

妊娠期药物不良反应 126 例分析

黄菊清

作者单位: 546100 广西, 来宾市人民医院药剂科

作者简介: 黄菊清(1968-), 女, 大学专科, 主管药师, 研究方向: 医院药学。E-mail: 215497531@qq.com

[摘要] **目的** 分析妊娠期药物致不良反应 126 例的一般规律及特点, 从而减少或避免药物不良反应(ADR)发生, 促进临床合理用药。**方法** 对来宾市不良反应监测中心 2012~2015 年间收集到的桂中地区妊娠期 ADR 报告进行汇总分析。**结果** 126 例 ADR 报告中, 妊娠期 ≥ 28 周的发生率最高, 共 90 例, 占 71.43%; 作用子宫药物类 38 例居首位, 占 30.16%, 其次为抗菌药物 36 例, 占 28.57%。在 ADR 涉及的孕妇安全用药级别中, B 级药物最多, 占 60%。ADR 涉及的主要临床表现为寒战和皮疹。**结论** 了解妊娠期 ADR 的特点、注意事项, 严格遵守操作规程, 避免 ADR 的发生。

[关键词] 药物不良反应; 妊娠期药物; 合理用药

[中图分类号] R 96 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2017)06-0571-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.06.23

Adverse drug reactions during pregnancy: a report of 126 cases HUANG Ju-qing. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Laibin City, Guangxi 546100, China

[Abstract] **Objective** To explore the general characteristics and regularity of the adverse drug reactions (ADRs) during pregnancy and to reduce or avoid ADRs, and further promote the clinical rational use of drugs.

Methods The reports of ADRs during pregnancy were collected by the adverse reaction monitoring center of Laibin from 2012 to 2015 in Guizhong region. **Results** Of a total of 126 cases with ADRs, 90 cases were pregnant more than 27 weeks showing the highest proportion (71.43%); 38 cases were involved in uterus drugs accounting for 30.16%, followed by antibacterial drugs (36 cases), accounting for 28.57%. The class B drugs were the most common drugs that involved ADRs (60%). The main clinical manifestations of ADR were chills and skin rashes. **Conclusion** Understanding of the characteristics of adverse drug reactions and notes in pregnancy and strictly following the operating rules in the operation process help to avoid the occurrence of adverse drug reactions.

[Key words] Adverse drug reactions (ADRs); Medication during pregnancy; Rational use of drugs

随着优生优育理念不断普及, 孕产妇对临床安全用药问题越来越重视。我们经常遇到许多孕妇咨询药物对妊娠期的影响, 而且临床医师也因为患者处于妊娠期, 在给予治疗药物时举棋不定。目前有关孕妇的药物临床试验少, 缺乏这方面的相关资料。因此, 为了了解本地区妊娠期药物不良反应特点, 现对来宾市不良反应监测中心 2012~2015 年间收集到的妊娠期药物不良反应(ADR)报告进行汇总分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源 资料来自 2012~2015 年来宾市不良反应监测中心收集到的桂中地区各级医疗机构上报的药品不良反应报告, 妊娠期 ADR 总计 126 例。

1.2 方法 按 ADR 类型^[1]及构成比、ADR 涉及的药品种类、ADR 涉及的孕妇安全用药级别、ADR 涉

及的器官/系统损害及临床表现类型等方面进行统计分析。按照美国食品药品监督管理局(FDA)根据药物对胎儿的致畸情况, 将药物对孕妇的治疗获益和胎儿的潜在危险进行评估, 将药物分为 A、B、C、D、X 五个级别。(1)A 级: 经临床对照研究, 未见药物在妊娠早期与晚期对胎儿有危害作用。(2)B 级: 经动物实验研究, 未见对胎儿有危害, 无临床对照实验, 或动物研究实验中表现有副作用, 但是, 这些副作用并未在临床研究中得到证实。(3)C 级: 动物实验表明, 对胎儿有不良影响且没有临床对照实验, 或没有进行动物或临床研究。(4)D 级: 临床对照或研究实验有足够证据证明对胎儿有危害。但治疗获益可能超过潜在危害。(5)X 级: 各种实验证实会导致胎儿异常, 禁用于妊娠或即将妊娠的妇女。

2 结果

2.1 发生 ADR 患者的妊娠周期分布 126 例 ADR 的报告中,妊娠期≥28 周的发生率最高,共 90 例,占 71.43%,晚孕发生 ADR 的平均孕周为(36.9 ± 3.5)周,14~27 周(中孕)28 例占 22.22%;≤13 周(早孕)8 例占 6.35%。

2.2 ADR 类型及构成比 126 例 ADR 报告中,新的不良反应 26 例,占 20.63%,严重的 6 例,占 4.76%,一般的药品不良反应 94 例,占 74.60%。

2.3 ADR 涉及的药品种类及分布 对 126 例 ADR 涉及的药物进行分类,共有 9 类药物,以作用于子宫类药物的 ADR 最多,共 60 例,占 30.16%;在新的药品不良反应数为 26 例中,其中作用于子宫类药物有 12 例,占新的不良反应事件的 46.2%。见表 1。

表 1 126 例妊娠 ADR 涉及的药品种类及分布

药品分类	例数	构成比 (%)	新的类型反应例数*
抗菌药物	36	28.57	6
中成药	17	13.49	5
作用于子宫类药物	38	30.16	12
激素类	2	1.59	1
电解质类	3	2.38	0
镇痛类	6	4.76	0
肠外营养类	7	5.56	0
抗凝药	8	6.35	2
作用于呼吸系统类药物	9	7.14	0

注: * 新的药品不良反应是指药品说明书中未载明的不良反应

2.4 ADR 涉及的孕妇安全用药级别 在 ADR 涉及的孕妇安全用药级别中,B 级药物上报的 ADR 数量最多,共 60 例,占 47.62%;A 级药物共 3 例,占 2.38%;C 级药物共 27 例,占 21.43%;X 级药物共 5 例,占 3.97%;未分级的药物共 31 例,占 24.60%。

2.5 ADR 涉及的器官或系统及临床表现类型 126 例 ADR 涉及的器官或系统损害以全身性和皮肤及其附件最多,两者占有所有不良反应类型之和的 70.63%。见表 2。

表 2 126 例妊娠期 ADR 涉及的器官或系统及临床表现类型

涉及器官或系统	例数	构成比 (%)	临床表现类型	例数
皮肤及其附件	44	34.92	皮疹	28
			疼痛	2
			瘙痒	14

续表 2

涉及器官或系统	例数	构成比 (%)	临床表现类型	例数
全身性	45	35.71	寒战	25
			恶心	4
			发热	2
			过敏性休克	2
			胸闷	9
			局部麻木	3
胃肠道	10	7.94	呕吐	6
			便秘	2
			腹泻	2
中枢及外周神经系统	6	4.76	头痛	2
			头晕	4
			咳嗽	6
呼吸系统	9	7.14	呼吸急促	2
			鼻塞	1
			面部潮红	2
交感与副交感神经系统	12	9.5	心悸	10

3 讨论

3.1 ADR 与妊娠周期用药的关系 药物对不同妊娠时期有着不同的影响,在 126 例 ADR 报告中,以妊娠期≥28 周的 ADR 发生最多,共 90 例,占 71.43%,晚孕发生 ADR 的平均孕周为(36.9 ± 3.5)周。美国国家健康研究中心的调查显示^[2],妊娠期的每位妇女平均要服用 3~4 种药物,大约 8.5% 的妇女在妊娠期至少要用一次处方药物。妊娠 12 周内,是胎儿各器官形成的开始,此时容易受药物影响,造成畸形,故在妊娠早期,临床医师很少给孕妇使用药物,这是 ADR 报告数量少的原因。如果妊娠早期必须使用药物,可根据不同孕周时期的特点,选用对胎儿正在形成器官影响较小的药物:妊娠 3~5 周,胎儿中枢神经系统、心脏、肠、骨骼及肌肉等均处于分化期,致畸药物在此期间可影响上述器官或系统;在妊娠 34~39 d 期间,可致无肢胎儿;在 43~47 d 期间,可致胎儿拇指发育不全及肛门直肠狭窄等。但在妊娠期后期,由于胎儿各器官已经形成,药物的致畸作用明显减弱,这一时期可使用的药物有较多选择,此时大多数临床医师根据病情都会给予用药治疗。对于分娩过程中可能出现的合并症、并发症或胎儿出现宫内窘迫时,会使用药物进行治疗,还有一些接生时手术预防用药,因此晚孕期使用药物情况较多,故引起药物不良反应的发生也最多,更需要关注此时

的孕妇用药情况,及时做好相应的处理措施。

3.2 引起药物不良反应的类型及药品种类 在本次所有调查中,用于子宫类药物上报的 ADR 最多,共 60 例,占 30.16%;在新的药品不良反应数为 26 例中,其中作用于子宫类药物有 12 例,占新的不良反应事件的 46.2%,并有两例出现了严重的不良反应事件。与 2015 年国家药物不良反应监测中心公布的 ADR 报告^[3]排名有所不同,这可能与妊娠期用药的特殊性有关。目前抑制子宫收缩类药物主要包括钙离子通道阻滞剂、肾上腺素能受体兴奋剂、前列腺素合成酶抑制剂、催产素受体拮抗剂等。比如,对于治疗早前的药物,利托君有效成分是盐酸苄羟麻黄碱,是 β 受体激动剂,通过与子宫肌细胞膜表面 β_2 受体的结合,激活细胞膜的腺苷酸环化酶,使三磷酸腺苷可以转化为环磷酸腺苷,降低肌球蛋白轻链激酶活性,抑制肌质网释放钙,降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,从而抑制子宫肌纤维收缩^[4],达到抑制子宫收缩、延长妊娠期、治疗早前的目的,但利托君在抑制子宫收缩的同时,也激活了心脏 β_1 受体,治疗时可引起其他组织器官的兴奋,如引起心脏的兴奋。而在妊娠后期中,因膈肌上升,心脏向左、向上、向前移位,心脏移位使大血管轻度扭曲,导致心脏血流增加;并且妊娠期由于循环血量和新陈代谢的改变,以及适应胎盘循环的需要,心脏负荷加重,心每搏输出量的增加与血容量的增加大致同步。在妊娠 32 ~ 34 周时,血容量达高峰,心脏负担也达到最高水平。因此,在妊娠后期使用利托君时,静滴速度过快容易引起孕妇心慌、胸闷,可通过减量或停药来缓解,心率最好低于 120 次/min^[5]。沈跃英^[6]、黄琳^[7]的研究显示,利托君治疗先兆早前的不良反应少于硫酸镁,本次调查也显示利托君不良反应少于硫酸镁。因此,对于该类药物的使用,由于输液速度快而引发 ADR,必须引起高度重视,建议临床注意控制药物浓度及输液速度,以减少这类 ADR 的发生,合理选择药物^[8]。依据美国食品药品监督管理局根据药物对胎儿的致畸情况进行分级,潜在危险作用从轻到重,依次分为 A、B、C、D、X 级。B 级药物上报的 ADR 数量最多,共 60 例,占 47.62%。虽然 B 级药物的副作用并未在临床研究中得到证实,并在临床中广泛的应用,也不免出现一些轻度的药品不良反应。由

于 B 级药物发生不良反应的总数远远多于其他类药物,因此,在应用过程中,仍要密切注意可能出现的 ADR,积极做好应对副作用准备。

3.3 ADR 涉及的器官或系统分布 126 例 ADR 涉及的器官或系统损害以全身性和皮肤及其附件最多,两者占有所有不良反应类型之和的 70.63%,而 2015 年国家药物不良反应监测中心公布的 ADR 报告^[2]全身性和皮肤及其附件两者之和为 46.0%,两者数据上有较大差别,在其他文献资料的对比中,也是出现较大差别,可能与妊娠期时激素分泌的改变,药物的代谢受到影响,不同的药物可能产生不同的效果有关,这也许是妊娠期不良反应的特征,但仍需今后进行大数据的观察分析,以了解发生反应的特征。

妊娠期是个特殊的生理期,由于期间各系统均有明显的适应性改变以及胎儿胎盘的参与,药物在体内发生的变化会与非妊娠期有明显的差异,所以妊娠期用药应采用肯定、不良反应小且已清楚的老药,并且注意用药时间、疗程和剂量的个体化。通过本次调查分析,妊娠期的 ADR 与 2015 年国家药物不良反应监测中心公布的 ADR 报告的数据有一定的差别,需要引起重视。由于在妊娠期不良反应的研究较少,所以今年仍需要密切注意上报数据的统计,以进一步了解其发生的规律,为临床更好使用药物,提供充足的循证药理学依据。

参考文献

- 1 新的严重不良反应判定技术标准[S]. 国家食品药品监督总局.
- 2 张革化. 妊娠期耳鼻咽喉科处方用药指南[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,3(30):141-143.
- 3 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告[R]. 2015.
- 4 赵凤容,殷勤,颜萍. 盐酸利托君治疗先兆早前的回顾性临床分析[J]. 重庆医学,2008,37(13):1461-1462.
- 5 孔东萍. 盐酸利托君治疗 52 例先兆早前的临床观察[J]. 中国医药指南,2013,2(11):583-584.
- 6 沈跃英. 盐酸利托君与硫酸镁治疗先兆早前的疗效对比[J]. 中国药业,2013,22(7):79.
- 7 黄琳. 盐酸利托君与硫酸镁治疗先兆早前的疗效对比观察[J]. 当代医学,2013,19(8):5-6.
- 8 杨天燕,李梅,王劲,等. 药品不良反应 1393 例报告分析[J]. 中国临床新医学,2011,12(4):1135-1139.

[收稿日期 2016-10-10][本文编辑 刘京虹]