المحاضرة الثالثة : الأدوية والحمل

❖ يتطلب استعمال الأدوية خلال الحمل اعتبارات خاصة للأسباب التالية :

- يتأثر كل من الأم والجنين بالدواء المستعمل،
- القليل من الأدوية التي تعتبر آمنة Safe بينما الغالبية العظمى منها تعتبر مضاد استطباب contraindicated،
- تتعرض الأم وجنينها لبعض التغيرات الفيزيولوجية خلال فترة الحمل ،
- تبدل هذه التغيرات الفيزيولوجية الحادثة في جسم المرأة الحامل من حرائك الدواء pharmacokinetics ومن تأثير الدواء drug effects مقارنة بحرائكه وتأثيره عند غير الحامل .

❖ التغيرات الفيزيولوجية الحادثة خلال الحمل

١) زيادة حجم البلاسما و ماء الجسم بنسبة ٥٠% تقريباً في الحمل الطبيعي، مع زيادة نسبة الدسم في الجسم.

٢) زيادة وزن الحامل (تقريباً ١٢,٥ كغ).

٣) نقص ألبومين المصل ، مع أن معدل إنتاج الألبومين يزداد خلال فترة الحمل ومع ذلك تنخفض نسبة الألبومين بسبب التمدد الحاصل في حجم البلاسما،

٤) تكون أغلب مواضع الارتباط ببروتينات البلاسما مشغولة بالهرمونات والمواد الأخرى التي يزداد انتاجها خلال الحمل وبالتالي تنقص السعة الرابطة للألبومين.

٥) يزداد الصبيب الدموي الكلوي ومعدل الرشح الكبي glomerular filtration نتيجةً لزيادة نتاج القلب cardiac output.

❖ تغيرات الحرائك الدوائية خلال الحمل

- حالما يمتص الدواء ويصل للدم فإنه (وخاصةً إذا كان منحلاً بالماء) يتوزع في سوائل الجسم بسرعة أكبر منها عند غير الحامل .
- تتوزع الأدوية المنحلة بالدسم في النسج الشحمية بشكل أوسع عند الحامل نتيجة لزيادة نسبة الدهون في جسم الحامل.
- تبقى الأدوية التي تتوزع في النسج الشحمية في الجسم لفترة أطول بسبب تحررها البطيء من النسيج الشحمي إلى مجرى الدم .وبالتالي يزداد العمر النصفي لهذه الأدوية Half life
- ربما يكون هناك حاجةَ لزيادة الجرعة المطلوبة من الدواء ولكن هذا يمكن أن يتعادل مع التغيرات الحرائكية الأخرى لدى الحامل.
- بسبب تناقص السعة الرابطة للألبومين خلال الحمل يزداد تركيز الدواء الحر (غير المرتبط) في الدم وبالتالي هذا يقود إلى زيادة التأثير العلاجي والتأثيرات غير المرغوبة للدواء عند الأم ، إضافةً لزيادة نسبة المرور عبر الحاجز المشيمي إلى الجنين .

- وهكذا فإن الجرعة الدوائية المعطاة ربما تعطي تأثير أكبر عند الحامل منه عند غير الحامل.
- زيادة نسبة إطراح الدواء عبر الكليتين والذي يحدث عند الحامل وخاصةً تلك الأدوية التي تطرح بالبول دون تبدل ومثال عليها الـ penicillins، الـ digoxin , والـ lithium.
- في مراحل الحمل المتأخرة (خاصةً الشهر الأخير) فإن زيادة حجم ووزن الرحم ربما يقود إلى انخفاض الصبيب الدموي الكلوي عندما تتخذ المرأة الحامل وضعية الاستلقاء (supine position) وهذا بالتالي يؤدي إلى تناقص في إطراح الدواء والتالي تطاول فترة التأثير الدوائي.

❖ العومل التي تؤثر على مرور الدواء عبر الحاجز المشيمي وتأثيره على الجنين

(١)الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء (قابلية الإنحلال بالدسم، الوزن الجزيئي).

(٢)كمية الدواء الواصلة إلى الحاجز المشيمي.

(٣)فترة التعرض للدواء.

(٤)قابلية الدواء للتوزع في أنسجة الجنين.

(٥)فترة تطور المشيمة والجنين وقت التعرض للدواء.

(٦)تأثير المشاركات الدوائية على قابلية العبور المشيمي (زيادةً أو نقصاناً).

☒ قابلية الإنحلال بالدسم والتشرد:

يعتمد عبور الدواء إلى الجنين من خلال الحاجز المشيمي على درجة انحلاله بالدسم وقابليته للتشرد.

- الدواء الأكثر انحلالاً بالدسم يميل لأن يكون أسرع عبوراً للمشيمة والدخول للدوران الجنيني .
- من الأمثلة على هذه الأدوية الـ **Thiopental** الذي يستعمل في التخدير العام في العمليات القيصرية يعبر إلى المشيمة بشكل فوري ويسبب تهدئة وتوقف التنفس عند المولود.
- الأدوية عالية التشرد مثل الـ **Succinylcholine** و**Tubocurarine** المستعملان أيضاً في العمليات القيصرية ، تعبر المشيمة ببطء وتحقق تركيز منخفض جداً في دوران الجنين.

☒ الوزن الجزيئي The molecular weight

يؤثر الوزن الجزيئي على معدل وكمية الدواء الذي يعبر المشيمة:

- الأدوية ذات الوزن الجزيئي بين ٢٥٠ – ٥٠٠ دالتون تعبر المشيمة بسرعة ، ويتحدد عبورها بدرجة انحلالها بالدسم وقابليته للتشرد
- الأدوية ذات الوزن الجزيئي بين ٥٠٠ – ١٠٠٠ دالتون تعبر المشيمة بصعوبة أكبر .
- الأدوية ذات الوزن الجزيئي الأكبر من ١٠٠٠ دالتون تعبر المشيمة بشكل ضعيف جداً.
- هناك **تطبيق سريري هام** لاستعمال هذه الخاصية وهي إعطاء الـ heparin كمضاد للتخثر عند المرأة الحامل ويعتبر الخيار الأمثل لأنه ذو وزن جزيئي كبير جداً (وهو قطبي) لذا فهو لا يعبر المشيمة أبداً ، وهو بذلك يختلف عن الـwarfarin ذو الوزن الجزيئي المنخفض الذي يمتلك تأثيراً مشوهاً للجنين فيما إذا وصل للدوران الجنيني ويعتبر مضاد استطباب خلال الحمل ويجد تجنبه

خلال الثلث الاول من الحمل والتي هي فترة تكون الأعضاء وحتى بعد ذلك لأن الدماغ يستمر بالتطور حتى ما بعد الشهر الثالث .

☒ النواقل المشيميةPlacental Transporters

- اكتشف في الآونة الأخيرة وجود نواقل جزيئية على جانبي الغشاء المشيمي تستطيع أن تنقل الجزيئات الدوائية ذات الوزن الجزيئي المرتفع عبر الغشاء المشيمي من وإلى الجنين ومثال عليها:
- الـ P-glycoprotein الذي يقوم بإعادة ضخ بعض الأدوية المضادة للسرطان (vinblastine doxorubicin) وبعض الأدوية الأخرى (مثل digoxin) والتي قد تعبر المشيمة بشكل عكسي من الجنين إلى الأم .
- إن تثبيط هذه النواقل يؤدي إلى تراكم هذه الأدوية في الدوران الجنيني وبالتالي إحداث تأثيراً ضاراً بالجنين.
- الأضداد الأمومية (maternal antibodies) التي تنتقل إلى الجنين من الأم رغم كونها ذات وزن جزيئي مرتفع ويمكن أن تضر بالجنين (Anti RH)

❖ القواعد العامة في استعمال الأدوية خلال الحملGeneral Guidelines

١. مقارنة فوائد الدواء عند الأم بالخطر المتوقع على الجنين

٢. عندما تكون المعالجة مستطبة فإن اختيار الدواء يعتمد على مرحلة الحمل وعلى المعلومات المتوافرة عن الدواء فمثلاً خلال الثلث الأول من الحمل نستعمل الأدوية من الأجيال القديمة والتي أصبحت مجربة لفترة طويلة ومعروفة بعدم إحداثها لتأثيرات مشوهة.

٣ . أي دواء يستعمل خلال الحمل يجب أن يعطى بالمقدار الأدنى الفعال ولأقصر فترة فعالة ممكنة.

٤. يجب نصح المرأة الحامل حول اللقاحات التي يمكن أن تأخذها خلال فترة الحمل وتلك التي تمنع من أخذها :

- ✓ اللقاحات الفيروسية الحية Live virus vaccines مثل(الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية وشلل الأطفال) يجب تجنبها لأنها مؤذية للجنين وتسبب له تأثيرات ضارة.
- ✓ اللقاحات الفيروسية المقتولة Inactive virus vaccines, مثل الإنفلونزا,والكلب والتهاب الكبد البائي (إذا كانت المرأة ذات خطورة عالية وكانت سلبية المستضدات المصلية) فهي آمنة الاستعمال.
- ✓ الذيفانات Toxoids(مثل الديفتيريا ، والكزاز) تعتبر آمنة الاستعمال.
- ✓ الغلوبولينات مفرطة التمنيعHyperimmune globulins يمكن أن تعطى للمرأة الحامل التي تعرضت لاحتمال الإصابة بالتهاب الكبد ب والكزاز والكلب .

****

تأثير بعض المواد غير الدوائية على الحمل

١) **الكحول (Alcohol) :** يعتبر الكحول مضاد استطباب خلال فترة الحمل ولا يسمح بأي كمية مهما قلت ، التعاطي المفرط للكحول خلال الحمل يمكن أن يسبب متلازمة الطفل الكحولي (fetal alcohol syndrome) والتي تتميز بإحداثها للعديد من التشوهات الخلقية والتدهور الذهني .

٢) **الكافئين (Caffeine) :**

وهو المشروب الأكثر تعاطياً خلال الحمل وهو موجود في القهوة والشاي والكولا والشوكولا وبعض الأدوية التي تعطى بدون وصفة over-the-counte مثل المسكنات والمنشطات :

☒ تعاطي كميات متوسطة من الكافئيين لا يترافق بأية عيوب خلقية إنما يمكن أن يسبب

- إجهاض عفوي spontaneous abortions
- ولادة مبكرة preterm births
- نقص وزن الولادة low birth weights

☒ إن تعاطي الكافئيين بمقادير عالية يمكن أن يسبب لانظميات قلبية لدى الجنين cardiac dysarhythmias.

٣) **التدخين(Cigarette smoking) أو تعاطي النيكوتين وأول أكسيد الكربون :**

ويعتبر واحداً من الأسباب التي يمكن الامتناع عنها والمسببة لإحداث إمراضيات ووفيات ما حول الولادة وتعتبر مضاد استطباب خلال فترة الحمل وتتضمن تأثيراتها ما يلي :

- ➢ زيادة وفيات الأجنة والحديثي الولادة والرضع،
- ➢ نقص وزن المولود وطوله،
- ➢ قصر فترة الحمل،
- ➢ زيادة اختلاطات حول المخاض وتشمل :
  - ✓ انفكاك مشيمة باكر
  - ✓ إجهاض عفوي
  - ✓ ولادة مبكرة.

☒ تحدث هذه التأثيرات نتيجة نقص الصبيب الدموي وبالتالي نقص الأكسجين عن المشيمة والرحم :

- ✓ **النيكوتين (Nicotine):**يسبب تقبض وعائي وبالتالي نقص الصبيب الدموي للجنين.
- ✓ **أول أكسيد الكربون (carbon monoxide) :**ينقص الوارد من الأكسجين إلى الجنين.

☒ نقص الأكسجة المزمن Chronic fetal hypoxia الناجم عن التدخين يمكن أن يترافق مع :

١) تدهور عقلي mental retardation

٢) تأخر التطور الروحي الحركيintellectual and physical development

❖ تصنيف خطورة استعمال الأدوية خلال الحمل حسب منظمة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)

تقسم الأدوية حسب خطورتها على الحامل والجنين إلى ٥ أصناف :

١) **الصنف Class A** :أظهرت الدراسات على المرأة الحامل أنه لا توجد أية خطورة على الجنين أو الأم.

٢) **الصنف Class B:** أظهرت الدراسات التجريبية على الحيوان عدم وجود خطورة على الجنين ، لكن الدراسات على الإنسان على هذه الأدوية كانت غير كافية لإثبات أمان الدواء .

٣) **الصنف Class C:**يوجد خطورة محتملة لأن الدراسات التجريبية عند الحيوان أظهرت وجود بعض التأثيرات غير المرغوبة ، لكن الدراسات عند الإنسان لم تعط معلومات كافية حول أمان الدواء ، تستعمل هذه الأدوية فقط عندما تتفوق فائدة الدواء على خطورته المحتملة.

٤) **Class D** :هنا أظهرت الدراسات توجد خطورة محتملة عند الإنسان لكن تتفوق فائدة استعمال الدواء عند الأم على خطورته المحتملة على الجنين .

٥) **Class X:** :أظهرت الدراسات والتقارير حدوث تشوهات جنينية وتتجاوز خطورته عند الحامل الفوائد المتوقعة ويمنع استعمالها نهائياً.

❖ تعريف التشوه الجنيني Defining a Teratogen

لكي نعتبر مادة ما مشوهة للجنين يجب أن تحقق الشروط الآتية :

١. أن تحدث وبشكل انتقائي مجموعة من التشوهات الوصفية في عضو ما.

٢. أن يحدث الدواء هذا التأثير في مرحلة معينة من تطور الجنين (مثلاً خلال فترة تكون عضو ما من أعضاء الجنين)

٣. أن يكون هذا التأثير معتمد على الجرعة (أي لا يحدث التأثير المشوه إلا بجرعة معينة من الدواء)

مثال على الأدوية المشوهة : الثاليدوميد Thalidomide

ينتمي الثاليدوميد (Thalidomide) إلى فئة من الأدوية تسمى العوامل المثبطة للمناعة، وهو يساعد على تقليل الاستجابات المناعية للوقاية من الالتهاب في الجسم.

- هو مثال عن الأدوية التي تحدث اضطراب في تكون الأطراف لدى الجنين ومن تعرض واحد للدواء.
- ومع ذلك ولكي يحدث هذا التأثير المشوه يجب أن يكون التعرض للدواء خلال فترة محددة من تكون الأطراف.
- تكون خطورة الثاليدوميد في أقصاها خلال الأسابيع السبعة الأولى من الحمل لأنه في هذه الفترة يتم تكون الذراعين والساقين .
- تم سحب هذا الدواء من معظم الأسواق في العالم. وتمت إعادته مؤخراً لعلاج بعض لأمراض مثل الورم النقوي العديد (MM).

****

جداول الأدوية حسب تصنيف منظمة الغذاء والدواء الأمريكية خلال الحمل :

Type of medication	**classA**	**Class B**	**Class C**	**Class D**
Analgesic	parcetamole	Hydromorphen Codein, Meperidine Morphine	Indomethacin Salicylates ibuprofen	
Antibiotics	Ampicillin Erythromycin Penicillin Carbacillin Nitroforantoin ethambutol	Amikacin Gentamycin Izoniazid, Meconazol Ticarcillin, Oxacillin Cephalosporins Clindamycin	Sulfonamides sterptomycin Chloramphenicol Tobramycin Amoxicillin w/clavulanic acid	Ciprfloxacin Norfloxacin Tetracyclin metronidazol
Anticoagulants	----------	Dipyridamole Heparin	------	Warfarin
Antiemetics	meclizine	Prochlorperazine Trimethopenzamide Metoclopramide scopolamine	Triethylperazine	
antiepileptics	----------	Clonazepam ethosuxamide	Phenytoin Valproic acid Primidone phenobarbital	Trimethadone
Antihistamines	Chlorpheniramine tripelenamine	brompheniramine	Terfenadine,Astimazole Dephenhydramine Hydroxzine	
Antihypertensive	----------	Atenolol,labitolol Metoprolol, Propranolol Hydralazine Methyldopa	Nitroprusside Diazoxide,clonidine Timolol,nadolol prazosin	Captopril Reserpine, Enalapril, Lisinopril

Asthma preparation	----------	Beclomethason Amiophyllin, Tebrotalin Ibratropiumbromid	----------	----------
Cardic drugs	----------	Procainamide Qunidine,Lidocain Verapamil,disopyramide	Deltiazem, Nifidipine	
Cough preparation	----------	Gaifenesine		
Diuretics	----------	Furosemide, mannitol	Spirnolacton, acetazolamide Ethacrynic acid hydrochlorthiazede	
hypoglycemics	Insulin	----------	----------	Chlorpropamide Tulbotamide Glypuride
Laxative	Milk of magnesia psylium	ducusate		
sedative	----------	----------	----------	Barbiturates Benzodiazepines
Theroid preparations	thyroxine	----------	Methimazole, iodide Propylthiouracil	----------
Other drugs	Ferrouse sulfate Kaopectate Probencid Antacids	Allopurinol Clofibrate H2 antagonists bromocriptine	Corticosteroids Amphetamines General anasthetics Haloperidol Pencillamine Phenothiazines T.C antidepressants	Antineoplastic agents Lithium,Disulfiram Estrogens, quinine Isotertinoin, Misprostol
vaccines		Influenza, Polio Rabies, tetanus		Rubella, Mumps Measles,smallpox

انتهت المحاضرة