

## 임신 및 수유중의 약물요법

마산 최길홍 이비인후과의원

최 길 홍

### Drug therapy during pregnancy and lactation

Kil Hong Choi, M. D.

Masan Choi's ENT Clinic

흔히 사용되는 독성이나 부작용이 적은 약이라 할지라도 임신중 투여되면 그 약제가 태어나나 신생아에 지대한 영향을 줄 수가 있다. 입부에 이환된 질환을 치료할 목적으로 투여된 약이 유산, 자궁내 태아 사망, 발육 부전, 기형, 생리 생화학적 변화, 정신적 기타의 신체적인 장애의 원인이 될 수도 있어 임신중 투약에는 세심한 주의를 요하며 약이 태아에 미치는 영향에 대하여 잘 알고 있어야 한다.

일반적으로 사람의 경우 기형등의 발생은 약 5%는 돌연변이 유전자에 의한 것이고, 10%는 염색체 이상에 의하며, 5%는 확인할 수 있는 환경 인자에 의한다. 따라서 이에 속하지 않는 것 중 대부분은 유전인자와 외인성 환경인자가 복합적으로 상호 작용하여 기형을 유발한다.

현대 산과영역에서 Alpha fetoprotein(AFP)치의 측정은 선천성 기형아 조기 진단법으로서 구미에서는 유전질환 진단의 기본 검사로 널리 이용되고 있는데, 이 모체 혈청 AFP치의 측정은 비침윤적이며, 전 임신기간(5~40주, 특히 12~34주)에 걸쳐서 간편하게 이용할 수 있다고 한다.

약에 대한 영향들은 약들이 가지고 있는 고유의 특성 및 태아에 대한 영향력, 약이 투여된 시기, 약의 투여량과 투여기간, 유전적 변화, 각각의 약에 대한 태아의 해독 및 배설 능력에 따라 좌우된다. 즉 태내로 이동된 약물들은 이용된 양, 약물의 태아내 신진대사 정도에 따라

영향력이 다를 수 있는 것이다. 예를 들면 가장 예민한 시기에 thalidomide를 투여했다고 해서 모든 태아에서 기형이 발생하는 것은 아니며, 이렇게 동일한 환경적 영향하에서 다른 결과를 초래하는 것은 유전적인 요인 때문으로 설명한다.

월경 주기로 볼때 28-day cycle의 중간인 14 일경에 배란이 일어나며 정자와 수정되지 않은 난자의 life-span이 제한되는 고로 수정은 배란 후 약 24시간 내 일어나야 하며 수정에서 착상까지의 기간은 일주일 정도이다.

따라서 임신의 평균기간이 last menstrual period의 첫째날로부터 약 280일(10 lunar months 혹은 40주)이라고 하지만 월경의 첫째날과 배란 사이의 간격이 약 13일 인고로 이를 제한 267일이 conception날로부터의 실제 임신 기간인 셈이다.

발생학적으로 볼때, 수정 후 착상까지의 기간 중에는 약물 및 다른 환경적 영향에 대하여 어느 정도 저항력이 있어서 이 시기에 어떤 약에 의한 수정란 세포의 손상이 심할 경우 수정란은 죽지만 그 손상의 정도가 적으면 손상받지 않은 건강한 세포의 totipotentiality 때문에 정상적으로 발육이 가능할 수도 있다. 따라서 최종 월경일 후 첫 3주 동안에는 all or none 현상이 적용되는 시기로서 이때 재해 발생 인자로 부터 손상을 받으면 복구가 불가능한 치명적인 손상이 되어 임신이 되었는지 산

모가 모르는 상태로 유산이 되거나 생명력을 갖게 된다면 이 시기의 세포의 특성은 재생 복구 능력이 활발하므로 분화 발달 과정의 결함없이 정상적으로 발달하게 된다.

기형 발생의 위험이 높은 시기는 최종 월경 일로부터 대략 5주에서 10주까지의 6주간으로 이를 classic teratogenic period라 하여 각 신체기관의 분화가 활발한 시기로서 약에 대하여 손상받기 쉽고 기형이 발생되기 쉬운 가장 예민한 시기이다. 각 기관에 발생과 일치하는 시기에 투약된 약의 독성이 영향 받게 되면 그 시기에 해당하는 기형이 발생될 수 있다.

기관 분화 시기 이후인 대략 임신 4개월부터는 태아의 성장 발육이 일어나는 시기로서 이 시기에 손상을 받으면 특정 기관의 크기나 전반적인 발육상태에 영향을 받게 된다. 이 시기의 태아는 배아에 비하여 치사 효과에 대해 저항성이 높기 때문에 어떤 기형원에 노출되었을대 치사에 이르는 경우는 드물며 또 이 중요한 장기 형성이 완료된 시기이기 때문에 특정 부위의 기형이 발생하는 것도 드물다. 가장 문제되는 것은 성장 지연 그리고 기능적 장애 혹은 태반을 통한 발달성으로, 약의 부작용으로 인해 나타나는 현상은 성인과 유사하다.

임신중 약이 투여되었을 경우 약이 태아 및 신생아에 미치는 부작용에 대해 요약하면 다음과 같다.

#### 1. Tetracycline ;

임산부에게서 급성 지방간 형성 현상이 나타나 사망의 원인이 될수 있으며, 칼슘과의 친화력이 강하여 치아 및 골조직에 결합해서 황색으로 착색될 뿐만 아니라 치아 및 장골의 성장을 억제하므로 임신부나 8세 이전 어린이에게는 투여하지 않아야 한다.

#### 2. Sulfa제 ;

임신 말기 임부에 투여했을 경우 신생아 특히 미숙아에서 태아 혈중으로 가서 혈청 albumin에 결합되어 있는 bilirubin을 유리시켜 hyperbilirubinemia나 뇌조직에 침착하는 현상인 kernicterus를 발생시킬 수 있다.

#### 3. CM ;

모체에 대하여 조절장기 장애를 일으키며, 임신 말기 임부에 투여했을 경우 신생아 특히 미숙아에서 소위 gray syndrome을 나타내서 심하면 사망하게 되므로 임신 말기에 이 약의 사용을 피하는 것이 좋다.

#### 4. Aminoglycoside계 ;

청력 손상과 제8신경계의 기능 장애의 원인이 될수 있는데 이는 투여양 및 투여기간과 관계가 있으며 특히 신장장애가 있는 임부에게는 투여치 않음이 좋다.

이상에서 볼때 임신 그 자체가 신장에 대해 큰 부담이므로 임신 부하로 약제 감수성이 증대함과 아울러 비임부에 비하여 독성의 영향이 증대하는 경향을 엿볼수 있어 항생물질 투여에 관하여는 태아에 대한 영향 및 모체의 부작용을 충분히 고려하여 투여양, 투여간격을 결정해야 한다.

비교적 안심하고 임부에 투여할 수 있는 것은 Penicillin, Cephalopirin 등이며, 이들에 비해 항균 spectrum 및 항균력은 약간 떨어지나 임신 전기간을 통해 사용 가능한 것으로 macrolide계 약제(EM)와 lincomycin계 약제 등이 있다.

#### 5. 부신피질 hormone ;

임신 12주(1st trimester) 이전에 투여했을 시 기형 발생의 가능성이 높아진다. 즉 hare lip, cleft plate, 위장 출혈, 지혈당증, 태아 발육 부전, 무뇌아 등 기형 및 생리 생화학적 변화의 가능성이 높아진다.

임신시 알레르기 치료에의 safe drugs으로는 beclomethasone topical steroids를 들 수 있다.

#### 6. Barbiturate, 대부분의 sedative-hypnotics ;

Barbiturate계는 매우 용이하게 태반을 통과하는데 과량 임부에 투여시 중추 신경 기능도 억제된다. 특히 임신 3개월(1st trimester)내의 tranquilizer 투여는 조심해야 한다.

#### 7. Salicylic acid제 ;

Aspirin은 임신중 자유롭게 사용되는 독성이 거의 없는 약이나, 분만 수일전에 대량 사용했을 경우 신생아 출혈 현상이 발생되는 경우가 있고 신생아에 있어서 심한 위장 출

혈을 보고한 예도 있어 임신중에는 절대로 남용해선 안된다.

Aspirin은 태아의 혈액응고기전에 좋지 않은 영향을 주고 단백질 결합 장소에서 bilirubin을 대체하므로 특히 임신 후반기에는 사용하지 않는 것이 좋다.

#### 8. 항 histamine제 ;

상용양으로 태아에게는 위험성이 거의 없는 것으로 생각되고 있으나 안전성이 확립된 것은 아니므로 가능한 3rd trimester에는 피해야 한다.

알레르기 질환에 대한 투약은 midtrimester에 취할시 가장 안전하다.

Plasma로부터 모유로 운반되는 약제의 양과 정도는 molecular weight, ionization의 degree, plasma와 milk 사이의 PH gradient, relative fat-water solubility, 그리고 plasma & milk proteins에 결합하는 약제의 정도에 좌우되는데, 이들 physicochemical properties중 fat solubility가 가장 중요한 것 같다.

Antimetabolites, Cimetidine(Tagamet), Clemastine, Ergot alkaloids(Hydergine), Thiouracil, Gold Salts, Phenindione, Bromocriptine으로서의 drug therapy는 breast-feeding 동안 Contraindication이며, 덧붙여 metronidazole (Flagyl) 혹은 radiopharmaceuticals(ex; Iodine 125, Gallium 69, Technetium 99m)의 사용은 breast-feeding의 temporary cessation을 요한다.

모체가 potentially harmful medication을 취하는 동안에도 breast-feeding을 계속해야 할때 infant's drug intake을 최소화하기 위해서는

첫째, 가능하면 single daily dose가 infant's longest sleep period 전에 취해지거나, 그렇잖으면 약제가 feeding후 즉시 취해져야 한다.

둘째, mother's peak plasma drug levels때에 feedings이 취해져야 한다. 약물반응기전에 따른 potential harmful effects는 다음과 같다.

Possible infant reactions to drugs excreted in breast milk

- 1) usual or exaggerated therapeutic effect
- 2) additive or secondary pharmacologic

action

- 3) acute intoxication
- 4) chronic intoxication
- 5) hypersensitivity due to genetic effect
- 6) allergic or idiosyncratic reaction
- 7) developmental toxicity

이중 idiosyncratic reaction은 nonallergic & non-dose-related로서 감수성을 나타낸다.

Adverse drug reaction은 3 categories 즉

- ① true toxicity
- ② direct or secondary pharmacologic action
- ③ hypersensitivity or idiosyncratic reaction 중의 하나로 된다.

#### 1. Alcohol(excessive), tobacco, coffee ;

과음시 infants가 pseudo-cushing's syndrome 야기하고, heavy smoker(nicotine)는 milk production 감소를 야기하며, excessive caffeine(coffee, tea, cola, chocolate, cocoa)은 infant에서 wakefulness & hyperactivity를 야기한다.

#### 2. Analgesics(long term use) ;

Aspirin은 중등도로 배설되고 infant에서 bleeding tendency를 야기하므로 비록 minimal risk이나 피해야 한다.

#### 3. CM. Sulphonamides. Tetracyclines ;

CM은 blood dyscrasia 야기 가능성이 있고, TM은 치아착색과 bone growth의 abnormality를 초래하며, Sulphonamides는 infant에서 kernicterus를 초래하는 황달을 야기하기도 하는 고로 수유 동안 사용해서는 안된다.

#### 4. Anticoagulants(except heparin & warfarin) ;

Heparin은 high molecular weight 때문에 breast milk에 배설되지 않아 breast feeding 동안 사용하기에 안전하다.

#### 5. Antithyroid drugs ;

모두 breast milk로 배설되고 thyroid suppression과 goiter야기 가능성이 있다.

#### 6. Reserpine ;

Breast milk에 자유로히 배설되어 nasal stuffiness, respiratory difficulty, bradycardia,

feeding difficulty를 초래하며, diuretics의 사용은 neonate에 diuresis로 탈수를 야기할 가능성이 있고 chlorthiazide는 thrombocytopenia를 야기한다.

#### 7. Barbiturates :

Barbiturate는 breast milk에 배설되나 therapeutic doses는 infant에 harmful side effects를 야기치 않으며 short acting barbiturates가 오히려 더 낫다.

Diazepam은 lethargy, difficulty in feeding, jaundice를 야기하는 것으로 수유시 contraindication이다.

#### 8. 항 histamine제 :

모든 antihistamine drug은 breast milk에 excrete되며 이들 대부분이 심각한 adverse effect를 야기치 않지만, long acting Antihistamine은 slight drowsiness & difficulty in feeding으로 피해야 한다.

#### ※ ANTIHISTAMINES IN PREGNANCY AND LACTATION

In general, antihistamines should not be used in the third trimester

Newborns and premature babies may react

with sleep disturbances, hyperactivity, or convulsions During lactation some antihistamines may pass to the baby, causing CNS symptoms

## References

- 1) Hansen L, Sobol SM, Abelson TI : Otolaryngologic manifestations of pregnancy. J Family Prac 23 : 151~155, 1986.
- 2) Giacoia GP, Catz CS : Drug therapy in the lactating mother. Postgraduate Medicine 83 : 211~218, 1988.
- 3) Torsiglieri AJ, Tom LWC, Keane WM, et al : Otolaryngologic manifestations of pregnancy. Otolaryngology-Head & neck surgery 102 : 293~297, 1990.
- 4) Schatz M, Zeiger RS : Drug therapy in the allergic pregnant patient. Immunol and Allerg Clin North Am 153~171, 1991.