

·世界患者安全日·

重视孕产妇的临床用药安全

张川¹ 张力²¹四川大学华西第二医院药学部,成都 610041; ²四川大学华西第二医院妇产科,成都 610041

通信作者:张力,Email: zhanglilxz@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210817-00899

2021 年世界患者安全日(World Patient Safety Day)的主题是“孕产妇和新生儿的安全照护”(Safe Maternal and Newborn Care)^[1]。提高孕产妇用药安全水平,是实现该目标的重要环节。妊娠期和哺乳期妇女属于药物治疗的特殊人群,孕产妇的生理、生化功能及其体内药物代谢动力学(药动学)、药物效应动力学特点与普通人群比较均有明显差异^[2-3],在孕早期胎儿器官形成时,药物对胎儿的发育可能有一定的影响^[2]。20 世纪 50 年代反应停(thalidomide)事件导致 12 000 余例海豹畸胎是人类用药史上最惨痛的教训^[4]。因此,妊娠期和哺乳期用药安全不仅会对孕产妇产生影响,还关系着下一代的健康,关系着整个家庭和社会,应给予高度重视。

1 妊娠期和哺乳期用药现状

临床上孕产妇因急、慢性疾病用药不可避免。Haas 等^[5]历时 3 年(2010 年 10 月至 2013 年 9 月)的前瞻性、纵向队列研究纳入美国地理位置不同的 8 个临床中心 9 546 名妇女,结果显示其中 9 272 名(97.1%)在妊娠期至少应用了 1 种药物,2 915 名(30.5%)至少应用了 5 种药物;排除维生素、营养补充剂和疫苗,仍有 7 007 名(73.4%)在妊娠期用过药,其中 5 263 名(55.1%)是在妊娠早期用药;常用的药物包括胃肠药或止吐药、抗生素和镇痛药。Meyer 等^[6]对法国国家健康数据库中 2010 年 4 月至 2018 年 12 月妊娠妇女胃肠药处方的调查显示,74.0% 在妊娠期间至少应用过 1 种胃肠药。Saha 等^[7]对 18 项哺乳期妇女用药情况研究的系统分析结果显示,在 17 项研究中至少使用过 1 种药物者占比>50%。张延菲等^[8]随机抽取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院分娩妇女的处方,每月抽取 30 例,记录其妊娠期间在该

院的所有用药信息,结果显示妊娠期用药率高达 96.65%(1 040/1 076),妊娠早、中、晚期用药率分别为 55.19%(574/1 040)、99.42%(1 034/1 040)和 57.98%(603/1 040),涉及药品多达 137 种,其中扶正、养血、清热解毒、祛痰止咳类中成药应用较普遍。

妊娠期用药不仅普遍,而且呈上升趋势。Mitchell 等^[9]对美国 1997—2008 年 3 万余名孕妇的研究显示,与 1976—1978 年相比,2006—2008 年妊娠早期处方药使用量增加了 60% 以上,使用药物 ≥4 种者增加了 2 倍。Engeland 等^[10]对 2005—2015 年挪威医疗出生登记处与挪威处方数据库中 414 567 名母亲的 638 532 次单胎妊娠数据分析结果显示,妊娠期应用处方药、妊娠早期应用潜在致畸药和产后 3 个月内应用处方药者占比分别从 2005—2006 年的 57%、15% 和 57% 增加到 2014—2015 年的 62%、19%、58%。Donald 等^[11]对新西兰国家处方药数据库社区药房配药记录中 468 480 名妇女 874 884 次妊娠期间用药数据的分析结果显示,妊娠期使用处方药的比例从 2005 年的 38.5% 增加到 2015 年的 67.2%。

2 妊娠期和哺乳期用药困惑

虽然妊娠期和哺乳期用药现象普遍存在,但评估其风险的资料却非常缺乏。由于伦理问题,妊娠期和哺乳期妇女被称为“治疗学上的孤儿”,历来被排除在药物上市前的临床试验之外,使得妊娠期和哺乳期用药缺少上市前有效性和安全性证据^[12]。

药物说明书和普通药物手册大多仅提示在妊娠或哺乳期禁用或慎用,对临床判断药物安全性意义不大。妊娠期用药危险性分级系统是评估药物妊娠期使用安全性的重要工具,也是目前临床快速判断用药危险性的重要方法,目前在用的有美国食

品药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、澳大利亚药品评估委员会 (Australian Drug Evaluation Committee, ADEC) 和瑞典食品药品监督管理局 (Swedish Catalogue of Approved Drugs, FASS) 分别发布的妊娠期用药危险性分级系统^[13]。3 个分级系统差别较大, 并存在诸多问题。首先是分级系统更新慢, 一个药物在妊娠期的安全性从不确定到较确定的平均耗时为 27 年, 美国 FDA 从 2000 到 2010 年批准的 172 个药物中 168 个 (97.7%) 妊娠致畸风险不能确定, 1980 年到 2000 年批准的 468 个药物中仅有 23 个 (4.9%) 在近 10 年更改过分级^[14]; 大多数药物在妊娠期应用的安全性仍不明确, 对临床真正有指导意义的安全性明确药物 (A 级或 X 级) 很少, 在美国 FDA、ADEC 和 FASS 分级系统中分别占 8.3%、12.3% 和 25.2%, 而安全性不明确的药物 (C 级) 分别占 50.4%、48.5% 和 60%, 实际指导意义有限^[15]。

自 2015 年起, 美国 FDA 停止使用 ABCDX 危险性分级系统, 重新制定了妊娠期和哺乳期标签规则 (Pregnancy and Lactation Labeling Rule, PLLR), 该规则将药物在妊娠和哺乳期使用的安全性信息改为风险信息、临床考虑因素和背景数据 3 部分^[16]。但遗憾的是, PLLR 未给出具体的用药推荐信息, 无法直接在临床上应用于评估妊娠期用药危险性, 未显示出临床应用的優勢。

哺乳期用药存在与妊娠期用药相似的安全性不明确问题。美国儿科学教授 Hale^[17]曾提出根据药物临床应用、药动学参数和相对婴儿剂量等数据将哺乳期用药风险分为 5 个等级 (L1~L5)。L1 级 (最安全): 许多哺乳母亲服药后未观察到会增加对婴儿的副作用; 在哺乳妇女的对照研究中没有证实对婴儿有危险; 可能对哺乳婴儿的危害甚微, 或者口服该药物不能被婴儿吸收利用。L2 级 (较安全): 在一定数量对哺乳母亲用药的研究中, 没有证据显示药物的不良作用增加; 和/或哺乳母亲使用该药物有危险性的证据很少。L3 级 (中等安全): 未对哺乳妇女进行对照研究, 但可能存在用药母亲喂哺婴儿出现不良反应; 或对照研究仅显示有轻微非致命性副作用。此类药物只有在权衡对婴儿的利大于弊后方可使用。没有发表相关安全证据的新药均被自动划分至该级别。L4 级 (可能危险): 药物对喂哺婴儿有明确危害性, 但哺乳母亲用药后益处大于对婴儿的危害; 如母亲处在危及生命或严重疾病的情况下, 而其他药物不能使用或无效方可用药。L5 级 (禁忌): 已证实对婴儿有明显的危害

或对婴儿具有较高的危险性, 此类药物禁用于哺乳期妇女。但该分级未被官方采纳为标准分级方式, 临床用药仍需根据具体情况权衡。LactMed (哺乳期用药安全数据库)^[18-19]是美国国家医学图书馆毒理学数据库 TOXNET 的子库之一, 包括药物哺乳期使用总结、药物浓度 (包括乳汁药物浓度和婴儿血、尿中药物浓度)、对泌乳和/或婴儿的影响以及可选择的替代药物, 但该数据库仅收集部分药物, 尚无中文版本, 我国医务人员直接使用存在困难。由于药物在哺乳期使用证据缺乏, 药品说明书建议保守, 哺乳期妇女如需药物治疗, 大多数产妇会选择停止哺乳, 使哺乳期用药成为母乳喂养阻碍的重要原因^[20]。

3 寻求解决方案的几点思考

3.1 探索妊娠期和哺乳期用药安全的临床研究方法

在缺乏上市前安全性证据的情况下, 有必要采用更积极的方法对药物致畸作用进行上市后监测。在个体化和分层医学时代, 妊娠期和哺乳期妇女与其他特殊人群一样, 应该可以纳入临床研究以满足其用药需求, 并为药物研发提供新的机会^[2]。2019 年, 美国 FDA 更新了上市后药物妊娠期和哺乳期安全性研究的指导草案^[21-22], 前者扩展了以前的妊娠注册指南, 并将其他类型的流行病学研究 (如电子保健数据研究) 和妊娠监测项目纳入到药物妊娠期安全性研究中, 提出了 3 种上市后评估药物和生物制品妊娠期安全性的一般研究方法, 即药物安全监测、妊娠登记和其他补充数据^[21]; 后者对评估哺乳期用药安全的特殊研究设计 (如乳汁药物浓度研究、乳汁/血浆药物浓度研究、母婴配对研究)、临床药理研究方法 (如乳汁取样方法、药动学分析和婴儿剂量估算) 和婴儿安全性考虑等进行了较详细阐述^[22]。国内学者也在不断探索妊娠及哺乳期用药安全性的研究方法并取得一定进展。例如, 四川大学华西医院神经内科已成功建立中国西部女性癫痫患者妊娠及用药登记系统数据库^[23]; 玉林市妇幼保健院联合玉林市食品药品检验所根据拉贝洛尔母乳药动学参数评估妊娠高血压患者哺乳期用药风险和干预哺乳时间得出结论: 母亲产后服用拉贝洛尔对受哺婴儿影响的风险很低, 安全性高, 可在服药 3~4 h 后至下次服药前按需哺乳^[24]。

3.2 开发基于现有研究证据的安全性评价系统方法

病例报告仍然是妊娠期用药风险评价可获得的第一证据, 可以为潜在不良反应提供线索^[25-26]。对已经发表的妊娠期或哺乳期药物不良反应报告

中关联性分析部分重新进行客观评价,有可能为后续研究提供依据。例如,汪文杰等^[27]检索并梳理了1980—2017年有关哺乳期服用中药饮片引发不良事件的文献报道,重新进行药物与不良事件的关联性评价,并提出药物警戒和合理用药建议。meta分析和系统评价可帮助专业人员进行临床决策,例如吴小艳等^[28]对国内外有关妊娠中晚期服用富马酸替诺福韦二吡呋酯的文献进行meta分析,为乙型肝炎病毒感染母亲阻断母婴传播提供依据。美国疾病预防控制中心建议对治疗妊娠期疾病的所有药物都进行循证性系统评价,以利用现有数据建立药物在妊娠期安全性的系统证据,并定期将后续研究数据更新到已有的系统评价中^[29]。2015年2月,尤尼斯·肯尼迪·施莱佛国家儿童健康和人类发展研究所、母婴医学会、美国妇产科学会和美国儿科学会专门组织专家组对围产期的一些常用药物进行系统评价,为临床医师和患者在妊娠和哺乳期的药物选择提供证据^[30]。

3.3 发挥学术团体的引领作用

我国相关学术团体已经开始重视妊娠期和哺乳期用药安全问题并开展相关工作,一些指导原则和专家共识相继出台,例如合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组、中国药理学会药源性疾病专业委员会和中国药学会医院药专业委员会等联合发布的《妊娠期和哺乳期患者用药错误防范指导原则》^[31],中国妇幼保健协会药事管理专业委员会发布的《妇幼专科医院高警示药品安全管理与使用专家共识》^[32],对提高我国孕产妇和婴幼儿用药安全水平起到积极的推动作用。2015年,中国医院协会医院药事专业委员会临床药师培训基地首开妇产科专业,为妇产科临床药学发展和妇产科临床药师培养提供了平台,使临床药师能够更多地参与到妇产科临床药物治疗工作中,与临床医师一起保障妊娠和哺乳期合理用药及用药安全。相关学术团体应进一步发挥学术引领作用,充分利用人才密集的优势积极开展科普活动和多种形式的学术交流,搭建药学与临床医学专业的桥梁,推动孕产妇用药安全的研究。与此同时,妇产科专业和儿科专业的临床医师、药师应积极行动起来,积极开展相关研究,共同为落实世界患者安全日的主题贡献力量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] World Health Organization. World Patient Safety Day 2021

[EB/OL]. (2021) [2021-08-10]. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/09/17/default-calendar/world-patient-safety-day-2021>.

- [2] Ito S. Mother and child: medication use in pregnancy and lactation[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 100(1): 8-11. DOI: 10.1002/cpt.383.
- [3] Koren G, Pariente G. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics and their clinical implications[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(3): 61. DOI: 10.1007/s11095-018-2352-2.
- [4] 周颖. 反应停致短肢畸形事件[J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(5): 335-337. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2010.05.009.
Zhou Y. Thalidomide-induced limb defects[J]. *ADRJ*, 2010, 12(5): 335-337. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2010.05.009.
- [5] Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, et al. Prescription and other medication use in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(5): 789-798. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002579.
- [6] Meyer A, Fermat M, Drouin J, et al. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: a French nationwide study 2010-2018[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245854. DOI: 10.1371/journal.pone.0245854.
- [7] Saha MR, Ryan K, Amir LH. Postpartum women's use of medicines and breastfeeding practices: a systematic review[J]. *Int Breastfeed J*, 2015, 10: 28. DOI: 10.1186/s13006-015-0053-6.
- [8] 张延菲, 雷莹, 王璟文, 等. 我院产科患者妊娠期用药情况分析[J]. *中国药房*, 2019, 30(7): 999-1003. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.28.
Zhang YF, Lei Y, Wang JW, et al. Analysis of drug utilization in obstetric patients of our hospital during pregnancy[J]. *China Pharm*, 2019, 30(7): 999-1003. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.28.
- [9] Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(1): 51.e1-51.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.
- [10] Engeland A, Bjørge T, Klungsoyr K, et al. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(9): 995-1004. DOI: 10.1002/pds.4577.
- [11] Donald S, Sharples K, Barson D, et al. Patterns of prescription medicine dispensing before and during pregnancy in New Zealand, 2005-2015[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0234153. DOI: 10.1371/journal.pone.0234153.
- [12] Illamola SM, Bucci-Rechtweg C, Costantine MM, et al. Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research – efforts and initiatives[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(2): 215-222. DOI: 10.1111/bcp.13438.
- [13] Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? [J]. *Drug Saf*, 2000, 23(3): 245-253. DOI: 10.2165/00002018-200023030-00006.
- [14] Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2011, 157C(3): 175-182. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
- [15] 张川, 张伶俐, 王晓东, 等. 全球妊娠期用药危险性分级系统的比较分析[J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(3): 234-238. DOI: 10.11669/cpj.2016.03.018.
Zhang C, Zhang LL, Wang XD, et al. A comparative study of risk classification systems for drug use during pregnancy[J]. *Chin Pharm J*, 2016, 51(3): 234-238. DOI: 10.11669/cpj.

- 2016.03.018.
- [16] Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration pregnancy and lactation labeling rule[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2017, 62(3): 308-316. DOI: 10.1111/jmwh.12611.
- [17] Hale TW. Medications and mothers' milk[M]. 8th ed. Amarillo: Pharmasoft Medical, 1999.
- [18] Tomasulo P. LactMed-new NLM database on drugs and lactation[J]. *Med Ref Serv Q*, 2007, 26(1): 51-58. DOI: 10.1300/J115v26S01_04.
- [19] The US National Library of Medicine. Drugs and Lactation Database (LactMed)[DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2006 [2021-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/?report=classic>.
- [20] McClatchey AK, Shield A, Cheong LH, et al. Why does the need for medication become a barrier to breastfeeding? A narrative review[J]. *Women Birth*, 2018, 31(5): 362-366. DOI: 10.1016/j.wombi.2017.12.004.
- [21] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, et al. Postapproval pregnancy safety studies guidance for industry[EB/OL]. (2019-05) [2021-08-10]. <https://www.fda.gov/media/124746/download>.
- [22] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, et al. Clinical lactation studies: considerations for study design guidance for industry[EB/OL]. (2019-05) [2021-08-10]. <https://www.fda.gov/media/124749/download>.
- [23] 郝南亚, 吴梦倩, 慕洁, 等. 中国西部女性癫痫患者妊娠及用药数据库的建立与实施[J]. *癫痫杂志*, 2016, 2(2): 114-117. DOI: 10.7507/2096-0247.20160021.
- Hao NY, Wu MQ, Mu J, et al. Establishment and implementation of database about antiepileptic drugs among pregnant women with epilepsy in West China[J]. *J Epilepsy*, 2016, 2(2): 114-117. DOI: 10.7507/2096-0247.20160021.
- [24] 郑新, 陈宇, 刘伟武, 等. 口服拉贝洛尔母乳药动学的风险评估与哺乳期合理用药[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(19): 2013-2016. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.19.06.
- Zheng X, Chen Y, Liu WW, et al. Risk assessment of the human milk pharmacokinetics and rational drug use during lactation by taking labetalol orally[J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2018, 38(19): 2013-2016. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.19.06.
- [25] Shah RR. Importance of publishing adverse drug reaction case reports: promoting public health and advancing pharmacology and therapeutics[J]. *Drug Saf Case Rep*, 2017, 4(1): 11. DOI: 10.1007/s40800-017-0053-0.
- [26] Liang R, Borgundvaag B, McIntyre M, et al. Evaluation of the reproducibility of the Naranjo adverse drug reaction probability scale score in published case reports[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(11): 1159-1166. DOI: 10.1002/phar.1496.
- [27] 汪文杰, 林志健, 张冰, 等. 产后及哺乳期妇女应用中药安全问题分析与用药警戒思考[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7): 2852-2855.
- Wang WJ, Lin ZJ, Zhang B, et al. Chinese materia medica apply to lactation and postpartum women: safety analysis and pharmacovigilance considerations[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2018, 33(7): 2852-2855.
- [28] 吴小艳, 高学松, 刘如玉, 等. 妊娠中晚期服用富马酸替诺福韦二吡呋酯预防乙型肝炎病毒母婴传播有效性和安全性的 meta 分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(2): 85-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2020.02.006.
- Wu XY, Gao XS, Liu RY, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment during the second or third trimester of pregnancy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis[J]. *ADRJ*, 2020, 22(2): 85-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2020.02.006.
- [29] Broussard CS, Frey MT, Hernandez-Diaz S, et al. Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a Centers for Disease Control and Prevention-convened meeting[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(3): 208-214. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.05.040.
- [30] Riley LE, Cahill AG, Beigi R, et al. Improving safe and effective use of drugs in pregnancy and lactation: workshop summary[J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(8): 826-832. DOI: 10.1055/s-0037-1598070.
- [31] 合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组, 中国药理学学会药源性疾病学专业委员会, 中国药学会医院药学专业委员会, 等. 妊娠期和哺乳期患者用药错误防范指导原则[J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(3): 163-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2017.03.002.
- Medication Safety Panel in China Core Group of International Network for the Rational Use of Drugs, Chinese Pharmacological Society Professional Committee of Drug-induced Diseases, Chinese Pharmaceutical Association Professional Committee of Hospital Pharmacy, et al. Guideline for prevention of medication errors in pregnant and lactating women[J]. *ADRJ*, 2017, 19(3): 163-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2017.03.002.
- [32] 中国妇幼保健协会药事管理专业委员会编写组. 妇幼专科医院高警示药品安全管理与使用专家共识[J]. *药学服务与研究*, 2020, 20(4): 255-260. DOI: 10.5428/pcar20200405.
- Writing Group of Pharmaceutical Management Committee of China Maternal and Child Health Care Association. Expert consensus on safety management and use of high-alert medications in maternal and child hospitals[J]. *Pharm Care Res*, 2020, 20(4): 255-260. DOI: 10.5428/pcar20200405.

(收稿日期:2021-08-17)

(本文编辑:蔡皓东)