

كلية الصيدلة
السنة الرابعة

نظري

70

36

Rx12

29/12/2015

RB Pharmac

Drugs in Pregnancy & Lactation (2)
(الأخيرة)

أ.م.د. لمى يوسف

الفارما والصيدلة السريرية



بدأنا المحاضرة السابقة بأدوية الحمل ونكمل معاً في هذه المحاضرة...

Spontaneous malformations (=unknown origin)

- 2-4 %
- Additional risk from drugs is small for most drugs evidence for teratogenic effects
 - Golden standard is randomized controlled trial (RCT), ethical objections
 - Epidemiologic studies cannot establish proven causality
 - Large species differences in teratogenic effects

No drug is proven free from teratogenic effects

التشوهات العفوية (غير معروفة الأصل)

- تحدث بنسبة 2-4٪.
- إنَّ الخطر الإضافي الناتج عن الأدوية صغير بالنسبة لأكثر الأدوية، وبالتالي حتى يعتبر الدواء مشوَّهاً للأجنة ينبغي أن يسبب تشوّهات بنسبة تزيد عن 4٪.
- الأدلة على التأثيرات الماسخة (وهي التي تحدّد إن كان الدواء مشوَّهاً للجنين أم لا):
 - المعيار الذهبي هو تجربة مضبوطة التعشية RCT وتتعرض لاعتراضات أخلاقية حيث يمنع قيام المرأة الحامل بتجربة سريريّة، ويجرّب الدواء على حيوانات التجربة ولا يكون الحيوان هو الهدف بحد ذاته وإنما الأنسال offspring.
 - إن أكثر ما يتم الاعتماد عليه كدليل لتأكيد أن هذا الدواء مشوّه للأجنة أو العكس هو إجراء تجارب سكانية Demographic study لمقارنة عدد التشوهات الناجمة عن إعطاء دواء معيّن لدى الحوامل، وعدد التشوهات الولاديّة دون إعطائه والمقارنة بينهما.
 - لا تعطي الدراسات الوبائية سبباً مثبتاً.
 - هناك اختلافات كبيرة بين الأنواع فيما يتعلّق بالتأثيرات المشوّهة: (ما قد يكون آمن لبعض أنواع الحيوانات قد يكون مشوّه لآخر) وبالتالي قد يفوتنا التأثير المشوّه نظراً لأننا لم نستخدم النموذج الحيواني القريب من الإنسان فيما يتعلق بهذا النوع من الحيوانات.

وما من دواء أثبت أنه خال من التأثيرات الماسخة!

فحتى وإن لم تتعرض المرأة الحامل لأدوية خلال الحمل ولم تُصب بإنتانات فهناك احتمال للتشوهات التلقائيّة غير المفسّرة والتي تصل نسبتها إلى 2-4٪، وأي نسبة تزيد عن 4٪ يمكن أن تنسب إلى دواء حتماً.



Risk classifications (FDA)

- Different risk classifications have been proposed.
- The FDA risk classification is widely used
- Websites using FDA risk classification:



www.safefetus.com
www.perinatology.com/exposures/druglist.htm

- Drug risks to the fetus runs from:
 - ➔ Category A → (safest)
 - ➔ Category X → (known danger--do not use!)

تصنيف الخطورة من قبل منظمة الغذاء والدواء FDA

- تم اقتراح العديد من التصنيفات من حيث الخطورة.
- وإنّ التصنيف الذي وضعته الـFDA يتم تداوله بشكل كبير.
- مخاطر الأدوية على الجنين يبدأ من:
 - ➔ الفئة A وهي الأكثر أماناً.
 - ➔ والفئة X الأكثر خطورة، ويمنع استخدامها.

فالأكثر أماناً A < B < C < D < X بالترتيب.

Category A

Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters), and the possibility of fetal harm appears remote.





التصنيف A



أخفقت الدراسات المضبوطة للدواء التي أجريت على الحوامل في إثبات خطورة الدواء على الجنين في الثلث الأول (وما من دليل على خطورتها في الأثلث اللاحقة)، وبدا احتمال حدوث ضرر للجنين مستبعداً.

ذكرنا في المحاضرة السابقة منع إجراء التجارب على المرأة الحامل، فكيف أثبتت الدراسات مأمونية الدواء في التصنيف A؟

يمنع إجراء التجارب السريرية منعاً باتاً مع الأدوية الجديدة على الحوامل، لكن مع الأدوية الموجودة في الأسواق والتي أثبتت مأمونيتها قد يطرأ على استخدامها تعديل فتتحول لاستطباب آخر غير استطبابها المعروف فتجرى عليها دراسات سريرية لدى الحوامل.

وهناك أدوية لم تخضع لأي تجارب سريرية عند الحوامل وتناقلت الأجيال اتصافها بالمأمونية للحوامل فيجب إجراء تجارب للتأكد من ذلك.

Category B

Either animal reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women,

Or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).



التصنيف B



إما أن تكون الدراسات التكاثرية على الحيوان لم تُظهر أي خطر على الجنين وأثبتت مأمونيتها ولم تؤثر على الأنسلا، لكن لا يوجد دراسات مضبوطة على الحوامل.

أو أن الدراسات التكاثرية على الحيوان أظهرت تأثيراً ضاراً (عدا عن تسببها بإنقاص الخصوبة) ولكن هذا لم يكن مؤكداً في الدراسات المضبوطة التي تمت على الحوامل في الثلث الأول (ولا دليل على الخطورة في الأثلث اللاحقة).

أي هناك أدوية آمنة ولكن لا تدعمها نتائج ودراسات سريرية مضبوطة لذلك لا يتم تصنيفها في الزمرة A إنما في الزمرة B.

Category C

Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women, Or Studies in women and animals are not available.

Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

التصنيف C



إما أن تكون الدراسات على الحيوانات أظهرت تأثيرات ضارة على الأجنة (ماسخة أو قاتلة للأجنة وغيرها) ولا يوجد دراسات مضبوطة على النسوة، أو أن الدراسات على الحوامل والحيوانات غير متوافرة.





يجب أن تعطى هذه الأدوية فقط إن كان هناك فوائد محتملة تفوق المخاطر المتوقعة على الجنين،
أي مصلحة الأم تفوق التأثير المشوّه للجنين وبالتالي يكون هذا السبب هو التبرير justification
لإعطاء هذا النوع من الأدوية.

فالتصنيف C لا يعتبر آمن على الإطلاق ومن الواجب بعد التصنيف B التفكير ملياً قبل إعطاء أي
دواء.

Category D

There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (e.g., if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).

التصنيف D



هناك دليل مؤكد على وجود خطر للدواء على الجنين البشري، لكن الفوائد من استخدام المرأة الحامل له قد تكون مقبولة على الرغم من الخطر (مثلاً إن كان استخدام الدواء في الحالات المهددة للحياة أو لأمراض خطيرة لا يمكن استخدام الأدوية الآمنة لعلاجها أو أن الأدوية الآمنة عديمة الفعالية في العلاج).

مع الانتباه أنه يوجد خطر عند استعمال هذا الصنف من الأدوية على الجنين ولكن لم نصل لمرحلة التأثير المشوّه.



Category X

Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities, or there is evidence of fetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit.

The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.

التصنيف X



أُجريت الدراسات على الحيوانات أو البشر (والتي سُميت بالدراسات الوبائية) وأثبتت أن هناك شذوذات جنينية أو هناك دليل على أن خطراً سيحدث للجنين اعتماداً على التجارب البشرية أو كليهما. و الخطر الناتج عن استعمال الدواء للمرأة الحامل يفوق بوضوح أي فائدة ممكنة.

يكون الدواء مضاد استطباب للمرأة الحامل أو التي تريد ذلك.

لمضادات الاستطباب نوعان:

مضاد استطباب مطلق: يمنع استعماله مهما تكن الظروف.

مضاد استطباب نسبي: يمنع فقط في حالة معينة كحالة الحمل، وبعد انتهاء فترة الوضع Labor يمكن استخدامه إن لم يؤثر على الرضيع.

بعض الأدوية مهما تكن جرعتها ستصنّف ضمن (الصف X)، وأخرى سنجد لها تصنيفين ولا يكون هناك أي تناقض وذلك تبعاً للجرعات فقد تكون الجرعة الوقائية ضمن التصنيف C أما الجرعة العلاجية قد تكون ضمن التصنيف X مثلاً وهكذا، ومثال ذلك فيتامين A.





Very teratogenic drugs

Thalidomide (Softenon)

for treatment of leprosy, in oncology phocomelia (short extremities).

Retinoids

multiple defects and malformations adequate birth control needed
after isotretinoin for 1 month acitretin/etretinate for 2 years.

Cytostatics.

أدوية مشوّهة جداً للجنين:



تاليدوميد (سوفتينون):

يستخدم لعلاج الجذام وكذلك لعلاج السرطان¹، وسبب لدى استخدامه عند الحوامل تفتُّم الأطراف Phocomelia (أطراف قصيرة).

الريتينوئيدات:

سببت العديد من العيوب والتشوهات، لذا يجب استخدام مانع حمل لمدة شهر منذ إيقافها (كما في الإيزوتريتينوئين) وبعضها تحتاج لاستخدام مانع الحمل لمدة سنتين مثل (الأسيتريتئين والإيتريتئينات).

إن الريتينوئيدات هي مشتقات لفيتامين A وبما أنه فيتامين منحل في الدسم فيتراكم في النسيج الشحمي لفترات طويلة ضمن الجسم، وإن أعطيت جهازياً يؤدي إيقافها إلى ظهور أعراض انسحابية، ومن الأدوية التي تتراكم أيضاً ويمنع استخدامها لدى نساء في عمر

¹ بها أن التاليدوميد أدى إلى مشكلة في نمو الأطراف فقد يستفاد منه في علاج السرطان لإيقاف نمو الورم.





الإنجاب البيفوسفونات المستخدمة لعلاج هشاشة العظام *Osteoporosis* لأن تأثيرها يدوم لسنوات.

أما الفيتامينات المنحلة في الماء فعادةً ما يكون مخزونها في الجسم قليل.

المتبّطات الخلويّة:

متبّطات لنمو الخلايا كالأدوية السرطانيّة، فتقوم باحتجاز Trap الخليّة في إحدى أطوارها مانعةً إياها من إكمال نموّها، أو بتأثيرها على مغزل الانقسام.

وباعتبار أن الجنين يخضع لانقسامات في الخلايا للحصول على الأعضاء، فمن المستحيل إعطاء مثل هذه الأدوية.

فيما يتعلّق بأدوية النقرس، فهل يستخدم الكولتيسين للحوامل²؟

يؤدّي الكولشيسين إلى نقص في عدد الحيوانات المنويّة عند الذكور فيمنع استخدامه، ويصنّف في المجموعة C من أدوية الحمل.

Late appearance of teratogenicity

Example: DES (diethylstilboestrol)

Adenocarcinoma of vagina during adolescence in daughters is the only proven example in human beings of prenatally-caused cancer

Other: genital malformations in newborn (25%) if DES was given in first trimester

² طلبت الدكتورة البحث عن هذا السؤال والإجابة عنه.





تشوهات متأخرة الظهور

مثال: دي إيتيل ستيلبيستيرون.

يسبب سرطان غدي في المهبل عند الفتيات³ في مرحلة اليقظة بسبب تناول الأمهات لهذا الدواء أثناء الحمل، فهو لا يؤثر على الأم بل على ابنتها عندما تصبح في مرحلة البلوغ.

وهو المثال المثبت الوحيد عند البشر لحالة سرطان قبل ولادي.

وأيضاً: إن تم تناول الدي إيتيل ستيلبيستيرون في الثلث الأول من الحمل سيؤدي إلى تشوهات تناسلية عند حديثي الولادة بنسبة 25٪.

Teratogenicity versus harm from disease

Example: Antiepileptics

- harm from: epileptic insult ↔ drugs
- advice: inform patient that chance of malformation increases 2-3 fold (is still $\leq 10\%$)
- evaluation of treatment before pregnancy, Can treatment decreased or stopped?
- Valproic acid should be changed to another antiepileptic
- (very teratogenic [$\pm 15\%$] many malformations like neural tube, spina bifida)
- offer prenatal diagnosis?!

³ قد يؤثر على الذكور لكن التأثير الغالب عند الإناث.





التأثير الممسخ للدواء مقابل المرض

مثال: مضادات الصرع

- لا بدّ من الموازنة بين تأثير الدواء المشوّه للجنين والحاجة لأخذ الدواء لمعالجة نوبة الصرع.
- نصيحة: يجب إخبار المريضة أن احتمال حدوث التشوه يزداد 2-3 أضعاف (أي تزداد نسبة حدوث التشوهات 10% أو أقل، فكما ذكرنا نسبة حدوث التشوهات بشكل طبيعي 2-4% وتؤدي مضادات الصرع إلى ازدياد هذا العدد 2-3 أضعاف).
- يجب تقييم المعالجة قبل الحمل، هل بالإمكان التقليل من المعالجة أو إيقافها؟
- يجب أن يتم تغيير حمض الفالبرويك إلى دواء آخر مضاد للصرع (وحتى قبل الحمل) لأنه مشوّه جداً ($\pm 15\%$) فيسبب عدة تشوهات في الجهاز العصبي وتفلع الأنبوب العصبي.
- ويطلب التشخيص قبل الولادي.

يجب أن يتم تقييم وضع المرأة المصابة بالصرع قبل الحمل ومدى اعتمادها على الأدوية فكما نعلم معالجة الصرع تتطلب أحياناً الجمع بين دوائيين أو أكثر، وبالتالي يمكن أن نجد بعض النساء استجابت للعلاج بجرعة منخفضة والبعض تحتاج لزيادة الجرعة مع الانتباه إلى عدم ظهور تأثيرات ضارة لدى المرأة الحامل.

Some examples:

ACE-inhibitors

Malformations (oligohydramnios)

Tetracyclins

Caries, tooth coloration

Coumarins

Bone malformation, Bleeding risk



بعض الأمثلة:

مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين:

كالإينالابريل والكابتوبريل وغيرها تسبب تشوهات (وقلة السائل الأمينوسي).

التراسيكلين:

يسبب النخور، والتصبغات السنية حيث يؤثر على العظام والأسنان.

الكومارينات:

تشوهات عظمية، خطر نزفي.

(وذلك تبعاً للفترة التي تتناول فيها المرأة الحامل هذه الأدوية)

ملاحظة: لا تؤخذ الستاتينات أيضاً لأنها مشوّهة للأجنة.

طلبت الدكتورة البحث عن تصنيف نوعين من الأدوية لمعالجة التهاب الكبد C وهما
الريبافيرين والإنترفيرونات، وتبين أن:

الريبافيرين يدرج تحت التصنيف X.

والإنترفيرونات في التصنيف C.

😊 إن مشكلة التهاب الكبد C عدم توافر لقاح له أو مصل لأن

الفيروس المسبب له شديد التبدل والتطفر والتغير

(ويُعتبر RNA virus) وهناك سلالات أكثر خطورة من

سلالات أخرى ولا يستطيع الجهاز المناعي القيام بأي رد فعل تجاهه.

😊 ويكون التهاب الكبد C أكثر خطورة من التهاب الكبد B بسبب توفر لقاح ومصل ضدّي

للأخير.





😊 إنَّ المصل الضدِّي (الترىاق anti-toxin) عبارة عن أضداد جاهزة تعطى مباشرة في حالة الإصابة، أمّا في اللقاحات فيتم الاعتماد على الجهاز المناعي والوقت اللازم له لتشكيل أضداد ولهذا السبب فإن إعطاء اللقاح يمنع الإصابة بالمرض مجدداً لأنَّ الجهاز المناعي يملك ذاكرة تجاه هذه الأضداد على عكس المصل الضدِّي حيث يعطى بتركيز عالية لإيقاف المرض ولكن بعد فترة من الزمن سيتراجع تركيزه في الدم ويحتمل عودة الإصابة مرّة أخرى.

😊 ينصح بإجراء تنميط جيني Genotyping مع التهاب الكبد C للتوصّل لنوع السلالة التي أصابت المريض، وبعض السلالات تكون أكثر استجابة للعلاج من غيرها.

😊 ومن الأدوية التي تعالج هذا المرض الإنترفيرونات والريبافيرين، وينصح باستخدام وسيلتي منع حمل مع الريبافيرين لتأثيراته المشوّهة بشدّة للأجنة.

Frequently used teratogenic agents

Alcohol

- craniofacial skeletal abnormalities
- growth retardation
- mental disorders

Smoking

- ✗ orofacial clefts 1/500 – 1/183
- ✗ lower birth weight
- ✗ premature birth

Coffee

> 300 mg caffeine/day (>3-6 cups of coffee) ↑ risk of fetal death

Advice: limit coffee to 3 cups/day



Vitamin A

teratogenic in animal model, in human beings?

avoid > 3 mg = 10.000 IE

liver contains large amounts of vitamin A

مواد مشوّهة تستخدم باستمرار:

الكحول:



- ✦ يسبب تشوهات في الهيكل الوجهي
- ✦ تأخر في النمو
- ✦ اضطرابات عقلية

التدخين:



- ✗ يسبب شفة الأرنب باحتمال 1/500 إلى 1/183
- ✗ مواليد بأوزان أقل
- ✗ ولادة مبكرة

القهوة:

تناول أكثر من 300 ملغ من الكافئين في اليوم (أكثر من 3-6 أكواب في اليوم) يزيد من خطر وفاة الجنين.



ينصح بالتقليل من شرب القهوة إلى 3 أكواب في اليوم.
ويجب الأخذ بالحسبان المسكّنات التي تحوي على نسبة من الكافئين.



فيتامين A:

ممنوع عند حيوان التجربة، أما عند الإنسان؟؟

ملاحظة: في العديد من المراجع يتم تصنيفه ضمن الزمرة C ولكن الاعتماد الأكبر على الجرعة.

تجنب أكثر من 3 ملغ أي 10.000 مكافئ دولي.

يحتوي الكبد على كميات كبيرة من فيتامين A، فلا يُخشى من العوز عند المرأة الحامل بعكس حمض الفوليك.

Herbs not recommended or contraindicated

- ✿ Herbs that stimulate menstruation .e.g nettle root
- ✿ Alkaloid-containing herbs coffee, mandrake (podophyllin) ...
- ✿ Essential oils: rosemary ...
- ✿ Anthraquinone laxatives: Senna...
- ✿ Herbs with potential hormonal action: hops, ginseng, licorice ...

أعشاب لا ينصح بها أو أنها مضادات استطباب في الحمل

- ✿ الأعشاب المطمثة (تنبه حدوث الحيض) مثل: جذور القراص.
- ✿ الأعشاب الحاوية على قلويدات: مثل القهوة، اللقاح (بودوفيللين).
- ✿ الزيوت الأساسية: كالموجودة في إكليل الجبل.
- ✿ المليينات الإنتراكينونية: كالسنا.
- ✿ الأعشاب التي لها فعل هرموني قوي: كحشيشة الدينار، والجنسينغ، وعرق السوس.

هناك دراسات تبين مأمونية السنا لاستخدامه عند الحامل، بينما تشير دراسات أخرى إلى الاستغناء عنه إن كان بالإمكان لدى الحامل فالمرأة الحامل عرضة للإصابة بالإمساك.





لا يعتبر الإمساك دوماً مشكلة عابرة فهناك حالات يعتبر علاجه فيها منقذاً للحياة:

Hepatic encephalopathy الاعتلال الدماغى الكبدى يصيب المرضى ذوى قصور الكبد لارتفاع النشادر لديهم لأنّ الفلورا الموجودة في الأمعاء تفكك البروتينات واللحوم ولا يكون بمقدور الكبد القيام بوظيفته في نزع السمية، فتصل النشادر إلى الدوران دون مرور كبدىّ أول وتجتاز الحاجز الدموي الدماغى مسببةً أذيةً للدماغ، ويكون العلاج في هذه الحالة بإعطاء اللاكتولوز كمسهل.

ويكون الإمساك خطيراً عند المصاب بأمراض قلبية إكليلية كالذبحة القلبية لأنّ أي جهد قد يحرض حدوث الهجمة، لذا ينصح بمعالجة الإمساك عند مرضى القلب.
يؤدي عرق السوس أيضاً إلى ارتفاع في الضغط ويجب تجنب كل ما يؤدي إلى احتباس سوائل عند المرأة الحامل.

SUMMARY: MEDICATION IN PREGNANCY

- ☺ Drugs can have harmful effects on the embryo or fetus at any time during pregnancy. It is important to bear this in mind when prescribing for a woman if childbearing age or for men trying to father a child.
- ☺ Drugs given shortly before term or during labor can have adverse effects on labor or on the neonate after delivery.
- ☺ Not all the damaging effects of intrauterine exposure to drugs are obvious at birth, some may only manifest later in life.



الخلاصة: الأدوية في الحمل:

يمكن أن يكون للأدوية تأثيرات مؤذية على الجنين خلال أي وقت أثناء الحمل. ومن المهم أن نبقى هذا في عقولنا عند وصف أدوية لامرأة في سن الإنجاب أو لرجل يسعى لأن يصبح أباً.

يمنع للمرأة التي في سن الإنجاب حتى لمس الريبافيرين، ويمنع لشريكها استخدامه على الإطلاق.

الأدوية التي تعطى قبل وقت قصير من الولادة أو خلالها يمكن أن يكون لها تأثيرات ضارة على الولادة أو على المولود بعد الولادة.

لا تظهر كل التأثيرات الضارة التي تعرض لها الجنين داخل الرحم بسبب الأدوية بوضوح عند الولادة، بعضها قد يظهر لاحقاً في الحياة: كظهور تحدّب في العمود الفقري وغيره من المشاكل التي لا تظهر إلا بعد سن المراهقة أو على المدى الطويل.

الأذية التي يسببها تناول دواء معين للجنين تختلف حسب عمر الجنين Age of fetus:

- قد يكون التأثير مشوّهاً خلال مرحلة معيّنة
- وقد يكون في مراحل أخرى سبباً لمشاكل متعلقة بالنمو كتأخر النمو وغير ذلك
- ومن الممكن أن يسبب مشاكل وظيفية functional في مراحل أخرى



Drugs in Lactation

Toxic effect of drug depends on:

- ☹️ free concentration of drug in maternal plasma
- ☹️ transfer from plasma to milk passive diffusion
- ☹️ non-ionized drugs pass more rapidly lipophilicity
- ☹️ amount ingested by the newborn
- ☹️ concentration in milk
- ☹️ milk volume
- ☹️ kinetics in newborn: immature liver and renal function
- ☹️ → hard to predict

الأدوية في الإرضاع

تعتمد التأثيرات السمية للدواء على:

- ☹️ التركيز الحر للدواء في بلازما الأم
- ☹️ انتقال الدواء من البلازما إلى حليب الإرضاع بالانتشار المنفعل
- ☹️ الأدوية غير المتأينة تعبر بشكل أسرع لأنها محبة للدسم
- ☹️ الكمية المُبتلعة من الحليب من قبل الطفل المولود حديثاً
- ☹️ تركيز الدواء في الحليب
- ☹️ حجم الحليب
- ☹️ الحرائك الدوائية عند الطفل المولود حديثاً: الوظيفة الكبدية والكلى غير ناضجة
- ☹️ يصعب توقع كميات الدواء التي سيتم استقلابها فالأذية ممكنة.





Drug use in lactation

Transfer of drugs into breast milk is influenced by protein binding, lipid solubility and ionization.

- ☹ Milk is slightly more acidic than plasma (pH of milk is approximately 7.2 and plasma is 7.4) allowing weakly basic drugs to transfer more readily into breast milk and become trapped secondary to ionization.
- ☹ Milk composition varies within and between feeds and this may also affect transfer of drugs into breast milk.
- ☹ For example, milk at the end of a feed (hindmilk) contains considerably more fat than foremilk and may concentrate fat-soluble drugs.
- ☹ Nearly all drugs transfer into breast milk to some extent.
- ☹ Notable exceptions are heparin and insulin (Why?)
- ☹ Drug transfer from maternal plasma to milk is, with rare exceptions, by passive diffusion across biological membranes.
- ☹ Transfer is greatest in the presence of low maternal plasma protein binding and high lipid solubility.



الأدوية المستخدمة في الإرضاع

انتقال الأدوية إلى حليب الإرضاع يتأثر بعدة أمور منها: الارتباط بالبروتينات⁴، الانحلالية بالدهن، التأين.

حليب الإرضاع أكثر حموضة من البلازما ولكن بشكل قليل (تقدر pH الحليب تقريباً 7.2 أما البلازما حوالي 7.4) مما يسمح للأدوية التي تكون بشكل أسس ضعيفة بالعبور بسهولة إلى حليب الإرضاع لتتأين مما يمنع عودتها إلى البلازما وتحتجز هناك.

كما نعلم فإن معظم الأدوية إما حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، وإن الأدوية التي تتمتع بصفات حمضية ضعيفة تحتاج إلى وسط قلوي حتى تتأين والأدوية ذات الصفات القلوية الضعيفة تحتاج إلى وسط حمضي لتتأين، فإن كان الدواء أساساً ضعيفاً فلن يتأين ضمن البلازما لكون pH أقرب للوسط القلوي، وبالتالي سيتمكن من العبور للحليب بالانتشار المنفعل، لكن بمجرد وصوله إلى الحليب وباعتبار الوسط أكثر حموضة من البلازما سيتأين على الفور ويبرز صفاته القلوية، وبتحوله للشكل المتأين لن يستطيع العودة إلى البلازما مجدداً ويحتجز في النهاية ضمن حليب الأم.

يختلف تركيب الحليب في الرضعة الواحدة وبين رضعة وأخرى مما يؤثر على انتقال الأدوية إلى حليب الإرضاع.

على سبيل المثال: يحوي الحليب في نهاية الرضعة (يُدعى hindmilk) على كمية كبيرة من الدهن إذا ما قورنت بتلك الموجودة في بداية الرضعة (foremilk) وبالتالي يمكن للأدوية المنحلة في الدهن أن يكون تركيزها مرتفع في نهاية الرضعة.

تقريباً تنتقل جميع الأدوية إلى حليب الإرضاع.

الاستثناءات الجديرة بالذكر هي الهيبارين والأنسولين، وذلك لارتفاع أوزانها الجزيئية.

⁴ فكما ذكرنا تعتمد التأثيرات الضارة على تركيز الدواء الحر، وكلما قل الارتباط مع البروتينات زادت نسبة الدواء الحر والعكس صحيح.



لكن لنفترض أنَّ الهيبارين استطاع أن يعبر حليب الأم المرضع وانتقل للرضيع، ما التأثيرات التي ستظهر لديه؟

إنَّ الهيبارين فموياً غير ممكن لفقدانه لفعاليته بل يعطى حقناً، لذا حتَّى لو عبر حليب الأم لن يتسبب بأي ضرر على الإطلاق لدى الرضيع.

تنتقل الأدوية من بلازما الأم إلى الحليب بالانتشار المنفعل عبر الأغشية الحيوية مع وجود استثناءات نادرة.

يكون انتقال الدواء أكبر ما يمكن إلى الحليب بوجود ارتباط قليل ببروتينات بلازما الأم وانحلالية عالية له بالدسم.

ذكرنا سابقاً أنَّ الألبومين محبٌّ للأدوية الحمضية، لكن هناك بروتين آخر يدعى α acidic glycoprotein ولكونه حمضي سيرتبط بألفة عالية بالأدوية (القلوية، فيوجد استثناءات على الدوام).

Calculation of infant exposure to drugs can be used to help guide safe use

- ◆ Transfer of drugs into breast milk is most commonly described quantitatively using the milk to plasma (**M/P**) concentration ratio.
- ◆ The accuracy of this value is improved if it is based on the area under the concentration-time curves (AUC) of the drug in maternal milk and plasma (M/P_{AUC}).
- ◆ The infant's dose (D_{infant}) received via milk can be calculated using the maternal plasma concentration (C_{maternal}), M/P_{AUC} ratio and the volume of milk ingested by the infant (V_{infant}):

$$D_{\text{infant}}(\text{mg/kg/day}) = C_{\text{maternal}}(\text{mg/L}) \times M/P_{AUC} \times V_{\text{infant}}(\text{L/kg/day})$$





- ◆ The average volume of milk ingested by infants is commonly estimated as 150 ml (0.15 L)/kg/day.

حساب كمية الأدوية التي يتعرض لها الرضيع والتي يمكن أن تستخدم كدليل يساعدنا في معرفة مأمونية الدواء:

- ◆ عموماً يُوصف انتقال الأدوية إلى حليب الإرضاع بشكل كمي من خلال استخدام النسبة ما بين تركيز الدواء في حليب الإرضاع إلى تركيزه في بلازما الأم (M/P), $M = \text{Milk}$, $P = \text{Plasma}$.
- ◆ تزداد دقة هذه القيمة إذا اعتمدنا في الحساب على المساحة تحت المنحني (AUC) الذي يربط ما بين الزمن وتركيز الدواء في حليب وبلازما الأم (M/P_{AUC}).
- ◆ يمكن أن يتم حساب جرعة الرضيع التي يتلقاها عن طريق حليب الإرضاع باستخدام تركيز الدواء في بلازما الأم (C_{maternal})، والنسبة (M/P_{AUC}) وحجم الحليب المتناول من قبل الرضيع (V_{infant}).

جرعة الرضيع (ملغ لكل كغ يومياً) = التركيز في بلازما الأم (ملغ/ل) $\times M/P_{AUC} \times$ حجم الحليب المتناول من قبل الرضيع (لتر لكل كغ يومياً).

إن النسبة (M/P_{AUC}) تختلف بين دواء وآخر، وتؤخذ عينات مختلفة لحساب التوزع تبعاً للزمن، وإن لم تكن هذه النسبة متوفرة لا يمكن للصيدلاني حساب جرعة الرضيع بسهولة.

- ◆ متوسط حجم الحليب المتناول من قبل الرضيع يُقدر عموماً بـ 150 مل (0.15 لتر) لكل كغ يومياً.





- ◆ The infant dose (mg/kg) can then be expressed as a percentage of the maternal dose (mg/kg).
- ◆ An arbitrary **cut-off of 10%** has been selected as a guide to the safe use of drugs during lactation.
- ◆ Drugs such as lithium (infant dose as high as 80% of the weight-adjusted maternal dose) and amiodarone (infant dose up to 50%) should be avoided due to high infant exposure and potential for significant toxicity.
- ◆ For drugs with greater inherent toxicity such as cytotoxic agents, ergotamine, gold salts, immune suppressive and isotretinoin, the cut-off of 10% is too high and breastfeeding is contraindicated.
- ◆ يمكن أن يتم التعبير عن جرعة الرضيع (ملغ / كغ) بنسبة مئوية من جرعة الأم المرضع (ملغ/كغ)، فبعد إجراء الحسابات والتوصل لجرعة الرضيع تنسب إلى جرعة الأم المرضع.
- ◆ تم اختيار القيمة الحدية 10% بشكل اعتباطي لتستخدم كدليل لمعرفة مأمونية الأدوية خلال فترة الإرضاع.

(بمعنى آخر إن كانت جرعة الرضيع هي 10% من جرعة الأم المرضع فهذا دليل على مأمونية الدواء، أما إن ازدادت هذه النسبة عن 10% فيمنع استخدامه للأم المرضع).

- ◆ الأدوية كالليثيوم (جرعة الرضيع أعلى من 80% من جرعة الأم المتناسبة مع وزنها) وبالتالي يُمنع إعطاؤه بالتأكيد عند المرأة المرضع.
- ◆ الأميودارون (جرعة الرضيع تصل إلى 50%) لذلك يجب تجنب استخدام مثل هذه الأدوية وذلك بسبب تعرض الطفل لكمية كبيرة من الدواء بالإضافة إلى إمكانية ظهور تأثيرات سمية خطيرة.





- ♦ بالنسبة للأدوية والتي تملك سمية مرتفعة بالأصل مثل العوامل السامة للخلايا، الإرغوتامين المستخدم لعلاج الشقيقة، أملاح الذهب المستخدمة لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، كابحات المناعة، الإيزوتريتينويين تكون قيمة 10% مرتفعة أكثر مما ينبغي، ويمنع الإرضاع عند استخدام مثل تلك الأدوية.

Advice:

- use the lowest possible dose
- close observation of child
- time of drug intake versus breast feeding?
- avoid drugs like: aminoglycosides, thyrostatics, chloramphenicol, tetracyclins, immunosuppressants, cytostatics

النصائح المقدمة للأم المرضع:

- استخدام أقل كمية ممكنة من الدواء
- مراقبة الرضيع بشكل دقيق: هل يبقى مستغرقاً في النوم، أو يعاني من تهيجات فلا يستطيع النوم، يعاني من تطبّل في البطن، إسهالات.
- الانتباه إلى وقت تناول الدواء مقارنةً مع وقت الرضعة: يفضل المباشرة بينهما.
- تجنب استخدام بعض الأدوية مثل: الأمينوغليكوزيدات، أدوية الغدة الدرقية، كلورامفينكول، تتراسيكلين، كابحات المناعة، المثبّطات الخلوية.



**Table 47.4** Adverse reactions reported in breastfed infants

Atenolol	Bradycardia, cyanosis, hypotension
Ciprofloxacin	Pseudomembranous colitis
Codeine	Death
Dapsone	Haemolytic anaemia
Diazepam	Lethargy, sedation, poor suckling
Doxepin	Sedation and respiratory arrest
Erythromycin	Pyloric stenosis
Fluoxetine	Colic, irritability, sedation
Indometacin	Seizures
Lithium	T-wave abnormalities
Naproxen	Prolonged bleeding, haemorrhage, anaemia
Phenytoin	Methaemoglobinaemia





- ♦ إن كانت الأم المرضع تتعالج بالأتينولول وهو من حاجبات بيتا سيظهر عند الرضيع تباطؤ في ضربات القلب Bradycardia وازرقاق cyanosis وانخفاض في الضغط.

تسبب حاجبات بيتا بشكل عام تقبض محيطي فيمنع استخدامها لمن لديهم ظاهرة رينو⁵ أو لمن لديهم عرج متقطع (وهو نقص في تروية أحد الطرفين السفليين).

- ♦ ويخشى من استخدام السيبروفلوكساسين لتسببه عند الرضيع بالتهاب القولون الغشائي الكاذب.
- ♦ الكودئين قد يسبب موت الرضيع.
- ♦ الدابسون: فقر دم انحلاي.
- ♦ الديازيبام: الفتور، التركين، ضعف في القدرة على الرضاعة.
- ♦ الدوكسين: التركين، وتوقف التنفس.
- ♦ الإريترومايسين: تضيق البواب.
- ♦ الفلوكسيتين: المغص، التهيج، التركين.
- ♦ الإندوميثاسين: يسبب نوبات اختلاجية Seizures.
- ♦ الليثيوم: شذوذات في الموجة T في مخطط القلب عند الرضيع.
- ♦ النابروكسين: النزف المطول، والنزوفات، وفقر الدم.
- ♦ الفينيتوين: يسبب ميتهيموغلوبينية الدم.

⁵ هو اضطراب نادر يصيب الأوعية الدموية في أصابع اليدين والقدمين ويسبب هجمات تؤدي إلى تضيق الأوعية \الاطلاع\.





Conclusions

Pregnancy:

- ☺ Some drugs have proven teratogenicity
- ☺ No drug is proven free of teratogenicity
- ☺ For some drugs there is enough evidence for a low risk of teratogenicity

Lactation:

- ☺ The amount of drug ingested by breastfeeding is difficult to assess
- ☺ Careful observation of the baby is advised
- ☺ Some drugs are absolutely contraindicate

في الختام:

الحمل:

- ☺ بعض الأدوية لها تأثير مُؤكد بتشويهاها للأجنة.
- ☺ لا يوجد دواء أكد عدم تشويهاه للأجنة .
- ☺ بعض الأدوية تملك أدلة كافية على أن نسبة تشويهاها للأجنة منخفضة.

الإرضاع :

- ☺ من الصعب تحديد كمية الدواء المُتناولة خلال الرضعة.
- ☺ يُنصح الاهتمام بالطفل ومراقبته بعناية.
- ☺ بعض الأدوية تعتبر بشكل مُؤكد مضادات استطباب للأم المرضع.





The pharmacology of oral contraceptives

There are three types of oral contraceptives:

- 1) The combined fixed-dose estrogen-progestin preparations (with high, medium, or low estrogen content)
- 2) The combined sequential preparations with the doses of each steroid varied throughout the menstrual cycle
- 3) The progestin-only preparations.

مانعات الحمل الفموية:

يوجد ثلاث أنواع لموانع الحمل الفموية:

- 1) مانعات الحمل الفموية التي تحوي على جرعة ثابتة من الإستروجين والبروجسترون ويمكن أن تكون كمية الإستروجين عالية أو متوسطة أو قليلة.
- 2) مانعات الحمل الفموية التي تحوي على كميات متسلسلة⁶ حيث تختلف كمية الستيروئيد تبعاً للتغيرات الهرمونية التي تطرأ خلال أيام الدورة الطمثية.
- 3) مانعات الحمل الفموية التي تحوي على بروجسترون فقط.

⁶ فيجب تتبع الأسهم الموجودة على علبة مانع الحمل لأن كمية الهرمونات تختلف فيه.





Oral steroid contraceptives, or combination pills, are a mixture of:

- ◆ Semi-synthetic estrogens, usually ethinylestradiol (EE) or mestranol,
- ◆ And semi-synthetic progestones known as progestins (eg, norethindrone, levonorgestrel).
- ◆ In general, the estrogen component of oral contraceptives blocks ovulation by inhibiting the release of follicle-stimulating hormone (FSH) and leutinizing hormone (LH) via negative feedback on the pituitary gland and hypothalamus.
- ◆ The progestin component of oral contraceptives increases the viscosity of the cervical fluid, changes the endometrial lining to make it unsuitable for egg implantation, and provides some antioviulatory action

مانعات الحمل الفموية الستيرويدية أو الحبوب المركبة هي عبارة عن مزيج من:

- ◆ إستروجين نصف صناعي غالباً يكون إتينيل إستراديول (EE) أو ميسترانول.
- ◆ بروجسترون نصف صناعي والذي يعرف غالباً بروجستين (مثل نورإثيندرول، ليفونورجستريل).
- ◆ بشكل عام وجود الإستروجين في مانعات الحمل الفموية يمنع عملية الإباضة من خلال تثبيط تحرر الهرمون المنبه للجريب FSH والهرمون الملوتن LH بآلية تلقيح راجع سلبي للغدة النخامية والوطاء.
- ◆ أما البروجسترون فيزيد من لزوجة سائل عنق الرحم، مما يسبب تغيرات في البطانة الرحمية لجعلها غير ملائمة لتعشيش البويضة الملقحة، كما يملك البروجسترون تأثيراً مضاداً للإباضة (لكن الخاصة الأكثر أهمية زيادة اللزوجة).





➤ Oral contraceptives, like any medication, are not 100% effective, and many women conceive while taking these preparations.

➤ When taken correctly, they reduce the chance of pregnancy to less than 1%.

❧ مانعات الحمل الفموية شأنها شأن جميع الأدوية ليست فعالة 100% فالعديد من النساء يحدث لديهن حمل خلال فترة تناولهن لهذه الأدوية.

❧ عندما تؤخذ مانعات الحمل الفموية بشكل صحيح تقلل من احتمال حدوث الحمل فيصبح الاحتمال أقل من 1%.

Side Effects

- ☒ The most critical side effect of the estrogen component is an increased risk of venous thromboembolytic disease.
- ☒ The progestin component has been associated with increases in blood pressure, serum glucose, and serum lipid levels.
- ☒ An increased risk of myocardial infarction and stroke has been reported in oral contraceptive users who smoke and are greater than 35 years of age



التأثيرات الجانبية:

✗ من أكثر التأثيرات الجانبية الحرجة للأستروجين تزايد خطر الإصابة بمرض الخثار الوريدي العميق (Deep Vein Thrombosis) DVT ويصبح هناك فرط خثورية .hypercoagulability

يوجد في الجسم دوماً توازن بين عملية التخثر ومنع هذه العملية، وعند أخذ أدوية مميعة للدم كالهيبارين والوارفارين أو مضادات التكدس الصفحي فنسعى دوماً لترجيح كفة منع التخثر، وعلى العكس حينما يفقد المريض العامل الثامن أو التاسع ويجب تعويضهما له (كما هو الحال عند مريض الناعور hemophilia).

✗ ويرتبط البروجسترون مع ارتفاع ضغط الدم ومستويات الغلوكوز والدهم المصلية (وبالتالي احتمال الإصابة بالتصلب العصيدي).

✗ لوحظت زائد في خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية والسكتة الدماغية (النشبة) عند النساء المدخنات ممن تجاوزت أعمارهن 35 عام ويستخدمن مانعات الحمل الفموية.

إن الاحتشاء القلبي عبارة عن تشكّل خثرة على العصيدة الشريانية والنتيجة انسداد الشريان الإكليلي.



مثال على مانعات الحمل (فموية): الياسمين، والذي تسبب بتجلط الدم وتشكل الخثرات عند بعض النساء.



Increased risk of pregnancy with concomitant use of rifampin and oral contraceptives:

Report 1:

38 Of 51 women (75%) taking rifampin and oral contraceptives concomitantly experienced breakthrough bleeding, and indicator of ovulation.

Report 2:

66 of 88 women on oral contraceptives associated with concomitant rifampin use with 66 instances of breakthrough bleeding and five pregnancies.

Rifampin is a potent inducer of the live cytochrome p450 system and results in the increased metabolism and subsequent diminished blood levels of a number of drugs, including oral contraceptives.

تزايد خطر حدوث الحمل عند استخدام الريفامبين بالمشاركة مع مانعات الحمل الفموية :

التقرير الأول:

38 امرأة من أصل 51 (75%) تناولن مانع حمل فموي بالمشاركة مع الريفامبين (صاد حيوي) في الوقت ذاته فتعرضن لنزف اختراقي، وهو دليل على الإباضة بمعنى آخر فشل العلاج بمانعات الحمل.





التقرير الثاني:

66 من أصل 88 امرأة تعرضن لحدوث نزف اختراقي وخمسة منهن أصبحن حوامل عند استخدام الريفامبين بالمشاركة مع مانعات الحمل الفموية في الوقت ذاته.

الريفامبين مثبت قوي لجملة السيتوكروم P450 مما يزيد معدل الاستقلاب لعدد من الأدوية وينقص من مستوياتها في الدم بشكل تدريجي بما فيها مانعات الحمل الفموية.

A 20-year-old woman who claimed to be totally compliant with her oral contraceptive regimen but became pregnant after a 5-day course of tetracycline.

What would best explain the pregnancy of this woman despite her adherent to contraceptive treatment?

حالة سريرية: امرأة عمرها 20 عام ادعت بأنها مطاوعة بشكل كامل لاستخدام مانع الحمل الفموي ولكن حدث الحمل بعد استخدام التتراسيكلين لفترة خمسة أيام .

ماهو أفضل تفسير لحدوث الحمل عند هذه السيدة على الرغم من التزامها باستخدام مانع الحمل الفموي؟

- لم يمر معنا تأثير السيتوكروم على التتراسيكلين فنستبعد هذا الاحتمال.



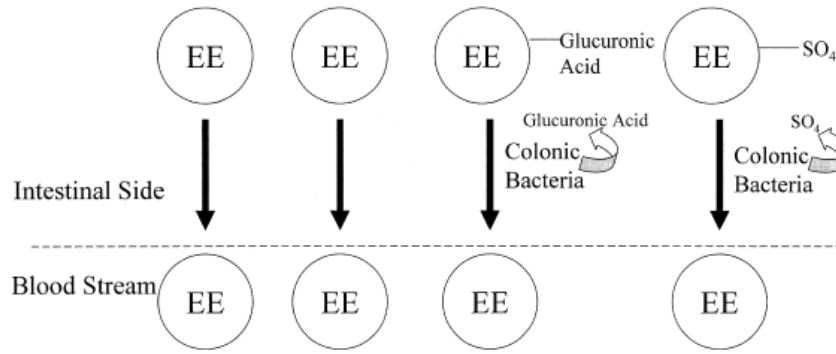


Fig. 2. Proposed action of colonic bacteria on the disposition of ethinyl estradiol (EE). EE undergoes a significant first-pass effect, and some of these inactive metabolites are conjugates of glucuronic acid and SO_4 . These conjugated metabolites of EE would be inactive and lack sufficient lipid solubility to be absorbed into the blood stream, leading to a diminution of EE blood levels. It is hypothesized that bacteria, which are part of the normal intestinal flora, cleave the glucuronic acid and SO_4 groups from the metabolized EE molecules, liberating the active and lipid-soluble parent molecule that can be reabsorbed into the blood stream. By killing or inhibiting the growth of the normal intestinal microflora, antibiotics may interfere with this recycling process and result in the reduction of EE blood levels.

- في الحالة الطبيعية: يتم استقلاب جزء كبير من الإيتينيل إستراديول عند العبور الأول في الكبد والعديد من هذه المُستقلبات غير الفعالة تقتترن مع حمض الغلوكورونيك والسلفات، وهذه المستقلبات المُنظمة من الإيتينيل إستراديول تكون غير فعالة وغير منحلة بالدم مما يمنع امتصاصها إلى الدوران الدموي وتطرح عن طريق الصفراء وبالتالي نقص مستويات EE في الدم، ولذا فإنّ الطور الثاني (الذي يبدأ باقتتران المستقلبات مع الغلوكورونيك أسيد والسلفات) من الاستقلاب يسعى إلى نزع السمية وإلى إطراح الدواء.
- هناك جراثيم مقترحة وتعتبر جزء من فلورا الأمعاء الطبيعية تسبب فك اقتران حمض الغلوكورونيك ومجموعات السلفات عن مستقلبات الإيتينيل إستراديول EE، مما يؤدي إلى تفعيل وزيادة انحلالية جزيئات الدواء الأصلية في الدم وبالتالي يمكن أن يعاد امتصاصها إلى الدوران الدموي، ويرتفع مستوى الدواء نتيجة لذلك.

- لذا فإن تركيز الدواء في الدم يشير إلى: الجرعة الأصلية من مانع الحمل المأخوذة + الزيادة الحاصلة نتيجة قيام الجراثيم بفك ارتباط الدواء عن حمض الغلوكورونيك أو السلفات (أي الجرعة الناتجة عن عود امتصاص الإستروجين)
- إذا قمنا بقتل أو تثبيط نمو هذه الفلورا المعوية الطبيعية باستخدام الصادات الحيوية كالتراسيكلين فإننا نمنع هذه العملية مما يؤدي إلى نقص مستويات الإيتينيل إستراديول EE في الدم وبالتالي احتمال حدوث الحمل.
- ملاحظة: هناك بعض الصادات الحيوية لا تمتص ضمن الأمعاء كالنيومايسين.

سؤال طرح أثناء المحاضرة:

بما أن الإستروجين يحمي الأنثى قبل سن اليأس من الأمراض القلبية الإكليلية، فكيف له أن يتسبب بالأمراض القلبية عند إعطائه ضمن مانعات الحمل؟

الإستروجين الذي تأخذه المرأة ضمن مانع الحمل تكون كميته أكبر من الكمية الموجودة في الحالات الطبيعية ضمن الجسم، وإن تأثير الإستروجين على شلال التخثر أمر مثبت حيث يؤدي إلى تناقص عاملين هما البروتين C والبروتين S وهما من مضادات التخثر الطبيعية في الجسم ويؤدي أيضاً إلى زيادة في بعض عوامل التخثر وبالتالي فرط في الخثورية hypercoagulability.



نعتذر عن الأخطاء التالية ...

في محاضرات قسم الدكتوراة لمى:

المحاضرة	الصفحة	التصحيح
6	2	نستبدل ترجمة المطثيات بالمتدثرات
7	22	في السطر السادس من الأسفل نصح الجرعة 800 إلى 400



