

Η χρήση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων στην κύηση

Φελεσάκης Ιωάννης, Κορτεσιδης Ευστράτιος, Τσουνιδου Ζωή, Τσουνκιδας Σπύρος, Σοϊλεμετζιδης Γαβριήλ, Καραμανιδου Παυλίνα

Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν. Δράμας

Αλληλογραφία: Φελεσάκης Ιωάννης, Συμεωνίδη 9, 54352 Πυλαία
E-mail: i.felesakis@hotmail.com

Περίληψη

Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης είναι συχνή. Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τα εκλεκτικά και τα μη εκλεκτικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η ασπιρίνη και η ινδομεθακίνη είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα. Δεν παρουσιάζουν στατιστικά αυξημένα ποσοστά αυτόματων αποβολών κατά τη χορήγησή τους στο τρίμηνο παρά μόνο όταν χορηγούνται περιεμφυτευτικά. Η χρήση τους μετά την 32η εβδομάδα της κύησης σχετίζεται με πρόωμη σύγκλιση του βοταλλείου πόρου, πνευμονική υπέρταση, ενδοκράνιες αιμορραγίες και νεφρική τοξικότητα των εμβρύων. Η δοσολογία, η διάρκεια και η εβδομάδα κύησης αποτελούν τους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν πριν τη χορήγησή τους.

Λέξεις κλειδιά: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κύηση, αποβολή, αυτόματη έκτρωση

Εισαγωγή

Η χρήση ορισμένων ουσιών στην κύηση αποτελεί σημείο προβληματισμού και συχνά διχογνωμίας στην κοινότητα των γυναικολόγων. Τις περισσότερες φορές ο ιατρός έρχεται αντιμέτωπος με το ερώτημα, αν η ουσία που θα χορηγήσει θα προκαλέσει κάποια βλάβη στο έμβρυο, ερώτημα που το θέτει συχνά ο ίδιος στον εαυτό του αλλά τις περισσότερες φορές και η εγκυμονούσα. Η ιδιαιτερότητα της κατάστασης, η άγνοια των πραγματικών επιδράσεων των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και κυρίως οι παγιωμένες αντιλήψεις ετών, είναι αυτές οι οποίες καθορίζουν πολλές φορές τη συμπεριφορά των ιατρών αλλά και των γυναικών. Ένα από τα

σκευάσματα που καλείται να χορηγήσει συχνά ένας ιατρός κατά τη διάρκεια της κύησης είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ιδιαίτερα, στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες τα αποτελέσματα της λήψης παρακαταμόλης δεν είναι ικανοποιητικά. Η πρόσβαση σε αυτή τη κατηγορία φαρμάκων είναι εύκολη καθώς δεν είναι απαραίτητη η ιατρική συνταγή. Άλλωστε, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ιδιαίτερα στο εξωτερικό, είναι από τα πιο ευρέως συνταγογραφούμενα σκευάσματα. Αποδεικτική προς αυτήν την κατεύθυνση είναι η μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Michigan, κατά την οποία το 49,5% των νεο-

γνών εμφάνιζαν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα στο αμνιακό τους υγρό (Alano et al., 2001).

Κατηγορίες Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων-Τρόπος δράσης

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, στα εκλεκτικής και στα μη εκλεκτικής δράσης. Η κατηγορία αυτών των φαρμάκων βασίζεται στην αναστολή δράσης του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX). Το ένζυμο αυτό υπάρχει σε δύο τύπους, COX-1 και COX-2, που ενώ ομοιάζουν βιοχημικά, έχουν διαφορετικό τρόπο και τόπο δράσης. Το COX-2 σχετίζεται με τη διαδικασία της φλεγμονής και της ανάπτυξης πυρετού, ενώ το COX-1 σχετίζεται με τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και με δράσεις σε άλλα όργανα, όπως ο στόμαχος. Και τα δύο σχετίζονται με ελάττωση της ροής του αίματος προς τους νεφρούς. (Rubin and Ramsay, 2009) Το αρνητικό αυτής της οικογένειας των φαρμάκων είναι ότι η δράση τους δεν εξαντλείται στον ένα τύπο του ενζύμου αλλά περιλαμβάνει και τους δύο τύπους. Έτσι, γίνεται εύκολα κατανοητό, ότι ενώ ο στόχος χορήγησης ενός σκευάσματος είναι η καταπολέμηση μιας εμπύρετης κατάστασης και η ανακούφιση από το επίμονο άλγος, οι παρενέργειες αποτελούν ανασταλτικό παράγοντα στη χορήγησή του. Σε αυτό το σημείο, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα εκλεκτικής δράσης καλούνται να επηρεάσουν τη λειτουργία του COX-2 χωρίς να επηρεάσουν το COX-1. Στα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μη εκλεκτικής δράσης, περιλαμβάνονται η ασπιρίνη, η ιβουπροφαίνη και η ινδομεθακίνη στη κύηση, η δικλοφενάκη, το μεφαιναμικό οξύ, η κετοπροφαίνη και η προξικάμη, ενώ από τα εκλεκτικής δράσης μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη η σελεκοξίμη χρησιμοποιείται συχνότερα στη κύηση (Rubin and Ramsay, 2009).

Ιδιαίτερα συχνή είναι η χορήγηση ασπιρίνης από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης (Keim and Klebanoff, 2006). Η χρήση της τόσο σε περιπτώσεις υπογονιμότητας, όσο και σε περιπτώσεις καθ' ἑξίν εκτρώσεων, σε μικρή δόση, γίνεται σε μεγάλο αριθμό γυναικών χωρίς να έχουν παρουσιαστεί σοβαρά προβλήματα (Clasp Collaborative Group, 1995; Keim, 2006) παρόλο που είχαν αναφερθεί τερατογενέσεις κατά τη χορήγηση της σε υψηλές δόσεις σε πειραματόζωα (Reprorisk Database, 1999; Rubin and Ramsay, 2009). Η ευρεία χρήση της ασπιρίνης έχει προκαλέσει την πραγματοποίηση

αρκετών μελετών. Σε μελέτη του Slone και των συνεργατών του (Slone et al., 1976), σε 14864 εγκυμονούσες πρώτου τριμήνου χορηγήθηκε ασπιρίνη, χωρίς να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντικός αριθμός τερατογενέσεων. Τα αποτελέσματα αυτά ήρθαν να επιβεβαιωθούν δύο δεκαετίες αργότερα από δύο άλλες μελέτες, του Briggs (Briggs, 1998), του Kozer και των συνεργατών του, (Kozer et al., 2002) και στη μελέτη των Keim (Keim and Klebanoff, 2006). Στη μελέτη του Kozer και των συνεργατών του αναφέρεται στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού γαστροέκτασης. Τα ποσοστά αυτά επιβεβαιώθηκαν από την εργασία του Welter και των συνεργατών του (2002) σχετικά με τη χορήγηση μη στεροειδών και παρακεταμόλης (Welter et al., 2002).

Σε δόσεις αναλγησίας, η ασπιρίνη έχει κατηγορηθεί για αυξημένα ποσοστά διαταραχής της πήξης, εξαιτίας της δράσης της στα αιμοπετάλια (Stuart et al., 1982). Σε μακροχρόνια χρήση της, όπως και τα λοιπά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ενοχοποιείται για πρόωρη σύγκλιση του βотаλλείου πόρου (ductus arteriosus), καθυστέρηση της έναρξης του τοκετού και παράταση της διάρκειάς του (Lewis and Schulman, 1973). Για αυτούς τους λόγους η χορήγηση ασπιρίνης πρέπει να αποφεύγεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει σχετιστεί με αυξημένα ποσοστά αυτόματης αποβολής, όταν αυτά χορηγούνται κατά τη διάρκεια της ωθηλακιορρηξίας σύμφωνα με τις μελέτες του Nielsen και των συνεργατών του (Nielsen et al., 2001), και του Li και των συνεργατών του (Li et al., 2003). Σε παλαιότερη μελέτη του Dawood (Dawood, 1993), η χορήγηση ΜΣΑΦ δεν συνοδεύεται από συγγενείς ανωμαλίες των εμβρύων αλλά η χορήγησή τους πριν τη σύλληψη προκαλεί πιθανότατα αναστολή της εμφύτευσης της βλαστοκύστης. Πρόσφατη ολοκληρωμένη μελέτη με παρόμοια αποτελέσματα είναι και αυτή του Vroom και των συνεργατών του με παρόμοια αποτελέσματα (Vroom et al., 2008). Σε μία άλλη μελέτη, η οποία διεξήχθη στη Δανία σε σύνολο 1462 γυναικών που έκαναν λήψη 400-600mg ινδομεθακίνης με ομάδα ελέγχου 17259 γυναικών που δεν έκαναν λήψη, εμφανίζεται αυξημένο ποσοστό αποβολών, όταν υπάρχει χορήγηση κατά την αρχή της εγκυμοσύνης αλλά δεν συνδέεται η λήψη της κατά το δεύτερο τρίμηνο με εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών, προωρότητας ή SGA (Nielsen et al., 2001). Από το σύνολο των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μη εκλεκτικού τύπου, τη μεγαλύτερη συχνότητα χορήγησης, μετά την ασπιρίνη, έχει η

ινδομεθακίνη, η οποία και χρησιμοποιείται θεραπευτικά, ως τοκολυτικό. Η ινδομεθακίνη έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων του ενδομητρίου, δραστηριότητα που παρουσιάζεται λίγο πριν την εμφύτευση. Επιπλέον, η δράση των προσταγλανδινών στη διαδικασία της εμφύτευσης φανερώνεται και από την αυξημένη συγκέντρωσή τους στα σημεία της εμφύτευσης. Τα επίπεδα μάλιστα των προσταγλανδινών είναι παρόμοια με αυτά που απαντώνται σε φλεγμονώδη αντίδραση (van der Weiden et al., 1991).

Μελέτες σε πειραματόζωα, αρχικά, και σε ανθρώπους έχουν καταδείξει την παραγωγή E2 προσταγλανδινών από την βλαστοκύστη. Στον άνθρωπο η ίδια μελέτη έχει δείξει ότι υπάρχει παραγωγή και από τα κύτταρα του ενδομητρίου. Η παραγωγή τους είναι μεγαλύτερη στην περιοχή της εμφύτευσης, γεγονός που καταδεικνύει ότι σχετίζεται με την εμφύτευση της βλαστοκύστης. Πιθανόν, παράγοντες που εκκρίνονται από τη βλαστοκύστη και αποτελούν "αγγελιοφόρες" χημικές ουσίες προετοιμάζουν το κατάλληλο "υπέδαφος" για την εμφύτευση της βλαστοκύστης με την υπερέκκριση προσταγλανδινών E2. Είναι επομένως ευνόητος ο μηχανισμός της ανασταλτικής δράσης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στη φάση της εμφύτευσης.

Συγγραφείς έχουν την άποψη, ότι δεν έχει αποδειχτεί αν το ποσοστό των αυτόματων αποβολών που διαπιστώνεται σε γυναίκες που έκαναν λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων είναι αποτέλεσμα της δράσης του φαρμάκου ή της υποκείμενης ασθένειας που υποχρέωσε τις εγκυμονούσες στη λήψη του (Li et al., 2007). Η λήψη εκλεκτικών αναστολέων του COX-2 έχει ως συνέπεια την πρόωμη σύγκλιση του βοταλλείου πόρου, την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης (Rubin and Ramsay, 2009) και τη δημιουργία ολιγάμιου μέσω της ελατωμένης δραστηριότητας των εμβρυϊκών νεφρών (Hickok et al., 1989). Επίσης παρουσιάζουν τοκολυτική δράση προκαλώντας ελάττωση της ικανότητας σύσπασης της μήτρας.

Συγκριτικές μελέτες που έχουν γίνει για τη δράση ινδομεθακίνης και σελεκοξίμπης σε πειραματόζωα, καταδεικνύουν ότι η δράση των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ παρουσιάζει περισσότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τους εκλεκτικούς.

Συζήτηση

Η ύπαρξη περιστατικών, κατά τα οποία καλείται ένας ιατρός να χορηγήσει παυσίπονα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη χρονική περίοδο που

ένα ζευγάρι προσπαθεί να τεκνοποιήσει, είναι συχνή στα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία. Ο φόβος του ζευγαριού και η αγωνία για τυχόν παρενέργειες προσθέτουν επιπλέον βάρος στην απόφαση του ιατρού, ο οποίος υπό το φόβο μίας πιθανής επιπλοκής, πιθανότατα άσχετης με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, καλείται να λάβει μία απόφαση και συνήθως αρκείται στη χορήγηση παρακεταμόλης. Η αδυναμία της παρακεταμόλης να αντιμετωπίσει με απόλυτη επιτυχία έντονα άλγη, φέρνει στο προσκήνιο τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η σωστή χρήση τους και η εκμετάλλευση πέραν της παυσίπονης και της αποιδηματικής δράσης τους, ιδιαίτερα σε ορθοπαιδικά, οδοντιατρικά και ωτορινολαρυγγολογικά περιστατικά, αποτελεί σημαντικό όπλο για τους ιατρούς. Η χρήση των μη εκλεκτικών στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, τα οποία είναι και τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα, πρέπει να είναι εξαιρετικά προσεκτική, όταν γίνεται περιεμφυτευτικά και 6-8 εβδομάδες πριν την πιθανή ημερομηνία τοκετού (Li et al., 2003). Η αποφυγή χρήσης των σκευασμάτων αυτών κατά την περίοδο της σύλληψης και της εμφύτευσης βασίζεται στο γεγονός, ότι αναστέλλουν τη δράση των προσταγλανδινών, των οποίων ο ρόλος κατά τη διαδικασία αυτή είναι σημαντικός. Έρευνες έχουν αποδείξει τα στατιστικά σημαντικά αυξημένα ποσοστά αποβολών σε γυναίκες που έκαναν λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε αυτήν τη φάση της κύησης. Βέβαια υπάρχουν και οι αμφισβητίες των παραπάνω μελετών, οι οποίοι δηλώνουν ότι δεν έχει διευκρινιστεί αν η βλάβη προέρχεται από το φάρμακο ή από την υποκείμενη πάθηση (Stuart et al., 1982). Η χρήση τους 6-8 εβδομάδες πριν την πιθανή ημερομηνία τοκετού, πρέπει να γίνεται όταν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Με αυτή τη μέθοδο αποφεύγονται σε μεγάλο ποσοστό οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, όπως είναι η πρόωμη σύγκλιση του βοταλλείου πόρου, η πνευμονική υπέρταση, οι ενδοκράνιες αιμορραγίες και η αυξημένη νεφρική τοξικότητα (Welter et al., 2002). Πιο εξειδικευμένα, η χρήση της ασπιρίνης ακόμα και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης κρίνεται ως επωφελής καθώς χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις των καθ' ἑξιν εκτρώσεων, της θρομβοφιλίας και γενικότερα σε διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού της μητέρας. Τα ποσοστά αποβολών κατά το πρώτο τρίμηνο δεν είναι στατιστικώς σημαντικά αυξημένα (CLASP, 1995). Τα εκλεκτικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (COX-2) παρόλο που στερούνται πολλές από τις ανεπιθύμητες ιδιότητες των μη εκλεκτικών μη στε-

ροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, εμφανίζουν και αυτά υψηλά ποσοστά αυτόματων αποβολών, όταν χορηγούνται περιεμφυτευτικά ή στην αρχή της κύησης. (Li et al., 2003) Η ομοιότητα του μηχανισμού δράσης και η εκλεκτικότητά τους, που δεν έχει σχέση με τους μηχανισμούς που ενοχοποιούνται για τις σχετιζόμενες με τη κύηση ανεπιθύμητες ενέργειες, μας έχει οδηγήσει στη χρήση τους με παρόμοιους κανόνες με αυτούς των μη εκλεκτικών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Δεν υπάρχουν ακόμα αρκετές μελέτες που να απενοχοποιούν την ομάδα αυτή των φαρμάκων από τις παρενέργειες που εμφανίζουν τα κοινά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η διενέργεια μελετών σε αυτά τα φάρμακα είναι ακόμα πιο περιορισμένη, καθώς την προκατάληψη για τη χορήγηση των σκευασμάτων έρχεται να ενισχύσει η έλλειψη εμπειρίας αλλά κυρίως γνώσεων για τη νέα αυτή ομάδα φαρμάκων από τους ιατρούς.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση ενός οξέος άλγους κατά τη διάρκεια της κύησης με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι επιτρεπτή, όταν γίνεται για μικρό χρονικό διάστημα και το επιτρέπει το ιστορικό της κυοφορούσας (Risser and Ramsay, 2009; Babb et al., 2010). Η χρήση τους πρέπει να αποφεύγεται τις πρώτες εβδομάδες της κύησης και μετά τη 32η εβδομάδα της κύησης λόγω των διαταραχών πήξης που προκαλούνται και της αυξημένης πιθανότητας πρόωμης σύγκλεισης του βοταλλείου πόρου (Risser and Ramsay, 2009; Babb et al., 2010). Ο αριθμός των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων εξαρτάται από τη δόσολογία, τη διάρκεια χορήγησης και από την ηλικία κύησης (Risser and Ramsay, 2009). Σε οποιαδήποτε απόφαση προχωρήσει ένας ιατρός, απαραίτητη είναι η πλήρης και ειλικρινής ενημέρωση και συγκατάθεση της εγκύου.

Use of NSAIDs in pregnancy

Felesakis I., Kortesis E., Tosounidou Z., Tsouknidas S., Soilemetzidis G., Karamanidou P.

Dept. of Obstetrics and Gynecology, General Hospital Dramas, Greece

Correspondence: Ioannis Felesakis, 9, Simeonidi str., 54352 Pilaia, Greece
E-mail: i.felesakis@hotmail.com

Summary

Usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy is very common. They are separated in two categories, selective and conventional anti-inflammatory drugs. Aspirin is the most frequently used nsaid, and indomethacin the second one. There is no statistically significant increase of miscarriage risk in the first trimester but when nsaid are prescribed at the periimplantation period there is a statistically significant increase of risk for unsuccessful implantation. Their use after 32nd week of pregnancy is concerned for early closure or construction of ductus arteriosus, persistent fetal pulmonary hypertension, intracranial hemorrhages and renal toxicity in fetuses. Finally, the dosage, duration and week of pregnancy are the factors which a doctor has to consider.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, pregnancy, miscarriage, abortion

Βιβλιογραφία

- Alano, M.A., Ngougma, E., Ostrea, E.M. Jr. and Konduri, G.G. (2001) Analysis of nonsteroidal antinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*, 107,519-523.
- Babb, M., Koren, G. and Einarson, A. (2010) Treating pain during pregnancy. *Can. Fam. Phys. J.* 56,25-27.
- Briggs, S. (1998) *Drugs in Pregnancy and Lactation In: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 5th edn. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp.73-81.
- CLASP Collaborative Group (1995) Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow-up of the collaborative aspirin study in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102,861-868.
- Dawood, M.Y. (1993) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reproduction. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 169,1255-1265.
- Hickok, D.E., Hollenbach, K.A., Reilley, S.F. and Nyberg, D.A. (1989) The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 160, 1525-1531.
- Keim, S.A. and Klebanoff, M.A. (2006) Aspirin use and miscarriage risk. *Epidemiology*, 17,435-439.
- Kozer, E., Nikfar, S., Costei, A. et al. (2002) Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187,1623-1630.
- Lewis, R.N. and Schulman, D. (1973) Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis on the duration of human gestation and labour. *Lancet*, 2,1159-1161.

- Li, D.K., Liu, L. and Odouli, R. (2007) Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*, 327,368.
- Li, De-Kun., Liu, L. and Odouli, R. (2003) Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 327, 368.
- Nielsen, G.L., Sorensen, H.T., Larsen, H. and Pedersen, L. (2001) Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*, 322,266-270.
- Reprorisk database. In: Drugdex information system (exp. 03/99). Denver, CO: Micromedex Inc.
- Rubin, P. and Ramsay, M. (2009) Prescribing in pregnancy. *BMJ Books*. Blackwell Publishing A. Risser, D. Donovan, J. Heintzman, T. Page. (2009) NSAID Prescribing Precautions. *American Family Physician* 80 (12).
- Slone, D., Siskind, V., Heinomen, O.P. et al. (1976) Aspirin and congenital malformation. *Lancet*, 26,1373-1375.
- Stuart, M.J., Gross, S.J., Elrad, H. and Graeber, J.E. (1982) Effects of acetylsalicylic acid ingestion on maternal and neonatal haemostasis. *N. Engl. J. Med.* 307,902-912.
- van der Weiden, R.M.F., Helmerhorst, F.M. and Keirse, M.J.N.C.(1991) Influence of prostaglandins and platelet activating factor on implantation, *Hum. Reprod.* 6,436.
- Vroom, F., Van den Berg, P. and Jong-van den Berg, L.T.W. (2008) Prescribing of NSAIDs and ASA during pregnancy; do we need to be more careful? *Br. J. Clin. Pharmacol.*65,275-276.
- Welter, M.M., Sheehan, J.E., and Mitchell, A.A. (2002) Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia, *Am. J. Epidemiol.* 155,26-31.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 21/10/2009 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 14/12/2009