



# داروهای ضدصرع در دوران بارداری

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

مراحل زندگی خود دچار حمله می‌شوند. میزان بهبودی حتی بین افرادی که هرگز تحت درمان قرار نمی‌گیرند بسیار بالا است. تقریباً ۱۵ درصد کل حملات در نتیجه یک علت مشخص مثل عفونت، ضربه، اختلالات متابولیکی یا یک ضایعه Space - occupying بوده و در مقابل ۸۵ درصد حملات علت نامعلوم دارند یعنی علت ویژه‌ای را نمی‌توان برای آنها مشخص نمود. اپی‌اپسی یا صرع به صورت حملات راجعه و علت نامعلوم تعریف می‌شود. تقریباً در ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به صرع با مصرف یک داروی ضدصرع (AED) حملات کنترل می‌شوند.

## اثر حاملگی بر صرع

اغلب خانمهای مبتلا به صرع حاملگی‌های بدون حادثه را پشت سر می‌گذارند. اثر حاملگی روی فرکانس حملات می‌تواند متغییر باشد. به

بیماریهای همراه با حمله (Seizure) تقریباً ۰/۵ تا ۱ درصد کل مردم و نیز خانمهای حامله را مبتلا می‌کنند. با این حساب فقط در آمریکا حدود ۸۰۰۰۰۰ تا ۱/۱ میلیون زن در سنین باروری بیماری تشنجی دارند. صرع عادی‌ترین اختلال نورولوژیک در دوران حاملگی را تشکیل می‌دهد. حملات و اختلالات اپی‌زودیک حرکتی، احساسی یا هوشیاری هستند که با تخلیه‌های الکتریکی هم‌زمان، نامناسب و افراطی در قشر مغز ایجاد می‌شوند. حملات به دو نوع عمومیت یابنده و پارشیال تقسیم می‌شوند که در حملات پارشیال گرچه در ابتدا کانونهایی از سطح مغز دخیل هستند ولی امکان انتشار به کل مغز وجود دارد. با حملات عمومیت یابنده از همان آغاز کل مغز تحت تاثیر قرار می‌گیرد. گزارش شده که ۵ درصد مردم در بعضی از

موجب منابع مختلف ۱۵ تا ۵۰ درصد بیماران در طول حاملگی افزایش فرکانس حملات و تقریباً در ۲۵ درصد بیماران کاهش فرکانس حملات دیده می‌شود در حالی که در درصد قابل توجهی از خانمها تغییری در فرکانس حملات در دوران حاملگی ایجاد نمی‌شود. در مروری از ۲۷ مطالعه که روی ۲۱۶۵ خانم حامله مبتلا به صرع انجام شده، در ۲۴ درصد بیماران افزایش فرکانس حملات، در ۲۳ درصد کاهش فرکانس حملات و در ۵۳ درصد بیماران تغییری در فرکانس حملات مشاهده نشده است. سن بیمار، نوع حمله، رژیم AED یا فرکانس حملات در دوران قبل از حاملگی نمی‌توانند پیشگویی کننده تغییرات احتمالی در فرکانس حملات برای یک خانم حامله باشند. محققین نتیجه‌گیری کرده‌اند که خانمهایی که قبل از حاملگی کمتر از یک حمله هر ۹ ماه داشته‌اند در طول حاملگی با خطر افزایش فرکانس حملات روبه‌رو نخواهند بود. برعکس خانمهایی که قبل از حاملگی بیش از یک حمله در ماه داشته باشند در دوران حاملگی افزایش فرکانس حملات خواهند داشت. به‌علاوه بعضی از محققین گزارش کرده‌اند که داشتن سابقه حملات مکرر قبل از حاملگی و بیماران مبتلا به اپی‌لپسی فوکالی، در طول حاملگی بیشتر با خطر افزایش فرکانس یا کثرت وقوع حملات روبه‌رو می‌شوند. محققین دیگر این نتیجه‌گیری را تایید نمی‌کنند. اخیراً Sabers و همکارانش دریافته‌اند که ۲۱ درصد از ۱۵۱ حاملگی در ۱۲۴ خانم مبتلا به صرع، در طول حاملگی افزایش فرکانس حملات داشته و این افزایش به نوع حمله بستگی ندارد. تصور می‌شود که در بعضی از بیماران مصروع حامله عوامل متعددی در

افزایش فرکانس حمله ایفای نقش می‌کنند که شامل عدم تبعیت از رژیم درمانی، افزایش تهویه ریوی (که موجب آکالوز جبرانی خفیف می‌شود)، هیپوکالسمی ترقیقی، کم شدن سدیم و منیزیم خون، استرس عاطفی، کمبود خواب، تغییر در حرکات دستگاه گوارش، تهوع و استفراغ و تغییرات کبدی می‌باشند. در بعضی از مدل‌های حیوانی استروژنها از طریق کم کردن آستانه تشنج و افزایش شدت حملات، اپی‌لپتوژنیک (صرع‌زا) هستند. به‌علاوه مطالعات حیوانی نشان داده که افزایش غلظت گونادوتروپین می‌تواند باعث افزایش فرکانس تخلیه‌های گهگیر در مغز شود. استروژن با افزایش تحریک‌پذیری، گیرنده  $GABA_A$  را تحت تاثیر قرار می‌دهد در حالی که پروژسترون اثرات مهاری دارد. بنابراین حاملگی هم چنین بلوغ، سیکل قاعدگی و یائسگی همگی مواردی هستند که فعالیت حمله‌ای را تغییر می‌دهند.

کمبود خواب و استرس عاطفی می‌توانند حملات را افزایش دهند. به‌طور کلی حاملگی می‌تواند باعث کمبود خواب شود زیرا خانمها به‌علت درد عضلانی اسکلتی احساس ناراحتی می‌کنند. به‌علاوه حاملگی همراه با فشار عاطفی و اضطراب است، چون مادران تازه برای حوادث تغییر دهنده زندگی آماده می‌شوند. یکی از مهم‌ترین عوامل که فرکانس حملات را در حاملگی تحت تاثیر قرار می‌دهد تغییر در غلظت خونی AED است. غلظت خونی نرمال AED در درون حاملگی کم می‌شود. بیشتر خانمها به‌خاطر ترس از تاثیر سوء داروی ضدصرع روی جنین خود و یا به‌علت ترس از این که دارو تهوع یا استفراغ ایجاد کرده یا آنها را تشدید

کند، از رژیم درمانی توصیه شده کمتر تبعیت می‌کنند.

ممکن است در حاملگی کاهش جذب AED وجود داشته و باعث کاهش غلظت خونی دارو شود. استفراغ شدید جذب دارو را آسیب می‌زند. به علاوه، افزایش مصرف کلسیم و داروی ضد اسید در حاملگی می‌تواند جذب داروهای ضدصرع را کاهش دهد. افزایش حجم توزیع و افزایش در کلیرنس کلیوی می‌تواند غلظت خونی دارو را کاهش دهد. مصرف مکمل اسید فولیک که معمولاً در دوران حاملگی تجویز می‌شود می‌تواند با افزایش آنزیم‌های کبدی که منجر به افزایش متابولیسم AED می‌شود غلظت داروهای ضد تشنج را در خون کاهش دهد. توجه به این نکته مهم است که گرچه غلظت توتال AED تقریباً در همه خانمها در دوران حاملگی کم می‌شود، در اکثریت این خانمها فعالیت حمله زیاد نمی‌شود که علت آن این است که در حاملگی غلظت آلبومین خون کم می‌شود و در نتیجه درصد داروی آزاد افزایش می‌یابد. از آنجایی که اکثر آزمایشگاه‌های اندازه‌گیری کننده غلظت داروها در خون، غلظت توتال داروها را اندازه‌گیری می‌کنند باید قبل از اقدام به تغییر در دوز داروها، وضعیت بالینی بیمار بررسی شود. کاهش در غلظت توتال پلاسمایی یک AED، به طور اتوماتیک بیانگر این نیست که باید دوز داروی ضدصرع را افزایش داد. باید در نظر داشت که غلظت داروی آزاد است که کنترل حملات و اثرات روی سیستم عصبی مرکزی را اعمال می‌کند.

اگر بیمار حامله عاری از حمله باشد بعضی از متخصصین زنان غلظت AED را هر سه ماهه اندازه‌گیری می‌کنند. هر وقت بیماری نشانه‌های

مسمومیت دارویی نشان دهد حتی اگر غلظت خونی توتال دارو پایدار باشد باید دوز دارو کاهش داده شود زیرا ممکن است غلظت داروی آزاد افزایش یافته باشد. چهار تا پنج نیمه عمر طول می‌کشد تا پس از تغییر دوز غلظت پایدار جدید برقرار شود، لذا پزشک باید از اندازه‌گیری غلظت خونی زودتر اجتناب کند. وقتی غلظت خونی دارو اندازه‌گیری می‌شود بهتر است غلظت داروی آزاد اندازه‌گیری شود و خون‌گیری درست قبل از مصرف دوز دارو انجام گیرد تا غلظت تراف اندازه‌گیری شده باشد. و بالاخره، ذکر این نکته مهم است که ممکن است غلظت خونی AEDs به علت کاهش کلیرنس کلیوی و حجم توزیع در طول چند هفته اول پس از زایمان افزایش سریع داده باشد. به علاوه، پس از زایمان تبعیت ما در برای استفاده از دارو زیادتر می‌شود زیرا ترس از خطر عوارض جانبی برای جنین منتفی شده است. بنابراین، به ویژه اگر در دوران قبل از زایمان، دوز دارو افزایش یافته باشد پس از زایمان ممکن است نیاز به کاهش سریع دوز دارو وجود داشته باشد.

#### اثر صرع بر حاملگی

اگرچه اکثریت خانمهای مبتلا به صرع حاملگی‌های بدون مخاطره‌ای را خواهند داشت ولی از بعضی از مطالعات در خانمهای مبتلا به صرع در مقایسه با گروههای کنترل نتایج بد حاملگی گزارش شده است. این نتایج سوء شامل زایمان زودرس، تولد بچه با وزن کم، دور سر کوچک‌تر، تولد نوزاد مرده، شاخص آپگار کم، پره اکلامپسی، زایمان با سزارین، نقص‌های مادرزادی و مرگ و میر نزدیک زایمان می‌باشند.

خانم‌های حامله مبتلا به صرع که از داروهای ضدصرع استفاده می‌کنند به جای ۲ الی ۳ درصد احتمال وقوع ذکر شده برای خانمهای عادی، میزان ناهنجاری مادرزادی ۴ تا ۸ درصد می‌باشد. هم چنین خطر نقص‌های مادرزادی جزئی نیز دو برابر می‌شود.

فرض بر این است که علاوه بر مصرف AED، عوامل دیگری مثل حملات مادر، ارثی بودن صرع مادر، ترومای فیزیکی ضمن حملات، وضعیت اجتماعی - اقتصادی نامطلوب مسئول افزایش میزان نقص‌های مادرزادی هستند. با وجود این، اغلب محققین عقیده دارند که حملات مادر در طول حاملگی اثری روی کثرت نقص مادرزادی بچه‌های این مادرها ندارد. توافق عام بر این است که مسئول اصلی برای نتایج سوء حاملگی در مادران مبتلا به صرع، به ویژه افزایش نقص‌های مادرزادی در جنین AEDs مصرف شده در درمان صرع می‌باشد نه خود صرع.

### مصرف AEDs در حاملگی

همه داروهای ضدصرع از جفت عبور می‌کنند و لذا تا حدودی خطر ناقص‌الخلقه‌زایی دارند. نتیجه مطالعه انجام شده توسط Holmes و همکارانش فرضیه مسئول بودن AEDs برای نقص‌های مادرزادی در بچه‌های مادران مبتلا به صرع را تایید می‌کند. در این مطالعه آینده‌نگر که از سال ۱۹۸۶ تا ۱۹۸۸ انجام شده، سه گروه از خانمها از لحاظ نتایج حاملگی بررسی شده‌اند. گروه اول شامل ۱۸۰ خانم مصروع بودند که تحت درمان با AEDs بودند. گروه دوم شامل ۲۱۸ بیمار مصروع بودند که هیچ‌گونه AEDs دریافت نمی‌کردند. گروه سوم شامل ۹۷۹ خانم

کنترل بودند. در این مطالعه، بین انواع صرع‌هایی که آنها داشتند تفاوتی وجود نداشت. در بین بچه‌هایی که تحت تاثیر AEDs بودند در مقایسه با بچه‌های مادران گروه دوم و سوم افزایش قابل توجهی در وجود نقص‌های مازور، میکروسفالی یا تاخیر رشد وجود داشت. از طرف دیگر از لحاظ آماری تفاوت قابل توجهی بین بچه‌های گروه ۲ و ۳ وجود نداشت. یکی از موارد خدشه این مطالعه این بوده که تکرر حملات بین دو گروه اپی‌لپتیک متفاوت بوده است. به طوری که ۵۰ درصد خانمهای مبتلا به صرع که داروی ضدصرع می‌خوردند حمله را تجربه کردند در صورتی که فقط ۱۰ درصد مادرانی که تحت درمان با دارویی نبودند که طول حاملگی حمله داشتند.

در یک مطالعه جدید روی ۲۱۱ خانم مبتلا به صرع و ۲۵۵ کنترل سالم، نتایج حاملگی به طور آینده‌نگر بررسی شده است. ۱۷۴ حاملگی در مادران مبتلا به صرع برای آنالیز وجود داشته که از این تعداد ۱۵۹ مورد AEDs دریافت کرده است. نشان داده شده که در خانمهایی که در معرض داروهای ضدصرع نبودند هیچ نوع نتیجه غیرطبیعی به صورت مرگ یا ناهنجاریهای مادرزادی در بچه‌های آنها اتفاق نیفتاده در حالی که در ۱۵۹ خانم مصروع که تحت درمان با AEDs بودند ۱۰/۷ درصد نتایج غیرطبیعی در مقایسه با ۳/۴ درصد در گروه کنترل داشته‌اند که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد. در این مطالعه، بین تکرر حملات و نتایج سوء هم خوانی وجود نداشته است. در یک مطالعه بزرگ که در چند موسسه روی ۹۰۲ خانم مصروع انجام شده وقوع نقص مادرزادی در بچه‌های مادران تحت

درمان با AED تقریباً پنج برابر خانمهای مصروعی بوده که دارویی دریافت نکرده‌اند. دلیل دیگری دال بر تراژدن بودن AEDs این است که هرچه غلظت خونی آنها در مادر زیاد می‌شود میزان ناهنجاری در بچه‌ها نیز زیاد می‌شود و وقتی یک داروی دیگر به رژیم دارویی مادر اضافه می‌شود میزان ناهنجاری در بچه‌ها نیز افزایش می‌یابد. وقتی دو داروی ضدصرع مصرف می‌شوند ایجاد ناهنجاری مادرزادی تا ۵/۵ درصد زیاد می‌شود و وقتی سه یا ۴ داروی ضد صرع با هم مصرف می‌شوند میزان ناهنجاری به ترتیب ۱۱ و ۲۳ درصد افزایش می‌یابد. این ارقام را می‌توان با ۲ درصد در مردم عادی و ۲ درصد با مادرانی که با یک AED درمان می‌شوند مقایسه کرد. اخیراً نشان داده شده که در بچه‌هایی که مادر آنها در طول حاملگی با AEDs درمان شده‌اند تغییرات طولانی مدت در نوار مغزی (EEG) آنها وجود دارد. IQ نیز با افزایش تعداد AED کم می‌شود در حالی که تغییرات EEG به تعداد حملات مادر در دوران حاملگی ارتباطی ندارد. و بالاخره این که زمان در معرض AED قرار گرفتن در دوران جنینی مهم است. نقص‌های مربوط به مجرای عصبی موقعی ایجاد می‌شود که تماس با بعضی AEDs از هفته‌های ۵ تا ۶ پس از آخرین پریود قاعدگی (LMP) باشد. شکاف کام و لب شکری به ترتیب موقعی ایجاد می‌شوند که تماس جنینی با دارو قبل از هفته ۷ و هفته ۱۰ از LMP باشد. بیماری قلبی مادرزادی موقعی ایجاد می‌شود که تماس با دارو قبل از هفته ۸ از LMP باشد.

اگر خانم مصروعی به مدت بیش از ۲ سال حمله نداشته باشد پزشک باید قبل از حامله شدن

او، قطع مصرف دارو را تحت بررسی قرار دهد. اگر بیماری داروی ضدصرع مصرف می‌کند کمال مطلوب این است که بیمار تحت درمان با کمترین تعداد دارو و با کمترین دوز مورد نیاز برای کنترل حملات باشد.

### مکانیسم‌های ناقص الخلقه‌زایی AED

مکانیسم‌های متعدد برای توضیح ناقص الخلقه‌زایی AEDs متصور است. یکی از آنها ایجاد اپوکساید‌های سمی به عنوان متابولیت AEDs می‌باشد. به عنوان مثال، ضمن متابولیسم فنی توین، اپوکساید‌های ناپایدار ساخته می‌شوند که این مواد دارای اثرات موتاژنیک در مطالعات حیوانی و انسانی بوده‌اند. این مواد برای غیرسمی شدن نیاز به آنزیمهای اپوکساید هیدرولاز دارند که ممکن است در بعضی از جنین‌ها از لحاظ ژنتیکی وجود نداشته و یا کمبود آنها وجود داشته باشد و همین موضوع باعث شود که وقتی این جنین‌ها در معرض AEDs قرار می‌گیرند حساس به ناهنجاریهای مادرزادی باشند. مکانیسم‌های دیگری نیز ممکن است دخیل باشند زیرا در جنین‌هایی که در معرض سفینوتوین قرار گرفته‌اند (که متابولیسم آن متابولیت اپوکسایدی ایجاد نمی‌کند) نیز آسیب جنینی ایجاد شده است.

متابولیسم بعضی از AEDs منجر به ساخته شدن رادیکالهای آزاد می‌شود که می‌توانند به ملکولهای سلولی مثل DNA و پروتئین‌ها متصل شده و اثر سیتوتوکسیک ایجاد کنند زیرا همانندسازی، سنتز RNA و تقسیم سلولی و cell migration را مختل می‌کنند. بنابراین ایجاد رادیکالهای آزاد ضمن متابولیسم AED می‌تواند

یک مکانیسم علی‌البدل باشد که به وسیله آن ناهنجاریهای مادرزادی در خانمهای مصروع زیاد می‌شود. در متابولیسم فنی‌توئین، حد واسط‌های رادیکال آزاد تولید می‌شوند. در مطالعات حیوانی، پیش مداوای موش‌های حامله با ترکیباتی که باعث کم شدن رادیکال‌های آزاد فنی‌توئین می‌شوند باعث کم شدن تعداد شکاف کام و لب شکری در نوزادان آنها شده است. به علاوه عقیده بر این است که گلوکاتیون حد واسط‌های رادیکال آزاد را از طریق ایجاد کوئزولگاتهای غیر سمی، فاقد سمیت می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند

که موادی که تولید گلوکاتیون را مهار می‌کنند میزان آسیب جنین توسط فنی‌توئین را افزایش می‌دهند. بعضی از جنین‌ها ممکن است مقدار آنزیمهای جاروب‌کننده رادیکال‌های آزاد را کم داشته باشند و لذا در آنها به علت نقص‌های ژنتیکی مقدار رادیکال‌های آزاد خودی زیادتر باشد که این جنین‌ها ممکن است بیشتر در معرض خطر نقص‌های مادرزادی باشند. پلی‌تراپی به خاطر اثرات تجمعی متابولیت‌های سمی می‌تواند اثر جمعی روی ناهنجاریهای مادرزادی داشته باشد.

اثرات آنتی‌فولات AEDs نیز می‌تواند در ناقص‌الخلقه‌زایی آنها دخیل باشد. AEDs می‌توانند غلظت خونی فولات را از طریق افزایش سرعت متابولیسم فولات در کبد کاهش دهند. در خانمهایی که مبتلا به صرع نیستند کمبود فولات همراه با نتایج سوء حاملگی و ناهنجاریهای جنینی مثل نقص‌های مجرای عصبی و Ventriculoseptal می‌باشد. در خانمهای حامله مبتلا به صرع، کمی غلظت فولات در گلبولهای قرمز همراه با افزایش

میزان ناهنجاری در بچه‌های آنها بوده است ولی کمبود اسید فولیک نمی‌تواند توضیح کافی برای این مورد باشد زیرا فنی‌توئین و باربیتورانها بیشترین تاثیر را در ایجاد کمبود اسید فولیک دارند در حالی که کمترین خطر برای نقص‌های مجرای عصبی ایجاد می‌کنند. در حالی که والپروات و کاربامازپین که بیشترین میزان نقص‌های مجرای عصبی را دارند کمترین اثر را روی پارامترهای مقداری اسید فولیک دارند. مکمل فولات با دوز ۰/۴ میلی گرم در روز خطر نتایج سوء جنینی را در خانمهای بدون صرع کاهش می‌دهد.

برای کم کردن خطر neural tube defects مکمل فولات باید بین روزهای ۱ و ۲۸ آوستنی که زمان بسته شدن neuropore خلفی لوله عصبی است مصرف شود. سالم بودن آن در خانمهایی که داروهای ضدصرع دریافت می‌کنند نامعلوم است. بعضی از محققین عقیده دارند که خانمهای تحت درمان با AEDs، تا موقعی که تجربیات بالینی کنترل شده نشان دهند که اسید فولیک موثر بوده و بدون هرگونه اثر سوء روی جنین است نباید عموماً با دوزهای بالای اسید فولیک درمان شوند. مصرف اسید فولیک می‌تواند فعالیت آنزیم‌های میکروزومی کبدی را افزایش داده و غلظت AED را پایین بیاورد. کالج مامایی و زنان آمریکا می‌گوید که به نظر مناسب می‌رسد که زنان تحت درمان با AEDs که به طور ویژه‌ای در خطر نقص لوله عصبی هستند (یعنی والپروات و کاربامازپین دریافت می‌کنند) دوز اسید فولیک معادل ۴ میلی گرم در روز قبل از حاملگی دریافت کنند. علی‌رغم دلیل واضح برای سودمندی در این افراد، دیگران روزانه ۴ تا ۵ میلی گرم مکمل فولات به مدت سه ماه قبل از

حاملگی و در طول سه ماهه اول توصیه کرده‌اند.

### مداوا با ضد صرع‌ها

به نظر نمی‌رسد که ناهنجاری مادرزادی ویژه‌ای مختص یک AED ویژه‌ای باشد. اولین سیندرم ایجاد شده با یک AED، سیندرم fetal trimethadione بوده است. سیندرم‌های مشابهی با مصرف سایر AEDs شرح داده شده که مشخصات آن‌ها به قدری شبیه هم هستند که یک عنوان کلی fetal anticonvulsant syndrome تقریباً برای هر AED به کار رفته است که عمدتاً شامل ناهنجاری‌های دهانی صورتی، قلبی عروقی و انگشتی می‌باشند. شکاف‌های دهانی صورتی معمول‌ترین ناهنجاری‌های گزارش شده در فرزندان مادران مصروع هستند که با AEDs درمان می‌شوند. این ناهنجاری‌ها ۳۰ درصد همه ناهنجاری‌های ماژور را تشکیل می‌دهند. نقص‌های قلبی و اسپینابی فیدا به ترتیب در ردیف دوم و سوم هستند. اسیدوالپروئیک در ۱ تا ۲ درصد موارد ایجاد اسپینابی فیدا کرده و کاربامازپین در ۵/۰ تا ۱۰٪ موارد همراه با خطر ایجاد نقص‌های لوله عصبی است. علاوه بر این، سیندرم‌های متعددی که شامل ناهنجاری‌های جزئی می‌باشند با مصرف AEDs در جنین ایجاد شده‌اند.

### فنی‌توئین

یک ضدصرع هیدانتوئینی است. سایر داروهای این گروه شامل اتوتوئین، مفنیتوئین و فناسماید هستند. فنی‌توئین برای درمان حملات پارشیال تونیک - کلونیک و استاتوس اپسی‌لپتیکوس به کار می‌رود. دوز

معمولی آن ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز است که در سه دوز منقسم مصرف می‌شود. اگر از فرآورده‌های مداوم آزادکننده استفاده شود یک تک دوز آن می‌تواند مناسب باشد. غلظت درمانی آن ۱۰ تا ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر است. بیش از ۹۰ درصد آن به پروتئین متصل می‌شود. فنی‌توئین در کبد متابولیزه می‌شود و آنزیم‌های اکسیداتیو میکروزوم کبدی را تحریک می‌کند. اثرات سمی آن شامل بی‌نظمی حرکات (آتاکسی)، چرخش کره چشم، تهوع، هیپرپلازی لثه، افسردگی، کم‌خونی مگالوبلاستیک و بی‌نظمی حرکات قلب است.

خطر ناهنجاری‌های مادرزادی ماژور با این دارو ۲ تا ۵ درصد است که شامل نقص‌های قلبی در دیواره بین دو بطن، شکاف‌های دهانی صورتی و نقص‌های ادراری تناسلی هستند. سیندرم فتال‌هیدانتوئین اولین با توسط Smith و Hanson در سال ۱۹۷۵ شرح داده شد. خطر سیندرم فتال‌هیدانتوئین در جنینی که در معرض فنی‌توئین قرار گرفته باشد تقریباً ۱۰ درصد است. این سیندرم مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های جزئی شامل ناهنجاری‌های جمجمه‌ای صورتی (بینی کوتاه، پل بینی پهن، لب‌های پهن) هیپرتلوریسم (فاصله زیاد بین قسمت‌های مختلف بدن)، پتوزیس (افتادگی پلک‌ها)، چین‌های گوشه داخل چشم (epicanthal folds)، گوش‌های low - set و ناهنجاری‌های اندامی مثل هیپوپلازی فاصله بین انگشتان، فقدان ناخن‌ها و چین‌های تغییر یافته کف است می‌باشند. علاوه بر این، تاخیر در رشد جنین نیز گزارش شده است. فنی‌توئین می‌تواند به عنوان مهارکننده رقابتی انتقال جفتی

ویتامین k عمل کند و این منجر به کاهش فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X در جنین می‌شود. فنی توئین هم چنین متابولیسم فاکتورهای انعقادی در کبد جنین را افزایش می‌دهد. کاهش ایجاد شده در فاکتورهای انعقادی جنین همراه با افزایش خطر خونریزی در نوزاد است. برای جلوگیری از این کوآگولوپاتی، بعضی‌ها از مصرف مکمل ویتامین k خوراکی (۱۰ میلی‌گرم در روز) در خانم‌های حامله مصروع در ماه آخر حاملگی و تزریق ویتامین k به نوزاد موقع تولد طرفداری می‌کنند. فنی توئین در طبقه‌بندی مصرف داروها در دوران حاملگی در گروه D قرار دارد و مصرف آن در دوران شیردهی منعی ندارد. غلظت آن در شیر ۱۵ درصد غلظت آن در خون مادر است.

### کاربامازپین

یک ایمینوآستیلبن است که در درمان همه انواع حملات بجز صرع کوچک مصرف می‌شود. این دارو بیشتر در درمان صرع سایکوموتور (لوب‌تمپورال) و صرع بزرگ مصرف می‌شود. دوز آن ۲۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز و غلظت درمانی آن ۴ تا ۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر است. اثرات جانبی وابسته به دوز کاربامازپین شامل سرگیجه، سردرد، تهوع، خواب‌آلودگی، نوتروپنی و هیپوناترمی است.

در یک مطالعه روی ۷۲ زن مبتلا به صرع که کاربامازپین مصرف می‌کردند و وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی افزایش داشته است. ۱۱ درصد وقوع نقص‌های کرانیوفاسیال، ۲۶ درصد وقوع هیپوپلازی انگشت و ۲۰ درصد وقوع تاخیر در تکامل گزارش شده است.

این مجموعه اثرات جنینی به نام سیندرم fetal carbamazepine نامیده شده و خیلی شبیه به نقص مادرزادی دیده شده در سیندرم fetal hydantion است. علاوه بر این، مصرف کاربامازپین توسط مادر همراه با وقوع اسپینابی‌فیدا بوده است. با آنالیز همه اطلاعات موجود درباره زنان حامله‌ای که کاربامازپین دریافت می‌کردند نتیجه‌گیری شده که تماس جنین با کاربامازپین تقریباً همراه با خطر ۵/۰ تا ۱ درصد اسپینابی‌فیدا است.

کاربامازپین مثل فنی توئین در کبد متابولیزه شده و آنزیم‌های میکروزومال کبدی را افزایش می‌دهد. به علاوه کاربامازپین با فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین k مداخله کرده و باعث خونریزی در نوزاد می‌شود.

مصرف کاربامازپین در دوران شیردهی منعی ندارد. غلظت دارو در شیر ۲۵ تا ۷۰ درصد غلظت آن در خون مادر است. بنا به گزارش گروه کار WHO درباره Human lactation مصرف آن در دوران شیردهی احتمالاً سالم است. در طبقه بندی مصرف داروها در دوران حاملگی کاربامازپین در pregnancy category C قرار دارد.

### فنوباربیتال

یکی از پرمصرف‌ترین AEDs از گروه باربیتورات‌ها است. از باربیتورات‌ها، فنوباربیتال، مفوباربیتال و متاباربیتال در درمان صرع به کار رفته‌اند. فنوباربیتال در درمان حملات تونیک-کلونیک عمومیت یا بنده و پارشیال و حملات مکرر صرع به کار می‌رود. این دارو با دوز ۶۰ تا ۲۴۰ میلی‌گرم در روز



مصرف شده و غلظت درمانی آن در محدوده ۱۰ تا ۴۰ میکروگرم در میلی لیتر است. اثرات جانبی وابسته به دوز فنوباربیتال شامل خواب آلودگی، آتاکسی، چرخش کره چشم، خستگی، بی میلی و افسردگی است. فنوباربیتال در کبد متابولیزه شده و آنزیم های اکسیداتیو میکروزمال کبدی را تحریک می کند. تماس جنین با فنوباربیتال همراه با ناهنجاری های مازور مثل نقص های مادرزادی قلبی و شکاف دهانی صورتی می شود. سیندرم fetal phenobarbital با مشخصات دیسمورفیک مشابه با سیندرم fetal hydantoin است. تماس جنین با فنوباربیتال هم چنین همراه با کاهش تکامل هوشی و شناختی در نوزادان و بچه ها می شود. مصرف فنوباربیتال توسط مادر در طول حاملگی می تواند منجر به خونریزی در نوزاد و سیندرم قطع در نوزاد پس از زایمان می شود. علائم قطع شامل تحریک پذیری است و تقریباً در روز هفتم زندگی شروع شده و معمولاً ۲ تا ۶ هفته ادامه دارد. مصرف فنوباربیتال در مادران شیرده ممکن است منجر به خواب آلودگی نوزاد شده و وقتی شیردهی قطع می شود باعث بروز علائم قطع در بچه شود. در صورت ایجاد سدیشن (تسکین روانی) در نوزاد باید شیردهی قطع شود. در طبقه بندی داروها در دوران حاملگی فنوباربیتال در گروه D قرار دارد.

### پریمیدون

پریمیدون در کبد به فنوباربیتال و فنیل اتیل مالون آمید (PEMA) متابولیزه می شود که همه این مواد اثر ضد تشنجی داشته و علیه حملات تونیک - کلونیک عمومیت یابنده و

پارشیال موثرند. این ها ممکن است حملات مقاوم به فنوباربیتال را کنترل کنند. پریمیدون با دوز ۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی گرم در روز برای ایجاد غلظت درمانی حدود ۵ تا ۱۲ میکروگرم در میلی لیتر مصرف می شود. اثرات جانبی وابسته به دوز آن شامل خستگی، افسردگی، سایکوز، تهوع، آتاکسی و چرخش کره چشم هستند. از انجایی که مطالعاتی با پریمیدون تنها وجود نداشته درباره تراژدی نیسیته آن اطلاعات چندان وجود ندارد. فقط در مواردی از تماس جنین با پریمیدون مشخصات دیسمورفیک شبیه سیندرم fetal hydantoin گزارش شده است. نقص های مادرزادی قلبی، شکاف های دهانی صورتی و میکروسفالی با مصرف این دارو همراه بوده است. مثل فنوباربیتال، مصرف این دارو همراه با سیندرم قطع نوزاد و هموراژی بوده است. پریمیدون در خانم های حامله باید با احتیاط مصرف شود. در واقع گروه کار WHO درباره Human lactation مصرف این دارو را به عنوان داروی ناسالم در خانم های شیرده تقسیم بندی کرده است. خواب آلودگی جنین، هیپوتونی و مشکلات تغذیه در اطفال شیرخوار در معرض پریمیدون گزارش شده است.

### اسیدوالپروئیک

این دارو در درمان حملات صرع کوچک و بزرگ مصرف می شود. دوز روزانه آن ۱۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در ۳ یا ۴ دوز منقسم است. غلظت درمانی آن ۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در میلی بیتر است. اثرات جانبی وابسته به دوز آن شامل سوءهاضمه، تهوع، لرزش، افزایش وزن، طاسی و ادم محیطی می باشند.

اطفال در معرض اسیدوالپروئیک ۱ تا ۲ درصد در خطر اسپینابی فیدا هستند. نقص لوله عصبی بیشتر در ناحیه lumbosacral (کمری خاجی) است. همچنین نقص های قلبی، شکاف های دهانی صورتی و ناهنجاری های ادراری تناسلی ایجاد می کند. سیندرم fetal valproate با مشخصات دیسمورفیک مثل چین های اپی کانتال، حذقه های کم عمق، هیپرتلوریسم، گوش های low-set، پل بینی پهن و نوک بینی سربالا، میکروسفالی و غیره مشخص می شود. اسیدوالپروئیک در کبد متابولیزه می شود و یک مهارکننده آنزیم های میکروزومال کبدی است. همراه با خونریزی در نوزاد و آسیب کبدی است. مصرف اسیدوالپروئیک توسط مادر شیرده منعی ندارد و غلظت آن در شیر ۱۵٪ غلظت خونی آن است. اسیدوالپروئیک جزء pregnancy category D است.

#### اتوسوکسیمید

این دارو و ترکیبات وابسته به آن مثل فن سوکسیمید و مت سوکسیمید ترکیبات سوکسین ایمیدها می باشند. اتوسوکسیمید برای درمان صرع کوچک ساده به کار می رود. دوز آن ۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی گرم در روز در دوزهای منقسم برای ایجاد غلظت درمانی ۴۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر مصرف می شود. اثرات جانبی وابسته به دوز شامل تهوع، استفراغ، بی اشتها، تحریک پذیری، سردرد، خواب آلودگی و درد شکمی می باشند. مصرف این دارو توسط مادر در دوران حاملگی می تواند همراه با بیماری های قلبی مادرزادی، شکاف دهانی صورتی و هیدروسفالی باشد. تماس

جنین با این AED همچنین همراه با خونریزی در نوزاد می باشد. مصرف این دارو توسط مادران شیرده باعث کم شدن قدرت مکیدن نوک پستان و تحریک پذیر شدن نوزاد می شود. آکادمی پدیاتریک آمریکا رأی بر سازگار بودن مصرف این دارو در مادران شیرده داده است. جزء گروه C در حاملگی است.

#### کلونازپام

یک بنزودیازپین است که در درمان حملات میوکلونیک مقاوم به کار می رود. دوز شروع آن ۱/۵ میلی گرم در روز است که نباید به بیشتر از ۲۰ میلی گرم در روز برسد. در نوشتجات موجود غلظت درمانی مشخصی وجود ندارد. مصرف کلونازپام به خاطر ایجاد خواب آلودگی خستگی و سرگیجه و به خاطر توانایی آن برای ایجاد تحمل دارویی محدود است. اشاره شده که مصرف آن توسط مادر خطر نقص های مادرزادی قلبی را زیاد می کند ولی دلیل قطعی درباره تراژدی های آن در انسان وجود ندارد. کلونازپام باید در مادران شیرده با احتیاط مصرف شود زیرا خطر ایجاد آپنه در نوزاد وجود دارد. آکادمی طب اطفال آمریکا مصرف با احتیاط بنزودیازپین ها را توصیه کرده ولی هیچ گونه اثر جانبی گزارش نشده است. باید به دقت تضعیف CNS یا آپنه (وقفه تنفسی) در مادر شیرده زیر نظر باشد. در گروه C دوران حاملگی قرار دارد. دیازپام عمدتاً در درمان حملات حاد و حملات مکرر و طولانی به کار می رود. استاتوس اپی لپتیکوس می تواند در زنان مصروع و غیر مصروع رخ دهد و می تواند منجر به آسیب برگشتناپذیر مغز یا مرگ در مادر و یا جنین

شود. دیازپام داروی انتخابی در درمان استاتوس اپی لپتیکوس است.

### داروهای ضد صرع جدید

AED ایده آل باید وقتی تنها مصرف می شود که بتواند حملات را به طور کافی کنترل کرده، اتصال به پروتئین کم داشته یا نداشته باشد، سیستم سیتوکرم P-450 کبیدی را به کار نگیرد، متابولیت اپوکساید ایجاد نکند و روندهای بیولوژیک واسطه گری شده توسط فولات را تغییر ندهد. از داروهای ضد صرع جدید می توان به فلبامات، گاباپنتین، لاموتریجین، اوکسی کاربامازپین، توپی رامیت، تیاگابین و ویگابترین اشاره کرد.

فلبامات توسط FDA آمریکا برای منوتراپی تایید شده بود ولی سپس با توجه به ایجاد آنمی آپلاستیک و نارسایی کبیدی مصرفش شدیداً محدود شد. این دارو یک مهارکننده سیستم سیتوکرم P-450 است. به پروتئین متصل نشده یا خیلی کم متصل می شود و متابولیت اپوکساید قابل توجهی ایجاد نمی کند.

گاباپنتین در آمریکا به عنوان درمان کمکی برای حملات پارشیال و حملات تونیک-کلونیک بعداً عمومیت یابنده وارد بازار شد. این دارو آزاد شدن دوپامین در سیستم عصبی مرکزی را مهار می کند. گاباپنتین از لحاظ ساختمانی شبیه GABA است ولی با گیرنده های GABA ترکیب نمی شود و به گابا تبدیل نشده و برداشت مجدد آن را نیز مهار نمی کند. به پروتئین کم متصل می شود و اثری روی سیستم سیتوکرم P-450 ندارد و ایجاد متابولیت های اپوکساید قابل توجه نمی کند. در گروه C داروها در حاملگی قرار

میگیرد. اطلاعی درباره ترشح آن به داخل شیر وجود ندارد.

لاموتریجین به صورت منوتراپی در صرع پارشیال به اندازه کاربامازپین کارایی دارد. تست های تراتولوژی در حیوانات نشان داده که ناهنجاری مادرزادی در حیوانات ایجاد نمی کند. با دوزهای زیاد در جوندگان حامله باعث تاخیر در استخوانی شدن و کاهش وزن شده است. لاموتریجین یک مهارکننده دی هیدرو فولات ردوکتاز بوده و غلظت فولات در جنین را کاهش می دهد و لذا مصرف آن در انسان ممکن است منجر به سمیت تکاملی شود. کارهای مقدماتی ۶ درصد نقص مادرزادی را در جنین ها ایجاد کرده است. لاموتریجین به پروتئین متصل نشده، روی سیستم سیتوکرم P-450 اثری نداشته و به نظر نمی رسد که متابولیت های اپوکساید به مقدار قابل توجه ایجاد کند. لاموتریجین داخل شیر ترشح می شود ولی اثرات آن در بچه های شیرخوار نامعلوم است. جزء pregnancy category C می باشد.

بسیاری از صاحب نظران پیشنهاد کرده اند که از مصرف AEDs جدیدتر تا موقعی که سلامتی آن ها کاملاً تایید نشده اجتناب شود.

### منابع

1. Ellsworth, A.J. et al. Medical drug reference, mosby, 2001.
2. Nakane, Y. et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs; a report of a collaborative study group in Japan, *Epilepsia*, 1980; 21: 663 - 680.
3. Wylen, M. et al. Anticonvulsants in pregnancy in: *Drug therapy in pregnancy* (Yankowitz, J. et al) 2001: 221 - 230.