

# 孕婦服用抗生素之利弊

國泰綜合醫院藥劑科  
黃婉翠

懷孕期間因特殊情況，使孕婦於懷孕期間需用抗微生物劑，尤其是抗生素治療，估計約佔 17-41 %。例如下列感染：

1. 懷孕本身之特殊適應症（如絨毛羊膜炎）。
2. 與懷孕本身無關但會複雜化之感染（如肺炎、細菌性心內膜炎）。
3. 未治療將不利於懷孕之狀況（如無症狀菌尿症）。

藥物的選擇依可能的病原菌、懷孕期數、懷孕期間特殊之藥動學參數、藥物安全性與價格來考量。某些抗生素如  $\beta$ -lactams 在懷孕全程均可使用，但有些種類如 tetracyclines 則在整個懷孕過程皆為絕對禁忌，亦有在特定懷孕期數應避免使用者，如磺胺藥在懷孕第三期為禁忌。合適之抗微生物劑之選擇，必需權衡感染可能之後遺症、藥物對母體與胎兒的安全性與藥物之抗菌範圍而定。

## 一、懷孕期間抗微生物劑之藥動學

懷孕期間生理的改變會影響藥物的吸收、分佈、代謝與排泄。在懷孕後期抗微生物劑在母體之血中濃度可降低高達 50 %。懷孕期間之生理變化包括：

1. 母體血管內有效容積增加，藥物之分佈體積變大。
2. 母體腎絲球過濾率提高 70 %，肌酸酐廓清率提高 50 %，藥物經腎臟排泄量增加。
3. 母體血漿蛋白質濃度下降 0.5-1.0 g/dl，導致蛋白結合減少，增加藥物之廓清。
4. 因胎兒—母體間細胞膜之變薄與成熟，經胎盤滲透之能力增加，導致通過胎盤運輸之藥物量增加。
5. 胃腸蠕動與胃排空減慢，使口服藥物吸收延緩。口服藥物吸收亦受噁心、嘔吐所影響。
6. 黃體素 (progesterone) 誘導藥物在肝臟之代謝增加。

這些生理變化的淨作用為懷孕期間抗生素血中濃度的下降，對於嚴重感染，應監測藥物血中濃度，以確認濃度落在治療範圍之內，必要時需調整劑量。

## 二、美國 FDA 之懷孕用藥安全性分級

根據美國藥物食品檢驗局 (FDA, Federal Register 1980; 44:37434-67) 的標準，將懷孕用藥安全性分爲 A、B、C、D、X 五級。

分級	定義
A	證實對胎兒無危險性
B	目前尚未證實對胎兒有危險性
C	對胎兒的安全性尚未確定 此類藥品於治療效益大於對胎兒之危險時才用
D	對胎兒有明確危險性 除非孕婦不用此藥會危及生命，且無其它較安全的藥物可取代才可勉強使用
X	已證實會致畸胎，孕婦絕對禁止使用

抗微生物劑亦遵循 FDA 之懷孕用藥安全性分級，目前並無任何抗生素被列於 A 級。

## 三、各種抗微生物劑

### 1. Penicillins

懷孕用藥安全性分級爲 B

爲懷孕期間、分娩與產後階段常用之抗生素。Penicillins，包括合併  $\beta$ -lactamase 抑制劑的複方製劑，被認爲是安全的。懷孕期間 ampicillin 與 sulbactam 之排世增加，其原因爲：a. 排泄速率常數變大 b. 藥物對時間作圖之曲線下面積 (AUC) 變小 c. 血中半衰期縮短 d. 全廓清率下降。Clavulanic acid、sulbac-

tam、或 tazobactam 對胎兒並無直接毒性。

Penicillins 爲懷孕期間最常被使用之抗生素。Penicillins 之適應症包括治療梅毒、淋病、鏈球菌菌血症、心內膜炎、泌尿道感染、李士德菌病、骨盆腔發炎疾病、絨毛羊膜炎 (廣效 penicillin) 與 lyme 疾病。

### 2. Cephalosporins

懷孕用藥安全性分級爲 B

如同 penicillins, cephalosporins 在懷孕婦女體中之波峰血中濃度下降，且半衰期縮短。Cephalosporins 無致畸胎之可能性。雖然 cephalosporins 對母體與胎兒並無直接毒性，但結構上含 MTT(methyltetraziazole) 之 cephalosporins 如 cefamandole、cefotetan、cefoperazone、moxalactam 等，因具有誘發低凝血原血症之可能，在懷孕期間使用這些藥物應特別小心。

Cephalosporins 用在懷孕期間之適應症，包括治療葡萄球菌感染、細菌性腦膜炎、骨盆腔發炎疾病、後期 lyme 疾病 (作爲 penicillin 之替代性用藥)、帝王切開術之預防性用藥、子宮內膜炎 (尤其是可對抗厭氧菌之 cefoxitin 與具較長半衰期之藥物)。

### 3. Carbapenems

懷孕用藥安全性分級爲 C

Imipenem-cilastatin(Tienam) 在懷孕期間使用的經驗仍有限。有限的動物實驗顯示 Tienam 無致畸性或胎兒不良作用，但並無人類研究數據。對老鼠研究顯示 Tienam 在乳汁濃度與血漿相等，因此，不建議用於授乳婦女。

### 4. Monobactams

懷孕用藥安全性分級爲 B

Aztreonam 在懷孕期間使用的經驗仍有限，

但動物實驗顯示並無致畸性，且無耳毒性或腎毒性。乳汁濃度約為血漿濃度之 1/100，因此 aztreonam 不會改變嬰兒腸道正常菌叢。Aztreonam 主要用於治療無法耐受 penicillins 或 cephalosporins 之病人之骨盆腔發炎疾病、泌尿道感染與淋病。

## 5. Aminoglycosides

懷孕用藥安全性分級為 C&D

Aminoglycoside 類抗生素能有效對抗 *Enterobacteriaceae* 與 *Pseudomonas*，此兩類細菌常與厭氧菌併存於絨毛羊膜炎與產後敗血症。因此，雖然 aminoglycosides 對母體與胎兒有潛在耳毒性與腎毒性，在產科領域之感染確常需使用。Streptomycin 與 kanamycin 均會造成胎兒第八對腦神經重大損害，在懷孕用藥安全為 D 級。最大的危險性發生在懷孕在 2 期（第 6 個月），此時毛細胞正在科蒂氏器 (corti organ) 內發育。Streptomycin 與 kanamycin 在懷孕期間不應使用，除非用於母體的需要性明顯地超過對胎兒之危險性。

Gentamicin, tobramycin, amikacin 三者 在懷孕用藥安全性分級為 C，其潛在耳毒性較少，只要母體血中濃度保持在治療範圍內。Aminoglycosides 可通過胎盤，對懷孕婦女而言，aminoglycosides 之分佈體積較大，排泄速率較快，時常發生劑量之低估。子癲前症病人對 aminoglycosides 之排泄速率減緩，中毒的危險性則增加，因此，應嚴密監測血中濃度。

Aminoglycosides 之耳毒性與腎毒性，在產科病人很少發生，可能因為產科病人屬於年輕人口群，器官健康，少見潛在疾病。Aminoglycosides 類抗生素適用於治療嚴重之泌尿道感染、敗血症、心內膜炎、絨毛羊膜炎與術後感染。對結核病之治療，僅於其他替代性藥物無時，才考慮使用。

## 6. macrolides

懷孕用藥安全性分級為 B

Erythromycin 衍生物廣泛的用於懷孕婦女，對母體與胎兒的安全性很高。僅 erythromycin estolate 禁用於懷孕期間，因其膽汁鬱滯性黃疸之毒性被認為與過敏有關，於懷孕期間較易發生。若連續投與 erythromycin estolate 3 星期以上，其發生率約 10-15 %。因 macrolides 抗菌範圍廣，能對抗革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌、Chlamydia、Mycoplasma 與 Legionella，所以能有效的用在懷孕期間之呼吸道與生殖泌尿道感染，尤其是 Chlamydia。

因 erythromycin 對胎盤之穿透性不佳，無法根除胎兒梅毒，約有 25 % 之治療失敗率，美國疾病管制預防中心 (CDC) 不再推薦 erythromycin 用於懷孕期間之梅毒，即使是對 penicillin 過敏之懷孕婦女亦不推薦，建議採用 penicillin 減敏療法。

新一代 macrolides 如 clarithromycin 與 azithromycin，其抗菌範圍較 erythromycin 廣，特別適用於治療呼吸道病原菌，包括 Legionella、Chlamydia、Haemophilus influenza、HIV-陽性病人之 Mycobacterium avium complex (MAC) 與 lyme 疾病。clarithromycin 與 azithromycin 之組織穿透力佳、半衰期長、胃腸道耐受力提高為其特點，但價格非常昂貴，在懷孕期間使用的經驗仍有限。在懷孕用藥安全 clarithromycin 為 C 級，而 azithromycin 為 B 級。

## 7. Vancomycin

懷孕用藥安全性分級為 C

因院內感染中 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 菌株增加、靜脈

注射藥物的濫用與對青黴素有抗性之 *Streptococcus pneumoniae* 菌株增加，所以使用 vancomycin 的機會增加。Vancomycin 早在 1950's 已上市，但在懷孕期間使用的經驗仍有限。

## 8. Quinolones

懷孕用藥安全性分級為 C

Nalidixic acid (懷孕用藥安全性分級為 B) 為 quinolone 與 fluoroquinolone 類之前驅物。多年來安全的用在懷孕期第 2-3 期的泌尿道感染。Quinolone 類藥物在低於血中治療濃度時，仍有理想的尿液中濃度。一旦有生產的徵兆時，應立即停藥，因動物實驗顯示，胎兒血中 quinolones 濃度升高，會使腦壓上升。

Norfloxacin 與 ciprofloxacin 於懷孕期間最好避免使用，因動物實驗顯示這類藥物易致初生動物之軟骨組織損傷。短期暴露於藥物後，幼年動物的軟骨表現出非發炎性腐蝕與漿液性滲出。

## 9. Tetracyclines

懷孕用藥安全性分級為 D

Tetracyclines 與鈣行螯合作用，干擾牙齒與骨骼之正常發育。胎兒乳牙之鈣化於懷孕第 16 週開始，持續至出生後 14 個月。暴露在 tetracyclines 之胎兒牙齒會染成黃褐色且琺瑯質發育不良，損害程度與劑量有關。早產兒使用 tetracyclines 治療 9 天，可觀察到長骨生長受抑制。於懷孕期間使用注射劑型 tetracyclines，會使母體產生急性脂肪肝伴隨嘔吐、上腹疼痛、黃疸、氮血症甚至死亡。懷孕期間之腎盂腎炎，每天給與 1g 以上之 tetracyclines 副作用發生之危險性最高。因上述之嚴重毒性，懷孕期間禁用 tetracyclines。

## 10 Clindamycin

懷孕用藥安全性分級為 B

Clindamycin 在生殖系統組織中，特別是輸卵管與子宮，能達到很高的血中濃度。

長久以來常用於治療懷孕期間之混合性好氧菌及厭氧菌之骨盆腔感染與絨毛羊膜炎，clindamycin 通常與 aminoglycosides 合併使用。若單獨使用，clindamycin 對抗 Chlamydia 之效果有限，但一般而言，治療細菌性陰道炎之效果很好，與 metronidazole 相當，失敗率約 5%。最近研發上市亦之 1-2% clindamycin 陰道乳膏可用於懷孕早期之陰道炎，可避免孕婦暴露在全身性抗微生物劑與偽膜性結腸炎的危險中。

## 11. Metronidazole

懷孕用藥安全性分級為 B

Metronidazole 為治療厭氧菌或混合性好氧菌/厭氧菌感染(與其他能對抗好氧菌之作用劑合併使用)，最有效的抗生素之一。Metronidazole 的特性為胃腸吸收完全、組織分佈廣泛、經肝代謝與腎排泄。Metronidazole 能自由地通過胎盤，胎兒血中濃度與母體相同。關於 metronidazole 之致畸、突變與致癌之可能性爭論不休，迄今仍無支持人類胎兒毒性之明確研究報告。雖然致畸胎可能性並不高，但仍不鼓勵 metronidazole 用於懷孕第 1 期。Metronidazole 一般適用於陰道滴蟲症、細菌性陰道炎、骨盆腔發炎疾病與 *Clostridium difficile* 誘發之腹瀉。最近上市之 metronidazole 陰道栓劑亦能造成明顯的血中濃度上升。

## 12. Sulfonamides

懷孕用藥安全性分級為 B

Sulfonamides 在動物實驗中，具致畸胎之可能性，而大規模人類研究並無數據可佐證。理論上，G-6-PD 缺乏之胎兒可能發生急性溶血性貧血，但迄今並無病例報告。在懷孕後期，從白蛋白結合位置競爭性置換膽紅素，會導致高膽紅素血症與新生兒核黃疸。因此，懷孕後期應避免投與 sulfonamides。Dapsone 為目前用於 HIV 感染與 CD4 數目下降病人之肺囊蟲肺炎之預防藥物。Dapsone 為 C 級之 sulfonamides。有關 dapsone 用在患癲瘋病之懷孕婦女，廣泛的臨床與流行病學經驗顯示無胎兒不良作用，但並無動物實驗與有對照組之人類數據可得。

### 13. Trimethoprim

懷孕用藥安全性分級為 C

Trimethoprim 通常與 sulfonamides 合併，用來治療泌尿道吸呼吸道之感染。懷孕期間，不論是 trimethoprim 單方或與 sulfonamides 併用之複方（即 trimethoprim sulfamethoxazole），均不建議使用。雖然無法證明 trimethoprim 有害，但其他作用類似之葉酸拮抗劑（如 methotrexate 與 aminopterin）確具致畸性。

### 14. Chloramphenicol

懷孕用藥安全性分級為 C

因 chloramphenicol 有骨髓抑制的毒性，僅於找不到較安全取代用藥的情況下，才考慮使用。母體於懷孕近足月使用 chloramphenicol，可能致嬰兒產生“灰嬰症候群”。

## 四、結語

除了局部、不吸收之製劑外，懷孕期間選用任何一種抗生素均會使胎兒與母體暴露在其

作用下。所以應在絕對需要的情形下，才開始抗微生物劑之治療。基於母體—胎兒之生理非常複雜與避免傷害胎兒之倫理考量下，目前懷孕用藥安全性分級之資料來源有三：

1. 動物實驗。
2. 少數婦女使用某種抗微生物劑之偶見觀察。
3. 縱向調查追蹤需要特定抗微生物劑劑量設計治療之若干群婦女。

因此，對任何市售之抗微生物劑，並無絕對安全之懷孕用藥安全性分級。

根據幾十年之臨床經驗，penicillins、cephalosporins 與 erythromycins 之藥動學被證明對懷孕婦女與胎兒是安全的。這幾類藥物最適用在懷孕期間的感染症。雖然 aminoglycosides 對胎兒有毒性，若密切監測母體之血中濃度仍能安全使用。Quinolone、sulfonamide 與 tetracycline 等種類應避免使用，除非對母體之治療效益大於對胎兒之毒性時才用。較新之抗微生物劑如新型 macrolides、azithromycin、clarithromycin，其臨床與實驗數據都非常有限。

## 參考文獻

1. Oksana M. Korzeniowski. Antibacterial Agents in Pregnancy. Infect Dis Clin North Am 1995;9(3):639-651.
2. Suzanne M. Garland, Mary A. O'Reilly. The risks and Benefits of Antimicrobial therapy in Pregnancy. Drug Safety 1995;13(3):188-205.
3. Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Sumner J. Yaffe. Drugs in Pregnancy and lactation, 2nd edition. Baltimore: Williams and Wilkins, Inc.