

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

非典型抗精神病藥物使用於孕婦之臨床考量

吳承誌¹、林嘉音

前言

非典型抗精神病藥物 (atypical antipsychotics) 被證實能長期有效治療精神分裂症 (schizophrenia) 的正性 (positive) 與負性 (negative) 症狀。罹患精神分裂症之男性多於女性，女性的好發年齡則呈現雙峰，較易於 25-35 歲與中年兩個階段發病。而 25-35 歲恰為女性懷孕年齡，故懷孕患者使用非典型抗精神病藥物充滿爭議，亦涉及倫理考量。

除 clozapine 的 FDA 孕婦安全分級為 B 級，其他非典型抗精神病藥物皆為 C 級；孕婦暴露在此類藥物的研究大都以小型案例報告或是藥廠的回報資料為主。本文彙整孕婦使用非典型抗精神病藥物狀況及其胎兒預後，輔以臨床指引及專家學者意見，以提供臨床照護重要的相關資訊。

使用於懷孕族群與致畸胎風險

相較於一般族群，患有嚴重且持續性精神疾患 (severe and persistent psychiatric disorders, SPPDs) 的婦女有較高不預期懷孕之機率。此族群較為缺乏產前照護，也可能同時存在不健康行為 (例如：酒癮與藥癮)。雖然有部分研究認為精神分裂症與雙極性情緒疾患亦會影響懷孕結果，但結論並不一致。精神分

裂症懷孕婦女如不接受治療，日後症狀發作的時候可能會同時影響母體與胎兒。根據研究顯示，停藥後三個月是精神分裂症最易復發的時期。因此，抗精神病藥物與懷孕結果的關係顯得十分重要。相較於傳統的抗精神病藥物，非典型抗精神病藥物與懷孕風險的相關資訊較為缺乏，其中 amisulpride、ziprasidone 及 sertindole 因缺乏人類相關懷孕資料，無法評估其致畸胎風險。下述分別介紹暴露於 aripiprazole、olanzapine、quetiapine、risperidone 和 clozapine 的懷孕婦女與胎兒預後等資訊。

Aripiprazole

目前有三篇案例報告探討 aripiprazole 應用於懷孕婦女的情形。雖然資料較為侷限，除了一例出現心搏過速以外，其餘胎兒健康無虞；只有一例自懷孕起長期使用，其餘兩例則主要在懷孕 20 週後使用。

Olanzapine

Olanzapine 使用於懷孕族群有最多的個案數，但囿於多數案例皆有併服其他精神藥物，確切因果關係無法據此建立。禮來全球藥物監視安全資料庫 (Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database) 發表第一篇報導發現沒有任何致畸胎的紀錄，但有圍產期 (perinatal) 副作用的報告，針對這些訊息，廠商強調此比例與一般族群無顯著差異。使用 Olanzapine 的小型案例報告中，除了少數研究

¹ 國立成功大學臨床藥學與藥物科技研究所

劑量頻次紀錄不完全，其餘使用的劑量介於 2.5-25 mg/day，使用頻次則差異較大，研究結果顯示，少數心肺功能缺陷及妊娠糖尿病外，大部分胎兒健康情況良好。

Quetiapine

懷孕不會影響 quetiapine 的血中濃度與其藥動參數變化。大多數的案例並無一致的結果，但大抵未呈現較高的致畸胎風險；其他小型報告使用 quetiapine 的劑量範圍較廣，介於 25-200 mg/day。

Risperidone

對 201 位暴露於 risperidone 的懷孕婦女進行分析後，依舊無法證實確切因果關係；可能主要原因是孕婦併用其他已知致畸胎藥物及樣本數過少。Risperidone 的使用劑量介於 2-6 mg/day，也有孕婦使用兩星期一劑 25 mg 長效注射劑型。

Clozapine

Clozapine 使用劑量介於 75-350 mg/day，過量 clozapine 可能對胎兒造成致命的顆粒性白血球低下(agranulocytosis)，因此懷孕的前六個月每週規律監測白血球數可避免胎兒因白血球低下引起嚴重感染。

量化研究

上述的研究方式大都以回溯性(retrospective)研究為主，故無法排除同時併服其他藥物的影響；再者，使用非典型抗精神病藥物的劑量、時間長短與頻次存在的差異亦可能是潛在的干擾因子。Newport DJ 等人 2007 年研究，透過定量技術(高效能液相層析)了解不同抗精神病藥物通過胎盤(placenta)的滲透度(permeability)，並進一步觀察此族群之胎兒

狀況及胎盤通過率(臍帶中藥物濃度與母體藥物濃度之比值)；此研究包含 13 位使用 haloperidol、14 位使用 olanzapine、21 位使用 quetiapine 及 6 位使用 risperidone。研究結果顯示在分娩前兩週服用上述藥物已達穩定血中濃度的前提下，胎盤通過率以 olanzapine 72.1%最高，其次分別是 haloperidol 65.5%、risperidone 49.2%，最低通過率為 quetiapine 的 24.1%。胎兒健康狀況，包括出生體重過重(>4 kg)、出生體重過輕(<2.5 kg)、一分鐘及五分鐘之阿帕嘉分數(Apgar score)方面，olanzapine 有較高的發生率。透過多變相校正後，亦證實其結果與種族、婚姻狀況、精神疾病診斷及多重用藥無關。此研究雖進一步證實懷孕期間母體使用抗精神病藥物能於臍帶血中偵測到濃度，但由於實質效益不明顯，因此仍不建議常規監測藥物血中濃度。此外，該實驗族群僅在分娩前兩週使用抗精神病藥物，而非在懷孕第一期(first trimester)使用，因此對於胎兒狀況影響程度未明。

台灣地區研究

前述研究大都非以台灣病人為主要探討族群，種族因素的考量可能進一步成為影響結果判讀的干擾因子。透過下述研究可以提供台灣地區懷孕婦女使用抗精神病藥物及其胎兒狀況。林恆慶等人 2010 年的研究使用 2001-2003 年台灣健保資料庫探討 696 位精神分裂症懷孕婦女與其胎兒健康情形。由於其他文獻曾提出部分精神疾患可能影響胎兒，故此研究以精神分裂症患者為其主要收案對象。欲探討胎兒異常健康狀況包括：出生體重不足(low birth weight)、早產(preterm gestation)、胎兒小於妊娠年齡(small for gestational age, SGA)、胎兒生長過度(large for gestational age, LGA)。此研究進一步將 236 位使用單一

抗精神病藥物的懷孕婦女進行分組：190 位使用典型抗精神病藥物(typical antipsychotics)和 46 位使用非典型抗精神病藥物，非典型抗精神病藥物相較於對照組或典型抗精神病藥物並無較高的風險，惟有使用典型抗精神病藥物比對照組有較高的早產機率。結果顯示在出生體重不足及胎兒小於妊娠年齡與使用抗精神病藥物與否無顯著關係，作者認為使用抗精神病藥物可能不是影響胎兒健康狀況的重要因素之一。

臨床建議與應用

雖然目前使用非典型抗精神病藥物於孕婦之證據力仍屬薄弱且資料有限，但持續使用抗精神病藥物有效控制精神狀態仍是較好方法。

美國婦產科學會(The American College of Obstetricians and Gynecologists, 簡稱ACOG)提出懷孕與哺乳期間精神藥品的使用建議，認為所有精神藥物皆會通過胎盤與分佈於羊水中。確切的懷孕週數可有助於決定藥物的使用，藥物對於胎兒的影響主要在懷孕三至八週的胚胎形成期(embryogenesis)。此建議亦提及非典型抗精神病藥物的安全性的確未有足夠資料佐證，但典型抗精神病藥物如：haloperidol、thioridazine、fluphenazine、perphenazine、chlorpromazine及trifluoperazine等被認為安全性較高，其中chlorpromazine、haloperidol和perphenazine未有致畸胎的報告，所以使用超過40年的典型抗精神病藥物可做為懷孕期間選用的藥物，其中以piperazine phenothiazines 類藥物(trifluoperazine及perphenazine)更被認為是較為安全的選擇。懷孕期間不建議長期使用非典型抗精神病藥物，亦須避免同時使用抗膽鹼藥物，以降低副作用發生機率；但是若於服用非典型抗精神病藥物期間懷孕，則仍以維持原治療為佳。

Trixler M 等人提出的治療策略為必須根據疾病嚴重程度而進一步決定其使用的藥物，以毒性最小的藥品作為第一考量，若需轉換藥品則建議在懷孕前進行以確認病患對於該藥品的反應。懷孕期間應避免給予間歇性(intermittent)高劑量抗精神病藥物，也應避免進行藥物轉換。對大部分的藥物而言，並無顯著劑量與療效(dosage-response)的關係，任意降低劑量可能會造成症狀復發。此外，對於必須使用非典型抗精神病藥物的肥胖懷孕女性則建議補充大量的葉酸(4 mg/day)，以減少胎兒出現神經管缺陷等嚴重副作用。於懷孕期間經歷第一次發病，特別是在懷孕前三個月建議使用低劑量且短期使用，因在懷孕第二期及第三期致畸胎的機率較低。發病時可選用的藥物以高效能典型抗精神病藥物為佳，因其造成姿勢性低血壓的風險較低，懷孕安全性較高。根據此篇文獻資料顯示，使用 olanzapine 出現嚴重致畸胎風險較低，因此可做為懷孕期間選用的藥物之一。

結論

致畸胎的因素很多，包括精神疾病本身及其使用藥物都是潛在可能影響胎兒健康的因素，所以無法確實釐清藥物在致畸胎扮演的角色。針對精神疾病患者，使用藥物達到症狀控制與避免胎兒暴露於藥物亦是兩難，透過目前有限的文獻回顧可了解典型抗精神病藥物具有較高安全性，可做為有效控制症狀的選擇。雖然非典型抗精神病藥物能有效控制精神分裂症，囿於有限的證據，其角色較為侷限，部分文獻指出olanzapine似乎具有較低的胎兒風險，但仍須考量藥物對不同病患可能具有不同的療效，亦會影響臨床上藥物的選用。

參考資料

1. Gentile S. Clinical utilization of atypical

- antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38(7-8): 1265-71.
2. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophrenia bulletin* 2010; 36(3): 518-44.
 3. Trixler M, Gati A, Fekete S, Tenyi T. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005; 65(9): 1193-206.
 4. Klier CM, Mossaheb N, Saria A, Schloegelhofer M, Zernig G. Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2007; 27(6): 720-2.
 5. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *The American Journal of Psychiatry* 2007; 164(8): 1214-20.
 6. Lin HC, Chen IJ, Chen YH, Lee HC, Wu FJ. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophrenia Research* 2010; 116(1): 55-60.
 7. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstetrics and Gynecology* 2008; 111(4): 1001-20.