

抗憂鬱症藥物於懷孕期間之使用

高雄長庚紀念醫院藥劑科藥師 李榮明

國軍左營總醫院臨床藥劑科藥師 陳立材、蘇淑娟、柯侑廷

摘要

本篇文章回顧各種抗憂鬱藥物於懷孕期間使用的適當性。在懷孕期間的藥物治療，致畸胎性和胚胎毒性的評估必須嚴加以考量，致畸胎藥物所造成的傷害會發生在懷孕前三個月；而且可以看出胎兒畸形的器官和骨骼的結構。在懷孕中期或後期給予抗憂鬱藥物則可能會發生胚胎毒性，而在新生兒方面表現出悸動、哭泣、神經緊張等現象。為了提供其他醫療專業人員有關懷孕期間抗憂鬱藥物安全性的準確建議，詳加考量美國藥物與食品管理局 (簡稱FDA) 懷孕安全等級之資訊顯得格外重要。

關鍵字：懷孕、抗憂鬱藥物、pregnancy、antidepressant medications

壹、前言

民眾大都知道懷孕時不能亂吃藥，醫療人員亦普遍了解 FDA 懷孕安全等級的基本定義，但在不同的懷孕週期中，有些藥品的安全級數便有所不同。藥品上市前的臨床試驗對象絕大多數都把懷孕婦女排除在外，因此關於懷孕相關不良事件的資訊有限，其大都是來自於製造商和進入市場後醫療人員回報而得知。美國畸形學會曾對現今 FDA 所訂定之懷孕用藥安全分級方式提出釋疑，認為 FDA 之分級系統分類過於簡化且含意模糊，不易釋義與諮詢，經常容易造成病人的誤導與焦慮。精神分裂症的發病期通常會發生在生育年齡之前，但是這些疾病在懷孕時並不常得到適當的治療。許多研究顯示懷孕時若罹患憂鬱症而不適當投藥治療，將可能

增加早產及新生兒併發症之發生機率。若孕婦因嚴重精神症狀而出現自殘的念頭，後果更是難以想像。在此，藥師最重要的角色即為提供醫護人員在懷孕期間使用抗憂鬱症藥物的完整資訊。

貳、憂鬱症與治療建議

懷孕期間罹患憂鬱症之盛行率約在 10%-16% 之間¹。美國精神醫學會 (APA) 與美國婦產科學院 (ACOG) 曾在 2010 年 2 月的美國大眾醫療新聞 (WebMD) 中指出，孕婦在懷孕期間因是否持續服用抗憂鬱藥物治療而面對著困難的抉擇，起因於有關抗憂鬱藥物危險的相關問題遠比知道的解答還多，其風險和利益並不清楚；但其準則仍建議曾發生躁鬱症、有過自殺念頭或曾經嘗試過自殺者，皆不應於懷孕期間停用抗憂鬱藥物²⁻³。

一、選擇性血清素回收抑制劑 (SSRIs)

研究發現在懷孕前三個月服用 SSRIs 類藥物可能會增加致畸胎性的風險，特別是在懷孕第一期每天服用 paroxetine 超過25 mg 時，產生先天性心 畸形的風險將可能增加3倍⁴。因此製造商已將懷孕級數C級更改為D級⁵。在懷孕前三個月使用 SSRIs 類的其他藥物，雖並沒有產生相關嚴重畸形的關連性，但研究數據有限⁶。另外在懷孕第三期時給予 SSRIs 亦可能會引起新生兒行為症候群 (餵食困難、情緒激動、過度哭鬧、反射亢進、睡眠障礙、震顫、煩躁、僵硬、呼吸困難)，症狀發生的機轉不明，但是可能與血清素戒斷現象有關，當新生兒出現這些行為時應小心監測⁷。

二、三環抗憂鬱劑 (TCAs)

過去的數據資料支持 nortriptyline 和 desipramine 可用於孕婦；但最新的研究發現在懷孕前三個月服用 TCAs 會增加畸胎性的風險，此外母親在懷孕後期服用 TCAs 亦會造成新生兒適應不良的情形，症狀包括：腹瀉、悸動、肌肉無力等，這些可能是由於反彈性膽鹼過度活化 (rebound cholinergic hyperactivity) 所致⁸。

三、血清素及正腎上腺素回收抑制劑 (SNRIs)

此類藥物於懷孕期間的使用而影響新生兒之數據和個案研究資訊有限。其中 venlafexine 對於新生兒似乎有著不會增加畸胎性風險的數據；另外 duloxetine 亦無畸胎性風險的案例報告或是回顧性評論資訊⁹。

四、其它類

沒有被歸類的抗憂鬱症藥物包括：

bupropion、mirtazapine、trazodone、nefazodone，這些藥物目前並沒有對於新生兒的影響以及相關的不良事件的大型試驗。在一項前瞻性的研究中，有104位孕婦給予 mirtazapine，其結果顯示並沒有增加嚴重畸形的風險¹⁰。另外在多倫多兒童醫院孕婦風險研究中，136位婦女在懷孕第一期接受 bupropion 比較89位沒有服用的婦女，其結果顯示服用 bupropion 並沒有增加嚴重畸形的風險¹¹。

五、治療建議

如果正在接受抗憂鬱劑的治療而計劃懷孕的患者，重要的是要考慮到病人的心理健康狀況和用藥史；並須由醫師及病人共同決定是否停用抗憂鬱劑，如果無法停用抗憂鬱劑，就須考量致畸胎性和胚胎毒性的問題，以確保對胎兒與母親的傷害降至最低。根據目前已知的文獻，應避免使用 paroxetine 在懷孕的所有時期¹²。另外關於 duloxetine 的數據亦有限，所以也不建議在懷孕時服用。由於 SNRIs 或 TCAs 類的藥物會增加新生兒適應不良的風險，故嬰兒如果在懷孕第三期暴露在該類藥物下時應主動進行監測相關症狀的是否產生⁵。FDA 制定之懷孕用藥安全分級參見表一。各種不同的抗憂鬱藥物其懷孕級數和劑量陳列在表二⁵。

表一 FDA 制定之懷孕用藥安全分級

級別	定義
A	針對孕婦所做的研究中，已有足夠的證據證明皆可用於懷孕初期及後期而不會對胎兒造成危害。
B	動物實驗證實對胎兒無害但缺乏足夠的孕婦實驗；或動物實驗有副作用報告，但孕婦實驗無法證明對懷孕初期及後期之胎兒有害。一般孕期仍可使用。

級別	定義
C	動物實驗顯示對胎兒有害但缺乏控制良好的孕婦實驗；或缺乏動物實驗或孕婦實驗數據。
D	已有實驗證實對人類胎兒之危害；但緊急或必要時權衡利害之使用仍可接受。此類藥物只有在對胎兒利多於弊時，才可考慮使用。
X	動物實驗及/或孕婦實驗中皆已證實對胎兒有害，且使用後其危害明顯大於其益處。孕婦及可能懷孕的婦女在任何情況下均絕對禁忌使用。

表二 抗憂鬱藥物之 FDA 懷孕級數和劑量

學名	懷孕級數	每日劑量(mg/day)
選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)		
Citalopram	C	20-40
Escitalopram	C	10-20
Fluoxetine	C	20-80
Paroxetine	D	20-50
Sertraline	C	50-200
三環抗憂鬱劑 (TCAs)		
Amitriptyline	C	50-200
Desipramine	C	50-200
Imipramine	C	75-200
Nortriptyline	D	25-150
血清素及正腎上腺素回收抑制劑 (SNRIs)		
Desvenlafaxine		50-400
Duloxetine		30-60
Venlafaxine		75-225
其它類		
Bupropion	C	150-450
Mirtazapine	C	15-45
Nefazodone	C	200-600
Trazodon	C	150-400

參、懷孕及哺乳期間用藥原則

根據多年來各國所發表的研究以及婦女精神醫學專家的經驗，懷孕及哺乳期間用藥原則可分為以下幾點¹³⁻¹⁴：(1) 計畫中的懷孕將有較充裕的時間討論治療方式。(2) 藥物治療的目標是減低對母親或胎兒有危險的症狀，而非達到最好的症狀控制。(3) 儘可能在用藥前採取非藥物治療。(4) 所有建議的治療方式應與該婦女及其伴侶作詳細的討論，並紀錄於病歷。(5) 評估用藥的必要性。(6) 回顧婦女的用藥史，選擇治療反應最好的藥物，並盡量單一用藥。(7) 若可能則避開主要器官發育期（於懷孕第三到第八週）再開始用藥。(8) 選擇上市較久，有較多研究報告的藥物。(9) 哺乳期的用藥相較於懷孕期相對安全，因為母乳中的藥物濃度遠低於通過胎盤的藥物濃度。(10) 因懷孕及產後生理之改變，需小心監測某些藥物之血中濃度，避免藥物中毒或藥量不足。(11) 若服用某些可能對胎兒具危險性的藥物，則應定期安排相關產前或出生後之檢查。

肆、結論

憂鬱症普遍在生育年齡婦女發病有很高的發生率，在懷孕期間評估所有治療方式之風險與利益的相關性是很重要的。相較於以往醫師普遍不傾向開立藥物給懷孕婦女的情形，近幾年醫療的觀念慢慢有了轉變，因為未經過治療的憂鬱症會對母體和嬰兒造成不良的影響，但是藥物治療也可能對嬰兒導致負面的結果，正因如此，醫師為懷孕患者處方抗憂鬱症藥品時，宜審慎評估其床效及風險，以決定在懷孕期間是否繼續或停止藥物治療，並小心監控新生兒可能發生的相關症是非常重要的。同時提醒正在服用抗憂鬱症藥品之孕婦患者，可擅自停藥，如

有任何疑問或適，應儘速回診主治處方醫師；同時應忠實告知產檢醫師，目前使用藥物情形。

參考資料：

1. Nonacs R, Cohen LS: Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 547-62.
2. <http://www.webmd.com/depression/news/20100223/do-antidepressants-in-pregnancy-affect-baby>
3. ACOG/APA: Depression During Pregnancy: Treatment Recommendation, 2009.
4. Bérard A, Ramos E, Rey E, et al: First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80: 18-27.
5. Baylor SD, Patterson BY: Psychotropic Medication During Pregnancy. *US Pharm* 2009; 34(9): 58-68.
6. Einarson TR, Einarson A: Newer antidepressants in pregnancy and rates of major Malformations; a meta-analysis of prospective comparative studies *Pharmacoepidemiol Drug saf* 2005; 14(12): 823-27.
7. Feucht C: Treatment of depression during pregnancy. *US Pharm* 2007; 32(9): 34-44.
8. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1001-1020.
9. Way CM: Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 546-552.
10. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28: 137-152.
11. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayed I et al: Pregnancy outcome of women exposed to Bupropion during pregnancy; A prospective comparative study. *AM J Obstet Gynecol* 2005; 192: 932-6.
12. Gonsalves L, Schuermeyer I. Treating depression in pregnancy: practical suggestions. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 1098-1104.
13. 林潔欣醫師，懷孕及產後之精神科藥物使用，高雄立市凱旋醫院神經精神科。
14. Yonkers KA, Lockwood CJ, Wisner K: The Management of Depression During Pregnancy: A Report From the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstet Gynecol* 2010; 115(1): 189.

Use of Antidepressants during Pregnancy

Zon-Min Lee¹, Li-Chai Chen², Shu-Juan Su², You-Ting Ke²

Department of Pharmacy, Chang Gung Memorial Hospital¹

Department of Pharmacy, Zuoying Armed Forces General Hospital²

Abstract

This article reviewed the various antidepressant medications and how they should or should not be used during pregnancy. In the evaluation of drug therapy during pregnancy, teratogenicity and embryotoxicity must be considered. Damage caused by teratogens occurs during the first trimester of pregnancy, and malformations of fetal organs or skeletal structures may be seen. To make an accurate recommendation to other health care providers regarding antidepressants' safety during pregnancy, it is important to consider the FDA's pregnancy safety ratings.