

دکتر محمد حسین پور غلامی - دکتر معصومه جرجانی  
گروه فارما کولوژی دانشکده پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## تغییرات کینتیک داروها در دوران بارداری

### مقدمه:

بطور کلی اطلاعات موجود در زمینه تغییرات فارما کوکینتیک داروها در دوران بارداری بسیار اندک و ناقص می باشد و لذا امکان پیش بینی، شناسایی و یا جبران تغییرات حاصله در این دوره تا حدودی مشکل بنظر می رسد. بروز تغییرات چشمگیر فیزیولوژیک در دوران بارداری موجب محدودیت استفاده از اطلاعات حاصل از مطالعات انجام شده در افراد طبیعی می گردد. در این دوران بدن بصورت واحدی پیچیده و چند بخشی متشکل از مادر، جفت و جنین عمل می نماید، بنحوی که هر بخش با بخش دیگر در ارتباط بوده و تأثیرگذار بر آن می باشد. این تأثیر و تأثرات می تواند بصورت مستقیم یا غیرمستقیم بر پارامترهای کینتیک داروهای مصرفی توسط مادر اثر گذاشته و در نتیجه تغییر پاسخدهی بیمار را موجب شود. در مقاله حاضر با تکیه و استناد بر گزارشات موجود، برخی از

تغییرات کینتیک داروها در دوران بارداری مطرح و اهمیت این تغییرات در اثربخشی داروهای مذکور مورد ارزیابی قرار می گیرند.

### تغییرات در جذب:

عوامل متعددی از جمله ترکیب ترشحات دستگاه گوارش، pH مجرای گوارش، زمان تخلیه معده و جریان خون احشایی بر جذب خوراکی داروها تأثیر می گذارند. تقریباً تمامی این فاکتورها طی بارداری دستخوش تغییر می گردند. میزان ترشح اسید معده (به میزان تقریبی ۴۰٪) کاهش یافته در حالیکه میزان ترشح موکوس افزایش می یابد. این تغییرات موجب تغییر pH و افزایش ظرفیت تامپونه کردن مواد می گردد که خود ممکن است بر حلالیت و جذب داروها تأثیر داشته باشند. سرعت تخلیه معده و همینطور موتیلیتی روده نیز به میزان قابل توجهی (۵۰-۳۰٪) کاهش

● روند تغییرات فیزیولوژیکی حاصل در دوران بارداری قطعاً تأثیری چشمگیر بر کیتیک و در نتیجه اثر بخشی داروها خواهد داشت.

زودتر ظاهر خواهد گردید.

**تغییرات در توزیع:**

فاکتورهای متعدد تأثیرگذار بر توزیع داروها از جمله اتصال پروتئینی، حجم پلاسما، میزان خون دریافتی توسط بافتها، میزان و نسبت چربی و آب موجود در بافتها و نیز تعادل اسید - باز هر یک در دوران بارداری بنحوی تغییر می‌یابند. غلظت

می‌یابد. در نتیجه افزایش حجم خون، برون ده قلبی نیز افزایش یافته و بالطبع جریان خون روده‌ای نیز زیاد می‌شود. این امر می‌تواند موجب افزایش سرعت جذب داروهای خوراکی گردد. جذب استنشاقی داروها نیز در دوران بارداری تغییر می‌یابد. سرعت تنفس تغییر نیافته، اما عمق و حجم تنفسی به موازات پیشرفت بارداری بتدریج افزایش می‌یابد بطوریکه در ماه آخر بارداری نسبت به حالت غیربارداری افزایشی در حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد را نشان می‌دهد. این امر به افزایش چشمگیر میزان پروژسترون نسبت داده شده است. در نتیجه این امر و نیز افزایش جریان خون ریوی، داروهای استنشاقی از قبیل گازهای هوشبر و ترکیبات ضد آسم با سهولت و سرعت بیشتری از سد غشاء آلوئولی عبور نموده و اثر آنها

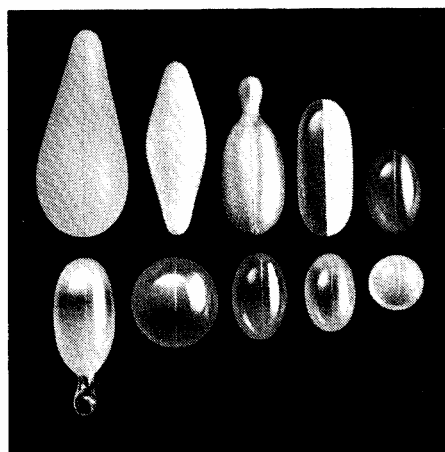


در دوران بارداری به دلایل ذکر شده می‌تواند موجب بروز رقابت گردیده و تغییراتی را در سطح پلاسمایی داروی آزاد و غلظت پلاسمایی تام (آزاد و متصل) هر یک از داروهای مصرفی ایجاد نماید. شایان ذکر است که تغییر چشمگیری در غلظت پلاسمایی دیگر پروتئین عمده پلاسمایی یعنی  $\alpha_1$  اسید گلیکو پروتئین گزارش نشده است.

عامل مهم دیگری که بر توزیع داروها در دوران بارداری تأثیر می‌گذارد، تغییرات حاصله در حجم خون مادر می‌باشد. در دوران بارداری حجم خون به میزان چشمگیری (حدود ۵۰٪) افزایش یافته که این افزایش معمولاً طی هفته‌های ۳۴-۳۰ به حداکثر می‌رسد. متعاقب این امر غلظت پلاسمایی حاصل از یک دوز واحد دارو در دوران بارداری در مقایسه با حالت غیربارداری پایین‌تر خواهد بود. تغییرات قابل توجه دیگر در این زمینه افزایش وزن بدن (در شرایط مطلوب حدود ۷ کیلوگرم) ناشی از وزن جنین، جفت، مایع آمنیوتیک، بزرگ شدن بافت پستان و افزایش آب بدن می‌باشد. علاوه بر حجم کل آب بدن، می‌زان چربی بدن نیز به میزان ۲۰ تا ۴۰ درصد افزایش می‌یابد. بدون شک این تغییرات تأثیری چشمگیر بر حجم ظاهری توزیع و غلظت پلاسمایی و بالطبع اثربخشی داروها خواهند داشت.

از دیگر تغییرات فیزیولوژیک دوره بارداری، تغییرات pH پلاسمایی می‌باشد. هیپرونتیلیسیون ایجاد شده در اواخر بارداری موجب دفع سریعتر دی‌اکسید کربن و احتمالاً بروز آلکالوز خفیف خواهد گردید بنحوی که pH پلاسمایی در خانمهای باردار کمی بالاتر از حد معمول می‌باشد و این خود نیز می‌تواند تأثیراتی را بر درجه یونیزاسیون دارو داشته باشد. افزایش pH، نسبت غیر یونیزه (قابل انتقال) داروهای بازی (مثل دیازپام یا پتیدین) را افزایش داده

پلاسمایی آلبومین بتدریج کاهش یافته بنحوی که در حوالی هفته پانزدهم بارداری این تغییر به خوبی آشکار می‌شود. کاهش غلظت آلبومین موجب کاهش اتصال دارو و در نتیجه افزایش نسبت درصد آزاد آن در پلاسمای خواهد شد. این افزایش منجر به افزایش توزیع دارو در بدن، تشدید احتمالی اثر دارو از طرفی و افزایش متابولیسم و سرعت دفع دارو از طرف دیگر خواهد گردید. در مصرف مزمن در صورتی که دوز دارو تعدیل نیافته باشد، در این بیماران در حالت تعادل، غلظتهای پلاسمایی ( $C_{PSS}$ ) متفاوتی نسبت به حالت غیربارداری بدست خواهد آمد (در این زمینه افزایش نسبت آزاد داروهائی چون اسید سالیسیلیک، سولفی سوکسازول، فنی توئین و دیازپام گزارش شده است). کاهش غلظت پلاسمایی آلبومین می‌تواند اثرات دیگری از جمله بروز رقابت بین داروهای مصرفی و مواد آندوژن (اسیدهای چرب، استروئیدها و لیوپروتئین‌ها) برای اتصال به آلبومین موجود را



موجب گردد. البته در صورت بروز رقابت این مسئله فقط در مورد داروهائی که درصد نسبتاً بالایی از محلتهای اتصال پروتئینی را اشغال می‌نمایند، اهمیت خواهد داشت. ناگفته نماند که مصرف توأم این داروها

و عبور این داروها از سد جفتی را تسهیل می‌نماید. بدین علت غلظت نسبی دارو در پلاسمای جنین ممکن است بالاتر از غلظت پلاسمای مادر باشد. بالعکس نسبت غیریونیزه داروهای اسیدی ممکن است کاهش

**● در مورد داروهائیکه ضرورت مصرف داشته و امکان قطع آنها در بارداری میسر نیست، مثل: دیگوکسین، آنتی بیوتیکها و یا داروهای ضد صرع، تعدیل دوز دارو براساس تغییر کینتیکی حاصله الزامی است.**

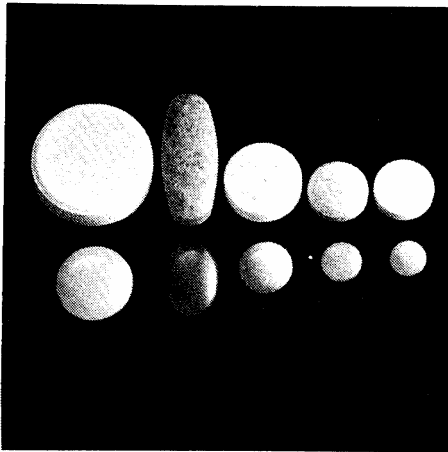
یابد (بستگی به  $pKa$  دارو دارد) و در نتیجه در این مورد غلظت پلاسمایی جنین پائین تر از غلظت پلاسمایی مادر خواهد بود. مثلاً غلظت آمیودارون در پلاسمای جنینی، حدود ۱۱٪ غلظت پلاسمایی مادر گزارش شده است.

### تغییرات در دفع:

افزایش چشمگیر جریان خون کلیوی و به تبع آن فیلتراسیون گلومرولی در دوران بارداری موجب افزایش قابل توجهی در سرعت دفع داروهایی که در نفرونها جذب مجدد نداشته و عمدتاً دفع کلیوی دارند، خواهد گردید. از جمله این داروها که عمدتاً یا تا حدودی بدون متابولیسم از طریق کلیرانس کلیوی (دفع در ادرار) دفع می‌شوند، می‌توان از آمپی‌سیلین، سفالکسین، لیتیموم، دیگوکسین، آتنولول و آمینوگلیکوزیدها نام برد. کلیرانس کلیوی پنی‌سیلین‌ها در سرتاسر دوران بارداری بیشتر از حد معمول بوده، که این خود موجب افت غلظت پلاسمایی و کاهش مدت اثربخشی این داروها می‌گردد. بنابراین در این موارد دوز مصرفی دارو باید برحسب تغییرات حاصله

و نیاز بیمار اصلاح گردد.

در مورد تغییرات حاصله در روند متابولیسمی داروها در دوران بارداری اطلاعات زیادی موجود نمی‌باشد. اما وجود بعضی تغییرات مثل غلظت‌های بالای استروژن و پروژسترون و نیز تغییرات حاصل در توزیع داروها ممکن است بر روند کلیرانس متابولیک داروها تأثیر گذارد. غلظت‌های بالای پروژسترون موجب القاء آنزیم‌های کبدی و در نتیجه افزایش توان متابولیسمی کبد می‌گردد. از طرف دیگر از آنجائیکه هم پروژسترون و هم استروژن عمدتاً از طریق کونژوگاسیون با سولفات و اسید گلوکورونیک دفع



می‌شوند، لذا وجود غلظتهای بالای این هورمونها در دوران بارداری ممکن است موجب بروز رقابت و کاهش متابولیسم داروهایی شود که از راههای متابولیسمی ذکر شده متابولیزه و دفع می‌شوند. راههای متابولیسمی فوق‌الذکر از هر دو نظر کمی و کیفی اهمیت بسیاری در متابولیسم بسیاری از داروها از جمله استامینوفن، مرفین، اکسازپام، میروبامات، دیگوکسین، متیل‌دوپا و غیره دارند. علاوه بر این مقادیر بالای این دو هورمون موجب کاهش ظرفیت کبد در برداشت آنیون‌ها و کاتیون‌ها و نیز دفع صفراوی داروهایی که

## ● غلظت پلاسمائی آلبومین در دوران بارداری بتدریج کاهش یافته، بنحوی که در حوالی هفته پانزدهم، این تغییر به خوبی آشکار می‌شود.

دارای سیکل انتروهپاتیک هستند مثل ریفامپین و اریترومايسين می‌گردد. در دوران بارداری علاوه بر مسئله افزایش هورمونهای جنسی مسئله وجود جفت و جنین نیز مطرح می‌باشد. این دو هر یک از قدرت متابولیکی نسبتاً بالایی برخوردارند مثلاً در اواخر بارداری جفت یک منبع غنی از آنزیمهایی چون آروماتاز و دزمولاز (CSCC) می‌باشد ولی ظاهراً این توان متابولیکی در زمینه آنزیم‌های لازم جهت متابولیزم داروها نسبتاً ضعیف بوده و در مجموع تأثیر چشمگیری را بر متابولیزم تام در مادر ندارند.

### نتیجه گیری:

روند تغییرات فیزیولوژیکی حاصل در دوران بارداری قطعاً تأثیری چشمگیر بر کینتیک و در نتیجه اثربخشی داروها خواهد داشت. در مورد داروهائی که ضرورت مصرف داشته و امکان قطع آنها در بارداری میسر نیست مثل دیگوکسین، آنتیبیوتیکها و یا داروهای ضد صرع، تعدیل دوز دارو براساس تغییر کینتیکی حاصله الزامی است. مثلاً در مورد داروهای ضد صرع، گزارشات متعدد حاکی از آنند که غلظت پلاسمایی اکثر داروهای رده اول در دوران بارداری کاهش می‌یابد و این افت غلظت را دلیل عمده افزایش فرکانس تشنجات در بعضی از این بیماران ذکر می‌نمایند. در این زمینه در حالیکه افت چشمگیری در غلظت تام داروهای چون فنوباریتال، فنی توئین و کاربامازپین دیده می‌شود، ولی در مورد فنی توئین و

کاربامازپین به علت افزایش نسبی غلظت داروی آزاد، ممکن است تغییر عمده‌ای در کنترل تشنجات دیده نشود. در مورد فنوباریتال نه تنها غلظت تام بلکه غلظت پلاسمایی داروی آزاد نیز کاهش می‌یابد. لذا اندازه گیری غلظت پلاسمایی داروهای ضد صرع و تغییر مقدار مصرفی دارو می‌تواند کمک موثری در جلوگیری از افزایش فرکانس تشنجات در این بیماران باشد. در این زمینه ترجیحاً بهتر است که غلظت پلاسمایی داروی آزاد نیز اندازه گیری شود.

افزایش مقدار مصرفی داروهائی که کلیرانس کلیوی آنها در دوران بارداری به نحوه چشمگیری افزایش می‌یابد، نظیر آمینوگلیکوزیدها، لیتیم، برخی از پنی‌سلین‌ها (خصوصاً آموکسی‌سیلین)، برخی از سفالوسپورینها (مثل سفالکسین)، دیگوکسین، اریترومايسين و ... ضروری می‌باشد. البته در تمامی این موارد و مخصوصاً در مورد داروهائی که دارای ایندکس درمانی باریکی می‌باشند، تغییر مقادیر مصرفی دارو باید با دقت تمام و براساس نیاز بیمار مربوطه و در صورت امکان با کمک از اندازه گیری غلظت پلاسمایی دارو صورت پذیرد.

مآخذ:

- 1- Niebyl, R.: *Drug use in pregnancy*. 2nd. ed. Lea & Febiger philadelphia; 1-11, 1988.
- 2- Parker, W.A.: *Effects of pregnancy on pharmacokinetics*. In Benet, L.Z., Masoud, N. & Gambertoglio, J.G. *Pharmacokinetic basis for drug treatment*. 1st.ed. Raven press, 249-268, 1985.
- 3- Patsalos, P.N.: *Anticonvulsant drugs, hormones and seizure threshold*. In Trimble, M.R: *Women and epilepsy*. 1st. ed. Wiley and Sons Ltd., 135-144, 1991.
- 4- Yerby, M.S., Friel, P.N. & McCormick - K.: *Antiepileptic drug disposition during pregnancy*. *Neurology*, 42(4): 12-16, 1992.