

综 述

非典型抗精神病药物在孕期的用药安全性

卢逃涛 蒙华庆 傅一笑 罗庆华

中图分类号: R749

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.05.025

非典型抗精神病药物已经取代典型抗精神病药物成为精神障碍治疗的一线用药,获得了美国食品和药品监督管理局的许可用于急性躁狂发作的治疗,并逐渐应用于难治性抑郁及焦虑障碍的治疗^[1]。鉴于孕期非典型抗精神病药物应用的不断增长^[2],如何保证非典型抗精神病药物在孕期的用药安全性成为临床上越来越迫切需要解决的问题。美国食品和药品监督管理局最近更新的抗精神病药物使用规范要求,对晚期妊娠使用的抗精神病药物,药物说明书须对胎儿毒性和物质戒断症状的潜在危险提供足够信息。然而,非典型抗精神病药物作为孕期用药除氯氮平为 B 级(尚无证据证明对人类有不良反应)外,其它均为 C 级(不能排除存在不良反应)。关于如何在临床上合理使用非典型抗精神病药物的研究尚显不足,且结果不一^[3]。因此,有必要对非典型抗精神病药物在孕期的用药安全性进行系统分析及综合评估。本文将围绕致畸性、妊娠并发症、产后疾病及不良反应、婴幼儿的生长发育几个方面阐述非典型抗精神病药物在孕期应用的安全性,以供临床参考。

1 致畸性

关于非典型抗精神病药物孕期应用致畸性的研究较少。基于瑞典国家卫生登记中心数据的一项回顾性队列研究显示,奥氮平及氯氮平与胎儿巨头畸形呈正相关^[4]。然而基于礼来公司全球安全数据库的一项前瞻性研究却显示,孕期暴露于奥氮平的胎儿先天性畸形的患病率与一般人群差异无统计学意义^[5]。关于阿立哌唑、喹硫平等药物的单一用药研究主要为个案报告,有个案报告显示,孕期服用阿立哌唑可导致神经管高度缺陷而流产^[6],另外有孕

期服用阿立哌唑发生脑室扩大和脑积水畸形的个案报告^[7],但由于样本量少,有待进一步研究。以前没有大样本量的前瞻性队列研究及循证医学证据发现孕期服用非典型抗精神病药物的产妇,婴儿先天性畸形的发生或具有特异性的出生缺陷有显著增长^[8-9]。直到一项截止目前最大样本量的前瞻性队列研究发现,在孕期的前三个月服用非典型抗精神病药物有导致房间隔缺损和室间隔缺损的风险增加,但没有任何药物被发现具有特异性,研究者推测未知的混杂因素可能是风险增加的原因^[10]。

2 妊娠并发症

有研究显示,持续使用非典型抗精神病药物与妊娠并发症(早产、低体重、自然流产、死胎及新生儿死亡率等)无相关性^[1,8]。也有研究显示,孕期暴露非典型抗精神病药物的新生儿体重会有所增加^[11]。而 Frank 等^[10]研究显示,暴露于非典型抗精神病药物的新生儿体重会有所增加,可增加早产的风险,但足月儿的体重与普通人群无明显差别,且不会增加自发性流产、死胎的风险,但会增加孕妇过期妊娠、选择性终止妊娠的风险。而台湾的一项基于 696 名精神分裂症患者和 3480 名对照者的研究显示,在消除了诸如母亲吸烟、饮酒等混杂因素后,精神分裂症患者孕期服用非典型抗精神病药物与孕周末服用抗精神病药物的患者相比低体重儿和孕周缩短无显著差异^[12]。由于有研究显示,精神分裂症与新生儿体重下降呈正相关^[7,9],故推测抗精神病药物可拮抗精神分裂症疾病本身对胎儿出生低体重的影响。

关于单一非典型抗精神病药物应用与妊娠并发症相关性的研究较少,其中奥氮平的相关研究相对较多。Elizabeth 等的研究显示,妊娠期暴露于奥氮平对妊娠结局的影响相比一般人群差异无统计学意义。其中未出现妊娠不良结局的孕妇中有 47.1% 坚持整个孕期服药,坚持整个孕期服药的孕妇出现

项目基金:国家自然科学基金资助项目(81101025);重庆市科学技术委员会资助项目(X1748)

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院精神科

通信作者:罗庆华, E-mail: doctorlqh@hotmail.com

妊娠不良结局的仅有 20.9%。但出现围生期并发症的孕产妇中有 63.3% 是整个孕期服药, 而仅第三孕周服用奥氮平的孕产妇出现围生期并发症的概率仅为 6.1%^[5]。国内的一项大样本量的析因分析研究结果显示, 孕期奥氮平的使用与胎儿低体重无相关性^[13]。而一项前瞻性观察研究显示, 孕期奥氮平的使用与出生低体重(30.8%)呈正相关, 但差异无统计学意义^[1], 推测疾病本身、合并其它种类用药等混杂因素可解释这一差异。另外有研究显示, 孕期服用齐拉西酮可增加流产的风险^[14]。

3 产后疾病与不良反应

Juliane 等^[10] 研究显示, 孕期暴露于非典型抗精神病药物可增加胎儿出生后患病率的风险, 主要表现为中枢神经系统疾病(9.3%), 例如神经过敏、嗜睡、癫痫发作。孕期末次孕周应用非典型抗精神病药物也可增加出生后患疾病的风险, 这一点在接受联合用药治疗的孕妇身上尤为明显。值得注意的是, 与其他精神活性药物合用可明显增加婴儿的患病率。其中饮酒量(>1 标准杯/日)、吸烟习惯(>5 支/天)作为混杂因素对出生后的患病率有显著影响, 被纳入了最终分析。另外 Gentile 等^[9] 研究显示, 孕期应用氯氮平可增加短暂的婴儿肌肉松弛综合征、视网膜病变、肌张力减退、胃食管返流和新生儿缺血缺氧性脑病的风险。

孕期服用非典型抗精神病药物最常见的不良反应是代谢综合征, 主要表现为妊娠期肥胖、糖尿病和高血压等, 这些母源性不良反应会对胎儿的生长发育造成负性影响^[9, 15]。例如妊娠期肥胖和糖尿病可使婴儿肩难产、低血糖、巨大儿及分娩相关损伤的风险增高^[16]。同时 Kulkarni 等^[6] 研究显示, 奥氮平及氯氮平可显著增加胰岛素抵抗, 增加妊娠期糖尿病风险。然而在考虑了母亲早期妊娠的体质指数这一混杂因素后, 差异无统计学意义。母亲肥胖也可致叶酸缺乏, 从而增加胎儿神经管缺陷的风险^[17]。而一项针对近 2000 例妊娠期高血压患者的前瞻性研究发现, 妊娠高血压导致的先兆子痫是最严重的产科并发症, 它可以使早产、新生儿窒息、死胎等围生期并发症的发生率高出一倍^[18]。另外一项针对 197 人的个案报告显示, 晚期妊娠应用利培酮的孕妇所生婴儿可出现具有自限性的锥体外系反应^[19]。

4 婴幼儿的生长发育

目前关于孕期暴露于非典型抗精神病药物对婴幼儿的生长发育的长期影响的相关研究较少。赵靖

平等^[8] 研究显示, 产前暴露于非典型抗精神病药物的孕妇所生婴儿在贝莉婴幼儿发育量表 - 第 3 版 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition, Bayley - III) 认知、动作、社会性情绪、适应性行为方面有短期的发育迟滞(12 月后无显著差别), 在语言方面与未暴露于任何抗精神病药物的对照组相比无显著差别。产前暴露于非典型抗精神病药物的孕妇所生婴儿在孕周长短、身高、体重、妊娠期并发症及婴儿并发症方面与对照组相比无显著差别。

作为 20 世纪 60 年代末被开发成功的第一个非典型抗精神病药, 由于其对难治性精神分裂症的显著功效等原因, 氯氮平在国内女性精神分裂症患者中广泛应用。有研究^[13] 显示, 孕期暴露于氯氮平的婴儿的 Bayley - III 适应性行为分量表得分与其它非典型抗精神病药物的差异在第 2 月和第 6 月有统计学意义, 表现为在第 2 月和第 6 月低于暴露于其他非典型抗精神病药物的婴儿, 但随访至 12 月时无显著差异, 其它研究也得出类似结果^[21]。

5 结 语

综上所述, 孕期的前三个月服用非典型抗精神病药物可导致房间隔缺损和室间隔缺损的风险增加, 妊娠早期暴露于非典型抗精神病药物的孕妇, 应行全面的心脏彩超以确认产前胎儿心脏的正常发育^[10]。孕期暴露于非典型抗精神病药物的孕妇注意早产、过期妊娠、选择性终止妊娠的风险。孕期暴露于奥氮平的孕产妇应注意胎儿出生低体重、胎儿巨头畸形及入住重症监护病房的风险。暴露于非典型抗精神病药物的胎儿出生后应及时发现并治疗神经系统疾病, 妊娠的末次孕周仍暴露于非典型抗精神病药物, 特别是联合用药时, 胎儿应在新生儿重症监护室分娩。孕期联合应用精神活性药物时应应对药物潜在的风险和效益综合评估。孕期服用非典型抗精神病药物最常见的不良反应是代谢综合征, 可导致肩难产、新生儿窒息、死胎等严重围生期并发症, 然而相关混杂因素对结果的影响尚不清楚, 有待进一步探讨。产前暴露于非典型抗精神病药物的孕妇所生婴儿在 Bayley - III 认知、动作、社会性情绪、适应性行为方面有短期的发育迟滞, 对婴幼儿的生长发育无不良影响。

有研究显示, 妊娠晚期应用选择性 5 - 羟色胺再摄取抑制剂可增加婴儿罹患肺动脉高压的风险^[21]。目前关于疾病本身及药物相互作用对妊娠结局的影响的研究较少, 影响了相关研究结果的一

致性与准确性。关于产后疾病、严重精神障碍、严重畸形、轻微畸形等概念缺乏统一的标准,导致各项研究不具有可比性。此外,目前关于非典型抗精神病药物对婴、幼儿及儿童的生长发育的远期影响的研究较少。以上均是目前研究非典型抗精神病药物在孕期的用药安全性有待解决的问题。

由于所有的抗精神病药物都可以通过胎盘屏障或乳汁进入胎儿体内,对胎儿造成一定的暴露风险^[22]。关于胎儿血浆内浓度、乳汁浓度与母亲血浆内浓度具有相关性研究尤为必要。有研究显示,奥氮平的胎儿血浆内浓度、乳汁浓度与母亲血浆内浓度具有相关性^[23]。有监测结果提示,口服奥氮平 24 小时内的乳汁内药物浓度介于 11 ~ 21 ng/ml,药物浓度最高值在服药后 9 小时,且发现妊娠过程中母亲血浆内的奥氮平浓度有所上升,目前研究考虑可能与妊娠期母亲血液内的白蛋白浓度变化及奥氮平的主要代谢酶 CYP1A2 酶血浆浓度的下降有关^[24]。以上研究结果揭示了未来跨学科联合研究的必然趋势,同时预示未来可通过了解药物在胎儿血浆内浓度、乳汁浓度与母亲血浆内浓度的相关性,动态监测胎儿血浆、乳汁内血药浓度,在个体的疗效与风险综合评估的基础上优化治疗方案,这一点对于副反应多且重但较难由其它药物替代的氯氮平尤为必要。

参 考 文 献

- [1] Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes [J]. *Am J Psychiatry* 2007, 164(8): 1214-1220.
- [2] Epstein RA, Bobo WV, Shelton RC, et al. Increasing use of atypical antipsychotics and anti-convulsants during pregnancy [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013, 22(7): 794-801.
- [3] Toh S, Li Q, Cheetham TC, et al. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U. S., 2001-2007: A population based study of 585 615 deliveries [J]. *Arch Womens Ment Health* 2013, 16(2): 149-157.
- [4] Bodén R, Lundgren M, Brandt L, et al. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects [J]. *Arch Gen Psychiatry* 2012, 69(7): 715-721.
- [5] Brunner E, Falk DM, Jones M, et al. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance [J]. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013, 14: 38.
- [6] Kulkarni J, McCauley - Elsom K, Marston N, et al. Preliminary findings from the National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy [J]. *Aust N Z J Psychiatry* 2008, 42(1): 38-44.
- [7] Wichman CL. Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review [J]. *Arch Women Ment Health* 2009, 12(1): 53-57.
- [8] Peng M, Gao K, Ding Y, et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case - controlled, prospective study [J]. *Psychopharmacology* 2013, 228(4): 577-584.
- [9] Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review [J]. *Schizophr Bull*, 2010, 36(3): 518-544.
- [10] Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study [J]. *J Clin Psychopharmacol* 2013, 33(4): 453-462.
- [11] Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, et al. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study [J]. *Br J Psychiatry*, 2008, 192(5): 333-337.
- [12] Lin HC, Chen JJ, Chen YH, et al. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? [J]. *Schizophr Res* 2010, 116(1): 55-60.
- [13] Shao P, Ou J, Peng M, et al. Effect of clozapine and other atypical antipsychotics on infants development who were exposed to as fetus: A post - hoc analysis [J]. *PloS One*, 2015, 10(4): e0123373.
- [14] Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy [J]. *J Psychiatr Pract*, 2009, 15(3): 183-192.
- [15] Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28(3): 279-288.
- [16] McCauley - Elsom K, Gurvich C, Elsom SJ, et al. Antipsychotics in pregnancy [J]. *J Psychiatric Ment Health Nurs* 2010, 17(2): 97-104.
- [17] Koren G, Cohn T, Chitayat D, et al. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infant [J]. *Am J Psychiatry* 2002, 159(1): 136-137.
- [18] 廖雪梅, 苏允爱, 司天梅. 孕期服用抗精神病药安全性的临床研究 [J]. *中华精神科杂志* 2013, 46(2): 122-125.
- [19] Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, et al. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes [J]. *Drug Saf* 2007, 30(3): 247-264.
- [20] McKenna K, Koren G, Teitelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study [J]. *J Clin Psychiatry* 2005, 66(4): 444-449.
- [21] Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta - analysis [J]. *BMJ*, 2014, 348(7941): 13.
- [22] Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, et al. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighting the risk and benefits [J]. *Can J Psychiatry* 2002, 47(5): 426-436.
- [23] Stiegler A, Schaletzky R, Walter G, et al. Olanzapine treatment during pregnancy and breast-feeding: a chance for women with psychotic illness? [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(15): 3067-3069.
- [24] Isoherranen N, Thummel KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? [J]. *Drug Metab Dispos* 2013, 41(2): 256-262.

(收稿日期: 2015-09-25)