

# 제제별 복약지도

## 임신 중 약물사용과 최기형성

저자 남궁형욱

소속 분당서울대학교병원 특수조제팀장

약학정보원 학술자문위원

### 개요

임신 중 약물사용은 태아 기형을 유발할 수 있으나, 임부의 상황에 따라 계속 약물을 복용해야 하는 경우가 있다. 이러한 경우 임부의 질병 상황과 태아의 각 시기별 감수성을 고려한 약물 노출 위험성에 대한 평가가 먼저 이루어져야 한다. 이익이 위험성을 상회하는 경우에도 임신 중 약물사용은 가장 안전한 약물을 적절한 용량 투여하는 것이 최선의 방법이다.

### 키워드

임부, 약물사용, 최기형성, pregnancy category

약물 사용이 태아 기형의 주된 원인은 아니지만 매년 약 12,000명 (출산의 약 3%) 정도의 기형아가 태어나며, 이 중 1-3 % 정도가 임신 중 약물 복용 때문인 것으로 추정되고 있다. 어떤 약물이든 임신 중 사용하게 되면 태아에게 위험할 수 있고, 약물로 인한 위험이 모두 알려져 있지 않기 때문에 가능하면 임신 중에는 약물을 사용하지 않는 것이 안전하다. 하지만 정신과 환자, 발작 또는 혈액질환 환자의 경우 임신 동안에도 계속하여 약물을 복용하여야 하기 때문에 가장 안전한 약물을 적절한 용량 투여하는 균형 있는 치료가 필수적이다.

위장관 질환 치료에 흔히 사용되는 약물 대부분은 FDA 임신 카테고리 B 또는 C 이지만, 몇몇 약물은 D에 속하며 특히 비스무스, 피마자유, 중탄산나트륨, 메토틱렉세이트, 리바비린, 독시사이클린(미노사이클린, 테트라사이클린 포함), 탈리도마이드와 같은 약물은 명백한 최기형성과 부작용의 위험이 있으므로 임신 중에는 절대 사용되어서는 안된다.

임부에게 약물을 투여할 때는 환자 개개인을 면밀히 평가한 후 결정해야 한다. 예를 들면 위식도 역류질환은 임신 중 흔한 질환이고 대부분의 환자는 생활습관의 변화로 증상이 완화되기도 하지만 증상이 나아지지 않을 때는 약물치료가 필요할 수도 있다. 이 때 치료의 첫번째 선택 약물은 제산제이고, 만일 치료에 실패하면 임신 중 안전하다고 알려져 있는 H2 길항제나 프로톤 펌프 저해제를 사용할 수 있다. 드문 경우에 위장관 기능 촉진제를 사용할 수도 있는데 이때는 투여 전에 위험성을 면밀히 평가해야 한다.

임신 중 약물 사용에 대한 가이드라인은 많이 부족하다. 따라서 의료진은 약물을 처방하기 전에 임부의 질병 악화 위험성과 태아의 각 시기별 감수성을 감안한 약물 노출의 영향을 고려하여 위험과 이득에 대한 평가가 이루어져야 한다. 평가 후 위험성은 최소화하고 효과를 극대화할 수 있는 약물과 용량을 선택하여야 한다. 임부에서의 약물 사용에 대한 정보를 얻고자 할 때는 한국의약품안전관리원 (<https://www.drugsafe.or.kr>)의 DUR 임부금기 등급, 캐나다 마더리스크(<http://motherisk.org>), 북미 기형

유발물질 정보센터(<http://www.mothersbaby.org>) 등의 온라인 사이트를 참고할 수도 있다.

임신 15일부터 60일까지 많은 기관이 생성되기 때문에 이 시기의 약물 사용은 매우 주의를 요하지만, 태아의 감수성이 발달기마다 달라지기 때문에 심장은 임신 3-4주, 생식기는 임신 8-9주, 뇌와 골격은 임신 마지막 3주에서 출생시 까지가 가장 민감하다.

약물에 노출된 남성은 정자의 크기, 모양, 활동력, 생산성에 영향을 받을 수 있어 이론적으로는 태아에 위험을 일으킬 수 있으나, 동물 실험에서 수컷의 초기형성 노출은 유산이나 배아 발달 장애 등 임신 가능성을 낮추지만 정상적인 태아 발달을 직접적으로 방해하지는 않는 것으로 생각된다. 또한 남성의 알코올 섭취나 흡연은 신생아 심장 이상 위험을 증가시키고, 항암화학요법이나 방사선 치료는 정자의 염색체 구조 이상을 일으킨다. 하지만 항암화학요법을 받은 남성 환자의 정자와 수정된 태아에서 출생 기형이 증가하지는 않았다. 비록 남성의 약물노출이 태아 기형을 일으킨다는 직접적인 증거는 없지만 주의는 필요하다.

2008년 캐나다 연구에서, 여성의 19.4 %는 임신 기간 동안 적어도 한 번 이상 FDA 카테고리 C, D 및 X 약물을 복용한 것으로 밝혀졌는데, 알부테롤, 코트리목사졸, 이부프로펜, 나프록센, 경구 피임약이 흔한 약물이었다. 또한 만성 질환이 있거나 젊은 여성, 출산경력이 있는 여성, 저소득 가정 여성에서 증가하는 경향을 나타냈다. 또한 단일제보다는 복합제의 사용이 태아의 위험성을 증가시키는 것으로 나타났는데, 항우울제인 세로토닌 재흡수 저해제 단독과 벤조다이아제핀 복합제에 노출된 후 태아의 선천성 기형 발생률을 비교한 결과 산모의 질병상태가 동일하다 할지라도 복합제에 노출된 신생아에서 선천성 심장질환이 증가하였고, 단일제를 투여한 군에서는 선천성 기형이 증가하진 않았지만 심방 중격 결손의 위험성은 증가하였다. 그리고 임신초기 약물용량은 위험성과 관계가 없는 것으로 나타났다.

미국 FDA에서는 약물의 초기형성에 대해 A, B, C, D, 및 X의 5개 등급으로 나누고, 모든 약물은 안정성 등급을 표기하게끔 하고 있다. 이 분류는 전세계적으로 가장 많이 사용되는 약물의 초기형성 표시 방법이다.

표 1) FDA Pregnancy Categories

A	임부 대상의 임상연구에서 초기형성을 나타내지 않음
B	임부 대상의 임상연구에서 초기형성을 나타내지 않았으나, 몇몇 동물실험에서는 나타냄
C	동물실험에서 초기형성을 나타냈으나 임부 대상 임상연구는 수행되지 않았거나 확립되지 않은 경우 이익이 위험을 상회하는 경우 사용 가능
D	임부 대상의 임상연구에서 초기형성을 나타내는 경우 이익이 위험성을 상회하는 경우에만 불가피하게 사용 가능
X	금지, 이익이 위험성을 능가하지 않음

또한 호주 의약품 평가위원회(ADEC)에서는 FDA의 범주 B를 B1, B2 및 B3로 나누어 분류하고 있다.

표 2) ADEC Pregnancy Subcategories B1, B2, and B3

Category	Summary	동물실험 결과
B1	임부나 가임기 여성에서 약물을 복용 하였을 때 태아에 직간접적으로 위대한 영향이나 기형 빈도를 증가시키지 않음	동물실험에서 태아 기형을 증가 시킨다는 증거가 없음
B2		동물실험이 불충분하지만 태아 기형을 증가 시킨다는 증거가 없음
B3		동물실험에서 태아 기형을 증가 시키지만 그 심각성이 인간에서는 불확실함

표 3) 태아에 위험을 일으킬 수 있는 약물

약물	Pregnancy category	Trimester of risk	최기형 종류
Acamprosate calcium	C	Unknown	수신증, 홍채이상, 망막 이형성증
ACE inhibitors	C/D	First : C Second and third : D	양수 과소증, 자궁내 성장 지체, 조산, 태아 및 신생아 신부전, 골 기형, 사지 연축, 동맥관 개존증, 폐동맥 형성 부전, 호흡 곤란 증후군, 저혈압, 사망, 두개골 형성 부전 또는 발육 부전, 신장 이상
Amlodipine/atorvastatin	X	First, second and third	다양함, 콜레스테롤은 태아 발달기의 필수 요소임.
ARBs	D	First, second and third	저혈압, 신장 발육 이상, 무뇨 또는 피뇨, 양수 과소증, 자궁내 성장지체, 폐 형성 부전, 동맥관 개존증, 두개골의 불완전 골화, 자궁 내 또는 신생아 사망
Antineoplastics (busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, mechlorethamine)	D/X	First, second and third	자궁내 성장지체, 구개열, 신장 무형성, 심장 기형, 각막 혼탁; 임신 1기에 항대사물질(아미노프테린, 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트, 메틸아미논테린, 시타라빈)에 노출은 구순열, 구개열, 귀, 뇌 이상, 및 무뇌아의 위험 증가
Anticonvulsants, first-generation	D	First, second and third	얼굴 이형성증, 치은 증식, 신경 과흥분, 왼쪽 뇌반구내 일시적 위축을 포함한 다발성 기형
Aspirin	D	First, second and third	위벽 파열 위험 증가
Atenolol	D	First, second and third	자궁내 성장지체
Benzodiazepines	D/X	First, second and third (Chlordiazepoxide 는 안전)	구개열, 구순열 증가
Birth control pills (oral contraceptives) and hormone replacement therapy	X	First, second and third	염증성 합병증이 흔함
Carbamazepine	D	First, second and third	얼굴 형성 이상, 손가락, 발가락, 손톱 이상, 발달 지연
Cinacalcet	C	Unknown	출산후 산모 체중증가 감소
Colchicine	D	Unknown	잠재적 염색체 이상
Corticosteroids	C	First	출생 체중 감소, 자간전증, 구개열, 구순열 증가

Danazol	X	First, second and third	외부 생식기의 남성화, 의사 자용동체
Duloxetine	C	First, second and third	다양함, 출생체중 감소, 호흡 곤란, 청색증, 무호흡, 발작, 체온 불안정, 식이 어려움, 구토, 저혈당, 근력 저하, 기장 향진, 과다 반사, 진전, 초조, 불안
Exenatide	C	Unknown	다양한 골격 이상, 성장 지체
Finasteride	X	First, second and third	생식기 이상
Fluoxetine	D	First, second and third	자폐행동증후군, 폐 고혈압
Fluconazole	C(single dose); D (multiple doses)	First	두개, 안면, 골격, 심장 이상
Folic acid antagonists	D	First	다양함, 신경 이상, 엽산은 태아의 신경관 결합에 중요한 요소임
Lithium	D	Unknown	심장 이상
Methimazole	D	First, second and third	미숙아, 두개골 이상, 비공 및 식도 폐쇄증
Misoprostol	X	First, second and third	외비우스 증후군
Mycophenolate mofetil	D	First	외귀와 안면기형, 구순, 구개, 심장, 식도, 신장 및 말초 사지 이상
Penicillamine	D	Unknown	다양함, 결합조직 이상, 뇌성마비, 뇌수종, 골격이상, 구개열, 태아독성
Phenobarbital	D	임신말기	구개열, 구순열, 선천성 심장질환, 신생아 금단증상, 신생아 출혈
Phenytoin	D	Unknown	다양함, 손발톱 병증을 포함한 손발 이상, 성장 지체, 다양한 얼굴 이상, 다모증, 짧은 목 등 몸통 이상, 대동맥 협착, 심실/심방 중격 결손 등 심장 이상
Progesterones	D/X	First, second and third	심장 이상, 요도 하열
Retinoids	X	First, second and third 가장 위험한 시기는 임신 3-5주	두개골, 귀, 얼굴, 사지, 간 기형, 수두증, 소두체, 두개 안면 기형, 인지 결함, 심장 기형, 심장 혈관 기형, 구개열, 신경관 결함, 흉선 발육 부전, 심리적 장애, 신장 기형
Statins	X	First, second and third	척추 갈림증
Tetracyclines	D	Second and third (특히 20주 이후)	치아 착색
Valproic acid	D	First, second and third	척수 수막류, 척추 갈림증, 선천성 심장 질환, 출생 후 성장지체
Warfarin	X	First, second and third	사지 골격 기형, 눈, 코 이상, 단지증, 척추 측만증, 정신지체

## 약사 Point

1. 임신 중 약물 사용은 태아에게 위해를 가할 수 있으므로 가능하면 사용하지 말고 생활습관의 변화를 먼저 시도해야 한다.
2. 임신 중 약물 사용이 필요한 경우 질병 악화 위험성과 태아의 각 시기별 감수성을 감안하여 위험과 이득에 대한 평가가 이루어져야 하며, 위험은 최소화하고 효과를 극대화할 수 있는 약물과 용량을 선택하여야 한다.
3. 임부에게 약물 사용시 복합제 보다는 단일제를 사용하여야 한다.

## ■ 참고문헌 ■

.Misri S, Kendrick K. Treatment of perinatal mood and anxiety disorders: a review. Can J Psychiatry. 2007 Aug. 52(8):489-98.

Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007. 21(5):849-77

.Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008 Feb 21;83(1):68-76

.Vallance P. Drugs and the fetus. BMJ. 1996 Apr 27. 312(7038):1053-4

Center for Devices and Radiological Health, US Food and Drug Administration. Title 21--Food and Drugs. Chapter I--Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Subchapter C--Drugs: General. Part 201--Labeling. FDA. Revised as of April 1, 2007. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=201.57>

Therapeutic Goods Administration, Australian Drug Evaluation Committee. Prescribing Medicines in Pregnancy. Commonwealth of Australia. 1999. Available at <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/medpreg.pdf>

<http://emedicine.medscape.com/article/260725>