



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***" Συχνότητα εμφάνισης εμβρυοπάθειας από
κουμαρινικά ανά τρίμηνο κύησης"***

ΥΠΟ

ΕΥΓΕΝΙΑ ΠΑΠΑΔΑΚΗ

ΠΕ ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

[1]

Επιβλέπων:

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΩΤΣΗ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ/ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ Π.Γ.Ν.ΛΑΡΙΣΑΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ε. ΛΕΥΚΟΥ

2. Ε. ΒΛΑΧΑΚΗ

3. Γ. ΚΑΪΑΦΑ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΜΕΛΟΣ:

Π. ΚΩΤΣΗ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Incidence of coumarin fetal disease
per trimester of pregnancy

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Abstract.....	8
1. Εισαγωγή	9
1.1. Επισκόπηση των κουμαρινικών παραγώγων και των ιατρικών τους χρήσεων	9
1.2. Σημασία της μελέτης των εμβρυϊκών επιδράσεων της έκθεσης σε κουμαρίνες.....	10
1.3. Στόχοι της εργασίας.....	10
2. Φαρμακολογία των κουμαρινών.....	12
2.1. Μηχανισμός δράσης ως ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.....	12
2.2. Συνήθως χρησιμοποιούμενα κουμαρινικά παράγωγα (π.χ. βαρφαρίνη, ακενοκουμαρόλη, φαινοπροκουμόνη).....	15
2.3. Ενδείξεις χρήσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή θρομβοεμβολικές διαταραχές	17
3. Τερατογένεση της κουμαρίνης	20
3.1. Ορισμός και χαρακτηριστικά της κουμαρινικής εμβρυοπάθειας	20
3.2. Μηχανισμοί τερατογένεσης.....	20
3.3. Κρίσιμες περίοδοι για τις τερατογόνες επιδράσεις.....	21
4. Εμβρυϊκές επιδράσεις ανά τρίμηνο.....	24
4.1. Πρώτο τρίμηνο.....	24
4.2. Δεύτερο τρίμηνο	27
4.3. Τρίτο τρίμηνο.....	29
5. Επιδημιολογικές μελέτες	32
5.1. Περίληψη των βασικών μελετών για την έκθεση σε κουμαρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....	32
5.2. Στατιστικά δεδομένα για τα ποσοστά αποβολών, γενετικών ανωμαλιών και αναπτυξιακών αποτελεσμάτων.....	33

5.3. Σύγκριση με μη εκτεθειμένες ομάδες ελέγχου	
.....	33
6. Αναφορές περιπτώσεων και κλινικές παρατηρήσεις.....	35
6.1. Μελέτες περιπτώσεων που αναδεικνύουν την εμβρυοπάθεια από κουμαρίνες.....	35
6.2. Παρατηρήσεις σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ανάπτυξη και τη νευρολογική εξέλιξη σε εκτεθειμένα παιδιά.....	36
7. Κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	38
7.1. Συστάσεις για την αποφυγή παραγώγων κουμαρινών κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων (εβδομάδες 6-9).....	38
7.2. Εναλλακτικές λύσεις στις κουμαρίνες: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.....	38
7.3. Στρατηγικές διαχείρισης για γυναίκες που χρειάζονται αντιπηκτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....	39
8. Στρατηγικές μετριασμού του κινδύνου.....	42
8.1. Συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη και συμβουλές αντισύλληψης για γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με κουμαρίνες.....	42
8.2. Πρωτόκολλα παρακολούθησης για εγκυμοσύνες με ακούσια έκθεση σε κουμαρίνες.....	42
8.3. Ο ρόλος των λεπτομερών υπερηχογραφικών εξετάσεων στην ανίχνευση δομικών ανωμαλιών.....	43
9. Συζήτηση.....	44
Συμπέρασμα.....	46
Βιβλιογραφία	48

Figure 1 Φάσμα ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) της κουμαρίνης 3a.....	12
Figure 2 Χημικές δομές της βιταμίνης K (1). (1α) K1, (1β και 1γ) K2 και (1δ) K3.....	12
Figure 3 Ασενοκουμαρόλη	16
Figure 4 Ακτινογραφία X και των δύο αστραγάλων που δείχνει επιφυσιική στίλβωση.....	24
Figure 5 Ακτινογραφία αμφοτερόπλευρου χεριού που δείχνει υποπλασία της άπω φάλαγγας δεξιά 2η (2,5 mm;[50% υποπλασία), 3η (2 mm;[60% υποπλασία), 4η (2,5 mm;[50% υποπλασία και αριστερά 2η (1,9 mm[65% υποπλασία), 3η (2,6 mm[50% υποπλασία), 4η (2 mm[65% υποπλασία).....	24
Figure 6 Προφίλ προσώπου δοκιμαζόμενου ατόμου (μετωπικά και πλάγια) που δείχνει ρινική υποπλασία και κοντό κολοβώτιο	25

Περίληψη

Τα κουμαρινικά παράγωγα, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, είναι αποτελεσματικά αντιπηκτικά, αλλά ενέχουν σημαντικούς τερατογενετικούς κινδύνους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδίως όταν η έκθεση πραγματοποιείται μεταξύ των εβδομάδων 6-9 της κύησης. Το σύνδρομο εμβρυϊκής βαρφαρίνης (FWS), που χαρακτηρίζεται από ρινική υποπλασία, σκελετικές δυσπλασίες και στικτές επιφύσεις, επηρεάζει το 5-10% των κυήσεων που εκτίθενται. Η χρήση στο δεύτερο τρίμηνο συνδέεται με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως η οπτική ατροφία, ενώ η έκθεση στο τρίτο τρίμηνο αυξάνει τους κινδύνους αιμορραγικών επιπλοκών, όπως η ενδοκρανιακή αιμορραγία. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι το 73% των εγκυμοσυνών που εκτίθενται σε κουμαρίνη καταλήγουν σε φυσιολογικά βρέφη, με 10% αυτόματη αποβολή, 8% θνησιγένεια ή νεογνικό θάνατο και 10% συγγενείς ανωμαλίες. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα περιλαμβάνουν ήσσονος σημασίας νευρολογικά ελλείμματα, ιδίως διαταραχές της λεπτής κινητικότητας και μαθησιακές δυσκολίες, με τα αγόρια να παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια. Παρά τους κινδύνους αυτούς, οι κουμαρίνες παραμένουν κρίσιμες για τη διαχείριση των μηχανικών καρδιακών βαλβίδων ή των κυήσεων υψηλού κινδύνου θρόμβωσης, όπου οι εναλλακτικές λύσεις, όπως η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), μπορεί να είναι ανεπαρκείς. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη μετάβαση σε LMWH πριν από τη σύλληψη ή αμέσως μετά την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης, σε συνδυασμό με τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση δομικών ανωμαλιών και αξιολογήσεις των επιπέδων anti-Xa για τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Ο σχεδιασμός του τοκετού θα πρέπει να θέτει ως προτεραιότητα τη διακοπή της θεραπευτικής LMWH 24 ώρες πριν από τον τοκετό για τον μετριασμό των κινδύνων αιμορραγίας. Η αντιπηκτική αγωγή μετά τον τοκετό απαιτεί επικάλυψη LMWH ή βαρφαρίνης μέχρι να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα INR. Η μελλοντική έρευνα πρέπει να εξετάσει τις σχέσεις δόσης-απόκρισης για την τερατογένεση των "χαμηλών δόσεων" κουμαρινών, τις ειδικές για το φύλο νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις και τις δυνατότητες των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) ως ασφαλέστερων εναλλακτικών λύσεων. Η πρόοδος σε αυτούς τους τομείς θα βελτιώσει τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και θα βελτιστοποιήσει τα μητρικά-εμβρυϊκά αποτελέσματα της αντιπηκτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

βαρφαρίνης (FWS), τερατογένεση, αντιπηκτική αγωγή στην εγκυμοσύνη, Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), μηχανικές καρδιακές βαλβίδες, θρομβοεμβολικές διαταραχές, συγγενείς ανωμαλίες, ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Coumarin derivatives, including warfarin, are effective anticoagulants but pose significant teratogenic risks during pregnancy, particularly when exposure occurs between weeks 6–9 of gestation. Fetal warfarin syndrome (FWS), characterized by nasal hypoplasia, skeletal malformations, and stippled epiphyses, affects 5–10% of exposed pregnancies. Second-trimester use is linked to central nervous system anomalies such as optic atrophy, while third-trimester exposure increases risks of hemorrhagic complications like intracranial bleeding. Epidemiological studies indicate that 73% of coumarin-exposed pregnancies result in normal infants, with 10% spontaneous abortion, 8% stillbirth or neonatal death, and 10% congenital anomalies. Long-term outcomes include minor neurological deficits, particularly fine motor impairments and learning difficulties, with boys showing heightened vulnerability. Despite these risks, coumarins remain critical for managing mechanical heart valves or high-thrombosis-risk pregnancies where alternatives like low-molecular-weight heparin (LMWH) may be insufficient. Current guidelines recommend transitioning to LMWH pre-conception or immediately upon pregnancy confirmation, coupled with regular ultrasound monitoring to detect structural anomalies and anti-Xa level assessments for therapeutic efficacy. Delivery planning should prioritize discontinuing therapeutic LMWH 24 hours pre-delivery to mitigate bleeding risks. Postpartum anticoagulation requires LMWH or warfarin overlap until therapeutic INR levels are achieved. Future research must address dose-response relationships for “low-dose” coumarin teratogenicity, sex-specific neurodevelopmental impacts, and the potential of direct oral anticoagulants (DOACs) as safer alternatives. Advancing these areas will enhance risk stratification and optimize maternal-fetal outcomes in anticoagulant therapy during pregnancy.

Key Words: Coumarin derivatives, warfarin, fetal warfarin syndrome (FWS), teratogenicity, pregnancy anticoagulation, low-molecular-weight heparin (LMWH), mechanical heart valves, thromboembolic disorders, congenital anomalies, central nervous system (CNS) abnormalities

[8]

1. Εισαγωγή

1.1. Επισκόπηση των κουμαρινικών παραγώγων και των ιατρικών τους χρήσεων

Τα κουμαρινικά παράγωγα, που ανήκουν στην οικογένεια των φαινυλοπροπανοειδών, αναγνωρίζονται ευρέως για τις ποικίλες βιολογικές και φαρμακολογικές τους ιδιότητες. Ενώ η ίδια η κουμαρίνη δεν παρουσιάζει αντιπηκτική δράση, τα παράγωγά της, ιδίως οι 4-υδροξυκουμαρίνες, έχουν φέρει επανάσταση στις ιατρικές θεραπείες, καθώς λειτουργούν ως ισχυρά αντιπηκτικά. Η βαρφαρίνη, ένα από τα πιο γνωστά φάρμακα με βάση την κουμαρίνη, χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόληψη θρόμβων αίματος σε καταστάσεις όπως η κολπική μαρμαρυγή, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή (Flores-Morales et al., 2023). Αυτές οι ενώσεις δρουν αναστέλλοντας την αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K, ένα κρίσιμο ένζυμο στον καταρράκτη της πήξης.

Πέρα από την αντιπηκτική δράση, οι κουμαρίνες εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Έχουν επιδείξει αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, νευροπροστατευτικές και αντικαρκινικές δράσεις. Για παράδειγμα, η ιμπερατορίνη και η ομπελιφερόνη παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα μέσω της διαμόρφωσης μονοπατιών όπως η αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX 2) (Flores-Morales et al., 2023). Επιπλέον, οι κουμαρίνες διερευνώνται ως θεραπευτικοί παράγοντες πολλαπλών στόχων στη διαχείριση του καρκίνου λόγω της ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν με διάφορα κυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης (Karatoprak et al., 2024).

Οι κουμαρίνες βρίσκουν εφαρμογές και εκτός της ιατρικής. Χρησιμοποιούνται ως χρωστικές λείζερ σε οργανικά λείζερ χρωστικών και ως φθορίζοντες αισθητήρες σε βιολογικά συστήματα. Η δομική τους ευελιξία τους επιτρέπει να χρησιμεύουν ως ικριώματα για το σχεδιασμό βιοδραστικών ενώσεων με προσαρμοσμένες ιδιότητες (Patil et al., 2022).

[9]

1.2. Σημασία της μελέτης των εμβρυϊκών επιδράσεων της έκθεσης σε κουμαρίνες

Παρά τα θεραπευτικά τους οφέλη, τα κουμαρινικά παράγωγα ενέχουν σημαντικούς κινδύνους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω του τερατογόνου δυναμικού τους. Η κουμαρινική εμβρυοπάθεια είναι μια καλά τεκμηριωμένη κατάσταση που σχετίζεται με την προγεννητική έκθεση σε αυτές τις ενώσεις, ιδίως κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνει ρινική υποπλασία, στικτές επιφύσεις και άλλες σκελετικές ανωμαλίες. Το κρίσιμο παράθυρο για τις τερατογόνες επιδράσεις συμπίπτει με την περίοδο της οργανογένεσης (εβδομάδες 6-12), όταν η εμβρυϊκή ανάπτυξη είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις εξωτερικές επιδράσεις (Pereira et al., 2018).

Οι αντιπηκτικές ιδιότητες των κουμαρινών συμβάλλουν επίσης σε επιπλοκές όπως η εμβρυϊκή αιμορραγία κατά τα μεταγενέστερα στάδια της εγκυμοσύνης. Αυτοί οι κίνδυνοι καθιστούν αναγκαία την προσεκτική εξέταση εναλλακτικών θεραπειών, όπως οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, για έγκυες γυναίκες που χρειάζονται αντιπηκτική θεραπεία (Flores-Morales et al., 2023). Η μελέτη της επίπτωσης και των μηχανισμών της εμβρυϊκής νόσου που προκαλείται από κουμαρίνη είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ασφαλέστερων κλινικών κατευθυντήριων γραμμών και τη βελτίωση των μητρικών-εμβρυϊκών αποτελεσμάτων.

1.3. Στόχοι της εργασίας

Το παρόν έγγραφο αποσκοπεί στην παροχή μιας ολοκληρωμένης ανάλυσης της συχνότητας εμφάνισης και των επιπτώσεων της εμβρυϊκής νόσου από κουμαρίνες σε διάφορα τρίμηνα της εγκυμοσύνης. Οι ειδικοί στόχοι περιλαμβάνουν:

Κατανόηση των φαρμακολογικών μηχανισμών που διέπουν την επαγόμενη από κουμαρίνη τερατογένεση και άλλες εμβρυϊκές επιπλοκές.

Αξιολόγηση των ειδικών για το τρίμηνο κινδύνων που σχετίζονται με την έκθεση σε κουμαρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ανασκόπηση επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με τον επιπολασμό της εμβρυϊκής νόσου από κουμαρίνη.

[10]

Διερεύνηση κλινικών μελετών περιπτώσεων για την απεικόνιση των επιπτώσεων στον πραγματικό κόσμο.

Παροχή συστάσεων για ασφαλέστερη χρήση αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Με την αντιμετώπιση αυτών των στόχων, το παρόν έγγραφο επιδιώκει να εξισορροπήσει τις ανάγκες της μητρικής υγείας με την ασφάλεια του εμβρύου, συμβάλλοντας παράλληλα σε πρακτικές βασισμένες σε στοιχεία στη μαιευτική περίθαλψη.

[11]

2. Φαρμακολογία των κουμαρινών

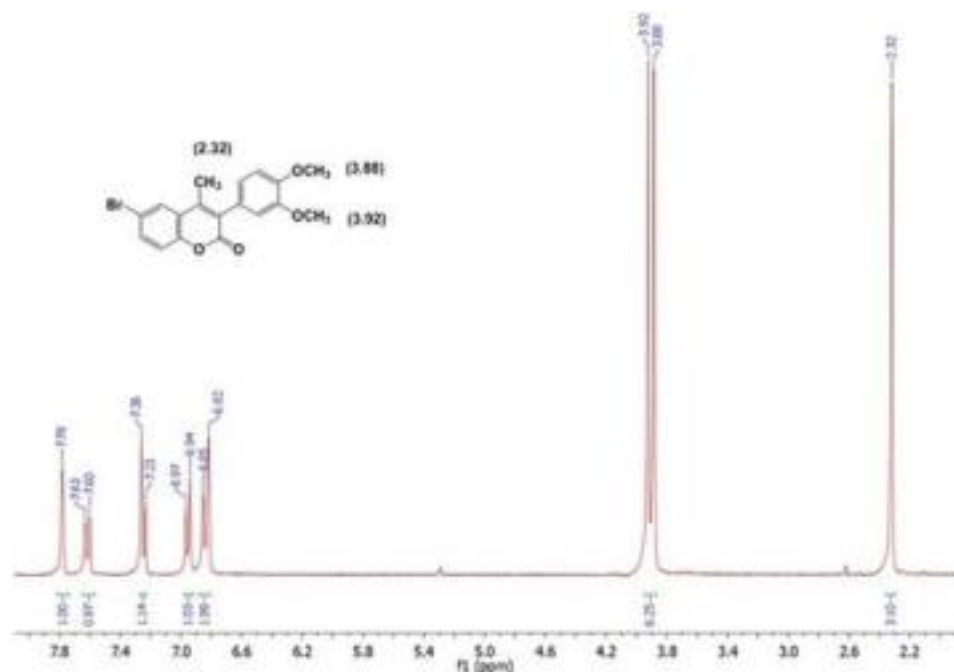


Figure 1 Φάσμα ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) της κουμαρίνης 3a

2.1. Μηχανισμός δράσης ως ανταγωνιστές της βιταμίνης

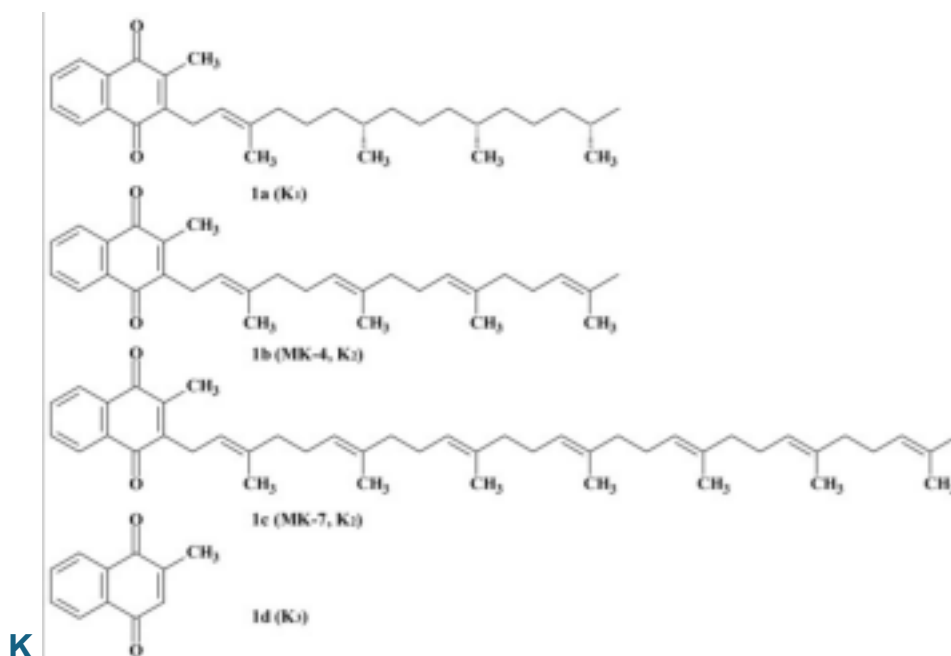


Figure 2 Χημικές δομές της βιταμίνης K (1). (1a) K1, (1b και 1γ) K2 και (1δ) K3.

Τα κουμαρινικά παράγωγα ασκούν την αντιπηκτική τους δράση αναστέλλοντας το ένζυμο αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K (VKOR), το οποίο είναι απαραίτητο για την ανακύκλωση της βιταμίνης K στο σώμα. Η βιταμίνη K διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην καρβοξυλίωση καταλοίπων γλουταμινικού οξέος

[12]

στους παράγοντες πήξης, συμπεριλαμβανομένης της προθρομβίνης και των παραγόντων VII, IX και X. Αυτή η διαδικασία καρβοξυλίωσης επιτρέπει στις

πρωτεΐνες αυτές να δεσμεύουν ιόντα ασβεστίου, τα οποία είναι απαραίτητα για την ενεργοποίησή τους και τον επακόλουθο σχηματισμό θρόμβων. Αποκλείοντας την VKOR, οι κουμαρίνες εμποδίζουν τη μετατροπή του ανενεργού εποξειδίου της βιταμίνης K πίσω στην ενεργό ανηγμένη μορφή της, εξαντλώντας έτσι τη λειτουργική βιταμίνη K και μειώνοντας την παραγωγή παραγόντων πήξης (Kasperkiewicz et al., 2020).

Η δομική ομοιότητα των παραγώνων κουμαρίνης με τη βιταμίνη K τους επιτρέπει να δρουν ως ανταγωνιστικοί αναστολείς της VKOR. Η αναστολή αυτή διαταράσσει τον καταρράκτη της πήξης, μειώνοντας τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων. Ωστόσο, η αντιπηκτική δράση μπορεί να αντιστραφεί με τη χορήγηση βιταμίνης K, η οποία αναπληρώνει την ενεργό μορφή που απαιτείται για τη σύνθεση του παράγοντα πήξης (Kasperkiewicz et al., 2020). Η φαρμακολογική δράση των κουμαρινών είναι δόσοεξαρτώμενη, με τις υπερβολικές δόσεις να οδηγούν σε υπερ αντιπηκτικότητα και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών (Kasperkiewicz et al., 2020).

Οι κουμαρίνες, όπως η βαρφαρίνη, ασκούν την αντιπηκτική τους δράση δεσμεύοντας αντιστρεπτά το ένζυμο αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K (VKOR), έναν κρίσιμο παράγοντα στον κύκλο της βιταμίνης K. Δομικές μελέτες με προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής (MD) αποκαλύπτουν ότι η βαρφαρίνη αλληλεπιδρά με συγκεκριμένα κατάλοιπα στο ενεργό κέντρο της VKOR, σχηματίζοντας μια αλληλεπίδραση στοίβαξης σχήματος T π-π με την τυροσίνη 139 (Y139) εντός του προτεινόμενου μοτίβου πρόσδεσης TYA (Wu et al., 2018). Η αλληλεπίδραση αυτή διαταράσσει την ικανότητα της VKOR να ανάγει το εποξείδιο της βιταμίνης K στην ενεργό μορφή υδροκινόνης, η οποία είναι απαραίτητη για την αναγέννηση της λειτουργικής βιταμίνης K. Πρόσθετα κατάλοιπα, συμπεριλαμβανομένων των Y25 και A26, σταθεροποιούν τη δέσμευση της βαρφαρίνης μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων, όπως αποδείχθηκε με κρυσταλλογραφία και λειτουργικές δοκιμές (Wu et al., 2018). Η αναστρέψιμη φύση αυτής της αναστολής επιτρέπει την επανάληψη της ενζυμικής δραστηριότητας μόλις διακοπεί η βαρφαρίνη, εξηγώντας την κλινική της χρησιμότητα και την ανάγκη για ακριβείς προσαρμογές της δόσολογίας (Wu et al., 2018).

[13]

Οι πολυμορφισμοί στα γονίδια VKORC1 και CYP2C9 επηρεάζουν σημαντικά τον μεταβολισμό και την αποτελεσματικότητα της κουμαρίνης. Η παραλλαγή VKORC1 -1639G>A μειώνει τη δραστηριότητα του ενζύμου, αυξάνοντας την

ευαισθησία των ασθενών στη βαρφαρίνη και απαιτώντας χαμηλότερες δόσεις (Geisen et al., 2006). Ομοίως, οι πολυμορφισμοί του CYP2C9 επιβραδύνουν τον μεταβολισμό της βαρφαρίνης, παρατείνοντας την αντιπηκτική της δράση. Αυτές οι γενετικές παραλλαγές ευθύνονται για το ~30% της δια-ατομικής δοσολογικής μεταβλητότητας, με το VKORC1 να συνεισφέρει 20-25% και το CYP2C9 5-10% (Geisen et al., 2006). Οι μελέτες απλοτύπων αναδεικνύουν περαιτέρω τις εθνοτικές διαφορές- για παράδειγμα, ο απλότυπος VKORC12 (που συνδέεται με απαιτήσεις χαμηλής δόσης) είναι παρών στο 95% των κινεζικών πληθυσμών αλλά μόνο στο 14% των αφρικανών, εξηγώντας την υψηλότερη αντίσταση στη βαρφαρίνη στους τελευταίους (Geisen et al., 2006). Ο γενετικός έλεγχος για αυτές τις παραλλαγές αποτελεί πλέον αναπόσπαστο μέρος της εξατομικευμένης αντιπηκτικής θεραπείας.

Οι κουμαρίνες διασχίζουν εύκολα τον πλακουντιακό φραγμό, διαταράσσοντας τον εμβρυϊκό κύκλο της βιταμίνης K. Η βιταμίνη K είναι απαραίτητη για τη γ καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης και της πρωτεΐνης matrix Gla (MGP), οι οποίες ρυθμίζουν την ανοργανοποίηση του σκελετού και τη μετανάστευση των κυττάρων της νευρικής κορυφής (Stock & Schett, 2021). Η επαγόμενη από κουμαρίνη ανεπάρκεια βιταμίνης K οδηγεί σε υποκαρβοξυλιωμένες πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα ελαττωματική οστική ανοργανοποίηση (στικτές επιφύσεις) και διαταραγμένη νευρική ανάπτυξη (ρινική υποπλασία) (Stock & Schett, 2021). Το πρώτο τρίμηνο (εβδομάδες 6-9) είναι ιδιαίτερα ευάλωτο, καθώς η οργανογένεση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από αυτές τις διαδικασίες. Η μεταφορά πλακούντα αυξάνει επίσης τους κινδύνους αιμορραγικών επιπλοκών του τρίτου τριμήνου, όπως η ενδοκρανιακή αιμορραγία, λόγω της μειωμένης σύνθεσης του εμβρυϊκού παράγοντα πήξης (Wesseling et al., 2001).

Σε αντίθεση με τις κουμαρίνες, οι ηπαρίνες (π.χ. LMWH/UFH) δρουν μέσω της ενεργοποίησης της αντιθρομβίνης III, αναστέλλοντας τη θρομβίνη και τον παράγοντα Χα χωρίς να διασχίζουν τον πλακούντα (Dieri et al., 2003). Αυτή η πλακουντιακή αδιαπερατότητα καθιστά τις ηπαρίνες ασφαλέστερες για την ανάπτυξη του εμβρύου, παρά τον μικρότερο χρόνο ημιζωής τους και την ανάγκη υποδόριας χορήγησης. Οι κουμαρίνες, ενώ είναι βιοδιαθέσιμες από το στόμα, προορίζονται για μητρικές καταστάσεις υψηλού κινδύνου (π.χ. μηχανικές καρδιακές βαλβίδες) λόγω της

[14]

τερατογένεσής τους. Οι ηπαρίνες προτιμώνται στην εγκυμοσύνη, εξισορροπώντας τη μητρική αποτελεσματικότητα με την εμβρυϊκή ασφάλεια.

2.2. Συνήθως χρησιμοποιούμενα κουμαρινικά παράγωγα (π.χ. βαρφαρίνη, ακενοκουμαρόλη, φαινοπροκουμόνη) Βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο κουμαρινικό παράγωγο παγκοσμίως και αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της αντιπηκτικής θεραπείας από την έγκρισή της το 1954. Χορηγείται για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβοεμβολικών καταστάσεων όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), η πνευμονική εμβολή και ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή. Ο μηχανισμός δράσης της βαρφαρίνης περιλαμβάνει την αναστολή της αναγωγής του εποξειδίου της βιταμίνης K, μειώνοντας έτσι τη σύνθεση των παραγόντων πήξης II, VII, IX και X (Shimasaki, 2014). Αυτή η αναστολή διαταράσσει τον καταρράκτη πήξης, αποτρέποντας τον σχηματισμό θρόμβων.

Μία από τις προκλήσεις της θεραπείας με βαρφαρίνη είναι ο στενός θεραπευτικός της δείκτης και η μεταβλητότητα της φαρμακοκινητικής μεταξύ των ατόμων. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί στο VKORC1 (το ένζυμο-στόχος) και στο CYP2C9 (υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της βαρφαρίνης) επηρεάζουν σημαντικά τις απαιτήσεις δοσολογίας (Kimmel, 2008). Κατά συνέπεια, οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη απαιτούν τακτική παρακολούθηση του Διεθνούς Ομαλοποιημένου Λόγου τους (INR) για να διασφαλίζεται η θεραπευτική αποτελεσματικότητα με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των κινδύνων αιμορραγίας. Παρά τις προκλήσεις αυτές, η βαρφαρίνη παραμένει βασικός πυλώνας της αντιπηκτικής θεραπείας λόγω της αποτελεσματικότητας και της προσιτής τιμής της (Kimmel, 2008).

Ακενοκουμαρόλη

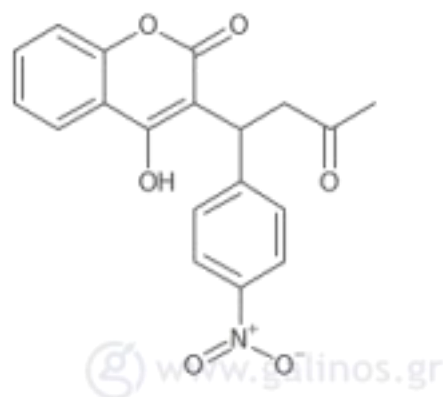


Figure 3 Ασενοκουμαρόλη

Η ακενοκουμαρόλη είναι ένα άλλο παράγωγο κουμαρίνης που χρησιμοποιείται συνήθως ως αντιπηκτικό από το στόμα, ιδίως στην Ευρώπη. Παρόμοια με τη βαρφαρίνη, αναστέλλει την εποξειδική αναγωγή της βιταμίνης K για να μειώσει τη σύνθεση του παράγοντα πήξης. Ωστόσο, η ακενοκουμαρόλη έχει μικρότερο χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, γεγονός που επιτρέπει ακριβέστερο έλεγχο των επιπέδων αντιπηκτικότητας. Αυτό το χαρακτηριστικό καθιστά την ακενοκουμαρόλη κατάλληλη για ασθενείς που χρειάζονται ταχείες προσαρμογές στην αντιπηκτική θεραπεία (Verhoef et al., 2013).

Ο μικρότερος χρόνος ημιζωής σημαίνει επίσης ότι οι επιδράσεις της ακενοκουμαρόλης διαλύονται ταχύτερα εάν η θεραπεία πρέπει να διακοπεί ή να αναστραφεί. Όπως και η βαρφαρίνη, απαιτεί τακτική παρακολούθηση του INR για την εξισορρόπηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας. Η ακενοκουμαρόλη προτιμάται συχνά σε καταστάσεις όπου απαιτούνται συχνές προσαρμογές της δόσης λόγω του φαρμακοκινητικού της προφίλ (Kumar et al., 2019).

Φαινπροκουμόνη

Η φαινπροκουμόνη είναι ένα άλλο αντιπηκτικό με βάση την κουμαρίνη που χρησιμοποιείται κυρίως σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες. Διακρίνεται για τον μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής του σε σύγκριση τόσο με τη βαρφαρίνη όσο και με την ακενοκουμαρόλη, παρέχοντας σταθερή αντιπηκτική αγωγή για παρατεταμένες περιόδους (Verhoef et al., 2013). Αυτή η παρατεταμένη δράση μειώνει τη συχνότητα

αντιπηκτικότητας και των συναφών αιμορραγικών κινδύνων.

Η παρατεταμένη διάρκεια δράσης του Phenprocoumon το καθιστά ιδανικό για ασθενείς που προτιμούν λιγότερο συχνά δοσολογικά σχήματα ή για εκείνους που μπορεί να έχουν δυσκολία στην τήρηση καθημερινών φαρμακευτικών σχημάτων. Ωστόσο, η παρατεταμένη δράση του δημιουργεί επίσης προκλήσεις σε καταστάσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής, όπως επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα (Bonduel, 2005).

Χορήγηση και παρακολούθηση

Και τα τρία κουμαρινικά παράγωγα - η βαρφαρίνη, η ακενοκουμαρόλη και η φαινπροκουμόνη - χορηγούνται από το στόμα και απαιτούν συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων INR για να διασφαλιστεί η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οι αιμορραγικές επιπλοκές. Η επιλογή του παραγώγου κουμαρίνης εξαρτάται συχνά από μεμονωμένους παράγοντες του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών προδιαθέσεων, των συννοσηροτήτων και των εκτιμήσεων σχετικά με τον τρόπο ζωής.

Τα φάρμακα αυτά παραμένουν βασικά εργαλεία για τη διαχείριση των θρομβοεμβολικών διαταραχών παρά την εμφάνιση νεότερων αντιπηκτικών, όπως τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC). Η προσιτή τιμή τους και η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά τους τα καθιστούν απαραίτητα στην κλινική πρακτική (Kasperkiewicz et al., 2020).

2.3. Ενδείξεις χρήσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή θρομβοεμβολικές διαταραχές

Περιορισμένη χρήση λόγω τερατογόνου δυναμικού

Η χρήση των κουμαρινικών παραγώγων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιορίζεται γενικά λόγω των τεκμηριωμένων τερατογόνων κινδύνων τους, ιδίως κατά το πρώτο τρίμηνο, όταν λαμβάνει χώρα η εμβρυϊκή οργανογένεση. Η έκθεση σε κουμαρίνες κατά τη διάρκεια αυτής της κρίσιμης αναπτυξιακής περιόδου μπορεί να

[17]

οδηγήσει σε σύνδρομο εμβρυϊκής βαρφαρίνης, το οποίο χαρακτηρίζεται από σκελετικές δυσπλασίες, όπως υποπλασία της μύτης και στικτές επιφύσεις, καθώς και

ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 10-15% των κυήσεων που εκτίθενται σε κουμαρίνες κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου οδηγούν σε τερατογόνες επιδράσεις, υπογραμμίζοντας την ανάγκη προσεκτικής χρήσης (Hall et al., 1980). Αργότερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι κουμαρίνες συνδέονται με κινδύνους όπως εμβρυϊκή αιμορραγία και νευρολογικά επακόλουθα, αν και με χαμηλότερη συχνότητα σε σύγκριση με την έκθεση στο πρώτο τρίμηνο (Rousseau-Ralliard et al., 2024).

Μηχανικές καρδιακές βαλβίδες

Οι έγκυες γυναίκες με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες χρειάζονται συχνά αντιπηκτική θεραπεία για την πρόληψη της θρόμβωσης της βαλβίδας, μιας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή επιπλοκής. Ενώ οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) προτιμώνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω του ασφαλέστερου προφίλ τους, τα παράγωγα κουμαρίνης μπορούν ακόμη να εξεταστούν σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου η LMWH αποτυγχάνει να παρέχει επαρκή αντιπηκτική αγωγή. Μελέτες δείχνουν ότι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA), συμπεριλαμβανομένων των κουμαρινών, είναι πιο αποτελεσματικοί από την ηπαρίνη στην πρόληψη της θρόμβωσης των βαλβίδων και της συστηματικής εμβολής. Ωστόσο, η χρήση τους πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά ώστε να ελαχιστοποιούνται οι εμβρυϊκοί κίνδυνοι (Van Driel et al., 2002). Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν θεραπεία με βαρφαρίνη καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για γυναίκες με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες, επικαλούμενες κακές μητρικές εκβάσεις με σχήματα μόνο με ηπαρίνη (Daughety et al., 2020).

Θρομβοεμβολικές διαταραχές

Ορισμένες θρομβοεμβολικές καταστάσεις, όπως το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο ή η υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή, μπορεί να καθιστούν αναγκαία τη θεραπεία αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η LMWH είναι γενικά η θεραπεία πρώτης γραμμής λόγω του προφίλ ασφαλείας της. Ωστόσο, οι κουμαρίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά τον τοκετό ή σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου όπου άλλα αντιπηκτικά αποτυγχάνουν να επιτύχουν θεραπευτικούς στόχους (Hall et al., 1980). Για παράδειγμα, η φαινπροκουμόνη έχει

[18]

χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά ενέχει υψηλότερο κίνδυνο δυσπλασιών του ΚΝΣ σε σύγκριση με άλλες κουμαρίνες όπως η βαρφαρίνη (Schaefer et al., 2006). Με την ανακάλυψη εγκυμοσύνης υπό κουμαρινική θεραπεία συνιστάται

η άμεση αντικατάσταση με βιταμίνη Κ για τη μείωση του κινδύνου ανωμαλιών (Schaefer et al., 2006).

Ανάλυση κινδύνου-οφέλους και παρακολούθηση

Παρά την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη θρομβωτικών επιπλοκών, οι κουμαρίνες ενέχουν σημαντικούς κινδύνους για την ανάπτυξη του εμβρύου. Η απόφαση για τη χρήση αυτών των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαιτεί ενδελεχή ανάλυση οφέλους-κινδύνου και στενή παρακολούθηση από τους επαγγελματίες υγείας. Οι τακτικές υπερηχογραφικές εξετάσεις και οι μελέτες πήξης μπορούν να βοηθήσουν στον έγκαιρο εντοπισμό πιθανών επιπλοκών. Οι προσαρμογές της δοσολογίας για τη διατήρηση του στόχου INR εντός του θεραπευτικού εύρους (συνήθως 2,5-3,5) είναι απαραίτητες για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο (McRae et al., 2021). Τελικά, η χρήση κουμαρινών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να επιφυλάσσεται για περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν ασφαλέστερες εναλλακτικές λύσεις και όπου η υγεία της μητέρας διατρέχει σημαντικό κίνδυνο χωρίς αντιπηκτική θεραπεία.

[19]

3. Τερατογένεση της κουμαρίνης

3.1. Ορισμός και χαρακτηριστικά της κουμαρινικής εμβρυοπάθειας

Η κουμαρινική εμβρυοπάθεια, επίσης γνωστή ως σύνδρομο εμβρυϊκής βαρφαρίνης, είναι μια καλά τεκμηριωμένη συγγενής διαταραχή που προκύπτει από τη χρήση από τη μητέρα παραγώγων κουμαρίνης (π.χ. βαρφαρίνη, ακενοκουμαρόλη, φαινπροκουμόνη) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ένα διακριτό πρότυπο δυσμορφιών, συμπεριλαμβανομένης της ρινικής υποπλασίας (υπανάπτυξη της ρινικής γέφυρας), των στικτών επιφύσεων (ανωμαλίες ασβεστοποίησης στα αναπτυσσόμενα οστά) και σκελετικών ανωμαλιών όπως τα κοντύτερα άκρα ή η βραχυδακτυλία (Moczulska et al., 2022). Πρόσθετα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνουν οπτική ατροφία, νοητική υστέρηση και ψηφιακές ανωμαλίες (π.χ. υποπλαστικά δάκτυλα των χεριών ή των ποδιών) (Moczulska et al., 2022). Αυτές οι σωματικές και νευρολογικές ανωμαλίες προκύπτουν λόγω της παρεμβολής των κουμαρινών στις εξαρτώμενες από τη βιταμίνη Κ διεργασίες που είναι κρίσιμες για την ανάπτυξη των οστών και των χόνδρων του εμβρύου (Wesseling et al., 2001). Ο κίνδυνος εμβρυοπάθειας από κουμαρίνες εκτιμάται σε 10-15% με έκθεση στο πρώτο τρίμηνο, αν και ορισμένες μελέτες αναφέρουν κινδύνους έως και 30% ανάλογα με τη δοσολογία και το χρόνο (Van Driel, 2000).

3.2. Μηχανισμοί τερατογένεσης

Οι κουμαρίνες ασκούν τερατογόνες επιδράσεις κυρίως μέσω του ρόλου τους ως ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, οι οποίοι διαταράσσουν τη σύνθεση των λειτουργικών παραγόντων πήξης (II, VII, IX, X) και των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των οστών. Κατά τη διάρκεια της κύησης, η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για τη γ-καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης και της πρωτεΐνης matrix Gla, οι οποίες ρυθμίζουν τη σκελετική ανοργανοποίηση και αποτρέπουν την έκτοπη ασβεστοποίηση (Lyndem et al., 2022). Αναστέλλοντας την αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ (VKOR), οι κουμαρίνες βλάπτουν αυτές τις διαδικασίες, οδηγώντας σε ελαττωματικό σχηματισμό οστών και χόνδρων (Lyndem et al., 2022).

Πέρα από την αντιπηκτική δράση, οι κουμαρίνες μπορεί να παρεμβαίνουν άμεσα στη χονδρογένεση (ανάπτυξη του χόνδρου) και την αγγειογένεση (σχηματισμός αιμοφόρων αγγείων) στο έμβρυο. Μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν ότι αντιδραστικοί

[20]

μεταβολίτες όπως το εποξείδιο της 3,4-κουμαρίνης -που παράγεται μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450- θα μπορούσαν να συμβάλουν στην κυτταρική τοξικότητα, αν και ο ανθρώπινος μεταβολισμός παράγει κυρίως την λιγότερο τοξική 7-υδροξυκουμαρίνη (Gao et al., 2021; Akkol et al., 2020). Παρόλα αυτά, ακόμη και μη τοξικοί μεταβολίτες μπορεί να διαταράξουν τα αναπτυξιακά μονοπάτια μεταβάλλοντας

την έκφραση γονιδίων ή τους καταρράκτες σηματοδότησης που είναι κρίσιμοι για την οργανογένεση (Akkol et al., 2020).

3.3. Κρίσιμες περίοδοι για τις τερατογόνες επιδράσεις

Πρώτο τρίμηνο (εβδομάδες 1-12): Η περίοδος πρωταρχικού κινδύνου

Το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ιδίως οι εβδομάδες 6-12, αποτελεί το πιο κρίσιμο παράθυρο για τις τερατογόνες επιδράσεις των παραγώγων κουμαρινών. Η περίοδος αυτή συμπίπτει με την οργανογένεση, κατά τη διάρκεια της οποίας σχηματίζονται σημαντικά όργανα και σκελετικές δομές. Οι διεργασίες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, ιδίως στη σύνθεση πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για το σχηματισμό οστών και χόνδρων. Οι κουμαρίνες, ως ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, διαταράσσουν αυτές τις διεργασίες, οδηγώντας σε δομικές ανωμαλίες όπως η ρινική υποπλασία (υποανάπτυξη της ρινικής γέφυρας) και οι στιγματισμένες επιφύσεις (ανώμαλη ασβεστοποίηση του σκελετού). Αυτές οι δυσπλασίες αποτελούν χαρακτηριστικά της εμβρυοπάθειας από κουμαρίνες, η οποία παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 10-15% των κυήσεων που εκτίθενται σε κουμαρίνες κατά τη διάρκεια αυτού του τριμήνου (Singh et al., 2018).

Η έκθεση πριν από την 9η εβδομάδα είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη, καθώς τότε οι ρινικές και σκελετικές δομές είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στις τερατογόνες παρεμβάσεις. Πρόσθετες ανωμαλίες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου περιλαμβάνουν σχιστία της υπερώας, αορτικές δυσπλασίες και υδροκεφαλία (Gómez Roig et al., 2021). Ο κίνδυνος είναι δόσοεξαρτώμενος, με υψηλότερες δόσεις να συσχετίζονται με σοβαρότερα αποτελέσματα. Κατά συνέπεια, οι κουμαρίνες αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της πρώιμης εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητες για την υγεία της μητέρας (Gómez-Roig et al., 2021).

[21]

Δεύτερο τρίμηνο (εβδομάδες 13-26): Ανωμαλίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Στο δεύτερο τρίμηνο, το επίκεντρο μετατοπίζεται από τη δομική ανάπτυξη στη νευρική διαφοροποίηση και τη λειτουργική ωρίμανση. Η έκθεση στην κουμαρίνη κατά

τη διάρκεια αυτής της περιόδου σχετίζεται με ανωμαλίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένης της οπτικής ατροφίας, των αναπτυξιακών καθυστερήσεων και των διαταραχών της ακοής (Van Driel et al., 2002). Αυτές οι επιδράσεις οφείλονται στην παρέμβαση των κουμαρινών στις εξαρτώμενες από τη βιταμίνη Κ πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη νευρική ανάπτυξη. Σε αντίθεση με την έκθεση στο πρώτο τρίμηνο, οι δομικές βλάβες είναι λιγότερο συχνές- ωστόσο, μακροπρόθεσμες νευρολογικές βλάβες μπορεί να εμφανιστούν αργότερα στη ζωή.

Μελέτες έχουν αναδείξει περιπτώσεις όπου η έκθεση σε φαινπροκουμόνη κατά τη διάρκεια αυτού του τριμήνου οδήγησε σε δυσμορφίες του ΚΝΣ και διαταραχές της ακοής που δεν είχαν καταγραφεί προηγουμένως με άλλα παράγωγα κουμαρινών (Hüttel et al., 2017; Abbas et al., 2014). Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της προσεκτικής παρακολούθησης και της εξέτασης εναλλακτικών αντιπηκτικών θεραπειών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τρίτο τρίμηνο (εβδομάδες 27-40): Αιμορραγικές επιπλοκές

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την έκθεση σε κουμαρίνες μετατοπίζονται προς τις αιμορραγικές επιπλοκές και όχι προς τις δομικές ανωμαλίες. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Κ που προκαλείται από τις κουμαρίνες εξασθενεί τη σύνθεση του παράγοντα πήξης, αυξάνοντας την πιθανότητα αιμορραγίας του πλακούντα ή του εμβρύου (Newfield, 2012). Ενώ αυτές οι επιπλοκές μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, είναι γενικά αναστρέψιμες με τη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης Κ ή τη διακοπή της θεραπείας με κουμαρίνες.

Η έκθεση κατά την όψιμη εγκυμοσύνη μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μικρές νευρολογικές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται κατά την παιδική ηλικία. Μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης έχουν εντοπίσει ζητήματα όπως διαταραχές της λεπτής κινητικότητας, μαθησιακές δυσκολίες και αυξημένο κίνδυνο για χαμηλό πηλίκο νοημοσύνης (IQ κάτω του 80) μεταξύ των παιδιών που εκτέθηκαν σε κουμαρίνες στη μήτρα (Liu et al., 2023). Αν και οι επιπτώσεις αυτές είναι λιγότερο

[22]

σοβαρές από εκείνες που παρατηρούνται με έκθεση στο πρώτο τρίμηνο, υπογραμμίζουν την ανάγκη για προσεκτική χρήση των αντιπηκτικών κατά την όψιμη εγκυμοσύνη.

Κλινικές επιπτώσεις

Ο τερατογόνος αντίκτυπος των κουμαρινών σε όλα τα τρίμηνα υπογραμμίζει την αντένδειξή τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η υγεία της μητέρας απαιτεί τη χρήση τους. Εναλλακτικές θεραπείες όπως η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) προτιμώνται λόγω της αδυναμίας τους να διασχίσουν τον πλακούντα. Στις περιπτώσεις που η θεραπεία με κουμαρίνες είναι αναπόφευκτη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου μέσω υπερηχογραφικών εξετάσεων και μελετών πήξης. Η προσαρμογή της δοσολογίας της κουμαρίνης για τη διατήρηση ενός θεραπευτικού εύρους INR μπορεί να μετριάσει τους κινδύνους, διασφαλίζοντας παράλληλα την ασφάλεια της μητέρας (Singh et al., 2018).

[23]

4. Εμβρυϊκές επιδράσεις ανά τρίμηνο



Figure 4 Ακτινογραφία Χ και των δύο αστραγάλων που δείχνει επιφυσιική



στίλβωση

Figure 5 Ακτινογραφία αμφοτερόπλευρου χεριού που δείχνει υποπλασία της άπω φάλαγγας δεξιά 2η (2,5 mm;[50% υποπλασία), 3η (2 mm;[60% υποπλασία), 4η (2,5 mm;[50% υποπλασία και αριστερά 2η (1,9 mm[65% υποπλασία), 3η (2,6 mm[50% υποπλασία), 4η (2 mm[65% υποπλασία)

4.1. Πρώτο τρίμηνο

Κίνδυνος δομικών ελαττωμάτων



Figure 6 Προφίλ προσώπου δοκιμαζόμενου ατόμου (μετωπικά και πλάγια) που δείχνει ρινική υποπλασία και κοντό κολοβώτιο

Η έκθεση σε κουμαρινικά παράγωγα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (εβδομάδες 1-12) ενέχει τον υψηλότερο κίνδυνο για δομικές ανωμαλίες του εμβρύου, οι οποίες ονομάζονται συλλογικά εμβρυοπάθεια κουμαρινών ή σύνδρομο εμβρυϊκής βαρφαρίνης. Οι πιο χαρακτηριστικές δυσπλασίες περιλαμβάνουν ρινική υποπλασία (πεπλατυσμένη ρινική γέφυρα) και στικτές επιφύσεις (διάστικτες ασβεστοποιήσεις στα αναπτυσσόμενα οστά), οι οποίες προκύπτουν λόγω της διαταραχής από τις κουμαρίνες των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ διεργασιών που είναι κρίσιμες για τη σκελετική ανάπτυξη (Singh et al., 2018). Πρόσθετες ανωμαλίες που αναφέρθηκαν κατά την περίοδο αυτή περιλαμβάνουν σχιστία της υπερώας, αορτικές δυσπλασίες και ψηφιακή υποπλασία (υπανάπτυκτα δάκτυλα των χεριών ή των ποδιών) (Singh et al., 2018; Van Driel et al., 2002). Αυτές οι ανωμαλίες συμβαίνουν επειδή η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για την καρβοξυλίωση πρωτεϊνών όπως η οστεοκαλσίνη και η πρωτεΐνη Gla της μήτρας, οι οποίες ρυθμίζουν την ανοργανοποίηση των οστών και αποτρέπουν την έκτοπη ασβεστοποίηση (Van Driel et al., 2002).

Κρίσιμη περίοδος (εβδομάδες 6-9) και κίνδυνοι που εξαρτώνται από τη δόση

Το κρίσιμο παράθυρο για την εμβρυοπάθεια από κουμαρίνες είναι οι εβδομάδες 6-9 της κύησης, που συμπίπτουν με την κορύφωση της οργανογένεσης (Van Driel et al., 2002). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ακόμη και χαμηλές δόσεις κουμαρινών μπορούν να επηρεάσουν τη χονδρογένεση (σχηματισμός χόνδρου) και την αγγειογένεση (ανάπτυξη αιμοφόρων αγγείων), οδηγώντας σε μη αναστρέψιμες σκελετικές και προσωδιακές δυσμορφίες (Van Driel et al., 2002). Η εξάρτηση από τη

[25]

δόση είναι προφανής: υψηλότερες μητρικές δόσεις συσχετίζονται με αυξημένη σοβαρότητα των ανωμαλιών. Για παράδειγμα, μια αναφορά περίπτωσης έκθεσης σε

ακενοκουμαρόλη σε δόση 3-4 mg/ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχε ως αποτέλεσμα ένα νεογνό με κλασικά χαρακτηριστικά εμβρυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένου ενός επίπεδου προφίλ προσώπου και στικτών επιφύσεων (Singh et al., 2018). Αντίθετα, η αντικατάσταση με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) πριν από την 6η εβδομάδα μειώνει σημαντικά τους κινδύνους, όπως καταδείχθηκε σε μελέτες όπου η θεραπεία με τήρηση κατευθυντήριων γραμμών απέτρεψε την εμβρυοπάθεια στις περισσότερες περιπτώσεις (Van Driel et al., 2004).

Ποσοστά εμφάνισης και αποτελέσματα

Η επίπτωση της εμβρυοπάθειας από κουμαρίνες μετά από έκθεση στο πρώτο τρίμηνο κυμαίνεται από 10-30%, ανάλογα με το χρόνο και τη δοσολογία (Van Driel et al., 2002). Μια ανασκόπηση 51 περιπτώσεων διαπίστωσε ότι το 94% των παιδιών με σκελετικές ανωμαλίες εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 6-9, υπογραμμίζοντας την ευαισθησία αυτής της περιόδου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ποικίλλουν ευρέως:

Σοβαρές περιπτώσεις (π.χ. ρινική υποπλασία με απόφραξη των αεραγωγών) συχνά απαιτούν χειρουργική επέμβαση (Singh et al., 2018).

Οι ήπιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιάζουν ανεπαίσθητη σκελετική στίξη που ανιχνεύεται μόνο μέσω ακτινογραφίας (Authreya et al., 2022).

Η καθυστερημένη έκθεση (έως και την 12η εβδομάδα) μπορεί ακόμη να προκαλέσει δυσμορφία του προσώπου, όπως φάνηκε σε μια περίπτωση όπου το υπερηχογράφημα τρίτου τριμήνου εντόπισε πολυϋδράμνιο και ανώμαλα χαρακτηριστικά του προσώπου παρά τις φυσιολογικές προηγούμενες σαρώσεις (Singh et al., 2018).

Μελέτες τονίζουν ότι η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών - αντικατάσταση των κουμαρινών με LMWH πριν από την 6η εβδομάδα - μειώνει τον κίνδυνο εμβρυοπάθειας σχεδόν στο βασικό επίπεδο. Ωστόσο, η ακούσια έκθεση κατά την κρίσιμη περίοδο παραμένει σημαντική ανησυχία, ιδίως σε περιοχές όπου η πρόσβαση σε LMWH είναι περιορισμένη ή οι παθήσεις της μητέρας (π.χ. μηχανικές καρδιακές βαλβίδες) περιπλέκουν τις επιλογές αντιπηκτικών (Singh et al., 2018).

[26]

Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις

Ενώ οι δομικές ανωμαλίες κυριαρχούν στα αποτελέσματα του πρώτου

τριμήνου, τα νέα στοιχεία δείχνουν ότι ακόμη και η πρόωμη έκθεση μπορεί να συμβάλει σε νευροαναπτυξιακούς κινδύνους, όπως μικρές κινητικές ή γνωστικές καθυστερήσεις, αν και αυτές συνδέονται πιο έντονα με τη μεταγενέστερη έκθεση (Bardi et al., 2022). Για παράδειγμα, μια μελέτη κοόρτης 274 παιδιών που εκτέθηκαν σε κουμαρίνη διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο χαμηλού δείκτη νοημοσύνης (<80) και μικρής νευρολογικής δυσλειτουργίας, ανεξάρτητα από το τρίμηνο (Bardi et al., 2022). Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών που εκτέθηκαν, ακόμη και αν δεν υπάρχουν εμφανείς σωματικές ανωμαλίες.

Κλινικές συστάσεις

Αποφυγή των κουμαρινών κατά τις εβδομάδες 6-12: αντικατάσταση με LMWH ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για να ελαχιστοποιηθούν οι τερατογενετικοί κίνδυνοι (Van Driel et al., 2004).

Συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη: Οι γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με κουμαρίνες θα πρέπει να συμβουλευονται να προγραμματίζουν την εγκυμοσύνη και να μεταβαίνουν σε LMWH πριν από τη σύλληψη (Van Driel et al., 2004).

Υπερηχογραφική παρακολούθηση: Λεπτομερείς σαρώσεις στις 18-22 εβδομάδες μπορούν να ανιχνεύσουν σκελετικές και προσωδιακές ανωμαλίες, αν και οι ανεπαίσθητες στίξεις μπορεί να απαιτούν μεταγεννητική ακτινογραφία (Stefos, 1999).

Το πρώτο τρίμηνο παραμένει η πιο επικίνδυνη περίοδος για τη χρήση κουμαρινών, γεγονός που καθιστά αναγκαία την αυστηρή τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών αντιπηκτικής αγωγής για την εξισορρόπηση της μητρικής και εμβρυϊκής ασφάλειας (Van Driel et al., 2004).

4.2. Δεύτερο τρίμηνο

Ανωμαλίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και ελαττώματα των ματιών

[27]

Η έκθεση σε κουμαρινικά παράγωγα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου (εβδομάδες 13-26) σχετίζεται με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένης της ατροφίας της οπτικής, των αναπτυξιακών

καθυστερήσεων και των διαταραχών της ακοής (Doi et al., 2022). Αυτές οι επιδράσεις οφείλονται στην παρέμβαση των κουμαρινών στις εξαρτώμενες από τη βιταμίνη Κ διεργασίες που είναι κρίσιμες για τη νευρική διαφοροποίηση και την αγγειογένεση. Για παράδειγμα, μελέτες αναφέρουν περιπτώσεις υποπλασίας του οπτικού νεύρου και υποπλασίας της παρεγκεφαλίδας που συνδέονται με την έκθεση σε φαινοπροκουμόνιο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι κουμαρίνες μπορεί να διαταράξουν τη νευροαγγειακή ανάπτυξη ή να βλάψουν άμεσα τη μετανάστευση των νευρικών κυττάρων (Tain et al., 2024). Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί οφθαλμικές ανωμαλίες, όπως μικροφθalmία ή συγγενής καταρράκτης, αν και λιγότερο συχνά από ό,τι οι δομικές ανωμαλίες του πρώτου τριμήνου. Ο κίνδυνος μείζονων δυσπλασιών του ΚΝΣ είναι χαμηλότερος σε σύγκριση με την έκθεση στο πρώτο τρίμηνο, αλλά παραμένει κλινικά σημαντικός, ιδίως με παρατεταμένη ή υψηλή δόση χρήσης (De Araujo Leite et al., 2015).

Μικρές νευρολογικές δυσλειτουργίες σε μεταγενέστερη ανάπτυξη

Μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης δείχνουν ότι η έκθεση στο δεύτερο τρίμηνο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπαίσθητων νευρολογικών διαταραχών στην παιδική ηλικία, όπως ελλείμματα στη λεπτή κινητικότητα, μαθησιακές δυσκολίες και ανωμαλίες συμπεριφοράς (Ross et al., 2014). Μια μελέτη κοόρτης σε 274 παιδιά που εκτέθηκαν σε κουμαρίνη διαπίστωσε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ήσσονος σημασίας νευρολογικών δυσλειτουργιών (π.χ. προβλήματα συντονισμού) και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βαθμολογιών IQ κάτω από 80, ανεξάρτητα από το τρίμηνο έκθεσης (Wesseling et al., 2001). Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στις επιδράσεις των κουμαρινών στις εξαρτώμενες από τη βιταμίνη Κ πρωτεΐνες όπως η Gas6, οι οποίες ρυθμίζουν το συναπτικό κλάδεμα και τη νευρωνική επιβίωση. Ενώ η πλειονότητα των εκτεθειμένων παιδιών δεν παρουσιάζει σοβαρές αναπηρίες, ο σωρευτικός κίνδυνος πολλαπλών ελαφρών ανωμαλιών (π.χ. γνωστικές καθυστερήσεις σε συνδυασμό με κινητικά ελλείμματα) είναι σημαντικά υψηλότερος σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους μάρτυρες (Cullen et al., 2022).

Παρατηρούμενα ποσοστά αποβολών

[28]

Τα ειδικά δεδομένα για τα ποσοστά αποβολών κατά το δεύτερο τρίμηνο λόγω έκθεσης σε κουμαρίνες είναι περιορισμένα, καθώς οι περισσότερες απώλειες εγκυμοσύνης που σχετίζονται με αντιπηκτικά συμβαίνουν νωρίτερα στην κύηση. Ωστόσο, μελέτες τονίζουν ότι οι αιμορραγικές επιπλοκές (π.χ. αποκόλληση του

πλακούντα) κατά το δεύτερο τρίμηνο μπορεί να αυξήσουν έμμεσα τον κίνδυνο αποβολής, ιδίως σε περιπτώσεις υψηλών δόσεων ή κακής παρακολούθησης (Levine et al., 2001; Kocjan et al., 2024). Για παράδειγμα, η χρήση κουμαρινών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μπορεί να επιδεινώσει την ανεπάρκεια του πλακούντα λόγω μικροθρόμβων ή αιμορραγίας, οδηγώντας ενδεχομένως σε εμβρυϊκό θάνατο. Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν στενή παρακολούθηση των επιπέδων INR και μετάβαση σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), όπου αυτό είναι εφικτό, για τον μετριασμό αυτών των κινδύνων (Linehan et al., 2019).

Κλινικές επιπτώσεις

Ενώ η έκθεση σε κουμαρίνη στο δεύτερο τρίμηνο είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει εμφανείς δομικές ανωμαλίες σε σύγκριση με το πρώτο τρίμηνο, ο αντίκτυπός της στην ανάπτυξη του ΚΝΣ και στις μακροπρόθεσμες νευροσυμπεριφορικές εκβάσεις επιβάλλει προσοχή (Edwards & Hui, 2017). Η υποκατάσταση με LMWH παραμένει προτιμότερη για τους περισσότερους ασθενείς, αν και οι περιπτώσεις μηχανικής καρδιακής βαλβίδας μπορεί να απαιτούν συνεχή θεραπεία με κουμαρίνη υπό αυστηρή παρακολούθηση. Η προγεννητική παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της λεπτομερούς νευροσониογραφίας και των μελετών Doppler, είναι κρίσιμη για την έγκαιρη ανίχνευση επιπλοκών (Edwards & Hui, 2017).

4.3. Τρίτο τρίμηνο

Κίνδυνοι εμβρυϊκής, πλακουντιακής ή νεογνικής αιμορραγίας

Η έκθεση σε κουμαρινικά παράγωγα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου (εβδομάδες 27-40) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών λόγω της μειωμένης σύνθεσης του εμβρυϊκού παράγοντα πήξης (Singh et al., 2018). Οι κουμαρίνες διασχίζουν τον πλακούντα και αναστέλλουν την εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ καρβοξυλίωση των παραγόντων πήξης (II, VII, IX, X), αφήνοντας το

[29]

έμβρυο ευάλωτο σε αυτόματη αιμορραγία. Η αιμορραγία του πλακούντα, η ενδοκρανιακή αιμορραγία και η νεογνική ενδοκοιλιακή αιμορραγία είναι καλά τεκμηριωμένοι κίνδυνοι, ιδιαίτερα με υψηλότερες μητρικές δόσεις ή κακώς ελεγχόμενη αντιπηκτική αγωγή (Kellie, 2017). Μελέτες αναφέρουν περιπτώσεις εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών που οδηγούν σε μικροκεφαλία ή νευρολογικά ελλείμματα, ακόμη

και ελλείψει εμφανών δομικών ανωμαλιών. Αυτοί οι αιμορραγικοί κίνδυνοι παραμένουν μέχρι τον τοκετό, γεγονός που καθιστά αναγκαία την προσεκτική παρακολούθηση του INR και τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης Κ για τον μετριασμό της εμβρυϊκής βλάβης (Agarwal et al., 2024; Daugherty & Raz, 2017).

Μακροπρόθεσμα αναπτυξιακά αποτελέσματα

Τα παιδιά που εκτίθενται σε κουμαρίνες κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου μπορεί να παρουσιάσουν μικρές νευρολογικές δυσλειτουργίες, όπως ελλείμματα λεπτής κινητικότητας, μαθησιακές δυσκολίες και χαμηλότερη βαθμολογία IQ (Wesseling et al., 2001). Μια μελέτη κοόρτης που συνέκρινε παιδιά που εκτέθηκαν σε κουμαρίνες και παιδιά που δεν εκτέθηκαν, διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης IQ κάτω του 80 και ανωμαλιών συμπεριφοράς, ανεξάρτητα από το τρίμηνο της έκθεσης (Wesseling et al., 2000). Αυτά τα αποτελέσματα συνδέονται με λεπτές βλάβες του ΚΝΣ από αιμορραγικά συμβάντα ή με άμεση παρέμβαση σε πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ, όπως η Gas6, οι οποίες ρυθμίζουν τη νευρική ανάπτυξη. Ενώ οι σοβαρές αναπηρίες είναι σπάνιες, τα σωρευτικά ελλείμματα στους κινητικούς και γνωστικούς τομείς υπογραμμίζουν την ανάγκη για μακροχρόνια αναπτυξιακή παρακολούθηση.

Πιθανές επιπλοκές κατά τη διάρκεια του τοκετού

Η χρήση κουμαρινών κοντά στον τοκετό περιπλέκει τον τοκετό λόγω των αντιπηκτικών επιδράσεων τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Τα νεογνά διατρέχουν κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας κατά τον κοιλιακό τοκετό, ιδίως εάν απαιτείται εξαγωγή με λαβίδα ή κενό. Οι μητρικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν αιμορραγία μετά τον τοκετό, ιδίως εάν τα επίπεδα INR είναι υπερθεραπευτικά (Bagheri, 2008). Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη μετάβαση σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) στις 36 εβδομάδες για τη μείωση των κινδύνων αιμορραγίας από το νεογνό, αν και η LMWH μπορεί να μην εξαλείψει πλήρως τον κίνδυνο. Στις περιπτώσεις που συνεχίζεται η χορήγηση κουμαρινών, η χορήγηση βιταμίνης Κ στη μητέρα πριν από τον τοκετό και στο νεογνό μεταγεννητικά είναι κρίσιμη. Συχνά συνιστάται η εκλεκτική

[30]

καισαρική τομή για την ελαχιστοποίηση της αιμορραγίας που σχετίζεται με το τραύμα (Bagheri, 2008).

Κλινικές επιπτώσεις

Η έκθεση στην κουμαρίνη του τρίτου τριμήνου απαιτεί αυστηρή παρακολούθηση του INR της μητέρας και της ευεξίας του εμβρύου. Οι μελέτες

υπερήχων και Doppler μπορούν να ανιχνεύσουν ανωμαλίες του πλακούντα ή εμβρυϊκή δυσφορία που προκαλείται από αιμορραγία. Η μεταγεννητική φροντίδα θα πρέπει να περιλαμβάνει νευροαπεικόνιση και αναπτυξιακές αξιολογήσεις για τον εντοπισμό ανεπαίσθητων βλαβών του ΚΝΣ. Για τις γυναίκες που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή, η LMWH παραμένει η ασφαλέστερη επιλογή κατά την όψιμη εγκυμοσύνη, αν και οι ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα μπορεί να εξακολουθούν να χρειάζονται κουμαρίνες υπό αυστηρή παρακολούθηση (Acevedo et al., 2023). Η εξισορρόπηση των μητρικών θρομβοεμβολικών κινδύνων έναντι της εμβρυϊκής βλάβης παραμένει κεντρική πρόκληση στη διαχείριση αυτών των κυήσεων.

[31]

5. Επιδημιολογικές μελέτες

5.1. Περίληψη των βασικών μελετών για την έκθεση σε κουμαρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει τις επιπτώσεις της προγεννητικής έκθεσης σε κουμαρίνες στην ανάπτυξη του εμβρύου και στα

μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Μια μελέτη που διεξήχθη σε 307 παιδιά που εκτέθηκαν σε κουμαρίνες σε σύγκριση με 267 μη εκτεθειμένα παιδιά ελέγχου αποκάλυψε ότι η έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου σχετίζεται στενά με σκελετικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της ρινικής υποπλασίας και των στιγματισμένων επιφύσεων, που είναι χαρακτηριστικές της εμβρυοπάθειας από κουμαρίνες. Ωστόσο, όταν αποφεύχθηκε η έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν παρατηρήθηκαν αποδεδειγμένοι κίνδυνοι για τη σκελετική ανάπτυξη, ακόμη και με υψηλές αθροιστικές δόσεις ή έκθεση αργότερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Van Driel et al., 2000).

Μια άλλη μελέτη εξέτασε τη νευρολογική, συμπεριφορική και γνωστική ανάπτυξη 274 παιδιών σχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν σε κουμαρίνες στη μήτρα σε σύγκριση με 231 παιδιά ελέγχου που δεν εκτέθηκαν. Ενώ δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές ανωμαλίες, τα εκτεθειμένα παιδιά είχαν αυξημένο κίνδυνο για μικρές νευρολογικές δυσλειτουργίες και χαμηλό δείκτη νοημοσύνης (IQ κάτω από 80). Ο σχετικός κίνδυνος (RR) για συνδυασμό δύο ή περισσότερων δευτερευουσών ανωμαλιών ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα των εκτεθειμένων (RR = 7,6), γεγονός που υποδηλώνει ότι η προγεννητική έκθεση σε κουμαρίνες μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαίσθητες αναπτυξιακές διαταραχές (Heymans, 2001).

Οι συμπεριφορικές εκβάσεις αξιολογήθηκαν σε μια ομάδα 305 παιδιών ηλικίας 7-15 ετών που εκτέθηκαν στην κουμαρίνη σε σύγκριση με 263 παιδιά ελέγχου που δεν εκτέθηκαν στην κουμαρίνη. Τα ευρήματα έδειξαν ότι τα εκτεθειμένα παιδιά σημείωσαν χαμηλότερη βαθμολογία στον θετικό προσανατολισμό στα καθήκοντα και υψηλότερη στη συναισθηματική αστάθεια και στα κοινωνικο-συναισθηματικά προβλήματα. Αν και η κλινικά σημαντική προβληματική συμπεριφορά δεν αυξήθηκε (OR = 1,2), τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν πιθανές αρνητικές επιπτώσεις στη συμπεριφορική ανάπτυξη μετά από προγεννητική έκθεση σε κουμαρίνη (Wesseling et al., 2000).

[32]

5.2. Στατιστικά δεδομένα για τα ποσοστά αποβολών, γενετικών ανωμαλιών και αναπτυξιακών αποτελεσμάτων

Τα ποσοστά αποβολών που σχετίζονται με την έκθεση σε κουμαρίνες είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν λόγω περιορισμένων δεδομένων, αλλά μελέτες υποδηλώνουν ότι οι αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να συμβάλλουν έμμεσα στην απώλεια εμβρύου. Για παράδειγμα, η πλακουντιακή ανεπάρκεια που προκύπτει από τη θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό θάνατο, ιδίως σε

περιπτώσεις υψηλής δόσης ή ανεπαρκώς παρακολουθούμενης θεραπείας κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (Heymans, 2001).

Όσον αφορά τις γενετικές ανωμαλίες, σκελετικές ανωμαλίες, όπως ρινική υποπλασία και στικτές επιφύσεις, αναφέρονται σε περίπου 10-15% των κνήσεων που εκτίθενται σε κουμαρίνες κατά το πρώτο τρίμηνο (Van Driel et al., 2002). Οι ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και οι οφθαλμικές ανωμαλίες συνδέονται συχνότερα με την έκθεση στο δεύτερο τρίμηνο, ενώ η έκθεση στο τρίτο τρίμηνο αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία ή πλακουντιακή αιμορραγία (Van Driel et al., 2002). Τα μακροπρόθεσμα αναπτυξιακά αποτελέσματα περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για δευτερεύουσες νευρολογικές δυσλειτουργίες (π.χ. ελλείμματα στη λεπτή κινητικότητα) και χαμηλότερες βαθμολογίες IQ σε παιδιά σχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν σε κουμαρίνες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Van Driel et al., 2001).

5.3. Σύγκριση με μη εκτεθειμένες ομάδες ελέγχου

Συγκριτικές μελέτες μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ομάδων καταδεικνύουν σταθερά υψηλότερους κινδύνους για αναπτυξιακές διαταραχές μεταξύ των παιδιών που εκτέθηκαν προγεννητικά σε κουμαρίνες. Για παράδειγμα:

Ωστόσο, τα εκτεθειμένα αγόρια είχαν χειρότερες επιδόσεις στα τεστ ανάγνωσης και ορθογραφίας (*Effects of Prenatal Coumarin Exposure Investigated*, 2001).

Οι αξιολογήσεις συμπεριφοράς με τη χρήση τυποποιημένων ερωτηματολογίων αποκάλυψαν χαμηλότερες βαθμολογίες για τον προσανατολισμό στα καθήκοντα και υψηλότερες βαθμολογίες για τη συναισθηματική αστάθεια μεταξύ των εκτεθειμένων παιδιών σε σύγκριση με τα παιδιά ελέγχου (Wesseling et al., 2000).

[33]

Οι παράμετροι μακροχρόνιας ανάπτυξης, όπως το ύψος, το βάρος και οι σωματικές αναλογίες, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων που εκτέθηκαν και των ομάδων που δεν εκτέθηκαν, όταν αποφεύχθηκε η έκθεση στο πρώτο τρίμηνο (Van Driel et al., 2000).

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι, ενώ η προγεννητική έκθεση σε κουμαρίνες ενέχει κινδύνους για συγκεκριμένες αναπτυξιακές διαταραχές, τα

περισσότερα παιδιά δεν εμφανίζουν κλινικά σημαντικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις εάν η έκθεση περιορίζεται ή αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

[34]

6. Αναφορές περιπτώσεων και κλινικές παρατηρήσεις

6.1. Μελέτες περιπτώσεων που αναδεικνύουν την εμβρυοπάθεια από κουμαρίνες

Εμβρυοπάθεια που προκαλείται από ακενοκουμαρόλη: Ένα τελειόμηνο νεογνό που εκτέθηκε σε ακενοκουμαρόλη (3-4 mg/ημέρα) καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης παρουσίασε τα κλασικά χαρακτηριστικά της εμβρυοπάθειας από κουμαρίνη,

συμπεριλαμβανομένου του επίπεδου προφίλ του προσώπου, της καταθλιπτικής ρινικής γέφυρας, της υποπλασίας των άπω φαλάγγων και των στιγματισμένων επιφύσεων (που ανιχνεύθηκαν μέσω ακτινογραφίας) (Singh et al., 2018). Παρά τα φυσιολογικά υπερηχογραφήματα πρώτου και δεύτερου τριμήνου, η απεικόνιση τρίτου τριμήνου αποκάλυψε πολυϋδράμνιο, γεγονός που υποδηλώνει επιπλοκές όψιμης έναρξης. Οι μεταγεννητικές επιπλοκές περιελάμβαναν κεφαλομαστία (που αποδίδεται σε αντιπηκτικές επιδράσεις) και παροδική υπογλυκαιμία, αν και το βρέφος παρουσίασε φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη στους έξι μήνες (Singh et al., 2018). Η περίπτωση αυτή υπογραμμίζει το τερατογόνο δυναμικό της ακενοκουμαρόλης, ακόμη και σε μέτριες δόσεις, και υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης υποκατάστασης με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH).

Φαινπροκουμόνιο και νεογνική ηπατοπάθεια: Ένα πρόωρο βρέφος (25 εβδομάδων κύησης) που εκτέθηκε σε φαινπροκουμόνη παρουσίασε υποπλασία του μέσου προσώπου, ενδοκοιλιακή αιμορραγία και οφθαλμικές δυσπλασίες (θολερότητα κερατοειδούς, καταρράκτη) (Hetzl et al., 2006). Μοναδική σε αυτή την περίπτωση ήταν η νεογνική ηπατοπάθεια που χαρακτηριζόταν από συζευγμένη υπερδιφαιρουβιναιμία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και υποτροπιάζουσα υπογλυκαιμία που παρέμενε για τέσσερις μήνες (Hetzl et al., 2006). Αυτή η σπάνια ηπατική εκδήλωση, που δεν είχε αναφερθεί προηγουμένως σε εμβρυοπάθεια από κουμαρίνη, υποδηλώνει ευρύτερες συστηματικές επιδράσεις των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ στην ανάπτυξη των οργάνων του εμβρύου.

Βαρφαρίνη και ανωμαλίες του ΚΝΣ: Μια ανασκόπηση 63 περιπτώσεων εμβρυοπάθειας από κουμαρίνες εντόπισε ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως οπτική ατροφία, δυσπλασία Dandy-Walker και κοιλιομεγαλία σε παιδιά που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (Van Driel et al., 2002). Ένα παιδί που εκτέθηκε στη βαρφαρίνη έως τη 12η εβδομάδα

[35]

παρουσίασε ρινική υποπλασία και σκελετική στιγμαδίαση, ενώ ένα άλλο παιδί με έκθεση στο δεύτερο τρίμηνο εμφάνισε μικροκεφαλία και εγκεφαλική ατροφία (Van Driel et al., 2002). Οι περιπτώσεις αυτές υπογραμμίζουν τον δοσοανεξάρτητο αλλά χρονικά ευαίσθητο χαρακτήρα της τερατογένεσης των κουμαρινών, ιδίως κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης (εβδομάδες 6-9).

6.2. Παρατηρήσεις σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ανάπτυξη και τη νευρολογική εξέλιξη σε εκτεθειμένα παιδιά

Μικρή νευρολογική δυσλειτουργία: Μελέτη κοόρτης σε 274 παιδιά που εκτέθηκαν σε κουμαρίνη διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μικρών νευρολογικών διαταραχών, όπως ελλείμματα στη λεπτή κινητικότητα (π.χ. κακή γραφή) και χαμηλό δείκτη νοημοσύνης (<80) (Van Driel, 2000). Ενώ οι σοβαρές αναπηρίες ήταν σπάνιες, τα εκτεθειμένα παιδιά παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά συναισθηματικής αστάθειας και κοινωνικο-συναισθηματικών προβλημάτων σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους συνομηλίκους (Van Driel, 2000). Αυτά τα ανεπαίσθητα ελλείμματα υποδηλώνουν ότι οι κουμαρίνες μπορεί να διαταράζουν τις νευροαναπτυξιακές οδούς, ακόμη και χωρίς εμφανείς δομικές ανωμαλίες.

Αποτελέσματα ανάπτυξης: Η μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών που εκτέθηκαν αποκάλυψε φυσιολογικό ύψος, βάρος και σωματικές αναλογίες όταν αποφεύχθηκε η έκθεση στο πρώτο τρίμηνο. Ωστόσο, τα βρέφη με ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης (IUGR) λόγω ανεπάρκειας του πλακούντα από τη χρήση αντιπηκτικών συχνά παρουσίαζαν μεταγεννητική ανάπτυξη που καλύπτεται (Singh et al., 2018). Για παράδειγμα, το νεογνό που εκτέθηκε στην ακενοκουμαρόλη και περιγράφηκε προηγουμένως, πέτυχε φυσιολογικά αναπτυξιακά ορόσημα έως τους έξι μήνες παρά το αρχικό χαμηλό βάρος γέννησης (Singh et al., 2018).

Οφθαλμικά και ηπατικά επακόλουθα: Παρατηρήθηκαν επίμονες οφθαλμικές ανωμαλίες, όπως καταρράκτης και δυσγένεια του πρόσθιου τμήματος, σε βρέφη που εκτέθηκαν σε φαινοπροκουμόνιο, γεγονός που επέβαλε χειρουργική επέμβαση (Hetzl et al., 2006). Ομοίως, η νεογνική ηπατοπάθεια υποχώρησε στους τέσσερις μήνες, αλλά υπογράμμισε το ενδεχόμενο παροδικής αλλά σοβαρής δυσλειτουργίας των οργάνων που συνδέεται με την έκθεση στην κουμαρίνη (Hetzl et al., 2006).

[36]

Συμπεριφορικά και γνωστικά αποτελέσματα: Τα παιδιά σχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν προγεννητικά σε κουμαρίνες σημείωσαν χαμηλότερη βαθμολογία στον προσανατολισμό στα καθήκοντα και υψηλότερη σε συμπεριφορές που σχετίζονται με το άγχος σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Μια υποομάδα εκτεθειμένων αγοριών παρουσίασε δυσκολίες ανάγνωσης και ορθογραφίας, ανεξάρτητα από το δείκτη νοημοσύνης, γεγονός που υποδηλώνει ειδικές για το φύλο ευπάθειες στη γνωστική ανάπτυξη.

Κλινικές επιπτώσεις

Αυτές οι μελέτες περιπτώσεων υπογραμμίζουν την κρίσιμη ανάγκη για συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη και έγκαιρη μετάβαση σε LMWH σε γυναίκες που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή. Ενώ τα περισσότερα παιδιά που εκτίθενται σε κουμαρίνες μετά το πρώτο τρίμηνο επιτυγχάνουν φυσιολογική σωματική ανάπτυξη, η μακροχρόνια παρακολούθηση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης παραμένει απαραίτητη για την αντιμετώπιση ανεπαίσθητων ελλειμμάτων. Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν λεπτομερή υπερηχογραφήματα εμβρύου (συμπεριλαμβανομένης της νευροσυντονιστικής) και διεπιστημονική φροντίδα για τον μετριασμό των κινδύνων σε εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου (Ebrahim et al., 2006).

[37]

7. Κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

7.1. Συστάσεις για την αποφυγή παραγώγων κουμαρινών κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων (εβδομάδες 6-9) Τα κουμαρινικά παράγωγα (π.χ. βαρφαρίνη, ακενοκουμαρόλη) αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, ιδίως τις εβδομάδες 6-9, λόγω του τερατογόνου δυναμικού τους. Η έκθεση κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου διαταράσσει τις εξαρτώμενες από τη βιταμίνη K διεργασίες που είναι κρίσιμες για τη σκελετική και νευρική ανάπτυξη του εμβρύου, οδηγώντας σε εμβρυοπάθεια από κουμαρίνες (ρινική υποπλασία, στικτές

επιφύσεις) (Kasperkiewicz et al., 2020). Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν παγκοσμίως τη διακοπή των κουμαρινών αμέσως μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη, ιδανικά εντός 2 εβδομάδων από την απώλεια περιόδου και πριν από την 6η εβδομάδα της κύησης για την ελαχιστοποίηση των εμβρυϊκών κινδύνων. Για γυναίκες με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες (ΜΚΒ), οι κουμαρίνες μπορούν να εξεταστούν μόνο εάν η LMWH είναι αναποτελεσματική, αλλά η χρήση τους πρέπει να σταθμιστεί έναντι ενός κινδύνου 32-39% για απώλεια εμβρύου ή συγγενείς ανωμαλίες (Bates et al., 2016).

7.2. Εναλλακτικές λύσεις στις κουμαρίνες: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) είναι το αντιπηκτικό πρώτης γραμμής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της αδυναμίας της να διασχίσει τον πλακούντα και του ευνοϊκού προφίλ ασφαλείας (Merli & Groce, 2010). Οι προφυλακτικές δόσεις (π.χ. ενοξαπαρίνη 40 mg ημερησίως) χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της θρομβοεμβολής, ενώ οι θεραπευτικές δόσεις (π.χ. ενοξαπαρίνη 1 mg/kg δύο φορές ημερησίως) για την αντιμετώπιση της οξείας φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) (Hughes et al., 2014). Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) προορίζεται για ειδικές περιπτώσεις, όπως η νεφρική ανεπάρκεια ή ο επικείμενος τοκετός, λόγω του μικρότερου χρόνου ημιζωής της και της ευκολότερης αναστρεψιμότητας (Hughes et al., 2014).

Μηχανικές καρδιακές βαλβίδες: LMWH προτιμάται, αλλά η βαρφαρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου MHV (π.χ. βαλβίδες παλαιότερης

[38]

γενιάς) υπό αυστηρή παρακολούθηση, με μετάβαση σε LMWH έως τις 36 εβδομάδες για τη μείωση του κινδύνου εμβρυϊκής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια του τοκετού (Panduranga, 2012).

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS): Συνιστάται LMWH σε ενδιάμεσες ή θεραπευτικές δόσεις (προσαρμοσμένες στα επίπεδα αντι-Χα), συχνά σε συνδυασμό με ασπιρίνη χαμηλής δόσης (75-150 mg/ημέρα) για τον μετριασμό των επιπλοκών του πλακούντα (Capecchi et al., 2022).

7.3. Στρατηγικές διαχείρισης για γυναίκες που χρειάζονται αντιπηκτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη

Οι γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με κουμαρίνη θα πρέπει να μεταβούν σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) πριν από τη σύλληψη για να αποφύγουν την έκθεση κατά τη διάρκεια κρίσιμων αναπτυξιακών περιόδων, ιδίως των εβδομάδων 6-9 της κύησης. Τα κουμαρινικά παράγωγα, όπως η βαρφαρίνη, είναι γνωστά τερατογόνα και ενέχουν σημαντικούς κινδύνους εμβρυοπάθειας του εμβρύου όταν χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν στις γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη ή σε όσες υποψιάζονται ότι είναι έγκυες να διακόπτουν αμέσως τις κουμαρίνες και να μεταβαίνουν σε LMWH εντός δύο εβδομάδων από την απώλεια της εμμηνου ρύσεως. Αυτή η προληπτική προσέγγιση ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο εμφάνισης δομικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της ρινικής υποπλασίας και των στικτών επιφύσεων, που αποτελούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα της εμβρυοπάθειας από κουμαρίνες (Bates et al., 2016).

Ρυθμίσεις της δοσολογίας

LMWH με βάση το βάρος: Η δοσολογία της LMWH προσαρμόζεται με βάση το βάρος της μητέρας, ώστε να διασφαλίζεται αποτελεσματική αντιπηκτική αγωγή και παράλληλα να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι αιμορραγίας. Για θεραπευτικούς σκοπούς, η ενοξαπαρίνη χορηγείται συνήθως σε δόση 1 mg/kg δύο φορές ημερησίως, με τακτική παρακολούθηση των επιπέδων anti-Xa σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου. Το εύρος-στόχος του anti-Xa για θεραπευτικές δόσεις είναι 0,6-1,0 IU/mL, μετρούμενο τέσσερις ώρες μετά την ένεση. Αυτή η παρακολούθηση εξασφαλίζει τη βέλτιστη

[39]

αντιπηκτική αποτελεσματικότητα, ιδίως για γυναίκες με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες (MHV) ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) (Makino & Sugiura-ogasawara, 2008).

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε περιπτώσεις όπου η κάθαρση κρεατινίνης είναι <30 ml/min, συνιστάται μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή προσαρμοσμένη στη δόση LMWH λόγω της τροποποιημένης φαρμακοκινητικής της LMWH σε νεφρική δυσλειτουργία. Η UFH επιτρέπει στενότερο έλεγχο των επιπέδων αντιπηκτικότητας και ευκολότερη αναστρεψιμότητα σε έκτακτες καταστάσεις (Makino & Sugiura-ogasawara, 2008).

Σχεδιασμός παράδοσης

Θεραπευτική LMWH: Για τις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις LMWH, η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται 24 ώρες πριν από τον προγραμματισμένο τοκετό, είτε με πρόκληση είτε με καισαρική τομή. Αυτή η προφύλαξη μειώνει τον κίνδυνο μητρικής αιμορραγίας και εξασφαλίζει την ασφαλή χορήγηση νευραξονικής αναισθησίας κατά τη διάρκεια του τοκετού (Wiegers & Middeldorp, 2020).

Προφυλακτική LMWH: Οι γυναίκες που λαμβάνουν προφυλακτική LMWH μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία μέχρι τον αυτόματο τοκετό, εκτός εάν υπάρχει υψηλός κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών. Σε περιπτώσεις αβεβαιότητας σχετικά με την κατάσταση της πήξης κατά τη διάρκεια του αυτόματου τοκετού, η ταχεία εξέταση για τα επίπεδα αντι-Χα μπορεί να καθοδηγήσει την αναισθησιολογική και χειρουργική διαχείριση (Wiegers & Middeldorp, 2020).

Διαχείριση μετά τον τοκετό

Επανάραξη κουμαρινών: Η βαρφαρίνη θεωρείται ασφαλής κατά τη διάρκεια του θηλασμού και μπορεί να ξαναρχίσει πέντε ημέρες μετά τον τοκετό, εφόσον δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs) όπως η βαρφαρίνη δεν μεταφέρονται στο μητρικό γάλα σε κλινικά σημαντικές ποσότητες, καθιστώντας τους κατάλληλους για θηλάζουσες μητέρες που χρειάζονται μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία (Wiegers & Middeldorp, 2020).

Συνέχιση της LMWH/UFH: Η LMWH ή η UFH θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό, επικαλυπτόμενη με τη βαρφαρίνη έως

[40]

ότου επιτευχθεί το εύρος-στόχος INR (2,0-3,0). Η αντιπηκτική αγωγή μετά τον τοκετό είναι απαραίτητη για τις γυναίκες με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) ή άλλων θρομβωτικών διαταραχών για την πρόληψη υποτροπής κατά τη διάρκεια αυτής της υπερπηκτικής περιόδου (Wiegers & Middeldorp, 2020).

Ειδικές εκτιμήσεις

Άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs): Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυνται λόγω μεταφοράς στον πλακούντα και ανεπαρκών δεδομένων ασφαλείας (Makino & Sugiura-ogasawara, 2008).

Πρωτόκολλα παρακολούθησης: Οι τακτικές υπερηχογραφικές εξετάσεις και οι αξιολογήσεις των επιπέδων αντι-Χα είναι κρίσιμες για τη διασφάλιση της υγείας του

εμβρύου και της ασφάλειας της μητέρας κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας (Makino & Sugiura-ogasawara, 2008).

Διεπιστημονική φροντίδα: Η συνεργασία μεταξύ μαιευτήρων, αιματολόγων και αναισθησιολόγων είναι απαραίτητη για τη διαχείριση πολύπλοκων περιπτώσεων που περιλαμβάνουν μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή APS (Wiegers & Middeldorp, 2020).

Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν ένα πλαίσιο για την εξισορρόπηση των μητρικών θρομβοεμβολικών κινδύνων με την ασφάλεια του εμβρύου, εξασφαλίζοντας βέλτιστα αποτελέσματα τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας.

[41]

8. Στρατηγικές μετριασμού του κινδύνου

8.1. Συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη και συμβουλές αντισύλληψης για γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με κουμαρίνες

Οι γυναίκες που χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία με κουμαρίνη, όπως εκείνες με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή θρομβοεμβολικές διαταραχές, πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές πριν από τη σύλληψη για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων έκθεσης του εμβρύου. Τα κουμαρινικά παράγωγα είναι γνωστά τερατογόνα, ιδίως κατά τις εβδομάδες 6-9 της κύησης, όταν λαμβάνει χώρα η οργανογένεση. Η συμβουλευτική θα πρέπει να τονίζει τη σημασία της μετάβασης σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) πριν από τη σύλληψη, ώστε να

αποφευχθεί η έκθεση κατά τη διάρκεια αυτής της κρίσιμης περιόδου. Οι γυναίκες θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν αμέσως τις υποψίες εγκυμοσύνης, επιτρέποντας την έγκαιρη αντικατάσταση των κουμαρινών με ασφαλέστερες εναλλακτικές λύσεις (Schaefer et al., 2006).

Για τις γυναίκες που δεν σχεδιάζουν εγκυμοσύνη, η αποτελεσματική αντισύλληψη είναι απαραίτητη για την αποφυγή ακούσιας έκθεσης. Τα αντιστρεπτά αντισυλληπτικά μακράς δράσης (LARC), όπως τα ενδομήτρια σπειράματα (IUD) ή τα εμφυτεύματα, προτιμώνται λόγω της αξιοπιστίας τους. Οι κουμαρίνες βραχείας δράσης, όπως η ακενοκουμαρόλη, μπορούν να συνταγογραφούνται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, καθώς μπορούν να διακοπούν ταχύτερα κατά την ανίχνευση εγκυμοσύνης (Espey & Ogburn, 2011).

8.2. Πρωτόκολλα παρακολούθησης για εγκυμοσύνες με ακούσια έκθεση σε κουμαρίνες

Σε περιπτώσεις ακούσιας έκθεσης σε κουμαρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι απαραίτητη η άμεση παρέμβαση για τη μείωση των τερατογενετικών κινδύνων. Θα πρέπει να αρχίσει αμέσως η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης K για την αντιμετώπιση των επιδράσεων των παραγώγων κουμαρίνης και την υποστήριξη της ανάπτυξης του εμβρύου. Συνιστάται η μετάβαση σε LMWH ή

[42]

UFH μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη, ιδανικά πριν από την έκτη εβδομάδα κύησης (Hüttel et al., 2017).

Η στενή παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ζωτικής σημασίας για τις γυναίκες που εκτίθενται σε κουμαρίνες κατά την πρώιμη κύηση. Οι τακτικές υπερηχογραφικές εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στην ανίχνευση δομικών ανωμαλιών, όπως η ρινική υποπλασία ή οι στικτές επιφύσεις, οι οποίες αποτελούν χαρακτηριστικά της εμβρυοπάθειας από κουμαρίνες. Πρόσθετες απεικονιστικές τεχνικές, όπως η νευροηχογραφία ή οι μελέτες Doppler, ενδέχεται να απαιτούνται για την αξιολόγηση της ανάπτυξης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και της λειτουργίας του πλακούντα (Singh et al., 2018).

8.3. Ο ρόλος των λεπτομερών υπερηχογραφικών εξετάσεων στην ανίχνευση δομικών ανωμαλιών

Οι λεπτομερείς υπερηχογραφικές εξετάσεις διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στον εντοπισμό εμβρυϊκών ανωμαλιών που σχετίζονται με την έκθεση σε κουμαρίνη. Οι σαρώσεις που πραγματοποιούνται κατά την 18η-22η εβδομάδα μπορούν να ανιχνεύσουν σκελετικές δυσμορφίες, όπως ρινική υποπλασία και ανωμαλίες ασβεστοποίησης στις επιφύσεις. Οι προηγμένες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως ο τρισδιάστατος υπέρηχος ή η μαγνητική τομογραφία (MRI), μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση ανεπαίσθητων ανωμαλιών στις δομές του προσώπου ή στην ανάπτυξη του ΚΝΣ (Shahrivar et al., 2023).

Για εγκυμοσύνες με επιβεβαιωμένη πρώιμη έκθεση σε κουμαρίνη, συνιστώνται σειριακά υπερηχογραφήματα για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου και την ανίχνευση επιπλοκών που εκδηλώνονται αργά, όπως η πλακουντιακή ανεπάρκεια ή αιμορραγικά συμβάντα. Ο έγκαιρος εντοπισμός των ανωμαλιών επιτρέπει τον καλύτερο προγραμματισμό του τοκετού και της μεταγεννητικής φροντίδας, συμπεριλαμβανομένων των χειρουργικών επεμβάσεων για σοβαρές ανωμαλίες (Salomon et al., 2019).

[43]

9. Συζήτηση

Η αντιπηκτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαιτεί μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της πρόληψης θρομβοεμβολικών επεισοδίων στη μητέρα και της ελαχιστοποίησης των εμβρυϊκών κινδύνων. Για τις γυναίκες με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή θρομβωτικές διαταραχές υψηλού κινδύνου, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs) όπως η βαρφαρίνη προσφέρουν αποτελεσματική αντιπηκτική αγωγή, αλλά ενέχουν 3-6% κίνδυνο εμβρυοπάθειας (π.χ. ρινική υποπλασία, στικτές επιφύσεις) όταν χρησιμοποιούνται μεταξύ των εβδομάδων 6-12 (Zaidi & Jenkins, 2024). Αντίθετα, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) δεν διαπερνά τον πλακούντα, αλλά μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στην πρόληψη της θρόμβωσης των βαλβίδων, ιδίως σε μηχανικές βαλβίδες παλαιότερης γενιάς (Merli & Groce, 2010). Μελέτες υπογραμμίζουν ότι η μητρική θνησιμότητα από θρόμβωση βαλβίδας χωρίς αντιπηκτική αγωγή μπορεί να φθάσει το 4-11%, γεγονός που καθιστά αναγκαία την

εξατομικευμένη θεραπεία με βάση τον τύπο της βαλβίδας, τη δόση και τον χρόνο κύησης (Shirazi et al., 2020; Santos et al., 2020). Ενώ η LMWH προτιμάται κατά το πρώτο τρίμηνο, η συσχέτισή της με υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας μετά τον τοκετό (19,9%) και προεκλαμψίας (10,5%) περιπλέκει τη χρήση της. Έτσι, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να σταθμίζουν τους μητρικούς θρομβοεμβολικούς κινδύνους έναντι της ασφάλειας του εμβρύου, δίνοντας συχνά προτεραιότητα στην LMWH για την ασφάλεια του πλακούντα, αλλά καταφεύγοντας σε VKA σε περιπτώσεις μητέρας υψηλού κινδύνου μετά το πρώτο τρίμηνο (Zaidi & Jenkins, 2024).

Οι υπάρχουσες μελέτες αντιμετωπίζουν σημαντικούς περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της ετερογένειας των πληθυσμών ασθενών (π.χ. μικτοί τύποι βαλβίδων, διαφορετικές συννοσηρότητες) και των προκαταλήψεων του αναδρομικού σχεδιασμού (Ginsberg et al., 1989). Για παράδειγμα, οι πρώιμοι ισχυρισμοί για κινδύνους που σχετίζονται με την ηπαρίνη για το έμβρυο αποδόθηκαν αργότερα σε συγχυτικούς παράγοντες, όπως συνυπάρχουσες καταστάσεις σε εγκυμοσύνες που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη (Tseng, 2023). Οι σχέσεις δόσης-απόκρισης για τα VKAs παραμένουν ασαφείς, ιδίως όσον αφορά τα όρια "χαμηλής δόσης" βαρφαρίνης και το τερατογόνο δυναμικό τους. Επιπλέον, τα μακροπρόθεσμα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα της προγεννητικής έκθεσης σε αντιπηκτικά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, με τα περισσότερα δεδομένα να περιορίζονται σε σωματικές ανωμαλίες και όχι σε ανεπαίσθητα γνωστικά ή συμπεριφορικά ελλείμματα (Zaidi & Jenkins, 2024). Η

[44]

ασφάλεια των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει ανεξερεύνητη λόγω των κινδύνων μεταφοράς στον πλακούντα, αφήνοντας τις LMWH και VKAs ως τις μόνες επιλογές (Zaidi & Jenkins, 2024; Alshawabkeh et al., 2016). Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για τη βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων δοσολογίας της LMWH, την επικύρωση των στόχων των επιπέδων anti-Xa και τη διευκρίνιση των μηχανισμών που διέπουν τις επιπλοκές που σχετίζονται με την ηπαρίνη, όπως η προεκλαμψία (Alshawabkeh et al., 2016).

Ηθικά διλήμματα προκύπτουν όταν η επιβίωση της μητέρας εξαρτάται από τερατογόνες θεραπείες. Για παράδειγμα, η συνέχιση των VKAs σε γυναίκες με μηχανικές βαλβίδες υψηλού κινδύνου μπορεί να είναι απαραίτητη για την πρόληψη απειλητικής για τη ζωή θρόμβωσης, παρά τους εμβρυϊκούς κινδύνους (Alshawabkeh et al., 2016). Η από κοινού λήψη αποφάσεων είναι κρίσιμη, δίνοντας έμφαση στην ενημερωμένη συναίνεση σχετικά με τους κινδύνους εμβρυοπάθειας, τα ποσοστά αποβολής (28,6% με VKAs πρώτου τριμήνου έναντι 9,2% με ηπαρίνη) και την πιθανή

αιμορραγία νεογνών (Zaidi & Jenkins, 2024; Alshawabkeh et al., 2016). Οι δεοντολόγοι και οι κλινικοί ιατροί πρέπει επίσης να αντιμετωπίσουν τις ανισότητες στην πρόσβαση στην LMWH, ιδίως σε περιβάλλοντα χαμηλών πόρων, όπου το κόστος και η υποδομή παρακολούθησης περιορίζουν τη χρήση της (Alshawabkeh et al., 2016). Η αρχή της μητρικής αυτονομίας συγκρούεται με την προστασία του εμβρύου σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς αρνούνται την συνιστώμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες LMWH λόγω ανησυχιών για αιμορραγία, γεγονός που καθιστά αναγκαία την προσεκτική συμβουλευτική και την πολυθεματική υποστήριξη (Alshawabkeh et al., 2016). Τέλος, η έλλειψη αξιόπιστων δεδομένων σχετικά με τη μακροπρόθεσμη έκβαση του παιδιού δημιουργεί ηθικές προκλήσεις κατά τη συμβουλευτική των οικογενειών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για διαφανή επικοινωνία σχετικά με τις αβεβαιότητες στη διαστρωμάτωση του κινδύνου (Zaidi & Jenkins, 2024).

[45]

Συμπέρασμα

Τα κουμαρινικά παράγωγα, όπως η βαρφαρίνη, είναι αποτελεσματικά αντιπηκτικά, αλλά ενέχουν σημαντικούς κινδύνους για την ανάπτυξη του εμβρύου όταν χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου της εμβρυϊκής βαρφαρίνης (FWS) εκτιμάται σε 5-10% όταν η έκθεση πραγματοποιείται κατά την κρίσιμη περίοδο της οργανογένεσης (εβδομάδες 6-9), η οποία χαρακτηρίζεται από ρινική υποπλασία, στικτές επιφύσεις και σκελετικές δυσπλασίες. Οι ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένης της οπτικής ατροφίας και των αναπτυξιακών καθυστερήσεων, συνδέονται συχνότερα με έκθεση στο δεύτερο τρίμηνο. Η χρήση στο τρίτο τρίμηνο αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, όπως η ενδοκρανιακή αιμορραγία και η αιμορραγία του πλακούντα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε νεογνική νοσηρότητα ή θνησιμότητα.

Στατιστικά δεδομένα από μελέτες υπογραμμίζουν ότι περίπου το 73% των κήσεων που εκτίθενται σε κουμαρίνες καταλήγουν σε φυσιολογικά βρέφη, ενώ το

10% εμφανίζει αυτόματη αποβολή, το 8% θνησιγένεια ή νεογνικό θάνατο και το 10% συγγενείς ανωμαλίες. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις περιλαμβάνουν μικρές νευρολογικές δυσλειτουργίες, όπως ελλείμματα στη λεπτή κινητικότητα και μαθησιακές δυσκολίες, ιδίως σε αγόρια που εκτίθενται στη μήτρα. Παρά τους κινδύνους αυτούς, οι κουμαρίνες παραμένουν απαραίτητες για γυναίκες με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή θρομβοεμβολικές καταστάσεις υψηλού κινδύνου, όπου οι εναλλακτικές θεραπείες μπορεί να είναι ανεπαρκείς.

Σχέσεις δόσης-απόκρισης

Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστούν τα όρια για τη θεραπεία με κουμαρίνες "χαμηλής δόσης" και το τερατογενετικό δυναμικό της. Η κατανόηση των σχέσεων δόσης-απόκρισης θα συμβάλει στη βελτίωση των αντιπηκτικών σχημάτων για τις έγκυες γυναίκες που χρειάζονται κουμαρίνες.

Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα

[46]

Η έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στις λεπτές γνωστικές και συμπεριφορικές επιδράσεις στα παιδιά που εκτίθενται σε κουμαρίνες πέραν της βρεφικής ηλικίας. Μελέτες που συγκρίνουν τα εκτεθειμένα παιδιά με παιδιά ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας μπορούν να δώσουν πληροφορίες για τις αναπτυξιακές διαταραχές που σχετίζονται με την προγεννητική έκθεση.

Εναλλακτικές θεραπείες

Η διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προσφέρει πολλά υποσχόμενες εναλλακτικές λύσεις για τα VKAs. Τα DOACs θα μπορούσαν ενδεχομένως να αντιμετωπίσουν τους μητρικούς θρομβοεμβολικούς κινδύνους, ελαχιστοποιώντας παράλληλα την εμβρυϊκή βλάβη.

Με την τήρηση αυτών των συστάσεων και την προώθηση της έρευνας σε αυτούς τους τομείς, οι κλινικοί γιατροί μπορούν να εξισορροπήσουν καλύτερα τις

ανάγκες της μητρικής υγείας με την ασφάλεια του εμβρύου, ενώ παράλληλα να μετριάσουν τις ανεπιθύμητες εκβάσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με κουμαρίνες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

[47]

Βιβλιογραφία

- Abbas, S., Ihle, P., Harder, S., & Schubert, I. (2014). Risk of bleeding and antibiotic use in patients receiving continuous phenprocoumon therapy. *Thrombosis and Haemostasis*, 112(05), 912–922. <https://doi.org/10.1160/th13-09-0723>
- Acevedo, H. G., Rahman, M. H., & Moreno, M. A. (2023, June 5). *Sonography 3rd Trimester and Placenta Assessment, Protocols, and Interpretation*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572062/>
- Agarwal, A., Ajmera, P., Sharma, P., & Kanekar, S. (2024). Cerebral microbleeds: Causes, clinical relevance, and imaging approach – A narrative review. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 15, 169–181. https://doi.org/10.25259/jnrp_351_2023
- Akkol, E. K., Genç, Y., Karpuz, B., Sobarzo-Sánchez, E., & Capasso, R. (2020).

- Coumarins and Coumarin-Related Compounds in Pharmacotherapy of Cancer. *Cancers*, 12(7), 1959. <https://doi.org/10.3390/cancers12071959>
- Alshawabkeh, L., Economy, K. E., & Valente, A. M. (2016). Anticoagulation During Pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(16), 1804–1813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.076>
- Authreya, A. J., Rajgopal, D., & Makam, A. (2022). Fetal Flat-Facies on Prenatal Ultrasound: Is it Chondrodysplasia Punctata? A Retrospective Chart Review of 62 Fetuses. *Journal of Fetal Medicine*, 09(02), 35–43. <https://doi.org/10.1007/s40556-022-00334-w>
- Bagheri, S. C. (2008). Medical Conditions. In *Elsevier eBooks* (pp. 363–409). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-04574-2.50019-3>
- Bardi, F., Bergman, J. E. H., Siemensma-Mühlenberg, N., Elvan-Taşpınar, A., De Walle, H. E. K., & Bakker, M. K. (2022). Prenatal diagnosis and pregnancy [48] outcome of major structural anomalies detectable in the first trimester: A population-based cohort study in the Netherlands. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 36(6), 804–814. <https://doi.org/10.1111/ppe.12914>
- Bates, S. M., Middeldorp, S., Rodger, M., James, A. H., & Greer, I. (2016). Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 92–128. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0>
- Bonduel, M. M. (2005). Oral anticoagulation therapy in children. *Thrombosis Research*, 118(1), 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.12.017>
- Capeocchi, M., Abbattista, M., Ciavarella, A., Uhr, M., Novembrino, C., & Martinelli, I. (2022). Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 11(23), 6984.

<https://doi.org/10.3390/jcm11236984>

Cullen, S., Sobczyk, K., Elebert, R., Tarleton, D., Casey, B., Doyle, S., Crosby, D., & Allen, C. (2022). Second-trimester miscarriage: a review of postnatal investigations and subsequent pregnancy outcomes. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, 192(4), 1757–1760. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03227-z>

Daugherty, A. M., & Raz, N. (2017). Incident risk and progression of cerebral microbleeds in healthy adults: a multi-occasion longitudinal study. *Neurobiology of Aging*, 59, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.07.003>

De Araujo Leite, J. C., De Castro, T. M. X., Barbosa-Filho, J. M., De Siqueira-Junior, J. P., & Marques-Santos, L. F. (2015). Photoprotective effect of coumarin and 3-hydroxycoumarin in sea urchin gametes and embryonic cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B Biology*, 146, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.02.024>

Dieri, R. A., Wagenvoord, R., Van Dedem, G., Béguin, S., & Hemker, H. (2003). The inhibition of blood coagulation by heparins of different molecular weight is caused by a common functional motif—the C-domain. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(5), 907–914. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00211.x>

Doi, M., Usui, N., & Shimada, S. (2022). Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.860110>

Ebrahim, S. H., Lo, S. S., Zhuo, J., Han, J., Delvoye, P., & Zhu, L. (2006). Models of Preconception Care Implementation in Selected Countries. *Maternal and*

Child Health Journal, 10(S1), 37–42. <https://doi.org/10.1007/s10995-006-0096-9>

Edwards, L., & Hui, L. (2017). First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 23(2), 102–111.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.005>

Effects of Prenatal Coumarin Exposure Investigated. (2001, March 8). Document - Gale Academic OneFile.
<https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA70972027&sid=sitemap&v=2.1&i t=r&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon~179cdb45&aty=open-web entry>

Espey, E., & Ogburn, T. (2011). Long-Acting Reversible Contraceptives. *Obstetrics and Gynecology*, 117(3), 705–719.
<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31820ce2f0>

[50]

Flores-Morales, V., Villasana-Ruíz, A. P., Garza-Veloz, I., González-Delgado, S., & Martinez-Fierro, M. L. (2023). Therapeutic Effects of Coumarins with Different Substitution Patterns. *Molecules*, 28(5), 2413.
<https://doi.org/10.3390/molecules28052413>

Gao, L., Wang, F., Chen, Y., Li, F., Han, B., & Liu, D. (2021). The antithrombotic activity of natural and synthetic coumarins. *Fitoterapia*, 154, 104947.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104947>

Geisen, C., Watzka, M., Sittlinger, K., Luxembourg, B., Steffens, M., Müller, C. R., Wienker, T. F., Lindhoff-Last, E., Seifried, E., & Oldenburg, J. (2006). Pharmacogenetics of Oral Anticoagulation - VKORC1-Haplotypes Determine the Inter-Individual and Inter-Ethnic Variability. *Blood*, 108(11), 719.
<https://doi.org/10.1182/blood.v108.11.719.719>

- Ginsberg, J. S., Hirsh, J., Turner, D. C., Levine, M. N., & Burrows, R. (1989). Risks to the Fetus of Anticoagulant Therapy During Pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*, 61(02), 197–203. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646558>
- Gómez-Roig, M. D., Pascal, R., Cahuana, M. J., García-Algar, O., Sebastiani, G., Andreu-Fernández, V., Martínez, L., Rodríguez, G., Iglesia, I., Ortiz-Arrabal, O., Mesa, M. D., Cabero, M. J., Guerra, L., Llurba, E., Domínguez, C., Zanini, M. J., Foraster, M., Larqué, E., Cabañas, F., . . . Vento, M. (2021). Environmental Exposure during Pregnancy: Influence on Prenatal Development and Early Life: A Comprehensive Review. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 48(4), 245–257. <https://doi.org/10.1159/000514884>
- Hall, J. G., Pauli, R. M., & Wilson, K. M. (1980). Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *The American Journal of Medicine*, 68(1), 122–140. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90181-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90181-3)
- [51]
- Hetzel, P. G., Glanzmann, R., Hasler, P. W., Ladewick, A., & Bühner, C. (2006). Coumarin embryopathy in an extremely low birth weight infant associated with neonatal hepatitis and ocular malformations. *European Journal of Pediatrics*, 165(6), 358–360. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-0064-1>
- Heymans, H. (2001, January 1). *Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children*. https://www.academia.edu/23403540/Coumarins_during_pregnancy_long_term_effects_on_growth_and_development_of_school_age_children
- Hughes, S., Szeki, I., Nash, M. J., & Thachil, J. (2014). Anticoagulation in chronic kidney disease patients--the practical aspects. *Clinical Kidney Journal*, 7(5), 442–449. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu080>
- Hüttel, E., Padberg, S., Meister, R., Beck, E., & Schaefer, C. (2017). Pregnancy outcome of first trimester exposure to the vitamin K antagonist

phenprocoumon depends on duration of treatment. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(05), 870–879. <https://doi.org/10.1160/th16-11-0838> Karatoprak, G. Ş., Dumlupınar, B., Celep, E., Celep, I. K., Akkol, E. K., & Sobarzo Sánchez, E. (2024). A comprehensive review on the potential of coumarin and related derivatives as multi-target therapeutic agents in the management of gynecological cancers. *Frontiers in Pharmacology*, 15.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1423480>

Kasperkiewicz, K., Ponczek, M. B., Owczarek, J., Guga, P., & Budzisz, E. (2020). Antagonists of Vitamin K—Popular Coumarin Drugs and New Synthetic and Natural Coumarin Derivatives. *Molecules*, 25(6), 1465.

<https://doi.org/10.3390/molecules25061465>

[52]

Kellie, F. J. (2017). Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Library*.

<https://doi.org/10.1002/14651858.cd010920.pub2>

Kimmel, S. E. (2008). Warfarin therapy: in need of improvement after all these years. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(5), 677–686.

<https://doi.org/10.1517/14656566.9.5.677>

Kocjan, M., Kosowski, M., Mazurkiewicz, M., Muzyk, P., Nowakowski, K., Kawecki, J., Morawiec, B., & Kawecki, D. (2024). Bleeding Complications of Anticoagulation Therapy in Clinical Practice—Epidemiology and Management: Review of the Literature. *Biomedicines*, 12(10), 2242.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines12102242>

Kumar, P., Kapoor, P., & Meenu, C. (2019). Acenocoumarol's pharmacokinetic: linear or not? *PubMed*, 18, 679–682. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1714>

Levine, M. N., Raskob, G., Landefeld, S., & Kearon, C. (2001). Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *CHEST Journal*, 119(1), 108S-121S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.108s

Linehan, L. A., Morris, A. G., Meaney, S., & O'Donoghue, K. (2019). Subsequent pregnancy outcomes following second trimester miscarriage—A prospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 237, 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.006>

Liu, C., Pace, S., Bromley, R., & Dobson, R. (2023). Exposure to medication for neurological disease in pregnancy – time to consider the long-term implications? *EClinicalMedicine*, 63, 102157. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102157>

[53]

Lyndem, S., Sarmah, S., Das, S., & Roy, A. S. (2022). Coumarin derivatives: biomedicinal properties and interactions with carrier proteins. In *Studies in natural products chemistry* (pp. 173–220). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91097-2.00002-9>

Makino, A., & Sugiura-ogasawara, M. (2008). Anticoagulant therapy and pregnancy. *Reproductive Medicine and Biology*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0578.2007.00195.x>

McRae, H. L., Militello, L., & Refaai, M. A. (2021). Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. *Biomedicines*, 9(3), 262. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030262>

Merli, G. J., & Groce, J. B. (2010, February 1). *Pharmacological and Clinical Differences Between Low-Molecular-Weight Heparins: Implications for Prescribing Practice and Therapeutic Interchange*.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2827912/>

Moczulska, H., Serafin, M., Wojda, K., Borowiec, M., & Sieroszewski, P. (2022).

Fetal Nasal Bone Hypoplasia in the Second Trimester as a Marker of Multiple Genetic Syndromes. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1513.

<https://doi.org/10.3390/jcm11061513>

Newfield, E. (2012). Third-Trimester Pregnancy Complications. *Primary Care*

Clinics in Office Practice, 39(1), 95–113.

<https://doi.org/10.1016/j.pop.2011.11.005>

Panduranga, P. (2012). Management dilemmas in patients with mechanical heart valves and warfarin-induced major bleeding. *World Journal of Cardiology*, 4(3), 54. <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i3.54>

[54]

Patil, S. A., Kandathil, V., Sobha, A., Somappa, S. B., Feldman, M. R., Bugarin, A., & Patil, S. A. (2022). Comprehensive Review on Medicinal Applications of Coumarin-Derived Imine–Metal Complexes. *Molecules*, 27(16), 5220.

<https://doi.org/10.3390/molecules27165220>

Pereira, T. M., Franco, D. P., Vitorio, F., & Kummerle, A. E. (2018). Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18(2), 124–148.

<https://doi.org/10.2174/1568026618666180329115523>

Ross, E. J., Graham, D. L., Money, K. M., & Stanwood, G. D. (2014). Developmental Consequences of Fetal Exposure to Drugs: What We Know and What We Still Must Learn. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 61–87.

<https://doi.org/10.1038/npp.2014.147>

Rousseau-Ralliard, D., Bozec, J., Ouidir, M., Jovanovic, N., Gayrard, V., Mellouk,

- N., Dieudonné, M., Picard-Hagen, N., Flores-Sanabria, M., Jammes, H., Philippat, C., & Couturier-Tarrade, A. (2024). Short-Half-Life Chemicals: Maternal Exposure and Offspring Health Consequences—The Case of Synthetic Phenols, Parabens, and Phthalates. *Toxics*, 12(10), 710. <https://doi.org/10.3390/toxics12100710>
- Salomon, L., Alfircvic, Z., Da Silva Costa, F., Deter, R., Figueras, F., Ghi, T., Glanc, P., Khalil, A., Lee, W., Napolitano, R., Papageorghiou, A., Sotiriadis, A., Stirnemann, J., Toi, A., & Yeo, G. (2019). ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 53(6), 715–723. <https://doi.org/10.1002/uog.20272>
- Santos, F. D., Baris, L., Varley, A., Cornette, J., Allam, J., Steer, P., Swan, L., Gatzoulis, M., Roos-Hesselink, J., & Johnson, M. R. (2020). Mechanical heart valves and pregnancy: Issues surrounding anticoagulation. Experience from two obstetric cardiac centres. *Obstetric Medicine*, 14(2), 95–101. <https://doi.org/10.1177/1753495x20924937>
- Schaefer, C., Hannemann, D., Meister, R., Eléfant, E., Paulus, W., Vial, T., Reuvers, M., Robert-Gnansia, E., Arnon, J., De Santis, M., Clementi, M., Rodriguez Pinilla, E., Dolivo, A., & Merlob, P. (2006). Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. *Thrombosis and Haemostasis*, 95(06), 949–957. <https://doi.org/10.1160/th06-02-0108>
- Shahrivar, R. Y., Karami, F., & Karami, E. (2023). Enhancing Fetal Anomaly Detection in Ultrasonography Images: A Review of Machine Learning-Based Approaches. *Biomimetics*, 8(7), 519. <https://doi.org/10.3390/biomimetics8070519>
- Shimasaki, C. (2014). Understanding Biotechnology Product Sectors. In *Elsevier eBooks* (pp. 113–138). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-404730-3.00009-9>

Shirazi, M., Sahebdel, B., Torkzaban, M., Feizabad, E., & Ghaemi, M. (2020). Maternal mortality following thromboembolism; incidences and prophylaxis strategies. *Thrombosis Journal*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00251-w>

Singh, A., Panghal, A., Prasad, R., & Mishra, O. P. (2018). A Case of Coumarin Embryopathy After in Utero Exposure to Acenocoumarol. *Journal of Fetal Medicine*, 05(04), 233–236. <https://doi.org/10.1007/s40556-018-0182-2>

Stock, M., & Schett, G. (2021). Vitamin K-Dependent Proteins in Skeletal Development and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9328. <https://doi.org/10.3390/ijms22179328>

[56]

Tain, Y., Li, L., Kuo, H., Chen, C., & Hsu, C. (2024). Gestational Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Childhood. *JAMA Pediatrics*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.4409>

Tseng, E. (2023). Clarifying Indications and Dosing of Anticoagulants in Pregnancy. *The Hematologist*, 20(1). <https://doi.org/10.1182/hem.v20.1.202317> Van Driel, D. (2000). *Growth and long-term development after in utero exposure to coumarins*.

The University of Groningen Research Portal.

<https://research.rug.nl/en/publications/growth-and-long-term-development-after-in-utero-exposure-to-couma>

Van Driel, D., Wesseling, J., Rosendaal, Odink, R., Van Der Veer, E., Gerver, W., Geven-Boere, L., & Sauer, P. (2000). Growth until puberty after in utero exposure to coumarins. *Wiley Online Library*. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20001218\)95:5](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20001218)95:5)

Van Driel, D., Wesseling, J., Sauer, P. J. J., Van Der Veer, E., Touwen, B. C. L., &

Smrkovsky, M. (2001). In Utero Exposure to Coumarins and Cognition at 8 to 14 Years Old. *PEDIATRICS*, 107(1), 123–129.

<https://doi.org/10.1542/peds.107.1.123>

Van Driel, D., Wesseling, J., Sauer, P. J., Touwen, B. C., Van Der Veer, E., & Heymans, H. S. (2002). Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins Overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Birth Defects Research*, 66(3), 127–140. <https://doi.org/10.1002/tera.10054>

Van Driel, D., Wesseling, J., Ter Huurne, K., Geven-Boere, L. M., Rosendaal, F. R., Van Der Vee, E., & De Jong-Van Den Berg, L. T. (2004). Adherence to a

[57]

guideline for coumarins in pregnancy. *Pharmacy World & Science*, 26(5), 297–300. <https://doi.org/10.1023/b:phar.0000042882.79387.a4>

Verhoef, T. I., Redekop, W. K., Daly, A. K., Van Schie, R. M. F., De Boer, A., & Zee, A. M. D. (2013). Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(4), 626–641. <https://doi.org/10.1111/bcp.12220>

Wesseling, J., Van Driel, D., Heymans, H., Van Der Veer, E., Sauer, P., Touwen, B., & Smrkovsky, M. (2000). Behavioural outcome of school-age children after prenatal exposure to coumarins. *Early Human Development*, 58(3), 213–224. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(00\)00080-3](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(00)00080-3)

Wesseling, J., Van Driel, D., Smrkovsky, M., Van Der Veer, E., Geven-Boere, L., Sauer, P., & Touwen, B. (2001). Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Human Development*, 63(2), 83–95. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(01\)00140-2](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(01)00140-2)

- Wiegers, H. M. G., & Middeldorp, S. (2020). Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14.
<https://doi.org/10.1177/1753466620914222>
- Wu, S., Chen, X., Jin, D., Stafford, D. W., Pedersen, L. G., & Tie, J. (2018). Warfarin and vitamin K epoxide reductase: a molecular accounting for observed inhibition. *Blood*, 132(6), 647–657. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-830901>
- Yi, L., Wu, J., Yan, B., Wang, Y., Zou, M., Zhang, Y., Li, F., Qiu, J., & Girard, O. (2024). Effects of three weeks base training at moderate simulated altitude [58] with or without hypoxic residence on exercise capacity and physiological adaptations in well-trained male runners. *PeerJ*, 12, e17166.
<https://doi.org/10.7717/peerj.17166>
- Zaidi, S. R. H., & Jenkins, S. M. (2024, January 10). *Anticoagulant Therapy In Pregnancy*. StatPearls - NCBI Bookshelf.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606098/>

