



## مصرف داروهای روان پزشکی در دوران بارداری

سید محسن مرتضویان<sup>۱</sup>، دکتر زهرا حسینیان<sup>۲</sup>  
۱. دستیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۲. پزشک عمومی

### ■ مقدمه

افسردگی پیش از زایمان به عنوان یک بیماری شایع در زنان باردار مطرح می‌باشد که میزان شیوع آن ۱۹/۲ درصد تخمین زده می‌شود. شیوع اختلال خلقی دو قطبی و اسکیزوفرنی به میزان افسردگی پیش از زایمان در دوران بارداری نیستند. با این حال، این دو بیماری نیز با خطرهای قابل توجهی در دوران بارداری همراه هستند که شامل خونریزی قبل از زایمان، ناهنجاری‌های جفت، دیسترس‌های جنین، زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و ناهنجاری‌های قلبی و عروقی در نوزادان می‌باشد. جنون زایمان ۱ تا ۲ تولد در هر ۱۰۰۰ تولد اتفاق می‌افتد که با اختلال خلقی دو قطبی ارتباط تنگاتنگی دارد. درمان اختلال خلقی دو قطبی اسکیزوفرنی، و جنون زایمان در دوران بارداری

به طور موثری می‌تواند به منظور کاهش عواقب خطرناک بر سلامت مادر و کودک به کار رود. خانم‌هایی که داروهای روانپزشکی را در دوران بارداری استفاده می‌کنند، به دو گروه تقسیم می‌شوند:

**الف - کسانی که این داروها را برای درمان اختلال روانی که از قبل وجود داشته استفاده می‌نمایند.**

**ب - کسانی که به اختلال روانی در دوران بارداری مبتلا می‌شوند.**

راهنمای موسسه ملی خدمات بالینی و سلامت (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE) در مورد سلامت روانی قبل و بعد از زایمان پیشنهاد می‌کند که مداخله‌های روان درمانی (روان درمانی حمایتی، درمان شناختی

رفتاری، درمان بین فردی) باید اولین خط درمان برای موارد خفیف تا متوسط باشد. آستانه استفاده از داروهای روانپزشکی باید نسبتاً بالا باشد و در صورتی که روان درمانی به تنهایی علایم بیماری را کاهش ندهد، باید تجویز شود. بیماری‌های شدید که همراه با نشانه‌های جنون باشد، چنانچه درمان نشوند ممکن است که توانایی خانم باردار را جهت مراقبت از خود و جنین در دوران حاملگی و بعد از زایمان به طور جدی مختل کنند. قطع دارو در زمان بارداری باید به تدریج صورت گیرد، زیرا قطع ناگهانی دارو ممکن است علایم محرومیت شامل پریشانی و اضطراب در پی تماس جنین با یک ماده تراژون را افزایش دهد.

خطر عوارض جانبی داروهای روان‌پزشکی بر روی جنین نه تنها در مرحله اندام‌زایی بلکه در مراحل مختلف بارداری وجود دارد. چنانچه خانمی به طور موقت داروهای روان‌پزشکی با اثرات بالقوه مضر بر جنین استفاده می‌کرده و به طور تصادفی باردار شده، باید با سونوگرافی از جنین اثرات تماس با دارو مشخص گردد. از آنجایی که اکثر داروهای روان‌پزشکی از جفت عبور می‌کنند و به جنین می‌رسند، زمان در تماس بودن با این داروها، اهمیت خاصی بر روی نمو سیستم‌های عصبی مرکزی و قلبی - عروقی دارد (نمو سیستم عصبی مرکزی بین روزهای ۱۶ و ۱۸ شروع می‌شود و لوله عصبی تا روز سی‌ام، ۲ هفته بعد از قطع قاعدگی بسته می‌شود، ساختارهای مختلف قلب بین روزهای ۲۲ و ۳۵، پنج هفته بعد از آخرین قاعدگی تشکیل می‌شود). نظر به این که سیستم عصبی مرکزی نمو خود را تا سراسر دوره جنینی

و اوایل نوزادی ادامه می‌دهد، احتمال آسیب‌زایی هر ماده خطرناک تا پایان بارداری و بعد از آن باقی می‌ماند. اطلاعات بسیاری در مورد داروهای قدیمی از جنبه‌های عوارض جانبی و سودمندی آن‌ها در دست می‌باشد. در نتیجه، بهتر است که از مصرف داروهای جدید در دوران بارداری پرهیز شود و حداقل مقدار مصرف دارو در چندین دوز در طول روز تجویز شود.

کاهش تدریجی مصرف دارو به سمت پایان بارداری به نحوی است که در صورت امکان دارو در هفته ۳۶ الی ۳۸ بارداری قطع شود (در صورتی که خطر بدتر شدن وضعیت روانی خانم باردار بیشتر از خطر عوارض جانبی بر روی نوزاد نباشد).

#### ■ ضدافسردگی‌ها

افسردگی قبل و بعد از زایمان یک بیماری فراگیر است و در بین زنان کشورهای در حال توسعه نسبت به کشورهای توسعه یافته شایع‌تر می‌باشد. اگرچه پاتوژنز بیماری نامشخص است اما تعدادی از عوامل در ارتباط با ایجاد افسردگی پیش از زایمان دخالت دارند از جمله: سن کم مادر، حمایت کم اجتماعی عدم حمایت خانواده، درآمد ناکافی، سوءاستفاده‌های جسمی یا جنسی، تک فرزندی، داشتن سابقه سقط و داشتن نگرش منفی نسبت به بارداری. اهمیت درمان افسردگی پیش از زایمان به علت همراه بودن با خطرهایی مانند زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و تأخیر رشد داخل رحمی مورد تأکید قرار گرفته است. علاوه بر این، افسردگی پیش از زایمان عامل خطر ساز برای افسردگی پس از زایمان است و امکان ایجاد عوارض جانبی درازمدت برای

### ■ داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای (TCAs)

سابقه مصرف داروهای TCA به بیش از ۴۰ سال می‌رسد. شواهدی مبنی بر ارتباط بین درمان با این داروها و افزایش بروز نقص در جنین وجود ندارد (اما شواهدی وجود دارد که افسردگی شدید درمان نشده در مادر، همراه با ضعف تکامل شناختی و اختلال رفتاری در کودکان است).

ایمی‌پرامین و آمی‌تریپتیلین در حال حاضر داروی انتخابی جهت درمان افسردگی متوسط تا شدید دوران بارداری می‌باشند و جهت کنترل علائم شدید و ناتوان‌کننده اضطراب و هراس که با مداخله‌های روان‌درمانی بهبود نمی‌یابد، استفاده می‌شوند. هم‌چنین به علت ترشح کم آن‌ها در شیر جهت مادران شیرده مزیت دارند و در این رابطه شواهدی مبنی بر صدمه به نوزاد و کودک وجود ندارد.

### ■ داروهای ضدافسردگی مهارکننده انتخابی

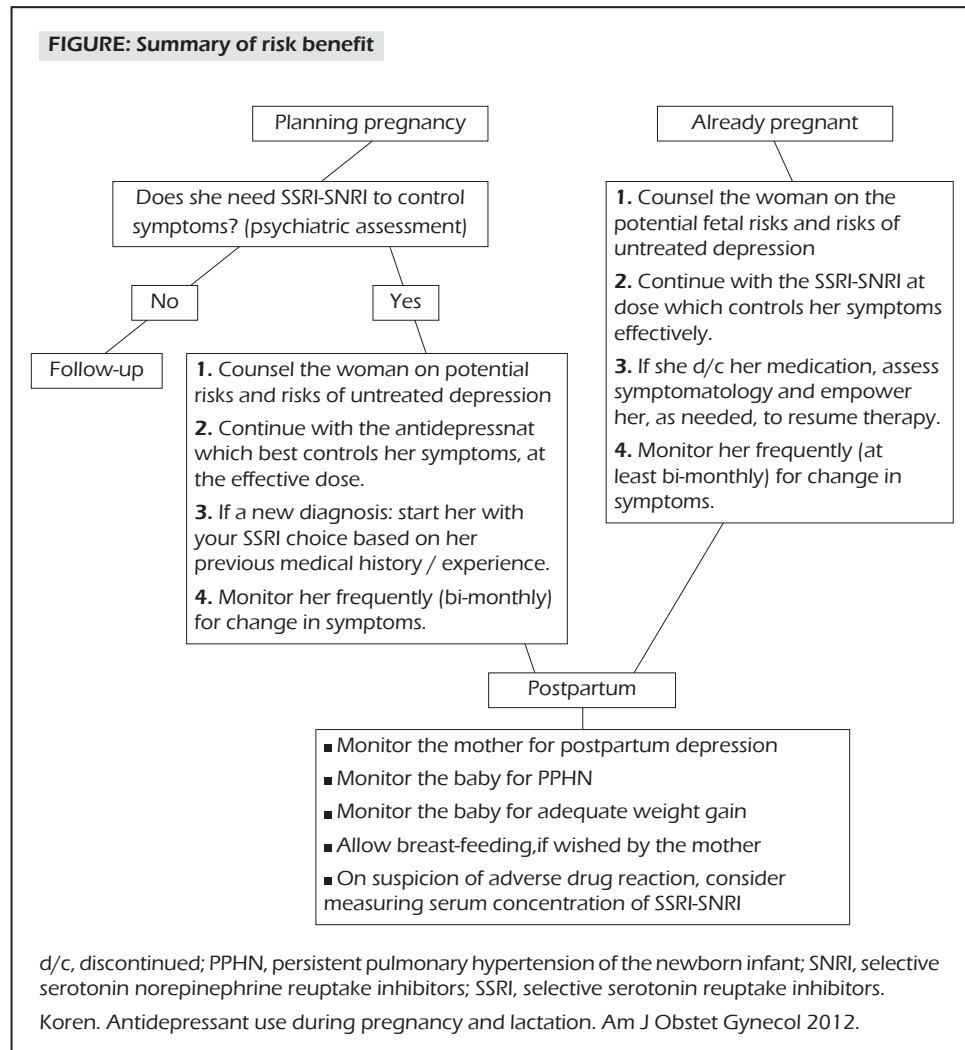
#### بازجذب سروتونین / نورآدرنالین

در سال‌های قبل مصرف این داروها در بارداری و شیردهی نسبتاً بی‌خطر در نظر گرفته می‌شد. داروهای SSRI مثالی از این است که چگونه نتایج مبتنی بر شواهد برای داروهای جدید طی زمان تغییر می‌کند. گزارش‌های موردی نشان می‌دهد که بین داروهای SSRI و هم‌چنین ونلافاکسین با انواع مشکلات نوزادان مانند نارس بودن، وزن کم هنگام تولد، مشکلات تنفسی و عصبی ارتباط وجود دارد. علاوه بر این بین بروز ناهنجاری مادرزادی خفیف یا جزئی و نشانه‌های محرومیت نوزاد ناشی از فلوکستین ارتباط وجود دارد. احتمال فشار ریوی در نوزادان که در معرض داروهای SSRI در اواخر

مادر و جنین می‌باشد. این بدین معنی است که درمان موثر هنوز هم مهم است، اگرچه امکان آسیب ناشی از استفاده از داروهای روان‌پزشکی در دوران بارداری وجود دارد. مادران باردار در معرض داروهای ضدافسردگی با احتمال بیشتری دچار سقط‌های خودبه‌خودی، مرده‌زایی و زایمان زودرس می‌شوند و خطر سقط خود به خودی، در صورت مصرف ترکیبی از داروهای ضدافسردگی به بیشترین حد می‌رسد. به نظر می‌رسد که خطر زایمان زودرس، در داروهای غیر SSRI از جمله ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای و SNRIs بالاتر باشد. تماس با داروهای ضدافسردگی در سه ماهه سوم، با زجر تنفسی نوزادان، اختلال‌های متابولیک و اندوکرینی هیپوگلیسمی، اختلال تنظیم دما، تشنج، زردی و کاهش اندازه دور سر همراه می‌باشد. جنین در معرض داروهای ضدافسردگی ممکن است در هنگام تولد دچار سندروم محرومیت شود، که با گریه بیش از حد، بی‌قراری، لرزش، مشکل در شیر خوردن رفلاکس، عطسه و اختلال‌های خواب تشخیص داده می‌شود. بیشتر این عوارض در پی تماس با پاروکستین می‌باشد، اگرچه تماس با فلوکستین سرترالین، سیتالوپرام، و ونلافاکسین هم می‌تواند منجر به سندروم محرومیت گردد. فشار ریوی مقاوم در دوره نوزادی به عنوان یک عارضه جانبی مهم در جنین‌های سه ماهه سوم در معرض داروهای ضدافسردگی شناخته شده است. افسردگی پس از زایمان می‌تواند اثرات نامطلوبی بر تکامل نوزاد از جمله IO و گویش داشته باشد. شواهد موجود حاکی از آن است که در بلندمدت، داروهای ضدافسردگی اثرات سویی بر تکامل جنینی ندارند (دستورالعمل ۱).

می‌یابد. مطالعه‌های جدید پیشنهاد می‌کند که ممکن است همه داروهای دسته SSRI باعث ایجاد این عارضه بشوند. در حال حاضر راهنمای NICE جهت سلامت روانی قبل و بعد از تولد، مصرف

بارداری (بعد از هفته ۲۰ ام بارداری) بوده‌اند تا شش برابر افزایش می‌یابد. همچنین احتمال ایجاد نقص دیواره بطن و دهلیز در جنین با مصرف پاروکستین در دوران بارداری ۲ برابر افزایش



**دستورالعمل ۱ - تجویز داروهای ضدافسردگی در دوران بارداری**

به داروی تثبیت خلق برای درمان حاد شیدایی و هم به منظور پیشگیری از بیماری‌های روانی ارجحیت دارد.

#### ■ لیتیم

مصرف لیتیم سبب ایجاد عوارضی مانند پلی‌هیدرامینوس، پره اکلامپسی، تولد زودرس، نمره آپگار پایین، وزن کمتر و مدت بستری طولانی‌تر نوزادان می‌شود. این نوزادان عوارض سیستم عصبی مرکزی و عصبی و عضلانی بیشتری داشته‌اند. عوارض هنگام تولد به طور مستقیم با غلظت لیتیم جفت مرتبط می‌باشد. بنابراین ممانعت از تجویز لیتیم در مدت ۲۴-۴۸ ساعت قبل از زایمان ممکن است برخی از این مشکلات را کاهش دهد. علاوه بر این، افزایش غلظت لیتیم سرم مادر باعث سمیت مادر و جنین می‌شود که می‌تواند ایجاد سندروم نوزاد سست (Floppy infant syndrome) کند، که با نشانه‌های رخوت نوزادان کاهش تونیسیتته، تغذیه ضعیف دهان، سندروم زجر تنفسی، سیانوز، یرقان، دیابت بی‌مزه، اختلال تیروئید و کاهش توانایی در مکیدن و رفلکس مور و مشخص شده است. لیتیم ایجاد دیابت بی‌مزه می‌کند که منجر به هیپوناترمی در دوران بارداری و در نتیجه سندروم دمیلینه پونز می‌شود (Demyelinating syndrome of central pontin). در سال‌های گذشته رابطه بین لیتیم با ناهنجاری‌های مادرزادی در قلب، به خصوص ناهنجاری ابشتاین (Ebstein) و غیرطبیعی شدن دریچه‌های سه لختی آن شناخته شده بود. در سال‌های اخیر، مشخص شده است که خطر

پاروکستین را در حاملگی توصیه نمی‌کند. هم‌چنین شواهد زیادی در مورد ارتباط بین داروهای SSRI و ونلافاکسین با نشانه‌های محرومیت شدید در نوزادان وجود دارد که شدیدترین حالت با پاروکستین گزارش شده است. بین مصرف داروهای SSRI با اختلال‌های خونریزی‌دهنده در بزرگسالان و کودکان ارتباط وجود دارد.

نوزادانی که قبل از تولد در معرض فلوکستین بوده‌اند، احتمال خونریزی در آن‌ها افزایش می‌یابد. فلوکستین و سیتالوپرام باعث تحریک‌پذیری و سوءتغذیه به خصوص در نوزادان نارس و کم‌وزن می‌شوند. در حال حاضر سرترالین کمترین عوارض را در شیردهی دارد. اگرچه داروهای SSRI مطلقاً در بارداری منع مصرف ندارند، نوزادانی که در معرض این داروها می‌باشند، باید در بخش نوزادان برای پایش مشکلات احتمالی (حرکات غیرطبیعی کاهش یا افزایش تونیسیتته، بی‌خوابی و اختلال تنفسی) تا ۵ روز بستری شوند (جدول ۱).

#### ■ داروهای تثبیت‌کننده خلق

تمام داروهای تثبیت‌کننده خلق مانند لیتیم و داروهای ضدصرع مانند کاربامازپین، سدیم والپروات و لاموتریژین بالقوه تراتورژن هستند. عوارض جانبی داروهای ضدصرع وقتی جهت اختلال روانی به کار می‌روند مانند حالتی است که به منظور اثر ضدتشنج در دوران بارداری مصرف می‌شوند. راهنمای NICE جهت سلامت روانی قبل و بعد از تولد توصیه می‌کند که در خانم مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی که قصد بارداری دارند یا باردار هستند مقادیر کم داروی ضدجنون نسبت

**جدول ۱ - مطالعات انجام شده داروهای ضدافسردگی مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین / نورآدرنالین در دوران بارداری**

Negative studies that show no malformation risks (n)	Positive studies that show malformation risk (n)	Malformation
Paroxetine (15)	Paroxetine (8)	Congenital anomalies (general)
Fluoxetine (12)		
Citalopram (9)		Cardiovascular gastroschisis anencephaly
Sertraline (8)		
Fluvoxamine (7)	Sertraline (2)	Anencephaly, cardiovascular
Escitalopram (4)	Fluoxetine (3)	Cardiac, general
Venlafaxine (2)	Selective serotonin reuptake inhibitors in general (6)	Cardiovascular, craniosynostosis
	Citalopram (3)	Cardiovascular, neural tube defects

Koren. Antidepressant use during pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol 2012.

لیتیم داروی انتخابی جهت تثبیت خلق در زمان بارداری است. در صورت عدم مصرف دارو، بیماران باید به دقت جهت علایم اولیه عود بیماری پایش شوند تا مقادیر کم داروهای ضدجنون معمولی مانند هالوپریدول یا تری فلوتوپرازین را به محض نیاز شروع نماید.

استفاده از لیتیم در بارداری به نسبت خطر و سوندمندی آن و سابقه بیمار از نظر بهبودی و عود و همچنین پاسخ به درمان بستگی دارد. اگر علایم بیماری در خانم باردار به مدت ۲ سال یا بیشتر برطرف شده باشد، لیتیم ممکن است به آهستگی در دوران بارداری تا به میزان ۲۰۰mg هر ۴ هفته کاهش یافته تا قطع شود. در صورتی که خانم باردار با قطع لیتیم احتمال عود بالایی دارد

ناهنجاری ایشتاین در خانم‌های در معرض لیتیم به فراوانی که قبلاً تخمین زده شده بود، نمی‌باشد. قرار گرفتن مادر در معرض لیتیم در دوران بارداری خطر قابل توجهی از عوارض جانبی و مشکلات در نوزادان را باعث می‌شود، اما به نظر می‌رسد که در مورد خطر ناهنجاری‌های عمده لیتیم، به خصوص ناهنجاری‌های قلبی از نوع ایشتاین بیش از حد اغراق شده است. خانم‌هایی که به طور تصادفی در هنگام مصرف لیتیم باردار می‌شوند چون احتمال افزایش عود بیماری آن‌ها وجود دارد نباید به طور ناگهانی درمان را قطع کنند. بررسی اولیه سونوگرافی می‌تواند مشخص کند که آیا جنین در معرض لیتیم دارای نقص مادرزادی قلبی می‌باشد یا خیر.

افزایش غلظت پرولاکتین سرم شوند، داروهای ضدجنون آنتیپیکال جدیدتر این اثر را ندارند. به طور کلی، اثرات جانبی بیماری‌های جنون حاد یا مزمن مادر خطرناک‌تر از اثر داروی ضدجنون بر روی جنین می‌باشد و باید این بیماری‌ها درمان شود.

#### □ داروهای ضدجنون نسل اول

داده‌های موجود درباره فنوتیازین‌ها در بارداری براساس مطالعات استفرغ دوران حاملگی است. مواردی از ناهنجاری‌های مادرزادی مانند میکروسفالی، انگلستان پره‌دار و نقایص قلبی همراه با مصرف فنوتیازین‌ها گزارش شده ولی مطالعات وسیع‌تر خطر معنی‌دار را تأیید نکرده‌اند. شواهد کمی از اثرات تراژونی مرتبط با استفاده از هالوپریدول وجود دارد. اگر داروی آرام‌بخش جهت جنون حاد لازم باشد، کلرپرومازین با دوز تقسیم شده در طول روز توصیه می‌شود. تری‌فلوتوپرازین و هالوپریدول داروهای انتخابی جایگزین می‌باشند. بهتر است جهت انعطاف بیشتر برای تنظیم مقدار مصرف دارو، داروهای ضدجنون به صورت خوراکی در بارداری تجویز شود. NICE مصرف معمول و رایج فرآورده‌های ضدجنون طول‌الاثر را در بارداری به علت ایجاد عوارض جانبی خارج هرمی در نوزاد، تا چندین ماه پس از زایمان توصیه نمی‌کند. فنوتیازین‌ها و هالوپریدول ممکن است باعث نشانه‌های محرومیت با عوارض خارج هرمی گذرا در نوزادان بشود و در صورت امکان باید ۳۶-۳۸ هفته بعد از تشکیل تخم قطع شود. مصرف داروهای ضد‌موسکارینی (جهت کاهش عوارض) در دوران حاملگی توصیه نمی‌گردد.

ادامه مصرف لیتیم در بارداری لازم است. غلظت لیتیم باید تا ۲۸ هفتگی بارداری، ماهانه و سپس هفتگی پایش گردد. اوره و الکترولیت‌ها و عملکرد تیروئید باید به طور منظم پایش شود. در صورت امکان باید مقادیر مصرف لیتیم کاهش و تا ۳۸ هفتگی حاملگی دارو قطع شود، لیتیم باید با مقدار مصرف ۴۰۰mg روزانه در روز اول بعد از زایمان از سر گرفته شود و به تدریج به مقادیر قبل از حاملگی طی ۱۴ روز با پایش اولیه هفتگی غلظت سرمی آن ضمن اطمینان از آب کافی بدن افزایش یابد. لیتیم با مقدار قابل توجهی در شیر مادر ترشح می‌شود و در نتیجه مصرف آن در دوران شیردهی توصیه نمی‌گردد (یک داروی ضدجنون به جای آن پیشنهاد می‌شود).

#### ■ داروهای ضدجنون

استفاده از داروهای ضدجنون در دوران بارداری اغلب محدود به زانی است که مبتلا به اسکیزوفرنی یا افسردگی شدید در دوران بارداری هستند و گاهی اوقات، بخشی از یک اقدام پیشگیرانه در دوران بارداری در فردی با سابقه قبلی جنون بعد از زایمان می‌باشد. به علت عدم وجود داده‌های کافی در مورد اثربخشی یا بی‌خطر بودن این داروها در دوران بارداری نمی‌توان به یک جمع‌بندی رسید. با این حال، تعدادی گزارش وجود دارد که نشان‌دهنده اثر داروهای ضدجنون بر روی پیامد بارداری خصوصیات نوزاد، و احتمال بروز ناهنجاری‌ها می‌باشد. برخی از داروهای ضدجنون معمول قدیمی‌تر که گیرنده‌های دوپامینی را مسدود می‌کنند، می‌توانند باعث کاهش باروری به وسیله

## □ داروهای ضدجنون نسل دوم

داروهای ضدجنون نسل دوم از جمله اولانزاپین موجب افزایش وزن در زمان بارداری، افزایش خطر زایمان زودرس، دو برابر شدن خطر ابتلا به دیابت بارداری، وزن بالای جنین، و افزایش ۴۰ درصدی احتمال سزارین می‌شود. از آنجایی که انسداد گیرنده دوپامین در این گروه از داروها ضعیف‌تر است، غلظت پرولاکتین افزایش نیافته و در نتیجه، توانایی باروری را کاهش نمی‌دهند. کلوزاپین در حال حاضر در دوران بارداری به علت آگرانولوسیتوز در بیماران بزرگسال توصیه نمی‌شود. گزارشات موردی در مورد استفاده کلوزاپین در حاملگی هیچ‌گونه ارتباطی را با هر گونه ناهنجاری مادرزادی خاصی نشان نداده است، اما دیابت حاملگی، بزرگ شدن غیرطبیعی اندازه جنین، بزرگ شدن قلب نوزاد، یرقان و تشنج گزارش شده است. با وجود مزایای بالینی کلوزاپین، بارداری یکی از دلایل پزشکی برای قطع مصرف دارو می‌باشد. بی‌خطر بودن کلوزاپین در دوران بارداری هنوز به طور قطعی توسط مطالعات هم‌گروهی یا مورد-شاهدی نشان داده نشده است.

## ■ نتیجه‌گیری

باید بین اثرات جانبی و خطر عدم درمان زنان باردار دارای اختلال روانی تعادل برقرار شود، اما

آنچه را می‌توان با اطمینان گفت:

- ۱- بهتر است از تجویز ونلافاکسین و پاروکستین در دوران بارداری اجتناب شود.
- ۲- به طور کلی، بهتر است از تجویز ترکیبی از داروهای SSRI یا درمان ترکیبی از همه دسته‌های داروهای ضدافسردگی خودداری گردد.
- ۳- از بین داروهای SSRI، فلوکستین، سرتالین و سیتالوپرام ایمن‌تر از بقیه می‌باشند.
- ۴- در صورت امکان، باید از استفاده داروهای روان‌پزشکی در اواخر حاملگی اجتناب گردد.
- ۵- همانند داروهای ضدجنون، استفاده از لیتیم باید توسط نیاز بالینی، و محاسبه کردن نسبت فواید به خطرات آن تعیین شود.

### منابع

1. Oyeboode F. Rastogi A. Berrisford G. Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther* 2012; 135 (1): 71-77.
۲. حسین‌زاده ح. حسین‌زاده ل. رضایی م. قربانی م. تجویز داروها در دوران حاملگی. چاپ اول. مشهد: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۱۳۹۰: ۱۳۴-۱۳۳.
3. Koren G. Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 157-163.

