

مصرف داروها در حاملگی

تفاوت دارند. در نتیجه مصرف دارو توسط مادر در سه ماهه آخر حاملگی باید به دقت کنترل شود. همچنین در سه ماهه اول حاملگی و در زمان نوزادی دارو باید با احتیاط هرچه بیشتری مورد مصرف قرار گیرد.

جذب دارو

جذب دارو از میان پوششها (Membrane) که به صورت مانع عمل می کند انجام می پذیرد. این پوششها از چربی و ملکولهای پروتئین ساخته شده اند و دارای روزنه هایی هستند که از آن آب و مواد محلول در آب عبور می کند. البته عبور این مواد نیز بستگی به وزن مولکولی آنها دارد. با این ترتیب سه گروه اصلی از مواد به روشهای مختلف جذب می شوند.

۱- داروهای محلول در چربی

داروهای محلول در چربی (غیر یونیزه و تجزیه ناپذیر) به علت آسان حل شدن در چربی به سرعت از سطح غشا به روش انتشار غیر فعال می گذرند. جهت حرکت دارو بستگی به غلظت آن در دوسوی غشا دارد. چون یک ترکیب شیمیایی از محیط غلیظ به محیط رقیق حرکت می کند. پس از عبور از غشا دارو به وسیله جریان خون به محلی که باید اثر کند می رسد.

تا سالهای اخیر تحقیقات داروشناسی بر روی بیماری زایی و تولید ناهنجاری در دوران تشکیل اندامهای جنین متمرکز شده بود. لیکن در حال حاضر تحقیقات به بررسی اختلالات فیزیولوژیکی دوران حاملگی ناشی از مصرف دارو نیز پرداخته است. این ارتباط بخصوص در مورد مادر و جنین و همچنین مکانیسم های تنظیم کننده عبور دارو از جفت و حرکت مواد دارویی از میان دیواره جدا کننده شیر و خون در پستان مادر مطرح است. همچنین تغییرات فیزیولوژیک که در جبران هورمونها، آب بدن، بافت چربی و حجم خون در اثر مصرف دارو در دوران بارداری ایجاد می گردد. نیز مورد بررسی قرار می گیرد.

نه ماه دوران حاملگی باید از نظر تاثیر وسیع متقابل بین مادر و جنین مورد توجه قرار گیرد. در این دوران بیشتر داروهایی که توسط مادر مصرف می شود از طریق جفت به جنین منتقل می گردد و به حد تعادل می رسد. در بعضی موارد تمرکز دارو در جریان خون جنین بیشتر از جریان خون مادر است، ولی در اثر تکامل مداوم جنین توانایی متابولیسم داروهای منتقل شده از جفت در او افزایش پیدا می کند. تحقیقات امروزه دلالت بر این دارند که جنین و نوزاد، موجودات همانندی هستند که از نظر متابولیسم کردن و دفع مواد وسیعاً با کودک و بزرگسال

آسان تر جذب شده و دشوارتر دفع می شوند.

مداوای خوراکی

جذب داروی خوراکی تحت تأثیر عواملی است که عبارتند از:

قدرت جهاز هاضمه (مدت توقف دارو در معده) مقدار و شکل دارو (مایع، قرص، قرص های روکش شده)، حضور غذا یا داروهای دیگر در معده و PH معده، دوازدهه و روده کوچک. غذا در معده ممکن است با دارو، واکنش شیمیایی انجام دهد، یا جذب دارو را با تغییر مؤثر PH معده و بخش بالایی روده کوچک محدود کند، یا دارو را از محل جذبش دور کند. این مسئله توضیح می دهد که چرا یک دارو باید یک ساعت قبل از غذا یا دو ساعت بعد از غذا مصرف شود. غذاهای دیگر مانند آنهایی که حاوی چربی یا روغن زیاد هستند، ممکن است با ویتامین های محلول در چربی (K و E و D.A) یا داروها ترکیب شوند و بدین طریق مقدار جذب دارو را کاهش دهند بعضی اوقات جذب دارو با خوردن غذای چرب افزایش پیدا می کند مانند «Griseofulvin» داروهایی که همزمان خورده می شوند ممکن است برهم تأثیر متقابل بگذارند و درجه جذب را کاهش یا افزایش دهند. همچنین جذب از طریق دستگاه گوارش تحت تأثیر گرسنگی، وضعیت الکترولیتی و حضور بیماریهایی که کارکرد دستگاه گوارش را تغییر می دهند (سندرم های سوء جذب) نیز قرار دارد.

در دوران حاملگی به علل مختلف، وضعیت جهاز هاضمه تغییر می کند. کاهش تشکیل اسید هیدروکلریک در معده و تخلیه تاخیری معده، دو عاملی هستند که منجر به تاخیر جذب دارو می شوند. معمولاً این داروها فقط در روده کوچک یا در یک محیط اسیدی جذب می شوند. بعلاوه میزان جذب در روده کوچک کاهش پیدا می کند. اما جذب بعضی مواد به علت کاهش قدرت، هضم دستگاه گوارش متعادل می شود. این جذب آهسته در حاملگی باید هنگام تست تحمل گلوکز در نظر گرفته شود.

۲- داروهای محلول در آب

داروهای محلول در آب (یونیزه شده و تجزیه پذیر) می توانند از غشا غربالی، بسته به اختلاف PH، اسموز و الکتروشیمیایی در دو سوی غشا بگذرند. آب حامل مولکول های کوچک، از محیط غلیظ به محیط رقیق تغییر مکان می دهد. داروهای با وزن مولکول پائین و بسیاری از یون های غیرآلی بدین طریق منتقل می شوند. اما حرکت آنها از مولکول های محلول در چربی آهسته تر است.

۳- داروهای غیرمحلول در چربی

داروهای غیرمحلول در چربی، که وزن مولکول سنگین تری دارند (تجزیه پذیرند و حامل بار الکتریکی می شوند) به آسانی از غشا بدن نمی توانند عبور کنند. از این رو برخی از این مواد برای انتقال نیاز به ترکیب با ماده حامل (پروتئین) دارند، و هنگامیکه به مایع بین سلولی و پلاسما می رسند داروها آزاد می شوند. درصد انتقال در حقیقت بستگی به وجود مولکول های پروتئین آزاد دارد. اگر همه مولکول های پروتئین اشباع باشند جذب مختل می شود. درجه یونیزاسیون یک دارو، جذب و دفع آن را تحت تأثیر قرار می دهد. داروهای محلول در چربی یونیزه نشده و به آسانی جذب می شوند، در صورتی که داروهای محلول در آب یونیزه شده و آهسته تر جذب می گردند. درجه یونیزاسیون داروها با تغییر PH محیط تغییر می کند. داروهای اسیدی در PH بازی، بیشتر یونیزه می شوند. به عنوان مثال در روده کوچک، داروهای بازی در محیط اسیدی بیشتر یونیزه می شوند. مثلاً در معده واثی عشر. بنابراین اگر PH معده یا روده کوچک با خوردن غذا یا تداوی تغییر کند، درجه جذب دارو نیز تغییر می کند. اگر شخص مبتلا به اسیدوز شود جذب دارویی در این شخص نیز تحت تأثیر قرار می گیرد. بدین معنی که داروهای اسیدی آسان نیز جذب شده، و به دشواری دفع می شوند. در مواردی که الکلوز رخ می دهد عکس آن صادق است داروهای بازی

منحنی طبیعی این تست در حاملگی دارای تأخیر است و نقطه ماگزیم آن نیز پائین است.

مداوای تزریقی

داروهایی که از طریق تزریق زیر جلدی، جلدی، عضلانی و وریدی تجویز می‌شوند، زودتر از داروهای خوراکی اثر می‌کنند و موانع داروهای خوراکی را ندارند. ولی هر محل تزریق برحسب خصوصیتی که دارد دارای محدودیتهایی در ارتباط با نوع و حجم داروهای تزریقی در طول حاملگی است. داروهایی که در پوست و زیر پوست تزریق می‌شوند، باید محلول در آب و ایزوتونیک باشند و نباید رسوب یا پایه روغنی داشته باشند. اگر جذب خیلی آهسته مورد نیاز است، دارو به شکل سوسپانسیون با کریستال‌هایی که به تدریج حل می‌شوند (پنی سیلین پروکائین) تزریق می‌گردد و یا به شکل قرصهایی در بدن کاشته می‌شود. جذب در لنف (مولکول‌های درشت) و مویرگ‌ها (مولکول کوچک محلول در چربی) انجام می‌گیرد. این امر موجب می‌شود که اثر عبور مستقیم دارو به کبد از میان برود. یا به عبارت دیگر باعث حتمی شدن اثر اولیه انتقال مستقیم دارو به کبد بشود. به علت انبساط عروق محیطی تزریق زیر پوستی و داخل پوستی در دوران حاملگی سریع اثر می‌کند و تزریق عضلانی هم سریع‌الاثراست. داروهای محرک و غیر محلول و مواد روغنی هم مانند داروهایی که به آسانی جذب می‌شوند، در بافت عضلانی تزریق می‌گردند و چون میزان جذب را می‌توان تغییر داد، حلال‌های دارویی برای کاهش یا افزایش سرعت جذب در بافت عضلانی بکار می‌روند.

تمام تزریقات باعث صدمه بافت عضلانی می‌شوند، اما وسعت صدمات با تکنیک تزریق و غلظت دارویی و انقباض عروقی فرق می‌کند. بنابراین محل تزریق باید بطور متناوب عوض شود، و درد و علائم جراحی و التهاب را باید در نظر داشت. تکرار تزریق در یک محل باعث فیروز و کاهش جذب می‌شود.

جفت به صورت سدی در برابر داروهای مصرفی جفت غشاء بیولوژیکی بی‌نظیری است که در عین دارا بودن شباهتهایی با سایر غشاهای بدن، اختلافاتی نیز دارد. غشا جفت در مرحله رویانی شامل چندین لایه جداکننده خون مادر از جنین است. این سد از لایه سلول‌های کوریونیک ساخته شده که آسترپرهای هر کوتیلدون جفت را تشکیل می‌دهند. ضخامت این لایه در دوران حاملگی از ۲۵ میکرون به ۲ میکرون کاهش می‌یابد، و با پیشرفت حاملگی برای تسهیل عبور مواد انجام می‌گردد. در حقیقت نشان داده شده است که حتی در اوایل حاملگی، بیشتر داروها، بجز بعضی باوزن مولکولی بالا، از غشا لیپویدی می‌گذرند. در مراحل آخر بارداری مولکول‌های بزرگ خصوصاً آنتی‌بادی‌ها ممکن است در بعضی موارد از غشا عبور کنند.

غشاء جفت از لیوپروتئین ساخته شده است و انتقال فعال یا غیر فعال داروهایی که حامل پروتئین نیستند را به خون جنین اجازه می‌دهد. معمولاً در مدت چهل دقیقه پس از خوردن دارو توسط مادر، تعادل دارویی بین خون مادر و جنین، به وسیله مکانیسم‌های زیر برقرار می‌شود:

- ۱- انتقال غیرفعال از بخش غلیظ به بخش رقیق.
- ۲- انتقال فعال با استفاده از یک سیستم حمل‌کننده و حرکت کردن در جهت خلاف شیب غلظتی (به عنوان مثال K^+ ، Na^+ ، اسیدهای آمینه) یا در جهت شیب غلظتی (به عنوان مثال گلوکز و پیری‌میدین‌ها).
- ۳- تغییر متابولیک مواد به وسیله جفت.

تغییرات جریان خون جفت روی انتقال مواد اثر می‌گذارد. عقب ماندگی رشد داخل رحمی جنین به علت اختلال در کار جفت، اغلب با کاهش انتقال مواد غذایی و فضولات همراه می‌شود. فشار خون بالا یا پائین مادر به علت اختلاف فشار، باعث کاهش جریان خون به غشاء جفت و میزان انتقال می‌شوند. اختلافات PH خون مادر و جنین همچنین باعث افزایش یا کاهش انتقال دارو به جنین می‌شود. این تغییر PH، انتقال غشایی مواد را در هر دو طرف تحت تأثیر قرار می‌دهد.

سدّ خونی - شیری

سطح غشایی بین پلاسمای مادر و شیر پستان يك لایه اپیتلیال است که آستر راههای الوتولی پستان را تشکیل می دهد. انتقال عمدتاً به وسیله انتشار مواد محلول در چربی انجام می گیرد و PH شیر $\frac{4}{10}$ تا $\frac{7}{10}$ واحد کمتر از PH پلاسما است، بنابراین داروهای بازی از محیط مناسبتری برای انتقال به شیر برخوردارند و ممکن است با غلظت های بیشتری از پلاسما در شیر پیدا شوند. در حالیکه داروهای اسیدی مشکلتر به شیر انتقال پیدا می کنند و داروهای خنثی به طور یکسان در پلاسمای خون مادر و شیر تقسیم می شوند. مواد ترکیب شده با پروتئین های سنگین و داروهای با وزن مولکولی بالا مشکل تر منتقل می شوند.

تعیین این که چه داروهایی نوزاد را تحت تأثیر قرار میدهند، به علت روند پیچیده تولید شیر، تغییرات در مقدار مواد تشکیل دهنده شیر در ۲۴ ساعت، و مشکل بودن پیش بینی اینکه داروی خالص یا متابولیت غیرفعال آن مستقل می شوند، آسان نیست. به علاوه داروهایی که در شیر پستان حل می شوند، ممکن است به وسیله آنزیم ها یا زمینه (Flora) طبیعی راه معدی و روده های نوزاد شکسته شود، یا بدون جذب کامل به سرعت از آن گذر کند. بنابراین اثر دارو بر روی نوزاد شیرخوار، با مطالعات تجربی در حضور مشکلات کاری تعیین می شود.

بخصوص در ماههای آخر حاملگی این اختلاف PH برحسب کارکرد جفت، در موارد هیپوکسی و اسیدوز جنین مهم است. PH بند ناف در حالت طبیعی $\frac{1}{10}$ تا $\frac{15}{10}$ واحد از PH خون مادر کمتر است. تغییرها در ارتباط با PH ممکن است منجر به توزیع مجدد دارو و به علت اختلال در عمل انتقال غشا جفت شود.

مغز به صورت سدی در برابر داروهای مصرفی (B.B.B)
غشاء بیولوژیکی قابل توجه دیگری که بعنوان سدی، مانع ورود مواد ویژه به بافت مغز می شوند همانا غشاء مویرگی و گلیال (glial) است که پلاسمای خون را از مایع خارج سلولی جدا می سازد و این امر تا پایان بارداری در حال تکامل است.

این غشا منافذی ندارد و چون مویرگها دارای غلاف لپوئیدی محکمی هستند داروهای محلول در چربی و فاقد حامل پروتئین، بهترین امکان ورود به مایع خارج از سلولهای مغزی را دارند. اکثر داروهای دیگر شامل این اصل نیستند، مگر اینکه بیمار در حالت اسیدوز یا الکالوز شدید تنفسی باشد. به حدی که سبب تغییر PH مایع خارج سلولی گردد و همچنین انوکسی، ضربه یا التهاب پرده های مغز (مننژیت)، نفوذپذیری سدخونی - مغزی در مقابل داروها را تغییر دهد.

منبع مطالعه در دفتر کمیته پژوهش موجود است

Dickason Elizabeth J. "Drug Utilization In Pregnancy".

Use of Drugs in Pregnancy

Mahvash Danesh Kajori

Midwifery License

Extract

Until recent years pharmacological researches focused on pathogenesis and abnormality in organogenesis but now researchers are studying drugs physiological disorders in pregnancy. These studies are specially focused on mothers and fetus, regulatory mechanism of passing drugs through placenta and movement of drug materials between barriers of milk and blood in the breast. Also the physiological changes for compensate of hormones, body fluids, fat tissues and blood volume are studying.

Nine month of pregnancy would be in observations for wide spread interactions between mother and infant.

Keyword: Drugs; Pregnancy; Research