

بررسی عوارض جنینی داروهای ضد پسوریازیس دوران حاملگی

ترجمه: دکتر امیر شاهرخی
دستیار گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

می‌شوند. انواع شدیدتر پسوریازیس نیاز به درمان موثرتر و داروهای سیستمیک دارد. در واقع داروهای ضد پسوریازیس زیادی در دسترس می‌باشند اما یک سوال بسیار مهم در ارتباط با این داروها سالم بودن آن‌ها در دوران بارداری و جنین مادران مبتلا به این بیماری پوستی می‌باشد. به‌خاطر عدم

پسوریازیس یک بیماری التهابی پوست می‌باشد که حدود ۲-۳ درصد افراد جامعه را مبتلا می‌سازد. نوع جنس تأثیری در شیوع این بیماری ندارد. درمان بستگی به نوع و شدت بیماری دارد. فرم‌های خفیف پسوریازیس به‌طور رضایت بخشی با داروهای بدون نیاز به نسخه (OTC) درمان

تعریف	خطر دارو
هیچ نوع خطری برای جنین وجود ندارد.	A
هیچ نوع خطری برای جنین انسان مشاهده نشده است.	B
خطر دارو برای جنین نمی‌تواند نادیده گرفته شود. مزایای دارو ممکن است خطرات بالقوه آن‌را توجیه نماید.	C
شواهد مثبتی دال بر خطر دارو برای جنین وجود دارد.	D
درحاملگی ممنوع می‌باشند.	X

اطمینان از سالم بودن داروهای ضد پسوریازیس برای جنین و احتمال تراژون بودن آنها، ممکن است زنان حامله درمان موثری دریافت نکرده و یا حتی از درمان دارویی خودداری نمایند. در واقع نشان داده شده است که مردان نسبت به زنان درمان‌های موثرتری در انواع شدید پسوریازیس دریافت می‌نمایند. متأسفانه اطلاعات در ارتباط با کاربرد این داروها در دوران بارداری کافی نیست. متداول‌ترین روش تخمین خطر داروها در حاملگی استفاده از جدول ۱ توسط پزشکان می‌باشد.

سیستمیک فرم پماد آن حدود ۶ درصد بوده و حداکثر دوز موضعی ۱۰۰ گرم در هفته می‌باشد. برای افزایش اثربخشی و کاهش تحریک ناشی از کالسی‌پوترین، اغلب این دارو همراه با کورتیکواستروئیدهای موضعی به کار می‌رود. اثرات تراژونیک ناشی از کالسی‌پوترین موضعی در دوزهای توصیه شده غیر محتمل است. اما در زنان حامله که پس از مصرف این دارو دچار سمیت ویتامین D شده‌اند احتمال تراژونیک آن ممکن است افزایش یابد.

□ Corticosteroids

کورتیکواستروئیدهای موضعی درمان اصلی بسیاری از بیماری‌های التهابی پوست از جمله پسوریازیس می‌باشد. انواع قوی‌تر این داروها می‌توانند با جذب مقادیر زیاد آن باعث عوارض سیستمیک از جمله سرکوب غده آدرنال گردند. میزان جذب سیستمیک بستگی به عوامل مختلف دارد از قبیل: مساحتی از پوست که دارو استعمال شده است، پوشاندن موضع پس از مصرف دارو، تعداد دفعات استفاده از دارو و مدت زمان درمان، هم‌چنین شرایط پوست می‌توانند میزان جذب داروی موضعی را تحت تاثیر قرار دهد. مثلاً درماتیت شدید پوستی باعث افزایش جذب سیستمیک می‌شود. مطالعات در خصوص مصرف موضعی کورتیکواستروئیدها در دوران بارداری کم می‌باشد. یک مورد تاخیر رشد داخل رحمی در نوزاد یک زن که مقادیر بالای (40mg/d) تریامسینولون موضعی را در طی ۱۲ هفته بارداری مصرف کرده بود گزارش شده است. با وجود این عملاً می‌توان گفت که استفاده از

■ درمان موضعی

در مورد خطر داروهای موضعی در دوران بارداری یک دوز آستانه ویژه وجود دارد. هر چقدر دوز داروی تجویز شده به‌طور موضعی بیش از این حد آستانه باشد، می‌زلن و شدت عوارض تراژونیک نیز افزایش می‌یابد. اگر مقدار داروی تجویز شده کمتر از دوز آستانه باشد به تکامل جفت آسیب نخواهد رساند. هم‌چنین داروهایی که جذب سیستمیک چندانی ندارند غلظت خونی کافی برای بروز اثرات جانبی روی جنین ایجاد نمی‌کنند.

□ Anthralin

این ماده در سال ۱۹۱۶ ساخته شد. آنترالین که به‌طور موضعی در درمان پسوریازیس به کار می‌رود می‌تواند باعث عوارض رنگین شدن و تحریک پوست گردد. اطلاعاتی در ارتباط با عوارض آنترالین در دوران بارداری وجود ندارد.

□ Calcipotriene

این دارو مشتق ویتامین D₃ بوده و به‌صورت پماد، کرم و محلول موضعی به کار می‌رود. جذب

اختلال یک شکاف باز مادرزایی در جدار شکم (gastroschisis) را در نوزاد می‌افزاید اما اثرات تراتوژنیک سالیسیلیک اسید موضعی گزارش نشده است.

□ Tacrolimus

هر چند این دارو در درمان پسوریازیس مورد پذیرش قرار نگرفته است اما جدیدترین مطالعات نتایج مثبتی از اثر تاکرولیموس در پسوریازیس صورت نشان داده است. جذب سیستمیک پس از مصرف موضعی تاکرولیموس بسیار پایین است مگر در بیماران دچار اختلال در عملکرد سدی پوست. گزارشات متعددی وجود دارد که نشان دهنده تولد نوزادان با اختلالات مادرزی از مادرانی است که در دوران حاملگی به دلیل داشتن پیوند عضو از تاکرولیموس خوراکی استفاده می‌کردند. با وجود این برو ز اثرات تراتوژنیک با مصرف موضعی تاکرولیموس در درمان پسوریازیس غیر محتمل می‌باشد.

□ Tazarotene

این دارو برای درمان پسوریازیس و آکنه مورد پذیرش قرار گرفته است در واقع یک پیش دارو بوده و در بدن به متابولیت فعال خود به نام Tazarotenic acid تبدیل می‌شود. برخلاف سایر داروهای رتینوئیدی موضعی (مانند adapalene و retinoin) که در دوران بارداری در رده C می‌باشند تازاروتن در گروه X قرار دارد.

□ (UVB) Ultraviolet B

اشعه ماوراءبنفش که شامل طول موج‌های ما بین ۲۸۰ تا ۳۲۰ نانومتر می‌باشد برای درمان پسوریازیس بسیار مفید است. اشعه

کورتیکواستروئیدهای موضعی در دوران بارداری نسبتاً سالم هستند مگر آن که مقادیر بالایی از آن‌ها بر روی قسمت‌های وسیعی از پوست بدن استعمال گردند که در این صورت احتمال تولد نوزاد با وزن کم وجود خواهد داشت.

□ Coal tar

این ماده محصول فرعی تقطیر زغال سنگ بوده و برای درمان پسوریازیس و سایر درماتوزها به کار می‌رود. نشان داده شده است که کول تار در موش تراتوژن است اما در انسان تراتوژن بودن استفاده موضعی این دارو مشخص نیست. با این حال استفاده کوتاه مدت کول تار موضعی در دوران بارداری احتمالاً سالم می‌باشد.

□ Salicylic acid

این ماده یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی بوده و ساخت پروستاگلاندین‌ها را مهار می‌کند. سالیسیلیک اسید به صورت موضعی و به عنوان کراتولیتیک با غلظت ۶ تا ۲ درصد برای درمان پسوریازیس به کار می‌رود. این دارو معمولاً با دیگر داروها به ویژه کورتیکواستروئیدها برای افزایش جذب پوستی مخلوط می‌شود. در مصرف موضعی حدود ۲۵ تا ۹ درصد سالیسیلیک اسید جذب سیستمیک می‌شود و مقدار این جذب بستگی به مدت تماس و نوع حامل دارو دارد. علایم مسمومیت سیستمیک سالیسیلات بستگی به میزان سرمی آن (۴۰۰-۲۰۰ میلی لیتر / میکرو گرم) دارد. این غلظت سرمی تقریباً هیچ وقت با فرآورده‌های متداول سالیسیلیک اسید موضعی حاصل نمی‌شود. گرچه استفاده از سالیسیلات‌های خوراکی به ویژه آسپیرین در طی سه ماهه اول حاملگی ریسک

■ درمان سیستمیک

□ Acitretin

این دارو به صورت خوراکی برای درمان پسوریازیس و دیگر بیماری‌های پوست به کار می‌رود. همانند سایر رتینوئیدها، این دارو در دوران بارداری ممنوع می‌باشد. در صورت مصرف داروهای رتینوئیدی در دوران حاملگی ریسک ناهنجاری‌های جنینی ۲۵/۶ برابر جمعیت عمومی خواهد بود. الگوی این ناهنجاری‌ها به صورت اختلالات ساختمانی در نواحی جمجمه و صورت قلب و سیستم عصبی مرکزی جنین می‌باشد. نیمه عمر حذف Acitretin و متابولیت آن طولانی بوده و زمان لازم برای حذف کامل دارو ممکن است تا ۲ ماه طول بکشد. وقتی که بیمار مصرف‌کننده این دارو از نوشیدنی‌های الکلی استفاده نماید etretinate متابولیزه می‌شود که دارای نیمه عمر حذف ۱۶۸ روز می‌باشد. هرچه مقدار مصرف الکل بیشتر باشد، میزان تشکیل اترتینات نیز بیشتر خواهد بود. در چنین وضعیتی پس از قطع درمان با داروی acitretin احتمال بروز اثرات تراتوژنیک ممکن است تا ۲ یا ۳ سال طول بکشد.

از مصرف acitretin در دوران بارداری باید اجتناب کرد چرا که این دارو در گروه X قرار دارد. قبل از شروع درمان زنان با این دارو باید به دو نکته توجه داشت: (۱) قبل از مصرف آسیترتین منفی بودن تست بارداری باید به دو روش اثبات شود (۲) حداقل یک ماه قبل از شروع درمان، در طی درمان و تا سه سال پس از قطع درمان بیمار باید از دو روش مطمئن ضد بارداری استفاده نماید. علاوه بر این‌ها باید در خصوص نقایص جنینی ناشی از دارو

درمانی به صورت UVB (به‌ویژه طول موج‌های ۳۱۲ و ۳۱۱ nm) در دوران حاملگی بی‌خطر بوده و در صورتی که علائم پسوریازیس با درمان‌های موضعی کنترل نشد ممکن است از UVB استفاده گردد. گرچه در معرض UVB قرار گرفتن به مدت طولانی می‌تواند باعث عوارض جانبی مثل کاتاراکت در چشم و سرطان پوست شود، اما خطری برای جنین در حال رشد ندارد زیرا این اشعه قادر به عبور از لایه‌های پوست نیست. درنهایت می‌توان گفت که اشعه‌ماوراء بنفش B برای درمان پسوریازیس در زنان حامله موثر و سالم می‌باشد.

□ Psoralen plus UVA

پسورالن‌ها (مثل methoxsalen و trioxsalen) به‌طور خوراکی همراه با UVA (طول موج‌های ۳۲۰-۴۰۰ nm) برای درمان پسوریازیس شدید به کار می‌روند. این داروها باعث افزایش واکنش UVA با پوست می‌شوند. پسورالن‌ها به تنهایی به‌طور ضعیفی با DNA تداخل می‌کنند اما در حضور اشعه‌ماوراءبنفش A پسورالن‌ها به DNA متصل شده و ساخته شدن DNA و در نتیجه تقسیم سلولی را مهار می‌کنند. فعالیت پسورالن‌ها منجر به اثرات موتاژنیک می‌شود. عوارض جانبی به‌کارگیری طولانی مدت همراه با UVA عبارتند از اثرات کارسینوژنیک در پوست، لوکمیا و تشکیل کاتاراکت. در مقایسه با فرم سیستمیک این داروها، مطالعات اپیدمیولوژیک هیچ‌گونه نارسایی مادرزادی را در ارتباط با مصرف موضعی پسورالن‌ها همراه با UVA نشان نداده‌اند.

سایکلواسپورین مصرف شده‌اند. در مجموع بر پایه اطلاعات محدود ریسک ناهنجاری‌های ناشی از این دارو برای جنین کم می‌باشد.

□ Methotrexate (MTX)

متوترکسات آنتاگونیست اسیدفولیک بوده و در تعدادی از بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود. متوترکسات و پیش‌ساز آن به نام aminopterin با الگوی خاصی از ناهنجاری‌ها در نوزادان مرتبط می‌باشند. برخی از این ناهنجاری‌ها (سندروم MTX) عبارتند از؛ تاخیر رشد قبل از تولد، شکل غیر طبیعی سر، بزرگی قسمت پیشانی جمجمه اختلالات ظاهری صورت، ناهنجاری‌های اعضاء عقب‌ماندگی ذهنی و اختلال در تکامل اعصاب. به نظر می‌رسد. دوزهای بالاتر از 10mg در هفته متوترکسات باعث بروز علائم سندروم MTX می‌شود و دوزهای کمتر از 10mg در هفته تاثیری بر جنین نداشته است. بحرانی‌ترین زمان در معرض قرارگیری متوترکسات هفته‌های ۶ و ۸ بارداری می‌باشد. متوترکسات به‌طور بالینی به‌عنوان یک سقط‌کننده به‌کار می‌رود. بنابراین افزایش میزان سقط در زنان درمان شده با این دارو در اوایل بارداری قابل پیش‌بینی است. بنابه مطالب بیان شده متوترکسات در دوران بارداری منع مصرف دارد.

□ Mycophenolate mofetil

این دارو یک مشتق از مایکوفنولیک اسید بوده و در بدن به ماده اخیر هیدرولیز می‌شود. مایکوفنولیک اسید نیز آنزیم ضروری برای ساخت پورین‌ها را مهار می‌نماید. این دارو عمدتاً به‌طور سیستمیک به‌عنوان مهارکننده سیستم ایمنی پس

و نیز پرهیز از مصرف الکل در طی درمان مشاوره لازم را دریافت کند.

□ Corticosteroids (سیستمیک)

کورتیکواستروئیدها به‌طور سیستمیک جهت درمان پسوریازیس کمتر از فرم موضعی آن‌ها استفاده می‌شوند. گزارشاتی وجود دارد مبنی بر این‌که مصرف این داروها در زنان حامله مبتلا به آسم منجر به تاخیر رشد داخل رحمی و تولد نوزادان با وزن پایین شده است. مطالعات متعددی در ارتباط با عوارض جنینی کورتیکواستروئیدها در دوران حاملگی انجام گرفته است. سرکوب محور آدرنال - هیپوفیز - هیپوتالاموس و افزایش خطر شکاف‌های دهانی از جمله عوارض هستند که در نوزادان متولد شده از مادرانی دیده شده است که طی حاملگی با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک درمان می‌شده‌اند.

□ Cyclosporin A

سایکلواسپورین A یک داروی سرکوب کننده ایمنی است که دارای اثر مهارری قوی بر لنفوسیت‌های T می‌باشد. این دارو یکی از موثرترین داروها برای درمان پسوریازیس متوسط تا شدید است. اکثر گزارشات مربوط به اثرات سایکلواسپورین بر جنین به‌خاطر استفاده آن در بیماران دریافت‌کننده پیوند عضو می‌باشد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که این دارو می‌تواند باعث افزایش ریسک تولد نوزادان نارس، تاخیر در رشد داخل رحمی و اختلال در تکامل سلول‌های ایمنی T، B و NK گردد. اما محققان اظهار داشتند که عوارض مذکور احتمالاً به‌خاطر سایر بیماری‌های مادر یا سایر داروهایی بوده است که همزمان با

ریسک ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از آن‌ها هنوز ناشناخته می‌باشد.

■ نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بیان شده می‌توان نتیجه گرفت که در درمان زنان حامله مبتلا به پسوریازیس باید موارد زیر در نظر گرفته شود: منافع درمان برای مادر و جنین او، در دسترس بودن درمان‌های جایگزین و سالم. با در نظر گرفتن اطلاعات موجود در مورد تراژوئیسیت داروهای فوق منطقی‌ترین روش درمان بیماران باردار مبتلا به پسوریازیس، استفاده از درمان‌های موضعی مثل کورتیکواستروئیدها calcipotriene، آنترالین و تاکرولیموس به طور موضعی می‌باشد. برای پسوریازیس ژنرالیزه درمان‌هایی که ممکن است به‌عنوان خط اول در نظر گرفته شوند عبارتند از: UVB، سیکلوسپورین و در صورت نیاز UVA همراه با پُسورالن موضعی.

از پیوند عضو و درمان درماتوزهای خود ایمنی به‌کار می‌رود. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از مایکوفنولات به‌طور سیستمیک و موضعی در درمان برخی موارد پسوریازیس موفقیت‌آمیز بوده است. بالا بودن خطر تراژوئیک مایکوفنولات موثقیل قابل پیش‌بینی است چرا که این دارو در ساخته شدن DNA و RNA تداخل می‌کند. برخی ناهنجاری‌های مادرزادی حداقل در ۹ مورد از نوزادانی که در معرض داروی فوق قرار گرفته بودند دیده شده است. از جمله این عوارض عبارتند از: اختلال در تکامل گوش همراه با آترزی مجرای شنوایی، شکاف کام و لب، نقایص مادرزادی قلب و اختلالات ظاهری صورت. با توجه به اطلاعات موجود ریسک ناهنجاری‌های مادرزادی با مایکوفنولات موثقیل نسبتاً بالا بوده و مصرف آن در زنانی که در سنین باروری هستند باید با حداکثر احتیاط باشد.

□ Infliximab ,Etanercept ,Efalizumab Alefacept ,Adalimumab

اطلاعات مربوط به عوارض جانبی داروهای بیولوژیک فوق در دوران حاملگی بسیار محدود می‌باشد. هر چند یک یا دو مورد ناهنجاری با برخی از این داروها گزارش شده است با وجود این

منبع

Lam J. Polifka Je. And Dohil Ma. Safety Of Dermatologic Drugs Used In Pregnant Patients With Psoriasis And Other Inflammatory Skin Diseases. J Am Acad Dermatol 2005; 59: 295 - 309.

