

آسم و حاملگی

دکتر فرشاد روشن ضمیر

استاد فارماکولوژی

شدید آن معابر و بالاخره پیشگیری از بروز نشانه آسم. در حدود ۴ تا ۸ درصد حاملگی‌ها به وسیله آسم دچار پیچیدگی‌های بیش از معمول می‌شوند و نهایتاً این که شیوع (پروالانس)، موربیدیته و مرگ و میر ناشی از آسم رو به ازدیاد است.

■ تشخیص

بزرگ شدن رحم در اثر حاملگی، موجب بالا رفتن دیافراگم (تا حدود ۴ سانتی‌متر) و در نتیجه کاهش حجم عملکردی باقیمانده (functional residual capacity) ریه می‌گردد (شکل ۱).

هرچند سایر شاخص‌های عملکردی ریه مثل $PEFR$ و FEV_1 در حاملگی، طبیعی باقی می‌مانند. کوتاه‌شدن تنفس در حال استراحت یا با اندکی

آسم می‌تواند جدی‌ترین مشکل پزشکی در دوران حاملگی باشد. آسم با التهاب مزمن راه‌های هوایی که دچار بیش پاسخ‌دهی به محرک‌هایی خاص شده‌اند و نیز انسداد راه‌های هوایی که به‌طور نسبی یا کامل برگشت‌پذیر است، مشخص می‌شود. در واقع، التهاب راه‌های هوایی در تقریباً تمامی موارد آسم وجود دارد.

سازمان جهانی بهداشت (WHO) آسم را یک بیماری التهابی مزمن راه‌های هوایی برمی‌شمارد که موجب انسداد برگشت‌پذیر راه‌های هوایی می‌شود و برای بروز آن بسیاری از واسطه‌های التهابی ایفای نقش می‌کنند.

درمان آسم در حال حاضر مبتنی بر درمان التهاب راه‌های هوایی است و نیز کاهش دادن پاسخ‌دهی

فعالیت اتفاق معمولی به شمار می‌آید. به این اختلال دپسپنه فیزیولوژیک حاملگی نیز گفته می‌شود.

مشخصات آسم به شرح زیر است:

تنفس کوتاه، فشردگی قفسه سینه، سرفه و تولید زیاد خلط.

تشخیص به کمک شرح حال، آگاهی از علایم و اسپیرومتری صورت پذیرد (شکل ۲).

FEV_1 فرد مبتلا به آسم با تجویز بتادواگونیست‌های کوتاه اثر بهبود نشان می‌دهد. همچنین این اشخاص به استنشاق متاکولین (آزمون تشخیصی آسم)، حساسیت فزاینده‌ای را بروز می‌دهند. البته، این آزمون در دوران حاملگی معمولاً انجام نمی‌گیرد.

■ اثرات حاملگی بر آسم

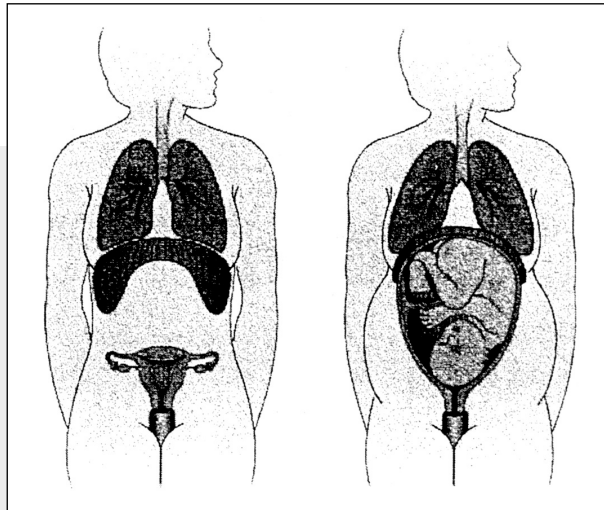
در زنان حامله با سابقه آسم با سه وضعیت

روبه‌رو می‌شویم:

الف - یک سوم بیماران در طول حاملگی وضعیت بیماری آسم‌شان بهبود پیدا می‌کند که علت آن را تغییر وضعیت هورمونی خانم باردار و اتساع برونشی ناشی از آن ذکر می‌کنند.

ب - یک سوم زنان مبتلا به آسم، دچار بدتر شدن علایم آسم‌شان می‌گردند. عوامل دخیل در وضعیت اخیر را افزایش استرس، رفلاکس معده - مری (GERD)، و افزایش شیوع عفونت‌های ویروسی یا باکتریایی راه‌های تنفسی بیان می‌کنند.

ج - باقیمانده افراد، علی‌رغم حاملگی، دچار تغییری در وضعیت آسم‌شان نمی‌شوند. البته مطالعات متعدد نشان‌دهنده تشدید بیماری آسم و بستری شدن زنان حامله با سابقه آسم در بیمارستان است. گفته می‌شود وضعیت اخیر ارتباط زیادی با شدت بیماری آسم پیش از حاملگی دارد.



شکل ۱- بزرگ شدن رحم در اثر حاملگی و اثر آن بر دیافراگم

■ اثرات آسم بر حاملگی

خانم بارداری با سابقه آسم خود و جنین‌اش در معرض مخاطراتی قرار دارند. در مطالعه رابطه متوسطی میان آسم و زایمان زودهنگام دیده شد. به‌علاوه، رابطه مهمی میان افزایش علائم آسم و کاهش رشد جنین وجود دارد. در مطالعه دیگری گزارش شد که در زنان حامله مبتلا به آسم مشکلاتی مثل زایمان زودهنگام، نوزاد کم‌وزن اختلالات مادرزادی، بستری شدن طولانی‌تر نوزاد در بیمارستان، پره‌اکلامپسی، خونریزی هیپوکسی‌بودن نوزاد هنگام تولد، افزایش زایمان سزارین، دیابت حاملگی مطرح است (البته گزارش‌های متضادی با آنچه در بالا ذکر شد، نیز وجود دارد).

■ کنترل آسم

الف - روش‌های غیرفارماکولوژیک مشتمل است بر شناسایی عوامل خطر و اجتناب از آنها: ذرات گردوغبار، گرده‌های گیاهی، کپک، کرک و پشم حیوانات خانگی، کنترل GERD و ...

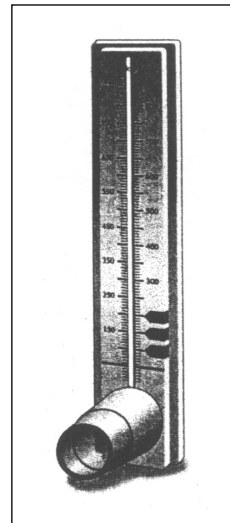
ب - عوامل فارماکولوژیک: متاسفانه، شیوع آسم به‌طور کلی سیری فزاینده داشته و این امر علی‌رغم عرضه طیف متنوعی از داروهای ضدآسم رخ داده است. شکل (۳) شیوع آسم در یک مقطع ۱۰ ساله (از ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۰) را در آمریکا نشان می‌دهد. در این فاصله میزان ابتلا از ۷/۳ درصد به ۸/۴ درصد افزایش یافته است.

هدف درمان آسم، تسکین برونکواسپاسم حفاظت راه‌های هوایی از عوامل محرک، کاستن از شدت پاسخ التهابی راه‌های هوایی به آلرژن‌ها و خاموش نمودن فرآیندهای التهابی در راه‌های هوایی که نهایتاً منجر به بهبود عملکرد ریوی با کاهش بیش پاسخ‌دهی راه‌های هوایی بشود. اصول کلی به‌کارگیری داروها مشتمل است بر به‌کارگیری حداقل دارو و کمترین میزان مداخله دارویی است که برای کنترل شدت آسم بیمار لازم می‌باشد.

■ فارماکوتراپی آسم

برای زنان حامله مبتلا به آسم ایمن‌تر (safer) است که با داروهای درمان شوند که برای کسانی با علائم و نشانه‌های حمله آسم و وخامت آسم به‌کار می‌روند.

در حال حاضر برای کاهش بیش پاسخ‌دهی راه‌های هوایی و جلوگیری از علائم آسم درمان التهاب راه‌های هوایی مورد تأکید است.



شکل ۲ - Peak Flow meter وسیله‌ای ساده برای اندازه‌گیری عملکرد ریوی

جدول ۱ - طبقه‌بندی شدت آسم و کنترل آن حین حاملگی

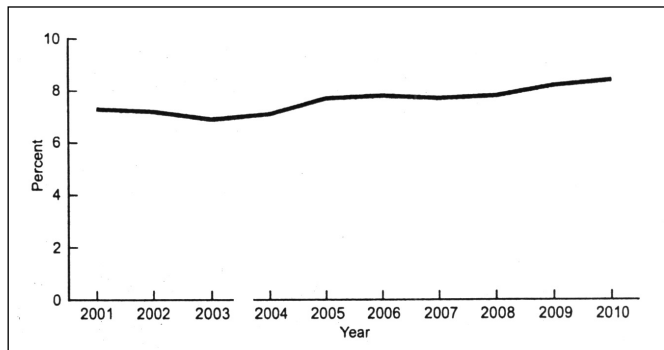
شدت آسم	خوب کنترل شده	خوب کنترل نشده	—	خیلی ضعیف کنترل شده
تکرار علائم	کمتر از ۲ بار در هفته	بیشتر از ۲ بار در هفته	روزانه	چندین بار در روز
بیدار شدن شبانه	کمتر از ۲ بار در ماه	بیشتر از ۲ بار در ماه	بیشتر از یکبار در هفته	چهار بار در هفته
تداخل با فعالیت‌های عادی	—	بسیار محدود	کمی محدودیت	بسیار محدود
FEV ₁ یا PEF _r	بیش از ۸۰ درصد پیش‌بینی شده	بیش از ۸۰ درصد پیش‌بینی شده	۸۰-۶۰ درصد پیش‌بینی شده	کمتر از ۶۰ درصد پیش‌بینی شده

باردار به کار می‌روند. عملکرد ریه‌ها با این داروها بهبود پیدا می‌کند. مهم‌ترین و پرمصرف‌ترین داروهای این گروه عبارتند از: بکلومتازون بودزوناید، سیکلوزوناید و فلوتیکازون. بودزوناید برای مصرف در حاملگی مناسب‌تر است چون در بسیاری از مطالعات ایمن بودن آن تایید شده است. بررسی اثر بودزوناید در اوایل حاملگی حدود ۲۰۰۰ خانم باردار، تراژون بودن آن‌را نشان نداد. بی‌خطر بودن سایر ICSS در حاملگی به‌طور قطعی روشن نشده است.

داروهای ضد آسم به دو گروه تقسیم می‌شوند: کنترل‌کننده‌ها که برای جلوگیری از بروز حملات و علائم آسم مصرف می‌شوند و داروهای تسکین‌کننده که برای بهبود علائم آسم به کار می‌روند.

■ داروهای کنترل‌کننده

□ کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSS) ICSS باعث جلوگیری و کنترل التهاب می‌شوند و به‌عنوان داروهای کنترل‌کننده در بیماران آسمی



شکل ۳ - روند شیوع آسم در یک مقطع ۱۰ ساله در آمریکا

دوزهای بالای دارو موجب نآرامی (تشنج) تاکیکاردی و استفراغ در مادر و نوزاد می‌شود. دستورالعمل جدید دوز مصرفی توصیه می‌کند که غلظت سرمی تتوفیلین در حد ۱۲-۵ میکروگرم در هر میلی‌لیتر در حین حاملگی، حفظ شود. تتوفیلین می‌تواند موجب تداخل معنی‌دار با سایر داروهایی شود که قادر هستند کلیرانس تتوفیلین را کاهش داده موجب بروز سمیت آن شوند. مثلاً سایمتیدین تا ۷۰ درصد سطح سرمی تتوفیلین را بالا می‌برد و اریترومايسين تا ۳۵ درصد.

مزیت عمده تتوفیلین طول اثر زیاد آن است ۱۲-۱۰ ساعت با استفاده از فرآورده‌های SR یا پیوسته رهش، در حالی که به‌خصوص برای مدیریت آسم شبانه سودمند است.

تتوفیلین فقط برای درمان مزمن اندیکاسیون دارد و برای درمان وضعیت حاد در حین حاملگی موثر نیست. تتوفیلین دارای آثار ضدالتهابی نیز هست که از طریق مهار تولید لکوترین‌ها و توانایی آن در تحریک PGE2 اعمال می‌شود.

تتوفیلین می‌تواند موجب تشدید کارایی کورتیکواستروئید استنشاقی شود. NAEPP^۱ (برنامه ملی آموزش آسم و پیشگیری آن) هشت مورد مطالعه انسانی را مرور کرده که مشتمل بر ۶۶۰ خانم مبتلا به آسم می‌شود که در طول حاملگی تتوفیلین دریافت می‌کرده‌اند. این مطالعات و تجربیات بالینی دلالت بر سلامت تتوفیلین با غلظت سرمی ۱۲-۵ میکروگرم در هر میلی‌لیتر در دوره بارداری دارد.

در یک مطالعه بالینی تصادفی اخیر در میان دریافت‌کنندگان تتوفیلین تفاوتی میان نتیجه حاملگی در مقایسه با گروهی که بکلومتازون

عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای استنشاقی به شرح زیر است:

سرفه، تغییر آهنگ صدا (دیسفونی)، رشد کاندیدا در دهان و حلق. برای کاهش امکان بروز دو عارضه آخر، به بیماران توصیه شود که دهان و حلق را با آب ولرم یا آب نمک شستشو دهند. دوز تجویزی بستگی به شدت بیماری آسم خانم باردار دارد.

□ بتادواگونیسست‌های طولانی اثر (LABAs)

این داروها در بیماری‌های تجویز می‌شود که با ICSS تنها قابل کنترل نباشند. مدارک اندکی در مورد ایمن بودن LABAs در حاملگی وجود دارد، گرچه با توجه به مدارک موجود به نظر نمی‌رسد که این داروها نایمن باشند.

LABAs دارای یک هشدار روی جعبه‌هایشان هستند که متذکر خطر مرگ شده است. مرگ مورد اشاره در اثر مصرف این داروها به تنهایی رخ داده است (نه همراه با ICSS). اثرات جانبی بتادواگونیسست‌های طولانی اثر شامل تاکیکاردی لرزش و بروز تحمل در اثر مصرف طولانی مدت است. فورموتروپول و سالمتروپول داروهای در دسترس این گروه هستند که هر دو، به صورت دو بار در روز مصرف می‌شوند.

□ تتوفیلین

تتوفیلین را یک درمان جایگزین برای آسم خفیف ماندگار و یک درمان مکمل برای انواع آسم متوسط و شدید ماندگار در نظر می‌گیرند (در طول دوران حاملگی). عوارض جانبی ناشی از به‌کارگیری این درمان شامل بیخوابی، سوزش پشت جناغ سینه تپش قلب و تهوع می‌شود که افتراق آن‌ها از علائم حاملگی خیلی آسان نیست.

استنشاقی گرفته بودند، مشاهده نشد. هر چند گروه تتوفیلین به نحو معنی داری عوارض جانبی بیشتر داشته و خروجشان از مطالعه (عدم دریافت تتوفیلین) بیشتر بود.

■ تعدیل کننده‌های لکوترین (LTRAs)

لکوترین‌ها متابولیت‌ها اسید آراشیدونیک در شاخه لیپوآکسیژناز (LOX) هستند که موجب برونکواسپاسم، ترشح بیشتر موکوس و افزایش نفوذپذیری عروق (ایجاد ادم در اطراف راه‌های هوایی) می‌شوند. انقباض برونش ناشی از مصرف آسپیرین می‌تواند با مصرف آنتاگونیست‌های لکوترین (مثل مونتلوکاست) مسدود شود.

استفاده از مونتلوکاست نشان داده که موجب بهبود چشمگیر عملکرد ریوی (از طریق اندازه‌گیری FEV_1) می‌شود. مونتلوکاست و داروی همتای آن زفیرولوکاست هر دو برای مصرف در حاملگی واجد درجه B می‌باشند.

باید توجه داشت که در حال حاضر حداقل اطلاعات در مورد کارایی و سلامت این داروها در حین حاملگی وجود دارد.

آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین درمان جایگزین (آلترتانیو) برای درمان آسم خفیف ماندگار و درمان تکمیلی برای مدیریت آسم متوسط تا شدید ماندگار در حین حاملگی محسوب می‌شوند.

در مورد تنها داروی مهارکننده تولید لکوترین (مهارکننده آنزیم LOX یا لیپوآکسیژناز) یعنی zileuton مدارک خیلی کمتری در مورد اثراش در حاملگی وجود دارد و بنابراین، استفاده از آن در بیماران حامله توصیه نمی‌شود.

■ تعدیل کننده‌های سیستم ایمنی

در این گروه در سال‌های اخیر omalizomab به بازار عرضه شده که مطالعات کافی و کنترل شده‌ای در مورد استفاده از آن در حاملگی وجود ندارد. این دارو برای مبتلایان به آسم آلرژیک (در گروه سنی بالای ۱۲ سال) متوسط تا شدید که توسط ICSS کنترل نمی‌شوند، به کار می‌روند.

اومالی زوماب به صورت تزریق زیرجلدی هر ۲ تا ۴ هفته یک بار به کار می‌رود. اخیراً تولیدکننده آن توصیه کرده که در صورتی که این دارو تنها گزینه موجود باشد، می‌تواند در حاملگی به کار رود.

■ داروهای تسکین دهنده (Relievers)

□ بتادواگونیسیت‌های کوتاه اثر (SABAs)

از این گروه پرمصرف‌ترین دارو سالبوتامول (آلبوترول)، داروی انتخابی برای آسم در حین حاملگی است. مطالعات در مورد مصرف آن‌ها در حاملگی نشان داده که ارتباط معنی داری بین مصرف آن‌ها و مشکلات حاملگی و زایمان زودرس دیده نمی‌شود. این داروها شروع اثرشان مطلوب است (۵-۳ دقیقه) و مدت اثرشان نیز به ۴-۶ ساعت می‌رسد. عوارض جانبی شایع آن‌ها تاکیکاردی و ترمور می‌باشد. نیاز به استفاده بیش از ۲ بار در هفته از این دسته داروها نشانگر ضرورت به کارگیری سایر درمان‌های کنترل کننده است.

□ کورتیکواستروئیدهای سیستمیک

آسم شدید می‌تواند خطرناک باشد و حتی مرگ و میر نوزاد و مادر را در برداشته باشد. بنابراین مصرف کورتیکواستروئیدهای خوراکی در حاملگی در موارد خاص توصیه می‌شود.

لازم است که بیمار فعالیت جنین را تحت نظر داشته باشد تا متوجه هرگونه تغییر احتمالی شود. معمولاً چند بررسی با اولتراسوند در هفته ۳۲ حاملگی در بیمارانی که آسم شدید یا غیرقابل کنترل دارند لازم است.

■ ملاحظات فارماکوتراپی در هنگام وضع حمل

داروهای آسم در هنگام زایمان نیز ادامه داده می‌شوند. اگر بیمار نیاز به کورتیکواستروئیدهای سیستمیک به‌طور منظم در ۴ هفته آخر داشته باشد، شکل وریدی باید حین زایمان و ۲۴ ساعت بعد از زایمان داده شود تا مانع بروز بحران آدرنال مادر شود. هنگام تشدید آسم انقباض‌های رحم معمول است اما به‌ندرت باعث زایمان سزارینی اورژانس می‌شود. زمانی که علائم آسم تحت کنترل قرار گرفت معمولاً انقباض‌ها نیز متوقف می‌شوند.

تربوتالین و نیز ریتودرین اغلب برای جلوگیری از زایمان زود هنگام به‌کار می‌رود. البته، در فوریه ۲۰۱۱، FDA اعلام کرد که تزریق تربوتالین در زنان حامله برای جلوگیری یا درمان بیش از ۳-۲ روز توصیه نمی‌شود و نباید انجام گیرد (احتمال بروز مشکلات قلبی و حتی مرگ)، فرم خوراکی تربوتالین نیز نباید برای جلوگیری یا درمان زایمان زودرس استفاده شود، چون ظاهراً موثر نیست.

■ شیردهی

در مجموع فقط مقادیر ناچیزی از داروهای ضد آسم وارد شیر مادر می‌شود. NAEPP گزارش داده که استفاده از پردنیزون کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بتادواگونیس‌ها و کرومولین در زنان شیرده، ایمن

استفاده از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک در طول حاملگی می‌تواند با پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس و وزن کم نوزاد هنگام تولد مرتبط باشد. استفاده از این داروها در سه ماهه اول حاملگی ممکن است سبب شکاف لب (با یا بدون شکاف کام) شود. مقدار مصرف روزانه توصیه شده برای پردنیزون (در بیمارانی که خوب تحت کنترل نیستند) ۴۰ تا ۶۰ میلی‌گرم به مدت ۳ تا ۱۰ روز است.

□ پایش

اثرات حاملگی بر شدت آسم در میان افراد مختلف متفاوت است. بنابراین، پایش دقیق تمامی بیماران آسمی باردار توصیه می‌شود. باید تاریخچه‌ای از شدت علائم بیماری، تداخل آسم یا فعالیت‌های روزمره و مصرف داروهای کنترل‌کننده و تسکین‌دهنده در دست باشد.

انجام اسپرومتری شامل تعیین حجم بازدم در یک ثانیه (FEV_1)، در طول معاینات اولیه پزشکی لازم است. بیمارانی که FEV_1 حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد مقدار پیش‌بینی شده دارند، بیشتر از سایرین در معرض خطر بیماری در طول حاملگی هستند. کسانی که FEV_1 آن‌ها زیر ۶۰ درصد باشد، بیش از گروه اول در خطر قرار دارند.

وضعیت آسم را می‌توان با استفاده از Peak Flow Meter پایش کرد.

بررسی جنین نیز اهمیت زیادی دارد. سونوگرافی در سه ماهه اول حاملگی، معیار خوبی برای ارزیابی رشد جنین است. در موارد آسم متوسط یا شدید یا زمانی که رشد جنین با کندی (تاخیر) همراه باشد بعضی ارزیابی‌های سونوگرافیک دیگر نیز در سه ماهه دوم یا سوم لازم می‌شود.

■ خلاصه

آسم به نحوی فزاینده یک مشکل رایج در حین حاملگی است. آسم خفیف تا متوسط می‌تواند همراه باشد با وضعیت مطلوب مادر و نوزاد او خصوصاً اگر بیمار مطابق با ضوابط NAEPP اداره شود. آسم شدید یا نامناسب کنترل شده ممکن است همراه با افزایش میزان زایمان نارس، زودرس، نیازمند به سزارین، پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنین باشد. وخامت آسم حاد می‌تواند منجر به مرگ و میر مادر و گرفتاری‌هایی جدی برای جنین شود مدیریت آسم در دوران بارداری باید بر محور اجتناب از عوامل القاگر آسم و آموزش بیمار و درمان مرحله به مرحله است. استفاده از داروهای ضدآسم باید در طول حاملگی و نیز هنگام شیردهی ادامه پیدا کند.

است. البته، و بنا بر یک قاعده کلی، این گونه مادران باید حداقل ممکن از دارو را استفاده نموده و زمان استفاده از آن‌ها را بلافاصله بعد از ساعت شیردهی قرار دهند تا نوزاد کمتر در معرض دارو قرار گیرد. علی‌رغم این، در افراد حساس، تثویلین می‌تواند موجب آثار سمی روی نوزاد شود. این آثار عبارتند از: استفراغ، دشواری تغذیه (شیرخوران)، تشویش و بی‌نظمی قلبی.

■ توصیه‌ها

□ کنترل آسم حاد در منزل

استفاده از سالبوتامول (MDI) استنشاقی، ۲-۴ پاف و اندازه‌گیری PEF²

■ پاسخ ضعیف: اگر PEF² کمتر از ۵۰ درصد پیش‌بینی شده باشد یا خس خس شدید و دشواری نفس کشیدن یا کاهش حرکات جنین وجود داشته باشد، تکرار ۲-۴ پاف دیگر از سالبوتامول و مراجعه به اورژانس ضرورت پیدا می‌کند.

■ پاسخ ناقص: اگر PEF² بین ۵۰ تا ۸۰ درصد پیش‌بینی شده باشد یا خس خس ماندگار و دشواری تنفس در کار باشد، تکرار ۲-۴ پاف سالبوتامول لازم است با فاصله ۲۰ دقیقه (حداکثر ۲ بار یا بیشتر). اگر PEF² ۵۰ تا ۸۰ درصد ماند یا حرکات جنین کاهش یافت با پزشک معالج تماس گرفته یا به اورژانس مراجعه شود.

■ پاسخ مطلوب: در این حالت PEF² بیش از ۸۰ درصد میزان قابل پیش‌بینی است، بیمار خس خس سینه ندارد و نیز دچار تنگی نفس نیست و حرکات جنین نیز طبیعی است. در صورت نیاز استنشاق ۲-۴ پاف دیگر از سالبوتامول بلامانع است.

زیرنویس

1. National Asthma Education and Prevention Program
2. Peak Expiratory Flow Rate

منابع

1. Akinbami Lj, Moorman JE, Baily C. Trends in asthma prevalence, health care use and mortality in the united states, 2001 - 2010, NCHS data brief 94 may 2012.
2. Bakhireva LN. Safety of LTs receptor antagenists in pregnancy. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 618-625.
3. Dombrowski MP. Asthma & pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 108(3): 667-681.
4. Kwon HL. Asthma prevalence among pregnant and child - bearing - aged women in the us: estimate from national health serveys. Ann Epidemiol 2003; 13: 317-324.