

# 保護孩子從胚胎期開始 懷孕慎防藥害

文／婦產部 醫師 簡淑錦

每一位懷孕的婦女或多或少會在懷孕的某個階段，因為母體本身或胎兒的需求，必須接受短暫或長期的藥物治療，用藥期間會不會對胎兒造成傷害，是家人最關心的一件事。平心而論，身為婦產科醫師，如何確定藥物是否會影響胎兒，是一件相當棘

手的事，因為藥物在懷孕的母體與胎兒間的作用，受制於複雜的調控機制，除非有明確的研究顯示藥物與致畸胎性的因果關係，否則我們只能依照臨床經驗、文獻記載與懷孕藥物安全等級來做諮詢與分析。

## 致畸胎藥物危險，臨床上已捨棄不用

過去產科醫學史上關於致畸胎性藥物的重大發現，包括用於止吐的Thalidomide 與安胎藥diethylstilbestrol (DES)。前者於西元1960年代發現懷孕早期(1-2個月)因妊娠孕吐而服用此藥的患者，約有20%的機會生下肢體缺陷的胎兒，稱為海豹肢(phocomelia)；後者於1970年代被觀察到，過去因為有早產或

簡淑錦醫師提醒孕婦小心用藥 (攝影／盧秀禎)

流產跡象，而於妊娠第2孕期前服用DES的孕婦，所生下的女嬰，有25%的機會產生陰道、子宮頸與子宮發育的異常，甚至有1%的機會增加子宮頸癌與陰道癌的發生。

這些有強力證據的致畸胎性藥物被報導之後，臨床醫師已經捨棄不用。現今仍偶有文獻報告孕婦因服用某些藥物而導致特殊的胎兒異常，即使是少數幾例個案報告，並且缺乏明確的相關性，仍足以使前來藥物諮詢的孕婦與家人深感焦慮，當然也會提高他們決定繼續懷孕與否的困難度。

### 懷孕時生理改變，用藥考慮更要周密

由於孕婦生理有著不同於一般婦女的極大改變，使得藥物的吸收、分布、代謝與排泄也跟著不同。早期的嘔吐現象可能降低藥物的吸收利用；中後期的孕婦全身性血量增加，使得白蛋白濃度降低，會提高血中游離性藥物濃度，因而加強藥物的作用；孕婦肝腎等器官的血流量增加，也會加速經肝腎藥物的代謝，降低在體內的作用。

另外一個重要的構造—子宮內的胎盤，它是由絨毛膜、羊膜及蜕膜所形成的，過去被認為是隔絕有毒藥物或者感染源的屏障，可以保護胎兒免於暴露在危險的環境中。隨著懷孕週數增加，胎盤發育過程中，會先由絨毛漸漸形成血管，搭配來自母親的子宮螺旋動脈，深入絨毛血管的間隙，因血管發育數量漸多，血管壁也漸漸變薄，擴大了與母體子宮壁的接觸範圍。這個特殊的胎盤循環系統，能夠讓母體養分進入胎兒循環，提供胎兒發育之用。

目前已知參與的作用機轉，包括簡單的擴散作用、加速性擴散作用、或是利用轉送蛋白進行主動運輸的機制，透過這個機制，有助於將胎兒代謝產生的毒性物質主動轉入母體循環來進行代謝。至於外來藥物分子當然也可能透過這個循環系統進入胎兒循環中，至於是否會傷害胎兒，還得取決於藥物動力學的特性、當時的胎盤功能與構造、以及孕婦的生理改變等因素。

### 胚胎發育各階段，藥物影響程度不同

根據研究顯示，孕婦服藥的時間若是在受精後2週內，也就是在胚胎著床之前，所造成的影響不是全有，就是全無（all-or-nothing effect）。意即如果胚胎受到藥物影響，那就無法繼續發育；可以存活下來的胚胎，代表藥物對胚胎沒有造成任何的影響。受精後約3-8週，稱為胚胎期（embryo），這時候的胚胎開始啟動各個器官的發育，包括中樞神經系統、心臟循環系統、眼睛、耳朵、四肢、外生殖器官等等，這一器官生成時期的孕婦，若服用了致畸胎性藥物，或因母體健康情形不良，或受到外來輻射的影響，就有可能傷害胚胎，產生構造上的重大缺陷。一般而言，受精9週之後的胎兒時期（fetus），才會受到外來致畸胎性物質的影響，主要影響的是胎兒器官的功能缺陷或僅是輕微的構造異常。

至於導致胚胎或胎兒產生畸形的機制，可能是外來致畸胎物質讓胚胎發生了基因突變（DNA或RNA的破壞）、染色體數目或結構上的改變、蛋白質合成異常、細胞的正常分裂受到干擾、或者營養與代謝的異常等。

### 懷孕用藥有分類，依風險高低分5級

現今市面上的藥物多達數千種，並不是每一種藥物都經過完整的研究流程，可以輕易判定孕婦使用的安全性如何，換句話說，臨床上對於懷孕用藥安全性的了解是非常有限的。

我們現在依循的懷孕藥物分類，來自美國食品藥物管理局（FDA），他們將藥物依對懷孕的危險程度分為5級（A、B、C、D、X）。代表的意義如下：

- A級** 在良好且有對照組的人類孕婦試驗顯示，於妊娠第1孕期使用，並無致畸胎性的危險，因此在正常使用下可以放心。
- B級** 動物實驗尚未證實對胎兒有害或已證實對胎兒有不良反應，但無法在人類孕婦對照組試驗上證實有胎兒不良反應。
- C級** 動物實驗有致畸胎性的危險，但缺乏人類孕婦的臨床實驗，無法排除危險性，須小心使用。
- D級** 人類孕婦的試驗顯示具有致畸胎性的危險，除非母體有不可抗拒的需求（生命危急或有嚴重疾病），且無其他替代性的安全藥物時才使用，否則不建議使用。
- X級** 無論在動物或人體研究均證實會造成胎兒異常，對孕婦的危害遠大於益處，一般不建議孕婦使用。

大多數藥物都有標示懷孕用藥安全等級，A級與B級屬於相對安全的藥物，使用上較無疑慮；使用D級藥物，必須先衡量母體服用是否利大於弊；儘量禁止使用X級藥物。比較麻煩的是C級藥物，偏偏多數藥物都歸類為C級，由於缺乏人體試驗的資料，臨床使用的安全性仍有待評估，所以當必須開立C級藥物時，必須先充分告知孕婦，了解其承擔風險的意願再決定。

### 慢性病人若懷孕，用藥應多諮詢醫師

健康的孕婦通常都有懷孕期間不要亂服藥的認知，臨床上真正因為服用藥物而傷害胎兒的機率很低，但是有3大類的孕婦，包括本身有慢性疾病者、因懷孕引起併發症者、懷孕與另一疾病同時存在者，可能會面臨是否要服藥與服用何種藥物的考量。她們在萬不得已的情況下，尤其是在懷孕3個月前（第1孕期前），應儘量選擇安全性較高的藥物，同時選擇可以達到治療效果的最低藥物劑量，以及考慮最短的服藥時間。

由於有些慢性疾病並不建議隨意中斷用藥，所以上述婦女在有懷孕的考量或疑似懷孕時，必須趕快與各個專科醫師討論服藥的安全性與懷孕過程中疾病控制的重要性，以降低母體本身與胎兒異常的風險。🌐