

روانپزشک، نورولوژیست، متخصص زنان -  
مامایی و پزشکی عمومی نیاز می‌باشد. (۱)  
احتمال دارد که این داروها سبب ایجاد  
اثرات عملکردی یا رفتاری طولانی مدت گردند  
که تا چند سال بعد از تولد ظاهر نشوند. بعنوان  
مثال، فرض شده که مصرف داروهای ضد  
تشنج در بارداری باعث ناتوانیهای یادگیری  
اختصاصی و عقب‌ماندگی ذهنی بچه می‌شود.  
بطور کلی رابطه بین داروهای اختصاصی  
و چنین اثرات طولانی مدت، بطور مناسب  
مطالعه نشده است. درمان با داروهایی که روی  
سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند، ممکن  
است بعد از زایمان سبب بروز علائم سندرم  
قطه ۱، نوزاد شوند.

● درمان با داروهایی که روی  
سیستم عصبی مرکزی عمل  
می‌کنند، ممکن است بعد از  
زایمان سبب بروز علائم  
سندرم قطه ۱ در نوزاد شوند.

در مطالعاتی که برای ارزیابی اختلالات  
روانی در بارداری انجام شده، نتایج بسیار  
متفاوتی به دست آمده است. گزارش شده که  
۲۵ درصد خانم‌های باردار، در همان دوره  
بارداری، داروهای سایکواکتیو مصرف  
می‌کنند. افسردگی شایعترین اختلال روانی در  
بارداری است که ۱۰ درصد خانم‌های باردار به  
آن مبتلا هستند. حدود ۰/۱-۰/۲۵ درصد  
خانم‌های باردار به بیماری روانی مبتلا  
می‌شوند. اما در خانم‌هایی که سابقه سایکوز

مصرف

داروهای

عصبی

در

بارداری

#### اختلالات عصبی و روانی:

خانم‌های باردار ممکن است برای درمان  
اختلالات روانی و عصبی مثل اضطراب،  
افسردگی، سایکوز و صرع نیاز به دارو پیدا  
کنند. درمان این اختلالات در بارداری به خاطر  
عدم وجود اطلاعات کافی در مورد بی‌خطر  
بودن بسیاری از داروها مشکل می‌باشد.

درمان صرع در بارداری و در خانم‌هایی که  
توانایی وضع حمل دارند یک مسئله ویژه  
کلینیکی است. بیشتر داروهای ضد تشنج روی  
جنین اثر سوء دارند. برای درمان معمولاً به

قبلی داشته‌اند خطر آن خیلی بالاتر است (تا ۵۰ درصد). خانم‌ها در بارداری معمولاً احساس اضطراب دارند، که با اختلالات اضطرابی تفاوت دارد.

درمان ضد سایکوز فقط باید هنگامی انجام شود که خطر بیماری برای مادر و جنین از خطر درمان دارویی بیشتر باشد. بهرحال، اغلب تعیین خطرهای نسبی داروهای مورد استفاده بسیار مشکل است.

مطالب در زمینه داروهای سایکواکتیو بسیار کم است که شامل مطالعاتی با متدولوژی خدشه‌دار و نتایج متضاد است و راهنمای منتشر شده واضح و قابل فهمی برای درمان این اختلالات در خانم‌های باردار وجود ندارد.

● «سندرم بچه شل» گاهی اوقات با هیپوترمی همراه می‌شود. این سندرم در نوزادانی دیده می‌شود که مادرشان طی ۱۵ ساعت آخر زایمان از دیازپام استفاده کرده باشد.

درمانهای غیردارویی اختلالات روانی مثل مشاوره و روان درمانی بسیار مهم هستند و باید همیشه قبل از متوسل شدن به درمان دارویی در نظر گرفته شوند. مشاوره قبل از حاملگی برای خانم‌های تحت درمان با آنستی‌سایکوتیک‌ها، ضدافسردگی‌ها و ضداضطراب‌ها ضروری می‌باشد. (۲۰۱)

#### اختلالات اضطراب:

احساس هیجان طبیعی باید از نشانه‌های اختلال هیجانی تمیز داده شود. وقوع اختلالات هیجانی در خانم‌های باردار حدود ۱۰ درصد تخمین زده شده و ممکن است در زنانی با سابقه بیماری روانی یا آنهایی که سابقه سقط جنین دارند و یا در انتهای بارداری هستند، بیشتر باشد.

بنزودیازپینها و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای عواملی هستند که بیشتر در اختلالات اضطراب به کار می‌روند. مصرف ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای در بارداری نسبتاً بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود.

بی‌خطر بودن بنزودیازپینها مورد بحث است. احتمال دارد در سه ماهه اول بارداری میزان وقوع شکاف کام و لب افزایش یابد. اما برای این مطلب، مدرک معتبری وجود ندارد.

نوزادانی که در رحم مادر به مدت طولانی در معرض بنزودیازپینها قرار گرفته‌اند، پس از تولد دچار علائم محرومیت از قطع مصرف دارو می‌شوند که شامل لرزش یا حرکات سریع دستها، پاها و حرکات چانه، تحریک‌پذیری، هیپرتونیسیت، اسهال و استفراغ می‌باشند. این علائم چند روز تا چند هفته بعد از تولد ظاهر شده و می‌توانند تا چندین ماه ادامه یابند.

«سندرم بچه شل» گاهی اوقات با هیپوترمی همراه است. این سندرم در نوزادانی دیده می‌شود که مادرشان طی ۱۵ ساعت آخر زایمان از دیازپام استفاده کرده باشد. نوزادانی که ممکن است در معرض اینگونه مسائل

باشند. باید بعد از تولد بطور دقیق تحت مراقبت قرار گیرند. خانم‌ها در صورت امکان، باید قبل از بارداری به قطع بنزودیازپین‌ها تشویق شوند.

اگر بنزودیازپین باید مصرف شود، با حداقل دوز و در کوتاهترین زمان ممکن استفاده گردد.

بیشترین تحقیق روی دیازپام، لورازپام و کلردیازپوکساید انجام گرفته است. اطلاعات محدود در مورد الپرازولام و کلونازپام (ممکن است برای درمان اختلالات پانیک مصرف شود) نشان دهنده ضرری در مصرف آنها نیست. دوز دارو باید بتدریج کم و در نهایت مصرف آن چند هفته قبل از تاریخ تخمینی زایمان، برای جلوگیری از اثرات قطع در نوزاد، قطع گردد.

در مورد اثرات بوسیپرون (یک ضد اضطراب جدید) بر روی جنین در رحم، اطلاعات جزئی وجود دارد، به همین دلیل مصرف آن توصیه نمی‌شود. (۱ و ۲)

#### افسردگی:

افسردگی شایعترین بیماری روانی در دوران بارداری و زایمان است. بسیاری از حملات می‌توانند با روش‌های غیر دارویی مثل روان درمانی بطور مناسب درمان شوند. زمانی که علائم بیماری بسیار شدید است، به گونه‌ای که جان مادر و جنین در خطر می‌باشد به درمان دارویی احتیاج است.

افسردگی‌های بعد از زایمان بسیار شایع بوده و روی ۸۰-۵۰ درصد خانم‌ها اثر

می‌گذارند. خصوصیات مشخصه آن عبارتند از: تغییرات خلقی، گریه، اضطراب در سه روز اول زایمان. علائم معمولاً فقط چندروزه بوده و نیاز به درمان دارویی نمی‌باشد.

#### ● خانم‌هایی که علائم بیماری سایکوز را برای اولین مرتبه در بارداری نشان می‌دهند، مستلزم ارزیابی کلی برای رد علل ارگانیک در زمینه تغییر حالت ذهنی هستند.

بیشترین تجربیات در مورد مصرف داروهای ضدافسردگی در بارداری با ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای انجام شده است. علیرغم تعدادی گزارش که پیشنهاد می‌کنند ممکن است این داروها روی جنین اثرات تراتوژن داشته باشند. مطالعات اپیدمیولوژیک زیادی هیچ گواه روشنی از رابطه این داروها با نقائص تولد نشان نمی‌دهند. مطالعات روی حیوانات احتمال تراتوژنیسیته رفتاری را پیشنهاد می‌کنند. اما هیچ مطالعه‌ای بر روی انسان این اثر را نشان نداده است. گزارشات اندکی وجود دارد که ممکن است نشانه‌های قطع ناگهانی دارو در نوزاد به هنگام مصرف ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای در اواخر حاملگی دیده شود. علائم شامل: تحریک‌پذیری، هیپوترمی، بیقراری و تشنج می‌باشند. گزارش‌های موردی، حملات مکرر تاکیکاردی جنین را به درمان مادر با Dothiepin و

Zolpiden نباید تا هنگامی که اثرات آنها روی جنین ناشناخته است مصرف شوند. (۱ و ۳)

#### سایکوز:

خطر سایکوز پری ناتال در حدود ۰/۱-۰/۲۵ درصد در کل جمعیت است. اما در خانم‌هایی که سابقه سایکوز قبلی دارند ممکن است احتمال آن به ۵۰ درصد برسد. اینکه آیا بیماری سایکوز در بارداری تشدید می‌شود یا بهبود پیدا می‌کند، همچنین اینکه آیا بچه‌هایی که از مادران مبتلا به شیزوفرنی متولد می‌شوند خطر بالای ناهنجاری‌های مادرزادی را، حتی بدون در معرض دارو بودن، دارند، هنوز مورد بحث است.

● **درمان اختلال دوقطبی در خانم‌های باردار معمولاً پیچیده است زیرا داروهایی که اغلب بطور وسیع در درمان آن بیمار استفاده می‌گردند مثل لیتیم، کاربامازپین و سدیم والپروات همگی با عوارض جنینی همراه هستند.**

خانم‌هایی که علائم بیماری سایکوز را برای اولین مرتبه در بارداری نشان می‌دهند، مستلزم ارزیابی کلی برای رد علل ارگانیک در زمینه تغییر حالت ذهنی هستند.

خانم‌های مبتلا به سایکوز که تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک‌ها هستند باید برای باردار شدن با پزشک خود مشورت کنند.

احتباس ادراری نوزاد را به درمان مادر با نورتریپتیلین نسبت داده‌اند.

توصیه می‌شود که برای جلوگیری از این اثرات قطع، میزان مصرف ضدافسردگی‌ها سه تا چهار هفته قبل از زایمان بتدریج کم شوند.

بیشترین تجربیات در بارداری بر روی آمی‌تریپتیلین و امی‌پرامین انجام شده است. بعضی متخصصین توصیه می‌کنند که استفاده از نورتریپتیلین یا دزیپرامین ارزشیابی شود تا پتانسیل اثرات آنتی‌کولینرژیک وابسته به دوز را به حداقل برسانند. بعنوان مثال، در خانم‌هایی که احتمال خودکشی زیاد است.

در مورد مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز بایستی گفت که حمله افزایش فشار خون ایجاد شده با MAOI در طی بارداری هم برای مادر و هم برای جنین بالقوه خطرناک است.

در باره اثرات احتمالی moclebemide (یک MAOI جدید) اطلاعات کمی وجود دارد، بطوریکه استفاده از آن منع می‌شود. (۱ و ۲)

#### بیخوابی:

بیخوابی علامتی شایع در حاملگی طبیعی است. استفاده از هیپنوتیک‌ها توصیه نمی‌شود. اگر استفاده از هیپنوتیک ضروری باشد. بنابر بعضی دلایل، Tempazepam داروی انتخابی می‌باشد و ممکن است برای مدت کوتاهی از آن استفاده شود. اگر چه مشتقات کلرال، بویژه در آخر حاملگی بطور گسترده بعنوان هیپنوتیک‌ها مصرف می‌گردند، اطلاعات جزئی در مورد استفاده از آنها در دست می‌باشد. هیپنوتیک‌های جدیدتر مثل Zopiclone و

بطور کلی از مطالعات کنترل شده می‌توان نتیجه گرفت که عوامل نورولپتیک در بارداری بی‌خطر هستند. اما در عده‌ای از بچه‌ها که در معرض این عوامل بوده‌اند، مالفورماسیون گزارش شده است.

با وجود اینکه اطلاعات موجود، تراتوژن بودن مواد آنتی‌سایکوتیک را اثبات نکرده‌اند ولی تا جایی که امکان دارد باید از مصرف آنها در سه ماهه اول بارداری خودداری کرد. قطع درمان در سه ماهه اول در بعضی شرایط محتمل است، ولی قطع درمان ناگهانی، بیمار را با خطر عود بیماری مواجه می‌کند. (۱ و ۲)

#### فنوتیازین‌ها:

اغلب مطالعات اپیدمیولوژیک درباره اثرات فنوتیازین‌ها در بارداری مربوط به دهه‌های پیش است و دارای متدولوژی ضعیف می‌باشند. بعلاوه در اغلب نوشته‌ها استفاده از آنها، تنها بعنوان ضد استفراغ مطرح بوده است. در یک مطالعهٔ پروسپکتیو ارتباط معنی‌داری بین استفاده از فنوتیازین‌ها در سه ماهه اول بارداری و مالفورماسیون‌های جنینی کشف شده است (براساس وقوع ۳/۵ درصد مالفورماسیون‌ها در بچه‌هایی که در معرض دارو بوده‌اند در مقایسه با ۱/۶ درصد در گروه کنترل). این ارتباط در مورد مواد دارای حلقه جانبی با ۳ کربن آلیفاتیک مانند کلرپرومازین قویتر است. بهرحال، در کل جمعیت احتمال کلی مالفورماسیون‌ها در بچه‌های متولد شده از مادران مصرف‌کننده این داروها بیشتر از حد انتظار نبوده است.

از بیشتر مطالعات در مورد استفاده از فنوتیازین‌ها در بارداری میتوان نتیجه گرفت که هیچ دلیلی برای اثرات مضر روی جنین وجود ندارد. بیشترین تجربه با کلرپرومازین و سپس با تری فلوپرازین انجام شده است. (۱ و ۳)

#### ● دو نکته مهم برای خانم‌های باردار مبتلا به صرع عبارت از خطر مالفورماسیون مادرزادی در فرزند و اثر تشنج روی سلامتی مادر و فرزند می‌باشد.

#### آنتی‌سایکوتیک‌های دیگر:

بر خلاف استفاده وسیع، اطلاعات کمی درباره اثرات بوتیروفنون‌ها در بارداری موجود است. در یک مطالعه روی ۱۰۰ زن که از هالوپریدول در مورد استفراغ حاملگی در سه ماهه اول بارداری استفاده کرده بودند، هیچ اثر مضر دیده نشد. اما بایستی ذکر کرد دوز هالوپریدول بطور قابل توجهی پایین‌تر از دوز مصرفی آن برای بیماری روانی (سایکوتیک) بود.

دو مورد اختلال کوتاهی اندامها در کودکان متولد شده از خانم‌هایی که در طی سه ماهه اول بارداری هالوپریدول مصرف می‌کرده‌اند، گزارش شده است. در هر دو مورد مادر از داروهای دیگر نیز استفاده می‌کرد، بطوریکه یک رابطه علتی ملاحظه نشده است. به علت عدم وجود آگاهی زیاد در مورد استفاده

بوتیروفنون‌ها در بارداری، در سه ماهه اول نباید مصرف شوند.

به طور مشابه، اطلاعات کمی درباره اثرات سایر آنتی‌سایکوتیک‌ها که بطور وسیع مصرف میشوند. مثل تیوگزانتین‌ها، Sulpiride و Pimozide موجود است. مواد جدیدتر مانند resperidone تا هنگامیکه اثرات آن روی بارداری انسان ناشناخته است نباید مصرف شود. همچنین بعلت عدم اطلاع از اثرات کلوزاپین، نباید آن را در بارداری مصرف کرد. از مصرف فرآورده‌های نورولپتیک طولانی اثر، به علت اثرات مضر زیاد آن‌ها در حاملگی باید خودداری شود. بهرحال ممکن است استفاده از آنها در خانمهایی که نمی‌توانند درمان خوراکی را تحمل کنند، مناسب باشد. علائم اکستراپیرامیدال در نوزادانی که در رحم مادر در معرض داروهای آنتی‌سایکوتیک بوده‌اند، گزارش شده است.

این علائم شامل: آژیتاسیون (بیقراری)، لرزش، هیپرتونوسیت، هیپراکتیویتهٔ رفلکس‌های تاندونی عمقی، گریه تسلی‌ناپذیر و مشکلات تغذیه و خواب می‌باشند.

علائم معمولاً ظرف سه روز اول زایمان در نوزادانی که در معرض درمان خوراکی بوده‌اند، شروع میشود. اما در آنهایی که در معرض داروی طولانی اثر بوده‌اند، ممکن است تا ۴ هفته طول بکشد. علائم به تدریج در یک دوره چند ماهه از بین میرود. برای پیشگیری از این عوارض دوز داروهای آنتی‌سایکوتیک باید در مدت ۳-۴ هفته قبل از زایمان بتدریج کم شود. (۳۱)

## توصیه‌هایی در مورد استفاده

### آنتی‌سایکوتیک‌ها در بارداری:

اطلاعات در مورد آنتی‌سایکوتیک‌ها در بارداری برای تأیید اینکه این عوامل بی‌خطرترین هستند، کافی نمی‌باشد. بعضی متخصصین مواد با پتانسیل بالا مثل هالوپریدول و تری‌فلوپرازین (بعنوان داروی انتخابی) را توصیه کرده‌اند، زیرا آنها پتانسیل کمتری برای ایجاد اثرات موسکارینی دارند و این مطلب ممکن است احتمال احتباس ادراری یا تاکی آریتمی را در نوزاد کاهش دهد. این نقطه نظر براساس مشاهدات تنوریک می‌باشد و تجربه بالینی بیشتری در مورد کلپرورازین نسبت به تری‌فلوپرازین یا هالوپریدول در بارداری وجود دارد و هیچ دلیلی مبنی بر اینکه عوارض مضر روی جنین داشته باشد، وجود ندارد.

گمان می‌رود وقوع سالانهٔ اختلال دوقطبی تقریباً ۲۰ در ۱۰۰۰۰۰ نفر از زنان باشد و سن متوسط شروع در سالهایی است که توانایی بچه‌دار شدن وجود دارد. اینکه آیا بارداری، زنان را در معرض خطر پیشرفت بیماری روانی قرار می‌دهد، هنوز روشن نیست. زنان با سابقه اختلال دوقطبی مشخص قبلی، بعد از زایمان ۳ تا ۴ برابر بیشتر از هر زمان دیگر با احتمال عود بیماری مواجه میشوند.

درمان اختلال دوقطبی در خانم‌های باردار معمولاً پیچیده است زیرا داروهای که اغلب بطور وسیع در درمان آن بیمار استفاده می‌گردند مثل لیتیم، کاربامازپین و سدیم

والپروات، همگی با عوارض جنینی همراه هستند. (۱ و ۳)

#### لیتیم:

در مطالعات روی حیوانات، لیتیم با دوزی که در مادر سبب مسمومیت میشود، در جنین سبب اختلالات کرانیوفاسیال و مرگ میگردد. بیشتر اطلاعات در مورد اثرات لیتیم در بارداری انسان توسط سازمان‌های جهانی در سال ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ جمع‌آوری شده است.

این اطلاعات، نشان می‌دهند که ۵-۱۱ درصد بچه‌هایی که در معرض این دارو بوده‌اند، مالفورماسیونهای مهم داشتند. بخصوص، خطر اختلالات قلبی - عروقی ۵ برابر بیشتر و آنومالی اپشتین (اختلال مخصوصی که بصورت جابجایی دریچه تریکوسپید در بطن راست بطرف پایین است) ۵۰۰ برابر بیشتر از وقوع قابل انتظار آن در ۲۰/۱۰۰۰ تولد زنده است. اکثر این اطلاعات حاصل، از گذشته جمع‌آوری شده و ممکن است حاوی تعصب گزارشگر نیز باشند.

در ۴ مورد مطالعه کنترلی که مصرف دارو توسط مادر را در ۲۰۸ کودک مبتلا به آنومالی اپشتین با ۳۹۸ کودک گروه کنترل مقایسه میکند، دریافته‌اند که لیتیم دلیل کافی برای آنومالی در جمعیت مطالعه شده نمی‌باشد.

یافته‌های مطالعات بعدی، متضاد هستند. در یک مطالعه روی ۵۹ کودک که در معرض لیتیم بوده‌اند، اظهار شده که خطر مالفورماسیونهای قلبی، ۸ برابر بیشتر است، در حالیکه در مطالعه اخیر افزایش ابتلا در ۱۰۶

کودک در معرض دارو، گزارش نشده است. در آخرین مطالعه یک مورد بارداری در گروه لیتیم بعد از تشخیص پری ناتال آنومالی اپشتین خاتمه داده شد. یک مورد VSD (نقص دیواره بین بطنی) در گروه کنترل وجود داشت. این نتایج بیان می‌دارند که در معرض لیتیم بودن در رحم مادر احتمالاً خطر آنومالیهای قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد. اما در گذشته، اعداد بطور قابل توجهی، زیاد برآورد شده است.

هیچ دلیلی مبنی بر اینکه لیتیم همراه با سایر نقایص تولدی خاص باشد، وجود ندارد. «سندرم بچه شل» در بچه‌های تازه متولد شده که در معرض لیتیم درمانی، نزدیکی ترم بوده‌اند، تشخیص داده شده است که خصوصیات مشخصه آن عبارت است از: شلی عضلانی، فعالیت ضعیف تنفسی و دپرسیون سیستم عصبی مرکزی. سایر اثرات مضر بعد از مصرف لیتیم شامل: گواتر (ناشی از مهار قابل برگشت فعالیت غده تیروئید جنین) و دیابت نفروژنیک اینسیپیدوس، آریتمی قلبی و نارسایی احتقانی قلب می‌باشند. این اثرات همیشه همراه با دوز خیلی بالای لیتیم، میزان سمی پلاسما در مادر یا نوزاد نمی‌باشند. (۴)

#### صرع: (۵ و ۶ و ۷)

صرع ناحیه درمانی است که در آن مسئله تراژوژنیسیته بیشترین حد را دارد. تقریباً از هر ۲۰۰۰ مورد بارداری، یک نفر مبتلا به صرع می‌باشد. درمان این خانم‌ها یک مسئله کلینیکی مورد بحث است. زیرا هم برای مادر و هم برای بچه خطرانی وجود دارد. تقریباً تمام داروهای

ضد صرع مورد مصرف دارای پتانسیل تراوتوژنیسته هستند. بطور ایده‌آل این داروها در تمام دوره بارداری نباید تجویز شود. اما خطرات منع درمان در خانم مبتلا به صرع ممکن است بیشتر از خطر تراوتوژنیک باشد.

خانم‌های مبتلا به صرع ممکن است در مورد تأثیر صرع و درمان آن روی جنین خود نگران باشند. منطقی است که قبل از حامله شدن با آنها در مورد خطرات احتمالی گفتگو شود. متأسفانه دلایلی وجود دارد که با بعضی خانم‌ها درباره این خطرات یا درباره احتمالات تشخیص قبل از تولد مالفورماسیون صحبت نشده است.

برخلاف خطرات شناخته شده داروهای ضدصرع، با مشاوره قبل از بارداری و درمان مراقبتی در سرتاسر دوره بارداری بیش از ۹۰ درصد خانم‌های مبتلا به صرع می‌توانند یک حاملگی ساده، زایمان طبیعی و بچه سالم داشته باشند. پزشک و داروساز می‌توانند در مراقبت قبل از تولد نوزاد این خانم‌ها، مشورت‌های مناسب، اطمینان مجدد و تشویق برای پیگیری استفاده از داروی تجویز شده همکاری کنند.

دو نکته مهم برای خانم‌های باردار مبتلا به صرع عبارت از خطر مالفورماسیون مادرزادی در فرزند و اثر تشنج روی سلامتی مادر و فرزند می‌باشد. به هر حال اثبات این مطلب که داروهای ضدصرع و نه خود صرع باعث اِبنورمالیتی جنینی می‌شود، بسیار مشکل است. تعدادی از مطالعات گذشته هیچ افزایشی در وقوع مالفورماسیون مادرزادی در مادران

مبتلا به صرع که داروی ضدصرع دریافت نکرده‌اند در مقایسه با جمعیت کلی پیدا نکرده‌اند.

در هر صورت این امکان وجود دارد که بیماری شدید با اِبنورمالیتی مادرزادی همراه شود.

داروهای ضد صرع، احتمالاً گروهی از داروها می‌باشند که در تراوتولوژی بطور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. مشکلات وابسته به آنها، اغلب آنومالیهای دیسمورفیک‌مینور (خصوصیات غیرمعمول صورت یا اندامها که هیچ قدرتی برای انجام فونکسیون کامل ندارند)، شامل اختلالات کرانیوفاسیال و نقایص انگشتی هستند. مالفورماسیونهای مادرزادی از قبیل شکاف کام و لب، بیماری مادرزادی قلب، اسپینابیفیدا و اختلالات اسکلتی کمتر دیده میشوند. مدارکی وجود دارد مبنی بر اینکه وقوع نسبی چنین اختلالات مهم در طول سالها با تغییر در تجویز، تغییر میکند.

خطر مالفورماسیون جنینی بعنوان نتیجه در معرض داروی ضدصرع بودن تقریباً ۲-۳ برابر بیشتر از خطر در عده‌ای است که در معرض دارو نبوده‌اند و با مقدار دوز دارو مرتبط است. در خانم‌های مبتلا به صرع که درمان نشده‌اند ممکن است بطور جزئی خطر زایمان بچه غیرطبیعی مادرزاد بیشتر از جمعیت کلی باشد.

درمان قبل از بارداری:

مشکلات بالقوه بارداری در یک خانم مبتلا



به صرع را باید از هنگامی در نظر گرفت که وی برای اولین بار از نظر جنسی فعال می‌شود. از آنجایی که درمان ضدتشنج ممکن است در سرتاسر طول دوره تولیدمثل ضروری باشد، پتانسیل قابل ملاحظه برای بطور غیر عمدی در معرض این داروها بودن وجود دارد که ممکن است در رشد جنین اثر بگذارد. مشاوره تخصصی در مورد نیاز برای جلوگیری مؤثر از بارداری، پتانسیل تراتوژنیک داروهای ضدصرع و نیاز برای درمان مداوم، اگر حاملگی صورت گیرد، لازم است.

خانم‌هایی که قصد حامله شدن دارند باید برای مشورت به یک متخصص (نورولوژیست) مراجعه کنند. قطع تدریجی درمان دارویی قبل از حاملگی ممکن است برای تعدادی از خانم‌ها که حداقل بمدت ۲ سال تشنج نداشته‌اند، امکانپذیر باشد. از آنجایی که هیچ داروی ضد صرع مهمی در طی بارداری بی‌خطر ذکر نشده، وقتی درمان ضروری باشد، هدف حفظ کنترل خوب تشنج در طول بارداری با کمترین دوز مؤثر و بطور ارجح با یک داروی منفرد می‌باشد. صرع ممکن است از پدر یا مادر به ارث برسد. بچه یک پدر یا مادر مبتلا، حدود ۱ در ۲۵ شانس ابتلا به صرع را دارد، این خطر حدود ۱ در ۱۰ بالا می‌رود اگر فردی دیگر در خانواده یا فامیل مبتلا به صرع باشد و ۱ در ۵ بیشتر می‌شود اگر پدر و مادر، هر دو، مبتلا به صرع باشند.

#### اسید فولیک و نقایص لوله عصبی:

لوله عصبی در طی چهارمین هفته جنینی

تشکیل شده و بطرف مغز و طناب نخاعی بالا می‌رود. قطع این زائده به نقایص مادرزادی منجر می‌شود که شامل اسپینابیفیدا، میکروسفالی و آنانسفالی (عدم وجود مغز بطور کامل یا نسبی).

برای کمک به پیشگیری از نقایص لوله عصبی همه خانم‌ها باید از مکمل‌های اسیدفولیک (۴۰۰ میکروگرم روزانه) هنگام بارداری و در ۱۲ هفته اول بارداری استفاده کنند. در خانم‌هایی که قبلاً یک بچه مبتلا داشته‌اند، نشان داده شده که دوز بالاتر اسید فولیک (۴ میلی‌گرم روزانه) شانس وقوع بیماری در بچه‌های بعدی (تا حدود ۷۰ درصد از ۲/۵ - ۰/۷ درصد)) را بدون ایجاد اثرات مضر جنینی می‌کاهد.

این خانم‌ها باید حداقل یکماه قبل از قصد حاملگی تا ماه سوم حاملگی روزانه ۵ میلی‌گرم اسیدفولیک استفاده کنند (یا ۴ میلی‌گرم اگر فرآورده مناسب در دسترس باشد).

این دوز همچنین برای خانم‌هایی که تحت درمان صرع همراه با افزایش خطر اسپینابیفیدا هستند، توصیه شده است (مثل کاربامازپین و والپروات سدیم). با این وجود در حال حاضر، هیچ مدرکی مبنی بر اینکه این ماده، شانس ابتلا را کم می‌کند وجود ندارد. خانم‌هایی که سایر داروهای ضد صرع را دریافت می‌کنند باید به میزان ۴۰۰ میکروگرم در روز اسیدفولیک مصرف کنند مگر آنکه دلیلی وجود داشته باشد که دوز بالاتر ارجح است. اسیدفولیک سطح سرمی فنی‌توئین را کم می‌کند و می‌تواند منجر به کاهش کنترل تشنج در بعضی بیماران شود.

## حاملگی و قرص‌های ضدبارداری:

اثر کنتراسپتیوهای خوراکی حاوی پروژسترون به تنهایی و نوع ترکیبی آن ممکن است توسط داروهایی که آنزیم‌های میکروزومال کبدی را تحریک می‌کنند، کاهش یابد (فنی‌توئین، فنوباربیتون، پریمیدون و کاربامازپین).

خانم‌هایی که هرکدام از این داروها را دریافت می‌کنند و احتیاج به یک کنتراسپتیو خوراکی نیز دارند باید معادل ۵۰ میکروگرم تینیل‌استرادیول‌یادوبرابردوز معمول یک قرص حاوی پروژسترون به تنهایی دریافت کنند.

اگر خونریزی پیشرفت کند، دوزهای بالاتر ستروژن که بعنوان دوزهای چندگانه یک نرس استاندارد دریافت میشوند، ممکن است مورد نیاز باشند. بعضی بیماران بیش از ۱۰۰ میکروگرم استروژن برای مهار اوولاسیون لازم دارند.

عده‌ای از متخصصین پیشنهاد می‌کنند که برای اطمینان از مهار اوولاسیون، غلظت‌های پروژسترون در بیست و یکمین روز اولین یا دومین سیکل اندازه‌گیری گردد.

گمان می‌رود وقوع اثرات مضر با این دوز بالای استروژن که مشابه با وقوع آن به هنگام صرف دوز استاندارد این فرآورده در خانم‌هایی که داروهای محرک آنزیم استفاده می‌کنند، باشد.

گر داروی محرک آنزیم قطع شود مصرف میزان اضافی کنتراسپتیو باید برای ۸-۴ هفته ادامه یابد تا عملکرد متابولیک کبد بحالت عادی برگردد.

## تشنج در حاملگی:

معمولاً کثرت تشنج در بارداری بدون تغییر باقی می‌ماند. اگر چه در تعدادی از خانم‌ها، مخصوصاً در خانم‌هایی با کنترل ضعیف، ممکن است افزایش یابد. فاکتورهای دخیل و احتمالی شامل تغییرات در فارماکوکینتیک داروهای ضد صرع، پذیرش ضعیف بیمار، ویار و عدم خواب می‌باشند. اگر خانم‌ها دچار ویار باشند ممکن است تنظیم زمان دوزها مطابق با زمانی که شدت ویار کم است انجام گیرد. بطور کلی، تشنج‌های کوچک روی جنین اثر کمی دارند یا اثر ندارند. اما تشنج‌هایی که منجر به سقوط میشوند، ممکن است به جنین آسیب رسانده و زایمان زودرس یا سقط جنین را موجب شوند.

تشنج‌های بزرگ همراه با سیانوز می‌تواند ایجاد آنوکسی جنین کند و تشنج استاتوس منجر به مرگ جنین و مادر میشود. بنابراین کنترل مؤثر تشنج و بویژه جلوگیری از تشنج استاتوس اساسی است. تغییرات فیزیولوژیک بارداری منجر به ازدیاد حجم توزیع، کاهش اتصال پروتئینی و افزایش دفع دارو می‌شود.

نتیجتاً هرچه روند حاملگی جلوتر می‌رود غلظت داروهای ضدصرع کاهش می‌یابد. سطوح پلاسمایی داروهای ضدصرع باید بطور منظم در سرتاسر دوره بارداری ارزیابی شود. و اگر لازم بود برای به حداقل رساندن تشنج‌ها میزان مصرف را زیادتر کرد. خانم‌ها باید به ادامه درمان تشویق شده و به آنها قوت قلب داده شود که افزایش دوز دارو منجر به بدتر شدن شرایط نمی‌گردد.

### بارداری، زایمان و تولد:

برای بسیاری از خانم‌های مبتلا به صرع، بارداری امری نسبتاً معمولی است. با این وجود خطر بعضی از شرایط پیچیده مثل پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، کم خونی، خونریزی واژینال و زایمان زودرس ممکن است افزایش یابد. تا هنگام زایمان پیشرفت مادر و بچه باید بطور منظم ارزیابی گردد. تمام خانم‌های باردار که تحت درمان با داروهای ضدصرع هستند باید در بیمارستانی که برای درمان تشنج یا صرع استاتوس و سایر کافی موجود است، وضع حمل نمایند.

بچه‌هایی که در رحم مادر در معرض داروهای ضدصرع آرامبخش مثل فنوباریتون یا بنزودیازپین می‌باشند، ممکن است در موقع تولد علائم قطع دارو را نشان دهند. حدود ۵ درصد از بچه‌هایی که طی بارداری در معرض کاربامازپین، فنی‌توئین، باربیتون یا پریمیدون بوده‌اند ممکن است در ۲۴ ساعت اول زندگی به دلیل تخلیه ویتامین K وابسته به فاکتورهای انعقادی، خونریزی داشته باشند.

بنابراین باید به بچه در هنگام تولد ویتامین K داده شود. همچنین ممکن است یکماه قبل از زایمان به مادر ویتامین K خوراکی (روزانه ۱۰ میلی‌گرم) داد.

### مراقبت بعد از زایمان:

بعد از زایمان برای سلامتی مادر و بچه باید تشنج را کنترل کرد. تغییرات فارماکوکینتیک در این زمان می‌تواند منجر به افزایش غلظت

دارو و ایجاد اثرات سمی شود. سطوح خونی باید بطور منظم چک شده و دوز داروهای ضدصرع باید به مقدار مصرف قبل از بارداری برگردد. مادرانی که تحت درمان با داروهای ضدصرع هستند می‌توانند به بچه‌های خود شیر دهند. اگر مادر دوزهای بالای داروی ضدصرع یا چند داروی آرامبخش استفاده میکند ممکن است آرام کردن بچه مشکل باشد، باید رشد کودک مرتباً ارزیابی شود. مهمترین نکات وابسته به درمان صرع در بارداری در جدول (۱) خلاصه شده است.

### تراتوژنیسیته داروهای ضدصرع:

تقریباً تمام داروهای ضدصرع مهم اثرات تراتوژنیک دارند. اما معلوم نیست که کدامیک از این داروها بیشترین اثر تراتوژنیسیته را دارد. بنظر میرسد که افزایش کمی در خطر مالفورماسیونهای عمده بویژه شکاف‌های صورت و ناهنجاریهای مادرزادی قلب در ارتباط با در معرض هرکدام از این داروها قرار گرفتن در رحم وجود داشته باشد. با این وصف، خانم‌های باردار معمولاً به مصرف دارو ادامه می‌دهند، زیرا اثرات تشنج خطرناکتر از اثرات تراتوژنیک می‌باشد.

مطالعات زیادی نشان داده که آنومالیهای مینور مثل پایین قرار گرفتن گوش‌ها، پل بینی پهن، افزایش فاصله چشم‌ها و نقایص انگشتی بطور قابل توجه در فرزند خانم‌هایی که با داروهای ضدصرع درمان شده‌اند بیشتر از آنهایی است که مادرانشان صرع نداشته‌اند. این آنومالیها می‌تواند به تنهایی یا همراه با

### جدول ۱ - درمان صرع در طی بارداری

#### قبل از بارداری

- مشاوره تخصصی برای خانم‌های مبتلا به صرع ضروری می‌باشد.
- احتمال قطع درمان دارویی در عده‌ای از خانم‌ها وجود دارد.
- تغییر رژیم دارویی ضدصرع اگر لازم باشد.
- کنترل بهینه تشنج با کمترین دوز مؤثر دارو، بطور ارجح با یک داروی منفرد.
- شروع مصرف اسیدفولیک

#### در دوران بارداری

- تقویت پذیرش بیمار برای درمان دارویی
- ارزیابی مرتب سطوح سرمی و تعدیل دوز داروی ضدصرع اگر لازم باشد.
- تکمیل دوره اسیدفولیک
- دادن ویتامین K (۱۰mg) طی چهار هفته قبل از زایمان

#### هنگام زایمان

- دادن ویتامین K به مادر و بچه
- آگاه کردن از اثرات احتمالی نئوناتال بهنگام درمان دارویی مادر.

#### بعد از زایمان

- ادامه تجویز درمان دارویی
- کاهش دوز داروی ضدصرع مطابق با سطح سرمی دارو
- ارزیابی بچه اگر شیرخوار است.

کاهش رشد، مالفورماسیونهای عمده و عقب ماندگی ذهنی قبل یا بعد از تولد ایجاد شوند.

اینکه آیا تمام داروها می‌تواند سبب سندرم جنینی اختصاصی شوند، مورد بحث است. زیرا بین الگوهای اختلالی توضیح داده شده، همپوشانی زیادی وجود دارد.

بیشتر مقالات به وجود یک سندرم جنینی داروی ضدصرع که می‌تواند به وسیله هر داروی ضدصرعی بوجود آید، اشاره کرده‌اند. اما احتمال دارد که این اختلالات بعلت خود

صرع باشد.

#### مکانیسم‌های تراتوژنیسیته:

مکانیسم‌های دخیل در تراتوژنیسیته داروهای ضدصرع نامشخص است. با این وجود داروهای ضدصرعی که تغییرات مهمی در اسیدفولیک ایجاد می‌کنند (فنی توئین و باربیتورات‌ها) کمترین خطر را برای ایجاد نقایص لوله عصبی دارند. برعکس، موادی که بویژه همراه با اسپینایفیدا هستند (سدیم

والپروات و کاربامازپین) اثر کمی روی مسیر اسیدفولیک دارند.

مشخص شده که فاکتورهای ژنتیکی در تراتوژنیسیته داروهای ضدصرع مهم است.

بیشتر داروهای ضدصرع بوسیله آنزیم‌های میکروزومال کبدی به واسطه‌های متابولیک ۱۷ اپوکسید تبدیل شده‌اند. این اپوکسیدها سپس بوسیله آنزیم اپوکسید هیدرولاز سمیت‌زدایی میشوند. از مطالعات اولیه نتیجه گرفته‌اند که بین میزان مالفورماسیون‌ها و سطوح بالای واسطه‌ها، بویژه آرنوکسیداز ارتباط وجود دارد.

#### اثر دوز و تعدد داروها:

مطالعات حیوانی نشان دهنده ارتباط بین دوزهای بالای داروهای ضدصرع و افزایش خطر تراتوژنیک می‌باشد. چنین ارتباطی، به استثنای اسپینابیفدا که بوسیله سدیم والپروات ایجاد می‌شود، هنوز در انسان بطور قطعی نشان داده نشده است.

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که وقوع مالفورماسیون‌ها در کودکان بدنیا آمده از خانم‌هایی که با چند داروی ضدصرع درمان می‌شوند و آن عده که با ترکیب دارویی مشخص درمان می‌شوند، بیشتر است. ترکیب داروها، بخصوص سه دارو یا بیشتر، خطر مهم مالفورماسیون‌های جنینی را به همراه دارند.

بعنوان یک اصل کلی، درمان با یک داروی ضدصرع منفرد در خانم‌هایی که ممکن است حامله باشند، ارجح است. ترکیب فنوباربیتون + فنی‌توئین + پریمیدون و ترکیب کاربامازپین + فنوباربیتون + والپروات سدیم بویژه با خطر

بالای تراتوژنیک در ارتباط بوده و منع مصرف دارد.

#### فنی‌توئین:

یک الگوی مشخص مالفورماسیون‌های مادرزادی بنام سندرم هیدانتوئین جنینی در بچه‌هایی که در رحم مادر در معرض فنی‌توئین بوده‌اند، گزارش شده است. این سندرم شامل اختلالات کرانیوفاسیال و اختلالات انگشتی، نقص ذهنی و کمبود رشد درون رحمی می‌باشد.

اختلالات کرانیوفاسیال گزارش شده عبارتند از: پل بینی پهن، پایین‌قرار گرفتن گوش، کوچکی دور سر و هیپرتلوریسم چشمی (افزایش فاصله چشم‌ها).

نقایص انگشتی شامل عدم وجود ناخن یا ناخن‌های کوچک و شکل غیرطبیعی انگشتان و شست می‌باشد. بهر صورت، این شک وجود دارد که آیا این سندرم اختصاصاً توسط فنی‌توئین ایجاد می‌شود یا نه.

پیشنهادهای می‌کنند که نوروبلاستوم متاستاتیک و سایر تومورهای بدخیم ممکن است در بچه‌هایی که در رحم در معرض فنی‌توئین بوده‌اند، دیده شود.

#### والپروات سدیم:

دو جنبه مهم تراتوژنیسیته والپروات سدیم عبارتند از: ارتباط با نقایص لوله عصبی و احتمال سندرم والپروات جنینی. ارتباط والپروات با اسپینابیفدا در سال ۱۹۸۲ برای اولین بار گزارش شد. آزمایشات بعدی تأیید کرده‌اند که طی دوران بحرانی جنینی (روز

آن بعنوان منوترایی در بارداری، رابطه علتی بین در معرض اتوسوکسیمید بودن در رحم و مالفورماسیونهای مادرزادی ثابت نشده است. به هر حال اتوسوکسیمید باید بعنوان داروی انتخابی در تشنج‌های افسنس در خانم‌هایی که باردار هستند، در نظر گرفته شود.

#### داروهای ضد صرع جدید

در دوزهای بالاتر، ویکاباترین در خرگوش‌ها با میزان بالای وقوع شکاف کام همراه بوده است. لاموتریزین و گاباپنتین در مطالعات روی حیوانات تراتوژن شناخته نشده‌اند. گزارشاتی در مورد استفاده این داروها در بارداری انسان برای تشخیص بی‌خطر بودن آنها وجود دارد.

#### منابع:

- 1) Lee, A., Donaldson, S.; Psychiatric and neurological disorders: Part I; the pharm. J, 254: 87-90, 1995
- 2) Miller, L.J., clinical strategies for the use of psychotropic drug during pregnancy; psychiat. Med; 9(2): 275-298, 1991.
- 3) Robinson, G.E., Stewart, D.E., Flak, E.; The rational use of psychotropic drugs in pregnancy and postpartum. Can psychiatry; 31: 183-191, 1986
- 4) Cohen, L.S. et al; a reevaluation of risk of in utero exposure to lithium; JAMA, 271 (2): 146-150, 1994
- 5) Lee A., Donaldson, S., Psychiatric and neurological disorders: part II, the pharm. J. 254: 118-121, 1994
- 6) O'Brien, M.D., Gilmour-white, s.; Epilepsy and pregnancy; Br. Med.J; 307: 492-495, 1993
- 7) Epilepsy and pregnancy. Drug ther Bull; 32 (7). 49-51, 1994

۳۰-۱۷ بعد از لقاح) در معرض والپروات سدیم بودن، خطر نقایص لوله عصبی را ۲-۱ درصد بالا می‌برد. بهمین دلیل دوز تام روزانه تا جایی که ممکن است بایستی کم شود و در دوزهای منقسم (حداقل سه دوز در روز) استفاده شود. ویژگی‌های سندرم والپروات جنینی عبارتند از: اختلالات کرانیوفاسیال و انگشتی و عقب‌افتادگی تکامل پسیکوتومور. بسیاری از متخصصین گمان می‌کنند که نقایص مربوط به والپروات سدیم شامل مالفورماسیونهای اندراری - تناسلی و قلبی - عروقی از اختلالات مربوط به داروهای ضد صرع مجزا هستند.

#### کاربامازپین:

تا چند سال قبل، مصرف کاربامازپین در بارداری نسبتاً بی‌خطر در نظر گرفته می‌شد. اما در گزارشی که در سال ۱۹۸۹ چاپ شد، بچه‌های متولد شده با الگوی فامیلی اختلالات مینورکرانیوفاسیال، اختلالات انگشتی - ناخن‌ی و تأخیر رشد که اغلب همراه با مصرف دارو بودند، گزارش شده است.

تشابه میان بچه‌هایی که قبل از تولد در معرض کاربامازپین و فنی‌توئین بوده‌اند، محتمل است. زیرا هر دو دارو از طریق مسیر آرنواکسیداز متابولیزه می‌شوند. این مطلب تأیید کننده این فرضیه است که واسطه اپواکسیدی بیش از خود دارو تراتوژن است.

#### اتوسوکسیمید

به دلیل تعداد کم گزارشات مبنی بر استفاده