

## Νευρολογικές παθήσεις κατά την κύηση και λοχεία

Μαρκούση Ευαγγελία, Δερετζή Γεωργία, Rudolf Jobst, Μαστροκόστα Αικατερίνη, Τσιτσή Παναγιώτα, Τσίπτσιος Ιάκωβος.  
Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

### Περίληψη

Οι έγκυες γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν ποικιλία νευρολογικών παθήσεων, οι οποίες είτε προϋπάρχουν ή εκδηλώνονται για πρώτη φορά κατά την κύηση και τη λοχεία. Η εγκυμοσύνη μπορεί να μεταβάλλει τη βαρύτητα και πορεία μιας νευρολογικής νόσου ή να καταστήσει αναγκαία την τροποποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισής της. Η παρουσία νευρολογικής πάθησης μπορεί να επιβάλλει ιδιαίτερους χειρισμούς κατά τον τοκετό ή το θηλασμό. Υπάρχουν επίσης διαταραχές που συνδέονται αποκλειστικά με την κύηση, όπως η εκλάμψια, των οποίων η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία εξασφαλίζει την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι κυριότερες νευρολογικές παθήσεις που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας, καθώς και οι ιδιαίτεροι χειρισμοί για την θεραπευτική αντιμετώπιση τους. Επισημαίνονται επίσης οι συστάσεις που αφορούν σε γυναίκες με χρόνια νευρολογικά νοσήματα (κεφαλαλγία, πολλαπλή σκλήρυνση, μυασθένεια, επιληψία), οι οποίες προγραμματίζουν εγκυμοσύνη ή/ και θηλασμό.

**Λέξεις-κλειδιά:** νευρολογικά νοσήματα, κύηση, θηλασμός, λοχεία

## Neurological diseases in pregnancy and postpartum period

Markousi Evaggelia, Deretzi Georgia, Rudolf Jobst, Mastrokosta Aikaterini, Tsitsi Panagiota, Tsiptsios Iakovos  
Department of Neurology, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki

### Abstract

Pregnant women may present with a variety of neurological disorders that are either pre-existing or presenting during pregnancy or postpartum period. Pregnancy may alter the severity and course of a pre-existing neurological disease or impose treatment modifications. The presence of a neurological condition might also require special management during delivery or breastfeeding. Some disorders are unique to pregnancy (e.g eclampsia); they should be diagnosed and effectively treated to minimize their impact on the mother or fetus. This review will identify common neurological disorders in pregnancy and postpartum period and treatment options to point neurologists in serving this population. Management issues for women with chronic neurological diseases (epilepsy, multiple sclerosis, myasthenia) before pregnancy and postpartum period are also discussed.

**Key words:** neurological diseases, pregnancy, postpartum, breastfeeding

### Εισαγωγή

Η κύηση και η λοχεία αποτελούν περιόδους μεγάλων βιολογικών αλλαγών, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την εκδήλωση μιας νευρολογικής νόσου ή να επιβάλλουν μεταβολές στην αντιμετώπισή της.<sup>1</sup>

Οι ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της κύησης χαρακτηρίζονται από την αύξηση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, γεγονός που επηρεάζει ορμονοεξαρτώμενες νευρολογικές παθήσεις όπως η επιληψία και η πολλαπλή σκλήρυνση.<sup>2</sup>

Η φαρμακοκινητική και η συγκέντρωση των φαρμάκων στο αίμα επηρεάζονται από τις φυσιολογικές

αλλαγές της κύησης, όπως η αύξηση της σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής, η αύξηση του όγκου του πλάσματος και του λιπώδους ιστού και η μείωση της λευκωματίνης του ορού, που έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της σύνδεσης των φαρμάκων με πρωτεΐνη και επακόλουθη αύξηση της κάθαρσής τους.<sup>3,4,5</sup>

Τέλος, καταστάσεις που μπορεί να απαιτήσουν ειδικούς χειρισμούς είναι η υπερέμεση της κύησης που καθιστά δύσκολη τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής από το στόμα, η στέρηση ύπνου που μπορεί να επιδεινώσει νευρολογικές παθήσεις, και η κακή συμμόρφω-

ση της εγκύου στη φαρμακευτική αγωγή προκειμένου να μειώσει την έκθεση του εμβρύου σε φάρμακα.<sup>6</sup>

Στην παρούσα εργασία γίνεται μια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας από το 2000 μέχρι σήμερα, μέσα από βάσεις δεδομένων όπως Pubmed, Medscape και Cochrane και περιγράφονται οι κυριότερες νευρολογικές παθήσεις που μπορεί να εκδηλωθούν για πρώτη φορά στην κύηση και η κατάλληλη αντιμετώπιση τους. Επιπλέον γίνεται αναφορά σε τεκμηριωμένες συστάσεις που αφορούν γυναίκες με χρόνια νευρολογικά νοσήματα (κεφαλαλγία, πολλαπλή σκλήρυνση, μυασθένεια, επιληψία), οι οποίες προγραμματίζουν εγκυμοσύνη ή/και θηλασμό.

### Κεφαλαλγία

Οι πιο συχνόι τύποι κεφαλαλγίας στην κύηση είναι η κεφαλαλγία τύπου τάσεως και η ημικρανία, ενώ κάθε κεφαλαλγία με έναρξη κατά την εγκυμοσύνη χρήζει διερεύνησης προκειμένου να αποκλειστούν οργανικά αίτια.<sup>7,8</sup>

Το 60-70% των εγκύων με ημικρανία βελτιώνονται μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω των σταθερά υψηλών επιπέδων των οιστρογόνων.<sup>7,9</sup> Η κεφαλαλγία επανεμφανίζεται συνήθως την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό και είναι πιο ήπια από την τυπική ημικρανία.<sup>7,10</sup> Από αναδρομικές μελέτες προέκυψε ότι οι έγκυες με ημικρανία δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για αποβολή, τοξαιμία, ή συγγενείς διαμαρτίες, ενώ μια άλλη μελέτη ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο προωρότητας στην ομάδα των ημικρανικών εγκύων.<sup>11,12</sup> Η κεφαλαλγία τύπου τάσεως συνήθως δεν αποτελεί πρόβλημα για την έγκυο και δεν χρήζει ιδιαίτερου χειρισμού.<sup>8</sup>

Οι τριπτάνες ανήκουν στην κατηγορία C, ενώ η χορήγηση εργοταμίνης αντενδίδνυται. Οι περισσότεροι αναστολείς β-υποδοχέων, τα τρικυκλικά, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, η τοπιραμάτη και η γκαμπαπεντίνη που χορηγούνται για πρόληψη ημικρανίας, είναι κατηγορίας C. Για την αντιμετώπιση της οξείας κεφαλαλγίας η παρακεταμόλη, η καφεΐνη και τα οπιοειδή είναι αποδεκτά σκευάσματα (κατηγορία B), καθώς και η ιμπουπροφαίνη και η ναπροξένη αλλά μόνο για τα δύο πρώτα τρίμηνα της κύησης (κατηγορία D στο τρίτο τρίμηνο).<sup>7,13</sup> Η μετοκλοπραμίδη (Primperan) μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε έγκυες (κατηγορία B).<sup>7</sup>

### Επιληψία

Η κύηση δεν απαγορεύεται στις γυναίκες με επιληψία. Προ της σύλληψης είναι απαραίτητος ο έλεγχος των κρίσεων και η ρύθμιση της φαρμακευτικής αγωγής.<sup>7</sup> Στόχος είναι η μονοθεραπεία και η χορήγηση της μικρότερης δυνατής δόσης αντιεπιληπτικού φαρμάκου (ΑΕΦ).<sup>14</sup> Η ποσότητα του ΑΕΦ, που απαιτείται για να διατηρηθούν σταθερά τα επίπεδά του στο αίμα, αυξάνεται κατά την εγκυμοσύνη. Σκευάσματα που χορηγούνται συχνά στις έγκυες μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων:

τα αντιόξινα σκευάσματα μειώνουν την απορρόφηση των περισσότερων αντιεπιληπτικών, ενώ το φυλλικό οξύ μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της φαινωτίνης στο πλάσμα. Κατά τη διάρκεια της κύησης απαιτείται μηνιαίος προσδιορισμός των επιπέδων των ΑΕΦ στο αίμα, αλλά και έλεγχος για τον αποκλεισμό συγγενών ανωμαλιών (τακτικό υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης, αμνιοπαρακέντηση, προσδιορισμός α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης).<sup>6,7</sup>

Δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί αν θα μεταβληθεί η συχνότητα των κρίσεων στην εγκυμοσύνη. Γενικά οι κρίσεις αυξάνονται κατά το πρώτο τρίμηνο, ιδιαίτερα στις ασθενείς που δεν ελέγχονται καλά με τη φαρμακευτική αγωγή.<sup>6</sup> Η κακή συμμόρφωση των εγκύων στη φαρμακευτική αγωγή, η κόπωση και οι διαταραχές ύπνου που είναι πολύ συχνά συμπτώματα της εγκυμοσύνης μπορεί να μεταβάλλουν τη συχνότητα των κρίσεων.<sup>6</sup> Η μεταβολή αυτή δεν σχετίζεται με την ηλικία, τον τύπο των κρίσεων, το είδος της θεραπείας ή τη συχνότητα των κρίσεων σε προηγούμενη κύηση. Προγνωστική αξία έχει πιθανώς η συχνότητα των κρίσεων πριν την εγκυμοσύνη. Γυναίκες που ήταν ελεύθερες κρίσεων για τουλάχιστον 9 μήνες προ της κύησης, έχουν μεγάλη πιθανότητα να παραμείνουν ασυμπτωματικές σ' όλη τη διάρκεια αυτής.<sup>14</sup>

Οι έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν αντιεπιληπτική αγωγή δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καισαρική τομή ή αιμορραγία ενώ τα νεογνά τους έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν μικρότερο βάρος για την ηλικία κύησης και Apgar σκορ < 7 στο πρώτο λεπτό.<sup>15</sup>

Τα περισσότερα φάρμακα έχουν διαπλακουντιακή μεταφορά και καταλήγουν σε σημαντική έκθεση του εμβρύου στη χημική ουσία που περιέχουν, με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών. Στο μηχανισμό της τερατογόνου δράσης των ΑΕΦ πιθανώς εμπλέκεται η έλλειψη φυλλικού οξέος ή η παραγωγή τοξικών μεταβολιτών.<sup>6</sup> Η χορήγηση φυλλικού οξέος εμποδίζει την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών και ειδικότερα φαίνεται να μειώνει τις αυτόματες αποβολές σε γυναίκες που λαμβάνουν βαλπροϊκό.<sup>16</sup> Συγκεκριμένα προτείνεται η χορήγηση 5mg φυλλικού οξέος την ημέρα, για τρεις μήνες πριν την σύλληψη και μέχρι την 10<sup>η</sup> έως 12<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης.<sup>17,18</sup> Το βαλπροϊκό (Depakine) μπορεί να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες (κατηγορία D) και η αντικατάστασή του αποτελεί πρωταρχικό στόχο.<sup>19</sup> Ενδομήτρια έκθεση σε βαλπροϊκό το πρώτο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με χαμηλό δείκτη νοημοσύνης και μειωμένη ικανότητα του παιδιού τόσο στην εκφορά όσο και στην κατανόηση του λόγου.<sup>7,20</sup> Η φαινωτίνη (Epanutin), η φαινοβαρβιτάλη (Gardenal) και η καρβαμαζεπίνη (Tegretol) ανήκουν επίσης στην κατηγορία D. Η λαμοτριγίνη (Lamictal), η οξκαρβαζεπίνη (Trileptal), η ληβετιρακετάμη (Keppra) και η γκαμπαπεντίνη (Neurontin) κατατάσσονται στην κατηγορία C.<sup>15</sup> Από συγκριτική μελέτη προέκυψε ότι ο κίνδυ-

vous συγγενών ανωμαλιών είναι 9,3% για τις εγκύους που λαμβάνουν βαλιπροϊκό, 5,5% για τη φαινοβαρβιτάλη, 4,2% για την τοπιραμάτη (Topamax), 3% για την καρβαμαζεπίνη, 2,9% για την φαινοτοϊνή, 2,4% για την ληβετιρακετάμη και 2% για την λαμοτριγίνη.<sup>21</sup>

Τα νεογνά που έχουν εκτεθεί σε αντιεπιληπτική αγωγή ενδομητρίως μπορεί να εμφανίσουν αιμορραγική διάθεση που οφείλεται στον αυξημένο μεταβολισμό της βιταμίνης Κ, λόγω επαγωγής των ηπατικών ενζύμων από τα αντιεπιληπτικά και συστήνεται η χορήγηση 1 mg βιταμίνης Κ ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως άπαξ αμέσως μετά τη γέννησή τους.<sup>17</sup>

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα αλληλά η συγκέντρωσή τους σπάνια προκαλεί κλινικά συμπτώματα στο βρέφος.<sup>6</sup> Η ληβετιρακετάμη, η γκαμπαπεντίνη, η λαμοτριγίνη και η τοπιραμάτη ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα πιθανώς σε κλινικά σημαντικές ποσότητες, ενώ το βαλιπροϊκό, η φαινοτοϊνή, η φαινοβαρβιτάλη και η καρβαμαζεπίνη θεωρούνται σχετικά ασφαλή κατά τον θηλασμό.<sup>7</sup>

Η επιληπτική κατάσταση μπορεί να εμφανιστεί ως επιπλοκή κατά την εγκυμοσύνη και καθιστά αναγκαία την άμεση αντιμετώπισή της. Δεδομένου ότι μια γενικευμένη κρίση μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο βραδυκαρδία διάρκειας ως 20 λεπτά, η επιληπτική κατάσταση μπορεί να είναι απειλητική για το έμβρυο λόγω της επακόλουθης υποξίας και γαλακτικής οξέωσης.<sup>5</sup> Θεραπευτικά, χορηγείται ενδοφλέβια λοραζεπάμη και φαινοτοϊνή, ενώ σπάνια απαιτείται διακοπή της κύησης.<sup>6</sup>

Στην περίπτωση εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων πρώτη φορά κατά την κύηση, απαιτείται ενδελεχής έλεγχος των πιθανών εκλυτικών παραγόντων και συνιστάται η νοσηλεία της εγκύου. Στο πρώτο τρίμηνο πιο συχνά είναι τα μεταβολικά αίτια και τα φάρμακα, ενώ κατά το τρίτο τρίμηνο και τη λοχεία η εκλαμψία και το ΑΕΕ. Οι λοιμώξεις και οι αγγειακές δυσπλασίες μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά σε οποιαδήποτε φάση της κύησης. Όταν οι επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη δεν είναι δυνατό να προβληφθεί η συχνότητά τους ή η πιθανή επανεμφάνισή τους σε επόμενη κύηση.<sup>7</sup> Συνήθως καθυστερείται η χορήγηση αγωγής μέχρι το δεύτερο τρίμηνο, με εξαίρεση την επιληπτική κατάσταση και τις κρίσεις που οφείλονται σε προϊούσα νευρολογική νόσο.<sup>22</sup> Οι ψευδοκρίσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά την εγκυμοσύνη και η διάγνωσή τους συνήθως απαιτεί βίντεο-ΗΕΓ.<sup>19</sup>

### Όγκοι

Όγκοι που υποτροπιάζουν κατά την εγκυμοσύνη είναι τα αδενώματα της υπόφυσης, τα μηνιγγιώματα, νευροϊνώματα, αιμαγγειοβλάστωμα και κάποιες αγγειακές δυσπλασίες, που εξαιτίας της δράσης των ορμονών αυξάνεται το μέγεθός τους.<sup>6</sup>

Η υπόφυση αυξάνει σε μέγεθος κατά την εγκυμοσύνη, κατά 40% στο δεύτερο τρίμηνο και 70% στο τρίτο

τρίμηνο. Η ταχεία αύξηση του μεγέθους ενός αδενώματος της υπόφυσης, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία και κατόπιν αιμορραγία εντός του όγκου (αποπληξία της υπόφυσης), που απαιτεί άμεση νευροχειρουργική αντιμετώπιση και εκδηλώνεται σε γυναίκες χωρίς γνωστή νόσο της υπόφυσης.<sup>23</sup>

Τα μηνιγγιώματα αυξάνουν σε μέγεθος κυρίως στο τρίτο τρίμηνο και μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα λόγω της χωροκατακτητικής τους δράσης. Οι γυναίκες με νευροϊνώματα τύπου Ι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για αυτόματη αποβολή στο πρώτο τρίμηνο, καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου και καισαρική τομή.<sup>5</sup> Τα γλιώματα φαίνεται να είναι πιο επιθετικά και εμφανίζονται στην αρχή της κύησης.<sup>5</sup> Το χοριοκαρκίνωμα εμφανίζεται συνήθως μετά από αποβολή ή μύλη κύηση και είναι κακοήθεια που μπορεί να εκδηλωθεί κατά την εγκυμοσύνη με νευρολογική σημειολογία λόγω μεταστάσεων.<sup>5</sup> Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία έχουν τερατογόνο δράση κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.<sup>6</sup>

### ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ (ΑΕΕ)

Οι έγκυες εμφανίζουν τριπλάσιο κίνδυνο για ΑΕΕ σε σχέση με μη έγκυες γυναίκες.<sup>24</sup> Τα οιστρογόνα αυξάνουν την ηλεκτρικότητα του αίματος και την αρτηριακή πίεση και επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ με επακόλουθες μεταβολές στα αγγεία.<sup>6</sup> Στα αίτια ισχαιμικού ΑΕΕ ειδικά στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνεται και η εκλαμψία, το χοριοκαρκίνωμα και η επιλόχειος μυοκαρδιοπάθεια.<sup>7,25</sup> Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ενοχοποιείται για αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις, εκλαμψία, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό, αποβολές καθώς επίσης και θρομβώσεις στο έμβρυο.<sup>26</sup>

Η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις (<150mg) είναι σχετικά ασφαλής στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο<sup>27</sup>, ενώ σε υψηλότερες δόσεις σχετίζεται με τερατογένεση και αιμορραγικές επιπλοκές στο κύημα (κατηγορία D).<sup>7</sup> Η κλοπιδογρέλη και η διπυριδαμόλη είναι σκευάσματα κατηγορίας Β.<sup>7</sup> Τα κουμαρινικά σκευάσματα αντενδείκνυνται γιατί έχουν τερατογόνο δράση και σχετίζονται με νευρολογικές δυσπλασίες. Η ηπαρίνη (κατηγορία C) δεν διέρχεται τον πλακούντα και η χορήγησή της προτιμάται στις περιπτώσεις όπου απαιτείται αντιπηκτική αγωγή.<sup>28</sup>

Η εγκυμοσύνη αποτελεί σχετική αντένδειξη για θρομβόλυση λόγω των πιθανών επιπλοκών: πρόωρος τοκετός, αιμορραγία, αποκόλληση πλακούντα.<sup>29,30</sup> Σε πειραματικά μοντέλα το r-tPA δεν περνά τον πλακούντα και στερείται τερατογόνου δράσης. Έχει χορηγηθεί σε επτά έγκυες γυναίκες από τις οποίες οι τρεις ήταν στο πρώτο τρίμηνο και οι υπόλοιπες μεταξύ 12<sup>ns</sup> και 23<sup>ns</sup> εβδομάδας. Τρεις από τις παραπάνω γυναίκες είχαν αιμορραγικές επιπλοκές, ενώ τα νεογνά δεν εκδήλωσαν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια.<sup>24,31</sup>

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στην κύηση μπορεί να οφείλεται σε εκλαμψία, αρτηριακή υπέρταση, αγγειίτιδα, διαταραχή ηλεκτρικότητας ή χοριοκαρκίνω-

μα.<sup>25</sup> Το ανεύρησμα και οι αρτηριοφλεβώδεις διαμαρτίες αποτελούν τα κύρια αίτια υπαραχνοειδούς αιμορραγίας στην εγκυμοσύνη, η οποία αποτελεί το 50% των ενδοκράνιων αιμορραγιών κατά την κύηση. Η αντιμετώπισή της είναι όμοια με αυτή των μη εγκύων γυναικών.<sup>6</sup>

Η θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εκδηλώνεται συνήθως κατά τη λοχεία (το 95% μεταξύ πρώτης και πέμπτης εβδομάδας μετά τον τοκετό) και το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Σε κάποιες περιπτώσεις σχετίζεται με προεκλαμψία ενώ όταν εμφανίζεται στο πρώτο τρίμηνο αποτελεί συνήθως επιπλοκή αποβολής.<sup>6</sup> Η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και η συμπτωματική θεραπεία πρέπει να αρχίσουν το συντομότερο δυνατό. Η θρόμβωση φλεβών ΚΝΣ δεν αποτελεί αντένδειξη για μελιλοντική κύηση.<sup>32</sup>

### Πολλαπλή σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση δεν αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών κατά την κύηση ή τον τοκετό.<sup>7</sup> Περιγράφεται μείωση των υποτροπών της νόσου στην εγκυμοσύνη και αύξησή τους κατά τη λοχεία μέχρι και τρεις μήνες μετά τον τοκετό.<sup>33,34</sup>

Στις Αμερικανικές οδηγίες συστήνεται, στις γυναίκες με πολλαπλή σκλήρυνση που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής πριν τη σύλληψη και η επανέναρξή της μετά τον τοκετό, εφόσον δεν υπάρχει περίπτωση θηλασμού. Στην Ευρώπη δεν υπάρχει αντίστοιχη οδηγία για θεραπευτικούς χειρισμούς ενόψει κύησης.<sup>35</sup>

Η οξική γλιτιραμέρη (Copaxone) ανήκει στην κατηγορία Β και οι ιντερφερόνες (IFNβ-1a-Avonex/Rebif, IFNβ-1b-Betaferon, Extavia), θεωρούνται σκευάσματα κατηγορίας C.<sup>7</sup> Το ποσοστό αυτόματων αποβολών είναι υψηλό στις έγκυες που λαμβάνουν ιντερφερόνη β-1a, ενώ τα νεογνά εγκύων υπό αγωγή με ιντερφερόνη έχουν χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση.<sup>36,37</sup> Η νταλιζουμάμπη (Tysabri) ανήκει στην κατηγορία C και πρέπει να διακόπτεται τρεις μήνες προ της κύησης. Παρόλα αυτά σε μελέτες που αφορούσαν γυναίκες που έμειναν έγκυες ενώ ήταν σε αγωγή με Tysabri, φαίνεται ότι προέκυψαν φυσιολογικά νεογνά στο μεγαλύτερο ποσοστό τους.<sup>38</sup> Ασθενείς υπό φιγκολιμόδη (Gilenya-κατηγορία C) πρέπει να διακόπτουν την αγωγή πριν την εγκυμοσύνη, λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για την πιθανή έκβαση της κύησης.<sup>35</sup> Για τη θεραπεία των σοβαρών υποτροπών της νόσου, η χορήγηση κορτιζόνης θεωρείται ασφαλή (κατηγορία C),<sup>7</sup> αν και μεγάλες δόσεις στεροειδών σε προχωρημένη κύηση μπορεί να προκαλέσουν καταστολή των επινεφριδίων του εμβρύου.<sup>6</sup> Η μιτοξανδρόνη (Novantrone) ανήκει στην κατηγορία D.

Ο θηλασμός φαίνεται να μειώνει τις υποτροπές της νόσου κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό.<sup>39</sup> Κατά τον θηλασμό η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και τα στεροειδή είναι ασφαλή, η οξική γλιτιραμέρη και η ιντερφερόνη θεωρούνται σχετικά ασφαλείς,

η μιτοξανδρόνη αντενδείκνυται και για την φιγκολιμόδη δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία.<sup>35</sup>

### Μυασθένεια

Το 40% των εγκύων με μυασθένεια εμφανίζουν επιδείνωση των συμπτωμάτων τους κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και 3-4 εβδομάδες μετά τον τοκετό.<sup>40</sup> Οι λοιμώξεις ενοχοποιούνται για την έξαρση της νόσου κατά τη λοχεία.<sup>41</sup> Οι ασθενείς με μυασθένεια δεν εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών κατά την κύηση, τον τοκετό και τον θηλασμό. Παροδική μυασθένεια στο νεογνό μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό έως 30%, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης νεογνικής μυασθένειας μειώνεται κατά 50%, όταν έχει προηγηθεί θυμεκτομή.<sup>42</sup> Λιγότερες επιπλοκές εμφανίζονται στην περίπτωση που η κύηση προέκυψε όσο η νόσος ήταν σε ύφεση και η ασθενής σταθερή.<sup>43</sup>

Θεραπευτικά η ανοσοσφαιρίνη (κατηγορία C), η πλάσμαφαίρεση και η κορτιζόνη (κατηγορία C) θεωρούνται αποτελεσματικές στην εγκυμοσύνη.<sup>6</sup> Οι αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (κατηγορία C) πρέπει να αποφεύγονται γιατί προκαλούν συσπάσεις της μήτρας<sup>6</sup>, ενώ τα ανοσοκατασταλτικά έχουν τερατογόνο δράση και πρέπει να διακόπτονται 4-6 μήνες πριν τη σύλληψη.<sup>7</sup> Η αζαθειοπρίνη (Immunan) αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής του μυελού και ανοσοκαταστολής στα νεογνά. Παρά το γεγονός ότι περνά τον πλακούντα και θεωρείται σκεύασμα κατηγορίας D, το έμβρυο στερείται των ενζύμων που την μετατρέπουν στον ενεργό μεταβολίτη της και πιθανώς προστατεύεται από την τερατογόνο δράση της. Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται (κατηγορία X), ενώ και η χορήγηση μαγνησίου στις μυασθενικές ασθενείς με τοξιναιμία, αποτελεί αντένδειξη γιατί επιδεινώνει τη νόσο.<sup>6,7</sup>

### Κινητικές διαταραχές

Σε γυναίκες με νόσο Πάρκινσον περιγράφεται επιδείνωση της νόσου κατά την κύηση και τη λοχεία. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με νόσο Πάρκινσον που προγραμματίζουν κύηση, πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο επιδείνωσης των συμπτωμάτων, μεταβολής της φαρμακευτικής αγωγής και τις συνέπειες που πιθανώς να υπάρχουν στην ικανότητα φροντίδας του βρέφους. Τα περισσότερα σκευάσματα είναι κατηγορίας C, εξαιτίας της απουσίας στοιχείων για την επίδρασή τους στο έμβρυο.<sup>44</sup>

Περίπου 23% των εγκύων εμφανίζει σύνδρομο ανήσυχων ποδιών στο τρίτο τρίμηνο, ενώ οι γυναίκες με προϋπάρχοντα συμπτώματα παρουσιάζουν επιδείνωση νωρίτερα στην κύηση. Ο σίδηρος συμμετέχει στην ενδογενή παραγωγή ντοπαμίνης στο ΚΝΣ και η έλλειψη σιδήρου φαίνεται να ενέχεται στην παθογένεση του συνδρόμου.<sup>7</sup> Η L-dopa (κατηγορία C), η πραμιπεξόλη, η ροπινιρόλη (κατηγορία C) και οι βενζοδιαζεπίνες (κατηγορία D) μπορεί να χορηγηθούν αν κριθεί αναγκαίο.<sup>7</sup>

Η κύηση δεν μεταβάλλει την πορεία της νόσου

Wilson, αλλά η ίδια η νόσος προδιαθέτει για αποβολές. Η θεραπευτική αγωγή συστήνεται για όλη τη διάρκεια της κύησης. Τα ψευδαργυρικά σκευάσματα (κατηγορία C) προτιμώνται έναντι της πενικιλλαμίνης (κατηγορία D).<sup>44</sup>

Αταξία μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια εγκεφαλοπάθειας Wernicke λόγω υπερέμεσης της κύησης.<sup>45</sup> Σε προϋπάρχουσα της κύησης αταξία οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Έχει περιγραφεί διάχυτη αδυναμία και αναπνευστική ανεπάρκεια σε έγκυο με αταξία Friedreich που έλαβε θεραπεία με μαγνήσιο λόγω προεκλαμψίας.<sup>44</sup>

Ο ρευματικός πυρετός, ο συστηματικός ερυθρεμάτης, η σύφιλη και η εγκεφαλίτιδα θεωρούνται πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση χορείας κατά την κύηση, που εμφανίζεται συνήθως μετά το πρώτο τρίμηνο και υποχωρεί αυτόματα λίγο πριν ή μετά τον τοκετό. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις επικίνδυνες για τη ζωή της μητέρας ή του εμβρύου. Οι αναστολείς υποδοχέων ντοπαμίνης, η αλοπεριδόλη και η χλωροπρομαζίνη ανήκουν στην κατηγορία C, ενώ η ρεζεπίνη αντενδείκνυται. Στις ασθενείς με χορεία Sydenham η εμφάνιση συμπτωμάτων κατά την κύηση είναι συχνή επιπλοκή, όπως επίσης αυξημένος είναι ο κίνδυνος αποβολών.<sup>46</sup>

Οξείες δυστονικές αντιδράσεις εμφανίζονται συχνά στην κύηση ως παρενέργεια φαρμάκων (π.χ. μετοκλοπραμίδη) και τις περισσότερες φορές υποχωρούν χωρίς αγωγή. Η δυστονία χωρίς σαφή αιτιολογικό παράγοντα, («δυστονία της κύησης»), υποχωρεί πριν ή αμέσως μετά τον τοκετό.<sup>44</sup> Οι έγκυες με δυστονία δεν παρουσιάζουν συχνά έξαρση των συμπτωμάτων, αλλά αν κριθεί αναγκαία η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, η αλληλική τοξίνη A (κατηγορία C) μπορεί να χορηγηθεί και είναι προτιμότερη της μπακλοφαίνης (κατηγορία C).<sup>44</sup>

### Μυοτονική δυστροφία

Η μυοτονική δυστροφία τύπου I επιδεινώνεται στην κύηση και σχετίζεται με αυτόματες και καθ'έξιν αποβολές, έκτοπες κυήσεις και θνησιγενή νεογνά.<sup>6</sup> Η θνησιμότητα των βρεφών σχετίστηκε με συγγενείς ανωμαλίες.<sup>47</sup> Στις ασθενείς με μυοτονική δυστροφία είναι υψηλά τα ποσοστά καισαρικής τομής και πρόωρου τοκετού, ενώ συχνές είναι οι αιμορραγικές επιπλοκές κατά τον τοκετό λόγω αδυναμίας σύσπασης της μήτρας. Η μυοτονική δυστροφία τύπου II μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη, με βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τον τοκετό και υποτροπή τους σε επόμενη κύηση.<sup>6</sup>

### Νευροπάθειες

Η παράλυση Bell είναι πιο συχνή στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η χρόνια αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της.<sup>48</sup> Περίπου 22% των εγκύων με παράλυση Bell εμφανίζουν προεκλαμψία.<sup>49</sup> Η

χορήγηση κορτιζόνης θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία. Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση με περιγεννητικές επιπλοκές αλλά αυξημένος κίνδυνος για καισαρική τομή.<sup>48</sup>

Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα αποτελεί την πιο συχνή νευροπάθεια της κύησης και εμφανίζεται λόγω του οιδήματος που προκύπτει από την κατακράτηση υγρών. Κυρίως εκδηλώνεται στο τρίτο τρίμηνο και υποχωρεί τον τρίτο μήνα μετά τον τοκετό. Η θεραπεία είναι συνήθως συντηρητική.<sup>6</sup>

Η παραισθητική μηριαλγία εμφανίζεται κατά την 30<sup>η</sup> εβδομάδα της εγκυμοσύνης και συνήθως υποχωρεί μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό χωρίς θεραπεία.<sup>6</sup>

Κατά τη διάρκεια του τοκετού μπορεί να προκύψουν βλάβες νεύρων (θυροειδές, μηριαίο, ισχιακό), λόγω της θέσης της επιτόκου, της πίεσης που ασκεί η κεφαλή του εμβρύου, ή από άμεσο τραυματισμό κατά την καισαρική τομή.<sup>3</sup>

Το σύνδρομο Guillain-Barré έχει μεγαλύτερη επίπτωση τον πρώτο μήνα μετά τον τοκετό.<sup>50</sup> Η CIDP εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο εξάρσεων κατά το τέλος της κύησης και τη λοχεία.<sup>6</sup>

### Εκλαμψία

Είναι αναστρέψιμη κατάσταση που εκδηλώνεται συχνότερα κατά την πρώτη κύηση με επιληπτικές κρίσεις ή κώμα σε έγκυο με προεκλαμψία. Η προεκλαμψία εμφανίζεται μεταξύ της 20<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης και της δεύτερης μέρας της λοχείας.<sup>50</sup> Οι γυναίκες με προεκλαμψία και εγκεφαλικό οίδημα πιθανόν να εμφανίσουν χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.<sup>51</sup> Για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων συστήνεται η ενδομυϊκή χορήγηση θειϊκού μαγνησίου, (φόρτιση με 4g ενδομυϊκά, κατόπιν άμεση χορήγηση επιπλέον 10g ενδομυϊκά και μετά 5g ενδομυϊκά κάθε 4 ώρες)<sup>52</sup>, το οποίο επίσης χορηγείται στη σοβαρή προεκλαμψία προληπτικά.<sup>53</sup> Το θειϊκό μαγνήσιο υπερέχει στην αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων στις γυναίκες με εκλαμψία, τόσο έναντι της φαινυτοίνης όσο και έναντι της διαζεπάμης, μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής των κρίσεων.<sup>54,55</sup> Σε σοβαρές καταστάσεις μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή της κύησης και ο πρόωπος τοκετός.

### Συμπέρασμα

Η ύπαρξη νευρολογικού νοσήματος προ της κύησης ή η πρώτη εκδήλωσή του κατά την εγκυμοσύνη απαιτεί εμπειρία και γνώση από τους θεράποντες γιατρούς (νευρολόγο, γυναικολόγο), ώστε να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή, να αποφευχθούν πιθανές επιπλοκές της κύησης και κυρίως να διασφαλιστεί η υγεία τόσο της εγκύου όσο και του εμβρύου.

### Βιβλιογραφία

- 1) Lee L. K. "Physiological Adaptations of Pregnancy Affecting the Nervous System" in Seminars in

- Neurology; 27(5):405-410,2007
- 2) Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, Watzka M, Blómcke I, Bidlingmaier F, Elger CE "Neuroactive steroids and seizure susceptibility." *Epilepsy Res*;44: 141-153,2001
  - 3) Koetje PM, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman ME, Peeters LL "Pregnancy reduces the accuracy of the estimated glomerular filtration rate based on Cockcroft-Gault and MDRD formulas". *Reprod Sci.*;18(5):456-62,2011
  - 4) Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B, "Cardiac structure and function in normal pregnancy." *Curr Opin Obstet Gynecol.*; 24(6):413-21,2012
  - 5) Warrell D et al, *Neurological disease in Pregnancy" in Oxford Textbook of Medicine, 5<sup>th</sup> edition, Oxford University Press, (1): 436-440,2010*
  - 6) Aminoff M.J. "Pregnancy and disorders of the Nervous System" in "Neurology and General Medicine" 4th edition, Churchill-Livingstone :673-693,2008.
  - 7) Armon C, Baquis G.D, Howard III G.F, Krupa M.J, Hsu P.S, Markenson G.R, *Neurologic Disease and Pregnancy (Medscape),2012*
  - 8) Loder E "Migraine in Pregnancy" in *Seminars in Neurology*; 27(5):405-410, 2007
  - 9) Brandes JL, "Headache related to pregnancy: management of migraine and migraine headache in pregnancy." *Curr Treat Options Neurol.*;10(1):12-9,2008.
  - 10) Hoshiyama E, Tatsumoto M, Iwanami H, Saisu A, Watanabe H, Inaba N, et al, "Postpartum Migraines: A Long-term Prospective Study" *Intern Med.*;51(22):3119-23,2012
  - 11) Banhidly F, Acs N, Horvath-Puhos E, Czeizel AE "Pregnancy complications and delivery outcomes in pregnant women with severe migraine." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* ;134(2):157-63,2007
  - 12) Marozio L, Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, Enrietti M, Neri I, et al, "Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* ;161(2):140-3,2012
  - 13) Black R, Hill A "Over-the-Counter Medications in Pregnancy" *Am Fam Physician.*;67(12):2517-2524,2003.
  - 14) Harden C.L.,Hopp J,Ting T.Y, Pennell P.B, French J.A, Hauser W.A et al, "Practice parameters update: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency", *Neurology* 73;126-132,2009
  - 15) Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy-a matter of importance for the baby? *J Neurol*, 2012, DOI 10.1007/s00415.012-6662-8
  - 16) Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, Trinkla E, Unterberger I, Dobesberger J, "Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy." *J Neurol.*255(12):1926-31, 2008
  - 17) Harden C.L., Pennell P.B, Koppel B.S, Hovinga C.A, Gidal B, Meador K.J et al, "Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, Folic acid, blood levels, and breastfeeding" *Neurology* 73;142-149,2009
  - 18) De Wals P et al, "Reduction in neural tube defects after folic acid fortification in Canada", *N Engl J Med* 357(2):135-142,2007
  - 19) Klein A.M "Epilepsy cases in pregnant and postpartum women: a practice approach" in *Seminars in Neurology*,31(4):392-396,2011
  - 20) Meador K.J, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M et al, "Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs" *N Engl J Med* ;360(16):1597-605,2009.
  - 21) Hernandez-Dvaz S, Smith CR, Shen A, Mitten-dorf R, Hauser WA, Yerby M et al, "Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy" *Neurology*; 78(21):1692-9,2012.
  - 22) Linda J. Stephen, Martin J. Brodie "Management of a first Seizure" *Epilepsia* 49(1): 45-49,2008
  - 23) Iuliano S, Laws E.R, "Management of pituitary tumors in pregnancy" in *Seminars in Neurology*,31(4):423-428,2011
  - 24) Scott CA, Bewley S, Rudd A, Spark P, Kurinczuk JJ,Brocklehurst P et al, " Incidence, risk factors, management and outcomes of stroke in pregnancy" *Obstet Gynecol.* 120 (2Pt 1):318-24,2012
  - 25) Klein J.P, Hsu L. "Neuroimaging during Pregnancy" in *Seminars in Neurology*,31(4):361-373,2011
  - 26) Di Prima FA et al, "Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art" *J Prenat Med* 5(2):41-53,2011
  - 27) Tettenborn B. Stroke and pregnancy. *Neurol Clin*;30(3):913-24,2012.
  - 28) Yurdakok M "Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: a review" *Turk J Pediatr* 54(3):207-15,2012
  - 29) Edward C. Jauch, Jeffrey L. Saver, Harold P. Adams, Jr, Askiel Bruno, J.J. (Buddy) Connors Bart M. Demaerschalk, et al, *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke :A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke*, 2013, DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a
  - 30) Patel RK, Fasan O, Arya R. Thrombolysis in pregnancy. *ThrombHaemost*; 90:1216-1217,2003

- 31) Murugappan A, Coplin WM, Al-Sadat AN, McAllen KJ, Schwamm LH, Wechsler LR, et al. "Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy." *Neurology* ;66(5):768-770,2006
- 32) Bousser MG, Crassard I, "Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives" *Thromb Res* 130 Suppl 1:S19-22,2012
- 33) Alwan S, Sadovnick AD, Multiple sclerosis and pregnancy: maternal considerations. *Womens Health (Lond Engl)*;8(4):399-414,2012
- 34) Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D.  
Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;83:793-795,2012
- 35) Houtchens MK, Kolb CM "Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations" *J Neurol*,2012
- 36) Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Besnahan M, Stam-Moraga M, "Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis", *Neurology* 65(6):802-6,2005
- 37) Weber- Schoendorfer C, Schaefer C, "Multiple sclerosis, immunomodulators and pregnancy outcome: a prospective observational study", *Mult Scler.* 15(9):1037-42,2009
- 38) Hellwig K Haghikia A,Gold R, "Pregnancy and natalizumab:results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment" *Mult Scler*;17(8):958-63,2011
- 39) Hellwig K, Haghikia A,Gold R, "Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany", *Ther Adv Neurol Disord.* 5(5):247-53,2012
- 40) Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*;121(2):129-38,2005.
- 41) Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M "Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 104(1):21-5,2002
- 42) Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE, "Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimizing care" *Eur J Neurolo* 14(1):38-43,2007
- 43) Ramirez C, de Seze J, Delrieu O,Stojkovic T, Delalande S, Fourrier F et al, "Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase" *Rev Neurol* 162(3):330-8,2006
- 44) Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI, "Movement disorders and pregnancy :a review of the literature" *Mov Disord* 25(6):665-71,2010
- 45) Zara G, Codemo V, Palmieri A, Schiff S, Cagnin A, Citton V, et al Neurological complications in hyperemesis gravidarum, *Neurol Sci*;33(1):133-5,2012
- 46) Maia DP, Fonseca PG, Camargos ST, Pfannes C, Cunningham MC, Cardoso F, "Pregnancy in patients with Sydenham's chorea" *Parkinsonism Relat Disord* 18(5):458-61,2012
- 47) Awater C Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, "Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 162(2):153-9,2012
- 48) Katz A, Sergienko R, Dior U, Wiznitzer A, Kaplan DM, Sheiner E, "Bell's palsy during pregnancy: is it associated with adverse perinatal outcome?" *Laryngoscope* 121(7):1395-8,2011
- 49) Fawale MB et al, "Bell's palsy in pregnant and the puerperium:a report of five cases" *Afr J Med Sci.* 39(2):147-51,2010
- 50) Alvis JS, Hicks RJ, "Pregnancy-induced acute neurologic emergencies and neurologic conditions encountered in pregnancy" *Semin Ultrasound CT MR* 33(1):46-54,2012
- 51) Brozovic G, Sklebar I, Sunko BM, Blagai V, "Neurological disorders in pregnancy" *Acta Med Croatica* 66(1):81-4,2012
- 52) Lu JF, Nightingale CH, "Magnesium sulphate in Eclampsia and Pre-eclampsia:Pharmakokinetic Principles" *Clin Pharmacokinet*; 38(4):305-314,2000
- 53) Kayem G,Mandelbrot L, Haddad B, "Use of magnesium sulfate in obstetrics" *Gynecol Obstet Fertil.*40(10):605-13,2012
- 54) Duley L,Henderson-Smart DJ, Chou D, "Magnesium sulfate versus phenytoin for eclampsia" *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD000128,2010
- 55) Duley L,Henderson-Smart DJ, Walker GJ,Chou D, "Magnesium sulfate versus diazepam for eclampsia" *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD000127, 2010