

مشکلات کار برد داروهای ضد روماتیسم در زنان باردار

دکتر احمد رضوانی

دکتر مریم پوررضا

مراحل رشد جنین و ویژگیهای ژنتیک جنین و سلامتی یا بیماری مادر نیز وابسته است (۲).

۱- گامتوژنز :

معمولاً اگر دارویی باعث اختلال تخمک گذاری شود ، کمتر احتمال ایجاد نقص خلقت مادرزادی دارد ، زیرا از ابتدا نمیگذارد جنین تشکیل شود . اگر اثر دارو ضعیف باشد احتمال باروری را کم میکند .

۲- مرحله تشکیل اعضاء Segmentation :

بعد از انجام لقاح و باروری ، اول تقریباً بمدت یک هفته در رحم بحالت آزاد باقی میماند ، یعنی بجدار رحم نمیچسبد . این اوول کاملاً جوان یا بلاستوسیت ، بسیار حساس و آسیب پذیر است و سمومیتهای دارویی باعث مرگ آن میشود . روز هفتم یا هشتم جنین به گوشه ای از دیواره رحم میچسبد و سلولهای آن به سرعت شروع به تکثیر میکنند . از این زمان تا روز چهارم ، جنین از حداکثر آهنگ رشد برخوردار است و عوارض داروها هم - از نظر ایجاد نقص خلقت مادرزادی - بالطبع در این فاصله زمانی بمراتب بیشتر خواهد بود .

در حدود روز بیستم افتراق شیمیائی (Chemical differentiation) و در حدود روز چهارم افتراق تشریحی (Morphological differentiation) اتفاق میافتد . در ضمن درجه حساسیت هر عضو جنین ، از نظر ایجاد نقص خلقت مادرزادی ، تابع زمان معینی است . مثلاً قلب

زن باردار ممکن است قبل از حاملگی مبتلا به روماتیسم شده باشد و بیماریش در جریان حاملگی ادامه پیدا کند ، یا اینکه در موقع حاملگی مبتلا به روماتیسم شود . در هر دو مورد این پرسش پیش میآید که آیا دادن داروی ضد روماتیسم به چنین شخصی ، برای جنین عارضه تولید می کند یا نه ؟ بعلاوه چون عده ای از این داروها ، ضد درد و ضد التهاب هستند ، ممکن است درحالاتی بجز روماتیسم هم مصرف شوند . بطور یقین همه این داروها دارای عوارضی هستند که در زن باردار یا جنینی که در رحم دارد ، دیده میشوند . موضوع مورد بحث در این نوشتار ، بررسی عوارض در جنین است ولی بعضاً اشاره ای هم به عوارض نزد مادر خواهد شد .

بطور کلی ضایعات داروها در جنین را می توان برای بهتر تفهیم شدن مطلب ، به سه گروه تقسیم کرد :

۱- نقص خلقت مادرزادی .

۲- مسمومیت جنین .

۳- عوارض بعد از تولد .

دسته اول مهم تر از دودسته دیگر میباشد . قبل از شرح مجزای ضایعات ، خلاصه مراحل رشد جنین را یادآور میشویم :

مقدمتاً باید گفت که اثر داروها تنها ارتباط به ساختمان شیمیائی و اثرات فارماکولوژیک آنها ندارد ، بلکه اثر آنها به

باشند. در زیر بشرح اثرات احتمالی زیان آور داروهای ضد روماتیسم بر روی جنین میپردازیم. داروهای ضد روماتیسم تحت عنوان داروی مصرف شده برای درمان علامتی و داروهای اصلی ذکر خواهد شد.

۱- درمان علامتی

الف- کورتیکواستروئیدها:

این مواد از سد جفت عبور میکنند (۱).

در تجربیات انجام شده روی حیوانات، بکار بردن کورتیکواستروئید با مقادیر بالا، ناهنجاریهایی از قبیل ضایعات سقف دهان، سقط، تولد زودتر از موعد و کمی رشد را موجب میشود.

اثرات تراتوژن مشتقات مختلف کورتیکواستروئید متفاوت است. با احتساب مقادیر متعادل اثر تری آمینولون (Ledercort) از همه قوی تر است. اثرات دگزامتازون (Decadron) و پردنیزولون (Diadreson) بایکدیگر برابر است. کورتیزون و بتامتازون (Celestone) اثرات کمتری دارند و بالاخره متیل پردنیزولون (Medrol) بدون اثرات تراتوژن میباشد.

مطابق تجربیات انجام شده در مصرف تری آمینولون، میتواند نقص تیموس و تأخیر در تکامل لنفوسیتها را بدنال داشته باشد؛ مقدار IgG و IgM نقصان پیدا میکند. گاهی آسیبهای برگشت ناپذیر در روی سیستم ایمنی جنین حیوانات دیده شده است. درباره اثرات تراتوژن کورتیکواستروئیدها در انسان، گزارشهای متعدد و در عین حال ضد و نقیضی منتشر شده است.

گاهی بعد از بکار بردن مقادیر زیاد دارو، ناهنجاریهایی - بویژه بصورت بازماندن سقف دهان و یا افزایش مرگ و میر جنین - گزارش شده است.

با وجود این، عدهای عقیده دارند که این ناهنجاریها و عوارض، احتمالاً بیشتر مربوط به خود بیماری زن باردار میباشد تا داروئی که مورد مصرف قرار گرفته است.

در صورت بکار بردن کورتیکواستروئیدها بمدت طولانی ممکن است کمی رشد جنین بعلت اثر ضد آنابولیک کورتیکواستروئیدها و یا نارسائی زودگذر غده فوق کلیوی ایجاد گردد. این موضوع میتواند در مورد بکار بردن ACTH نیز صادق باشد. در این مورد نیز گزارشهای ضد و نقیضی موجود است.

بطور کلی بکار بردن کورتیکواستروئیدها در دوران حاملگی ممنوع نیست ولی مثلاً مقدار مصرف پردنیزولون نباید از ۵ تا ۱۵ میلیگرم در روز تجاوز کند.

ب) سالیسیلاتها

مشتقات اسید سالیسیلیک از سد جفت عبور میکنند. در گزارشهای اولیه، بکار بردن سالیسیلاتها در تمام دوره حاملگی

بین روزهای ۲۰ - ۴۰ و دستگاه عصبی مرکزی بین روزهای ۱۵ - ۲۵ و اندامهای حرکتی بین روزهای ۲۴ - ۳۶ بیشترین حساسیت را به داروها نشان میدهند.

گرایش داروها و یا متابولیتهای آنها به اعضاء مختلف نیز متفاوت است. این گرایش گاهی آنقدر شدید است که جنبه اختصاصی پیدامیکند. بعنوان نمونه تالیدومید باعث نقص خلقت مادرزادی در اندام و اشعه ایکس باعث نقص خلقت در دستگاه عصبی و بینائی و وپروس سرخک باعث ضایعات قلبی و ضایعه شنوایی میشود.

۳- مرحله جنینی (Fetal): در این مرحله

اعضاء تشکیل شده و فرم مشخص یافته اند و فقط دستگاه تناسلی است که تأخیر دارد و تشکیل کامل آن تا سه ماه بطول میکشد. نقص خلقت مادرزادی در این مرحله کمتر دیده میشود (بجز در مورد دستگاه تناسلی)؛ ولی اثرات سمی داروها روی جنین ممکن است بروز کند.

از ماه سوم به بعد کمتر عاملی میتواند نقص خلقت مادرزادی ایجاد کند ولی عوارض سمی داروها بجای خود باقی است که گاهی هم منجر به سقط میگردد.

۴- زایمان و بعد از تولد: در صورت بکار بردن

دارو در زمان زایمان بایستی توجه داشت که نیمه عمر دارو در جنین رسیده طولانی تر از همین زمان در شخص بالغ میباشد و با در نظر گرفتن عدم تکامل کار اعضاء در جنین ممکن است دارو در این مرحله نیز به جنین آسیب رساند.

۵- زمان شیر دادن در هنگام تجویز داروها به زائوی شیرده

ممکن است دارو همراه شیر به بدن طفل منتقل گردد. داروها نه تنها با کیفیت انتشار وارد شیر میشوند بلکه گاهی بصورت ترشح فعال از اپی تلیوم غدد شیر به داخل مجاری شیر ترشح میگردد. چون بدن کودک آمادگی کافی برای دفع داروها را ندارد، امکان بروز عارضه داروئی افزایش پیدامیکند (۳).

در ارزیابی اثرات زیان آور داروها روی جنین عبور آنها از جفت اصل اساسی است. اگر داروئی از جفت عبور نکند بالقوه اثرات زیان آور روی جنین ندارد. اصولاً عبور داروها از جفت مشابه عبور آنها از غشاء میباشد. مواد قابل حل در چربی بسرعت از جفت میگذرند. با کم شدن قدرت حلالیت در چربی، میزان عبور دارو از جفت کم میشود. مواد قابل حل در آب، بویژه مواد معدنی سریعاً از جفت عبور میکنند.

ملکولهای درشت پروتئین پشت سد جفت باقی میماند و وارد گردش خون جنین نمیشوند. بعضی از حالات مرضی مانند: افزایش فشار خون شریانی، دیابت، توکسمی حاملگی و یا ضایعات خود جفت باعث تغییر نفوذ پذیری میگردد.

داروهای ضد روماتیسم میتوانند از جفت عبور کنند و بهمین علت نیز بالقوه میتوانند اثرات زیان آوری روی جنین داشته

از گزارشهایی که در آمریکا و ژاپن منتشر شده است چنین برمیآید که این دارو در دوران حاملگی به تعداد زیادی از زنان تجویز گردیده است بدون آنکه ناهنجاریهایی در جنین ایجاد نماید. با ایندومتاسین و همچنین فنیل بوتازون و ناپروکسن واسید مفنایمیک توانسته اند از سنتر پروستاگلاندین در آزمایشهای انسانی و حیوانی جلوگیری نموده بر طول دوره حاملگی و همچنین زمان زایمان بیافزایند.

تجویز این دارو در زمان زایمان و دوره شیردادن، ممکن است در کودک ایجاد یرقان نماید؛ زیرا قدرت اتصال به پروتئینها و همچنین تشکیل اسید گلوکوکورونیک در طفل دچار اختلال میگردد.

ه) سایر داروهای باصطلاح ضد روماتیسم

در مورد ترکیباتی مانند اسید فلو فنمایمیک، مفنایمیک و نیفلومین آلکوفناک تاکنون - در آزمایشهای حیوانی - اثرات سقطزائی و سمی روی جنین گزارش نشده است. با وجود این توصیه میشود فقط در صورت ضرورت مصرف، به تجویز این داروها اقدام نمایند.

۲- داروهای اصلی درمان روماتیسم الف) طلا

این ماده در خون جفت یافت میشود و در بدن طفل نیز تجمع پیدا مینماید. استعمال آن گاهی ممنوع اعلام گردیده است و گاهی نیز مصرف آنرا مجاز دانسته اند. با وجود آنکه ناهنجاریهایی بعد از بکاربردن طلا دیده نشده معهداً چون طلا جزو فلزات سنگین است میتواند باعث وقفه آنزیمهای مختلفی در بدن طفل شده و رشد جنین را دچار اختلال سازد.

عدهای اعتقاد دارند که اصولاً بایستی در موقع درمان باطلا از بروز حاملگی جلوگیری کرد و اگر بیمار حامله شد باید درمان را قطع کرد. گرفتن این تصمیم آسان است زیرا از ماه دوم حاملگی، حالت بالینی پلی آرتریت مزمن بهبودی محسوسی پیدا میکند. دلیل این امر آنطور که باید روشن نیست و عدهای آنرا بخاطر افزایش میزان کورتیزول پلازما میدانند، با وجود این پارامترهای سرولوژیک و همورال تغییر محسوسی پیدا نمیکند. متأسفانه این بهبودی فقط تا چند ماه بعد از حاملگی ادامه پیدا میکند.

ب) د - پنی سیلامین

راجع به عبور د - پنی سیلامین از جفت مطالعات مختلفی انجام شده است. این دارو با مقادیر زیاد اختلال در ساختمان استخوانها و مفاصل جنین ایجاد میکند.

دریک گزارش، ۱۸ زن باردار که مبتلا به سندرم ویلسون و یاسستین اوری بوده اند، تحت درمان با د - پنی سیلامین قرار گرفته اند. مقدار مصرف بین ۹۰۰ تا ۳۰۰۰ میلیگرم در روز بوده است؛ در مورد یکی از این زنان، طفل متولد شده دچار نقص

- باستثنای نزدیکهای زمان زایمان - مجاز شناخته شده است. اخیراً ناهنجاریهایی در سیستم عصبی مرکزی، بعد از بکاربردن اسید سالیسیلیک در اولین سه ماهه حاملگی گزارش شده است (۷).

بعلاوه اختلالات رشد، در رفتگی مادرزادی مفصل ران، آکوندرپلازی و نارسائی قلبی مادرزادی در مواردی که در طول بارداری بطور مداوم از ترکیبات سالیسیلات استفاده شده، گزارش گردیده است.

اسید استیل سالیسیلیک یک مهار کننده قوی سنتر پروستاگلاندین است. پروستاگلاندین E و F میتواند رحم باردار را منقبض نماید.

پس از استعمال ۳۲/۵ گرم اسید استیل سالیسیلیک در روز (قبل از زایمان) میتوان مدت بارداری را تا یک هفته طولانی تر نمود و همچنین مدت زایمان را بطور قابل توجهی افزایش داد. اسید استیل سالیسیلیک از چسبندگی پلاکتها جلوگیری مینماید و بر فاکتور پروترومبین و هاگه من اثر میگذارد.

با دادن اسید استیل سالیسیلیک در موقع زایمان، خونریزی بیشتر مادر را باید انتظار داشت؛ ضمناً ممکن است خونریزیهای مرگ آور مادر یا نوزاد پیش آید.

اگر سالیسیلاتها در سومین سه ماهه حاملگی و در موقع شیردادن مصرف شوند، میتوانند سبب وقفه در چسبیدن بیلی روبین به آلبومین گردیده از راه کم شدن اتصال آن به اسید گلوکوکورونیک، از دفع آن جلوگیری نمایند، که نتیجه آن بروز یرقان نزد نوزاد است.

ج) مشتقات پیرازولون

این داروها نیز از سد جفت عبور کرده و وارد گردش خون جنین میشوند. در شیر مادر مشتقات پیرازولون یا بمقدار کم یافت میشود و یا اصلاً یافت نمیشود.

آزمایشهای انجام شده بر جنین مرغ نشان داده است که اکسی فن بوتازون (Tanderil) ناهنجاریهای مختصری ایجاد میکند. تحت اثر فنیل بوتازون در حیوانات آسیبهای مغز استخوان و همچنین آسیبهای استخوان بندی مشاهده شده است.

در مقالات علمی راجع به اکسی فن بوتازون و فنیل بوتازون به اثرات تراژوژن این ترکیبات اشاره ای نشده است ولی در موارد ضروری، استعمال این داروها را در دوران حاملگی ممنوع نکرده اند.

د) ایندومتاسین (Indocid)

این دارو نیز از سد جفت عبور میکند و در شیر مادر یافت میشود. در مورد تراژوژن بودن آن عقاید ضد و نقیضی وجود دارد (۸).

غیر فعال تیواوریک و مقدار کمی بصورت ۶ مرکاپتوپورین و بقیه بصورت آذاتیوپورین تغییر نیافته دیده میشود .
در آزمایشهای انجام شده روی حیوانات ناهنجاریهائی بصورت آسیبهای سیستم استخوان بندی ، نقص تیموس ، اختلالات سیستم خون ساز ، مشاهده شده است .

در موارد نادر گاهی ناهنجاریهای کروموزومی برگشت پذیر و همچنین نقص مادرزادی ویا سقط جنین مشاهده گردیده است .

اصولاً بایستی دقت نمود که درموقع مصرف و تا ۱۲ ماه بعد از مصرف آذاتیوپورین بیمار حامله نشود . ولی گزارشهای وجود دارد که طی آن به کاربردن پردنیزولون و کلروکین همراه با آذاتیوپورین نزد زنان باردار برای درمان لوپوس اشاره شده و طفل سالم بدنیا آمده است . در این مورد بایستی توجه داشت که سیر بیماری لوپوس در دوران حاملگی - بویژه اگر اختلال کلیوی یا قلبی پیش آید - بدتر میشود . انجام سقط جنین نیز ممکن است وضع مریض را وخیم تر نماید . بهمین علت در این قبیل بیماران جلوگیری از حاملگی بهترین راه است .

خلاصه :

در این مقاله مراحل تشکیل و تکامل جنین شرح داده شده است . داروهای ضد روماتیسم تحت عناوین داروهای اصلی و داروهای درمان کننده علامتی ، به ترتیب ذکر و عوارض جنبی آنها بررسی گردیده است . عوارض شامل : مرحله قبل از لانه گزینی ، مرحله بین روز هفتم و چهارم ، از روز چهارم تا زمان زایمان ، هنگام زایمان و بلاخره شیر دادن است . عبور داروها از جفت و اختصاصات آن ذکر گردیده است و نتیجه گیری شده که در مصرف اکثر داروهای ضد روماتیسم - در فاصله روز هفتم تا چهارم حاملگی - باید حداکثر احتیاط را رعایت کرد و در صورت امکان از مصرف دارو خودداری نمود .

سیستم کولازن و نسج هم بند - نظیر آنچه در سندرم Ehlres - Danlos دیده میشود - بوده است (۶) .
توصیه میشود د - پنی سیلامین را فقط در موردی که بیمار به سندرم ویلسون و یا مسمومیت از فلزات سنگین در زمان بارداری ، دچار میشود ، مصرف نمایند که در این حال نیز مقدار مصرف روزانه بایستی از ۱۵۰۰ میلیگرم تجاوز نماید .

لازم بتذکر است که د - پنی سیلامین با داروهای ضد حاملگی تداخل دارویی دارد . تنها بعد از کنار گذاردن مصرف قرصهای ضد حاملگی میتوان روی موفقیت درمان با د - پنی سیلامین حساب کرد (۴) .

ج) مشتقات کلروکین

این ترکیبات از جفت رد میشوند و همچنین وارد شیر مادر میگرددند . بطور عموم زنانی که این دارو را مصرف مینمایند ، بایستی باردار شوند . در کنار اثر سقط زائی این داروها ، اغلب ناهنجاریهائی بصورت رتینوپاتی و ترمبوسیتوپنی دیده شده است .

با ارزیابی خطرات احتمالی توصیه میشود از کلروکین در زمان بارداری فقط بهنگام پیشگیری و درمان مالاریا و همچنین موارد لوپوس اریتماتو استفاده شود (۵) .

د) داروهای ضد ایمنی

اثر سقط زائی و مسمومیت این ترکیبات امروزه تقریباً شناخته شده است . بهمین دلیل کاربرد این داروها در دوران حاملگی ممنوع است . آذاتیوپورین که بعنوان ایمنوسوپرسیو مصرف میشود و از گروه آنتی متابولیتها است ، وضعیت خاصی در دوران حاملگی دارد ؛ زیرا این دارو و متابولیتهای آن از جفت عبور میکنند . در خون جنین قسمت اعظم آن بصورت اسیدهای

REFERENCES

1. Beitius, J. Z., Bayard, F. and Ances, J. G. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J. Pediatrics.*, 81: 936, 1972.
2. Heughem, C. and Lechat, P. Les effets indésirables des médicaments. *Masson et Cie., Paris*, 1973.
3. Klingberg, M. A., Abramovici, A. and Chemke, J. Drugs and fetal development. *Plenum Press, New York*, 1972.
4. Mjølmerod, K. K., Dommenrud, S. A. and Gjeruldsen, S. Congenital connective tissue defect probably due to penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet*, 1: 673, 1971.
5. Sandan, Y. and Bitter, T. Lupus erythemateux. *Chloroquine et grossesse. Med. Hyg.*, 32: 1129, 1974.
6. Scheinberg, J. H. and Sternlieb, J. Pregnancy in penicillamine treated patients with Wilson's disease. *New Eng. J. Med.*, 293: 1300, 1975.
7. Waltmann, R. and Tricomi, V. Salicylates and pregnancy. *Lancet*, 2: 1516, 1974.
8. Wright, V. and Roberts, M. Indomethacin in the treatment of rheumatic diseases. *Clin. Med.*, 80: 12, 1973.