

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีที่ให้นมบุตร

Drug administration to the pregnant or lactating woman

พรรณแข มไหสวริยะ

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Punkae Mahaisavariya

Depmatoloty Unit, Department of Medicine Faculty Medicine,
Khon Kaen University.

การมีบุตรที่สมบูรณ์แข็งแรงและไม่มีควมพิการแต่กำเนิด นับเป็นของขวัญอันล้ำค่าและเป็นยอดปรารถนาของทุกคนในครอบครัว ปัจจัยสำคัญที่จะช่วยความหวังนี้เป็นจริงคือ สุขภาพที่ดีของมารดาทั้งในช่วงตั้งครรภ์และให้นมบุตร ยาและสารต่าง ๆ ที่มารดาได้รับเข้าสู่ร่างกาย จะถูกส่งผ่านไปยังบุตรได้โดยผ่านทางรกและทางน้ำนม ดังนั้นหากจะต้องให้ยาแก่มารดาในช่วงนี้ แพทย์ผู้ให้การรักษาคควรคำนึงถึงผลที่อาจจะเกิดต่อทารกพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยาโดยไม่จำเป็น และเลือกใช้ยาที่มีอันตรายน้อยที่สุด หากมีความจำเป็นจะต้องใช้ยาซึ่งอาจจะมีอันตรายต่อทารก ก็ควรให้คำแนะนำมารดาถึงผลที่อาจจะเกิดขึ้น บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาต่อทารก โดยจะกล่าวในรายละเอียดเฉพาะวิตามินเอและอนุพันธ์ methotrexate, systemic corticosteroid และยาทาบางชนิดเท่านั้น สำหรับยาชนิดอื่นได้รวบรวมเสนอในตารางตอนท้ายบทความ

การส่งผ่านของยาจากมารดาไปสู่บุตรในครรภ์ทางรก

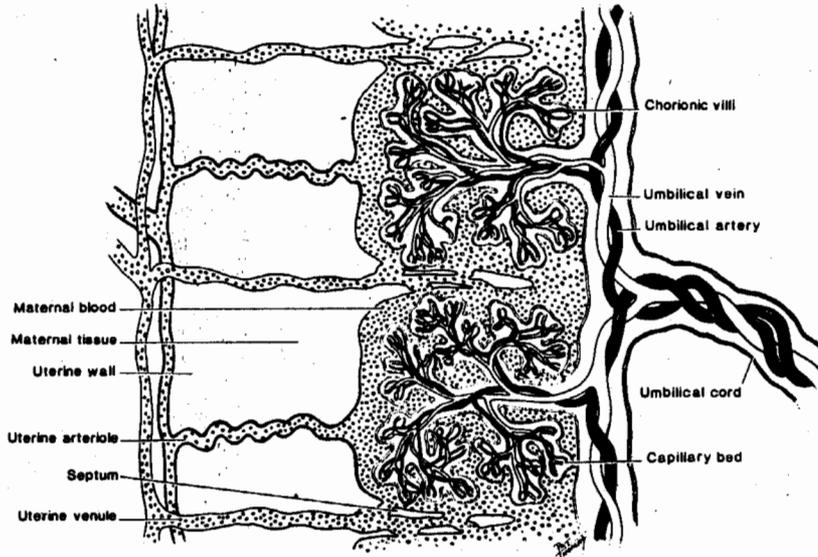
ยาส่วนใหญ่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย เมื่อเข้าสู่กระแสโลหิตของมารดาแล้ว จะสามารถผ่านเข้าสู่กระแสโลหิตของทารกได้ที่หลอดเลือดฝอยของ placental villi กลไกของการส่งผ่านมี 3 วิธีคือ

1. energy dependent active transport ซึ่งต้องอาศัย specific carrier
2. pinocytosis ทำได้เฉพาะยาที่มีขนาดโมเลกุลเล็กมากเท่านั้น
3. simple diffusion เป็นวิธีการที่ยาส่วนใหญ่ผ่านไปสู่ทารก ยาจะกระจายจากกระแสโลหิตของมารดาซึ่งมีความเข้มข้นสูงกว่าไปสู่กระแสโลหิตของทารก (ภาพที่ 1)

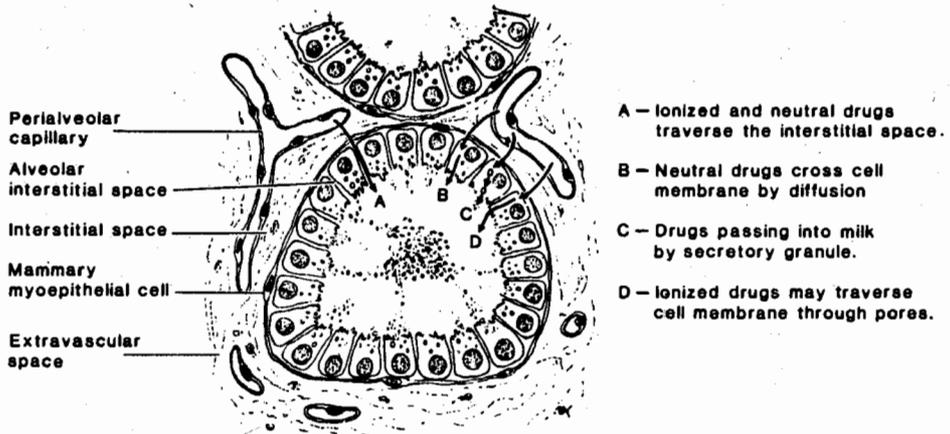
การขับถ่ายยาทางน้ำนม

ยาในกระแสโลหิตที่ perialveolar capillary จะถูกส่งผ่านไปยัง perialveolar interstitium

โดยกลไกทั้ง 3 วิธีดังกล่าวข้างต้น จาก interstitial diffusion และ apocrine secretion จาก mammary space ยาจะถูกขับออกทางน้ำนมโดยวิธี simple diffusion (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 1 แสดง Maternal-placental blood supply



ภาพที่ 2 แสดงทิศทางของการขับถ่ายยาออกทางน้ำนม

การศึกษาผลของยาต่อทารก

วิธีการศึกษาผลข้างเคียงของยาต่อทารกทำได้ 2 วิธีคือ การศึกษาในสัตว์ทดลอง และการศึกษาในคน ซึ่งผลของการศึกษาทั้ง 2 วิธีนี้อาจแตกต่างกันบ้าง แต่ก็พอจะใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้ได้ การศึกษาในสัตว์ทดลองทำได้ง่าย เห็นผลเร็ว และไม่มีปัญหาทางด้านจรรยาแพทย์ แต่ผลที่ได้อาจไม่เหมือนกับที่เกิดขึ้นจริงในมนุษย์ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองอาจใช้บอกถึงความเสี่ยงที่จะเกิดความพิการในทารกหากได้รับยาชนิดนั้น การศึกษาในมนุษย์ส่วนใหญ่เป็นแบบ retrospective ซึ่งต้องใช้เวลานานในการศึกษานาน และมีจำนวนประชากรที่ศึกษามาก เพื่อที่จะช่วยบอกว่า ความพิการที่พบนั้นเป็นผลมาจากยาและสิ่งแวดล้อมหรือเป็นลักษณะที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เหตุจูงใจให้ทำการศึกษาในมนุษย์ส่วนใหญ่มักเกิดจากการพบความพิการในทารกที่แท้ง ตายคลอด หรือในทารกที่รอดชีวิต ซึ่งมารดามีประวัติได้รับยาในช่วงตั้งครรภ์ ความพิการแต่กำเนิดเนื่องจากการได้รับสารที่เป็น teratogen ซึ่งขึ้นกับขนาดของยา และช่วงเวลาที่ได้รับในขณะตั้งครรภ์ด้วย ใน 3 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์หากได้รับ teratogen มักทำให้ตัวอ่อนตายและเกิดการแท้งตามมา ในช่วง 4-8 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์เป็นช่วงที่ตัวอ่อนอาจเกิดความพิการได้ง่ายที่สุดเนื่องจากเป็นช่วงที่มีการสร้างอวัยวะสำคัญหลายอย่างพร้อม ๆ กัน หากมีการรบกวนในช่วงนี้ จะทำให้เกิดความพิการอย่างรุนแรงของระบบต่างๆ ได้มาก แต่หลังจากสัปดาห์ที่ 9 ไปแล้ว ยาและสาร teratogen ต่างๆ จะมีผลต่อตัวอ่อนน้อยลง เนื่องจากการสร้างอวัยวะสำคัญเสร็จเรียบร้อยแล้ว แต่ยังคงมีพัฒนาการของการสร้างอวัยวะพิเศษภายนอก

ความเจริญเติบโตทางสมอง สติปัญญา และทางร่างกาย ซึ่งอาจถูกรบกวนได้

การจัดแบ่งประเภทของยาตามผลที่อาจจะเกิดต่อทารก ขององค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) มีดังต่อไปนี้คือ

ประเภท A

ได้ทำการศึกษาในสตรีมีครรภ์แล้ว พบว่าไม่มีผลให้เกิดความพิการในทารกในทุก ๆ ไตรมาส

ประเภท B

ได้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าไม่มีอันตรายต่อตัวอ่อน แต่ยังไม่ได้ทำการศึกษาในสตรีมีครรภ์ หรือ ศึกษาในสัตว์ทดลองแล้วพบว่ามีอันตรายต่อตัวอ่อนแต่การศึกษาในสตรีมีครรภ์ไม่พบว่ามียาผลต่อทารกในทุก ๆ ไตรมาส

ประเภท C

ได้ทำการศึกษาในสัตว์พบว่าทำให้ตัวอ่อนตาย หรือเกิดความพิการในตัวอ่อนได้ แต่ยังไม่ได้ทำการศึกษาในสตรีมีครรภ์ หรือยังไม่ได้ทำการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและสตรีมีครรภ์ แต่ยาชนิดนั้นมีประโยชน์มากในการรักษาโรคของมารดา ซึ่งอาจจำเป็นต้องใช้ยาแม้จะมีความเสี่ยงต่อทารกอยู่บ้าง

ประเภท D

ยาประเภทนี้มีการศึกษาแล้วว่ามีผลทำให้เกิดความพิการต่อทารกได้ แต่ความจำเป็นที่จะต้องใช้ยามากกว่า เนื่องจากหากไม่ใช้มารดาอาจมีอันตรายถึงแก่ชีวิต และไม่มียาอื่นที่มีอันตรายน้อยกว่า ซึ่งจะใช้แทนกันได้

ประเภท X

การศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในสตรีมีครรภ์ ให้ผลตรงกันว่าทำให้เกิดความพิการต่อทารกได้ ยานี้ไม่ควรใช้ในสตรีมีครรภ์อย่างเด็ดขาด

และหากจำเป็นต้องใช้ยานี้ในสตรีวัยเจริญพันธุ์ จะต้องคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ

วิตามินเอและอนุพันธ์

การใช้วิตามินเอในขนาดสูงมีรายงานว่าทำให้เกิดความพิการของทารกดังต่อไปนี้คือ encephaly, ระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติ, ตาและใบหูผิดปกติ, เพดานโหว่, ไตและระบบทางเดินปัสสาวะผิดปกติ, กระดูกผิดปกติ, และมีการทำลายเซลล์ตับ (toxic hepatocellular damage)

อนุพันธ์ของวิตามินเอ คือ เรตินอยด์ (retinoid) มีใช้กัน 3 ชนิดคือ isotretinoin, etretinate, และ acitretin ยาในกลุ่มนี้มีประโยชน์ในการรักษาโรคผิวหนังหลายชนิด แต่ก็ทำให้เกิดความพิการของทารกอย่างมากเช่นเดียวกัน ดังนั้นก่อนใช้ยาในกลุ่มนี้กับสตรีวัยเจริญพันธุ์ จะต้องแน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ได้ตั้งครรภ์ และระหว่างการให้ยาจะต้องคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพไปจนกว่ายาจะถูกขับออกจากร่างกายหมดหลังหยุดยา ซึ่งจะกินเวลานานมากหรือน้อย ขึ้นกับชนิดของยา และควรบอกถึงผลที่จะเกิดขึ้นต่อทารกหากมีการตั้งครรภ์ในระหว่างได้รับยา รวมทั้งให้ผู้ป่วยลงนามในแบบฟอร์มยินยอมรับการรักษาไว้เป็นหลักฐาน เพื่อป้องกันการถูกฟ้องร้องภายหลังด้วย

ในระหว่างอนุพันธ์ของวิตามินเอทั้ง 3 ชนิด isotretinoin และ acitretin มีการขับถ่ายออกจากร่างกายได้หมดประมาณ 1 เดือนหลังหยุดยา เนื่องจากไม่มีการสะสมของยาในเนื้อเยื่อของร่างกาย หลังจากนั้นผู้ป่วยจะสามารถตั้งครรภ์ได้ตามปกติ แต่สำหรับ etretinate ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียง acitretin มีการขับถ่ายยาออกจากร่างกายช้ามาก จะต้องใช้เวลาอย่างน้อย 1 ปี หรือในบางรายกินเวลาถึง 2-3 ปี ยาจึงจะขับถ่ายออกจากร่างกายหมด ผู้ป่วยจะต้อง

คุมกำเนิดอย่างน้อย 1 ปี ซึ่งบางครั้งก็ยังไม่ปลอดภัยนัก ดังนั้นหากหลีกเลี่ยงได้ ไม่ควรใช้ etretinate ในสตรีวัยเจริญพันธุ์

สำหรับ teratogenicity ของ isotretinoin ซึ่ง Lammer และคณะได้ทำการศึกษาไว้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 0.5-1.5 mg/kg ในช่วง 5 วันก่อน และ 70 วันหลังปฏิสนธิ พบว่าใน 59 รายที่ไม่ยอมรับการบำบัด ร้อยละ 20 จะแท้งเองในไตรมาสแรก, ร้อยละ 5 เป็นทารกที่ตายคลอด และมีความพิการมาก, ร้อยละ 31 คลอดมีชีวิตแต่มีความพิการมาก, ที่เหลืออีกร้อยละ 44 คลอดมีชีวิตและมีความพิการเพียงเล็กน้อย ความพิการที่มีรายงานว่าเกิดจาก isotretinoin ได้แก่ การมีหูชั้นนอกผิดปกติหรือไม่มีใบหู, cortical blindness, หัวใจพิการแต่กำเนิด, microcephaly, hydrocephalus, และความพิการของแขนขา isotretinoin ไม่มีรายงานว่าทำให้มีความผิดปกติของการสร้าง sperm ทั้งรูปร่าง และการเคลื่อนไหว

สำหรับ etretinate มีรายงานการตั้งครรภ์ 20 รายในระหว่างให้ยา พบว่าครึ่งหนึ่งคลอดปกติและทารกไม่พิการ ที่เหลืออีก 10 ราย แท้งเอง 4 ราย มีความผิดปกติของใบหน้าและศีรษะหรือแขนขา 3 ราย, และอีก 3 รายมีความพิการทางสมอง

acitretin เป็นยาใหม่ ยังไม่มีรายงานในคน แต่มีรายงานในสัตว์ทดลองว่าทำให้เกิด encephaly, เพดานโหว่, และมีความพิการของกระดูกและไต

Methotrexate

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า methotrexate ทำให้เกิดความพิการในทารกได้แน่นอนหากใช้ในไตรมาสแรก ความพิการที่อาจเกิดได้แก่ กะโหลกศีรษะผิดปกติ มี synostosis ของ lamboid และ coronal suture, hydrocephalus, ตาห่าง,

กางสั้น, เพดานโหว่ และไม่มีนิ้วเท้า จากการศึกษา ใน cultured lymphocyte ของผู้ป่วยโรคเรื้อน กวางที่ได้รับการรักษาด้วย methotrexate พบว่า ทำให้มี chromosomal breakage เพิ่มขึ้น อาจจะเป็นไปได้ว่าความพิการในทารกอาจมีผลมาจาก ความผิดปกติของ chromosome ใน sperm ก็ได้ แต่ยังไม่มียางานว่าเกิดความพิการในทารกที่ บิดาได้รับยานี้ในช่วงที่มีการปฏิสนธิ

ในทางปฏิบัติสำหรับการใช้ยาที่มีอันตราย อย่างมากต่อทารก หากให้ในสตรีมีครรภ์ก็เช่น เดียวกับยาในกลุ่มวิตามินเอและอนุพันธ์ ก็ ก่อนใช้ยาจะต้องแน่ใจว่า ผู้ป่วยไม่ได้ตั้งครรภ์ และจะต้องคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพใน ระหว่างการใช้ยาไปจนถึงหยุดยาแล้ว สำหรับ ยานี้จะต้องคุมกำเนิดไปอีก 3-4 เดือนหลังหยุด ยา รวมทั้งบอกถึงผลที่อาจจะเกิดต่อทารกหาก ผู้ป่วยตั้งครรภ์ในขณะที่ใช้ยาด้วย

methotrexate ถูกขับออกทางน้ำนมใน ปริมาณน้อยมาก อัตราส่วนของความเข้มข้น ของยาในน้ำนมต่อความเข้มข้นของยาในกระแส โลหิตของมารดา = 0.08:1 อย่างไรก็ตาม หาก มารดามีความจำเป็นต้องได้รับยาในช่วงนี้ ก็ไม่ ควรให้นมบุตร

Systemic corticosteroid

ยังไม่มียางานที่แน่นอนว่า systemic corti- costeroid ทำให้เกิดความพิการในทารก แต่การ เกิด adrenal suppression และเพดานโหว่ อาจ เป็นผลมาจากการใช้ systemic corticosteroid ใน มารดาขณะตั้งครรภ์ก็ได้ แต่รายงานผลการศึกษา ในหนูทดลองและในคนยังให้ผลไม่ตรงกัน มี รายงานว่าเกิด adrenal suppression ในทารกคลอด ก่อนกำหนดซึ่งมารดาเป็น Cushing syndrome แต่การใช้ systemic corticosteroid แก่มารดาใน

ไตรมาสที่ 3 เพื่อป้องกันการเกิด respiratory distress syndrome ในทารกที่อาจคลอดก่อนกำหนดนั้น ไม่มีรายงานว่าทำให้เกิดความพิการในทารก

สำหรับการขับถ่ายของ corticosteroid ออก ทางน้ำนมนั้น มีปริมาณน้อยมาก Ost และคณะ ทำการศึกษาพบว่า ทารกที่กินนมมารดาจะได้รับ prednisolone ในปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 0.1 ของ prednisolone ที่มารดาได้รับในขนาด 20 มก./วัน หรือคิดเป็นปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 10 ของ cortisol ที่ทารกสร้างขึ้นเอง แต่ถ้ามารดา ได้รับยาในขนาดสูงมากเช่น 80 มก./วัน ยาที่ ออกมาทางน้ำนมจะมีปริมาณสูงมาก ซึ่งอาจมี อันตรายต่อทารก ในกรณีนี้ไม่ควรให้นมบุตร แต่ ถ้าใช้ยาในปริมาณน้อย (low pharmacologic dose) หรือ physiologic dose จะไม่มีผลข้างเคียงต่อ ทารก

Tetracycline

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า tetracyclines ทำให้ฟันเปลี่ยนสีเป็นเหลืองปนเทา หากทารก ได้รับเข้าไปโดยตรง หรือโดยทางอ้อมซึ่งผ่าน ทางรกหรือทางน้ำนม เนื่องจาก tetracyclines จะจับกับ calcium ในช่วงที่มี calcification ของฟัน น้ำนมหรือฟันแท้ ทำให้ฟันเปลี่ยนสี ซึ่งฟันน้ำนม จะมี calcification ในช่วงเดือนที่ 4 ของการตั้งครรภ์ จนถึงทารกอายุ 14 เดือน และฟันแท้จะเริ่มมี calcification ตั้งแต่ 4-6 เดือนหลังคลอดเป็น ต้นไป การเปลี่ยนสีของฟันยังขึ้นกับชนิดของ tetracyclines ด้วย minocycline ทำให้ฟันเปลี่ยน สีน้อยที่สุด แต่ demeclocycline และ tetracycline ทำให้มีการเปลี่ยนสีมาก นอกจากนี้ tetracycline ยังสามารถจับกับกระดูกได้ มีรายงานว่าทำให้ การเจริญเติบโตของกระดูกลดลงในทารกที่คลอด ก่อนกำหนด

สำหรับทารกที่ได้รับยานี้โดยผ่านทางน้ำนมมารดา นอกจากจะทำให้ฟันเปลี่ยนสีแล้วยังทำให้การเจริญเติบโตของกระดูกลดลง เกิดผื่นแพ้แสง และมีการติดเชื้อ candida ในปากได้ง่ายอีกด้วย

ยาทาและการดูดซึมของยาผ่านผิวหนัง

ถึงแม้จะไม่มีรายงานว่ายาทาทำให้เกิด teratogenic effect แต่การใช้ยาทาเป็นบริเวณกว้างรวมทั้งมี occlusion ของผิวหนังบริเวณที่ทา อาจมีผลทาง systemic ได้ ตัวอย่างเช่น การทา topical corticosteroid ที่มี potency สูง เป็นบริเวณกว้าง อาจมีผลการทำงานของต่อมหมวกไตได้

การใช้ยาทาที่เยื่อเมือก (mucosa) จะมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีกว่าผิวหนัง ดังนั้นการทายาบางชนิดที่อวัยวะเพศของสตรีมีครรภ์ ก็อาจมีอันตรายต่อทารกได้ ยาที่ควรระวังคือ podophyllin, lindane, และ hexachlorophene

podophyllin ซึ่งใช้ในการรักษา condyloma accuminata มีรายงานว่าทำให้ทารกตายในครรภ์ และเกิดความพิการของตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์

lindane หากดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย อาจมีผลทำให้เกิด neurotoxicity และ aplastic anemia ในทารกได้ ดังนั้นแพทย์จึงมักเลี่ยงไปใช้ precipitate sulphur แทน นอกจากนี้ lindane ยังถูกขับออกทางน้ำนม หากจำเป็นต้องใช้ในช่วงที่ให้นมบุตร ควรงดการให้นมเป็นเวลา 2 วัน

hexachlorophene มักถูกใช้ในการทำความสะอาดบริเวณอวัยวะเพศก่อนตรวจภายใน ในระหว่างการคลอด มีรายงานว่าสามารถตรวจพบสารนี้ในความเข้มข้นค่อนข้างสูงในกระแสโลหิตของมารดา แต่ตรวจไม่พบใน cord blood อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า hexachlorophene ทำให้เกิด

neurotoxicity ในทารกแรกคลอดได้ หากมี antiseptic ชนิดอื่นที่ใช้แทนกันได้ ควรเลี่ยงไปใช้ชนิดอื่น

ยามาเชื้อราที่อาจใช้ได้อย่างปลอดภัยในระหว่างตั้งครรภ์คือ clotrimazole, miconazole และ nystatin

สรุป

การเลือกใช้ในสตรีมีครรภ์และระยะให้นมบุตร ควรคำนึงถึงความจำเป็นในผู้ป่วยแต่ละราย และพยายามเลือกใช้ยาที่มีความเสี่ยงน้อย ในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่จำเป็นต้องใช้ยาที่มี teratogenic effect ควรตรวจสอบให้แน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ได้ตั้งครรภ์ก่อนใช้ยา คุณกานีเคยอย่างมีประสิทธิภาพ ในระหว่างใช้ยาและหลังหยุดยาจนกว่ายาจะถูกขับออกจากร่างกายหมด และควรบอกถึงอันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นต่อทารกหากผู้ป่วยเกิดตั้งครรภ์ในขณะที่ใช้ยา ในกรณีที่ต้องใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการของทารกในขณะที่ผู้ป่วยกำลังตั้งครรภ์อยู่ ควรคำนึงถึงอายุครรภ์ ขนาดของยาที่ใช้ และความรุนแรงของโรคของหญิงนั้น รวมทั้งอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงความจำเป็นในการใช้ยา และผลเสียที่อาจจะเกิดขึ้นหากไม่ได้รับยานั้น ความปลอดภัยของทั้งมารดาและทารกเป็นปัจจัยสำคัญที่แพทย์ผู้ให้การรักษจะต้องคำนึงถึงเสมอ

ถอดความจากบทความเรื่อง "Drug administration to the pregnant or lactating woman : A reference guide for dermatologist." ของ Donna L Stockton MD, และ Amy S Paller MD. ซึ่งลงตีพิมพ์ในวารสาร Journal of the American Academy of Dermatology ปี 1990, volume 23, หน้า 87-103.

Table Effects of systemic drugs on fetus and breast-fed baby

Agent	FDA category*	Potential adverse effects on fetus	Potential side effects on breast-fed infant	Comments
Antibiotics Acyclovir	C	No controlled studies. Not teratogenic in mice at 450 mg/kg/day	Not known whether excreted. No adverse problems documented.	Effective in third trimester against herpes simplex by maternal administration
Ampicillin	B	None known	Significant problems not documented, but may lead to sensitization, diarrhea, candidiasis, or skin rash in infant	May change bowel flora of breast fed infant
Chloroquin	C	Congenital deafness, damage to fetal CNS (auditory nerve), retinal hemorrhage. Abnormal retinal pigmentation reported.	Excreted into breast milk. No documented problems, but breast-feeding not recommended.	
Cephalosporins	B	None known	Low concentrations in milk. Problems have not been documented.	Changes bowel flora
Clindamycin	B	None known	Secreted in breast milk. Academy of Pediatrics considers drug compatible with breast-feeding. ¹⁶	Concentrates in fetal liver
Clofazimine	C	Teratogenic in animals. Not known to be teratogenic in humans. Crosses placenta, causing deep pigmentation of skin at birth.	Excreted in breast milk. Skin and fatty tissues of animal offspring become discolored 3 days after birth.	
Dapsone	C	No adverse fetal effects known	May cause hemolytic anemia in infants deficient in G6PD. Administration to lactating mother not recommended.	May be used during pregnancy for maintenance therapy of dermatitis herpetiformis
Erythromycin	B	None known	None known, although theoretically could cause diarrhea in infant	Crosses placenta in high doses to fetal level. 24% of maternal: breast milk may exceed maternal serum concentrations
Griseofulvin	C	Embryotoxic and teratogenic in rats. Placental transfer has been demonstrated in humans at term; use not recommended.	None known	

Agent	FDA category*	Potential adverse effects on fetus	Potential side effects on breast-fed infant	Comments
Isoniazid	C	Embryotoxic in animals. Psychomotor retardation, convulsions, myoclonus, and reported with multiple drug therapies. However, no fetal anomalies documented when used alone.	Hepatotoxic metabolite acetylisoniazid found in breast milk but no documented problems	Concentration in milk is equal that in plasma
Ketoconazole	C	Syndactyly and oligodactyly in rats at 80 mg/kg/day (10x human dose). None known in humans.	Kernicterus in nursing infant. Breast-feeding not recommended for 48 hours after drug ingestion	
Metronidazole	B	Mutagenic in bacteria and carcinogenic in rodents. No known teratogenicity in humans.	Use not recommended in lactating mother, but breast-feeding may be resumed 48 hours after treatment is completed	Increased alcohol teratogenicity and fetotoxicity in pregnant mice
Penicillin	B	None known	Significant problems not documented, but may lead to sensitization, diarrhea, candidiasis, or skin rash in infant	Fetal serum levels 20%-50% of maternal
Rifampin	C	Cleft palate, spina bifida in high doses in rodents but not known to be a human teratogen	None known. Excreted in small amounts.	
Sulfonamides	C	May cause jaundice and kernicterus in fetus	Excreted in low concentrations. Cited by U.S. Pharmacopocpia Dispensing Information ¹³ to be contraindicated in first 2 months of life because of risk of kernicterus, but American Academy of Pediatrics considers safe for breast-feeding. ¹⁶ Sulfonamides may cause hemolytic anemia in G6PD-deficient infants.	Trimethoprim-sulfamethoxazole may interfere with folic acid metabolism

Agent	FDA category*	Potential adverse effects on fetus	Potential side effects on breast-fed infant	Comments
Tetracycline	D	Drug forms complex with calcium orthophosphate and is incorporated into bones and teeth. Causes staining of deciduous teeth if administered after third month of pregnancy.	Not recommended. Unbound tetracyclines may cause tooth staining, possible decreased fetal skeletal growth, photosensitivity reactions. Vestibular disturbances reported with minocycline.	Reported case of pregnancy while taking tetracycline and oral contraceptives. Outdated tetracycline may cause nephrotoxicity and a systemic lupus erythematosus-like illness.
Analgesics Acetaminophen	B	None known with short-term use	Excreted at low concentrations. American Academy of Pediatrics considers safe for breast-feeding. ¹⁶	
Aspirin	C	In animal studies, use in early pregnancy causes various malformations, including facial clefts, CNS and eye defects, and visceral and skeletal malformations. Controlled human studies have not demonstrated teratogenicity. During last weeks of gestation, long-term high-dose salicylate therapy may cause prolonged gestation, increased risk of postmaturity, and fetal neonatal hemorrhage. Theoretically, regular use of aspirin in late pregnancy could cause premature closure or constriction of fetal ductus arteriosus. Decreased birth weight and increased risk of stillbirth have not been found with therapeutic doses of aspirin.	Excreted in low concentrations. Potential risk of adverse effects on infant platelet function if taken in high doses.	

Agent	FDA category*	Potential adverse effects on fetus	Potential side effects on breast-fed infant	Comments
Ibuprofen	B	Use in late pregnancy should be avoided. May constrict ductus arteriosus in utero or inhibit or prolong labor as result of inhibition of prostaglandin synthetase.	Not excreted in breast milk. American Academy of Pediatrics considers safe for breast-feeding ¹⁶	
Naproxen	B	Use in late pregnancy should be avoided. May constrict in ductus arteriosus in utero or inhibit or prolong labor as result of inhibition of prostaglandin synthetase.	Detectable in breast milk about 1% of plasma concentration. American Academy of Pediatrics considers drug safe for breast-feeding. ¹⁶	
Chemotherapeutic agents				
Azathioprine	D	Teratogenic effects in rodents. Administration alone has not been associated with known teratogenicity but could theoretically affect immune system.	Problems not documented, but breast-feeding not recommended	Crosses placenta poorly. Fetal liver cannot convert to its active form.
Cyclophosphamide	D	Various fetal malformations, especially skeletal defects and dysmorphic features, but other chemotherapeutic agents given concurrently	Transient neutropenia from cyclophosphamide with prednisone and vincristine. Potential mutagenicity, carcinogenicity, adverse effects on fetus.	
Cyclosporine	C	No birth defects yet reported. No teratogenic effects in rodents at therapeutic doses.	Problems not documented, but passes into breast milk. Potential for hypertension, nephrotoxicity, and malignancy in neonate.	
Fluorouracil	D	Exposure in first trimester resulted in skeletal abnormalities; hypoplasia of aorta, lungs, thymus, and gastrointestinal tract; and urinary tract	Not known whether excreted, but breast-feeding not recommended	

Agent	FDA category*	Potential adverse effects on fetus	Potential side effects on breast-fed infant	Comments
		abnormalities. Fetus exposed in third trimester had cyanosis and clonus. No adverse effects reported from topical use.		
Methotrexate	D	Potent teratogen in first trimester. Multiple skeletal and neurologic defects, cleft palate.	Excreted in low concentration, but breast-feeding not recommended	
Hormones and synthetic substitutes				
Adrenocorticosteroids	C	Cleft palate, spontaneous abortions, and intrauterine growth retardation in animals. Potential for cleft palate formation and adrenal suppression in humans, although teratogenic effects have not been confirmed.	Passes into breast milk in small amounts. Administration of physiologic doses unlikely to adversely affect infant.	
Androgens Danazol	D	Continued therapy causes clitoral hypertrophy, labial fusion of the external genitalia, urogenital sinus defect, vaginal atresia, and ambiguous female genitalia	Passes into breast milk. May cause virilization.	
Spirolactone	C	May cross placenta. No controlled studies performed, but no known teratogenic effects.	Active metabolite (cemenone) excreted in breast milk	
Estrogens and progesterones are generally used together in oral contraceptives ¹¹⁴⁻¹¹⁹				
Estrogens Ethinyl estradiol Ethinisterone Ethinodiol diacetate Mestranol	X	Although a few small retrospective studies suggest an association between oral contraceptives and vertebral, anal, cardiac, tracheal, esophageal, renal, and limb anomalies: almost all prospective studies and most retrospective studies do not find an increased risk of anomalies	Decreased quantity and protein content of breast milk. Gynecomastia reported in male infant.	Pregnancy has been reported in women taking oral contraceptives and antibiotics, including tetracyclines

Agent	FDA category*	Potential adverse effects on fetus	Potential side effects on breast-fed infant	Comments
Progestogens Norethindrone Norgestrel Norethynodrel	D	Masculinization of female fetus if taken beyond the first 8 weeks is possible. If contraception occurs while a woman is taking an oral contraceptive, the drug should be discontinued immediately, but fetus is not at increased risk of anomalies.	Suppression of lactation	
Vitamins Vitamin A and derivatives	X	Multiple teratogenic effects, especially on CNS, eye, ear, palate, heart, and bones	Not known whether derivatives are excreted, but use in lactating mother not recommended	
β -Carotene Nicotinamide	C	No data available Higher levels in fetus than mother, but no fetal anomalies reported	No data available No adverse effects known	
Pyridoxine ¹³	A	Large doses may cause pyridoxine dependency in fetus	No adverse effects known	
Vitamin D Ergocalciferol Cholecalciferol Calcitriol Hydroxysterol	C	Teratogenic in animals at high doses (4-15X recommended human dose). In humans, maternal hypercalcemia during pregnancy may increase fetal sensitivity to effects of vitamin D, suppression of parathyroid function or a syndrome of elfin facies, mental retardation, and congenital supra-valvular aortic stenosis.	No known problems at recommended daily allowance	
Vitamin E	A	No data available at high doses	No adverse effects reported, but is excreted in breast milk	Fetal concentration 20%-30% of maternal

Agent	FDA category*	Potential adverse effects on fetus	Potential side effects on breast-fed infant	Comments
Antihistamines				
			Small amounts of antihistamines are excreted in breast milk. Thus there is a small risk of effects, such as unusual excitement or irritability in infants.	
Astemizole	C	Controlled studies not done	Not known	
Cimetidine	B	Fetal rats had hypoandrogenization in adult life	Theoretically, could suppress gastric acidity, inhibit drug metabolism, and cause CNS stimulation.	May accumulate in breast milk at concentrations higher than that in maternal plasma
Cyproheptadine	B	No problems in animal studies. Controlled studies not done in humans.	Not known if secreted	
Diphenhydramine	B	Reported cleft palate is unlikely associated. No good evidence of adverse effects to fetus.	American Academy of Pediatrics considers safe for breast-feeding ¹⁶	
Hydroxyzine	C	Rats develop anomalies with high doses in early pregnancy. No problems reported in humans.	Not known	
Terfenamide	C	Controlled studies not done	Not known whether excreted	
Other agents				
Cholestyramine	B	None known, although adverse effects could theoretically occur as result of impaired maternal absorption of fat-soluble vitamins	None known	Almost totally unabsorbed
Phenytoin	D	May lead to depletion of vitamin K-dependent factors and hemorrhagic disease of newborn. Increased risk of neonatal extrarenal Wilms tumor, ganglioneuroblastoma, mesenchymoma, and neuroblastoma. "Fetal hydantion syndrome" (anomalies of fingers,	No adverse effects known, but secreted in breast milk. Breast-feeding not recommended.	

Agent	FDA category*	Potential adverse effects on fetus	Potential side effects on breast-fed infant	Comments
		toes, and craniofacial abnormalities) and increased risk of cleft palate, cleft lip, and cardiac anomalies may relate to other factors, including seizures during pregnancy.		
Iodides	D	Goiters, fetal encephalopathy	May cause skin rash and thyroid suppression in infant	
Penicillamine	D	Cutis laxa, hypotonia, growth retardation, congenital contractures in 8% of exposed fetuses	Problems in humans have not been documented	
Psoralens, PUVA	C	Animal studies not performed. Unknown effect on humans. Should be given only if clearly needed.	Not known whether excreted. Should be avoided.	