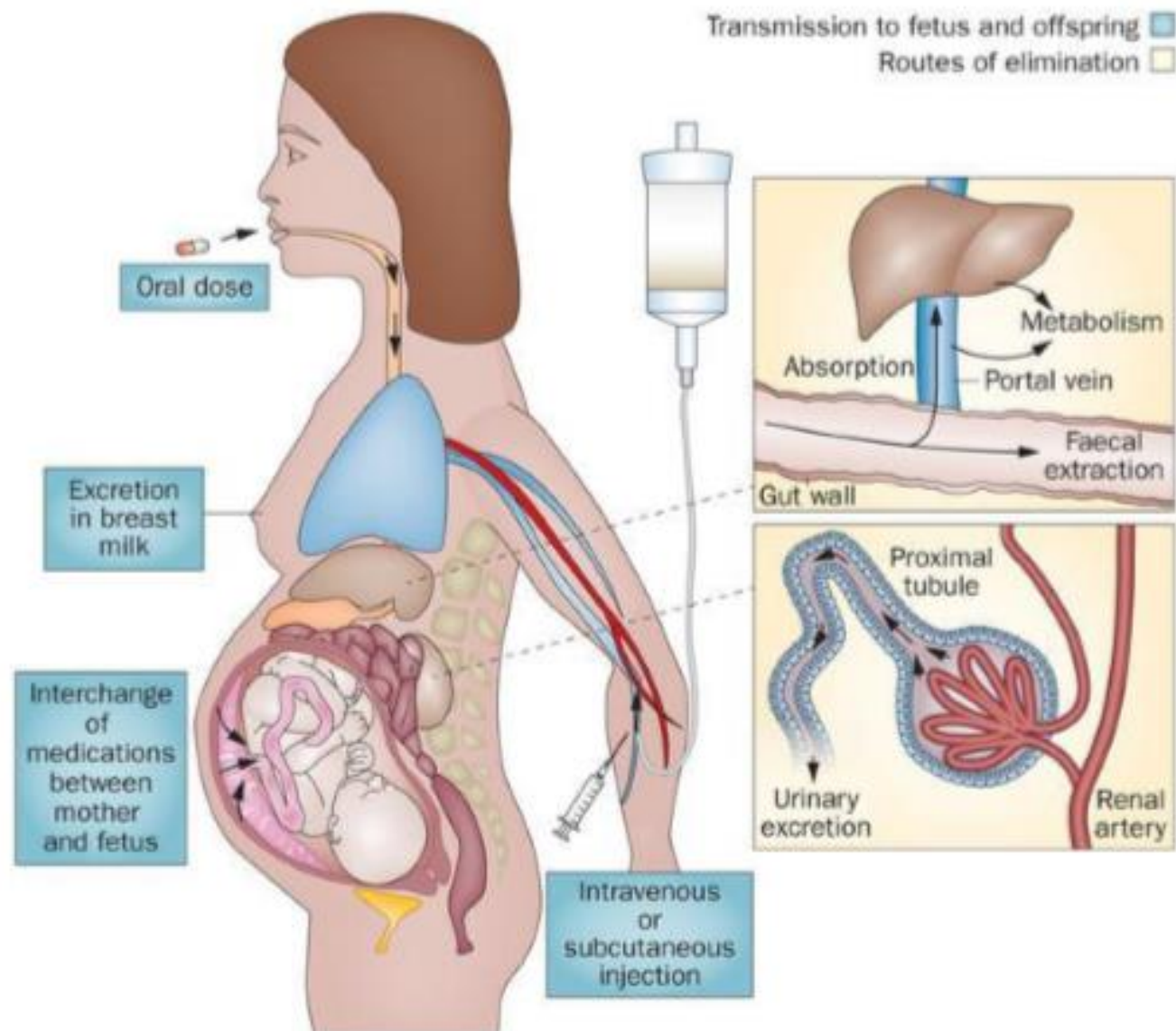


علم الأدوية السريري

أدوية الحمل والإرضاع

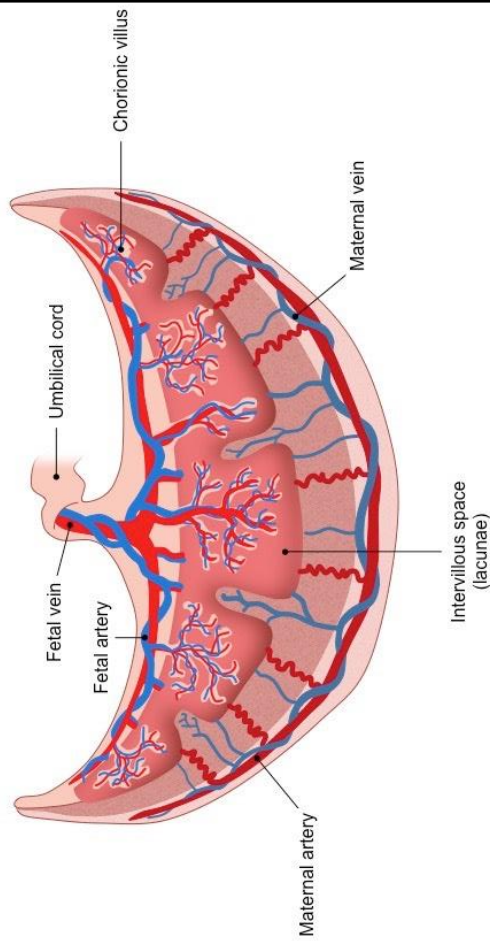
د. طلة الملي

MEDICATIONS IN PREGNANCY



- ★ Regardless of the route of administration (oral, IV, IM..) we know that the liver will do its function which is metabolism in particular, and elimination will occur in pregnant and lactating or breastfeeding women.
- ★ So the concentration of the drug in the mother's serum will be determined by liver function and kidney function. However, the fetus will be susceptible to any drug administered or taken by the mother.
- ★ The same applies on the infant because the drug can probably get transferred to the milk, or for the fetus the drug can be transferred via the placenta from the mother's blood circulation to the fetus circulation.

المشيمة:



تعتبر الأدوية المشيمة بالانتشار المنفعل (المعتمد على التركيز من الأعلى للأخفض).
❖ وهي حاجز شحمي (غشاء خلوي دسم) بين دوران الأم والدوران الجنيني، وهي المنطقة التي تلتقي فيها خلايا الكائنين معاً وبالتالي يجب أن يكون الدواء منحللاً في الدسم حتى يستطيع العبور.

❖ تعتبر الأدوية عديمة التشرد بسرعة أكبر

❖ معظم الأدوية ذات وزن جزيئي منخفض وتعتبر بسهولة: والأمر ذاته بالنسبة للأدوية التي تعتبر حليب الإرضاع باعتباره من الأوساط الدسمة.

ولكن هناك بعض الاستثناءات مثل الهيبارين كونه عديد سكاريد، وكذلك الأنسولين، وهرمون النمو، والستيروئيدات القشرية.

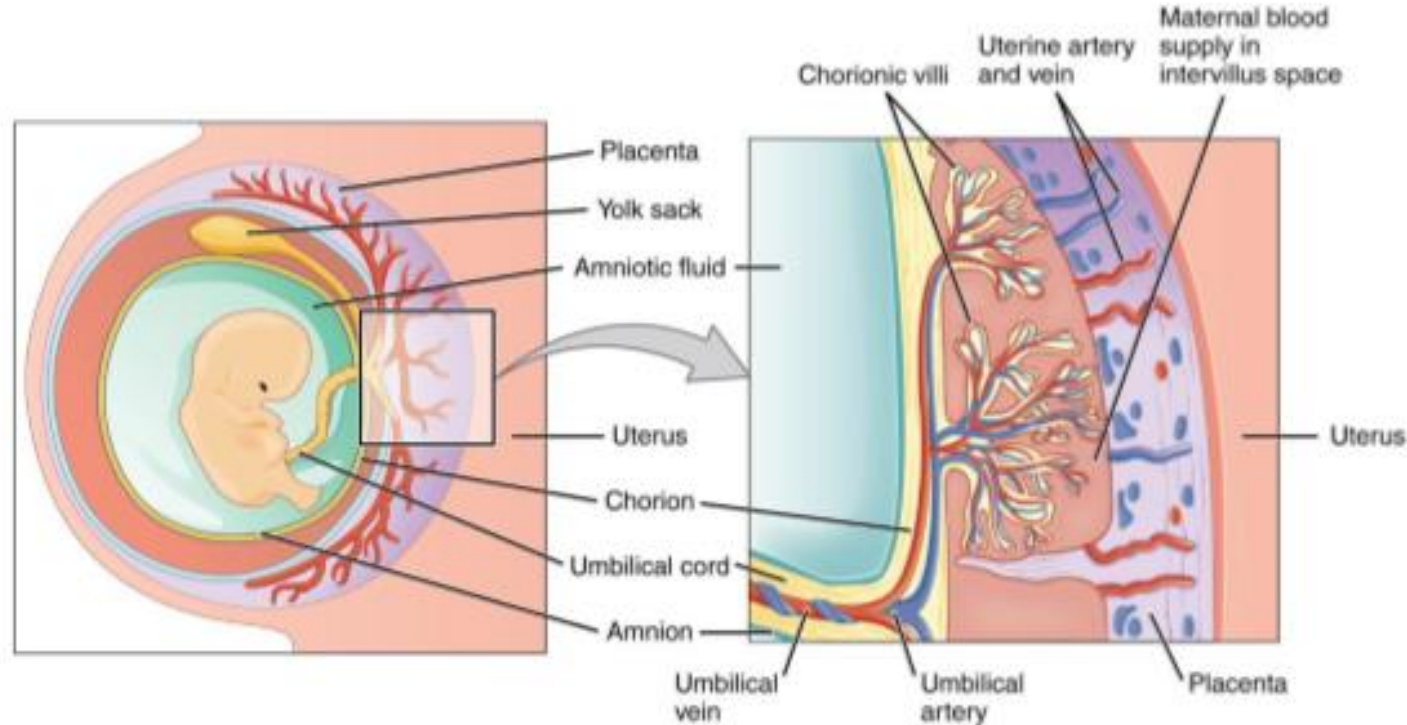
We have to remember that the mother's circulation and the fetus circulation don't mix, the fetus relays on the mother for oxygen and for nutrients, on the other hands he or she has to eliminate CO₂ and all the other waste, and that is why we have to assess the liver and renal function for pregnant woman, otherwise the concentration of the drug will be extremely high and this will cause problems for the fetus.

إذا للمشيمة ثلاث وظائف رئيسية:

ربط الجنين بالرحم *uterus*

تأمين الأوكسجين والمواد المغذية *nutrients*

التخلص من فضلات الجنين وغاز ثاني أوكسيد الكربون التي تطرح لاحقاً عن طريق كلية الأم.



تاريخ التاليدوميد:

- طرح دواء التاليدوميد عام 1956 في الأسواق في أكثر من 20 بلد، لكن الدكتور فرانسيس كيلسي العامل في منظمة الغذاء والدواء رفض الموافقة على تسويقه في أمريكا عام 1960، بسبب نقص المعلومات الكافية والأمانة عنه.
- بعدها، بدأت الدلالات بالظهور حول العالم بارتباط هذا الدواء مع تشوهات ولادية خطيرة. مما حفز على تغيير رئيسي في قانون الدواء في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1962
- طرح التاليدوميد في الأسواق كدواء لعلاج الغثيان الصباحي للمرأة الحامل.
- في النهاية أنجبت النساء أطفالاً دون أيدي أو أرجل، أكثر من 20.000 وليد أصيبوا بتشوهات سببها التاليدوميد.



الأدوية عند الحوامل:

النقاط الأساسية:

-على الأدوية أن توصف للحامل فقط إذا كانت الفائدة المرجوة للأم تفوق الخطر على الجنين ، ويجب تجنب جميع الأدوية إن كان بالإمكان خلال الثلث الأول من الحمل فهو الثلث الأخطر لحدوث التشوهات حيث يبدأ فيه انقسام الخلايا multiplying cells ومن ثمّ التمايز differentiation للحصول على الأعضاء لاحقاً، لكن هذا لا ينفي أهمية الثلث الثاني والثالث من حيث الأذيات التي تكون غالباً وظيفية Functional وتأثيرات على النمو، مع بعض الاستثناءات في تسببها بالتشوهات أيضاً.

-الأدوية التي تم استخدامها بشكل واسع في الحمل والتي أظهرت مأمونية (ولديها هامش علاجي كبير) غالباً يجب أن توصف أولاً مقارنة مع الأدوية الجديدة أو التي لم تجرب بعد، ويجب أن تعطى حينها بأقل جرعة فعالة.

Effects of toxic drugs:

تأثيرات الأدوية السامة

- **Malformation:** التشوّه
- **Growth retardation:** تراجع النمو
- **Fetal death:** موت الجنين
- **Functional defects in newborn:** خلل وظيفي عند الوليد
- **Premature birth:** ولادة مبكرة

قد يكون الخلل الوظيفي عند الوليد بكونه أصم أو لديه عيب ما في القلب، وغالباً ما تظهر هذه المشاكل في مراحل متقدمة وقد لا تكون المعالجة حينها ذات جدوى.

وقد تحدث الولادة المبكرة (الخدج): بسبب انفصال المشيمة placenta abruption وحدوث الولادة قبل أوانها (preterm)

استخدام الأدوية في الحمل لا يكون دوماً خاطئاً:

بعض الأمثلة:

- الحرارة العالية مؤذية للجنين في الأشهر الأولى، لذا فإن استخدام الباراسيتامول أفضل من عدم العلاج.

- يحتاج السكري خلال الحمل لعلاج كثيف باستخدام الأنسولين وإلا ستظهر تأثيرات خطيرة على الجنين نتيجة ارتفاع سكر الدم: إما أن تكون المريضة مصابة بالسكري قبل الحمل أو هناك نوع آخر من السكري يدعى بالسكري الحليّ *Gestational diabetes*.

- يحمي حمض الفوليك من تفلّع الأنبوب العصبي، ويؤديّ عوزهُ أيضاً إلى فقر الدم كبير الكريات العرطل *megaloblastic anemia* حتى وإن لم تكن المرأة حامل.

- مضادات الصرع ممسّخة للأجنة لكن النوبة الصرعية قد تؤدي إلى انقطاع تام في الأوكسجين وهذا مؤذ للجنين.

- إن نسبة حدوث العيوب في الأنبوب العصبي عند الولادة للنساء الحوامل اللواتي لديهن عوز في حمض الفوليك كانت أعلى بعشرة أضعاف.

- بمقدار ما يمضي الوليد في رحم الأم من الزمن لغاية التسع أشهر (full term) بمقدار ما هو أفضل لصحته ولتكوّنه، وعند الولادة المبكرة قد يحدث عيوب لدى الوليد Birth defect تتركز في الأنبوب العصبي (NTD) neural tube defects أو يأتي الوليد بوزن منخفض.

- تنتقل الأدوية عبر المشيمة كما ذكرنا عن طريق الانتشار المنفعل لكن لحمض الفوليك جانب آخر بالإضافة للانتشار المنفعل passive diffusion هو النقل الفعّال Active transfer لكنّه لا يعمل إلّا في الأسابيع الأخيرة من الحمل.

- إن كان عمر الخديج 25-37 أسبوع ستكون محصّلة حمض الفوليك لديه 72 نانوغرام\مل، أمّا الطفل الذي استكمل تسعة أشهر Full term Infants 340 نانوغرام\مل ويعود هذا الفارق إلى النقل الفعّال الذي يحدث في الأشهر الأخيرة من الحمل.

إن التوصيات تلزم المرأة الحامل بأخذ 400 ميكروغرام يومياً من حمض الفوليك منذ بداية الحمل، لكن إن تعرّضت المرأة سابقاً لحمل أدّى إلى إصابة طفلها بعيوب في الأنبوب العصبي فيجب أن تعطى كمية أكبر من حمض الفوليك حرصاً على عدم تكرار هذه الحالة.

ولا يكتفى للمرأة الحامل بزيادة كمية الوارد الغذائي الغنيّ بحمض الفوليك (Vitamin B9).

قد يحدث عوز deficiency حمض الفوليك عند المرأة بسبب:

- نقص كمية حمض الفوليك في الراتب الغذائي Insufficiency diet

- أو أن جزءاً كبيراً من المواد المغذية ينتقل إلى الجنين

- أو بسبب التدرج degradation المتسارع له.

إذاً يؤدي عوز حمض الفوليك إلى:

^ فقر الدم العرطل megaloblastic anemia من وجهة نظر علم الدمويات Hematology .

^ أما نتائج الولادة pregnancy outcomes: فهي عبارة عن انفصال المشيمة placenta

abruption، أو الولادة قبل أوانها delivery preterm.

^ وبالنسبة للعيوب الولادية Birth defect: فهي عيوب عصبية بالدرجة الأولى، أو ولادة الجنين

بوزن منخفض، وقد يؤدي إلى تشوهات وعيوب وظيفية Congenital function

قبل الإلقاح:

هل يعتبر تأذي النطاف مسبباً للتشوهات عند الطفل؟

- يتم إنتاج الحيوانات المنوية بشكل مستمر .
- الحيوانات المنوية المتأذية (إما بالأدوية الكيميائية أو بالإشعاع) تكون أبطأ من السليمة وستصل بشكل أبطأ، وتكون حينها البويضات قد تم تلقيحها بالنطفة السليمة وبالتالي تكون هذه الحيوانات المنوية المتضررة غير مؤذية.
- قد تؤدي لضعف في الخصوبة: لأنّ خصوبة الرجل تتحدّد بعدد النطاف وحركتها ومدى سلامتها، فإن تضررت النطاف سيقول عدد النطاف السليمة والسريعة فتقل فرص عملية الإلقاح بالنتيجة.
- ولا يمكننا استبعاد التمسّخ الحاصل لأسباب أبوية بشكل كامل: نتيجة لأسباب غير معروفة قد يحصل تلقيح عن طريق نطفة متأذية وستؤدي بالتالي لتشوهات عند الجنين.

لذا ينصح باستخدام الواقي الذكري عند تعرض الرجل لمنتجات متوقع أنها ضارة على الحمل باعتبار التمسّخات الحادثة لأسباب أبوية غير مبررة.

تعتمد عملية الإلقاح على التنافس الشديد بالسرعة للوصول إلى البويضة وتنافس في الخصائص كذلك، فقد يصل حيوانان منويان بنفس اللحظة لكن تكون الغلبة للأكفأ والخالي من الضرر وسيغلق البويضة مؤدياً إلى تغييرات في غشائها ومنع وصول نطفة أخرى.

لكن في حالات العقم الناجمة عن ضعف شديد في النطاف أو عدد قليل لها، يتم اللجوء إلى أخذ أي نطفة حتى يتم تلقيح البويضة **In vitro** ويتتفي بذلك مبدأ التنافسية فلا يمكن الجزم بعدم حدوث التشوهات لأسباب أبوية بالكامل.

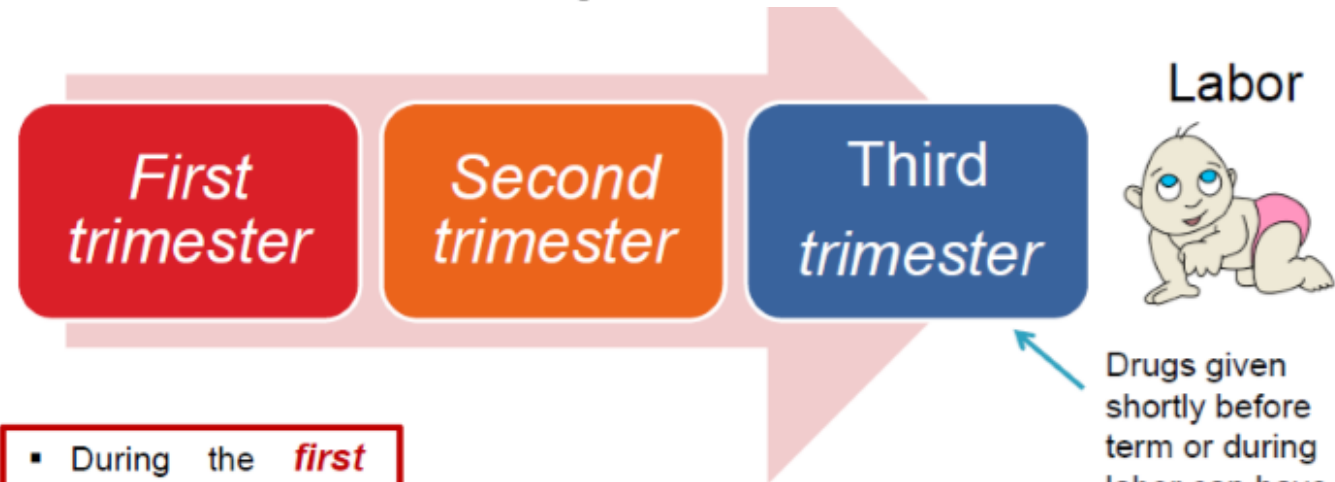
Pregnancy trimesters:

First trimester (week1-week12)

Second trimester (week 13-week28)

Third trimester (week 29-week 40)

لا يستخدم الأطباء مصطلح الأشهر في الحمل وإنما بالأسابيع، ويكون الحمل الكامل حصراً 40 أسبوع.



- During the **first trimester** drugs can produce congenital malformations (teratogenesis)
- The period of greatest risk is from the **third** to the **eleventh week** of pregnancy.

During the **second** and **third trimesters** drugs can affect the growth or functional development of the fetus, or they can have toxic effects on fetal tissues.

Drugs given shortly before term or during labor can have adverse effects on labor or on the neonate after delivery.

📖 إنَّ الثالث الأول هو الثالث الأخطر بالنسبة للمرأة ولجنينها، وسيكون التأثير أعظمياً لأي دواء مشوّه، فينبغي تجنّب إعطاء أي دواء قد يسبّب تشوّهات خلاله.

📖 هذا لا يعني أن الثالث الثاني والثالث أقل خطورة فتأثير الأدوية خلالهما يكون على النمو والتطور الوظيفي عند الجنين، أو قد تؤدّي إلى إحداث تأثيرات سميّة في أنسجة الجنين ومنها التشوهات في القنوات والسبل البولية التناسلية.

📖 أمّا فترة الولادة Delivery أو الوضع Labor فيكون التركيز على ما سيؤثر على المخاض كالنزوف، والعديد من النساء تتناول الأسبرين خلال الحمل خوفاً من حدوث الخثرة ولكن عند الاقتراب من الولادة ينبغي إيقاف استعمال أي مميع دم خوفاً من الدخول في حالة النزف، وكذلك الأمر في مثبّطات الجملة العصبية فمن الواجب تجنّبها لأنها قد تؤدّي إلى تثبيط تنفّسي وإلا سيحصل نقص أكسجة عند الطفل.

📖 وينبغي كذلك خلال فترة الحمل والفترة التي تسبق الولادة الامتناع عن تناول أدوية تؤدّي إلى تقلصات رحميّة لتسبّبها بالولادة قبل الأوان، والأمر المعاكس خلال فترة الولادة Delivery حيث يمنع استخدام أدوية مثبّطة للتقلّصات الرحميّة.

First trimester: physical and emotional changes a woman may experience.



في الثلث الأول من الحمل: قد تتعرض المرأة الحامل لتغيرات جسدية وعاطفية:

قد تتجلى بالقلق على الطفل والخوف من الحياة الجديدة، وقد تخشى من الزيادة في الوزن ونتيجة للغثيان والإقياء لا تستطيع المرأة الأكل بالمطلق، وبالعكس قد يسبب الثلث الأول زيادة في الشهية وبالتالي زيادة ملحوظة في الوزن. وتحصل تبدلات عاطفية ونوبات بكاء غير معروفة .

الثالث الأول من الحمل: الطفل في الأسبوع الرابع:

♥ يبدأ دماغ الطفل ونخاعه الشوكي بالتشكل.

♥ يبدأ القلب بالتشكل.

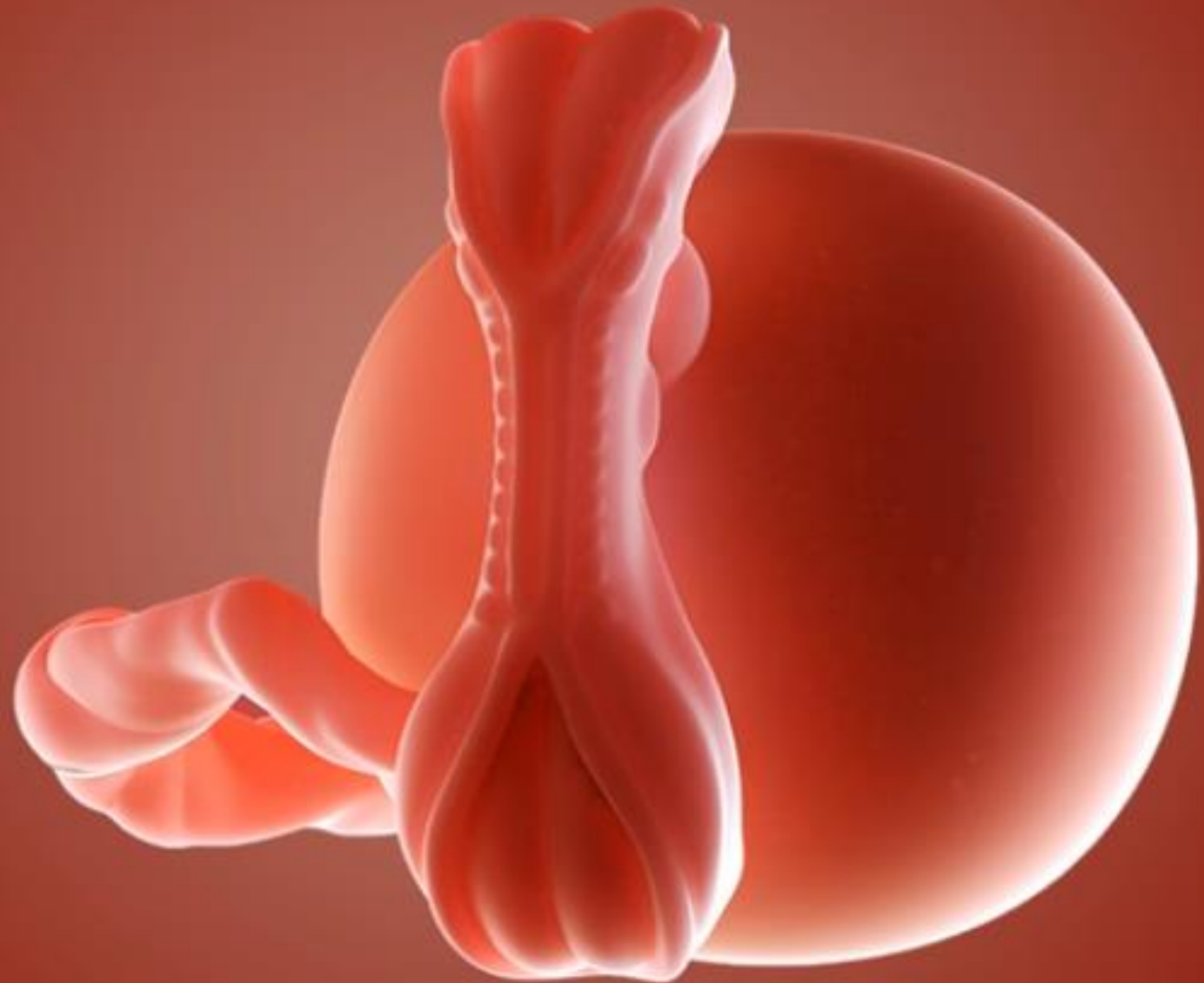
♥ تبدأ براعم الأيدي والأقدام بالظهور.

♥ الطفل الآن جنين و طوله 25/1 إنش (الإنش: 2.4سم).

توضّح الصورة اليمنى تكوّن الدماغ داخل الجنين والصورة اليسرى تكوّن القلب:



Month 1



الثلث الأول من الحمل: الطفل في الأسبوع الثاني عشر.

- ✧ تبدأ الأعصاب والعضلات بالعمل مع بعضها البعض، ولذلك تشعر المرأة بحركة الطفل.
- ✧ تظهر الأعضاء الجنسية الخارجية إن كان الجنين ذكر أم أنثى.
- ✧ يمكن للمرأة التي خضعت للأمواج فوق الصوتية في الثلث الثاني أو بعده أن تكتشف جنس طفلها.
- ✧ تكون الأجفان مغلقة لتحمي تطور العيون، ولن تفتح مجدداً حتى الأسبوع الـ 28.
- ✧ يتباطأ نمو الرأس، ويصبح الطفل أكثر طولاً.

Month 3



Month 7



Your baby will continue to mature and develop reserves of body fat. Your baby's hearing is fully developed. He or she changes position frequently and responds to stimuli, including sound, pain, and light.

Month 9



& respond to sounds, light, and touch. Baby is definitely ready to enter the world! You may notice that your baby moves less due to tight space. Your baby's position changes to prepare itself for labor and delivery.

Drugs used in pregnancy

الثلث الأول: من اليوم الثامن وحتى نهاية الشهر الثاني.

وهي الفترة الأكثر أهمية من حيث حصول التشوهات، وهي فترة تشكل الأعضاء.

من الشهر الثالث وحتى الشهر التاسع:

أقل خطورة من حيث التشوهات، ماعدا المجرى البولي التناسلي والجهاز العصبي المركزي.

تحدث تأثيرات وظيفية أكثر: تسبب الأمينوغليكوزيدات سمية عصبية وسمعية.

تزيد الساليسيلات من خطر حدوث النزف لذا يجب تجنبها.

تؤثر الأدوية على المواليد الجدد.

- يجب تجنب مثبطات الجملة العصبية المركزية (لأنها تسبب متلازمة الطفل المرن).
- يجب تجنب الأدوية التي ترفع خطر حدوث النزف: مثل مضادات التخثر والساليسيلات لأنها تزيد من خطر حدوث النزف الدماغي أثناء الولادة.
- تقلل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والساليسيلات من التقلصات الرحمية.

نقص التوتر (متلازمة الطفل المرن):

- انخفاض شديد بمقوية العضلات، تشاهد في البدء عند الأطفال.

- تتقلص هذه العضلات ببطء شديد عند الاستجابة لتنبيهها، ولا يبقى هذا التقلص طويلاً مقارنة بالعضلة العادية.

- نقص التوتر هو عرض ممكن أن يحصل من خلال أوضاع مختلفة.



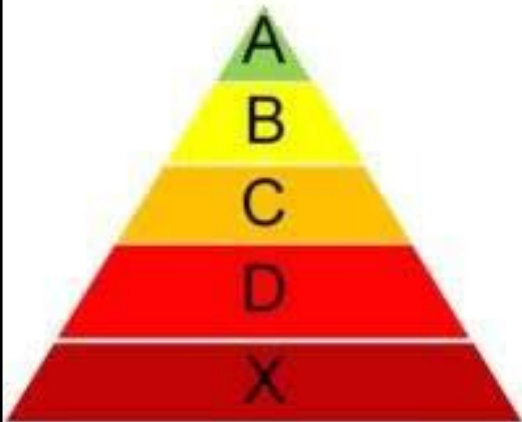
- تحدث بنسبة 2-4٪.
- إنَّ الخطر الإضافي الناتج عن الأدوية صغير بالنسبة لأكثر الأدوية، وبالتالي حتى يعتبر الدواء مشوهاً للجنة ينبغي أن يسبب تشوهات بنسبة تزيد عن 4٪.
- الأدلة على التأثيرات الماسخة (وهي التي تحدّد إن كان الدواء مشوهاً للجنين أم لا):
 - المعيار الذهبي هو تجربة مضبوطة التعشية RCT وتتعرض لاعتراضات أخلاقية حيث يمنع قيام المرأة الحامل بتجربة سريريّة، ويجرب الدواء على حيوانات التجربة ولا يكون الحيوان هو الهدف بحد ذاته وإنما الأنسال offspring.
 - إن أكثر ما يتم الاعتماد عليه كدليل لتأكيد أن هذا الدواء مشوه للجنة أو العكس هو إجراء تجارب سكانية Demographic study لمقارنة عدد التشوهات الناجمة عن إعطاء دواء معيّن لدى الحوامل، وعدد التشوهات الولادية دون إعطائه والمقارنة بينهما.
 - لا تعطي الدراسات الوبائية سبباً مثبتاً.
 - هناك اختلافات كبيرة بين الأنواع فيما يتعلّق بالتأثيرات المشوّهة: (ما قد يكون آمناً لبعض أنواع الحيوانات قد يكون مشوّه لآخر) وبالتالي قد يفوتنا التأثير المشوه نظراً لأننا لم نستخدم النموذج الحيواني القريب من الإنسان فيما يتعلق بهذا النوع من الحيوانات.

وما من دواء أثبت أنه خال من التأثيرات الماسخة!

فحتى وإن لم تتعرض المرأة الحامل لأدوية خلال الحمل ولم تُصب بإنتانات فهناك احتمال
للتشوهات التلقائية غير المفسرة والتي تصل نسبتها إلى 2-4٪، وأي نسبة تزيد عن 4٪
يمكن أن تنسب إلى دواء حتماً.

تصنيف الخطورة من قبل منظمة الغذاء والدواء FDA

- تم اقتراح العديد من التصنيفات من حيث الخطورة.
- وإنّ التصنيف الذي وضعته الـFDA يتم تداوله بشكل كبير.
- مخاطر الأدوية على الجنين يبدأ من:
 - ☞ الفئة A وهي الأكثر أماناً.
 - ☞ والفئة X الأكثر خطورة، ويمنع استخدامها.



فالأكثر أماناً A < B < C < D < X بالترتيب.

تصنيف الـ FDA للأدوية ومخاطرها

Category A وهي الأدوية التي لم تظهر التجارب على البشر أو الحيوانات أي أعراض جانبية على الجنين ولذلك يمكن ان توصف بامان بأي فترة من فترات الحمل

Category B وهي الأدوية التي لم تظهر التجارب على الحيوانات أي مشاكل على الأجنة و لكن لا توجد دراسات كافية على البشر ولذلك تستعمل بحذر لوجود احتمالية بسيطة للضرر

Category C وهي الأدوية التي لا توجد عليها دراسات كافية لتأكيد سلامتها سواء على البشر أم على الحيوانات يعني احتمال الضرر كبير ولذلك عند الحاجة الى استعمالها يتم تقييم مدى الفائدة المرجوة مقارنة بالضرر الممكن يحصل .

Category D وهي الأدوية التي أظهرت الدراسات على الحيوانات احتمالية حصول أعراض جانبية على الأجنة و لكن لا توجد دراسات كافية على البشر يعني احتمال الضرر اكبر ولذلك تستعمل في الحالات المهددة للحياة LIFE THREATENING CASES

CATEGORY X وهي الأدوية التي تأكدت أعراضها الجانبية على البشر وعملها تشوهات للأجنة fetal abnormalities and malformations ولذلك يمنع منعاً باتاً استخدامها في حالات الحمل

تاليدوميد (سوفتينون):

يستخدم لعلاج الجذام وكذلك لعلاج السرطان ، وسبب لدى استخدامه عند الحوامل تفقّم الأطراف Phocomelia (أطراف قصيرة).

الريتينوئيدات:

سببت العديد من العيوب والتشوهات، لذا يجب استخدام مانع حمل لمدة شهر منذ إيقافها (كما في الإيزوتريتينوئين) وبعضها تحتاج لاستخدام مانع الحمل لمدة سنتين مثل (الأسيتريتئين والإيتريتئينات).

إن الريتينوئيدات هي مشتقات لفيتامين A وبما أنه فيتامين منحل في الدسم فيتراكم في النسيج الشحمية لفترات طويلة ضمن الجسم، وإن أعطيت جهازياً يؤدي إيقافها إلى ظهور أعراض انسحابية، ومن الأدوية التي تتراكم أيضاً ويمنع استخدامها لدى نساء في عمر الإنجاب البيفوسفونات المستخدمة لعلاج هشاشة العظام Osteoporosis لأن تأثيرها يدوم لسنوات.

أما الفيتامينات المنحلة في الماء فعادةً ما يكون مخزونها في الجسم قليل.

المثبّطات الخلويّة:

مثبّطات لنمو الخلايا كالأدوية السرطانيّة، فتقوم باحتجاز Trap الخليّة في إحدى أطوارها مانعةً إياها من إكمال نموّها، أو بتأثيرها على مغزل الانقسام.

وباعتبار أن الجنين يخضع لانقسامات في الخلايا للحصول على الأعضاء، فمن المستحيل إعطاء مثل هذه الأدوية.

فيما يتعلّق بأدوية النقرس، فهل يستخدم الكولشيسين للحوامل ؟

يؤدّي الكولشيسين إلى نقص في عدد الحيوانات المنويّة عند الذكور فيمنع استخدامه، ويصنّف في المجموعة C من أدوية الحمل.

تشوهات متأخرة الظهور

مثال: دي إيتيل ستيلبيستيرون.

يسبب سرطان غدي في المهبل عند الفتيات في مرحلة اليقاعة بسبب تناول الأمهات لهذا الدواء أثناء الحمل، فهو لا يؤثر على الأم بل على ابنتها عندما تصبح في مرحلة البلوغ.

وهو المثال المثبت الوحيد عند البشر لحالة سرطان قبل ولادي.

وأيضاً: إن تم تناول الدي إيتيل ستيلبيستيرون في الثلث الأول من الحمل سيؤدي إلى تشوهات تناسلية عند حديثي الولادة بنسبة 25٪.

التأثير الممسخ للدواء مقابل المرض

مثال: مضادات الصرع

- لا بدّ من الموازنة بين تأثير الدواء المشوّه للجنين والحاجة لأخذ الدواء لمعالجة نوبة الصرع.
- نصيحة: يجب إخبار المريضة أن احتمال حدوث التشوه يزداد 2-3 أضعاف (أي تزداد نسبة حدوث التشوهات 10٪ أو أقل، فكما ذكرنا نسبة حدوث التشوهات بشكل طبيعي 2-4٪ وتؤدي مضادات الصرع إلى ازدياد هذا العدد 2-3 أضعاف).
- يجب تقييم المعالجة قبل الحمل، هل بالإمكان التقليل من المعالجة أو إيقافها؟
- يجب أن يتم تغيير حمض الفالبرويك إلى دواء آخر مضاد للصرع (وحتى قبل الحمل) لأنه مشوّه جداً ($\pm 15\%$) فيسبب عدة تشوهات في الجهاز العصبي وتفلع الأنبوب العصبي.
- ويطلب التشخيص قبل الولادي.

يجب أن يتم تقييم وضع المرأة المصابة بالصرع قبل الحمل ومدى اعتمادها على الأدوية فكما نعلم معالجة الصرع تتطلب أحياناً الجمع بين دوائيين أو أكثر، وبالتالي يمكن أن نجد بعض النساء استجابت للعلاج بجرعة منخفضة والبعض تحتاج لزيادة الجرعة مع الانتباه إلى عدم ظهور تأثيرات ضارة لدى المرأة الحامل.

بعض الأمثلة:

مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين:

كالإينالابريل والكابتوبريل وغيرها تسبب تشوهات (وقلة السائل الأمينوسي).

التترا سيكلين:

يسبب النخور، والتصبغات السنية حيث يؤثر على العظام والأسنان.

الكومارينات:

تشوهات عظمية، خطر نزفي.

(وذلك تبعاً للفترة التي تتناول فيها المرأة الحامل هذه الأدوية)

ملاحظة: لا تؤخذ الستاتينات أيضاً لأنها مشوّهة للأجنة.

مواد مشوّهة تستخدم باستمرار:

الكحول:



- ✦ يسبب تشوهات في الهيكل الوجهي
- ✦ تأخر في النمو
- ✦ اضطرابات عقلية

التدخين:



- ✗ يسبب شفة الأرنب باحتمال 500/1 إلى 1/183
- ✗ مواليد بأوزان أقل
- ✗ ولادة مبكرة

القهوة:

تناول أكثر من 300 ملغ من الكافئين في اليوم (أكثر من 3-6 أكواب في اليوم) يزيد من خطر وفاة الجنين.



ينصح بالتقليل من شرب القهوة إلى 3 أكواب في اليوم.
ويجب الأخذ بالحسبان المسكنات التي تحوي على نسبة من الكافئين.

فيتامين A:



ممسوخ عند حيوان التجربة، أما عند الإنسان؟؟

ملاحظة: في العديد من المراجع يتم تصنيفه ضمن الزمرة C ولكن الاعتماد الأكبر على الجرعة.

تجنب أكثر من 3 ملغ أي 10.000 مكافئ دولي.

يحتوي الكبد على كميات كبيرة من فيتامين A، فلا يُخشى من العوز عند المرأة الحامل بعكس حمض الفوليك.

أعشاب لا ينصح بها أو أنها مضادات استطباب في الحمل

- ✿ الأعشاب المطمثة (تنبه حدوث الحيض) مثل: جذور القراص.
- ✿ الأعشاب الحاوية على قلويدات: مثل القهوة، اللقاح (بودوفيلين).
- ✿ الزيوت الأساسية: كالموجودة في إكليل الجبل.
- ✿ المليينات الإنتراكينونية: كالسنا.
- ✿ الأعشاب التي لها فعل هرموني قوي: كحشيشة الدينار، والجنسينغ، وعرق السوس.

هناك دراسات تبيّن مأمونيّة السنا لاستخدامه عند الحامل، بينما تشير دراسات أخرى إلى الاستغناء عنه إن كان بالإمكان لدى الحامل فالمرأة الحامل عرضة للإصابة بالإمساك.

لا يعتبر الإمساك دوماً مشكلة عابرة فهناك حالات يعتبر علاجه فيها منقذاً للحياة:

Hepatic encephalopathy الاعتلال الدماغي الكبدي يصيب المرضى ذوي قصور الكبد لارتفاع النشادر لديهم لأنّ الفلورا الموجودة في الأمعاء تفكك البروتينات واللحوم ولا يكون بمقدور الكبد القيام بوظيفته في نزع السميّة، فتصل النشادر إلى الدوران دون مرور كبديّ أوّل وتجتاز الحاجز الدموي الدماغي مسببةً أذيةً للدماغ، ويكون العلاج في هذه الحالة بإعطاء اللاكتولوز كمسهل.

ويكون الإمساك خطيراً عند المصاب بأمراض قلبية إكليلية كالذبحة القلبية لأنّ أي جهد قد يحرّض حدوث الهجمة، لذا ينصح بمعالجة الإمساك عند مرضى القلب.

يؤدي عرق السوس أيضاً إلى ارتفاع في الضغط ويجب تجنّب كل ما يؤدي إلى احتباس سوائل عند المرأة الحامل.

الخلاصة: الأدوية في الحمل:

يمكن أن يكون للأدوية تأثيرات مؤذية على الجنين خلال أي وقت أثناء الحمل. ومن المهم أن نبقى هذا في عقولنا عند وصف أدوية لامرأة في سن الإنجاب أو لرجل يسعى لأن يصبح أباً.

يمنع للمرأة التي في سن الإنجاب حتى لمس الريبافيرين، ويمنع لشريكها استخدامه على الإطلاق.

الأدوية التي تعطى قبل وقت قصير من الولادة أو خلالها يمكن أن يكون لها تأثيرات ضارة على الولادة أو على المولود بعد الولادة.

لا تظهر كل التأثيرات الضارة التي تعرض لها الجنين داخل الرحم بسبب الأدوية بوضوح عند الولادة، بعضها قد يظهر لاحقاً في الحياة: كظهور تحدّب في العمود الفقري وغيره من المشاكل التي لا تظهر إلا بعد سن المراهقة أو على المدى الطويل.

الأذية التي يسببها تناول دواء معين للجنين تختلف حسب عمر الجنين Age of fetus:

- قد يكون التأثير مشوّهاً خلال مرحلة معيّنة
- وقد يكون في مراحل أخرى سبباً لمشاكل متعلقة بالنمو كتأخر النمو وغير ذلك
- ومن الممكن أن يسبب مشاكل وظيفية functional في مراحل أخرى

الأدوية في الإرضاع

تعتمد التأثيرات السمية للدواء على:

- التركيز الحر للدواء في بلازما الأم
- انتقال الدواء من البلازما إلى حليب الإرضاع بالانتشار المنفعل
- الأدوية غير المتأينة تعبر بشكل أسرع لأنها محبة للدسم
- الكمية المُبتلعة من الحليب من قبل الطفل المولود حديثاً
- تركيز الدواء في الحليب
- حجم الحليب
- الحرائك الدوائية عند الطفل المولود حديثاً: الوظيفة الكبدية والكلوية غير ناضجة
- يصعب توقع كميات الدواء التي سيتم استقلابها فالأذية ممكنة.

الأدوية المستخدمة في الإرضاع

انتقال الأدوية إلى حليب الإرضاع يتأثر بعدة أمور منها: الارتباط بالبروتينات ، الانحلالية بالدسم، التآين.

حليب الإرضاع أكثر حموضة من البلازما ولكن بشكل قليل (تقدر pH الحليب تقريباً 7.2 أما البلازما حوالي 7.4) مما يسمح للأدوية التي تكون بشكل أسس ضعيفة بالعبور بسهولة إلى حليب الإرضاع لتتآين مما يمنع عودتها إلى البلازما وتحتجز هناك.

كما نعلم فإن معظم الأدوية إما حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، وإن الأدوية التي تتمتع بصفات حمضية ضعيفة تحتاج إلى وسط قلوي حتى تتآين والأدوية ذات الصفات القلوية (الضعيفة) تحتاج إلى وسط حمضي لتتآين، فإن كان الدواء أساساً ضعيفاً فلن يتآين ضمن البلازما لكون الـ pH أقرب للوسط القلوي، وبالتالي سيتمكن من العبور للحليب بالانتشار (المنفعل، لكن بمجرد وصوله إلى الحليب وباعتبار الوسط أكثر حموضة من البلازما سيتآين على الفور ويبرز صفاته القلوية، وبتحوله للشكل المتآين لن يستطيع العودة إلى البلازما مجدداً ويحتجز في النهاية ضمن حليب الأم.

يختلف تركيب الحليب في الرضعة الواحدة وبين رضعة وأخرى مما يؤثر على انتقال الأدوية إلى حليب الإرضاع.

- على سبيل المثال: يحوي الحليب في نهاية الرضعة (hindmilk) على كمية كبيرة من الدسم إذا ما قُورنت بتلك الموجودة في بداية الرضعة (foremilk) وبالتالي يمكن للأدوية المنحلة في الدسم أن يكون تركيزها مرتفع في نهاية الرضعة.
- تقريباً تنتقل جميع الأدوية إلى حليب الإرضاع.
- الاستثناءات الجديرة بالذكر هي الهيبارين والأنسولين، وذلك لارتفاع أوزانهما الجزيئية.

حساب كمية الأدوية التي يتعرض لها الرضيع والتي يمكن أن تستخدم كدليل يساعدنا في معرفة مأمونية الدواء:

ينتقل الدواء من بلازما الأم إلى الحليب بالانتشار **المنفعل** ، فتعبر أولاً الأدوية غير المتشردة و الأدوية صغيرة الحجم ، و معظم الأدوية تتمكن من العبور.

و يُعبّر كمياً عن انتقال الدواء من البلازما للحليب باستخدام نسبة تركيز الدواء في الحليب إلى تركيزه في البلازما حليب/بلازما (M/P). و كلما ارتفعت النسبة فهذا يعني أن كمية أكبر من الدواء انتقلت إلى حليب الأم ، فمثلاً إذا كانت نسبة (M/P) تساوي ٤ هذا يعني أن تركيز الدواء في الحليب أعلى بأربع مرات من تركيزه في البلازما.

يمكن حساب كمية الدواء التي تلقاها الرضيع من المعادلة :

$$D_{\text{infant}} = C_{\text{maternal}} \times M/P \times V_{\text{infant}}$$

حيث :

D_{infant}	جرعة الدواء التي يتلقاها الرضيع (mg/kg/day)
C_{maternal}	تركيز الدواء في بلازما الأم (mg/L)
M/P	نسبة تركيز الدواء في الحليب إلى تركيزه في البلازما
V_{infant}	معدل حجم الحليب الذي يتناوله الطفل (0.15 L/kg/day)

ثم نقوم بحساب النسبة المئوية لجُرعة الدواء التي تلقاها الرضيع بالنسبة لجُرعة الأم ، و قد تم اعتبار الحد الآمن لاستخدام الأدوية أثناء الإرضاع ١٠% من جرعة الأم.

فمثلاً إذا كانت النسبة التي وصلت للطفل ٥٠% من جرعة الأم يجب تجنب استخدام هذا الدواء. و لكن هذه النسبة لا تُطبق على الأدوية السامة مثل الإرغوتامين و مثبطات المناعة ، و تُعدُّ هذه الأدوية مضاد استطباب أثناء الرضاعة.

يجب التأكيد على أنَّ معظم الدراسات المعنية بانتقال الأدوية لحليب الأم و تأثيرها على الرضيع تمت على الحيوانات و هناك اختلاف واضح في تركيب الحليب بين الأنواع الحية المختلفة ، و أحد أبرز هذه الاختلافات هي درجة الحموضة حيث تبلغ PH الحليب البشري ٧,٢ بينما تساوي ٦,٨ في حليب البقر ، و هذا يؤدي إلى اختلاف في سرعة إخراج الأدوية و انتقالها من البلازما إلى الحليب ، و بما أنَّ تراكيز الدواء في دم الرضيع لا يتم قياسها فبِهِ ليس هناك طريقة لتحديد التأثيرات الدوائية المحتملة على الأطفال الرضّع أو معرفة مدى أمان الأدوية أثناء الإرضاع. و عندما تحتاج الأم إلى دواء ذي قدرة عالية على إيذاء الرضيع فيجب أن تمتنع عن الإرضاع.

♦ متوسط حجم الحليب المُتناول من قبل الرضيع يُقدر عموماً ب 150 مل (0.15 ليتر) لكل كغ يومياً.

النصائح المقدمة للأم المرضع:

- استخدام أقل كمية ممكنة من الدواء
- مراقبة الرضيع بشكل دقيق: هل يبقى مستغرقاً في النوم، أو يعاني من تهيجات فلا يستطيع النوم، يعاني من تطبّل في البطن، إسهالات.
- الانتباه إلى وقت تناول الدواء مقارنةً مع وقت الرضعة: يفضل المباشرة بينهما.
- تجنب استخدام بعض الأدوية مثل: الأمينوغليكوزيدات، أدوية الغدة الدرقية، كلورامفينكول، تتراسيكلين، كابتات المناعة، المثبطات الخلوية.

- ♦ إن كانت الأم الممرضع تتعالج بالأتينولول وهو من حاجبات بيتا سيظهر عند الرضيع تباطؤ في ضربات القلب Bradycardia وازرقاق cyanosis وانخفاض في الضغط.
- ♦ ويخشى من استخدام السيبروفلوكساسين لتسببه عند الرضيع بالتهاب القولون الغشائي الكاذب.
- ♦ الكودئين قد يسبب موت الرضيع.
- ♦ الدابسون: فقر دم انحلاي.
- ♦ الديازيبام: الفتور، التركين، ضعف في القدرة على الرضاعة.
- ♦ الدوكسين: التركين، وتوقف التنفس.
- ♦ الإريترومايسين: تضيق البواب.
- ♦ الفلوكسيتين: المغص، التهيج، التركين.
- ♦ الإندوميتاسين: يسبب نوبات اختلاجية Seizures.
- ♦ الليثيوم: شذوذات في الموجة T في مخطط القلب عند الرضيع.
- ♦ النابروكسين: النزف المطول، والنزوفات، وفقر الدم.
- ♦ الفينيتوين: يسبب متهيموغلوبينية الدم.

Table 47.4 Adverse reactions reported in breastfed infants

Atenolol	Bradycardia, cyanosis, hypotension
Ciprofloxacin	Pseudomembranous colitis
Codeine	Death
Dapsone	Haemolytic anaemia
Diazepam	Lethargy, sedation, poor suckling
Doxepin	Sedation and respiratory arrest
Erythromycin	Pyloric stenosis
Fluoxetine	Colic, irritability, sedation
Indometacin	Seizures
Lithium	T-wave abnormalities
Naproxen	Prolonged bleeding, haemorrhage, anaemia
Phenytoin	Methaemoglobinaemia

في الختام:

الحمل:

- بعض الأدوية لها تأثير مُؤكد بتشويها للأجنة.
- لا يوجد دواء أكد عدم تشويها للأجنة .
- بعض الأدوية تملك أدلة كافية على أن نسبة تشويها للأجنة منخفضة.

الإرضاع :

- من الصعب تحديد كمية الدواء المُتناولة خلال الرضعة.
- يُنصح الاهتمام بالطفل ومراقبته بعناية.
- بعض الأدوية تعتبر بشكل مُؤكد مضادات استطباب للأم المرضع.