



گزیده‌های منهای بیست

گزیده مطالب رازی، بیست سال پیش از این در همین ماه

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

زیرعنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۲۶ سال و خرده‌ای از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آنقدر قطور و سنگین کرده که بشود گاه که دل‌مان تنگ آن روزها می‌شود به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاه بیاندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آنقدر انرژی بگیریم که همچون مدیرمسئول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سر زدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌ای را در ذهن نشانده که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی‌مان گزین کنیم و شما را نیز در این «دل‌شدگی» با خودمان شریک نماییم. خواننده‌های قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم پی می‌برند که بیست سال پیش رازی چه نوشت در مورد عرصه دارو در ایران و جهان. به هر حال، به جستجویی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدری اغراق و اغماض و با استعاره‌ای ادبی «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم، ولی ما قطعاً از آن گذشته را درجلدهای صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ - فهرست مطالب در شماره مرداد ماه ۱۳۷۴ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - نگاهی دوباره به فارماکولوژی اصلی‌ترین داروهای ضدصرع / دکتر محمدحسین پورغلامی
- ۳ - آشنایی با ژنریک (میدازولام) / دکتر سیدمحمد صدر
- ۴ - مصرف داروهای عصبی در بارداری / دکتر مریم باباخانی



فهرست مقالات مرداد ماه ۱۳۷۴

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
سر مقاله	آنچه نادیدنی است آن بینی / دکتر مجتبی سرکندی
چ را	اشاراتی بر فیزیولوژی اعصاب / دکتر سعید سمنانیان
	داروهای ضدافسردگی / دکتر عباس پوستی
	دارو درمانی مانیا / دکتر مرتضی ثمینی
	داروهای نورولپتیک / دکتر فرشاد روشن ضمیر
	نگاهی دوباره به فارماکولوژی اصلی ترین داروهای ضدصرع / دکتر محمدحسین پورغلامی
	آشنایی با ژنریک (میدازولام) / دکتر سیدمحمد صدر
	بیماری آلزایمر / دکتر مجتبی سرکندی
	مصرف داروهای عصبی در بارداری / دکتر مریم باباخانی
	جدول علمی شماره ۵ / دکتر محمدجواد امینی
	گردهمای های علوم پزشکی شهر یور و مهر ۱۳۷۴



دکتر محمدحسین پورغلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

نگاهی دوباره به فارماکولوژی اصلی‌ترین داروهای ضد صرع

که عوامل مختلفی می‌توانند باعث بروز صرع شوند لیکن در اکثر موارد بیماری صرع یک منشا وراثتی و ایدئوپاتیک داشته و بنابراین، غیرقابل درمان بوده و در بهترین صورت با استفاده از داروها فقط قابل کنترل خواهد بود. براساس آمار بین‌المللی ۵ درصد از افراد جامعه می‌توانند حداقل یک بار در زندگی دچار تشنج شده باشند اما فقط ۱۰ درصد این افراد یعنی ۰/۵ درصد از افراد جامعه معمولاً به صرع مبتلا خواهند گشت. بر این اساس صرع شایع‌ترین اختلال جدی نورولوژیک می‌باشد. از طرف دیگر، صرع یک بیماری هتروژن بوده و انواع مختلف دارد. علایم بالینی موجود در بیمار و همین‌طور تغییرات انسفالوگرافیک در انواع مختلف متفاوت بوده و درمان دارویی بیمار نیز باید پس از تشخیص دقیق نوع صرع انجام پذیرد. سابقه به‌کارگیری داروها در کنترل حملات صرعی به سال ۱۸۵۷ برمی‌گردد

●● هیپرپلازی لته‌ها،
آنمی‌مگالوبلاستیک، نرمی استخوان
و هیرسوتیسم از عوارض جانبی
درازمدت فنی‌توین هستند. ●●

■ مقدمه

واژه صرع (Epilepsy) به گروهی از اختلالات سیستم اعصاب مرکزی اطلاق می‌شود که همگی در بروز ناگهانی و تکرارشونده تشنجات (Seizures) مشترک هستند. این تشنجات با تخلیه غیرطبیعی و شدید نورون‌های مغزی همراه بوده و با استفاده از الکترانسفالوگرام (EEG) قابل ثبت می‌باشند. حدود یک صد سال پیش جان جاکسون اظهار داشت که این تشنجات ناشی از تخلیه که گاه، ناگهانی، شدید و سریع ماده خاکستری بوده و زمانی که موج تحریکی از کانون حمله به دیگر نواحی مغز سرایت نماید حمله تشنجی موضعی به یک حمله عمومی یا ژنرالیزه تبدیل خواهد گشت. در حالی



که برای اولین بار برومایدها معرفی شدند. سپس در سال ۱۹۱۲ فنوباریتال و ۱۹۳۸ فنی تویین معرفی شدند و تأثیر به‌سزایی در کنترل صرع را همراه آوردند و تا به امروز نیز به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. در سال‌های بعدی داروهای متعدد دیگری سنتز و مورد ارزیابی قرار گرفتند که در این میان فقط چند دارو توانستند جایگاه ویژه و مهمی در درمان صرع پیدا نمایند. به غیر از فنوباریتال و فنی تویین داروهای چون کاربامازپین، اتوسوکسمید و والپروئیک اسید داروهای هستند که ارکان اساسی دارودرمانی صرع را تشکیل می‌دهند. در این نوشتار اثرات فارماکولوژیک این پنج دارو به شکلی مروری و اجمالی و با تأکید بر عوارض جانبی سمی آن‌ها مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

■ فنوباریتال

اولین داروی آلی ضدصرع است که در سال ۱۹۱۲ معرفی و تاکنون به‌طور موثر در درمان صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد. فنوباریتال دارویی است موثر در کنترل تشنجات پارشیال و تونیک - کلونیک. علاوه بر این به‌طور گسترده در کنترل تشنجات ناشی از تب در کودکان و همین‌طور حملات پی‌درپی تشنجی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علی‌رغم مطالعات متعدد مکانیزم اثر فنوباریتال هنوز به‌درستی مشخص نشده است لیکن مصرف این دارو موجب بروز یک دپرسیون عمومی سیستم اعصاب مرکزی گردیده و از طرف دیگر، مشخص شده که فنوباریتال

اثرات ضد تشنجی آمینواسید مهار می‌کند. با تقویت می‌نماید. در سیستم اعصاب مرکزی گابا با نشستن بر روی گیرنده‌های اختصاصی خود (GABA-A) موجب هدایت یون کلر به درون سلول عصبی و بروز حالت هیپرپلاریزاسیون می‌شود. از این طریق آستانه تحریک‌پذیری بالا رفته و مغز در مقابل عوامل تحریکی تشنج‌زا محافظت می‌گردد. شایع‌ترین عارضه ناخواسته این دارو، حالت خواب‌آلودگی است که در ابتدای درمان با این دارو در همه بیماران ظاهر شده اما در درازمدت نسبت به این اثر تحمل ایجاد می‌شود. در بعضی بچه‌ها مصرف فنوباریتال ممکن است منجر به تحریک‌پذیری و فعالیت بیش از حد گردد در حالی که در سالمندان عوارضی چون اغتشاش شعور و بی‌قراری گزارش شده است. بثورات پوستی از دیگر عوارض فنوباریتال است که در ۱ تا ۲ درصد از بیماران ممکن است دیده شود. در اکثر بیماران یکی از عوارض درازمدت این دارو بروز اختلال در متابولیسم فولات و ویتامین D و به دنبال آن آنمی مگالوبلاستیک و نرم استخوانی می‌باشد. آنمی احتمالاً به دلیل کاهش جذب گوارشی فولات یا تسریع در دفع آن بوده و نرم‌استخوانی نیز به علت تسریع متابولیسم ویتامین D در بدن می‌باشد. علت این امر اثر القایی فنوباریتال بر آنزیم‌های سیتوکروم P450 می‌باشد که در امر متابولیسم ویتامین D نقش دارند. با غلظت‌های بالاتر از حد درمانی، این دارو موجب بروز نیستاگموس و عدم هماهنگی حرکات عضلانی می‌گردد. با مقادیر



همین‌طور گسترش فعالیت تشنجی از کانون حمله به سایر نواحی مغز جلوگیری می‌کند. این اثرات احتمالاً به دلیل اثر تثبیت‌کننده دارو بر غشای سلول‌های تحریک‌پذیر نظیر سلول‌های عصبی و قلبی می‌باشد. چگونگی ایجاد این اثرات نیز به وقفه کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ نسبت داده شده است.

فنی‌توین از جمله داروهایی است که کینتیک حساس، پیچیده و مشکل‌آفرینی دارد. جذب خوراکی دارو متغیر، آهسته و در مواردی ناقص می‌باشد. تفاوت‌های چشم‌گیری در زیست‌دستیابی فرمولاسیون‌های مختلف آن گزارش شده است و به همین لحاظ تاکید شده است که پس از کنترل شدن بیمار با یک برند خاص دیگر محصول کارخانه دیگری مورد استفاده قرار نگیرد. فنی‌توین اتصال پروتئینی بالایی داشته و به آلبومین متصل می‌گردد و از جمله داروهایی است که از این نظر نیز می‌تواند مشکلاتی را داشته باشد. در افراد مبتلا به هیپوآلبومینمی درصد بالاتری از دارو به صورت آزاد درآمده و به همین لحاظ احتمال تشدید اثرات فارماکولوژیک - توکسیکولوژیک دارو نیز وجود خواهد داشت. راه عمده دفعی فنی‌توین از بدن متابولیزم کبدی می‌باشد و کمتر از ۵ درصد دارو در ادرار دفع می‌شود. هم‌چون فنوباربیتال این دارو نیز اثرات القای آنزیمی دارد اما به نظر می‌رسد که اثر القایی فنی‌توین ضعیف‌تر از فنوباربیتال باشد. از نظر عوارض جانبی - سمی نیز فنی‌توین دارویی است که اهمیت خاصی دارد. عوارض جانبی حاد شایع این دارو هم‌چون سایر داروهای

سمی فنوباربیتال موجب دپرسیون تنفسی، کوما و مرگ می‌شود. فنوباربیتال از جمله داروهایی است که تداخلات دارویی مهمی دارد. علت این امر توان بسیار بالای این دارو جهت القای آنزیم‌ها و بالابردن توان متابولیکی کبد می‌باشد. القای آنزیمی ناشی از فنوباربیتال موجب تسریع متابولیزم داروهای متعدد از جمله خود فنوباربیتال، فنی‌توین، کاربامازپین، کلرامفنیکل، وارفارین و ... می‌شود. پرواضح است که این افزایش در سرعت متابولیزم نتیجتاً موجب کاهش غلظت پلاسمایی آن داروها و مشکلات درمانی خواهد گشت.

●● مسمومیت با فنوباربیتال موجب دپرسیون تنفسی و کوما می‌شود. ●●

■ فنی‌توین

فنی‌توین در کنترل بسیاری از انواع تشنجات به خصوص تشنجات پارشیال و تونیک - کلونیک موثر بوده و به‌طور گسترده به کار گرفته می‌شود. این دارو در کنترل تشنجات آپسنس بی‌تأثیر است. علاوه بر این به لحاظ اثرات فارماکولوژیک، از آن در تسکین دردهای عصب سه‌قلو و در درمان آریتمی نیز استفاده می‌نمایند.

بدون ایجاد دپرسیون عمومی سیستم اعصاب مرکزی، فنی‌توین اثرات ضد تشنجی خود را اعمال می‌نماید. این دارو از بروز حداکثر فعالیت تشنجی و



به‌طور کلی، در مسمومیت حاد نشانه‌های موجود مربوط به اختلالات مخچه‌ای و وستیبولار می‌باشد. از مهم‌ترین عوارض مسمومیت با فنی‌توئین می‌تواند همانا تشدید تشنجات باشد. دیگر نشانه‌های مسمومیت شامل تغییرات رفتاری، هیپراکتیویته، تیرگی شعور، گیجی، خواب‌آلودگی و توهم، تاری دید، میدریاز، فلج عضلات چشم و حساس شدن رفلکس‌های تاندونی می‌باشد. البته اثرات سمی فنی‌توئین می‌تواند وابسته به روش مصرف نیز باشد به نحوی که اگر در درمان حملات پی‌درپی صرعی یا آریتمی، تزریق داخل وریدی دارو با سرعت زیاد انجام گیرد، مهم‌ترین نشانه مسمومیت، آریتمی با یا بدون افت فشارخون و دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی خواهد بود. از نظر تداخلات دارویی، داروهایی نظیر ایزونیاژید، سایمتیدین، کلرامفنیکل و والپروات موجب کاهش متابولیزم فنی‌توئین در حالی که فنوباریتال و کاربامازپین متابولیزم آن را تسریع می‌نمایند. سالیسیلات‌ها، والپروات و سولفی‌سوکسازول با فنی‌توئین بر سر اشغال آلبومین رقابت خواهند نمود. فنی‌توئین به لحاظ داشتن اثر القای آنزیمی می‌تواند موجب تسریع متابولیزم داروهای متعدد از جمله کاربامازپین و تتوفیلین گردد.

■ کاربامازپین

امروزه به‌عنوان داروی خط اول در کنترل طیف وسیعی از تشنجات به‌خصوص تشنجات پارشیال و تونیک - کلونیک به‌کار می‌رود، اما در کنترل

ضدصرع شامل اختلالات گوارشی نظیر تهوع و استفراغ و بی‌اشتهایی است که به‌تدریج از بین می‌روند. عوارض جانبی شایع ناشی از مصرف درازمدت فنی‌توئین شامل هیپرپلازی لثه‌ها، نرمی استخوان، آنمی مگالوبلاستیک و هیرسوتیسم می‌باشد. هیپرپلازی لثه که احتمالاً به‌دلیل اختلال در متابولیزم کلاژن است بیشتر در بچه‌ها و نوجوانان دیده می‌شود. نرمی استخوان احتمالاً به‌دلیل القای آنزیمی و تسریع در متابولیزم و دفع ویتامین D فعال می‌باشد، در حالی که بروز آنمی را به تغییرات حاصل در جذب و متابولیزم فولات نسبت داده‌اند. عارضه دیگر فنی‌توئین ایجاد هیپوپروترومبیمی می‌باشد که علت آن کاهش ویتامین K و پروتئین‌های وابسته به آن می‌باشد. فنی‌توئین بر سیستم آندوکراین نیز بی‌تأثیر نبوده و آزادسازی ADH و انسولین را کاهش می‌دهد. رابطه نسبتاً خوبی بین غلظت پلاسمایی فنی‌توئین و اثرات بالینی آن وجود دارد بدین ترتیب که بین غلظت‌های ۱۰ تا ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، دارو دارای اثرات درمانی و در غلظت‌های بالاتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر نشانه‌های سمی دارو به‌صورت وابسته به غلظت به‌صورت نیستاگموس، آتاکسی و لتارژی به ترتیب ظاهر می‌شوند. لثه آدنوپاتی از عوارض نادر دارو می‌باشد.

●● در مسمومیت با فنی‌توئین یا کاربامازپین، فرکانس تشنجات افزایش می‌یابد. ●●



نورون‌های با فعالیت نرمال خواهد بود. عوارض جانبی شایع کاربامازپین شامل اختلالات گوارشی و عوارض نادر شامل واکنش‌های فوق حساسیتی، نظیر درماتیت، ائوزینوفیلی، لنف آدنوپاتی و بزرگی طحال می‌باشد. مسمومیت حاد با کاربامازپین می‌تواند منجر به کرختی، کوما، تحریک‌پذیری، تشنج و دپرسیون تنفسی گردد. علاوه بر این در مسمومیت مزمن احتمال بروز اختلالاتی نظیر خواب‌آلودگی، سرگیجه، آتاکسی، دوبینی و تاری دید نیز وجود دارد. از نظر تداخلات دارویی، داروهایی نظیر فنوباریتال و فنی‌توین متابولیزم آن را تسریع در حالی که اریترومایسین با وقفه متابولیسمی موجب افزایش غلظت پلاسمایی و بروز مسمومیت با کاربامازپین می‌شود. کاربامازپین خود نیز از جمله داروهایی است که با القای آنزیم‌های کبدی می‌تواند موجب تسریع متابولیزم بعضی داروهای دیگر گردد.

●● والپروئیک اسید موجب افزایش غلظت آنزیم‌های کبدی در جریان خون می‌شود. ●●

■ والپروئیک اسید

والپروئیک اسید یک اسید کربوکسیلیک ساده است که املاح آن به صورت داروهای ضد تشنج به کار می‌روند. این دارو دارای طیف اثربخشی وسیع بوده و در کنترل انواع تشنجات پارشیال و

تشنجات آبنس بی‌تأثیر است. این دارو از نظر ساختمانی شباهت زیادی به ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای به‌خصوص ایمپیرامین داشته و از نظر اثرات فارماکولوژیک بسیار مشابه فنی‌توین عمل می‌نماید. امروزه علاوه بر صرع، کاربامازپین به‌طور گسترده در کنترل دردهای عصبی بی‌نظیر درد عصب سه قلو یا دردهای ناشی از هرپس و همین‌طور به‌عنوان دارویی موثر در کنترل افسردگی دو قطبی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

●● اریترومایسین متابولیزم کاربامازپین را وقفه داده و غلظت پلاسمایی آن را به حد سمی می‌رساند. ●●

از نظر کینتیکی دارویی نسبتاً پیچیده است، از طریق خوراکی جذب آهسته و نامنظم دارد. راه عمده دفع دارو از بدن متابولیزم و مهم‌ترین متابولیت آن اپوکسید ۱۰، ۱۱ می‌باشد که از نظر فارماکولوژیک یک متابولیت فعال و فعالیت آن شبیه به خود کاربامازپین می‌باشد. غلظت آن در سرم و مغز ممکن است تا ۵۰ درصد غلظت کاربامازپین برسد. از نظر مکانیزم اثر و عوارض جانبی کاربامازپین شباهت زیادی به فنی‌توین دارد، بدین ترتیب که اثرات آن از طریق وقفه کانال سدیم و به‌دنبال آن وقفه تخلیه‌های عصبی با فرکانس بالا در کانون حمله با کمترین تأثیر بر



که به والپروویک اسید نسبت داده شده‌اند. در زمینه تداخلات دارویی والپروویک اسید می‌توان به وقفه متابولیزم فنوباربیتال و فنی‌توین و افزایش غلظت این داروها در خون اشاره نمود. مصرف هم‌زمان والپروویک اسید و کلونازپام ممکن است منجر به بروز حملات پی‌درپی صرعی گردد.

●● فنی‌توین اثرات ضدتشنجی خود را بدون ایجاد دپرسیون عمومی سیستم اعصاب مرکزی اعمال می‌کند. ●●

■ اتوسوکسمید

خط اول درمان در کنترل تشنجات نوع آسنس حساب می‌آید. مکانیزم اثر آن هنوز به‌درستی مشخص نشده است، لیکن گمان می‌رود که از طریق انسداد کانال‌های کلسیمی اعمال اثر نمایند. از طریق خوراکی به خوبی جذب شده و حداکثر غلظت پلاسمایی آن معمولاً بعد از سه ساعت ظاهر می‌شود. اتصال پروتئینی بالایی ندارد. دفع آن از بدن از هر دو طریق کلیوی و متابولیزم انجام می‌گیرد، که حدوداً ۲۵ درصد بدون تغییر از طریق ادرار و مابقی تحت تأثیر آنزیم‌های میکروزومال کبدی متابولیزه و دفع می‌گردد. عوارض جانبی - سمی آن شامل اختلالات گوارشی نظیر تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی و عوارض مرکزی شامل خواب‌آلودگی، لتارژی، افوری، دوران سر، سردرد

ژنرالیزه موثر می‌باشد. برخلاف داروهای فوق‌الذکر این دارو در کنترل حملات آسنس نیز بسیار موثر می‌باشد. مکانیزم‌های اثر متعددی را برای این دارو قایل شده‌اند که از آن جمله می‌توان به تداخل با کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، افزایش سطح آمینواسید مهاری گابا در مغز و یا افزایش غلظت اجسام ستونی در خون اشاره نمود. والپروویک اسید در بدن تبدیل به متابولیت‌ها متعدد می‌گردد که در این میان متابولیت ۲ - این والپروویک اسید متابولیتی فعال می‌باشد. والپروویک اسید از طریق خوراکی به سرعت و به‌طور کامل جذب می‌شود. از جمله داروهایی است که اتصال پروتئینی بالا و قابل توجهی از نظر تداخلات دارویی دارد. جهت دفع از بدن تقریباً تمامی دارو متابولیزه می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی والپروویک اسید شامل اختلالات گوارشی گذرا، اثرات مرکزی نظیر آتاکسی و ترمور و عوارض دیگر نظیر بثورات جلدی، آلورسی و گاه تحریک اشتها می‌باشد. اما شاید مهم‌ترین عوارض آن مربوط به اثرات آن بر روی کبد باشد. والپروویک اسید موجب افزایش غلظت آنزیم‌های کبدی در جریان خون می‌شود که بعضاً ممکن است طی چند ماه اول نشانه بالینی خاصی در بیمار مشاهده نشود. یکی از عوارض نادر ولی مهم اسید والپروویک بروز هپاتیت حاد و گاه کشنده می‌باشد. کودکان زیر ۲ سال سن که به‌طور هم‌زمان از دیگر داروهای ضدصرع نیز استفاده کرده‌اند بیشتر در معرض ابتلا به این عارضه بوده‌اند. پانکراتیت حاد و افزایش غلظت آمونیاک خون از دیگر عوارضی می‌باشند



و دیازپام، پریمیدون، تریمتادیون و استازولامید اشاره نمود. علاوه بر این در دو دهه گذشته چندین داروی جدید ضدصرع معرفی شده‌اند که در این راستا می‌توان از عمده‌ترین آن‌ها یعنی لاموتریژین، ویگاباترین و گاباپنتین نام برد. عمده این داروها جهت کنترل تشنجات پارشیال مقاوم به کار می‌روند اما علی‌رغم انتظارات اولیه متاسفانه هیچ کدام از این داروها نتوانسته‌اند خلاء موجود را پر کنند و اظهار نظر در مورد اثربخشی و عوارض جانبی آن‌ها نیاز به زمان دارد. مساله اصلی در دارودرمانی صرع مقاوم بودن حدوداً ۲۵ درصد از بیماران به داروهای موجود می‌باشد. از طرف دیگر، از جایی که صرع یک بیماری مزمن می‌باشد. بنابراین، داروی مناسب دارویی خواهد بود که علاوه بر کنترل تشنجات بیمار، در درازمدت نیز عوارض جانبی قابل تحملی داشته باشد.

و سکسکه گزارش شده‌اند. نسبت به عوارض فوق تا حدودی تحمل ایجاد می‌شود. از دیگر عوارض اتوسوکسمید می‌توان به نشانه‌های شبه پراکینسونی، فراز از نور، بی‌قراری، اضطراب و عدم تمرکز اشاره نمود. این قبیل عوارض بیشتر در بیمارانی دیده شده است که سابقه ابتلا به اختلالات روانی نیز داشته‌اند. بروز کهیر، سندرم استون جانسون، لوپس - اریتماتوز و اختلالات خونی نظیر ائوزینوفیلی، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی آپلاستیک نیز به دارو نسبت داده شده‌اند.

●● کاربامازپین از نظر ساختمانی شباهت زیادی به ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای به خصوص ایمی‌پرامین داشته و از نظر اثرات فارماکولوژیک بسیار مشابه فنی‌توین عمل می‌نماید. ●●

■ داروهای دیگر

در کنار پنج داروی فوق‌الذکر که اساسی‌ترین داروها در کنترل بیماران صرعی به‌شمار می‌آیند داروهای دیگری نیز موجود که بر حسب نیاز به کار گرفته می‌شوند. در این زمینه می‌توان به کلونازپام

منابع

- Gilman S. Advances in neurology (part two - epilepsy). New Engl J Med. 326: 1671-1676. 1992.
Rall WR & Schleifer LS. Drugs effective in the tr.therapy of the epilepsies. in Goodman Gilman et al eds.) The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed pp 436-462, 1990.
Sharvon SD: Epilepsy Octet. The lancet 336: 93-96, 1990.



دکتر سیدمحمد صدر

آشنایی با ژنریک: میدازولام

تسکین تشویش) و از بین بردن خاطره حوادث مربوط به عمل مصرف می‌شود. همچنین تزریق داخل وریدی میدازولام به تنهایی و یا همراه با یک داروی مخدر به منظور ایجاد یک آرامش هوشیارانه جهت پروسه کوتاه تشخیص یا پروسه اندوسکوپي از قبیل برونکوسکوپي، گاستروسکوپي، سیستوسکوپي، آنژیوگرافی عروق کرونر و سونداژ قلبی انجام می‌شود. میدازولام داخل وریدی همچنین برای ایجاد آرامش هوشیارانه قبل از اعمال جراحی کوچک و یا بعضی اقدامات دندانپزشکی نیز مصرف می‌شود. این دارو به دلیل شروع اثر سریع‌تر، فراموشی آنروگراد پایدارتر و فقدان مشکلات روحی ناشی از تزریق داخل وریدی بر دیازپام ترجیح دارد.

تزریق داخل وریدی میدازولام به منظور القا بیهوشی عمومی قبل از سایر عوامل بیهوشی‌دهنده مصرف می‌شود. ممکن است میدازولام همراه با یک پیش داروی مخدر مصرف شود و از طریق

میدازولام یک داروی آرام‌بخش و خواب‌آور است که به عنوان داروی کمکی در بیهوشی عمومی و بی‌حسی موضعی مصرف می‌شود. تزریق داخل وریدی میدازولام فقط باید در بیمارستان و یا در محلی انجام پذیرد که دستگاه‌های مراقبت ویژه در دسترس باشد تا ارزیابی مدام از عملکرد دستگاه تنفس و قلب به عمل آید. همچنین دسترسی به داروها و وسایل بیهوش آورنده و افراد آموزش دیده جهت به کارگیری آن‌ها ضروری است.

مصرف داخل وریدی میدازولام همراه با ضعف تنفسی و ایست تنفسی است. این عوارض در زمان مصرف توام میدازولام و ضددردهای اویپویدی که به منظور ایجاد آرامش همراه با هوشیاری به کار می‌رود و یا هنگامی که سرعت مصرف میدازولام زیاد می‌شود، بروز بیشتری دارد. در مواردی نیز مرگ یا انسفالوپاتی هیپوکسیک اتفاق افتاده است. تزریق داخل عضلانی میدازولام به منظور ایجاد آرامش قبل از عمل جراحی (القا خواب‌آلودگی و



مشخص نشده، ولی مسلم است که عمل آن‌ها از طریق واسطه مهارى گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) که از نوروترانسمیترهای مهارى اصلی مغز است صورت می‌گیرد. اعتقاد بر این است که بنزودیازپین‌ها فعالیت GABA را افزایش می‌دهند و از این طریق باعث آرامش بیمار، شلی عضلات اسکلتی و ایجاد خواب در دوزهای بالا می‌شوند.

بر مبنای گزارشات، بنزودیازپین‌ها در گیرنده‌های بنزودیازپینی به‌عنوان آگونیست عمل می‌کنند و کمپلکسی از بنزودیازپین - گیرنده گابا - یون کلر به‌وجود می‌آورند. اعمال دیگر بنزودیازپین‌ها از قبیل آرام‌بخشی، ضدتشنجی و شل‌کنندگی عضلات، ممکن است به واسطه مکانیسم‌های مشابه باشد، گرچه ممکن است زیرمجموعه ریسپتورهای مختلف در اینجا دخالت داشته باشند.

به‌نظر می‌رسد که اثر خواب‌آور میدازولام مربوط به تجمع گابا و اشغال گیرنده‌های بنزودیازپینی است. میدازولام تمایل نسبتاً زیادی (دو برابر دیازپام) به گیرنده‌های بنزودیازپینی دارد. اعتقاد بر این است که گیرنده‌های مجزای بنزودیازپین‌ها و گابا به کانال معمولی یون کلر متصل شده و در نتیجه اشغال این گیرنده‌ها هیپروپولاریزاسیون غشایی و مهار نورونی حاصل می‌شود. بر مبنای گزارشات، میدازولام با ایجاد اختلال در بازجذب گابا موجب تجمع گابا می‌شود. همچنین مسلم شده است که اثر القای بیهوشی میدازولام مربوط به دخالت این دارو در افزایش گابا در سیناپس‌های عصبی است.

آن با یک دوز نسبتاً کم و در مدت زمان کوتاه القاء بیهوشی نماید. میدازولام داخل وریدی ممکن است به‌عنوان داروی کمکی به همراه نیترواکساید و اکسیژن (بیهوشی متعادل) جهت انجام اعمال جراحی کوتاه مصرف شود، ولی در این مورد مدت زمان به‌هوش آمدن در مقایسه با تیوپنتال طولانی‌تر خواهد بود. مصرف میدازولام در جراحی‌های طولانی مدت مطالعه نشده است.

مشخص شده است که مصرف میدازولام به‌عنوان داروی کمکی در بیحسی‌های موضعی یا منطقه‌ای جهت تشخیص یا درمان بعضی بیماری‌ها مفید می‌باشد. این دارو ممکن است برای ایجاد آرامش در بیمارانی که بیحسی را از طریق پرده عنکبوتیه و یا خارج سخت شامه‌ای دریافت می‌کنند مصرف شود.

■ فارماکولوژی و فارماکوکینتیک

میدازولام یک بنزودیازپین نسبتاً کوتاه اثر است که مضعف سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. اثر میدازولام وابسته به دوز، روش تجویز و مصرف هم‌زمان با سایر داروها می‌باشد.

میدازولام دارای آثار ضداضطراب، خواب‌آور، ضدتشنج، شل‌کننده عضلات و فراموشی گذشته می‌باشد که از ویژگی‌های مربوط به بنزودیازپین‌ها است. مکانیسم عمل میدازولام به‌طور دقیق مشخص نیست ولی احتمالاً مشابه سایر بنزودیازپین‌ها است.

گرچه مکانیسم دقیق عمل بنزودیازپین‌ها



محل و مکانیسم اثر فراموشی دهنده میدازولام مشخص نیست، ولی معمولاً نه همیشه، با اثر خواب‌آلودگی آن تطابق دارد.

■ آثار دیگر میدازولام

میدازولام باعث کاهش متوسط فشار مایع مغزی نخاعی می‌شود (اندازه‌گیری مایع گرفته شده از کمر) و این اثر شبیه اثر تولید شده توسط تیوپنتال است که در زمان القای بیهوشی در بیماران بدون ضایعات داخل جمجمه‌ای ایجاد می‌شود. با مصرف میدازولام ضعف تنفسی وابسته به دوز ایجاد می‌شود.

به نظر می‌رسد میدازولام حداقل آثار قلبی - عروقی را داشته باشد. مطالعات همودینامیک قلبی نشان داده است که مصرف میدازولام به منظور القای بیهوشی باعث کاهش کم تا متوسط فشار متوسط شریانی، برون ده قلبی، حجم ضربه‌ای و مقاومت عروقی سیستمیک می‌شود. میدازولام ممکن است باعث کاهش ضربان قلب شود (کمتر از ۶۵ در دقیقه) که به آرامی افزایش می‌یابد. این اثر به‌ویژه در بیماران آنژیینی که پروپرانولول دریافت می‌کنند، بارزتر است. میدازولام ممکن است باعث افزایش ضربان قلب (۸۵ در دقیقه) شود که به آرامی کاهش می‌یابد.

فراهمی زیستی میدازولام پس از تزریق داخل عضلانی آن بیش از ۹۰ درصد است. این دارو به‌طور وسیع در بدن از جمله مایع مغزی نخاعی و مغز توزیع می‌شود. در افراد سالم نیمه عمر میدازولام

حدود ۲/۵ ساعت است.

اثر آرامبخشی میدازولام با تزریق داخل عضلانی پس از ۱۵ دقیقه و با تزریق داخل وریدی پس از ۱/۵ تا ۵ دقیقه ظاهر می‌شود. اثر القاء بیهوشی میدازولام همراه با پیش داروی ناکوتیک، ۰/۷۵ تا ۱/۵ دقیقه پس از زمان تزریق داخل وریدی و بدون پیش داروی ناکوتیک ۱/۵ تا ۳ دقیقه پس از تزریق ظاهر می‌شود.

حداکثر اثر میدازولام ۱۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق عضلانی ظاهر می‌شود و بیمار معمولاً طی ۲ ساعت به هوش می‌آید. این دارو از طریق کلیه دفع می‌شود.

●● محل و مکانیسم اثر فراموشی دهنده میدازولام مشخص نیست، ولی معمولاً (نه همیشه) با اثر خواب‌آلودگی آن تطابق دارد. ●●

■ احتیاطها

بیمارانی که به سایر بنزودیازپین‌ها حساس هستند ممکن است نسبت به میدازولام نیز حساس باشند. مصرف طولانی‌مدت میدازولام در موش ماده باعث ایجاد تومورهایی در کبد و سلول‌های فولیکولی تیروئید می‌شود. در حالی که در انسان میدازولام فقط به‌صورت تک دوز و یا چند دوز به‌کار می‌رود. میدازولام هیچ‌گونه فعالیت موتاژنیک در



لنفوسیت‌های انسان نشان نداده است.

یک مطالعه روی موش‌های صحرایی نر و ماده نشان می‌دهد که مصرف ده برابر دوز مصرفی آن در انسان هیچ‌گونه نقصی در باروری ایجاد نکرده است. میدازولام از جفت عبور می‌کند. با توجه به گزارشات ارایه شده در مورد افزایش خطر ایجاد نقص عضو مادرزادی ناشی از مصرف کلردیازپوکساید و دیازپام در سه ماهه اول حاملگی، احتمال دارد که مصرف میدازولام نیز همراه با چنین خطری باشد. در چنین مواردی منافع مصرف دارو در مقابل مضار آن باید به‌طور دقیق بررسی شود. میدازولام جزء گروه D دسته‌بندی FDA جهت مصرف داروها در دوران حاملگی است.

مطالعات بالینی در مورد مصرف میدازولام در مامایی انجام نگرفته است، ولی به‌دلیل اثرات مضعف ثانویه بر سیستم اعصاب مرکزی نوزاد، مصرف این دارو در بیهوشی‌های قبل از سزارین توصیه نمی‌شود. تجویز بنزودیازپین‌های دیگر در هفته‌های آخر حاملگی باعث ضعف سیستم اعصاب مرکزی نوزاد می‌شود.

همچنین مصرف بنزودیازپین‌ها قبل و یا در زمان زایمان ممکن است باعث شلی بدن نوزاد شود. ترشح میدازولام در شیر مشخص نیست و تاکنون سندی مبنی بر ایجاد مشکل در انسان به‌دست نیامده است.

گرچه تاکنون مطالعات مناسبی در مورد رابطه سن و اثر میدازولام در جوانان زیر ۱۸ سال انجام نگردیده ولی مشکل خاصی نیز در این مورد گزارش

نشده است.

زمانی که میدازولام برای ایجاد آرامش همراه با هوشیاری در بیماران شصت سال به بالا که طبیعتاً ضعیف و یا مبتلا به بیماری‌های مزمن هستند، به‌صورت داخل وریدی مصرف می‌شوند، باید افزایش دوز با احتیاط کامل و تزریق نسبت به جوانان آهسته‌تر صورت پذیرد، زیرا خطر کاهش ونتیلیاسیون و آپنه در بیماران مسن بسیار زیاد است. همچنین اگر مصرف میدازولام با پیش داروهای مضعف CNS همراه بود، مقدار آن باید حداقل به نصف کاهش یابد.

زمانی که میدازولام برای القای بیهوشی در بیماران ۵۵ سال به بالا مصرف می‌شود، باید بدون توجه به این که پیش دارو مصرف شده است یا نه، دوز آن کاهش یابد.

ممکن است زمان به هوش آمدن بیماران مسنی که به وسیله میدازولام بیهوش شده‌اند طولانی باشد. علاوه بر این چون احتمال ابتلا به نارسایی مزمن کلیه مرتبط با سن، در افراد سالمند بیشتر است، باید دوز مصرفی میدازولام در این بیماران کاهش یابد.

■ تداخل‌های دارویی

میدازولام با الکل، مضعف‌های سیستم اعصاب مرکزی، سایمتیدین، رانیتیدین و داروهای پایین‌آورنده فشار خون تداخل دارد. مهار سیستم آنزیمی سیتوکرم ۴۵۰ به وسیله سایمتیدین و یا رانیتیدین باعث کاهش متابولیسم کبدی میدازولام



■ عوارض جانبی

عوارض جانبی که مکرراً توسط میدازولام در حین بیهوشی و عمل جراحی اتفاق می‌افتد شامل کاهش حجم تنفسی و یا ریت تنفسی (در ۲۳/۳ درصد بیماران در پی تزریق داخل وریدی و در ۱۰/۸ درصد بیماران به دنبال تزریق داخل عضلانی) و آپنه (در ۱۵/۴ درصد بیماران در پی تزریق وریدی) می‌باشد. علاوه بر این ممکن است در فشار خون و ضربان نبض تغییری ایجاد شود.

عوارض جانبی قلبی تنفسی شدید در سالمندان مبتلا به بیماری‌های مزمن، در مصرف هم‌زمان با دیگر تضعیف‌های قلبی تنفسی (مثل ضددردهای اویپویدی) و در موقع مصرف سریع میدازولام ایجاد می‌شود. این عوارض شامل ضعف تنفسی، آپنه، ایست تنفسی و یا ایست قلبی گاه منتهی به مرگ می‌شود.

به دنبال آرامش و بیهوشی حاصل از مصرف میدازولام، ممکن است نقصی در مهارت مربوط به حرکات ارادی و یا طولانی شدن زمان بیهوشی که وابسته به داروهای همراه و دوز مصرف می‌باشد ایجاد شود.

در زمانی که میدازولام برای بیماران سرپایی تجویز می‌شود باید احتمال بروز اثرات نامطلوب در رانندگی و اجرای وظایفی که نیاز به هوشیاری و هماهنگی دارد، مورد توجه قرار گیرد. توصیه شده است که بیماران تا حذف اثرات خواب‌آلودگی و فراموشی‌آور میدازولام

و در نتیجه، کاهش دفع و افزایش غلظت خونی آن می‌شود.

همچنین ممکن است اثر پایین‌آورنده فشار خون داروهای ضدافزایش فشار خون در حضور میدازولام تقویت شود. به همین دلیل باید کاهش بیش از حد فشار خون این بیماران مورد ارزیابی قرارگیرد.

●● اثر آرام‌بخشی میدازولام با تزریق داخل عضلانی پس از ۱۵ دقیقه و با تزریق داخل وریدی پس از ۱/۵ تا ۵ دقیقه ظاهر می‌شود. ●●

■ موارد منع مصرف

در صورت وجود مشکلات پزشکی که ذیلاً به آن‌ها اشاره می‌شود، منافع مصرف دارو در مقابل مضار آن باید مورد بررسی قرار گیرد:

مسمومیت شدید با الکل همراه با علایم اساسی ضعف، کوما، شوک، نارسایی احتقانی قلب، نقص عملکرد کبد، میاستنی گراو، اختلالات عصبی عضلانی یا اختلالات دیگر نظیر دیستروفی عضلانی و اسپاسم عضلانی، چاقی، بیماری‌های تنفسی انسدادی مزمن یا شدید، بی‌کفایتی شدید تنفسی، نارسایی مزمن کلیه، حساسیت به میدازولام و دیگر بنزودیازپین‌ها.



وریدی، درد در محل تزریق داخل وریدی.

■ مقدار و نحوه مصرف میدازولام

مقدار مصرف میدازولام بر مبنای خصوصیات فردی بیمار متفاوت است. تزریق داخل وریدی میدازولام باید فقط در بیمارستان و یا در مراکز درمانی مجهز صورت پذیرد.

قبل از تزریق داخل وریدی هر دوز از میدازولام، وسایل مناسب و لازم جهت تجدید حیات، اکسیژن، افراد ماهر برای بازنگاه‌داری مجاری تنفسی و کمک به تهویه باید در دسترس باشند.

زمانی که میدازولام به منظور ایجاد آرامش همراه با هوشیاری مصرف می‌شود، تزریق داخل وریدی باید به آهستگی صورت پذیرد. در چنین حالتی تزریق داخل وریدی نباید سریع و یا یک جا انجام شود.

مقدار مصرف میدازولام قبل از عمل جراحی و جهت ایجاد آرامش و فراموشی بستگی به بیمار دارد، ولی به‌عنوان یک دستورالعمل کل برپایه ۷۰ تا ۸۰ میکروگرم (۰/۷ تا ۰/۸ میلی‌گرم) به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و به‌صورت تزریق داخل عضلانی خواهد بود، که نیم ساعت تا یک ساعت قبل از عمل انجام می‌شود. در افراد سالمند و ضعیف ممکن است مقادیر کمتری از دارو مورد نیاز باشد.

جهت ایجاد آرامش همراه با هوشیاری (اندوسکوپي یا عمل‌های قلبی - عروقی) در افراد تا سن ۶۰ سال، مقدار میدازولام مصرفی وابسته به بیمار است، ولی به‌عنوان یک دستورالعمل

یا حداقل یک روز بعد از جراحی (هر کدام که طولانی‌تر است) از کار با ماشین‌آلات خطرناک یا رانندگی اجتناب نمایند.

■ علایمی که نیاز به توجه پزشکی دارند

این علایم عبارتند از: لرزش عضلانی، حرکات پرشی و غیرقابل کنترل بدن، هیجان غیرمعمول، تحریک‌پذیری و نآرامی.

●● زمانی که میدازولام برای القای بیهوشی در بیماران ۵۵ سال به بالا مصرف می‌شود، باید بدون توجه به این که پیش دارو مصرف شده است یا نه، دوز آن کاهش یابد. ●●

■ حوادثی که معمولاً در زمان مصرف میدازولام ظاهر می‌شوند

این حوادث عبارتند از: کاهش فشار خون، بروز هیجان (هذیان)، تنفس سریع، ضربان قلب تند یا نامنظم، قلیبت، بثورات جلدی، کهیر و خارش، خس خس یا اشکال در تنفس.

■ علایمی که در صورت تداوم و یا ایجاد مزاحمت نیاز به توجه پزشکی دارند

این علایم عبارتند از: سسکسه، درد در محل تزریق داخل عضلانی، درد در زمان تزریق داخل



در بیحسی موضعی (خارج سخت شامه‌ای یا مسدودکننده کمکی) بستگی به بیمار دارد، ولی به‌عنوان دستورالعمل کلی برپایه ۳۰ تا ۶۰ میکروگرم (۰/۰۳ تا ۰/۰۶ میلی‌گرم) برای هر کیلوگرم از وزن بدن و به‌صورت تزریق داخل وریدی می‌باشد.

■ بسته‌بندی

میدازولام در بازار دارویی ایران به‌صورت آمپول ۵ میلی‌گرمی و در جعبه‌های ده عددی موجود است.

منبع

USP DI. Drug information for the health care professional vol, 1A. Rockville MD: USP publication, pp 1876-1880, 1995.

کلی، دوز اولیه بر مبنای حداکثر ۲/۵ میلی‌گرم در مدت حداقل ۲ دقیقه به‌صورت داخل وریدی تزریق می‌شود. در صورتی که میدازولام همراه با ضددردهای اوپیوئیدی و یا سایر مضعف‌های سیستم اعصاب مرکزی مصرف شود، مقدار آن باید حدوداً ۳۰ درصد کاهش یابد.

مقدار مصرف میدازولام به‌عنوان کمک بیهوشی عمومی (قبل از مصرف بیهوش‌کننده‌های عمومی دیگر) تا سن ۵۵ سالگی وابسته به بیمار است، ولی به‌عنوان یک دستورالعمل کلی، دوز اولیه ۲۰۰ تا ۳۵۰ میکروگرم (۰/۲ تا ۰/۳۵ میلی‌گرم) به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن می‌باشد که به‌صورت داخل وریدی و در مدت ۵ تا ۳۰ ثانیه تزریق می‌شود و اثر آن بعد از ۲ دقیقه ظاهر می‌شود.

مقدار مصرف میدازولام به‌عنوان داروی کمکی



نورولوژیست، متخصص زنان - مامایی و پزشک عمومی نیاز می‌باشد (۱).

احتمال دارد که این داروها سبب ایجاد اثرات عملکردی یا رفتاری طولانی‌مدت گردند که تا چند سال بعد از تولد ظاهر نشوند. به عنوان مثال، فرض شده که مصرف داروهای ضد تشنج در بارداری باعث ناتوانایی‌های یادگیری اختصاصی و عقب‌ماندگی ذهنی بچه می‌شود.

به طور کلی رابطه بین داروهای اختصاصی و چنین اثرات طولانی‌مدت، به طور مناسب مطالعه نشده است. درمان با داروهایی که روی سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند، ممکن است بعد از زایمان سبب بروز علائم سندروم قطع در نوزاد شوند.

●● **درمان با داروهایی که روی سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند، ممکن است بعد از زایمان سبب بروز علائم سندروم قطع در نوزاد شوند. ●●**

در مطالعاتی که برای ارزیابی اختلالات روانی در بارداری انجام شده، نتایج بسیار متفاوتی به دست آمده است. گزارش شده که ۳۵ درصد خانم‌های باردار، در همان دوره بارداری، داروهای سایکواکتیو مصرف می‌کنند. افسردگی شایع‌ترین اختلال روانی در بارداری است که ۱۰ درصد خانم‌های باردار به آن مبتلا هستند. حدود ۰/۲۵ - ۰/۱ درصد



دکتر مریم باباخانی

■ اختلالات عصبی و روانی

خانم‌های باردار ممکن است برای درمان اختلالات روانی و عصبی مثل اضطراب، افسردگی، سایکوز و صرع نیاز به دارو پیدا کنند. درمان این اختلالات در بارداری به خاطر عدم وجود اطلاعات کافی در مورد بی‌خطر بودن بسیاری از داروها مشکل می‌باشد.

درمان صرع در بارداری و در خانم‌هایی که توانایی وضع حمل دارند یک مساله ویژه کلینیکی است. بیشتر داروهای ضد تشنج روی جنین اثر سوء دارند. برای درمان معمولاً به روان‌پزشک،



تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک‌ها، ضدافسردگی‌ها و ضداضطراب‌ها ضروری می‌باشد (۲ و ۱).

■ اختلالات اضطراب

احساس هیجان طبیعی باید از نشانه‌های اختلال هیجانی تمیز داده شود. وقوع اختلالات هیجانی در خانم‌های باردار حدود ۱۰ درصد تخمین زده شده و ممکن است در زنانی با سابقه بیماری روانی یا آن‌هایی که سابقه سقط جنین دارند و یا در انتهای بارداری هستند، بیشتر باشد.

بنزودیازپین‌ها و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای عواملی هستند که بیشتر در اختلالات اضطراب به کار می‌روند. مصرف ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای در بارداری نسبتاً بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود. بی‌خطر بودن بنزودیازپین‌ها مورد بحث است. احتمال دارد در سه ماهه اول بارداری میزان وقوع شکاف کام و لب افزایش یابد اما برای این مطلب، مدرک معتبری وجود ندارد.

نوزادانی که در رحم مادر به مدت طولانی در معرض بنزودیازپین‌ها قرار گرفته‌اند، پس از تولد دچار علائم محرومیت از قطع مصرف دارو می‌شوند که شامل لرزش یا حرکات سریع دست‌ها، پاها و حرکات چانه، تحریک‌پذیری، هیپرتونیسیتته، اسهال و استفراغ می‌باشند. این علائم چند روز تا چند هفته بعد از تولد ظاهر شده و می‌توانند تا چندین ماه ادامه یابند.

«سندروم بچه شل» گاهی اوقات با هیپوترمی همراه است. این سندروم در نوزادانی دیده می‌شود

خانم‌های باردار به بیماری روانی مبتلا می‌شوند. اما در خانم‌هایی که سابقه سایکوز قبلی داشته‌اند خطر آن خیلی بالاتر است (تا ۵۰ درصد). خانم‌ها در بارداری معمولاً احساس اضطراب دارند که با اختلالات اضطرابی تفاوت دارد.

درمان ضد سایکوز فقط باید هنگامی انجام شود که خطر بیماری برای مادر و جنین از خطر درمان دارویی بیشتر باشد. به هر حال، اغلب تعیین خطرهای نسبی داروهای مورد استفاده بسیار مشکل است.

مطالب در زمینه داروهای سایکواکتیو بسیار کم است که شامل مطالعاتی با متدولوژی خدشه‌دار و نتایج متضاد است و راهنمای منتشر شده واضح و قابل فهمی برای درمان این اختلالات در خانم‌های باردار وجود ندارد.

●● «سندروم بچه شل» گاهی اوقات با هیپوترمی همراه می‌شود. این سندروم در نوزادانی دیده می‌شود که مادرشان طی ۱۵ ساعت آخر زایمان از دیازپام استفاده کرده باشد. ●●

درمان‌های غیردارویی اختلالات روانی مثل مشاوره و روان‌درمانی بسیار مهم هستند و باید همیشه قبل از متوسل شدن به درمان دارویی در نظر گرفته شوند. مشاوره قبل از حاملگی برای خانم‌های



افسردگی‌های بعد از زایمان بسیار شایع بوده و روی ۸۰ - ۵۰ درصد خانم‌ها اثر می‌گذارند. خصوصیات مشخصه آن عبارتند از: تغییرات خلقی، گریه، اضطراب در سه روز اول زایمان. علائم معمولاً چند روزه بوده و نیاز به درمان دارویی نمی‌باشد.

بیشترین تجربیات در مورد مصرف داروهای

❧ خانم‌هایی که علائم بیماری سایکوز را برای اولین مرتبه در بارداری نشان می‌دهند، مستلزم ارزیابی کلی برای رد علل ارگانیک در زمینه تغییر حالت ذهنی هستند. ❧

ضدافسردگی در بارداری با ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای انجام شده است. علی‌رغم تعدادی گزارش که پیشنهاد می‌کنند ممکن است این داروها روی جنین اثرات تراتوژن داشته باشند. مطالعات اپیدمیولوژیک زیادی هیچ گواه روشنی از رابطه این داروها با نقایص تولد نشان نمی‌دهند. مطالعات روی حیوانات احتمال تراتوژنیسیته رفتاری را پیشنهاد می‌کنند اما هیچ مطالعه‌ای بر روی انسان این اثر را نشان نداده است. گزارشات اندکی وجود دارد که ممکن است نشانه‌های قطع ناگهانی دارو در نوزاد به هنگام مصرف ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای در اواخر حاملگی دیده شود. علائم

که مادرشان طی ۱۵ ساعت آخر زایمان از دیازپام استفاده کرده باشد. نوزادانی که ممکن است در معرض این‌گونه مسایل باشند. باید بعد از تولد به‌طور دقیق تحت مراقبت قرار گیرند. خانم‌ها در صورت امکان، باید قبل از بارداری به قطع بنزودیازپین‌ها تشویق شوند.

اگر بنزودیازپین باید مصرف شود، با حداقل دوز و در کوتاه‌ترین زمان ممکن استفاده گردد.

بیشترین تحقیق روی دیازپام، لورازپام و کلردیازپوکساید انجام گرفته است. اطلاعات محدود در مورد الپرازولام و کلونازپام (ممکن است برای درمان اختلالات پانیک مصرف شود) نشان‌دهنده ضرری در مصرف آن‌ها نیست. دوز دارو باید به تدریج کم و در نهایت مصرف آن چند هفته قبل از تاریخ تخمینی زایمان، برای جلوگیری از اثرات قطع در نوزاد، قطع گردد.

در مورد اثرات بوسپیرون (یک ضداضطراب جدید) روی جنین در رحم، اطلاعات جزئی وجود دارد، به‌همین دلیل مصرف آن توصیه نمی‌شود. (۱، ۲).

■ افسردگی

افسردگی شایع‌ترین بیماری روانی در دوران بارداری و زایمان است. بسیاری از حملات می‌توانند با روش‌های غیردارویی مثل روان‌درمانی به‌طور مناسب درمان شوند. زمانی که علائم بیماری بسیار شدید است، به‌گونه‌ای که جان مادر و جنین در خطر می‌باشد به درمان دارویی احتیاج است.



می‌باشد و ممکن است برای مدت کوتاهی از آن استفاده شود. اگرچه مشتقات کلرال، به‌ویژه در آخر حاملگی به‌طور گسترده به‌عنوان هیپنوتیک‌ها مصرف می‌گردند، اطلاعات جزیی در مورد استفاده از آن‌ها در دست می‌باشد. هیپنوتیک‌های جدیدتر مثل Zopiclone و Zolpiden نباید تا هنگامی که اثرات آن‌ها روی جنین ناشناخته است مصرف شوند (۱، ۲).

■ سایکوز

خطر سایکوز پری‌ناتال در حدود ۰/۲۵ - ۰/۱ درصد در کل جمعیت است اما در خانم‌هایی که سابقه سایکوز قبلی دارند ممکن است احتمال آن به ۵۰ درصد برسد. این که آیا بیماری سایکوز در بارداری تشدید می‌شود یا بهبود پیدا می‌کند، همچنین این که آیا بچه‌هایی که از مادران مبتلا به شیذوفرنی متولد می‌شوند خطر بالای ناهنجاری‌های مادرزادی را حتی بدون در معرض دارو بودن، دارند، هنوز مورد بحث است.

●● **درمان اختلال دوقطبی در خانم‌های باردار معمولاً پیچیده است زیرا داروهایی که اغلب به‌طور وسیع در درمان آن بیمار استفاده می‌گردند مثل لیتیم، کاربامازپین و سدیم والپروات همگی با عوارض جنینی همراه هستند.** ●●

شامل: تحریک‌پذیری، هیپوترمی، بی‌قراری و تشنج می‌باشند. گزارش‌های موردی، حملات مکرر تاکی‌کاردی جنین را به درمان مادر با Dothiepin و احتباس ادراری نوزاد را به درمان مادر با نورتریپتیلین نسبت داده‌اند.

توصیه می‌شود که برای جلوگیری از این اثرات قطع، میزان مصرف ضدافسردگی‌ها سه تا چهار هفته قبل از زایمان به‌تدریج کم شوند.

بیشترین تجربیات در بارداری روی آمی‌تریپتیلین و ایمی‌پرامین انجام شده است. بعضی متخصصین توصیه می‌کنند که استفاده از نورتریپتیلین یا دزپیرامین ارزشیابی شود تا پتانسیل اثرات آنتی‌کولینرژیک وابسته به دوز را به حداقل برسانند. به‌عنوان مثال، در خانم‌هایی که احتمال خودکشی زیاد است.

در مورد مهارکننده‌های منوآمین‌اکسیداز باید گفت که حمله افزایش فشارخون ایجاد شده با MAOI طی بارداری هم برای مادر و هم برای جنین بالقوه خطرناک است.

درباره اثرات احتمالی mociebemide (یک MAOI جدید) اطلاعات کمی وجود دارد، به‌طوری که استفاده از آن منع می‌شود (۱، ۲).

■ بی‌خوابی

بی‌خوابی علامتی شایع در حاملگی طبیعی است. استفاده از هیپنوتیک‌ها توصیه نمی‌شود. اگر استفاده از هیپنوتیک ضروری باشد. بنابر بعضی دلایل، Tempazepam داروی انتخابی



بارداری و مالفورماسیون‌های جنینی کشف شده است (براساس وقوع ۳/۵ درصد مالفورماسیون‌ها در بچه‌هایی که در معرض دارو بوده‌اند در مقایسه با ۱/۶ درصد در گروه کنترل). این ارتباط در مورد مواد دارای حلقه جانبی با ۳ کرین آلیفاتیک مانند کلرپرومازین قوی‌تر است. به هر حال، در کل جمعیت احتمال کلی مالفورماسیون‌ها در بچه‌های متولد شده از مادران مصرف‌کننده این داروها بیشتر از حد انتظار نبوده است. از بیشتر مطالعات در مورد استفاده از فنوتیازین‌ها در بارداری می‌توان نتیجه گرفت که هیچ دلیلی برای اثرات مضر روی جنین وجود ندارد. بیشترین تجربه با کلرپرومازین و سپس با تری‌فلوپرازین انجام شده است (۱، ۲).

● دو نکته مهم برای خانم‌های باردار مبتلا به صرع عبارت از خطر مالفورماسیون مادرزادی در فرزند و اثر تشنج روی سلامتی مادر و فرزند می‌باشد. ●

■ آنتی‌سایکوتیک‌های دیگر

بر خلاف استفاده وسیع، اطلاعات کمی درباره اثرات بوتیروفنون‌ها در بارداری موجود است. در یک مطالعه روی ۱۰۰ زن که از هالوپریدول در مورد استفراغ حاملگی در سه ماهه اول بارداری

خانم‌هایی که علائم بیماری سایکوز را برای اولین مرتبه در بارداری نشان می‌دهند، مستلزم ارزیابی کلی برای رد علل ارگانیک در زمینه تغییر حالت ذهنی هستند.

خانم‌های مبتلا به سایکوز که تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک‌ها هستند باید برای باردار شدن با پزشک خود مشورت کنند.

به‌طور کلی، از مطالعات کنترل شده می‌توان نتیجه گرفت که به عوامل نورولپتیک در بارداری بی‌خطر هستند اما در عده‌ای از بچه‌ها که در معرض این عوامل بوده‌اند، مالفورماسیون گزارش شده است.

با وجود این که اطلاعات موجود، تراژون بودن مواد آنتی‌سایکوتیک را اثبات نکرده‌اند ولی تا جایی که امکان دارد باید از مصرف آن‌ها در سه ماهه اول بارداری خودداری کرد. قطع درمان در سه ماهه اول در بعضی شرایط محتمل است، ولی قطع درمان ناگهانی، بیمار را با خطر عود بیماری مواجه می‌کند (۱، ۲).

■ فنوتیازین‌ها

اغلب مطالعات اپیدمیولوژیک درباره اثرات فنوتیازین‌ها در بارداری مربوط به دهه‌های پیش است و دارای متدولوژی ضعیف می‌باشند. به‌علاوه در اغلب نوشته‌ها استفاده از آن‌ها، تنها به‌عنوان ضد استفراغ مطرح بوده است.

در یک مطالعه پروسپکتیو ارتباط معنی‌داری بین استفاده از فنوتیازین‌ها در سه ماهه اول



عمقی، گریه تسلی‌ناپذیر و مشکلات تغذیه و خواب می‌باشند.

علایم معمولاً ظرف سه روز اول زایمان در نوزادانی که در معرض درمان خوراکی بوده‌اند، شروع می‌شود. اما در آن‌هایی که در معرض داروی طولانی‌اثر بوده‌اند، ممکن است تا ۴ هفته طول بکشد. علایم به تدریج در یک دوره چند ماهه از بین می‌رود. برای پیش‌گیری از این عوارض دوز داروهای آنتی‌سایکوتیک باید در مدت ۳-۴ هفته قبل از زایمان به تدریج کم شود (۳، ۱).

■ توصیه‌هایی در مورد استفاده آنتی‌سایکوتیک‌ها در بارداری

اطلاعات در مورد آنتی‌سایکوتیک‌ها در بارداری برای تأیید این که این عوامل بی‌خطرترین هستند، کافی نمی‌باشد. بعضی متخصصین مواد با پتانسیل بالا مثل هالوپریدول و تری‌فلوپرازین (به‌عنوان داروی انتخابی) را توصیه کرده‌اند، زیرا آن‌ها پتانسیل کمتری برای ایجاد اثرات موسکارتینی دارند و این مطلب ممکن است احتمال احتباس ادراری یا تاکی‌آریتی را در نوزاد کاهش دهد. این نقطه نظر براساس مشاهدات تئوریک می‌باشد و تجربه بالینی بیشتری در مورد کلرپرومازین نسبت به تری‌فلوپرازین یا هالوپریدول در بارداری وجود دارد و هیچ دلیلی مبنی بر این که عوارض مضر روی جنین داشته باشد، وجود ندارد.

گمان می‌رود وقوع سالانه اختلال دوقطبی تقریباً ۳۰ در ۱۰۰۰۰۰ نفر از زنان باشد و سن متوسط

استفاده کرده بودند، هیچ اثر مضر دیده نشد. اما باید ذکر کرد دوز هالوپریدول به‌طور قابل‌توجهی پایین‌تر از دوز مصرفی آن برای بیماری روانی (سایکوتیک) بود.

دو مورد اختلال کوتاهی اندام‌ها در کودکان متولد شده از خانم‌هایی که طی سه ماهه اول بارداری هالوپریدول مصرف می‌کرده‌اند، گزارش شده است. در هر دو مورد مادر از داروهای دیگر نیز استفاده می‌کرد، به طوری که یک رابطه علتی ملاحظه نشده است. به علت عدم وجود آگاهی زیاد در مورد استفاده بوتیروفون‌ها در بارداری، در سه ماهه اول نباید مصرف شوند.

به‌طور مشابه، اطلاعات کمی درباره اثرات سایر آنتی‌سایکوتیک‌ها که به‌طور وسیع مصرف می‌شوند. مثل تیوگزانتین‌ها، Sulpiride و Pimozide موجود است. مواد جدیدتر مانند Risperidone تا هنگامی که اثرات آن روی بارداری انسان ناشناخته است نباید مصرف شود. همچنین به‌علت عدم اطلاع از اثرات کلوزاپین، نباید آن را در بارداری مصرف کرد. از مصرف فرآورده‌های نورولپتیک طولانی‌اثر، به‌علت اثرات مضر زیاد آن‌ها در حاملگی باید خودداری شود. به هر حال، ممکن است استفاده از آن‌ها در خانم‌هایی که نمی‌توانند درمان خوراکی را تحمل کنند، مناسب باشد. علایم اکستراپیرامیدال در نوزادانی که در رحم مادر در معرض داروهای آنتی‌سایکوتیک بوده‌اند، گزارش شده است.

این علایم شامل: آژیتاسیون (بی‌قراری)، لرزش، هیپر تونیسیته، هیپراکتیویته رفلکس‌های تاندونی



تعبص گزارشگر نیز باشند. در ۴ مورد مطالعه کنترلی که مصرف دارو توسط مادر را در ۲۰۸ کودک مبتلا به آنومالی اپشتین با ۳۹۸ کودک گروه کنترل مقایسه می‌کند، دریافته‌اند که لیتیم دلیل کافی برای آنومالی در جمعیت مطالعه شده نمی‌باشد.

یافته‌های مطالعات بعدی، متضاد هستند. در یک مطالعه روی ۵۹ کودک که در معرض لیتیم بوده‌اند، اظهار شده که خطر مالفورماسیون‌های قلبی، ۸ برابر بیشتر است، در حالی که در مطالعه اخیر افزایش ابتلا در ۱۰۶ کودک در معرض دارو، گزارش نشده است. در آخرین مطالعه یک مورد بارداری در گروه لیتیم بعد از تشخیص پری‌ناتال آنومالی اپشتین خاتمه داده شد. یک مورد VSD (نقص دیواره بین بطنی) در گروه کنترل وجود داشت. این نتایج بیان می‌دارند که در معرض لیتیم بودن در رحم مادر احتمالاً خطر آنومالی‌های قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد. اما در گذشته، اعداد به‌طور قابل توجهی، زیاد برآورد شده است.

هیچ دلیلی مبنی بر این که لیتیم همراه با سایر نقایص تولدی خاص باشد، وجود ندارد. «سندروم بچه شل» در بچه‌های تازه متولد شده که در معرض لیتیم درمانی، نزدیکی ترم بوده‌اند، تشخیص داده شده است که خصوصیات مشخصه آن عبارت است از: شلی عضلانی، فعالیت ضعیف تنفسی و دپرسیون سیستم عصبی مرکزی. سایر اثرات مضر بعد از مصرف لیتیم شامل: گواتر (ناشی از مهار قابل برگشت فعالیت غده تیروئید جنین)

شروع در سال‌هایی است که توانایی بچه‌دار شدن وجود دارد. این که آیا بارداری، زنان را در معرض خطر پیشرفت بیماری روانی قرار می‌دهد، هنوز روشن نیست. زنان با سابقه اختلال دو قطبی مشخص قلبی، بعد از زایمان ۳ تا ۴ برابر بیشتر از هر زمان دیگر با احتمال عود بیماری مواجه می‌شوند. درمان اختلال دو قطبی در خانم‌های باردار معمولاً پیچیده است، زیرا داروهایی که اغلب به‌طور وسیع در درمان آن بیمار استفاده می‌گردند مثل لیتیم، کاربامازپین و سدیم والپروات، همگی با عوارض جنینی همراه هستند (۲، ۱).

■ لیتیم

در مطالعات روی حیوانات، لیتیم با دوزی که در مادر سبب مسمومیت می‌شود، در جنین سبب اختلالات کرانیوفاسیال و مرگ می‌گردد. بیشتر اطلاعات در مورد اثرات لیتیم در بارداری انسان توسط سازمان‌های جهانی در سال ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ جمع‌آوری شده است.

این اطلاعات، نشان می‌دهند که ۱۱ - ۵ درصد بچه‌هایی که در معرض این دارو بوده‌اند، مالفورماسیون‌های مهم داشتند. به‌خصوص، خطر اختلالات قلبی - عروقی ۵ برابر بیشتر و آنومالی اپشتین (اختلال مخصوصی که به‌صورت جابه‌جایی دریچه تریکوسپید در بطن راست به طرف پایین است) ۵۰۰ برابر بیشتر از وقوع قابل انتظار آن در ۲۰۰۰۰ تولد زنده است. اکثر این اطلاعات حاصل، از گذشته جمع‌آوری شده و ممکن است حاوی



و داروساز می‌توانند در مراقبت قبل از تولد نوزاد این خانم‌ها، مشورت‌های مناسب، اطمینان مجدد و تشویق برای پیگیری استفاده از داروی تجویز شده همکاری کنند.

دو نکته مهم برای خانم‌های باردار مبتلا به صرع عبارت از خطر مالفورماسیون مادرزادی در فرزند و اثر تشنج روی سلامتی مادر و فرزند می‌باشد. به هر حال اثبات این مطلب که داروهای ضدصرع و نه خود صرع باعث ابنورمالیتی جنینی می‌شود، بسیار مشکل است. تعدادی از مطالعات گذشته هیچ افزایشی در وقوع مالفورماسیون مادرزادی در مادران مبتلا به صرع که داروی ضدصرع دریافت نکرده‌اند، در مقایسه با جمعیت کلی، پیدا نکرده‌اند. در هر صورت این امکان وجود دارد که بیماری شدید با ابنورمالیتی مادرزادی همراه شود.

داروهای ضدصرع، احتمالاً گروهی از داروها می‌باشند که در تراتولوژی به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. مشکلات وابسته به آن‌ها، اغلب آنومالی‌های دیسمورفیک‌مینور (خصوصیات غیرمعمول صورت یا اندام‌ها که هیچ قدرتی برای انجام فونکسیون کامل ندارند)، شامل اختلالات کرانسیوفاسیال و نقایص انگشتی هستند. مالفورماسیون‌های مادرزادی از قبیل شکاف کام و لب، بیماری مادرزادی قلب، اسپینابیفیدا و اختلالات اسکلتی کمتر دیده می‌شوند. مدارکی وجود دارد مبنی بر این که وقوع نسبی چنین اختلالات مهم در طول سال‌ها با تغییر در تجویز، تغییر می‌کند. خطر مالفورماسیون جنینی به‌عنوان نتیجه در

و دیابت نفروژنیک اینسیپیدوس، آریتمی قلبی و نارسایی احتقانی قلب می‌باشند. این اثرات همیشه همراه با دوز خیلی بالای لیتیم، میزان سمی پلاسما در مادر یا نوزاد نمی‌باشند (۴).

■ صرع (۷، ۶، ۵)

صرع ناحیه درمانی است که در آن مساله تراتوژنیسیته بیشترین حد را دارد. تقریباً از هر ۲۰۰۰ مورد بارداری، یک نفر مبتلا به صرع می‌باشد. درمان این خانم‌ها یک مساله کلینیکی مورد بحث است، زیرا هم برای مادر و هم برای بچه خطراتی وجود دارد. تقریباً تمام داروهای ضدصرع مورد مصرف دارای پتانسیل تراتوژنیسیته هستند. به‌طور ایده‌آل این داروها در تمام دوره بارداری نباید تجویز شود اما خطرات منع درمان در خانم مبتلا به صرع ممکن است بیشتر از خطر تراتوژنیک باشد.

خانم‌های مبتلا به صرع ممکن است در مورد تأثیر صرع و درمان آن روی جنین خود نگران باشند. منطقی است که قبل از حامله شدن با آن‌ها در مورد خطرات احتمالی گفت‌وگو شود. متأسفانه دلایلی وجود دارد که با بعضی خانم‌ها درباره این خطرات یا درباره احتمالات تشخیص قبل از تولد مالفورماسیون صحبت نشده است.

برخلاف خطرات شناخته شده داروهای ضدصرع، با مشاوره قبل از بارداری و درمان مراقبتی در سرتاسر دوره بارداری بیش از ۹۰ درصد خانم‌های مبتلا به صرع می‌توانند یک حاملگی ساده، زایمان طبیعی و بچه سالم داشته باشند. پزشک



داروی منفرد می‌باشد. صرع ممکن است از پدر یا مادر به ارث برسد. بچه یک پدر و یا مادر مبتلا، حدود ۱ در ۲۵ شانس ابتلا به صرع را دارد، این خطر حدود ۱ در ۱۰ بالا می‌رود اگر فردی دیگر در خانواده یا فامیل مبتلا به صرع باشد و ۱ در ۵ بیشتر می‌شود اگر پدر و مادر، هر دو، مبتلا به صرع باشند.

■ اسیدفولیک و نقایص لوله عصبی

لوله عصبی طی چهارمین هفته جنینی تشکیل شده و به طرف مغز و طناب نخاعی بالا می‌رود. قطع این زائده به نقایص مادرزادی منجر می‌شود که شامل اسپینابیفیدا، میکروسفالی و آنانسفالی (عدم وجود مغز به طور کامل یا نسبی) می‌باشد.

برای کمک به پیش‌گیری از نقایص لوله عصبی همه خانم‌ها باید از مکمل‌های اسیدفولیک (۴۰۰ میکروگرم روزانه) هنگام بارداری و در ۱۲ هفته اول بارداری استفاده کنند. در خانم‌هایی که قبلاً یک بچه مبتلا داشته‌اند، نشان داده شده که دوز بالاتر اسیدفولیک (۴ میلی‌گرم روزانه) شانس وقوع بیماری در بچه‌های بعدی (تا حدود ۷۰ درصد از ۳/۵ - ۰/۷ درصد) را بدون ایجاد اثرات مضر جنینی می‌کاهد. این خانم‌ها باید حداقل یک ماه قبل از قصد حاملگی تا ماه سوم حاملگی روزانه ۵ میلی‌گرم اسیدفولیک استفاده کنند (یا ۴ میلی‌گرم اگر فرآورده مناسب در دسترس باشد).

این دوز همچنین برای خانم‌هایی که تحت درمان صرع همراه با افزایش خطر اسپینابیفیدا هستند، توصیه شده است (مثل کاربامازپین و

معرض داروی ضدصرع بودن تقریباً ۳ - ۲ برابر بیشتر از خطر در عده‌ای است که در معرض دارو نبوده‌اند و با مقدار دوز دارو مرتبط است. در خانم‌های مبتلا به صرع که درمان نشده‌اند ممکن است به طور جزئی خطر زایمان بچه غیرطبیعی مادرزاد بیشتر از جمعیت کلی باشد.

■ درمان قبل از بارداری

مشکلات بالقوه بارداری در یک خانم مبتلا به صرع را باید از هنگامی در نظر گرفت که وی برای اولین بار از نظر جنسی فعال می‌شود. از آنجایی که درمان ضدتشنج ممکن است در سرتاسر طول دوره تولیدمثل ضروری باشد. پتانسیل قابل ملاحظه برای به طور غیرعمدی در معرض این داروها بودن وجود دارد که ممکن است در رشد جنین اثر بگذارد. مشاوره تخصصی در مورد نیاز برای جلوگیری موثر از بارداری، پتانسیل تراژدیک داروهای ضدصرع و نیاز برای درمان مداوم، اگر حاملگی صورت گیرد، لازم است.

خانم‌هایی که قصد حامله شدن دارند باید برای مشورت به یک متخصص (نورولوژیست) مراجعه کنند. قطع تدریجی درمان دارویی قبل از حاملگی ممکن است برای تعدادی از خانم‌ها که حداقل به مدت ۲ سال تشنج نداشته‌اند، امکان‌پذیر باشد. از آنجایی که هیچ داروی ضدصرع مهمی در طی بارداری بی‌خطر ذکر نشده، وقتی درمان ضروری باشد، هدف حفظ کنترل خوب تشنج در طول بارداری با کمترین دوز موثر و به طور ارجح با یک



در بیست و یکمین روز اولین یا دومین سیکل اندازه‌گیری گردد.

گمان می‌رود وقوع اثرات مضر با این دوز بالای استروژن که مشابه با وقوع آن به هنگام مصرف دوز استاندارد این فرآورده در خانم‌هایی که داروهای محرک آنزیم استفاده نمی‌کنند، باشد.

اگر داروی محرک آنزیم قطع شود مصرف میزان اضافی کنتراستپتو باید برای ۸ - ۴ هفته ادامه یابد تا عملکرد متابولیک کبد به حالت عادی برگردد.

■ تشنج در حاملگی

معمولاً کثرت تشنج در بارداری بدون تغییر باقی می‌ماند. اگرچه در تعدادی از خانم‌ها، مخصوصاً در خانم‌هایی با کنترل ضعیف، ممکن است افزایش یابد. فاکتورهای دخیل و احتمالی شامل تغییرات در فارماکوکینتیک داروهای ضدصرع، پذیرش ضعیف بیمار، ویار و عدم خواب می‌باشند. اگر خانم‌ها دچار ویار باشند ممکن است تنظیم زمان دوزها مطابق با زمانی که شدت ویار کم است، انجام گیرد. به‌طور کلی، تشنج‌های کوچک روی جنین اثر کمی دارند یا اثر ندارند اما تشنج‌هایی که منجر به سقوط می‌شوند، ممکن است به جنین آسیب رسانده و زایمان زودرس یا سقط جنین را موجب شوند.

تشنج‌های بزرگ همراه با سیانوز می‌تواند ایجاد آنوکسی جنین کند و تشنج استاتوس منجر به مرگ جنین و مادر می‌شود. بنابراین، کنترل موثر تشنج و به‌ویژه جلوگیری از تشنج استاتوس اساسی است. تغییرات فیزیولوژیک بارداری منجر به ازدیاد حجم

والپروات سدیم). با این وجود در حال حاضر، هیچ مدرکی مبنی بر این که این ماده، شانس ابتلا را کم می‌کند، وجود ندارد. خانم‌هایی که سایر داروهای ضدصرع را دریافت می‌کنند باید به میزان ۴۰۰ میکروگرم در روز اسیدفولیک مصرف کنند مگر آن که دلیلی وجود داشته باشد که دوز بالاتر ارجح است. اسیدفولیک سطح سرمی فنی‌توین را کم می‌کند و می‌تواند منجر به کاهش کنترل تشنج در بعضی بیماران شود.

■ حاملگی و قرص‌های ضدبارداری

اثر کنتراستپتوهای خوراکی حاوی پروژسترون به تنهایی و نوع ترکیبی آن ممکن است توسط دارو‌هایی که آنزیم‌های میکروزومال کبیدی را تحریک می‌کنند، کاهش یابد (فنی‌توین، فنوباریتول، پرمیدون و کاربامازپین).

خانم‌هایی که هر کدام از این داروها را دریافت می‌کنند و احتیاج به یک کنتراستپتو خوراکی نیز دارند باید معادل ۵۰ میکروگرم تینیل‌استرادیول یا دو برابر دوز معمول یک قرص حاوی پروژسترون به تنهایی دریافت کنند.

اگر خونریزی پیشرفت کند، دوزهای بالاتر استروژن که به‌عنوان دوزهای چندگانه یک قرص استاندارد دریافت می‌شوند، ممکن است مورد نیاز باشند. بعضی بیماران بیش از ۱۰۰ میکروگرم استروژن برای مهار اوولاسیون لازم دارند.

عده‌ای از متخصصین پیشنهاد می‌کنند که برای اطمینان از مهار اوولاسیون، غلظت‌های پروژسترون



ساعت اول زندگی به دلیل تخلیه ویتامین K وابسته به فاکتورهای انعقادی، خونریزی داشته باشند. بنابراین، باید به بچه در هنگام تولد ویتامین K داده شود. همچنین ممکن است یک ماه قبل از زایمان به مادر ویتامین K خوراکی (روزانه ۱۰ میلی گرم) داد.

■ مراقبت بعد از زایمان

بعد از زایمان برای سلامتی مادر و بچه باید تشنج را کنترل کرد. تغییرات فارماکوکینتیک در این زمان می‌تواند منجر به افزایش غلظت دارو و ایجاد اثرات سمی شود. سطوح خونی باید به‌طور منظم چک شده و دوز داروهای ضدصرع باید به مقدار مصرف قبل از بارداری برگردد. مادرانی که تحت درمان با داروهای ضدصرع هستند می‌توانند به بچه‌های خود شیر دهند. اگر مادر دوزهای بالای داروی ضدصرع یا چند داروی آرام‌بخش استفاده می‌کند ممکن است آرام کردن بچه مشکل باشد، باید رشد کودک مرتباً ارزیابی شود. مهم‌ترین نکات وابسته به درمان صرع در بارداری در جدول (۱) خلاصه شده است.

■ تراتوژنیستیه داروهای ضدصرع

تقریباً تمام داروهای ضدصرع مهم اثرات تراتوژنیک دارند اما معلوم نیست که کدام یک از این داروها بیشترین اثر تراتوژنیستیه را دارد. به‌نظر می‌رسد که افزایش کمی در خطر مالفورماسیون‌های عمده به‌ویژه شکاف‌های صورت و ناهنجاری‌های مادرزادی قلب در ارتباط با در معرض هر کدام از این داروها قرار گرفتن در رحم وجود داشته باشد.

توزیع، کاهش اتصال پروتئینی و افزایش دفع دارو می‌شود.

نتیجتاً هرچه روند حاملگی جلوتر می‌رود غلظت داروهای ضدصرع کاهش می‌یابد. سطوح پلاسمایی داروهای ضدصرع باید به‌طور منظم در سرتاسر دوره بارداری ارزیابی شود و اگر لازم بود برای به حداقل رساندن تشنج‌ها میزان مصرف را زیادتر کرد. خانم‌ها باید به ادامه درمان تشویق شده و به آن‌ها قوت قلب داده شود که افزایش دوز دارو منجر به بدتر شدن شرایط نمی‌گردد.

■ بارداری، زایمان و تولد

برای بسیاری از خانم‌های مبتلا به صرع، بارداری امری نسبتاً معمولی است. با این وجود خطر بعضی از شرایط پیچیده مثل پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، کم‌خونی، خونریزی واژینال و زایمان زودرس ممکن است افزایش یابد. تا هنگام زایمان پیشرفت مادر و بچه باید به‌طور منظم ارزیابی گردد. تمام خانم‌های باردار که تحت درمان با داروهای ضدصرع هستند باید در بیمارستانی که برای درمان تشنج یا صرع استاتوس و وسایل کافی موجود است، وضع حمل نمایند.

بچه‌هایی که در رحم مادر در معرض داروهای ضدصرع آرام‌بخش مثل فنوباریتون یا بنزودیازپین می‌باشند، ممکن است در موقع تولد علایم قطع دارو را نشان دهند. حدود ۵ درصد از بچه‌هایی که طی بارداری در معرض کاربامازپین، فنی‌توین، باربیتون یا پریمیدون بوده‌اند ممکن است در ۲۴



جدول ۱ - درمان صرع طی بارداری

<p>قبل از بارداری</p> <ul style="list-style-type: none"> * مشاوره تخصصی برای خانم‌های مبتلا به صرع ضروری می‌باشد. * احتمال قطع درمان دارویی در عده‌ای از خانم‌ها وجود دارد. * تغییر رژیم دارویی ضدصرع اگر لازم باشد. * کنترل بهینه تشنج با کمترین دوز موثر دارو، به طور ارجح با یک داروی منفرد. * شروع مصرف اسیدفولیک
<p>در دوران بارداری</p> <ul style="list-style-type: none"> * تقویت پذیرش بیمار برای درمان دارویی * ارزیابی مرتب سطوح سرمی و تعدیل دوز داروی ضدصرع اگر لازم باشد. * تکمیل دوره اسیدفولیک * دادن ویتامین K (۱۰mg) طی چهار هفته قبل از زایمان
<p>هنگام زایمان</p> <ul style="list-style-type: none"> * دادن ویتامین K به مادر و بچه * آگاه کردن از اثرات احتمالی نئوناتال به هنگام درمان دارویی مادر
<p>بعد از زایمان</p> <ul style="list-style-type: none"> * ادامه تجویز درمان دارویی * کاهش دوز داروی ضدصرع مطابق با سطح سرمی دارو * ارزیابی بچه اگر شیرخوار است.

مثل پایین قرار گرفتن گوش‌ها، پل بینی پهن، افزایش فاصله چشم‌ها و نقایص انگشتی به‌طور قابل توجه در فرزند خانم‌هایی که با داروهای ضدصرع درمان شده‌اند بیشتر از آن‌هایی است که مادران‌شان صرع نداشته‌اند. این آنومالی‌ها می‌تواند به تنهایی یا همراه با کاهش رشد، مالفورماسیون‌های عمده و عقب‌ماندگی ذهنی قبل یا بعد از تولد ایجاد شوند.

این که آیا تمام داروها می‌تواند سبب سندروم جنینی اختصاصی شوند، مورد بحث است. زیرا بین الگوهای اختلالی توضیح داده شده، هم‌پوشانی زیادی وجود دارد.

بیشتر مقالات به‌وجود یک سندروم جنینی دارویی ضدصرع که می‌تواند به‌وسیله هر داروی ضدصرعی به‌وجود آید، اشاره کرده‌اند اما احتمال دارد که این اختلالات به‌علت خود صرع باشد.

■ مکانیسم‌های تراتوژنیسیته

مکانیسم‌های دخیل در تراتوژنیسیته داروهای ضدصرع نامشخص است. با این وجود داروهای ضدصرعی که تغییرات مهمی در اسیدفولیک ایجاد می‌کنند (فنی‌توین و باربیتورات‌ها) کمترین خطر را برای ایجاد نقایص لوله عصبی دارند. برعکس، موادی که به‌ویژه همراه با اسپینایفیدا هستند (سدیم والپروات و کاربامازپین) اثر کمی روی مسیر اسیدفولیک دارند.

مشخص شده که فاکتورهای ژنتیکی در تراتوژنیسیته داروهای ضدصرع مهم است.

با این وصف، خانم‌های باردار معمولاً به مصرف دارو ادامه می‌دهند، زیرا اثرات تشنج خطرناک‌تر از اثرات تراتوژنیک می‌باشد. مطالعات زیادی نشان داده که آنومالی‌های مینور



مادرزادی به نام سندرم هیدانتوین جنینی در بچه‌هایی که در رحم مادر در معرض فنی توین بوده‌اند، گزارش شده است. این سندرم شامل اختلالات کرانیوفاسیال و اختلالات انگشتی، نقص ذهنی و کمبود رشد درون رحمی می‌باشد. اختلالات کرانیوفاسیال گزارش شده عبارتند از: پل بینی پهن، پایین قرار گرفتن گوش، کوچکی دور سر و هیپرتلوریسم چشمی (افزایش فاصله چشم‌ها). نقایص انگشتی شامل عدم وجود ناخن یا ناخن‌های کوچک و شکل غیرطبیعی انگشتان و شست می‌باشد. به هر صورت، این شک وجود دارد که آیا این سندرم اختصاصاً توسط فنی توین ایجاد می‌شود یا نه.

پیشنهاد می‌کنند که نوروبلاستوم متاستاتیک و سایر تومورهای بدخیم ممکن است در بچه‌هایی که در رحم در معرض فنی توین بوده‌اند، دیده شود.

■ والپروات سدیم

دو جنبه مهم تراتوژنسیته والپروات سدیم عبارتند از: ارتباط با نقایص لوله عصبی و احتمال سندرم والپروات جنینی، ارتباط والپروات با اسپینایفدا در سال ۱۹۸۲ برای اولین بار گزارش شد. آزمایشات بعدی تایید کرده‌اند که طی دوران بحرانی جنینی (روز ۳۰ - ۱۷ بعد از لقاح) در معرض والپروات سدیم بودن، خطر نقایص لوله عصبی را ۲ - ۱ درصد بالا می‌برد. به همین دلیل دوز تام روزانه تا جایی که ممکن است بایستی کم شود و در دوزهای منقسم (حداقل سه دوز در روز) استفاده شود.

بیشتر داروهای ضدصرع به‌وسیله آنزیم‌های میکروزومال کبدی به واسطه‌های متابولیک ۱۷ اپوکسید تبدیل شده‌اند. این اپوکسیدها سپس به‌وسیله آنزیم اپوکسید هیدرولاز سمیت‌زدایی می‌شوند. از مطالعات اولیه نتیجه گرفته‌اند که بین میزان مالفورماسیون‌ها و سطوح بالای واسطه‌ها، به‌ویژه آرنوکسیداز ارتباط وجود دارد.

□ اثر دوز و تعدد داروها

مطالعات حیوانی نشان‌دهنده ارتباط بین دوزهای بالای داروهای ضدصرع و افزایش خطر تراتوژنیک می‌باشد. چنین ارتباطی، به استثنای اسپینایفدا که به‌وسیله سدیم والپروات ایجاد می‌شود، هنوز در انسان به‌طور قطعی نشان داده نشده است.

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که وقوع مالفورماسیون‌ها در کودکان به‌دنیا آمده از خانم‌هایی که با چند داروی ضدصرع درمان می‌شوند و آن عده که با ترکیب دارویی مشخص درمان می‌شوند، بیشتر است. ترکیب داروها، به‌خصوص سه دارو یا بیشتر، خطر مهم مالفورماسیون‌های جنینی را به همراه دارند. به‌عنوان یک اصل کلی، درمان با یک داروی ضدصرع منفرد در خانم‌هایی که ممکن است حامله باشند، ارجح است. ترکیب فنوباریتون + فنی توین + پریمیدون و ترکیب کاربامازپین + فنوباریتون + والپروات سدیم به‌ویژه با خطر بالای تراتوژنیک در ارتباط بوده و منع مصرف دارد.

■ فنی توین

یک الگوی مشخص مالفورماسیون‌های



مالفورماسیون‌های مادرزادی ثابت نشده است. به هر حال، اتوسوکسیمید باید به‌عنوان داروی انتخابی در تشنج‌های اِسنس در خانم‌هایی که باردار هستند، در نظر گرفته شود.

■ داروهای ضدصرع جدید

در دوزهای بالاتر، ویگابترین در خرگوش‌ها با میزان بالایی وقوع شکاف کام همراه بوده است. لاموتریزین و گاباپنتین در مطالعات روی حیوانات تراژون شناخته نشده‌اند. گزارشاتی در مورد استفاده این داروها در بارداری انسان برای تشخیص بی‌خطر بودن آن‌ها وجود دارد.

منابع

1. Lee A, Donaldson S.: Psychiatric and neurological disorders: Part 1: the pharm. J. 254: 87-90. 1995.
2. Miller LJ. Clinical strategies for the use of psychotropic drug during pregnancy: sychiat, Med: 9(2): 275-298. 1991.
3. Robinson GE, Stewart DE, Flak E. The rational use of psychotropic drugs in pregnancy and postpartum. Can psychiatry: 31: 183-191. 1986.
4. Cohen LS et al: a reevaluation of risk of in utero exposure to lithium: JAMA. 271(2): 146-150. 1994.
5. Lee A, Donaldson S. Psychiatric and neurological disorders: Part II, the pharm J. 254: 118-121, 1994.
6. O'Brien MD. Gilmour-white,s: Epilepsy and pregnancy; Br Med J: 307: 492-495, 1993.
7. Epilepsy and pregnancy. Drug ther Bull: 32(7): 49-51, 1994.

ویژگی‌های سندرم والپروات جنینی عبارتند از: اختلالات کرانیوفاسیال و انگشتی و عقب‌افتادگی تکامل پسیکوتومور. بسیاری از متخصصین گمان می‌کنند که نقایص مربوط به والپروات سدیم شامل مالفورماسیون‌های ادراری - تناسلی و قلبی - عروقی از اختلالات مربوط به داروهای ضدصرع مجزا هستند.

■ کاربامازپین

تا چند سال قبل، مصرف کاربامازپین در بارداری نسبتاً بی‌خطر در نظر گرفته می‌شد اما در گزارشی که در سال ۱۹۸۹ چاپ شد، بچه‌های متولد شده با الگوی فامیلی اختلالات مینور کرانیوفاسیال، اختلالات انگشتی - ناخنی و تأخیر رشد که اغلب همراه با مصرف دارو بودند، گزارش شده است.

تشابه میان بچه‌هایی که قبل از تولد در معرض کاربامازپین و فنی‌توین بوده‌اند، محتمل است. زیرا هر دو دارو از طریق مسیر آرنواکسیداز متابولیزه می‌شوند. این مطلب تأییدکننده این فرضیه است که واسطه اپواکسیدی بیش از خود دارو تراژون است.

■ اتوسوکسیمید

به‌دلیل تعداد کم گزارشات مینی بر استفاده آن به‌عنوان منوتراپی در بارداری، رابطه علتی بین در معرض اتوسوکسیمید بودن در رحم و

