

## المحاضرة الرابعة : تأثير الأدوية في الحمل

### القاعدة العامة

تعتبر معظم الأدوية مضاد استطباب خلال الحمل (contraindicated) ويجب أن تستعمل عند الضرورة فقط، وبالنسبة لمعظم الأدوية لا توجد دراسات كافية على النساء الحوامل وأن تأثيراتها على الأجنة غير معروفة، لذا يجب أن تستعمل الأدوية فقط إذا كانت فائدتها عند المرأة الحامل تفوق الأذى المحتمل حدوثه عند الجنين.

### أولاً - الأدوية المقوية للقدرة الأدرينرجية (الودية) Adrenergics

❖ تعتبر الأدوية المقلدة للودي منبهة للقلب فهي تؤدي لحدوث :

١) زيادة نظم القلب

٢) زيادة القدرة التقلصية للقلب

٣) قد تؤدي لارتفاع في ضغط الدم .

❖ العيد منها ذو تأثير ماسح (Teratogenic) وقاتل للجنين في معظم الدراسات التجريبية عند الحيوانات .

❖ تتوفر هذه الأدوية في العيد من المستحضرات التي تصرف في الصيدليات من دون وصفة طبية كمضادات الاحتقان وأدوية الرشح مثل :

١- فينيل إفرين (Phenylephrine) هو مضاد للاحتقان من منبهات مستقبلات ألفا الأدرينية ،

٢- وبسودوإفرين (Pseudoephedrine) وهو من منبهات المستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية المفعول .

❖ تسبب الأدوية الأدرينرجية سواءً الفموية أو الخالية مaily :

١. عند الأم :

✓ تثبيط تقلصات الرحم خلال المخاض وبالتالي إطالة فترة الولادة.

✓ نقص بوتاسيوم المصل (hypokalemia). (زيادة دخوله للخلايا)

✓ هبوط سكر الدم hypoglycemia .(زيادة إفراز الأنسولين) .

✓ وذمة رئة pulmonary edema .

٢. عند المولود : قد تسبب هبوط سكر الدم .

مثال على هذه الأدوية terbutaline ، salbutamol وهما من منبهات المستقبلات بيتا الأدرينالية،

و هذه التأثيرات لا تحدث مع الأدوية الأدرينالية الإنساقية مثل الـ albuterol .

## ثانياً - المسكنات الأفيونية, Opioid Analgesics

▪ تعبّر الأفيونات المشيمة بسرعة وتصل إلى الجنين وتؤدي لحدوث التأثيرات التالية :

١) يترافق استعمال الكوديين codeine خلال الثلاث الأول من الحمل بعيوب خلقية .congenital defects

٢) عندما تعطى الأفيونات للمرأة الحامل أثناء المخاض فإنها قد تسبّب :

✓ تناقص تقلصات الرحم

✓ وبالتالي تطاول المخاض

٣) في حديثي الولادة ربما تؤدي لحدوث تثبيط تنفسى respiratory depression .

▪ ذكر أن الميبريدين Meperidine أقلاه إحداثاً للتثبيط التنفسى عند حديثي الولادة ويمكن أن يستعمل في الحمل أيضاً .

▪ كما أن الـ Butorphanol يمكن أن يستعمل في الحمل أيضاً ،

▪ فيما إذا حدث التثبيط التنفسى فيمكن أن يعากس بإعطاء النالوكسون Naloxon كمعاكس للأفيونات.

## ثالثاً - الصادات Antibacterials

### ١) مركبات البيتا لاكتام Beta lactams:

✓ البنسلينات **Penicillins**: تعبر المشيمة لكنها لا تحدث أية تأثيرات جانبية لها، تعتبر آمنة الحمل أكثر من بقية الصادات.

✓ السيفالوسبورينات **Cephalosporins**: تعبر المشيمة لكنها تعتبر أيضاً آمنة بالرغم أنها لم تدرس بشكل كافٍ عند الحوامل.

### ٢) الماكروليدات Macrolides :

✓ الإريثروميسين **Erythromycin**: وهو يعبر المشيمة ويصل في دم الجنين لمستويات قد تصل إلى 20% من مستوياته عند الأم، لكنه لم تذكر أي اضطرابات عند استعماله خلال فترة الحمل، وأيضاً يعتبر الأزيثروميسين azithromycin آمناً خلال الحمل.

✓ الكلاريثروميسين clarithromycin : أظهرت الدراسات المجرأة على الحيوانات حدوث تأثيرات جانبية لدى استعماله وكذلك الأمر مع الديريثروميسين dirithromycin ولهذا يعتبر الدواء ان مضاد استطباب في حال توفر البديل الفعال والأمن.

### ٣) الأمينوغликوزيدات Aminoglycosides :

▪ تعبر المشيمة وتحقق في الدم الجنيني تركيزاً يصل لحوالي 15% حتى 50% من تركيزها في دم الأم.

▪ يوجد خطر محتمل لدى استعمال هذه الأدوية لأنها من الممكن أن تسبب سمية نفرونية nephrotoxic وسمعية ototoxic وخاصة مع الجنتاميسين gentamycin.

▪ تصنيفها : (FDA category D)

#### ٤) الـ **Fluoroquinolones** : الـ **الـ**

تعبر هذه الأدوية سريعاً إلى الجنين وتتوزع على نطاق واسع في أنسجة الجنين وتعتبر مضاد استطباب خلال الحمل (وتصنف FDA كـ D حسب الـ نظراً لتسبيبها في إحداث الإجهاض المفاجئ والتشوهات الخلقية في الجنين).

كما أنها تتدخل في نمو العظام والغضاريف المسؤولة عن النمو الطولي للطفل.

٥) الـ **Nitrofurantoin** : يجب أن لا يستعمل خلال الثلاث الأخير من الحمل لأنّه يمكن أن يحدث فقر دم انحلالي عند حديثي الولادة و السبب قد يكون أن هناك نقص في خميرة G6PD عند الجنين.

#### ٦) الـ **Trimethoprim** :

يعطى غالباً بالمشاركة مع السلفاميثوكسازول (Bactrim) لعلاج الإنفلونزا البولية والهضمية، ويعتبر استخدامه مضاد استطباب خلال الثلاث الأول من الحمل فهو يعبر المشيمة ويصل إلى دم الجنين بتركيز مشابه لتركيزه في دم الأم .

يعتبر هذا الدواء مضاداً للفولات (folate antagonist) وربما يتداخل في استقلاب حمض الفوليك وبالتالي فهو ذو تأثير ماسح (teratogenic) عند أجنة الحيوانات كما أظهرت الدراسات التجريبية ، لكن عند الإنسان لم تكن الدراسات كافية لإثبات هذا التأثير المشوه للجنين.

#### ٧) الـ **Tetracyclines** :

تعتبر التتراسيكلينات مضاد استطباب خلال الحمل لأنّها تعبر المشيمة وتتدخل في تركيب الأسنان والعظم لدى الجنين ، وقد أظهرت الدراسات التجريبية عند الحيوانات أن هذه الأدوية سامة للجنين (embryotoxicity) .

#### ٨) الـ **Sulfonamides** :

يجب أن لا تعطى خلال الثلاث الأخير من الحمل لأنّها من الممكن أن تسبب حدوث اليرقان النووي (kernicterus) لدى حديثي الولادة .

## ٩) مضادات الفطور : Antifungals

تعتبر مضادات الفطور الجهازية مضاد استطباب أثناء الحمل لتأثيراتها السامة للجنين ويسمح بالأشكال الموضعية منها.

## رابعاً - مضادات القدرة الكوليnergية Anticholinergics

❖ السكوبولامين *Scopolamine* ربما يسبب:

- ✓ تثبيط تنفسى respiratory depression لدى حديثي الولادة.
- ✓ نزوف عند حديثي الولادة بسبب نقص عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين  $\text{K}$ .

## خامساً - مضادات التخثر Anticoagulants

١) الهيبارين *Heparin* : لا يعبر المشيمة لذا فهو لا يسبب أية تشوهات خلقية ويعتبر الخيار الأمثل للمعالجة بمضادات التخثر خلال الحمل.

٢) الوارفرين *Warfarin* : يعبر المشيمة ويؤدي إلى حدوث :

- . fetal hemorrhage
- . spontaneous abortion
- . stillbirth
- . prematurity
- . congenital anomalies

## سادساً - مضادات الإقياء Antiemetics

إذا كانت المعالجة ضرورية فيمكن أن تستعمل بعض مضادات الإقياء مثل (*cyclizine, dimenhydrinate*) وتعتبر آمنة أكثر من غيرها من الأدوية

## سابعاً - مضادات الھستامین Antihistamines

١) حاصرات مستقبلات الھستامین نمط ١ (مثل الـ *diphenhydramine*) وجد أنها تترافق ببعض التأثيرات الماسحة teratogenic

٢) تعتبر أدوية السيميتيدين (cimetidine) والرانيتيدين (ranitidine) مقبولة لمعالجة القلس المعدي المريئي (gastroesophageal reflux disease) والتي لا تستجيب للحمية أو تغيير نمط الحياة .

### ثامناً - الديجووكسين *Digoxin*

يعتبر الديجووكسين آمن الاستعمال خلال الحمل، وهو يعبر المشيمة ويصل للجنين بنسبة تصل إلى 50 - 80% من تركيزه في دم الأم ، ومع ذلك لا يتأثر الجنين لأنه مقاوم لسمية الديجووكسين.

يعطى الديجووكسين أيضاً للألم الحامل بهدف معالجة تسرع القلب وقصور القلب عند الجنين ..

### تاسعاً - خافضات الضغط الشرياني *Antihypertensives*

#### ١) الميثيل دوبا : *Methyldopa*

يعبر المشيمة ويصل في دم الجنين بنسبة مشابهة لتلك الموجودة في دم الأم ، ومع ذلك لا يحدث أي تأثيرات ضارة بالجنين ، وهو الخيار الأمثل لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني خلال الحمل.

٢) الهيدرازين *Hydralazine* : أيضاً يعتبر آمن خلال الحمل .

#### ٣) حاصرات مستقبلات - بيتا : *Beta-Adrenergic Blocking Agents*

• لم يثبت أمان هذه الأدوية خلال الحمل حتى الآن ، حيث لوحظت بعض الآثار غير المرغوبة ، ولكن بنفس الوقت لم يثبت حدوث أي تأثيرات مشوهة للأجنة لدى استعمالها في الحمل

• ومن الآثار الجانبية التي تحدث أثناء الولادة ذكر:

✓ بطيء قلب لدى الأم,

✓ بطيء قلب عند المولود

✓ نقص سكر الدم عند المولود مع ضيق تنفس

✓ نقص وزن الولادة.

ترزول هذه التأثيرات خلال 72 من الولادة .

#### ٤) حاصرات الكلسيوم Calcium Channel Blocking Agents

لوحظ حدوث تأثيرات ماسحة وسامة للجنين عند صغار الحيوانات عندما تعطى حاصرات الكلسيوم بجرعات عالية :

(a) الديلتيازيم *Diltiazem* يسبب :

✓ زيادة نسبة موت الجنين داخل الرحم

✓ تشوهات هيكلية

✓ موت المولود

(b) النيفديبين *Nifedipine*

• يسبب تأثيرات سامة في أجنة الحيوانات ,

• أما عند الإنسان فالتأثيرات مازالت غير معروفة , لكن بسبب أن هذه الأدوية تحدث تناقص في الضغط الشرياني عند الأم الحامل فهناك خطر محتمل على الجنين ناجم عن نقص الصبيب الدموي المشيمي والجنيني ..

#### عاشرًا - مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)

▪ يجب تجنب استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية {مثل الإيبوبروفين (*ibuprofen*) والديكلوفيناك (*Declofenac*) والاندوميثاسين (*Indomethacine*) وغيرها ... } خلال الحمل وخصوصاً في الثلث الأخير منه.

▪ جميع هذه الأدوية تصنف D خلال الثلث الأخير من الحمل وخصوصاً قرب الولادة .

▪ تتضمن التأثيرات الضارة فيما إذا أخذت هذه الأدوية في نهاية فترة الحمل ما يلي :

١. بقاء القناة الشريانية (*ductus arteriosus*) مفتوحة إلى ما بعد الولادة

٢. خلل في وظيفة الصمام مثلث الشرف , *tricuspid valve*

٣. فرط توتر رئوي, pulmonary hypertension
٤. تغيرات تنكسية في عضلة القلب ,
٥. خلل في وظيفة الصفيحات قد تصل لدرجة إحداث نزوف عند المولود .
٦. نزف داخل القحف , intracranial bleeding
٧. قصور كلوي, renal failure

سنفصل في واحدٍ من أقدم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وينتمي لمجموعة الساليسيلات وهو :

## **☒ الأسبيرين Aspirin**

يعطى الأسبيرين في بداية الحمل بجرعة صغيرة للوقاية من التسمم الحمي ومنع حدوث الإجهاض بينما يعتبر مضاد استطباب في الثلث الأخير من الحمل لأنّه يسبب حدوث تأثيرات غير مرغوبة على الأم والجنين منها :

**أولاً - تأثيراته عند الأم :**

- ✓ تطاول فترة الحمل (prolonged gestation)
- ✓ تطاول فترة المخاض (prolonged labor)
- ✓ نزوف قبل وبعد الولادة (antepartum and postpartum hemorrhage)

**ثانياً - تأثيراته عند الجنين :**

- ✓ تضيق القناة الشريانية (ductus arteriosus stenosis)
- ✓ نقص وزن المولود.
- ✓ زيادة نسبة حدوث موت الجنين داخل الرحم أو موت المولود.

**☒ يصنف الدواء D حسب FDA** في الثلث الأخير من الحمل فقط حيث يمكن استعماله في بقية مدة الحمل.

\*\*\*\*\*

## تدبير بعض الحالات المترافقه مع الحمل

### أولاً - فقر الدم : *Anemias*

نميز ثلاثة حالات من فقر الدم يكثر حدوثها خلال الحمل :

١. أكثرها شيوعاً هو فقر الدم الفيزيولوجي *physiologic anemia* الناجم عن تعدد حجم الدم .

٢. النوع الثاني هو فقر الدم بعوز الحديد *iron-deficiency anemia* الذي يشيع حدوثه بسبب اضطراب التغذية خلال الحمل وتتضمن خطة معالجته التالي :

✓ تعطى عادةً المستحضرات التي تحتوي الحديد بشكل وقائي (مثل سلفات الحديد 300 ملغ ، أو غلوكونات الحديد 600 ملغ 3 مرات يومياً) .

✓ ويجب ان يتزامن إعطاء مستحضرات الحديد بنظام غذائي متوازن غني بالحديد.

✓ وتعطى مركبات الحديد مع الطعام لتجنب تخریش المعدة ويفضل تناوله مع عصير الليمون لأنه يزيد من امتصاص الحديد

٣. النوع الثالث هو فقر الدم كبير الكريات *megaloblastic anemia* الذي ينتج عن عوز حمض الفوليك B9 , وتعطى عادةً مركبات الـ folic acid بشكل وقائي خلال الحمل .

### ثانياً - القلس المعددي المرئي (GERD):

يحدث القلس المعددي المرئي (GERD) \_ والذي هو الإحساس باللذع أو الحرق خلف القص \_ في الأشهر الأخيرة من الحمل وينتج عن ازدياد الضغط داخل البطن وارتخاء المصاردة المرئية (esophageal sphincter), الأمر الذي يسمح بمرور الحامض المعددي عبر المري ويسبب التهيج وحس الحرق وقد يصل لمرحلة حدوث التهاب المري الهضمي ( Esophagitis ) . ويتضمن تدبيره :

١. الإجراءات غير الدوائية وتتضمن :

✓ تناول وجبات صغيرة ،

- ✓ عدم الأكل قبل النوم بساعتين إلى ثلاثة ساعات ،
- ✓ تجنب المشروبات الغازية والحاوية على الكافيين ،
- ✓ البقاء بوضعية الجلوس بعد تناول الطعام لمدة نصف ساعة على الأقل ،

## ٢. المعالجة الدوائية :

بالنسبة للمريضات اللواتي لا يستجنن للإجراءات السابقة فمن الضروري البدء بالمعالجة الدوائية وعندها نبدأ باستعمال مضادات الحموضة الموضعية نظراً لقلة امتصاصها جهازياً ولذا لا تؤدي الجنين فيما إذا استعملت بالجرعات الموصى بها ، وفي حال لم تخف الاعراض فإن مضادات الهستامين H<sub>2</sub> مثل السيميتيدين (Cimetidine) والرانيتيدين (ranitidine) أو السكرالفات (sucralfate) يمكن أن تستعمل أيضاً.

## ثالثاً - الإمساك :Constipation

تكثر الشكوى من الإمساك خلال الحمل غالباً بسبب نقص الحركات الحوية للأمعاء (تقلص العضلات الملساء المغوية) ، فإذا كانت الحالة شديدة ومزعجة فالمعالجة المفضلة تتضمن :

- ممارسة بعض التمارين الرياضية ،
- زيادة المدخل الغذائي من السوائل والأطعمة الغنية بالألياف ،
- وفي حال عدم الاستفادة نلجأ لاستعمال الملينات وهذه لها عدة أنواع :

(١) العوامل التي تزيد حجم الكتلة البرازية bulk-producing agent مثل الميثاموسيل (Metamucil) الذي يعتبر أكثر ملين يقارب فيزيولوجية الإطراف الطبيعي للफضلات ، والأكثر أماناً للأم والجنين لأنه لا يمتص جهازياً .

(٢) مطريات البراز (laxatives) مثل الدوكوسات stool softener أو الملينات الملحية مثل حليب المانيزا (milk of magnesia) يمكن أن تستعمل أيضاً .

### ٣) الملينات المعدنية : Mineral oil should be avoided

و هذه يجب تجنبها لأنها تتدخل مع امتصاص بعض الفيتامينات خاصة المنحلة بالدهن مثل فيتامين ك (vitamine K) وهذا قد يتسبب بحدوث نزوف لدى حديثي الولادة .

٤) زيت الخروع Castor oil : يجب تجنبه نهائياً لأنه يسبب زيادة في تقلصات الرحم وقد يتسبب بحدوث الإجهاض.

### رابعاً - إنتان الطرق البولية : Urinary tract infections

تحدث الانتانات البولية بشكل متكرر خلال الحمل وأهمها :

١) البيلة الجرثومية اللاعراضية (asymptomatic bacteriuria)

٢) التهاب المثانة (cystitis).

٣) التهاب كلية وحويضة (pyelonephritis).

► بالرغم أن معالجة البيلة الجرثومية اللاعراضية عند الحوامل ماتزال مجال جدل في معظم البلدان ، لكن عندنا نرى أنه من الأفضل معالجتها عند المرأة الحامل لأنه غالباً ما تترافق بالتهاب مثانة أو حتى التهاب حويضة وكلية في بعض الأحيان .

► تترافق الانتانات البولية عند المرأة الحامل بزيادة نسبة الولادة المبكرة ونقص وزن المولود .

► أكثر المضادات الحيوية استعمالاً لمعالجة الانتانات البولية عند الحامل تتضمن : nitrofurantoin, Amoxicillin, cephalexin و

► في حالة التهاب الكلية والحووية الحاد ربما يتطلب الأمر التحويل للمشفى واستعمال السيفالوسبورينات الوريدية IV cephalosporin .

\*\*\*\*\* انتهت المحاضرة \*\*\*\*\*