

# بی‌خطری داروها در دوران بارداری



دکتر شیرین می‌آبادی، دکتر سیمین مشایخی

دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## چکیده

بسیاری از داروها در دوران بارداری می‌توانند بر روی نتایج بارداری اثر نامطلوب داشته و سبب مرگ جنین یا ناهنجاری‌های ساختمانی در جنین شوند. نمونه کلاسیک اثرات تراتوژنی داروها بر جنین مصرف تالیدومید، داروی خواب‌آور غیرباربیتوریک است. مصرف دارو در سه ماهه اول بارداری که جنین در حال تشکیل می‌باشد از مهم‌ترین عوامل ناهنجاری در نوزادان است. بنابراین، استفاده از هرگونه دارو در دوران حاملگی نیازمند ارزیابی دقیق نسبت خطر / سودمندی دارو است. در مقاله حاضر تلاش گردیده تا نگاهی اجمالی به مساله دارو درمانی در دوران بارداری شود.

## ■ مقدمه

درمانی داروها مشاهده می‌شود. اکثر داروهایی که توسط زنان باردار مصرف می‌شوند می‌توانند از جفت عبور نمایند و رویان و جنین در حال رشد را در معرض اثرات فارماکولوژیک و تراتوژنیک قرار دهند از این رو بررسی اثرات منفی داروها طی بارداری روی جنین و مادر با توجه به حساس بودن این دوره و نیز تاثیر بر جامعه انسانی بسیار مهم است.

داروها جز لاینفک و ضروری در کنترل و درمان بیماری‌ها هستند. هر دارو علاوه بر تاثیرات مثبتی که در روند بیماری و درمان دارد، می‌تواند اثرات سویی را نیز در بدن بر جای بگذارد. عوارض جانبی داروها، تولرانس نسبت به مصرف، اعتیاد و وابستگی روانی یا فیزیولوژیکی و اثرات تراتوژنیکی روی جنین از جمله اثراتی است که علاوه بر نقش

مدت قرار گرفتن در معرض دارو و دوز دارو می‌تواند در آثار تراتوژنی هر دارو موثر باشد.

### ■ مکانیسم

عبور دارو از جفت (همان‌طور که در مورد سایر غشاهای بیولوژیک نیز مصداق دارد) به میزان محلولیت در چربی و درجه یونیزاسیون و اندازه مولکول دارو وابسته است. از یک سو، جفت به عنوان محلی برای متابولیسم برخی داروها می‌باشد و از سوی دیگر، دارویی که از جفت عبور می‌کند از طریق ورید نافی وارد گردش خون جنین می‌شود که حدود ۶۰-۴۰ درصد این خون از کبد جنین عبور می‌کند که ممکن است تا حد زیادی متابولیزه شوند. البته این نکته را نباید فراموش کرد که متابولیت برخی داروها اثرات سمی‌تری نسبت به خود دارو دارد.

به‌طور کلی، می‌توان بارداری را به چهار دوره تقسیم کرد: سه ماه اول بارداری، سه ماه دوم بارداری، سه ماه سوم بارداری و زمان زایمان. در ماه‌های اول آبستنی غشای جفت هنوز ضخیم است و به‌طور کامل تکامل پیدا نکرده است بنابراین، نفوذپذیری آن اندک است، برعکس در مراحل بعدی آبستنی، به علت نازک شدن لایه‌های انتشاری غشا و نیز به علت این که سطح انتقال در اثر رشد جفت چندین برابر بزرگتر می‌شود، نفوذپذیری افزایش می‌یابد. از نظر اثرات سمی داروها می‌توانند طی مراحل زیر موجب بروز ناهنجاری‌هایی در جنین و نوزاد شوند:

■ از شروع آبستنی تا روز ۱۷ که لانه‌گزینی است، قرار گرفتن در معرض داروهای سمی چون

برای اغلب پزشکان تجویز دارو در بارداری شبیه به سفر به یک منطقه ناشناخته است و پزشک در هنگام تجویز یک دارو در دوران بارداری باید جنین را به عنوان یک تاثیرپذیر احتمالی دارو در نظر گیرد. بیشتر اطلاعاتی که در مورد اغلب داروها وجود دارد، به صورت اختصاصی نبوده و دارای وضعیتی غیراختصاصی و ناواضح است مانند: «بهتر است تا حد امکان در دوران بارداری استفاده نشود» مگر آن که اثرات مفید آن به اثرات منفی غلبه داشته باشد. ساده‌ترین اصل، خودداری از مصرف داروها طی بارداری به خصوص در سه ماه اول است ولی در هر مورد باید نسبت اثرات منفی به مثبت سنجیده شود. البته، در برخی موارد عدم مصرف دارو و بیماری درمان نشده خطرناک‌تر از مصرف آن می‌باشد مثلاً بیماری صرع که در این شرایط باید حداقل دوز ممکن داروهای موثر را مصرف کرد.

اصولاً در مصرف داروها در بارداری چهار عامل اصلی را باید مدنظر داشت: اثر دارو بر جنین، اثر دارو بر مادر، اثر دارو روی بارداری و اثر بیماری درمان نشده روی مادر و جنین. مقاله حاضر نگاهی اجمالی بر دارو درمانی در بارداری دارد.

### ■ عوامل تراتوژن

تراتوژن در لغت به معنای جانور بزرگ یا شگفت‌انگیز و هیولا است. برای آن که یک ماده یا فرآورده تراتوژن محسوب شود باید اولاً منجر به مجموعه‌های مختلف از ناهنجاری‌ها شود و ثانیاً اثرات خود را در مرحله خاص از نمو جنین اعمال نماید. ویژگی‌های ژنتیکی جنین، مرحله بارداری

متوترکسات ممکن است منجر به ختم بارداری شود.

■ ناهنجاری‌های مادرزادی یک مورد مهم طی دوره اندام‌زایی در هفته‌های ۸-۳ است که به عقیده بعضی این دوران تا هفته ۱۱ نیز به طول می‌انجامد.

■ از روز ۵۶ به بعد داروها می‌توانند اثرات منفی زیادی روی عملکرد و ساختمان بدن جنین داشته باشد و یا ممکن است روی زایمان موثر باشد.

■ و در نهایت اثرات تأخیری برخی داروها که ممکن است سال‌ها بعد از تولد نوزاد، در دوران نوجوانی یا بزرگ سالی فرد رخ دهد.

ترس از اثرات منفی دارو روی جنین و یا اطلاعات دریافتی از منابع غیرپزشکی ممکن است موجب کاهش پذیرش مصرف دارو توسط خانم باردار شده و منجر به کاهش اثرات مثبت داروها در بارداری شود.

### ■ تجویز دارو در بارداری

طی بارداری بهتر است تا حد امکان از تجویز دارو به خصوص در سه ماه اول حاملگی خودداری شود و به منظور کاهش اثرات منفی دارو درمانی در بارداری باید منافع درمان دارویی به خطرات آن برتری داشته باشد و دارو درمانی برای هر شخص به‌طور اختصاصی بررسی گردد و با توجه به وضعیت بیمار و آثار و واکنش‌های منفی دارو روی جنین و مادر انتخاب شود و از رژیم‌های حاوی چند دارو تا حد امکان نیز خودداری شود. نکته قابل ذکر این است که تجویز دارو در بارداری منجر به کمتر از ۱ درصد کل ناهنجاری‌های مادرزادی می‌شود.

بیماری‌هایی مانند صرع، آسم، دیابت و افسردگی شدید و پرفشارخونی و بیماری ترمیوآمبولیک علاوه بر مادر روی جنین نیز موثر هستند، بنابراین درمان این بیماری‌ها ضروری می‌باشد و البته، دارو درمانی با حداقل دوز موثر و درمان با داروهای سالم‌تر مثل مصرف انسولین یا متیل‌دوپا و داروهای ضدافسردگی سه حلقوی<sup>۱</sup> که به ترتیب نسبت به سایر داروهای ضددیابت خوراکی و مهارکننده‌های آنژیوتانسین و داروهای ضدافسردگی دیگر ترجیح دارند. قطع درمان در چنین بیمارانی می‌تواند مشکلات جدی را برای مادر و حتی جنین ایجاد کند. مثال‌هایی از چنین بیماری‌هایی به شرح زیر است:

آسم می‌تواند یک بیماری خطرناک و جدی برای خانم باردار باشد و قطع درمان آسم کنترل شده می‌تواند منجر به تشدید بیماری و مرگ مادر و جنین شود. بنابراین، باید کنترل‌های مناسبی انجام گیرد. البته، هنوز مطالعات کافی در مورد اثرات آسم طی بارداری در دسترس نمی‌باشد چرا که مطالعات انسانی بر روی خانم‌های باردار خلاف اخلاق می‌باشد. به‌طور کلی، داروهای استنشاقی کورتیکواستروئیدی<sup>۲</sup> جز دسته C در بارداری به شمار می‌آیند ولی به نظر می‌رسد که سایر داروهای کنترل‌کننده آسم مثل کرومولین و کرومیل که در دسته B قرار دارند نسبت به داروهای استنشاقی کورتیکواستروئیدی بهتر باشند. اطلاعات تجربی هیچ‌گونه افزایش خطر پره‌اکلامپسی و بدفرمی مادرزادی و یا تولد زود هنگام و کاهش وزن نوزاد را در اثر مصرف آگونیست‌های بتای استنشاقی و تئوفیلین و کرومولین و یا کورتیکواستروئیدهای استنشاقی نشان نداده است ولی استفاده از

و یا گروه دارویی شناخته شده است که بر روی جنین اثرات سو شناخته شده دارند. البته، مصرف برخی داروها قبل از بارداری هم می‌تواند روی جنین موثر باشد مثلاً رتینوئید که می‌تواند منجر به آمبریوپاتی رتینوئیک اسید شود.

مصرف وارفارین در بارداری منجر به Chorndrophasia Punctuta و مصرف والپروات منجر به نقص‌های رشد عصبی می‌شود و به دنبال مصرف بالای الکل در دوران بارداری سندروم الکلی جنینی و هیپوتیروئیدسم ثانویه در جنین با مصرف کاربی‌مازول و آمیودارون و بسته شدن زود هنگام شریان ریوی و آئورت با مصرف ایندومتاسین و سایر NSAIDs و علائم ترک دارو در نتیجه سو مصرف یا استفاده از مخدرها می‌شود. علاوه بر اثرات سوئی که بلافاصله یا مدت کوتاهی بعد از تولد مشهود می‌باشد، اثرات تاخیری نیز ممکن است دیده شود مثلاً ایجاد آدنوکارسینومای واژینال در اثر مصرف استیل‌بسترول توسط مادر که در سنین نوجوانی و بزرگسالی بروز می‌کند.

علاوه بر اثرات داروها بر جنین یا بارداری، خود حاملگی می‌تواند بر روی اثربخشی داروها اثرگذار باشد. در دوران آبستنی، در نتیجه افزایش ترشح هورمون‌های متعدد مثل تیروکسن، هورمون‌های قشر فوق کلیوی و هورمون‌های جنسی، متابولیسم پایه مادر در نیمه دوم آبستنی ۱۵ درصد افزایش می‌یابد و به علت افزایش جریان خون و حجم خون مادر، میزان تشکیل ادرار نیز افزایش می‌یابد که این‌ها همگی عواملی هستند که می‌توانند روی اثرات فارماکولوژیک دارو موثر باشد. در نتیجه، ممکن است نیاز دارویی فرد باردار نسبت

کورتیکواستروئیدهای خوراکی با کاهش وزن نوزاد در زمان تولید و افزایش خطر پره‌اکلامپسی و افزایش خطر شکاف کام<sup>۳</sup> به دنبال استفاده در سه ماه اول بارداری همراه بوده با این وجود خطرات دارویی تقریباً کمتر از خطرات قطع غیر کنترل شده درمان روی مادر و جنین است.

افسردگی در مادر به دلیل تغییرات آندوکراین می‌تواند روی مادر و جنین اثرات منفی داشته باشد که در نوع خفیف ترجیح داده می‌شود به جای دارو درمانی از درمان‌های غیردارویی مثل روان‌درمانی یا رفتار درمانی استفاده شود ولی در موارد شدید دارو درمانی کاربرد دارد. رینیت آلرژیک و سینوزیت یک مشکل مهم بالینی در بارداری به حساب نمی‌آید و ترجیحاً باید تا حد امکان از برخورد با آلرژن‌ها خودداری شود. تهوع و استفراغ یک حالت شایع در بارداری است که اولین قدم در درمان آن جلوگیری از حاد شدن این حالت و بستری شدن در بیمارستان است. در مراحل اولیه تلاش برای کاهش علائم با بهره‌گیری از استراحت، رژیم غذایی، مکمل‌های غذایی مناسب و بعد از طریق مصرف آنتی‌هیستامین‌ها و داروهای مناسب‌تر است.

علاوه بر مصرف داروهای تجویزی توسط پزشک، طی بارداری مصرف داروهای OTC به صورت چشم‌گیری افزایش می‌یابد به طوری که در یک مطالعه انجام شده از سال ۱۹۶۷ تا ۲۰۰۴ مصرف استامینوفن و پسدوافدرین و دیفن‌هیدرامین طی بارداری بیش از قبل از آن بوده است. بنابراین، بررسی بی‌خطری آن‌ها نیز حایز اهمیت می‌باشد. تاکنون تنها تقریباً ۲۰ دارو

جدول ۱ - دسته داروهای گیاهی که در بارداری باید با احتیاط مصرف شوند.

Thyamin	Myrtopex	Cortaeagus	Althadin
Volerian products	Olea-Crat	Diuretic	Anethum
Anti-Migraine	Persica	Garlic products	Anti-Diabetic
Masumint Menthazin	Babooneh	Rasin	Hypiran
Senna products	Carminative	Sankol	

شوند (جدول ۱).  
۲ - دسته‌ای که موردی در رابطه با آن‌ها ذکر نشده است (جدول ۲).

از جمله گیاهان دارویی که به‌وفور در دوران بارداری به‌عنوان ضدتهوع استفاده می‌شود، زنجبیل است که به اندازه ویتامین B در بهبود تهوع و استفراغ موثر است. با توجه به این که برخی اثرات ژنوتوکسیک آن در E.coli و سالمونلا در اثر مصرف زنجبیل دیده شده در مصرف این گیاه باید دقت بیشتری داشت و کاربرد آن نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

#### ▣ طبقه‌بندی داروهای کلاسیک

گروه‌های کلاسیک دارو برحسب بی‌خطری آن‌ها در حاملگی بر طبق دسته‌بندی سازمان غذا و داروی آمریکا<sup>۵</sup> به ۵ دسته A, B, C, D, X تقسیم می‌شوند که این سیستم در ایران مورد استفاده قرار می‌گیرد.

به دوران قبل از بارداری تغییر یابد مثلاً در اثر افزایش متابولیسم فنی‌توین و یا افزایش دفع آموکسی‌سیلین نیاز به افزایش دوز این داروها ضروری می‌باشد.

#### ■ طبقه‌بندی داروها

##### ▣ داروهای گیاهی و بارداری

استفاده از گیاهان دارویی طی بارداری در ۱۰ سال اخیر افزایش یافته، در صورتی که مطالعات کافی در مورد اثرات منفی آن‌ها روی مادر و جنین انجام نشده است. چون عصاره گیاهان ترکیبات شیمیایی است، می‌توانند شبیه به دارو موثر و قوی باشند. به‌طور کلی، می‌توان گفت که بهتر است تا حد امکان از مصرف داروهای گیاهی موجود در کتاب داروهای ژنریک ایران را می‌توان به دو دسته کلی تقسیم کرد.

۱ - دسته‌ای که در بارداری باید با احتیاط مصرف

جدول ۲ - دسته‌ای که تاکنون موردی در رابطه با آن‌ها ذکر نشده است.

Enoxolone	Calendula	Bran
Laxaricin	Kamil	Eucalyptus Inhalers
Mentha	Liquid products	Liquid Menthol
Shirafza	Prostatan	Mintagel

جدول ۳ - دسته دارویی A

Calamin	Calcium Forte	Calcium Gluconate	Calcium Pantothenate
Charcoal Activated	Ferrous Sulfate	Folic Acid	Hematinic
Levothyroxine Sodium	Liothyronine Sodium	Multivitamin + Mineral	Multivitamin Therapeutic
Nicotinic Acid	Nitrous Oxide	Simple Eye Ointment	Vitamin B <sub>1</sub> (Thiamine HCl)
Vitamin E	Vitamin D <sub>3</sub> (Colecalciferol)	Vitamin B <sub>6</sub> (Pyridoxine HCL)	Vitamin B <sub>2</sub> (Reboflavine)

□ دسته C

در این گروه داروهایی قرار دارند که عدم وجود خطرات در مورد آن‌ها قابل رد کردن نیست. مطالعات انسانی روی این داروها انجام نشده است و مطالعات حیوانی هم یا انجام نگرفته یا اگر صورت پذیرفته، خطری را نشان داده است. در مورد این داروها باید فواید را در برابر مضرات سنجیده و بعد آن را در خانم‌های باردار تجویز نمود (جدول ۵).

□ دسته D

شامل داروهایی است که شواهدی از بروز خطر به دنبال مصرف آن در انسان گزارش شده است. داروهایی به دست آمده از تحقیقات یا گزارش‌های حاصل پس از به بازار آمدن این داروها بروز خطر

□ دسته A

داروهایی که مطالعات شاهد دار بی‌خطری آن‌ها را در حاملگی به اثبات رسانده و تحقیقات انجام شده روی زنان حامله خطری را برای جنین آن‌ها به اثبات رسانده است (جدول ۳).

□ دسته B

شواهدی در مورد خطرناک بودن آن‌ها در انسان وجود ندارد، حتی اگر این داروها روی حیوانات خطری را نشان داده باشند، روی انسان خطری مشاهده نشده در مواردی هم که مطالعه‌ای در مورد آن‌ها روی انسان انجام نشده باشد، در مطالعات حیوانی بی‌خطری آن‌ها را به اثبات رسانده است (جدول ۴).

جدول ۴ - دسته دارویی B

Penicillin G	Praziquantel	Acetyl Cysteine	Polymixin B Sulfate	Brimonidine Tartrate
Metronidazole (Vaginal)	Miconazol Nitrate (Vaginal)	Penicillin LA (Benzathin Penicillin)	Ranitidine HCL	Penicillin V, Potassium
	Lidocain	Saquinavir	Sulfadiazin	Sildenafil Citrate

جدول ۵ - دسته دارویی C

Dopamine HCL	Digestive	Digoxin	Streptozocin	Bisacodyl
Edetate Disodium	Dantrolen Sodium	Verapamil HCl	Calcitonin, Salmon	Bromhexine HCL
Iopanoic Acid	Nitrazepam	Oflaxacine	Minoxidil	Lypressin
Sorbitol	Flecainid	Timolol Maleate	Dextrose	Pimozide
Quinidine Sulfate	Hydroxyzin HCl	Hnfluenza Virus Vaccine (Killed)	Atropine Sulfate	Pyrimeth Amine

این ۵ گروه طبقه‌بندی نشده‌اند (جدول ۸). نکته قابل ذکر آن است که در مورد اثرات داروها بر جنین و مادر در دوران بارداری به دلیل مسایل اخلاقی، مطالعات بی‌خطری انجام نمی‌شود مگر در شرایطی که مورد مصرف یک دارو در طی بارداری باشد مثلاً برای درمان بیماری‌های مربوط به دوران بارداری یا اثرات دارو بر زایمان زودرس.

#### نتیجه‌گیری و پیشنهادات

با توجه به مطالب ذکر شده باید در مصرف داروها در دوران بارداری دقت فراوانی داشت و در تمام طول زمان مصرف دارو، بیمار تحت نظر پزشک بوده و کلیه تغییرات بالینی خود را گزارش دهد تا

را در جنین نشان داده‌اند. در عین حال در شرایط خاصی منافع استفاده از این داروها به مضرات آن می‌چربد و اگر بیماری خطرناک باشد و داروی کم‌خطرتری وجود نداشته باشد اجباراً این داروها مورد استفاده قرار گیرند (جدول ۶).

#### دسته X

در حاملگی به‌طور کلی منع استفاده دارند و مطالعات انجام شده روی انسان و حیوان نشان‌دهنده بروز خطرانی جدی است که مانع از مصرف آن‌ها در حاملگی می‌شود و از این رو تحت هیچ شرایطی نباید آن‌ها را برای زنان حامله مصرف کرد (جدول ۷). در نهایت داروهای طبقه‌بندی نشده<sup>۵</sup> که هنوز جز

جدول ۶ - دسته دارویی D

مقادیر زیاد و طولانی Acetaminophen codeine	Acetyl salcylic acid (ASA)	Belladonna ergot-amine Pb	Amantadine	Amodiaquine
Azathioprine	Alperazolam	Bleomycin	Busulfan	Carbimazol
Carboplatin	Carmustine	Chlordiazepoxide	Cisplatin	Clidinium C

را یادداشت کرده و نیز بررسی کامل روی زایمان و نوزاد انجام شود و نتایج حاصل به مراکز پزشکی و بهداشتی منطقه‌ای و کشوری و هم‌چنین کارخانه سازنده دارو ارسال گردد تا بتوان تاثیر داروهای مختلف روی مادر و جنین و بیماری طی بارداری را به‌طور گسترده‌تری مورد بررسی قرار داد و اطلاعات لازم در مورد بی‌خطری یا خطرناک بودن مصرف‌ها در دوران بارداری را بدون تاثیر یک‌سو نگری به دست آورد.

در صورت تشخیص و صلاح‌دید، پزشک اقدام به تغییر دوز و یا تعویض دارو نماید. متأسفانه، در صورت مصرف یک دارو در دوران بارداری، تنها اثرات سو آن گزارش می‌شود و بقیه مواردی که در آن دارو اثر سویی نداشته، گزارش نشده باقی می‌ماند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که به هر خانم باردار در ابتدای بارداری فرم‌هایی داده شود تا بیمار کلیه داروهای مصرفی و تغییراتی که پس از مصرف آن دارو مشاهده می‌کند و سایر نکات مهم

جدول ۷ - دسته دارویی X

Ethinyl Estradiol	Estradiol Valerate	Flurazepam HCL	Amylnitrate	Finasteride
Levodopa B	Danazol	Lynestrenol	Ergotamine C	Isotretinoin
Progesterone	Fluvastatin	Etretinate	Urofollitropin	Quinine

جدول ۸ - دسته دارویی طبقه‌بندی نشده

Betahistine HCL	Propacetamol HCL	Ethambutol HCL	Nonoxynol-9 (Vaginal)	Hemodialysis Concentrate Solution
Sulpiride	Dexpanthenol	Vigabatrin	Triptorelin	Piracetam
Glutathione	Burn Ointment	Moclobemide	Iron Sorbitol	Sulthiamine