مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۲٤، شماره ٤، زمستان ۱۳۸۵: ٤۳۲-٤۲۹

● مقاله موردی

دکتر ملیحه کدیور[1]*
دکتر پدرام عطایی [2]
دکتر زهرا شریعتی [3]

۱. دانشیار بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. دستیار بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. استادیار بیماری‌های داخلی، دانشگاه آزاد اسلامی

سندرم محرومیت نوزادی به دنبال مصرف فلوکستین توسط مادر در طی بارداری

چکیده

نوزاد، پسر ترم ۲ روزه‌ای است که به علت بی‌قراری و حرکات لرزشی در بخش مراقبت ویژه نوزادان بستری گردید. در معاینات به جز افزایش تونیسیته، تحریک‌پذیری و حرکات لرزشی، یافته دیگری وجود نداشت. کلیه بررسی‌های پاراکلینیک طبیعی بود. مادر نوزاد به علت افسردگی در طی بارداری تحت درمان با فلوکستین به میزان ۲۰ میلی‌گرم روزانه بود. در خصوص این نوزاد هیچ عامل دیگری برای بروز این علائم یافته نشد و در مدت کوتاهی با اقدامات حمایتی وضعیت وی به حال طبیعی بازگشت. بدین ترتیب مصرف فلوکستین در طی بارداری، توجیهی برای بروز علائم فوق تحت عنوان سندرم محرومیت در نوزاد، در نظر گرفته شد. تحت نظر قرار گرفتن نوزادی که مادر وی سابقه مصرف داروهای ضد افسردگی در طی بارداری تا زمان زایمان را دارد، در طی روزهای اول زندگی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: افسردگی، بارداری، سندرم محرومیت، فلوکستین ، نوزاد

* ***نشانی نویسنده مسئول:*** تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز طبی کودکان، بخش مراقبت ویژه نوزادان، شماره ٦۲، کدپستی ۱٤۱۹٤، تلفن: ٦٦۹۱۷٦٤۲، فکس: ٦٦۹۳۰۰۲٤،
پست الکترونیک: kadivarm@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/٤/۲٤ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۱۲/۱۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۲/۲۰

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

با توجه به شیوع افسردگی در دوره بارداری و پس از زایمان و ضرورت درمان این دسته از مادران، در طی سال‌های اخیر استفاده از مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین[1] در این دوران و پس از زایمان در زمان شیردهی، افزایش یافته است [۱، ۲]. اگر چه عوارضی گوناگونی به دنبال مصرف فلوکستین[2] هیدروکلراید (پروزاک[3]) ذکر می‌گردد، اما کلاً این عوارض شایع نمی‌باشند [۳-۵]. از جمله این عوارض می‌توان به تحریک سیستم اعصاب مرکزی و گرفتاری دستگاه گوارش اشاره نمود [۴-۷]. گزارش‌هایی نیز از بروز سندرم محرومیت در دوره نوزادی به دنبال مصرف فلوکستین در مادر در طی دوران بارداری شده است [۴، ۷-۹]. در این مقاله، ما ضمن معرفی نوزادی که به علت حرکات لرزشی به صورت جی‌ترینس[4] و بی‌قراری، در بخش مراقبت ویژه بستری گردید و در بررسی‌های انجام شده تنها نکته مثبت آن، تاریخچه مصرف فلوکستین در مادر طی بارداری بود، به مروری بر موارد گزارش شده از سندرم محرومیت به دنبال مصرف این دارو نیز، می‌پردازیم.

معرفی بیمار

بیمار نوزاد پسر ترم می‌باشد که به علت بی‌قراری در ابتدای روز دوم تولد در بخش مراقبت ویژه نوزادان بستری می‌گردد. وی حاصل زایمان طبیعی بود که با وزن هنگام تولد ۳۳۵۰ گرم، از والدین غیرمنسوب و با آپگار ۹ در دقیقه ۱ و ۱۰ در دقیقه ۵ به دنیا آمده بود. مادر بیمار از روز اول پس از ترخیص از بیمارستان، به گریه‌های طولانی، بی‌قراری، کم خوابی و حرکات لرزشی در نوزاد اشاره می‌نمود. نوزاد، فرزند اول از مادر ۲۷ ساله و بدون مشکل خاصی در طی بارداری بود که در طی این دوران کاملاً تحت نظر بوده است. در سابقه قبلی تنها نکته مثبت، مصرف فلوکستین به میزان ۲۰ میلی‌گرم روزانه از سه سال قبل توسط مادر به علت افسردگی بود که در طی بارداری نیز ادامه یافته بود. والدین از جهات دیگر سالم بوده و سابقه مصرف هیچ دارو و یا مواد دیگری را نمی‌دادند. در معاینه بالینی اولیه نوزاد، به جز تحریک‌پذیری و بی‌قراری قابل توجه و افزایش تونیسیته اندام‌ها یافته خاصی به چشم نمی‌خورد. آزمایشات معمول شامل ارزیابی الکترولیت‌ها و قندخون، کلسیم و منیزیوم برای چندین بار انجام شد که همگی در گستره طبیعی قرار داشتند.

پس از بستری به دلیل تحریک‌پذیری و بی‌قراری رو به تزاید نوزاد، تغذیه دهانی بیمار به طور موقت قطع گردید و برای نوزاد ضمن ارسال نمونه‌های لازم از جهت رد سپسیس، آنتی‌بیوتیک‌های وریدی، آمپی‌سیلین و آمیکاسین نیز شروع شد. کشت خون و مایع نخاع منفی گزارش گردید که با توجه به نتایج و حال عمومی نوزاد در طی ۴۸ ساعت این آنتی‌بیوتیک‌ها و سرم بیمار قطع گردید و مجدداً برای بیمار تغذیه آغاز شد. کلیه آزمایش‌ها مانند: شمارش کامل خون محیطی (CBC)، پروتئین واکنشی C (CRP)، سنجش گازهای خونی، عملکرد کبد و کلیه و بررسی مایع نخاع همگی در دامنه طبیعی قرار داشتند. سایر بررسی‌ها از جمله غربالگری اولیه از جهت بیماری‌های متابولیک ارثی چون فنیل کتونوری، گالاکتوزمی، بیماری شربت افرا و نیز عفونت‌های داخل رحمی، همگی منفی گزارش شدند. سونوگرافی مغز و ارزیابی شنوایی (ABR) طبیعی بود و در الکتروآنسفالوگرافی امواج غیرطبیعی یافته نشد. ارزیابی عملکرد تیروئید و نوار قلب نیز طبیعی بود. لذا با رد کلیه علل دیگر، احتمال سندرم محرومیت در نوزاد به دنبال مصرف فلوکستین در طی بارداری مطرح گردید. از حرکات لرزشی و بی‌قراری نوزاد با کاهش تحریکات محیطی از نظر نور و صدا، در آغوش گرفتن و تغذیه مکرر با شیر مادر و ایجاد پوششی مناسب شبیه قنداق و ارزیابی از طریق سیستم درجه بندی محرومیت، به تدریج کاسته شد [۵]. در نهایت ضمن

1 - Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs)
2 - Fluoxetine
3 - Prozac
4 - Jitteriness

Archive of SID
www.SID.ir

اطمینان خاطر به مادر، نوزاد در روز ششم تولد از بیمارستان مرخص شد و بررسی های بعدی، رشد و نمو طبیعی و مطابق با سن وی را نشان داد. به علاوه تاکنون، پس از گذشت پانزده پس از زمان بستری، در پیگیری به عمل آمده از نوزاد فوق، مشکل خاصی مشاهده نگردیده است.

بحث

تخمین زده می‌شود که ۲۰-۱۰ درصد زنان در سنین باروری افسردگی را تجربه می‌کنند، که اغلب نیاز به درمان دارویی دارند. امروزه تمایل بیشتر به درمان با داروهای مهار کننده انتخابی بازجذب سروتونین، مانند فلوکستین وجود دارد [۱، ۳]. به علاوه بارداری نیز به تنهایی یک عامل خطر برای بروز اختلالات خلقی از جمله افسردگی می‌باشد که شیوع آن در این دوران نادر نیست [۲، ۸، ۱۰]. با توجه به افزایش مصرف مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در مادران باردار و شیرده و توانایی عبور این داروها از جفت و یا شیر، امکان ایجاد عوارضی در طی دوره نوزادی و بروز سندرم محرومیت می‌باشد [۱، ۴، ۱۱، ۱۲].

دوزهای رایج مصرف بالینی فلوکستین (۴۰-۲۰ میلی‌گرم در روز) همراه با غلظت پایین سرمی دارو در طی بارداری می‌باشد و غلظت فلوکستین در خون و شیر مادر نشانگر سطح سرمی دارو در شیرخوار می‌باشد. تجویز ۲۰ میلی‌گرم یا کمتر به صورت روزانه از دارو به مادر سبب رسیدن تنها مقدار ناچیزی از آن به شیرخوار می‌شود [۱۳، ۱۴]. فلوکستین در کبد متابولیزه شده و نیمه عمر آن ۳-۲ روز می‌باشد [۱۰، ۱۳، ۱۵].

براساس مطالعات انجام شده، شواهدی دال بر افزایش خطر ناهنجاری جنینی به دنبال مصرف فلوکستین در سه ماهه نخست بارداری یافت نشده است [۳، ۷، ۱۲]. به علاوه این دارو در حیوانات آزمایشگاهی هم تراتوژنیک نبوده است [۲، ۳]. اما مصرف فلوکستین در سه ماهه آخر حاملگی همراه با گزارش‌هایی مبتنی بر تطابق نامناسب در بدو تولد و بروز برخی مشکلات تنفسی و اختلال در شروع تغذیه و حرکات لرزشی در ابتدای دوره نوزادی می‌باشد [۸-۶، ۱۶]. تا کنون چندین مورد گزارش هم از سندرم محرومیت در دوره نوزادی به دنبال مصرف فلوکستین مادر در طی بارداری به چاپ رسیده است [۶، ۷، ۱۰]. این تظاهرات بستگی به میزان و آخرین زمان مصرف در مادر، متابولیسم مادر و نوزاد و دفع آن دارد، که معمولاً علائم این سندرم از نخستین روزهای زندگی آغاز می‌شود [۶، ۱۷]. بیشترین تظاهرات گزارش شده در دوره نوزادی به صورت بی‌قراری، تحریک‌پذیری، افزایش و یا کاهش تونیسیته، افزایش رفلکس‌ها، خواب آلودگی، مشکلات تغذیه‌ای، عدم ثبات درجه حرارت، ترمور، گریه‌های مکرر و افزایش تعداد تنفس بوده است [۷، ۱۰، ۱۷-۱۶].

در برخورد با این شیرخواران بایستی ضمن ارزیابی کامل بالینی و پاراکلینیکی، اطلاعات دقیق از سابقه مصرف دارو در مادر گرفته شود. در مواردی که سطح دارویی در این نوزادان کنترل شده، در گستره طبیعی قرار داشته است [۱۱، ۱۳]. اکثر این نوزادان به دلیل نیمه عمر دارو تنها نیاز به درمان‌های حمایتی و مراقبت‌های معمول دارند و علائم آنها در طی چند روز ناپدید خواهد شد [۶-۴، ۱۰]. بندرت در صورتی که درجه ارزیابی سندرم محرومیت در این نوزادان عدد بالایی باشد، نیاز به درمان دارویی خواهد بود [۵، ۶].

در مجموع ما هیچ نکته غیر طبیعی در رابطه با علت تحریک‌پذیری و بی‌قراری به جز سابقه مصرف فلوکستین در دوره بارداری نیافتیم. به هر حال علی‌رغم عدم گزارش از ناهنجاری به دنبال مصرف فلوکستین در طی بارداری، متخصصین کودکان و نوزادان، زنان و مامایی و روانپزشکان بایستی متوجه بروز عوارض سوء در دوره نوزادی باشند و به علائم ناشی از قطع ارتباط دارویی پس از تولد توجه نمایند. بدین جهت پیگیری نوزادان این دسته از مادران، پس از تولد و بررسی از نظر بروز علائم سندرم محرومیت، بخصوص در طی چند روز اول زندگی توصیه می‌شود. مسلماً ارتباط تنگاتنگ پزشکان

Archive of SID

www.SID.ir

متخصص زنان و مامایی و متخصصین کودکان و نوزادان و انتقال اطلاعات مشکلات مادر در طی دوران بارداری؛ از جمله مصرف داروها؛ به پزشک متخصص کودکانی که نوزادان را پیگیری می‌نماید، می‌تواند در ارتقا طب نوزادان بسیار ارزشمند باشد.

مراجع

1. *Koren G. SSRIs in pregnancy--are they safe? Pediatr Res 2002;51:424-425.*
2. *Robert E. Treatment depression in pregnancy. N Engl J Med 1996;335:1056-1058*
3. *Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. J Clin Psychopharmacol 1995; 15: 417-420.*
4. *Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. JAMA 2005; 293: 2372-2383.*
5. *Lavenstein B. Neonatal signs after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. JAMA 2005; 294: 2300.*
6. *Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, et al. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Paediatr 2001; 90: 288–291.*
7. *Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. N Engl J Med 1996;335:1010-1015.*
8. *Haddad PM, Pal BR, Clarke P, et al. Neonatal symptoms following maternal paroxetine treatment: serotonin toxicity or paroxetine discontinuation syndrome? J Psychopharmacol 2005;19:554-557.*
9. *Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. Lancet 2005;365:482–487.*
10. *Anbu AT, Theodore A. Fluoxetine withdrawal syndrome in the newborn. Indian Pediatr 2006; 43: 66-69.*
11. *Spencer MJ. Fluoxetine hydrochloride (Prozac) toxicity in a neonate. Pediatrics 1993 ;92:721-722.*
12. *Mohan CG, Moore JJ. Fluoxetine toxicity in a preterm infant. J Perinatol 2000;20:445-446.*
13. *Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. Clin Pharmacol Ther 2003;73:330-337.*
14. *Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 521-527.*
15. *Mhanna MJ, Bennet JB, Izatt SD. Potential fluoxetine chloride (Prozac) toxicity in a newborn. Pediatrics 1997;100:158-159.*
16. *Bot P, Semmekrot BA, van der Stappen J. Neonatal effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006 ;91(2): F153.*
17. *Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. Br J Psychiatry 1997; 171: 391-392.*

Archive of SID

www.SID.ir