

MEDICATIONS IN PREGNANCY & LACTATION

أ.م.د. لمى يوسف

RB Pharmac

الفارما والصيدلة السريرية

22/12/2015

كنا قد بدأنا المحاضرة السابقة بالحديث عن P-glycoprotein وتحدثنا عن أهمية أخذها بعين الاعتبار خاصة فيما يتعلق:

1 - بالامتصاص: حيث تؤدي هذه الغليكوبروتينات إلى عدم امتصاص بعض الأدوية بشكل كامل وإن أهم مثال هو الديجوكسين، وإن إعطاء الديجوكسين مع أحد مثبطات PGP سيزيد من تراكيز الديجوكسين نتيجة لزيادة الامتصاص.

2 - بالإطراح: يمكن الاستفادة أيضاً من مشاركة أحد الأدوية مع مثبطات PGP كما هو الحال عند مشاركة البروبنسيد مع البنسيلين. أما في هذه المحاضرة سنكمل الحديث عن أنواع التداخلات وننتقل إلى بحث جديد وهو الأدوية المستخدمة في الحمل والإرضاع.



Protein binding – can't

Displacement from other binding site

↘ Quinidine displaces digoxin from skeletal muscles sites by interfering with PGP increasing serum concentration of digoxin – increase risk of toxicity (as well as quinidine interfering with renal clearance of digoxin).

التداخل المتعلق بالارتباط بالبروتينات

الإزاحة من مواقع الارتباط الأخرى:

مرّ معنا أن الديجوكسين هو ركازة للغليكوبروتينات P ويزداد تركيزه عندما يشارك مع الكوينيدين وغيرها من الأدوية، وإن المشاركة بين الكوينيدين والديجوكسين تؤخر من إطرّاح الديجوكسين وبالتالي يزداد احتمال السميّة، وهناك آلية ثالثة لهذه المشاركة:

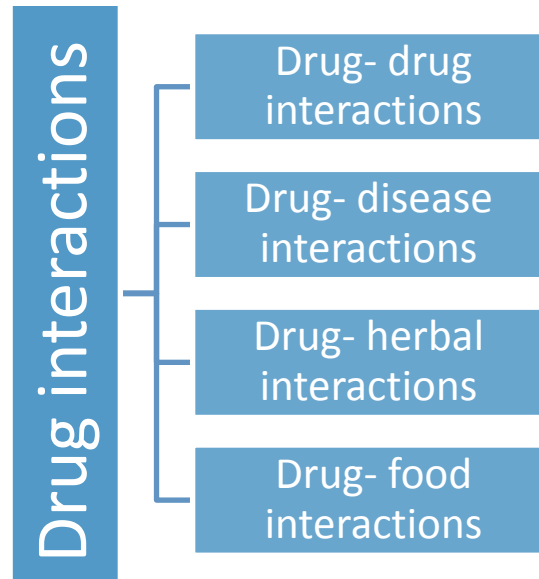
↘ يزيج الكوينيدين الديجوكسين من مواقع العضلات الهيكلية عبر تداخله مع الغليكوبروتينات P مسبباً زيادة التركيز المصلي للديجوكسين – وتزداد خطورة السمية (كما يتداخل الكوينيدين مع الإطرّاح الكلوي للديجوكسين).

يستطيع الديجوكسين الارتباط على مواقع العضلات الهيكلية وليس فقط على العضلة القلبية، وعند زيادة التركيز المصلي للديجوكسين بسبب إزاحته من قبل الكوينيدين على مواقع العضلات الهيكلية سيرتبط مع مواقعه في عضلة القلب بشكل أكبر وبالتالي ازدياد السميّة.





نتذكر أن التداخلات الدوائية Drug interactions تنقسم إلى:



وأنهينا بذلك التداخلات الدوائية – الدوائية وسنبداً بالتداخلات الدوائية المرضية:

Drug-Disease Interactions

- Ⓢ Liver disease
- Ⓢ Renal disease
- Ⓢ Cardiac disease (hepatic blood flow)
- Ⓢ Acute myocardial infarction?
- Ⓢ Acute viral infection?
- Ⓢ Hypothyroidism or hyperthyroidism?

التداخلات الدوائية – المرضية:

Ⓢ أمراض الكبد

Ⓢ أمراض الكلية





Ⓢ أمراض القلب (الجريان الدموي الكبدي)

Ⓢ احتشاء العضلة القلبية الحاد

Ⓢ عدوى فيروسية حادة

Ⓢ قصور الدرق أو فرط الدرق

لا بدّ من أخذ هذه الأمراض بعين الاعتبار لحساب الجرعات الدوائية خوفاً من السميّة أو عدم الحصول على التأثير، وإنّ الجرعة المذكورة لكل دواء والتي نقرأها في المعلومات الملحقة بالدواء information sheet لا تصلح لكل المرضى فهناك جمهرات سكانية خاصّة special population تملك أمراضاً معيّنة تقتضي حساب خاص للجرعات.

بالنسبة للأمراض القلبية

Ⓢ يعود السبب بذلك إلى تأثير هذه الأمراض على نتاج القلب وبالتالي على كمية الدم المتدفق إلى الكبد فكما نعلم لا يصل الدواء إلى الدوران الدموي إلا بعد مروره على الكبد عن طريق الوريد البابي portal vein حيث يأخذ كل ما تم امتصاصه من قبل الأمعاء إلى الكبد ويخضع الدواء حينها للاستقلاب الأول First pass metabolism قبل وصوله إلى الدوران العام، وللمرور الكبدي الأول أهمية عظيمة فهو الذي يسمح بوصول الجزء المتبقي من الدواء بعد الاستقلاب والذي يكون بشكله الفعال إلى الدوران العام.

Ⓢ وبعد وصول الدواء إلى الدوران ومع كل ضربة قلبية يُعاد جزء من الدواء إلى الكبد كي يستقلب مرة أخرى، وبالتالي عند وجود أمراض قلبية ستؤثر على التدفق الدموي الكبدي وسيتناقص الاستقلاب اللاحق (وليس الاستقلاب الأولي) وهذا أمر شديد الأهمية في التداخلات الدوائية.





⦿ وللاحتشاء القلبي الأمر ذاته فهو عبارة عن تموت مساحات في عضلة القلب وقد يكون الاحتشاء صغيراً أو كبيراً وموقعه أمامي أو خلفي وسيؤثر كذلك على وظيفة العضلة القلبية وعلى النتاج القلبي وبالتالي على الجريان الدموي الكبدي.

العدوى الفيروسية الحادة:

ترتفع الأنزيمات الكبدية في حالات التهاب الكبد الفيروسي ويفترض عدم إرهاب الكبد بالعلاج بـدوية استقلالها كبدي.

لا يعد التهاب الكبد A بـخطورة التهاب الكبد B أو C، ويعود سببه الأساسي إلى وجود مشكلة ما في النظافة أدت إلى انتقال هذا الفيروس، ولا يتطلب الحمية القاسية الشائعة في المجتمع، ولن يتحول هذا المرض إلى مرض مزمن Chronic infection على الإطلاق.

قصور الدرق أو فرط الدرق:

⦿ يتباطأ معدل ضربات القلب والجريان الدموي الكبدي في قصور الدرق

Hypothyroidism ويتباطأ الاستقلاب كذلك ولذلك تظهر البدانة على المريض.

⦿ أما في فرط الدرق Hyperthyroidism يزداد معدل ضربات القلب ويزداد الاستقلاب ويزداد المريض نحولاً.

⦿ وتؤثر اضطرابات الدرق بالنسبة للتدخلات الدوائية فيما يتعلق بالاستقلاب وخاصة في

القصور Hypothyroidism نتيجة لتباطؤ الاستقلاب بالنتيجة زيادة التراكيز المصلية.

Drug-Food Interactions

× Tetracycline and milk products





- × Warfarin and vitamin K-containing foods
- × Grapefruit juice

التداخلات دواء- طعام:

- × يتداخل التتراسيكلين مع منتجات الحليب التي تؤثر سلباً على امتصاصه
- × ويتداخل الوارفارين مع الأطعمة الحاوية على فيتامين K
- × يتداخل أيضاً عصير الغريفون مع بعض الأدوية

إن طريقة مناظرة الوارفارين تكون بحساب زمن البروثرومبين أو الـ INR وذكرنا سابقاً أن زمن البروثرومبين لا يستخدم كمقياس بسبب اختلاف نتائجه من مخبر لآخر لذا نلجأ للتطبيع Normalization بواسطة الـ INR وهي حاصل قسمة PT المريض على PT شاهد (control) لعدد كبير من المرضى الأصحاء وهذا الشاهد خاص بكل مخبر، مما يؤدي إلى توحيد النتائج بالتخلص من العوامل الداخلية المؤثرة نتيجة اختلاف المخابر.

إنّ الوارفارين من أكثر الأدوية التي تملك تداخلات قد تكون دوائية أو غذائية.

حالة سريرية: أثناء علاج مريض بالوارفارين كانت النتائج لـ INR (2-3) وهي قيم مطلوبة أثناء العلاج به، وبعد فترة تناقصت القيمة إلى (1.7 – 1.9) ولم تصل إلى المجال العلاجي، وبعد البحث والتقصي تم معرفة السبب:

قرر المريض اتباع نظام غذائي مقتصر على الخضار فكان من المفروض إجراء تعديلات على الجرعة، فما السبب؟

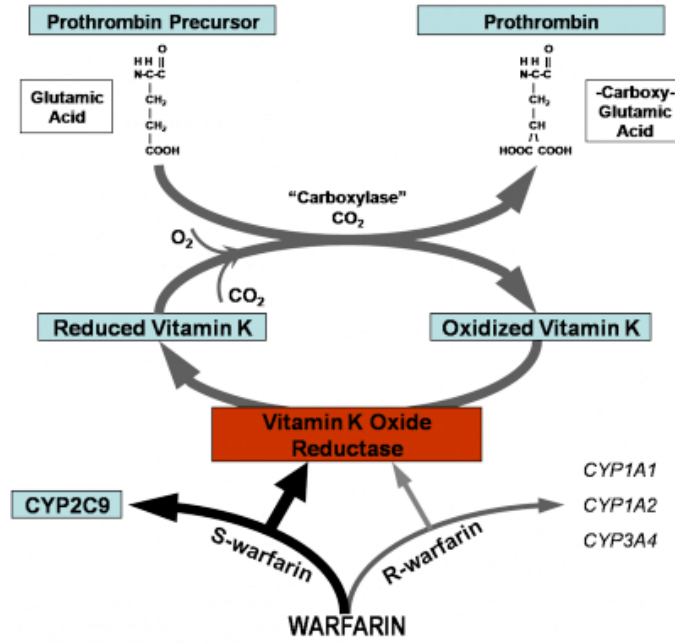
- تحتوي الخضراوات الورقية على كميات كبيرة من فيتامين K وإن الوارفارين والكومارينات بشكل عام تعتبر Vitamin K Antagonist، وعند الزيادة الكبيرة في كمية الفيتامين عند المريض انخفضت فعالية الوارفارين.





- بالشكل الطبيعي يجب أن يبقى فيتامين K بشكله المرجع والمسؤول عن ذلك أنزيم Vitamin K oxide reductase ويقوم الوارفارين بتثبيط هذا الأنزيم.

- نتذكر أن الوارفارين عبارة عن مزيج راسيمي مكون من متصاوغين R و S والفعال منهما هو S.



صورة خارجية للاطلاع:

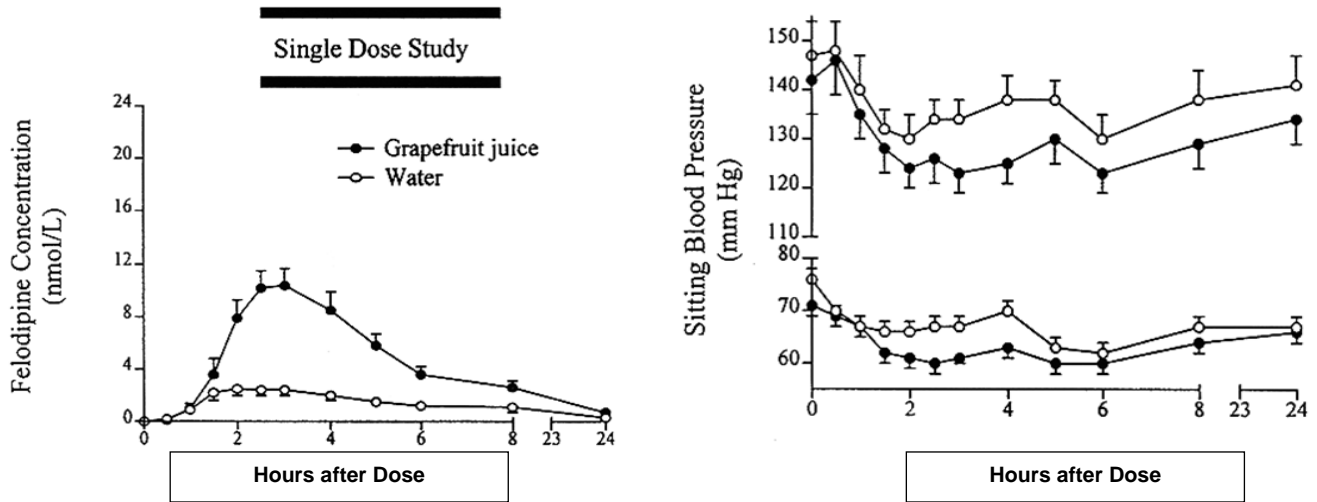
ملاحظات:

- 👍 ينبغي أن يأخذ الأطباء هذا الأمر بالحسبان، فقد يذكر المريض للطبيب تناوله لمضغوظات متعددة الفيتامينات كالـ Centrum الحاوية على فيتامين K ولا يقوم الطبيب بتعديل الجرعة المطلوبة للوصول للعلاج الفعال بالوارفارين.
- ✌️ ولكون استقلاب الوارفارين عن طريق السيتوكروم P450 فكل دواء سيثبط الأنزيم سيؤدي إلى زيادة فعالية الوارفارين.
- 👉 ولا ننسى التداخل بين الوارفارين والأسبرين على مواقع الارتباط.



Effects of grapefruit juice on felodipine pharmacokinetics and pharmacodynamics:

تأثيرات عصير الكريفون على الحرائك الدوائية والديناميكية الدوائية بالنسبة لدواء الفيلوديدين (هامة):



إنَّ أفضل التجارب تلك المضبوطة بشاهد، وتلخّص هذه التجربة نتائج تناول الفيلوديدين (حاجب لقنوات الكالسيوم) مع شرب الماء والنتائج مع شرب عصير الكريفون.

لدراسة أي شكل بياني: اقرأ العنوان، اقرأ المفتاح،
ومحاور السينات والعينات



المنحني اليساري:

- ✳ يعبر المنحني اليساري عن الحرائك الدوائية Pharmacokinetic أي تركيز الفيلوديين في البلازما مع الزمن في حال تناول الدواء مع الماء أو مع عصير الكريفون.
- ✳ يدل محور السينات على الزمن بعد إعطاء جرعة من الدواء (واستمرت التجربة لـ 24 ساعة) ومحور العينات على تركيز الدواء بالميلي مول / لتر¹.
- ✳ يشير الخط البياني إلى أخذ عشرة عيّنات لتركيز الدواء مع عصير الكريفون (متضمنةً التركيز صفر) وتم أخذ المتوسط الحسابي في هذه التجربة > ونستدل على ذلك من إشارة البار (-) < إما للمريض ذاته بتكرار التجربة أو لعدة مرضى.

نلاحظ: (ازدياد التراكيز المصلية للدواء عند تناوله مع عصير الكريفون بشكل أعلى من تناوله مع الماء وكانت هذه الزيادة بحوالي 5 أضعاف (أعلى تركيز عند الإعطاء مع الماء كان حوالي 2 أما مع عصير الكريفون حوالي 10 ميلي مول/لتر).

المنحني اليميني:

- ✳ يوضّح المنحني الثاني قيم الضغط الانقباضي والانبساطي مع الزمن عند تناول الدواء مع الماء ومع عصير الكريفون وبالتالي يوضّح هذا المخطط تأثير الدواء على الجسم أي تأثيرات الفارماكوديناميك.

✳ ونلاحظ في هذا المخطط وجود أربعة منحنيات بيانية وذلك بسبب دراسة الضغط الانقباضي (الجزء الأعلى) والضغط الانبساطي (الجزء السفلي) لكل من تناول الدواء مع الماء أو الكريفون.

كانت النتيجة خفض الضغط الانقباضي والانبساطي عند تناول الدواء مع عصير الكريفون بدرجات أكبر من تناوله مع الماء، فمع عصير الكريفون (60\120 ملم زئبقي) أمّا مع الماء (70\140 ملم زئبقي).

¹ دوماً في التراكيز في حال كان البسط ميلي مول فحتماً المقام لتر، أما إن كان البسط ميكروغرام قد يكون المقام مل أو دل .. الخ.



النتيجة:

يثبط عصير الكريفون الأنزيم المسؤول عن استقلاب الفيلوديين مما يؤدي إلى رفع تركيزه في الدم، وبالإمكان الاستفادة من هذه المشاركة في حال كان من الواجب زيادة الجرعة فيعطى العصير مع الدواء بدلاً من زيادتها، وبالعكس إن حقق الدواء التراكيز العلاجية المطلوبة ينبغي الانتباه إلى عدم مشاركة المثبطات معه خوفاً من الوصول إلى الجرعات السمية.

وباعتبار أنه سبب زيادة بمقدار 5 أضعاف أو أكثر فيصنّف ضمن المثبطات القويّة².

Drug-Herbal Interactions

- ❖ Drugs that have a high potential to interact with herbal medicines usually have a narrow therapeutic index, including warfarin, digoxin, cyclosporine, tacrolimus, amitriptyline, midazolam, indinavir, and irinotecan.
- ❖ Many of them are substrates of cytochrome P450 (CYPs) and /or pglycoprotein.
- ❖ Herbal medicines that are reported to interact with drugs include garlic (*Allium sativum*), ginger (*zingiberofficinale*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), ginseng (*panaxginseng*), and St. john's wort (*Hypericumperforatum*).

²تبعاً لما مرّ معنا في المحاضرة السابقة من تصنيف المثبطات.



التداخلات الدوائية العشبية:

- ❖ غالباً ما يكون للأدوية التي لها قدرة كبيرة على التداخل مع الأدوية العشبية هامشاً علاجياً ضيقاً: كالوارفارين، ديجوكسين، سيكلوسبورين، تاكروليموس، أميتربتيلين (من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة)، ميدازولام، إندينافير، إرينوتيكان.
- ❖ العديد من هذه الأدوية عبارة عن ركائز للسيتوكروم P450 (CYPs) و/أو للغليكوبروتين P.
- ❖ تتضمن الأدوية العشبية التي سُجِّل لها تداخل مع أدوية أخرى: الثوم، الزنجبيل، الجينكو، الجينسينغ، وعشبة القديس يوحنا.

Garlic:

Increases the clotting time and international normalized ratio (INR) of warfarin, cause hypoglycaemia when taken with chlorpropamide, and reduce the area under the plasma concentration of saquinavir in humans.

الثوم:

يزيد زمن التخثر clotting time ونسبة الـ INR للوارفارين (فهو مميّع للدم وبالتالي تكون المشاركة جيدة مع الوارفارين للاستغناء عن زيادة الجرعة، لكن قد تكون مشاركة سيئة إن أدت إلى النزف وهذا يعود إلى وضع المريض)، ويسبب غيبوبة نقص السكر إذا أخذ مع الكلوربروباميد، وينقص من المساحة تحت المنحني لتركيز الساكوينافير عند البشر.



**Ginkgo:**

Potentiates bleeding when combined with warfarin or aspirin, increases blood pressure when combined with thiazide diuretics, and has even led to a coma when combined with trazodone, a serotonin antagonist and uptake inhibitor used to treat depression.

الجنكو:

يزيد النزف عندما يشارك مع الوارفارين أو الأسبرين، ويزيد من ضغط الدم عندما يشارك مع مدرات التيازيدات، وقد يؤدي إلى غيبوبة عندما يشارك مع الترازودون، وهو حاجب للسيروتونين ومثبط لعود التقاطه ويستخدم لمعالجة الاكتئاب.

نلاحظ حدوث هذه التداخلات نتيجة للدinاميكية الدوائية فتؤدي إلى زيادة التأثير مع اختلاف الطريقة والآلية.

Ginseng:

Reduces the blood levels of warfarin and alcohol as well as induced mania if taken concomitantly with phenelzine, a non – selective and irreversible monoamine oxidase inhibitor used as an antidepressant and anxiolytic agent

الجنسينغ:

يقلل من مستويات الوارفارين (وستنقص الـ INR نتيجة لذلك) ومن مستوى الكحول في الدم ومن الهوس المحرض إذا أخذ بالمشاركة مع الفينيليزين.





وهو حاجب غير انتقائي وغير عكوس للمونو أمينو أوكسيداز، يستخدم كمضاد اكتئاب وحال للقلق.

إن التداخل بين جينسينغ و الأدوية تداخل من حيث الحرائك الدوائية، لتأثيره على التركيز.

Multiple herb-drug interactions have been identified with St. John's Wort

St. John's Wort interacts with:

- Indinavir
- Cyclosporine
- Digoxin
- Tacrolimus
- Possibly many others.

تم تحديد عدة تداخلات دوائية مع عشبة القديس يوحنا:

- مع الاندينافير
- سيكلوسبورين
- ديجوكسين
- تاكروليموس
- وعدة أدوية أخرى محتملة

نتذكر أن عشبة القديس يوحنا مضادة للاكتئاب وهي محرّضة للإنزيم CYP3A ونوعية له، ومحرّضة للغليكوبروتين P، وإن تمت مشاركتها مع السيكلوسبورين أو التاكروليموس ستخفض التراكيز الدوائية لهما وسيحصل رفض للعضو.





Drug-Drug Interaction Prevention:

A Stepwise Approach

1. Take a medication history (AVOID Mistakes mnemonic)
2. Remember high-risk patients
 - Any patient taking ≥ 2 medications
 - Patients Rxed anticonvulsants, antibiotics, digoxin, warfarin, amiodarone, etc.
3. Check pocket reference or PDA
4. Consult pharmacists or drug info specialists
5. Check up-to-date computer program

الحد من التداخلات الدوائية – الدوائية:

النهج المتدرج المتبع في ذلك:

- (1) خذ التاريخ الدوائي (تجنب الأخطاء المتعلقة بالذاكرة).
 - (2) تذكر المرضى المعرضين للخطر أكثر من غيرهم:
 - كالمسنين والأطفال والمصابين بأمراض معينة.
 - وأيضا أي مريض يأخذ دوائين أو أكثر، وهذا ما أطلقنا عليه اسم تعدد الأدوية
- Poly pharmacy وهم أكثر عرضة للتداخلات الدوائية.





- المرضى الموصوف لهم مضادات اختلاج ومنها مضادات الصرع المحرّضة للسيتوكروم EIAED، صادات حيوية، ديجوكسين، وارفارين، أميودارون...الخ.
- (3) تأكد من المراجع الجيبية أو من المساعد الرقمي الشخصي .personal digital assistant
- (4) استشر صيادلة أو أخصائيين بالمعلومات الدوائية.
- (5) تأكد من تحديث البرامج الحاسوبية.

A Good Medication History: AVOID Mistakes

- ✖ Allergies?
- ✖ Vitamins and herbs?
- ✖ Old drugs and OTC? (as well as current)
- ✖ Interactions?
- ✖ Dependence? Do you need a contract?
- ✖ Mendel: Family Hx (medical history) of benefits or problems with any drugs?

التاريخ الطبي الجيد، يجنبنا الأخطاء:

إن المصطلح AVOID Mistakes هو اختصار للأحرف الأولى من هذه الكلمات:

نسأل المريض عن:

✖ الحساسية Allergies؟

✖ الفيتامينات Vitamins والأعشاب؟ كتأثير فيتامين K على الوارفارين





✳️ الأدوية السابقة Old drugs والأدوية التي تعطى دون وصفة طبية OTC: فيجب سؤال المريض عن هذه الأدوية خوفاً من التداخلات الناجمة³.

✳️ التداخلات Interactions.

✳️ الاعتياد على بعض الأدوية Dependence

✳️ الماندلية Mendel: ينبغي النظر إلى التاريخ الطبي العائلي للبحث عن أي فوائد أو مشاكل عائلية متعلقة بأدوية ما؟

في النهاية ليست كل التداخلات الدوائية معروفة، فعلى سبيل المثال هناك تداخل مجهول السبب بين دواء (VPA) Valproic acid و Meropenem.

مثال: عند إعطاء Meropenem مع VPA خلال 24 ساعة انخفضت تراكيز VPA حوالي 3-5 أضعاف، وبالتالي بناءً على ما تعلمناه سابقاً فإن Meropenem يكون محرض لجملة السيتوكروم.

وقد تظهر آثار التداخل الدوائي على المدى البعيد:

☞ امرأة تتناول Diethylstilbesterol فما هي التأثيرات الدوائية الضارة ADR؟

As a hint, it is a delayed type of ADR!

إن الذي إيتيل ستيلبيستيرون مانع حمل وإن لم يحقق فعاليته وحدث الحمل فسيظهر في إنث الجيل التالي سرطان مهبل عند اليقاعة، وهذا التأثير الضار ظهر متأخراً أي على الجيل التالي وليس على النساء اللاتي تناولنه (ويكون هو المثال الوحيد الذي يؤدي إلى ظهور سرطانات عند النسل offspring نتيجة تناول الأم لدواء معين).

³تذكر الحالة السريرية في المحاضرة 8 عند استخدام المريضة لدواء الكيتوكونازول على سبيل الشفاء الذاتي self-limiting فأحدث تداخلات دوائية مع التيرفينادين كانت السبب في سحبه من الأسواق.

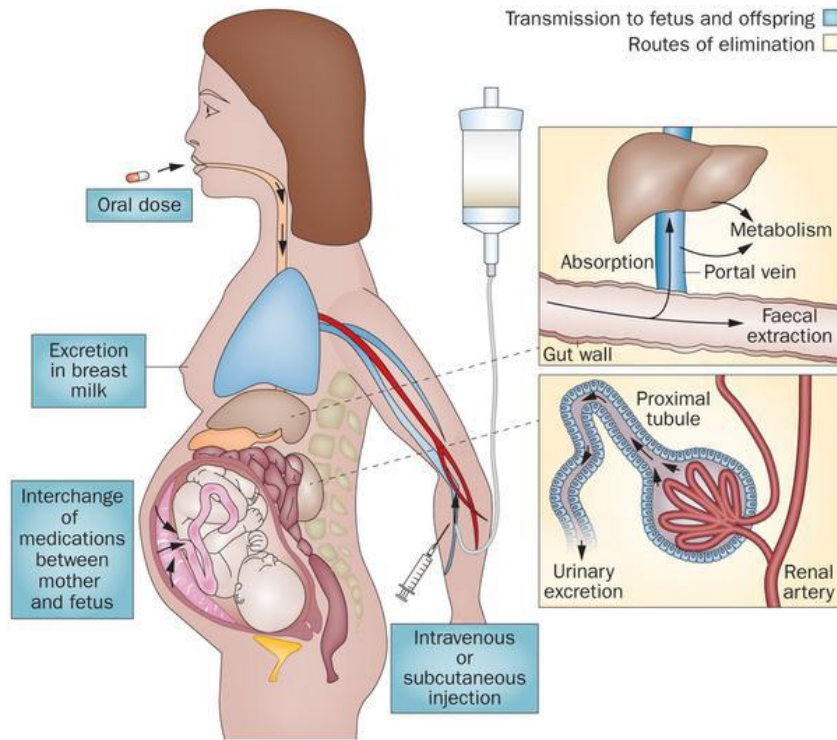


☞ طفل لديه عوز في أنزيم G6PD "الفوال Favism" ما هي الأدوية التي ينبغي تجنبها؟ وما هي العواقب؟

يجب تجنب الأدوية المؤكسدة لأنها تؤدي إلى انحلال دم وتسبب حالة مشابهة لحالة الفوال، كذلك الأدوية الحاوية على السلفون مثل السيفالوسبورينات.

وننهي بذلك بحث التداخلات الدوائية والتأثيرات الدوائية الضارة وننتقل لدراسة بحث آخر وهو الأدوية عند الحامل والمرضع.

MEDICATIONS IN PREGNANCY



★ Regardless of the route of administration (oral, IV, IM..) we know that the liver will do its function which is metabolism in particular, and elimination will occur in pregnant and lactating or breastfeeding women.



- ★ So the concentration of the drug in the mother's serum will be determined by liver function and kidney function. However, the fetus will be susceptible to any drug administered or taken by the mother.
- ★ The same applies on the infant because the drug can probably get transferred to the milk, or for the fetus the drug can be transferred via the placenta from the mother's blood circulation to the fetus circulation.

We have to remember that the mother's circulation and the fetus circulation don't mix, the fetus relies on the mother for oxygen and for nutrients, on the other hands he or she has to eliminate CO₂ and all the other waste, and that is why we have to assess the liver and renal function for pregnant woman, otherwise the concentration of the drug will be extremely high and this will cause problems for the fetus.

History – Thalidomide

- Marketed since 1956 in over 20 countries, FDA medical officer Dr. Frances Kelsey refused to approve the 1960 application to market thalidomide in the U. S. for lack of adequate safety data.
- Soon, evidence began to appear worldwide linking this drug with grave birth defects. This prompted major changes in U.S drug laws in 1962.
- Thalidomide was marketed as a morning sickness medication for pregnant women.



- The women eventually gave birth to babies without arms and legs more than 20 000 babies were born with deformities because of the drug.



تاريخ التاليدوميد:

- طرح دواء التاليدوميد عام 1956 في الأسواق في أكثر من 20 بلد، لكن الدكتور فرانسيس كيلسي العامل في منظمة الغذاء والدواء رفض الموافقة على تسويقه في أمريكا عام 1960، بسبب نقص المعلومات الكافية والأمانة عنه.
- بعدها، بدأت الدلالات بالظهور حول العالم بارتباط هذا الدواء مع تشوهات ولادية خطيرة. مما حفز على تغيير رئيسي في قانون الدواء في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1962
- طرح التاليدوميد في الأسواق كدواء لعلاج الغثيان الصباحي للمرأة الحامل.
- في النهاية أنجبت النساء أطفالاً دون أيدي أو أرجل، أكثر من 20.000 وليد أصيبوا بتشوهات سببها التاليدوميد.



Medication in pregnancy

Key points:

- Drugs should be prescribed in pregnancy only if the expected benefit to the mother is thought to be greater than the risk to the fetus, and all drugs should be avoided if possible during the first trimester
- Drugs which have been extensively used in pregnancy and appear to be usually safe should be prescribed in preference to new or untried drugs; and the smallest effective dose should be used.

الأدوية عند الحوامل:

النقاط الأساسية:

— على الأدوية أن توصف للحامل فقط إذا كانت الفائدة المرجوة للأم تفوق الخطر على الجنين⁴، ويجب تجنب جميع الأدوية إن كان بالإمكان خلال الثلث الأول من الحمل فهو الثلث الأخطر لحدوث التشوهات حيث يبدأ فيه انقسام الخلايا multiplying cells ومن ثم التمايز differentiation للحصول على الأعضاء لاحقاً، لكن هذا لا ينفي أهمية الثلث الثاني والثالث من حيث الأذيات التي تكون غالباً وظيفية Functional وتأثيرات على النمو، مع بعض الاستثناءات في تسببها بالتشوهات أيضاً.

⁴في الحالات المهددة لحياة الأم فحتى لو أدى الدواء إلى التشوهات ينبغي إنقاذ حياتها بشكل أساسي.





–الأدوية التي تم استخدامها بشكل واسع في الحمل والتي أظهرت مأمونية (ولديها هامش علاجي كبير) غالباً يجب أن توصف أولاً مقارنة مع الأدوية الجديدة أو التي لم تجرب بعد، ويجب أن تعطى حينها بأقل جرعة فعالة.

We have to compare and evaluate the expected benefits to mother and the risk to the fetus.

The placenta:

Drugs pass placenta by passive diffusion

- Lipid barrier between maternal and embryonic/ fetal circulations.
- Non ionized drugs pass more rapidly
- Most drugs are small enough to pass.

Exceptions: growth hormone, conjugated steroids.





المشيمة:

- تعتبر الأدوية المشيمة بالانتشار المنفعل (المعتمد على التركيز من الأعلى للأخفض).
- ❖ وهي حاجز شحمي (غشاء خلوي دسم) بين دوران الأم والدوران الجنيني، وهي المنطقة التي تلتقي فيها خلايا الكائنين معاً وبالتالي يجب أن يكون الدواء منحللاً في الدسم حتى يستطيع العبور.
- ❖ تعتبر الأدوية عديمة التشرد بسرعة أكبر
- ❖ معظم الأدوية ذات وزن جزيئي منخفض وتعتبر بسهولة: والأمر ذاته بالنسبة للأدوية التي تعبر حليب الإرضاع باعتباره من الأوساط الدسمة.
- ولكن هناك بعض الاستثناءات مثل (الهيبارين كونه عديد سكاريد، وكذلك الأنسولين، وهرمون النمو، والستيروئيدات القشرية).

Effects of toxic drugs:

تأثيرات الأدوية السامة

- Malformation: التشوّه
- Growth retardation: تراجع النمو
- Fetal death: موت الجنين
- Functional defects in newborn: خلل وظيفي عند الوليد
- Premature birth: ولادة مبكرة





قد يكون الخلل الوظيفي عند الوليد بكونه أصم⁵ أو لديه عيب ما في القلب، وغالباً ما تظهر هذه المشاكل في مراحل متقدمة وقد لا تكون المعالجة حينها ذات جدوى.
وقد تحدث الولادة المبكرة (الخدج): بسبب انفصال المشيمة placenta abruption وحدوث الولادة قبل أوانها (preterm)

Use of drugs in pregnancy is not always wrong:

Some examples:

- High fever is harmful for the fetus in the first months. Use of paracetamol is better than no treatment.
- Diabetes during pregnancy needs intensive therapy with insulin.
- Folic acid protects against spina bifid.
- Anti – epileptics are teratogenic. But an epileptic insult may provoke harmful anoxia for the fetus.

استخدام الأدوية في الحمل لا يكون دوماً خاطئاً:

بعض الأمثلة:

- الحرارة العالية مؤذية للجنين في الأشهر الأولى، لذا فإن استخدام الباراسيتامول أفضل من عدم العلاج.

⁵ يتم فحص السمع عن طريق تخطيط لجذع الدماغ، وفي حال استجاب الطفل لصوت معين يظهر ذلك على التخطيط.





- يحتاج السكري خلال الحمل لعلاج كثيف باستخدام الأنسولين وإلا ستظهر تأثيرات خطيرة على الجنين نتيجة ارتفاع سكر الدم: إما أن تكون المريضة مصابة بالسكري قبل الحمل أو هناك نوع آخر من السكري يدعى بالسكري الحَمليّ Gestational diabetes.
- يحمي حمض الفوليك من تفلّع الأنبوب العصبي، ويؤدّي عوزه أيضاً إلى فقر الدم كبير الكريات العرطل⁶ megaloblastic anemia حتى وإن لم تكن المرأة حامل.

- إن نسبة حدوث العيوب في الأنبوب العصبي عند الولادة للنساء الحوامل اللواتي لديهن عوز في حمض الفوليك كانت أعلى بعشرة أضعاف.
- بمقدار ما يمضي الوليد في رحم الأم من الزمن لغاية التسع أشهر (full term) بمقدار ما هو أفضل لصحته ولتكوّنه، وعند الولادة المبكرة قد يحدث عيوب لدى الوليد Birth defect تتركز في الأنبوب العصبي (neural tube defects (NTD أو يأتي الوليد بوزن منخفض.
- تنتقل الأدوية عبر المشيمة كما ذكرنا عن طريق الانتشار المنفعّل لكن لحمض الفوليك جانب آخر بالإضافة للانتشار المنفعّل passive diffusion هو النقل الفعّال Active transfer لكنّه لا يعمل إلّا في الأسابيع الأخيرة من الحمل.
- إن كان عمر الخديج 25-37 أسبوع ستكون محصّلة حمض الفوليك لديه 72 نانوغرام/مل، أمّا الطفل الذي استكمل تسعة أشهر Full term infants 340 نانوغرام/مل ويعود هذا الفارق إلى النقل الفعّال الذي يحدث في الأشهر الأخيرة من الحمل.
- إن التوصيات تلزم المرأة الحامل بأخذ 400 ميكروغرام يومياً من حمض الفوليك منذ بداية الحمل، لكن إن تعرّضت المرأة سابقاً لحمل أدّى إلى إصابة طفلها بعيوب في الأنبوب العصبي فيجب أن تعطى كمية أكبر من حمض الفوليك حرصاً على عدم تكرار هذه الحالة.
- ولا يكتفى للمرأة الحامل بزيادة كمية الوارد الغذائي الغنيّ بحمض الفوليك (Vitamin B9).

⁶ يحدث بسبب عوز فيتامين B9 أو B12.





قد يحدث عوز deficiency حمض الفوليك عند المرأة بسبب:

- نقص كمية حمض الفوليك في الراتب الغذائي insufficiency diet

- أو أن جزءاً كبيراً من المواد المغذية ينتقل إلى الجنين

- أو بسبب التدرج degradation المتسارع له.

إذاً يؤدي عوز حمض الفوليك إلى:

^ فقر الدم العرطل megaloblastic anemia من وجهة نظر علم الدمويات Hematology .

^ أما نتائج الولادة pregnancy outcomes: فهي عبارة عن انفصال المشيمة placenta abruption، أو الولادة قبل أوانها delivery preterm.

^ وبالنسبة للعيوب الولادية Birth defect: فهي عيوب عصبية بالدرجة الأولى، أو ولادة الجنين بوزن منخفض، وقد يؤدي إلى تشوهات وعيوب وظيفية Congenital function

-مضادات الصرع ممسخة للأجنة لكن النوبة الصرعية قد تؤدي إلى انقطاع تام في الأوكسجين وهذا مؤذ للجنين.

والآن ننتقل لدراسة تأثير الأدوية على الحمل عند الرجال والنساء:

Before conception:

Is damaged sperm teratogenic?

- Spermatozoa are continuously produced
- Damaged spermatozoa are slower and arrive late when the oocytes is already fertilized → mostly not harmful?
- May lead to infertility → paternal teratogenicity cannot fully be excluded.





Advice: use of condoms when the man is taking products that are suspected to be harmful termination of pregnancy because of paternal teratogenicity is not justified

قبل الإلقاح:

- هل يعتبر تأذي النطاف مسبباً للتشوهات عند الطفل؟
- يتم إنتاج الحيوانات المنوية بشكل مستمر⁷.
- الحيوانات المنوية المتأذية (إما بالأدوية الكيميائية أو بالإشعاع) تكون أبطأ من السليمة وستصل بشكل أبطأ، وتكون حينها البويضات قد تم تلقيحها بالنطفة السليمة وبالنتيجة تكون هذه الحيوانات المنوية المتضررة غير مؤذية.
- قد تؤدي لضعف في الخصوبة: لأنَّ خصوبة الرجل تتحدّد بعدد النطاف وحركتها ومدى سلامتها، فإن تضررت النطاف سيقول عدد النطاف السليمة والسريعة فتقل فرص عملية الإلقاح بالنتيجة.
- ولا يمكننا استبعاد التمسّخ الحاصل لأسباب أبوية بشكل كامل: نتيجة لأسباب غير معروفة قد يحصل تلقيح عن طريق نطفة متأذية وستؤدي بالتالي لتشوهات عند الجنين.

لذا ينصح باستخدام الواقي الذكري عند تعرض الرجل لمنتجات متوقع أنها ضارة على الحمل باعتبار التمسّخات الحادثة لأسباب أبوية غير مبررة.

⁷بعكس الأنثى حيث يكون لديها عدد محدّد من البويضات منذ ولادتها وتبقى ساكنة في موقعها in situ ولا يطرأ عليها أي انقسام.





تعتمد عملية الإلقاح على التنافس الشديد بالسرعة للوصول إلى البويضة وتنافس في الخصائص كذلك، فقد يصل حيوانان منويان بنفس اللحظة لكن تكون الغلبة للأكفأ والخالي من الضرر وسيغلق البويضة مؤدياً إلى تغييرات في غشائها ومنع وصول نطفة أخرى.

لكن في حالات العقم الناجمة عن ضعف شديد في النطاف أو عدد قليل لها، يتم اللجوء إلى أخذ أي نطفة حتى يتم تلقيح البويضة **in vitro** وينتفي بذلك مبدأ التنافسية فلا يمكن الجزم بعدم حدوث التشوهات لأسباب أبوية بالكامل.

Before conception

Toxic chemicals and irradiation can damage:

Oocytes

- All female germ cells develop prenatally. No germ cells are formed after birth
- Oocytes are in situ and not multiplying.
- Teratogenic effects can become apparent after fertilization, maybe long after the presence of damage
- Women with childbearing should not take part in first in clinical studies





قد تؤذي المواد الكيميائية السامة والمواد المشعة البويضات:

- كل خلايا الأعراس الأنثوية تتطور قبل الولادة ولا تتشكل أي منها بعد الولادة.
- هذه البويضات تكون ساكنة وغير متحركة في موقعها ولا تنقسم.
- يمكن أن تصبح التأثيرات المشوهة واضحة بعد التلقيح لأنها لا تطرأ إلا عند انقسام الخلايا ولا يحدث الانقسام إلا بعد عملية التلقيح، وربما يظهر التمسّخ بعد فترة طويلة من التعرّض للضرر.
- لذا ليس على النساء في سن الحمل أن يخضعن للدراسات السريرية الأولى لدراسة الدواء.

The pre-implantation period (day 1 – day 7)

Damage of fertilized oocyte:

➔ Death

➔ Complete recovery

Contact with toxic chemicals or irradiation does not increase the risk of fetal malformation

مرحلة ما قبل الانغراس (1-7 أيام):

في مرحلة قبل الانغراس لا تكون المشيمة قد تشكّلت بعد فلن يصل الدواء إلى الجنين، وإن استطاع الدواء أن يسبّب أذى للبويضة فسيكون مصيرها:

☞ الموت

☞ العودة لحالتها الطبيعية بشكل كامل

في هذه المرحلة تعرض المرأة الحامل لمواد كيميائية سامة أو إشعاعات لا يزيد من خطورة التشوهات الجنينية.



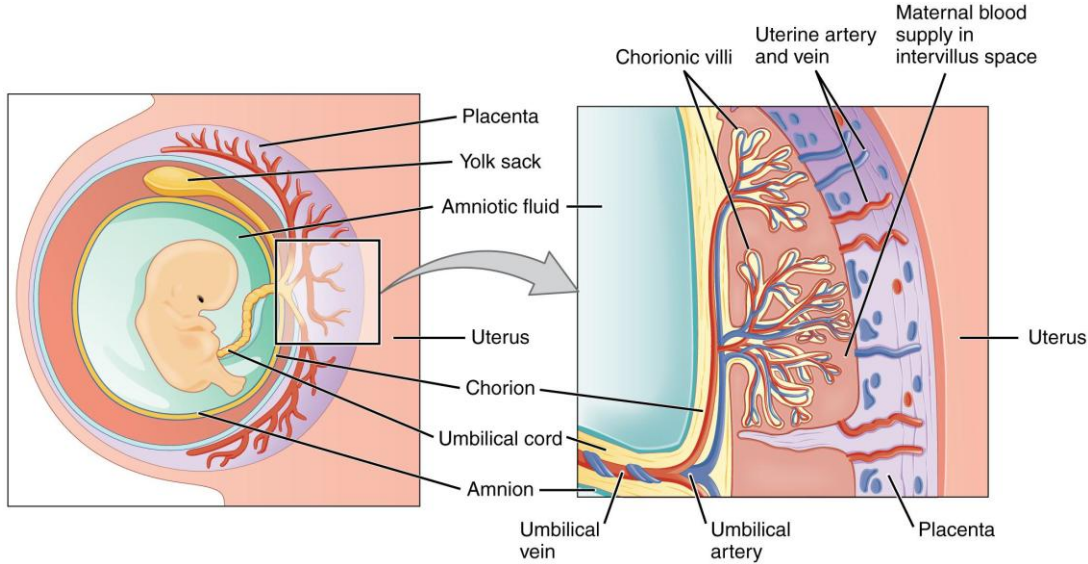
أي لا يوجد أي خطورة على الجنين إن تعرّض للدواء في هذه المرحلة فإمّا أن تموت البويضة أو تشفى بشكل كامل من الضرر.

إذاً للمشيمة ثلاث وظائف رئيسية:

ربط الجنين بالرحم *uterus*

تأمين الأوكسجين والمواد المغذية *nutrients*

التخلص من فضلات الجنين وغاز ثاني أوكسيد الكربون التي تطرح لاحقاً عن طريق كلية الأم.



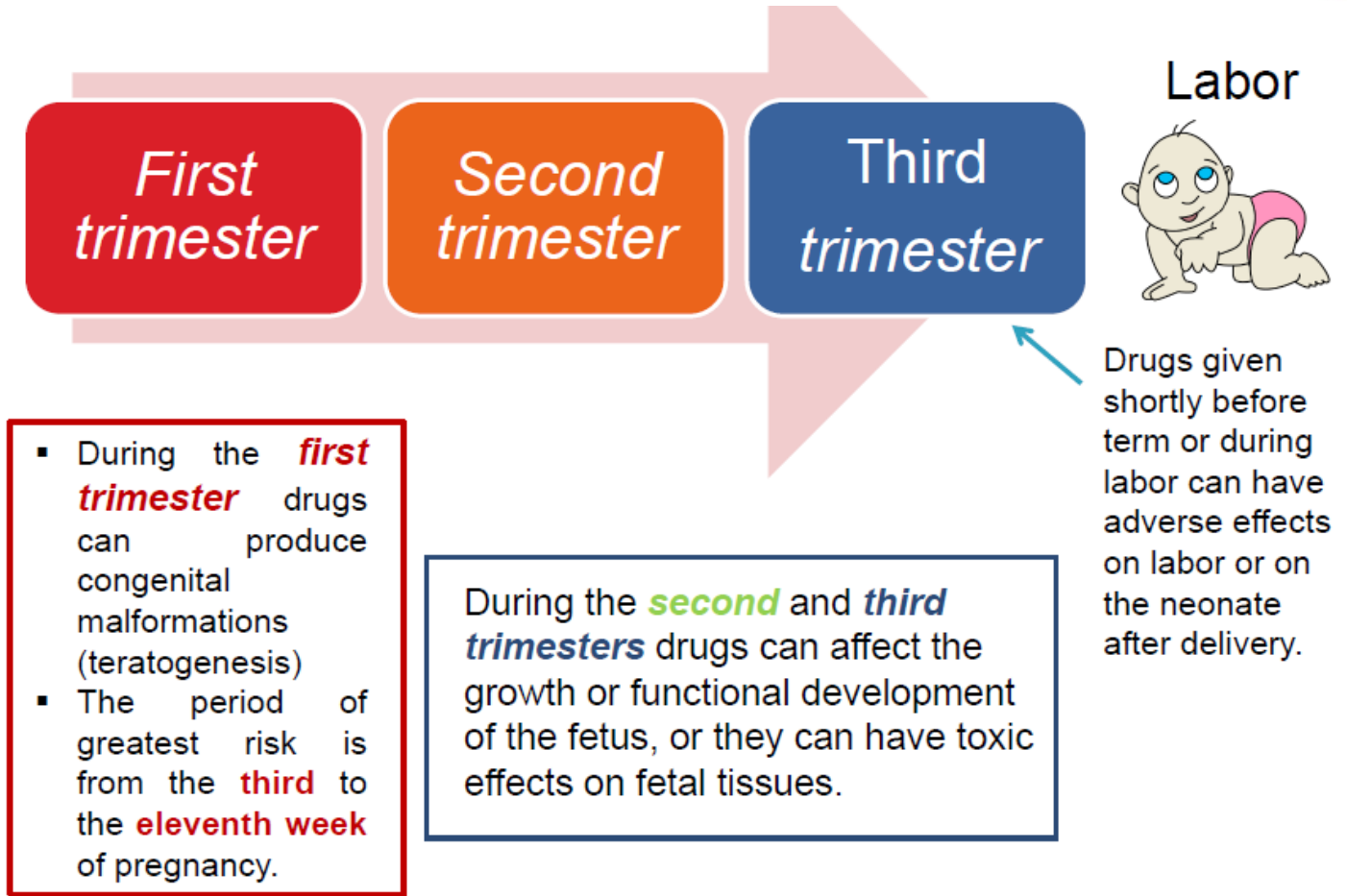
Pregnancy trimesters:


First trimester (week1-week12)


Second trimester (week 13-week28)


Third trimester (week 29-week 40)

لا يستخدم الأطباء مصطلح الأشهر في الحمل وإنما بالأسابيع، ويكون الحمل الكامل حصراً 40 أسبوع.



إنَّ الثلث الأوَّل هو الثلث الأخطر بالنسبة للمرأة ولجنينها، وسيكون التأثير أعظمياً لأي دواء مشوَّه، فينبغي تجنُّب إعطاء أي دواء قد يسبِّب تشوّهات خلاله. 

هذا لا يعني أن الثلث الثاني والثالث أقل خطورة فتأثير الأدوية خلالهما يكون على النمو والتطور الوظيفي عند الجنين، أو قد تؤدي إلى إحداث تأثيرات سميّة في أنسجة الجنين ومنها التشوهات في القنوات والسبل البولية التناسلية. 

أما فترة الولادة Delivery أو الوضع Labor فيكون التركيز على ما سيؤثر على المخاض كالنزوف، والعديد من النساء تتناول الأسبرين خلال الحمل خوفاً من حدوث الخثرة ولكن عند الاقتراب من الولادة ينبغي إيقاف استعمال أي مميع دم خوفاً من الدخول في حالة النزف، وكذلك الأمر في مثبّطات الجملة العصبية فمن الواجب تجنُّبها لأنها قد تؤدي إلى تثبيط تنفّسي وإلا سيحصل نقص أكسجة عند الطفل. 



وينبغي كذلك خلال فترة الحمل والفترة التي تسبق الولادة الامتناع عن تناول أدوية تؤدي إلى تقلصات رحمية لتسببها بالولادة قبل الأوان، والأمر المعاكس خلال فترة الولادة Delivery حيث يمنع استخدام أدوية مثبطة للتقلصات الرحمية.

First trimester: physical and emotional changes a woman may experience.



في الثلث الأول من الحمل: قد تتعرض المرأة الحامل لتغيرات جسدية وعاطفية:

قد تتجلى بالقلق على الطفل والخوف من الحياة الجديدة، وقد تخشى من الزيادة في الوزن ونتيجة للغثيان والإقياء لا تستطيع المرأة الأكل بالمطلق، وبالعكس قد يسبب الثلث الأول زيادة في الشهية وبالتالي زيادة ملحوظة في الوزن.

وتحصل تبدلات عاطفية ونوبات بكاء غير معروفة .

First trimester: the baby at 4 weeks

- ♥ Baby's brain and spinal cord have begun to form.
- ♥ The heart begins to form
- ♥ Arm and leg buds appear
- ♥ The baby is now an embryo and 1/25 of an inch long.

الثالث الأول من الحمل: الطفل في الأسبوع الرابع:

- ♥ يبدأ دماغ الطفل ونخاعه الشوكي بالتشكل.
 - ♥ يبدأ القلب بالتشكل.
 - ♥ تبدأ براعم الأيدي والأقدام بالظهور.
 - ♥ الطفل الآن جنين و طوله 25/1 إنش (الإنش: 2.4سم).
- توضّح الصورة اليمنى تكوّن الدماغ داخل الجنين والصورة اليسرى تكوّن القلب:





First trimester: the baby at 12 weeks

- ✦ The nerves and muscles begin to work together
- ✦ The external sex organs show if your baby is a boy or girl.
- ✦ A woman who has an ultrasound in the second trimester or later might be able to find out the baby's sex.
- ✦ Eyelids close to protect the developing eyes. They will not open again until the 28th week.
- ✦ Head growth has slowed, and the baby is much longer.
- ✦ Now, at about 3 inches long, the baby weighs almost an ounce.



الثالث الأول من الحمل: الطفل في الأسبوع الثاني عشر.

- ✦ تبدأ الأعصاب والعضلات بالعمل مع بعضها البعض، ولذلك تشعر المرأة بحركة الطفل.
- ✦ تُظهر الأعضاء الجنسية الخارجية إن كان الجنين ذكر أم أنثى.
- ✦ يمكن للمرأة التي خضعت للأمواج فوق الصوتية في الثالث الثاني أو بعده أن تكتشف جنس طفلها.
- ✦ تكون الأجفان مغلقة لتحمي تطور العيون، ولن تفتح مجدداً حتى الأسبوع الـ 28.
- ✦ يتباطأ نمو الرأس، ويصبح الطفل أكثر طولاً.
- ✦ عندها يكون طول الجنين 3 إنش (حوالي 7.5 سم)، ويزن الجنين حوالي أونصة.





Drugs use in pregnancy:

The first trimester (day 8 – end of month 2)

Is the most important period for teratogenicity

Is period of formation of organs

3rd – 9th month

Less risk for malformation except for urogenital tract, central nervous system.

More functional effects i.e. aminoglycosides nephro- & ototoxicity

salicylates increased risk of bleeding

الثالث الأول: من اليوم الثامن⁸ وحتى نهاية الشهر الثاني.

وهي الفترة الأكثر أهمية من حيث حصول التشوهات، وهي فترة تشكل الأعضاء.

من الشهر الثالث وحتى الشهر التاسع:

أقل خطورة من حيث التشوهات، ماعدا المجرى البولي التناسلي والجهاز العصبي المركزي.

تحدث تأثيرات وظيفية أكثر: تسبب الأمينوغليكوزيدات سمية عصبية وسمعية.

تزيد الساليسيلات من خطر حدوث النزف لذا يجب تجنبها.

⁸ لأن اليوم الأول وحتى السابع يكون بمرحلة ما قبل الانغراس.





Delivery

Drugs have effects in newborn

- avoid CNS depressants → floppy infant syndrome
- avoid drugs with increased bleeding risk like anticoagulants, salicylates increased risk of cerebral hemorrhage during delivery
- NSAIDs and salicylates ↓ uterine contractility

الولادة:

تؤثر الأدوية على المواليد الجدد.

- يجب تجنب مثبطات الجملة العصبية المركزية (لأنها تسبب متلازمة الطفل المرن).
- يجب تجنب الأدوية التي ترفع خطر حدوث النزف: مثل مضادات التخثر والساليسيلات لأنها تزيد من خطر حدوث النزف الدماغى أثناء الولادة.
- تقلل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والساليسيلات من التقلصات الرحمية.

"Hypotonia" floppy infant syndrome

- Hypotonia, or severely decreased muscle tone, is seen primarily in children.
- Low-toned muscles contract very slowly in response to a stimulus and cannot maintain a contraction for as long as a normal muscle.
- Hypotonia is a symptom that can be caused by many different conditions.



نقص التوتر (متلازمة الطفل المرن):

- انخفاض شديد بمقوية العضلات، تشاهد في البدء عند الأطفال.
- تتقلص هذه العضلات ببطء شديد عند الاستجابة لتبنيها، ولا يبقى هذا التقلص طويلاً مقارنة بالعضلة العادية.
- نقص التوتر هو عرض ممكن أن يحصل من خلال أوضاع مختلفة.



Enjoy studying

