

טיפול בכאב בהיריון ובהנקה

נכתב על ידי:

פרופ' מ.ק. עידו שולט
ד"ר רות אדרי
ד"ר סילביו בריל
פרופ' מתי ברקוביץ
מגר' מאיה ברלין
מגר' רנה כהן
ד"ר יניב צפורי

בשם:

החברה הישראלית לרפואת האם והעובר
האיגוד הישראלי למיילדות וגיניקולוגיה
האגודה הישראלית לכאב
האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית

נייר עמדה מספר 36
מהדורה ראשונה

דצמבר 2019

המכון לאיכות
ברפואה



צוות כתיבת נייר העמדה:

- פרופ' מ.ק. עידו שולט**, מרכז רפואי רמב"ם, החברה הישראלית לרפואת האם והעובר.
- ד"ר רות אדרי**, מרכז רפואי רמב"ם, איגוד הרופאים המרדמיים בישראל.
- ד"ר סילביו בריל**, מרכז רפואי איכילוב, האגודה הישראלית לכאב.
- פרופ' מתי ברקוביץ**, מרכז רפואי אסף הרופא, האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית.
- מגר' מאיה ברלין**, מרכז רפואי אסף הרופא, האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית.
- מגר' רנה כהן**, מרכז רפואי אסף הרופא, האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית.
- ד"ר יניב צפורי**, מרכז רפואי רמב"ם, החברה הישראלית לרפואת האם והעובר.

אושר במועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ב-4.7.2018

האיברים - מתום תקופת "הכל או לא כלום" ולגבי מרבית האיברים, עד 60 יום לאחר ההפרייה. יש המרחיבים תקופה זו עד לתום השליש הראשון של ההיריון. תקופה זו, היא הרגישה ביותר לנזק טרטוגני קלאסי.

3. **השלב העוברי (fetal)** - מסוף התקופה האמבריולנית ועד מועד הלידה. זהו שלב, בו יש גדילה והבשלה תפקודית של איברים ומערכות שכבר נוצרו. חשיפה לחומר טרטוגני בשלב זה, עלולה להשפיע על גדילת העובר, על גודל איבר ספציפי או על תפקוד של איבר יותר מאשר גרימת אנומליה מבנית (יש לציין, כי האיברים הבאים עלולים להיפגע מחשיפה לתרופות גם בתקופות אחרות: מוח, איברי מין חיצוניים, כלייה ושיניים). כדי לתאר השפעה מסוג זה משתמשים במונח toxicity.

בכל מקרה, של צורך בחשיפה לתרופה בהיריון יש לשקול את יחס התועלת מול הסיכון ולהתחשב במחלות הרקע של האישה. ההחלטה לגבי טיפול תרופתי בהיריון תלויה בשיקול דעתו של הרופא המטפל, תוך התחשבות בהעדפותיה של המטופלת.

חשיפה לתרופות בהנקה

במקרים בהם נדרש טיפול תרופתי לאם בזמן ההנקה, מומלץ לבסס את ההחלטה לגבי המשך ההנקה על ראיות מחקריות לגבי התרופה הנדונה, ובמקרה של התווית נגד, לשקול חלופות תרופתיות לפני ההחלטה על הפסקת הנקה^[8].

חשיפת היונק לתרופה אימהית, תלויה בכמות התרופה העוברת לחלב האם וממנו לתינוק, בזמינות התרופה לתינוק מתוך החלב, וברמות הפירוק והפינוי של התרופה על-ידי התינוק. כלומר, ייתכן מעבר בכמות גבוהה יחסית של

טיפול בכאב במהלך הלידה נלמד ונחקר היטב. הרבה פחות ידוע אודות הטיפול בכאב במהלך טיפולי פריון, בהיריון ובהנקה. לכאב שאינו מטופל בהיריון ובהנקה השלכות על האם, על העובר, או היילוד. לעיתים, נשים בהיריון או מניקות, לא זוכות לטיפול הראוי בכאב, בשל חשש (של המטפל או המטופלת) מפגיעה בעובר או ביילוד, גם במצבים בהם אין סיכון מבוסס. מטרת נייר עמדה זה להנגיש את הידע למתן טיפול ראוי בכאב בהיריון ובהנקה.

אשר על כן, עמדת האיגוד הישראלי למיילדות וגיניקולוגיה, בשיתוף עם האגודה הישראלית לכאב, והאיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית היא:

בהיריון ובהנקה, קיימים לפחות שני מטופלים המקבלים בו-זמנית את אותה התרופה, האם והעובר / יילוד. לפיכך, יש לשקול יתרונות וחסרונות, סיכונים וסיכויים, לפני מתן טיפול לאם, ולשקול את השפעת הטיפול על העובר או על היילוד היונק^[1-5].

קיימת חשיבות לבניית פרוטוקולים מקומיים לטיפול בכאב בהיריון ולאחר הלידה^[6].

חשיפה לתרופות בהיריון

חשוב לזכור, כי בכל היריון, קיים סיכון בסיסי של 15%-10% להפלות מוקדמות וסיכון של 5%-3% למומים מולדים מג'וריים בעובר, ללא כל קשר לטיפול התרופתי של האם^[7].

תקופות רגישות [7]:

1. **תקופת "הכל או לא כלום"**: השבועיים הראשונים לאחר הביוץ, מזמן ההפרייה ועד התקופה האמבריולנית (או 4 שבועות ראשונים לאחר תאריך וסת אחרון) - בתקופה זו, נזק לעובר מסתיים לרוב בהפלה או בהישרדות ללא פגע.

2. **התקופה האמבריולנית** - שלב יצירת

עקרונות הטיפול

עקרונות הטיפול בכאב, חלים גם במקרה של היריון והנקה:

1. טיפול מולטימודאלי הכולל טיפולים שאינם תרופתיים לצד טיפוליים תרופתיים במשככי כאב הפועלים במנגנונים שונים.
2. הטיפול מבוסס על טיפול קבוע הניתן לאורך היממה, באמצעות תרופות לא אופיואידיות, וטיפול לכאב מתפרץ על-ידי תכשירים חזקים יותר, אופיואידים ושאנים אופיואידים. הטיפול הקבוע בתכשירים לא אופיואידים מפחית את כמות האופיואידים הדרושים להשגת שיכון כאב יעיל.

תרופות לא אופיואידיות בהיריון והנקה: תרופות הבחירה הלא אופיואידית בהיריון ובהנקה הינה Paracetamol / Acetaminophen.

תרופות מקבוצת (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) NSAIDs, כגון Ibuprofen הוכחו כיעילות ובטוחות בהנקה. עם זאת, בהיריון מומלץ להימנע מתרופות ממשפחה זו, בשליש השלישי (החל משבוע 28 להיריון), וכן מומלץ, להימנע מנטילת התרופות מקבוצה זו, במקרים של יילודים עם מומי לב התלויים בזרימת דם דרך ductus arteriosus פתוח. תרופה נוספת מאותה משפחה (Optalgin) Dipyron - מותרת לשימוש בהיריון והנקה בישראל (ראה פירוט בהמשך).

תרופות אופיואידיות בהיריון והנקה: ככלל, אין סיכון טרטוגני בחשיפה לתרופות אופיואידיות בהיריון. מתן תרופות אופיואידיות בהיריון אפשרי, אך יש להיערך לתיסמונת גמילה של היילוד, במידה וניתנו סמוך למועד הלידה. לאחר מתן פומי או תוך-ורידי בסמוך ללידה, יש לנטר את היילוד מחשש לדיכוי נשימתי ודיכוי מרכזי. ככלל, יילודים שנחשפו לאופיואידים בהיריון צפויים לפתח פחות דיכוי נשימתי ומרכזי בחשיפה לאופיואידים בהנקה בהשוואה ליילודים שלא נחשפו במהלך ההיריון.

התרופה לתינוק, אך חשיפה קלינית נמוכה של התינוק לתרופה עקב ספיגה נמוכה או פירוק ופינוי מהיר שלה, ולהיפך: מעבר בכמות נמוכה יחסית של תרופה לחלב אם אך חשיפה גבוהה. בתרופה עם טווח תרפויטי צר ופוטנציאל טוקסי גבוה גם -מעבר בשיעור נמוך יכולה להיות חשיפה משמעותית. חשיפת התינוק לתרופה מחושבת לפי יחס מינון תינוק/אם (RID, Relative Infant Dose). יחס מינון אם/תינוק מחושב על-פי המינון היומי הכולל שהיונק מקבל דרך חלב האם (mg/kg/day) מחולק במינון התרופה היומי הכולל שהאם מקבלת (mg/kg/day).

מרבית התרופות נחשבות לבטוחות כאשר RID קטן מ-10%, אולם, גם ערך זה תלוי בסוג התרופה. חשיפה לתרופה עם ערך RID מעל 10% נחשבת כבעלת פוטנציאל להשפעה קלינית על התינוק היונק^[9].

ככלל, מומלץ לבחור תרופות שאינן ליפופיליות, בעלות משקל מולקולרי גבוה (<800), עם קישור גבוה לחלבונים פלסמה (<90%), זמן מחצית חיים קצר. יש לזכור, כי תרופות הניתנות לנשים במהלך 3-4 הימים הראשונים לאחר הלידה יגיעו לרמה תת-טיפולית ביונק עקב נפח מוגבל של חלב האם, אותו התינוק מקבל^[8]. פגים ויילודים בעלי משקל לידה נמוך - נמצאים בסיכון גבוה יותר.

בנשים הסובלות מתסמונות כאב כרוני (מיגרנה, פיברומיאליגיה, וכד') יש לשקול יעוץ והתאמת טיפול טרם היריון מתוכנן. לכאב כרוני שאינו מטופל בהיריון השלכות על האם והריונה לכן, לא רצוי לבחור בהפסקת טיפול קבוע בזמן היריון ללא מתן טיפול חילופי הולם. טיפול נכון בכאב יכול להפחית שיעור היארעות דיכאון לאחר הלידה.

Paramol Af/Shiul, Coldex, Combodex,
Zaldiar, Rokacet, Percocet, Dexamol Plus,
Paramol Plus, Acamol Focus, Paramol Target,
Exidol, Excedrin, Eximol-care, Migralev

NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs)

שמות מסחריים נפוצים:

COX1/COX2 non selective

IBUPROFEN: Adex, Advil, Artofen, Ibufen,
Nurofen

DICLOFENAC: Abitren, Cataflam, Voltaren

NAPROXEN: Naproxen, Narocin, Naxyn, Point

COX2 selective

CELECOXIB: Celebra, Celcox

היריון: כאשר נדרש טיפול אנטי-דלקתי, **Ibuprofen** ו-**Diclofenac** הינן התרופות המועדפות לשימוש בנשים בהיריון (עד שבוע 28 להיריון). תיתכן השפעה של מיעוט מי שפיר בחשיפה לתכשירים אלה במחצית השנייה של ההיריון. בשימוש בתכשירים ממשפחה זו משבוע 28 להיריון ואילך, קיים חשש לשנויים במחזור הדם העוברי (סגירה תוך-רחמית של ductus arteriosus), להארכת משך ההיריון ולהפרעה בהתחלת הלידה. טפול מניעת ע"י אספירין במינון נמוך נוגד טסיות אינו מהווה סיכון לעובר.

הנקה: בדומה להיריון, השימוש בהנקה אסור באימהות ליילודים עם מומי לב התלויים בזרימת דם דרך ductus arteriosus פתוח.

ל-**Ibuprofen** שיעור מעבר נמוך מאוד לחלב האם ובטיחותו מבוססת עדויות מחקריות רבות. חסרונו הוא זמן מחצית חיים/זמן פעילות קצר יחסית. מינון מומלץ עד 800 מ"ג, 3 פעמים ביום, לפי הצורך, במשך עד 10 ימים.

Diclofenac תרופה בטוחה בהנקה, עם הפרשה מינימאלית לחלב האם.

Naproxen נחשב בטוח לשימוש בהנקה עקב

לאחר מתן כחלק מהרדמה אזורית (ספינלית או אפידורלית), יש מעבר מיזערי ולא משמעותי קלינית של אופיואידים ליילוד ולא צפויות תופעות לוואי ביילוד.

תרופת הבחירה האופיואידית בהנקה הינה Morphine עקב הפרשה בריכוז נמוך בחלב אם וזמינות ביולוגית נמוכה. יילודים בני פחות מחודש לאימהות מיניקות, צריכים להיות במעקב צמוד לסדציה כיוון שפינוי התרופה מגופם איטי יותר. במטופלות בגמילה מהתמכרות לאופיואידים, המקבלות טיפול קבוע ב-Methadone מומלץ, להמשיך את הטיפול גם בזמן ההיריון וההנקה.

הפרק הבא מתבסס על סקירת ספרות ומאגרי מידע לגבי משככי כאבים מקובלים בהנקה.

המלצות:

א. תרופות שאינן אופיואידיות (Non Opioid analgesics)

PARACETAMOL / ACETAMINOPHEN

שמות מסחריים נפוצים:

Acamol, Dexamol, Paramol, Novimol, Abrol.

תרופת הבחירה לטיפול בכאב קל בהיריון ובהנקה.

היריון: טיפול בחירה בהיריון. בשליש השלישי אין לעבור את המינון היומי המומלץ ולהימנע משימוש ממושך, וזאת, בשל מספר בודד של דיווחי מקרה על כך, שמתן תכשיר זה במינון הגבוה מהמומלץ ולזמן ממושך בשבועות האחרונים להיריון עלול לסגור את ה-ductus arteriosus^[11].

הנקה: RID: 1.3-4.8%^[9]

טיפול בחירה בהנקה. יש להימנע משילובי PARACETAMOL עם תרופות אחרות בתכשיר בודד על-מנת להימנע ממינון יתר, כגון:

Acamol Tzinun/Shapa'at, Dexamol Cold/Sinus,

וביילוד ואחרי שבוע 28 להיריון עלול לגרום לסגירת ה-ductus arteriosus.

הנקה: 2.5% - 10.8% RID:

אספירין עובר מטבוליזם מהיר באם לחומצה סליצילית וחומצות נוספות לאחר מתן פומי. במינונים נמוכים אין מעבר מטבוליטיים לחלב אם, אך מעבר לכך, יש הפרשה בריכוז גבוה יחסית לחלב אם, כך שכ-10% מהמנה הניתנת לאם עוברת לעובר. זמן מחצית חיים לפינוי ביילוד ארוך בהשוואה למבוגר.

בזמן מחלה וירלית בתינוק היונק, אין להשתמש באספירין בהנקה כמשכך כאב, עקב הקשר בין אספירין לבין תיסמונת REYE.

במקרים בהם נדרש טיפול נוגד טסיות באספירין לאם עקב קרישיות יתר, אין מניעה לשימוש גם בהנקה, במינון יומי נמוך.

יש לשים לב, לתכשירים משולבים לשיכוך כאבים, המכילים אספירין כרכיב נוסף, כגון:

Acamol Focus, Excedrin, Exidol, Eximol Care, Paramol Target

ב. תרופות אופיאידיות (Opioids)

MORPHINE

שמות מסחריים נפוצים:

M.I.R, Oramorph, Morphine Inj., M.C.R.

היריון: התרופה חוצה שלייה. יש לשמור שימוש ב-Morphine במהלך ההיריון למקרים בהם אין חלופה טיפולית הולמת אחרת.

שימוש בסמוך ללידה במתן פומי או תוך-ורידי עלול לגרום לדיכוי נשימתי ביילוד. שימוש ממושך עלול לגרום לתיסמונת גמילה ליילוד. לאחר הזרקה לחלל האינטרה-תקלי או אפידורלי בסמוך ללידה עוברות כמויות מיזעריות ליילוד, ללא השפעה קלינית.

הנקה: 9%-35% RID:

יילודים עד גיל חודש מפנים את התרופה לאט יותר. בגיל חודשיים שיעור הפינוי דומה

שיעור מעבר נמוך לחלב אם (פחות מ-1%) אך מומלץ שימוש לטווח קצר בלבד עקב זמן מחצית חיים ארוך, וכן מומלץ, לא לעבור מינון של 1000 מ"ג ליום.

לגבי תכשירים סלקטיביים (COXIB) קיים פחות מידע. מועדף שימוש ב-Celecoxib שגם לו שיעור מעבר נמוך לחלב אם (פחות מ-1%).

DIPYRONE (Metamizole)

שמות מסחריים נפוצים:

Optalgin, V-Dalgin, Dipyraz

אומנם, התרופה לא מאושרת לשימוש במדינות שונות עקב תופעת לוואי נדירה של אגרנולוציטוזיס, (ללא קשר להיריון), אולם בישראל, התרופה מאושרת לשימוש ונחשבת כיעילה לשיכוך כאב קל עד בינוני גם במהלך ההיריון, במשכב הלידה, ובתקופת ההנקה.

היריון: התרופה חוצה שלייה. נחשבת ל בטוחה במהלך ההיריון [12-14]. התרופה ממשפחת non steroidal anti-inflammatory drugs, לכן, במהלך השליש השלישי של ההיריון - ניתן להשתמש במינון טיפולי עד 3 ג' ליום למספר ימים בודדים. שימוש מתמשך מעבר למספר ימים מצריך מעקב רפואי [15,16].

הנקה: 1.2% - 3% RID:

התרופה מותרת בהנקה [17]. לאחר דיון של מרכזים טרטולוגיים בישראל, בשיתוף עם מחלקת הרישום של משרד הבריאות, הוחלט לאשר את התרופה לשימוש בהנקה בישראל. התווית הנגד לשימוש בתרופה בהיריון ובהנקה הוסרה מהעלון המאושר [17].

ASPIRIN/ ACETYLSALICYLIC ACID

שמות מסחריים נפוצים:

Aspirin, Aspirin C, Cartia, Micropirin, Acetosal

היריון: מותר לשימוש במינון נמוך. במינונים גבוהים עלול לגרום להפרעה בקרישה בעובר

הנקה: 5% - 2.9% RID

במתן אפידורלי/ספינלי בסמוך ללידה, המעבר לחלב הינו בכמויות זניחות. לא מומלץ מתן תוך-ורידית בהנקה. בנשים המטופלות במדבקה למתן טרנס-דרמלי הריכוז בחלב האם נמוך ביותר וניתן להמשיך בטיפול. עם זאת, יילודים רגישים במיוחד גם למינונים נמוכים של תרופות נרקוטיות. יש לנטר את התינוק היונק לתסמינים הבאים: טישטוש, ישנוניות ודיכוי נשימתי, שינויים בדפוס הבכי או ההנקה (תדירות מופחתת, בכי או יניקה חלשים).

ככלל, התרופה אינה מומלצת לשימוש בנשים מיניקות כמשכך כאב לכאב חריף. יוצא מן הכלל, נשים מיניקות בזמן הרדמה לניתוח.

OXYCODONE

שמות מסחריים נפוצים:

Targin (משולב עם Oxycod, Oxycotin, Percocet (Naloxone משולב עם Paracetamol),

היריון: התרופה חוצה שלייה. יש לשמור שימוש ב-Oxycodone במהלך ההיריון למקרים בהם אין חלופה טיפולית הולמת אחרת. שימוש בסמוך ללידה מעלה סיכון לדיכוי נשימתי ביילוד. שימוש ממושך עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד.

הנקה: 8% - 1.01% RID

התרופה מופרשת בחלב אם בריכוז גבוה ובעלת זמינות גבוהה במתן פומי. פינוייה מופחת ביילודים. בימים הראשונים להנקה (קולוסטרום), הסיכון להשפעה על היילוד נמוך יותר, אך מרגע היווצרות חלב מלא, הסיכון לסיבוכים עולה. תוארו מקרים של דיכוי מרכזי ודיכוי נשימתי ביילוד, בעיקר, במקרים של שימוש ממושך על-ידי האם. במידה ונעשה שימוש בהנקה, יש להניק לפני לקיחת התרופה, להשתמש בתכשירים לשחרור מידי ולהימנע מתכשירים בשחרור מושהה (Oxycontin, Targin), יש להגביל את המינון

למבוגרים. מורפין עובר לחלב אם בריכוז הנמוך ביותר מבין האופיואידים, והיילוד נחשף לפחות מ-1% ממינון התרופה שניתן לאם.

למורפין זמינות ביולוגית נמוכה במתן פומי, וספיגתו לאחר היניקה דרך מעי התינוק נמוכה, ולכן, זהו האופיואיד המועדף בנשים מינקות, אך יש להימנע מתכשירים בשחרור מושהה (MCR). עדיף להניק לפני נטילת האופיואיד. אם נדרש טיפול תוך-ורידית קבוע למספר ימים, עדיפות למתן בטכניקת IV PCA שבה שיעור ההפרשה לחלב אם נמוך יותר בהשוואה למתן פומי או תוך-ורידית במנות חוזרות. מומלץ, לטפל בנשים מינקות במינון נמוך ולמשך מספר ימים בודדים (2-3 ימים), תוך ניטור התינוק היונק לתסמינים של טישטוש, ישנוניות דיכוי נשימתי. מנות גבוהות לאורך זמן, עלולות להוביל לתופעות הבאות ביילוד: טישטוש, ישנוניות ודיכוי נשימתי, שינויים בדפוס הבכי או ההנקה (תדירות מופחתת, בכי או יניקה חלשים), ולעצירות.

המינון ההתחלתי המומלץ של מורפין קצר טווח במתן פומי לנשים מיניקות שלא נחשפו לאופיואידים לפני כן: 15 מ"ג. ניתן לחזור על המנה עד 4 פעמים ביום, כל 6 שעות.

FENTANYL

שמות מסחריים נפוצים:

Abstral, Actiq, Beatryl, Fenta Transdermal, Fentora Pecfent.

היריון: התרופה חוצה שלייה. יש לשמור שימוש ב-Fentanyl במהלך ההיריון למקרים בהם אין חלופה טיפולית הולמת אחרת. שימוש תוך-ורידית/פומי/אפי (נזאלי)/טרנסדרמלי בסמוך ללידה עלול לגרום לדיכוי נשימה ביילוד. שימוש ממושך עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד. לאחר הזרקה לחלל האינטרה-תקלי או אפידורלי בסמוך ללידה עוברות, כמויות מיזעריות ליילוד, ללא השפעה קלינית.

נשימתי ביילוד. שימוש ממושך עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד.

הנקה: 0.6% - 8.1% RID:

תרופה זו לא מתאימה לשימוש במהלך ההנקה.

התרופה עוברת מטבוליזם למורפין במסלול CYP2D6. עקב פולימורפיזם גנטי, חלק מהנשים או היילודים עלולים להיות ultrarapid metabolisers ולצבור רמות גבוהות של מורפין. (השכיחות באנשים לבני עור 10%-1, ביוצאי צפון אפריקה, אתיופיה וערב הסעודית יכולה להגיע עד 28%-16). תוארו מקרים של מוות, דום נשימה, כיחלון, סדציה וברדיקרדיה ביילודים יונקים. בשנת 2017 פרסם ה-FDA אזהרה כנגד השימוש ב-codeine בהנקה^[18]. יש לשים לב כי התרופה מופיעה לבד או במשולב עם תרופות נוספות בתכשירים מסחריים ובהתוויות שונות, כולל טיפול בכאב ושיעול.

MEPERIDINE

שמות מסחריים נפוצים: Dolestine, Pethidine.

היריון: התרופה חוצה שלייה ועלולה להגיע לרמה גבוהה יותר בעובר מאשר באם. תוארו מקרים של חמצת מטאבולית ביילוד (גם במינונים נמוכים). פגים עלולים לפתח תסמינים קשים יותר.

לא מומלצת לשימוש בסמוך ללידה מחשש לדיכוי נשימה ביילוד. שימוש ממושך עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד. מתן אפידורלי, ככל הנראה, מפחית תופעות ביילוד.

הנקה: 1.1% - 13.3% RID:

התרופה מופרשת בחלב אם, הן בצורת המולקולה המקורית והן כמטבוליט פעיל (Normeperidine). היילוד נחשף לכ-3%-2 ממיון התרופה שניתנה לאם. זמני מחצית החיים של התרופה והמטבוליט הפעיל שלה יחסית ארוכים, 13 שעות בממוצע לתרופה, ועד 32 שעות ל-Meperidine ו-63 שעות ל-Normeperidine. לכן, תיתכן הצטברות בעובר

היומי עד 30 מ"ג ליום, לתקופה קצרה. יש לנטר את התינוק היונק לתסמינים הבאים: טישטוש, ישנוניות ודיכוי נשימתי, שינויים בדפוס הבכי או ההנקה (תדירות מופחתת, בכי או יניקה חלשים).

מינון מומלץ: 5-10 מ"ג כל 4-6 שעות, מינון מקסימלי יומי: 30 מ"ג. רמות השיא בדם מתקבלות לאחר 1-2 שעות וההשפעה נמשכת עד 6 שעות.

TRAMADOL

שמות מסחריים נפוצים:

Tramal, Zaldiar (plus paracetamol), Tramadex.

היריון: התרופה חוצה שלייה. יש לשמור שימוש ב-Tramadol במהלך ההיריון, למקרים בהם אין חלופה טיפולית הולמת אחרת.

שימוש בסמוך ללידה עלול לגרום לדיכוי נשימתי ביילוד. שימוש ממושך עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד.

הנקה: 2.86% RID:

התרופה מופרשת בריכוז נמוך לחלב אם, והמטבוליט הפעיל מופרש בריכוז נמוך עוד יותר. עדיין, אין די מידע לגבי בטיחות השימוש בטרמדול בהנקה. ה-FDA הוציא אזהרת שימוש בהנקה^[18]. במידה ונעשה שימוש בתרופה בשחרור מידי בהנקה, יש לעקוב אחר היילוד לסימני ישנוניות ודיכוי נשימתי. מומלץ להימנע משימוש בתכשירים עם שחרור מושהה.

CODEINE

שמות מסחריים נפוצים: Rekod, Codical

תכשירים משולבים:

Rokacet, Rokacet plus, Codabrol, cod Acamol, Spasmalgin, cod-Guaiacol, Codivis, Migralve, Nurofen plus, Histafed linctus, Broncholot forte

היריון: ניתן להשתמש ב-Codeine להתוויות המתאימות במהלך ההיריון, עדיף לתקופות קצרות.

שימוש בסמוך ללידה, עלול לגרום לדיכוי

BUPRENORPHINE

שמות מסחריים נפוצים:

Subutex, Butrans (מדבקה עורית),

Suboxone בשילוב עם (Naloxone)

לתרופה זו שתי התוויות עיקריות: טיפול אחזקה במקרים של גמילה משימוש באופיואידים או טיפול בכאב כרוני.

היריון: התרופה חוצה שלייה. יש לשמור שימוש ב-Buprenorphine במהלך ההיריון למקרים בהם אין חלופה טיפולית הולמת אחרת. יש לשים לב, כי מדבקה עורית של Butrans מספקת רמה בדם לכ-3 ימים. רמה של Steady state מושגת תוך 3 ימים, הרמה בדם יורדת לאפסית רק כ-6-5 ימים לאחר הורדת המדבקה. בנשים בהיריון, המטופלות במדבקה כטיפול לכאב כרוני, מומלץ, להעביר את הטיפול, כחודשיים לפני מועד הלידה הצפוי, לטיפול באופיואיד פומי קצר - טווח, על בסיס מורפין. בנשים בהיריון המטופלות בהתוויה של טיפול אחזקה לגמילה מאופיואידים, ההמלצה היא להמשיך את הטיפול במהלך ההיריון וההנקה. שימוש בסמוך ללידה עלול לגרום לדיכוי נשימתי ביילוד. שימוש ממושך, עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד. לכן, יש להיערך לטיפול גמילה ביילוד במידת הצורך.

הנקה: RID: 0.09% - 2.52%

התרופה מופרשת לחלב אם בריכוז זהה לריכוזה בדם האם והיילוד נחשף לכ-2.4% ממינון התרופה שניתנה לאם.

אם ההתוויה לטיפול היא כאב כרוני, עקב פוטנציאל להתמכרות וזמן מחצית חיים ארוך, מומלץ, להמיר את הטיפול באופיואיד פומי קצר - טווח על בסיס מורפין למשך תקופת ההנקה. בהתוויה של גמילה מאופיואידים, ההמלצה היא להמשיך את הטיפול כרגיל בזמן ההנקה, תוך ניטור התינוק היונק לתסמינים הבאים: טישטוש, ישנוניות ודיכוי נשימתי, שינויים

עם הופעת טישטוש, כיחלון, ברדיקרדיה ודום נשימה, בעיקר במנות חוזרות ובמינונים גבוהים במצטבר^[30]. קיים חשש תיאורטי לפרכוסים בהצטברות Normeperidine.

כמשכך כאבים meperidine פחות פוטנטנית בהשוואה ל-morphine. עם זאת, meperidine הינה תרופה מצוינת להפסקת תופעת הרעד האופיינית לאחר זריקה אפידורלית או מיד לאחר ניתוח קיסרי. המלצתנו היא להעדיף morphine כתרופת הבחירה האופיואידית לשיכון כאב לאורך משכב הלידה. סמוך לאחר ניתוח קיסרי ניתן לטפל ברעד על ידי meperidine תוך הגבלת המינון למנות בודדות, ועד 50 מ"ג סה"כ.

METHADONE

שמות מסחריים נפוצים: Adolan

תרופה אנלגטית טובה. בארץ מותרות, בעיקר, לטיפול אחזקה במקרים של גמילה משימוש באופיואידים ולטיפול בכאב כרוני שלא הגיב לאופיואידים אחרים. חשיפה ברחם או דרך חלב אם עלולה לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד^[19].

היריון: התרופה חוצה שלייה. שימוש בסמוך ללידה, עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד. ההמלצה היא להמשיך את השימוש בתרופה במהלך ההיריון עקב חשיבות הטיפול לאם ולדאוג לטיפול גמילה לתינוק לאחר הלידה, במידת הצורך.

הנקה: RID: 1.9% - 6.5%

ההמלצה היא להמשיך את השימוש בתרופה במהלך הנקה עקב חשיבות הטיפול לאם. ריכוז התרופה בחלב אם בממוצע 3% מריכוזה בדם האם, מינון שהינו נמוך ממינון האחזקה המומלץ ליילוד, במקרה של טיפול בתיסמונת גמילה. לכן, נחשב בטוח בטיפול בהנקה. תחת שימוש במתאדון תוארו התופעות הבאות ביילודים לאימהות מיניקות: עייפות, קושי בנשימה ועלייה פחותה במשקל. מומלץ, להפסיק הנקה באופן הדרגתי בכדי להימנע מתיסמונת גמילה ביילוד.

בדפוס הבכי או ההנקה (תדירות מופחתת, בכי או יניקה חלשים) [19].

ג. תרופות נוגדות פרכוסים (Anti-convulsant)

PREGABALIN

שם מסחרי נפוץ: Lyrica.

היריון: התרופה חוצה שלייה. המידע הקיים עד כה בספרות הרפואית לגבי פוטנציאל טרטוגני סותר ולא חד-משמעי [20]. במידת האפשר, אם ניתן לתכנן מראש לפני כניסה להיריון, רצוי למצוא חלופות טיפוליות לפחות לשליש הראשון של ההיריון. יש לשמור את הטיפול בתרופה בשליש הראשון להיריון רק במקרים בהם התועלת עולה בצורה ברורה על הסיכון ולא ניתן למצוא חלופות טיפוליות אחרות.

הנקה: RID: 7.19%

ההשפעה על היילוד לא ידועה. אם היה שימוש בזמן ההיריון ונדרש המשך טיפול, הטיפול אינו סיבה להפסקת הנקה - וניתן להמשיך בהנקה תוך ניטור צמוד של היילוד. במידה ונשקלת תחילת טיפול חדש, פגים ותינוקות עד גיל חודשיים חשובים הרבה יותר לפגיעה ועדיף להתחיל את הטיפול לאחר גיל חודשיים במידת האפשר.

GABAPENTIN

שם מסחרי נפוץ: Neurontin.

היריון: התרופה חוצה שלייה. המידע לגבי בטיחות הטיפול במהלך ההיריון הינו מוגבל, אך נראה כי אינו טרטוגני. שימוש סמוך ללידה עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד [21].

הנקה: RID: 6.6%

מותרת לשימוש בהנקה. התרופה מופרשת כנראה ברמות נמוכות בחלב אם והחשיפה ביילוד נעה בעבודות שונות בין 0-7% ממינון התרופה שניתנה לאם. ההשפעה על היילוד לא ידועה, אך במספר עבודות שבדקו ילדים

לאימהות מיניקות תחת שימוש בתרופה, לא נמצאו השפעות גופניות או התפתחותיות כלשהן ביילודים.

CARBAMAZEPINE

שמות מסחריים נפוצים: Tegretol, Teril, Timonil.

היריון: התרופה חוצה שלייה. תוארה עלייה בשכיחות מומים בכלל כולל מומי לב ומומים של הצינור העצבי. מתוארת תיסמונת אופיינית עם שינויים בפנים ובאצבעות וקיים חשש, לפגיעה התפתחותית. טיפול בתרופה זו במהלך ההיריון מחייבת טיפול במינון גבוה של חומצה פולית. המינון מומלץ 4-5 מ"ג ליום עד סוף השליש הראשון [22].

הנקה: RID: 3.8% - 5.9%

מופרשת ברמות גבוהות יחסית לחלב אם. ביילודים לאימהות תחת מונטרפיה, לא תוארו השפעות גופניות או התפתחותיות. כתרופה יחידה אין מניעה בשימוש בהנקה, אך מומלץ, מעקב אחר הופעת תופעות לוואי.

ד. תרופות נוגדות דיכאון (Tricyclic anti-depressants, SNRIs)

AMITRIPTYLINE (TCA)

שמות מסחריים נפוצים: Elatrol, Elatrolet.

היריון: התרופה חוצה שלייה. נחשבת ליחסית בטוחה בחשיפה במהלך ההיריון. שימוש סמוך ללידה עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד.

הנקה: RID: 1.08% - 2.8%

רמות התרופה המופרשות לחלב אם ובדם היילוד נמוכות. במספר עבודות, שבדקו ילדים לאימהות מיניקות תחת שימוש בתרופה, לא נמצאו השפעות גופניות או התפתחותיות כלשהן ביילודים. אין מניעה להניק תוך שימוש בתרופה, אך יש להגביל מינון עד 150 מ"ג ליום. יש לנטר את התינוק היונק לתסמינים הבאים:

קנאביס רפואי (Cannabis)

רוב המידע הקיים היום אודות בטיחות החשיפה במהלך ההיריון וההנקה, מתבסס על חשיפה של שימוש לרעה ולא על חשיפה של קנאביס רפואי. קנאביס הנקנה שלא מספק מאושר ובדרכי הפצה שאינן תקינות, עלול להכיל מזהמים שונים. שוק הקנאביס הלא-רפואי כולל פעולות עברייניות, כולל זיופים של אריזות מקוריות. תיתכן חשיפה לחומרים מסוכנים ברכישה לא מבוקרת.

קנאביס (*Cannabis L. Sativa*) כולל בתוכו שלושה תתי-מינים/קבוצות עיקריים הנבדלים ביניהם ברקע הגנטי, במורפולוגית הצמח וביחס ובכמות המטבוליטים שהם מייצרים: *Sativa, Indica, Ruderalis*.

בצמח הקנאביס קיימות יותר מכ-500 תרכובות כימיות שונות, שעיקרן שלוש משפחות של מטבוליטים צמחיים: טרפנואידים (*Terpenoids*), פלבנואידים (*Flavonoids*), קנבינואידים (*Cannabinoids*)^[23].

הפרמקוקינטיקה משתנה בהתאם לריכוז החומרים הפעילים בקנאביס הרפואי והן בהתאם לאופן השימוש - עישון, אידוי, שמן בבליעה דרך הפה ועוד.

שיעור השימוש בקנאביס בהיריון בארה"ב מוערך ב-7% ל-3% מכלל הנשים בהיריון ויכול להגיע עד 28% בקרב נשים צעירות ממעמד סוציאקונומי נמוך. שיעור זה, צפוי לגדול בשנים הקרובות, עם מגמת הלגליזציה של השימוש ברחבי העולם לצרכים רפואיים ואחרים^[24]. במחקר שפורסם בשנת 2017, נצפתה עלייה בשימוש במריחואנה (דיווח עצמי על שימוש ב-30 ימים אחרונים) בנשים בהיריון בגילאים 18-44, מ-2.4% בשנת 2002, ל-3.9% בשנת 2014, כאשר בנשים שלא בהיריון שיעור השימוש עלה מ-6.3% ל-9.3%^[25].

המולקולה הפעילה העיקרית, *delta-9-tetrahydrocannabinol* (THC) הינה מולקולה קטנה עם מסיסות גבוהה בשומן, המקלה על מעברה לחלב אם. בשימוש פומי ספיגת THC

טישטוש, ישנוניות ודיכוי נשימתי, שינויים בדפוס הבכי או ההנקה (תדירות מופחתת, בכי או יניקה חלשים).

VENLAFAXINE (SNRI)

שמות מסחריים נפוצים: *Efexor, Venla, Viepax*.

היריון: התרופה חוצה שלייה. המידע בספרות מוגבל יחסית, אך נראה, כי החשיפה אינה מעלה את הסיכון למומים מולדים בעובר מעבר לסיכון הבסיסי. שימוש סמוך ללידה עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד.

הנקה: 8.1% - 6.8% RID

התרופה והמטבוליטים הפעילים שלה מופרשים לחלב אם, עם זאת, במרבית העבודות לא נמצאו השפעות גופניות או התפתחותיות כלשהן ביילודים. יש לנטר את התינוק היונק לתסמינים הבאים: טישטוש, ישנוניות ודיכוי נשימתי, שינויים בדפוס הבכי או ההנקה (תדירות מופחתת, בכי או יניקה חלשים).

DULOXETINE (SNRI)

שם מסחרי נפוץ: *Cymbalta*.

היריון: התרופה חוצה שלייה. המידע בספרות מוגבל יחסית, אך נראה, כי החשיפה אינה מעלה את הסיכון למומים מולדים בעובר מעבר לסיכון הבסיסי. שימוש סמוך ללידה עלול לגרום לתיסמונת גמילה ביילוד.

הנקה: 1.1% - 0.1% RID

הרמות המופרשות לחלב אם והרמות בדם היילוד נמוכות. אין למנוע שימוש בתרופה בהנקה במידה והתרופה נחוצה לאם, אך אם ניתן להימנע או להשתמש בתרופות חלופיות - מומלץ.

יש לנטר את התינוק היונק לתסמינים הבאים: טישטוש, ישנוניות ודיכוי נשימתי, שינויים בדפוס הבכי או ההנקה (תדירות מופחתת, בכי או יניקה חלשים).

וצורות מתן שונות היכולות להשפיע על מידת החשיפה של העובר: טיפות שמן לבלעיה, אידוי ועישון.^[23]

אשר לשימוש בקנאביס למטרות רפואיות במהלך ההיריון, מידת ההשפעה של החשיפה על התפתחות מערכת העצבים של העובר לא נחקרה דייה ולכן, יש להתייחס לכל מקרה לגופו ולהיוועץ באנשי מקצוע, תוך בחינת התועלת לאם מול הסיכון לעובר.

הנקה: בצריכה נמוכה RID הינו 2.5% (מבוסס על מדידה בחלב אם של THC 8 delta, לאחר צריכה בעישון, ב-8 נשים).^[29]

THC הינו חומר ליפופילי ועובר לחלב האם. ואולם, בניגוד לחומרים אחרים, בהם הערכת החשיפה לחומר בהנקה תלויה באופן ישיר ב-RID, ל-THC יש נטייה להצטבר בחלב האם. לכן, בנשים הצורכות קנאביס בתדירות גבוהה וקבועה, הרמה בחלב האם עלולה להגיע עד פי 8 מהרמה של החומר בדם האם, וכתוצאה מכך יחשף היילוד לרמות גבוהות הרבה מעבר ל-RID המוערך.^[8,10]

בשימוש קבוע וממושך תועדו השפעות על ההתפתחות הניורולוגית והמוטורית ביילודים בגיל שנה. כמו כן, תוארו עייפות ואי-סדירות בהנקה (תדירות ומשך נמוכים יותר) ביילודים. עם זאת, מחקרים אחרים לא הראו הבדלים בין ילדים שנחשפו לילדים שלא נחשפו לקנאביס בהנקה. בקהילה הרפואית, קיימת הסכמה ששימוש בקנאביס שלא למטרות רפואיות מהווה סכנה לתינוק היונק.

אשר לשימוש בקנאביס למטרות רפואיות במהלך תקופת ההנקה, לאור העובדה כי ישנה חשיבות רבה לצורת השימוש, למינון ולתדירות - יש להתייחס לכל מקרה לגופו ולהיוועץ באנשי המקצוע תוך בחינת התועלת לאם מול הסיכון ליילוד. אם האישה מחליטה, להניק - התינוק צריך להיות במעקב רפואי.

גבוהה אך זמינותו הביולוגית נמוכה בגלל פירוק ראשוני בכבד. ריכוז THC בדם יגיע לשיא באופן איטי, תוך 3-1 שעות. בעישון לעומת זאת, למרות אובדן חומר בתהליך העישון, הזמינות הביולוגית גבוהה יותר עקב מעקף הפירוק בכבד, וריכוז THC מגיע לשיא בדם תוך דקות.^[26] THC מפורק ברובו בכבד, ותוצרי הפירוק (חלקם פעילים) מפונים בכליות (20%) ובמיצי המרה (40%-25). זמן מחצית החיים שלו ארוך, ונע בין 20-56 שעות. בשימוש קבוע וממושך זמן מחצית החיים של THC עולה למספר ימים ויכול להגיע ל-20 יום במשתמשים כבדים.^[26] למרות הידע המדעי הנרחב לגבי השפעת THC על האדם בכלל ועל מערכת העצבים המרכזית בפרט, השפעת קנאביס על עובר האדם עדיין לא מובנת במלואה.^[27]

היריון: THC חוצה את מחסום השלייה וריכוזו בדם העובר כ-10% מריכוזו בדם האם. הריכוז בדם העובר עולה בשימוש חוזר. קנבינואידים אנדוגנים וחיצוניים מתקשרים לרצפטורים יחודיים במערכת העצבים המרכזית המעורבים בחלוקה והתמיינות תאים. מחקרים בחיות ובאדם מראים כי הרצפטור מתבטא כבר בשבוע 14 להתפתחות העובר.^[26] מחקרים בבני-אדם הראו ביצועים נמוכים יותר במבחנים קוגניטיביים שונים בעיקר, על רקע פגיעה בתפקודים ניהוליים (קשב, תיכנון) וללא ירידה במנת המשכל, והפרעות התנהגות בילדים שנחשפו בהיריון לקנאביס לעומת ילדים שלא נחשפו, וכן, נמצא כי החשיפה בהיריון היתה מנבא בלתי תלוי לשימוש בקנאביס לפני גיל 14 שנה. סקירה סיסטמטית משנת 2018, מצביעה על קשר אפשרי בין חשיפה למריחואנה במהלך ההיריון ופגיעה בתפקוד נוירו-התפתחותי ביילוד.^[26]

בקהילה הרפואית קיימת הסכמה ששימוש בקנאביס שלא למטרות רפואיות מהווה סכנה למשתמשת, לעובר ולתינוק.

חשוב לציין, כי קנאביס רפואי ניתן בדרכי מתן

References:

1. Briggs, *Drugs in pregnancy and lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Lippincott Williams and Wilkins; 11th Revised edition edition (25 Jun. 2017). ISBN-13: 978-1496349620.
2. Schaefer, *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. Academic Press; 3 edition (9 Oct. 2014). ISBN-13: 978-0124080782.
3. Martindale: *The complete drug reference*. Pharmaceutical Press; 39th Revised edition edition (16 Jun. 2017). ISBN-13: 978-0857113092.
4. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). *Medications and Pregnancy*. <https://www.cdc.gov/pregnancy/meds/index.html>
5. Shah et al. *Pain management in pregnancy: Multimodal approaches*. *Pain Res Treat*, 2015.
6. Solt et al. *The treatment of post partum pain: survey of 26 maternity departments in Israel*. *Harefuah*. 2009 Jul;148(7):427-431.
7. רשימת גורמים הידועים או חשודים כטרטוגנים בבני אדם, הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטוגנים וטרטוגנים, משרד הבריאות, נובמבר 2017.
https://www.health.gov.il/Services/Committee/malignancy_substance/Documents/list_TarAll2016.pdf
8. Hale, *Medications and Mothers Milk*. Hale Publishing; 2019. ISBN: 978-0826135582.
9. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, Bortnik O, Berkovitch M. *Use of antibiotics and analgesic drugs during lactation*. *Review. Drug Safety* 2003; 26(13):925-935.
10. *Drugs and Lactation Database (LactMed), A TOXNET DATABASE, US National Library of Medicine*. <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.
11. Becquet O, Bonnet D, Ville Y, et al. *Paracetamol/Acetaminophen During Pregnancy Induces Prenatal Ductus Arteriosus Closure*. *Pediatrics*. 2018;142(1):e20174021.
12. Dathe K, Padberg S, Hultsch S, et al. *Metamizole use during first trimester—A prospective observational cohort study on pregnancy outcome*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;1-8.
13. da Silva Dal Pizzol T1, Schüler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI. *Dipyron use during pregnancy and adverse perinatal events*. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Mar;279(3):293-7. doi: 10.1007/s00404-008-0707-3. Epub 2008 Jun 21.
14. Bar-Oz B1, Clementi M, Di Gianonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, Arnon J, Ornoy A, Zimmerman DM, Berkovitch M. *Metamizol (dipyron, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Apr 1;119(2):176-9.
15. Arruza L. Gomez , A. Sliding Sanchez J. Montalvo Montes , E. Marco Guilarte , M. Moro Serrano. *Intrauterine closure of the arterial conduit likely related to maternal intake of metamizole during the third trimester of gestation*. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jun;68(6):626-7.
16. Weintraub A, Mankuta D. *Dipyron-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction*. *Isr Med Assoc J*. 2006 Oct;8(10):722-3.
17. *Optalgin Teva 1 g/2 mL, Solution for IV/IM injection, Prescribing Information, Teva Pharmaceutical Industries LTD, Israel, March 2018*.
18. *US Food and Drug Administration. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women*. 2017;10:1-5. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>.
19. *Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Committee Opinion No. 711. American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Obstet Gynecol* 2017;130:e81-94.
20. Andrade C. *Safety of pregabalin in pregnancy*. *J Clin Psychiatry*. 2018; 79(5):18f12568.

21. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD010224. doi:10.1002/14651858.CD010224.pub2
22. טיפול בחומצה פולית למניעת מומים מולדים בתעלה חוזר ראש, Neural -NTDs Tube Defects העצבית שירותי בריאות הציבור, המחלקה לאם ולילד, מספר חוזר 2013 17,6/13.
23. קנאביס רפואי חוברת מידע ומדריך רפואי, סוכנות ישראלית ממשלתית לקנאביס רפואי, לשכת המשנה למנכ"ל, משרד הבריאות, דצמבר 2017
24. ACOG committee opinion: Marijuana use during pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e205-e209.
25. Brown QL, Sarvet AL, Shmulewitz D, Martins SS, Wall MM, Hasin DS. Trends in marijuana use among pregnant and nonpregnant reproductive-aged women, 2002-2014. *JAMA.* 2017;317:207-209.
26. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther.* 2018 ;182:133-151.
27. Zumbun et al. Epigenetic Regulation of Immunological Alterations Following Prenatal Exposure to Marijuana Cannabinoids and its Long Term Consequences in Offspring. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;10(2):245-54.
28. Sharapova SR, Phillips E, Sirocco K, Kaminski JW, Leeb RT, Rolle I. Effects of prenatal marijuana exposure on neuropsychological outcomes in children aged 1-11 years: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32:512-532. <https://doi.org/10.1111/ppe.12505>
29. Baker T, Datta P, Rewers-Felkins K, Thompson H, Kalle R.R., and Hale T.W. Transfer of Inhaled Cannabis Into Human Breast Milk. *Obstet Gynecol* 2018;0:1-6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002575
30. Reece-Stremtan S, Campos M, Kokajko L and The Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. *Breastfeed Med* 12(9):500-506

האגודה הישראלית לכאב
Israel Pain Association



האיגוד הישראלי
לפרמקולוגיה קלינית
רפואה, ייעוץ ומחקר בתרופות



החברה הישראלית לרפואת האם והעובר
Israeli Society of Maternal-Fetal Medicine



האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה
Israel Society of Obstetrics and Gynecology



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה