

Άρθρο σύνταξης Editorial

Φάρμακα και κύηση: Αναθεωρώντας το ισοζύγιο οφέλους-κόστους

Ψυχιατρική 2015, 26:165–168

Η χρήση φαρμάκων κατά την κύηση και τον θηλασμό έχει αποτελέσει από μακρού θέμα αντιπαράθεσης μεταξύ των επιστημόνων. Πολλοί υποστηρίζουν την άποψη ότι οι κίνδυνοι είναι ελάχιστοι, αφού μόλις το 1% των ανωμαλιών στα έμβρυα οφείλονται σε χημικούς παράγοντες,¹ ενώ αντίθετα άλλοι υποστηρίζουν ότι οι επιπτώσεις της χορήγησης φαρμάκων σε αυτή την ιδιαίτερη περίοδο της ζωής έχει, εν πολλοίς, άγνωστες μακροχρόνιες συνέπειες.² Στην κλινική πράξη το δίλημμα είναι να συνταγογραφήσει ή να μη συνταγογραφήσει κάποιος φάρμακα κατά την κύηση.

Τα πρόσφατα ερευνητικά στοιχεία δείχνουν άμεσες δυσμενείς επιπτώσεις της κατάστασης της ψυχικής υγείας της μητέρας στο έμβρυο, και ενδεχομένως αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης μειζόνων διαταραχών σε παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή κατά την κύηση.³ Με δεδομένη την αβεβαιότητα των στοιχείων, η ασφαλέστερη μέθοδος διαχείρισης του προβλήματος είναι η εκπαίδευση των κλινικών ως προς τα ερευνητικά δεδομένα, η ανάπτυξη εξατομικευμένης ανάλυσης κινδύνου-οφέλους, και τέλος η ενημέρωση της μητέρας αλλά και –όπου αυτό είναι εφικτό– του πατέρα.

Η επιλογή μέχρι σήμερα βασίζεται στις πέντε κατηγορίες A,B,C,D και X χαρακτηρισμού της επικινδυνότητας χρήσης ενός φαρμάκου κατά την κύηση, οι οποίες έχουν θεσπισθεί από τις διάφορες ρυθμιστικές αρχές, όπως η EMA, FDA κ.ά. και αναφέρονται στα δεδομένα ασφαλείας κάθε φαρμακευτικού προϊόντος για ανθρώπινη χρήση. Οι κατηγορίες αυτές αντανακλούν θεωρητικά τη σχετική επικινδυνότητα ενός φαρμάκου με αύξουσα σειρά. Μια ακόμη κατηγορία N έχει υιοθετηθεί όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η πραγματικότητα όμως είναι ότι η κατηγοριοποίηση αυτή έχει εξαιρετικά σημαντικούς περιορισμούς. Για παράδειγμα αν έχουμε ένα αντιψυχωτικό φάρμακο κατηγορίας B και ένα κατηγορίας C, πόσο βέβαιο είναι ότι το πρώτο είναι ασφαλέστερο του δεύτερου; Η απάντηση είναι ότι δεν γνωρίζουμε. Το πρώτο φάρμακο για το οποίο έχουν γίνει μελέτες σε πειραματόζωα και υπάρχουν αναφορές από ανθρώπους, έχει ταξινομηθεί στην κατηγορία C, ενώ το δεύτερο, επειδή απλώς έχει περιορισμένες μελέτες οι οποίες δεν έδειξαν προβλήματα, στην κατηγορία B, και στη συνέχεια μετά από σώρευση στοιχείων είναι δυνατόν να ταξινομηθεί ως C ή D.

Από τις κατηγορίες των ψυχιατρικών φαρμάκων περιληπτικά τα στοιχεία δείχνουν ότι δεν εμφανίζουν ουσιώδη κίνδυνο τερατογένεσης. Επιφυλάξεις υπάρχουν για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κάποια αντιεπιληπτικά και το λίθιο (μέχρι την ολοκλήρωση της οργανογένεσης της καρδιάς).^{4,5} Η χορήγηση ψυχοτρόπων φαρμάκων κατά τον θηλασμό είναι σαφώς πιο περιοριστική, αφενός λόγω πιθανότητας τοξικότητας στο νεογνό και το βρέφος, αφετέρου λόγω της δυνατότητας χορήγησης ασφαλούς εξανθρωποποιημένου γάλακτος. Από την άλλη πλευρά, δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο ένα φάρμακο να εντάσσεται στην κατηγορία αποκλεισμού (X) χωρίς τα στοιχεία να υποστηρίζουν αυτόν τον αποκλεισμό. Στην πράξη πολλές πληροφορίες συλλέγονται από τα μητρικά κηύσεων, δηλαδή από προοπτικές μελέτες παρατήρησης, οι οποίες παρακολουθούν τις εγκύους από τον χρόνο εισαγωγής στο μητρικό μέχρι ένα μικρό διάστημα μετά τον τοκετό και ανιχνεύουν μείζονα περιστατικά τερατογένεσης. Όμως ακόμη και τα μητρικά έχουν σημαντικούς περιορισμούς, όπως περιορισμένο δείγμα, αδυναμία ελέγχου του πληθυσμού και εξαιρετικά περιορισμένη παρακολούθηση σε βάθος χρόνου. Επίσης αυτές οι μελέτες περιπλέκονται από την παρουσία συγχυτικών παραγόντων, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος, αλλά και η χρήση φυλλικού οξέος κατά την κύηση.

Η κλασική ταξινόμηση των πέντε κατηγοριών, η οποία είναι υπεραπλουστευμένη και συχνά συγχυτική έναντι της περιπλοκότητας και της ασάφειας της τελικής επιλογής, έχει οδηγήσει στην εξεύρεση εναλλακτικών μεθόδων εκτίμησης των κινδύνων χορήγησης φαρμάκων κατά την κύηση. Η ευρύτερη συνεργασία των ρυθμιστικών αρχών παγκοσμίως είναι αναγκαία. Ήδη από τον

Δεκέμβριο του 2014, ο FDA δημοσιοποίησε την εφαρμογή της νέας οδηγίας ταξινόμησης φαρμάκων κατά την κύηση και τον θηλασμό (New Pregnancy and Lactation Labelling Rule, PLLR),⁶ η οποία τέθηκε σε εφαρμογή για όλα τα νέα φάρμακα από 30 Ιουνίου 2015, και σταδιακά για φάρμακα που αδειοδοτήθηκαν από το 2001 και εντεύθεν με αναδρομική ισχύ. Η νέα αυτή ταξινόμηση βασίζεται, όπως και οι προηγούμενες, στα παραδοσιακά μητρώα κυήσεων, αλλά και στον σχεδιασμό μεγαλύτερων μελετών κοόρτης, των βάσεων δεδομένων από τις αστικές διεκδικήσεις ατόμων τα οποία υπέστησαν βλάβη, και στην ευρύτερη συνεργασία των εμπλεκόμενων μερών (ρυθμιστικών οργανισμών, επιστημόνων, χρηστών κ.ο.κ.). Τέλος στη νέα αυτή οδηγία εντάσσεται και μια νέα παράμετρος, η οποία αφορά στην επίδραση των φαρμάκων στο αναπαραγωγικό δυναμικό γυναικών και ανδρών.

Το τοπίο στη χρήση φαρμάκων στην κύηση αλλάζει σημαντικά, μετά από τη συσσώρευση των ερευνητικών στοιχείων που δείχνουν ότι οι κίνδυνοι από τη χρήση φαρμάκων στην κύηση αλλά και στη γαλουχία έχουν μάλλον υπερτιμηθεί, ενώ παράλληλα οι διάφορες νόσοι αλλά και νοσογόνες καταστάσεις είναι δυνατόν να έχουν πολλαπλάσιες δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στις μητέρες όσο και στα παιδιά τους.^{3,7} Η σύγχρονη θεραπευτική κατά τη διάρκεια της κύησης βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη εκτίμηση κινδύνου. Οι γονείς απαιτείται να έχουν ενεργό ρόλο στην τελική απόφαση, βοηθούμενοι από σαφείς και κατανοητές πληροφορίες εκτίμησης οφέλους-κόστους από τους θεράποντες ιατρούς τους.

Γιώργος Α. Αλεβιζόπουλος

Καθηγητής Ψυχιατρικής & Ψυχοφαρμακολογίας,
Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Βιβλιογραφία

1. Brent, RL. Addressing Environmentally Caused Human Birth Defects. *Pediatrics Rev* 2001, 22:153–165
2. Snijder C, Roeleveld, N, te Velde E, Steegers E, Raat H, Hofman A et al. Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study. *Hum Reprod* 2012, 27:910–920
3. Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol* 2013, 15:449–459
4. Einarson A. Risks/Safety of psychotropic medication use in pregnancy. *Can J Clin Pharmacol* 2009, 16:58–65
5. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects - a new opportunity. *N Engl J Med* 2003, 349:2556–2559
6. New Pregnancy and Lactation Labelling Rule, PLLR. Available from URL: <https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements>
7. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, Ray JG. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ* 2015, 350:h2298. doi:10.1136/bmj.h2298