



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΝΟΥ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ"

υπό

Χρήστου Δ. Ντάγκα

Ειδικευόμενος Αναισθησιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα: Γεωργία Μίχα, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Γεωργία Μίχα, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Αλέξανδρος Δαπόντε, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μαρία Νταλούκα, Επιμελήτρια Β' Αναισθησιολογίας, Π.Π.Γ.Ν.Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Pain management in pregnancy and puerperium in the emergency department

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας κα. Μίχα Γεωργία, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, για την αμέριστη στήριξη και την επιστημονική καθοδήγηση στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής για την συνεισφορά τους, καθώς και τη Διευθύντρια του ΠΜΣ «Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα», κα. Αρναούτουγλου Ελένη για την οργάνωση αυτού του προγράμματος και τη συμβολή της στη διεύρυνση των επιστημονικών μου γνώσεων.

Επιπλέον, αξίζει να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Διευθυντή της Αναισθησιολογικής Κλινικής του ΠΓΝ Ιωαννίων, κ. Τζίμα Πέτρο, Καθηγητή Αναισθησιολογίας, αλλά και τους συναδέλφους μου για τη δυνατότητα που μου προσέφεραν να συμμετέχω ενεργά είτε δια ζώσης είτε εξ αποστάσεως στις υποχρεώσεις του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αγάπη τους και τη συνεχή στήριξη σε όλες μου τις επιστημονικές υποχρεώσεις, διότι χωρίς εκείνους, πιθανώς, τίποτα να μην ήταν εφικτό.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο πόνος κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας συνιστά συχνό φαινόμενο και η διαχείριση του αποτελεί – πολλές φορές – πρόκληση. Οι αλλαγές που υφίσταται το σώμα της γυναίκας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου είναι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση επώδυνων συνδρόμων, η διάγνωση και αντιμετώπιση των οποίων είναι συχνά δυσχερής λόγω των περιορισμών που επιβάλλει η κατάσταση της εγκύου ή της θηλάζουσας. Είναι εύλογο, λοιπόν, να υπάρχουν ερωτήματα και προβληματισμοί σχετικά με την ιδανική διαχείριση αυτής της πληθυσμιακής ομάδας στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ).

Σκοπός: Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η καταγραφή των συνηθέστερων αιτιών πόνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας και η σύνοψη των μέτρων αντιμετώπισης που συστήνονται σε επείγουσα βάση, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane και Scopus για μελέτες σχετικά με το θέμα, από την ίδρυσή τους έως το Φεβρουάριο του 2024. Στην αναζήτηση συμπεριλήφθηκαν όλοι οι τύποι μελετών, με δημοσιευμένες περιλήψεις στην ελληνική και την αγγλική γλώσσα, χωρίς να υπάρχει κάποιος άλλος περιορισμός.

Αποτελέσματα: Από την έρευνα διαπιστώθηκε, πως δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια η επίπτωση του πόνου σε γυναίκες στην κύηση και τη λοχεία και γίνεται αντιληπτό πως εμφανίζεται κάποιο επώδυνο σύνδρομο σχεδόν σε όλες αυτές τις γυναίκες. Οι έγκυες εμφανίζουν, συχνότερα, μυοσκελετικό πόνο, και συγκεκριμένα οσφυο-πυελικό (25-90%), ενώ οι θηλάζουσες υποφέρουν, ως επί το πλείστον, από πόνο μετά από τον τοκετό ή την καισαρική τομή (έως και 20%).

Σε ό, τι αφορά τη διαχείριση του πόνου γυναικών στην κύηση και τη λοχεία στο ΤΕΠ, βρέθηκε μόνο μία μελέτη σχετικά με την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας και τέσσερις μελέτες που αφορούν εν γένει τη διαχείριση του τραύματος στο ΤΕΠ, και όχι συγκεκριμένα την αντιμετώπιση του πόνου. Οι υπόλοιπες μελέτες, 253 στον αριθμό, που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπησης μας, περιλαμβάνουν δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση του οξέος και του χρόνιου πόνου σε εγκύους και λεχωίδες, χωρίς, παρόλα αυτά, να προσδιορίζεται το ΤΕΠ ως το σημείο αντιμετώπισης. Η έρευνά κατέληξε πως δεν υπάρχουν μελέτες με ισχυρή τεκμηρίωση σχετικά με το θέμα, καθώς ηθικοί και νομικοί περιορισμοί εμποδίζουν ή απαγορεύουν τη διεξαγωγή

τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών – και κατά επέκταση αξιόπιστων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων – σε εγκύους. Τα στοιχεία προκύπτουν, στην πλειοψηφία τους, από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, συνεπώς τα εξαγόμενα συμπεράσματα δεν μπορεί να είναι ασφαλή. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση του πόνου αυτών των γυναικών στο ΤΕΠ, παρά μόνο οδηγίες για τη διαχείριση γυναικών με σύνδρομο κατάχρησης οπιοειδών στην κύηση και τη λοχεία και οδηγίες και πρωτόκολλα για τη χορήγηση αναλγησίας και καταστολής σε θηλάζουσες

Συμπέρασμα: Η κλινική πράξη στηρίζεται – ελλείπει άλλων – σε δεδομένα που προέκυψαν από αξιόπιστες μελέτες σε άλλες πληθυσμιακές ομάδες και φαίνεται πως η κοινή πρακτική που ακολουθείται για την αντιμετώπιση του πόνου, δηλαδή η εφαρμογή της αναλγητικής κλίμακας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, είναι σχετικά ασφαλής στην κύηση και τη λοχεία. Ως επί το πλείστον, δίνεται έμφαση στη λήψη μη-φαρμακευτικών μέτρων, τα οποία αποτελούν την πρώτη γραμμή διαχείρισης, ενώ για τη χορήγηση φαρμάκων λαμβάνονται πάντα υπόψη όλες οι συστάσεις και προειδοποιήσεις των αρμόδιων φορέων σχετικά με την πιθανή επίπτωσή τους στη μητέρα και το έμβρυο ή το νεογνό, χωρίς να απορρίπτεται καθολικά η χρήση κάποιας φαρμακευτικής ουσίας. Οι επεμβατικές τεχνικές έχουν θέση στην αντιμετώπιση και η χρήση τους προτιμάται σε όλα τα στάδια της κύησης, του τοκετού και της λοχείας, καθώς μειώνουν την ανάγκη για φαρμακευτικούς αναλγητικούς παράγοντες. Τέλος, η ψυχολογική υποστήριξη των εγκύων και των θηλαζουσών έχει σπουδαία σημασία και ευεργετικό αποτέλεσμα στη διαχείριση του πόνου, καθώς αυτός συνδέεται με άγχος και κατάθλιψη.

Λέξεις- Κλειδιά: Πόνος, Κύηση, Λοχεία, , Θηλασμός, Μαιευτικός, Μη-μαιευτικός, Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

Abstract

Background: Pain during pregnancy and the postpartum period is a common and challenging phenomenon. The changes that a woman's body undergoes during this period are predisposing factors for the occurrence of painful syndromes, the diagnosis and treatment of which are often difficult due to the limitations imposed by the condition of being pregnant or breastfeeding. It is reasonable, therefore, for questions and concerns to arise regarding the optimal management of this patient population in the Emergency Department.

Objective: The aim of this literature review is to document the most common causes of pain during pregnancy and the postpartum period and to summarize the emergency management measures recommended by the literature.

Results: The research revealed that the impact of pain on pregnant and postpartum women cannot be precisely determined, but there is evidence that almost all these women experience some painful syndrome during this period. Pregnant women more frequently suffer from musculoskeletal pain, specifically lumbopelvic pain (25-90%), while breastfeeding women predominantly exhibit pain following childbirth or cesarean section (up to 20%).

Regarding pain management in women during pregnancy and postpartum in the Emergency Department (ED), only one study was found concerning the treatment of headache and four studies addressing the general management of trauma in the ED, but not specifically the management of pain. The remaining studies included in our review, provide data on the management of acute and chronic pain in pregnant and postpartum women; however, they do not specify the ED as the point of care. The research concluded that there are no studies with robust evidence on the subject, as ethical and legal restrictions hinder or prohibit the conduct of randomized clinical trials—and consequently reliable systematic reviews and meta-analyses—in pregnant women. Most data derive from retrospective observational studies, hence the conclusions drawn cannot be considered definitive. There are no guidelines for pain management in these women in the ED, except for guidelines on managing women with opioid use disorder during pregnancy and postpartum, as well as guidelines and protocols for administering analgesia and sedation in breastfeeding women.

Conclusion: It appears that the common practice of pain management, namely the application of the World Health Organization's analgesic ladder, is relatively safe

during pregnancy and the postpartum period. Emphasis is primarily placed on non-pharmacological measures, which constitute the first line of management, while the administration of medications always takes into account all recommendations and warnings from relevant authorities regarding their potential impact on the mother and the fetus or neonate, without completely rejecting the use of any pharmaceutical substance. Invasive techniques have a place in pain management and their use is preferred at all stages of pregnancy, childbirth, and the postpartum period, as they reduce the need for pharmacological analgesic agents. Finally, psychological support for pregnant and breastfeeding women is of great importance and has a beneficial effect on pain management, as pain may be associated with anxiety and depression.

Key-words: pain; pregnancy; postpartum; breastfeeding; obstetric pain; non-obstetric pain; emergency department

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 2: Ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές κατά την κύηση και τη λοχεία.....	10
2.1 Αλλαγές στην ανατομία και τη φυσιολογία ανά σύστημα.....	10
2.2 Ο πλακούντας και η μητρο-πλακουντιαία κυκλοφορία.....	14
2.3 Μεταφορά ουσιών από τη μητέρα στο έμβρυο.....	15
2.3.1 Μεταφορά ουσιών μέσω του πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης.....	15
2.3.2 Μεταφορά ουσιών μέσω του μητρικού γάλακτος κατά τη λοχεία.....	16
Κεφάλαιο 3: Αιτιοπαθογένεια και παθοφυσιολογία επώδυνων καταστάσεων κατά την κύηση και τη λοχεία.....	17
3.1 Οσφυαλγία – Πνευλικός πόνος.....	17
3.2 Κεφαλαλγία.....	20
3.3. Καρκινικός πόνος και πόνος οφειλόμενος σε αιματολογικά νοσήματα.....	21
3.4. Περιεγχειρητικός πόνος σε μη-μαιευτικές επεμβάσεις-Μετεγχειρητικός πόνος μετά από καισαρική τομή.....	22
3.5 Περιφερικές νευροπάθειες-Σύνδρομα παγίδευσης νεύρων.....	23
3.6 Τραύμα.....	23

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία.....	25
4.1 Στόχος μελέτης.....	25
4.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	25
4.3 Στρατηγική αναζήτησης.....	25
Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα.....	26
Κεφάλαιο 6: Συζήτηση.....	27

6.1 Μη φαρμακευτικές και συμπληρωματικές τεχνικές αντιμετώπισης..	28
6.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	29
6.2.1 Παρακεταμόλη.....	30
6.2.2 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.....	31
6.2.3 Οπιοειδή.....	32
6.2.4 Κορτικοστεροειδή.....	38
6.2.5 Τοπικά αναισθητικά.....	39
6.2.6 Βενζοδιαζεπίνες.....	39
6.2.7 Αντιεπιληπτικά.....	40
6.2.8 Αντικαταθληπτικά.....	42
6.2.9 Άλλες φαρμακευτικές ουσίες.....	44
6.3 Επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης.....	44
Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα.....	46
Κεφάλαιο 8: Σύνοψη διατριβής.....	47
Παράρτημα.....	48
Βιβλιογραφία.....	55

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Ο πόνος κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας είναι συχνό φαινόμενο και αρκετές είναι οι γυναίκες που αναζητούν βοήθεια στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) προκειμένου να ανακουφιστούν. Η αξιολόγηση και η διαχείριση του πόνου σε αυτή την ομάδα ασθενών αποτελεί μεγάλη πρόκληση, διότι αφενός είναι αναγκαίος ο εντοπισμός και η έγκαιρη αντιμετώπιση των απειλητικών για τη ζωή της εγκύου και του εμβρύου καταστάσεων που εκδηλώνονται με πόνο, αφετέρου διατίθενται περιορισμένα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέσα. Σε κάθε περίπτωση, για την αντιμετώπιση κάθε επώδυνης κατάστασης στην εγκυμοσύνη απαιτείται η συγκρότηση διεπιστημονικής ομάδας, μέλος της οποίας επιβάλλεται να είναι ένας μαιευτήρας που θα συμβάλει στην αναγνώριση του μαιευτικού επείγοντος, ώστε να διασφαλιστεί η ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης.

Σαφείς και καθολικά αποδεκτές κατευθυντήριες γραμμές δεν έχουν διατυπωθεί και είναι αντιληπτό πως, εφόσον είναι ανέφικτη η υλοποίηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών – και κατά επέκταση αξιόπιστων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετά-αναλύσεων – λόγω ηθικών ζητημάτων σχετικά με τις επιπτώσεις των φαρμακευτικών ουσιών στην υγεία του εμβρύου και της μητέρας, η κλινική πρακτική στηρίζεται σε μελέτες για την αντιμετώπιση του πόνου σε άλλες ομάδες ασθενών και παραλλάσσεται με βάση δεδομένα που προκύπτουν από προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, σειρές περιστατικών ή μεμονωμένα περιστατικά και την κλινική εμπειρία. Οι βασικές αρχές διαχείρισης του πόνου, βέβαια, δεν τροποποιούνται σημαντικά λόγω της εγκυμοσύνης, καθώς προτείνεται η αρχική αντιμετώπιση να είναι μη φαρμακολογική και σε επόμενο στάδιο και όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα – η χρήση των οποίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να είναι γνωστό πως είναι ασφαλής – να τιτλοποιείται σταδιακά η δόση τους.¹ Γενικά, τα ευρέως χρησιμοποιούμενα αναλγητικά δε φαίνεται να προκαλούν επιπλοκές ούτε στην έκβαση της κύησης, ούτε και στην ανάπτυξη του εμβρύου, ωστόσο είναι επιβεβλημένη η προσεκτική χρήση τους στο 1^ο τρίμηνο και στον τελευταίο μήνα της κύησης.² Παρόλα αυτά, δεν είναι λίγες οι γυναίκες που εκφράζουν ανησυχία και είναι διστακτικές σχετικά με τους θεραπευτικούς χειρισμούς για την αντιμετώπιση του πόνου κατά την κύηση και τη λοχεία και επιλέγουν να υποθεραπεύονται και να υποφέρουν, υπό το φόβο

να προκαλέσουν δυνητική βλάβη στο έμβρυο.³ Εντούτοις, η μη αντιμετώπιση του πόνου και η πιθανή μετάπτωση του σε χρόνιο ενοχοποιείται για αρκετές – και συχνά επικίνδυνες – επιπλοκές, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, που μπορεί να διαταράξουν την ομαλή εξέλιξη της κύησης και της γαλακτοφορίας.^{4,5} Είναι απαραίτητο, λοιπόν, οι γυναίκες και οι οικείοι τους να εκπαιδεύονται σχετικά, αλλά και να έχουν ρεαλιστικές προσδοκίες ανακούφισης από τον πόνο.

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα και η αναλυτική παρουσίαση της, με στόχο την μια ολοκληρωμένη προσέγγιση του ζητήματος της αντιμετώπισης του πόνου στην κύηση και τη λοχεία.

Κεφάλαιο 2: Ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές κατά την κύηση και τη λοχεία

2.1 Αλλαγές στην ανατομία και τη φυσιολογία ανά σύστημα

Η κύηση αποτελεί μία κατάσταση κατά την οποία λαμβάνουν χώρα πολυάριθμες αλλαγές σε όλα τα συστήματα της γυναίκας, τόσο ανατομικές όσο και φυσιολογικές, και θεωρείται η μοναδική φυσιολογική κατάσταση κατά την οποία η πλειοψηφία των ζωτικών φυσιολογικών παραμέτρων έχει παθολογική τιμή. Τα αίτια αυτών των μεταβολών είναι η δράση ορμονών, και κυρίως της προγεστερόνης, των οιστρογόνων και των προσταγλανδινών, καθώς και η ανάπτυξη του εμβρύου στη μήτρα που προκαλεί δομικές και μηχανικές μεταβολές στον ανθρώπινο σκελετό.⁶ Είναι προφανές, πως οι αλλαγές αυτές στην ανατομία και τη φυσιολογία σχετίζονται άμεσα με πολλά επώδυνα σύνδρομα που εκδηλώνονται στην κύηση και τη λοχεία και κρίνεται σκόπιμο να είναι γνωστές στα πλαίσια της διαχείρισης του πόνου σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στο ΤΕΠ.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και όσο το έμβρυο αναπτύσσεται, αυξάνεται σταδιακά το σωματικό βάρος της γυναίκας και η οβελιαία διάμετρος της κοιλιάς της, καθώς η μήτρα αυξάνεται σε μέγεθος και καθίσταται ενδοκοιλιακό όργανο (από ενδοπυελικό), συνήθως από τη 12^η εβδομάδα κύησης και ύστερα, ενώ ταυτόχρονα, μειώνεται το πάχος του τοιχώματός της και αυξάνεται το αμνιακό υγρό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, αφενός την αλλαγή του κέντρου βάρους του σώματος – που οδηγεί σε λόρδωση της σπονδυλικής στήλης – και τη μεγαλύτερη φόρτιση των μεσοσπονδυλίων δίσκων και αφετέρου τη συμπίεση των ενδοκοιλιακών οργάνων (στομάχι, έντερο, νεφροί, ουρητήρες) και μεγάλων αγγείων (κοιλιακή αορτή, κάτω κοίλη φλέβα) και του διαφράγματος. Μια κοινή επιπλοκή αυτού του φαινομένου είναι το σύνδρομο της κάτω κοίλης φλέβας, στο οποίο η εγκυμονούσα μήτρα αποφράσσει πλήρως την κάτω κοίλη φλέβα και μερικώς την αορτή, όταν η γυναίκα βρίσκεται σε ύπτια θέση, με επακόλουθη μείωση της φλεβικής επιστροφής, που εκδηλώνεται με ωχρότητα, υπόταση, εφίδρωση, ναυτία και έμετο και – σε κάποιες περιπτώσεις – συγχυτικά φαινόμενα.⁷ Προς αποφυγή του συνδρόμου προτείνεται η τοποθέτηση της μητέρας σε αριστερή πλάγια θέση.⁸ Ακόμη, επηρεάζεται ο θώρακας, του οποίου η προσθιοπίσθια διάμετρος και η περιφέρεια αυξάνονται, ενώ δε μένουν ανεπηρέαστα η καρδιά και οι πνεύμονες που, επίσης, ωθούνται προς τα πάνω και συμπιέζονται. Στις 20 εβδομάδες κύησης, η μήτρα

φτάνει στο επίπεδο του ομφαλού, ενώ μερικές εβδομάδες πριν τον τοκετό βρίσκεται στο επίπεδο των πλευρικών τόξων. Επιπλέον, παρατηρείται διάταση της ηβικής και των ιερολαγόνιων συμφύσεων, καθώς και χαλάρωση όλων των αρθρώσεων. Γίνεται, επομένως, εύκολα αντιληπτό πως οι παραπάνω αλλαγές σχετίζονται με την εμφάνιση επώδυνων συνδρόμων κατά την εγκυμοσύνη.

Προκειμένου να εξασφαλιστεί η απαραίτητη παροχή O_2 και θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, αυξάνεται ο όγκος αίματος (35-40%) από την 7^η εβδομάδα κύησης και διατηρείται σε αυτά τα επίπεδα έως και δύο εβδομάδες μετά τον τοκετό. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης του όγκου του πλάσματος (55%) χάρη στην επίδραση της οιστραδιόλης στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που προκαλεί αύξηση του ολικού νερού του σώματος, αλλά και στην αύξηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων (45%) λόγω της αυξημένης παραγωγής ερυθροποιητίνης κατά την εγκυμοσύνη.⁹ Αυτή η αύξηση του όγκου αίματος έχει δύο επιπτώσεις: (α) την εμφάνιση αναιμίας από αραιώση λόγω της ανομοιογενούς αύξησης του όγκου πλάσματος και της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης παρόλα αυτά, συνήθως, να διατηρείται (>11 g/dl) και (β) την ανάπτυξη υπερδυναμικής κυκλοφορίας με αύξηση του προφορτίου και την ταυτόχρονη μείωση του μεταφορτίου από τη μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων λόγω της δράσης της οιστραδιόλης και των προσταγλανδινών και της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO), με αύξηση του όγκου παλμού (20-30%). Η καρδιακή συχνότητα δεν μεταβάλλεται δραματικά, ωστόσο, λόγω των αιμοδυναμικών μεταβολών αυξάνεται η καρδιακή παροχή (35-40%). Η αύξηση της καρδιακής παροχής, όμως, καθώς συνυπάρχει με μείωση των περιφερικών αντιστάσεων (20%), δεν επηρεάζει τη μέση αρτηριακή πίεση και η υπέρταση στην κύηση θεωρείται πάντα παθολογική, εκτός από τη διάρκεια του τοκετού. Επιπρόσθετα, η πνευμονική κυκλοφορία αυξάνεται, όπως και οι πνευμονικές αντιστάσεις, αλλά οι πιέσεις – μεταξύ των οποίων και η πίεση ενσφηνώσεως – διατηρούνται αμετάβλητες, ενώ το ίδιο ισχύει και για την κεντρική φλεβική πίεση.

Τα παραπάνω δεδομένα είναι πολύ σημαντικά κατά την προσέγγιση της εγκύου με πόνο στα ΤΕΠ, κυρίως, γιατί τα σημεία της αιμορραγίας (ταχυκαρδία και υπόταση, μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης) – συχνό σύμπτωμα της οποίας είναι ο πόνος – εμφανίζονται καθυστερημένα λόγω του αιμοδυναμικού προφίλ της εγκύου. Επομένως, η γνώση των αιμοδυναμικών αυτών μεταβολών συμβάλει καθοριστικά στη διαφορική διάγνωση. Γενικότερα, υπάρχουν κλινικά και εργαστηριακά σημεία που αφορούν το

καρδιαγγειακό, τα οποία – ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες θεωρούνται παθολογικά – είναι φυσιολογικά κατά την εγκυμοσύνη και αναφέρονται στον πίνακα 1.

Σε ό,τι αφορά το αναπνευστικό σύστημα, πέρα από τις ανατομικές μεταβολές και τις αλλαγές και δυσκολίες που δυνητικά προκαλούν στη διαχείριση του αεραγωγού της εγκύου, σημειώνεται αύξηση του κατά λεπτού αερισμού (20-30%) λόγω αύξησης του αναπνεόμενου όγκου (30-50%) και – ελαφρώς – της αναπνευστικής συχνότητας. Ο υπεραερισμός – που οφείλεται στη δράση της προγεστερόνης – έχει αντίκτυπο στην οξεοβασική ισορροπία της γυναίκας, μειώνοντας το P_aCO_2 και προκαλώντας αναπνευστική αλκάλωση, η οποία αντισταθμίζεται με μείωση της συγκέντρωσης των διττανθρακικών ($[HCO_3^-]$) και μεταβολική οξέωση. Το pH είναι φυσιολογικό ή ελαφρώς αλκαλικό κατά την κύηση, ενώ παρατηρείται ήπια αύξηση του P_aO_2 . Επιπλέον, εύλογα υπάρχει αύξηση στην κατανάλωση O_2 (20%), διότι η μητέρα έχει υψηλές απαιτήσεις για να εξασφαλίσει το απαραίτητο οξυγόνο σε εκείνη και στο έμβρυο, γεγονός που – σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες ανατομικές αλλαγές – οδηγεί σε μείωση της περιόδου ασφαλούς άπνοιας.

Απότοκος της αύξησης της καρδιακής παροχής είναι η αυξημένη νεφρική αιματική ροή (RBF), όπως και ο αυξημένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), με συνέπεια επηρεασμένους δείκτες νεφρικής λειτουργίας κατά την εγκυμοσύνη.¹⁰ Οι εργαστηριακές τιμές της ουρίας, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος μειώνονται, επομένως δεν είναι πάντα αξιόπιστες και ενδεικτικές νεφρικής ανεπάρκειας. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση φαρμάκων και προσαρμογή της δόσης τους κατά την κύηση, από τη στιγμή που αφενός επηρεάζεται δυνητικά ο μεταβολισμός ή/και η απέκκριση τους, αφετέρου μια οξεία νεφρική βλάβη οφειλόμενη σε κάποιο φάρμακο, ίσως, να μη γίνει άμεσα αντιληπτή. Επιπλέον, σημειώνεται μείωση του ουδού απέκκρισης γλυκόζης και πρωτεϊνών στα ούρα με επακόλουθη γλυκοζουρία και πρωτεϊνουρία, οι οποίες θεωρούνται φυσιολογικές κατά την κύηση. Ιδιαίτερα συχνή και αρκετά επώδυνη μπορεί, επίσης, να είναι η διάταση ή η απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος κατά την εγκυμοσύνη λόγω των αυξημένων διαστάσεων της μήτρας και της πρόκλησης πιεστικών φαινομένων, γεγονός που – εκτός από πόνο – πιθανώς να οδηγήσει στάση ούρων, λοιμώξεις και νεφρολιθίαση.

Το γαστρεντερικό (ΓΕΣ) είναι, επίσης, ένα σύστημα που επηρεάζεται από την κύηση¹¹, καθώς πιέζονται ο στόμαχος και το έντερο από τη μήτρα με πιθανό επακόλουθο την πλήρη ή μερική απόφραξή τους και την εκδήλωση συμπτωμάτων ειλεού – ανάμεσα στα οποία κυριαρχεί ο διάχυτος κοιλιακός πόνος μαζί με ναυτία και εμέτους, τεινεσμό

και δυσκοιλιότητα. Επιπρόσθετα, εμφανίζονται ορμονοεπαγώμνες διαταραχές κινητικότητας του εντέρου και αυξημένη οξύτητα (και όχι τόσο ποσότητα) των γαστρικών υγρών με ταυτόχρονη μείωση του τόνου του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, που ευθύνονται για μη καθορισμένο κοιλιακό και καυστικό οπισθοστερνικό άλγος αντίστοιχα. Τέλος, η δράση ορμονών, όπως η προγεστερόνη οδηγεί σε αναστολή έκκρισης χολοκυστοκινίνης με συνέπεια την ατελή κένωση της χοληδόχου κύστης, που – παράλληλα με την αλλαγή στη σύσταση της χολής – οδηγεί δυνητικά σε χολόσταση, χολολιθίαση και χοληδοχολιθίαση και επεισόδια οξείας χολοκυστίτιδας, κωλικού χοληφόρων ή οξείας χολαγγειίτιδας.¹² Η χολοκυστεκτομή, μάλιστα, αποτελεί μία από τις συχνότερες μη-μαιευτικές χειρουργικές επεμβάσεις που υποβάλλεται μία γυναίκα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.¹³ Γίνεται, λοιπόν, σαφές πως η εκδήλωση πόνου λόγω μίας πάθησης του ΓΕΣ κατά την κύηση είναι συχνή και χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη διαφορική διάγνωση της αιτιοπαθογένειας του κοιλιακού άλγους και στη διάκριση σε μαιευτικό και μη.

Τέλος, όπως είναι γνωστό, η κύηση αποτελεί μία διαδικασία κατά την οποία συντελούνται πολλές ορμονικές μεταβολές. Εκτός των προφανών ορμονών που αυξάνονται (προγεστερόνη, οιστρογόνα, χορειακή γοναδοτροπίνη), σημειώνονται αλλαγές σε ολόκληρο το ενδοκρινικό σύστημα με τη συγκέντρωση των περισσότερων ορμονών να εμφανίζει αύξηση.¹⁴ Η πιο συχνή ενδοκρινική διαταραχή στην κύηση αφορά το θυροειδή αδένα, όπου παρατηρείται μείωση των επιπέδων της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) στο 1^ο τρίμηνο – λόγω αύξησης της χορειακής γοναδοτροπίνης και χημικής συγγένειας των δύο ορμονών – με σταδιακή αποκατάσταση των επιπέδων της και αύξηση της ολικής τριωδοθυρονίνης (T₃) και θυροξίνης (T₄), χωρίς όμως μεταβολή των ελεύθερων – άρα και δραστικών – κλασμάτων αυτών των ορμονών. Συνεπώς, παρόλο που έχει παρατηρηθεί διόγκωση του αδένα στην εγκυμοσύνη, η έγκυος παραμένει ως επί το πλείστον ευθυρεοειδική, αν και πολλά σημεία και συμπτώματα της κύησης μιμούνται τον υπέρ- ή τον υπο-θυρεοειδισμό για αυτό και χρειάζεται προσοχή στη διαφορική διάγνωση.^{15,16} Σε ό,τι αφορά το υπόλοιπο ενδοκρινικό σύστημα, αυξάνεται το μέγεθος της υπόφυσης, εμφανίζεται υπερκορτιζολαιμία και διαταραχές στο σύστημα παλινδρομής ρύθμισης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, υπερπλάσονται τα β-κύτταρα του παγκρέατος και παρατηρείται συχνά αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ υφίσταται συλλήβδην αλλαγές ο μεταβολισμός υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπαρών οξέων.¹⁶

2.2 Ο πλακούντας και η μητρο-πλακουντιαία κυκλοφορία

Ο πλακούντας αποτελεί ένα σπουδαίο εμβρυομητρικό όργανο, διότι αποτρέπει την ανοσολογική απόρριψη του εμβρύου από τη μητέρα, συμβάλλει στην αναπνοή και στη διατροφή του εμβρύου, καθώς μέσω αυτού συντελείται η ανταλλαγή θρεπτικών και άχρηστων ουσιών ενώ συμμετέχει στην παραγωγή και έκκριση ορμονών. Σχηματίζεται από κύτταρα της τροφοβλάστης, το έτερο τμήμα της βλαστοκύστης μαζί με την εμβρυοβλάστη από την οποία θα προέλθει το έμβρυο, και ήδη από την 3^η έως την 4^η εβδομάδα, έχει δημιουργηθεί ένα αρκετά σύνθετο δίκτυο εμβρυομητρικής ανταλλαγής συστατικών, αερίων και λοιπών προϊόντων του μεταβολισμού με προσεκβολές που ονομάζονται λάχνες. Η τροφοβλάστη διαιρείται σε δύο στιβάδες, την κυτταροτροφοβλάστη και την συγκυτιοτροφοβλάστη, η οποία διεισδύει στον φθαρτό (ενδομήτριο εγκυμονούσας μήτρας) και στο τοίχωμα των σπειροειδών αρτηριών. Με αυτόν τον τρόπο, κατά την 8^η εβδομάδα έχουν πλήρως σχηματιστεί οι δύο μοίρες του πλακούντα: (α) η εμβρυϊκή, που σχηματίζεται από το λαχνωτό χόριο και (β) η μητρική, που σχηματίζεται από το βασικό φθαρτό, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους μέσω του κυτταροτροφοβλαστικού ελύτρου. Μέσω του ελύτρου οι χοριακές λάχνες διεισδύουν και προσφύονται στο βασικό φθαρτό, ενώ μέσω χασμάτων στην επιφάνειά του τα αγγεία του ενδομητρίου εκβάλλουν στο μεσολάχνιο χώρο. Ως εκ τούτου, λοιπόν, σχηματίζονται διαφραγμάτια που διαιρούν τον πλακούντα σε κοτυληδόνες, καθεμία από τις οποίες αποτελείται από δύο ή περισσότερες στελεχιαίες λάχνες με διακλαδώσεις και συνθέτουν μια μεγάλη επιφάνεια ανταλλαγής ουσιών ανάμεσα στη μητέρα και το έμβρυο.

Σε ό,τι αφορά την αιματική κυκλοφορία, αυτή μπορεί να διακριθεί σε εμβryo-πλακουντιαία και σε μητρο-πλακουντιαία. Στην πρώτη, μη-οξυγονωμένο αίμα από το έμβρυο φθάνει μέσω των δύο ομφαλικών αρτηριών (κλάδοι των έσω λαγόνιων αρτηριών) στον πλακούντα· αυτές στη συνέχεια διαχωρίζονται και σχηματίζουν τις χοριακές αρτηρίες που εισέρχονται στις χοριακές λάχνες. Εκεί, ένα πλούσιο αρτηριο-φλεβικο-τριχοειδικό δίκτυο φέρνει πολύ κοντά το «φτωχό» σε O₂ και θρεπτικά συστατικά αίμα του εμβρύου στο «πλούσιο» μητρικό, όπου λαμβάνει χώρα η ανταλλαγή ουσιών. Το αίμα, αρχικά μέσω μικρών φλεβών που συνοδεύουν τις χοριακές αρτηρίες και στη συνέχεια μέσω της ομφαλικής φλέβας, επιστρέφει στο έμβρυο, και συγκεκριμένα στην κάτω κοίλη φλέβα. Ο ομφάλιος λώρος είναι το τμήμα που συνδέει τον πλακούντα με το έμβρυο και περιλαμβάνει τις δύο ομφαλικές

αρτηρίες και την ομφαλική φλέβα. Στη μητρο-πλακουντιαία κυκλοφορία, το αίμα της μητέρας εισέρχεται στο μεσολάχνιο χώρο μέσω των ελικοειδών αρτηριών (κλάδοι της μητριαίας αρτηρίας με έκφυση από την έσω λαγόνιο αρτηρία) και λόγω της διαφοράς πίεσης διαχέεται και δημιουργεί μια δεξαμενή, από την οποία αντλείται θρεπτικό αίμα για να μεταφερθεί στο έμβρυο. Μετά την ανταλλαγή το αίμα επιστρέφει μέσω των μικρότερων φλεβών στη μητριαία φλέβα (κλάδος έσω λαγονίου φλέβας) και εισέρχεται στην κυκλοφορία της μητέρας.¹⁷

2.3 Μεταφορά ουσιών από τη μητέρα στο έμβρυο

2.3.1 Μεταφορά ουσιών μέσω του πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης

Σχετικά με την αντιμετώπιση του πόνου σε γυναίκες στην εγκυμοσύνη και τη λοχεία, είναι μείζονος σημασίας η γνώση της φυσιολογίας και της φαρμακολογίας της μητρο-πλακουντιαίας κυκλοφορίας. Είναι, δηλαδή, απαραίτητο να είναι γνωστό ποιες ουσίες περνούν από τη μητέρα στο έμβρυο και ποια η συγκέντρωσή τους στο εμβρυϊκό αίμα και στους ιστούς. Ο τρόπος μεταφοράς, δηλαδή, οι κυτταρικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη διαδικασία, είναι: (α) η απλή διάχυση (παθητική μεταφορά), (β) η υποβοηθούμενη διάχυση, (γ) η ενεργητική μεταφορά και (δ) η πινοκύττωση.

Γενικά, όλα τα αναλγητικά διαπερνούν τον πλακούντα και δυνητικά επηρεάζουν το έμβρυο, ενώ ιδιαίτερα τα οπιοειδή και η χρήση τους από τη μητέρα έχουν συνδεθεί με εμβρυϊκές/νεογνικές επιπλοκές.¹⁸ Ταυτόχρονα, όμως, είναι – δυστυχώς – αδύνατο να υπολογιστεί η συγκέντρωση μιας ουσίας στο έμβρυο σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Ένας πρακτικός τρόπος «ποσοτικοποίησης» της μεταφοράς ουσιών είναι η σχέση που εκφράζει το λόγο των συγκεντρώσεων των ουσιών στη μητέρα και το έμβρυο (Fetal/Maternal, F/M). Επιπλέον, είναι άκρως σημαντικοί οι παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταφορά, καθώς εν πολλοίς καθορίζουν την ποσότητα φαρμάκου που διαπερνά τον πλακούντα και κατά επέκταση τον κίνδυνο τοξικότητας στο έμβρυο. Αυτοί παρατίθενται στον πίνακα 2.

2.3.2 Μεταφορά ουσιών μέσω του μητρικού γάλακτος κατά τη λοχεία

Εκτός της μεταφοράς ουσιών από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, άκρως καθοριστική είναι και η μεταφορά ουσιών μέσω του μητρικού γάλακτος κατά την περίοδο του θηλασμού. Σε περίπτωση που μια θηλάζουσα πρέπει να λάβει φαρμακευτική αγωγή για μία πάθηση (στην προκειμένη περίπτωση για τον πόνο), είναι

σημαντικό να καθοριστεί το κόστος-όφελος από τη λήψη του φαρμάκου, δηλαδή να συγκριθούν τα ευεργετικά οφέλη του θηλασμού με τις επιπτώσεις που θα υπάρξουν, αν μία ουσία περάσει στο έμβρυο μέσω του γάλακτος, και σχετικά με τις οποίες, όπως θα αναλυθεί και στη συνέχεια, υπάρχουν λίγες πληροφορίες. Συγκεκριμένα, κρίνεται επιβεβλημένο να αξιολογηθεί προ της χρήσης, το πόσο απαραίτητο είναι το φάρμακο για τη γυναίκα, πως αυτό επιδρά στη γαλακτοφορία, σε τι ποσότητα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, σε τι βαθμό απορροφάται από το θηλάζον νεογνό και κατά πόσο το επηρεάζει.¹⁹ Οι παράγοντες που καθορίζουν τη μεταφορά των αναλγητικών (αλλά και των υπόλοιπων φαρμάκων) στο μητρικό γάλα αφορούν, αρχικά, το ίδιο το φάρμακο και τις χημικές και φαρμακολογικές του ιδιότητες, δηλαδή το βαθμό ιονισμού του, το μοριακό βάρος, τη λιποδιαλυτότητα, τη σύνδεση με τις μητρικές πρωτεΐνες και τον όγκο κατανομής του. Γίνεται, λοιπόν, κατανοητό, πως αφενός οι σχετιζόμενοι με το φάρμακο παράγοντες που επηρεάζουν τη διαπλακουντιακή μεταφορά του καθορίζουν εν πολλοίς και την έκκριση του στο μητρικό γάλα και αφετέρου πως μία ουσία με μικρό βαθμό ιονισμού, χαμηλό μοριακό βάρος, υψηλή λιποδιαλυτότητα, μικρή σύνδεση με πρωτεΐνες και μικρό όγκο κατανομής περνάει σε μεγάλο βαθμό στο μητρικό γάλα. Επιπρόσθετα, φάρμακα με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής είναι πιθανότερο να βλάψουν το έμβρυο, ενώ το ίδιο ισχύει και για αυτά με μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα.²⁰ Η περίοδος χορήγησης, η διάρκεια και η δόση του φαρμάκου διαδραματίζουν, επίσης, σημαντικό ρόλο και είναι γεγονός πως τις πρώτες μέρες μετά το θηλασμό εκκρίνονται μικρές ποσότητες γάλακτος, άρα κατά επέκταση η χρήση φαρμάκων (στην προκειμένη περίπτωση αναλγητικών) είναι ασφαλέστερη. Εκτός από το φάρμακο, έχει βαρύνουσα σημασία και η ηλικία του νεογνού, καθώς τα πρόωρα νεογνά είναι πιο ευαίσθητα και ευάλωτα σε τοξικές ουσίες λόγω ανεπάρκειας μεταβολικών μηχανισμών^{19,21}, το γενετικό του προφίλ, αλλά, φυσικά, και η ύπαρξη κάποιου νεογνικού νοσήματος, όπως για παράδειγμα ένα μεταβολικό νόσημα.¹⁹ Τέλος, για να εκτιμηθεί η έκθεση του νεογνού σε έναν φαρμακευτικό παράγοντα υπάρχει μία εξίσωση που φαίνεται στην εικόνα 1.

Κεφάλαιο 3: Αιτιοπαθογένεια και παθοφυσιολογία επώδυνων καταστάσεων κατά την κύηση και τη λοχεία

Όπως διαπιστώνεται στην πράξη, εντέλει, οι εγκυμονούσες και θηλάζουσες γυναίκες αναζητούν συχνά βοήθεια στο ΤΕΠ για την αντιμετώπιση του πόνου, με την αιτιοπαθογένεια του να ποικίλει και να διακρίνεται αδρά σε: (α) περιπτώσεις επιδείνωσης μιας προϋπάρχουσας παθολογικής κατάστασης, παρά την αύξηση του ουδού του πόνου εξαιτίας της δράσης της προγεστερόνης²², είτε κατά σύμπτωση είτε λόγω της σωματικής ή/και ψυχολογικής επιβάρυνσης της γυναίκας κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου και (β) περιπτώσεις εμφάνισης ενός νέου επώδυνου συνδρόμου οφειλόμενου σε ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές κατά την κύηση και τη λοχεία.

3.1 Οσφυαλγία – Πυελικός πόνος

Η οσφυαλγία και ο πυελικός πόνος αποτελούν πρόβλημα που ταλανίζει μεγάλο ποσοστό του συνόλου του πληθυσμού και οι εγκυμονούσες και οι θηλάζουσες όχι μόνο δεν αποτελούν εξαίρεση, αλλά συνιστούν ομάδα υψηλού κινδύνου. Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί όροι στην προσπάθεια περιγραφής του πόνου στη συγκεκριμένη περιοχή²³, όπως “χαλάρωση πυελικών αρθρώσεων στην κύηση”, “πυελική οστεο-αρθροπάθεια” και “σπονδυλική και πυελική ανεπάρκεια” μεταξύ άλλων, με το γεγονός αυτό να προκαλεί πολλές φορές σύγχυση. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες γραμμές που εκδόθηκαν το 2008 περιγράφουν δύο κατηγορίες πόνου: (α) την οσφυαλγία, δηλαδή τον πόνο που εκτείνεται στην περιοχή από τον τελευταίο θωρακικό έως τον πρώτο ιερό σπόνδυλο και οριοθετείται πλάγια τους ανελκτήρες μύες της οσφυϊκής μοίρας της ράχης και (β) τον πυελικό πόνο, δηλαδή τον πόνο ανάμεσα στις οπίσθιες λαγόνιες ακρολοφίες και τις γλουτιαίες πτυχές, ιδιαίτερα στην περιοχή των ιερολαγονίων αρθρώσεων.²⁴⁻²⁶

Αρχικά, είναι αναγκαίο να τονιστούν ορισμένα σημεία που θα αναδείξουν τη σημασία της σωστής διαχείρισης αυτών των δύο επώδυνων συνδρόμων, που μαζί αναφέρονται ως οσφυο-πυελικός πόνος και συχνά συγχέονται μεταξύ τους ή και συνυπάρχουν, καθώς η κατανομή και η παθολογία τους είναι παρεμφερείς.²⁷ Πρώτα και κύρια, αποτελούν αναμφίβολα τη συνηθέστερη αιτία πόνου κατά την κύηση και τη λοχεία. Η παγκόσμια επίπτωση της οσφυαλγίας στην εγκυμοσύνη (Pregnancy-related Lower Back Pain, PLBP) υπολογίζεται στο 40,5% και είναι μεγαλύτερη στο 3^ο τρίμηνο²⁸, αν

και είναι πιθανό το ποσοστό αυτό να είναι ακόμη υψηλότερο²⁸⁻³⁰, ενώ ο πυελικός πόνος (Pregnancy-related Pelvic Girdle Pain, PPGP) εμφανίζεται κατά προσέγγιση σε ποσοστό 23-65%, ανάλογα με τις μεθόδους αξιολόγησης και διάγνωσης του³¹. Ο οσφυο-πυελικός πόνος (Pregnancy-related Lumbopelvic Pain, PLPP) συλλήβδην καταγράφεται περίπου σε τρεις στις πέντε εγκυμονούσες³² και η επίπτωση του είναι αντίστοιχα υψηλή και κατά την περίοδο της λοχείας.³³ Επιπρόσθετα, επηρεάζει πολλές φορές καθοριστικά τη λειτουργική κατάσταση της γυναίκας και περιστασιακά περιορίζει την καθημερινή της δραστηριότητα, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην επιδείνωση της ποιότητας ζωής της.^{34,35} Είναι, λοιπόν, προφανής ο λόγος που είναι αναγκαίο να αντιμετωπιστεί ορθά και έγκαιρα αυτό το φαινόμενο, καθώς σχετίζεται με τη δυνητική εμφάνιση επιπλοκών κατά την κύηση και τον τοκετό.^{36,37}

Λόγω της μεγάλης συχνότητας εμφάνισης του, ο οσφυο-πυελικός πόνος θεωρείται οριακά φυσιολογικό επακόλουθο της κύησης και λόγω της σημασίας του για την ποιότητα ζωής της γυναίκας δίνεται έμφαση στην αναγνώριση και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και στη διάγνωση της αιτίας, προκειμένου να υπάρξει μια σωστή και ολοκληρωμένη προσέγγιση που θα φτάσει στην αντιμετώπισή του και την ανακούφιση της γυναίκας. Έχουν λάβει χώρα αρκετές μελέτες με σκοπό την ανάδειξη των πιο σημαντικών προδιαθεσικών παραγόντων και φαίνεται πως για τον οσφυο-πυελικό πόνο καθοριστικής σημασίας είναι η ύπαρξη ιστορικού οσφυαλγίας προ της κύησης ή σε προηγούμενες κύσεις και η επίπονη σωματική δραστηριότητα κατά την κύηση, ενώ υπάρχει ασθενής ένδειξη ή και αντικρουόμενες απόψεις πως το ύψος και το βάρος της γυναίκας, το βάρος του εμβρύου, το κάπνισμά, η επισκληρίδιος αναισθησία και το παρατεταμένο δεύτερο στάδιο τοκετού (αμφότερα για εμφάνιση πόνου στη λοχεία), η χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα και το ιστορικό υπερκινητικότητας, επηρεάζουν^{23,38,39} Δεν έχει, επίσης, μέχρι στιγμής προκύψει πως η ηλικία, η εθνικότητα της μητέρας και ο αριθμός προηγούμενων κυήσεων συμβάλλουν στην εμφάνιση οσφυο-πυελικού πόνου, αν και αναφέρεται.²³ Σε ό, τι αφορά αποκλειστικά την οσφυαλγία, οι μελέτες δείχνουν πως, εκτός από τους προαναφερθέντες παράγοντες, δυνητικό ρόλο στην εμφάνιση πόνου διαδραματίζουν το τρίμηνο της κύησης, οι συχνές λοιμώξεις ουροποιητικού, η κύφωση, καθώς και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της γυναίκας^{30,34,40}, ενώ για την εμφάνιση πυελικού πόνου, από την άλλη, έχουν εξεταστεί πάνω από 100 διαφορετικοί παράγοντες σε περισσότερες από 20 μελέτες⁴¹ και υποστηρίζεται πως στους παράγοντες κινδύνου, πιθανώς, εντάσσονται, το ιστορικό τραύματος στη σπονδυλική στήλη ή/και την πύελο

και η συναισθηματική επιβάρυνση της γυναίκας κατά την κύηση.⁴² Τέλος, κατά την περίοδο της λοχείας ενοχοποιούνται σθεναρά για την εμφάνιση πυελικού πόνου, επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα πόνου κατά την κύηση, ο μεγάλος αριθμός θετικών δοκιμασιών πρόκλησης, η αναπηρία κατά την κύηση, η νευρωτική συμπεριφορά και τα υψηλά επίπεδα πεποίθηση αποφυγής φόβου και η κατάθλιψη, γεγονός που δεν ισχύει απόλυτα για το συναισθηματικό στρες, την καταστροφολογία και τις διαταραχές ύπνου.^{31,43}

Ο οσφυο-πυελικός πόνος στην κύηση και τη λοχεία αποδίδεται, κυρίως, σε μηχανικούς, τραυματικούς και ορμονικούς παράγοντες, αν και η αιτιοπαθογένεια δεν είναι απόλυτα σαφής, πιστεύεται πως είναι πολυπαραγοντική και εμπεριέχει και βιολογικές και γενετικές συνιστώσες.^{26,44} Οι αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στο σώμα της γυναίκας συντελούν στη διαταραχή των ανατομικών σχέσεων και την παραλλαγή των φυσιολογικών μηχανισμών με αποτέλεσμα, πιθανώς, την εμφάνιση επώδυνων συνδρόμων στην περιοχή της οσφύος και της πύελου που συχνά βασανίζουν τις γυναίκες και τις οδηγούν στο ΤΕΠ. Πρωτίστως, οι ανατομικές αλλαγές, όπως η επιβάρυνση της σπονδυλικής στήλης από την αύξηση του σωματικού βάρους, η μετατόπιση του κέντρου βάρους προς τα εμπρός και η λόρδωση, η χαλάρωση όλων των αρθρώσεων και η αξονική φόρτιση των μεσοσπονδυλίων δίσκων, καθώς και η νευρομυϊκή προσαρμογή του σώματος της γυναίκας στην κύηση με αυξημένη ενεργοποίηση των οσφυο-πυελικών μυών και καταπόνηση των μυών του πυελικού εδάφους, θεωρούνται εύλογα η κυριότερη αιτία οσφυο-πυελικού πόνου. Επιπλέον, το τραύμα επιπλέκει, δυστυχώς, συχνά – σύμφωνα με τα στοιχεία – την κύηση και τη λοχεία⁴⁵ και οδηγεί δυνητικά σε οσφυαλγία και πυελικό πόνο. Τέλος έχει μελετηθεί η επίδραση διάφορων ορμονών, όπως τα οιστρογόνα, προγεστερόνη και η ρελαξίνη στην ανάπτυξη οσφυο-πυελικού πόνου⁴⁶, με τις απόψεις να διίστανται. Παρόλα αυτά, η τελευταία μοιάζει να συνδέεται με την εμφάνιση του φαινομένου^{47,48} και ήδη έχουν λάβει χώρα προκλινικές μελέτες με στόχο την αναγνώριση των αντίστοιχων υποδοχέων και τη μελλοντική θεραπευτική στόχευσή τους.⁴⁹

Εν κατακλείδι, η οσφυαλγία και ο πυελικός πόνος αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για την εγκυμονούσα και της θηλάζουσας γυναίκας, καθώς επηρεάζουν καθοριστικά την ποιότητα ζωής δυσχεραίνοντας την καθημερινότητά και ωθούν στην αναζήτηση βοήθειας προς ανακούφιση. Φυσικά, προτεραιότητα είναι, αρχικά, η διαφορική διάγνωση του μυοσκελετικού πόνου από αυτόν με τον οποίο εκδηλώνονται απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, όπως για παράδειγμα η ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής

και στη συνέχεια η λήψη μέτρων πρόληψης της εμφάνισης οσφυαλγίας και πυελικού πόνου για την αποφυγή της σωματικής και ψυχολογικής επιβάρυνσης της γυναίκας. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων (ACOG) προτείνει συγκεκριμένες ασκήσεις μυϊκής προετοιμασίας για τη βελτίωση της στάσης του σώματος και την πρόληψη της οσφυαλγίας στην εγκυμοσύνη.⁵⁰

3.2 Κεφαλαλγία

Η κεφαλαλγία είναι ιδιαίτερα συχνή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας λόγω της δράσης διάφορων ορμονών, και κυρίως της προγεστερόνης, και αποτελεί μείζον πρόβλημα και κατά την κύηση και τη λοχεία, καθώς επηρεάζει περίπου το 15% των κύσεων⁵¹, ενώ έχει περιγραφεί πως έως και μία στις τρεις εγκυμονούσες υποφέρει από κεφαλαλγία.⁵²⁻⁵⁴ Μπορεί να προϋπάρχει ή να είναι νεοεμφανιζόμενη, ενώ αιτιολογικά διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, με τις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες να εμφανίζονται συχνότερα.⁵⁵ Σε αυτές ανήκει και η ημικρανία που είναι ο πιο κοινός τύπος-ενώ – σύμφωνα με κάποιες μελέτες – σε κάποιο βαθμό υφίεται κατά την κύηση ή εμφανίζει έξαρση.⁵⁶⁻⁵⁸ Από την άλλη πλευρά, οι δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες, επίσης, δύναται να εμφανιστούν κατά την κύηση και τη λοχεία, η ακριβής επίπτωση τους όμως δεν είναι γνωστή⁵⁹⁻⁶², ωστόσο περιλαμβάνουν απειλητικές για τη ζωή της μητέρας και του εμβρύου καταστάσεις και η διαχείριση τους χρειάζεται προσοχή. Οι σημαντικότεροι τύποι δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας κατά την κύηση είναι αυτοί που οφείλονται σε προεκλαμψία ή εκλαμψία, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES), σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης (Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, RCVS), ισχαιμικό (αρτηριακό ή φλεβικό) ή αιμορραγικό (π.χ. ανευρυσματικό) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όγκους εγκεφάλου (π.χ. μηνιγγιώματα), υποφυσιακή αποπληξία και σε χρήση ουσιών, ενώ κατά τη λοχεία η κεφαλαλγία λόγω ενδοκράνιας υπότασης από τρώση της σκληράς μήνιγγας (κατά την επισκληρίδιο αναισθησία/αναλγησία συνήθως) είναι η σπουδαιότερη.⁶³ Στον πίνακα 3 συνοψίζονται όλα τα είδη κεφαλαλγίας και η ταξινόμησή τους σύμφωνα με την Επιτροπή Ταξινόμησης Κεφαλαλγίας της Διεθνούς Ένωσης Κεφαλαλγίας (Headache Classification Committee of the International Headache Society).⁶⁴

Η προσέγγιση της εγκύου και της λεχωίδας με κεφαλαλγία στο ΤΕΠ απαιτεί προσεκτικούς χειρισμούς. Είναι αναγκαία η λήψη ενός αναλυτικού ιστορικού και η

ενδεδεγμένης κλινική εξέταση της γυναίκας, με στόχο την αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων χαρακτηριστικών για ορισμένους τύπους κεφαλαλγίας, καθώς και τον αποκλεισμό των απειλητικών καταστάσεων. Στον πίνακα 4 καταγράφονται τα προειδοποιητικά σημάδια (red-flags) που χρήζουν προσοχής κατά τη διερεύνηση και στην εικόνα 2 παρουσιάζεται ένας προτεινόμενος αλγόριθμος προσέγγισης της κεφαλαλγίας στο ΤΕΠ.^{64,65}

3.3 Καρκινικός πόνος και πόνος οφειλόμενος σε αιματολογικά νοσήματα

Ο καρκινικός πόνος δεν αποτελεί συχνό φαινόμενο κατά την κύηση και τη λοχεία, ωστόσο η αύξηση του μέσου όρου ηλικίας των γυναικών που τεκνοποιούν, χάρη κυρίως στις τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, και οι πιο σύγχρονες και ακριβείς μέθοδοι διάγνωσης του καρκίνου, προδιαθέτουν σε αύξηση της επίπτωσής του.⁶⁶⁻⁷² Οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου είναι ο καρκίνος του μαστού, τα γυναικολογικά νεοπλασμάτα (μήτρα, ωοθήκες), οι κακοήθειες του θυρεοειδούς, το μελάνωμα και οι αιματολογικές κακοήθειες⁷³, ενώ αναφέρονται και άλλοι τύποι καρκίνου, όπως του πνεύμονα⁷⁴, του γαστρεντερικού (στόμαχος, έντερο)^{75,76} και του ουροποιητικού συστήματος.⁷⁷ Όπως και στο γενικό πληθυσμό, οι κακοήθειες συνδέονται με πολύ επώδυνα σύνδρομα, ανάλογα φυσικά με την εντόπιση και την επέκτασή τους, και η αντιμετώπισή τους είναι επιβεβλημένη λόγω της μεγάλης επίδρασης που έχουν στην ψυχολογική κατάσταση της γυναίκας και στην έκβαση της κύησης, καθώς συνδέονται με την εμφάνιση άγχους και κατάθλιψης και την επιδείνωση της ποιότητας ζωής.^{78,79} Σε ό, τι αφορά τα αιματολογικά νοσήματα (εκτός από τις κακοήθειες, ο πόνος των οποίων συγκαταλέγεται στον καρκινικό πόνο), η πιο κοινή αιτία πόνου είναι αυτός που οφείλεται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, τη συχνότερη κληρονομική νόσο παγκοσμίως.⁸⁰ Η δρεπανοκυτταρική αναιμία εκδηλώνεται με αιμολυτική αναιμία και αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, δηλαδή απόφραξη μικρών ή μεγάλων αγγείων που συνοδεύεται από έντονο και βασανιστικό πόνο. Ο πόνος εντοπίζεται, κυρίως, στις αρθρώσεις, αλλά μπορεί να είναι και σπλαχνικός αν συμμετέχει το ήπαρ ή ο σπλήνας ή να εμφανιστεί και με τη μορφή επώδυνου θωρακικού συνδρόμου σε περίπτωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή πνευμονικής εμβολής⁸¹ και πυροδοτείται από καταστάσεις οξέωσης, υποξίας, αφυδάτωσης, υπότασης και υποθερμίας.^{80,82} Η κύηση σε γυναίκα με δρεπανοκυτταρική νόσο θεωρείται εξ ορισμού υψηλού κινδύνου, καθώς αυξάνονται οι πιθανότητες για επιπλοκές, όπως η προεκλαμψία, ο πρόωρος τοκετός, η

εμβρυϊκή δυσπραγία και ο εμβρυϊκός θάνατος⁸², συνεπώς η γυναίκα θα πρέπει να βρίσκεται συνεχώς υπό στενή παρακολούθηση και η αρμόδια ομάδα υγειονομικών σε επαγρύπνηση. Τέλος, με πόνο μπορεί να εκδηλωθούν και άλλες καλοήθειες αιματολογικές παθήσεις, όπως για παράδειγμα οι διαταραχές πήκτικότητας, ωστόσο για να καταστούν επώδυνες πρέπει, συνήθως, να προκληθεί είτε αιμορραγία είτε θρόμβωση, καταστάσεις δυνητικά απειλητικές για τη ζωή· επομένως η άμεση παρέμβαση και αντιμετώπιση των δύο αυτών καταστάσεων έχει προτεραιότητα και ως επακόλουθο θα λυθεί το πρόβλημα του πόνου.

3.4 Περιεγχειρητικός πόνος σε μη-μαιευτικές επεμβάσεις – Μετεγχειρητικός πόνος μετά από φυσικό τοκετό ή καισαρική τομή

Η αντιμετώπιση του περιεγχειρητικού πόνου αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι μιας ολοκληρωμένης αναισθησιολογικής διαχείρισης μιας χειρουργικής επέμβασης και συνιστά πολλές φορές πρόκληση για τον αναισθησιολόγο λόγω των περιορισμών που μπορεί σε κάθε περίπτωση να προκύψουν από τις συννοσηρότητες του ασθενούς. Εύλογα, λοιπόν, και η αντιμετώπιση του πόνου σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μη-μαιευτικό χειρουργείο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε καισαρική τομή ως επίτοκες είναι πολύ σημαντική, διότι αφενός μεν δύναται να επηρεαστεί η εξέλιξη της κύησης και η παραγωγή ενδογενών κατεχολαμινών και οιστραδιόλης να πυροδοτήσει πρόωρο τοκετό⁸³, αφετέρου δε ο οξύς πόνος, σε ενδεχόμενη ανεπιτυχή αντιμετώπισή του, δύναται να μεταπέσει σε χρόνιο και ως εκ τούτου όχι μόνο να επιβραδυνθεί η ανάρρωση της ασθενούς, αλλά και να επηρεαστεί η ποιότητα της ζωής της μεταγενέστερα, ωθώντας την σε αναζήτηση βοήθειας στο ΤΕΠ.^{84,85} Σε περίπτωση ολοκληρωμένης αναλγητικής κάλυψης διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά, με την εφαρμογή τεχνικών πολυπραγοντικής και προληπτικής αναλγησίας (multimodal and pre-emptive analgesia)^{86,87}, μειώνονται αισθητά οι πιθανότητες «διαίωσης» του προβλήματος. Οι τεχνικές περιοχικής αναισθησίας – και ιδιαίτερα τη νευραξονική χορήγηση οπιοειδών – αποτελούν τη μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση του διεγχειρητικού πόνου σε τέτοιου είδους καταστάσεις.^{85,87-89}

3.5 Περιφερικές νευροπάθειες – Σύνδρομο παγίδευσης νεύρων

Οι νευροπάθειες δεν είναι σπάνιες στην κύηση, καθώς αλλαγές στη φυσιολογία και την ανατομία, ορισμένες από τις οποίες διατηρούνται και κατά τη λοχεία, προδιαθέτουν για

φαινόμενα πίεσης και εγκλωβισμού περιφερικών νεύρων. Οι συχνότερες αιτίες νευροπάθειας είναι το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (έως και σε περισσότερες από μία στις δύο κήσεις⁹⁰), η ιδιοπαθής παράλυση του Bell και η παραισθητική μηραλγία, ενώ αναφέρεται και θωρακικό ή/και κοιλιακό άλγος λόγω παγίδευσης θωρακοκοιλιακών νεύρων.⁹¹⁻⁹³

Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (Carpal Tunnel Syndrome, CTS) συνιστά παγίδευση του μέσου νεύρου στην περιοχή του καρπού, εμφανίζεται, κυρίως, στο τρίτο τρίμηνο της κύησης με πόνο και παραισθησία στην περιοχή κατανομής του νεύρου και – αν και η ακριβής αιτία του θεωρείται άγνωστη – προκαλείται κατά πάσα πιθανότητα από την κατακράτηση υγρών και την πρόσληψη βάρους κατά την κύηση, τη δράση ορμονών, όπως η προγεστερόνη, και από μυοσκελετικές μεταβολές.^{94,95} Η ιδιοπαθής παράλυση του προσωπικού νεύρου ή παράλυση του Bell, είναι η μερική ή πλήρης, ετερόπλευρη παραισθησία και μυϊκή αδυναμία στο πρόσωπο, που συχνά συνοδεύεται από πόνο, και έχει υψηλότερη επίπτωση στις εγκύους από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.⁹⁶ Η παθοφυσιολογία της πάθησης είναι αντίστοιχη με αυτή του CTS, δηλαδή για την πίεση του νεύρου ενοχοποιείται το περινευρικό οίδημα από την κατακράτηση υγρών, οι ορμονικές διαταραχές, προεξάρχουσας της υπερκορτιζολαιμίας, και, πιθανώς, η υπερπηκτικότητα που οδηγεί σε θρόμβωση. Όπως και το CTS, εμφανίζεται πιο συχνά κατά το τρίτο τρίμηνο και η αιτιολογία του είναι άγνωστη, ενώ από κάποιες μελέτες προκύπτουν και, πιθανές, επιπλοκές κατά την κύηση.⁹⁷ Τέλος, η παραισθητική μηραλγία δεν είναι τόσο κοινή και η εμφάνισή της αποδίδεται σε παγίδευση του έξω μηροδερματικού νεύρου που εκδηλώνεται με καυστικό άλγος και παραισθησία στην έξω επιφάνεια του μηρού και συνδέεται – εκτός από τις προαναφερθείσες παθοφυσιολογικές μεταβολές – με σακχαρώδη διαβήτη και εμβρυϊκή μακροσωμία.⁹¹

3.6 Τραύμα

Το τραύμα επιπλέκει κατά προσέγγιση το 6-8% των κήσεων^{98,99} και ακόμη και το ελάχιστον τραύμα σχετίζεται πολλές φορές με πτωχή πρόγνωση έως και μητρικό ή/και εμβρυϊκό θάνατο.¹⁰⁰ Οι κυριότερες αιτίες πρόκλησης βλάβης από τραύμα είναι η ενδοοικογενειακή βία, τα τροχαία ατυχήματα, οι πτώσεις, τα εγκαύματα και οι εγκληματικές ενέργειες και οι πιθανές επακόλουθες επιπλοκές είναι η δυστοκία, η προωρότητα, η αποκόλληση πλακούντα, η ρήξη των μεμβρανών ή και της μήτρας και ο εμβρυϊκός θάνατος.¹⁰¹ Κατά την προσέγγιση της εγκύου με τραύμα στο ΤΕΠ, είναι

αναγκαία η αξιολόγηση των ζωτικών σημείων και ο αποκλεισμός των απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, πρωταρχικά της γυναίκας, και στη συνέχεια η επιβεβαίωση της βιωσιμότητας του εμβρύου και της ομαλής εξέλιξης της εγκυμοσύνης. Μετά από την ενδελεχή λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση και τον απαιτούμενο εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο, η διεπιστημονική ομάδα, που είναι απαραίτητο να υφίσταται για να χειρίζεται τέτοιες καταστάσεις και να περιλαμβάνει σίγουρα μαιευτήρα, οφείλει να αποφασίσει πως θα προχωρήσει διαγνωστικά και θεραπευτικά. Σε αυτό το στάδιο, εκτός όλων των άλλων, έχει θέση και η αντιμετώπιση του πόνου που, συνήθως, συνοδεύει έναν τραυματισμό.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία ανασκόπησης

4.1 Στόχος μελέτης

Στόχος αυτής της μελέτης είναι να αποσαφηνιστεί πως πρέπει να αντιμετωπίζεται μία έγκυος ή λεχωίδα με πόνο στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και η σύνοψη της αποσκοπεί στην καταγραφή της υπάρχουσας γνώσης, όπως αυτή προκύπτει από τις υπάρχουσες σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και από προηγούμενες μελέτες.

4.2 Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane και Scopus για μελέτες σχετικά με το θέμα, από την ίδρυσή τους έως το Μάρτιο του 2024. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν όλοι οι τύποι μελετών, δηλαδή συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-ανалύσεις, μελέτες παρατήρησης, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, σειρές περιστατικών και δημοσιεύσεις μεμονωμένων περιστατικών.

4.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Για να ενταχθεί στην ανασκόπηση μία μελέτη, έπρεπε να αφορά συγκεκριμένα γυναίκες στην κύηση και τη λοχεία, να σχετίζεται με τον πόνο και να είναι δημοσιευμένη τουλάχιστον η περίληψή της στην αγγλική γλώσσα. Μελέτες που αφορούσαν τη διαχείριση του πόνου στο γενικό πληθυσμό δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα ανασκόπησης

Δεν είναι εφικτό να προσδιοριστεί με ακρίβεια το ποσοστό των γυναικών που υποφέρουν από πόνο κατά την κύηση και τη λοχεία και η υπάρχουσα βιβλιογραφία συνηγορεί υπέρ της άποψης, πως σχεδόν όλες οι γυναίκες εμφανίζουν κάποιο επώδυνο σύνδρομο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Ο οσφυο-πυελικός πόνος είναι, σύμφωνα με την αναζήτησή στη βιβλιογραφία, ο συχνότερος κατά την κύηση και ακολουθεί η κεφαλαλγία, ενώ κατά τη λοχεία εμφανίζεται, ως επί το πλείστον, μετεγχειρητικός πόνος μετά από τοκετό ή καισαρική τομή.

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 258 μελέτες που εξέτασαν το ζήτημα πολύπλευρα και μόνο μία μελέτη βρέθηκε σχετικά με την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας στο ΤΕΠ, ενώ τέσσερις αφορούσαν εν γένει τη διαχείριση του τραύματος, και όχι συγκεκριμένα την αντιμετώπιση του πόνου, στο ΤΕΠ. Οι υπόλοιπες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση περιλαμβάνουν δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση του οξέος και του χρόνιου πόνου σε εγκύους και λεχώιδες, χωρίς, παρόλα αυτά, να προσδιορίζεται το ΤΕΠ ως το σημείο αντιμετώπισης. Επίσης, από την έρευνα προέκυψε πως υπάρχουν οδηγίες για τη διαχείριση γυναικών με σύνδρομο κατάχρησης οπιοειδών στην κύηση και τη λοχεία και οδηγίες και πρωτόκολλα για τη χορήγηση αναλγησίας και καταστολής σε θηλάζουσες.

Είναι γεγονός, πως έχει γίνει σημαντική προσπάθεια και έχει καταγραφεί πρόοδος στη συλλογή δεδομένων σχετικά με το θέμα, ωστόσο η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν είναι αρκετή για την επίτευξη έκδοσης καθολικά αποδεκτών κατευθυντήριων γραμμών για την αντιμετώπιση του πόνου των εγκύων στο ΤΕΠ. Για το ζήτημα, υπάρχουν σε πολλά σημεία αντικρουόμενες απόψεις και είναι επιβεβλημένη η διενέργεια περισσότερων μελετών, ώστε να ισχυροποιηθεί η τεκμηρίωση σχετικά με τις ήδη υπάρχουσες πληροφορίες. Ωστόσο, τα ηθικά προβλήματα σχετικά με τις μελέτες σε αυτόν τον πληθυσμό αποτελούν, αναμφίβολα, ανυπέρβλητο, μέχρι στιγμής, εμπόδιο για κλινικές δοκιμές και τα στοιχεία προκύπτουν, στην πλειοψηφία τους, από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, συνεπώς τα εξαγόμενα συμπεράσματα δεν μπορεί να είναι ασφαλή.

Σε ό,τι αφορά τις θηλάζουσες, υπάρχουν – όπως αναφέρθηκε – στη βιβλιογραφία, τόσο κατευθυντήριες γραμμές από την Ένωση Αναισθησιολόγων της Μεγάλης Βρετανίας, όσο και πρωτόκολλα διαχείρισης από την Ακαδημία Ιατρικής του Θηλασμού των Η.Π.Α., σχετικά με τη χορήγηση αναισθησίας και αναλγησίας σε γυναίκες κατά την περίοδο της λοχείας, παρόλα αυτά τα δεδομένα τους προκύπτουν από μελέτες – στην

πλειονηφία τους – χωρίς ισχυρή τεκμηρίωση και, επιπλέον, δεν υπάρχουν συστάσεις συγκεκριμένα για τη διαχείριση αυτών των γυναικών στο ΤΕΠ.

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση

Η στρατηγική διαχείρισης του πόνου δε διαφοροποιείται σημαντικά λόγω της κύησης και της λοχείας, παρόλο που οι γυναίκες που εντάσσονται στην εν λόγω ομάδα ασθενών παρουσιάζουν αρκετές διαφορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι βασικές αρχές διατηρούνται και το κύριο ζητούμενο είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των γυναικών, οι οποίες σύμφωνα με μελέτες λαμβάνουν σχεδόν στο σύνολό τους κάποια φαρμακευτική ουσία κατά την κύηση – και κατά κύριο λόγο αναλγητικά φάρμακα πέρα από βιταμίνες και συμπληρώματα.^{102,103} Είναι επιβεβλημένη, λοιπόν, αρχικά η συζήτηση με την έγκυο ή τη λεχωίδα, η ενημέρωσή της και ο καθορισμός ρεαλιστικών στόχων σχετικά με την αντιμετώπιση του πόνου. Πρέπει η γυναίκα να αντιληφθεί πλήρως την κατάσταση και να προσαρμοστεί στις συνθήκες, και για να συμβεί αυτό είναι αναγκαία η επεξήγηση της αιτίας του πόνου, η ανάλυση του θεραπευτικού πλάνου, το οποίο κρίνεται απαραίτητο να στηρίζεται σε επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα, καθώς και η παροχή συμβουλών και η ψυχολογική υποστήριξή της.

Ως ενδεδειγμένο πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση του πόνου, χρησιμοποιούνται οι μη-φαρμακευτικές τεχνικές, οι οποίες όχι μόνο συμβάλλουν στη μείωση του πόνου τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όσο και κατά τον τοκετό, αλλά συντελούν και στην πρόληψη εμφάνισής του. Αν αποτύχουν, σειρά έχει η φαρμακευτική αντιμετώπιση και τέλος ως έσχατη επιλογή εφαρμόζονται οι επεμβατικές τεχνικές. Ωστόσο, οι μη-φαρμακευτικές τεχνικές, αν και ασφαλείς και πολλές φορές χρήσιμες, συνήθως δεν είναι εφικτό να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση του οξέος ή παροξυσμικού πόνου στο ΤΕΠ, αλλά εφαρμόζονται στην πιο μακροχρόνια διαχείρισή του σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου. Στο ΤΕΠ, απαιτούνται ως επί το πλείστον πιο δραστικά μέσα, δηλαδή παρέμβαση με φάρμακα μέσω όλων των οδών χορήγησης ή και επεμβατικές τεχνικές και το ερώτημα είναι τι είναι ασφαλές για τη μητέρα και το παιδί και δύναται να χορηγηθεί ή να εφαρμοστεί απροβλημάτιστα. Γενικά, η πλειοψηφία των αναλγητικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια, όμως κρίνεται αναγκαίο τα φάρμακα να χορηγούνται στις χαμηλότερες δυνατές δόσεις για το συντομότερο δυνατό διάστημα¹⁰⁴, ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες επιπλοκών, καθότι η φαρμακοκινητική τους κατά την κύηση και τη λοχεία δεν είναι πλήρως γνωστή.¹⁰⁵

6.1 Μη φαρμακευτικές και συμπληρωματικές τεχνικές αντιμετώπισης

Η άσκηση, η φυσικοθεραπεία, οι τεχνικές μυϊκής χαλάρωσης και οι χειροπρακτικές τεχνικές, η διαδερμική νευρική ηλεκτρική διέγερση, ο βελονισμός, η βιοανάδραση, η χρήση μαξιλαριών υποβοήθησης και η συμπεριφορική θεραπεία εντάσσονται στις μη-φαρμακευτικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου. Κατά κύριο λόγο, έχουν εφαρμογή στην αντιμετώπιση της οσφυαλγίας και του πυελικού πόνου, τη συχνότερη αιτία πόνου των γυναικών στην κύηση και τη λοχεία, και φαίνεται πως έχουν θετικό αντίκτυπο, αν και η τεκμηρίωση δεν είναι ισχυρή.^{20,106-108} Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση μοιάζει να επιδρά θετικά τόσο στη θεραπεία όσο και στην πρόληψη του οσφυο-πυελικού πόνου^{109,110} και προτείνεται η ύπαρξη – εξ αρχής – ενός πλήρους προγράμματος καθημερινής ήπιας φυσικής άσκησης με αυτό το στόχο.¹¹¹ Παράλληλα, έχουν μελετηθεί η φυσικοθεραπεία^{111,112}, η οστεοπαθητική^{113,114}, το πιλάτες¹¹⁵, οι ασκήσεις πυελικού εδάφους¹¹⁶, η εφαρμογή ταινιών κινησιολογίας (kinesio taping)¹¹⁷, η εφαρμογή ορθοπεδικών/πυελικών ζωνών¹¹⁸, η γιόγκα¹¹⁹, ο βελονισμός^{120,121}, η διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση¹²² και η ύπνωση¹²³, όλα δείχνουν να συμβάλλουν στην ύφεση του πόνου, όχι μόνο αυτού στην οσφυ, αλλά και του εντοπισμένου πόνου από την παγίδευση νεύρων ή οφειλόμενου σε δρεπανοκυτταρική κρίση και της κεφαλαλγίας.¹²⁴ Παρόλα αυτά απαιτούνται περεταίρω μελέτες στο μέλλον για να υπάρξει πιο ισχυρή τεκμηρίωση σχετικά με την εφαρμογή των παραπάνω τεχνικών.

Τέλος, όπως αναφέρθηκε, είναι μείζονος σημασίας η εκπαίδευση και η υποστήριξη – πρακτική και ψυχολογική – τόσο των γυναικών όσο και του περιβάλλοντος τους. Η επικοινωνία είναι σημαντική, καθώς σε περίπτωση που η έγκυος ή η λεχωίδα αισθάνεται μόνη και αβοήθητη στην αντιμετώπιση ενός επώδυνου επεισοδίου, επιδεινώνεται η συναισθηματική της κατάσταση και αυξάνεται το άγχος και το στρες της. Η γνωσιακή-συμπεριφορική προσέγγιση φαίνεται πως έχει αποτέλεσμα στη διαχείριση τέτοιων καταστάσεων¹²⁵, ενώ χρήσιμη κρίνεται – ανάλογα με την περίπτωση – και η αναζήτηση βοήθειας από κάποιον ειδικό ψυχικής υγείας.

6.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Πριν γίνει αναφορά στις φαρμακευτικές ουσίες που μπορούν να χορηγηθούν σε γυναίκες στην κύηση και τη λοχεία για την αντιμετώπιση του πόνου, κρίνεται σκόπιμη η αναφορά κάποιων ορισμών και η καταγραφή ορισμένων σημαντικών δεδομένων

σχετικά με το ζήτημα. Αρχικά, οργανογένεση είναι η διαδικασία σχηματισμού των κύριων δομών και οργάνων του ανθρώπινου σώματος και κατά κανόνα λαμβάνει χώρα από την 4^η έως τη 12^η εβδομάδα κύησης.¹²⁶ Τερατογένεση είναι η δομική ή λειτουργική δυσγενεσία των οργάνων του εμβρύου και προκαλείται σε περίπτωση που κάποιος παράγοντας διαταράξει την οργανογένεση.¹²⁷ Συνεπώς, είναι ύψιστης σημασίας η αποφυγή φαρμακευτικών ουσιών που δυνητικά θα βλάψουν το έμβρυο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Πριν από αυτή την περίοδο, υπάρχει το φαινόμενο «όλον ή ουδέν», δηλαδή η επίδραση κάποιας ουσίας είτε θα οδηγήσει στο θάνατο του εμβρύου είτε δε θα επηρεάσει καθόλου την ανάπτυξή του.^{126,127} Φυσικά, υπάρχουν και φαρμακευτικές ουσίες που επηρεάζουν το κύημα και σε περίπτωση που χορηγηθούν αργότερα κατά την κύηση, συνεπώς η χρήση τους είναι σκόφρον να αποφεύγεται και κατά το 2^ο ή το 3^ο τρίμηνο. Έχουν ήδη σημειωθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο οι παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταφορά των φαρμάκων μέσω του πλακούντα (πίνακας 4) και υπενθυμίζεται πως δεν μπορεί να υπολογιστεί η συγκέντρωση των φαρμάκων στο εμβρυικό αίμα. Επίσης, διερευνώνται οι μηχανισμοί στο ΚΝΣ των εμβρύων και των νεογνών που θα φιλτράρουν και θα το προστατέψουν από επιβλαβείς ουσίες.¹²⁸

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (FDA), ως σημαντικός φορέας με λόγο στην κυκλοφορία και τη χρήση των ουσιών παγκοσμίως και στην προσπάθεια του να γίνει ασφαλέστερη η χορήγηση φαρμάκων κατά την κύηση, πρόσφατα εγκατέλειψε το σύστημα ταξινόμησής Α-Ζ που κατηγοριοποιούσε τα φάρμακα ανάλογα με την ασφάλειά χορήγησής τους κατά την κύηση και το αντικατέστησε με ένα πιο περιγραφικό σύστημα ταξινόμησης (labeling)¹⁰⁴ και αξίζει να σημειωθεί πως όχι απλώς δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτές οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση φαρμάκων σε εγκύους και λεχώιδες, αλλά κάθε χώρα λειτουργεί ανεξάρτητα και σε πολλές περιπτώσεις υπάρχει ασυμφωνία. Εν κατακλείδι σε ό,τι αφορά τα αναλγητικά, στο 1^ο τρίμηνο τα κορτικοστεροειδή προτείνεται να μη χορηγούνται, ενώ στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι τρυπτάνες και τα ψυχιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου είναι σημαντικό να αποφεύγονται.^{125,129,130}

Ο θηλασμός θεωρείται η καλύτερη πηγή πρόσληψης τροφής για τα νεογνά και τα βρέφη και επιπρόσθετα συνδέεται με σπουδαία οφέλη για την υγεία τόσο του παιδιού όσο και της μητέρας.¹³¹⁻¹³⁵ Ωστόσο, είναι επιβεβλημένο να δίνεται μεγάλη προσοχή στη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει η θηλάζουσα, διότι πολλές ουσίες περνούν

μέσω του μητρικού γάλακτος στο παιδί. Έχουν εκδοθεί κατευθυντήριες γραμμές από την Ένωση Ανααισθησιολόγων της Μεγάλης Βρετανίας και πρωτόκολλα από την Ακαδημία για το Θηλασμό των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ABM Clinical Protocols) που περιλαμβάνουν συστάσεις σχετικά με τη λήψη φαρμάκων τη συγκεκριμένη περίοδο και το θηλασμό συλλήβδην και οι σημαντικότερες συνοψίζονται στον πίνακα 5.¹³⁶⁻¹³⁸ Είναι, επομένως, σαφές πως η λήψη φαρμάκων από τη γυναίκα την περίοδο που θηλάζει δεν είναι πάντα ανεπίπλεκτη και για το λόγο αυτό πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη το κόστος-όφελος της συγκεκριμένης πρακτικής και να υπάρχει πλάνο αναλγησίας, που θα τη βρίσκει σύμφωνη και του οποίου η τήρηση θα παρακολουθείται στενά. Τέλος, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη έως και απαραίτητη η ύπαρξη βάσεων δεδομένων που θα ανανεώνονται συνεχώς και θα παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την έκκριση των φαρμάκων στο μητρικό γάλα, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και συστάσεις για εναλλακτικούς φαρμακευτικούς παράγοντες.¹³⁹

6.2.1 Παρακεταμόλη

Αποτελεί αναλγητικό πρώτης γραμμής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε περίπτωση που οι μη-φαρμακευτικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου αποτύχουν. Η δοσολογία είναι η ίδια με το γενικό πληθυσμό, αν και προτείνεται να μην παρατείνεται ασκόπως η διάρκεια χορήγησής της, καθώς είναι φάρμακο που διαπερνά τον πλακούντα και επιδρά στο έμβρυο. Ως σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες επιπτώσεις στο κύημα αναφέρονται κάποιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως το σύνδρομο διάσπασης προσοχής και η καθυστερημένη ανάπτυξη της ομιλίας¹⁴⁰⁻¹⁴⁵, η κρυπορχία¹⁴⁶, καθώς και το άσθμα, η εμφάνιση αλλεργιών και εκζέματος και η υψηλή τιμή IgE.¹⁴⁷⁻¹⁵¹ Παρόλα αυτά, η παρακεταμόλη θεωρείται ένα φάρμακο με ασφαλές προφίλ κατά την κύηση^{152,153} και η υπάρχουσα τεκμηρίωση σχετικά με την αρνητική επίδρασή της στο έμβρυο είναι ασθενής, διότι στηρίζεται σε «αδύναμες» μεθοδολογικά μελέτες.

Επίσης, η χορήγηση της κρίνεται ασφαλής κατά το θηλασμό, επειδή η μεταφορά της στο μητρικό γάλα είναι μικρή και η ποσότητά που μεταφέρεται στο νεογνό δεν ξεπερνά το όριο της ημερήσιας δόσης παρακεταμόλης στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.¹³⁶⁻¹³⁸

6.2.2 Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι αναλγητικά που δρουν στην περιφέρεια αναστέλλοντας την κυκλοοξυγενάση και επομένως τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Χρησιμοποιούνται ευρέως από το γενικό πληθυσμό, παρόλα αυτά η χρήση τους στην κύηση προβληματίζει, καθώς έχουν συσχετιστεί με ποικίλες διαταραχές. Πρώτα και κύρια, έχουν συνδεθεί με περιπτώσεις αυτόματης αποβολής του εμβρύου, καθώς παρεμβαίνουν στη σύνθεση των προσταγλανδινών, ορμονών απαραίτητων για την εξέλιξη της κύησης.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Ωστόσο, η βιβλιογραφία δεν επιβεβαιώνει τον αυξημένο κίνδυνο των γυναικών που λαμβάνουν φάρμακα αυτής της κατηγορίας διότι οι υπάρχουσες μελέτες χαρακτηρίζονται από μεθοδολογικές ελλείψεις ή σφάλματα και για το λόγο αυτό απαιτείται επιπλέον έρευνα^{154-156,158-160}, ενώ το ίδιο ισχύει και για την πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών από τη λήψη ΜΣΑΦ, όπως η γαστροσχισση και συγγενείς καρδιοπάθειες.^{154,155,157,161-166} Εκτός αυτού, έχει φανεί πως σχετίζονται με πρόωρη σύγκλειση αρτηριακού πόρου, αν ληφθούν παρατεταμένα μετά την 30^η εβδομάδα κύησης^{167,168}, με μείωση της εγκεφαλικής και νεφρικής ροής στο έμβρυο με συνέπεια την εμφάνιση ολιγοϋδραμνίου^{104,125} και με την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης στο έμβρυο.^{169,170} Επομένως, η χρήση τους συστήνεται να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα μετά την 30^η εβδομάδα κύησης και σε περίπτωση που η λήψη τους κρίνεται αναγκαία συστήνεται η χαμηλότερη δυνατή δοσολογία για το συντομότερο δυνατό διάστημα.¹²⁵

Σε ό,τι αφορά το μητρικό θηλασμό, η χρήση τους σε γενικές γραμμές θεωρείται ασφαλής, καθώς τα κύρια ΜΣΑΦ (ιβουπροφαίνη, δικλοφαινάκη, ναπροξένη, σελεκοξίμπη, κετορολόκη και η ασπιρίνη – όχι όμως σε αναλγητικές δόσεις, αλλά σε χαμηλότερες) εντοπίζονται ελάχιστα έως καθόλου στο μητρικό γάλα, επομένως ελάχιστα επηρεάζουν το νεογνό. Παρόλα ταύτα, η χρήση τους πρέπει να αποφεύγεται σε περίπτωση κάποια ανωμαλίας που σχετίζεται με τον αρτηριακό πόρο, ενώ η κετορολόκη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ιστορικό γαστρίτιδας, αλλεργίας στην ασπιρίνη και νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και για μετεγχειρητική αναλγησία, διότι επηρεάζει τη δράση των αιμοπεταλίων και δυνητικά οδηγεί σε αιμορραγία, ενώ το ίδιο ισχύει και για τη ναπροξένη που έχει συνδεθεί με την εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών στα νεογνά.¹³⁶⁻¹³⁸

6.2.3 Οπιοειδή

Η χρήση των οπιοειδών είναι αμφιλεγόμενη κατά την κύηση. Φαρμακολογικά είναι γνωστό πως λόγω των ιδιοτήτων τους (χαμηλό μοριακό βάρος και μεγάλη λιποδιαλυτότητα) διαπερνούν τον πλακούντα, αλλά και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό του εμβρύου⁴⁰, συνεπώς η χρήση τους από τη μητέρα κατά την κύηση όχι μόνο το επηρεάζει, αλλά δυνητικά – σε εξαρτημένες γυναίκες και μετά από παρατεταμένη χρήση – συντελεί στην εμφάνιση του συνδρόμου εξάρτησης του νεογνού (Neonatal Abstinence Syndrome – NAS), αλλά και συμπτωμάτων στέρησης.¹⁷¹ Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται τις πρώτες ημέρες της ζωής του νεογνού, συνδέεται με σοβαρές και πολυοργανικές επιπλοκές που σχετίζονται με τη σίτιση, τον ύπνο και τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του και, συνήθως, απαιτεί παρατεταμένη νοσηλεία και ειδική θεραπεία για την αντιμετώπισή του.^{60,62,172-175}

Γενικότερα, η συνολική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης και της αναλγησίας, γυναικών με ιστορικό διαταραχής χρήσης οπιοειδών αποτελεί πρόκληση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.¹⁷⁶ Είναι σημαντικό, καταρχάς, να γίνει διάκριση των τριών τύπων χρήσης των οπιοειδών: υπάρχει (α) η απλή χρήση τους στα πλαίσια της αντιμετώπισης κάποιας ιατρικής πάθησης, (β) η υπερβολική χρήση/κατάχρηση των οπιοειδών και (γ) το – αδιάγνωστο ή μη αντιμετωπισμένο – σύνδρομο διαταραχής της χρήσης των οπιοειδών. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων εξέδωσε το 2017 αναλυτικές οδηγίες και συστάσεις σχετικά με την ολοκληρωμένη διαχείριση των γυναικών-χρηστών οπιοειδών, οι οποίες συνοψίζονται ως εξής:¹⁷⁷

1. Οι γυναίκες με διαταραχή χρήσης των οπιοειδών πρέπει να αναγνωρίζονται, να ενημερώνονται και να θεραπεύονται, καθώς αυτό φαίνεται πως βελτιώνει την έκβαση της κύησης και την υγεία της μητέρας και του νεογνού
2. Το screening πρέπει να είναι καθολικό, ώστε να εντοπίζονται όσο το δυνατό περισσότερες γυναίκες με τη διαταραχή
3. Για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου προτείνεται η εφαρμογή αρχικά μη-φαρμακολογικών και στη συνέχεια φαρμακολογικών τεχνικών ελεύθερων οπιοειδών. Τα οπιοειδή είναι επιβεβλημένο να αποφεύγονται, αν είναι δυνατό
4. Συστήνεται η θεραπεία απεξάρτησης με τη χρήση αγωνιστών των οπιοειδών, οι οποίοι φαίνεται πως βελτιώνουν την έκβαση της κύησης μειώνοντάς των κίνδυνο επιπλοκών και τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης

5. Τα νεογνά μητέρων με διαταραχή χρήσης οπιοειδών είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται για την εμφάνιση NAS
6. Λόγω των ξεχωριστών αναγκών αυτών των γυναικών θεωρείται αναγκαία πολλές φορές η τροποποίηση του προγεννητικού ελέγχου, με λήψη πιο εκτενούς ιστορικού και πιο εντατικό έλεγχο της μητέρας και του εμβρύου
7. Γενικότερα, τα οπιοειδή πρέπει να συνταγογραφούνται με προσοχή και όταν αυτό κρίνεται απολύτως απαραίτητο
8. Ο θηλασμός πρέπει να ενθαρρύνεται, αν δεν υπάρχουν άλλες αντενδείξεις
9. Οι υπηρεσίες ψυχολογικής υποστήριξης της γυναίκας κατά την περίοδο λοχείας θα πρέπει να είναι διαθέσιμες
10. Η συμβουλευτική στα πλαίσια του προγράμματος απεξάρτησης διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο για την ενημέρωση των γυναικών που βρίσκονται σε αυτό και την πρόληψη μιας ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης

Για τη θεραπείας απεξάρτησης το – παραδοσιακό – φάρμακο εκλογής είναι η μεθαδόνη¹⁷⁸⁻¹⁸⁰, ένα συνθετικό οπιοειδές που σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν προκαλεί σοβαρές επιπλοκές κατά την κύηση, ωστόσο έχει φαρμακολογικές-μεταβολικές ιδιαιτερότητες που απαιτούν προσοχή.^{181,182} Εκτός αυτού, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η βουπρενορφίνη, ένας μερικός αγωνιστής των οπιοειδικών υποδοχέων, φαρμακολογικά πιο εύκολα διαχειρίσιμος, χωρίς όμως να είναι γνωστές οι μακροχρόνιες επιδράσεις του στο νεογνό/βρέφος.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Διατίθεται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ναλοξόνη χωρίς να υπάρχει ξεκάθαρη άποψη για την επιλογή που προτιμάται.^{183,186,187} Σε μελέτες ανάμεσα στα δύο φάρμακα (μεθαδόνη-βουπρενορφίνη) εντοπίστηκαν διαφορές στην έκβαση της κύησης που συνηγορούν υπέρ της χρήσης της δεύτερης, όμως και οι δύο επιλογές θεωρούνται δόκιμες.^{176,180,188-191} Εν πάση περιπτώσει, το σύνδρομο NAS πρέπει να αντιμετωπίζεται και κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς με αυτόν τον τρόπο βελτιώνεται η έκβασή της. Σε αντίθετη περίπτωση, δηλαδή αν δεν εντοπιστεί ή αγνοηθεί, οι συνέπειες πιθανώς να είναι καταστροφικές για την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού.¹⁷⁸ Τέλος, στις οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Μαιευτήρων-Γυναικολόγων αναφέρεται πως η θεραπεία απεξάρτησης δε διακόπτεται σε περίπτωση που χρειαστεί να χορηγηθούν αναλγητικά, αλλά αυτά προστίθενται ανάλογα με την περίπτωση. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει εξάρτηση από τα οπιοειδή και η έγκυος είτε απλώς τα έχει λάβει ως θεραπεία στο παρελθόν είτε δεν τα έχει χρησιμοποιήσει ποτέ, τότε αυτά

μπορούν να χορηγηθούν ως αναλγητικά κατά την κύηση. Αν και έως και μία στις τέσσερις εγκυμονούσες λαμβάνουν οπιοειδή^{171,192}, είναι σαφές από τη βιβλιογραφία πως δεν αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του πόνου κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου.¹⁹³ Αυτό συμβαίνει, επειδή, παρότι εν γένει ισχυρά, δεν είναι αποτελεσματικά σε όλα τα είδη πόνου και, επιπλέον, γιατί, όπως αναφέρθηκε, είναι δυνητικά επιβλαβή για το έμβρυο. Παραδόξως, όμως, η χρήση των οπιοειδών δεν έχει συσχετιστεί σημαντικά με τερατογένεση, καθώς οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί, και αφορούν κυρίως τη δράση της κωδεΐνης και της οξυκωδόνης, αν και περιγράφουν σχετικά συμβάματα, όπως η εμφάνιση καρδιακών ανωμαλιών, δισχιδούς ράχης και γαστροσχισής^{166,194-196} δεν είναι αξιόπιστες βάσει των χαρακτηριστικών τους.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Η πεθιδίνη, λόγω της ιδιαιτερότητας του μεταβολισμού της (ύπαρξη δραστικού μεταβολίτη με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής), οδηγεί σε επιπλοκές αν χορηγηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα και συσσωρευτεί¹³⁰, ενώ επίσης, έχει μελετηθεί και η τραμαδόλη σε σχέση με τη χορήγησή της στην κύηση και οι μελέτες έδειξαν πως αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών, χωρίς ωστόσο να παρέχονται ακριβείς πληροφορίες για την ένδειξη, τη δόση και τη διάρκεια χορήγησής της, συνεπώς η άποψη αυτή είναι αμφιλεγόμενη.^{200,201} Η βουπρενορφίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση χρόνιου πόνου στην κύηση, χωρίς, όμως, να είναι γνωστές οι επιδράσεις της στο κύημα και η ταπενταδόλη δεν έχει μελετηθεί σχεδόν καθόλου μέχρι στιγμής, αλλά σε μια πρόσφατη μελέτη δε φάνηκε να επιπλέκει την κύηση.²⁰² Τέλος, τα επιθέματα φαιντανύλης (Fentanyl-patch), είναι μια επιλογή για την αντιμετώπιση του πόνου και εμφανίζουν, μάλιστα, ικανοποιητικά αποτελέσματα, αν και σε μελέτες που έλαβαν χώρα στο παρελθόν, δεν αποσαφηνίστηκε το κατά πόσο επηρεάζουν την κύηση και την υγεία του εμβρύου/νεογνού.^{203,204} Επομένως, ο κίνδυνος εμφάνισης ανωμαλιών από τη χρήση των εν λόγω φαρμάκων είναι υπαρκτός, αλλά μικρός.¹⁷⁸ Συνεπώς, απαιτείται περεταίρω έρευνα του θέματος, με τη διεξαγωγή όσο πιο άρτια σχεδιασμένων μελετών χωρίς μεθοδολογικά σφάλματα, και μέχρι στιγμής οι συγγενείς ανωμαλίες που σχετίζονται με τη χρήση τους θεωρούνται σπάνιες, χωρίς, όμως, να είναι απολύτως γνωστή η συχνότητά τους.^{104,205} Εκτός αυτού, δε φαίνεται να επιβεβαιώνεται ο ισχυρισμός πως τα οπιοειδή, αν ληφθούν κατά το 1^ο τρίμηνο, οδηγούν σε αποβολή.²⁰⁶ Τονίζεται, ακόμη, πως αυτά τα φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται άμεσα προ του τοκετού ή της καισαρικής τομής¹³⁷, καθώς όλα δυνητικά συνδέονται με επιπλοκές στο νεογνό, όπως αναπνευστική καταστολή νευροαναπτυξιακές διαταραχές, άμεσα μετά

τον τοκετό, χωρίς να είναι γνωστό αν προκαλούν μακροπρόθεσμη βλάβη.²⁰⁷ Συγκεκριμένα, μόνο τα οπιοειδή με βραχεία δράση, όπως η φαιντανύλη και η ρεμφαιντανύλη μπορούν, ίσως, να χρησιμοποιηθούν, με τη δεύτερη να απαιτεί στενό monitoring της γυναίκας, διότι η χρήση της οδηγεί πολλές φορές σε άπνοια²⁰⁸, ενώ σχετίζεται και με αναπνευστική καταστολή του νεογνού.²⁰⁹ Σε ο, τι αφορά τα μακράς δράσης οπιοειδή, υπογραμμίζεται πως η χορήγησή τους χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και συγκεκριμένη χρονική απόσταση από τον τοκετό, καθότι και αυτά μπορούν να βλάψουν το νεογνό.^{210,211} Το εξαγόμενο συμπέρασμα, λοιπόν, είναι πως μπορεί να γίνει χρήση των οπιοειδών σε όλα τα στάδια της κύησης για την αντιμετώπιση μέτριου ή σοβαρού πόνου σε μικρές δόσεις, με την κωδεΐνη (ως πιο ασθενές) και τη μορφίνη (ως πιο ισχυρό) να αποτελούν τα φάρμακα εκλογής.^{125,212} Κατά το θηλασμό, αν και τα οπιοειδή εκκρίνονται στο μητρικό γάλα, η χρήση τους δεν απαγορεύεται, αλλά συνίσταται να γίνεται με προσοχή και για μικρό χρονικό διάστημα.¹³⁸ Σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιάτρων, η μορφίνη και η υδρομορφόνη θεωρούνται τα πιο ασφαλή οπιοειδή για χορήγηση κατά το θηλασμό, λόγω της μικρής ποσότητας απέκκρισής τους στο γάλα και της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς τους μετά από την από του στόματος χορήγηση.¹⁹

Πιο συγκεκριμένα, η μορφίνη αποτελεί φάρμακο εκλογής για σοβαρό πόνο σε αυτές τις γυναίκες, όμως λόγω ύπαρξης δραστικού μεταβολίτη είναι αναγκαία η παρακολούθηση του νεογνού για ανεπιθύμητες ενέργειες, αν χορηγηθεί επί μακρόν.¹³⁶ Η ενδοφλέβια χορήγηση υδρομορφόνης δεν έχει μελετηθεί, αλλά υπάρχουν δύο μελέτες σχετικά με την ενδορρινική και την από του στόματος χορήγηση της από τις οποίες δε είναι εφικτή η εξαγωγή συμπεράσματος για την ασφάλεια του φαρμάκου.^{213,214}

Σχετικά με την κωδεΐνη, είναι γνωστό πως έχει μεταβολικές ιδιαιτερότητες, καθώς λόγω γενετικών πολυμορφισμών υπάρχουν άνθρωποι που τη μεταβολίζουν πολύ αργά («φτωχοί» μεταβολιστές) και άλλοι που τη μεταβολίζουν πολύ γρήγορα («υπερμεταβολιστές»). Αυτό έχει ως συνέπεια, κάποιες φορές χαμηλές δόσεις να προκαλούν τοξικότητα και υψηλές δόσεις να μην έχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα, επομένως το συγκεκριμένο φάρμακο είναι σχετικά απρόβλεπτο. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την υψηλή της λιποδιαλυτότητα και το μικρό βαθμό σύνδεσής της με πρωτεΐνες, που οδηγούν σε μεγάλη έκκριση στο μητρικό γάλα, καθιστούν την κωδεΐνη ένα φάρμακο υψηλού ρίσκου κατά το θηλασμό, καθώς μπορεί να εμφανιστούν νεογνικές επιπλοκές έως και θάνατος και απαιτούνται 15 ώρες για την πλήρη κάθαρση

της από το μητρικό αίμα, ούτως ώστε να εκκριθεί σε μικρότερο βαθμό στο γάλα.¹³⁶⁻¹³⁸ Ως εκ τούτου, η χορήγηση της δεν εγκρίνεται πλέον από κανέναν φορέα (FDA, EMA, Αμερικάνικη Ένωση Αναισθησιολόγων).^{136, 215}

Η οξυκωδόνη παρουσιάζει παρόμοιο μεταβολισμό με την κωδεΐνη, συνεπώς η χρήση της ενέχει τους ίδιους προβληματισμούς. Έχουν αναφερθεί περιστατικά όπου μετά τη λήψη της τα νεογνά εμφάνισαν καταστολή και αναπνευστικές επιπλοκές¹³⁶, για το λόγο αυτό πρέπει να χορηγείται με προσοχή, να υπάρχει επαγρύπνηση για monitoring του νεογνού και η ημερήσια δόση να μην ξεπερνά τα 30 mg.²¹⁶ Για την υδροκωδόνη περιγράφονται παρόμοιες επιπλοκές με την οξυκωδόνη και ισχύει, επίσης, η ίδια προτεινόμενη μέγιστη ημερήσια δόση²¹⁶⁻²¹⁸, ενώ η διυδροκωδεΐνη δεν είναι προφάρμακο όπως η κωδεΐνη, αλλά δραστική αναλγητική ουσία και μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δι-υδρομορφόνη και προτείνεται ως μη-ισχυρό αναλγητικό εκλογής μετεγχειρητικά για γυναίκες που θα θηλάσουν λόγω του λιγότερο σύνθετου και απρόβλεπτου μεταβολισμού από την κωδεΐνη και μεγαλύτερης εξοικείωσης στη χρήση, αφού χορηγείται ευρέως μετά από καισαρική τομή.^{136,219}

Σε ό,τι αφορά την τραμαδόλη, και τον δραστικό μεταβολίτη της Ο-δεσμεθυλ-τραμαδόλη, επικρατεί, επίσης, προβληματισμός, επειδή και αυτό το φάρμακο μεταβολίζεται παρόμοια με την κωδεΐνη από το CYP2D6. Ο FDA έχει απαγορεύσει τη χορήγηση της σε θηλάζουσες από το 2017²²⁰, παρόλα αυτά, η χρήση της συνεχίζεται ανά τον κόσμο, σύμφωνα πάντα με τη λογική της μικρότερης δυνατής δόσης για το μικρότερο χρονικό διάστημα.^{136,221}

Η φαιτανύλη είναι ένα ασφαλές φάρμακο κατά το θηλασμό, καθώς μία ενδοφλέβια εφάπαξ δόση της ελάχιστα ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα και, επιπλέον, έχει πολύ μικρή βιοδιαθεσιμότητα, όταν χορηγείται από το στόμα, συνεπώς φαίνεται πως δεν επηρεάζει με κάποιο τρόπο το νεογνό που θηλάζει.^{222,223} Ωστόσο, η χρήση της είναι σχεδόν πάντα ενδονοσοκομειακή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, αίθουσα χειρουργείου), επειδή είναι ένα πολύ ισχυρό οπιοειδές με ταχεία έναρξη δράσης. Ελάχιστα είναι τα δεδομένα από που αφορούν την εφαρμογή επιθεμάτων φαιτανύλης σε θηλάζουσες μητέρες, αν και προκύπτει ότι επιθέματα έως 100 μg/ώρα δεν έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα φαιτανύλης στο νεογνό.² Για τη ρεμφαιτανύλη δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα, όμως ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής της την καθιστά δυνητικά ιδανικό αναλγητικό τόσο για επώδυνες επεμβάσεις σε θηλάζουσες μητέρες, όσο και για τον φυσικό τοκετό.

Όσο για την πεθιδίνη, αυτή εκκρίνεται σε μικρή ποσότητα στο μητρικό γάλα, εντούτοις η ύπαρξη δραστικού μεταβολίτη θέτει εμπόδια στη χρήση της, διότι δυνητικά προκαλεί επιπλοκές στο νεογνό.¹³⁶⁻¹³⁸ Αν και μία μόνο δόση της για την αντιμετώπιση του πόνου δε φαίνεται να επηρεάζει, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιάτρων απαγορεύει τη χορήγησή της.¹⁹

Τέλος, η ναλμπουφίνη και η βουτορφανόλη αποτελούν ακόμη μία εναλλακτική στα πλαίσια της διαχείρισης του πόνου, καθώς από την – πενιχρή μέχρι στιγμής – βιβλιογραφία έχουν συμβατό προφίλ με το θηλασμό.^{137,138}

Συνοπτικά, δεν τίθεται υπό αμφισβήτηση η αξία και η χρησιμότητα των οπιοειδών, παρόλα αυτά ο πιθανός αντίκτυπος που έχουν στο έμβρυο/νεογνό – αν και αμφιλεγόμενος –, σε συνδυασμό με τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους συνιστά τον περιορισμό της χρήσης τους σε γυναίκες στην κύηση και τη λοχεία, χωρίς, βέβαια, να είναι καθολικά απαγορευτική η χορήγησή τους για την αντιμετώπιση του πόνου στο ΤΕΠ.

6.2.4 Κορτικοστεροειδή

Η κορτιζόνη αποτελεί χρήσιμο επικουρικό αναλγητικό για την αντιμετώπιση του, χρόνιου κυρίως, πόνου χάρη στην ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αποιδηματική της δράση. Παρόλα αυτά, ανάλογα και με τη χορηγούμενη δόση και την οδό χορήγησης, δεν περιορίζεται μόνο σε αυτό, αλλά χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία πολλών άλλων παθήσεων, όπως αναπνευστικών, ενδοκρινικών, νευρολογικών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Στις εγκύους, λοιπόν, δεν προτιμάται ως αναλγητικό, ακριβώς γιατί επηρεάζει πολλά συστήματα του οργανισμού και ιδιαίτερα την έκκριση και δράση ορμονών που σχετίζονται, αφενός μεν με την κύηση και αφετέρου δε με το στρες. Επιπλέον, αν και όχι ισχυρά, η χρήση τους στο 1^ο τρίμηνο έχει συνδεθεί με την εμφάνιση τερατογένεσης.¹²⁹ Συνεπώς, δε θα επιλεγεί στα πλαίσια της αντιμετώπισης του πόνου μιας γυναίκας κατά την κύηση ή τη λοχεία, δεν αναφέρεται σε οδηγίες και η χρήση της για άλλο σκοπό πέραν της αναλγησίας δεν αποτελεί αντικείμενο αυτής της εργασίας

6.2.5 Τοπικά αναισθητικά

Τα τοπικά αναισθητικά έχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση του πόνου λόγω της χρήσης τους σε κεντρικούς και περιφερικούς αποκλεισμούς, όπως θα αναφερθεί

παρακάτω, αλλά ανακουφίζουν και όταν χορηγηθούν διαδερμικά (patch λιδοκαΐνης). Η αλήθεια είναι πως τα δεδομένα είναι περιορισμένα, ωστόσο από τη βιβλιογραφία προκύπτει πως δεν σχετίζονται ισχυρά με φαινόμενα τερατογένεσης^{104,125,130} Έχουν, φυσικά, περίοπτη θέση στη μαιευτική αναισθησία και αναλγησία, ενώ σε ό, τι αφορά το θηλασμό δεν προκύπτει πως τον επηρεάζουν, καθώς είναι λιποδιαλυτές ουσίες που εκκρίνονται σε μικρό βαθμό στο μητρικό γάλα, και η έναρξή του δεν πρέπει να αναβάλλεται ή να καθυστερείται σε περίπτωση που επιλεγεί η επισκληρίδιος ή ενδορραχιαία χορήγησή των τοπικών αναισθητικών ως αναισθητική/αναλγητική περιγεννητική τεχνική.¹³⁶⁻¹³⁸

6.2.6 Βενζοδιαζεπίνες

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν είναι αναλγητικά φάρμακα, αλλά χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά, αγχολυτικά ή υπνωτικά, ενώ μπορεί να χορηγηθούν και για την αντιμετώπιση της επιληψίας. Συνεπώς, είναι φαρμακευτικά ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διαχείριση του άγχους και των διαταραχών του ύπνου, ωστόσο προκαλούν ανοχή, εξάρτηση και η διακοπή τους οδηγεί σε στερητικό σύνδρομο, για αυτό και η μακροχρόνια χορήγηση τους αποθαρρύνεται.²²⁴ Με βάση, λοιπόν, τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, γίνεται αντιληπτό πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ως επικουρικά φάρμακα στην ολοκληρωμένη αντιμετώπιση του πόνου, καθότι κατευνάζουν συνοδά συμπτώματα, τα οποία όχι απλώς συνυπάρχουν με τον πόνο, αλλά τον ενισχύουν, επηρεάζοντας έτσι καθολικά την ποιότητα ζωής.

Κατά την εγκυμοσύνη, σε περίπτωση που η γυναίκα λαμβάνει τέτοιου είδους φαρμακευτική αγωγή, οι βενζοδιαζεπίνες διαπερνούν τον πλακούντα και φθάνουν στο έμβρυο, ιδιαίτερα προς το τέλος της κύησης.²²⁵ Οι απόψεις σχετικά με τις επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών και τη συσχέτισή τους με τερατογένεση δίστανται. Αυτόματη αποβολή, πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γέννησης, χαμηλό Apgar score στα πρώτα πέντε λεπτά και γέννηση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (SGA – Small For Gestational Age) είναι κάποιες από τις διαταραχές που περιγράφονται σε έμβρυα μετά τη χρήση βενζοδιαζεπινών από τη μητέρα.²²⁶⁻²³¹, ενώ καταγράφεται, ακόμη, το σύνδρομο της υποτονίας (Floppy infant syndrome), η καταστολή του αναπνευστικού και το σύνδρομο πτωχής προσαρμογής του νεογνού (Poor neonatal adaptation syndrome) κατά τη λήψη τους κοντά στην περίοδο του τοκετού.^{129,178,232,233} Όμως, υπάρχουν και μελέτες που υποστηρίζουν πως η χρήση των εν λόγω φαρμάκων δε

συνδέεται ισχυρά με την τερατογένεση.²³⁴⁻²³⁶ Αυτό διαφοροποιεί τα δεδομένα, γιατί εκφράζεται η άποψη πως η στατιστική σημαντικότητα των επιπλοκών των βενζοδιαζεπινών δε συμβαδίζει με την κλινική.²³⁷ Το συμπέρασμα είναι πως οι βενζοδιαζεπίνες καλό είναι να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της κύησης, διότι είναι φάρμακα που μοιάζουν να προκαλούν επιπλοκές²³⁷ και δεν είναι μέχρι στιγμής επιβεβαιωμένο, το αν προκαλούν ή όχι εντέλει τερατογένεση.

Κατά την περίοδο του θηλασμού, οι βενζοδιαζεπίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη χορήγηση καταστολής για επεμβατικές πράξεις ή ως προνάρκωση, με τη μιδαζολάμη να έχει υψηλό μεταβολισμό 1^{ης} δίοδου και χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και τη διαζεπάμη να έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και ενεργό μεταβολίτη, άρα και να εκκρίνεται περισσότερο στο μητρικό γάλα. Γενικά, αμφότερες ουσίες δύναται να χορηγηθούν σε θηλάζουσες αλλά με προσοχή.^{136,137}

6.2.7 Αντιεπιληπτικά

Εκτός από τον προφανή λόγο χορήγησής τους, είναι αποτελεσματικά και στην αντιμετώπιση της ημικρανίας και του νευροπαθητικού πόνου. Τα παλαιότερα αντιεπιληπτικά, όπως η καρβμαζεπίνη, το βαλπροϊκό οξύ και η φαινυτοϊνη χρησιμοποιούνται στο γενικό πληθυσμό ως αναλγητικά, ωστόσο η χρήση τους στην κύηση ενέχει κίνδυνο τερατογένεσης, αν χορηγηθούν κατά το 1^ο τρίμηνο, και άλλων επιπλοκών σε χορήγηση τους κατά το 2^ο ή το 3^ο τρίμηνο. Αν χορηγηθούν στην αρχή της κύησης, αυξάνουν – κατά 10% η καρβμαζεπίνη και η φαινυτοϊνη και κατά 30% το βαλπροϊκό – την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών συγγενών ανωμαλιών, όπως τα σύνδρομα του νευρικού σωλήνα, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, οι δυσμορφίες στο πρόσωπο και την υπερώα και οι διαταραχές του ουρογεννητικού συστήματος και των άκρων, ενώ η χρήση του βαλπροϊκού στα επόμενα τρίμηνα ενοχοποιείται για διαταραχές του ΚΝΣ και καθυστερημένη ανάπτυξη και, πιθανώς, χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης του παιδιού.^{104,129,238} Υποστηρίζεται, όμως επίσης, πως η χρήση της καρβμαζεπίνης, ως μονοθεραπεία και για τη θεραπεία της επιληψίας, δεν αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης συγγενών διαμαρτιών.¹⁹⁴ Σύμφωνα, λοιπόν, με τα παραπάνω δεδομένα η λήψη τους από τη μητέρα – ιδιαίτερα για λόγους διαφορετικούς από την επιληψία – αντενδείκνυται, διότι είτε ως μονοθεραπεία είτε στα πλαίσια ενός θεραπευτικού σχήματος επηρεάζουν σημαντικά το έμβρυο.

Τα γκαμπαπεντινοειδή, δηλαδή η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη, καθώς και τα υπόλοιπα νεότερα αντιεπιληπτικά, όπως η τοπιραμάτη, η λαμοτριγίνη και η λεβετιρακετάμη, είναι πλέον πιο διαδεδομένα και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη και στις εγκύους, αν και η σχετική βιβλιογραφία είναι ελλιπής. Σε μελέτες σχετικά με την επίδραση της γκαμπαπεντίνης στην ανάπτυξη του εμβρύου βρέθηκε πως δεν ήταν μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης τερατογένεσης σε έμβρυα γυναικών που λάμβαναν το φάρμακο²³⁹⁻²⁴², αν και η χρήση του κατά την κύηση δεν προτείνεται από τις οδηγίες λήψης του φαρμάκου (spc).¹²⁵ Σε ο, τι αφορά την πρεγκαμπαλίνη, λίγες είναι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη επίδρασή της στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, αν και μελέτες σε ζώα δείχνουν υπαρκτό κίνδυνο τερατογένεσης.¹²⁵ Από μία μελέτη προκύπτει πως συνδέεται με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών²⁴³, αν και το δείγμα της θεωρείται μικρό και ίσως υπάρχουν και άλλες παράμετροι που αυξάνουν την πιθανότητα μεθοδολογικού σφάλματος, ενώ από μη δημοσιοποιημένα δεδομένα που αφορούν ένα μικρό δείγμα γυναικών από τη Σουηδία καταγράφεται εμφάνιση καρδιακών ανωμαλιών μετά τη χρήση πρεγκαμπαλίνης.¹⁹⁴ Γενικά, λοιπόν, η χρήση των δύο παραπάνω φαρμάκων δε συστήνεται κατά την κύηση, καθώς η ασφάλεια τους δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Κατά την περίοδο του θηλασμού, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποιος περιορισμός, αν και η γκαμπαπεντίνη εκκρίνεται λιγότερο στο μητρικό γάλα και θεωρείται ασφαλέστερη.^{138,216} Τέλος, η βιβλιογραφία κατατάσσει την τοπιραμάτη ως επικίνδυνη για την πρόκληση τερατογένεσης συγκριτικά με τα υπόλοιπα νεότερα αντιεπιληπτικά^{238,244,245}, ενώ δεν αναφέρεται κάτι σχετικό για την περίοδο της γαλουχίας. Συμπερασματικά, η έλλειψη τεκμηριωμένων δεδομένων δεν επιτρέπει την απροβλημάτιστη χορήγηση των αντιεπιληπτικών στην κύηση για την αντιμετώπιση του πόνου, αν και πολλές φορές είναι τα μόνο που μπορούν να ανακουφίσουν, και σε ενδεχόμενο χρήσης τους συνιστάται η επιλογή των νεότερων αντιεπιληπτικών στη χαμηλότερη δυνατή δόση και η συμπληρωματική λήψη φολλικού οξέος προς αποφυγή των νευρολογικών επιπλοκών από τη χρήση τους.^{78,246}

6.2.8 Αντικαταθλιπτικά

Αποτελούν άλλη μία κατηγορία φαρμάκων, η κύρια χρήση των οποίων δεν αφορά την αντιμετώπιση του πόνου, αλλά – στην προκειμένη περίπτωση – τη θεραπεία της κατάθλιψης. Υπάρχουν τρεις μεγάλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών: τα – παλαιότερα – τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) και οι – νεότεροι – αναστολείς

επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRIs)· όλα χρησιμοποιούνται στα πλαίσια διαχείρισης της κατάθλιψης, που δυστυχώς έχει μεγάλο επιπολασμό στις εγκύους και για την αντιμετώπισή τους προτιμώνται συνήθως τα TCAs, ενώ σε ό,τι αφορά την αναλγησία, από τη βιβλιογραφία προκύπτει, πως αποτελεσματικότερα είναι τα TCAs και οι SNRIs. Ως αναλγητικά, έχουν θεραπευτικό ρόλο στο χρόνιο κυρίως νευροπαθητικό πόνο και στις κεφαλαλγίες, ιδιαίτερα στις ημικρανίες, και τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση και τις επιδράσεις τους στην κύηση δεν είναι ούτε πολλά, ούτε ισχυρά τεκμηριωμένα.

Η χρήση των παλαιότερων αντικαταθλιπτικών σε θεραπευτικές δόσεις κατά την κύηση δεν έχει έντονα συσχετιστεί με εμβρυοτοξικότητα και μπορεί να λάβει χώρα υπό προϋποθέσεις.^{104,125,129} Αν και έχει περιγραφεί η εμφάνιση δισχιδούς ράχης, καρδιακών ανωμαλιών και ανωμαλιών των άκρων μετά από τη λήψη τους^{104,194,201}, οι μελέτες δε θεωρούνται αξιόπιστες, διότι περιλάμβαναν μικρό δείγμα γυναικών και σε αυτές δεν συνυπολογίζονταν οι συννοσηρότητες της μητέρας και η ένδειξη χορήγησης των φαρμάκων.¹⁷² Εκτός αυτού, όμως, αναφέρεται και η πιθανότητα πρόωρου τοκετού και μεταβολικών και ενδοκρινικών διαταραχών στο έμβρυο, αν χορηγηθούν στο 3^ο τρίμηνο.¹⁰⁴ Η σημαντικότερη επιπλοκή που δυνητικά προκαλούν, παρόλα αυτά, είναι το σύνδρομο απόσυρσης των νεογνών, σε περιπτώσεις χρόνιας χρήσης τους από τη μητέρα ή λήψης υψηλών δόσεων την περίοδο άμεσα πριν τον τοκετό. Για το λόγο αυτό, συστήνεται η μείωση της δοσολογίας τους 3-4 εβδομάδες πριν την πιθανή ημερομηνία τοκετού.

Σχετικά με τα νεότερα αντικαταθλιπτικά, υπάρχει έντονη συζήτηση για την επίδραση των SSRIs στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, και ιδιαίτερα σε ό, τι αφορά τη σύνδεση της χρήσης τους με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα και της καρδιάς²⁴⁷, καθώς η σεροτονίνη αποτελεί ουσία που συμμετέχει ενεργά στην εμβρυογένεση. Παρόλα αυτά, οι μελέτες υποστηρίζουν πως δεν αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών μετά από χορήγηση τους στην έγκυο^{30,102,248}, ενώ σχετικά με τις ανωμαλίες του καρδιαγγειακού, συγκεκριμένα, η ύπαρξη κινδύνου κρίνεται κλινικά μη σημαντική^{30,102,249-251}, αν και μοιάζει να είναι σημαντικότερη, ως επί το πλείστον, για την παροξετίνη.²⁴⁹ Τέλος, η λήψη των SSRIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό και εμμένουσα πνευμονική υπέρταση, αλλά από τα υπάρχοντα δεδομένα δεν δύναται να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα σχετικά.^{201,251,252} Για τους SNRIs δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα. Μελέτες που έλαβαν χώρα και αφορούσαν την βενλαφαξίνη κυρίως και την

ντουλοξεντίνη δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου τερατογένεσης από τη χρήση τους^{194,248}, ενώ αναφέρονται νεογνικές επιπλοκές μετά τη λήψη της στο 3^ο, αλλά όχι στο 1^ο τρίμηνο της κύησης.²³⁴

Εκτός των προαναφερθέντων, η χρήση των αντικαταθλιπτικών κατά την κύηση έχει συσχέτιση με νευροαναπτυξιακές νεογνικές διαταραχές, όπως το σύνδρομο διάσπασης προσοχής και ο αυτισμός, όμως ο ισχυρισμός αυτός δεν επιβεβαιώνεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία.^{253,254}

Σχετικά με τη λήψη των συγκεκριμένων φαρμάκων κατά το θηλασμό προτείνεται η χρήση της σεφτραλίνης, διότι έχει το ασφαλέστερο προφίλ, καθώς ανιχνεύεται σε μικρότερη ποσότητα στο μητρικό γάλα και το πλάσμα του νεογνού και έχει τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.²⁵⁵ Η ντουλοξεντίνη, η βενλαφαξίνη και η σιταλοπράμη, αντιθέτως, εκκρίνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στο μητρικό γάλα και η χρήση του καλό είναι να αποφεύγεται.¹⁹ Τέλος, σε ενδεχόμενη προηγούμενη και αποτελεσματική θεραπεία της γυναίκας με αντικαταθλιπτικά συνίσταται η εκ νέου χρησιμοποίησή τους.²⁵⁵

6.2.9 Άλλες φαρμακευτικές ουσίες

Εκτός των βασικών αναλγητικών που αναφέρθηκαν, υπάρχουν και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων τύπων πόνου.

Οι τρυπτάνες είναι φάρμακα ιδιαίτερα χρήσιμα στη διαχείριση της κεφαλαλγίας, και συγκεκριμένα της ημικρανίας, στο γενικό πληθυσμό. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και η ημικρανία, συνήθως, εμφανίζει ύφεση ή αντιμετωπίζεται με πρώτης γραμμής αναλγητικά, είναι πιθανό να επιμείνει.¹⁰⁴ Η λήψη τρυπτανών από τη μητέρα δε συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τερατογένεσης σύμφωνα με τη βιβλιογραφία^{129,130,194}, επομένως μπορούν να θεωρηθούν – και κυρίως η σουματρυπτάνη – μία καλή εναλλακτική σε όλα τα τρίμηνα της κύησης¹³⁰, ενώ υποστηρίζεται πως, ίσως, και η χρήση της εργοταμίνης να είναι ασφαλής¹⁹⁴, αν και αυτό δεν επιβεβαιώνεται μέχρι στιγμής, διότι το φάρμακο έχει συνδεθεί με εμφάνιση εμβρυϊκής υποξίας.¹²⁹ Τέλος, οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές, με βασικό εκπρόσωπο τη μετοπρολόλη, χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εμφάνισης της ημικρανίας^{129,130}, αλλά απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση τους λόγω της επίδρασής τους στο καρδιαγγειακό.

Η κεταμίνη αναφέρεται ως αναλγητική επιλογή σε επώδυνες κρίσεις δρεπανοκυτταρικής αναιμίας κατά την κύηση, αλλά η βιβλιογραφία είναι ελλιπής για να τεκμηριωθεί η ασφάλειά της, καθώς είναι φάρμακο που διαπερνά τον πλακούντα και επηρεάζει το έμβρυο, ενώ η διαδερμική χρήση της καψαϊκίνης, αν και δε θεωρείται πιθανό να επηρεάζει το έμβρυο, δεν είναι γνωστό αν είναι ασφαλής κατά την κύηση και τη λοχεία.¹²⁵ Τέλος, εξετάζεται η χρήση των κανναβινοειδών κατά την κύηση και τη λοχεία· τα φάρμακα αυτά φαίνεται πως είναι αποτελεσματικά στη διαχείριση αρκετών επώδυνων συνδρόμων, αλλά δεν είναι γνωστό αν βλάπτουν τη γυναίκα ή/και το έμβρυο/νεογνό, συνεπώς, για την ώρα, η χρήση τους συστήνεται να αποφεύγεται.²⁵⁷

6.3 Τεχνικές περιοχικής αναισθησίας

Οι τεχνικές αυτές περιλαμβάνουν κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς (επισκληρίδια και υπαραχνοειδής χορήγηση φαρμάκων) και αποκλεισμούς περιφερικών νεύρων. Αρχικά, όπως αναφέρθηκε σχετικά με τα τοπικά αναισθητικά, αυτά είναι ασφαλή κατά την κύηση και, επίσης, δεν επηρεάζουν το θηλασμό, επομένως οι περιοχικές τεχνικές είναι αναγκαίο να εφαρμόζονται όπου είναι δυνατό, διότι με αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται η χορήγηση άλλων αναλγητικών – και κυρίως των οπιοειδών – και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που τα συνοδεύουν. Επιπλέον, έχουν αδιαμφισβήτητη θέση στη μαιευτική αναισθησία και αναλγησία, είτε αυτή αφορά φυσικό τοκετό είτε καισαρική τομή, διότι εμφανίζουν πολλά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους.²⁵⁸ Στο τραύμα, οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί είναι πολύ χρήσιμοι και αποτελεσματικοί, αλλά οι κεντρικοί επιβάλλεται να διενεργούνται με προσοχή, καθώς προκαλούν δυνητικά αιμοδυναμική αστάθεια.¹ Ασφαλώς, οι τεχνικές που διενεργούνται υπό ακτινοσκόπηση καλό είναι να αποφεύγονται και εναλλακτικά να χρησιμοποιείται η μαγνητική τομογραφία ή ο υπέρηχος, αν κρίνεται απαραίτητη η απεικόνιση.

Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα

Η στρατηγική διαχείρισης του πόνου δε μεταβάλλεται σημαντικά στα πλαίσια αντιμετώπισης αυτής της πληθυσμιακής ομάδας, αν και υπάρχουν ορισμένες διαφοροποιήσεις. Η μη-φαρμακευτική αντιμετώπιση αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας και στη συνέχεια ακολουθεί η χορήγηση φαρμάκων, καθώς δεν είναι απολύτως γνωστός ο τρόπος που οι φαρμακευτικές ουσίες επηρεάζουν το έμβρυο κατά την κύηση και το νεογνό κατά τη λοχεία. Παρόλα αυτά, η αντιμετώπιση του οξέος πόνου στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών απαιτεί, συνήθως, άμεση παρέμβαση, συνεπώς, η εφαρμογή των – κατά τα άλλα – πολύ χρήσιμων και σχεδόν πάντοτε ασφαλών μη-φαρμακευτικών τεχνικών είναι περιορισμένη. Σχεδόν, όλα τα φάρμακα δύναται, με βάση τη βιβλιογραφία, να χρησιμοποιηθούν, πάντα στη χαμηλότερη δυνατή δοσολογία και για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα.

Η παρακεταμόλη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη – στα πρώτα δύο τρίμηνα – συνιστούν τον «χρυσό κανόνα». Τα οπιοειδή χορηγούνται μόνο σε περίπτωση μη επίτευξης αναλγητικού αποτελέσματος και ανάλογα με τη βαρύτητα του πόνου επιλέγεται το κατάλληλο οπιοειδές. Επιβάλλεται μεγάλη προσοχή στη χρήση τους, καθώς προκαλούν δυνητικά σοβαρές και μακροχρόνιες επιπλοκές στη γυναίκα, όπως η εξάρτηση, για αυτό ιδανικά πρέπει να αποφεύγονται και να συνταγογραφούνται μόνο σε περιπτώσεις απόλυτης ανάγκης. Τα υπόλοιπα φάρμακα με αναλγητική δράση, όπως τα αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά έχουν θέση στην αντιμετώπιση του πόνου, ωστόσο, εκτός του ότι χορηγούνται κυρίως στο χρόνιο πόνο, η ασφάλεια στη χρήση τους δεν τεκμηριώνεται ισχυρά. Τέλος, τα τοπικά αναισθητικά θεωρούνται ασφαλή κατά την κύηση και τη λοχεία και οι επεμβατικές τεχνικές είναι σημαντικό να προτιμώνται, αν υπάρχει η δυνατότητα, διότι μειώνουν την ανάγκη χορήγησης αναλγητικών από το στόμα ή ενδοφλεβίως

Κεφάλαιο 8: Σύνοψη Διατριβής

Ο πόνος είναι, ιδιαίτερα, συχνό φαινόμενο σε γυναίκες στην κύηση και τη λοχεία. Οι ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα αυτήν την περίοδο έχουν, πολλές φορές, ως αποτέλεσμα τη εμφάνιση επώδυνων συνδρόμων που ταλανίζουν τις γυναίκες, οι οποίες ενίοτε επιλέγουν να μην αναζητήσουν βοήθεια και να λάβουν αγωγή υπό το φόβο της εμφάνισης επιπλοκών. Το γεγονός αυτό, όμως, επηρεάζει αρνητικά εντέλει την υγεία τόσο της γυναίκας όσο και του εμβρύου/νεογνού και θέτει σε κίνδυνο την εξέλιξη της κύησης και της γαλακτοφορίας. Επομένως, καθίσταται σαφές πως ο πόνος είναι ανάγκη να αντιμετωπίζεται άμεσα, ειδάλλως ελλοχεύει ο κίνδυνος εξέλιξής του σε χρόνιο

Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία προκύπτει πως ο αλγόριθμος διαχείρισης του πόνου αυτών των γυναικών δε διαφέρει σημαντικά από το γενικό, αν και υπάρχουν σημεία που χρήζουν προσοχής. Καταρχάς, απαιτείται η συγκρότηση μίας διεπιστημονικής ομάδας και η διαφορική διάγνωση των συμπτωμάτων προς αποκλεισμό των απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων. Στη συνέχεια σε ό,τι αφορά τον πόνο, σε περίπτωση που καθίστανται δυνατό, εφαρμόζονται μη φαρμακευτικές τεχνικές για την αντιμετώπιση του, ενώ αν αυτές αποτύχουν επιλέγονται τα φάρμακα και οι επεμβατικές τεχνικές. Γενικά, ελάχιστα είναι τα φάρμακα και οι τεχνικές που συστήνεται ισχυρά να αποφεύγονται.

Το γεγονός, όμως, πως δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για την ασφάλεια των φαρμάκων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αυτές τις γυναίκες, γεννά προβληματισμούς. Οι ηθικοί φραγμοί που υπάρχουν σχετικά με τη διενέργεια αξιόπιστων κλινικών μελετών σε εγκύους και λεχωίδες καθιστά, μέχρι στιγμής, ανέφικτη την παγίωση συγκεκριμένων τακτικών και την έκδοση κατευθυντήριων γραμμών. Συνεπώς, πριν από κάθε θεραπεία πρέπει η γυναίκα να ενημερώνεται για τους πιθανούς κινδύνους και να λαμβάνεται υπόψη το κόστος-όφελος πριν από την απόφαση για λήψη κάποιας θεραπευτικής αγωγής.

Τέλος, κρίνεται αναγκαία η περεταίρω διερεύνηση του θέματος και η δημοσίευση μελετών άρτια σχεδιασμένων και υλοποιημένων, με στόχο τη βελτίωση της ιατρικής πρακτικής και τη λήψη αποφάσεων που θα στηρίζονται σε ισχυρά τεκμηριωμένα δεδομένα.

Παράρτημα

Περιφερικό οίδημα	Φλεβοκομβική ταχυκαρδία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
Ήπια ταχυκαρδία	Αριστερή στροφή του άξονα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
Διάταση σφαγίτιδων φλεβών	Έκτοπα βηματοδοτικά κέντρα
Διαχωρισμός 1ού τόνου	Διαταραχές κύματος T και κύμα U στην απαγωγή III του ηλεκτροκαρδιογράφημα
3 ^{ος} καρδιακός τόνος	Κατάσπαση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ
Συστολικό φύσημα αριστερά παραστερνικά	Περικαρδιακή συλλογή στο διαθωρακικό υπερηχογράφημα

Πίνακας 1

Μητρικοί	Εμβρυϊκοί	Σχετιζόμενοι με τον πλακούντα	Φαρμακολογικοί
Ροή αίματος στα μεσολάγχια διαστήματα	Ροή αίματος στην ομφαλική αρτηρία	Μητρική και εμβρυϊκή ροή στο μεσολάγχιο διάστημα	Ιδιότητες φαρμάκου (Μοριακό βάρος, Λιποδιαλυτότητα, Βαθμός ιονισμού)
Συγκέντρωση ελεύθερου φαρμάκου στη μητριαία αρτηρία	Δέσμευση φαρμάκου από εμβρυϊκούς ιστούς	Πλακουντιακή επιφάνεια διάχυσης & πάχος ιστών μεταξύ μητρικής και εμβρυϊκής αιματικής ροής	Διαφορά συγκέντρωσης της ελεύθερης μη ιονισμένης μορφής ανάμεσα στις δύο κυκλοφορίες
Δέσμευση από πρωτεΐνες μητέρας	Δέσμευση από πρωτεΐνες εμβρύου	Πλακουντιακή δέσμευση	Δέσμευση από πρωτεΐνες & ιστούς
pH μητέρας	pH εμβρύου	Ηλικία πλακούντα	Μεταβολισμός
Μεταβολισμός μητέρας	Ηπατικός μεταβολισμός & νεφρική έκκριση	Πλακουντιακός μεταβολισμός	Ανακατανομή σε μητέρα & έμβρυο
	Ωριμότητα εμβρύου		Δόση & διάρκεια χορήγησης
Αλλαγές κατά τον τοκετό			

Πίνακας 2

Πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες	Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες
Ημικρανία	Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε τραύμα κεφαλής ή αυχένα
Κεφαλαλγία τύπου τάσης	Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε κρανιακές ή αυχενικές αγγειακές διαταραχές
Τρίδυμες αυτόνομες κεφαλαλγίες	Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε μη-αγγειακές ενδοκράνιες διαταραχές
Άλλα είδη πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας	Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε χρήση ουσιών ή σε σύνδρομο στέρησης
	Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε λοίμωξη
	Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε διαταραχές της ομοιόστασης
	Κεφαλαλγία/Προσωπαλγία οφειλόμενη σε διαταραχή δομής του κρανίου, του τραχήλου, των οφθαλμών, της ρινός, των ιγμορείων, των ώτων, των οδόντων και του στόματος ή άλλης δομής του προσώπου ή του αυχένα
	Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε ψυχιατρική νόσο

Πίνακας 3

Σημεία & συμπτώματα	Διαφορική διάγνωση	Επόμενα διαφοροδιαγνωστικά βήματα
“Thunderclap headache” (Πολύ ισχυρή και οξέως εμφανιζόμενη κεφαλαλγία)	Υπαραχνοειδής αιμορραγία Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών Σύνδρομο PRES Σύνδρομο RCVS Υποφυσιακή αποπληξία Αγγειοπάθεια της λοχείας	Νευρο-απεικόνιση ΟΝΠ Εργαστηριακή διερεύνηση Ενδοκρινολογικός έλεγχος Έλεγχος όρασης
Κεφαλαλγία με άτυπη αύρα (Διάρκεια > 1 ώρα ή εμφάνιση κινητικών διαταραχών)	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ΑΕΕ	Νευρο-απεικόνιση
Νεοεμφανιζόμενη σοβαρή κεφαλαλγία ή επιδείνωση προϋπάρχουσας κεφαλαλγίας	Ενδοκρανιακή αιμορραγία Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών Ενδοκράνια εξεργασία Διατομή καρωτίδας Σύνδρομο PRES Σύνδρομο RCVS Υποφυσιακή αποπληξία	Νευρο-απεικόνιση
Πυρετός / Ιστορικό λοίμωξης	Μηνιγγίτιδα Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	Εργαστηριακή διερεύνηση (Εξέταση αίματος και ΕΝΥ)
Υπέρταση	Προεκλαμψία και σχετιζόμενα σύνδρομα (PRES, RCVS, HELP)	Εργαστηριακή διερεύνηση (Εξέταση αίματος και ούρων)

Εστιακή νευρολογική σημειολογία	Ενδοκράνια αιμορραγία ΑΕΕ Όγκος εγκεφάλου	Νευρο-απεικόνιση
Επιληπτικές κρίσεις	Εκλαμψία Ενδοκρανιακή αιμορραγία Σύνδρομο PRES Σύνδρομο RCVS Λοίμωξη ΑΕΕ Ενδοκράνια μάζα	Νευρο-απεικόνιση Εργαστηριακός έλεγχος (Εξέταση αίματος)
Οίδημα θηλής / Διαταραχές όρασης	Ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση Σύνδρομο PRES Προεκλαμψία Λοίμωξη	Νευρο-απεικόνιση Εργαστηριακός έλεγχος (Εξέταση αίματος και ENY) Έλεγχος όρασης

ΟΝΠ: Οσφυνωτιαία παρακέντηση

ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Πίνακας 4

Ο μητρικός θηλασμός πρέπει να ενθαρρύνεται μετά από μια επεμβατική πράξη (ενδοσκοπηση, χειρουργική επέμβαση)
Δεν χρειάζεται να απορρίπτονται το μητρικό γάλα μετά από τη λήψη αναισθησίας
Τα αναισθητικά και μη-οπιοειδή αναλγητικά μεταφέρονται σε πολύ χαμηλά ποσοστά στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το νεογνό από τη χρήση όλων – σχεδόν – των χρησιμοποιούμενων περιεγχειρητικά φαρμάκων
Τα νεογνά που βρίσκονται σε κίνδυνο για επιπλοκές (π.χ. άπνοια, υπόταση) ίσως επωφεληθούν από μία σύντομη (6-12 ώρες) αποφυγή του θηλασμού αμέσως μετά τη χορήγηση αναισθησίας στη μητέρα
Τα οπιοειδή και οι βενζοδιαζεπίνες πρέπει να χορηγούνται στη χαμηλότερη δόση για το μικρότερο χρονικό διάστημα. Σε χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε νεογνά κάτω των 6 εβδομάδων, το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπνηλία και αναπνευστική καταστολή
Η κωδεΐνη αντενδείκνυται σε θηλάζουσες μητέρες, λόγω της ιδιαιτερότητας στο μεταβολισμό της
Προσοχή στη χορήγηση τραμαδόλης (επαγρύπνηση για ανεπιθύμητες ενέργειες στο νεογνό) και της οξυκωδόνης (έως 30mg ημερησίως)
Προτίμηση αναισθητικών/αναλγητικών τεχνικών χωρίς οπιοειδή – Εφαρμογή τοπικής και περιοχικής αναισθησίας
Καταγραφή των γυναικών που θηλάζουν βρέφη < 2 ετών, αναλυτική ενημέρωση και καθοδήγησή τους
Αναφορά και καταγραφή οποιασδήποτε επιπλοκής προκύψει στη μητέρα ή το έμβρυο κατά το θηλασμό

Πίνακας 5

ESTIMATES OF DRUG EXPOSURE

Daily Infant Dosage (mg/day)=

$$\sum (\text{drug concentration in each milk collection} \times \text{expressed volume in each milk collection})$$

OR

$$C_{\text{milk}} [\text{average drug concentration in milk (mg/mL)}] \times V_{\text{milk}} (\text{volume in mL of milk ingested in 24 hours})$$

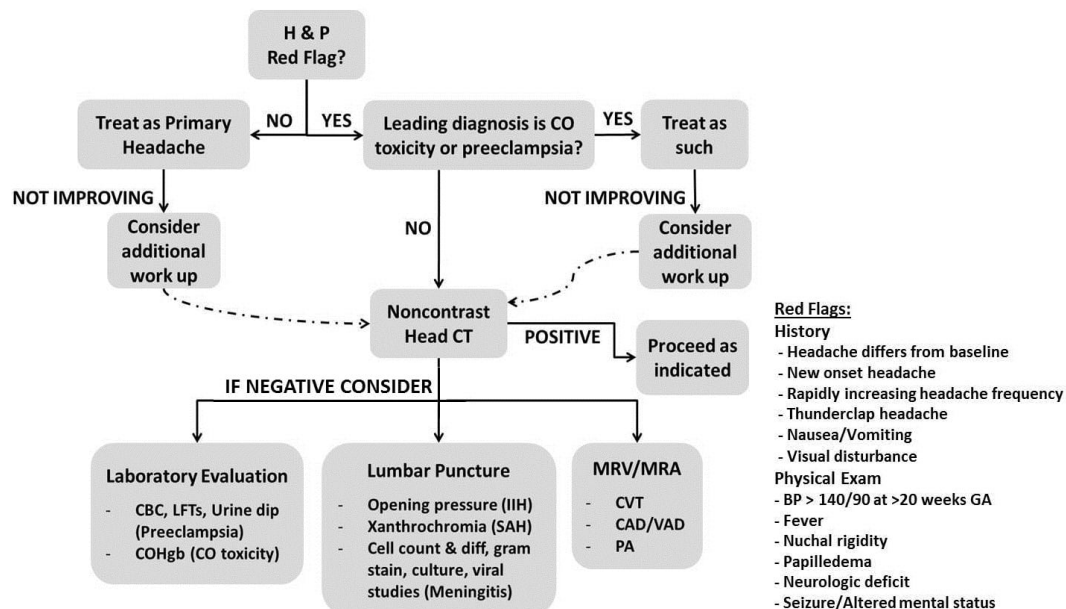
Note: V_{milk} is typically estimated to be 150 mL/kg/day

Relative Infant Dose

$$\% \text{ Maternal Dose} = \left[\frac{\text{Daily Infant Dosage (mg/kg/day)}}{\text{Maternal Dose (mg/kg/day)}} \right] \times 100$$

$$\% \text{ Infant or Pediatric Dose} = \left[\frac{\text{Daily Infant Dosage (mg/kg/day)}}{\text{Infant or Pediatric dose (mg/kg/day)}} \right] \times 100$$

Εικόνα 1¹⁹



Εικόνα 2⁶⁵

Βιβλιογραφία

1. **acute_pain_guidelines.pdf. Accessed May 13, 2024. https://www.facs.org/media/exob3dwk/acute_pain_guidelines.pdf**
2. **Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010;56(1):25-27.**
3. **Coluzzi F, Valensise H, Sacco M, Allegri M. Chronic pain management in pregnancy and lactation. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(2):211-224.**
4. **Mathur VA, Nyman T, Nanavaty N, George N, Brooker RJ. Trajectories of pain during pregnancy predict symptoms of postpartum depression. *Pain Rep*. 2021;6(2):e933. doi:10.1097/PR9.0000000000000933**
5. **Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schmukler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(3):32. doi:10.1007/s11920-016-0664-7**
6. **Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27(6):791-802. doi:10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001**
7. **Cappe BE, Surks SN. Inferior vena cava syndrome in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1960;79:162-163. doi:10.1016/0002-9378(60)90378-1**
8. **Warland J. Back to basics: avoiding the supine position in pregnancy. *J Physiol*. 2017;595(4):1017-1018. doi:10.1113/JP273705**
9. **Morton A. Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy. *Heart Lung Circ*. 2021;30(1):e6-e15. doi:10.1016/j.hlc.2020.10.001**
10. **Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-214. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.012**
11. **Longo SA, Moore RC, Canzoneri BJ, Robichaux A. Gastrointestinal Conditions during Pregnancy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2010;23(2):80-89. doi:10.1055/s-0030-1254294**

12. Schwulst SJ, Son M. Management of Gallstone Disease During Pregnancy. *JAMA Surg.* 2020;155(12):1162-1163. doi:10.1001/jamasurg.2020.3683
13. Cheek TG, Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(4):535-545. doi:10.1097/GRF.0b013e3181c11f60
14. Sipes SL, Malee MP. Endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992;19(4):655-677.
15. Nader S. Thyroid disease and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(2):257-285, v-vi. doi:10.1016/j.ogc.2004.03.004
16. Morton A, Teasdale S. Physiological changes in pregnancy and their influence on the endocrine investigation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(1):3-11. doi:10.1111/cen.14624
17. Thornburg KL, Louey S. Uteroplacental circulation and fetal vascular function and development. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(5):748-757. doi:10.2174/1570161111311050012
18. Lee JJ, Saraiya N, Kuzniewicz MW. Prenatal Opioid Exposure and Neurodevelopmental Outcomes. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2023;35(1):142-146. doi:10.1097/ANA.0000000000000876
19. Sachs HC, Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132(3):e796-809. doi:10.1542/peds.2013-1985
20. Hall H, Cramer H, Sundberg T, et al. The effectiveness of complementary manual therapies for pregnancy-related back and pelvic pain: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(38):e4723. doi:10.1097/MD.0000000000004723

21. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42(4):325-340. doi:10.1177/000992280304200405
22. Cogan R, Spinnato JA. Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. *Pain*. 1986;27(1):63-68. doi:10.1016/0304-3959(86)90223-X
23. Wu WH, Meijer OG, Uegaki K, et al. Pregnancy-related pelvic girdle pain (PPP), I: Terminology, clinical presentation, and prevalence. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2004;13(7):575-589. doi:10.1007/s00586-003-0615-y
24. Bastiaanssen JM, de Bie RA, Bastiaenen CHG, Essed GGM, van den Brandt PA. A historical perspective on pregnancy-related low back and/or pelvic girdle pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;120(1):3-14. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.11.021
25. Vleeming A, Albert HB, Ostgaard HC, Sturesson B, Stuge B. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2008;17(6):794-819. doi:10.1007/s00586-008-0602-4
26. Bhardwaj A, Nagandla K. Musculoskeletal symptoms and orthopaedic complications in pregnancy: pathophysiology, diagnostic approaches and modern management. *Postgrad Med J*. 2014;90(1066):450-460. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132377
27. Dunn G, Egger MJ, Shaw JM, et al. Trajectories of lower back, upper back, and pelvic girdle pain during pregnancy and early postpartum in primiparous women. *Womens Health Lond Engl*. 2019;15:1745506519842757. doi:10.1177/1745506519842757
28. Salari N, Mohammadi A, Hemmati M, et al. The global prevalence of low back pain in pregnancy: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):830. doi:10.1186/s12884-023-06151-x

29. Orvieto R, Achiron A, Ben-Rafael Z, Gelernter I, Achiron R. Low-back pain of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(3):209-214. doi:10.3109/00016349409023441
30. Wang SM, Dezinno P, Maranets I, Berman MR, Caldwell-Andrews AA, Kain ZN. Low back pain during pregnancy: prevalence, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):65-70. doi:10.1097/01.AOG.0000129403.54061.0e
31. Burani E, Marruganti S, Giglioni G, Bonetti F, Ceron D, Cozzi Lepri A. Predictive Factors for Pregnancy-Related Persistent Pelvic Girdle Pain (PPGP): A Systematic Review. *Med Kaunas Lith.* 2023;59(12):2123. doi:10.3390/medicina59122123
32. Shanshan H, Liying C, Huihong Z, et al. Prevalence of lumbopelvic pain during pregnancy: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(2):225-240. doi:10.1111/aogs.14714
33. Miladi S, Makhoul Y, Boussaa H, Ben Abdelghani K, Fazaa A, Laatar A. [Not Available]. *Tunis Med.* 2023;101(8-9):688-692.
34. Berber MA, Satılmış İG. Characteristics of Low Back Pain in Pregnancy, Risk Factors, and Its Effects on Quality of Life. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses.* 2020;21(6):579-586. doi:10.1016/j.pmn.2020.05.001
35. Weis CA, Padkapayeva K, Smith P, Barrett J, Landsman V. Relationship Between Location of Pregnancy-Related and Postpartum-Related Back Pain and Limitations of Daily Activities and Work Participation. *J Manipulative Physiol Ther.* 2023;46(3):143-151. doi:10.1016/j.jmpt.2024.02.001
36. Ostgaard HC, Andersson GB, Wennergren M. The impact of low back and pelvic pain in pregnancy on the pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(1):21-24. doi:10.3109/00016349109006172
37. Fruscalzo A, Cocco P, Londero AP, Gantert M. Low Back Pain during Pregnancy and Delivery Outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2022;226(2):104-111. doi:10.1055/a-1553-4856

38. Mogren IM, Pohjanen AI. Low back pain and pelvic pain during pregnancy: prevalence and risk factors. *Spine*. 2005;30(8):983-991. doi:10.1097/01.brs.0000158957.42198.8e
39. Biering K, Aagaard Nohr E, Olsen J, Hjollund JO, Nybo Andersen AM, Juhl M. Smoking and pregnancy-related pelvic pain. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117(8):1019-1026. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02591.x
40. Chang HY, Lai YH, Jensen MP, et al. Factors associated with low back pain changes during the third trimester of pregnancy. *J Adv Nurs*. 2014;70(5):1054-1064. doi:10.1111/jan.12258
41. Wuytack F, Begley C, Daly D. Risk factors for pregnancy-related pelvic girdle pain: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):739. doi:10.1186/s12884-020-03442-5
42. Walters C, West S, A Nippita T. Pelvic girdle pain in pregnancy. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(7):439-443. doi:10.31128/AJGP-01-18-4467
43. Wiezer M, Hage-Fransen M a. H, Otto A, et al. Risk factors for pelvic girdle pain postpartum and pregnancy related low back pain postpartum; a systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*. 2020;48:102154. doi:10.1016/j.msksp.2020.102154
44. Daneau C, Abboud J, Marchand AA, et al. Mechanisms Underlying Lumbopelvic Pain During Pregnancy: A Proposed Model. *Front Pain Res Lausanne Switz*. 2021;2:773988. doi:10.3389/fpain.2021.773988
45. Rossignol M. Trauma and pregnancy: What anesthesiologist should know. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35 Suppl 1:S27-S34. doi:10.1016/j.accpm.2016.06.006
46. Daneau C, Houle M, Pasquier M, Ruchat SM, Descarreaux M. Association Between Pregnancy-Related Hormones and Lumbopelvic Pain Characteristics in Pregnant Women: A Scoping Review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2021;44(7):573-583. doi:10.1016/j.jmpt.2021.10.001

47. Aldabe D, Ribeiro DC, Milosavljevic S, Dawn Bussey M. Pregnancy-related pelvic girdle pain and its relationship with relaxin levels during pregnancy: a systematic review. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2012;21(9):1769-1776. doi:10.1007/s00586-012-2162-x
48. Wang Y, Li YQ, Tian MR, Wang N, Zheng ZC. Role of relaxin in diastasis of the pubic symphysis peripartum. *World J Clin Cases.* 2021;9(1):91-101. doi:10.12998/wjcc.v9.i1.91
49. Abboud C, Brochoire L, Drouet A, et al. Analgesic effect of central relaxin receptor activation on persistent inflammatory pain in mice: behavioral and neurochemical data. *Pain Rep.* 2021;6(2):e937. doi:10.1097/PR9.0000000000000937
50. Gynecologists AC of O and. *Planning for Pregnancy, Birth and Beyond: Gynecologists.* Penguin Group (USA) Incorporated; 1994.
51. Saldanha IJ, Cao W, Bhuma MR, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache.* 2021;61(1):11-43. doi:10.1111/head.14041
52. Hosley CM, McCullough LD. Acute neurological issues in pregnancy and the peripartum. *The Neurohospitalist.* 2011;1(2):104-116. doi:10.1177/1941875211399126
53. Loder E. Migraine in pregnancy. *Semin Neurol.* 2007;27(5):425-433. doi:10.1055/s-2007-991121
54. Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia Int J Headache.* 1997;17(7):765-769. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1707765.x
55. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):175-185. doi:10.1016/S1474-4422(12)70306-X

56. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2000;20(8):701-707. doi:10.1111/j.1468-2982.2000.00112.x
57. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011;12(4):443-451. doi:10.1007/s10194-011-0329-1
58. Macgregor EA. Headache in pregnancy. *Contin Minneap Minn*. 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):128-147. doi:10.1212/01.CON.0000443841.40933.9e
59. Ramchandren S, Cross BJ, Liebeskind DS. Emergent headaches during pregnancy: correlation between neurologic examination and neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1085-1087. doi:10.3174/ajnr.A0506
60. Raffaelli B, Neeb L, Israel-Willner H, et al. Brain imaging in pregnant women with acute headache. *J Neurol*. 2018;265(8):1836-1843. doi:10.1007/s00415-018-8924-6
61. Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK, Lipton RB. Acute headache diagnosis in pregnant women: a hospital-based study. *Neurology*. 2015;85(12):1024-1030. doi:10.1212/WNL.0000000000001954
62. Raffaelli B, Siebert E, Körner J, Liman T, Reuter U, Neeb L. Characteristics and diagnoses of acute headache in pregnant women - a retrospective cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):114. doi:10.1186/s10194-017-0823-1
63. Khoromi S. Secondary headaches in pregnancy and the puerperium. *Front Neurol*. 2023;14:1239078. doi:10.3389/fneur.2023.1239078
64. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia Int J Headache*. 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658

65. Schoen JC, Campbell RL, Sadosty AT. Headache in pregnancy: an approach to emergency department evaluation and management. *West J Emerg Med.* 2015;16(2):291-301. doi:10.5811/westjem.2015.1.23688
66. Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol.* 2019;10(1):28-34. doi:10.14740/wjon1177
67. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(1):45-51. doi:10.1200/JCO.2008.17.4110
68. Wolters V, Heimovaara J, Maggen C, et al. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2021;31(3):314-322. doi:10.1136/ijgc-2020-001776
69. Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C, et al. Frequency of Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Cancers.* 2020;12(6):1356. doi:10.3390/cancers12061356
70. Skrzypczyk-Ostaszewicz A, Rubach M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy - a literature review. *Contemp Oncol Poznan Pol.* 2016;20(3):193-198. doi:10.5114/wo.2016.61559
71. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist.* 2002;7(4):279-287.
72. Amant F, Verheeecke M, Wlodarska I, et al. Presymptomatic Identification of Cancers in Pregnant Women During Noninvasive Prenatal Testing. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):814-819. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1883
73. Kalampokas E, Vlahos N, Kalampokas T, Gurumurthy M. Common Malignancies During Pregnancy: A Comprehensive Review. *Cancer Diagn Progn.* 2021;1(3):103-109. doi:10.21873/cdp.10015
74. Holzmann K, Kropfmüller R, Schinko H, et al. Lung cancer in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(15-16):639-644. doi:10.1007/s00508-015-0726-6

75. Hussain N, Selvakumari N, Afadapa F, Amu O. Pregnancy and gastric cancer: diagnostic and treatment dilemma. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017222963, bcr-2017-222963. doi:10.1136/bcr-2017-222963
76. Pellino G, Simillis C, Kontovounisios C, et al. Colorectal cancer diagnosed during pregnancy: systematic review and treatment pathways. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(7):743-753. doi:10.1097/MEG.0000000000000863
77. Maggen C, Linssen J, Gziri MM, et al. Renal and Bladder Cancer During Pregnancy: A Review of 47 Cases and Literature-based Recommendations for Management. *Urology.* 2021;151:118-128. doi:10.1016/j.urology.2020.08.084
78. Ray-Griffith SL, Wendel MP, Stowe ZN, Magann EF. Chronic pain during pregnancy: a review of the literature. *Int J Womens Health.* 2018;10:153-164. doi:10.2147/IJWH.S151845
79. Cleeland CS. The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer.* 1984;54(11 Suppl):2635-2641. doi:10.1002/1097-0142(19841201)54:2+<2635::aid-cncr2820541407>3.0.co;2-p
80. Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;98:364-374. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.018
81. Asare EV, DeBaun MR, Olayemi E, Boafor T, Oppong SA. Acute pain episodes, acute chest syndrome, and pulmonary thromboembolism in pregnancy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):388-407. doi:10.1182/hematology.2022000376
82. Carrara J, Habibi A, Benachi A, Cheminet G. Sickle cell disease and pregnancy. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2023;52(4):104203. doi:10.1016/j.lpm.2023.104203
83. Tame JD, Abrams LM, Ding XY, Yen A, Giussani DA, Nathanielsz PW. Level of postoperative analgesia is a critical factor in regulation of myometrial contractility after laparotomy in the pregnant baboon: implications for human

fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1196-1201. doi:10.1016/s0002-9378(99)70616-2

84. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):77-86. doi:10.1093/bja/aen099

85. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet Lond Engl.* 2019;393(10180):1537-1546. doi:10.1016/S0140-6736(19)30352-6

86. Brakke BD, Sviggum HP. Anaesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. *BJA Educ.* 2023;23(3):78-83. doi:10.1016/j.bjae.2022.12.001

87. Lavoie A, Toledo P. Multimodal postcesarean delivery analgesia. *Clin Perinatol.* 2013;40(3):443-455. doi:10.1016/j.clp.2013.05.008

88. Veef E, Van de Velde M. Post-cesarean section analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022;36(1):83-88. doi:10.1016/j.bpa.2022.02.006

89. Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(1):69-79. doi:10.1016/j.bpa.2017.01.003

90. Ablove RH, Ablove TS. Prevalence of carpal tunnel syndrome in pregnant women. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis.* 2009;108(4):194-196.

91. Klein A. Peripheral nerve disease in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(2):382-388. doi:10.1097/GRF.0b013e31828f260e

92. Naimer SA. Abdominal Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome: The Cause of Localized Abdominal Pain in a Young Pregnant Woman. *J Emerg Med.* 2018;54(5):e87-e90. doi:10.1016/j.jemermed.2018.01.035

93. Roderick E, Norman B. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: an unusual cause of abdominal pain during pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2016;25:96-97. doi:10.1016/j.ijoa.2015.09.004

94. Genova A, Dix O, Saefan A, Thakur M, Hassan A. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(3):e7333. doi:10.7759/cureus.7333
95. Osterman M, Ilyas AM, Matzon JL. Carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Orthop Clin North Am*. 2012;43(4):515-520. doi:10.1016/j.ocl.2012.07.020
96. Holland NJ, Bernstein JM. Bell's palsy. *BMJ Clin Evid*. 2014;2014:1204.
97. Jones H, Hintze J, Slattery F, Gendre A. Bell's palsy in pregnancy: A scoping review of risk factors, treatment and outcomes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2023;8(5):1376-1383. doi:10.1002/lio2.1136
98. Brookfield KF, Gonzalez-Quintero VH, Davis JS, Schulman CI. Maternal death in the emergency department from trauma. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(3):507-512. doi:10.1007/s00404-013-2772-5
99. Brown HL. Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(1):147-160. doi:10.1097/AOG.0b013e3181ab6014
100. Fischer PE, Zarzaur BL, Fabian TC, Magnotti LJ, Croce MA. Minor trauma is an unrecognized contributor to poor fetal outcomes: a population-based study of 78,552 pregnancies. *J Trauma*. 2011;71(1):90-93. doi:10.1097/TA.0b013e31821cb600
101. Maganha CA, Ribeiro MAF, Mattar R, et al. Trauma and pregnancy. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2023;45(10):622-632. doi:10.1055/s-0043-1777339
102. Kennedy D. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr*. 2011;34(1):8-10. doi:10.18773/austprescr.2011.007
103. Price HR, Collier AC. Analgesics in Pregnancy: An Update on Use, Safety and Pharmacokinetic Changes in Drug Disposition. *Curr Pharm Des*. 2017;23(40):6098-6114. doi:10.2174/1381612823666170825123754

104. Black E, Khor KE, Kennedy D, et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2019;19(8):875-899. doi:10.1111/papr.12814
105. Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Semin Perinatol*. 2020;44(3):151221. doi:10.1016/j.semperi.2020.151221
106. Gutke A, Betten C, Degerskär K, Pousette S, Olsén MF. Treatments for pregnancy-related lumbopelvic pain: a systematic review of physiotherapy modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(11):1156-1167. doi:10.1111/aogs.12681
107. Pennick V, Liddle SD. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD001139. doi:10.1002/14651858.CD001139.pub3
108. Pennick VE, Young G. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD001139. doi:10.1002/14651858.CD001139.pub2
109. Davenport MH, Marchand AA, Mottola MF, et al. Exercise for the prevention and treatment of low back, pelvic girdle and lumbopelvic pain during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019;53(2):90-98. doi:10.1136/bjsports-2018-099400
110. Shiri R, Coggon D, Falah-Hassani K. Exercise for the prevention of low back and pelvic girdle pain in pregnancy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain Lond Engl*. 2018;22(1):19-27. doi:10.1002/ejp.1096
111. van Benten E, Pool J, Mens J, Pool-Goudzwaard A. Recommendations for physical therapists on the treatment of lumbopelvic pain during pregnancy: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014;44(7):464-473, A1-15. doi:10.2519/jospt.2014.5098

112. Stuge B, Hilde G, Vøllestad N. Physical therapy for pregnancy-related low back and pelvic pain: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(11):983-990. doi:10.1034/j.1600-0412.2003.00125.x
113. Franke H, Franke JD, Belz S, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for low back and pelvic girdle pain during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther.* 2017;21(4):752-762. doi:10.1016/j.jbmt.2017.05.014
114. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? NCCIH. Accessed May 13, 2024. <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>
115. Sonmezer E, Özköslü MA, Yosmaoğlu HB. The effects of clinical pilates exercises on functional disability, pain, quality of life and lumbopelvic stabilization in pregnant women with low back pain: A randomized controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2021;34(1):69-76. doi:10.3233/BMR-191810
116. Kazeminia M, Rajati F, Rajati M. The effect of pelvic floor muscle-strengthening exercises on low back pain: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2023;44(3):859-872. doi:10.1007/s10072-022-06430-z
117. Xue X, Chen Y, Mao X, et al. Effect of kinesio taping on low back pain during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):712. doi:10.1186/s12884-021-04197-3
118. Gutke A, Betten C, Degerskär K, Pousette S, Olsén MF. Treatments for pregnancy-related lumbopelvic pain: a systematic review of physiotherapy modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(11):1156-1167. doi:10.1111/aogs.12681
119. Kinser PA, Pauli J, Jallo N, et al. Physical Activity and Yoga-Based Approaches for Pregnancy-Related Low Back and Pelvic Pain. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN.* 2017;46(3):334-346. doi:10.1016/j.jogn.2016.12.006

120. Yang J, Wang Y, Xu J, et al. Acupuncture for low back and/or pelvic pain during pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2022;12(12):e056878. doi:10.1136/bmjopen-2021-056878
121. Vas J, Cintado MC, Aranda-Regules JM, Aguilar I, Rivas Ruiz F. Effect of ear acupuncture on pregnancy-related pain in the lower back and posterior pelvic girdle: A multicenter randomized clinical trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(10):1307-1317. doi:10.1111/aogs.13635
122. Innamorato MA, Cascella M, Bignami EG, et al. Neurostimulation for Chronic Low Back Pain during Pregnancy: Implications for Child and Mother Safety. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15488. doi:10.3390/ijerph192315488
123. Ruan QZ, Chen GH. Hypnosis As A Therapy for Chronic Lower Back Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26(1):65-71. doi:10.1007/s11916-022-01004-2
124. Marcus DA, Scharff L, Turk DC. Nonpharmacological management of headaches during pregnancy. *Psychosom Med*. 1995;57(6):527-535. doi:10.1097/00006842-199511000-00004
125. Lalkhen A, Grady K. Non-Obstetric Pain in Pregnancy. *Rev Pain*. 2008;1(2):10-14. doi:10.1177/204946370800100204
126. Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs in pregnancy. Drugs to avoid. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(6):971-986. doi:10.1053/beog.2001.0241
127. Batool S. The Developing Human-Clinically Oriented Embryology by Keith L. Moore. Accessed May 13, 2024. https://www.academia.edu/44502808/The_Developing_Human_Clinically_Oriented_Embryology_by_Keith_L_Moore
128. Saunders NR, Dziegielewska KM. Medications for pregnant women: A balancing act between the interests of the mother and of the fetus. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1156-1167. doi:10.1002/pd.5720

129. Dathe K, Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(46):783-790. doi:10.3238/arztebl.2019.0783
130. Marhofer D, Jaksch W, Aigmüller T, et al. Schmerztherapie in der Schwangerschaft. *Schmerz Berl Ger.* 2021;35(6):382-390. doi:10.1007/s00482-021-00571-4
131. Overview | Maternal and child nutrition | Guidance | NICE. Published March 26, 2008. Accessed May 13, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph11>
132. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10017):491-504. doi:10.1016/S0140-6736(15)01044-2
133. Breastfeeding | Department of Health. Health. Published August 18, 2015. Accessed May 13, 2024. <https://www.health-ni.gov.uk/articles/breastfeeding>
134. Preventing disease and saving resources: the potential contribution of increasing breastfeeding rates in the UK.
135. Hoddinott P, Tappin D, Wright C. Breast feeding. *BMJ.* 2008;336(7649):881-887. doi:10.1136/bmj.39521.566296.BE
136. Mitchell J, Jones W, Winkley E, Kinsella SM. Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2020;75(11):1482-1493. doi:10.1111/anae.15179
137. Martin E, Vickers B, Landau R, Reece-Stremtan S. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2018;13(3):164-171. doi:10.1089/bfm.2018.29087.ejm
138. Reece-Stremtan S, Campos M, Kokajko L, Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2017;12(9):500-506. doi:10.1089/bfm.2017.29054.srt

139. Vaughn CJ. Drugs and Lactation Database: LactMed. *J Electron Resour Med Libr*. Published online October 1, 2012. Accessed May 13, 2024. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15424065.2012.735134>
140. Bornehag CG, Reichenberg A, Hallerback MU, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2018;51:98-103. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.10.007
141. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20163840. doi:10.1542/peds.2016-3840
142. Liew Z, Bach CC, Asarnow RF, Ritz B, Olsen J. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):2009-2017. doi:10.1093/ije/dyw296
143. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):313-320. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4914
144. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1702-1713. doi:10.1093/ije/dyt183
145. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1987-1996. doi:10.1093/ije/dyw115
146. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EAP, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012;27(4):1191-1201. doi:10.1093/humrep/der474
147. Shaheen SO, Lundholm C, Brew BK, Almqvist C. Prescribed analgesics in pregnancy and risk of childhood asthma. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1801090. doi:10.1183/13993003.01090-2018

148. Henderson AJ, Shaheen SO. Acetaminophen and asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14(1):9-15; quiz 16. doi:10.1016/j.prrv.2012.04.004
149. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Håland G, Carlsen KCL. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2011;100(1):90-96. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01942.x
150. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9643):1039-1048. doi:10.1016/S0140-6736(08)61445-2
151. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol.* 2009;38(3):706-714. doi:10.1093/ije/dyp151
152. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2008;37(3):583-590. doi:10.1093/ije/dyn070
153. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):109-115. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c52616
154. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy A. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can.* 2014;186(5):E177-182. doi:10.1503/cmaj.130605
155. Edwards DRV, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):113-122. doi:10.1097/AOG.0b013e3182595671
156. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of

spontaneous abortion. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2011;183(15):1713-1720. doi:10.1503/cmaj.110454

157. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ.* 2001;322(7281):266-270. doi:10.1136/bmj.322.7281.266

158. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, et al. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *J Rheumatol.* 2012;39(11):2163-2169. doi:10.3899/jrheum.120453

159. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* 2003;327(7411):368. doi:10.1136/bmj.327.7411.368

160. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ.* 2001;322(7281):266-270. doi:10.1136/bmj.322.7281.266

161. Ericson A, Källén BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2001;15(4):371-375. doi:10.1016/s0890-6238(01)00137-x

162. Cassina M, De Santis M, Cesari E, et al. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2010;30(3):401-404. doi:10.1016/j.reprotox.2010.04.010

163. Bateman DN, McElhatton PR, Dickinson D, et al. A case control study to examine the pharmacological factors underlying ventricular septal defects in the North of England. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(9):635-641. doi:10.1007/s00228-004-0829-x

164. Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA, National Birth Defects Prevention Study. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption

as a pathogenesis of gastroschisis? *Am J Med Genet A*. 2009;149A(7):1399-1406. doi:10.1002/ajmg.a.32897

165. van Gelder MMHJ, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PloS One*. 2011;6(7):e22174. doi:10.1371/journal.pone.0022174

166. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(8):948-959. doi:10.1111/1471-0528.12192

167. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006;40(5):824-829. doi:10.1345/aph.1G428

168. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(2):175-182. doi:10.1097/00008480-200204000-00006

169. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics*. 1996;97(5):658-663.

170. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2013;131(1):79-87. doi:10.1542/peds.2012-0496

171. Desai RJ, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, Huybrechts KF. Increase in prescription opioid use during pregnancy among Medicaid-enrolled women. *Obstet Gynecol*. 2014;123(5):997-1002. doi:10.1097/AOG.0000000000000208

172. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ*. 2016;532:h5918. doi:10.1136/bmj.h5918
173. Pritham UA, McKay L. Safe management of chronic pain in pregnancy in an era of opioid misuse and abuse. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN*. 2014;43(5):554-567. doi:10.1111/1552-6909.12487
174. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014;134(2):e547-561. doi:10.1542/peds.2013-3524
175. Wachman EM, Newby PK, Vreeland J, et al. The relationship between maternal opioid agonists and psychiatric medications on length of hospitalization for neonatal abstinence syndrome. *J Addict Med*. 2011;5(4):293-299. doi:10.1097/ADM.0b013e3182266a3a
176. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2320-2331. doi:10.1056/NEJMoa1005359
177. Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy. Accessed May 30, 2024. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/08/opioid-use-and-opioid-use-disorder-in-pregnancy>
178. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: 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*. 2008;111(4):1001-1020. doi:10.1097/AOG.0b013e31816fd910
179. Jumah NA, Graves L, Kahan M. The management of opioid dependence during pregnancy in rural and remote settings. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2015;187(1):E41-E46. doi:10.1503/cmaj.131723
180. Meyer MC, Johnston AM, Crocker AM, Heil SH. Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: a retrospective cohort study. *J Addict Med*. 2015;9(2):81-86. doi:10.1097/ADM.0000000000000092

181. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, et al. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. *Addict Abingdon Engl*. 2010;105(12):2071-2084. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03120.x
182. Fullerton CA, Kim M, Thomas CP, et al. Medication-assisted treatment with methadone: assessing the evidence. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2014;65(2):146-157. doi:10.1176/appi.ps.201300235
183. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend*. 2003;70(2 Suppl):S87-101. doi:10.1016/s0376-8716(03)00062-0
184. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD006318. doi:10.1002/14651858.CD006318.pub3
185. Mozurkewich EL, Rayburn WF. Buprenorphine and methadone for opioid addiction during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(2):241-253. doi:10.1016/j.ogc.2014.02.005
186. Debelak K, Morrone WR, O'Grady KE, Jones HE. Buprenorphine + naloxone in the treatment of opioid dependence during pregnancy-initial patient care and outcome data. *Am J Addict*. 2013;22(3):252-254. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.12005.x
187. Wiegand SL, Stringer EM, Stuebe AM, Jones H, Seashore C, Thorp J. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;125(2):363-368. doi:10.1097/AOG.0000000000000640
188. Brogly SB, Hahn KA, Diaz SH, Werler M. Confounding of the Comparative Safety of Prenatal Opioid Agonist Therapy. *J Addict Res Ther*. 2015;6(4):252. doi:10.4172/2155-6105.1000252
189. Holbrook AM, Baxter JK, Jones HE, et al. Infections and obstetric outcomes in opioid-dependent pregnant women maintained on methadone or buprenorphine. *Addict Abingdon Engl*. 2012;107 Suppl 1(Suppl 1):83-90. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04042.x

190. Coyle MG, Salisbury AL, Lester BM, et al. Neonatal neurobehavior effects following buprenorphine versus methadone exposure. *Addict Abingdon Engl*. 2012;107 Suppl 1(0 1):63-73. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04040.x
191. Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(10):1053-1059. doi:10.1007/s00228-011-1049-9
192. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Rathmell JP, et al. Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1216-1224. doi:10.1097/ALN.0000000000000172
193. Flood P, Raja SN. Balance in opioid prescription during pregnancy. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1063-1064. doi:10.1097/ALN.0000000000000173
194. Källén B, Reis M. Ongoing Pharmacological Management of Chronic Pain in Pregnancy. *Drugs*. 2016;76(9):915-924. doi:10.1007/s40265-016-0582-3
195. Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstet Gynecol*. 2013;122(4):838-844. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a6643c
196. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):314.e1-11. doi:10.1016/j.ajog.2010.12.039
197. Barr Jr. M. Birth defects and drugs in pregnancy. O. P. Heinonen, D. Sloan and S. Shapiro. Publishing Sciences Group Inc., Littleton, Massachusetts. 1977. pp. 516 + xi. *Teratology*. 1979;20(3):487-488. doi:10.1002/tera.1420200321
198. Wunsch MJ, Stanard V, Schnoll SH. Treatment of pain in pregnancy. *Clin J Pain*. 2003;19(3):148-155. doi:10.1097/00002508-200305000-00002
199. Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, et al. Maternal Use of Opioids During Pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20164131. doi:10.1542/peds.2016-4131

200. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(2):163-167. doi:10.1016/j.ijoa.2011.10.008
201. Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(10):1086-1094. doi:10.1002/pds.1462
202. Stollenwerk A, Sohns M, Heisig F, Elling C, von Zubern D. Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic. *Adv Ther.* 2018;35(1):12-30. doi:10.1007/s12325-017-0654-0
203. Regan J, Chambers F, Gorman W, MacSullivan R. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2000;107(4):570-572. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb13282.x
204. Einarson A, Bozzo P, Taguchi N. Use of a fentanyl patch throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* 2009;31(1):20. doi:10.1016/s1701-2163(16)34048-8
205. Varney B, Brett J, Zoega H, et al. Opioid analgesic exposure during the first trimester of pregnancy and the risk of major congenital malformations in infants: a systematic review and meta-analysis†. *Anaesthesia.* Published online December 7, 2024. doi:10.1111/anae.16307
206. Writers A. Manage chronic pain during pregnancy with selected analgesics. *Drugs Ther Perspect.* 2016;33:1-4. doi:10.1007/s40267-016-0359-5
207. Phillips SN, Fernando R, Girard T. Parenteral opioid analgesia: Does it still have a role? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(1):3-14. doi:10.1016/j.bpa.2017.02.002
208. Jelting Y, Weibel S, Afshari A, et al. Patient-controlled analgesia with remifentanyl vs. alternative parenteral methods for pain management in labour: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia.* 2017;72(8):1016-1028. doi:10.1111/anae.13971

209. Aaronson J, Abramovitz S, Smiley R, Tangel V, Landau R. A Survey of Intravenous Remifentanyl Use for Labor Analgesia at Academic Medical Centers in the United States. *Anesth Analg.* 2017;124(4):1208-1210. doi:10.1213/ANE.0000000000001622
210. Fleet J, Belan I, Jones MJ, Ullah S, Cyna AM. A comparison of fentanyl with pethidine for pain relief during childbirth: a randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122(7):983-992. doi:10.1111/1471-0528.13249
211. Fleet JA, Jones M, Belan I. The influence of intrapartum opioid use on breastfeeding experience at 6 weeks post partum: A secondary analysis. *Midwifery.* 2017;50:106-109. doi:10.1016/j.midw.2017.03.024
212. Nagpal G, Rathmell JP. Managing Pain during Pregnancy and Lactation. In: *Practical Management of Pain.* Elsevier Inc; 2013:474-491. doi:10.1016/B978-0-323-08340-9.00035-9
213. Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP, Desai N, McNamara PJ. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. *Pharmacotherapy.* 2003;23(2):153-158. doi:10.1592/phco.23.2.153.32081
214. Schultz ML, Kostic M, Kharasch S. A Case of Toxic Breast-feeding? *Pediatr Emerg Care.* 2019;35(1):e9-e10. doi:10.1097/PEC.0000000000001009
215. Using codeine, dihydrocodeine or tramadol during breastfeeding. SPS - Specialist Pharmacy Service. Published January 17, 2023. Accessed May 30, 2024. <https://www.sps.nhs.uk/articles/using-codeine-dihydrocodeine-or-tramadol-during-breastfeeding/>
216. *Drugs and Lactation Database (LactMed®).* National Institute of Child Health and Human Development; 2006.
217. Anderson PO, Sauberan JB, Lane JR, Rossi SS. Hydrocodone excretion into breast milk: the first two reported cases. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2007;2(1):10-14. doi:10.1089/bfm.2006.0026

218. Sauberan JB, Anderson PO, Lane JR, et al. Breast milk hydrocodone and hydromorphone levels in mothers using hydrocodone for postpartum pain. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):611-617. doi:10.1097/AOG.0b013e31820ca504
219. Bisson DL, Newell SD, Laxton C, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal and Postnatal Analgesia: Scientific Impact Paper No. 59. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(4):e114-e124. doi:10.1111/1471-0528.15510
220. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. *FDA.* Published online October 19, 2023. Accessed May 30, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>
221. Palmer GM, Anderson BJ, Linscott DK, Paech MJ, Allegaert K. Tramadol, breast feeding and safety in the newborn. *Arch Dis Child.* 2018;103(12):1110-1113. doi:10.1136/archdischild-2017-313786
222. Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF. Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm.* 1990;9(5):336-337.
223. Madej TH, Strunin L. Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective caesarean section. *Anaesthesia.* 1987;42(11):1156-1161. doi:10.1111/j.1365-2044.1987.tb05220.x
224. Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;269:18-27. doi:10.1016/j.jad.2020.03.014

225. Kanto JH. Use of benzodiazepines during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic considerations. *Drugs*. 1982;23(5):354-380. doi:10.2165/00003495-198223050-00002
226. Sheehy O, Zhao JP, Bérard A. Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):948-957. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0963
227. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MIS, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(11):1714-1721. doi:10.1111/epi.12758
228. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharm Basel Switz*. 2013;6(10):1221-1286. doi:10.3390/ph6101221
229. Bech BH, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g5159. doi:10.1136/bmj.g5159
230. Ban L, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Gibson JE. Live and non-live pregnancy outcomes among women with depression and anxiety: a population-based study. *PloS One*. 2012;7(8):e43462. doi:10.1371/journal.pone.0043462
231. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD001026. doi:10.1002/14651858.CD001026.pub2
232. Freeman MP, Góez-Mogollón L, McInerney KA, et al. Obstetrical and neonatal outcomes after benzodiazepine exposure during pregnancy: Results from a prospective registry of women with psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;53:73-79. doi:10.1016/j.genhosppsych.2018.05.010
233. Yonkers KA, Gilstad-Hayden K, Forray A, Lipkind HS. Association of Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Benzodiazepine Treatment During Pregnancy With Risk of Adverse Birth Outcomes. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(11):1145-1152. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.2733

234. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(1):3-8. doi:10.1016/j.genhosppsych.2012.09.003
235. Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2011;33(1):46-48. doi:10.1016/S1701-2163(16)34772-7
236. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998;317(7162):839-843. doi:10.1136/bmj.317.7162.839
237. Grigoriadis S, Graves L, Peer M, et al. Pregnancy and Delivery Outcomes Following Benzodiazepine Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2020;65(12):821-834. doi:10.1177/0706743720904860
238. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692-1699. doi:10.1212/WNL.0b013e3182574f39
239. Guttuso T, Shaman M, Thornburg LL. Potential maternal symptomatic benefit of gabapentin and review of its safety in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:280-283. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.08.013
240. Fujii H, Goel A, Bernard N, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*. 2013;80(17):1565-1570. doi:10.1212/WNL.0b013e31828f18c1
241. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011;305(19):1996-2002. doi:10.1001/jama.2011.624
242. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav EB*. 2003;4(3):310-317. doi:10.1016/s1525-5050(03)00110-0

243. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*. 2016;86(24):2251-2257. doi:10.1212/WNL.0000000000002767
244. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579-588. doi:10.1007/s00415-013-7239-x
245. Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(8):599-606. doi:10.1002/bdra.23028
246. Rivera Díaz R, Lopera Rivera A. Management of non-obstetric pain during pregnancy. *Colomb J Anesthesiol*. 2012;40(3):213-223. doi:10.1016/j.rca.2012.05.006
247. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(2):94-114. doi:10.1111/acps.12042
248. Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):32-36. doi:10.1111/bcpt.12497
249. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(11):1002-1012. doi:10.1177/0004867413492219
250. Gao SY, Wu QJ, Sun C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med*. 2018;16(1):205. doi:10.1186/s12916-018-1193-5

251. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2397-2407. doi:10.1056/NEJMoa1312828

252. Nordeng H, van Gelder MMHJ, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):186-194. doi:10.1097/JCP.0b013e3182490eaf

253. Uguz F. Neonatal and Childhood Outcomes in Offspring of Pregnant Women Using Antidepressant Medications: A Critical Review of Current Meta-Analyses. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(2):146-158. doi:10.1002/jcph.1724

254. Viktorin A, Uher R, Klevzon A, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S. Association of Antidepressant Medication Use During Pregnancy With Intellectual Disability in Offspring. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(10):1031-1038. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1727

255. Sriraman NK, Melvin K, Meltzer-Brody S. ABM Clinical Protocol #18: Use of Antidepressants in Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med.* 2015;10(6):290-299. doi:10.1089/bfm.2015.29002

256. Sachs HC, Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132(3):e796-809. doi:10.1542/peds.2013-1985

257. Sarrafpour S, Urits I, Powell J, et al. Considerations and Implications of Cannabidiol Use During Pregnancy. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24(7):38. doi:10.1007/s11916-020-00872-w

258. Sultan P, Sultan E, Carvalho B. Regional anaesthesia for labour, operative vaginal delivery and caesarean delivery: a narrative review. *Anaesthesia.* 2021;76 Suppl 1:136-147. doi:10.1111/anae.15233