

في أحد الكتب بأن الطفل يتعرض إلى 1% من جرعة الأم في حال تناول الباروكسيتين (بعد التصحيح بالنسبة إلى الوزن).

الأسئلة:

1. ما هو تفسيرك لهذه الحالة؟
2. هل يعتبر استمرار الأم بتناول الباروكسيتين آمناً خلال فترة الإرضاع؟
3. هل يمكن اعتبار عشبة القديس جون بديلاً مناسباً؟

الحالة (4):

تطور لدى امرأة تشنجات معدية، نفخة وإسهال بعد شخص الطبيب بأنها تعاني من داء الجيارديات giardiasis وقرر بالبدء بالعلاج ريثما تظهر نتيجة فحص البراز. تم وصف الميترونيدازول 200 ملغ 3 مرات يومياً لمدة 5 أيام. وقد نبهها الطبيب إلى ضرورة شرب كميات وافرة من الماء. هذا المرأة مرضعة وطفلها عمره شهران. أخبروها بضرورة توخي الحذر لأن الميترونيدازول يعبر إلى حليب الأم. المرأة وزنها 60 كلغ، ومتوسط تركيز الحالة الثابتة للميترونيدازول لهذا النظام العلاجي هو 10 ملغ/لتر (تركيز الميترونيدازول في الحليب يشابه تركيزه في البلازما).

الأسئلة:

1. ما هي النسبة المئوية من الجرعة التي سيتعرض لها الرضيع؟
2. في حال كانت الجرعة 400 ملغ ثلاث مرات في اليوم ما هي النصائح التي ستقدمها للمرأة؟؟

#### References

- Drugs During Pregnancy and Lactation
- Prescribing in Pregnancy (fourth edition)
- الشامل في الأدوية السريرية
- Clinical Pharmacy and Therapeutics
- BNF (63)

$$10 \text{ ملغ/لتر} \times 100 = \frac{600}{60} \text{ جرعة الأم}$$

$$\text{Dose \%} = \frac{D_{inf} (\text{mg} / \text{kg} / \text{day})}{D_{mat}} \times 100$$

متوسط التركيز 10 ملغ/لتر

تقريباً يتناول الطفل 0.15 ل/ك/يوم

منه صا تكون جرعة الطفل تقريباً 1.5 ملغ/ك/يوم (10 ملغ/لتر × 0.15 ل/ك/يوم)

وكشفت نسبة جرعة الأم (1.5 ملغ/ك/يوم تقسيم 10 ملغ/ك/يوم) × 100 = 15%

15% ← كثيره لدرجة تكون > 15%

(mepiridine). كما يمكن أن تتركز بعض الأدوية مثل اليوديد iodides في الحليب وقد تُسبب قرط نشاط درق لدى الطفل الرضيع.

- يُفضل تجنب عملية الإرضاع عندما يصل تركيز الدواء في الدم إلى حدوده العليا. ويُعتبر تناول الدواء بعد الإرضاع مباشرة اللحظة الأمثل والأفضل لتجنب تعرض الرضيع إلى تراكيز مرتفعة للدواء.

### حالات سريرية Clinical Cases

#### الحالة (1)

امرأة حامل في الأسبوع السادس وتم تشخيص الاكتئاب لديها ويستدعي هذا الاكتئاب التدخل الدوائي. ترغب بتناول venlafaxine والذي كان يفيدها في الماضي. هي قلقة أيضاً فيما إذا كان الكحول الذي تناولته في بداية الحمل سيؤثر سلباً على جنينها.

#### الأسئلة

1. ما هو مضاد الاكتئاب الأكثر أماناً في الثلث الأول من الحمل؟
2. هل من المنطقي أن نتناول هذه المرأة venlafaxine؟
3. هل هناك خطر من تناولها الكحول في بداية الحمل؟ نعم

#### الحالة (2)

امرأة عمرها 30 عاماً مصابة بالصرع وتتناول valproic acid بجرعة 1500 ملغ يومياً. ترغب هذه المرأة بالحمل لكنها قلقة من احتمال ولادة طفل مشوه بسبب الدواء الذي تتناوله. لا يمكن السيطرة على نوباتها الصرعية بدواء آخر مضاد للصرع.

#### الأسئلة:

1. ما هو الخطر المرافق لتناول الفالبروات خلال الحمل؟
2. كيف يمكن التخفيف من هذه الأخطار؟

#### الحالة (3):

جلبت أم طفلها إلى المشفى، الطفل عمره 3 أيام مهتاج وبصرخ بشكل مستمر ولا يتناول الحليب بشكل جيد. لم يجد الفريق الطبي أي سبب عضوي لهذا الصراخ. الأم قلقة فيما إذا كان تناولها لدواء paroxetine هو السبب (تأخذ 20 ملغ يومياً خلال فترة الحمل) وتتساءل فيما إذا كان من الأفضل استبداله بعشبة القديس جون. قرأت

أما في الوقت الحاضر فأصبحت تُستخدم الإستروجينات بتركيز أقل. ولا توجد دراسات تُؤكّد أنها تؤثر بالتراكيز الموجودة حالياً في إنتاج الحليب أو نوعيته. لكن رغم ذلك يوصي معظم الباحثين باستخدام المستحضرات الحاوية على البروجستين فقط كخيار أول للمرأة المرضع.

• أظهرت بعض الدراسات أن الكحول يمكن أن يؤثر أيضاً في الهرمونات مؤدياً إلى حدوث خلل في إنتاج الحليب. يتأثر الرضيع أيضاً بالكحول من خلال تغيير طعم الحليب، الأمر الذي يؤدي إلى تناقص استهلاك الحليب من قبل الطفل الرضيع. بناءً على الدراسات السابقة، تُنصح المرأة المرضع بتفادي تناول الجرعات العالية من الكحول. كما يمكن أن يُقلل البسودوافيدرين pseudoephedrine من إنتاج الحليب

نصائح

فيما يلي بعض النصائح المتعلقة باستخدام بعض الأدوية خلال الإرضاع:

- يُفضل استخدام الأيبوبروفين ibuprofen أكثر من الأسبرين aspirin، كما يُفضل استخدام المورفين morphine أكثر من الميبيريدين meperidine أثناء الإرضاع

- من بين مضادات الهيستامين، يُعتبر السيتريزين cetirizine والثوراتادين Loratadine الخيار الأول بسبب تأثيرهما المهدئ الخفيف على الرضيع

- قلّ استخدام أدوية السلفوناميد sulfonamide drugs ويجب ألا تُعطى للأمهات اللواتي يرضعن أطفالاً تحت عمر الشهر الواحد، خاصة الأطفال الخدج أو المرضى لأنها تؤدي إلى ازدياد البيليروبين bilirubin الحر (يدخل مباشرة إلى الجهاز العصبي المركزي). يجب أيضاً تجنب تعريض الرضيع المصابين بعوز G6PD<sup>1</sup>، إلى أدوية السلفا sulfa-drugs سواء بشكل مباشر أو عبر الحليب.

- بالمقابل فإن هناك العديد من العوامل التي تُعيق وصول الأدوية إلى الطفل الرضيع، مثل الحجم الجزيئي الكبير لبعض الأدوية مثل الأنسولين insulin والهيبارين heparin. يُعتبر ارتباط الأدوية ببروتينات البلازما لدى الأم (مثل الأيبوبروفين ibuprofen) أيضاً من عوائق وصول الدواء إلى حليب الأم.

- تُحتجز بعض الأدوية في كبد الطفل الرضيع. وعموماً لا تصل الأدوية الموضعية والاستنشاقية (التي تدخل الدوران الدموي بكميات قليلة جداً) إلى الحليب بكميات كبيرة.

- يُفضل استخدام الأدوية ذات نصف عمر حيوي قصير والابتعاد عن الأدوية ذات التحرر المديد، حيث يمكن أن تتراكم بعض المواد ذات نصف العمر الطويل في الحليب (مثل الكافيين caffeine والميبيريدين)

## 8. تأثيرات الأدوية على الإرضاع Drug Effects on Lactation

قد تؤثر بعض الأدوية على إنتاج الحليب إما زيادة أو نقصاناً.

### 1.8. الأدوية التي تزيد إنتاج الحليب Drugs that Increase Milk Production

يُعتبر إنتاج الحليب عملية مُعقدة ويحتاج هذا الإنتاج إلى عدد من الهرمونات؛ مثل هرمون البرولاكتين  $prolactin$  والأوكسيتوسين  $oxytocin$ . قد تُسبب بعض الأدوية اضطراب هذا التنظيم من خلال تحريض إنتاج الحليب أو تثبيطه. فمثلاً يُنقص الدوبامين  $dopamine$  إنتاج البرولاكتين (من خلال تأثيره في الغدة النخامية)، فينقص بذلك إنتاج الحليب.

يمكن أن تُحرّض الأدوية المضادة للدوبامين مثل الدومبيريدون  $domperidone$  و الامينوكلوبراميد  $metoclopramide$  (لا يُسببان مشاكل خطيرة للرضيع) على إنتاج الحليب وتُستخدم سريرياً لهذا الغرض.

يُحصر الكلوبرومازين  $chlorpromazine$  (مضاد ذهان) مستقبلات الدوبامين مما يؤدي إلى زيادة إنتاج البرولاكتين وبالتالي زيادة إنتاج الحليب. لكن لا يُفضل استخدامه لهذا الغرض بسبب تأثيراته خارج السبيل الهرمي  $extrapyramidal$  effects غير المرغوبة.

يزيد هرمون النمو البشري  $human growth hormone$  أيضاً إنتاج الحليب. لكن المعلومات المتوفرة حول الأمان والآلية التأثير قليلة، ويُستخدم حالياً لزيادة إنتاج الحليب عند الأبقار.

هناك دراسة وحيدة أظهرت فعالية TRH (thyrotropin releasing hormone) في زيادة إنتاج الحليب (حيث يزيد تحرر البرولاكتين). لكن استخدامه محدود بسبب تأثيراته المحتملة في وظيفة الغدة الدرقية لدى الأم.

### 2.8. الأدوية التي تُنقص من إنتاج الحليب Drugs that Decrease Milk Yield

- تلجأ العديد من النساء إلى خيارات مختلفة لمنع الحمل خلال الإرضاع. وبسبب تأثيرات مانعات الحمل الهرمونية على المحتوى الهرموني الطبيعي لدى المرأة، فهي تملك تأثيراً أيضاً في إنتاج الحليب والإرضاع.
- توصي الدراسات الحديثة المرأة المرضع باستخدام المستحضرات الحاوية على البروجستين فقط  $progestin$ -only agents كمانع حمل مثل medroxyprogesterone أو levonorgestrel بسبب عدم تأثيرها في حجم الحليب المُنتج.

على النقيض من ذلك، فلا يُنصح بإعطاء مانعات الحمل الحاوية على مشاركة بين البروجستين والإستروجين بسبب خفضها لإنتاج الحليب. كانت تراكيز الإستروجين المدروسة في هذه الدراسة عالية.

### 3.7. الكحول، النيكوتين والكافيين

إن نسبة تعرض الرضيع إلى النيكوتين والكحول والكافيين من 10-20% ويفضل تجنبها خلال الإرضاع.

يشمل الجدول التالي بعض الأدوية مأمونة الاستعمال من قبل المرضع:

<p>خافضات الضغط:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Captopril</li> <li>▪ Clonidine</li> <li>▪ Hydralazine</li> <li>▪ Methyldopa</li> </ul> <p>❖ مضادات الخمج:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Cephalosporins</li> <li>❖ Penicillines</li> <li>❖ Macrolides</li> <li>❖ Tetracyclines</li> </ul> <p>• مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibuprofen</li> <li>• Mefenamic acid</li> <li>• Naproxen</li> </ul> <p>المهدئات، المنومات:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chloral Hydrate</li> <li>▪ Secobarbital</li> </ul> <p>الفيتامينات</p>	<p>المسكنات:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetaminophen</li> <li>• Propoxyphen</li> </ul> <p>○ المسكنات الأفيونية:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Codeine</li> <li>○ Morphine</li> </ul> <p>- مضادات التخثر:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Warfarine</li> </ul> <p>⚡ مضادات الاختلاج:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ Carbamazepine</li> <li>⚡ Ethosuximide</li> <li>⚡ Magnesium Sulfate</li> <li>⚡ Valproic Acid</li> </ul> <p>مضادات الاكتئاب:</p> <p>استشر مقدم الرعاية الصحية</p> <p>○ مضادات الهيستامين:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Brompheniramine</li> <li>○ Diphenhydramine</li> <li>○ Triprolidine</li> </ul>
--	--

كما يوضح الجدول الآتي الأدوية ممنوعة الاستعمال من قبل المرضع:

<p>Amphetamines</p> <p>Cocaine</p> <p>Heroin, Methadone</p> <p>Marijuana</p> <p>Lysergic acid diethylamide (LSD)</p> <p>Nicotine</p> <p>Methimazole</p> <p>Thiouracil</p> <p>العوامل الدرقية:</p>	<p>مضادات الاكتئاب:</p> <p>Lithium</p> <p>○ عوامل المعالجة الكيميائية:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Methotrexate</li> <li>○ Cyclophosphamide</li> <li>○ Cisplatin</li> </ul> <p>النظائر المشعة</p> <p>الكحول</p>
---	--

Lithium

Metronidazole

فلانجيل

Phenobarbital

Theophylline

ثيوفيلين

Propylthiouracil

■ يجب الانتباه إلى الحالات التي تنخفض فيها تصفية الأدوية عند الرضع.

■  $Dose = C_p \times Cl$

■ وبالتالي بالنسبة لطفل خديج (والذي تكون تصفيته عشر تصفية البالغ) يجب أن يتعرض إلى 1% فقط من جرعة الأم.

## 6. تقليل تعرض الرضيع إلى الأدوية Reducing Infant Exposure

من التقنيات المستخدمة للتقليل من تعرض الرضيع للدواء هو إعطاء الجرعة للأم مباشرة بعد انتهائها الرضاعة لتفادي إرضاع الحليب أثناء وصول تركيز الدواء إلى ذروته في الحليب.

## 7. حالات خاصة Special Situations

### 1.7. الحساسية Allergy طبي

تسبب بعض الأدوية حساسية عند الطفل الرضيع مثل الطفح الجلدي الذي قد يحدث بسبب المضادات الحيوية.

G6PD

### 2.7. عوز glucose - 6-phosphate dehydrogenase

يعاني بعض الأطفال من نقص إنزيم glucose - 6-phosphate dehydrogenase وهو إنزيم يوجد في الكريات الحراء وهو مسؤول عن بقاء مضاد الأكسدة الغلوتاثيون glutathione بشكل الفعال. وإن عوز هذا الإنزيم سيجعل الطفل حساساً للشدة التأكسدية مما يؤدي إلى تحلل الدم.

يمكن أن تسبب بعض الأدوية ولو بكميات صغيرة جداً هذا الأثر الضار ويجب أن تمتنع الأم عن تناول بعض الأدوية مثل النتروفورانتوين nitrofurantoin (دواء يسبب شدة تأكسدية oxidative stress).

للتقليل من خطر الدواء في الحليب

الأدوية التي لا تمتص بشكل جيد عند البالغين ستنتج نفس الأسلوب عند الرضيع؛ لذلك يمكن القول بأن بعض الأدوية مثل الأمينوغليكوزيدات، الفانكوميسين، ومثبطات مضخة البروتون هي آمنة أثناء الإرضاع.

PPI

باعتبار هناك صعوبة في حساب متوسط التركيز البلازمي للدواء في دم الرضيع يمكن استخدام قيمة الجرعة النسبية للرضيع لتقييم تعرض الرضيع للدواء. حيث يمكن مقارنة الجرعة التي يأخذها الطفل من الحليب مع الجرعة التي يجب إعطاؤها للرضيع من نفس الدواء. وتعتبر هذه الطريقة جيدة بالنسبة لبعض الأدوية مثل الباراسيتامول الذي يعطى عادة للرضع. لكن هذه الطريقة غير مناسبة لبعض الأدوية مثل مضادات الاكتئاب والتي لا تعطى عادة للرضع.

هناك طريقة أخرى ألا وهي مقارنة جرعة الطفل مع جرعة الأم (كنسبة مئوية)

$$\text{Dose\%} = D_{\text{inf}} (\text{mg/kg/day}) \times 100 / D_{\text{mat}} (\text{mg/kg/day})$$

أقل من 10% يعتبر آمناً

حسب معظم الدراسات فإن الطفل يخضع إلى 0.1 - 5% من الجرعة المقدمة للأم محسوبة على أساس الوزن.

##### 5. ما هو المستوى الآمن للتعرض؟ What is the Safe Level of Exposure?

يعتمد ذلك على سمية الدواء. فبالنسبة لبعض الأدوية ذات سمية منخفضة مثل الأموكسيسيلين فيمكن للطفل أن يحتمل جرعة نسبية عالية، لكن يختلف ذلك بالنسبة للأدوية ذات السمية العالية.

هناك قاعدة تقول: يعتبر تعرض الرضيع إلى أقل من 10% من جرعة الأم آمناً بالنسبة إلى الأدوية ذات السمية المعتدلة (معظم الأدوية).

لذلك يمكن القول هناك القليل فقط من الأدوية التي يجب تجنبها تماماً في فترة الرضاع (انظر الجدول التالي):

أطلاع

##### Examples of Drugs that give high infant exposure during lactation

Amiodarone

Carbimazole

Ethosuximide

Isoniazid

الـ إيزونيازيد

في حال كانت النسبة بين تركيز الدواء في الدم إلى تركيزه في الحليب معروفة، فيمكن حينها حساب الجرعة التي يتلقاها الطفل الرضيع من المعادلة التالية:

$$D_{inf} = C_{p_{mat}} \times M/P \times V_{milk}$$

للاطلاع  
منه وليس فقط

حيث  $D_{inf}$  الجرعة التي يتلقاها الطفل الرضيع

$C_{p_{mat}}$  تركيز الدواء في بلازما الأم

$M/P$  النسبة ما بين تركيز الدواء في حليب الأم إلى تركيزه في البلازما

$V_{milk}$ : د جم الحليب الذي تناوله الطفل (غير معروف، لكنه تقريباً 150 مل لكل كغ من وزن الطفل/ اليوم)

أما في حال كان تركيز الدواء في الحليب معروفاً تصبح المعادلة:

$$D_{inf} = C_{milk} \times V_{milk}$$

ويمكن حساب تركيز الدواء في جسم الطفل من العلاقة:

$$C_{p_{inf}} = F \times D_{inf} / Cl_{inf}$$

حيث  $F$  هو التوافر الحيوي للدواء؛  $Cl_{inf}$  هو تصفية الدواء من جسم الرضيع

للأسف فإن  $F$  أو  $Cl_{inf}$  غير معروفة بشكل جيد عند الرضع. وسيكون من الصعب تحديد تركيز الدواء في جسم الرضيع. لكن يمكن القول بأن تصفية الأدوية منسوبة إلى الوزن (L/h/kg) عند الطفل هي عادة أقل بشكل هام بالمقارنة مع قيم البالغين في المراحل الأولى للحياة (انظر الجدول التالي).

#### التصفية التقريبية اعتماداً على العمر

العمر	النسبة المئوية من تصفية البالغ
الخدج	10%
المولودين حديثاً	33%
2-1 شهر	50%
3-6 أشهر	66%
أكبر من 6 أشهر	100%



Phenytoin	صريح
Prednisone	صريح
Propranolol	صريح
Trimethoprim	صريح
Valproic Acid	صريح
Warfarin (monitor infant's bleeding time)	صريح

يجب الانتباه إلى تركيز الحليب يختلف من أم لأخرى وعند الأم نفسها. فمثلاً يسمى الحليب الذي يتم إنتاجه في الأسابيع العدة الأولى باللبأ colostrums ومحتواه من البروتين أكبر من الحليب الذي يتم إنتاجه في المراحل التالية بينما يكون محتواه من الدسم أقل.

يحتوي الحليب المفروز في نهاية عملية الإرضاع على 5 أضعاف كمية الدهون الموجودة في الحليب الذي يفرز في بداية الإرضاع وكمية أكبر من البروتينات بنسبة 50%. وهذه التغيرات أقل أهمية مقارنة مع الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء.

### 3. نسبة تركيز الدواء في الحليب إلى نسبته في البلازما Milk to Plasma Concentration Ratio

تستعمل عادة نسبة تركيز الدواء في الحليب إلى نسبته في بلازما الأم كمقياس لمدى انتقال الدواء إلى حليب الأم، تتراوح هذه النسبة بين 0.1 - 5. تدل الدراسات أن هذه النسبة تكون أقل من واحد بالنسبة لمعظم الأدوية.

تعتبر الأدوية صاحبة النسبة العالية غير آمنة للرضيع بينما تعتبر الأدوية التي تكون فيها هذه النسبة أقل من 1 آمنة. لكن لا يمكن اعتبار هذا الكلام قاعدة عامة ويفضل عدم استخدام هذه الطريقة لتقييم أمان الدواء بالنسبة للرضيع.

### 4. تقييم الخطر على الرضيع Estimation Risk to Infant

يعتمد الخطر الذي يمكن أن يتعرض له الرضيع على الجرعة التي تتناولها الأم المرضع، وتركيز الدواء السام للرضيع. يمكن تقييم أمان استخدام الدواء بناءً على الدراسات المجراة والتي اعتمدت على جمع عينات من حليب الأم بعد تناولها لأدوية. لكن للأسف فإن هذه الدراسات نادرة.

الخلاصة

NSAIDs

يمكن القول بأن صفات الأدوية قليلة العبور إلى الحليب هي: دواء حمضي، يرتبط بشدة مع البروتينات

يمتلك ألفة للشحم متوسطة أو منخفضة (مثل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية) <sup>(1)</sup>  
 بينما تكون صفات الأدوية شديدة الانتقال إلى حليب الأم: الأدوية الأساسية الأليفه للشحم، ذات الارتباط <sup>(2)</sup>  
 الضعيف مع بروتينات البلازما بشكل كبير إلى حليب الأم مثل سوتالول sotalol <sup>(3)</sup>

### Drugs regarded as safe when breastfeeding fullterm healthy babies

Classes	Individual Drugs
ACE Inhibitors	Aciclovir
Antihistamines	Aminosalicic acid
$\beta$ -lactam antibiotics	Carbamazepine
Calcium Channel Blockers	Citalopram
NSAIDs (except piroxicam)	Clarithromycin
Phenothiazines	Codeine
Tricyclic antidepressants	Co-trimoxazole
	Digoxin
	Domperidone
	Erythromycin
	Famotidine
	Heparin
	Insulin
	Labetalol
	Mebendazole
	Methadone
	Methyldopa
	Metoprolol
	Morphine
	Nefopam
	Nitrofurantoin
	Paracetamol
	Paroxetine

الأدوية المسجلة كآمنة  
عند الرضاعة الطبيعية  
للأطفال الأصحاء

## ثانياً - استخدام الدواء خلال فترة الإرضاع Drug Use in Lactation

## 1. مقدمة Introduction

يشكل حليب الأم الغذاء الأفضل بالنسبة للطفل الرضيع. وينصح أن يتلقى الطفل حليب الأم فقط أول 6 أشهر من عمره.

قد تتناول الأم الممرض الأدوية المختلفة خلال فترة الإرضاع. ويجب على الصيدلي السريري أن يكون على دراية بأهم مبادئ انتقال هذه الأدوية إلى حليب الأم ومدى تأثيرها على الطفل الرضيع.

## 2. انتقال الأدوية إلى الحليب Drug Transfer to Milk

يتم انتقال الأدوية إلى الحليب بآلية النقل المنفعل كما يمكن أن تلعب بعض النواقل دوراً في عملية النقل.

تُلعَب العديد من العوامل دوراً في سرعة النقل والكمية المنتقلة ومنها الحرائك الدوائية عند الأم، الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء، واختلاف الطبيعة الفيزيولوجية بين الدم والحليب.

تحدد الحرائك الدوائية عند الأم كمية الدواء الجاهزة للانتقال إلى الحليب

تختلف الخصائص الفيزيولوجية للدم مقارنة مع الحليب؛ حيث يتميز الحليب، ببهاء أقل قليلاً من الدم وقدرته الوقائية أقل من الدم، يتميز بسعة رابطة للبروتين أقل مقارنة مع الدم وبمحتواه العالي من الدهون. لذلك تحدد العوامل التالية للدواء مدى نقل الدواء للحليب.

**pKa:** والتي تعبر عن جزء الدواء المتشرد (المتأين) في باهاء محدد. بالنسبة إلى الأدوية الأساسية، فنسبة الجزء المتشرد سيكون أكبر في وسط حمضي؛ لذلك يميل حليب الأم أن يتحول إلى مصيدة للأدوية الأساسية. وبالعكس تنتشر الحموض الضعيفة بشكل مفضل عند قيم مرتفعة للبهاء وتميل إلى البقاء في دم الأم.  $pH \approx 7.4$  (معدل الدم عادي)  $pH \approx 6.5$  (الحليب)

**الارتباط مع البروتينات:** تميل الأدوية شديدة الارتباط مع بروتينات البلازما إلى البقاء في بلازما الأم لأن محتوى الحليب من البروتينات أقل من محتوى بلازما الأم. ويكون تركيز مثل هذه الأدوية في حليب الأم منخفضاً.

**الألفة للشحم lipophilicity:** الأدوية شديدة الألفة للشحوم ستذوب في الدهون الموجودة في الحليب ويزيد ذلك من عبور هذه الأدوية إلى الحليب.

pH النقل المنفعل

سعة رابطة للبروتين أقل

محتوى عالي من الدهون

## 8. أمثلة عن بعض التداخلات الدوائية خلال فترة الحمل

### 1.8 مضادات الصرع مع فيتامين K (Antiepileptics and Vitamin K)

الصرع مرض عصبي شائع يُصيب 0.5% من النساء الحوامل. تستطيع الأدوية المضادة للصرع مثل: phenobarbital, phenytoin, carbamazepine أن تعبر المشيمة وتُعرض إنزيمات الكبد الميكروزومية (المنغروية) عند الجنين وتزيد بذلك من تخرب فيتامين K. أظهرت العديد من الدراسات أن

الإنزيمات المُعرضة بالأدوية السابقة يمكن أن تؤدي إلى نزف عند الوليد بسبب عوز فيتامين K. لذلك يُوصى

① بإعطاء فيتامين K للمولودين حديثًا للوقاية من حدوث نزف ناتج عن مضادات الصرع الموصوفة للأم الحامل.

② يُنصح أيضًا بإعطاء الأم الحامل (التي تعالج بمضادات الصرع) فيتامين K خلال الشهر الأخير من الحمل.

ويترك للطبيب تقدير ضرورة إعطاء هذا الفيتامين وذلك حسب الحالات الفردية.

ملاحظة

### 2.8 مضادات حمض الفوليك Folic acid Antagonists

توجد مجموعتان من مضادات حمض الفوليك:

(a) مُثَبِّطات دي هيدرو فولات ريدكتاز dihydrofolate reductase (DHFR) inhibitors: تمنع ارتباط

الفولات بإنزيم دي هيدرو فولات ريدكتاز وتنشط عملية تحويل الفولات لمستقلباته الأكثر فعالية. أمثلة عن

هذه المجموعة: aminopterin, methotrexate, sulfasalazine, pyrimethamin, triamterene, trimethoprim.

① الحمل إعطاء 5 ملغ فولات

(b) تؤثر المجموعة الثانية في إنزيمات أخرى تتدخل في استقلاب الفولات أو تُضعف من امتصاص الفولات

أو تزيد من تدرك حمض الفوليك. تُعتبر مضادات الصرع من أهم أدوية هذه المجموعة مثل:

phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, primidone.

(c) قد يؤدي استخدام هذه الأدوية إلى نقص حمض الفوليك والذي يترافق مع مشاكل عديدة مثل عيوب في

الأنبوب العصبي، عيوب في الجهاز القلبي الوعائي، تشققات في الفم وعيوب الجهاز البولي.

② الحمل إعطاء 5 ملغ فولات

استنتاج : المرأة الحامل التي تتناول مضادات الصرع

للاستئصال منهم 1 ملغ K + V 5 ملغ حمض فوليك

Folic Acid ← جرعة اعتيادية 400-800 ميكروغرام/يوم  
Iron ← 30 ملغ/يوم  
NTD ← 0.5-1 ملغ/يوم  
ولتفصيل لم  
د. لامي قلبية

صيدلة المشافي والصيدلة السريرية

### 1.7 حمض الفوليك Folic acid

يلعب حمض الفوليك دوراً كبيراً في تجنب حدوث عيوب في الأنبوب العصبي (NTDs; Neural Tube Defects) الفولات هي من الفيتامينات الذائبة في الماء ضرورية لاصطناع DNA. تبين الدراسات أنه من المفيد أن تبدأ المرأة بتناول الفولات عندما تُخطّط لحدوث حمل (3 أشهر قبل بدء الحمل) وخلال الثلث الأول من الحمل بجرعة 400-800 ميكروغرام/يوم على الأقل. أما في حال المرأة التي لديها طفل يعاني من مشكلة

NTD فيجب عليها زيادة الجرعة إلى 4 ملغ/يوم في حالة الحمل التالي. <sup>عمره ٥-٦</sup> حفظ المراجع

### 2.7 الحديد Iron

حديد الطعام غير كافٍ

يُعتبر الحديد ضرورياً من أجل إنتاج هيموغلوبين الأم ومن أجل تطور المشيمة. الكمية المطلوبة في الحمل العادي هي 30 ملغ/يوم. <sup>Fe</sup> إن امتصاص الحديد ضعيف ولا يُمتص عادةً أكثر من 10% من الجرعة المُعطاة. لا يكفي المرأة الحامل الحديد الوارد إليها من الغذاء أو الحديد المُخزن في الجسم. لذلك لا بُد من إعطاء الحامل مكملات تحوي الحديد. من المُفضل أيضاً أن تُعطى الحامل المكملات الغذائية الحاوية على النحاس والزنك (إلى جانب الحديد)، لأن الحديد يتنافس مع الزنك والنحاس على مواقع الامتصاص. يُمكن أن يُسبب نقص الحديد في جسم المرأة الحامل (الهيموغلوبين أقل من 6 غرام/ديسي لتر) نقصاً في السائل الأمينوسي وتوسع الأوعية الدماغية عند الجنين وتغيّرات في سرعة ضربات قلب الجنين. تُنصح المرأة الحامل التي تعاني من فقر دم بعوز الحديد أن تتناول 120-30 ملغ من الحديد يومياً إلى أن تُصحح حالة فقر الدم لديها.

### 3.7 فيتامين A (Vitamin A)

- فيتامين A هو فيتامين ذائب في الدهون، وهو هام للحفاظ على رؤية جيدة. الكمية التي تحتاجها الحوامل هي 770 ميكروغرام يومياً (700 ميكروغرام يومياً لغير الحوامل) وهو ما يكافئ حوالي 2600 وحدة دولية من فيتامين A يومياً. <sup>٦-٩</sup> ما ستأكله لامي ما طعام  
- تُستخدم مُشتقات فيتامين A عادةً بجرعات عالية (أكثر من 15.000 وحدة دولية) 4500 ميكروغرام في اليوم لعلاج حالات حب الشباب (مثل isotretinoin) ومن المعروف أنها تُسبب تشوه أجنة. يُبدي تناول فيتامين A الغذائي بكميات فوق 10.000 وحدة دولية أيضاً هذه التأثيرات المشوهة للأجنة. ولأن النظام الغذائي المتوازن يُقدّم للمرأة الحامل الكمية اليومية المطلوبة من فيتامين A، فلا يُنصح بإعطاء مكملات غذائية حاوية على فيتامين A للمرأة التي حملها طبيعى.

د. لامي قلبية  
عاليه  
مستشفى  
مكمل غذائي وليس طعام

## 3.9.6. الديدان الخيطية Threadworms

- يفضل اتباع المعالجة غير الدوائية عند الحوامل مثل إجراءات نظافة تهدف إلى تحطيم دورة عودة الإصابة. تشمل هذه الإجراءات حماماً في الصباح لإزالة البيوض، وتقليم الأظافر، وغسل الأيدي جيداً قبل الطعام، تغييراً مستمراً لأغطية السرير، وارتداء ملابس داخلية ضيقة في الليل.
- تعد هذه أكثر الطرق المرغوبة للسيطرة على المشكلة عند المرأة الحامل، خصوصاً في الثلث الأول من الحمل. في حين يمكن معالجة أفراد آخرين من العائلة، في الوقت نفسه، بطاردات الديدان antihelmintics. قد تكون إجراءات النظافة البسيطة غير فعالة أحياناً، ويكون إعطاء الدواء ضرورياً، عندما تسبب هذه الديدان حكة غير محتملة لسوء الحظ، فإن المعطيات المتعلقة بأمان الدوائين الشائعي الاستعمال في هذا المجال، الميبيندازول mebendazole و البيريازين piperazine، قليلة نسبياً. من المعروف أن الميبيندازول يسبب تشوهات عند الجرذان، ولكن، وعلى الرغم من أن امتصاصه ضعيف جداً من جهاز الهضم عند الإنسان، فإن المنتجين له يعلنون أن الحمل مضاد استطباب لاستخدامه.
- لم يُسجل أن البيريازين مشوه عند الحيوانات، لكنه يُمتص جهازياً بشكل أكبر بكثير من الميبيندازول. يفضل تجنب استعمال كل من الميبيندازول والبيريازين لدى الحامل، خصوصاً في الثلث الأول. على الرغم من هذا، فالسيدات الحوامل اللواتي يأخذن هذه الأدوية بشكل غير مقصود، أو عن جهل، يمكن أن يكن مطمئنات إلى أن الأخطار على الجنين قليلة.

## الاستعمال غير المقصود أو الخاطئ للأدوية في أثناء الحمل Inadvertent drug use in pregnancy

من الشائع أن تستعمل المرأة دواء لمعالجة أحد الأمراض البسيطة، ثم تكتشف أنها حامل. يظهر هذا الأمر أهمية الوصف الحكيم للأدوية للسيدات في سن الإنجاب. على كل حال، عندما تأخذ الحامل دواء بطريق السهو أو الجهل أو الخطأ، فإن على العاملين في حقل الرعاية الصحية أن يتابعوها ليحصلوا على معلومات موثقة عن تأثيرات هذا الدواء في الحامل، وفي الجنين.

## 7. بعض الأدوية المتناولة خلال الحمل

تحصل الحامل من خلال الغذاء المتوازن على كل المتطلبات الغذائية الضرورية ما عدا الحديد والفولات، حيث لا بُد من وصف كمّيات غذائية داعمة. يمكن وصف أدوية تحوي مجموعة من الفيتامينات في حال كان النظام الغذائي للأم غير متوازن.

إذا عذرها متوازنة صحي + مولدة أسيد

غير متوازنة : نصير ملتي ضياء فيه . مع انه مش في نصير ولكن لكنه هذا خطأ

## 9.6. الإصابات الطفيلية الشائعة Common infestations

### 1.9.6. قمل الرأس Head lice

✗ لقمل الرأس (Pediculus capitis) دورة حياة تدوم حوالي 40 يوماً، على الرغم من أن غزو الطفيليات يستقر في أغلب الأحيان لعدة شهور قبل أن يلاحظ. يتضمن العلاج التقليدي، تطبيقاً موضعياً لإحدى المواد الأربع التالية القاتلة للحشرات: فينوتريثين phenothrin، بيرميثرين permethrin، مالاثيون malathion أو كارباميل carbaryl، كما وجد أن تنشيط الشعر بفرشاة ذات أسنان دقيقة مفيد للعلاج. (خ)

✗ لكن من الضروري أن نأخذ بالحسبان الاختيارات الأكثر ملاءمة في أثناء الحمل. يعد المالاثيون أحد أدوية الخط الأول في علاج قمل الرأس، لأن هناك تجارب معه أكثر من غيره من المستحضرات الجديدة.

✗ كما تتوفر الآن مستحضرات حاوية على الديميتيكون. وبما أنه لا يمتص، يمكن عده مناسباً للاستعمال من قبل النساء الحوامل. هناك حالياً تجارب كافية على الـ pyrethroids، مثل البرميثرين والفينوتريثين.

لاستخدامها كأدوية خط ثان في العلاج. تفضل المستحضرات الموضعية المائية على الصيغ الكحولية؛ لأن الامتصاص الجهازى قد يكون أخفض. عند استعمال أحد الأدوية القاتلة للحشرات عند المرأة الحامل، فإن تنشيط الشعر بشكل مركز بواسطة مشط كاشف detection com لمدة أسبوع إلى أسبوعين بعد العلاج، قد يساعد في منع عودة الإصابة بالقمل الذي يخرج من البيض الذي لا يتأثر بالعلاج. وهذا يمكن أن يفيد في تجنب دورة أخرى من العلاج. تجب معالجة المخالطين للمصابة بقمل الرأس، فقط إذا توافر دليل على إصابتهم.

### 2.9.6. الجرب Scabies

الجرب (Sarcoptes scabiei) هو طفيليات تختبئ تحت الجلد وتسبب حكة شديدة، تكون عادة أسوأ في الليل.

تنتشر هذه الطفيليات بالاتصال الشخصي من قرب. تكون العديد من الأدوية المستخدمة لقمل الرأس فعالة كذلك ضد الجرب. إن خيار المعالجة في أثناء الحمل، هو المستحضرات المائية للمالاثيون، مع الـ pyrethroids.

كخط ثان في العلاج. ويجب أن يُطبق هذا العلاج موضعياً على كامل الجسم، ما عدا الرأس والرقبة. تستمر الحكة لبعض الوقت لتشفى بعد المعالجة، ولهذا فإن مضاداً للهستامين، كالكلورفينيرامين chlorpheniramine، قد يكون مساعداً في أثناء الليل.

تمت بحمد الله

حتى الثالث الأخير من الحمل، عندما ينبغي أن تؤخذ بالحسبان خطورة أعراض الانسحاب عند الطفل المولود حديثاً، مقابل المنفعة المستمرة للأم. تتوفر معلومات قليلة عن استعمال **البيرزوتيفين** pizotifen في أثناء الحمل، ومع ذلك يقترح المصنع أنه يمكن استخدامه في الظروف الملحة عندما تخفق الأدوية الأخرى في السيطرة على الوضع.

## 8.6. الإنتانات الفطرية الشائعة Common fungal infections

### Candida

تعد الإنتانات المهبيلة بالكانديدا (المبيضات البيض) سبباً شائعاً لعدم الشعور بالراحة خلال الحمل. العلاجات الموضعية كـ **الكلوتريمازول** clotrimazole، الذي يتميز بامتصاص جهازى منخفض، ليس لها خطر كبير. وقد خلصت مراجعة حديثة لعلاج الكانديدا المهبيلة في أثناء الحمل، إلى أن الإيميدازولات imidazoles كـ **الكلوتريمازول** و **الإيكونازول** econazole كانت ذات تأثير أكبر من **النستاتين**، وأن العلاج قد يكون ضرورياً لمدة 7 أيام.

المعالجة الجهازية غير مرغوبة عموماً؛ إذ تشير بعض التقارير إلى تشوهات جنينية لدى النساء اللواتي يأخذن بانتظام جرعات مرتفعة من **الفلوكونازول** fluconazole الفموي في الثالث الأول من الحمل، لمعالجة الإنتانات الفطرية المستمرة.

لكن اقترحت الدراسات أن التعرض لجرعات وحيدة، أو لفترات علاج قصيرة من **الفلوكونازول**، خلال الثالث الأول، لا يزيد من حدوث التشوهات الجنينية. لكن من الأفضل تجنب استخدام **الفلوكونازول** في أثناء الحمل، وإن التعرض، نتيجة عدم المعرفة أو السهو، لجرعات متقطعة أو صغيرة منه، يجب ألا يثير المخاوف. **الإتراكونازول** Itraconazole و **الكيتوكونازول** ketoconazole مشابهان كيميائياً لـ **الفلوكونازول**، ويؤخذان أيضاً عن طريق الفم. وقد ربطت تقارير عديدة هذه الأدوية بالتشوهات الجنينية؛ لذا يجب تجنبها.

يمكن أن تستعمل الإيميدازولات الموضعية، كـ **الكلوتريمازول**، لعلاج معظم الإنتانات الجلدية الفطرية في أثناء الحمل. لكن المعالجات الموضعية لا تكون مؤثرة عادة في علاج إنتانات الأظافر الفطرية، إلا أن الأدلة الحالية تشير إلى أن المعالجات الجهازية يجب أن يتم تجنبها في الحمل. وتبين أن **الغريزوفوفونين** griseofulvin بالتحديد له تأثير سمي في الجنين ومشوّه في بعض الأنواع الحيوانية. تتوفر معلومات قليلة عن **التربينافين** terbinafine، إلا أن الدراسات على الحيوانات لم تجد تأثيرات سلبية في الجنين. ومع هذا، يقترح تجنب هذا الدواء في أثناء الحمل إلا إذا كان ضرورياً جداً.



لهذا يجب تجنب استعمال NSAIDs في الثلث الأخير من الحمل إذا أمكن ذلك، على الرغم من أن التأثير في القناة يرجح حدوثه بعد 34 أسبوعاً من الحمل. كما أن أدوية NSAIDs قد تزيد خطر النزف عند الولادة بسبب تأثيرها في الصفائح. إضافة إلى أن استعمال NSAIDs خلال الحمل قد أدى إلى شح في السائل الأمنيوسي قابل للعكس. إذا كان استعمال NSAIDs ضرورياً خلال الحمل، فمن المنطقي استعمال أدوية مقيمة بشكل جيد كالديكلوفيناك، والإندوميثاسين أو الإيبوبرفين، التي تتوفر حولها معلومات كافية.

يمكن التركيز على استعمال الأدوية الموضعية مثل تلك الحاوية على المحمرات rubefacients أو NSAIDs إذا كان ذلك ملائماً. أما فيما يتعلق باستخدام COX-2 inhibitors في أثناء الحمل، فإن التجارب مازال قليلة، على الرغم من أن الدراسات على الحيوانات لم تظهر خطورة جنينية. وعلى غرار NSAIDs غير الانتقائية، فإن هذه الأدوية قد تسبب إغلاقاً سابقاً لأوانه للقناة الشريانية. حالياً لا ينصح باستخدامها في أية مرحلة من الحمل.

#### 4.7.6. الشقيقة Migraine

الشقيقة هي الاضطراب الوحيد الذي غالباً ما يتحسن خلال الحمل، وخصوصاً خلال الثلثين الثاني والثالث من الحمل. يعد الباراسيتامول الخيار الأول في المعالجة بسبب أمانه الكبير. كما تعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، كالإيبوبروفين، بدائل محتملة، ولكن بشكل أقل للأسباب المذكورة سابقاً. قلويدات الإرغوت، كالإرغوتامين ergotamine مقبضة للرحم، ومن الأفضل تجنبها خلال الحمل. أما بالنسبة لشادات (ناهضات) السيروتونين serotonin agonists فإن دواء السوماتريبتان sumatriptan هو صاحب الحظ الأوفر من التجارب، والتي لا ترى مانعاً من استعماله عند وجود حالة ملحة.

يجب استعمال الأدوية الجديدة في هذا المجال بحذر، على الرغم من عدم وجود معلومات تشير إلى خطورة متزايدة. إذا كانت هناك حاجة لإعطاء دواء مضاد للغثيان، فإن مضادات الإقياء المضادة للهيستامين، كالسيكليزين cyclizine أو البروميتازين promethazine يجب أن تؤخذ بالحسبان، وإذا كانت هناك ضرورة، فإن جرعات عرضية من البروكlorبيرازين prochlorperazine أو الميتوكلوبراميد metoclopramide لا تشكل خطورة كبيرة، وبشكل خاص، خلال الثلثين الثاني والثالث من الحمل.

تأخذ بعض النساء معالجات وقائية للشقيقة عندما يحملن، وقد يرغبن في استمرار العلاج خلال الحمل. هناك معلومات تدعم استخدام حاصرات  $\beta$ ، وخصوصاً البروبرانولول propranolol والميتوبترولول metoprolol خلال الحمل. وعلى الرغم من ذلك، فإن إعطاءها يجب أن يتم بحذر في الثلثين الثاني والثالث من الحمل، ويجب أن توقف بشكل كامل قبل الولادة، بسبب إمكانية حدوث تأثيرات سلبية في معدل نبضات قلب الجنين، وانخفاض سكر الدم عند الوليد. هناك أيضاً كثير من التجارب عن استعمال مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، كالأميتريبتيلين amitriptyline، في أثناء الحمل، وهذه المعالجة يمكن أن تستمر

إثبات أو نفي وجود علاقة سببية بين استخدام اللوراتادين والتشوه الولادي المذكور. وإلى أن تجرى دراسات أخرى، فإن اللوراتادين يجب أن يستخدم بحذر في أثناء الحمل. لا تتوفر معلومات كافية حالياً لتقييم أمان الفيكسوفينادين fexofenadine، ليفوسيتيريزين levocetirizine أو الدسلوراتادين desloratadine في أثناء الحمل.

### 7.6. الألم واستخدام المسكنات في أثناء الحمل:

(أ) غير

**1.7.6 الباراسيتامول Paracetamol آمن**  
يستخدم الباراسيتامول بشكل واسع في كل مراحل الحمل، لتخفيف الألم، وكخافض للحرارة. لم يرتبط استخدامه قصير الأمد، خلال الحمل، بحدوث تشوهات خلقية عندما يؤخذ بجرعات علاجية طبيعية. اقترحت دراسة حديثة أن الاستخدام المتكرر للباراسيتامول بين الأسبوع 20 والأسبوع 32 من الحمل، قد ارتبط بازدياد خطر الإصابة بالربو في مجموعة فرعية من الأطفال (مجموعة صغيرة من أصل مجموعة كبيرة) بعمر 6-7 سنوات. لكن يبقى الباراسيتامول في الوقت الحالي الخيار الأول في معالجة الألم المعتدل إلى المتوسط الشدة في كل مراحل الحمل.

### 2.7.6 الأسبرين Aspirin

يؤخذ الأسبرين أيضاً بشكل واسع في أثناء الحمل. وقد تبين أن له تأثيرات مشوهة، بالجرعات المرتفعة عند الحيوانات، بينما هناك جدل حول خطره في أثناء الحمل عند الإنسان.

لأسبرين بعض التأثيرات غير المرغوبة عند المرأة الحامل، خاصة في الثلث الأخير من الحمل. حيث يزيد، بالجرعات المسكنة منه، خطر حدوث نزف عند الأم أو الجنين؛ بسبب تأثيره المضاد للصفيحات anti-platelet. قد يؤدي الاستخدام المطول للأسبرين، إلى إغلاق القناة الشريانية في الرحم، وذلك بواسطة تثبيط اصطناع البروستاغلاندين. كما قد يؤخر بدء المخاض ويزيد مدته. ولهذه الأسباب، يفضل تجنب الجرعة المسكنة من الأسبرين في الثلث الأخير من الحمل. وبالمقابل، يبدو أن جرعات الأسبرين المنخفضة (التي تستعمل في منع ارتفاع ضغط الدم بسبب الحمل وما قبل الإجراج) لا تسبب تأثيرات سلبية.

### 3.7.6 مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية Non-steroidal anti-inflammatory drugs

لم ترتبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) بتشوهات خلقية، لكن من الأفضل تجنبها في فترة الاستعداد للحمل periconceptional period؛ إذ إنها يمكن أن تعيق انغراس النطفة. لهذه الأدوية فعل مشابه لفعل الأسبرين، وقد يؤدي تثبيط اصطناع البروستاغلاندين عند الجنين إلى إغلاق القناة الشريانية في الرحم، مما يسبب ارتفاع ضغط رئوي.

أخرى صغيرة حدوث تشوهات عند سبعة مواليد، كانوا قد تعرضوا لهذا المزيج الدوائي خلال الثلث الأول من الحمل.

لا توجد تقارير منشورة تربط بين استخدام اللوبيراميد loperamide والتشوهات الولادية. واقتُرحت دراسة صغيرة أن النساء اللاتي يتعرضن للوبيراميد في أثناء الحمل، قد ينجبن أطفالاً صغار البنية، إلا أن سبب ذلك غير واضح. عند الحاجة إلى استعمال دواء مضاد للإسهال لفترة قصيرة الأمد، فإن اللوبيراميد قد يكون خياراً مناسباً.

### 5.6. البواسير Haemorrhoids

على الرغم من أن كثيراً من البالغين يعانون من البواسير، فإنها شائعة بشكل خاص في أثناء الحمل. ويكون العلاج مشابهاً لحالة عدم الحمل. تجنب الإمساك، والعلاج بالمسهلات المشكلة للكتلة bulk forming laxatives، أو استخدام كريم مقلص لطيف عند الضرورة.

### 6.6. التحسس الربيعي (حمى القش) Hay fever

□ قد يسبب التحسس الربيعي، أو ما يسمى حمى القش، مشكلة لدى بعض النساء في أثناء الحمل. ويمكن أن ينقص تجنب العوامل المسببة للتحسس، إذا عُرِفَت، من الحاجة إلى المداواة. ينبغي تجنب المعالجات الموضعية عموماً، قبل العلاج الجهازى؛ وذلك لتقليل تعرض الجنين للدواء.

□ تعد قطرات كروموجلوكات الصوديوم Sodium cromoglicate العينية آمنة. كما تعد مستحضرات الستيرويدات القشرية الموضعية في البخاخات الأنفية خياراً مناسباً لالتهاب الأنف، وتبدو آمنة بجرعاتها الصغيرة نسبياً، المستخدمة لعلاج التحسس الربيعي عند الحوامل.

□ يجب تجنب استخدام الستيرويدات القشرية الجهازية ما أمكن، ولا يوجد أي داع لاستخدام حقن ذات تأثير مديد.

□ في حال ضرورة استخدام مضادات الهيستامين الجهازية للعلاج، فإن الأدوية المهدئة sedating القديمة

كالكلورفينيرامين chlorpheniramine أو بروميتازين promethazine تكون مفضلة على الأدوية غير

المهدئة non-sedating الجديدة؛ وذلك بناءً على بيانات أمانها الأوسع. لم تبين التجارب المحدودة

للميتريزين cetirizine أي خطر متزايد، ويمكن أن يعد خياراً ثانياً مناسباً للعلاج، في حال إخفاق الخيار

الأول في تهدئة المريض.

□ إن المخاوف من حدوث تشوه ولادي عند الطفل بعد التعرض للوراتادين loratadine قادت إلى استبعاد

استخدامه من قبل وكالة الأدوية الأوروبية Agency European Medicines، لكن النتائج لم تستطع

AEM

## 3.6 الإمساك Constipation

يعد حدوث الإمساك في أثناء الحمل شائعاً جداً؛ بسبب ارتفاع مستويات البروجيستيرون الذي يؤثر في حركة الأمعاء. كما يمكن أن يساهم تناول مستحضرات الحديد ومضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم أيضاً في حدوث الإمساك.

تكون مبادئ معالجة الإمساك مشابهة لتلك المطبقة لدى غير الحوامل. يجب أن يتضمن الخط الأول

للعلاج زيادة كمية الفواكه المتناولة (المجففة والطازجة) والخضار. كما تجب زيادة كمية السوائل المتناولة. قد يفيد أخذ المواد المالئة (التي تنتج بتماس الماء) مع الكثير من السوائل. لا يُمتص اللاكثوز <sup>لاكتوز</sup> بشكل كبير؛ لذا قد يكون مفيداً أيضاً، على الرغم من عدم وجود مراجع على نطاق واسع تدعم استخدامه. تم اقتراح استخدام مسهل البيزاكوديل bisacodyl، كخط ثالث في العلاج خلال الحمل، بسبب

امتصاصه الجهازي المنخفض. لا يُعتقد أن نبات السنا يسبب حدوث تشوهات، على الرغم من أنها قد تحفز التقلصات الرحمية في الثلث الثالث من الحمل؛ لذا يفضل تجنب استخدامها مع اقتراب فترة الولادة. لم يلاحظ وجرد ارتباط بين استعمال دوكوسات الصوديوم Docusate sodium والعيوب الخلقية <sup>خط (د)</sup>

النوعية؛ لذا يمكن أن يستعمل بجرعات منخفضة كخط رابع في العلاج. قد تسبب المسهلات التي تحتوي على أملاح المغنيزيوم، كمكونات أساسية، اضطرابات شوارد، ومن الأفضل تجنبها. في حين لا يعتقد أن تحاميل الغليسيرول (الغليسرين) قد تؤثر سلباً في الجنين.

## 4.6 الإسهال Diarrhoea

للإسهال خلال الحمل أسباب مماثلة لتلك التي نجدها لدى المرضى غير الحوامل، يعد التهاب المعدة والأمعاء Gastroenteritis السبب الأكثر شيوعاً للإسهال في سنوات الإنجاب، وهو عادةً محدود ذاتياً <sup>سيف</sup> self limiting.

يجب أن يستهدف العلاج المحافظة على كمية كافية من الماء hydration، وهذا قد يكون ذا أهمية خاصة لئلا يصاب الجنين بالتجفاف dehydration. ينبغي استعمال محاليل إعادة الإماهة الفموية Oral rehydration solutions عند الضرورة. وينصح بتجنب استعمال الأدوية المضادة للإسهال؛ لأن

التجارب المتوفرة محدودة.

لم يسبب استعمال الديفينوكسيلات Diphenoxylate مع الأتروبين تأثيرات مشوهة عند الحيوانات، ولكن أشار تقرير واحد إلى حدوث مشكلات مع هذه المشاركة عند البشر. في حين لم تسجل دراسة

## القلنس المعدي المريئي وحرقة الفؤاد Gastro-oesophageal Reflux and Heartburn

لقد تم رصد حالات القلس المعدي المريئي، والحموضة المعدية عند عدد كبير من النساء في أثناء الحمل، ويعود ذلك إلى نقص في ضغط المصرة المريئية السفلى، والذي ربما كان متعلقاً بالمستويات المرتفعة من البروجسترون. ويكون هبوط الضغط في المصرة المريئية السفلى واضحاً خلال كل مراحل الحمل. وتبعاً لإحدى الدراسات، يصل إلى أدنى نقطة له عند الأسبوع السادس والثلاثين من الحمل، ويعود إلى الوضع الطبيعي بعد الولادة.

تكون الأعراض المرضية مشابهة لتلك التي تحدث في حالة عدم الحمل. وقد تفيد بعض الإجراءات الوقائية، كتجنب الأكل المتأخر في المساء، ورفع رأس السرير بمقدار 10-15 سم، وتجنب المأكولات الدسمة أو الأطعمة الحاوية على البهارات القوية.

تساعد أحياناً مضادات الحموضة التي تحتوي على الكالسيوم، أو المغنيزيوم أو الألمنيوم، وتعد آمنة بشكل عام. ولكن من الضروري الانتباه إلى استخدام صيغ متوازنة (من المغنيزيوم والألمنيوم)؛ لتجنب مشاكل الإسهال أو الإمساك. المستحضرات الحاوية على **الألجنيات** غير ممتصة بشكل كبير، وتعد آمنة الاستخدام. **السوكرالات** Sucralfate دواء واق لمخاطية المعدة، ولا يمتص بكميات كبيرة، وقد تبين أنه فعال في تخفيف حرقة المعدة والإقياء خلال الحمل.

تستخدم **حاصرات الهيستامين H<sub>2</sub>** كثيراً في علاج القلس المريئي المعدي عند المرضى غير الحوامل. إن المعلومات المتوفرة من الدراسات على الحيوانات، ومن تقارير عن حالات شخصية لدى الإنسان، عن استخدام هذه الأدوية في أثناء الحمل، مطمئنة. يمكن **عد الرانيتيدين الحاصر الهيستاميني الأفضل**، عندما تخفق مضادات الحموضة، مع تغيير أسلوب الحياة في الوصول إلى نتيجة جيدة.

بدأ في السنوات الأخيرة، استخدام **مثبطات مضخة البروتون (PPIs)** على نطاق واسع في علاج القلس المريئي المعدي. وقد أظهرت دراسات السمية على الحيوانات، زيادة معدل وفيات الأجنة لدى الجرذان والأرانب عند إعطائهم جرعات من الأمبيرازول omeprazole أكبر بكثير من تلك التي تعطي للإنسان. أجريت دراسة وحيدة على 113 امرأة تتناولن الأمبيرازول خلال فترة تكون الأعضاء عند الجنين، ولم تلاحظ أية زيادة في حدوث التشوهات الأساسية مقارنة بالمجموعة الشاهدة. ولكن توجد عدة تقارير عن حدوث تشوه هو **انعدام الدماغ anencephaly** لدى بعض المواليد. وعلى الرغم من هذا، يعد **الأومبيرازول** اليوم واحداً من الأدوية القليلة نسبياً المسموح باستعمالها في أثناء الحمل. تتوفر معلومات أقل عن **الانسوبرازول lansoprazole**، مع أن الدراسات المجراة على الحيوان لم تدل على أنه يملك تأثيرات مشوهة.

تبقى مثبطات مضخة البروتون PPIs الخيار الثالث في العلاج.

إذا كانت هناك ضرورة لاستخدام الدواء لفترة طويلة (مرض مزمن)، يجب الانتباه إلى ضرورة سحب جرعة الدواء أو تخفيضها قبل تاريخ الولادة المتوقع، في حال الإمكان.

### 1.6. الغثيان والإقياء Nausea and Vomiting

تُعاني نسبة كبيرة من النساء من الغثيان أو الإقياء أو كليهما خلال المراحل الأولى من الحمل، عادة بين الأسبوع السادس والأسبوع الثاني عشر من الحمل. ورغم أن تسميته الدارجة هي مرض الصباح morning sickness، فإن الأعراض يمكن أن تظهر في أي وقت من اليوم. السبب مازال غير مفهوم،

ولكن يُظن أنه مرتبط بارتفاع مستويات HCGT (human chorionic gonadotrophin).

من الإجراءات المفيدة تجنب الأطعمة التي تفاقم هذه الأعراض، الأكل في أوقات محددة من اليوم، حين تكون الأعراض أقل شدة، الاعتماد على وجبات أصغر حجماً ذات محتوى عالٍ من الكربوهيدرات ونسبة قليلة من الدسم، وتجنب الكميات الكبيرة من السوائل، واستبدالها بكميات أقل، ولكن بتكرار أكثر، للحفاظ على درجة إماهة كافية وخاصة في حالة القيء الشديد (hyperemesis).

قد تؤدي حالات الإقياء المفرطة (تحدث عند قلة من النساء) إلى التجفاف، وفرط كيتون الجسم (ketosis) وخسارة الوزن، مما قد يتطلب نقل المصابة إلى المشفى. إذا كانت حالات الغثيان والإقياء شديدة فإن العلاج الدوائي يكون مبرراً.

تتوافر بعض المعلومات حول استخدام بعض الأدوية المضادة للإقياء. في دراسة تحليلية لأربع وعشرين دراسة شملت أكثر من 200,000 امرأة تعرضن بشكل رئيس لمضادات الهيستامين، تبين أنه لم يكن

هناك أي ازدياد في خطورة حدوث تشوه خلقي مرتبط باستخدام مثل هذه الأدوية. تم استخدام عدد من الأدوية الأخرى مثل حاصرات الدوبامين الميثوكلوبراميد والدومبيريدون، إضافة إلى الفينوثيازين،

البروكوربيرازين. ولم تكن هذه مرتبطة بالتأثير المشوه.

من الأدوية الأخرى المدروسة، البيريديكسين (جرعة 10-25 ملغ ثلاث مرات يومياً)؛ إذ إن احتمال

ظهور الآثار الجانبية كان قليلاً، ولكن يبدو أنه يفيد أكثر في التحكم بحالة الغثيان منه في حالة الإقياء.

هيسوسين هيدروبروميد Hyoscine hydrobromide، متوافر بشكل لصاقات جلدية، لم يظهر أنه يزيد

من حدوث التشوهات الولادية، رغم أن عدد النساء اللواتي تعرضن له كان صغيراً نسبياً؛ لذلك يجب أن

يتخذ للاستخدام فقط حيث تخفق الأدوية الأخرى المجربة في تخفيف الأعراض.

من المواد المفيدة أيضاً جذر الزنجبيل الطازج حيث له فائدة في كل من خالتي الغثيان والإقياء، دون

وصف تأثيرات سلبية.

قد يحتاج تبخير الإقياء الحلمي الشديد إلى استخدام الستيروئيدات القشرية أو حاصرات 5HT3

(أوندانيسيترون ondansetron)، رغم قلة المعلومات المنشورة حالياً عن كلا العاملين.

أوندانيسيترون 20 ملغ 5mg

أوندانيسيترون 20 ملغ 5mg

أوندانيسيترون 20 ملغ 5mg

أوندانيسيترون 20 ملغ 5mg

	<p>fetus or neonate without causing malformations.</p> <p>▪ These effects maybe reversible</p>
Pregnancy Category D	<p>▪ Drugs which have caused, are suspected to have caused, or maybe expected to cause and increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.</p> <p>▪ These drugs may also have adverse pharmacological effects</p>
Pregnancy Category X	<p>Drugs that have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they <b>should NOT</b> be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy</p>

- هناك تصنيف آخر للأدوية .

▪ في بريطانيا:

اطلاع

لا يوجد تصنيف للأدوية إلى مجموعات كما هو الحال بالنسبة إلى منظمة الأغذية والأدوية الأمريكية (FDA)، حيث يُذكر في مرجع التراكيب الوطنية البريطانية (BNF, British National Formulary)، إلى جانب كل دواء ملاحظات تتعلق باستخدامه بالنسبة إلى الحمل والإرضاع.

اطلاع

#### 6. علاج بعض الحالات البسيطة عند الحوامل Treating Some Minor Conditions in Pregnancy

هناك بعض الخطوط الرئيسية التي يجب اتباعها بالنسبة إلى علاج بعض الأمراض البسيطة عند الحوامل:

1- جرب العلاجات غير الدوائية أولاً إذا أمكن

2- عند اختيار الدواء:

• اختر الدواء الذي يتمتع بسجل أمان طوال الوقت

• تجنب الأدوية الجديدة ما لم يكن قد تم التحقق من سلامتها

• لا تقترض أن الأدوية التي تصرف بدون وصفة طبية وأدوية الأعشاب آمنة

• عند الأخذ بنصائح الشركة المصنعة للدواء، حول التحذيرات ومضادات الاستطباب في الحمل، تفقد آخر إصدار من المعلومات المتوفرة عن المنتج

إصدار من المعلومات المتوفرة عن المنتج

3- عند تقدير الجرعات وفترات العلاج:

• تجنب الأسابيع العشرة الأولى من الحمل، إن أمكن

• استخدم أقل جرعة فعالة

• استخدم الدواء لأقصر فترة من الوقت اللازم

• استخدم الدواء بشكل منقطع بدلاً من استخدامه بشكل متواصل، إذا أمكن

## المجموعة D

أثبتت الدراسات على البشر وجود مضار غير قابلة للعكس (ولكنه غير ماسخ للأجنة) عند البشر والحيوانات ولكن المنافع تفوق المخاطر.

## المجموعة X

مضاد استطباب الحمل  
ماسخ للأجنة

أثبتت الدراسات على البشر والحيوانات وجود خطر ماسخ للأجنة (لا يجوز استخدامها مطلقا خلال الحمل) وقد لا يجوز استخدامها من قبل المرأة التي تخطط للحمل لاحقا.

## في أستراليا:

المطالع

تم تقسيم الأدوية وفقا لـ the Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) من حيث تأثيرها على الجنين إلى خمس مجموعات (A, B, C, D, X) مع تقسيم أدوية المجموعة B إلى ثلاث تحت مجموعات (B1, B2, B3). فيه دقة أكثر لأنه قسم إلى ٢٠٠٠.

## ADEC Pregnancy Categories (Australia)

<b>Pregnancy Category A</b>	Drugs which have been taken by a <b>large number</b> of pregnant women and women of childbearing age without an increase in frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having being observed
<b>Pregnancy Category B1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drugs which have been taken by only a <b>limited number</b> of pregnant women and women of childbearing age without an increase in frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having being observed</li> <li>Studies in animals have not shown an increased occurrence or fetal damage</li> </ul>
<b>Pregnancy Category B2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drugs which have been taken by only a <b>limited number</b> of pregnant women and women of childbearing age without an increase in frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having being observed</li> <li>Studies in animals are inadequate or lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence or fetal damage</li> </ul>
<b>Pregnancy Category B3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drugs which have been taken by only a <b>limited number</b> of pregnant women and women of childbearing age without an increase in frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having being observed</li> <li>Studies in animals have shown evidence of increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans</li> </ul>
<b>Pregnancy Category C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drugs which, owing to their pharmaceutical effects, have caused or maybe suspected of causing <b>harmful effect on the human</b></li> </ul>



## 5. اختيار الدواء Drug Selection

■ هناك القليل من الأدوية التي يمكن اعتبارها آمنة بشكل مطلق خلال فترة الحمل. لا يمكن اعتبار الدراسات على الحيوانات دليلاً مطلقاً على أمان استعمال الأدوية خلال الحمل عند الإنسان. ويجب، عموماً، انتقاء الأدوية التي تم استخدامها من قبل الحوامل لفترة طويلة من غير حدوث مشاكل واعتبارها الخيار الأفضل مقارنة مع الأدوية الجديدة التي لا يوجد معها خبرة كافية.

■ فمثلاً أثبت الدواء الخافض للضغط **ميثيل دوبا methyl dopa** أمان استخدامه خلال فترة الحمل وهو الخيار الأساسي عند الحوامل على الرغم من أنه نادراً ما يستعمل لعلاج فرط الضغط عند غير الحوامل.

■ يجب أن تكون فوائد استعمال الدواء عند الحوامل أهم من أي تأثير سلبي ممكن على الجنين. وهذه الموازنة تكون أحياناً صعبة التحقيق.

■ يتم تصنيف الأدوية بناءً على أمان استخدامها عند الأم الحامل إلى خمس مجموعات (حسب FDA؛ الولايات المتحدة الأمريكية) وهي كالتالي:

## المجموعة A

تضم الأدوية التي فشلت الدراسات المعتمدة المجراة عليها في إثبات إضرارها بالجنين خلال مختلف مراحل الحمل.

## المجموعة B

تضم الأدوية التي أظهرت الدراسات المعتمدة أنها لا تسبب خطورة على أجنة الحيوانات أو أنها تسبب بعض الخطورة، لكن لم تجر عليها دراسات موثقة على أجنة البشر أو أنها لم تسبب اختلالات كذلك التي سببتها عند أجنة الحيوانات.

## المجموعة C

تضم الأدوية غير المدروسة على الحيوانات والبشر، أو الأدوية التي ثبت أنها تحدث تأثيرات ضارة على أجنة الحيوانات ولكنها غير مدروسة بالنسبة لأجنة البشر.

■ يجب إعطاء هذه الأدوية للحامل فقط عندما تزيد الفوائد المرجوة منها عن مخاطرها المحتملة على الجنين.

\* في حال حدوث ضرر في جنين بشري لكنه ضرر قابل للعلاج (غير ماسخ للأجنة)

## 4. التغيرات على مستوى الحرائك الدوائية Pharmacokinetic Changes

### 1.4. حجم التوزع Volume of Distribution

إن سبب زيادة الوزن لدى الأم الحامل هو نتيجة وزن الجنين وزيادة كمية الماء الكلية في الجسم وكمية الدهون الكلية في الجسم. وهذا سيؤدي إلى زيادة حجم التوزع لدى الحوامل، مما يتطلب زيادة الجرعة الهجومية loading dose. ويكون ذلك ضرورياً عندما عند ضرورة الحصول على سرعة في بدء التأثير.

### 2.4. الارتباط مع البروتينات Protein Binding

ترتبط الأدوية الحمضية (مثل الفينيتوين، الساليسيلات) بشكل أساسي مع الألبومين albumin، بينما ترتبط الأدوية الأساسية (مثل حاصرات بيتا والمسكنات الأفيونية) مع  $\alpha_1$ -acid glycoproteins. سبب زيادة حجم السوائل ينقص تركيز الألبومين في دم الحوامل ولكن لا يتغير إنتاج الألبومين! إذاً لن نحتاج إلى تغيير الجرعة. استثناء ذلك الفينيتوين الذي يرتبط مع الألبومين ولكن يزداد استقلابه الكبدي ويجب لذلك زيادة الجرعة.

### 3.4. التصفية Clearance

يزداد معدل الترشيح الكلوي خلال الأسابيع الأولى للحمل بنسبة 50% وتبقى كذلك حتى الولادة. تزداد بذلك تصفية بعض الأدوية التي يتم إفراجها بواسطة الكلية بشكلها غير المتغير (مثل الليثيوم وبعض المضادات الحيوية من فئة البيتا لاكتام) ونحتاج لذلك إلى زيادة جرعة صيانة maintenance dose. تزداد استقلاب الكبدي للعديد من الأدوية خلال الحمل بسبب تحريض الإنزيمات، لكن يختلف هذا التأثير من شخص لآخر ومن الصعب التنبؤ بنتائج هذا التغير في الاستقلاب.

يزداد استقلاب الميثادون methadone والفينيتوين بشكل كبير في الثلث الأخير third trimester وتحتاج الحامل لذلك إلى جرعات صيانة أعلى. وبالعكس ينخفض استقلاب الثيوفيللين وهنا لا بد من إنقاص جرعة الصيانة.

السلطة

↑ Vd = ↑ الجرعة الهجومية

↑ سرعة الترشيح الكلوي = ↑ جرعة الصيانة

سلاطع

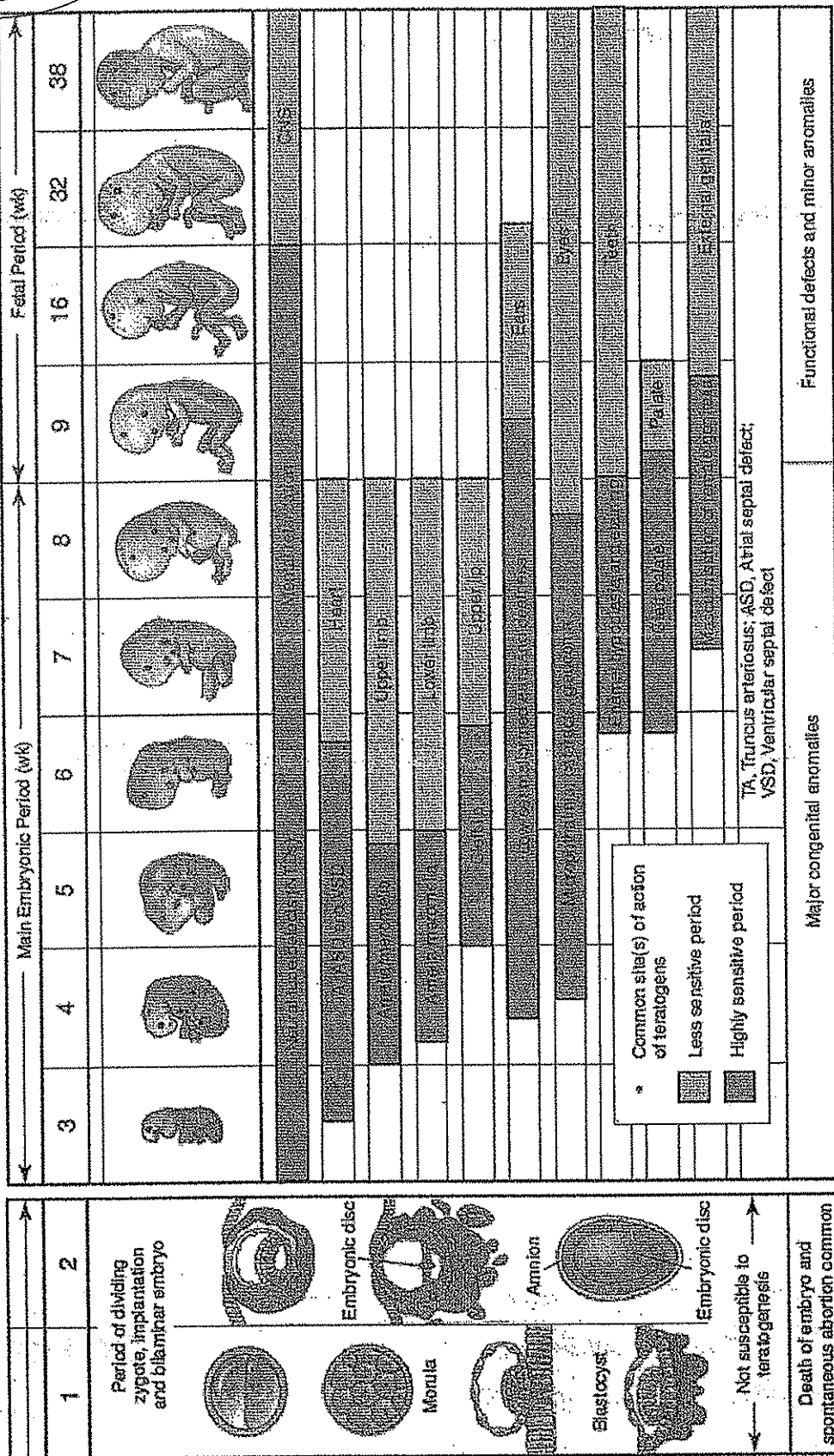


Figure 1.1 The timing of fetal development. Critical time periods for development of organ systems. Reprinted from Figure 8.15 from Moore et al: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6/E ©1998 with permission from Elsevier

○ التعرض إلى الأدوية في هذه المرحلة له أيضاً تأثير ضار ولكن ليس بنفس الشدة كما هو الحال في الثلث الأول.

أمثلة:

□ يسبب الفينوباربيتال شذوذات خلقية في حال أعطي في الثلث الأول من الحمل، ونزوف عند حديثي الولادة

في حال أعطي في الثلث الأخير. يسبب تشوهات بالأصابع - شذوذات الأذن - كل مراحل الحمل - تشوهات سقف الحلق

□ تسبب مضادات حمض الفوليك Folic acid antagonists مثل التريميثوبريم trimethoprim مشاكل في

الأنبوب العصبي عند الأطفال neural tube defect؛ لكنها لن تسبب مشكلة في حال تم إعطاؤها بعد

انغلاق الأنبوب العصبي (بين الأسبوع الثالث والرابع بعد الحمل) وإذا منظره عليه فمضد حمض الفوليك 5 ملغ/يوم

□ يسبب الثاليدوميد thalidomide تشوهات عندما يتم تناوله بين اليوم 20 - 36 من الحمل. (سحب من السوق)

□ يمكن أن يؤدي تناول الكحول وبعض المواد الكيميائية في أي مرحلة من مراحل الحمل إلى تأذي الجهاز

العصبي المركزي عند الجنين وتأخر نمو القدرات العقلية عند المواليد.

□ يمكن أن يسبب تناول دواء مثل (Danazol) (يملك خواصاً أندروجينية) في أي فترة من الحمل ظهور

أعراض الذكورة عند الجنين الأنثى وهذا نادر جداً.

□ يمكن أن يسبب تناول دواء السيبرونولون أو Cyproterone (الذي يملك خواصاً مضادة

للأندروجين) أي فترة من الحمل ظهور أعراض الأنوثة عند الأجنة الذكور مضاد لملاحج حب الشباب

□ تسبب ACE-Inhibitors في الثلثين الثاني والثالث من الحمل سوء وظيفة كلوية عند الجنين وقلة السائل

الأمنيوسي كامبورل

□ تسبب مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs إذا ما أعطيت وبشكل منتظم خلال الثلث الثالث من

الحمل تشييط اصطناع البروستاغلاندينات عند الجنين (يتناسب مع الجرعة المعطاة)، ويسبب فشلاً كلوياً عند

الجنين، واضطرابات نزفية، وتشوهات في الشرايين لديه، وتأخر المخاض والولادة، لذلك فإنه دوماً ينصح

بتجنب تناول مضادات الالتهاب اللاستيرويدية خلال الثلث الثالث من الحمل الأول

■ يمنع الأسبرين في الثلث الأخير من الحمل.

A. زمنياً: إلى ثلاث فترات زمنية (three trimesters) كل منها ثلاثة أشهر (الثالث الأول، الثالث الثاني، الثالث الثالث). وقد يختلف تأثير الأدوية على الجنين حسب الفترة التي تناولت فيها الأم هذا الدواء.

الثالث الأول: من آخر دورة شهرية (الأسبوع صفر) حتى الأسبوع 12

الثالث الثاني: من الأسبوع 12 حتى الأسبوع 24

الثالث الثالث: من الأسبوع 24 وحتى الولادة

B. كما يمكن تصنيف فترة الحمل حسب مراحل تطور الجنين: إلى ثلاث مراحل غير متساوية زمنياً وهي كالتالي:

### 1- Pre-embryonic Stage (المرحلة ما قبل المضغية)

◀ تمتد هذه المرحلة من وقت الإلقاح حتى تشكل المضغية أي من اليوم 1 حتى اليوم 17. ويتم في هذه المرحلة غرس البويضة الملقحة.

◀ التعرض للأدوية خلال pre-embryonic stage يمكن أن يتسبب بـ (all or nothing) أي (استجابة كاملة من تأثيرات الدواء response) التي يمكن أن تؤدي إما إلى موت الجنين، أو سيتم التخلص بشكل كامل من تأثيرات الدواء ويتابع الجنين نموه وتطوره بشكل طبيعي. وبالتالي فإن حدوث التشوهات الخلقية في هذه المرحلة هي نادرة، إلا في حال كان نصف العمر الحيوي للدواء ( $t_{1/2}$ ) طويلاً ما يكفي لأن تمتد فترة التعرض حتى (embryonic stage). هذه الفترة حساسة جداً للتأثيرات الدوائية.

### 2 - Embryonic Stage (المرحلة المضغية)

◀ تمتد من اليوم 18 حتى 56 من الإلقاح، وفيها يتم تشكل معظم أعضاء وأجهزة الجنين باستثناء (الجهاز العصبي المركزي، العيون، الأسنان، أعضاء التناسل الخارجية، الأذنين) حيث يكتمل تشكلها في نهاية الأسبوع العاشر من الحمل. (هيكلي الخلق). لهذه المرحلة حساسية عالية للتأثيرات الدوائية. ويعتبر المسؤول عن التشوهات الخلقية الرئيسية من خلال تداخل الأدوية مع تشكل الأعضاء الذي يحدث شذوذاً في تشكلها وتطورها.

### 3 - Fetal Stage (المرحلة الجنينية)

◌ تمتد من اليوم 56 - حتى الولادة. يتم في هذه المرحلة نضوج الأعضاء وتطورها ونموها. ◌ يتشكل الجهاز العصبي المركزي، العيون، الأسنان، الأعضاء التناسلية، الأذنين ويكتمل تشكلها في نهاية الأسبوع العاشر من الحمل.

يعتبر الثلث الأول من الحمل (وخاصة المرحلة المضغية) من أخطر الفترات التي تحمل معها خطر حدوث التشوهات الخلقية، حيث تتشكل في هذه المرحلة أعضاء الجنين. ويفضل تجنب الأدوية قدر الإمكان في هذه المرحلة أو استخدام الجرعة الفعالة الدنيا منها.

### 2.3. التأثيرات الفارماكولوجية Pharmacological Effects

تتعلق التأثيرات الفارماكولوجية للأدوية عند الجنين بجرعة الأدوية المتناولة ويمكن التنبؤ بها إلى حد ما يمكن أن تعبر الأدوية المشيمة وتحدث بذلك تأثيرات فارماكولوجية مباشرة على الجنين أو تحدث تأثيرات غير مباشرة عليه من خلال تأثير الأدوية على دم الأم.

أمثلة:

قد يسبب تناول جرعة عالية من الستيروئيدات القشرية (أكثر من 10 ملغ بريدنيزولون يوميا) تثبيط قشر الكظر عند الجنين + تأخر نمو

يمكن أن تسبب الأدوية الخافضة للضغط نقص أكسجة hypoxia عند الجنين بسبب انخفاض الضغط عند الأم

تسبب مثبطات ACE خلا كلويا وتأخر نمو الجنين

تسبب مضادات الاكتئاب أعراض انسحاب بعد ولادة الطفل

تسبب الأفيونيات أعراض انسحاب

قد تؤثر الأدوية أيضاً على فترة الحمل؛ فمثلاً تؤخر مضاهات  $\beta_2$  (معدلات  $\beta_2$  analogues) مثل السالبوتامول الولادة ويستخدم أحياناً لهذا الغرض.

### 3.3. وقت التعرض للدواء Timing of Drug Exposure

- تحدد فترة الحمل التي تعرض فيها الجنين للدواء شدة التأثيرات الضائرة، احتمال حدوثها، وطبيعة هذه التأثيرات.
- تبلغ فترة الحمل عند الإنسان 40 أسبوع تقريباً تبدأ من آخر دورة شهرية أو (38 أسبوع ابتداء من الحمل) وقد تم تقسيمها كالتالي:

التأثير الماسخ للأدوية : مع تشوه خلقى للجنين - وهذا المتغير في الحمل مع الدواء بعد مصادداً سطحياً

### 1.3. الإمساخ Teratogenicity

قد يتداخل الدواء، المواد الكيميائية، أو الأمراض المعدية مع النمو الطبيعي للجنين وتطوره. يولد حوالي 2-3% من الأجنة وهم يعانون من شذوذات خلقية. تعود هذه الشذوذات إلى عوامل خارجية تشكل الأدوية حوالي 1-5% منها.

هناك بعض الشذوذات الخلقية يمكن ملاحظتها بعد الولادة مباشرة مثل استسقاء الرأس hydrocephalus، وهناك شذوذات لا تظهر إلا بعد عدة سنوات مثل خلل القدرات المعرفية المرتبط بتعرض الجنين إلى الكحول، وتطور سرطان مهبل عند النساء الشابات اللواتي تناولت أمهاتهن diethylstilbesterol لتجنب الإجهاض. ويشمل الجدول التالي بعض الأدوية التي تعرف بتأثيرها الماسخ وهذا استكمالاً لما سبق.

#### Examples of Drugs considered to be human teratogens

- 1- ACE Inhibitors مضاد ضغط
- 2- Androgens لبناء الخلايا والعضلات
- 3- Carbamazepine مهدئ
- 4- Cytotoxics (some) بعض مضادات السرطان
- 5- Danazol مضاد هرموني
- 6- Diethylstilbesterol سرطان البروستات
- 7- Ethanol كحول
- 8- Lithium
- 9- Misoprostol مضاد حموضة
- 10- D. Penicillamine لا تقلل لحدوث النقص في النحاس في الدم، ويستخدم لعلاج داء ويلسون الذي يصيب فيه ترسب النحاس في النويات القاعدية مما يؤدي إلى باركنسون
- 11- Phenytoin مضاد صرع
- 12- Tetracyclines مضاد حيوي
- 13- Thalidomide مضاد التهاب
- 14- Valproic Acid مضاد صرع
- 15- Vitamin A and derivatives (Isotretinoin) مشتقات فيتامين أ
- 16- Warfarin مضاد تخثر

الثلث الأول من الحمل هو الأكثر خطراً عند تناول هذه الأدوية -  
الستيرويدات القشرية - تأخر نمو + تشوهات قشرية  
ACE-I - نقص أكسجين الجنين (مثل النوبة على الظهر)  
مضادات الاكتئاب والأفيونات - أمراض التنكس عند الطفل  
البوتامول - يؤخر الولادة - يستخدم لهذا الغرض -

تايم D - بيلامية :  
مركبه يتفاعل مع تشنج كبد ويرسب النحاس في النويات القاعدية  
في الأساس البوليمر ويترسب النحاس في النويات القاعدية  
ما يشكل خلقة بيلامية كما يستخدم لعلاج الناعمة (المرطبة والقليلة)



## الأدوية ومراحل الحياة Drugs and Life Stages

### الأدوية في فترة الحمل والإرضاع Drugs in Pregnancy and Lactation

#### أولاً- استخدام الأدوية خلال فترة الحمل Drug Use in Pregnancy

##### 1. مقدمة Introduction

يُشكّل استعمال الأدوية من قبل الأم الحامل أو المرضع مصدر قلق دائم سواءً للطبيب أو الصيدلاني أو المرأة الحامل. ينجم هذا القلق عن عدم الرغبة بتعرض الجنين أو الرضيع إلى أدوية تمتلك تأثيرات سلبية مع عدم وجود ضرورة لذلك. لكن من الضروري الانتباه إلى أنّ عدم تطبيق العلاج أحياناً قد يُسبب خطراً أكبر على حياة الأم وبالتالي أذى الجنين.

##### 2. مرور الأدوية عبر المشيمة Placental Drug Transfer

- تعتبر معظم الأدوية المشيمة بسهولة وتدخل بذلك الدورة الدموية للجنين، ويمكن الاستفادة من ذلك من أجل معالجة بعض مشاكل الجنين (مثلاً إعطاء **flecainide** للأم الحامل لمعالجة مشاكل تسرع القلب عند الجنين). **بيكاسينيد** لنضج رئتيه الجنين. **دواء الصرع كلوي**
- لا تعبر الأدوية ذات الوزن الجزيئي الكبير مثل الأنسولين والهيبارين المشيمة
- تعبر الأدوية المحبة للدهون غير المتشردة بشكل أسرع مقارنة مع الأدوية القطبية، وقد تحتجز الأدوية الأساسية في دوران الجنين بسبب pH الأقل قليلاً لدم الجنين مقارنة مع باهائ دم الأم

##### 3. الاعتبارات في فترة الحمل Considerations in Pregnancy

هناك اعتباران هامين فيما يتعلق باستخدام الأدوية خلال الحمل:

1. تأثير الدواء على الحامل، الجنين، أو حديث الولادة (التأثيرات الفارماكولوجية والتأثيرات الماسخة)
2. تأثير الحمل على الحرائك الدوائية.

معل: تحتجز الأدوية الأساسية في دم الجنين ؟

الدواء الأساسي يعبر لدم الجنين عن pH دم الجنين 1. انخفاض pH الدم عن يزداد خلاله في دم الجنين فيجب عليه أكبر في دم الجنين عن يزداد أكثر. والمتشردة لا تعبر الأغشية الخلوية في دم الجنين يصعب عبورها للأدوية الأساسية سيما المحببة لها. <sup>2</sup> لا