

# بِنامِ خدا



دکتر شهرام سقائی

متخصص فارماکولوژی و توکسیکولوژی

استادیار دانشگاه

دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

[www.drsaghaei.com](http://www.drsaghaei.com)



مصرف داروها در

دوران بارداری

# ترا توژن زائی داروها

به عوارض و اختلالاتی گفته می شود که داروها بر روی جنین می گذارند و سبب ایجاد مشکلات بر روی جنین شده که در نهایت موجب سقط جنین، مرده زائی و یا تولد نوزادان نارس مثل نوزادان لب شکر یا **Hera Lip** ، شکاف در سقف دهان یا **Cleft Plate** و نوزادان شبیه به فک یا **فوکومیلیا** و ده ها مشکل دیگر می شود.

# تاریخچه

ناهنجاری های جنینی که با مصرف تالیدومید در دوران حاملگی پدید آمد مشخص نمود که جنین هم می تواند از طرف داروها در معرض خطر باشد تراژدی تالیدومید و عوارض ناشی از مصرف داروهای دیگر مانند DES در حاملگی که سبب آدنوکارسینوم یا آدنوز واژن در خانم های جوانی که مادران آنها در دوران بارداری DES مصرف نموده بوند آغاز گر تحولی در مصرف دارو در دوران بارداری گردید.

طبق آمارهای موجود مصرف تالیدومید تنها در آلمان ده هزار کودک، در ژاپن هزار و در انگلستان ۴۰۰ کودک ناقص الخلقه از خود به یادگار گذاشت کودکانی که دارای اندامی شبیه به فک می باشند که آن را عارضه فوکومیلیامی می گویند.

# انتقال داروها از مادران به اندامهای جنینی

## ➤ فاکتورهای مادرزادی

(1) تجزیه دارو در دوران حاملگی

(2) دینامیک جریان خون

## ➤ فاکتورهای جفتی

(1) ضریب جدائی و حلالیت در چربی

(2) وزن مولکولی

(3) ضخامت و سطح تماس

(4) اتصال پروتئینی داروها

(5) pH خونی مادر و جنین

(6) گرادیان غلظتی و سرعت برقراری تعادل

(7) متابولیزم داروئی در جفت و کبد جنین



# تجزیه دارو در دوران حاملگی

یک سری تغییرات مهم در دوران حاملگی روی می دهد که می تواند خصوصیات فارماکوکینتیک داروها را تغییر دهد که این تغییرات شامل:

## ➤ کلیرانس کلیوی

داروهائی که قسمت اعظم آنها از طریق کلیه کلیرنس می شوند سرعت دفعی بیشتری در دوران حاملگی دارند مثل پنی سیلین ها، آمینوگلیکوزید ها و دیگوکسین غلظت خونی خیلی از داروهای ضد میکروبی که ترجیحاً از راه کلیه دفع می شوند در دوران حاملگی کاهش می یابد

## ➤ کلیرانس کبدی

داروهائی که از این طریق از بدن دفع می شوند در دوران حاملگی نیاز به تغییر دوزاژ ندارند. مثل داروهای بتا بلوکر ( پروپرانول و لابتالول)، اتیدوکائین، پتیدین و میدازولام.

# تجزیه دارو در دوران حاملگی

در مبحث تجزیه دارو در دوران حاملگی تغییرات فردی زیادی نیز در مورد فارماکوکینتیک داروها در دوران حاملگی وجود دارد که به چند مورد اشاره می کنیم

(1) غلظت پلاسمائی داروهای ضد صرع و همچنین سرعت کلیرانس آن ها در دوران حاملگی افزایش می یابد ولی در برخی ثابت بوده و یا حتی کاهش می یابد ، این اختلافات ناشی از تغییرات دوران حاملگی در میزان استروژن می باشد

(2) کاهش غلظت پلاسمائی برخی از داروها در دوران حاملگی ممکن است ناشی از کاهش غلظت آلبومین، افزایش هورمون های جنسی و یا اسید چرب آزاد در پلاسمای مادر باشد

(3) چاقی مادر در دوران حاملگی هم یک عامل مهم در انتقال دارو به جنین است، داروهائی که شدیداً محلول در چربی می باشند در چربی های بدن مادر ذخیره شده و در نتیجه موجب کاهش و یا کند شدن عبور دارو در واحد زمان به جنین می شوند

# دینامیک جریان خون

جریان خون رحم و جفت اثر مهمی در انتقال داروها به جنین به وجود می آورد

➤ تغییرات ایجاد شده با منشاء مادری

(1) هیپوتانسیون

(2) هیپوکسی

(3) اثر مستقیم منقبض کننده های عروقی

➤ تغییرات ایجاد شده با منشاء جنینی

(1) هیپوتانسیون جنینی به علت از دست دادن خون

مصرف داروهای ضد درد و خواب آور توسط خانم باردار اثرات مهمی بر روی جنین دارند



# ضریب جدائی و حلالیت در چربی

ترکیبات غیر یونیزه و حلال در چربی به راحتی می توانند از جفت عبور کنند ولی ترکیبات قطبی عبور خیلی کندی دارند

سرعت عبور سوکسینیل کولین و توبوکورارین از جفت خیلی کند ولی تیوپنتال و آنتی پیرین خیلی زیاد

# وزن مولکولی

ترکیبات و داروهای با وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ از جفت خیلی راحت عبور می کنند و داروهای با وزن مولکولی بیشتر از ۱۰۰۰ بسیار کم از جفت عبور می کنند

دیگوکسین به راحتی از جفت عبور می کند هپارین اصلاً از جفت عبور نمی کند

# ضخامت و سطح تماس

ضخامت لایه های بافتی که واسط مویرگ ها و خون می باشد در حاملگی افزایش می یابد بطوری که در اوائل حاملگی این میزان ۲۵ میکرومتر و در زمان تولد به ۲ میکرومتر کاهش می یابد

نفوذ پذیری غشاء های جنینی به ترکیبات سدیم دار و برخی از آنتی بیوتیک ها با پیشرفت حاملگی افزایش می یابد

# داروهای موثر در سیستم اعصاب مرکزی

## ➤ آنالژیک های اپوئیدی

(1) مادرانی که در دوران حاملگی از متادون استفاده نموده اند در مقابسه با مادرانی که هروئین مصرف نموده اند شروع علائم در نوزادان کندتر می باشد و عمده علائم شامل لرزش، تحریک پذیری، گریه با صدای بلند، تاکی پنه، اسهال و استفراغ می باشد.

(2) پتیدین از داروهای انتخابی اپوئیدی در کارهای مامائی می باشد

(3) مصرف داروهای چون آلفنتانیل، فنتانیل، نالبوفین در اواخر حاملگی بی خطر می باشد

(4) اتانول سبب بروز ناهنجاریهای مادرزادی می شود

## ➤ آنالژیک های ضد التهابی غیر استروئیدی

(1) مصرف دراز مدت سالیسیلات ها در دوران بارداری موجب کاهش وزن در زمان تولد، طولانی شدن حاملگی و زایمان، افزایش خون ریزی در زایمان می شود، مصرف آسپرین در اواخر حاملگی و زمان تولد جایز نیست

# داروهای موثر در سیستم اعصاب مرکزی

## ➤ آنالژیک های ضد التهابی غیر استروئیدی

(1) ایندومتاسین و سایر داروهای مهار کننده پروستا گلاندین موجب تنگی در مجرای شریانی و شریان ریوی می شود از این رو این دارو در بارداری توصیه نمی شود

## ➤ باربیتورات ها

(1) همه باربیتورات ها به راحتی از جفت عبور می کنند. مصرف باربیتورات ها در دوران حاملگی موجب هیپوتانسیون در مادر شده و این مسئله سبب کاهش جریان خون جفتی شده و در اثر آن خفگی در جنین بوجود می آید

(2) مصرف فنوباریتال در ۱۴ روز قبل از تولد موجب کاهش قابل توجه در وقوع یرقان فیزیولوژیک می شود

## ➤ لیتیوم

این ماده به راحتی از جفت عبور می کند و عوارضی از جمله قدرت مکیدن ضعیف و مهار رفلکس ها را در نوزادانی که مادرانشان از این دارو استفاده نموده اند ایجاد می کند مصرف این دارو در ۳ ماهه اول بارداری سبب بروز ناهنجاریهای مادرزادی می شود که مهمترین آن ناهنجاری مادرزادی قلبی و اختلال در دریچه سه لتی می باشد



# داروهای موثر در سیستم اعصاب مرکزی

## ➤ داروهای ضد صرع و اضطراب - بنزودیازپین ها

- (1) دیازپام و متابولیت های آن به راحتی از جفت عبور می کنند. در این میان اکسازپام و لورازپام دارای نیمه عمر کوتاهی هستند از این رو بیشتر از بقیه در دوران حاملگی کاربرد دارند
- (2) فنی توئین این دارو به راحتی از جفت عبور می کند، شکاف کام و لب شکری در نوزاد از مهمترین عوارض این دارو می باشد
- (3) کاربرد فنوباربیتال و فنی توئین در زنان باردار موجب تخلیه فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K ( فاکتورهای X,IX,VII,II ) شده و سبب خونریزی در جنین می شود که در این شرایط بایستی از ویتامین K استفاده کرد
- (4) مصرف تری متادیون در بارداری موجب افزایش میزان مرگ جنینی، ناهنجاریهای حرکتی، ناهنجاری های سر و صورت، شکاف در کام و لب شکری می شود
- (5) مصرف کاربامازپین در حاملگی ناهنجاری های بسیار کمی ایجاد می کند

# داروهای موثر بر سیستم اعصاب محیطی

با تزریق اپی دورال نسبت غلظت خونی در جنین به مادر در هر کدام از داروها فرق دارد، این نسبت در بوپی و اکائین و اتیدوکائین  $0/3$  در لیدوکائین  $0/5$  در میپروکائین  $0/7$  و پریلوکائین  $1$  می باشد. نکته مهم این است که کاهش نسبت های فوق نشان دهنده سالم بودن دارو نیست چون فعالیت فارماکولوژیک و عوارض جانبی دارو بیشتر با غلظت داروی آزاد در ارتباط است.

(1) برادی کاردی و مرگ جنینی به دنبال بی حسی خاجی و موازی گردنی با داروهای معمول بی حس کننده موضعی گزارش شده است.

(2) تعداد زیادی مرگ جنینی با مصرف بوپی و اکائین اتفاق افتاده است

(3) میزان وقوع برادی کاردی جنینی با پریلوکائین کمتر از لیدوکائین و یا میپروکائین

است

# داروهای مهار کننده اتصال عصب و عضله

- (1) داروهای شل کننده عضلانی با ازت چهار ریشه ای مانند د-توبوکورارین، سوکسینیل کولین و دکامتونیوم خیلی ضعیف از جفت عبور می کنند اما با این همه مواردی از فلجی در نوزادان به دنیا آمده از مادرانی که سوکسینیل کولین مصرف می کنند گزارش شده است
- (2) وکوروبنیوم، پانکوروبنیوم، فازادینیوم و الکورونیوم به میزان متفاوتی از جفت عبور می کنند
- (3) علیرغم عبور داروی آتروپین از جفت، مصرف این دارو در دوران حاملگی عوارضی به همراه نداشته است
- (4) در مادرانی که دچار عارضه میاستینا گراویس می باشند و از داروی پیریدوستیگمین استفاده می کنند بایستی فواصل زمانی دارو تا حد امکان طولانی باشد چون کلیرنس این دارو در جنین کم است

وکوروبنیوم یک داروی مناسب جهت بی حسی های مامائی می باشد زیرا انتقالش از جفت بسیار ناچیز است

# داروهای هورمونی

## ➤ هورمون های تیروئیدی

- (1) غده تیروئید جنین در ماه چهارم حاملگی شروع به فعالیت می کند و فعالیتش تحت تأثیر TSH جنین است. ید به راحتی از راه جفت عبور می کند و مصرف زیاد این ماده توسط مادر ممکن است منجر به گواتر در جنین شود که در برخی از مواقع این گواتر خیلی بزرگ بوده بطوری که منجر به انسداد و حتی مرگ جنین می شود
- (2) مصرف ید رادیواکتیو در خانم باردار منجر به هیپوتیروئیدیسم شدید جنین می شود
- (3) مصرف پروپیل تیویوراسیل ممکن است منجر به گواتر جنین شود
- (4) مصرف متی مازول علاوه بر ایجاد گواتر در جنین می تواند سبب تشکیل نشدن قسمتی از پوست سر Aplasia Cutis در جنین می شود

از آنجائی که پروپیل تیویوراسیل به میزان کمتری از جفت عبور می کند، مصرف آن در حاملگی بی خطرتر از متی مازول است

# داروهای هورمونی

## ➤ هورمون های استروئیدی

- (1) مصرف برخی از ترکیبات پروژستینی و یا آندروژنی در دوران حاملگی سبب ماهیچه ای شدن اندام های تناسلی - ادراری جنین ماده می شود
- (2) مصرف متیل تستسترون در دوران حاملگی سبب ماهیچه ای شدن اندام های تناسلی - ادراری جنین ماده می شود که از طریق تولید ماده آندروژن در غده آدرنال جنینی سبب این مشکل می شود
- (3) مصرف DES در دوران حاملگی احتمال افزایش آدنوکارسینومای واژن و سرویکس در خانم های بین سنین ۱۴ تا ۲۲ سالگی را که در دوران جنینی در معرض این دارو ها بوده اند را افزایش می دهد
- (4) رابطه بین در معرض قرار گرفتن با هورمون های جنسی ماده در سه ماهه اول حاملگی و وقوع ناهنجاری های مادرزادی مختلف بویژه در قلب و عروق وجود دارد اما مطالعات کامل همچنان ادامه دارد



# داروهای هورمونی

## ➤ کورتیکواستروئید ها

- (1) هیدروکورتیزون اغلب در خانم های حامله مصرف می شود و خطرات ناشی از آنها در انسان ناچیز می باشد و موارد بسیار اندکی از وقوع عارضه شکاف کام گزارش شده است
- (2) داروی بتامتازون که در هفته های ۲۶ تا ۳۲ برای پیشگیری از زجر تنفسی در جنین مصرف می شود عوارض بسیار کمی بر جنین دارد ولی احتمال غیر طبیعی شدن عمل سیستم اعصاب مرکزی وجود دارد
- (3) کورتیکواستروئیدهای فلوردار مثل فلوئوسینولون، دگزامتازون و تریامسینولون اثر تراژون زائی بیشتری از بقیه دارند

# داروهای موثر بر سیستم قلب و عروق

## ➤ کاتکول آمین ها و آگونیست های گیرنده بتا

(1) نورآدرنالین و آدرنالین که وارد جریان خون جنینی می شوند می توانند سبب تاکیکاردی جنین و بی نظمی قلب جنین شوند

(2) ریتودرین، فنوترول، متاپرونول و سالبوتامول از داروهائی هستند که در زایمان زودرس در حاملگی مصرف می شوند، این داروها قادرند از جفت عبور نموده و سبب بی نظمی قلب جنین شوند

## ➤ بتا بلوکرها

(1) مصرف پروپرانول در دوران حاملگی سبب بروز تأخیر در رشد درون رحمی، کاهش اندازه جفت، طولانی شدن زایمان و مهار تنفسی در نوزاد می شود

(2) لابتالول و آتنولول برای درمان هیپرتانسیون حاملگی مفید و بی خطر می باشند

## ➤ داروهای ضد هیپرتانسیون

(1) نوزادان مادرانی که در سه ماهه اول حاملگی رزروین مصرف نموده اند دچار لتارژی در ۲۴ ساعت اول، پر خونی بینی و زجر تنفسی یک هفته بعد از تولد می شوند

(2) مصرف دیازوکسید در بارداری موجب هیپر گلیسمی در نوزاد به دنیا آمده می شود از این رو مصرف آن در دوران بارداری توصیه نمی شود

(3) متیل دوپا از داروهای انتخابی در درمان هیپرتانسیون در حاملگی می باشد

# آنتی بیوتیک ها

## ➤ پنی سیلین

- (1) آمپی سیلین و آموکسی سیلین به دلیل طیف اثر وسیع و ضریب درمانی بالا در دوران حاملگی مصرف می شود
  - (2) پنی سیلین G در اوائل و اواخر حاملگی دارای غلظت پائینی در خون و بافت جنین می باشد از این رو استفاده از آن در عفونت های رحمی محدود می باشد
  - (3) دی کلوگزاسیلین که از آنتی بیوتیک های مقاوم به پنی سیلیناز می باشند در درمان عفونت های خانم های باردار به راحتی مصرف می شوند
- سفالوسپورین ها در دوران حاملگی به راحتی قابل استفاده می باشند

## ➤ آمینوگلیکوزید ها

- (1) نوجوانانی که مادران آنها در دوران بارداری استرپتومایسین مصرف نموده اند دچار اختلال در شنوایی به علت کاهش فعالیت در عصب هشتم شده اند اما کانامایسین چنین مشکلی ایجاد نمی کند
- (2) آمیکاسین نیز به راحتی از جفت عبور می کند و غلظت ریوی آن در جنین بالا می باشد

# آنتی بیوتیک ها

## ➤ تتراسیکلین ها

۵۰ تا ۶۰ درصد از دز مصرفی این داروها وارد جنین می شود. این داروها بطور انتخابی در Enamel و Dentine دندان ها که در اواخر ماه چهارم حاملگی کلسیفیه می شوند رسوب می کنند از این رو این داروها بهتر است در سه ماهه سوم حاملگی مصرف نشوند

## ➤ کلرامفنیکل

مصرف دز بالای این دارو در اواخر حاملگی سبب بروز یک نوع از کلاپس قلبی - عروقی بنام Gray-Syndrome می شود

## ➤ اریترومایسین و کلیندامایسین

(1) اریترومایسین استولات به علت مسمومیت کبدی در زنان باردار در دوران حاملگی منع مصرف دارد

(2) به دنبال مصرف کلیندامایسین حالتی بنام آنتروکولیت ایجاد می شود که سبب محدودیت مصرف آن در بارداری می شود

➤ **مترونیدازول** که داروی Choice در درمان تریکوموناس می باشد با توجه به اثر کارسینوژنی آن در سه ماهه اول حاملگی ممنوع می باشد

# آنتی بیوتیک ها

## ➤ سولفانامیدها و کوتریموکسازول

مصرف این دو دارو در دوران بارداری محدود می باشد و مصرف آنها بویژه در سه ماهه اول سبب کمبود اسید فولیک می شود

## ➤ داروهای ضد سل

ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول که در درمان سل کاربرد دارند در مادران مسلول در طول بارداری مصرف می شوند

## ➤ داروهای ضد مالاریا

این داروها بویژه کلروکین به دلیل ایجاد عوارضی چون تجمع رنگدانه در شبکیه چشم و اختلال در وستیبولار و حلزون شنوایی در بارداری ممنوع می باشند



# داروهای ضد سرطان

- (1) مصرف این داروها بویژه **آمینوپترن** در سه ماهه اول حاملگی موجب افزایش ناهنجاریهای مادرزادی مانند غیر طبیعی شدن کروموزوم ، اشکالات اسکلتی، لکوپنی، مرگ قبل از تولد و سقط های خودبخودی را سبب می شود
- (2) **مصرف رتینوئید** که آنالوگ ویتامین A می باشد و در بیماریهای نئوپلاسمی و پوست کاربرد دارد به علت عوارض جدی مادرزادی که در ساختمان CNS، تیموس و قلب می گذارد در دوران حاملگی ممنوع می باشد



ایام به کام