



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



«Φάρμακα και Συγγενείς Διαμαρτίες στο έμβryo»

*Μεταπτυχιακή εργασία
Παπαδάκη Μαρία*



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«Φάρμακα και Συγγενείς Διαμαρτίες στο έμβryo»

*Μεταπτυχιακή εργασία
Παπαδάκη Μαρία*

ΑΘΗΝΑ 2020

Αφιέρωση

Στην Ασημίνα

Ευχαριστίες

Επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον επιβλέποντα της μεταπτυχιακής μου εργασίας, κύριο Παντελή Μεσσαρόπουλο MD, MSc, Phd cand. Μαιευτήρα –Γυναικολόγο, Ακαδημαϊκό Υπότροφο Γ΄ Πανεπιστημιακής κλινικής, στο Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», για την υποστήριξή του και την καθοδήγηση που παρείχε σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω για τη αποτελεσματική συμβολή τους τα μέλη της Τριμελούς επιτροπής, την κυρία Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής Γυναικολογίας ΕΚΠΑ, τον κύριο Βραχνή Νικόλαο, Αναπληρωτή καθηγητή Μαιευτικής Γυναικολογίας ΕΚΠΑ και την κυρία Φρυσίρα Ελένη, Καθηγήτρια Κλινικής/Γενικής ιατρικής Γενετικής ΕΚΠΑ

Περιεχόμενα	σελ.
Περίληψη	5
Abstract	10
Εισαγωγή	11
Κεφάλαιο 1. Καρκίνος και φάρμακα που οδηγούν σε διαμαρτίες	13
1.1 Αιματολογικές κακοήθειες	13
1.2 Καρκίνος του μαστού	14
1.3 Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα	15
1.4 Χοριοκαρκίνωμα	15
1.5 Περιγραφή των συνεπειών των φαρμάκων	15
1.5.1 Καρκίνος και εγκυμοσύνη	15
1.5.2 Επίδραση της χημειοθεραπείας σε ένα αναπτυσσόμενο έμβρυο	18
1.5.3 Σκέψεις για τη θεραπεία ασθενειών και επιλογή φαρμάκων	19
Κεφάλαιο 2. Αντιεπιληπτικά	22
2.1 Φαρμακευτικοί παράγοντες που σταθεροποιούν τη διάθεση στη διπολική διαταραχή	23
2.2 Βαλπροϊκό οξύ	28
Κεφάλαιο 3. Χημικοθεραπευτικά	34
3.1 Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης	34
3.2 Χρονισμός έναρξης της χημειοθεραπείας	34
3.3 Επιλογή χημειοθεραπείας	35
3.4 Δόση και συχνότητα της χημειοθεραπείας	36
3.5 Χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	36
3.6 Χημειοθεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	37
3.7 Χημειοθεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	39
Κεφάλαιο 4. Ρετινοειδή	40
4.1 Από του στόματος χορηγούμενα ρετινοειδή	40
4.2 Τοπικά εφαρμοζόμενα ρετινοειδή	44
Κεφάλαιο 5. Αντιψυχωσικά	47
5.1 Οφέλη έναντι των κινδύνων χρήσης αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	48
5.2 Αντιψυχωσικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: μεταβολισμός, ασφάλεια και ανεπιθύμητες επιδράσεις/παρενέργειες	49
5.3 Δυσμενείς επιδράσεις	50

Κεφάλαιο 6. Αντικαταθλιπτικά	53
6.1 Σιταλοπράμη	53
Κεφάλαιο 7. Καρδιολογικά φάρμακα	55
7.1 Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (oralanticoagulants, DOACs)	55
7.2 Αρρυθμίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	57
7.2.1 Επιδράσεις και ασφάλεια των αντιαρρυθμικών φαρμάκων	60
7.2.2 Φαρμακευτική Θεραπεία	61
Κεφάλαιο 8. Αντιβιοτικά	63
8.1 Αμινογλυκοσίδες	63
8.2 Κινολόνες	63
8.3 Τετρακυκλινες	64
8.4 Μετρονιδαζόλη	64
8.5 Τριμεθοπρίμη – Σουλφαμεθοξαζόλη	64
ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	65
Βιβλιογραφία	70
Παράρτημα	83

Περίληψη

Η χρήση χημειοθεραπευτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί δίλημμα, τόσο για την ασθενή όσο και για τον γιατρό. Πρέπει να δοθεί προσοχή σε πιθανά τερατολογικά προβλήματα και θα πρέπει να εξισορροπηθούν προσεκτικά οι κίνδυνοι για τη μητέρα και το έμβryo. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο χωρίς σοβαρό τερατογόνο κίνδυνο. Όμως, η ακριβής επίδραση της χημειοθεραπείας στον περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Οι πληροφορίες είναι λιγοστές λόγω της σπανιότητας της κακοήθειας που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ακόμη και της έλλειψης ομοιόμορφων πρωτοκόλλων θεραπείας.

Ως προς τους κινδύνους τερατογένεσης, είναι σημαντικοί, αλλά το βαλπροϊκό νάτριο εξακολουθεί να συνταγογραφείται ευρέως σε πολλές χώρες, για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, ως σταθεροποιητής της διάθεσης στη διπολική διαταραχή και επίσης στην επιληψία. Υπάρχει έδαφος για περαιτέρω έρευνα τόσο για την αποτελεσματικότητα, όσο και για την ασφάλεια των εναλλακτικών λύσεων ως προς το βαλπροϊκό.

Ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά συσχετίζονται με μεταβολικές παρενέργειες, οι οποίες είναι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε διαβήτη κύησης.

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα νεότερης γενιάς (AEDs) δεν συσχετίζονται με σημαντικούς αυξημένους κινδύνους συγγενών δυσπλασιών. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι αυτοί οι παράγοντες δεν είναι επιβλαβείς για βρέφη / παιδιά που εκτίθενται *in utero*. Συνιστάται η παροχή συμβουλών σχετικά με τους τερατογόνους κινδύνους, όταν η συνταγή γράφεται για μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και πριν οι γυναίκες συνεχίσουν να λαμβάνουν αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες, όταν σκέφτονται την πιθανότητα εγκυμοσύνης. Αυτές οι αποφάσεις πρέπει να εξισορροπούνται ως προς την ανάγκη ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων.

Λέξεις-κλειδιά: Εγκυμοσύνη, Ανεπιθύμητες ενέργειες, Επιληψία, Συγγενείς δυσπλασίες, Αποβολή, Τερατογένεση

Abstract

The use of chemotherapy during pregnancy is a dilemma, both for the patient and the doctor. Attention should be paid to potential teratological problems and the risks to the mother and fetus should be carefully balanced. Chemotherapeutic agents can be administered in the 2nd and 3rd trimester without serious teratogenic risk. However, the exact effect of chemotherapy on restricting fetal development has not been fully established. Information is scarce due to the rarity of malignancy that occurs during pregnancy, and even the lack of uniform treatment protocols.

In terms of teratogenic risks, they are significant, but sodium valproate is still widely prescribed in many countries, for women of childbearing potential, as a mood stabilizer in bipolar disorder and also in epilepsy. There is room for further research on both the efficacy and safety of valproate alternatives.

Some atypical antipsychotics are associated with metabolic side effects, which are risk factors for gestational diabetes.

Newer generation antiepileptic drugs (AEDs) are not associated with a significant increased risk of congenital malformations. However, this does not mean that these factors are not harmful to infants / children exposed in utero. Counseling is advisable on teratogenic risks, when the prescription is written for a woman of childbearing age, and before women continue with these medications when considering the possibility of pregnancy. These decisions need to be balanced with the need to control seizures.

Keywords: Pregnancy, Adverse effects, Epilepsy, Congenital malformations, Miscarriage, Teratogenicity.

Εισαγωγή

Εκτιμάται ότι το 94% των γυναικών χρησιμοποιεί τουλάχιστον ένα φάρμακο ενώ είναι έγκυες ή θηλάζουν, ενώ το 70% περίπου λαμβάνει ένα φάρμακο κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης (Mitchell et al., 2011). Πολλά από αυτά τα φάρμακα δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε σχέση με την εγκυμοσύνη στον άνθρωπο και ενέχουν απροσδιόριστο κίνδυνο για γενετικές ανωμαλίες ή δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο (Broussard et al., 2014). Καθώς ο επιπολασμός της χρήσης φαρμάκων συνεχίζει να αυξάνεται, οι κλινικοί στην μαιευτική και την πρωτοβάθμια φροντίδα αντιμετωπίζουν μια σημαντική πρόκληση, να συμβουλευθούν κατάλληλα τις ασθενείς σχετικά με την ασφάλεια και τις συνέπειες της χρήσης φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας (Temming et al., 2016).

Πολύ χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ο καρκίνος και η αντιμετώπισή του στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία παγκοσμίως. Με την αυξανόμενη συμμετοχή των γυναικών στο εργατικό δυναμικό, η ανατροφή των παιδιών αναβάλλεται, συμβάλλοντας στην αύξηση των κυήσεων που συνδέονται με τον καρκίνο (Turgal et al., 2015; Beksac et al., 2017).

Η έκθεση σε χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί πηγή μεγάλης ανησυχίας τόσο για τη μητέρα, όσο και για το γατρό (Beksac et al., 2017). Λόγω του σχετικά χαμηλού μοριακού βάρους τους, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα και να επηρεάσουν δυσμενώς το έμβρυο (Koren et al., 2013). Οι τερατογόνες και άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις στο έμβρυο, εξαρτώνται από τη δοσολογία και την ηλικία κύησης (Framarino-dei-Malatesta et al., 2015).

Η έκθεση κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου, στο οποίο λαμβάνει χώρα η οργανογένεση, μπορεί να οδηγήσει σε τερατογένεση και αντόματες εκτρώσεις (Amant et al., 2015; Lishner et al., 2016; Albright and Wenstrom, 2016). Ορισμένα όργανα και συστήματα, συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμών και των γεννητικών οργάνων, του αιμοποιητικού συστήματος και του κεντρικού νευρικού συστήματος, παραμένουν ευάλωτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Cardonick and Iacobucci, 2004). Τα επόμενα τρίμηνα είναι σχετικά ασφαλή, με αυξημένο κίνδυνο θνησιγένειας, ενδομήτριο περιορισμό ανάπτυξης, προωρότητα και χαμηλό βάρος γέννησης. Ένας περιορισμένος αριθμός φαρμάκων αποδεικνύεται ότι συνιστούν τερατογόνα για τον άνθρωπο και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι αλκυλιωτές παλαιότερης γενεάς όπως η προκαρβαζίνη, η βουσουλφάνη, η χλωραμβουκίλη και η μουστάρδα αζώτου (nitrogen mustard, υδροχλωρική μεχλωραιθαμίνη ή αζωθυπερίτης) (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2019) έχουν υψηλή τερατογόνο ιδιότητα,

σε σύγκριση με τις ανθρακυκλίνες και τα αλκαλοειδή της βίνκα (βινμπλασίνη, βινκριστίνη) (Lishner et al., 2016; Azim et al., 2010).

Τα αλκαλοειδή της βίνκα (vinca alkaloids) είναι μεταξύ των πρώτων κυτταροτοξικών φαρμάκων που αποκαλύφθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση των νεοπλασματικών νόσων. Τα αλκαλοειδή της βίνκα λαμβάνονται από τα φύλλα του φυτού *Catharanthus roseus* ή παράγονται ημισυνθετικά. Το φυτό αυτό, με παλαιότερη ονομασία *Vincarosea*, ήταν γνωστό για τις υποτιθέμενες υπογλυκαιμικές του ιδιότητες, ωστόσο η φαρμακολογική έρευνα αποκάλυψε το 1959 ότι κάποια από τα συστατικά του εμφανίζουν έντονη κυτταροτοξική δράση (Ξυδάκης και Μαρκάτος, 2007).

Τα αλκαλοειδή της βίνκα είναι ειδικοί του κυτταρικού κύκλου αντινεοπλασματικοί παράγοντες και η κυτταροτοξική τους δράση οφείλεται στην προκαλούμενη από αυτά διαταραχή της οργάνωσης και της λειτουργίας των μικροσωληναρίων. Τα μικροσωληνάκια αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του κυτταροσκελετού και διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο σε πολλές ζωτικές λειτουργίες των κυττάρων, όπως στη διαίρεση, στη χημειοταξία, στην πρόσφυση, στην ενδοκυτταρική διακίνηση και αποθήκευση ουσιών, στην μεταφορά μνημάτων από υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης στο εσωτερικό των κυττάρων κ.λπ. (Ξυδάκης και Μαρκάτος, 2007).

Οι υψηλότερες δόσεις, σχημάτων με πολλαπλά φάρμακα, αναφέρθηκε ότι είναι περισσότερο εμβρυοτοξικές (Beksac et al., 2017).

Ξεκινώντας λοιπόν από αυτή την αναφορά, μπορεί να γίνει αντιληπτή η πολυπλοκότητα και η ευρύτητα των περιπτώσεων αναγκαιότητας χορήγησης φαρμάκων κατά την κύηση, που πρέπει να αντιμετωπιστούν με τα λιγότερα προβλήματα για τη γυναίκα και το έμβρυο, ενώ παράλληλα συνεχίζονται οι ερευνητικές προσπάθειες, για κάθε μορφή ασθένειας, οι διαπιστώσεις των οποίων παρατίθενται συνοπτικά στα κεφάλαια που ακολουθούν.

Κεφάλαιο 1. Καρκίνος και φάρμακα που οδηγούν σε διαμαρτίες

1.1 Αιματολογικές κακοήθειες

Το λέμφωμα Hodgkin (HL, Hodgkin's lymphoma) αναφέρεται ότι είναι πιο συχνό από το NHL (Non-Hodgkin's lymphoma) σε εγκύους ασθενείς. Περίπου το 3% των ασθενών με HL παρουσιάζονται ταυτόχρονα με εγκυμοσύνη. Αυτές οι ασθενείς διαγιγνώσκονται με νόσο ίδιου σταδίου με τις μη έγκυες ασθενείς (Bachanova and Connors, 2013). Το NHL είναι πιο προβληματικό από την άποψη αυτή, καθώς οι ασθενείς ενδέχεται να διαγνωσθούν σε μεταγενέστερα στάδια, επειδή η εγκυμοσύνη μπορεί να «μεταμφιέσει» τα συμπτώματα. Μια ανάλυση 121 περιπτώσεων NHL που συνδέονται με εγκυμοσύνη, αποκάλυψε ότι το 75% των ασθενών εμφάνισε ασθένεια σταδίου IV και στο 49% εμπλέκονταν αναπαραγωγικά όργανα. Η εμπλοκή του εμβρύου ήταν σπάνια (Rizack et al., 2009).

Η χρόνια μυελοειδής λευχαιμία (ΧΜΛ, CML, chronic myeloid leukemia) εμφανίζεται σε περίπου 1 στις 100.000 εγκυμοσύνες (Lishner et al., 2016). Η θεραπεία με αναστολείς κινάσης θυροσίνης (thyrosine kinase inhibitors, TKI) είναι το πρότυπο περίθαλψης σε ασθενείς με ΧΜΛ. Ωστόσο, οι TKIs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Λίγοι μόνο ερευνητές πρότειναν τη χρήση TKIs, παρά τις γνωστές τερατογόνες επιδράσεις (Palani et al., 2015). Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η λευκαφαίρεση και η ιντερφερόνη-α (IFN-α) μπορούν να ληφθούν υπόψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η λευκαφαίρεση μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τον αριθμό των κυττάρων. Ωστόσο, πρέπει να εκτελείται συχνά, 2-3 φορές την εβδομάδα. Οι τιμές που μετρώνται στο αίμα τείνουν να μειώνονται κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου, επιτρέποντας τη λευκαφαίρεση με μικρότερη συχνότητα (Yellu et al., 2015). Η IFN-α είναι ένα μόριο υψηλού μοριακού βάρους και θεωρείται ασφαλές για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι, όταν η IFN-α χορηγούνταν ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ΧΜΛ, δεν επέφερε πάντοτε καλό αιματολογικό έλεγχο και απαιτείται συμπλήρωση με υδροξυουρία, η οποία είναι γνωστός τερατογόνος παράγοντας. Η υδροξυουρία είναι γνωστό ότι προκαλεί κρανιοπροσωπικές και σπονδυλικές ατέλειες σε πολλά είδη, αλλά φαίνεται ότι είναι λιγότερο επιβλαβής για τον άνθρωπο. Μια ασθενής στη σειρά των Beksac et al., (2017) έπρεπε να λάβει υδροξυουρία για τον έλεγχο της λευκοκυττάρωσης. Η IFN-α σχεδιάστηκε αρχικά για την ασθενή, αλλά δυστυχώς δε μπορούσε να την ανεχθεί. Η λευκαφαίρεση δεν ήταν διαθέσιμη εκείνη την εποχή, οπότε η ασθενής έπρεπε να αντιμετωπιστεί με μια ήπια δόση υδροξυουρίας στο τέλος του 2^{ου} τριμήνου (Beksac et al., 2017).

1.2 Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας από τους συνηθέστερους καρκίνους που παρατηρούνται σε έγκυες γυναίκες και 0,2-3,8% των καρκίνων του μαστού εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Ring et al., 2005). Ο σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη καρκίνος του μαστού εμφανίζεται κυρίως ως ασθένεια προχωρημένου σταδίου και μπορεί να υπάρξει σημαντική διαγνωστική καθυστέρηση (Basaran et al., 2014). Η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται στην κλινική εκδήλωση και το τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε όλα τα τρίμηνα (Amant et al., 2010). Υπάρχει συζήτηση σε εξέλιξη σχετικά με την επικουρική ή ανοσοενισχυτική θεραπεία. Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας σχετικά με τη φαρμακολογική θεραπεία του καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελείται από ανέκδοτα στοιχεία (anecdotal, ή ανεπίσημα στοιχεία). Ορισμένοι συγγραφείς μελετών υποστηρίζουν τη χημειοθεραπεία που περιλαμβάνει κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμυκίνη (γνωστότερη ως δοξορουβικίνη) και 5-φθοριουρακίλη ή 5-FU (cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil, CAF) κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου και καθυστερούν την ακτινοθεραπεία μέχρι τον τοκετό (Gwyn and Theriault, 2000). Ωστόσο, υπάρχει και μια μελέτη που αναφέρει συναίνεση στο ότι μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση ακτινοθεραπείας κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και του 2^{ου} τριμήνου, αλλά πρέπει να αναβληθεί κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου (Amant et al., 2010; Beksac et al. 2017).

Η CAF είναι η προτιμώμενη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε μια προοπτικά σχεδιασμένη μελέτη του αντικαρκινικού κέντρου “MD Anderson Cancer Center”, 24 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με το πρωτόκολλο CAF που περιελάμβανε συνεχή έγχυση δοξορουβικίνης 50 mg/m² σε διάστημα 72 ωρών, κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m² την 1^η ημέρα και ενέσιμη φθοριουρακίλη (bolus, ταχεία ενδοφλέβια έγχυση) 500 mg/m² στις ημέρες 1 και 4. Δύο ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα νόσο και μια ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου. Δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές πριν από τον τοκετό που να μπορούν να αποδοθούν στη συστηματική θεραπεία (Berry et al., 1999). Μια άλλη μελέτη, η οποία βασίστηκε στην 18ετή εμπειρία 5 κέντρων, περιελάμβανε 28 ασθενείς. 16 ασθενείς έλαβαν CAF και 12 έλαβαν CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, φθοροουρακίλη). Μια ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης, η οποία έληξε με αυτόματη έκτρωση. Δεν υπήρξαν σοβαρές αρνητικές συνέπειες για τις μητέρες ή τα νεογνά στις άλλες περιπτώσεις (Ring et al., 2005). Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού στη σειρά των Beksac et al. (2017) είχαν παρουσιάσει τοπικά εξέλιξη που απαιτούσε νεοανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία και MRM (modified radical mastectomy), κυρίως μετά τον τοκετό, ή σε συνδυασμό με τερματισμό της εγκυμοσύνης.

1.3 Ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα

Το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη, συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση επιβίωσης. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία ακτινοθεραπείας, στις τεχνικές απεικόνισης και στη χημειοθεραπεία, έχουν βελτιώσει την επιβίωση και υπάρχουν αναφορές για επιτυχείς εγκυμοσύνες (Cheng et al., 2015; Lin et al., 2007). Η ασθενής στη σειρά των Beksac et al., (2017) διαγνώστηκε προς το τέλος του 2^{ου} τριμήνου και έλαβε χημειοθεραπεία μαζί με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία. Ενώ πραγματοποιήθηκε επιτυχής τοκετός στις 35 εβδομάδες κύησης, το νεογέννητο απεβίωσε κατά την πρώιμη νεογνική περίοδο, πιθανώς λόγω των επιπτώσεων της ακτινοθεραπείας (Beksac et al., 2017).

1.4 Χοριοκαρκίνωμα

Το χοριοκαρκίνωμα συχνά ακολουθείται από πλήρη μύλη (ή υδατιδώδη) κύηση, έκτοπη εγκυμοσύνη, ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου χωρίς μύλη κύηση ή, όχι συχνά, με μερική μύλη κύηση. Το χοριοκαρκίνωμα που συνυπάρχει με ή μετά από μια φυσιολογική εγκυμοσύνη, έχει συχνότητα εμφάνισης 1 ανά 160.000 εγκυμοσύνες (Ganapathi et al., 2010). Συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση και ταχεία εξάπλωση μοιραίας νόσου. Ωστόσο, είναι θεραπεύσιμο εάν διαγνωστεί έγκαιρα και αντιμετωπιστεί ανάλογα (Ghaemmaghami et al., 2008; Bratila et al., 2015). Αναφέρεται ασθενής με χοριοκαρκίνωμα στη σειρά (συμμετεχόντων στην έρευνα) των Beksac et al. (2017), η οποία διαγνώστηκε κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου, σε πρώιμο στάδιο. Έλαβε χημειοθεραπεία χωρίς καθυστέρηση και γέννησε ένα υγιές μωρό μετά από 35 εβδομάδες κύησης.

1.5 Περιγραφή των συνεπειών των φαρμάκων

1.5.1 Καρκίνος και εγκυμοσύνη

Ο καρκίνος και η εγκυμοσύνη σπάνια συμπίπτουν. Μόνο 1 στις 1000 εγκυμοσύνες συμβαίνουν ταυτόχρονα με τον καρκίνο. Οι πιο συνήθεις κακοήθειες που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, το λέμφωμα Hodgkin και η λευχαιμία (Abdalla et al., 2017).

Η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες στη μητέρα και / ή στο έμβρυο (Kerr, 2005; Paskulin et al., 2005). Οι Abdalla et al. (2017) εξετάζουν την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία που περιγράφει τις επιπτώσεις της χημειοθεραπείας στον περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου σε έγκυες γυναίκες με γυναικολογικές κακοήθειες και συμπεριλαμβάνουν εκείνες του μαστού, των

ωοθηκών και του τραχήλου. Οι γυναικολογικοί καρκίνοι περιλαμβάνονται στις συνηθέστερες κακοήθειες που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η χημειοθεραπεία με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση, αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή. Το κύριο μέλημα της χορήγησης χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η συγγενής δυσπλασία (congenital malformation, CM), αν και μπορεί να αποφευχθεί με καθυστέρηση της θεραπείας μέχρι την οργανογένεση. Η δόση, η συχνότητα, η επιλογή των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, ο χρόνος έναρξης της θεραπείας και η μέθοδος χορήγησης μπορούν να ρυθμιστούν για να ληφθούν τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα για τη μητέρα, ενώ παράλληλα ελαχιστοποιείται η τοξικότητα για το έμβρυο. Η χρήση χημειοθεραπείας μετά το πρώτο τρίμηνο, ενώ φαινομενικά είναι ασφαλής, μπορεί να προκαλέσει περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου. Ωστόσο, η ακριβής επίδραση της χημειοθεραπείας σε τέτοιους περιορισμούς ανάπτυξης του εμβρύου δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Οι πληροφορίες είναι σπάνιες, εξαιτίας της σπανιότητας της κακοήθειας που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της έλλειψης ομοιόμορφων πρωτοκόλλων θεραπείας, διαφορετικών ορολογιών για τον ορισμό ορισμένων ανωμαλιών ανάπτυξης του εμβρύου, της επιρροής των επιλογών που προτιμά η μητέρα και δεοντολογικών θεμάτων (Abdalla et al., 2017).

Η διατύπωση «μικρό για την ηλικία κύησης» (small for gestational age, SGA) αναφέρεται σε ένα νεογνό που γεννήθηκε με βάρος γέννησης κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο. Το εκατοστημόριο προσαρμόζεται στα χαρακτηριστικά της μητέρας, την ηλικία κύησης και το φύλο του εμβρύου. Το «σοβαρής μορφής SGA» ορίζεται ως εκτιμώμενο βάρος εμβρύου ή κοιλιακής περιφέρειας κάτω από το 3^ο εκατοστημόριο. Το SGA δεν είναι συνώνυμο με περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου (fetal growth restriction, FGR). Το τελευταίο αναφέρεται σε παθολογικό περιορισμό του δυναμικού γενετικής ανάπτυξης και ενδέχεται να εκδηλωθεί ως τεκμήριο έκθεσης του εμβρύου σε κίνδυνο, όπως μη φυσιολογικά ευρήματα στο Doppler ή μειωμένος όγκος αμνιακού υγρού. Το χαμηλό βάρος γέννησης αναφέρεται σε βρέφος με βάρος γέννησης μικρότερο από την απόλυτη τιμή των 2500g. Οι ορισμοί για ανωμαλίες ανάπτυξης του εμβρύου μπορεί να διαφέρουν στη βιβλιογραφία και ο όρος FGR μπορεί ακόμη και να μη χρησιμοποιηθεί σωστά. Συχνά, η μη φυσιολογικά περιορισμένη ανάπτυξη έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως ενδομήτριος περιορισμός ανάπτυξης (intrauterine growth restriction, IUGR) και ήταν προηγουμένως γνωστή ως ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Η διατύπωση «μεγάλα για την ηλικία κύησης» αναφέρεται σε βρέφη με βάρος πάνω από το 90^ο εκατοστημόριο για την ηλικία κύησης και δεν πρέπει να συγχέεται με τη μακροσωμία, η οποία ορίζεται ως εμβρυϊκό βάρος πάνω από μια απόλυτη τιμή. Διαφορετικές απόλυτες τιμές έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία, κυμαινόμενες από 4000 έως 4500 g κατά τη γέννηση (Abdalla et al., 2017).

Το κύριο μειονέκτημα της χορήγησης χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι η ανάπτυξη συγγενών ανωμαλιών. Ωστόσο, η χημειοθεραπεία μετά το πρώτο τρίμηνο δεν συνδέεται με την αύξηση των ποσοστών των ατελειών κατά τη γέννηση, πάνω από το ποσοστό του

3% που απαντάται στο γενικό πληθυσμό (Amant et al., 2014). Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών ανάπτυξης του εμβρύου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο IUGR είναι μια πιθανή επιπλοκή της χημειοθεραπείας σύμφωνα με το μεγαλύτερο ιατρικό μητρώο στη βιβλιογραφία, το οποίο κατάρτισαν οι Cardonick και Iacobucci, οι οποίοι ανέλυσαν 376 έμβρυα που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία in utero και έδειξαν τις ακόλουθες επιπλοκές: IUGR (7%), αυτόματη ρήξη μεμβρανών ή πρόωρος τοκετός (5%), εμβρυικός θάνατος (5%) και νεογνικός θάνατος (1%). Όσον αφορά τις δυσμορφίες συγγενούς προέλευσης, 9 από τις 11 περιπτώσεις συγγενών δυσμορφιών αποδόθηκαν στη χημειοθεραπεία κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι περισσότεροι θάνατοι εμβρύου και νεογνού σχετίζονταν με αιματολογικές κακοήθειες της μητέρας και 2 θάνατοι σχετίζονταν με τη θεραπεία με ιδαρουβικίνη (idarubicin) για καρκίνο του μαστού (Cardonick and Iacobucci, 2004).

Το 2010, οι Van Calsteren et al. (2010) παρουσίασαν τα αποτελέσματα της ανάλυσής τους για εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από κακοήθειες, σε 3 ευρωπαϊκές χώρες. Οι ερευνητές έδειξαν ότι, λαμβάνοντας υπόψη την κυτταροτοξική θεραπεία (χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία), SGA βρέφη παρατηρήθηκαν σημαντικά συχνότερα σε 16 από 66 εγκυμοσύνες (24,2%, $p = 0,001$), έναντι 10 από 109 κήσεις (9,2%) χωρίς κυτταροτοξική θεραπεία, όπου η συσχέτιση δεν ήταν σημαντική (Van Calsteren et al., 2010).

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ενός αμερικανικού μητρώου περιγεννητικών αποτελεσμάτων 152 εγκύων γυναικών που έκαναν χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκαν το 2010. Η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, για έμβρυα που εκτέθηκαν σε χημειοθεραπεία, ήταν $35,8 \pm 2,8$ εβδομάδες και το μέσο βάρος γέννησης ήταν 2647 ± 713 g. Έξι παιδιά (3,8%) γεννήθηκαν με μια συγγενή ανωμαλία. Υπήρξαν μία περίπτωση ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου και μία νεογνικού θανάτου (0,7% των εμβρύων η κάθε μία). Σε 12 περιπτώσεις (7,7%), το νεογνό ήταν SGA. Οι συγγραφείς συνέκριναν τα αποτελέσματά τους με αυτά 67 εγκύων γυναικών που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συγγενείς ανωμαλίες, ο IUGR και οι πρόωροι τοκετοί δεν αυξήθηκαν μεταξύ των κήσεων που συνέπεσαν με χημειοθεραπεία μετά το πρώτο τρίμηνο, σε σύγκριση με τα ποσοστά στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, υπήρξε σημαντική στατιστική διαφορά στο βάρος γέννησης μεταξύ των ομάδων, αν και κλινικά ενδέχεται να μην αποτελεί επακόλουθο (Cardonick et al., 2010). Οι Abdalla et al. (2017) αναφέρουν ότι η μεγάλη ηλικία κύησης δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως συνέπεια της χημειοθεραπείας.

Οι έρευνες για ανωμαλίες ανάπτυξης του εμβρύου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία υπόκεινται σε περιορισμούς για πολλούς λόγους. Πρώτον, η κακοήθεια και η εγκυμοσύνη σπάνια συμπίπτουν. Τα περισσότερα από τα στοιχεία της βιβλιογραφίας περιλαμβάνουν αναφορές περιπτώσεων και αναδρομικές μελέτες. Οι προοπτικές μελέτες υπόκεινται σε περιορισμούς λόγω της πιθανής επίδρασης της χημειοθεραπείας στα έμβρυα. Η προετοιμασία για να γεννηθεί το έμβρυο με

πρόωρο τοκετό, είναι μία από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για να επιτραπεί πιο επιθετική χημειοθεραπεία και / ή ακτινοθεραπεία μετά από αυτόν. Αυτό προκαλεί περιπλοκές εξαιτίας της προωρότητας, που ενέχουν κίνδυνο για τα μωρά, και όχι εξαιτίας του IUGR. Οι περισσότερες περιπτώσεις IUGR εμφανίζονται στο τρίτο τρίμηνο. Επομένως, η ακριβής συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών ανάπτυξης μπορεί θεωρητικά να υποτιμηθεί σε τέτοιες μελέτες. Τα χαμηλά βάρη γέννησης που αναφέρθηκαν σε συστηματικές ανασκοπήσεις για ορισμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να υποδεικνύουν προωρότητα σε σχέση με το αναμενόμενο βάρος, παρά μια παθολογικά μειωμένη μάζα. Μια συστηματική ανασκόπηση 24 μελετών χορήγησης παραγώγων πλατίνης σε εγκύους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, έδειξε ότι το μέσο βάρος των νεογέννητων ήταν 2213g. Οι περισσότερες από τις άλλες μελέτες ανέλυν άλλες συνέπειες της χημειοθεραπείας, όπως οι συγγενείς δυσπλασίες ή οι μακροχρόνιες επιπλοκές σε νεογνά και/ή παιδιά. Η επίδραση ενός και μόνο χημειοθεραπευτικού παράγοντα μπορεί να είναι δύσκολο να αναλυθεί, δεδομένου ότι οι ασθενείς μπορεί να λάβουν πολυάριθμους παράγοντες. Η έλλειψη συγκεκριμένων ομοιόμορφων πρωτοκόλλων χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, περιπλέκει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αυτά τα διαφορετικά μεταξύ τους πρωτόκολλα περιλαμβάνουν διαφορετικούς χρόνους έναρξης χημειοθεραπείας, πολυάριθμα σκευασμάτα χημειοθεραπείας για μια ασθενή, χρήση χημειοθεραπείας και μόνο ή σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση, επιλογή χημειοθεραπευτικών (που μπορεί να τροποποιηθεί), δόση χημειοθεραπείας και διαστήματα μεταξύ κύκλων, μέθοδο χορήγησης, επιθυμίες της μητέρας και ηθικά ζητήματα (Zagouri et al., 2013; Skrzypczyk-Ostaszewicz et al., 2016). Η αλληλεπικάλυψη της χημειοθεραπείας με άλλους παράγοντες, μπορεί να περιπλέξει περαιτέρω την ανάλυση. Ο IUGR μπορεί επίσης να προκύψει ως συνέπεια του καπνίσματος, ενός γνωστού παράγοντα κινδύνου για ορισμένες κακοήθειες, όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (Banderali et al., 2015).

1.5.2 Επίδραση της χημειοθεραπείας σε ένα αναπτυσσόμενο έμβryo

Η επίδραση της χημειοθεραπείας σε ένα έμβryo μπορεί να εξαρτάται από την ποσότητα του παράγοντα που μεταφέρεται στο έμβryo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι Calsteren et al. (2010) διερεύνησαν τη διαπλακουντιακή μεταφορά των χημειοθεραπευτικών που χρησιμοποιούνται συνήθως, σε ένα υπόδειγμα μπαμπούνου που κυοφορεί. Η μελέτη αποκάλυψε ότι οι συγκεντρώσεις καρβοπλατίνης στο πλάσμα του εμβρύου ήταν κατά μέσο όρο το 57,5% των συγκεντρώσεων στη μητέρα. Επιπλέον, μετά από 3 ώρες έγχυσης πακλιταξέλης, οι συγκεντρώσεις στον ιστό του εμβρύου ήταν το 15% εκείνων του μητρικού ιστού. Όσον αφορά την έγχυση δοσεταξέλης, το έμβryo είχε 5-50% των συγκεντρώσεων του μητρικού ιστού. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις ήταν ισοδύναμες μετά από 26 ώρες. Η διαπλακουντιακή μεταφορά της τραστοουζουμάμπης μειώθηκε από το 85% στο 3%, στις 2 και 26 ώρες μετά την έγχυσή της, αντίστοιχα. Σε διερευνήσεις σε ανθρώπους από τους

Lanowska et al. (2011), εξετάστηκε το επίπεδο της σισπλατίνης στο αμνιακό υγρό και το αίμα του εμβρυϊκού ομφάλιου λώρου των εμβρύων, των οποίων οι μητέρες υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία σισπλατίνης για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου (Abdalla et al., 2017). Διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις σισπλατίνης στον ομφάλιο λώρο και στο αμνιακό υγρό ήταν 31-65% και 13-42% αυτής στο μητρικό αίμα, αντίστοιχα. Οι Köhler et al. (2015) υποθέτουν ότι μπορεί να υπάρχει ένας μηχανισμός διήθησης στον πλακούντα για την πλατίνη, καθώς οι συγκεντρώσεις της στο αίμα του ομφάλιου λώρου και στο αμνιακό υγρό ήταν το 23-65% και το 11-24% αυτής στο μητρικό αίμα αντίστοιχα.

Η χημειοθεραπεία μπορεί να δράσει άμεσα σε αναπτυσσόμενα έμβρυα, ή αλλιώς έμμεσα μέσω του πλακούντα. Η χημειοθεραπεία που χορηγείται μετά την ολοκλήρωση της οργανογένεσης μπορεί να επηρεάσει τους οφθαλμούς, τα γεννητικά όργανα, το αιμοποιητικό σύστημα και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η καταστολή του μητρικού και του εμβρυϊκού μυελού των οστών μπορεί επίσης να προκαλέσει αναιμία, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επηρεάσει την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η ανορεξία που προκαλείται από χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει διατροφικές ανεπάρκειες στη μητέρα, που μπορεί επίσης να συμβάλλουν σε αναπτυξιακές ανωμαλίες (Abdalla et al., 2017).

1.5.3 Σκέψεις για τη θεραπεία ασθενειών και επιλογή φαρμάκων

Εκτός από την αξιολόγηση των διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τα φάρμακα, οι πάροχοι εξετάζουν από κοινού τόσο τα χαρακτηριστικά της νόσου, όσο και τα φάρμακα, όταν συμβουλεύουν τις ασθενείς για την έναρξη, συνέχιση, διακοπή ή τροποποίηση της δοσολογίας φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (Temming et al., 2016).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, το σημαντικότερο θέμα είναι να θεραπευτεί η ασθένεια και πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος για την εγκυμοσύνη, από μια ασθένεια που δεν έχει αντιμετωπιστεί με θεραπεία, να εξισορροπείται με τους κινδύνους ή τους θεωρητικούς κινδύνους της φαρμακευτικής θεραπείας της ασθένειας αυτής. Η εξέλιξη της νόσου πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη, κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε μελέτες για τη φαρμακευτική αγωγή: σε πολλές περιπτώσεις η ασθένεια που αντιμετωπίζεται, λειτουργεί ως συγχυτικός παράγοντας για αποτελέσματα που αποδίδονται στη χρήση φαρμάκων. Στην περίπτωση της κατάθλιψης, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει τους κινδύνους που οφείλονται σε νόσο που δεν έχει υποστεί αγωγή. Η μη ελεγχόμενη κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένους κινδύνους αυτόματης απώλειας εγκυμοσύνης, πρόωρης γέννησης και χαμηλού βάρους γέννησης. Οι γυναίκες που διακόπτουν τα αντικαταθλιπτικά απότομα, από ανησυχία για τις τερατογόνες επιδράσεις, παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και νοσηλείας και η διακοπή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αυτοκτονικό ιδεασμό ή ακόμη και στο θάνατο της μητέρας. Ο γιατρός πρέπει να εξισορροπήσει αυτούς τους κινδύνους, ως προς τους κινδύνους από τη λήψη φαρμάκου. Για την σιταλοπράμη, οι κίνδυνοι είναι ουσιαστικά 1) ο σπάνιος κίνδυνος

της εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης, η οποία συνήθως αυτοπεριορίζεται και θεραπεύεται επιτυχώς, 2) ο πολύ μικρός κίνδυνος του αυτοπεριοριζόμενου συνδρόμου νεογνικής προσαρμογής, ο οποίος είναι υψηλότερος με έκθεση σε ύστερο στάδιο της εγκυμοσύνης (3^ο τρίμηνο) και 3) ο άγνωστος και θεωρητικός κίνδυνος μακροπρόθεσμων νευροαναπτυξιακών επιδράσεων, για τις οποίες οι μελέτες είναι περιορισμένες και υπόκεινται στον συγχυτικό παράγοντα των επιδράσεων της κατάθλιψης της μητέρας, στο νεογνό (Chambers et al., 2006; Sachs, 2013; Temming et al., 2016).

Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου που χρησιμοποιείται και άλλα χαρακτηριστικά φαρμάκων που επηρεάζουν τη δοσολογία και το μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (Temming et al., 2016).

Γενικές πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική συγκεκριμένων φαρμάκων μπορούν να βρεθούν σε πολλές από τις πηγές που αναφέρονται, με λεπτομερέστερη συζήτηση για τη φαρμακοκινητική που είναι διαθέσιμη από άλλες πηγές (Feghali et al., 2015). Η αύξηση στα ηπατικά ένζυμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που μεταβολίζουν την σιταλοπράμη μπορεί να απαιτεί υψηλότερες δόσεις αργότερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και οι επίπεδες καμπύλες δόσης-απόκρισης των SSRI, υποδηλώνουν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα μπορεί να μην μειώνουν απότομα την αποτελεσματικότητα (Temming et al., 2016). Η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τις αλλαγές των συμπτωμάτων καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη.

Αν αποδοθούν όλα αυτά τα χαρακτηριστικά στην ασθενή που λαμβάνει σιταλοπράμη, τα πιθανά οφέλη από τη χρήση της όσον αφορά τη θεραπεία της κατάθλιψης, υπερτερούν κατά πολύ των κινδύνων που σχετίζονται με το φάρμακο και θα ήταν λογική η συνέχισή του. Από τα SSRI, η σιταλοπράμη προτιμάται τόσο λόγω του σχετικά χαμηλού προφίλ κινδύνου και γιατί είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, όσο και επειδή η ασθενής τη λαμβάνει ήδη (Temming et al., 2016).

Τέλος, μια πρόσφατη ανασκόπηση από τις ΗΠΑ έδειξε ότι περισσότερες από τις μισές έγκυες γυναίκες χρησιμοποιούν τέσσερα ή περισσότερα φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ πολλές χρησιμοποιούν μη συνταγογραφούμενα φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή φυτικά φάρμακα, για τα οποία υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες ως προς την εγκυμοσύνη (Mitchell et al., 2011; Ayad and Costantine, 2015). Παρ' όλο που δεν αναφέρεται στην περίπτωση των Temming et al. (2016), η παροχή συμβουλών στις ασθενείς σχετικά με την πολυφαρμακία και τη χρήση φαρμάκων χωρίς ιατρική συνταγή, αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους παρόχους. Σε γενικές γραμμές, οι πάροχοι πρέπει να συνεργάζονται με ασθενείς και άλλους ειδικούς που έχουν το δικαίωμα να συνταγογραφούν, για να προσπαθήσουν να περιορίσουν τον συνολικό αριθμό των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται, στον ελάχιστο απαραίτητο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Αυτό είναι συχνά ένα ζήτημα που αφορά στα ψυχοτρόπα και τα αντιυπερτασικά φάρμακα και μπορεί να είναι απαραίτητη η διαβούλευση με άλλους παρόχους ή με τον ειδικό που παρακολουθεί την ασθενή (Ayad and Costantine, 2015). Όσον αφορά τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, συνήθως

λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας για αναλγησία, αλλεργία, αναπνευστικές, γαστρεντερικές και δερματικές παθήσεις. Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για ορισμένα από αυτά και για φάρμακα όπως η ακεταμινοφαίνη, η λοραταδίνη (loratadine), η φαμοτιδίνη (famotidine) και η διφαινυδραμίνη. Παρ' όλο που θεωρούνται γενικά ασφαλείς για την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις καθώς και οι επιδράσεις διαφόρων συνδυασμών φαρμάκων είναι άγνωστες (Servey and Chang, 2014). Επομένως, οι πάροχοι πρέπει να εξετάζουν κάθε φάρμακο χρησιμοποιώντας τις πηγές που προτείνονται, για το πλαίσιο της αποτελεσματικότητάς του, πράγμα που πρέπει να γίνεται τόσο για τα συνταγογραφούμενα, όσο και για τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα. Υπάρχει συνεχής ανάγκη για σχετική έρευνα, τόσο για την πολυφαρμακία, όσο και για τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (Temming et al., 2016).

Κεφάλαιο 2. Αντιεπιληπτικά

Τον Ιούλιο του 2017, σχεδόν 60 χρόνια μετά την τραγωδία εξαιτίας της θαλιδομίδης, η Γαλλική Εθνική Υπηρεσία για την Ασφάλεια Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products, ANSM) επέβαλε σε εθνικό επίπεδο την απαγόρευση της χρήσης βαλπροϊκού νατρίου κατά την εγκυμοσύνη, με την αιτιολογία της τερατογένεσης. Οι οδηγίες που εκδόθηκαν από το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων του Ηνωμένου Βασιλείου (the UK Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) το 2016, συνιστούσαν την αποφυγή αυτού του φαρμάκου σε οποιαδήποτε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης (που αντικατοπτρίζει μια προηγούμενη οδηγία της NICE που δημοσιεύθηκε το 2014). Πιο πρόσφατα, οι ρυθμιστικοί φορείς έχουν κάνει σημαντικά πιο αυστηρή τη στάση τους. Τον Φεβρουάριο του 2018, για παράδειγμα, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης για Αξιολόγηση Κινδύνου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency) συνέστησε να μην χρησιμοποιείται το βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η γυναίκα έχει μια μορφή επιληψίας που δεν αποκρίνεται σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα και επίσης ότι το φάρμακο δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν είναι εγγεγραμμένες σε πρόγραμμα πρόληψης της εγκυμοσύνης. Τον Απρίλιο του 2018, η Ρυθμιστική Υπηρεσία Φαρμάκων και Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (the UK Medicines and Healthcare Devices Regulatory Agency) ενέκρινε αυτήν τη σύσταση (Macfarlane and Greenhalgh, 2018).

Το βαλπροϊκό νάτριο είναι ένα φάρμακο που χορηγείται για την επιληψία και για τη διπολική διαταραχή και χρησιμοποιείται επίσης εκτός της επίσημης χρήσης, για μια σειρά ενδείξεων, συμπεριλαμβανομένης της προφύλαξης από ημικρανία. Ενώ η χρήση του για την επιληψία μειώνεται στη Βρετανία, καθώς αυξάνεται η χρήση αντισπασμωδικών τρίτης γενιάς, η χρήση της για διπολική διαταραχή αυξάνεται, ειδικά στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Στην Ιρλανδία, πρόσφατα στοιχεία επιβεβαιώνουν αυτά τα ευρήματα, τα οποία απαιτούν αυξημένη παρακολούθηση και βελτίωση της κατανόησης των εναλλακτικών λύσεων (Macfarlane and Greenhalgh, 2018).

Η διπολική διαταραχή είναι μια ψυχιατρική πάθηση που χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενες περιόδους ενθουσιώδους διάθεσης και κατάθλιψης. Αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως και παραμένει μια πρόκληση για τους ασθενείς και τους κλινικούς γιατρούς. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις που εξετάζουν την επιδημιολογία της διπολικής διαταραχής δείχνουν ότι σχετίζεται με σημαντικά αυξημένα ποσοστά αυτοκτονίας και αυτοτραυματισμού, κατάχρηση ουσιών και άλλες ψυχιατρικές νοσηρότητες. Δεδομένης της υπεροχής της πάθησης στο γυναικείο φύλο και της νεαρής ηλικίας έναρξης διπολικής διαταραχής (17,5 ετών), οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία αποτελούν σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Η διαχείριση της διπολικής

διαταραχής είναι δύσκολη σε αυτή την ομάδα, καθώς πολλοί σταθεροποιητές της διάθεσης είτε έχει αποδειχθεί ότι είναι τερατογόνοι, είτε ότι έχουν άγνωστες επιδράσεις στην εγκυμοσύνη (Macfarlane and Greenhalgh, 2018)

Η επιληψία είναι μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική περίσσεια συγχρονικής νευρωνικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο, που προκαλεί επιληπτικές κρίσεις και σχετίζεται με μια ποικιλία νευροβιολογικών, ψυχολογικών, κοινωνικών και γνωστικών συνεπειών. Ο επιπολασμός της ενεργού επιληψίας σε ενήλικες είναι 5-10 ανά 1000, και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, τόσο γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς. Ένας παράγοντας κινδύνου για επιληπτική δραστηριότητα είναι τα οιστρογόνα, επομένως η εγκυμοσύνη μπορεί να αυξήσει το ποσοστό επιληπτικών κρίσεων. Πληροφορίες από το EURAP, το Διεθνές Μητρώο Αντιεπιληπτικών Φαρμάκων και Εγκυμοσύνης, (the International Registry of Anti-Epileptic Drugs and Pregnancy) υποδηλώνουν ότι το 20% των εγκύων ασθενών με επιληψία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαλπροϊκό από το 1999 έως το 2004, παρά τη γνώση των τερατογόνων κινδύνων που ενέχει. Μια πιο πρόσφατη μελέτη στη Βρετανία, έδειξε ότι το βαλπροϊκό αναγραφόταν στο 25% των αντιεπιληπτικών συνταγών φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη (Macfarlane and Greenhalgh, 2018).

2.1 Φαρμακευτικοί παράγοντες που σταθεροποιούν τη διάθεση στη διπολική διαταραχή

Οι σταθεροποιητές διάθεσης είναι ο βασικός παράγοντας της φαρμακολογικής διαχείρισης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Αν και υπάρχει κάποια διαμάχη σχετικά με το τι ακριβώς συνιστά σταθεροποιητή της διάθεσης, το καθοριστικό χαρακτηριστικό είναι ότι αυτά τα φάρμακα βελτιώνουν τόσο τα μανιακά, όσο και τα καταθλιπτικά συμπτώματα χωρίς να επιδεινώσουν σημαντικά και την πολικότητα. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να είναι ωφέλιμα σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, αλλά δεν ταξινομούνται ως σταθεροποιητές της διάθεσης, λόγω της ικανότητάς τους να προκαλούν μανία (π.χ. ορισμένα αντικαταθλιπτικά) ή να επιδεινώνουν την κατάθλιψη (π.χ. ορισμένα αντιψυχωσικά) (Macfarlane and Greenhalgh, 2018)

Ο Πίνακας 1 δείχνει τις κύριες κατηγορίες σταθεροποιητή διάθεσης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Το βαλπροϊκό νάτριο, ένας σταθεροποιητής διάθεσης της τάξης των αντισπασμωδικών, συνήθως συνταγογραφείται για τη θεραπεία της μανίας και την προφύλαξη από διπολική διαταραχή. Μια συστηματική ανασκόπηση που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού οξέος σε οξεία εκδήλωση της μανίας, έδειξε ότι έχει έναν αριθμό ασθενών που απαιτείται να θεραπευθούν ώστε να αποτραπεί ένα συμβάν (a number needed to treat, NNT) μεταξύ 2,3 και 4,3 και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που είτε δεν κατάφεραν να ανταποκριθούν στο λίθιο, ή σε εκείνους που δεν το ανέχονται. Ως ένα μέτρο προφύλαξης, ο NNT για την πρόληψη μανιακών και καταθλιπτικών επεισοδίων αντίστοιχα, είναι 21,3 και 10,5 (Macfarlane and Greenhalgh, 2018)

Πίνακας 1. Κύριες κατηγορίες σταθεροποιητών της διάθεσης (και εναλλακτικές λύσεις ως προς το βαλπροϊκό στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής), μηχανισμοί δράσης και παρενέργειες (δεν περιλαμβάνονται οι κίνδυνοι για το εμβρύο ή τη μητέρα) (Macfarlane and Greenhalgh, 2018).

Τάξη	Ονομασία	Προτεινόμενος(-οι) μηχανισμός δράσης	Παρενέργειες
Μεταλλικά	Λίθιο	Ενισχύει τη σεροτονινεργική δραστηριότητα νευρώνων, αναστέλλει το ένζυμο pAr-φωσφατάσης, αλληλεπιδρά με τη δραστηριότητα σηματοδότησης του οξειδίου του αζώτου.	Συχνές: έμετος/διάρροια, λεπτός τρόμος, πολυουρία, πολυδιψία, μεταλλική γεύση στο στόμα, οίδημα αστραγάλου και αύξηση βάρους. Χρόνια: νεφρική τοξικότητα, υποθυρεοειδισμός.
Αντιεπιληπτικά	Βαλπροϊκό νάτριο	Η ενίσχυση του GABA μπλοκάρει τους διαύλους νατρίου που ελέγχονται με πύλη όπου ασκείται τάση, επιγενετικά αναστέλλει την αποακετυλάση της ιστόνης.	Συχνές: έμετος/διάρροια, υπεραμμωνιαμία (προκαλεί ναυτία), αύξηση βάρους, τρόμος, απώλεια μαλλιών με αναγέννηση σε σγουρή μορφή. Στις γυναίκες: σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υπερανδρογονισμός. Σπάνιες: φλεγμονώδης ηπατική ανεπάρκεια.
	Λαμοτριγίνη	Η ενίσχυση του GABA καταστέλλει την απελευθέρωση του γλουταμινικού, αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης.	Συχνές: τρόμος, ζάλη, κόπωση, απώλεια συντονισμού, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ξηροστομία, προβλήματα ύπνου.
	Καρβαμαζεπίνη	Μπλοκάρει τους διαύλους νατρίου που ελέγχονται με πύλη όπου ασκείται τάση.	Συχνές: ζάλη, διπλωπία, υπνηλία, αταξία, ναυτία, πονοκεφάλους, ξηροστομία, οίδημα, υπονατριαιμία, ερυθρηματώδες εξάνθημα, σεξουαλική δυσλειτουργία. Σπάνιες: ακοκκιοκυτταραιμία.
Ατυπα αντιψυχωτικά	ΡΙσπεριδόνη	Ανταγωνιστής ντοπαμινεργικού (D ₁ -5) υποδοχέα, ανταγωνιστής σεροτονινεργικού (5-HT _{2A/C}) υποδοχέα.	Συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία (υπερπρολακτιναιμία). Μακροπρόθεσμα: διαταραχές της κίνησης (π.χ. όψιμη δυσκινησία, ακαθυσία, παρκινσονισμός), αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών παθήσεων.
	Ολανζαπίνη		
	Κουετιαπίνη		
	Αριπιπραζόλη	Μερικός αγωνιστής ντοπαμινεργικού (D ₂) και σεροτονινεργικού (5-HT _{1A}) υποδοχέα.	Συχνές: αύξηση βάρους, κεφαλαλγία, διέγερση, αϋπνία, γαστρεντερικές επιδράσεις, αναστολή.

Το βαλπροϊκό παρουσιάζει έναν αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών εκτός από τους κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο, οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Σε οποιονδήποτε ασθενή, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να σταθμίζονται έναντι των σημαντικών κινδύνων που σχετίζονται με τη μη θεραπευμένη μανία ή τη διπολική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας (Macfarlane and Greenhalgh, 2018)

Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με διπολική διαταραχή θα αντιμετωπίσει την ανάγκη διαχείρισης της ασθένειας κατά τη διάρκεια μιας αναμενόμενης ή τρέχουσας εγκυμοσύνης. Αυτό εγείρει ένα πολύ δύσκολο κλινικό ζήτημα: τη διαχείριση των ψυχικών αναγκών της μητέρας, ενώ

ταυτόχρονα ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο τερατογένεσης για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Η καθαντό διπολική διαταραχή δεν αυξάνει τον κίνδυνο CM ή θανάτου του εμβρύου, αλλά αρκετοί σταθεροποιητές της διάθεσης σχετίζονται με μείζονα τερατογένεση (Macfarlane and Greenhalgh, 2018).

Όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα διαπερνούν τον πλακούντα. Εκτός από τον αναγνωρισμένο κίνδυνο τερατογένεσης, που εμφανίζεται κατά το πρώτο τρίμηνο κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, υπάρχουν και άλλοι τρόποι με τους οποίους αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εγκυμοσύνη. Οι Viguera et al. (2007) κατηγοριοποίησαν τις επιδράσεις της χρήσης ψυχοτρόπων φαρμάκων στην εγκυμοσύνη σε: (1) μαιευτικές επιπλοκές (όπως χαμηλό βάρος γέννησης), (2) περιγεννητικές επιπλοκές (που συμβαίνουν λίγο μετά τη γέννηση) και (3) μακροχρόνιες νευρολογικές και συμπεριφορικές συνέπειες (όπως ο αυτισμός). Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τους κύριους κινδύνους για το έμβρυο και τη μητέρα, που σχετίζονται με τους σταθεροποιητές της διάθεσης (Macfarlane and Greenhalgh, 2018).

Πίνακας 2. Κίνδυνοι για το έμβρυο και τη μητέρα, που σχετίζονται με επιλεγμένους σταθεροποιητές της διάθεσης. Συντάχθηκε από διάφορες πηγές (Macfarlane and Greenhalgh, 2018).

Φάρμακο	Κίνδυνοι για τους απογόνους που σχετίζονται με τη χρήση κατά την εγκυμοσύνη	Κίνδυνοι για τη μητέρα, που σχετίζονται με τη χρήση κατά την εγκυμοσύνη
Λίθιο	Σοβαρή τοξικότητα στα νεογέννητα. Υπάρχουν περιορισμένα και αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών δυσπλασιών (συμπεριλαμβανομένης της ανωμαλίας του Ebstein) μετά από έκθεση σε λίθιο στη μήτρα. Μια μελέτη σε μεγάλη κοόρτη το 2017, έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος δεν ήταν ακόμη υψηλός (1,7), αλλά και εξαρτώμενος από τη δόση, αλλά ήταν χαμηλότερος από ό,τι είχε προηγουμένως θεωρηθεί. Ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει χαμηλός (<1/1500). Οι μη τερατογόνοι συσχετισμοί περιλαμβάνουν χαμηλό βάρος γέννησης, κυάνωση, βραδυκαρδία, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, πολυδράμιο, επιληπτικές κρίσεις.	Η κάθαρση του λιθίου στους νεφρούς αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οπότε τα επίπεδα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, για να διατηρούνται τα θεραπευτικά επίπεδα.
Βαλπροϊκό	Αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο πρόκλησης σοβαρών ελαττωμάτων (7 φορές υψηλότερος). Αυτά περιλαμβάνουν τη σπονδυλική στήλη, τη μεσοκοιλιακή επικοινωνία, την υπερωϊοσχιστία, υποσπαδία, πολυδακτυλία και κρανιοσυνουστέωση. Οι μη τερατογόνοι συσχετισμοί περιλαμβάνουν αναφορές περιπτώσεων περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης, ηπατική τοξικότητα στα βρέφη και εμβρυϊκή δυσφορία κατά τη διάρκεια του τοκετού. Νευροαναπτυξιακές συσχετίσεις. Η έκθεση του εμβρύου στο βαλπροϊκό in utero σχετίζεται με 1,7 φορές κίνδυνο διαταραχής του φάσματος του αυτισμού.	Αυξημένη κάθαρση του βαλπροϊκού στο ήπαρ και αυξημένος φαινόμενος όγκος κατανομής, προκαλούν χαμηλότερα επίπεδα του φαρμάκου στη μητέρα.
Καρβαμαζεπίνη	Ο κίνδυνος σημαντικών συγγενών ανωμαλιών αυξήθηκε 1,8 φορές, συμπεριλαμβανομένων των δυσπλασιών του νευρικού σωλήνα, του ουροποιητικού συστήματος και του καρδιαγγειακού συστήματος και της υπερώας.	Διασχίζει τον πλακούντα και μειώνει τα επίπεδα στον μητρικό ορό, επομένως η δόση ενδέχεται να αυξηθεί.
Λαμοτριγίνη	Αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο δυσπλασιών, ειδικά σχετικά με την απόκριση δόσης. Υπάρχουν απόδεικτικά στοιχεία, σύμφωνα με τα οποία φαίνεται να είναι σχετικά ασφαλής κατά την εγκυμοσύνη.	Διασχίζει τον πλακούντα και μειώνει τα επίπεδα στον μητρικό ορό, επομένως η δόση ενδέχεται να αυξηθεί. Ζάλη, διπλωπία και αταξία αναφέρθηκαν μετά από αυξήσεις της δόσης σε έγκυες γυναίκες.
Άτυπα αντιψυχωτικά	Τα περισσότερα δεν φαίνεται να αυξάνουν σημαντικά το ποσοστό CM. Η ρισπεριδόνη απαιτεί επιπλέον μελέτες.	Διασχίζει τον πλακούντα και μειώνει τα επίπεδα στον μητρικό ορό, επομένως ενδέχεται να αυξηθούν οι δόσεις.

Η επιληψία, η πιο κοινή χρόνια νευρολογική πάθηση, επηρεάζει το 0,6-1% του πληθυσμού. Η επιληψία σε έγκυες γυναίκες προκαλεί συχνές κρίσεις, αυξάνοντας τον κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (antiepileptic drugs, AEDs) συνταγογραφούνται για να μειώσουν τη σοβαρότητα της επιληψίας ή να βοηθήσουν στη διαχείριση άλλων καταστάσεων όπως πόνος, ψυχιατρικές διαταραχές και ημικρανία. Οι γυναίκες που λαμβάνουν AEDs διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αποβολής και τερατογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας 4-8% να γεννήσουν ένα παιδί με σημαντική CM, επειδή αυτοί οι φαρμακευτικοί παράγοντες μπορούν να μεταφερθούν στο έμβρυο μέσω του πλακούντα. Από την πρώτη τεκμηρίωση της τερατογένεσης από AED στη δεκαετία του 1960 και ύστερα, η χρήση πολλών AEDs πρώτης γενιάς (π.χ. βαλπροϊκό) σε έγκυες γυναίκες με επιληψία, έχει μελετηθεί εκτενώς. Αρκετά μεγάλης κλίμακας μητρώα εγκυμοσύνης δημιουργήθηκαν για την αξιολόγηση της ασφάλειας των AEDs πρώτης και νεότερης γενιάς (π.χ., γκαμπαπεντίνη). Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες για τη «συγκριτική» ασφάλεια της έκθεσης σε AED ενδομητρίως, και προηγούμενες μελέτες που συγκρίνουν πολλαπλά AEDs είναι συχνά μικρές και χαμηλής ισχύος. Οι Veroniki et al. (2017) συνέκριναν την ασφάλεια των AEDs σε βρέφη και παιδιά που εκτέθηκαν ενδομητρίως μέσω μιας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης δικτύων θεραπειών (network meta-analysis, NMA).

Υπάρχει ανησυχία ότι τα περισσότερα AEDs εισάγουν τον κίνδυνο μη φυσιολογικής ή καθυστερημένης σωματικής ανάπτυξης, για βρέφη που εκτίθενται ενδομητρίως. Τα αποτελέσματα των Veroniki et al. (2017) δείχνουν ότι, στις μείζονες και ελάσσονες CM εκβάσεις, πολλά AEDs συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο CMs, σε σύγκριση με μάρτυρες. Οι μονοθεραπείες που σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό κίνδυνο CMs και προγεννητικών βλαβών, σε σύγκριση με μάρτυρες σε δύο ή περισσότερα NMAs, ήταν οι: καρβαμαζεπίνη (συνολικά μείζονες και ελάσσονες CMs), κλοβαζάμη (clobazam) (προγεννητική καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρος τοκετός), αιθοσουξιμίδη (ethosuximide) (συνολική μείζονα CM, χειλεοσχιστία, υπερωϊοσχιστία, στρεβλοποδία), γκαμπαπεντίνη (καρδιακές δυσπλασίες, υποσπαδίες), φαινοβαρβιτάλη (συνολική μείζονα CM, καθυστέρηση προγεννητικής ανάπτυξης, χειλεοσχιστία, υπερωϊοσχιστία), φαινυτοΐνη (συνολική μείζονα CM, χειλεοσχιστία, υπερωϊοσχιστία, στρεβλοποδία), τοπιραμάτη (συνολική μείζονα CM, συνδυασμένες απώλειες εμβρύου, καθυστέρηση προγεννητικής ανάπτυξης, χειλεοσχιστία, υπερωϊοσχιστία, στρεβλοποδία) και βαλπροϊκό (συνολικά μείζονες και δευτερεύουσες CMs, συνδυασμένες απώλειες εμβρύου, υποσπαδίες, χειλεοσχιστία, υπερωϊοσχιστία, στρεβλοποδία). Από αυτά, μόνο οι τοπιραμάτη και γκαμπαπεντίνη είναι AEDs νεότερης γενιάς. Για τη γκαμπαπεντίνη (gabapentin) δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να επιτευχθεί στατιστική σημασία στη συνολική μείζονα CM και είχε συνολικό κίνδυνο δυσπλασιών ισοδύναμο με τους μάρτυρες. Αυτό το εύρημα μπορεί να οφείλεται στη συμπερίληψη σημαντικών δυσπλασιών που εντοπίστηκαν μόνο κατά τη γέννηση, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την πιθανότητα να εντοπιστούν όλες οι

καρδιακές δυσπλασίες, ειδικά εκείνες που μπορούν να εντοπιστούν αργότερα στην παιδική ηλικία (ή την ενηλικίωση). Τα αποτελέσματά των Veroniki et al. (2017) υποδηλώνουν ότι υπάρχει μια σημαντική σχέση μεταξύ της τοπιραμάτης και των αυξημένων συνδυασμένων εμβρυϊκών απωλειών. Ωστόσο, η θεραπευτική επίδραση της τοπιραμάτης έναντι των μαρτύρων μπορούσε να εκτιμηθεί έμμεσα μόνο, με υψηλή αβεβαιότητα. Για την τοπιραμάτη έγινε ενημέρωση από μια μόνο, μικρή σειρά πέντε σκελών (five-arm cohort study) (Babic and Jovic, 2014), με δύο μόνο ασθενείς που εκτέθηκαν σε τοπιραμάτη (συνολικό μέγεθος δείγματος, $n = 25$) και χαμηλή μεθοδολογική ποιότητα σχετικά με τη συγκρισιμότητα των σειρών και την επάρκεια της παρακολούθησης. Τα ακόλουθα νέας γενιάς AEDs δεν συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικούς κινδύνους για τη σωματική ανάπτυξη, σε σύγκριση με μάρτυρες: λαμοτριγίνη ($n = 6290$), λεβετιρακετάμη ($n = 1015$), οξυκαρβαζεπίνη ($n = 372$) και βιγκαμπατρίνη ($n = 23$). Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι αυτοί οι παράγοντες δεν είναι επιβλαβείς για τους απογόνους των μητέρων στις οποίες χορηγούνται (δηλαδή, δεν έχουν αποκλειστεί οι κίνδυνοι). Συνολικά, οι νεότεροι AED παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της λεβετιρακετάμης και της λαμοτριγίνης, συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο συνολικών σημαντικών CMs και CMs ανά συγκεκριμένο τύπο. Ωστόσο, δεδομένα από περισσότερους ασθενείς ήταν διαθέσιμα για τη λαμοτριγίνη από τη λεβετιρακετάμη (6290 έναντι 1015 συνολικά βρέφη, αντίστοιχα), παρέχοντας έτσι μεγαλύτερη εμπιστοσύνη στο προφίλ ασφάλειας της λαμοτριγίνης. Περαιτέρω, η λαμοτριγίνη κατατάχθηκε ως η δεύτερη ασφαλέστερη μονοθεραπεία για προγεννητική καθυστέρηση ανάπτυξης και ήταν συγκρίσιμη με τον έλεγχο για πρόωρο τοκετό. Η φαινοβαρβιτάλη ήταν η μονοθεραπεία με AED με τον χαμηλότερο κίνδυνο απώλειας εμβρύου, ενώ η φαινοτοΐνη ήταν η μονοθεραπεία που σχετίζεται με τον χαμηλότερο κίνδυνο εξασθένησης / επιβράδυνσης της προγεννητικής ανάπτυξης. Η βιγ(κ)αμπατρίνη (vigabatrin) και η οξυκαρβαζεπίνη (oxcarbazepine) ήταν οι μονοθεραπείες με τις λιγότερες πιθανότητες να αυξήσουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Ωστόσο, η βιγκαμπατρίνη περιελάμβανε μόνο 13 βρέφη σε σύγκριση με τα 1045 βρέφη στην οξυκαρβαζεπίνη, τα οποία συνέβαλαν στη χαμηλότερη ακρίβεια, στην εκτίμηση της τιμής καμπύλης SUCRA της βιγκαμπατρίνης. Ενώ η γκαμπαπεντίνη και η κλοναζεπάμη κατατάχθηκαν ως μέτρια ασφαλείς, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να αποσαφηνιστεί η πιθανή τερατογένεσή τους (329 και 375 βρέφη συνολικά, αντίστοιχα). Σε όλες τις εκβάσεις, οι ακόλουθες πολυθεραπείες συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικές CMs και προγεννητικές βλάβες, σε σύγκριση με μάρτυρες, σε δύο ή περισσότερα από τα NMAs των Veroniki et al. (2017): φαινοβαρβιτάλη συν φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη συν φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη συν φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη συν βαλπροϊκό, φαινοτοΐνη συν πυριμιδόνη, φαινοτοΐνη συν βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη συν βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη συν κλοναζεπάμη, φαινοβαρβιτάλη συν φαινοτοΐνη συν πυριμιδόνη και φαινοβαρβιτάλη συν πυριμιδόνη. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την πολυθεραπεία με AED νεότερης γενιάς, λόγω έλλειψης μελετών που αναφέρουν αυτούς τους συνδυασμούς (Veroniki et al., 2017).

2.2 Βαλπροϊκό οξύ

Το βαλπροϊκό οξύ, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων για περισσότερα από 30 χρόνια, έχει από καιρό αναγνωριστεί ως τερατογόνο. Η έκθεση της μητέρας σε μονοθεραπεία βαλπροϊκού οξέος κατά το πρώτο τρίμηνο, συνδέθηκε αρχικά με αυξημένο κίνδυνο συγγενούς δισχιδούς ράχης (spina bifida) στη δεκαετία του 1980. Επακόλουθες μελέτες επιβεβαίωσαν αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο και επίσης πρότειναν αυξημένους κινδύνους για άλλες σημαντικές CMs. Πρόσφατα, η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας συνέστησε την αποφυγή του βαλπροϊκού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν είναι δυνατόν. Ωστόσο, εάν η θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ παρέχει καλό έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, μπορεί να είναι δύσκολο να αλλαχθεί το φάρμακο πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Jentink et al., 2010).

Παρ' όλο που ορισμένες μελέτες σειράς σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό οξύ κατά την εγκυμοσύνη έχουν δείξει συσχέτιση με μια σειρά δυσπλασιών, αυτές οι μελέτες είχαν περιορισμένη ισχύ ξεχωριστά για την ανίχνευση υπερβολικών κινδύνων για συγκεκριμένες CMs. Για σπάνιες εκβάσεις, όπως αυτές οι συγκεκριμένες CMs, οι ευρείες μελέτες ελέγχου περίπτωσης με βάση τον πληθυσμό είναι πιο κατάλληλες (Jentink et al., 2010).

Οι Jentink et al. (2010) συνδύασαν τα δεδομένα από μελέτες σειράς για να εντοπίσουν ενδείξεις ότι οι CMs εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα από την αναμενόμενη, μεταξύ των απογόνων που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό οξύ κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Στη συνέχεια, διεξήγαγαν μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων βάσει πληθυσμού, για να δοκιμάσουν τις υποθέσεις τους, χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων αντιεπιληπτικής μελέτης, που δημιουργήθηκε από την Ευρωπαϊκή Εποπτεία Συγγενών Ανωμαλιών (European Surveillance of Congenital Anomalies, EUROCAT) (Jentink et al., 2010).

Αν και οι σχετικοί κίνδυνοι πολλών CMs αυξήθηκαν σε σχέση με την έκθεση σε βαλπροϊκό οξύ κατά το πρώτο τρίμηνο, πρέπει να αναγνωριστεί ότι τα απόλυτα ποσοστά συγκεκριμένων CMs είναι χαμηλά και η πλειονότητα των παιδιών που γεννιούνται από μητέρες που λαμβάνουν βαλπροϊκό οξύ δεν έχουν CMs. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός της spina bifida στην έναρξη της μελέτης, ήταν περίπου 0,5 περιπτώσεις ανά 1000. Οι Jentink et al. (2010) υπολόγισαν έναν προσαρμοσμένο λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) 12,7 για τον κίνδυνο εμφάνισης spina bifida, κατά τη σύγκριση της έκθεσης σε βαλπροϊκό οξύ, με απουσία έκθεσης σε αντιεπιληπτικό φάρμακο. Ο απόλυτος κίνδυνος απόκτησης παιδιού με spina bifida είναι περίπου 0,6% σε περιπτώσεις έκθεσης σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι εκτιμώμενοι απόλυτοι κίνδυνοι για τις άλλες πέντε δυσπλασίες μετά την έκθεση είναι οι εξής: έλλειμμα μεσοκοιλιακής επικοινωνίας (atrial septal defect), 0,5%· υπερωισχιστία, 0,3%· υποσπαδία, 0,7%· πολυδακτυλία, 0,2% και κρανιοσυνόστωση, 0,1%. Για να προσδιοριστεί εάν θα συνταγογραφούνται αντιεπιληπτικά

φάρμακα, καθώς και ποιο φάρμακο θα συνταγογραφηθεί, πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες, μεταξύ των οποίων ο στόχος της βελτιστοποίησης του ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων σε κάθε ασθενή. Η απόφαση θα πρέπει να ληφθεί από την ασθενή και τον/τη γιατρό της, αφού ληφθούν υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι από διάφορους φαρμακευτικούς παράγοντες (Jentink et al., 2010).

Συνοπτικά, διαπίστωσαν ότι η έκθεση σε βαλπροϊκό οξύ κατά το πρώτο τρίμηνο συσχετίστηκε με αυξημένους κινδύνους για έξι συγκεκριμένες δυσπλασίες, σε σύγκριση με τη μη έκθεση σε αντιεπιληπτικά φάρμακα και οι κίνδυνοι για πέντε από αυτές τις έξι δυσπλασίες παρέμειναν σημαντικά αυξημένοι, όταν συνέκριναν την έκθεση στο βαλπροϊκό οξύ με την έκθεση σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Τα ευρήματά τους παρέχουν περαιτέρω υποστήριξη για τη σύσταση της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας για να αποφευχθεί η χρήση βαλπροϊκού οξέος, εάν είναι δυνατόν, σε έγκυες γυναίκες. Δεδομένου ότι η αλλαγή φαρμάκων κατά τη διάρκεια ή λίγο πριν την εγκυμοσύνη είναι δύσκολη, οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται ως ρουτίνα, στην επιλογή θεραπείας για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης (Jentink et al., 2010).

Μια πρόκληση για τη διαχείριση της επιληψίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι οι έντονες φαρμακοκινητικές μεταβολές, που περιλαμβάνουν αυξημένο όγκο κατανομής, αυξημένη νεφρική κάθαρση και επαγωγή ηπατικού μεταβολισμού. Η γνώση σχετικά με το πρότυπο των αλλαγών κάθαρσης που εξαρτώνται από την ηλικία κύησης, μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό χρονοδιάγραμματος και του εύρους των προσαρμογών της δόσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AED) και να συμβάλλει στη διατήρηση της σταθερότητας των επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Voinescu et al., 2018).

Σε προηγούμενη μελέτη, οι Voinescu et al. (2018) έδειξαν ότι η κάθαρση της λαμοτριγίνης αυξάνεται σημαντικά σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Χρησιμοποιώντας κλινικά δεδομένα πριν από τη σύλληψη, για τον προσδιορισμό μιας εξατομικευμένης αναλογίας συγκέντρωσης/στόχου, υπολόγισαν την αναλογία (ratio to target concentration, RTC) για κάθε λήψη αίματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και προσδιόρισαν ένα όριο RTC 0,65 ως σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα επιδείνωσης των επιληπτικών κρίσεων. Αντίθετα, οι Voinescu et al. (2018) έδειξαν ότι η κάθαρση της καρβαμαζεπίνης δεν αλλάζει σημαντικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η επιδείνωση των επιληπτικών κρίσεων δεν συσχετίστηκε με χαμηλότερο RTC. Επομένως, ενώ η παρακολούθηση θεραπευτικής δόσης φαρμάκου (therapeutic drug monitoring, TDM) για τη λαμοτριγίνη είναι κρίσιμη, η TDM για την καρβαμαζεπίνη μπορεί να μην είναι απαραίτητη για όλες τις γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη. Οι περισσότερες από τις προηγούμενες μελέτες σχετικά με τις αλλαγές της κάθαρσης που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη για άλλα AEDs ήταν αναδρομικές, μικρού μεγέθους/δείγματος, δεν έλαβαν υπόψη τη χρονική στιγμή της λήψης

αίματος σε σχέση με την τελευταία δόση, και δεν κατάφεραν να εντοπίσουν τη σημασία του TDM για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων (Voinescu et al., 2018).

Μ' αυτή την προοπτική, μελέτη παρατήρησης με συλλογή κλινικών δεδομένων και συγκεντρώσεων AED στον ορό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι Voinescu et al. (2018) ανέλυσαν το εύρος και τη χρονική πορεία των αλλαγών κάθαρσης για τα υπόλοιπα AEDs για τους οποία συνέλεξαν δείγματα από τουλάχιστον 4 εγκυμοσύνες: λεβετιρακετάμη, οξυκαρβαζεπίνη, τοπιραμάτη, φαινυτοΐνη και βαλπροϊκό οξύ. Συνέκριναν επίσης τις τιμές RTC μεταξύ γυναικών με επιδείνωση επιληπτικών κρίσεων και εκείνων χωρίς επιδείνωση για κάθε τρίμηνο (Voinescu et al., 2018).

Παρά τον μικρό αριθμό συμμετεχόντων, τα αναφερόμενα ευρήματα προσθέτουν στον μικρό αριθμό προοπτικών μελετών που χαρακτηρίζουν το μέγεθος και τη χρονική πορεία των αλλαγών κάθαρσης, που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, για αρκετά AEDs. Οι Voinescu et al. (2018) έχουν ήδη αναφέρει τη λαμοτριγίνη και την καρβαμαζεπίνη και σ' αυτή τη μελέτη αναφέρουν τα ευρήματά τους από την ανάλυση της λεβετιρακετάμης, της οξυκαρβαζεπίνης, της τοπιραμάτης, της φαινυτοΐνης και του βαλπροϊκού. Ενώ υπάρχουν κάποιες πληροφορίες σχετικά με τις αλλαγές κάθαρσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης γι' αυτά τα AEDs, προηγούμενες μελέτες συνήθως δεν έκαναν πλήρη χαρακτηρισμό της χρονικής πορείας των σχετικών με την εγκυμοσύνη αλλαγών κάθαρσης και απέτυχαν να εντοπίσουν μια συσχέτιση με την κλινική πορεία της επιληψίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Voinescu et al., 2018).

Σήμερα η λεβετιρακετάμη είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα AEDs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ενώ σε άλλες μελέτες έχουν αναφερθεί αλλαγές κάθαρσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επικεντρώνονταν στις τιμές του τρίτου τριμήνου ή δεν κατέληγαν σε στατιστική σημασία για να εξαγάγουν συμπεράσματα για προηγούμενες αλλαγές. Οι Voinescu et al. (2018) παρουσίασαν αλλαγές κάθαρσης στις αρχές του πρώτου τριμήνου, με εκτιμώμενη αύξηση κατά 1,42-2,02 φορές περισσότερο από την κάθαρση κατά την έναρξη της μελέτης. Αυτή είναι σημαντική πληροφορία για κλινικούς γιατρούς που διαχειρίζονται γυναίκες με λεβετιρακετάμη, καθώς μπορούν να επιλέξουν να ξεκινήσουν την TDM το συντομότερο δυνατό κατά την εγκυμοσύνη.

Η λεβετιρακετάμη απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη από τα νεφρά, και οι αλλαγές στην κάθαρση είναι συνεπείς με τη χρονική πορεία του αυξημένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η παθοφυσιολογία της μεταξύ συμμετεχόντων (στην έρευνα) μεταβλητότητας στη διακύμανση της κάθαρσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της φυλετικής επίδρασης (race influence) που παρατηρήθηκε για τη λεβετιρακετάμη, είναι δύσκολο να εξηγηθεί με τα γνωστά φαρμακοκινητικά δεδομένα. Η υπόθεση που διατυπώνεται είναι ότι κάποιες φαρμακογενετικές διαφορές μπορεί να είναι υπεύθυνες (Voinescu et al., 2018).

Η ανάλυσή των Voinescu et al. (2018) σχετικά με τις αλλαγές της κάθαρσης της λεβητιρακετάμης, χρησιμοποιώντας συγκεντρώσεις από δείγματα που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία σε μία παρτίδα δειγμάτων στο ίδιο ερευνητικό εργαστήριο, οδήγησε σε αποτελέσματα παρόμοια με αυτά που ελήφθησαν χρησιμοποιώντας συγκεντρώσεις λεβητιρακετάμης από δείγματα που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία λιγότερο ομοιογενώς στα κλινικά εργαστήρια. Αυτό δεν αποτελεί μόνο έναν εσωτερικό έλεγχο, αλλά διαβεβαιώνει τους γιατρούς ότι η παρακολούθηση της θεραπευτικής δόσης μπορεί να γίνει αξιόπιστα στα κλινικά περιβάλλοντα των εξωτερικών ασθενών και μπορούν να εξαχθούν σωστά συμπεράσματα σχετικά με την ανάγκη προσαρμογής της δόσης, βάσει της μετρούμενης συγκέντρωσης στον ορό. Ωστόσο, η πιο αξιόπιστη σύγκριση στο κλινικό περιβάλλον θα ήταν η λήψη αίματος περίπου την ίδια ώρα μετά τη δόση, μια σημαντική συμμεταβλητή που εντοπίστηκε στη μελέτη των Voinescu et al. (2018).

Το μέγεθος της κάθαρσης της λεβητιρακετάμης αυξάνεται σε σύγκριση με την αρχική τιμή που παρατηρήθηκε στα δείγματα έρευνας και τα κλινικά δείγματα διέφεραν, αλλά τα σημαντικά ευρήματα ήταν παρόμοια. Ενώ οι διαφορές στα πρωτόκολλα επεξεργασίας δειγμάτων μεταξύ εργαστηρίων μπορεί να συνέβαλαν, ένας άλλος πιθανός παράγοντας ήταν η δια-ατομική μεταβλητότητα (interindividual variability) που εντόπισαν οι Voinescu et al. (2018). Αυτό τονίζει και πάλι το πιθανό όφελος του TDM κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η μελέτη των Voinescu et al. (2018) συμβάλλει επίσης στην κατανόηση των φαρμακοκινητικών αλλαγών για την οξυκαρβαζεπίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρά την αξιολόγηση τεσσάρων μόνων κυήσεων, κατάφεραν να δείξουν μια σημαντική διαφορά στην κάθαρση στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Η οξυκαρβαζεπίνη μεταβολίζεται κυρίως με γλυκουρονιδίωση, η οποία μπορεί να εξηγήσει την ομοιότητα με τη λαμοτριγίνη για τις αλλαγές κάθαρσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και είναι άγνωστο εάν εμπλέκεται το ίδιο ισοένζυμο, UGT1A4. Τα ευρήματα των Voinescu et al. (2018) είναι συνεπή με αυτά που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες. Εντόπισαν μια μέγιστη κάθαρση τοπιραμάτης στο δεύτερο τρίμηνο, ενισχύοντας τα ευρήματα που αναφέρθηκαν στις προηγούμενες μελέτες με παρόμοιους αριθμούς. Αν και η τοπιραμάτη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα, με λιγότερο από το ένα τρίτο να μεταβολίζεται ηπατικά, δεν ανίχνευσαν αυξημένη κάθαρση στο πρώτο τρίμηνο όπως για τη λεβητιρακετάμη.

Οι συγκεντρώσεις AED πριν από τη σύλληψη δεν ήταν διαθέσιμες για όλες τις συμμετέχουσες. Οι Voinescu et al. (2018) χρησιμοποίησαν τιμές >4 εβδομάδων μετά τον τοκετό ως βασική γραμμή στην ανάλυσή τους. Αυτή ήταν κοινή πρακτική σε προηγούμενες μελέτες που διερευνούσαν τις φαρμακοκινητικές αλλαγές AED κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Μεγάλη διακύμανση στο χρονικό διάστημα ωρών μετά τη δόση (HPD), μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα και την ακρίβεια των συμπερασμάτων. Στη μελέτη των Voinescu et al. (2018),

δείγματα αίματος δεν ελήφθησαν σε σταθερή ώρα μετά τη δόση, για τη μείωση του κινδύνου επιληπτικών κρίσεων λόγω της αναβολής μιας δόσης και για την κάλυψη των αναγκών προγραμματισμού των συμμετεχόντων, συμπεριλαμβανομένου του συντονισμού με ραντεβού μαιευτήρα. Ωστόσο, οι Voinescu et al. (2018) προσάρμοσαν τις διαφορές στο χρόνο μετά τη δόση στην ανάλυσή τους.

Τέλος, στη μελέτη των Voinescu et al. (2018) δεν έγινε άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων των επιληπτικών κρίσεων από τις συμμετέχουσες που η διαχείρισή τους γινόταν με TDM σε σύγκριση με συμμετέχουσες χωρίς TDM και οι ερευνητές δεν πιστεύουν ότι μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της TDM κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα ήταν ηθική. Ωστόσο, παρέχουν υποστηρικτικά δεδομένα για τη χρήση του TDM για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης της επιληψίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η εγγραφή ασθενών για αυτό το έργο έγινε πριν από τις οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογικής Ιατρικής Πρακτικής του 2009 (American Academy of Neurology Practice Guidelines), όταν η TDM δεν ήταν τυπική πρακτική. Έκτοτε, εξακολουθεί να υπάρχει κάποια συζήτηση σχετικά με το εάν η TDM στην εγκυμοσύνη είναι απαραίτητο ή εάν η παρακολούθηση κλινικών χαρακτηριστικών για σημεία και συμπτώματα δραστηριότητας επιληπτικής κρίσης είναι επαρκής. Προηγούμενες μελέτες το αξιολόγησαν για τη λαμοτριγίνη, αλλά οι προαναφερθείσες μελέτες άλλων AEDs απέτυχαν να δείξουν μια κλινική συνέπεια των χαμηλότερων συγκεντρώσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το ίδιο ισχύει και στην προοπτική μελέτη της λαμοτριγίνης. Αυτή η προοπτική μελέτη άλλων AEDs υποστηρίζει την κλινική συνάφεια του $RTC < 0,65$ ως σημαντικό όριο (κατώφλι), με τις τιμές του τρίτου τριμήνου μόνο. Οι παρατηρούμενες τιμές $RTC > 0,65$ στο τρίτο τρίμηνο, θα μπορούσαν να αντανακλούν τις προσπάθειες του γιατρού να αντισταθμίσει τις αυξήσεις της δόσης για τις αλλαγές κάθαρσης. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να εξεταστεί πιο προσεκτικά η χρονική πορεία της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων και οι δόσεις AED αλλάζουν σε πιο στενά χρονικά διαστήματα. Οι Voinescu et al. (2018) δεν είχαν τη δυνατότητα να κάνουν τέτοια ανάλυση στη μονοκεντρική μελέτη τους. Επιπλέον, δεν είχαν την άδεια να διερευνήσουν αλλαγές συχνότητας επιληπτικών κρίσεων κατά τύπους των κρίσεων αυτών, επομένως δε μπορούν να σχολιάσουν τις αλλαγές στη σοβαρότητα του τύπου κρίσεων. Πρόσθετοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων δεν συμπεριλήφθηκαν σ' αυτή τη μελέτη, π.χ. άγχος, στέρηση ύπνου και συγκέντρωση ορμονών και νευροδραστικών στεροειδών. Μια λεπτομερής, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη θα είναι σε θέση να αναλύσει καλύτερα την πορεία του χρόνου και άλλες μεταβλητές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και τις νεογνικές και μακροπρόθεσμες γνωστικές εκβάσεις των παιδιών. Παρ' όλο που η μελέτη των Voinescu et al. (2018) δεν είχε αρκετούς συμμετέχοντες σε μονοθεραπεία με πλήρη δεδομένα επιληπτικών κρίσεων και συγκεντρώσεις AED, για να αναλύσει ξεχωριστά την κλινική επίδραση των χαμηλότερων συγκεντρώσεων για μεμονωμένα

AEDs, η μελέτη δείχνει ότι οι γυναίκες με αυξημένη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων κατά το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο έχουν χαμηλότερη AED RTC, υπογραμμίζοντας τη σημασία της στενής κλινικής διαχείρισης και των πιθανών προσαρμογών δοσολογίας, που ξεκινούν στις αρχές της εγκυμοσύνης (Voinescu et al., 2018).

Αυτή ήταν μια μικρή, προκαταρκτική μελέτη που δεν επιτρέπει οριστικά συμπεράσματα, ωστόσο προτείνει κλινικώς σχετικά ευρήματα που απαιτούν επιβεβαίωση σε μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, ειδικά για τοπιραμάτη και οξυκαρβαζεπίνη. Το εύρημα χαμηλότερης AED RTC σε διαφορετικά τρίμηνα, υποδηλώνει ότι στην κλινική πρακτική για εξωτερικές ασθενείς, πιθανές αλλαγές στην AED δοσολογία που ποικίλλουν ανά τρίμηνο, μπορεί να είναι κλινικά σημαντικές για τη φροντίδα των ασθενών (Voinescu et al., 2018).

Κεφάλαιο 3. Χημικοθεραпевτικά

3.1 Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Τόσο η ανοσοενισχυτική/επικουρική, όσο και η νεοανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία (neoadjuvant chemotherapy, NACH) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Η χειρουργική επέμβαση είναι μια από τις διαθέσιμες μεθόδους για ορισμένες κακοήθειες που δεν παρεμποδίζουν τη συνέχιση της εγκυμοσύνης, για παράδειγμα στον καρκίνο του μαστού, όπου η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ως επικουρική θεραπεία (García-Manero et al., 2009). Οι κακοήθειες των ωοθηκών ή του τραχήλου της μήτρας θέτουν μεγαλύτερη πρόκληση, καθώς η ολική κοιλιακή υστερεκτομή και η αμφοτερόπλευρη σαλπινγο-ωοθηκεκτομή είναι οι κύριες θεραπείες, αλλά θα προκαλούσαν τον τερματισμό της εγκυμοσύνης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η NACH μπορεί να αποτελέσει λύση για εγκύους, επιτρέποντας τη θεραπεία της μητέρας, διαφυλάσσοντας παράλληλα τη ζωή του εμβρύου (Skrzypczyk-Ostaszewicz and Rubach, 2016). Η ριζική χειρουργική επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά τον τοκετό ή μετά από μια πρόωρη καισαρική τομή, σε στάδιο στο οποίο μπορεί να αναμένονται λιγότερες επιπλοκές από μια πρόωρη γέννηση (Abdalla et al., 2017).

Ορισμένες κακοήθειες, ωστόσο, αντιμετωπίζονται κυρίως με χημειοθεραπεία ακόμη και σε μη έγκυες γυναίκες (κυρίως λέμφωμα). Σε τέτοιες περιπτώσεις, η χημειοθεραπεία μπορεί να εξεταστεί για τη διάσωση της ζωής, τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου (Cardonick et al., 2010). Οι Odelia et al. (2017) πραγματοποίησαν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μεταξύ 1990 και 2014, σχετικά με τη χημειοθεραπεία, για λέμφωμα σε έγκυες γυναίκες. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρά τη συναίνεση σχετικά με την ασφάλεια της χημειοθεραπείας (εκτός της μεθοτρεξάτης) μετά το πρώτο τρίμηνο, η βέλτιστη δοσολογία, η θεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος, ο καθορισμός του χρονικού σημείου (ή χρονισμού) του τοκετού και η προσέγγιση με την οποία θα υποστηριχθούν οι μελλοντικές εγκυμοσύνες, παραμένουν αμφιλεγόμενες, υποδεικνύοντας την ανάγκη περαιτέρω έρευνας και συνεργασιών σ' αυτό τον τομέα. Στις περισσότερες από τις αναφορές που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση των Abdalla et al. (2017), τα στεροειδή ή η βινβλαστίνη (vinblastine) προτάθηκαν ως εύλογες «θεραπείες-γεφυρώσεις» μέχρι το δεύτερο τρίμηνο, σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin.

3.2 Χρονισμός έναρξης της χημειοθεραπείας

Ο χρόνος έναρξης της χημειοθεραπείας πρέπει να προσαρμοστεί για να αυξηθούν οι πιθανότητες επιβίωσης της εγκύου, μειώνοντας ταυτόχρονα τις επιβλαβείς επιδράσεις στο έμβryo.

Οι περισσότερες από τις μελέτες παρατήρησης ανέλυσαν την επίδραση της χημειοθεραπείας στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες ανέλυσαν τις επιπτώσεις της χημειοθεραπείας στο πρώτο τρίμηνο. Πολλά χρόνια πριν, οι Anilés et al. (1991) εξέτασαν τον κίνδυνο τερατογένεσης λόγω χημειοθεραπείας σε 43 εγκύους ασθενείς, 19 από τις οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά το πρώτο τρίμηνο. Ωστόσο, η σωματική, νευρολογική, ψυχολογική, αιματολογική και ανοσολογική λειτουργία και η κυτταρογενετική του βρέφους μετά τον τοκετό, ήταν φυσιολογικές. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ακόμα και κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, λόγω του χαμηλού αριθμού των ασθενών στη μελέτη. Πιο πρόσφατα, οι García-Manero et al. (2009) ανέφεραν ότι καμία από τις 4 εγκύους ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, ξεκινώντας από τη δέκατη εβδομάδα κύησης (όταν ολοκληρώθηκε η οργανογένεση), δεν κυοφορούσε έμβρυα με συγγενείς δυσπλασίες.

Ο τοκετός, ακόμη και ως πρόωρος κατόπιν επιλογής, αφού το έμβρυο έχει επιτύχει επαρκή ανάπτυξη κατά την κύηση, μπορεί να επιτρέψει την επιπρόσθετη χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία. Μετά τον τοκετό, μπορεί να χορηγηθεί πιο επιθετική χημειοθεραπεία στις μητέρες. Η χημειοθεραπεία σε ύστερα στάδια της εγκυμοσύνης μπορεί να μην είναι τόσο ασφαλής, όσο θεωρούνταν ότι είναι παλαιότερα (Abdalla et al., 2017). Σε μια συστηματική ανασκόπηση από τους Mir et al. (2008) προτάθηκε ότι τα παράγωγα πλατίνας μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα κατά τη διάρκεια των τελευταίων εβδομάδων της εγκυμοσύνης και ότι συνεπώς συνιστάται στενή παρακολούθηση των νεογνών σε τέτοιες περιπτώσεις.

3.3 Επιλογή χημειοθεραπείας

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μη τυποποιημένα σχήματα αν προκύψουν ανησυχίες σχετικά με τις τοξικές επιδράσεις του χημειοθεραπευτικού παράγοντα στο έμβρυο. Οι Hubalek et al. (2007) ανέφεραν ότι η μη τυπική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του δισγεμινώματος σταδίου III σε έγκυες γυναίκες, αντί του σχήματος σισπλατίνης, ετοποσίδης και μπλεομυκίνης (BEP) που μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες παρενέργειες (ιδιαίτερα η ετοποσίδη). Περαιτέρω, οι Picone et al. (2004) ανέφεραν την επιτυχή αντιμετώπιση του προχωρημένου (FIGO στάδιο III) ενδομητριοειδούς καρκινώματος της ωοθήκης, που διαγνώστηκε στις 22 εβδομάδες κύησης. Χορήγησαν μόνο 2 κύκλους καρβοπλατίνης πριν τον τοκετό. Αφού πραγματοποιήθηκε καισαρική τομή στις 34 εβδομάδες κύησης, η θεραπεία συνεχίστηκε με 7 κύκλους θεραπείας καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων για το κατά πόσο οι εναλλακτικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να παράσχουν καλύτερα αποτελέσματα θεραπείας ή να έχουν λιγότερες τοξικές επιδράσεις στο έμβρυο. Η επιλογή ενός κατάλληλου χημειοθεραπευτικού παράγοντα μπορεί να αποτελεί πρόκληση,

ειδικά όταν ο καρκίνος εξελίσσεται ή όταν εμφανίζεται υποτροπή κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι επιθυμίες της μητέρας θα πρέπει επίσης να εξεταστούν και οι πιθανές μορφές θεραπείας (είτε θα πρόκειται για χημειοθεραπεία, είτε για ακτινοθεραπεία ή/και για χειρουργική επέμβαση) θα πρέπει να συζητηθούν με την ασθενή. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα για λήψη αποφάσεων από επιστημονική ομάδα με συμμετοχή πολλών ειδικοτήτων και ένα εξατομικευμένο σχέδιο για κάθε περίπτωση, για όλες τις έγκυες γυναίκες με κακοήθειες (Abdalla et al., 2017).

3.4 Δόση και συχνότητα της χημειοθεραπείας

Δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία στη βιβλιογραφία για να εξακριβωθεί εάν η τροποποίηση της δόσης ή ο καθορισμός διαστημάτων μεταξύ κύκλων χημειοθεραπείας μπορεί να βελτιώσει τα συνολικά αποτελέσματα. Οι Doi et al. (2009) χορήγησαν επιτυχώς θεραπεία με καρβοπλατίνη συν μια δόση πακλιταξέλης των 120 mg/m² δύο φορές την εβδομάδα, σε ασθενή με καρκίνο των ωοθηκών. Αυτές οι συνολικές δόσεις ήταν χαμηλότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται κανονικά. Ωστόσο, σε μια μελέτη που χρησιμοποιεί μοντέλο εχνίνοαιμάτωσης σε πλακούντα ανθρώπου για την πρόβλεψη της πιθανής έκθεσης του εμβρύου στην καρβοπλατίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι δόσεις καρβοπλατίνης δεν συσχετίστηκαν με σημαντική μεταφορά μέσω του πλακούντα, έκθεση του εμβρύου ή τοξικότητα του εμβρύου. Οι ερευνητές πρότειναν λοιπόν ότι θα μπορούσε να μην είναι απαραίτητο να μειωθούν εμπειρικά οι δόσεις καρβοπλατίνης σε εγκύους ασθενείς. Ομοίως, οι Cardonick et al. (2012) έκαναν αναδρομική σύγκριση μιας ομάδας 10 ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία με πυκνότητα δόσης ανά 2 εβδομάδες, με μια ομάδα 99 εγκύων ασθενών που έλαβαν συμβατική χημειοθεραπεία, ανά διαστήματα τουλάχιστον 3 εβδομάδων, για καρκίνο του μαστού. Δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών των ομάδων, ως προς το βάρος του βρέφους και τον ρυθμό ανάπτυξης.

3.5 Χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Δεν υπάρχει προτιμώμενο σχήμα χημειοθεραπείας για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι García-Manero et al. (2009) χρησιμοποίησαν το κλασικό σχήμα FAC (5-φθοροουρακίλη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη) σε 11 ασθενείς και το βρήκαν ασφαλές. Επιπλέον, 4 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταξάνες [πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη, δύο τύποι φυτικών τοξινών που έχουν την ικανότητα αναστολής της κυτταρικής διαίρεσης (Πανόπουλος, 2007)], χωρίς σημαντικές επιπλοκές στα παιδιά, μετά τον τοκετό των ασθενών.

Σε άλλη μελέτη 47 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με FAC, μόνο ένα παιδί που γεννήθηκε στις 29 εβδομάδες λόγω μητρικής προεκλαμψίας, ζύγιζε λιγότερο από 2000g κατά τη γέννηση. Έξι βρέφη ζύγιζαν λιγότερο από 2500g κατά τη γέννηση, με βάρος γέννησης που κυμαίνεται μεταξύ

1389 και 2495g σε ηλικίες κύησης 29-40 εβδομάδων. Πέντε από αυτά τα παιδιά γεννήθηκαν μετά από τουλάχιστον 38 εβδομάδες κύησης. Από την άλλη πλευρά, ανωμαλίες ανάπτυξης του εμβρύου αναφέρθηκαν από τους Berry et al. (1999), οι οποίοι περιγράφουν την επίδραση της χημειοθεραπείας σε έγκυες γυναίκες με πρωτοπαθή ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες περιλάμβαναν φθοροουρακίλη (1000 mg/m²), δοξορουβικίνη (50 mg/m²) και κυκλοφωσφαμίδη (500 mg/m²), χορηγούμενες κάθε 3-4 εβδομάδες στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Από τις 24 περιπτώσεις, μόνο 1 βρέφος είχε βάρος κατά τη γέννηση κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο (προσαρμοσμένο για την ηλικία κύησης) (Abdalla et al., 2017).

Άλλα πρωτόκολλα έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν διαφορετικά αποτελέσματα εμβρυϊκής ανάπτυξης. Οι Sule και Ewemade (2015) ανέφεραν ότι η χορήγηση δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου σε αναπτυσσόμενη χώρα, δεν επηρέασε το βάρος κατά τη γέννηση. Περαιτέρω, οι Ring et al. (2005) περιγράφουν αναδρομικά τα αποτελέσματα 28 εγκύων ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού σε 5 νοσοκομεία του Λονδίνου. Μια ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία στο πρώτο τρίμηνο και απέβαλε. 16 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη και 12 έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και φθοροουρακίλη. Βάρη γέννησης χαμηλότερα από το 10^ο εκατοστημόριο (προσαρμοσμένα στην ηλικία κύησης) δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ εκείνων των οποίων τα δεδομένα ήταν διαθέσιμα (17 περιπτώσεις). Το μέσο βάρος γέννησης ήταν 3,0 kg (εύρος 1,4-3,5 kg). Σε άλλη μελέτη περίπτωσης, οι Gottschalk et al. (2011) χορήγησαν εβδομαδιαία νεοανοσοενισχυτική θεραπεία τραστοζουμάμπης, ξεκινώντας από την 15η εβδομάδα κύησης, επιπλέον της χημειοθεραπείας που χορηγήθηκε ανά 3 εβδομάδες με καρβοπλατίνη και δοσεταξέλη. Διαπίστωσαν ότι η τραστοζουμάμπη προκάλεσε εμβρυϊκή νεφρική ανεπάρκεια. Το έμβρυο γεννήθηκε με καισαρική τομή στις 34 εβδομάδες λόγω του IUGR. Πριν από τον τοκετό, η τραστοζουμάμπη διεκόπη μετά από 21 εβδομάδες κύησης, εξαιτίας του ανυδράμιου και της αδυναμίας εντοπισμού (nonvisualization) κατά την απεικόνιση, της εμβρυϊκής ουροδόχου κύστης. Δεν είναι γνωστό αν η ίδια η τραστοζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει άμεσο ή έμμεσο IUGR, δημιουργώντας βλάβη στη νεφρική λειτουργία του εμβρύου (Abdalla et al., 2017).

3.6 Χημειοθεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση χημειοθεραπείας για καρκίνο των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχει περιγραφεί κάποια προτιμώμενη δοσολογία χημειοθεραπείας γι' αυτή την ασθένεια, για έγκυες γυναίκες. Ορισμένοι ερευνητές χρησιμοποίησαν το παραδοσιακό σχήμα ενός παραγώγου πλατίνης με πακλιταξέλη για τη θεραπεία του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών. Οι Doi et al. (2009) ανέφεραν ότι 5 κύκλοι

χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη που χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου (για τη θεραπεία του βλεννώδους κυσταδενοκαρκινώματος της ωοθήκης, σταδίου IC, που διαγνώστηκε στις 15 εβδομάδες κύησης) δεν άσκησαν κάποια επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπλέον, οι Ruiz Ramos et al. (2013) ανέφεραν ότι γεννήθηκε ένα υγιές βρέφος στις 38 εβδομάδες κύησης, αφού η μητέρα έλαβε 6 κύκλους νεοανοσοενισχυτικής συνδυασμένης χημειοθεραπείας (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη), για τον καρκίνο των ωοθηκών σταδίου III, μεταξύ των εβδομάδων κύησης 16 έως 36. Οι Ferrandina et al. (2005) ακολούθησαν διαφορετικό δρόμο και χρησιμοποίησαν μονοθεραπεία με παράγωγα πλατίνης, για το φόβο τοξικότητας στο έμβρυο, αν χορηγούνταν χημειοθεραπεία με σχήμα πολυάριθμων φαρμάκων. Οι ασθενείς τους έλαβαν 6 κύκλους ανοσοενισχυτικής μονοθεραπείας με σισπλατίνη για καρκίνο των ωοθηκών, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μετά από αμφοτερόπλευρη σάλπιγγο-ωοθηκεκτομή, επιπλεκτομή και σκωληκοειδεκτομή στις 15 εβδομάδες κύησης. Ένα υγιές βρέφος (3000g) γεννήθηκε στις 36 εβδομάδες κύησης.

Οι Barut et al. (2011) ανέφεραν τη χορήγηση 3 κύκλων χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνη για καρκινώματα βλεννογόνου των ωοθηκών, σε ασθενή που διαγνώστηκε στις 22 εβδομάδες κύησης. Αυτοί οι κύκλοι χορηγήθηκαν στις 25, 28 και 31 εβδομάδες κύησης και το έμβρυο γεννήθηκε στις 33 εβδομάδες, με βάρος 2280g. Ένα παραδοσιακό πρωτόκολλο BEP με καλό αποτέλεσμα εγκυμοσύνης, αναφέρθηκε επίσης από τους Karimi Zarchi et al. (2007) όταν διαγνώστηκε ένα ανώριμο τεράτωμα σταδίου III σε μια γυναίκα, στις 28 εβδομάδες κύησης. Μετά από χορήγηση BEP (που αποτελείται από 2 κύκλους 15mg μπλεομυκίνης, 100 mg/m² ημερησίως ετοποσιδής και 20 mg/m² ημερησίως σισπλατίνης) για 5 ημέρες κάθε 3 εβδομάδες, ξεκινώντας από την 29η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, το βρέφος γεννήθηκε στην 39^η εβδομάδα κύησης.

Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί ανωμαλίες ανάπτυξης του εμβρύου που αποδίδονται στη χημειοθεραπεία. Το IUGR αναπτύχθηκε σε 2 ασθενείς των Cardonick et al. (2010) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο με καρβοπλατίνη και BEP. Το IUGR μπορεί να σχετίζεται με τη μέθοδο χορήγησης. Σε μια άλλη ασθενή χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά καρβοπλατίνη (περιοχή κάτω από την καμπύλη = 6, ημέρες 1 και 4) και πακλιταξέλη (60 mg/m², ημέρες 1, 8 και 15), σε έναν κύκλο 28 ημερών για τη θεραπεία σταδίου IIB, βαθμού III, αδενοκαρκινώματος, διαγνωσμένου στις 12 εβδομάδες κύησης. Αυτό το σχήμα επιλέχθηκε αφού ενημερώθηκε η ασθενής για την έλλειψη δεδομένων και για πιθανούς κινδύνους. Παρ' όλο που σχεδιάστηκαν αρχικά 6 κύκλοι, η θεραπεία διήρκεσε 4 κύκλους λόγω της προεκλαμψίας, της θρομβοκυτοπενίας και του σωματικού βάρους του εμβρύου. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς δεν είναι γνωστό εάν ο περιορισμός της ανάπτυξης ήταν αποτέλεσμα της προεκλαμψίας, ή της άμεσης επίδρασης της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (Smith et al., 2013; Abdalla et al., 2017).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της δεύτερης διεθνούς συνάντησης συναίνεσης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO), συνιστούν τη NACH με τη μορφή καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης για διηθητικό επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, όπως χρησιμοποιείται σε μη έγκυες ασθενείς. Η μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) δεν συνιστάται, καθώς υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη χρήση αυτού του παράγοντα σε εγκύους. Για τον καρκίνο των ωοθηκών, δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί χημειοθεραπεία πακλιταξέλης-καρβοπλατίνης ή σισπλατίνης-βινβλαστίνης-μπλεομυκίνης αντί για BEP (Abdalla et al., 2017).

3.7 Χημειοθεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Δεν υπάρχει πρωτόκολλο χημειοθεραπείας για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι περισσότερες αναφορές περιγράφουν τη χρήση της σισπλατίνης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Οι Boyd et al. (2009) χορήγησαν 3 κύκλους σισπλατίνης NACH σε μια ασθενή με υψηλού βαθμού καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, σταδίου IB, που βρισκόταν στις 25+1 εβδομάδα κύησης. Γεννήθηκε ένα υγιές νεογνό και δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στο παιδί κατά τη διάρκεια 15 μηνών παρακολούθησης. Μια άλλη ομάδα ανέφερε την επιτυχή χορήγηση σισπλατίνης ως μονοθεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σταδίου IB1, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης, ξεκινώντας από την 17^η εβδομάδα κύησης. Σ' αυτή την περίπτωση, 6 κύκλοι σισπλατίνης (με αρχική δόση 75 mg/m² και 15% μείωση μετά τον 4^ο κύκλο) χορηγήθηκαν ανά διαστήματα 10 ημερών. Δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στο βρέφος, που γεννήθηκε κατά την 32^η εβδομάδα της κύησης. Παρομοίως, η νεοανοσοενισχυτική μονοθεραπεία για τον καρκίνο του τραχήλου, σταδίου IB1, σε άλλη έγκυο (4 κύκλοι σισπλατίνης 20 mg/m²), δεν εμπόδισε την φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Αυτό συνέβη και σε άλλες ασθενείς (Palaiá et al., 2007). Έχει επίσης περιγραφεί ότι είναι εφικτός ο συνδυασμός σισπλατίνης με πακλιταξέλη (Kong et al., 2014). Ωστόσο, παρά τις προαναφερθείσες αναφορές, τα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα και παραμένει πρόωρο να διατυπωθούν γενικά συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια τέτοιων θεραπευτικών σχημάτων (Abdalla et al., 2017).

Η δεύτερη διεθνής συνάντηση της ESGO για την επίτευξη συναίνεσης, συνέστησε το NACH για το στάδιο IB2 και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το συνιστώμενο σχήμα δοσολογίας περιλαμβάνει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (σισπλατίνη 75 mg/m²), κατά προτίμηση με πακλιταξέλη (175 mg/m²), για διάστημα 3 εβδομάδων. Η καρβοπλατίνη με περιοχή κάτω από την καμπύλη 5-6 μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή για τη σισπλατίνη, καθώς είναι λιγότερο τοξική για τη μητέρα (Abdalla et al., 2017).

Κεφάλαιο 4. Ρετινοειδή

Η κοινή ακμή (acne vulgaris) είναι μια συνηθισμένη ασθένεια της τριχοσημηματογόνου μονάδας και προσβάλλει εφήβους και ενήλικες. Επειδή υψηλής ποιότητας οδηγίες σχετικά με τη θεραπεία της ακμής κατά την εγκυμοσύνη είναι σπάνιες, η διαχείριση αυτής της πάθησης μπορεί να είναι δύσκολη. Εδώ περιγράφονται συνοπτικά το προφίλ ασφάλειας των κοινών θεραπειών και οι προσεγγίσεις με βάση τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία. Το τοπικής εφαρμογής αζελαϊκό οξύ ή το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου μπορεί να συνιστάται ως βασική θεραπεία. Συνιστάται συνδυασμός τοπικής ερυθρομυκίνης ή κλινδαμυκίνης με υπεροξειδίο βενζοϋλίου για φλεγμονώδη ακμή. Η από του στόματος χορηγούμενη ερυθρομυκίνη ή η κεφαλεξίνη θεωρείται γενικά ασφαλής για μέτρια έως σοβαρή φλεγμονώδη ακμή, όταν χρησιμοποιείται για λίγες εβδομάδες. Μια από του στόματος χορηγούμενη πρεδνιζολόνη για μικρό διάστημα, μπορεί να είναι χρήσιμη για τη θεραπεία της ταχείας εξέλιξης, οζώδους κυστικής ακμής, μετά το πρώτο τρίμηνο. Γενικά, τα τοπικά και από του στόματος χορηγούμενα αντιβιοτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, αλλά σε συνδυασμό με τοπικό υπεροξειδίο του βενζοϋλίου για τη μείωση της αντοχής των βακτηριδίων. Τα από του στόματος χορηγούμενα ρετινοειδή είναι τερατογόνα και αντενδείκνυται απολύτως για γυναίκες που είναι έγκυες ή εξετάζουν την προοπτική μιας εγκυμοσύνης. Αν και ορισμένες συμπληρωματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των μικροθρεπτικών συστατικών και των μη φαρμακολογικών θεραπειών, φαίνεται να γίνονται καλά ανεκτές, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους, και δεν συνιστώνται επί του παρόντος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο λόγος κινδύνου προς όφελος, η αποτελεσματικότητα, η αποδοχή και το κόστος είναι παράγοντες κατά την επιλογή μιας θεραπείας για την ακμή κατά την εγκυμοσύνη (Chien et al., 2016).

4.1 Από του στόματος χορηγούμενα ρετινοειδή

Η ισοτρετινοΐνη συνταγογραφείται συχνά σε μη έγκυες ασθενείς με επίμονη οξιδιοκυστική κοινή ακμή. Οι τερατογόνες επιδράσεις της ισοτρετινοΐνης είναι πολύ γνωστές και το φάρμακο ταξινομείται ως εγκυμοσύνης κατηγορίας X σύμφωνα με την FDA. Το φάρμακο οδηγεί σε χαρακτηριστικές δυσπλασίες που περιλαμβάνουν την κρανιοπροσωπική περιοχή, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, τον θύμο αδένα και τους παραθυρεοειδείς αδένες. Η ισοτρετινοΐνη εγκρίθηκε το 1982 και λειτουργεί μειώνοντας την παραγωγή σμήγματος και ομαλοποιώντας την κερατινοποίηση. Η ισοτρετινοΐνη αντενδείκνυται απολύτως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Henry et al., 2016; Chien et al., 2016).

Η ισοτρετινοΐνη χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της σοβαρής κυστικής ακμής που αφήνει ουλώδη ιστό. Στον Καναδά το φάρμακο εγκρίθηκε για πρώτη φορά για χρήση το 1983. Είναι ισχυρό τερατογόνο, και οι χρήστριες πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Η έκθεση σε ισοτρετινοΐνη μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά αυτόματης έκτρωσης και άμβλωσης, επιλεκτικά. Η μέση ηλικία των χρηστών ισοτρετινοΐνης στον Καναδά εκτιμάται ότι είναι 24 έτη και οι μισές από τις συνταγές είναι γραμμένες για γυναίκες ασθενείς (Henry et al., 2016).

Παρόλο που οι κίνδυνοι για την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη έχουν αναγνωριστεί εδώ και 30 χρόνια, επαναλαμβανόμενες μελέτες έχουν δείξει κακή τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών πρόληψης της εγκυμοσύνης σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένου του Καναδά (Henry et al., 2016).

Αρκετοί παράγοντες μπορεί να έχουν συμβάλει στην αύξηση της πιθανότητας εκ παραδρομής έκθεσης. Ο πρώτος είναι η εμπορία αρκετών γενόσημων προϊόντων από εταιρείες που ενδέχεται να μην διαθέτουν τις δυνατότητες εκπαίδευσης του αρχικού κατασκευαστή, για τον συνταγογράφο και τον καταναλωτή. Ο δεύτερος είναι η ταχεία αύξηση της χρήσης του φαρμάκου και η μετάβαση στη συνταγογράφηση ισοτρετινοΐνης για ήπιες μορφές ακμής. Το τελευταίο θέμα αντικατοπτρίστηκε σε μια μελέτη που βασίστηκε σε πληθυσμό στο Κεμπέκ, στην οποία το 64% των για πρώτη φορά χρηστών ισοτρετινοΐνης δεν είχαν ιστορικό χρήσης άλλων φαρμάκων κατά της ακμής, πράγμα που αποτελεί παραβίαση των κατευθυντήριων οδηγιών συνταγογράφησης. Ο κίνδυνος έκθεσης μπορεί να έχει αυξηθεί περαιτέρω από τη διαδικτυακή διαθεσιμότητα πολλαπλών προϊόντων ισοτρετινοΐνης, χωρίς συνταγή ή κατάλληλες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο (Henry et al., 2016).

Οι τερατογόνες επιδράσεις της ισοτρετινοΐνης μπορούν να αποφευχθούν και έχουν γίνει πολλές προσπάθειες ελαχιστοποίησης του κινδύνου για την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεδομένου ότι η τερατογένεση τεκμηριώθηκε για πρώτη φορά στον άνθρωπο, η Συμβουλευτική Επιτροπή Δερματολογικών και Οφθαλμικών Φαρμάκων της Αμερικανικής Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων [the Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee of the US Food and Drug Administration (FDA)] έχει κάνει συχνές συστάσεις για την εξισορρόπηση μερταξύ των αναγκών των ασθενών με σοβαρή ακμή και της επιτακτικής ανάγκης να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου σε κίνδυνο. Οι προσπάθειες έγιναν μέσα από ένα παγκόσμιο, προγραμματισμένο πρόγραμμα χορηγίας πρόληψης εγκυμοσύνης που ξεκίνησε το 1988. Μετά την εισαγωγή γενόσημων προϊόντων ισοτρετινοΐνης το 2002, η FDA ξεκίνησε ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα διαχείρισης κινδύνου για όλα τα προϊόντα ισοτρετινοΐνης, το 2006. Ως μέρος αυτού του υποχρεωτικού προγράμματος (γνωστό ως iPLEDGE; www.ipledgeprogram.com), οι ασθενείς πρέπει να εγγραφούν, να συμπληρώσουν μια φόρμα συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση και να

λάβουν συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με το φάρμακο και οι γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης πρέπει να συμμορφώνονται με τον απαιτούμενο εργαστηριακό έλεγχο εγκυμοσύνης. Μόνο επίσημα καταχωρημένοι επαγγελματίες που συνταγογραφούν και φαρμακοποιοί επιτρέπεται να χορηγούν ισοτρετινοΐνη (Henry et al., 2016).

Υπήρξε μια μεγάλη διαφορά στον αριθμό των εγκυμοσυνών που εντοπίστηκαν μεταξύ των περιορισμένων και μεγάλων χρονικών διαστημάτων έκθεσης, είτε προσδιορίζονται από τον ορισμό της υψηλής ειδικότητας, είτε της υψηλής ευαισθησίας. Χρησιμοποιώντας τον ορισμό υψηλής ειδικότητας, οι Henry et al. (2016) εκτίμησαν ότι το ποσοστό εγκυμοσύνης στην κοόρτη κατά τις πρώτες 90 ημέρες ήταν περίπου 2 ανά ημέρα, σε σύγκριση με ένα ποσοστό μεγαλύτερο από 4 την ημέρα κατά το διάστημα παρακολούθησης 294 ημερών (42 εβδομάδες), μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι Henry et al. (2016) υπέθεσαν ότι ορισμένα άτομα χαλάρωσαν τα αντισυλληπτικά τους μέτρα μετά τη διακοπή της ισοτρετινοΐνης και ότι αυτό αντιπροσωπεύει το υψηλότερο ποσοστό στην τελευταία φάση της περιόδου παρακολούθησης. Πολλές στην τελευταία ομάδα πιθανώς δεν εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια της θεωρητικά ευάλωτης περιόδου έκθεσης για το έμβρυο και, όπως σημειώνουν οι Henry et al. (2016), δε μπορούσαν να μάθουν την ηλικία κύησης. Οι περισσότερες από τις εγκυμοσύνες τερματίστηκαν ούτως ή άλλως, πράγμα που δείχνει ότι η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη είχε τόσο σημαντικές άμεσες, όσο και σημαντικές έμμεσες επιπτώσεις, στην πορεία αυτών των κυήσεων (Henry et al., 2016).

Από 118 γεννήσεις με εμβρυϊκή έκθεση σε ισοτρετινοΐνη κατά την περίοδο 1996 έως 2011, 11 (9,3%) καταγράφηκε ότι έχουν συγγενείς δυσπλασίες. Μια αδρή κλιμάκωση αυτών των εκτιμήσεων στον πληθυσμό του Καναδά υποδηλώνει ότι 1 ή 2 παιδιά γεννιούνται με συγγενείς ανωμαλίες κάθε χρόνο, μετά τη χρήση ισοτρετινοΐνης από τη μητέρα. Δε είναι γνωστή η σοβαρότητα αυτών των ανωμαλιών ή εάν η σχέση με την ισοτρετινοΐνη είναι αιτιώδης. Τα ποσοστά σημαντικών συγγενών ανωμαλιών μεταξύ γεννήσεων ζώντων στον Καναδά φέρεται να κυμαίνονται από 3% έως 5%. Οι Henry et al. (2016) συνέκριναν αυτό το ποσοστό με αυτό που παρατηρήσαν μεταξύ των χρηστών ισοτρετινοΐνης, δεδομένου ότι ο σκοπός τους δεν ήταν να μετρήσουν τη σχέση μεταξύ της χρήσης ισοτρετινοΐνης και ανωμαλίας του εμβρύου. Αυτός ο συσχετισμός είναι πολύ γνωστός. Είναι πιθανό ότι πραγματοποιήθηκαν διαγνωστικές εξετάσεις υπερήχων για ορισμένες από τις εγκυμοσύνες που τεκμηριώθηκαν στη μελέτη τους και ότι τα ευρήματα οδήγησαν σε απόφαση τερματισμού της εγκυμοσύνης (Henry et al., 2016).

Τα ποσοστά ταυτόχρονης χρήσης από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών που τεκμηρίωσαν οι Henry et al. (2016) ήταν αρκετά χαμηλά. Μπορεί να υποτίμησαν αυτή την τιμή εξαιτίας ατόμων που έλαβαν ιδιωτικά συνταγές για από του στόματος αντισυλληπτικά απευθείας από το γιατρό τους, ή από υπηρεσίες οικογενειακού προγραμματισμού, ή που είχαν εκτεταμένη προμήθεια από συνταγή που εκδόθηκε εκτός της χρονικής περιόδου που καλύπτεται από τα αρχεία

των Henry et al. (2016). Ωστόσο, αυτές οι προειδοποιήσεις ισχύουν επίσης για τη μέτρηση της από του στόματος χορηγούμενης αντισυλληπτικής χρήσης τους 12 μήνες πριν από τη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη και οι 2 ρυθμοί χρήσης φαίνονται παρόμοιοι. Επίσης, οι Henry et al. (2016) δεν τεκμηρίωσαν τη χρήση ενδομήτριων συσκευών και δεν μπορούσαν να προσδιορίσουν τη χρήση μεθόδων φραγμού. Οι συστάσεις στον Καναδά απαιτούν 2 αρνητικά αποτελέσματα σε τεστ εγκυμοσύνης, πριν και τη χρήση 2 αξιόπιστων μορφών αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και έως τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία με ισοτρετινοΐνη. Είναι προφανές ότι δεν υπάρχει πλήρης συμμόρφωση με αυτό το πρότυπο, όπως αντικατοπτρίζεται στη χαμηλή χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος και στο σταθερό ποσοστό εγκυμοσύνης κατά την περίοδο αυτής της μελέτης (Henry et al., 2016).

Τα ευρήματα των Henry et al. (2016) είναι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Η αποτυχία χρήσης επαρκούς αντισύλληψης είναι, αναμενόμενα, ο κύριος λόγος για την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη. Σε διεθνές επίπεδο, μεταξύ 7 και 60% των χρηστριών έχει διαπιστωθεί ότι δεν χρησιμοποιούν οποιαδήποτε μορφή αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το 80% δεν χρησιμοποιεί 2 μεθόδους ελέγχου των γεννήσεων, όπως συνιστάται (Henry et al., 2016).

Ένας άλλος τομέας της ελλειπούς τήρησης των συμβουλών συνταγογράφησης, είναι η χρήση λιγότερο περιορισμένων και ασφαλέστερων θεραπειών για την ακμή, πριν από τη βαθμιαία εισαγωγή της ισοτρετινοΐνης. Στη μελέτη των Henry et al. (2016), μεταξύ 45,4 και 72,0% των χρηστριών ισοτρετινοΐνης είχαν λάβει συνταγές για άλλες θεραπείες ακμής κατά το προηγούμενο έτος, με το χαμηλότερο ποσοστό στην κοόρτη του Οντάριο. Αυτή η παρατήρηση και η χαμηλή χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δείχνουν σαφή σημεία δυνατοτήτων για βελτίωση στη διαχείριση της ακμής και της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη (Henry et al., 2016).

Αρκετές μελέτες στις ΗΠΑ, τον Καναδά και την Ευρώπη έχουν τεκμηριώσει τη χαμηλή χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης, τη χαμηλή συμμόρφωση με τα προγράμματα πρόληψης της εγκυμοσύνης, τα γενετικά ελαττώματα από την ενδομήτρια έκθεση και τα υψηλά ποσοστά τερματισμού της εγκυμοσύνης μετά από χρήση ισοτρετινοΐνης από τη μητέρα. Μια μελέτη ανέφερε ότι υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης κατά τη λήψη ισοτρετινοΐνης, με τιμή 8 ανά 1000 ανθρωποέτη θεραπείας. Αυτό είναι χαμηλότερο από το ετήσιο ποσοστό που υπολογίζεται για τον Καναδά και είναι πιθανό να είναι υποτιμημένο λόγω της υποβολής αναφορών σε εθελοντικά μητρώα. Πιο σχετική με τα αποτελέσματα των Henry et al. (2016) είναι η μελέτη στο Κεμπέκ, η οποία κάλυψε την περίοδο από το 1988 έως το 2002 και ανέφερε ποσοστό 10,5 ανά 1000 χρήστριες ισοτρετινοΐνης, κάπως υψηλότερο από την εκτίμηση των Henry et al. (2016) για 4-6 ανά 1000 χρήστριες, αλλά πιο κοντά στο ποσοστό που παρατηρήθηκε στην κοόρτη του Οντάριο. Στη μελέτη του Κεμπέκ, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μια ευρύτερη επιλογή κωδικών εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων

περιγεννητικών και εμβρυϊκών επιπλοκών, και επίσης περιελάμβαναν ασθενείς που ήταν έγκυες όταν άρχισαν τη θεραπεία. Ογδόντα τέσσερα τοις εκατό των κυήσεων τερματίστηκαν, παρόμοια με το ποσοστό που οι Henry et al. (2016) βρήκαν για τον καρκίνο του μαστού, αλλά υψηλότερο από τον μέσο όρο του 70,7% για 4 επαρχίες, που αναφέρεται στη μελέτη τους. Μεταξύ 90 εκτεθειμένων στον κίνδυνο κυήσεων στην κοόρτη του Κεμπέκ, υπήρχαν 9 γεννήσεις ζώντων, μια με σοβαρές δυσπλασίες (Henry et al., 2016).

Συμπερασματικά, υπήρξε εκπληκτική συνέπεια στα ποσοστά εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη μεταξύ 1996 και 2011, παρά την εφαρμογή του Καναδικού προγράμματος πρόληψης στην εγκυμοσύνη. Μελέτες στις ΗΠΑ έδειξαν ότι ο αντίκτυπος του προγράμματος iPLEDGE φαίνεται επίσης να ήταν μέτριος όσον αφορά την αυξημένη λήψη αντισυλληπτικών από το στόμα και τον μειωμένο αριθμό εκτεθειμένων σε κίνδυνο κυήσεων. Είναι σαφές από αυτή την εμπειρία και από μελέτες στην Ευρώπη, ότι η τροποποίηση της αντισυλληπτικής συμπεριφοράς σ' αυτό το περιβάλλον είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Ωστόσο, οι γιατροί και οι ασθενείς πρέπει να θυμούνται συνεχώς τους κινδύνους από την ισοτρετινοΐνη για το έμβρυο και πρέπει να τηρούν την πολιτική που επιβάλλει αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης (Henry et al., 2016).

4.2 Τοπικά εφαρμοζόμενα ρετινοειδή

Για ήπια έως μέτρια ακμή, η τοπική θεραπεία είναι το πρότυπο φροντίδας. Είναι επίσης ένα σημαντικό συστατικό της αγωγής για πιο σοβαρή ακμή και δρα συνεργιστικά με από του στόματος χορηγούμενους φαρμακευτικούς παράγοντες. Κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να εξεταστεί η ποσοτικοποίηση της συστηματικής απορρόφησης των τοπικά εφαρμοζόμενων παραγόντων κατά της ακμής (Chien et al., 2016).

Τα πρώτα φαρμακευτικά ρετινοειδή που εγκρίθηκαν από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων συνοδεύτηκαν από έντονες προειδοποιήσεις κατά της χρήσης τους στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω πιθανών τερατογόνων επιδράσεων. Αυτά τα ρετινοειδή πρώτης και δεύτερης γενιάς τυποποιήθηκαν αρχικά για δοσολογία από του στόματος και είναι δομικά πολύ παρόμοια με τη βιταμίνη Α, η οποία έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο δέρμα, καθώς παίζει ζωτικό ρόλο στην προώθηση της υγιούς εμβρυογένεσης (Williams et al., 2020).

Τα τοπικά εφαρμοζόμενα ρετινοειδή είναι παράγωγα της βιταμίνης Α και έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ακμής για πάνω από 30 χρόνια. Στις ΗΠΑ αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τα: αδαπαλένη (ή ανταπαλένη), τρετινοΐνη και ταζαροτένιο. Η αδαπαλένη και η τρετινοΐνη είναι φάρμακα κατηγορίας Γ (C) της εγκυμοσύνης σύμφωνα με την FDA, ενώ η ταζαροτένη είναι φάρμακο κατηγορίας Χ. Αυτές οι αξιολογήσεις προέρχονται εν μέρει από τα γενικά

αναφερόμενα γενετικά ελαττώματα που σχετίζονται με τη χρήση ισοτρετινοΐνης, ενός συστηματικού ρετινοειδούς (Bérard et al., 2007). Έτσι, δεδομένου του δυναμικού της για υψηλές συστηματικές συγκεντρώσεις με τοπική χρήση, η ταζαροτένη πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρά τις αναφορές πιθανών γενετικών ανωμαλιών, οι τοπικά εφαρμοζόμενες αδαπαλένη και τρετινοΐνη είναι απίθανο να οδηγήσουν σε συγγενείς δυσπλασίες, δεδομένης της μικρής ποσότητας που απορροφάται (Panchaud et al., 2012). Η μετα-ανάλυση των Kaplan et al. (2015) απέκλεισε τις σχετικές σημαντικές αυξήσεις στα ποσοστά αυθόρμητων αποβολών, συγγενών δυσπλασιών, πρόωρης ωρίμανσης και χαμηλού βάρους γέννησης. Οι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων, της φαινομενικής λύσης και της αντι-φλεγμονής. Η αποφυγή αυτών των φαρμάκων συνιστάται γενικά σε έγκυες γυναίκες επειδή η αναλογία του κινδύνου προς το όφελος παραμένει αμφισβητήσιμη (Chien et al., 2016).

Στο παρελθόν υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων που πρότειναν τη σύνδεση μεταξύ τυπικής εμβρυοπάθειας από ρετινοειδή και τοπικής χρήσης τρετινοΐνης. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης των Shapiro et al. (1997), είχε συγκριθεί το ποσοστό δυσπλασιών μεταξύ των εμβρύων που εκτέθηκαν και αυτών που δεν εκτέθηκαν στην τρετινοΐνη. Οι 94 περιπτώσεις που εκτέθηκαν σε τρετινοΐνη και οι 133 μάρτυρες ήταν παρόμοιες δημογραφικά και το αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης δεν διέφερε μεταξύ των περιπτώσεων και των μαρτύρων. Συνολικά, η χρήση τοπικού ρετινοειδούς στην εγκυμοσύνη μπορεί να ενέχει μικρό επιπλέον τερατογόνο κίνδυνο, αλλά απαιτούνται περισσότερα στοιχεία. Οι Browne et al. (2014) πρότειναν τότε ότι, έως ότου διατεθούν περισσότερες πληροφορίες, να αποφεύγονται τα τοπικά ρετινοειδή κατά την εγκυμοσύνη.

Όσον αφορά τη γαλουχία, η σύσταση ήταν να αποφεύγονται τα συστηματικά ρετινοειδή κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ωστόσο, η ποσότητα του φαρμάκου στο μητρικό γάλα μετά από τοπική εφαρμογή είναι πιθανώς πολύ μικρή για να είναι επιβλαβής (Browne et al., 2014).

Ορισμένα από τα πρώτα ρετινοειδή που χρησιμοποιήθηκαν, έχουν αναδιαμορφωθεί από τότε για τοπική εφαρμογή, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του δυναμικού τους για συστηματικές εκθέσεις σε κινδύνους. Επιπλέον, έχει εφαρμοστεί ορθολογικός σχεδιασμός για τη δημιουργία ρετινοειδών τρίτης γενιάς (αδαπαλένη - adapalene, ταζαροτένη - tazarotene και βηξαροτένιο - bexarotene). Αυτές οι ενώσεις περιλαμβάνουν αρωματικούς δακτυλίους μέσα στους μοριακούς πυρήνες τους για να παρέχουν δομική ακαμψία, που έρχεται σε αντίθεση με τον εύκαμπτο αλειφατικό σκελετό της βιταμίνης A και τις παλαιότερες γενιές ρετινοειδών, και έτσι περιορίζει τη δραστηριότητα εκτός στόχου. Ως αποτέλεσμα αυτών των χαρακτηριστικών σχεδιασμού, το τερατογόνο δυναμικό σε ζώα, των ρετινοειδών τρίτης γενιάς και εκείνων που έχουν αναδιαμορφωθεί για τοπική χρήση, είναι γενικά μικρότερο από αυτό που παρατηρείται με τη χορήγηση παλαιότερων γενεών ρετινοειδών από του στόματος. Τα διαθέσιμα, αλλά περιορισμένα, επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν πλέον λίγο έως καθόλου τερατογόνο δυναμικό σχετιζόμενο με την χρήση αυτών των

ενώσεων σε ανθρώπους. Δεδομένης της έλλειψης επιδημιολογικών δεδομένων αυτή τη στιγμή, συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση τοπικά εφαρμοζόμενων ρετινοειδών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες ενδέχεται να συμβεί ακούσια έκθεση κατά την εγκυμοσύνη, τα διαθέσιμα δεδομένα παρέχουν σε κάποιο βαθμό τη διαβεβαίωση ότι δεν είναι πιθανό να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη (Williams et al., 2020).

Σύμφωνα με την European Medicines Agency (2018), για τα τοπικά ρετινοειδή (προσαρμολίνη, αλιτρετινοΐνη, ισοτρετινοΐνη, ταζαροτένη και τρετινοΐνη), τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η συστηματική απορρόφηση είναι αμελητέα μετά από τοπική εφαρμογή και ότι αυτά τα προϊόντα είναι απίθανο να προκαλέσουν βλάβη στο έμβρυο. Ωστόσο, ως προληπτικό μέτρο, τα τοπικά εφαρμοζόμενα ρετινοειδή αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη.

Επίσης, και πάλι για τα τοπικά εφαρμοζόμενα ρετινοειδή (προσαρμολίνη, αλιτρετινοΐνη, ισοτρετινοΐνη, ταζαροτένη και τρετινοΐνη), η συστηματική απορρόφηση είναι αμελητέα και απίθανο να οδηγήσει σε ψυχιατρικές διαταραχές (European Medicines Agency, 2018).

Κεφάλαιο 5. Αντιψυχωσικά

Τα κλινικά προφίλ των αντιψυχωσικών φαρμάκων έχουν βελτιωθεί δραματικά από τότε που εισήχθη η πρώτη γενιά στη δεκαετία του 1950. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς (Second Generation Antipsychotic medications, SGAs), τα οποία διατέθηκαν το 1990, προκαλούν λιγότερες παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων όπως η υπερπρολακτιναιμία. Αυτό βελτιώνει την ικανότητα των γυναικών να μείνουν έγκυες, μια διαδικασία που διακυβεύεται από φάρμακα πρώτης γενιάς. Ωστόσο, η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων έχει γίνει όλο και συχνότερη. Η πιθανότητα γυναικών με κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, ψύχωση, να έχουν μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη και η συχνότητα έκθεσης εμβρύου σε ψυχοτρόπα φάρμακα κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, έχει επίσης αυξηθεί. Η ανεπάρκεια των δεδομένων έκθεσης στα φάρμακα και των εκβάσεών τους, κάνει την ασφάλεια και τις επιδράσεις της χρήσης αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης να παραμένουν ως θέμα έντονων συζητήσεων. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για την παροχή επαρκούς υποστήριξης για κλινικές πρακτικές, αλλά και για τους επαγγελματίες στους τομείς της ψυχιατρικής, της μαιευτικής-γυναικολογίας και της πρωτοβάθμιας φροντίδας. Συχνά δίνονται στις ασθενείς αντιφατικές πληροφορίες, λόγω της έλλειψης τρεχουσών μελετών που σχετίζονται με αυτό τον τομέα. Οι μελέτες σχετικά με τη χρήση SGAs κατά τη διάρκεια του θηλασμού, υποδεικνύουν ότι η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη (quetiapine) μπορεί να είναι ασφαλείς σε ορισμένα επίπεδα, ενώ φάρμακα όπως η κλοζαπίνη επιτυγχάνουν σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσουν ακοκκιοκυτταραιμία και υπνηλία. Επομένως, ο σκοπός είναι να γίνει αναφορά στα πιο συναφή και επικαιροποιημένα ευρήματα της χρήσης αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, ώστε οι γιατροί να γνωρίζουν περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα φάρμακα και να παρέχουν στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία γνώσεις για τα οφέλη και τους κινδύνους από τα αντιψυχωσικά φάρμακα (Yassar et al., 2017).

Ο επιπολασμός των ψυχιατρικών διαταραχών έχει αυξηθεί με την πάροδο των ετών, ενώ το 50% του πληθυσμού ζει με κάποια μορφή ψυχολογικής διαταραχής (Moher et al., 2009). Το γεγονός αυτό με τη σειρά του οδήγησε στην άμεση αύξηση της χρήσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων, η οποία γνώρισε μεγάλη βελτίωση τα τελευταία χρόνια. Το φάσμα της χρήσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων αυξήθηκε εκθετικά όχι μόνο για τη σχιζοφρένεια και τις διπολικές διαταραχές, αλλά επίσης συχνά συνταγογραφούνται για διαταραχές διάθεσης και άγχους, συμπεριφορές που προκαλούν αυτοτραυματισμούς, παθήσεις που σχετίζονται με τραύματα και αϋπνία. Επομένως, είναι σημαντικό να διεξάγεται κατάλληλη ανάλυση κινδύνου-οφέλους, πριν από τη συνταγογράφηση οποιουδήποτε φαρμάκου. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά την εγκυμοσύνη, ή στην περίπτωση

πιθανότητας εγκυμοσύνης (Freyer et al., 2009). Η μεγάλη πλειοψηφία των ψυχιατρικών ασθενών παρουσιάζουν συμπτώματα στις ηλικίες από 14 έως 24 ετών, που συμπίπτουν με τη μέση ηλικία εμφάνισης της πρώτης κύησης. Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση του ποσοστού γονιμότητας στις γυναίκες με ψυχιατρικές ασθένειες. Αυτό οφείλεται εν μέρει στις βελτιώσεις στη φαρμακοτεχνική μορφή, που προσφέρουν μειωμένο κίνδυνο υπερπρολακτιναιμίας. Περίπου το 67% των γυναικών με ψυχικές διαταραχές μένουν έγκυες απροσδόκητα, χωρίς να το έχουν προβλέψει ή να το επιθυμούν. Οι περισσότερες από αυτές στερούνται ή δεν έχουν γνώση των μεθόδων οικογενειακού προγραμματισμού και καταλήγουν να συλλάβουν. Αυτές οι εγκυμοσύνες μπορούν επίσης να προκύψουν από σεξουαλική κακοποίηση είτε από ομολόγους τους, είτε ακόμη και από άτομα χωρίς ψυχιατρικές ανισορροπίες (Yassar et al., 2017).

Οι έγκυες γυναίκες με ψυχιατρικές διαταραχές αντιμετωπίζουν δυσχέρειες ως προς τη φαρμακευτική αγωγή. Η προεπιλεγμένη κλινική απόφαση επί σειρά ετών, ήταν η διακοπή των αντιψυχωσικών, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Τα τεκμήρια που συλλέγονται δείχνουν ότι τα περισσότερα ψυχοτρόπα φάρμακα είναι ασφαλή για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η διακοπή της χρήσης τους θέτει σε μεγάλο κίνδυνο τόσο την υγεία της μητέρας, όσο και την ικανότητά της να φροντίζει το βρέφος. Οι μελέτες που διεξήχθησαν σε μια περίοδο παρακολούθησης 2 ετών, αποκάλυψαν ότι το ποσοστό υποτροπής μπορεί να αυξηθεί μετά την παύση των αντιψυχωσικών, φτάνοντας μέχρι το 50%, σε σύγκριση με το 15% όσων ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή (Whitaker, 2005). Αυτό απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση κινδύνου, σταθμίζοντας τα οφέλη και τους κινδύνους της χρήσης αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Yassar et al., 2017).

5.1 Οφέλη έναντι των κινδύνων χρήσης αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Είναι σαφές ότι όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι λιπόφιλα και διασχίζουν τον φραγμό του πλακούντα. Η χρήση ορισμένων αντιψυχωσικών φαρμάκων, ιδιαίτερα της πρώτης γενιάς, έχει συσχετιστεί με επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως ο διαβήτης κύησης και ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στο έμβρυο, που κυμαίνονται από το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση έως τα σοβαρά νευροαναπτυξιακά προβλήματα, που έχουν αποδοθεί στη συνεχή χρήση (Yassar et al., 2017).

Λαμβάνοντας υπόψη ως παράδειγμα τις δύο μείζονες ομάδες ψυχιατρικών διαταραχών, τη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή, οι δύο αυτές παθήσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη, όπως η προεκλαμψία, η αιμορραγία πριν από τον τοκετό, η δυσφορία του εμβρύου, καθώς και η δυνατότητα να συμβούν αντίξοα νευροαναπτυξιακά συμβάντα μεγάλης σημασίας, ενώ υπάρχουν πρόσθετοι κίνδυνοι που ενδέχεται να ακολουθήσουν τη χρήση

φαρμάκων. Μια μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι για χαμηλό βάρος γέννησης και για μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά, μεταξύ των γυναικών με σχιζοφρένεια, δε διέφεραν, ανεξάρτητα από την έκθεση σε αντιψυχωσικά. Αυτό υποδηλώνει ότι τα οφέλη από τη διακοπή των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι λίγα ή μηδενικά. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιψυχωσικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα αποδεικτικά στοιχεία ότι προκαλούν δυσμορφίες στο έμβρυο (Yassar et al., 2017).

Γενικά, η επιλογή του φαρμάκου εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ του προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Πριν από τη λήψη απόφασης για χορήγηση ενός συγκεκριμένου αντιψυχωσικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιγεννητικής περιόδου, θα πρέπει να σταθμίζεται η επαρκής αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών του, ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη μέριμνα για τη μητέρα και το παιδί. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η αξιολόγηση άλλων παθήσεων της ασθενούς, προκειμένου να καθοριστεί η πλέον ενδεδειγμένη στρατηγική διαχείρισης (Yassar et al., 2017).

5.2 Αντιψυχωσικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: μεταβολισμός, ασφάλεια και ανεπιθύμητες επιδράσεις

Μεταβολισμός

Η περίοδος μεταξύ της σύλληψης και της λήξης της λοχείας (6 εβδομάδες μετά τον τοκετό) είναι μια κρίσιμη φάση για μια γυναίκα, καθώς παρουσιάζει φυσιολογικές, ψυχολογικές και κοινωνικές αλλαγές που διαφέρουν από τη συνηθισμένη προ της εγκυμοσύνης κατάσταση. Αυτή η περίοδος μετάβασης μπορεί να αποτελέσει πρόκληση και μια φροντίδα υψηλού επιπέδου της γυναίκας, έχει μεγάλη σημασία τόσο για τη μητέρα, όσο και για το αναπτυσσόμενο νεογνό (Yassar et al., 2017).

Η 5η έως την 8η εβδομάδα της κύησης είναι η περίοδος της οργανογένεσης, κατά την οποία λαμβάνει χώρα η ανάπτυξη οργάνων του σώματος. Προσοχή πρέπει να δίνεται σε αυτή την περίοδο, πριν τη χορήγηση φαρμάκων, για την αποφυγή αναπτυξιακών ανωμαλιών, καθώς η μέγιστη επίδραση της έκθεσης στο φάρμακο ασκείται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης. Κάθε όργανο του σώματος της μητέρας προσαρμόζεται στην εγκυμοσύνη, υπάρχει αγγειακή επέκταση σε όγκο, αυξημένη καρδιακή εξώθηση ή παροχή και μειωμένο επίπεδο λευκοματίνης. Όλ' αυτά συμβάλλουν σε μειωμένο επίπεδο φαρμάκων στον ορό, με επακόλουθη αύξηση του ηπατικού μεταβολισμού και της νεφρικής κάθαρσης. Το έμβρυο, από την άλλη πλευρά, έχει ανώριμο ηπατικό και νεφρικό σύστημα, σχετικά διαπερατό αιματοεγκεφαλικό φραγμό, δυσκολίες στην μεταφορά μεταβολιτών φαρμάκου προς την κυκλοφορία της μητέρας και υψηλότερη συγκέντρωση φαρμάκων στο αίμα, σε

σχέση με το επίπεδο της μητέρας. Έτσι, αναδύεται το δισεπίλυτο πρόβλημα, όταν επιθυμείται επαρκής ποσότητα φαρμάκων στη μητέρα, και ταυτόχρονα, πρέπει να είναι μικρότερη στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Είναι γεγονός ότι τα εμβρυϊκά ηπατικά και νεφρικά συστήματα είναι ανώριμα. Για να παρακάμψει αυτή την κατάσταση, ο πλακούντας λειτουργεί για να αφαιρέσει τα προϊόντα του μεταβολισμού από την εμβρυϊκή κυκλοφορία μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία μεταφέρει προϊόντα μεταβολισμού προς τη μητρική κυκλοφορία. Τα φάρμακα που είναι υποστρώματα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, όπως η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη, έχουν μικρότερη τάση να φτάσουν σε υψηλή συγκέντρωση στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, ενώ όσα λειτουργούν ανεπαρκώς ως υποστρώματα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης δεν θα επηρεαστούν από αυτό τον μηχανισμό της φυσιολογίας, φθάνοντας μάλλον σε επίπεδα εξαρτώμενα από τον βαθμό της λιποδιαλυτότητάς τους, της ηλικία κύησης και της δόσης που λαμβάνει η μητέρα (Yassar et al., 2017).

Ασφάλεια

Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε για την αναλογία με την οποία τα αντιψυχωσικά διαπερνούν τον πλακούντα, η υψηλότερη εκατοστιαία αφορούσε στην ολανζαπίνη (μέση τιμή = 72,1% , SD = 42,0%), ακολουθούμενη από την αλοπεριδόλη (μέση τιμή = 65,5% , SD = 40,3%), τη ρισπεριδόνη (μέση τιμή = 49,2% , SD = 33,9%) και λιγότερο την κουετιαπίνη (μέση τιμή = 23,8% , SD = 11,0%) (Newport et al., 2007). Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας του 2009 από τους Einarson και Boskovic, δεν έδειξε κάποια συσχέτιση της τερατογένεσης με τη χρήση αντιψυχωσικών πρώτης γενιάς. Ωστόσο, δήλωσαν σαφώς ότι οι λανθασμένες μεθοδολογίες περιορίζουν την ικανότητά τους να δεχτούν τα ευρήματα χωρίς ν' αμφιβάλλουν, καθώς ειπώθηκε ότι τα ερευνητικά πρότυπα δεν είναι τόσο αυστηρά. Στην ίδια ανασκόπηση εξετάστηκαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την έκθεση του εμβρύου στα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς (άτυπα, atypical) και δεν παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση με κάποια συγκεκριμένη CM. Παρ' όλο που είναι γνωστό ότι όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα διαπερνούν τον πλακούντα, υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τα τερατογόνα αποτελέσματα της χρήσης τους στην εγκυμοσύνη (Yassar et al., 2017).

5.3 Δυσμενείς επιδράσεις

Αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς συνταγογραφούνται ευρέως στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία, ώστε να δείχνουν τη συσχέτιση μεταξύ των χρήσεων των άτυπων αντιψυχωσικών και της πρόκλησης τερατογόνων επιδράσεων στα νεογνά. Η συχνότερη διαπίστωση είναι η υπεργλυκαιμία και η αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας, που συμβαίνει σε έγκυες γυναίκες με χρήση άτυπων αντιψυχωσικών

φαρμάκων. Μεγάλο μέγεθος για την ηλικία κύησης (Newham et al., 2008), παρατηρείται σε βρέφη που εκτέθηκαν σε αυτά τα φάρμακα, ενδομήτρια.

Ωστόσο, τα βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης, με παράλληλη χρήση αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς, ήταν λιγότερο σύνθητες εύρημα, σε σύγκριση με τη χρήση αντιψυχωσικών πρώτης γενιάς (Yassar et al., 2017).

Ολανζαπίνη: η ολανζαπίνη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιψυχωτικό φάρμακο κατά την εγκυμοσύνη και διαπερνά τον πλακούντα σε ποσοστό 72%. Χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής. Αυξημένος κίνδυνος ατελειών του νωτιαίου σωλήνα παρατηρήθηκαν με τη χρήση ολανζαπίνης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την παρατήρηση. Συσχετίζεται επίσης με διαβήτη κύησης, έκτοπη κύηση και αυτόματη αποβολή, αυξημένο βάρος γέννησης, προωρότητα (Yassar et al., 2017).

Κουετιαπίνη: Είναι αντιψυχωτικό που διαπερνά τον πλακούντα σε ποσοστό 23,8% (Newport et al., 2007). Η κουετιαπίνη έχει συσχετιστεί με μεσοκοιλιακή επικοινωνία, χειλεοσχιστία και υπερωϊοσχιστία ή λαγόχειλο και λυκόστομα αντίστοιχα, πνευμονική ατρησία και υδροκέφαλο στα νεογέννητα. Η ταυτόχρονη χρήση της κουετιαπίνης με τη ζουκλοπενθιζόλη (zucloperithiol) έχει επίσης συσχετιστεί με μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Kulkarni et al., 2014). Αυτόματες αποβολές αναφέρθηκαν επίσης, σε πολύ λίγες περιπτώσεις (Yassar et al., 2017).

Ρισπεριδόνη: Η ρισπεριδόνη είναι επίσης ένα από τα συνήθως χρησιμοποιούμενα άτυπα αντιψυχωσικά. Έχει συσχετιστεί με περιγεννητικές επιπλοκές, που κυμαίνονται από το σύνδρομο στέρησης έως τις επιληπτικές κρίσεις. Η έκθεση σε ρισπεριδόνη διαπιστώθηκε ότι προκαλεί εμβρυϊκές δυσπλασίες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Ivemark, του συνδρόμου Pierre-Robin, της καρδιομυοπάθειας, της χειλεοσχιστίας και υπερωϊοσχιστίας, ανωμαλιών του ωτός, της γαστροσχιστίας, του διαβήτη κύησης και του συνδρόμου Turners (Yassar et al., 2017).

Κλοζαπίνη: Πολύ λίγες περιπτώσεις αυτόματης αποβολής, μια περίπτωση εκτοπικού πρωκτού, και μια μυελομηνιγγοκήλη στην οσφυϊκή περιοχή διαπιστώθηκε ότι συνέβη εξαιτίας της χρήσης κλοζαπίνης (Yassar et al., 2017).

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση νεότερων άτυπων αντιψυχωσικών όπως η αριπιπραζόλη, η σερτινδόλη και η ζιπρασιδόνη. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει μεσοκοιλιακή επικοινωνία και νεφρικές δυσμορφίες, με δόσεις παρόμοιες με τις θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως με αυτά τα φάρμακα (Greenberg and Citrome, 2007).

Αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς

Η πρώτη γενιά ή τα τυπικά αντιψυχωσικά χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά από τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς, επειδή ενέχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να προκαλέσουν εξωπυραμιδικές παρενέργειες, όπως οι τονικές ανωμαλίες, η σπαστικότητα και οι διατροφικές δυσχέρειες. Αυτές οι παρενέργειες διαπιστώνονται ότι συμβαίνουν λόγω της ισχυρής τους συγγένειας με τους υποδοχείς D2 και συχνά συνταγογραφούνται με αντιχολινεργικούς παράγοντες για να μειωθούν αυτά τα προβλήματα. Επιπλοκές που έχουν αναφερθεί λιγότερο στα νεογνά των μητέρων που χρησιμοποιούσαν αυτούς τους παράγοντες είναι η εντερική απόφραξη, ο νεογνικός ίκτερος, η πρόωρη γέννηση, το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση και οι οπισθορινικές διαταραχές (Yassar et al., 2017).

Αλοπεριδόλη. Πρόκειται για βουτυροφαινόνη που διαπερνά τον πλακούντα σε ποσοστό 65,5% , δευτερογενώς προς την ολανζαπίνη. Η έκθεση σε αλοπεριδόλη στο πρώτο τρίμηνο έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ατέλειες των άκρων, ενώ οι καρδιακές ανωμαλίες εμφανίζονται στο τρίτο τρίμηνο. Άλλες δυσπλασίες που μπορεί να εμφανιστούν με τη χρήση της αλοπεριδόλης είναι η μικροφθαλμία, η γαστροσχιστία, η τρισωμία 13 και 18 και η νεφρική δυσπλασία. Ωστόσο, καμία από αυτές δε βρέθηκε ότι είναι σημαντική, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Yassar et al., 2017).

Χλωροπρομαζίνη. Αυτό το φάρμακο ενέχει αυξημένο κίνδυνο μη ειδικών τερατογόνων επιδράσεων, στερητικού φαινομένου και εξωπυραμιδικών παρενεργειών μετά από έκθεση στο πρώτο τρίμηνο. Μπορεί να εμφανιστεί εμβρυϊκή υποτονία μετά από μια πολύ υψηλή δόση χλωροπρομαζίνης κατά την εγκυμοσύνη. Έχει επίσης προταθεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νεογνικού ικτέρου σε πρόωρα βρέφη, με τη χρήση χλωροπρομαζίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Yassar et al., 2017).

Άλλες παρενέργειες που σχετίζονται με τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα, περιλαμβάνουν ατέλειες των άνω άκρων και παραμορφώσεις άκρων ποδών σε βρέφη των οποίων οι μητέρες εκτέθηκαν σε πενφλουριδόλη (penfluridol) στο πρώτο τρίμηνο. Συγγενής καταρράκτης, συγγενής καρδιακός αποκλεισμός, τραχειομαλακία, υποσπαδίαση, μεσοκοιλιακή επικοινωνία (VSD), κρυσορχία, πυλωρική στένωση και στένωση ουρητήρα αναφέρθηκαν με τη χρήση της ζουκλοπενθιζόλης (zuclopenthixol) στο πρώτο τρίμηνο. Με την χρήση της φλουπενθιζόλης (flupenthixol) στο πρώτο τρίμηνο, αναφέρθηκε ο ανοικτός αρτηριακός (ή βοτάλειος) πόρος (Patent Ductus Arteriosus, PDA), η αναστροφή σπλάγχων (situs inversus), η εγκεφαλική κύστη, η VSD, η υπερωϊοσχιστία, ο υπεράριθμος αντίχειρας, το ασταθές ισχίο, η κρυσορχία και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με τη ζουκλοπενθιζόλη και την φλουπενθιζόλη, πριν διατυπωθούν συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλειά τους, για χρήση κατά την εγκυμοσύνη (Yassar et al., 2017).

Κεφάλαιο 6. Αντικαταθλιπτικά

6.1 Σιταλοπράμη

Πριν από την παροχή συμβουλών σε μια ασθενή σχετικά με τη χρήση σιταλοπράμης (citalopram) κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει πρώτα να στραφούν στη βιβλιογραφία. Μετά την εισαγωγή επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), μια προοπτική, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη δεν έδειξε αύξηση της τερατογένεσης ή των συγγενών ανωμαλιών (Kulin et al., 1998). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που ακολούθησαν, δεν κατέδειξαν αποδεικτικά στοιχεία αυξημένου κινδύνου εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών από την έκθεση σε SSRI (Louik et al. 2007; Alwan et al., 2007). Η μετα-ανάλυση εννέα κλινικών μελετών σειράς έδειξε μια συσχέτιση με αυτοπεριορισμένο νεογνικό συμπεριφορικό σύνδρομο, όταν χρησιμοποιούνται SSRIs στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και διαπιστώθηκε ότι αυτό το σύνδρομο μπορεί γενικά να αντιμετωπιστεί με υποστηρικτική φροντίδα. Μια μεγάλη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων υποδηλώνει τη συσχέτιση των SSRIs με την επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN) (Chambers et al., 2006). Ωστόσο, μια ακόμα μεγαλύτερη, ένθετη (nested) μελέτη σειράς που ακολούθησε, έδειξε ότι ο απόλυτος κίνδυνος για PPHN ήταν μικρός και ότι η PPHN είναι σπάνια, συνήθως αυτοπεριοριζόμενη και συνήθως αντιμετωπίζεται με επιτυχία. Τέλος, υπήρξαν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τη χρήση SSRI και τον αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς καρδιοπάθειες. Σε μια μεγάλη, ένθετη μελέτη σειράς που περιέλαβε σχεδόν 1 εκατομμύριο έγκυες γυναίκες στις ΗΠΑ, δεν διαπιστώθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος καρδιακών δυσμορφιών σε ασθενείς που χρησιμοποιούν SSRIs (Huysbrechts et al., 2014). Εκτός από αυτές τις μεγάλες μελέτες που περιλάμβαναν αρκετούς SSRIs, σε μια προοπτική μελέτη ελέγχου περιπτώσεων δε διαπιστώθηκαν ενδείξεις τερατογένεσης με χρήση σιταλοπράμης. Μια μελέτη φαρμακοκινητικής έδειξε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις σιταλοπράμης στον ορό σε βρέφη που θηλάζουν, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των νεογνών που θηλάζουν (Temming et al., 2016).

Κατά την αναζήτηση πηγών πληροφοριών στο διαδίκτυο, το “REPROTOX” επιβεβαιώνει τα κύρια ευρήματα της βιβλιογραφίας, ότι η σιταλοπράμη δεν αυξάνει τις συγγενείς ανωμαλίες. Το “REPROTOX” είναι ένα σύστημα πληροφοριών που αναπτύχθηκε από το Κέντρο Αναπαραγωγικής Τοξικολογίας των ΗΠΑ για τα μέλη του. Περιέχει περιλήψεις σχετικά με τις επιδράσεις των φαρμάκων, των χημικών ουσιών, των λοιμώξεων και χημικών παραγόντων που οφείλονται σε φυσικά αίτια, κατά την εγκυμοσύνη, την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη (<https://www.reprotox.org>). Αναφέρει ένα ήπιο, παροδικό σύνδρομο χαμηλού επιπέδου νεογνικής προσαρμογής, με επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και δηλώνει ότι η σιταλοπράμη έχει συσχετιστεί με τους κινδύνους για PPHN σε ορισμένες, αλλά όχι όλες τις μελέτες. Συνολικά, το

“REPROTOX” καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων παρενεργειών στο νεογνό είναι χαμηλή και οι γυναίκες δεν θα πρέπει να αποφεύγουν την σιταλοπράμη αν κατά τα άλλα ενδείκνυται. Η “LactMed” (Η βάση δεδομένων “LactMed” των ΗΠΑ περιέχει πληροφορίες για φάρμακα και άλλες χημικές ουσίες στις οποίες ενδέχεται να εκτεθούν οι μητέρες που θηλάζουν. Περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τα επίπεδα αυτών των ουσιών στο μητρικό γάλα και το βρέφος και τις πιθανές δυσμενείς επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει. Η ηλεκτρονική της διεύθυνση είναι: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922>) αναφέρει ότι χαμηλά επίπεδα σιταλοπράμης είναι ανιχνεύσιμα στο μητρικό γάλα, και περιστασιακά χαμηλά επίπεδα είναι ανιχνεύσιμα στον νεογνικό ορό. Καταλήγει στο συμπέρασμα ότι αν η μητέρα λάμβανε σιταλοπράμη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να συνεχίσει κατά το θηλασμό (Temming et al., 2016).

Το ενημερωτικό δελτίο του ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) σχετικά με τα ψυχοτρόπα φάρμακα κατά την εγκυμοσύνη, αναφέρει ότι δεν υπάρχουν επιβεβαιωμένες γενετικές ατέλειες που σχετίζονται με την σιταλοπράμη και ότι τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα σχετικά με μια μικρή αύξηση του κινδύνου καρδιακών ανωμαλιών, ιδιαίτερα κοιλιακών διαφραγματικών ατελειών (μεσοκοιλιακή επικοινωνία). Το ACOG επισημαίνει ότι οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν φαινόμενο σύγχυσης εξαιτίας προκατάληψης εξακρίβωσης (ascertainment bias) και πιθανή αναδρομική υπερεκτίμηση της έκθεσης στο φάρμακο, γεγονός που οδηγεί σε υπερεκτίμηση του κινδύνου (ACOG Practice Bulletin, 2008; Temming et al., 2016).

Συνοπτικά, οι πληροφορίες που ελήφθησαν από πρωτογενή βιβλιογραφία, online πηγές, τα ACOG και AAP σχετικά με την σιταλοπράμη, δείχνουν ότι η σιταλοπράμη έχει μελετηθεί και ότι είναι σχετικά ασφαλής. Ωστόσο, οι πληροφορίες σχετικά με την σιταλοπράμη από τις πηγές αυτές, υπογραμμίζουν τις προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι πάροχοι φαρμακευτικής αγωγής, όταν συλλέγουν και ερμηνεύουν πληροφορίες, για τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Μια πρόσθετη πρόκληση που αντιμετωπίζουν οι πάροχοι είναι ο χρόνος που απαιτείται για την απόκτηση αυτών των πληροφοριών, στο πλαίσιο ενός κλινικού περιβάλλοντος που παρουσιάζει μεγάλο φόρτο εργασίας. Ενώ πολλές από τις παραπάνω πηγές είναι προσβάσιμες αρκετά γρήγορα, για ορισμένες ασθενείς με σύνθετα προβλήματα υγείας και φάρμακα, μπορεί να είναι σκόπιμη μια παραπομπή για συμβουλευτική, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβryo (Temming et al., 2016).

Κεφάλαιο 7. Καρδιολογικά φάρμακα

7.1 Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (oral anticoagulants, DOACs)

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K γενικά αντενδείκνυνται στην κύηση, με εξαίρεση τις ασθενείς που φέρουν μεταλλικές βαλβίδες και τις ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο έως και 1 μήνα προ της σύλληψης, προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες σε ποσοστό 5% των εμβρύων. Διανοητική καθυστέρηση, τύφλωση, σχιζεγκεφαλία, μικροκεφαλία, υδροκέφαλο, έχουν παρατηρηθεί σε ανθρωπινά έμβρυα ενώ ο κίνδυνος εμβρυϊκής αιμορραγίας και αυτόματης αποβολής είναι αυξημένος σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες αλλά χορηγούνται μόνο σε περιπτώσεις που το όφελος για την μητέρα είναι μεγαλύτερο του κινδύνου για το έμβρυο.

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έχουν τη μεγαλύτερη σημασία για την προφύλαξη από το φλεβικό θρομβοεμβολισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, κλινικά, και στο χρονικό πλαίσιο της εγκυμοσύνης, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ο ανταγωνιστής βιταμίνης K σε χαμηλή δόση, αντιπροσωπεύουν ορισμένες θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις. Τα χορηγούμενα από του στόματος αμέσως δρώντα αντιπηκτικά (Direct-Acting Oral Anticoagulants, DOACs), δεν συνιστώνται κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία σημειώνεται αμφισβήτηση για την αξία των DOACs, ως μια πολύτιμη κατηγορία φαρμάκων που συγκαταλέγεται στις θεραπευτικές επιλογές προφύλαξης από τη θρόμβωση, κατά την εγκυμοσύνη. Από κλινική άποψη, ο κύριος λόγος για τη συζήτηση της χρήσης τους κατά την εγκυμοσύνη, βασίζεται στην παρατήρηση ότι τα DOACs μπορεί να έχουν εγγενή πλεονεκτήματα για τις έγκυες γυναίκες, σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, όπως η ταχεία διακοπή της χρήσης τους σε περίπτωση πρόωρου τοκετού και ένα μικρότερο χρονικό περιθώριο διακοπής πριν από τον τοκετό, λόγω της μικρότερης ημιζωής τους. Επιπλέον, από την άποψη της ασφάλειας των φαρμάκων, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να μην έχουν την ίδια σημασία, ως προς την εμβρυοτοξικότητα, με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Από αυτή την άποψη, πρέπει να τονιστεί ότι παρά τα πολλά υποσχόμενα κλινικά αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με το όφελος/κίνδυνο που σχετίζεται με τα DOACs για τη μητέρα και το έμβρυο, αυτά δεν είναι ακόμη αρκετά και χρειάζεται να προστεθούν περισσότερα. Οι Sessa et al. (2019) αναφέρουν ότι δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές για DOACs κατά την εγκυμοσύνη και οι ανησυχίες που διατυπώνονται βασίζονται στην παρατήρηση ότι τα DOACs μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα / να φτάσουν στο έμβρυο και να έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη στις διαθέσιμες περιπτώσεις τερατογένεσης που προκαλούνται από DOACs, προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος των συννοσηροτήτων, των ταυτόχρονα χορηγούμενων τερατογόνων φαρμάκων (όποτε αναφέρονται), της αιτιολόγησης της δράσης, χρονικής και βιολογικής, σε ζευγάρια που

παρουσίασαν προβλήματα που σχετίζονται με φάρμακα, δηλαδή την παρουσία συγχυτικών παραγόντων, που θα μπορούσαν δυνητικά να εξηγήσουν την έκβαση και/ή μείωση της ισχύος της ατομικής αιτιότητας μεταξύ του φαρμάκου και του ανεπιθύμητου συμβάντος. Επιπλέον, δεν είναι γνωστό ούτε αν, για DOACs, η πιθανότητα αναφοράς τερατογόνου συμβάντος και όχι άλλου γεγονότος είναι υψηλότερη, σε σύγκριση με την ίδια πιθανότητα για όλα τα άλλα φάρμακα ή για άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην εγκυμοσύνη.

Παρόλο που τα αποτελέσματα των Sessa et al. (2019) έχουν εγγενείς περιορισμούς που οφείλονται στις πηγές δεδομένων, μπορούν ενδεχομένως να ανοίξουν μια νέα συζήτηση στην επιστημονική κοινότητα, βάσει των πρόσφατων συστάσεων των κατευθυντήριων γραμμών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας για την αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Regitz-Zagrosek et al., 2018).

Αυτή η κατευθυντήρια οδηγία υποδηλώνει ότι μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν επαρκείς, καλά ελεγχόμενες μελέτες για DOACs. Ωστόσο, αναφέρεται ότι η μεγαλύτερη σειρά περιπτώσεων που διατίθεται στην επιστημονική βιβλιογραφία, η μελέτη που διεξήχθη από τους Beyer-Westendorf et al. (2016), φαίνεται να υποδηλώνει μια πιθανή τερατογόνο επίδραση των DOACs, και ιδίως για το rivaroxaban. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από τους Lameijer et al. (2018).

Τα αποτελέσματά τους δεν το επιβεβαιώνουν, αλλά, αντίθετα, υποδηλώνουν ότι το rivaroxaban δεν σχετίζεται με δυσανάλογη αναφορά αυτόματων αμβλώσεων. Από αυτή την άποψη, πρέπει να θεωρηθεί ότι οι Sessa et al. (2019) βρήκαν μια εναλλακτική αιτία για αυτόματα ή επαγόμενη αποβολή για τις περισσότερες από τις περιπτώσεις που περιγράφονται στη μελέτη των Beyer-Westendorf et al. (2016). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι, όταν περιπτώσεις με συγχυτικούς παράγοντες απομακρύνθηκαν από τις αναλύσεις, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές ενδείξεις που να υποδηλώνουν αυξημένη πιθανότητα αναφοράς αυτόματης ή επαγόμενης αποβολής έναντι άλλων ανεπιθύμητων παρενεργειών για το rivaroxaban, είτε σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Πρέπει να επισημανθεί ότι εκείνες οι περιπτώσεις που δεν ενέχουν συγχυτικούς παράγοντες, όπως περιγράφεται επίσης από τους Beyer-Westendorf et al. (2016), εμφανίστηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Συνολικά, ο κίνδυνος πρόωρης απώλειας εγκυμοσύνης είναι 17-22% κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, όπου η αποβολή θα μπορούσε να εμφανιστεί αυθόρμητα απουσία noxae (= οτιδήποτε ασκεί βλαβερή επίδραση στο σώμα). Οπότε, και σ' αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να υποστηριχθεί ότι το πρώτο τρίμηνο ίσως αντιπροσωπεύει έναν πιθανό συγχυτικό παράγοντα για την εμφάνιση αποβολής. Μια άλλη πτυχή για την οποία η μελέτη των Sessa et al. (2019) μπορεί να ανοίξει νέα θέματα συζήτησης, είναι η αυξημένη πιθανότητα αναφοράς αυτόματων ή επαγόμενων αποβολών για το arixaban. Σε μελέτη των Barat et al. (2016) διαπιστώθηκε ότι το arixaban μπορεί εύκολα να διασχίσει τον πλακούντα και, σε σταθερή κατάσταση (steady state), οι συγκεντρώσεις

στο έμβρυο μπορεί να κυμαίνονται από 35 έως 90% της συγκέντρωσης στη μητέρα, με πιθανές άμεσες επιδράσεις στο έμβρυο.

Παρά το ενδιαφέρον τους, τα αποτελέσματά των Sessa et al. (2019) απαιτούσαν περαιτέρω έρευνα. Λαμβάνοντας υπόψη την απόκλιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της τρέχουσας μελέτης και εκείνων των Beyer-Westendorf και συν., η άποψη των Sessa et al. (2019) είναι ότι δεν έχουν επαρκή κλινικά στοιχεία σχετικά με το προφίλ ασφάλειας των DOACs κατά την εγκυμοσύνη και, γι' αυτό δε μπορεί να δοθεί σαφής απάντηση για το προφίλ οφέλους-κινδύνου τους. Τα περισσότερα από τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία ελήφθησαν από μελέτες παρατήρησης ή επέκταση συμπερασμάτων από ομάδες (cohorts, κοόρτες) μη εγκύων, κυρίως μικρού μεγέθους (Regitz-Zagrosek et al., 2018) και δεν περιείχαν πληροφορίες για συννοσηρότητες και συν-έκθεση σε φάρμακα πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που μπορεί να έχουν ισχυρό αντίκτυπο στην πρόκληση σύγχυσης σ' αυτή τη σχέση φαρμάκων-συμβάντων. Όπως πολύ σωστά συνιστάται στις προαναφερθείσες κλινικές οδηγίες, οι συστάσεις θα μπορούσαν να διατυπωθούν μόνο όταν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες θα παρέχουν τα απαραίτητα αποδεικτικά στοιχεία, ενδεχομένως στο σύνολο ενός κοινού πλαισίου αναφοράς δεδομένων, από μια διεθνή συνεργασία (Sessa et al., 2019).

Η μελέτη των Sessa et al. (2019) είναι η πρώτη που δείχνει ότι για τις περισσότερες από τις περιπτώσεις που περιγράφουν τα προκαλούμενα από DOACs ανεπιθύμητα συμβάντα που περιλαμβάνονται στο Med DRASMQ (the Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Query), στα «Θέματα εγκυμοσύνης και νεογνών», η συσχέτιση περιέχει σύγχυση από παράγοντες διαφορετικούς από τα DOACs. Όταν αφαιρούνται περιπτώσεις με εναλλακτικές αιτίες, σε παγκόσμια κλίμακα, σ' αυτή η μελέτη δεν βρέθηκαν αποδεικτικά στοιχεία από συστήματα αναφοράς για αυξημένη πιθανότητα αναφοράς αυτόματης αποβολής, έναντι άλλων ανεπιθύμητων συμβάντων για το rivaroxaban, όταν συγκρίθηκε με όλα τα άλλα φάρμακα που περιλαμβάνονται στη βάση δεδομένων "VigiBase" ή τη βαρφαρίνη. Για το apixaban, οι Sessa et al. (2019) παρατήρησαν αυξημένη πιθανότητα αναφοράς του προαναφερθέντος συμβάντος ή επαγόμενης άμβλωσης, σε σύγκριση με όλα τα άλλα φάρμακα, τη βαρφαρίνη ή το rivaroxaban. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Sessa et al. (2019) δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων που μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα στην κλινική πρακτική.

7.2 Αρρυθμίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Οι καρδιακές αρρυθμίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελούν σοβαρή απειλή για την υγεία τόσο της μητέρας, όσο και του εμβρύου. Οι γυναίκες με ταχυαρρυθμίες ή συγγενής καρδιοπάθειες διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη αρρυθμιών. Αναπτύσσονται επίσης de novo ή εμφανίζονται σε γυναίκες χωρίς εμφανείς καρδιακές παθήσεις. Οι ταχυαρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένων τόσο των υπερκοιλιακών όσο και των κοιλιακών ταχυκαρδιών, είναι οι πιο

συχνές καρδιακές επιπλοκές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όχι μόνο η μητέρα, αλλά και το έμβρυο μπορεί να αναπτύξουν ταχυαρρυθμίες. Οι ακριβείς μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η ανάπτυξη καρδιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι άγνωστοι και η επιλογή του κατάλληλου τρόπου θεραπείας παρεμποδίζεται από την έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών σε έγκυες γυναίκες (Yaksh et al., 2016).

Συχνότητες εμφάνισης καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Μητρικές αρρυθμίες

Οι (υπερ)κοιλιακές έκτακτες (πρόωρες) ταχυκαρδίες (SPBs) είναι οι συχνότερα παρατηρούμενες αρρυθμίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ακολουθούμενες από τις παροξυσμικές υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες (SVT). Τα περιστατικά είναι 33 και 24 ανά 100.000 εγκυμοσύνες αντίστοιχα. Η κολποκοιλιακή κομβική ταχυκαρδία επανεισόδου (AVNRT) και η κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου (AVRT) είναι οι πιο συχνές υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες τόσο σε έγκυες, όσο και σε μη έγκυες γυναίκες, με δομικά φυσιολογικές καρδιές και συνήθως δεν προκαλούν αιμοδυναμική επιδείνωση. Μελέτες που διερευνούν τον κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης παροξυσμικής SVT είχαν ασυνεπή μεταξύ τους αποτελέσματα (Yaksh et al., 2016). Οι Tawam et al. (1993) είχαν περιγράψει την de novo ανάπτυξη παροξυσμικών SVT κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε 13 από 38 γυναίκες (34%). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με μια μελέτη των Lee et al. (1995) που ανέφεραν την de novo ανάπτυξη παροξυσμικής SVT μόνο στο 3,9% των κήσεων. Παρατηρήθηκαν υποτροπές σε 55 από 65 (85%) έγκυες γυναίκες με ιστορικό παροξυσμικής SVT. Σε γυναίκες με συγγενείς καρδιακές παθήσεις (CHD), οι αρρυθμίες, κυρίως SVT, εμφανίστηκαν στο 4,5% και συσχετίστηκαν με πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας κυανωτικών καρδιακών παθήσεων (διορθωμένη/μη διορθωμένη) και χρήση καρδιακής φαρμακευτικής αγωγής πριν από την κύηση. Η εστιακή κολπική ταχυκαρδία (FAT) εμφανίζεται σπάνια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έχει περιγραφεί κυρίως σε αναφορές περιπτώσεων. Η κολπική μαρμαρυγή (AF) ή ο κολπικός πτερυγισμός (AFL) αναπτύσσονται σπάνια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έχει αναφερθεί συνδυασμένη συχνότητα 2 ανά 100.000 εγκυμοσύνες. Σε ασθενείς με γνωστή AF/AFL, έχει περιγραφεί ποσοστό υποτροπής 52% (Yaksh et al., 2016).

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης κοιλιακών ταχυαρρυθμιών ή ταχυκαρδιών (VT) ή κοιλιακής μαρμαρυγής (VF) σε έγκυες γυναίκες, είναι επίσης πολύ χαμηλή (2 ανά 100.000 εγκυμοσύνες). Σε γυναίκες με δομικά φυσιολογικές καρδιές, μπορεί να αναπτυχθεί μονομορφική VT κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, για παράδειγμα ως αποτέλεσμα της στεφανιαίας νόσου ή της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Οι VTs εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με υποκείμενη επίκτητη (νόσος στεφανιαίας αρτηρίας, νόσος των καρδιακών βαλβίδων, περιγεννητική καρδιομυοπάθεια) ή κληρονομική καρδιακή νόσο (CHD ή διαυλοπάθειες). Οι VT υποτροπές έχουν

περιγραφεί στο 27% των γυναικών με καρδιακά νοσήματα και επεισόδια VT πριν από την εγκυμοσύνη (Yaksh et al., 2016).

Εμβρυϊκές αρρυθμίες

Οι ταχυαρρυθμίες του εμβρύου εμφανίζονται σε περίπου 2% των κύσεων. Οι περισσότερες αρρυθμίες είναι παροξυσμικές SVT (73%) ή AFL (26%) (Moodley et al., 2013). VTs είχαν περιγραφεί σε μια ανασκόπηση από τους Krapp et al. (2003) σε 3 από τις 485 περιπτώσεις (0,6%) και μπορεί να σχετίζονται με μυοκαρδίτιδα, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή συγγενές σύνδρομο μακρού QT (Yaksh et al., 2016).

Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το καρδιαγγειακό σύστημα αντιμετωπίζει σημαντικές αλλαγές που μπορούν να επιταχύνουν την εμφάνιση αρρυθμιών. Πρώτον, ο όγκος του αίματος αυξάνεται κατά 35-40% και συνοδεύεται από αύξηση του καρδιακού ρυθμού και ταυτόχρονη μείωση της αγγειακής αντίστασης. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής απόδοσης κατά 30-50%, ξεκινώντας ήδη τις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης και με τη μεγαλύτερη αύξηση να συμβαίνει τις πρώτες 16 εβδομάδες. Ο αυξημένος όγκος του αίματος έχει φυσιολογικό δομικό αντίκτυπο στην καρδιά. Οι κοιλίες και οι κόλποι διαστέλλονται και η αριστερή κοιλιακή μάζα αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτές οι επιδράσεις είναι ακόμη μεγαλύτερες σε δίδυμες/πολλαπλές κύσεις. Η μηχανική τάση μπορεί να διευκολύνει τις αρρυθμίες με αποπόλωση του δυναμικού της μεμβράνης, πρόωρες αποπόλωσεις και διασπορά της αντίστασης προς τη θεραπεία. Επιπλέον, η αύξηση του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να λειτουργήσει ως έναυσμα για ευαίσθητες ασθενείς. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη μπορεί να συμβάλλουν στην αλλοίωση της καρδιακής επαναπόλωσης, διευκολύνοντας τις αρρυθμίες (Yaksh et al., 2016).

Εκτός από την υπερδυναμική κυκλοφορική κατάσταση και την αλλοιωμένη ορμονική κατάσταση που πιθανώς προδιαθέτουν τις έγκυες γυναίκες σε αρρυθμίες, η υψηλή συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο ή προηγούμενα αρρυθμικά επεισόδια, δείχνει ότι αυτός είναι πιθανώς ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αρρυθμίες κατά την εγκυμοσύνη (Yaksh et al., 2016).

Ενδείξεις και εκτιμήσεις για την αντι-αρρυθμική φαρμακευτική θεραπεία κατά την εγκυμοσύνη

Ο στόχος της θεραπείας με αντιαρρυθμικά φάρμακα (AAD) είναι γενικά η μείωση της έκτοπης δραστηριότητας ή η τροποποίηση της αγωγής με κρίση. Το ιδανικό AAD έχει μεγαλύτερη επίδραση στο αρρυθμογόνο υπόστρωμα από ότι στους φυσιολογικούς αποπολωτικούς ιστούς, μειώνει τη θνησιμότητα και δεν έχει παρενέργειες. Ωστόσο, πολλά από τα επί του παρόντος διαθέσιμα AAD έχουν προ-αρρυθμογόνα αποτελέσματα και θα μπορούσαν ακόμη και να αυξήσουν τη θνησιμότητα (Yaksh et al., 2016).

Η φαρμακευτική θεραπεία μιας εγκύου γυναίκας είναι επιτακτική σε περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας και / ή μειωμένης ροής αίματος πλακούντα-μήτρας. Το κύριο ζήτημα της φαρμακολογικής θεραπείας των ταχυαρρυθμιών κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι η πιθανή τερατογόνος επίδραση στο έμβρυο, καθώς τα περισσότερα AADs διασχίζουν τον φραγμό του πλακούντα. Η διατήρηση επαρκών θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες προκαλείται από αυξημένο ενδοαγγειακό όγκο, μείωση συγκεντρώσεων πρωτεϊνών πλάσματος, αυξημένη ροή αίματος στα νεφρά και ηπατικό μεταβολισμό. Η γαστρεντερική απορρόφηση μεταβάλλεται επίσης από αλλαγές στη γαστρική έκκριση και την εντερική κινητικότητα. Στη συνέχεια, ίσως αναπτυχθεί εμβρυϊκός ύδρωπας και μπορεί να προκύψει πρόωρος τοκετός ή θάνατος του εμβρύου (Yaksh et al., 2016).

7.2.1 Επίδρασεις και ασφάλεια των αντιαρρυθμικών φαρμάκων

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για τα αποτελέσματα και την ασφάλεια της θεραπείας με AAD κατά την εγκυμοσύνη. Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (The US Food and Drug Administration, FDA) έχει ταξινομήσει τα φάρμακα σε πέντε κατηγορίες (A-D και X) για να υποδείξει τις υποτιθέμενες επιδράσεις και το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων. Στις κατηγορίες A και B, οι μελέτες δεν έδειξαν τοξικές επιδράσεις στο έμβρυο, ενώ στην κατηγορία B τα στοιχεία προκύπτουν μόνο από μελέτες σε ζώα. Στην κατηγορία C έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητα συμβάντα στο έμβρυο σε μελέτες σε ζώα και στην κατηγορία D ανεπιθύμητες παρενέργειες στο έμβρυο έχουν αναφερθεί σε μελέτες σε ανθρώπους. Ωστόσο, για όλες αυτές τις κατηγορίες τα πιθανά οφέλη μπορεί να υπερτερούν των κινδύνων, οπότε το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί εάν το απαιτεί η πάθηση. Μόνο στην κατηγορία X το φάρμακο αντενδείκνυται σαφώς λόγω ουσιαστικών ενδείξεων για ανεπιθύμητες παρενέργειες στο έμβρυο. Εδώ οι κίνδυνοι δεν υπερβαίνουν τα πιθανά οφέλη. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι αυτό το σύστημα είναι μια απλοποιημένη ταξινόμηση και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται λεπτομερείς πληροφορίες για τα φάρμακα κατά τον προσδιορισμό της πιθανής ασφάλειας σε μεμονωμένες ασθενείς. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (The American Academy of Pediatrics, AAP) έχει κατατάξει

τα περισσότερα AADs ως συμβατά με το θηλασμό. Μόνο η ατενολόλη και η αμιοδαρόνη είναι πιθανώς λιγότερο ευνοϊκά για χρήση κατά την περίοδο γαλουχίας. Τα AADs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν διερευνηθεί εκτενέστερα για τη θεραπεία των εμβρυϊκών αρρυθμιών. Τα AADs που συνιστώνται για αρρυθμίες του εμβρύου περιλαμβάνουν τη σοταλόλη και τη διγοξίνη (Yaksh et al., 2016).

7.2.2 Φαρμακευτική Θεραπεία

Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία

Εάν απαιτείται άμεση μετατροπή των AVNRT ή AVRT και η τεχνική διέγερσης πνευμονογαστρικού (vagal manoeuvre) δεν είναι επιτυχής, συνιστάται η χορήγηση αδενοσίνης IV. Αυτό τερματίζει περίπου το 90% των AV(N)RTs. Μια εναλλακτική λύση είναι η μετοπρολόλη IV. Εάν απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία για AVNRT, η δακτυλίτιδα (digitalis) ή η μετοπρολόλη είναι τα φάρμακα πρώτης γραμμής. Η ηλεκτρική ή φαρμακολογική καρδιομετατροπή για FAT, αν και συχνά επιτυχημένη, αποθαρρύνεται λόγω του σχετικά υψηλού κινδύνου υποτροπών και υποδεικνύεται μόνο σε περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας. Η χορήγηση αδενοσίνης μπορεί να τερματίσει με επιτυχία το FAT στο 30%. Ο έλεγχος του ρυθμού στο FAT ενδείκνυται για την πρόληψη της ταχυκαρδιομυοπάθειας και μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση digitalis ή μετοπρολόλης. Η χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης αμιοδαρόνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο όταν το FAT έχει ως αποτέλεσμα αιμοδυναμική αστάθεια, είναι ανθεκτικό σε όλα τα άλλα AADs και απαιτείται μετατροπή σε φλεβοκομβικό ρυθμό (Yaksh et al., 2016).

Σε περίπτωση AF ή AFL που απαιτεί μετατροπή σε φλεβοκομβικό ρυθμό, η χρήση ιβουτιλίδης ή φλεκαϊνίδης είναι αποτελεσματική και συνιστάται για μη έγκυες ασθενείς (January et al., 2019), ωστόσο η εμπειρία αυτών των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περιορισμένη. Σε έγκυες γυναίκες με επεισόδιο AF ή AFL με διάρκεια μεγαλύτερη από 48 ώρες που απαιτεί άμεση καρδιομετατροπή, είναι αναγκαία η χρήση αντιπηκτικών από του στόματος τουλάχιστον τρεις εβδομάδες πριν από την καρδιοανάταξη. Η κολπική αποπληξία μετά την καρδιομετατροπή αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και συνεπώς συνιστάται η συνέχιση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες (European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), et al., 2011).

Τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά πρέπει να αντικατασταθούν από ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους κατά το πρώτο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, λόγω των πιθανών αρνητικών επιπτώσεων στο έμβryo. Η μετοπρολόλη είναι το φάρμακο πρώτης επιλογής για τον

έλεγχο του καρδιακού ρυθμού. Το verapamil είναι το φάρμακο δεύτερης επιλογής, καθώς τα επίπεδα διγοξίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αναξιόπιστα. Η προπαφαινόνη ή η φλεκαϊνίδη σε συνδυασμό με τους παράγοντες αποκλεισμού του κολποκοιλιακού κόμβου ή τη σοταλόλη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν αποτύχουν άλλες στρατηγικές ελέγχου του ρυθμού (Yaksh et al., 2016).

Κοιλιακή ταχυκαρδία

Η επείγουσα θεραπεία της κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT) ενδείκνυται σε όλες τις ασθενείς και μπορεί να επιτευχθεί με ηλεκτρική (πρώτη επιλογή) ή φαρμακολογική καρδιομετατροπή (European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), et al., 2011). Η αμιοδαρόνη IV πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν η VT επιμένει, ή όταν η VT προβάλλει αντίσταση στην ηλεκτρική καρδιομετατροπή και στα φάρμακα. Ασθενείς με δομικά φυσιολογικές καρδιές ή συγγενές σύνδρομο μακρού QT θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με β-αποκλειστές ως προφύλαξη για την εμφάνιση υποτροπών VT. Η βεραπαμίλη θα μπορούσε επίσης να εξεταστεί σε ασθενείς χωρίς δομική καρδιακή νόσο (Yaksh et al., 2016).

Εμβρυϊκές αρρυθμίες

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η εμμογή των εμβρυϊκών αρρυθμιών προδιαθέτει για την ανάπτυξη εμβρυϊκού ύδρωπα, κοιλιακής δυσλειτουργίας ή θανάτου. Επομένως, ενδείκνυται η θεραπεία επίμονων εμβρυϊκών αρρυθμιών. Η φαρμακολογική θεραπεία των πρωτοπαθών εμβρυϊκών αρρυθμιών περιλαμβάνει τη διγοξίνη ως την πρώτη επιλογή. Εάν δεν είναι επιτυχής, μπορούν να χορηγηθούν σοταλόλη και βεραπαμίλη, προκαϊναμίδη ή κινιδίνη. Αναστολείς διαύλων νατρίου και καλίου έχουν εφαρμοστεί με ασφάλεια κατά τη διάρκεια εμβρυϊκών κοιλιακών αρρυθμιών. Εάν η μητρική, διαπλακουντιακή θεραπεία δεν είναι επιτυχής, έχει περιγραφεί η χορήγηση μέσω ομφάλιου λώρου ή ενδοπεριτοναϊκά φαρμακευτικής αγωγής ή άμεσης ενδομυϊκής ένεσης στο έμβryo αντιαρρυθμικών παραγόντων. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση δεν έχει ενσωματωθεί στις ευρωπαϊκές ή αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές (Yaksh et al., 2016).

Κεφάλαιο 8. Αντιβιοτικά

Υπολογίζεται ότι 1 στις 4 γυναίκες θα λάβει αντιβιοτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης. Έκθεση στα αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με βραχυπροθέσμα (συγγενείς ανωμαλίες) και μακροπρόθεσμα (άσθμα, ατοπική δερματίτιδα) αποτελέσματα στο έμβρυο. Μόνο το 10% των αντιβιοτικών έχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλειά τους κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρ' όλ' αυτά, αντιβιοτικά όπως οι β-λακτάμες, βανκομυκίνη νιτροφουνιτοίνη, μετρονιδαζόλη και κλινδαμικίνη θεωρούνται ασφαλή και αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι κινολόνες και οι τετρακυκλίνες γενικά αποφεύγονται. Οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (STIs) και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν τις συχνότερες αιτίες για λήψη αντιβιοτικής αγωγής. Κάθε αγωγή χορηγείται λαμβάνοντας υπόψη την σχέση κινδύνου-ωφέλειας της ασθενούς και του εμβρύου, δεδομένου ότι μη επαρκώς θεραπευμένες λοιμώξεις οδηγούν σε αποβολή, προωρότητα και μειωμένο βάρος γέννησης. Ο κίνδυνος τερατογένεσης του εμβρύου κατά την ενδομήτρια έκθεση στα αντιβιοτικά, προβλέπεται σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του FDA.

8.1 Αμινογλυκοσίδες

Οι αμικασίνη, γενταμικίνη, στρεπτομυκίνη και τομπραμυκίνη είναι οι πιο ευρέως συνταγογραφούμενες αμινογλυκοσίδες. Κατά την διάρκεια της κύησης ο χρόνος ημίσειας ζωής των αμινογλυκοσιδών μειώνεται και η απομάκρυνση του φαρμάκου αυξάνεται. Οι αμινογλυκοσίδες διαπερνούν τον πλακούντα και μπορεί να εμφανίσουν τοξικότητα στο έμβρυο κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συγγενούς αμφοτερόπλευρης κώφωσης σε έμβρυο, με έκθεση στην στρεπτομυκίνη κατά το πρώτο τρίμηνο, γι' αυτό το λόγο χαρακτηρίζεται κατηγορίας D από τον FDA. Η ωτοτοξικότητα με την οποία σχετίζονται οι υπόλοιπες αμινογλυκοσίδες δεν εμφανίζει κλινική σημασία.

8.2 Κινολόνες

Ανήκουν στην κατηγορία C από τον FDA. Οι κινολόνες έχουν ενοχοποιηθεί ότι σχετίζονται με συγγενείς ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και του μυοσκελετικού, σε μελέτες με ζώα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πολύ μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών του μυοσκελετικού στον άνθρωπο. Παρ' όλο που σύμφωνα με τα τελευταία αποτελέσματα οι κινολόνες δε φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη. Συνεπώς, δεν χορηγούνται σαν πρώτη γραμμής θεραπεία κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

8.3 Τετρακυκλίνες

Χαρακτηρίζονται κατηγορίας D από τον FDA. Σε μελέτες ζώων παρατηρείται εμβυτοξικότητα και τερατογένεση. Ενοχοποιούνται για συγγενείς ανωμαλίες μυοσκελετικού, όπως υποπλασία οστών. Στον άνθρωπο προκαλούν υπέρχρωση των δοντιών και υποπλασία του σμάλτου κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης. Αποφεύγεται η χορήγησή τους κατά την εγκυμοσύνη, κυρίως μετά τις 20 εβδομάδες.

8.4 Μετρονιδαζόλη

Παρ' όλο που χαρακτηρίζεται κατηγορίας B από τον FDA, υπάρχει σχετική αντένδειξη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Μελέτες έχουν δείξει ότι σχετίζεται με πρόωρο τοκετό και συγγενείς ανωμαλίες, όπως γαστροσχισση. Η κολπική χρήση της μετρονιδαζόλης σχετίζεται με κίνδυνο συγγενούς υδροκέφαλου. Παραμένει θεραπεία εκλογής για την θεραπεία τριχομοναδικής κολπίτιδας στην κύηση, χωρίς να έχει οριστεί σαφές ποσοστό κινδύνου κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

8.5 Τριμεθοπρίμη- Σουλφαμεθοξαζόλη

Χαρακτηρίζονται κατηγορίας C από τον FDA. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τερατογόνο δράση. Διαπερνούν τον πλακούντα και πρέπει να αποφεύγονται κατά το πρώτο τρίμηνο λόγω της δράσης της τριμεθοπρίμης ως ανταγωνιστής του φολικού. Έκθεση εμβρύου κατά το πρώτο τρίμηνο, σχετίζεται με ανωμαλίες νευρικού σωλήνα και καρδιακές ανωμαλίες. Η τριμεθοπρίμη σχετίζεται επίσης με πρόκληση ανατομικών ανωμαλιών, όπως σχιστίες και δυσμορφίες άκρων. Περίπου διπλάσιος κίνδυνος για καρδιακές και μυοσκελετικές ανωμαλίες έχει παρατηρηθεί σε έμβρυα γυναικών που είχαν λάβει τριμεθοπρίμη έως και 12 μήνες προ της σύλληψης. Παρ' όλ' αυτά, η λήψη φυλλικού οξέος μειώνει τον κίνδυνο τερατογένεσης από την τριμεθοπρίμη. Επίσης η χρήση τριμεθοπρίμης - σουλφαμεθοξαζόλης προκαλεί 3πλάσιο κίνδυνο ανωμαλιών ουροποιητικού συστήματος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Επιλεγμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν στο 2ο και 3ο τρίμηνο, χωρίς σοβαρό κίνδυνο τερατογένεσης. Και τα 9 νεογνά στη μελέτη των Beksacetal. (2017) ήταν απαλλαγμένα από ανωμαλίες, αν και 1 από αυτά απεβίωσε κατά τη νεογνική περίοδο. Παρ' όλα αυτά, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να φροντίσουν να εξισορροπήσουν τους κινδύνους που διατρέχουν η μητέρα και το έμβryo. Η ευημερία των μητέρων πρέπει να έχει προτεραιότητα.

Οι ψυχιατρικές ασθένειες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας δεν είναι ασυνήθιστες. Οι γυναίκες που πλήττονται αξίζουν τη βέλτιστη διαχείριση, αν προγραμματίζουν εγκυμοσύνη ή είναι ήδη έγκυες ή θηλάζουν, για να αποφευχθούν δυσμενείς μαιευτικές και νεογνικές εκβάσεις. Κοινή μέριμνα για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τις έγκυες γυναίκες με ψυχικές διαταραχές, είναι η υποτροπή των ψυχωσικών συμπτωμάτων μετά τη διακοπή των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Αυτό το ζήτημα επιβάλλει τη συνεχή χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης. Αν και η γενικότερη έλλειψη μελετών που εξετάζουν την ασφάλεια των αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, καθιστά επικίνδυνη την απόφαση να συνεχιστεί η χρήση αντιψυχωσικών ουσιών. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να ενημερώνουν τις μητέρες για το πλεονέκτημα της αποδοχής μιας πιθανής, μέτριας αύξησης του κινδύνου τερατογένεσης μάλλον και όχι μιας υποτροπής, η οποία από μόνη της μπορεί να προκαλέσει στρεβλώσεις στην φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη των απογόνων τους. Οι κλινικοί γιατροί, πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ορισμένους παράγοντες που οφείλονται στις ασθενείς, πριν συνταγογραφηθεί το καταλληλότερο αντιψυχωσικό φάρμακο, και αυτό σημαίνει έμμεσα την εξατομίκευση της θεραπείας. Οι περιπτώσεις καθίστανται δύσκολες όταν υπάρχουν και άλλες σχετικές ιατρικές παθήσεις οι οποίες πρέπει να βρίσκονται υπό παρακολούθηση, αλλά αν αυτό δε συμβαίνει, η μονοθεραπεία εφαρμόζεται με το βέλτιστο τρόπο (Yassar et al., 2017).

Δεδομένου ότι οι τυχαίοι μετένομοι, ελεγχόμενοι με εικονικό φάρμακο ερευνητικοί σχεδιασμοί είναι το χρυσό πρότυπο και μια προτιμώμενη προσέγγιση για την εξαγωγή ορισμένων συμπερασμάτων σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων, μπορούν επίσης να αποτελέσουν μια ηθική και δεοντολογική πρόκληση. Επομένως, τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα από αναφορές περιπτώσεων και μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των προοπτικών και των αναδρομικών στοιχείων, υποδηλώνουν ότι τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι ασφαλή για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, χωρίς να έχουν αναφερθεί συγκεκριμένα πρότυπα δυσπλασιών. Όπου είναι δυνατό, θα πρέπει να ασκούνται μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχει επίσης αναφερθεί ότι είναι ασφαλή για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού εκτός από την κλοζαπίνη, η οποία θεωρείται ότι δεν είναι ασφαλής, λόγω της ικανότητάς της να επιτυγχάνει σημαντικές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (Yassar et al., 2017).

Τα ζωτικά θέματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη διάρκεια της διαχείρισης των ασθενών, περιλαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τον προγραμματισμό των κήσεων και τη συμπλήρωση με φολικό οξύ (μορφή φυλλικού οξέος, folate) σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Άλλα θέματα είναι η τεκμηρίωση, η συζήτηση με τις ασθενείς και τους συγγενείς σχετικά με τις διαθέσιμες επιλογές διαχείρισης και οι περιορισμοί που προκύπτουν από την έρευνα και τα εκάστοτε αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια των αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη. Θα πρέπει να δημιουργηθεί μια λειτουργική διασύνδεση μεταξύ όλων των ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην περιγεννητική περίθαλψη, στην οποία συμπεριλαμβάνονται ο/η μαιευτήρας, ο/η ψυχίατρος, οι ειδικοί στο υπερηχογράφημα, ο/η νεογνολόγος, οι μαίες και ο/η κοινωνικός/ή λειτουργός. Οι κλινικοί χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να εξισορροπήσουν καλύτερα την ψυχική υγεία της μητέρας, την υγιή εγκυμοσύνη και τα θετικά αποτελέσματα για τη βρεφική υγεία (Yassar et al., 2017).

Υπάρχει έλλειψη εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών και συναίνεσης, όσον αφορά τη βέλτιστη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το μεγαλύτερο μέρος της διαθέσιμης βιβλιογραφίας περιλαμβάνει αναφορές περιπτώσεων ή αναδρομικές μελέτες που περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών. Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της χημειοθεραπείας στην ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου. Οι ανωμαλίες ανάπτυξης του εμβρύου είναι αναγνωρισμένα επακόλουθα της χημειοθεραπείας και η πιθανότητα ανωμαλιών ανάπτυξης του εμβρύου, καθώς και οι άλλες παρενέργειες διαφορετικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων πρέπει να συζητούνται με τις ασθενείς. Η τελική απόφαση σχετικά με τη θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το είδος της κακοήθειας και το στάδιό της, τη χειρουργική επέμβαση ή/και την ακτινοθεραπεία, το στάδιο της εγκυμοσύνης, την πιθανότητα παρενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τις επιθυμίες της ασθενούς. Η διεξαγωγή της θεραπείας για αυτές τις ασθενείς σε ένα μόνον αντικαρκινικό κέντρο, μπορεί να βοηθήσει στην εκπόνηση ενός σχεδίου για μια προοπτική μελέτη, για την εκτίμηση όλων των σχετικών παραγόντων και συνεπειών της χημειοθεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα των ανωμαλιών ανάπτυξης του εμβρύου. Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν υπόψη θέματα δεοντολογίας. Κάθε ασθενής πρέπει τελικά να αντιμετωπιστεί μεμονωμένα, με την καθοδήγηση μιας διεπιστημονικής ομάδας (Abdalla et al., 2017).

Το ερώτημα μιας ασθενούς των Temming et al. (2016) για το αν θα διακόψει το SSRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι αυτό που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς και οι πάροχοι καθημερινά. Υπάρχουν διάφορες πηγές διαθέσιμες για καθοδήγηση πριν τη λήψη αποφάσεων. Όταν πλησιάζει η κλινική λήψη αποφάσεων, όσον αφορά τόσο τα φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή, όσο και για τα συνταγογραφούμενα φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, μια αποφασιστική συζήτηση σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων στο πλαίσιο της ασθένειας για την οποία παρέχεται θεραπεία, είναι ό,τι καλύτερο μπορεί να γίνει. Σ' αυτές τις συζητήσεις, λαμβάνονται ιδανικά υπόψη η επίδραση της μη θεραπευόμενης ασθένειας στην εγκυμοσύνη, καθώς

και οι πιθανοί περιορισμοί των διαθέσιμων δεδομένων για πολλά φάρμακα. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν νεότερα φάρμακα με ελάχιστα δεδομένα ασφαλείας, φάρμακα που σχετίζονται με γνωστό κίνδυνο ή συνδυασμούς φαρμάκων, μπορούν να επωφεληθούν από τη συμβουλευτική με τον/τη γιατρό για τη μητέρα και το έμβρυο, ή την παραπομπή για γενετική συμβουλευτική, για να διερευνηθεί το περίπλοκο προφίλ κινδύνου-οφέλους και να καταλήξουν σε μια σύσταση για κάθε μια ασθενή ξεχωριστά (Temming et al., 2016).

Οι γυναίκες με ψυχιατρικές νόσους, οι οποίες είτε σχεδιάζουν εγκυμοσύνη, είτε είναι έγκυες, είτε θηλάζουν, χρειάζονται τις κατάλληλες συζητήσεις με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με το αν θα συνεχίσουν ή θα διακόψουν τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Αυτές οι αποφάσεις μπορούν ακόμη και να καθορίσουν την υπόλοιπη πορεία της ζωής του βρέφους, ή ακόμα και της μητέρας. Οι Yassar et al. (2017) έχουν κάνει ανασκόπηση μελετών σχετικά με τη χρήση συχνά χρησιμοποιούμενων αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε μια προσπάθεια να βοηθήσουν στη λήψη ποιοτικών αποφάσεων από κλινικούς γιατρούς και άλλους επαγγελματίες στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Παρ' όλο που οι μελέτες ορισμένων αντιψυχωσικών νέας γενιάς όπως η αριπιπραζόλη, η αμισουλπιρίδη, η ζιπρασιδόνη, είναι ακόμη λίγες, έχουν μελετηθεί τόσο οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες τυπικές (χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη) όσο και οι άτυπες ομάδες (ολανζαπίνη, κλοζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη) αντιψυχωσικών, και έχουν ταυτοποιηθεί οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την χρήση τους στην εγκυμοσύνη (Yassar et al., 2017).

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αρκούν για να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οποιοδήποτε αντιψυχωσικό είναι απολύτως ασφαλές για χρήση κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, επειδή οι μελέτες δεν έχουν εκπληρώσει το πρότυπο το οποίο περιλαμβάνει τη χρήση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, κλινικών δοκιμών, αλλά θέτει και ηθική/δεοντολογική πρόκληση. Οι ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις των αντιψυχωσικών φαρμάκων στο αναπτυσσόμενο νεογνό έχουν υποστηριχθεί από μελέτες που έχουν συσχετίσει ποικίλες συγγενείς ανωμαλίες με τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, η ευρεία ανασκόπηση των συγγενών παραμορφώσεων στα βρέφη γυναικών που έλαβαν αντιψυχωσικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, αποκαλύπτει την εμφάνιση λίγων μόνο περιπτώσεων συγγενών ατελειών, οι περισσότερες από τις οποίες δε συμβαίνουν σε υψηλότερο επίπεδο από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (Yassar et al., 2017).

Τα οφέλη από τη συνεχή χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες με ψυχιατρικές ασθένειες και κατά τη διάρκεια του θηλασμού, πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων που παρουσιάζει η έκθεση σε αντιψυχωσικά φάρμακα στο βρέφος, της ασθένειας της μητέρας που μένει χωρίς θεραπεία και της πιθανότητας υποτροπής, ώστε να επιτευχθεί μια ποιοτική απόφαση. Σε αυτή τη βάση, η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο εάν το όφελός τους υπερτερεί των εν

λόγω πιθανών κινδύνων, ενώ η οριστική αποσαφήνιση εκκρεμεί ενώ αναμένονται καλά ελεγχόμενες μελέτες (Yassar et al., 2017).

Η χρήση βαλπροϊκού οξέος κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τη σπονδυλική στήλη, αλλά τα δεδομένα σχετικά με τους κινδύνους άλλων συγγενών δυσπλασιών είναι περιορισμένα. Η χρήση μονοθεραπείας με βαλπροϊκό οξύ στο πρώτο τρίμηνο συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένους κινδύνους αρκετών συγγενών δυσπλασιών, σε σύγκριση με τη μη χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή με τη χρήση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (Jentink et al., 2010).

Τα νεότερης γενιάς AEDs, η λαμοτριγίνη και η λεβετιρακετάμη, δεν συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένους κινδύνους CMs σε σύγκριση με μάρτυρες. Ήταν σημαντικά λιγότερο πιθανό να συσχετιστούν με παιδιά που εμφάνισαν καρδιακές δυσπλασίες σε σύγκριση με μάρτυρες. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι αυτοί οι φαρμακευτικοί παράγοντες δεν είναι επιβλαβείς για βρέφη/παιδιά που εκτίθενται ενδομητρίως. Συνιστάται συμβουλευτική σχετικά με τους κινδύνους τερατογένεσης, όταν η συνταγή γράφεται για μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και πριν οι γυναίκες συνεχίσουν μ' αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες ενώ υπάρχει σκέψη για απόκτηση παιδιού, όπως η μετάβαση από την πολυθεραπεία σε μονοθεραπεία με τεκμήρια χαμηλότερου κινδύνου και η αποφυγή των AEDs, όπως το βαλπροϊκό, που συσχετίζονται σταθερά με CMs. Αυτές οι αποφάσεις πρέπει να εξισορροπούνται έναντι της ανάγκης για έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Ο μεγάλος όγκος στοιχείων στην ανάλυση των Veroniki et al. (2017), υποδηλώνει ότι οι νεότερης γενιάς AEDs, η λαμοτριγίνη και η λεβετιρακετάμη, δεν συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικά αυξημένους κινδύνους για τα CMs σε σύγκριση με μάρτυρες και ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερο πιθανό να συσχετιστούν με παιδιά που εμφάνισαν καρδιακές δυσπλασίες, σε σύγκριση με μάρτυρες. Αντίθετα, ο κίνδυνος δυσπλασιών αυξήθηκε για τα ethosuximide, βαλπροϊκό, τοπιραμάτη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και για 11 πολυθεραπείες. Επιπροσθέτως, εντοπίστηκε μια σημαντική σχέση μεταξύ τοπιραμάτης και αυξημένων συνδυασμένων εμβρυϊκών απωλειών. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή, καθώς η συνολική χαμηλή ποιότητα της διαθέσιμης έρευνας σχετικά με αυτό το θέμα, περιορίζει αυτό που μπορεί να συναχθεί οριστικά και οι AEDs ενδέχεται να είναι δυνητικά επιβλαβείς για βρέφη και παιδιά που εκτίθενται ενδομητρίως. Συνιστάται συμβουλευτική σχετικά με τους κινδύνους τερατογένεσης, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο (Veroniki et al., 2017).

Η συνταγογράφηση αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες παρουσιάζει προκλήσεις λόγω των πιθανών σοβαρών παρενεργειών τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβρυο. Επιπλέον, δεν υπάρχουν σημαντικές μελέτες που να καθοδηγούν την επιλογή του ασφαλέστερου και πιο αποτελεσματικού αντι-αρρυθμικού φαρμάκου. Γι' αυτό η έναρξη της αντι-

αρρυθμικής φαρμακευτικής θεραπείας απαιτεί προσεκτική εξέταση των πιθανών κινδύνων και οφελών για την κάθε ασθενή (Yaksh et al., 2016).

Βιβλιογραφία

Ελληνική

1. Εθνικό Συνταγολόγιο (2019). *8 Αντινεοπλασματικά και Ανοσοκατασταλτικά Φάρμακα 8.1 Αλκυλιούντες παράγοντες*. Διαθέσιμο από: <http://mail.ifet.gr/drugs/ingredients/mechlorethamine.htm>
2. Ξυδάκης Ε., Μαρκάτος Γ. (2007). *Κεφάλαιο 43. Αλκαλοειδή της βίνκα ρόζεα*. Σελ. 732-741. Στο: *Κλινική Ογκολογία*. Εκδ. ΕΕΠΟΕ. Διαθέσιμο από: <http://www.onco.gr/eepe-oncology-book.html> και <https://www.onco.gr/documents/XydakisMarkatos.pdf>
3. Πανόπουλος Χ. (2007). *Κεφάλαιο 46. Ταξάνες*. Σελ. 756-762. Στο: *Κλινική ογκολογία*. Ε.Ε.Π.Ο.Ε. Διαθέσιμο από: <http://www.onco.gr/documents/PanopoulosTaxanes.pdf>

Αγγλική

1. Abdalla N., Bizoń M., Piórkowski R., Stanirowski P., Cendrowski K., Sawicki W. (2017). Does Chemotherapy for Gynecological Malignancies during Pregnancy Cause Fetal Growth Restriction?. *Biomed Res Int*. 2017:7543421.
2. ACOG Practice Bulletin (2008). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 111(4):1001-20.
3. Albright C.M., Wenstrom K.D. (2016). Malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 33:2-18.
4. Alwan S., Reefhuis J., Rasmussen S.A., Olney R.S., Friedman J.M. (2007). Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 356(26):2684-92.

5. Amant F., Deckers S., Van Calsteren K., Loibl S., Halaska M., Brepoels L., Beijnen J., Cardoso F., Gentilini O., Lagae L., Mir O., Neven P., Ottevanger N., Pans S., Peccatori F., Rouzier R., Senn H.J., Struikmans H., Christiaens M.R., Cameron D., Du Bois A. (2010). Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 46(18):3158-68.
6. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M. et al. (2014). Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 24(3):394-403.
7. Amant F., Han S.N., Gziri M.M., Vandenbroucke T., Verheecke M., van Calsteren K. (2015). Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 29(5):741-53.
8. Avilés A., Díaz-Maqueo J.C., Talavera A., Guzmán R., García E.L. (1991). Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: Current status of 43 children. *American Journal of Hematology*. 36(4):243-248.
9. Ayad M., Costantine M.M. (2015). Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol*. 39(7):508–511.
10. Azim H.A. Jr., Pavlidis N., Peccatori F.A. (2010). Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev*. 36: 110–121.
11. Babic M., Jovic N. (2014). Postnatal concerns in children born to women with juvenile myoclonic epilepsy. European Congress on Epileptology. *Stockholm: Epilepsia*. 55(Suppl. 2):4–246, p. 128.
12. Bachanova V., Connors J.M. (2013). Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 8(3):211-217.

13. Banderali G., Martelli A, Landi M., et al. (2015). Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med.* 13:327.
14. Bapat P., Pinto L.S., Lubetsky A., et al. (2016). Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J Thromb Haemost.* 14(7):1436-1441.
15. Barut A., Arikan I., Barut F., Harma M., Harma M.I., and Payasli B. (2011). Ovarian cancer during pregnancy. *J Pak Med Assoc.* 61(9):914-6.
16. Basaran D., Turgal M., Beksac K., Ozyuncu O., Aran O., Beksac M.S. (2014). Pregnancy-associated breast cancer: clinicopathological characteristics of 20 cases with a focus on identifiable causes of diagnostic delay. *Breast Care (Basel).* 9(5):355–359.
17. Beksac K., Orgul G., Ozyuncu O., Yurdakok M., Altundag K., Beksac M.S. (2017). Chemotherapy during Pregnancy: Cases of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma, Chronic Myeloid Leukemia, Breast Cancer, Nasopharyngeal Cancer, and Choriocarcinoma. *Oncol Res Treat.* 40(7-8):441-445.
18. Bérard A., Azoulay L., Koren G., Blais L., Perreault S., Oraichi D. (2007). Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 63(2):196-205.
19. Berry D.L., Theriault R.L., Holmes F.A., Parisi V.M., Booser D.J., Singletary S.E., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. (1999). Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol.* 17(3):855-61.
20. Beyer-Westendorf J., Michalski F., Tittl L., et al. (2016). Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost.* 116(4):651-658.

21. Boyd A., Cowie V., and Gourley C. (2009). The use of cisplatin to treat advanced-stage cervical cancer during pregnancy allows fetal development and prevents cancer progression: Report of a Case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 19(2):273-6.
22. Bratila E., Ionescu C.A., Vladescu C.T., Cirstoiu M.M., Berceanu C. (2015). Gestational choriocarcinoma after term pregnancy: a case report. *Rom J Morphol Embryol*. 56(1):267-71.
23. Broussard C.S., Frey M.T., Hernandez-Diaz S., et al. (2014). Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a Centers for Disease Control and Prevention--convened meeting. *Am J Obstet Gynecol*. 211(3):208–214.e1.
24. Browne H., Mason G., Tang T. (2014). Retinoids and pregnancy: an update. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 16(1):7-11.
25. Cardonick E., Gilmandyar D., and Somer R.A. (2012). Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 120(6):1267-72.
26. Cardonick E., Iacobucci A. (2004). Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 5(5):283-91.
27. Cardonick E., Usmani A., and Ghaffar S. (2010). Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: Results of an international registry. *Am J Clin Oncol*. 33(3):221-8.
28. Calsteren K.V., Verbesselt R., Devlieger R. et al. (2010). Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *International Journal of Gynecological Cancer*. 20(9):1456-1464.

29. Doi D., Boh Y., Konishi H., Asakura H., and Takeshita T. (2009). "Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy," *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 280(4):633-636.
30. Chambers C.D., Hernandez-Diaz S., Van Marter L.J., et al. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 354(6):579-87.
31. Cheng Y.K., Zhang F., Tang L.L., Chen L., Zhou G.Q., Zeng M.S., Kang T.B., Jia W.H., Shao J.Y., Mai H.Q., Guo Y., Ma J. (2015). Pregnancy associated nasopharyngeal carcinoma: a retrospective case-control analysis of maternal survival outcomes. *Radiother Oncol*. 116(1):125-30.
32. Chien A.L., Qi J., Rainer B., Sachs D.L., Helfrich Y.R. (2016). Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 29(2):254-262.
33. Einarson A, Boskovic R. (2009). Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 15(3):183-192.
34. European Medicines Agency (2018). *Updated measures for pregnancy prevention during retinoid use*. [Internet only] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid-use_en.pdf
35. European Society of Gynecology (ESG) Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), et al. (2011). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 32(24):3147-3197.
36. Feghali M., Venkataramanan R., Caritis S. (2015). Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*. 39(7):512-519.

37. Ferrandina G., Distefano M., Testa A., De Vincenzo R., and Scambia G. (2005). Management of an advanced ovarian cancer at 15 weeks of gestation: Case report and literature review. *Gynecologic Oncology*, 97(2):693-696.
38. Framarino-dei-Malatesta M., Perrone G., Giancotti A., et al. (2015). Epirubicin: a new entry in the list of fetal cardiotoxic drugs? Intrauterine death of one fetus in a twin pregnancy. Case report and review of literature. *BMC Cancer*. 15:951.
39. Freyer A.M. (2009). *Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. *Obstet Med*. 2(2):89.
40. Ganapathi K.A., Paczos T., George M.D., Goodloe S., Balos L.L., Chen F. (2010). Incidental finding of placental choriocarcinoma after an uncomplicated term pregnancy: a case report with review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 29:476-478.
41. García-Manero M., Royo M. P., Espinos J., Pina L., Alcazar J.L., and López G. (2009). Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 35(2):215-8.
42. Ghaemmaghami F., Karimi Zarchi M. (2008). Early onset of metastatic gestational trophoblastic disease after full-term pregnancy. *Int J Biomed Sci*. 4(1):74-77.
43. Gottschalk I., Berg C., Harbeck N., Stressig R., Kozlowski P. (2011). Fetal Renal Insufficiency Following Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in Pregnancy: Case Report und Review of the Current Literature. *Breast Care (Basel)*. 6(6):475-478.
44. Greenberg W.M., Citrome L. (2007). Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS Drug Rev*. 13(2):137-177.
45. Gwyn K.M., Theriault R.L. (2000). Breast cancer during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol*. 1(3):239-243.

46. Henry D., Dormuth C., Winqvist B., et al. (2016). Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. *CMAJ*. 188(10):723-730.
47. Hubalek M., Smekal-Schindelwig C., Zeimet A.G. et al. (2007). Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. *Arch Gynecol Obstet*. 276(2):179-83.
48. Huybrechts K.F., Palmsten K., Avorn J., et al. (2014). Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 370(25):2397-2407.
49. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. (2019). AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [published correction appears in *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6):e285]. *Circulation*. 140(2):e125-e151.
50. Jentink J., Loane M.A., Dolk H., et al. (2010). Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 362(23):2185-2193.
51. Kaplan Y.C., Ozsarfaty J., Etwel F., Nickel C., Nulman I., Koren G. (2015). Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 173(5):1132-1141.
52. Karimi Zarchi M., Behtash N., and Modares Gilani M. (2008). Good pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for ovarian immature teratoma: A case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 277(1):75-8.
53. Kerr J.R. (2005). Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 25(3):438-41.

54. Köhler C., Oppelt P., Favero G. et al. (2015). How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 213(2):206–206.e5.
55. Kong T.W., Lee E.J., Lee Y., Chang S.J., Son J.H., Ryu H.S. (2014). Neoadjuvant and postoperative chemotherapy with paclitaxel plus cisplatin for the treatment of FIGO stage IB cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 57(6):539-543.
56. Koren G., Carey N., Gagnon R., Maxwell C., Nulman I., Senikas V. (2013). Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 35(3):263-278.
57. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, et al. (2003). Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart*. 89:913–7.
58. Kulin N.A., Pastuszak A., Sage S.R., et al. (1998). Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA*. 279(8):609-10.
59. Kulkarni J., Worsley R., Gilbert H., et al. (2014). A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One*. 9(5):e94788.
60. Lameijer H., Aalberts J.J.J., van Veldhuisen D.J., Meijer K., Pieper P.G. (2018). Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thromb Res*. 169:123-127.
61. Lee S.H., Chen S.A., Wu T.J., et al. (1995). Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 76:675–8.

62. Lin T.I., Lin J.C., Ho E.S., Chou M.M. (2007). Nasopharyngeal carcinoma during pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 46(4):423-6.

63. Lanowska M., Köhler C., Oppelt P., et al. (2011). Addressing concerns about cisplatin application during pregnancy. *J Perinat Med.* 39(3):279-285.

64. Lishner M., Avivi I., Apperley J.F., Evens A.M., Fumagalli M., Nulman I., Oduncu F.S., Peccatori F.A., Robinson S., van Calsteren K., Vandenbroucke T., van den Heuvel F., Amant F. (2016). Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an International consensus meeting. *J Clin Oncol.* 10;34(5):501-8.

65. Louik C., Lin A.E., Werler M.M., Hernández-Díaz S., Mitchell A.A. (2007). First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 356(26):2675-83.

66. Macfarlane A., Greenhalgh T. (2018). Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach?. *BMC Pregnancy Childbirth.* 18(1):200.

67. Mitchell A.A., Gilboa S.M., Werler M.M., et al. (2011). Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 205(1):51.e1-51.e518.

68. Mir O., Berveiller P., Ropert S., Goffinet F., and Goldwasser F. (2008). Use of platinumderivatives during pregnancy. *Cancer.* 113(11):3069-74.

69. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (2009). PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 6(7):e1000097.

70. Moodley S., Sanatani S., Potts J.E., Sandor G.G. (2013). Postnatal outcome in patients with fetal tachycardia. *Pediatr Cardiol.* 34(1):81-87.

71. Newport D.J., Calamaras M.R., DeVane C.L., Donovan J., Beach A.J., et al. (2007). Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*. 164(8):1214-20.

72. Newham JJ, Thomas S.H., MacRitchie K., McElhatton P.R., McAllister-Williams R.H. (2008). Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry*. 192(5):333-7.

73. Odelia A., Erel J., Chava P. et al. (2017). Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case-based questionnaire. *International Journal of Clinical Oncology*. 22(1):190-199.

74. Palani R., Milojkovic D., Apperley J.F. (2015). Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 94(Suppl 2):S167-76.

75. Palaia I., Pernice M., Graziano M., Bellati F., and Panici P.B. (2007). Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report. *American Am J Obstet Gynecol*. 197(4):e5-6.

76. Panchaud A., Csajka C., Merlob P., et al. (2012). Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: a multicenter prospective study. *J Clin Pharmacol*. 52(12):1844-1851.

77. Paskulin G.A., Gazzola Zen P.R., De Camargo Pinto L.L., Rosa R. and Graziadio C. (2005). Combined chemotherapy and teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 73(9):634-7.

78. Picone O., Lhommé C., Tournaire M. et al. (2004). "Preservation of pregnancy in a patient with a stage IIIB ovarian epithelial carcinoma diagnosed at 22 weeks of gestation and treated with initial chemotherapy: Case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 94(2):600-4.

79. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., et al. (2018). ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 39(34):3165-3241.
80. Ring A.E., Smith I.E., Jones A., Shannon C., Galani E., Ellis P.A. (2005). Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol.* 23(18):4192-7.
81. Rizack T., Mega A., Legare R., Castillo J. (2009). Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009; 84: 830-841. *Am J Hematol.* 84(12):830-41.
82. Ruiz Ramos J., Roma E., Palomar L., and Poveda J.L. (2013). Paclitaxel and carboplatin treatment for advanced ovarian cancer during pregnancy. *Chemotherapy.* 59(5):344-5.
83. Sachs H.C. (2013). The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 132(3):e796-809.
84. Servey J., Chang J. (2014). Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *Am Fam Physician.* 90(8):548-55.
85. Sessa M., Mascolo A., Callréus T., Capuano A., Rossi F., Andersen M. (2019). Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insight from VigiBase®. *Sci Rep.* 9(1):7236.
86. Shapiro L., Pastuszak A., Curto G., Coren G. (1997). Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study. *Lancet.* 350:1143.
87. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Rubach M. (2016). Gynaecological cancers coexisting with pregnancy - a literature review. *Contemp Oncol (Pozn).* 20(3):193-198.

88. Smith E.R., Borowsky M.E., and Jain V.D. (2013). "Intraperitoneal chemotherapy in a pregnant woman with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 122(2 Pt 2):481-3.

89. Sule E.A., Ewemade F. (2015). Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country. *Int J Surg Case Rep.* 17:117-120.

90. Tawam M., Levine J., Mendelson M., et al. (1993). Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 72:838-40.

91. Temming L.A., Cahill A.G., Riley L.E. (2016). Clinical management of medications in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 214(6):698-702.

92. Turgal M., Beksac K., Basaran D., Yazicioglu A., Ozyuncu O., Aran O., Beksac M. (2015). Pregnancy after cancer treatment and pregnancy associated cancer: a single center experience with 96 cases. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 21: 93-96.

93. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. et al. (2010). Cancer during pregnancy: An analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the Neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 28(4):683-9.

94. Veroniki A.A., Cogo E., Rios P., et al. (2017). Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 15(1):95.

95. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, Zurick A, Cohen LS. (2007). Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiat.* 164(12):1817-1824.

96. Voinescu P.E., Park S., Chen L.Q., et al. (2018). Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology.* 91(13):e1228-e1236.

97. Whitaker R. (2005). Anatomy of an epidemic: Psychiatric drugs and the astonishing rise of mental illness in America. *Ethical Hum Sci Serv.* 7(1): 23-35.

98. Williams A.L., Pace N.D., DeSesso J.M. (2020) Teratogen update: Topical use and third-generation retinoids [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *Birth Defects Res.*

99. Yaksh A., van der Does L.J., Lanters E.A., de Groot N.M. (2016). Pharmacological Therapy of Tachyarrhythmias During Pregnancy. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 5(1):41-44.

100. Odhejo Y.I., Jafri A., Mekala H.M., Hassan M., Mahmood Khan A., et al. (2017). Safety and Efficacy of Antipsychotics in Pregnancy and Lactation. *J Alcohol Drug Depend.* 5: 267.

101. Yellu M., Pinkard S., Ghose A., Medlin S. (2015). CML in pregnancy: a case report using leukapheresis and literature review. *Transfus Apher Sci.* 53(3):289-92.

102. Zagouri F., Sergentanis T. N., Chrysikos D., and Bartsch R. (2013). Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 121(2 Pt 1):337-43.

Παράρτημα

Συντομογραφίες

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists, Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων

AED: anti-epileptic drugs, αντιεπιληπτικά φάρμακα

AF: atrial fibrillation, κολπική μαρμαρυγή

AFL: atrial flutter, κολπικός πτερυγισμός

AVNRT: atrioventricular nodal reentrant tachycardia, κολποκοιλιακή κομβική ταχυκαρδία επανεισόδου

AVRT: atrioventricular reentrant tachycardia, κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου

BEP: σχήμα σισπλατίνης, ετοποσίδης και μπλεομυκίνης

CHDs: congenital heart diseases, συγγενείς καρδιακές παθήσεις

CM: congenital malformations, συγγενείς δυσπλασίες

CML: chronic myeloid leukemia, χρόνια μυελοειδής λευχαιμία

CrI: credible interval

DOACs: direct-acting oral anticoagulants, χορηγούμενα από του στόματος αμέσως δρώντα αντιπηκτικά

FAT: focal atrial tachycardia, εστιακή κολπική ταχυκαρδία

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, Παγκόσμια Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής

GA: gestational age, ηλικία κύησης

HL: Hodgkin's lymphoma, λέμφωμα Hodgkin

HPD: hours postdose, ώρες μετά τη δόση

NACH: neoadjuvant chemotherapy, νεοανσοενισχυτική χημειοθεραπεία

NHL: non-Hodgkin's lymphoma

NMA: network meta-analysis, μετα-ανάλυση δικτύων

NNT: a number needed to treat, αριθμός ασθενών που απαιτείται να θεραπευθούν ώστε να αποτραπεί ένα συμβάν

OR: odd ratios, λόγος σχετικών πιθανοτήτων

PPHN: persistent pulmonary hypertension of the newborn, επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού

RCT: randomized clinical trials, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

RTC: ratio to target concentration, αναλογία συγκέντρωσης/στόχου

SGAs: second generation antipsychotic medications, αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς

SPBs: (supra)ventricular premature beats, (υπερ)κοιλιακές έκτακτες (πρόωρες) ταχυκαρδίες

SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors, επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

SUCRA: surface under the cumulative ranking curve, επιφάνεια κάτω από την αθροιστική καμπύλη κατάταξης

SVT: paroxysmal supraventricular tachycardia, παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία

TDM: therapeutic drug monitoring

TKIs: thyrosine kinase inhibitors, αναστολείς κινάσης θυροσίνης

UGT1A4: γονίδιο UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A4

VT: ventricular tachycardia, κοιλιακή ταχυκαρδία

VF: ventricular fibrillation, κοιλιακή μαρμαρυγή

VSD: ventricular septal defect, μεσοκοιλιακή επικοινωνία