mg 的强的松外，不使用其他药物，于孕 37 周分娩出一 3150g 伴多发畸形的女婴，这些畸形包括面部畸形、多种眼部缺损(双侧的眼裂小伴有左侧的小眼征)；形态畸形，双耳位置偏低；腭裂；双侧拇指缺损，还有指甲营养不良，出生后 10 个月可以观察到小头畸形，肌张力减退和进行性发育迟缓。

- ② Murray 等<sup>[8]</sup>报告一例在妊娠早期给予 325mg 阿霉素(总剂量)、2.1g 环磷酰胺(总剂量)和钴, 导致一名患有肛门闭锁和直肠阴道痿的小新生儿出生, 并通过手术进行了纠正。
- ③ Zemlickis 等<sup>[9]</sup>报道了 1 例 29 岁妊娠合并急性淋巴细胞性白血病的妇女分娩出一对双胞胎, 妊娠期间应用环磷酰胺(200mg/d)及间断性使用强的松。孕 33 周时用药停止, 4 周后分娩出双胞胎, 两个孩子从严重的呼吸窘迫综合征中恢复过来, 其中一个女婴发育很好。相反, 另一例男婴出生后 10 个月期间因多发畸形一直住在医院, 先天缺陷包括右上肢软骨骨生成障碍(Madelung 畸形)、食道闭锁、异常的下腔静脉、肾脏重吸收功能障碍、还有之后发现的左侧睾丸发育不全。

3.5.1.3 现有数据表明, 妊娠中晚期使用环磷酰胺似乎与胎儿发生先天畸形的风险无关。

- ⑨ Andreadis<sup>[10]</sup>等报告一名 33 岁的患者在妊娠前 28 周接受了 5 个疗程的 5-氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺的治疗方案, 随后在妊娠第 35 周分娩了一名健康婴儿。这个 2070 克的婴儿, 通过剖腹产分娩, 没有并发症, 在 1 岁时发育正常。
- ⑩ Henderson 等<sup>[11]</sup>报告一名 40 岁初产妇在妊娠 17 周时被发现患有卵巢癌, 在妊娠 20 周时接受顺铂/卡铂和环磷酰胺治疗后产下一名正常婴儿。在第 36 周, 一个 3600 克的婴儿出生, 阿普加评分为 9/9。在羊膜细胞和胎盘组织中发现了顺铂-DNA 加合物, 但在 3 个月和 12 个月大的婴儿血液中没有发现。婴儿在 12 个月大时的生长、神经系统表现、血液学参数和肾功能正常。

3.5.1.4 有研究发现, 使用环磷酰胺与妇女闭经和早产相关,但不影响妇女的妊娠结局。

- ① 在一项对系统性红斑狼疮妇女的回顾性研究中, 静脉注射环磷酰胺的妇女闭经(短暂性或持续性)的发生率显著高于非静脉注射环磷酰胺组的妇女(28.2%比 2.3%)。接受静脉注射环磷酰胺的妇女的不孕率高于未接受静脉注射环磷酰胺的妇女(51.5%比 41.8%)。在静脉注射环磷酰胺组报告的 90 例妊娠中, 29 例导致流产, 61 例导致活产。在非环磷酰胺组, 293 例妊娠中, 85 例流产, 208 例活产。静脉注射环磷酰胺组和非静脉注射环磷酰胺组的流产率、活产率或宫内发育迟缓率没有差异; 然而, 与非静脉注射环磷酰胺组相比, 静脉注射环磷酰胺组的早产率显著增加<sup>[12]</sup>。
- ② 一项纳入了 4704 多例使用环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮妇女的 meta 分析观察性研究, 发现环磷酰胺暴露及其累积剂量影响了系统性红斑狼疮妇女的性腺功能, 导致闭经和卵巢早衰, 但不影响其生育结果<sup>[13]</sup>。

## 3.6.2 动物数据

3.6.2.1 在孕鼠、大鼠、家兔和猴实验中出现胎仔畸形。<sup>[6]</sup>

在器官发生期给孕鼠、大鼠、家兔和猴以相当于或低于患者体表面积剂量的环磷酰胺，可导致神经管缺损、四肢和手指缺损等骨骼畸形、唇腭裂，骨骼骨化减少。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L5

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：本品可在乳汁中排出，在开始用药时必须中止哺乳。

4.2.2 欧盟药品说明：/

4.2.3 日本药品说明书：/

### 4.3 风险摘要<sup>[6]</sup>

环磷酰胺存在于母乳中。中性粒细胞减少症、血小板减少症、低血红蛋白和腹泻在接受环磷酰胺治疗的妇女母乳喂养的婴儿中有报道。由于环磷酰胺注射剂可能对母乳喂养的儿童产生严重不良反应，建议哺乳期妇女在治疗期间和最后一次给药后 1 周内不要母乳喂养。

### 4.5 研究资料

环磷酰胺 6 mg/kg(总剂量 300 mg)每日静脉注射 3 天，导致其 23 日龄婴儿白细胞和血小板计数严重下降。母乳中药物的浓度被认为足以对婴儿的骨髓产生毒性。尚无定量资料。<sup>[14]</sup>

## 参考文献

- [1] 环磷酰胺片说明书.通化茂祥制药有限公司.更新于 2019 年 12 月 10 日
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3] 注射用环磷酰胺说明书.Baxter Oncology GmbH. 更新于 2020 年 8 月 17 日.
- [4] Gerald G.Briggs 等. 妊娠期和哺乳期用药. 杨慧霞等译. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008. 303-307.
- [5] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020 Apr;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32090480.
- [6]FDA Label: CYCLOPHOSPHAMIDE injection, for intravenous use. Ingenus Pharmaceuticals, LLC. date:

2020-07

- [7]中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病学组. 环磷酰胺治疗自身免疫性皮肤病.中国专家共识[J]. 中华皮肤科杂志,2021,54(9):765-770
- [8] Murray,Charles,L.Multimodal Cancer Therapy for Breast Cancer in the First Trimester of Pregnancy[J].JAMA, 1984, 252(18):2607-2607.
- [9] Zemlickis D, Lishner M, et al. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1993;13(3):139-43.
- [10] Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:252-255
- [11] Henderson CE, Elia Giovanni E, Garfinkel D, et al. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993; 49:92-94
- [12] Alarfaj AS, Khalil N, Fertility, ovarian failure, and pregnancy outcome in SLE patients treated with intravenous cyclophosphamide in Saudi Arabia. *Clin Rheumatol* 2014; 33(12):1731-1736
- [13] Giambalvo S, Garaffoni C, Silvagni E, et al. Factors associated with fertility abnormalities in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103038.
- [14] Durodola JI: Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979; 71:165-166.

## （二）尼洛替尼的妊娠哺乳期用药信息

### 1. 药理学

尼洛替尼是一种 Bcr-Abl 激酶抑制剂。在慢性髓性白血病（CML）的鼠科动物模型中，尼洛替尼选择性地与 Bcr-Abl 激酶的 ATP 结合位点高度结合，在细胞系中和原发的 Ph+ CML 白血病细胞中，抑制细胞增殖并延长生存期。本品能有效对抗伊马替尼耐药突变形式的 Bcr-Abl。在治疗剂量，本品也能抑制 PDGFR 和 c-Kit 激酶。<sup>[1]</sup>

### 2. 药动学

现有数据表明，本药可透过胎盘屏障<sup>[2-3]</sup>。不能确定是否分泌入乳汁<sup>[1][4]</sup>。

分子量 530，血浆蛋白结合率约 98%，分布容积约为 174L，本品经肝脏代谢，消除半衰期约为 17 小时。<sup>[1]</sup>

## 第十章 影响变态反应和免疫功能的药物

### （一）氯雷他定的妊娠哺乳期用药信息

### （二）马来酸氯苯那敏的妊娠哺乳期用药信息

### （三）西替利嗪的妊娠哺乳期用药信息

### （四）左西替利嗪的妊娠哺乳期用药信息

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：/

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

#### 4.2.1 国内药品说明书：

（1）尽管尚未获得有关左西替利嗪是否分泌到乳汁中的数据，但鉴于西替利嗪分泌到乳汁中，因此预期前者也会分泌到乳汁。不得在哺乳期内使用左西替利嗪。<sup>[2,4]</sup>

（2）哺乳妇女禁用本品。<sup>[3]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：/

4.2.3 日本药品说明书：哺乳期的妇女在使用本剂时应避免哺乳。<sup>[5]</sup>

### 4.3 风险摘要

所有抗组胺药都可经乳汁分泌，因第一代抗组胺药可能引起婴儿食欲降低和镇静等反应，

故应避免使用。哺乳期首选无镇静作用的第二代抗组胺药（西替利嗪、氯雷他定）。<sup>[9]</sup>

没有关于左西替利嗪在人乳中的存在、对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁分泌的影响的数据。然而，据报道西替利嗪存在于人的乳汁中。<sup>[1]</sup>

## 4.4 研究资料

### 4.4.1 动物研究<sup>[1]</sup>

在小鼠的乳汁中检测到西替利嗪。在哺乳期给母鼠口服西替利嗪，其剂量约为成人MRHD的25倍时，未见对幼鼠的不良发育影响。对小猎犬的研究表明，约有3%的西替利嗪剂量通过乳汁排出。动物乳汁中的药物浓度不一定能预测人乳中的药物浓度。

## 参考文献

[20] FDA Label: Levocetirizine dihydrochloride, for table;oral. Chattem Sanofi. Action date: 2022-10-31.(参考美康软件)

[21] 盐酸左西替利嗪片剂.齐鲁制药有限公司.更新于2019年1月9日.

[22] 盐酸左西替利嗪片剂.浙江海力生制药有限公司.更新于2018年4月4日.

[23] 盐酸左西替利嗪滴剂.厦门紫旭医药科技有限公司.更新于2021年9月1日.

[24] 日本药品说明书: 盐酸左西替利嗪片.杏林制药株式会社.更新于2020年3月.

[25] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[26] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[27] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015.

[28] 中华医学会皮肤性病学会分会荨麻疹研究中心.中国荨麻疹诊疗指南（2022版）[J].中华皮肤科杂志, 2022,55(12).

## （五）环孢素的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本药为含 11 个氨基酸的环形多肽，是一种 T 淋巴细胞功能调节药，具有以下药理作用及特点：(1)可特异性抑制辅助性 T 淋巴细胞的活性，但不抑制抑制性 T 淋巴细胞的活性，反而促进其增殖。(2)可抑制 B 淋巴细胞的活性。(3)可选择性抑制 T 淋巴细胞分泌的白细胞介素-2、干扰素- $\gamma$ ，亦能抑制单核巨噬细胞分泌的白细胞介素-1。(4)在明显抑制宿主细胞免疫的同时，对体液免疫亦有抑制作用。(5)抑制体内抗移植抗体的产生，具有抗排斥反应的作用。(6)不影响吞噬细胞的功能，不产生明显的骨髓抑制作用。<sup>[1]</sup>

临床上常用于<sup>[2]</sup>

1. 器官移植：(1)预防异体移植(包括肾、肝、胰、心、肺、心肺联合、角膜)的排斥反应。(2)治疗曾接受其他免疫抑制药的患者所发生的移植排斥反应。
2. 骨髓移植：(1)预防骨髓移植排斥反应。(2)预防和治疗移植抗宿主病(GVHD)。
3. 内源性葡萄膜炎：(1)常规疗法无效或产生不能耐受不良反应的有致盲风险的活动性中部或后部非感染性葡萄膜炎。(2)7-70 岁肾功能正常者伴复发性视网膜炎的 Behcet 葡萄膜炎。
4. 用于类风湿关节炎。
5. 用于交替疗法无效或不适用的严重银屑病、传统疗法无效或不适用的严重异位性皮炎。
6. 用于传统细胞抑制药治疗无效、但尚存至少 50%以上肾功能的患者的特发性皮质激素依赖性和拮抗性肾病综合征[多数为微小病变型肾病(MCD)、局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)]。
7. 系统性红斑狼疮、多发性肌炎、皮肌炎：用于内脏受侵，且以皮质激素和细胞抑制药治疗无效，或应用传统疗法期间出现严重药物不良反应的进行性疾病。
8. 本药滴眼液用于与角结膜干燥症相关的眼部炎症所致的泪液生成减少。

### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[2]</sup>

分子量 1202.63，血浆蛋白结合率 90%，生物利用度 30%-60%，表观分布容积为 3.5L/kg。半衰期：健康志愿者：6.3h；肾移植患者：7-16 h；严重肝病患者：20.4 h。相对婴儿剂量 0.05%-3%，乳汁/血浆比 0.28-0.4。<sup>[2]</sup>



### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级:

3.1.1 美国食品药品监督管理局 (FDA) 妊娠分级: C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会 (ADEC) 妊娠分级: C

3.1.3 瑞典 (FASS) 妊娠分级: C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

##### 3.2.1 国内药品说明书:

(1) 口服液、胶囊、注射液: 正在使用免疫抑制剂(包括环孢素和含环孢素的联合治疗方案)治疗的孕妇移植患者早产(<37周)的风险增加。由于没有足够的孕妇的数据,因此,怀孕期间不应使用环孢素,除非能证明对母体的利益大于对胎儿潜在的风险。孕妇亦应考虑本品乙醇含量的影响。<sup>[3-5]</sup>

(2) 滴眼液: 孕妇避免使用。如必须使用,应在使用前排除妊娠的可能性。<sup>[6]</sup>无孕妇使用本品的详细研究相关资料。<sup>[7]</sup>

##### 3.2.2 欧盟药品说明书:

(1) 滴眼液: 未采取有效避孕措施的孕龄妇女不建议使用。除非对母亲的潜在获益大于对胎儿的潜在风险,否则不建议在妊娠期间使用。<sup>[8]</sup>

(2) 胶囊: 未采取有效避孕措施的孕龄妇女不建议使用。<sup>[9]</sup>

3.2.3 日本药品说明书: 对于孕妇或可能已经怀孕的女性,只有在确定治疗上的益处超过危险性时才使用。在动物实验(大鼠)中有致畸作用、难产及周产期死亡的报告。有报告指出,在人类体内可以通过胎盘。妊娠期间使用本剂的女性,有早产及对儿影响(低出生体重、先天畸形)的报告。<sup>[10-12]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 用于孕妇时,现有证据不确定或不足以确定胎儿风险。由于缺乏充分和良好对照的研究,只有在对母亲的潜在益处证明对胎儿的潜在风险是合理的情况下,怀孕期间才使用环孢素,否则妇女在妊娠期间不得使用环孢素。(摘自 micromedex)

3.3.2 对于患有炎症性肠病的女性,环孢素只能作为补救性治疗。妊娠肾移植患者在妊娠期间可继续使用环孢素联合或不联合类固醇和硫唑嘌呤进行免疫抑制治疗。(摘自 micromedex)

3.3.3 本药可用于妊娠期再生障碍性贫血、<sup>[15]</sup>妊娠期糖皮质激素抵抗的重度活动性溃疡性结肠炎、<sup>[16]</sup>糖皮质激素治疗无效或不耐受的重症肌无力。<sup>[17]</sup>英国风湿病学会认为妊娠期可使用最低有效剂量的本药治疗风湿病,建议同时监测母体的血压、肾功能、血糖和血药浓度。

[18]

3.3.4 肝、肾移植的妊娠期妇女，免疫抑制药首选他克莫司，必要时也可使用本药，<sup>[19,20]</sup> 心脏移植后也可使用本药。<sup>[21]</sup>使用本药的患者在妊娠 32 周前每 4 周检测血清浓度，之后每 2 周检测 1 次，直至分娩结束。<sup>[19,20]</sup>

3.3.5 计划妊娠的女性在肾脏、<sup>[22-24]</sup> 肝脏、<sup>[25]</sup> 心脏移植后可使用本药，<sup>[26]</sup> 移植后以稳定和(或)低维持剂量持续至少 1 年后可考虑妊娠。<sup>[21-22,24-25]</sup> 计划妊娠的女性可使用本药治疗风湿性疾病和骨骼肌肉疾病，用药期间应监测血压，建议在疾病静止期和(或)低活动期再妊娠。<sup>[26]</sup>狼疮性肾炎患者应于疾病不活动 6 个月后再考虑妊娠。<sup>[27]</sup>

3.3.6 男性备孕期间可使用本药。<sup>[18]</sup>接受移植的男性如能维持较低血药浓度且移植物功能正常，可尝试生育。<sup>[28]</sup>

### 3.4 风险摘要

(1)尚未在孕妇中进行充分且良好对照的研究，因此，只有当药物对母亲的潜在益处超过对胎儿的潜在风险时才可使用，否则妇女在妊娠期间不得使用环孢素。孕妇也应考虑到环孢素制剂中的酒精成分。

(2)本药全身给药后可通过胎盘，母体浓度与脐带血浓度无相关性，新生儿出生后几日内可在血清中检出。<sup>[30]</sup>

(3)对于已怀孕的且正在接受免疫抑制剂治疗的移植受者，其早产的风险会增加。

(4)对曾在子宫内暴露于环孢素的儿童(年龄约高达 7 岁)的观察数量有限。这些儿童的肾功能和血压都正常。

(5)未发现男性使用本药影响生育力或增加不良妊娠结局的风险，<sup>[31]</sup>高剂量用药时可能对生育力有潜在影响。<sup>[28]</sup>与其他免疫抑制药相比，男性使用本药更易出现勃起功能障碍。<sup>[32]</sup>

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 动物研究<sup>[1,13,14]</sup>

3.5.1.1 动物研究显示环孢素在大鼠和兔中具有生殖毒性。

(1)在标准测试系统中口服环孢素，没有证据表明其具有诱变或致畸作用(大鼠的给药剂量高达 17 mg/kg/d，兔的给药剂量高达 30 mg/kg/d，均为经口给药)。

(2)据报道，当给大鼠和兔使用高达 2~5 倍人类剂量的环孢素口服溶液时，观察到胚胎和胎儿毒性。在毒性剂量下(大鼠为 30 mg/kg/d，兔为 100 mg/kg/d)，环孢素口服溶液具有胚胎和胎儿毒性，其表现为产前和产后死亡率增加，胎儿体重下降，以及相关的骨骼发育迟缓。在良好耐受的剂量范围内(大鼠高达 17 mg/kg/d，兔高达 30 mg/kg/d)，环孢素口服溶液没有任何

胚胎致死或致畸作用。

(3)从妊娠 15 日至产后 21 日经口服给予大鼠环孢素一日 45mg/kg, 观察到母体毒性和子代出生后死亡率增加。静脉给予妊娠大鼠环孢素一日 12mg/kg(为人类推荐静脉给药剂量的 2 倍), 可见胎鼠室间隔缺损的发生率增加。

### 3.5.2 临床研究

3.5.2.1 妊娠期使用本药不增加先天畸形的风险, 但增加早产和新生儿低出生体重的风险。

(1) 一项荟萃发现妊娠期使用环孢素不增加先天畸形的风险, 但增加早产和新生儿低出生体重的风险。研究中有 15 项研究(6 项有未用药的对照组, 共 410 名患者)符合先天畸形的入选标准, 10 项研究(4 项有对照组, 共 379 名患者)符合早产的入选标准, 5 项研究(1 项有对照组, 共 314 名患者)符合低出生体重的入选标准。结果显示, 总体重大畸形的发生率为 4.1%, 未达到统计学意义(OR3.83, 95%CI: 0.75-19.6);早产发生率为 563%, 但 OR(1.52)未达到统计学意义(95%CI: 1.00-2.32);低出生体重儿的 OR 为 1.5(95%CI: 0.95-2.44)。<sup>[29]</sup>

(2) 一项研究评估了使用环孢素治疗的女性(90%为器官移植受体, 多数在整个妊娠期用药)的 116 次妊娠结局。结果发现, 早产(28-36 周分娩)和新生儿低出生体重的风险增加。其他不良结局的原因不明确(环孢素或其他免疫抑制药、母体疾病、其他移植环境因素)。所有妊娠结局包括:16 例胎儿丢失(2 例畸形);100 例活产中有 85 例妊娠并发症, 包括子病前期、子痫、早产(47%)、胎盘早剥、羊水过少、Rh 血型不相容和胎儿胎盘功能障碍等, 5 名婴儿有先天畸形, 28%为小于胎龄儿, 27%的新生儿出现并发症。<sup>[9,14]</sup>

妊娠期本药的血药浓度可能降低

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

4.1.1 哺乳期 L 分级: L3

4.1.2 瑞典 (FASS) 妊娠分级: III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书:

(1) 口服液、胶囊、注射液: 正在接受环孢素治疗的哺乳期妇女不应授乳。环孢素可能造成哺乳新生儿/婴儿严重药物不良反应, 应根据药物对于母亲的重要性决定停止哺乳或停止用药。<sup>[3-5]</sup>

(2) 滴眼液: 哺乳妇女避免使用。如必须使用, 哺乳妇女不应哺乳。<sup>[6]</sup>哺乳期妇女应谨慎

使用。[7]

#### 4.2.2 欧盟药品说明书:

(1) 滴眼液: 在治疗剂量的环孢素滴眼液中, 母乳中不太可能存在足量环孢素。必须决定是停止母乳喂养还是停止治疗, 同时考虑母乳喂养对孩子和母亲治疗的益处。[8]

(2) 胶囊: 必须决定是停止母乳喂养还是停止治疗, 同时考虑母乳喂养对孩子和母亲治疗的益处。[9]

#### 4.2.3 日本药品说明书:

(1) 注射液、胶囊: 最好不要喂奶。有报告说会转移到母乳中。[10-11]

(2) 滴眼液: 必须决定是停止母乳喂养还是停止治疗, 同时考虑母乳喂养对孩子和母亲治疗的益处。[12]

### 4.3 风险摘要

美国儿科学会评级:可能干扰哺乳婴儿细胞代谢的细胞毒性药物。在母乳喂养期间使用现有证据和/或专家共识不确定或不足以确定婴儿风险。在母乳喂养期间开处方之前, 要权衡药物治疗的潜在益处和潜在风险。(摘自 micromedex)

已知全身给药时环孢素会从母乳分泌, 但对局部给药的母乳分泌未做研究。虽局部给药后未检出血药浓度, 但哺乳期妇女应谨慎使用。在考虑母乳喂养对儿童发育和健康益处的同时, 还应考虑哺乳期母亲对本品的临床需要, 以及环孢素对母乳喂养儿童的潜在不利影响。[1]

本药软胶囊、口服溶液和注射液均含有乙醇, 乙醇可随母乳排泄, 且母乳中的浓度与母体血清浓度相似。[1, 14]但目前尚未观察到哺乳期妇女用药后乳儿出现不良反应。[33-35]

FDA 建议哺乳期妇女应根据药物对母体的重要性考虑停药或停止哺乳。[14]有资料建议肾移植后的女性哺乳期可使用本药维持剂量, [22-24]用药期间应密切监测乳儿情况。

### 4.4 研究资料

4.4.1. 本药可随乳汁排泄, 母乳浓度差别较大。

(1) 一项研究纳入 5 名哺乳期使用环孢素的女性, 3 名母亲的平均母乳浓度为 98-118ug/L(范围 45-203ug/L), 1 名母亲服用环孢素一日 5.3mg/kg, 前乳浓度为 465ug/L(最低为 158ug/L), 后乳浓度为 564ug/L(最大为 1016ug/L)。预估乳儿从母乳获得的环孢素剂量为经母体体重校正后剂量的 0.2%-2.1%。[33]

(2) 5 名哺乳期妇女服用环孢素后, 平均母乳浓度为 50-227ug/L, 母体血药浓度为 55-130pg/L, 乳儿浓度均低于检测限(30ug/L)。收集了其中 2 名母亲一日的母乳进行研究,

一名母亲母乳浓度范围为 25-120ug/L，最低为 62ug/L，另一名母乳浓度范围为 87-440ug/L，最低浓度 110ug/L。研究者预计乳儿摄入的药物量小于一日 300ug。<sup>[34]</sup>

#### 4.4.2 尚未观察到哺乳期妇女用药后乳儿出现不良反应

(1)一项研究纳入 5 名哺乳期使用环孢素的女性，对其中 4 名乳儿随访发现，3 名乳儿无不良反应，1 名乳儿的血清肌酐和尿素氮测定正常。<sup>[33]</sup>

(2)5 名哺乳期妇女服用环孢素后，未观察到乳儿肾毒性(出生后 1 周血清肌酐范围为 25-54umol/L，哺乳后为 23-52umol/L)和其他不良反应。<sup>[34]</sup>

(3)截止 2013 年 12 月，美国移植妊娠登记处收集到 43 名母亲在哺乳期使用环孢素的数据，55 名乳儿在 24 月龄内均未出现明显的不良反应。<sup>[35]</sup>

#### 参考文献

- [1] FDA Label:Gengraf,for oral use.Abbvie. Action date: 2019-1-25.
- [2] Uptodate.环孢素药物专论.
- [3] 环孢素软胶囊药品说明书.华北制药股份有限公司.更新于 2021 年 1 月 9 日.
- [4] 环孢素口服液药品说明书.杭州中美华东制药有限公司.更新于 2016 年 10 月 18 日.
- [5] 环孢素注射液药品说明书. 瑞士诺华制药有限公司. 更新于 2015 年 9 月 16 日.
- [6] 环孢素滴眼液药品说明书.华北制药股份有限公司.更新于 2017 年 6 月 29 日.
- [7] 环孢素滴眼液药品说明书.沈阳兴齐眼药股份有限公司.更新于 2020 年 6 月 23 日.
- [8] EMA Label:Lkervis,for ocular use.Santen Oy. Action date: 2022-1-28.
- [9] EMA Label:Lupkynis,for oral use.Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. Action date: 2022-9-20.
- [10] 日本药品说明书: 环孢素胶囊药品说明书.桑德株式会社.更新于 2023 年 4 月.
- [11] 日本药品说明书: 环孢素注射液药品说明书.桑德株式会社.更新于 2020 年 2 月.
- [12] 日本药品说明书: 环孢素滴眼液药品说明书.参天制药株式会社.更新于 2022 年 10 月.
- [13] FDA Label:Verkazia,for ophthalmic use.Santen. Action date: 2021-6-23.
- [14] FDA Label:Sandimmune,for injection use.Novartis. Action date: 2015-3-31.
- [15] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022 年版)[J].中华血液学杂志,2022,43(11):881-888.
- [16] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病妊娠期管理的专家共识意见[J].中华消化杂志, 2019,39(9):599-609.
- [17] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia

- gravis: executive summary. *Neurology*.2016;87(4):419-425.
- [18] Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids [published online ahead of print, 2022 Nov 2]. *Rheumatology (Oxford)*.2022;keac551.
- [19] 孙晓东,叶军锋,付裕,等.美国肝病学会和美国移植学会 2012 年实践指南: 成人肝移植成功后的长期管理[J].*临床肝胆病杂志*, 201329(6): 后插 1-后插 15.
- [20] 英国血液学标准委员会.再生障碍性贫血的诊断和治疗指南[J].*国际输血及血液学杂志*,2009,32(4):356-365.
- [21] Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*.2010;29(8):914-956.
- [22] EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*.2002;17(suppl4): 50-55.
- [23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*.2009;9(suppl 3):S1-155.
- [24] López LF, Martínez CJ, Castañeda DA, Hernández AC, Pérez HC, Lozano E. Pregnancy and kidney transplantation, triple hazard? Current concepts and algorithm for approach of preconception and perinatal care of the patient with kidney transplantation. *Transplant Proc*.2014;46(9):3027-3031.
- [25] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*.2013;19(1):3-26.
- [26] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*.2020;72(4):529-556.
- [27] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*.2012;71(11):1771-1782.
- [28] Georgiou GK, Dounousi E, Harisis HV. Calcineurin inhibitors and male fertility after renal transplantation - a review. *Andrologia*.2016;48(5):483-490.
- [29] Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a

meta-analysis. *Transplantation*, 2001, 71(8):1051-5.

[30] Claris O, Picaud JC, Brazier JL, et al. Pharmacokinetics of Cyclosporin A in 16 Newborn Infants of Renal or Cardiac Transplant Mothers. *Dev Pharmacol Ther*, 1993, 20(3-4):180-5.

[31] Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: a systematic review and analysis of published evidence [published online August 17, 2018]. *Semin Arthritis Rheum*.

[32] Zakhem GA, Goldberg JE, Motosko CC, Cohen BE, Ho RS. Sexual dysfunction in men taking systemic dermatologic medication: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(1):163-172.

[33] Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation*, 2003, 75:2144-6.

[34] Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, et al. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation*, 1998, 65:253-5.

[35] Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, et al. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28:1163-73.

## （六）他克莫司的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

他克莫司为免疫抑制剂。本品为由细胞质内与之结合的蛋白 FKBP12 介导的，FKBP12 使得他克莫司进入细胞内并与之形成复合物。该复合物竞争性地与钙调神经磷酸酶特异性结合并抑制该酶，导致 T 细胞内一钙依赖型信号转导通道被抑制，从而阻止一系列淋巴因子基因转录。主要用于器官移植的抗排异反应，尤其适用于肝移植，还可用于肾、心、肺、胰、骨髓及角膜移植等。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1]</sup>

分子量 822.03，血浆蛋白结合率 99%，广泛分布于体内，平均表观分布容积为 47.6L，其半衰期长，差异大，健康志愿者平均半衰期约为 43 小时，成人和儿童肝移植患者，平均半衰期分别为 11.7 小时和 12.4 小时，而成人肾移植患者为 15.6 小时<sup>[1]</sup>。相对婴儿剂量 0.1%~0.53%，乳汁/血浆比 0.54。<sup>[2]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：C

3.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：C

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：孕妇因治疗需要，如果没有其他更安全的疗法并且只有在母体潜在的益处大于对胎儿的潜在风险时，才可以使用本品（口服制剂和软膏）。<sup>[1,3]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：当没有更安全的替代方案，并且利大于弊时，可以考虑对孕妇使用他克莫司治疗（口服制剂）<sup>[4]</sup>。除非明确必要，否则不应在怀孕期间使用。<sup>[5]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：孕妇或可能怀孕的女性仅利大于弊时才可使用。<sup>[6-7]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 如果子宫内有药物暴露，建议监测他克莫司对新生儿潜在的不良反应（特别是对肾脏的作用。新生儿可能发生早产（<37 周）和高钾血症的风险，但高钾血症能自行恢复正常<sup>[1]</sup>。

3.3.2 到目前为止，还没有发现对人类的致畸潜力。在有充分依据的情况下，孕期全身使用他克莫司是可接受的，但应提供详细的超声检查，以确认胎儿发育正常。在妊娠晚期接触他



克莫司后，应监测新生儿的肾功能和钾水平作为预防措施。<sup>[8]</sup>

### 3.4 风险摘要<sup>[9]</sup>

孕妇服用他克莫司会对胎儿造成伤害。上市后监测数据及国际移植妊娠等基础（TPRI）数据表明，子宫内接触他克莫司的胎儿有发生早产、出生缺陷/先天性畸形、低出生体重和胎儿窘迫的风险。应告知孕妇，服用该药对胎儿的潜在风险。

妊娠兔和大鼠在整个器官形成过程中服用他克莫司与母体毒性/致死性有关，并且在临床相关剂量下（以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计，为临床推荐剂量  $0.2\sim 0.075\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$  的  $0.5\sim 6.9$  倍），流产、畸形和胚胎死亡的发生率增加。在临床相关剂量下（以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计，为临床推荐剂量范围的  $0.8\sim 6.9$  倍），大鼠在交配前、整个孕期和哺乳期口服他克莫司会产生母体毒性/致死性，其中对分娩、胚胎-胎儿丢失、畸形产生显著影响，并降低幼崽存活率。在死亡的后代中观察到室间隔缺损、肾积水、颅面畸形和骨骼影响。

对指定人群的重大出生缺陷和流产的背景风险是未知的。所有妊娠人群都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险，在美国一般人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别为  $2\%\sim 4\%$  和  $15\%\sim 20\%$ 。

### 3.5 临床考量<sup>[9]</sup>

#### 3.5.1 疾病相关的母体和/或胎盘-胎儿风险

器官移植受者怀孕期间的风险增加。

移植后早产的风险增加。既往存在的高血压和糖尿病使器官移植受者的妊娠增加了额外的风险。孕前和妊娠期糖尿病与出生缺陷/先天畸形、高血压、低出生体重和胎儿死亡相关。

据报告，肝脏和肝肾移植受者发生妊娠期胆汁淤积症的比例为  $7\%$ ，而在一般人群中，这一比例约为  $1\%$ 。但是妊娠期胆汁淤积症症状在产后会有所缓解，并且没有对后代有长期影响的报道。

#### 3.5.2 母体不良反应

他克莫司可能会增加糖尿病孕妇（包括妊娠期糖尿病）的高血糖。定期监测产妇的血糖水平。

他克莫司可能会加重孕妇高血压，增加先兆子痫。监测和控制血压。

#### 3.5.3 胎儿/新生儿不良反应

据报道，服用他克莫司的母亲在分娩时，婴儿出现肾功能障碍、短暂的新生儿高钾血症和低出生体重。

#### 3.5.3 待产和分娩

器官移植和母体接触他克莫司导致早产（<37周）的风险增加。

### 3.6 研究资料<sup>[9]</sup>

#### 3.6.1 人类数据

3.6.1.1 关于他克莫司对人类妊娠的影响，目前尚无充分和良好的对照研究。来自 TPRI 和上市后监测的安全性数据表明，在子宫内接触他克莫司的婴儿流产、早产（<37周）、低出生体重（<2500g）、出生缺陷/先天性畸形和胎儿窘迫的风险增加。

① TPRI 报告，暴露于他克莫司的肾移植和肝移植受者分别有 450 例和 241 例。下表总结了 TPRI 妊娠结果。在下表中，孕前和孕早期同时接触他克莫司和麦考酚酸（MPA）的受者人数很高（肾移植和肝移植受者分别为 27%和 29%）。因为 MPA 也可能导致出生缺陷，所以出生缺陷率可能会混淆，在审查数据时应考虑到这一点。观察到的出生缺陷包括心脏畸形、颅面畸形、肾脏/泌尿生殖系统疾病、骨骼异常、神经系统异常和多发性畸形。注意，接触他克莫司的妊娠移植患者的其他信息包括：9%的肾脏移植受者和 13%的肝移植受者在妊娠期间患有糖尿病，以及 53%的肾脏受者和 16.2%的肝脏受者在妊娠期间患有高血压。

| TPRI 报告的移植受试者接触他克莫司的妊娠结果 |       |     |
|--------------------------|-------|-----|
|                          | 肾脏    | 肝脏  |
| 怀孕结果                     | 462   | 253 |
| 流产                       | 24.5% | 25% |
| 活产                       | 331   | 180 |
| 早产（<37周）                 | 49%   | 42% |
| 低出生体重（<2500g）            | 42%   | 30% |
| 出生缺陷                     | 8%    | 5%  |

#### 3.6.2 动物研究

3.6.2.1 大鼠和狒狒的毒性研究显示，肾脏和胰腺是主要受影响的器官。另对大鼠的研究显示，他克莫司对神经系统和眼产生毒性。家兔静脉给予他克莫司后发生了可逆的心脏毒性。在大鼠和兔的生殖毒性实验中，在母体出现明显毒性反应的剂量下均观察到了胚胎毒性。在大鼠中，给予毒性剂量后雌性大鼠生殖功能包括分娩受到损害，幼崽出生时的体重、存活和发育能力均降低。他克莫司可影响雄性大鼠生殖力，降低精子数量和活力。

- ① 在整个器官形成过程中给孕兔口服他克莫司，剂量为 0.32 mg/kg 时(临床建议剂量范围 [0.2~0.075 mg/kg/d]的 0.5~1.4 倍，按 mg/m<sup>2</sup> 计算)，会导致母体毒性和流产。剂量为 1 mg/kg(临床建议剂量范围的 1.6~4.3 倍)时，观察到胚胎-胎儿致死性和胎儿畸形(心室发育不全、室间隔缺损、球状主动脉弓、动脉导管狭窄、脐膨出、胆囊发育不全、骨骼异常)。在整个器官形成过程中，给妊娠大鼠口服他克莫司 3.2 mg/kg(临床建议剂量范围的 2.6~6.9 倍)，会导致母体毒性/致死性、胚胎-胎儿致死性和剖腹产子代的胎儿体重降低；并导致母鼠所分娩的子代幼崽的存活率降低以及出现室间隔缺损。
- ② 在一项围产期/产后发育研究中，在妊娠晚期(器官形成后)和整个哺乳期给妊娠大鼠口服他克莫司，剂量为 3.2 mg/kg(为临床建议剂量范围的 2.6~6.9 倍)，会产生母体毒性，影响分娩，并降低幼崽存活率；在这些早期死亡的幼崽中，观察到肾积水的发病率增加。在剂量为 1.0 mg/kg 时(为临床建议剂量范围的 0.8~2.2 倍)，观察到幼崽体重下降。
- ③ 在交配前以及整个妊娠和哺乳期间给大鼠口服他克莫司，当剂量为 3.2 mg/kg(临床建议剂量范围的 2.6~6.9 倍)时，可产生母体毒性/致死性、胚胎-胎儿丢失和幼崽存活率降低。在死亡的子代中观察到室间隔缺损、肾积水、颅面畸形和骨骼问题。当剂量为 1 mg/kg 时(为临床建议剂量范围的 0.8~2.2 倍)，观察到他克莫司会影响分娩(无法存活幼崽的不完全分娩)。

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级：III

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：临床数据表明，他克莫司可能分泌入乳汁，因不能排除对新生儿的不利影响，服用本品的妇女不应哺乳（口服制剂）<sup>[1]</sup>。虽然局部应用本品后的全身吸收相对于全身性用药来说极少，但已知他克莫司可分泌至乳汁。因为可能会对哺乳婴儿造成严重不良反应，所以应根据药物治疗对母亲的重要性来决定是停止哺乳还是停止用药（软膏）。<sup>[3]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：临床数据表明，他克莫司可能分泌入乳汁，因不能排除对新生儿的不利影响，服用本品的妇女不应哺乳（口服制剂）<sup>[4]</sup>。尽管临床数据表明，使用他克莫司软

膏的全身暴露量很低，但不建议治疗期间进行母乳喂养。[5]

4.2.3 日本药品说明书：评估治疗的益处和母乳喂养的益处，再考虑继续或停止哺乳（口服制剂）[6]。给药期间最好不要哺乳（软膏）[7]。

#### 4.3 风险摘要<sup>[9]</sup>

目前还没有对人类进行哺乳控制研究；然而，据报道，他克莫司存在于母乳中。尚未评估他克莫司对母乳喂养的婴儿或产奶量的影响。他克莫司通过大鼠乳汁排泄，在大鼠的围产期/产后研究中，出生后接触他克莫司与临床相关剂量下子代的发育毒性相关。

考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的好处的同时，也应考虑到母亲对他克莫司的临床需要，以及他克莫司或潜在的母体状况对母乳喂养的婴儿可能产生的任何潜在不利影响。

#### 参考文献：

- [1] 他克莫司胶囊药品说明书. 阿斯泰来制药有限公司. 更新于 2022 年 08 月 15 日.
- [2] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.
- [3] 他克莫司软膏药品说明书. 阿斯泰来制药有限公司. 更新于 2018 年 3 月 9 日.
- [4] EMA product information: Modigraf 0.2mg and 1mg granules for oral suspension. Astellas Pharma Europe B.V. Update date: 2014-2-17.
- [5] EMA product information: Protopic 0.03% ointment. LEO Pharma A/S. Update date: 2006-11-20.
- [6] 日本药品说明书: 他克莫司胶囊颗粒. アステラス製薬株式会社. 更新于 2019 年 6 月.
- [7] 日本药品说明书: 0.1%他克莫司软膏. マルホ株式会社. 更新于 2020 年 9 月.
- [8] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford: Elsevier, 2015. 344.
- [9] FDA Label: PROGRAF(tacrolimus) capsules, for oral use, PROGRAF(tacrolimus) injection, for intravenous use and PROGRAF Granules(tacrolimus for oral suspension). Astellas Pharma US, Inc.. Action date: 2022-11.

## （七）依那西普的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品是细胞表面 TNF 受体的竞争性抑制剂，可以抑制 TNF 的生物活性，从而阻断了 TNF 介导的细胞反应。适用于治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[1]</sup>

分子量 15000，依那西普从皮下注射的部位缓慢吸收，在单次剂量后约 48 小时达峰值浓度，绝对生物利用度为 76%，依那西普的分布体积中间值为 7.6L，而稳态分布体积为 10.4L，半衰期约 70 小时，相对婴儿剂量 0.07%~0.2%。<sup>[1、2]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：D

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B2

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

##### 3.2.1 国内药品说明书

需建议育龄妇女采用合适的避孕，避免在依那西普治疗期间或中止治疗后三周内怀孕。依那西普可通过胎盘屏障。并且怀孕期间接受依那西普治疗的女性患者，其所生的婴儿血清中已检测到依那西普。其临床影响尚不清楚，但是婴儿可能会有更高的感染风险。在母亲接受最后一剂依那西普后的 16 周内，一般不推荐对婴儿注射活疫苗。<sup>[1]</sup>

##### 3.2.2 欧盟药品说明书

有生育能力的妇女应考虑使用适当的避孕措施，以避免在依那西普治疗期间和停止治疗后三周内怀孕。

依那西普穿过胎盘，在怀孕期间接受治疗的女性患者所生婴儿的血清中检测到依那西普。临床影响尚不清楚，然而，婴儿感染的风险可能会增加。一般不建议在母亲最后一次注射依那西普后的 16 周内给婴儿注射活疫苗。<sup>[3]</sup>

##### 3.2.3 日本药品说明书

孕妇或有怀孕可能性的妇女，在治疗上的有益性超过危险性的情况下才可使用。（尚未确定妊娠期间使用的安全性。）

妊娠期间使用本剂的患者所生的新生儿，不可否认有出现传染病的风险，因此接种活疫苗时应注意防止感染。该药具有胎盘通过性，有报告称在新生儿的血清中检测出了该药。

[4]

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 尽管人类妊娠的研究相当有限，但至今没有证据表明该药物对胎儿或胚胎有危害性。然而，人类研究的资料太有限，因此不能全面的评估药物风险。计划怀孕时应该考虑替代治疗。若不慎使用也不需要终止妊娠或进行侵入性诊断。妊娠早期使用时，需要一次全面的超声检查以确保胎儿正常的形态发育。[5-7]

3.3.2 依那西普可用于治疗妊娠合并风湿性关节炎。妊娠晚期应停用依那西普，但是，如果个体患者的疾病控制获益超过潜在风险，必要时可延长使用到更大孕龄。[8]主要是担忧持续使用可能增加新生儿感染风险；但现有资料显示，宫内暴露后，新生儿感染风险并未出现有统计学意义的明显升高。[9、10]

3.3.3 宫内暴露于依那西普的婴儿在 6 月龄内不可接种活疫苗[8、11],其中包括轮状病毒活疫苗和卡介苗。在美国，通常推荐 6 月龄内接种轮状病毒活疫苗，一些国家推荐在 6 月龄内接种卡介苗，但美国无此推荐。

### 3.4 风险摘要

妊娠期间使用依那西普的现有研究并不能可靠地支持依那西普与主要出生缺陷之间的联系。临床数据可从畸形学信息专家组织(OTIS) 依那西普妊娠登记处获得，其中包括患有风湿性疾病或牛皮癣的妇女，以及斯堪的纳维亚对患有慢性炎症性疾病的孕妇的研究。OTIS 登记处和斯堪的纳维亚研究都表明，与未使用依那西普的患病妇女相比，使用依那西普的妇女患严重出生缺陷的活产婴儿比例更高。然而，缺乏重大出生缺陷的模式令人放心，暴露组之间的差异(例如疾病严重程度)可能影响了出生缺陷的发生。在怀孕大鼠和家兔的动物生殖研究中，在器官发生期间皮下给药依那西普，未观察到胎儿伤害或畸形，其剂量达到全身暴露量的 48 至 58 倍于每周一次使用 50mg 依那西普的患者。[12]

所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。对于指定人群的主要出生缺陷和流产的估计背景风险是未知的。在美国，大约 2~4%的活产婴儿有严重的先天缺陷，大约 15~20%的怀孕以流产告终，与药物接触无关。[12]

### 3.5 临床考量

胎儿或新生儿不良反应与子宫内暴露于依那西普的风险是未知的。在给子宫内暴露于依那西普的婴儿接种活疫苗或减毒活疫苗之前，应考虑风险和益处。[12]

## 3.6 研究资料

### 3.6.1 人类研究资料

畸形学信息专家组织(OTIS)在 2000 年至 2012 年期间在美国和加拿大进行了一项前瞻性队列妊娠登记,比较了患有风湿性疾病或牛皮癣的妇女在妊娠早期暴露于依那西普的活产婴儿主要出生缺陷的风险。依那西普暴露组(N = 319)和患病依那西普未暴露组(N=144)中,活产婴儿中主要出生缺陷的比例分别为 9.4%和 3.5%。研究结果显示,没有统计学上显著的轻微出生缺陷风险增加,也没有严重或轻微出生缺陷的模式。<sup>[12]</sup>

一项挪威的纳维亚研究比较了妊娠早期暴露于 TNF 抑制剂的慢性炎症(CID)妇女的活产婴儿主要出生缺陷的风险。从丹麦(2004-2012 年)和瑞典(2006-2012 年)基于人口的健康登记中确定了妇女。依那西普暴露组(N=344)和未依那西普暴露组(N=21,549)中,活产婴儿中严重出生缺陷的比例分别为 7.0%和 4.7%。<sup>[12]</sup>

总体而言,尽管畸形学信息专家组织登记处和挪威的纳维亚研究都显示,与未使用依那西普的患病患者相比,使用依那西普的患者出现重大出生缺陷的比例更高,但缺乏出生缺陷的模式令人放心,并且暴露组之间的差异(例如疾病严重程度)可能影响了出生缺陷的发生。

<sup>[12]</sup>

文献中的三个病例报告显示,在妊娠期间服用依那西普的妇女所生婴儿分娩时脐带血依那西普水平为母体血清水平的 3%至 32%。<sup>[12]</sup>

### 3.6.2 动物研究资料

#### 3.6.2.1 动物研究中未发现胎儿畸形或毒性的证据。

①在胚胎发育研究中,对妊娠第 6~20 天的怀孕大鼠或妊娠第 6~18 天的怀孕家兔在器官发生期间给予依那西普,未发现大鼠或家兔出现胎儿畸形或胚胎毒性的证据,这两种剂量的全身暴露量是每周一次 50mg 依那西普患者暴露量的 48 至 58 倍(以 AUC 为基础,母鼠皮下剂量为 30mg/kg/天,家兔皮下剂量为 40mg/kg/天)。

②在一项对怀孕大鼠进行的产前和产后发育研究中,这些大鼠在器官发生期间和妊娠后期(第 6 至 21 天)接受依那西普治疗,其剂量是每周一次接受 50mg 依那西普治疗的 48 倍(以 AUC 为基础,母体皮下剂量高达 30mg/kg/天),其幼鼠在出生后第 4 天的发育不受影响。<sup>[12]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

#### 4.1.1 哺乳期 L 分级: L2

#### 4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVb

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

#### 4.2.1 国内药品说明书

有报道依那西普皮下注射后可从人的乳汁中分泌。皮下注射给予哺乳期大鼠后，依那西普可以通过乳汁排泄，且可以在胎仔血清中检测到依那西普。由于许多药物和免疫球蛋白可由人乳汁分泌，因此哺乳期妇女需考虑是否停止哺乳或停用依那西普。必需充分考虑哺乳对婴幼儿的益处和治疗对患者的益处。<sup>[1]</sup>

#### 4.2.2 欧盟药品说明书

据报道，依那西普皮下给药后可从人乳中排泄。在哺乳期大鼠皮下给药后，依那西普在乳汁中排泄，并在幼鼠血清中检测到。由于免疫球蛋白和许多医药产品一样，可以从母乳中排泄，因此必须决定是否停止母乳喂养或停止依那西普治疗，同时考虑到母乳喂养对儿童的益处和治疗对妇女的益处。<sup>[3]</sup>

#### 4.2.3 日本药品说明书

避免给哺乳妇女使用，不得已使用时应使其停止哺乳。(有报告指出，早期该药已经转移到人类母乳中。)<sup>[4]</sup>

### 4.3 风险摘要

已发表文献的有限数据表明，依那西普在人乳中含量低，母乳喂养的婴儿吸收的量很少。没有关于依那西普对母乳喂养儿童的影响或对产奶量的影响的数据。母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲对依那西普的临床需要以及该药物或潜在母亲状况对母乳喂养的儿童的任何潜在不利影响一并考虑。<sup>[12]</sup>

### 4.4 临床考量(摘自 micromedex)

只有当母亲的益处与胎儿的风险相符时，才给哺乳期妇女使用依那西普。<sup>[13]</sup>

### 4.5 研究资料

#### 4.5.1 人类研究资料

4.5.1.1 研究数据显示，母乳中依那西普的含量很低，母乳喂养的婴儿吸收的量极少。

①在最近的一项研究中，一名无需母乳喂养的母亲每周两次，每次注射 25 毫克依那西普。乳汁中可以检测到依那西普。这位母亲没有母乳喂养，但注射 30 天后在母乳中仍能检测到残留量。报告称，注射后第二天的母乳中依那西普含量为 75ng/ mL。<sup>[14]</sup>

②在一项研究中，一名患者在产后3个月接受依那西普治疗，先是每周两次，每次25mg，然后是每周一次，每次50mg，服用25mg后24小时，依那西普的水平为4.48ng/mL，服用50mg



后72小时，依那西普的水平为7.5ng/ mL。<sup>[15]</sup>

③在另一项研究中，一名患者在怀孕期间每周两次服用25毫克。分娩后，婴儿血浆水平迅速下降。产后12周的母乳水平仅为3.5ng/mL，而母体血浆水平为2872ng/mL。在婴儿的血浆中没有检测到。由于其巨大的分子量(150,000道尔顿)，母乳喂养频繁的母亲乳汁中临床相关的量极不可能在积极母乳喂养的母亲中转移到乳汁中。此外，由于其蛋白质结构，它不能给婴儿口服吸收。<sup>[16]</sup>

### 参考文献

- [1]依那西普注射液说明书.辉瑞（爱尔兰）制药有限公司更新于 2019-12-11.
- [2]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC(2019):485-486.
- [3]EMA product information: Enbrel 25 mg powder for solution for injection. Pfizer Manufacturing Belgium NV. Update date: 2022-12-12.
- [4]日本药品说明书：依那西普注射液.日医工株式会社.更新于 2020 年 2 月.
- [5]Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third dition.xford:Elsevier(2015):346-348.
- [6]Micromedex  
[https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/9CAB0A/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3FD3E0/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Etanercept&fromI nterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/9CAB0A/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3FD3E0/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Etanercept&fromI nterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null#)
- [7]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer(2022):1620-1627.
- [8]Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016; 75:795.
- [9]Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF $\alpha$  Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. Am J Gastroenterol 2018; 113:396.
- [10]Vinet É, De Moura C, Pineau CA, et al. Serious Infections in Rheumatoid Arthritis Offspring Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Cohort Study. Arthritis Rheumatol 2018; 70:1565.

- [11] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1693.
- [12] FDA Label: ENBREL® (etanercept) injection, for subcutaneous use. Immunex Corporation Thousand Oaks. Action date: 2022-8-16.
- [13] [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/63873F/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6F069D/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Etanercept&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null&reqFrom=%27mobile%27#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/63873F/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6F069D/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Etanercept&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null&reqFrom=%27mobile%27#)
- [14] Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol.* 2004 May; 31(5):1017-1018.
- [15] Keeling S, Wolbink GJ. Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Jul;37(7):1551.
- [16] Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov;68(11):1793-1794.

## （八）人免疫球蛋白的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

人免疫球蛋白提供针对多种细菌和病毒因子的广谱调理和中和 IgG 抗体。<sup>[1]</sup>

静脉注射剂用于：(1)原发性免疫球蛋白缺乏或低下症，如 X 连锁低免疫球蛋白血症、常见变异性免疫缺陷病、免疫球蛋白 G(IgG)亚型缺陷病；(2)继发性免疫球蛋白缺陷病，如重症感染、新生儿败血症、婴幼儿毛细支气管炎；(3)自身免疫性疾病，如原发性血小板减少性紫癜、川崎病。<sup>[1-4]</sup>

肌肉注射:美国妇产科医师学会推荐使用免疫球蛋白肌注(IGIM)预防甲型肝炎和麻疹(风疹)。<sup>[6]</sup>

### 2 药动学

孕 30 周后透过胎盘的量增加。<sup>[1]</sup>

分子量 42631，半衰期>20 小时。<sup>[5]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B2

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书:孕妇或可能怀孕妇女的用药应慎重，如有必要应用时，应在医师指导和严密观察下使用。<sup>[2]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书:孕妇使用人免疫球蛋白的前瞻性临床试验数据有限。因此，对孕妇慎用。免疫球蛋白的临床经验表明，预期不会对妊娠过程、胎儿或新生儿产生有害影响。对孕妇的持续治疗确保了新生儿的被动免疫力。<sup>[3]</sup>

3.2.3 日本药品说明书:孕妇或可能已经怀孕的女性，在治疗上的益处超过危险性的情况下才可以使用。我们可以通过使用这种药物来消除 B19 病毒的感染。如果被感染，会对胎儿造成损害(流产、胎儿水肿、胎儿死亡)发生的可能性。<sup>[4]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 最近的报道描述了静注人免疫球蛋白用于预防颅内出血的胎儿同种免疫性血小板减少症，抗磷脂抗体引起的复发性流产，由母体抗 Ro (SS-A)和 La (SS-B)自身抗原引起的新生儿

先天性心脏传导阻滞，以及 Rh 或 Kell 抗体的严重等免疫。上述报告均未观察到对胎儿或新生儿的不良反应，但建议谨慎使用，以防止自然流产。<sup>[6]</sup>

3.3.2 美国妇产科医师学会推荐妊娠期暴露于甲肝和麻疹后预防性肌注免疫球蛋白(IMIG)，但尚无证据证实妊娠期使用 IMIG 可预防胎儿感染。<sup>[6]</sup>

3.3.3 妊娠期原发免疫性血小板减少症的一线治疗药物为糖皮质激素(大剂量甲泼尼龙和泼尼松)，糖皮质激素疗效不佳、有严重不良反应或需紧急提高血小板水平者可使用静注人免疫球蛋白(IVIG，单剂 1g/kg 或一日 400mg/kg、连用 3-5 日)，初始治疗失败者可联用糖皮质激素和 IVIG。<sup>[7]</sup>

3.3.4 妊娠期脱髓鞘性视神经炎急性发作首选静脉输注甲泼尼龙治疗，若治疗反应不佳或不能采用糖皮质激素者，可考虑 IVIG 治疗。<sup>[8]</sup>

#### **3.4 风险摘要<sup>[1]</sup>**

3.4.1 没有可用的人类数据表明存在或不存在与药物相关的风险。尚未使用该药物进行动物生殖研究。目前尚不清楚给予孕妇人类免疫球蛋白是否会导致胎儿损伤或影响生育能力。

3.4.2 妊娠 30 周后，免疫球蛋白越来越多地从母体循环中穿过胎盘。只有在明确需要的情况下，才应给孕妇服用。

3.4.3 指定人群中的妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。在美国一般人群中，临床公认妊娠中重大出生缺陷和流产的预估背景风险分别为 2~4%和 15~20%。

## **4 哺乳期**

### **4.1 哺乳期分级：**

4.1.1 哺乳期 L 分级：L2

4.1.2 瑞典（FASS）妊娠分级：IVa

### **4.2 药品说明书中的哺乳期用药**

4.2.1 国内药品说明书:哺乳期妇女的用药应慎重，如有必要应用时，应在医师指导和严密观察下使用。<sup>[2]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书:母乳喂养妇女使用人正常免疫球蛋白的前瞻性临床试验数据有限。免疫球蛋白的临床经验表明，预期不会对新生儿产生有害影响。免疫球蛋白分泌到乳汁中，可能有助于保护性抗体向新生儿转移。<sup>[3]</sup>

### **4.3 风险摘要**

4.3.1 母体体循环中可用的人免疫球蛋白的量取决于给药途径；当静脉注射和肌肉注射时，

母体血清中可用量分别为 100%和 40%。虽然关于将免疫球蛋白转移到母乳中的数据有限，但我们认为该分子太大，不能以临床相关的量进入乳汁。因此，乳汁中含量相对较低。[5]

4.3.2 没有可用的人类数据来评估人乳中免疫球蛋白的存在与否、母乳喂养对儿童的影响，以及人免疫球蛋白对乳汁产量/排泄的影响。[1]

4.3.3 母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲对人免疫球蛋白的临床需要以及人免疫球蛋白对母乳喂养的孩子或潜在母亲状况的任何潜在不良影响一并考虑。[1]

4.3.4 没有哺乳期妇女肌肉注射人免疫球蛋白的报道。[6]

## 4.4 研究资料

### 4.4.1 临床研究

哺乳期使用本药未观察到对乳儿有严重不良影响。

(1) 108 名复发缓解型多发性硬化症妇女在产后第一周每天接受 0.4 g/kg 的 IVIG（静注人免疫球蛋白治疗），持续 5 天，然后在产后 6 周和 12 周接受 0.4 g/kg 的 IVIG (n = 41)。妊娠 6-8 周每日 0.4 g/kg，连续 5 天，然后每 6 周 0.4 g/kg 至产后 12 周(n = 28)，或不治疗(n = 39)。分娩胎龄、出生体重、分娩方式或产科并发症之间没有发现差异。78 名婴儿的母乳喂养持续了 3-12 周。没有严重的产妇或婴儿不良事件的报道。接受治疗的患者产后复发率较低。[6]

(2) 43 名患有多发性硬化症的妇女母乳喂养至少 4 周。在分娩 3 天内开始 IVIG 60 g，随后每月 10 g。观察到的唯一不良事件是母亲接受 IVIG 后 1 天婴儿出现一过性皮炎。[6]

## 参考文献

[29] FDA Label: Immune globulin intravenous human, for intravenous. Octapharma pharmazeutika produktionsges.M.B.H. Action date: 2021-7-15. (参考美康数据库)

[30] 冻干静注人免疫球蛋白. 广东卫伦生物制药有限公司. 更新于 2020 年 12 月 30 日.

[31] EMA product information: Human normal immunoglobulin. CSL Behring GmbH. Update date: 2022.1.13. (参考美康数据库)

[32] 日本药品说明书: 人免疫球蛋白. 武田药品工业株式会社. 更新于 2022 年 10 月.

[33] Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.

[34] Gerald G. Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 2022.

[35] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年

版)[J].中华血液学杂志,2020,41(08): 617-623.

[36] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组, 兰州大学循证医学中心/世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心.中国脱髓鞘性视神经炎诊断和治疗循证指南(2021年)[J].中华眼科杂志, 2021,57(3):171-186.

## 第十一章 皮肤用药

### （一）维胺酯的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为维 A 酸衍生物，作用机制与 13-顺维 A 酸及芳香维 A 酸较相似，口服具有调节和控制上皮细胞分化与生长，抑制角化，减少皮脂分泌，抑制角质形成细胞的角化过程，使角化异常恢复正常，抑制痤疮丙酸菌的生长，并有调节免疫及抗炎作用。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

尚不清楚本药是否会透过胎盘屏障和分泌入乳汁中。

分子量 447.62，口服后大部分经肠道吸收，经肝、胆代谢后由尿、便排出。健康男性空腹单次口服本品 10 mg，达峰时间为  $2.612 \pm 0.778$  小时，血药峰浓度为  $17.496 \pm 8.992 \mu\text{g/mL}$ ，半衰期为  $2.378 \pm 0.871$  小时。<sup>[1]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：/

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：/

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：孕妇禁用（口服制剂）。<sup>[1]</sup>孕妇禁用或应在医师指导下使用（外用复方制剂）。<sup>[2-4]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：/

3.2.3 日本药品说明书：/

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠服药可导致自发性流产及胎儿发育畸形。女性患者服药期间及停药后半年内应采取严格避孕措施（口服制剂）。<sup>[1]</sup>

##### 3.4 风险摘要（口服制剂）

未获 FDA 批准上市。

##### 3.5 研究资料

3.5.1 人类数据

未能查询到有关该药妊娠期用药的人类研究资料。

### 3.5.2 动物数据

3.5.2.1 有研究发现大鼠口服本药后，药物在大鼠体内分布迅速且广泛，可在子宫和卵巢等部位检测到。

有研究报道大鼠单次灌胃维胺酯 125 mg/kg 后，组织分布研究发现本药在大鼠体内分布迅速且广泛，15 分钟即可在肝、肾、脾、肺、心、脑、脂肪、皮肤、骨骼肌、睾丸、子宫和卵巢等组织检测到，各组织器官中的药物达峰时间与血浆中的基本相同。[5]

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级： /

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级： /

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：哺乳期妇女禁用（口服制剂）。<sup>[1]</sup>哺乳期妇女应在医师指导下使用（外用复方制剂）。<sup>[2-4]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书： /

4.2.3 日本药品说明书： /

### 4.3 风险摘要

未获 FDA 批准上市。

### 4.4 研究资料

未能查询到有关该药哺乳期用药的研究资料。

## 参考文献

[1] 维胺酯胶囊药品说明书. 重庆华邦制药有限公司. 更新于 2012 年 8 月 15 日.

[2] 维胺酯维 E 乳膏药品说明书. 重庆华邦制药有限公司. 更新于 2013 年 11 月 29 日.

[3] 维胺酯维 E 乳膏药品说明书. 山东良福制药有限公司. 更新于 2007 年 4 月 20 日.

[4] 维胺酯维 E 凝胶药品说明书. 国药集团冯了性（佛山）药业有限公司. 更新于 2009 年 5 月 8 日.

[5] 王鹏, 张蓓蓓, 缪晓辉, 等. 维胺酯在大鼠体内的血药浓度及组织分布[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(6), 911-913.



## （二）异维 A 酸的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品系维 A 酸的光学异构体。口服治疗痤疮时，具有缩小皮脂腺组织，抑制皮脂腺活性，减少皮脂分泌，减轻上皮细胞角化及毛囊皮脂腺口的角质栓塞，并抑制痤疮丙酸杆菌数的生长繁殖。本药尚可控调与痤疮发病机制有关的炎症免疫介质以及选择性地结合维 A 酸核受体而发挥治疗作用。<sup>[1]</sup>局部应用时，作用方式可能同它的立体异构体维 A 酸类似，维 A 酸可诱导表皮细胞增生；促进表皮颗粒层细胞角质分化；通过调节毛囊皮脂腺上皮角化异常过程去除角质栓，起到防治及消除粉刺皮损作用。<sup>[2]</sup>

### 2 药动学

有研究发现本药可透过胎盘屏障，<sup>[3]</sup>是否会分泌入乳汁中尚不清楚。

分子量 300.44，口服后血浆蛋白结合率达 99.9%以上，其中主要与白蛋白结合。口服后迅速由胃肠道吸收，2~4 小时后达血浓度高峰，半衰期为 10~20 小时。<sup>[1,2]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：X（口服制剂）；局部用制剂 FDA 未批准上市。

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：X（口服制剂）；D（局部用制剂）。

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：D（口服制剂）。

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书：育龄期妇女及其配偶服药期间与服药前后三个月内应严格避孕，万勿妊娠（口服制剂）。<sup>[1]</sup>目前尚无足够的证据证明妊娠期间局部应用此药的安全性，故建议妊娠期间不要使用此药（外用凝胶）。<sup>[2]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书：妊娠期禁用异维 A 酸。如果妇女在接受异维 A 酸治疗期间怀孕，则必须停止治疗，并转诊到专业医生或在畸形学方面有经验的医生进行评估和建议（口服制剂）。<sup>[4]</sup>

3.2.3 日本药品说明书：/

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 异维 A 酸禁止用于妊娠或即将妊娠的妇女。在服用任一剂量异维 A 酸期间发生妊娠，即使只是短期服用，都有极高的风险导致严重出生缺陷。妊娠期间服用该药物都可能影响胎

儿发育，尚无确切的方法用以判断暴露于异维 A 酸的胎儿是否受到影响。<sup>[1]</sup>

3.3.2 异维 A 酸是一种很强的人类致畸物，用于妊娠期妇女或准备怀孕的妇女具有很强的人类致畸性，因此建议使用异维 A 酸前，必须排除妊娠并避免用药期间妊娠。<sup>[5]</sup>

3.3.3 在怀孕期间禁用异维 A 酸进行全身治疗。在接受异维 A 酸治疗后相当短的一段时间内，尤其是怀孕初期接受治疗，可能会对胚胎发育造成严重影响，包括自然流产。在这种情况下需要进行超声波诊断，在某些情况下，需要考虑终止妊娠。<sup>[6]</sup>

### 3.4 风险摘要（口服制剂）

由于孕妇服用异维 A 酸会对胎儿造成伤害，因此在怀孕期间禁用异维 A 酸。人类在怀孕期间服用异维 A 酸后，发生严重先天性畸形、自然流产和早产的风险会增加。如果患者在怀孕期间使用了异维 A 酸，或者在使用异维 A 酸时怀孕，应该告知患者对胎儿的潜在危险。如果在患者服用异维 A 酸治疗期间发生怀孕，则必须立即停药，并由在生殖毒性方面富有经验的妇产科医师对其进行进一步评估及咨询。<sup>[7]</sup>

### 3.5 研究资料

#### 3.5.1 人类数据

3.5.1.1 妊娠期服用异维 A 酸可能会导致胎儿畸形，影响胎儿智商，同时也会增加自然流产和早产风险。

妊娠期异维 A 酸暴露后的主要先天性畸形包括面部、眼、耳、颅骨、中枢神经系统、心血管系统、胸腺和甲状旁腺的畸形。外部畸形包括：颅骨畸形、耳畸形（如无耳、小耳、外耳道细小或缺失）、眼畸形（如小眼畸形）、面部畸形和腭裂。内部异常包括：中枢神经系统发育异常（如大脑和小脑畸形、脑水肿、小头畸形、颅神经缺失）、心血管发育异常、胸腺发育异常、甲状旁腺发育异常。在某些情况下，畸形可导致死亡。已有伴或不伴有其他异常的智商评分低于 85 分的病例的报道。已有自然流产及早产风险增高的报道。<sup>[7]</sup>

3.5.1.2 有研究发现妊娠期服用本药（口服制剂）后，发生流产和胎儿严重先天性畸形的风险增加。

① 一项研究调查了 1982 年 9 月至 1984 年 7 月期间 154 例孕妇暴露于异维 A 酸的妊娠情况，这些孕妇都在怀孕后的前 10 周服用了异维 A 酸。结果显示有 95 例孕妇选择性流产，其余 59 例孕妇有 12 例自然流产，21 例婴儿畸形，26 例婴儿没有出现重大畸形。这 21 例畸形婴儿具有典型的类视黄醇胚胎病特征，包括颅面、中枢神经系统、心脏和胸腺异常。在这 21 例畸形婴儿中，有 3 例死产，9 例出生后死亡。这 12 例死亡婴儿中有 8 例进行了尸检，死亡原因为先天性心脏缺陷、脑畸形或两者均有。<sup>[8]</sup>

② 一项研究审查了1982年9月至1989年7月期间患者自愿提交给美国 Hoffmann-La Roche 公司的433份异维A酸暴露妊娠报告，以调查异维A酸暴露对妊娠的影响。在433例病例中，已知130名患者在异维A酸治疗开始前怀孕，266名患者在治疗开始后怀孕。有409例孕妇的妊娠结果已知，其中222例选择性流产，29例自然流产或漏产。151例新生儿中，72例正常，71例有先天性畸形，8例有畸形以外的异常。同时在94例妊娠结果以分娩为终点的前瞻性观察队列研究中，28%的新生儿有先天性畸形（95%CI: 0.19~0.37）。<sup>[9]</sup>

③ 一项研究随访了124216例在1989-1993年期间使用过异维A酸的妇女，统计她们的避孕和妊娠情况。统计结果发现，在这124216例使用过异维A酸的妇女中，有402人在治疗期间怀孕。402例孕妇中有72%的孕妇选择性流产，16%的自然流产，3%的宫外孕，8%的活产。<sup>[10]</sup>

④ 一项研究分析了1997年至2017年FDA不良事件报告系统中与异维A酸相关的妊娠不良事件。在1997年至2017年期间服用异维A酸的女性中，共有6740例怀孕，其中有1163例治疗性流产，733例选择性流产，210例婴儿出生缺陷。流产占有所有怀孕报告的28.1%（6740例中有1896例）。<sup>[11]</sup>

3.5.1.3 有研究发现本药可透过胎盘屏障。

有研究报道用高效液相色谱法测定经治疗性流产的胎儿组织中异维A酸及其代谢物（4-氧代异维A酸和维A酸）的浓度。胎儿母亲在怀孕前三个月口服了异维A酸，最后治疗性流产。研究结果显示，异维A酸能通过胎盘屏障进入胎儿体内，其代谢物4-氧代异维A酸在肝脏中积累，同时在胎儿大脑中检测到低浓度的异维A酸。<sup>[3]</sup>

3.5.1.4 有研究发现局部应用本药时，药物经皮吸收可忽略不计。

一项研究考察了局部应用异维A酸的潜在全身吸收。12名男性痤疮患者每天在面部、背部和胸部约1900平方厘米的皮肤表面涂抹0.05%异维A酸凝胶20克（相当于10毫克异维A酸），持续30天。在整个治疗过程以及最后一次给药后48小时内采集血浆样本，用高效液相色谱法测定血浆中的异维A酸水平，发现在任何时候都无法检测到异维A酸（<20 ng/mL）。研究结果表明即使多次应用0.05%异维A酸凝胶，剂量约为正常日常使用剂量的12倍，异维A酸的经皮吸收也可忽略不计。<sup>[12]</sup>

### 3.5.2 动物数据

3.5.2.1 本药对动物胎儿的致畸作用在不同物种之间具有显著差异，对小鼠和大鼠胎儿具有低致畸活性，对兔和猴胎儿则具有高致畸活性。

研究表明异维 A 酸对不同物种动物的胎儿致畸活性有显著差异，小鼠和大鼠属于不敏感物种，异维 A 酸对它们具有低致畸活性；而兔子和食蟹猴属于敏感物种，异维 A 酸对它们具有高致畸活性。研究数据显示小鼠单次口服 100 mg/kg/day 高剂量的异维 A 酸仅具有轻微致畸作用。<sup>[13]</sup>大鼠口服异维 A 酸 2、8 或 32 mg/kg/day（换算为标准体表面积后，分别为人类临床推荐剂量 1.0mg/kg/day 的 0.3、1.3 或 5.3 倍），未见性腺功能、生殖力、受精率、妊娠及分娩的变化。<sup>[1, 7]</sup>有研究报道异维 A 酸对大鼠胎儿的最低致畸剂量为 75mg/kg/day，对家兔的最低致畸剂量为 10 mg /kg /day；食蟹猴给予 5 mg /kg /day 剂量异维 A 酸的被证明对胎儿致畸。<sup>[13, 14]</sup>

3.5.2.2 在大鼠身上进行生殖毒性试验，局部涂抹剂量为人类 60 倍的异维 A 酸凝胶时，对胎儿没有损害。<sup>[2]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L5

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVa

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：尚不知异维 A 酸是否通过乳汁排泄，鉴于该药的潜在不良反应，哺乳期妇女严禁使用异维 A 酸制剂（口服制剂）。<sup>[1]</sup>该凝胶中的异维 A 酸经皮吸收可以忽略，目前尚不清楚异维 A 酸是否可以分泌至乳汁中，所以哺乳期间不要使用此药（外用凝胶）。<sup>[2]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：异维 A 酸具有高度亲脂性，因此很可能进入人乳。由于可能会对母亲和暴露的胎儿产生不良影响，因此哺乳期禁止使用异维 A 酸（口服制剂）。<sup>[4]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：/

### 4.3 风险摘要

没有数据表明异维 A 酸会分泌入动物或人的乳汁中，也没有数据表明异维 A 酸对母乳喂养的婴儿有何影响，或对产奶量有何影响。由于异维 A 酸可能会对乳儿产生严重不良反应，因此建议患者在使用异维 A 酸治疗期间，以及在最后一次给药后至少 8 天内不要哺乳（口服制剂）。<sup>[7]</sup>

### 4.4 研究资料

尚不清楚，缺乏研究资料。

## 参考文献

- [1] 异维 A 酸软胶囊药品说明书. 重庆华邦制药有限公司. 更新于 2013 年 7 月 2 日.
- [2] 异维 A 酸凝胶药品说明书. 哈尔滨大制药有限公司. 更新于 2006 年 12 月 14 日.
- [3] Benifla, J. L., Ville, Y., Imbert, M. C., et al. Fetal tissue dosages of retinoids. *Fetal diagnosis and therapy*. 1995, 10(3), 189-191.
- [4] EMA product information: Roaccutane soft capsules. N.V. ROCHE S.A. Update date: 2003-12-02.
- [5] Gerald G. Briggs 等. 妊娠期和哺乳期用药. 杨慧霞等译. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008. 661-664.
- [6] 舍费尔等. 孕期与哺乳期用药指南. 山丹等译. 第 2 版. 北京:科学出版社, 2010. 453.
- [7] FDA Label: ABSORICA (R) (isotretinoin) tablets, for oral use. SUN PHARM INDS INC. Revised date: 2023-07.
- [8] Lammer, E. J., Chen, D. T., Hoar, R. M., et al. Retinoic acid embryopathy. *New England Journal of Medicine*. 1985, 313(14), 837-841.
- [9] Dai, W. S., LaBraico, J. M., Stern, R. S. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992, 26(4), 599-606.
- [10] Mitchell, A. A., Van Bennekom, C. M., Louik, C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *New England Journal of Medicine*. 1995, 333, 101-106.
- [11] Tkachenko, E., Singer, S., Sharma, P., et al. US Food and Drug Administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin. *JAMA dermatology*. 2019, 155(10), 1175-1179.
- [12] Jensen, B. K., McGann, L. A., Kachevsky, V., et al. The negligible systemic availability of retinoids with multiple and excessive topical application of isotretinoin 0.05% gel (Isotrex) in patients with acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991, 24(3), 425-428.
- [13] Tzimas, G., Bürgin, H., Collins, M. D., et al. The high sensitivity of the rabbit to the teratogenic effects of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) is a consequence of prolonged exposure of the embryo to 13-cis-retinoic acid and 13-cis-4-oxo-retinoic acid, and not of isomerization to all-trans-retinoic acid. *Archives of toxicology*. 1994, 68, 119-128.
- [14] Nau, H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001, 45(5), S183-S187.

## 第十二章 生物制剂

### (一) A 型肉毒毒素的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

A 型肉毒梭菌毒素，由生长在培养基的 A 型肉毒梭菌 Hall 株经发酵制备而得。用于①治疗 12 岁以上患者的眼睑痉挛、面肌痉挛及相关局灶性肌张力障碍。②暂时性改善 65 岁及 65 岁以下成人因皱眉肌和/或降眉间肌活动引起的中度至重度皱眉纹。③暂时改善成人中度至重的眼角侧皱纹（鱼尾）。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

分子量 90000.0 Da，大鼠和小鼠药代动力学研究中半衰期为 230-260 分钟。治疗剂量的本品全身分布很少。在推荐剂量范围内，本品肌肉或皮内注射后一般不会在外周血液存在。基于本产品的特质，未进行该制剂活性成份的吸收、分布、生物转化和排泄方面的传统试验。<sup>[1]</sup>母乳/血浆比例暂缺，相对婴儿剂量暂缺。<sup>[2]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：C

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：B3

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B2

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

###### 3.2.1 国内药品说明书

没有孕妇使用本品的充分资料。动物实验表明本品具有生殖毒性作用。这种潜在危险对于人类的作用尚不清楚。除非肯定所得益处大于潜在的风险，孕妇不应使用本品。如果决定给孕妇注射本品，或正在使用本品的妇女怀孕了，应告知其潜在的危险。<sup>[1]</sup>

###### 3.2.2 欧盟药品说明书

没有关于孕妇使用本品的充分数据。关于生殖毒性的动物研究还不充分。怀孕期间和育龄妇女不建议使用本品。<sup>[3]</sup>

###### 3.2.3 日本药品说明书

①孕妇或可能怀孕的妇女禁用。(在国外，有使用本品的患者出现胎儿死亡的报告，并且本品在动物实验中被认定对妊娠及胎儿有影响。)②可能怀孕的女性，在用药中及最终用

药后经过 2 次月经之前要避孕。(怀孕中关于给药的安全性尚未确立。)③男性在给药中及最终给药后至少 3 个月内避孕。(为了避开在精子形成期间注射。)[4]

### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 现有数据不能排除胎儿风险，只有当潜在的母体益处大于潜在的胎儿风险时，才可以使用。[5、6]

3.3.2 肉毒毒素不会穿过胎盘，没有报道提到人类胎儿中毒。有报道称 4 位母亲在妊娠的终末期出现肉毒杆菌中毒现象，对母亲的生命构成威胁，但没有孩子因为这种病而受到伤害，其中一位完全瘫痪母亲体内唯一存在的活动是胎儿的活动。[6]

3.3.3 商业制备 A 型肉毒毒素与野生型肉毒毒素应当是相同的，妊娠妇女肉毒杆菌感染个案报道说明在妊娠后半期野生型肉毒毒素不能穿过人类的胎盘屏障，且肌肉注射后并未在血循环中发现 A 型肉毒毒素。因此，虽然目前孕妇使用商业制备的 A 型肉毒毒素的安全性尚无定论，但对与胚胎或胎儿的伤害很小甚至不存在。[6、7]

3.3.4 适当服用 A 型肉毒毒素，预计不会进入体循环。因此，根据其局部作用和现有数据，孕妇服用 A 型肉毒毒素不会对胎儿造成任何伤害。然而，在获得更多的数据之前，在向孕妇推荐 A 型肉毒毒素注射液时，应该考虑对母亲和婴儿的益处和潜在风险。[8]

### 3.4 风险摘要

目前还没有关于孕妇使用肉毒杆菌毒素的发育风险的研究或上市后监测的充分数据。在动物研究中，在临床相关剂量下，怀孕期间使用肉毒杆菌毒素会对胎儿生长产生不良影响(胎儿体重下降和骨骼骨化)，这与母体毒性有关。[9]

所有妊娠都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险。在美国普通人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别约为 2%~4%、15%~20%。[9]

### 3.5 临床考量(摘自 micromedex)

只有在对母亲的益处足以抵消对胎儿的风险时，才对孕妇使用本品。[10]

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究资料(摘自 micromedex)

目前没有本品在妊娠妇女中使用的研究数据。[11]

#### 3.6.2 动物研究资料

动物研究显示本品在器官分化期使用，可引起胎儿体重减轻和胎儿骨骼骨化减少。

当怀孕小鼠或大鼠在器官分化期间(妊娠第 5 天和第 13 天)两次肌肉注射肉毒杆菌毒素(4、8 或 16 单位/kg)时，观察到两次最高剂量的胎儿体重减轻和胎儿骨骼骨化减少。在这些研究

中，发育毒性的无效应剂量(4 单位/公斤)大致等于以体重为基础的人体剂量 400 单位(单位/公斤)。<sup>[9]</sup>

在器官分化期间，每天给怀孕大鼠(0.125、0.25、0.5、1、4 或 8 单位/公斤)或家兔(0.063、0.125、0.25 或 0.5 单位/公斤)肌肉注射肉毒杆菌毒素(大鼠共 12 个剂量，家兔共 13 个剂量)，观察到大鼠和家兔的两个最高剂量均减轻了胎儿体重，减少了胎儿骨骼骨化。这些剂量还与严重的产妇毒性有关，包括流产、早产和产妇死亡。在这些研究中，大鼠 1 单位/公斤和家兔 0.25 单位/公斤的发育无效应剂量低于人 400 单位(以单位/公斤为基础)的剂量。<sup>[9]</sup>

当怀孕大鼠在三个不同的发育时期(着床前、着床前或器官分化前)接受单次肌内注射(1、4 或 16 单位/kg)时，未观察到对胎儿发育的不良影响。大鼠单次母体剂量(16 单位/公斤)的发育无效应水平大约是人剂量(400 单位/公斤)的 2 倍。<sup>[9]</sup>

## **4 哺乳期**

### **4.1 哺乳期分级：**

4.1.1 哺乳期 L 分级：L3

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：IVa

### **4.2 药品说明书中的哺乳期用药**

4.2.1 国内药品说明书：没有本品是否会从乳汁中分泌的资料，不推荐哺乳期妇女使用本品。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：没有关于本品是否在人类母乳中排泄的资料。母乳喂养期间不应使用本品。<sup>[3]</sup>

4.2.3 日本药品说明书：哺乳妇女禁用。<sup>[4]</sup>

### **4.3 风险摘要**

没有数据表明肉毒杆菌毒素存在于人类或动物的乳汁中，对母乳喂养的婴儿的影响，或对乳汁产量的影响。母乳喂养对婴儿发育和健康的益处应与母亲对肉毒杆菌毒素的临床需要以及肉毒杆菌毒素对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响或潜在的母体疾病一起考虑。<sup>[9]</sup>

### **4.4 临床考量**

建议针对长期需要使用 A 型肉毒毒素的哺乳期妇女监测其喂养婴儿是否有虚弱、呼吸困难、肠胃不适等症状。<sup>[2]</sup>

### **4.5 研究资料**

4.5.1 人类研究资料



一名哺乳期妇女在哺乳一名 8 个月大的婴儿时,出现了肉毒中毒(程度未说明)。在她的奶汁中,没有发现具有传染性的细菌或毒素,她在住院期间继续哺乳,未发现对婴儿有不良影响。

[12]

一篇摘要报道了 20 名接受肉毒杆菌毒素治疗的妇女继续母乳喂养的情况,新生儿中无不良反应。<sup>[13]</sup>

### 参考文献

[1]注射用 A 型肉毒毒素药品说明书. Allergan Pharmaceuticals Ireland, 爱尔兰.更新于 2022 年 6 月 14 日.

[2]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC(2019):184.

[3]EMA product information: NUCEIVA 50 Units powder for solution for injection. Evolus Pharma B.V. Update date: 2022-6-10.

[4]日本药品说明书:注射用 A 型肉毒毒素.葛兰素史克株式会社.更新于 2022 年 6 月.

[5]

[https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/2B1EAC/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/393436/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=929446&contentSetId=100&title=OnabotulinumtoxinA&servicesTitle=OnabotulinumtoxinA&topicId=null#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/2B1EAC/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/393436/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=929446&contentSetId=100&title=OnabotulinumtoxinA&servicesTitle=OnabotulinumtoxinA&topicId=null#)

[6]Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 528.

[7]Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 593.

[8]Tan M, Kim E, Koren G, Bozzo P. Botulinum toxin type A in pregnancy. Can Fam Physician. 2013

Nov;59(11):1183-4. PMID: 24235190; PMCID: PMC3828093.

[9] FDA Label: BOTOX® (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular,intradetrusor, or intradermal use.

Allergan Pharmaceuticals Ireland a subsidiary of: Allergan, Inc. Action date: 2022-8-22.

[10]Product Information: DYSPORT(R) intramuscular injection, abobotulinumtoxinA intramuscular injection. Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. and Galderma Laboratories, L.P. (per FDA), Basking Ridge, NJ, 2017.

[11][https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/09AE70/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/531ED1/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=929376&contentSetId=100&title=AbobotulinumtoxinA&servicesTitle=AbobotulinumtoxinA&topicId=null&reqFrom=%27mo](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/09AE70/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/531ED1/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=929376&contentSetId=100&title=AbobotulinumtoxinA&servicesTitle=AbobotulinumtoxinA&topicId=null&reqFrom=%27mo)

bile%27#close)

[12]Middaugh J.Botulism and breast milk.N Engl J Med.1978;298:343.PMID:622098.As reported by L ACTMED,  
3/2016.

[13] Cupitt DJ, Kennedy DS.Botulinum toxin type A use by breastfeeding mothers.Reprod Toxicol 2018;80:148.

## （二）HPV 疫苗的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

本品适用于预防由本品所含的 HPV 型别引起的下列疾病：HPV16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型引起的宫颈癌。以及由 HPV6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型引起的下列癌前病变或不典型：宫颈上皮内瘤样病变（CIN）2/3 级，以及宫颈原位腺癌（AIS）；宫颈上皮内瘤样病变（CIN）1 级；以及 HPV6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

本品为疫苗类，没有相关药动学参数。

以下为疫苗的免疫程序和剂量：

①本品肌肉注射，首选接种部位为上臂三角肌。

②本品推荐于 0、2 和 6 月分别接种 1 剂次，共接种剂次，共接种 3 剂，每 0.5mL。

根据国外临床研究数据，首剂与第 2 剂的接种间隔至少为 1 个月，而第 2 剂与第 3 剂的接种间隔至少为 3 个月，所有 3 剂应在一年内完成。

尚未确定本品是否需要加强免疫。<sup>[1]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：B

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：B1

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

##### 3.2.1 国内药品说明书

目前尚未进行研究评估本品对妊娠期妇女的影响。在妊娠妇女中收集到的有限数据（包括妊娠登记资料、流行病学研究和临床试验期间的意外妊娠）尚不足以判断接种本品后是否导致发生不良妊娠（包括自然流产）的风险。妊娠期间应避免接种本品。若女性已经或准备妊娠，建议推迟或中断接种，妊娠期结束后再进行接种。<sup>[1]</sup>

动物实验中没有发现接种本品对生殖、妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或出生后发育造成直接或间接的不良影响。因动物生殖实验并不能完全预测人体的反应，故在本品接种期间应避免妊娠。<sup>[1]</sup>

### 3.2.2 欧盟药品说明书

关于孕妇的大量数据(超过 1,000 例妊娠结局)表明, 本品没有畸形或胎儿/新生儿毒性。动物研究没有表明生殖毒性。然而, 这些数据被认为不足以建议在妊娠期间使用本品。疫苗接种应推迟到妊娠结束。<sup>[2]</sup>

### 3.2.3 日本药品说明书

对于孕妇或可能怀孕的女性, 只有在判断有益性超过危险性的情况下才接种。<sup>[3]</sup>

## 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 妊娠期间不建议接种该疫苗。意外接种疫苗亦不足以成为进行侵入式诊断或终止妊娠的理由, 但接下来的免疫接种程序应在此次妊娠终止后给予。<sup>[4-5]</sup>

## 3.4 风险摘要

目前还没有关于 HPV9 价疫苗在孕妇身上的充分和良好的对照研究。现有的人体数据没有显示在怀孕期间使用该疫苗时, 疫苗相关的重大出生缺陷和流产风险增加。<sup>[6]</sup>

在一项发育毒性研究中, 在交配前和怀孕期间, 给雌性大鼠注射了 0.5 毫升的疫苗制剂, 其中包含 9 种 HPV 抗原类型中每种抗原的 1 到 1.5 倍。<sup>[6]</sup>

在第二项研究中, 在动物交配前、怀孕期间和哺乳期各注射一次人类剂量的 HPV 9 价疫苗(0.5 毫升)。这些动物研究显示, 没有证据表明该疫苗对胎儿造成伤害。<sup>[6]</sup>

所有妊娠都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险。在美国普通人群中, 经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别约为 2%~4%、15%~20%。<sup>[6]</sup>

## 3.5 临床考量(摘自 micromedex)

妊娠期不建议接种 HPV 疫苗。如果在开始接种后怀孕, 则推迟接下来的免疫接种程序, 直到妊娠结束。接种疫苗前不需要进行妊娠检测。如果孕妇无意中接种了一剂 HPV 疫苗, 则不需要干预。<sup>[7-10]</sup>

## 3.6 研究资料

### 3.6.1 人类研究资料

在 HPV9 价疫苗的上市许可前临床研究中, 妇女在注射每一剂 HPV9 价疫苗或对照疫苗(HPV4 价疫苗)之前立即进行妊娠测试(来自 HPV4 价的数据与 HPV 9 价相关, 因为这两种疫苗使用相同的工艺制造, 成分重叠)。被确定怀孕的受试者即推迟接种疫苗, 直到妊娠结束。尽管有这种妊娠筛查方案, 仍有一些受试者在怀孕早期接种了疫苗后, 才检测到人绒毛膜促性腺激素(HCG), 即妊娠阳性。对在接种两种疫苗前或接种后 30 天内发生的妊娠结局进行了分析, 在这些妊娠中, 分别有 62 例(HPV 9 价)和 55 例(HPV4 价)的结局已知(不

包括异位妊娠和选择性终止), 包括 44 例 (HPV9 价) 和 48 例 (HPV4 价) 活产。在接种两种疫苗的受试者中, 导致流产的妊娠率分别为 27.4%(17/62)(HPV 9 价)和 12.7%(7/55)(HPV4 价)。受试者中, 有重大出生缺陷的活产发生率分别为 0%(0/44) (HPV9 价) 和 2.1%(1/48) (HPV4 价)。[6]

一项为期五年的研究登记了 2942 名在最后一次月经期(LMP)前一个月内或怀孕期间的任何时候无意接种 HPV4 价的女性, 其中 2566 人接受了前瞻性跟踪。排除选择性流产(n=107)、宫外孕(n=5)和失访(n=814)后, 有 1640 例妊娠结局已知。流产率为 6.8%(111/1640), 出生缺陷发生率为 2.4%(37/1527)。这些在预期人群中评估结果的比率与估计的背景比率一致。[6]

在 HPV4 价的两项上市后研究中(一项在美国进行, 另一项在北欧国家进行), 对怀孕期间接种疫苗的受试者的妊娠结局进行了回顾性评估。在美国研究数据库中包括的 1740 例妊娠中, 结果用来评估主要出生缺陷和流产率。在北欧研究数据库中包括的 499 例妊娠中, 结果用于评估主要出生缺陷率。在这两项研究中, 评估结果的比率并不表明妊娠期接种 HPV4 价疫苗会增加风险。[6]

### 3.6.2 动物研究资料

对雌性大鼠进行了生殖毒性研究, 没有发现与疫苗相关的胎儿畸形或变异。

在一项研究中, 动物在交配前 5 周和 2 周, 以及怀孕第 6 天, 给动物注射含有 9 种 HPV 抗原 1 到 1.5 倍的疫苗制剂 0.5 毫升。在第二项研究中, 动物在交配前 9 周, 5 周和 2 周, 在怀孕 6 天, 以及哺乳期第 7 天, 给动物注射单剂 HPV4 价疫苗(0.5 毫升)。没有观察到对断奶前和断奶后发育的不良影响。[6]

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级:

#### 4.1.1 哺乳期 L 分级: L3

#### 4.1.2 瑞典 (FASS) 哺乳期分级: 无

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

#### 4.2.1 国内药品说明书

在临床试验中, 尚未观察本品诱导的抗体经母乳分泌情况。由于许多药物可经母乳分泌, 因此, 哺乳期妇女应慎用。[1]

#### 4.2.2 欧盟药品说明书

HPV9 价疫苗可以在母乳喂养期间使用。[2]

#### 4.2.3 日本药品说明书

由于哺乳期间接种的安全性尚未建立,所以只有当哺乳者被确定为疫苗接种的益处超过风险时才接种。[3]

#### 4.3 风险摘要

现有数据不足以评估 HPV9 价疫苗对母乳喂养婴儿或乳汁生产/排泄的影响。母乳喂养的发展和健康益处应与母亲对疫苗的临床需要以及疫苗或潜在的母亲状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响一起考虑。对于预防性疫苗,潜在的产妇状况是对疫苗预防的疾病的易感性。[6]

#### 4.4 临床考量(摘自 micromedex)

目前尚不清楚接种 HPV 疫苗后,疫苗诱导的抗体是否会从人乳中排出。由于许多药物会在母乳中分泌,因此哺乳期妇女接种 HPV 疫苗时应谨慎使用。[9-11]

#### 4.5 研究资料

##### 4.5.1 人类研究资料

①在临床试验中,共有 1133 名哺乳母亲在疫苗接种期间接种了 HPV4 价疫苗(n=582)或安慰剂(n=551)。在疫苗组和安慰剂组中,分别有 27 例(4.6%)和 13 例(2.4%)的哺乳婴儿出现严重不良反应。在事后分析中,在接种 HPV4 价疫苗组和安慰剂组的哺乳婴儿中,分别有 7 人和 2 人在接种后 30 天内报告了急性呼吸道疾病。[10]

②在 HPV9 价临床研究期间,共有 92 名妇女在 16 至 26 岁的妇女中进行母乳喂养。在这些研究中,母乳喂养的妇女和非母乳喂养的妇女的疫苗免疫原性是相当的。此外,哺乳妇女的不良体验与总体安全人口中的妇女相当。在接种期间母乳喂养的婴儿中没有报告与疫苗相关的严重不良反应。[2]

##### 4.5.2 动物研究资料(摘自 micromedex)

大鼠的血清学数据表明,抗 HPV16 和抗 HPV18 抗体在哺乳期转移。[11]

#### 参考文献

[1]九价人乳头瘤病毒疫苗(酒酿酵母)说明书.默沙东有限公司.更新于2021年2月4日.

[2]EMA product information: Gardasil 9 suspension for injection. Merck Sharp & Dohme B.V. Update date: 2023-4-21.

[3]日本药品说明书:九价人乳头瘤病毒疫苗(酒酿酵母).日本MSD株式会社.更新于2023年3月.

[4] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 181.

[5] Merative Micromedex

[https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/D9CADC/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/65D763/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Human+Papilloma virus+9-valent+Vaccine%2C+Recombinant&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearch Term&false=null&=null#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/D9CADC/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/65D763/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Human+Papilloma virus+9-valent+Vaccine%2C+Recombinant&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearch Term&false=null&=null#)

[6] FDA Label: GARDASIL®9(Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant)Suspension for

intramuscular injection. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. Action date: 2020-8.

[7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, GA. 2018. Available from URL: <https://www.cdc.g...> . As accessed 2018-02-07.

[8] Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommended immunization schedule for adults aged 19

years or older, United States, 2018. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, GA. 2018. Available from URL: <https://www.cdc.g...> . As accessed 2018-02-07.

[9] Product Information: GARDASIL(R) 9 suspension for intramuscular injection, Human Papillomavirus 9-valent

Vaccine, Recombinant suspension for intramuscular injection. Merck Sharp & Dohme Corp (per manufacturer), Whitehouse Station, NJ, 2016.

[10] Product Information: GARDASIL(R) intramuscular injection suspension, human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) vaccine recombinant intramuscular injection suspension. Merck Sharp & Dohme Corp. (per FDA), Whitehouse Station, NJ, 2013.

[11] Product Information: CERVARIX(R) intramuscular injection suspension, human papillomavirus bivalent types 16 18 vaccine recombinant intramuscular injection suspension. GlaxoSmithKline (per FDA), Research Triangle Park, NC, 2015.

## 第十三章 其他类别

### (一) 维生素 C 的妊娠哺乳期用药信息

#### 1 药理学

本品为维生素类药物，参与机体内抗体及胶原形成，组织修复和各种代谢过程包括叶酸的代谢，铁、碳水化合物的利用以及脂肪、蛋白质的合成等。用于预防坏血病，也可用于各种急慢性传染疾病及紫癜等的辅助治疗。<sup>[1]</sup>

#### 2 药动学

有研究表明该药可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[2-5]</sup>

分子量 176.12，血浆蛋白结合率 25%，健康成人用药后，药物广泛分布于全身，在肝脏、白细胞、血小板、腺组织和眼睛晶状体中发现大量浓度。半衰期 14 天。母乳/血浆比例暂缺，相对婴儿剂量暂缺。<sup>[4]</sup>

#### 3 妊娠期

##### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：当使用 FDA 提倡的剂量时为妊娠 A 级，如果摄入量超过膳食允许摄入量（RDA），则风险等级为 C 级

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：/

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：无具体资料

##### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药

3.2.1 国内药品说明书:可通过胎盘并分泌入乳汁。孕妇服用过量时，可诱发新生儿产生坏血病。<sup>[1]</sup>

3.2.2 欧盟药品说明书:孕妇服用大剂量维生素 C 的数据有限。目前尚不清楚维生素 C 补充量超过膳食参考摄入量推荐量是安全还是有益。<sup>[6]</sup>

3.2.3 日本药品说明书:怀孕期间维生素 C 的需求增加，当食物摄入不足时补充。<sup>[7]</sup>

##### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 如果饮食平衡，就不需要特别补充维生素 C。<sup>[5]</sup>

3.3.2 维生素 C 可以通过胎盘并分泌入乳汁，会在胎儿体内累积，暂不清楚服用维生素 C 是否会影响胎儿体内的氧化还原平衡。<sup>[5]</sup>

3.3.3 妊娠期间，膳食维生素 C 的需求通常会增加，推荐摄入 RDA 量。<sup>[2]</sup>当使用 FDA 提倡



的剂量时，维生素 C 被 FDA 指定为妊娠 A 类。超过推荐膳食允许量(RDA)的剂量被指定为妊娠 C 类。然而，维生素和矿物质的营养补充剂量通常被认为在妊娠期间是安全的。<sup>[8]</sup>

3.3.4 还没有用维生素 C 注射液进行动物繁殖研究。也不知道维生素 C 注射液在给孕妇使用时是否会对胎儿造成伤害，或者是否会影响生殖能力。只有在明确需要的情况下，才能给孕妇注射维生素 C。<sup>[9]</sup>

### 3.4 风险摘要

没有关于在孕妇中使用维生素 C 与药物相关的不良发育结局风险的现有数据；且，在怀孕期间使用维生素 C 已有数十年，在已发表的文献中未报告不良发育结局。怀孕期间使用维生素 C 有剂量调整。<sup>[9]</sup>

维生素 C 还没有进行过动物繁殖研究。<sup>[9]</sup>

指定人群中重大出生缺陷和流产的估计背景风险尚不清楚。所有妊娠都存在发生出生缺陷、流产或其他不良妊娠结局的背景风险。在美国普通人群中，经临床评估发生妊娠重大出生缺陷和流产的背景风险分别约为 2%~4%、15%~20%。<sup>[9]</sup>

### 3.5 临床考量

怀孕期间和产后的剂量调整在考虑使用维生素 C 治疗坏血病时，请遵循美国对孕妇的推荐膳食摄入量（RDA）。<sup>[9]</sup>

### 3.6 研究资料

没有关于在孕妇中使用维生素 C 注射液的可用数据。然而，一项已发表的随机研究荟萃分析评估了大量口服维生素 C（通过饮食和补充剂）的孕妇，剂量范围为 500 至 1000 毫克/天（相当于每日静脉给药推荐剂量的 2.5 至 5 倍），与安慰剂相比，在妊娠第 9 周和第 16 周之间显示流产、早产胎膜早破、早产或妊娠高血压等不良妊娠结局的风险没有增加。这些数据不能明确确定或排除怀孕期间摄入维生素 C 没有风险。<sup>[9]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：L1

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：无具体资料

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药

4.2.1 国内药品说明书：可分泌入乳汁。<sup>[1]</sup>

4.2.2 欧盟药品说明书：维生素 C 被分泌到母乳中，并通过胎盘。关于大剂量维生素 C 对新生

儿/婴儿的影响，信息不足。<sup>[6]</sup>

4.2.3 日本药品说明书:维生素 C 在母乳中分泌。母乳充足的婴儿不需要补充。<sup>[7]</sup>

### 4.3 风险摘要

目前还没有关于哺乳期妇女静脉注射维生素 C 后该药在母乳中的数据。母体口服维生素 C 后，母乳中会出现维生素 C。母体口服维生素 C 超过美国推荐的哺乳期膳食摄入量(RDA)并不影响母乳中的维生素 C 含量或母乳喂养婴儿的估计日摄入量。目前还没有关于维生素 C 对乳汁分泌或母乳喂养婴儿的影响的数据。母乳喂养对发育和健康的益处应与母亲对维生素 C 的临床需要以及母亲服用维生素 C 后授乳对婴儿潜在不利影响一起考虑。在考虑使用维生素 C 治疗坏血病时，应遵循美国对哺乳期妇女的膳食推荐量 (RDA)。<sup>[9]</sup>

### 4.4 临床考量 (摘自 micromedex)

尽管世界卫生组织认为常规的维生素 c 口服剂量在哺乳期是安全的,<sup>[10]</sup>但仍需权衡母乳喂养的益处以及母亲对维生素 c 的临床需要,以及维生素 c 或母亲潜在疾病对母乳喂养婴儿的任何不利影响。建议患者在考虑静脉注射维生素 c 治疗坏血病时,应遵循美国对哺乳期妇女的膳食推荐量 (RDA)。<sup>[11]</sup>

### 4.5 研究资料

目前还没有关于哺乳期妇女静脉注射维生素 C 后该药在母乳中的研究数据。母体口服维生素 C 后，母乳中会出现维生素 C。母体口服维生素 C 超过美国推荐的哺乳期膳食摄入量 (RDA) 并不影响母乳中的维生素 C 含量或母乳喂养婴儿的估计日摄入量。目前还没有关于维生素 C 对乳汁分泌或母乳喂养婴儿的影响的数据。<sup>[9-11]</sup>

### 参考文献

- [1]维生素 C 片药品说明书. 东北制药集团沈阳第一制药有限公司 更新于 2021 年 2 月 8 日.
- [2] Gerald G.Briggs et al. Drugs in Pregnancy and Lactation[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 4665.
- [3] Christof Schaefer et al. Drugs During Pregnancy and Lactation[M]. Third edition. Oxford:Elsevier, 2015. 498.
- [4]Thomas W. Hale. Medications and Mothers' Milk[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.130.
- [5]Carl P. Weiner,Clifford Mason.Drugs for Pregnant and Lactating Women[M].Second edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc:2009.60-61.
- [6]EMA product information: ADDITIVA Vitamin C, 1000 mg, effervescent tablets. Dr.B.Scheffler Nachf.GmbH&Co.KG. Update date: 2020-12-23.

[7]日本药品说明书：维生素 C 注射液.扶桑药品工业株式会社.更新于 2023 年 3 月.

[8]Picciano MF. Pregnancy and lactation: Physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. J Nutr 2003; 133:1997S-2002S.

[9]FDA Label: ASCOR (ascorbic acid injection), for intravenous use. McGuff Pharmaceuticals, Inc. Action date: 2022-7-8.

[10]Anon: Breastfeeding and Maternal Medication. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.

[11]Product Information: ASCOR(R) intravenous injection, ascorbic acid intravenous injection. McGuff Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Santa Ana, CA, 2017.

## （二）酒精(乙醇)的妊娠哺乳期用药信息

### 1 药理学

主要用于酒精饮料。也存在于各种非处方产品中，包括一些咳嗽/感冒药、香水、古龙水、漱口水、食品调味品(如香草提取物)和洗手液。临床上也用于治疗乙二醇或甲醇中毒。当用于治疗时，乙醇对乙醇脱氢酶的高亲和力抑制甲醇和乙二醇的代谢。<sup>[1]</sup>

### 2 药动学

研究表明口服酒精可透过胎盘屏障和分泌入乳汁。<sup>[2~5]</sup>

分子量 46.07，血浆蛋白结合率 0%，表观分布容积为 0.53L/kg，半衰期 0.24h，相对婴儿剂量 16%，乳汁/血浆比 1.0。<sup>[4]</sup>

### 3 妊娠期

#### 3.1 妊娠分级：

3.1.1 美国食品药品监督管理局（FDA）妊娠分级：X

3.1.2 澳大利亚药品评估委员会（ADEC）妊娠分级：无

3.1.3 瑞典（FASS）妊娠分级：无

#### 3.2 药品说明书中的妊娠期用药（无药品说明书）

##### 外用酒精消毒液说明书无描述

局部使用没有发现致畸性，孕期可以外部使用。<sup>[3]</sup>

美国疾病控制与预防中心（CDC）指出，目前尚不清楚妊娠期间的安全饮酒量以及安全饮酒时间，建议孕妇或有妊娠可能的妇女不要饮酒。<sup>[6]</sup>

#### 3.3 妊娠相关用药建议

3.3.1 生殖及发育障碍的一级预防是主要的问题所在。可通过教育、生育计划和戒酒来解决。因为已经证明酒精是致畸剂，必须提示孕妇避免饮用。酗酒是极少数可以考虑中断妊娠的情形之一。怀孕期间酒精问题对母亲和孩子会带来长远的影响。使用含酒精的补品和药品与酒精滥用是不同的，但也要尽量避免使用。对脂溶性药物也是一样的，尤其是当药物基质酒精含量超过 10%的时候。<sup>[3]</sup>

3.3.2 当甲醇或乙二醇中毒时，在无法获得 4-甲基吡唑的情况下，可以静脉注射乙醇用于解毒，因为该获益大于中毒对母胎的影响。<sup>[3]</sup>

3.3.3 妊娠期间，可以使用酒精进行局部的消毒。<sup>[3]</sup>

#### 3.4 风险摘要

酒精是一个致畸的因素，在妊娠期间、特别是妊娠的前两个月使用，与胎儿和新生儿风险显著相关。一系列总称为胎儿酒精综合征（包括颅面畸形、产前的生长营养失调、中枢神经系统功能失调、及多种其他畸形）的缺陷和母亲摄入大量酒精有关，即使是中等量的摄入也会引起自发性流产和婴儿发育和行为上的功能异常。尚未确定母亲酒精摄入的安全剂量。对妊娠妇女或者计划妊娠的妇女来说，最安全的措施是完全禁酒。<sup>[2]</sup>

### 3.5 临床考量(摘自 uptodate)

由于母亲酒精清除率、胎儿发育敏感性、遗传易感性、饮酒模式(如豪饮或日常饮酒)和混杂因素(如使用其他物质)存在差异，评估酒精对胎儿发育的影响很困难。酒精是一种致畸物，可在所有妊娠阶段影响胎儿的生长发育，因此多个国家的国家指南和医学协会都推荐在妊娠期完全戒酒。<sup>[7~12]</sup>

妊娠期戒酒可消除酒精相关先天性异常和发育障碍的风险，包括因而发生的神经认知和行为问题的风险。<sup>[8]</sup>

与在整个妊娠期继续饮酒相比，即使是在妊娠后期才停止饮酒也能使婴儿获得更好结局，因此在妊娠期任何时候停止饮酒都有益。<sup>[13]</sup>

### 3.6 研究资料

#### 3.6.1 人类研究资料

##### 3.6.1.1 妊娠期间接触酒精会影响胎儿的大脑发育

智力低下是酒精导致胎儿畸形的最常见和最严重的后果之一，一项纳入了 126 名胎儿综合征患者的研究中，对患者进行了标准化的表现测试，其中 107 名患者（85%）的得分比平均值低两个标准差，该结果虽说并非所有该类型患者的表现都低于常人，但却很少有患者的表现水平达到或者高于平均心智能力水平。另一项研究中对 20 名患有胎儿酒精综合征的患者进行了智力测试，智力范围为 16~105，平均智力为 65。<sup>[14]</sup>

##### 3.6.1.2 妊娠期间暴露于酒精增加胎儿患病风险

一项基于丹麦全国范围内登记的队列研究,包括了 1996 年到 2018 年所有的单胎出生，并对这些胎儿随访至 18 岁。死产和移民的孩子不包括在这项研究中，由于无法随访，在怀孕前或怀孕期间 1 年内移民的妇女出生的孩子也被排除在外。关于健康和教育的数据来自丹麦出生登记、丹麦国家病人登记、丹麦国家处方登记、丹麦民事登记系统和人口教育登记。我们估计了医院诊断的原始和标准化风险差异。重度产前酒精暴露是由医院通过接触母亲或她的孩子，或母亲在怀孕前 1 年或怀孕期间购买治疗酒精依赖的药物处方从而诊断得到的。结果:在 1407689 例确诊的单胎分娩中，219186 例被排除在外，原因包括移民所生、随访失

败或死产。在剩余的 1188503 名儿童中，4799 名(0.4%)有重度产前酒精暴露，1183704 名(99.6%)被归为非酒精暴露出生。女婴 578179 例(48.6%)，男婴 610324 例(51.4%)。我们在胎儿酒精谱系障碍患者中发现了 428 种先前确定的共患病中的 234 种，其中 29 种疾病的标准化风险差异至少为 0.5%，主要与脑功能、行为障碍、感染和新生儿疾病有关。4 个标准化风险差异最大的是低出生体重(4.7% [95%CI 3.70-5.71])小胎龄(4.63%[3.72-5.55])，发育延迟(3.81%[2.99-4.64])和其他早产儿(2.69%[1.71-3.68])。在先前未确诊的疾病和健康相关问题中，719 例中有 32 例的标准化风险差异至少为 1.0%，主要与脑功能、一些损伤、物质相关疾病和童年逆境有关。<sup>[15]</sup>

### 3.6.2 动物研究资料

3.6.2.1 动物试验未观察到明显的畸形，但显示可引起死胎及雄性幼崽的激素水平改变。

①低剂量的乙醇对实验动物可能有细微的生殖影响。血液乙醇浓度维持在 0.03mg/mL 的孕鼠胎儿会增加产前死亡率，但没有明显的畸形。<sup>[16]</sup>

②在大鼠中，产前暴露于乙醇会抑制出生后睾酮的激增，而睾酮是雄性正常性发育所必需的。<sup>[17]</sup>

## 4 哺乳期

### 4.1 哺乳期分级：

4.1.1 哺乳期 L 分级：S(L4)

4.1.2 瑞典（FASS）哺乳期分级：无

### 4.2 药品说明书中的哺乳期用药(无药品说明书)

外用酒精消毒液说明书无描述

哺乳期可外用。

研究表明，偶尔饮用一杯葡萄酒（8 盎司，约 236 毫升）或一杯啤酒（12 盎司，约 355 毫升）或 2 盎司（约 60 毫升）的烈性酒是安全的。哺乳期间母亲过量饮酒是禁忌。而且，母亲饮酒持续时间应超过一定长度（大于 30 分钟）并且避免在饮酒后 2 小时内喂养婴儿，由此可避免酒精到达婴儿体内。当存在大量饮酒和习惯性饮酒时，婴儿应该断奶。<sup>[3]</sup>

### 4.3 风险摘要

酒精很容易分泌入乳汁，母乳/血浆平均比率为 1，且酒精是泌乳素的抑制剂，会抑制母乳产生。<sup>[4]</sup>

### 4.4 临床考量

母乳喂养期间，如果母亲摄入酒精，可能引起奶量减少及奶味改变，暴露于婴儿可使婴儿镇静。因此，建议母乳喂养期间，谨慎食用酒精。<sup>[4]</sup>

## 4.5 研究资料

### 4.4.1 人类研究资料

4.4.1.1 病例报告显示母亲摄入酒精后喂养的婴儿，会发生行为状态改变。

① 例病例报告显示婴儿出现假性库欣综合征，其母亲每周至少摄入 12 盎司的啤酒，以及 50 颗其他浓缩酒精饮料。她在怀孕期间停止饮酒，并在产后恢复。婴儿 8 周龄时出现库欣综合征的表现。当母亲停止摄入酒精，婴儿的外貌逐渐恢复。在另一个重度酒精使用者的病例报告中，婴儿烦躁不安一连几天失眠，然后表现出震颤和高肌张力。停止母乳喂养后，婴儿平静了下来。其他研究表明，母亲摄入酒精后喂养的婴儿，会发生行为状态的改变，如睡眠时间缩短、哭泣以及激惹。<sup>[4]</sup>

### 4.4.2 动物研究资料

4.4.2.1 动物试验观察到幼崽出现张力减退及脊髓炎。

① 据报道，在喂养乙醇喂养的母鼠的幼鼠中，出现了睁眼延迟、活动减少、共济失调、震颤和行动迟缓的现象。大鼠幼崽的血液中存在乙醇。<sup>[18]</sup>

② 与对照组相比，喂食乙醇的母鼠幼崽在 15 日龄时（但在 30 或 60 日龄时没有）脑重量降低，脑髓鞘形成减少，浦肯野细胞发生退行性变化并延迟成熟。<sup>[18]</sup>

## 参考文献

[1] [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/2B24C2/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/FEEAD6/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Ethanol&UserSearchTerm=Ethanol&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/2B24C2/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/FEEAD6/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Ethanol&UserSearchTerm=Ethanol&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#)

[2] Gerald G. Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*[M]. Twelfth edition. China: Wolters Kluwer, 1632.

[3] Christof Schaefer et al. *Drugs During Pregnancy and Lactation*[M]. Third edition. Oxford: Elsevier, 2015. 469,542-547,579-580.

[4] Thomas W. Hale. *Medications and Mothers' Milk*[M]. Eighteenth edition. New York: Spring Publishing Company, LLC: 2019.488-490.

[5] Carl P. Weiner, Clifford Mason. *Drugs for Pregnant and Lactating Women*[M]. Second edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc: 2009.37.

- [6] CDC. Undated. Alcohol use in Pregnancy. <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/documents/fasd-alcoholuse.pdf>
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion no. 496: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol* 2011; 118:383.
- [8] Williams JF, Smith VC, COMMITTEE ON SUBSTANCE ABUSE. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2015; 136:e1395.
- [9] Carson G, Cox LV, Crane J, et al. Alcohol use and pregnancy consensus clinical guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32:S1.
- [10] Australian Guidelines: To reduce health risks from drinking alcohol [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/ds10-alcohol.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/ds10-alcohol.pdf) (Accessed on October 21, 2015).
- [11] Centers for Disease Control and Prevention: Fetal alcohol spectrum disorders (FASDs) <http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/alcohol-use.html> (Accessed on October 21, 2015).
- [12] New Zealand Government: Alcohol and Pregnancy <http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/alcohol-pregnancy-practical-guide-health-professionals.pdf> (Accessed on October 21, 2015).
- [13] Coles DC, Smith IE, Lancaster JS, Falek A. Persistence over the first month of neurobehavioral alterations in infants exposed to alcohol prenatally. *Infant Behav Dev* 1987; 10:23.
- [14] Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med*. 1978 May 11;298(19):1063-7.
- [15] Broccia M, Munch A, Hansen BM, Sørensen KK, Larsen T, Strandberg-Larsen K, Gerds TA, Torp-Pedersen C, Kesmodel US. Heavy prenatal alcohol exposure and overall morbidities: a Danish nationwide cohort study from 1996 to 2018. *Lancet Public Health*. 2023 Jan;8(1):e36-e46.
- [16] Ukita K, Fukui Y, & Shiota K: Effects of prenatal alcohol exposure in mice - influence of an ADH inhibitor and a chronic inhalation study. *Reprod Toxicol* 1993; 7:273-281.
- [17] McGivern RF, Handa RJ, & Redei E: Decreased postnatal testosterone surge in male rats exposed to ethanol during the last week of gestation. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:1215-1222.
- [18] Hekmatpanah J, Haghghat N, & Adams CR: Alcohol consumption by nursing rats and its effect on the cerebellum of the offspring. *Alcohol Alcohol* 1994; 29:535-547.