

# Νεότερα θεραπευτικά δεδομένα στην αντιμετώπιση του άσθματος κατά την κύηση

**Θανασάς Κ. Ιωάννης**

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τριγάλων

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς MD, MSc, Επιμελητής Α' Μαιευτικής & Γυναικολογίας  
Ευκλή 33, 42100 Τρίκαλα, Τηλ.: 2431029103/6944766469  
E – Mail: thanasas@hotmail.com

## Περίληψη

Το άσθμα είναι η συνηθέστερη αποφρακτική πνευμονοπάθεια της εγκυμοσύνης. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις αποτελούν τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα. Η κλινική διάγνωση του άσθματος στις έγκυες συνήθως δεν είναι εύκολη. Παρόλα αυτά όμως, η πρόωμη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Η αντικειμενική παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας της εγκύου, η τακτική παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου και η εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής για την επίτευξη φυσιολογικής αναπνευστικής λειτουργίας αποτελούν τη βάση της θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου στην εγκυμοσύνη, σκοπός της οποίας είναι η αποφυγή των ανεπιθύμητων σοβαρών επιπλοκών που αφορούν τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβρυο και στο νεογνό. Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται η ανασκόπηση του άσθματος κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά με τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών.

Λέξεις κλειδιά: άσθμα, εγκυμοσύνη, αντιμετώπιση άσθματος στην κύηση.

## Εισαγωγή

Είναι γνωστό, ότι κατά την εγκυμοσύνη επισυμβαίνουν φυσιολογικές βιοχημικές και ανατομικές μεταβολές τόσο σε συστηματικό, όσο και σε τοπικό επίπεδο. Η φυσιολογική προσαρμογή στην κύηση περιλαμβάνει ένα σύμπλεγμα μεταβολών που αφορούν κυρίως στο κυκλοφορικό, ορμονικό και ανοσοβιολογικό σύστημα που στοχεύουν από τη μια πλευρά στην εξασφάλιση σταθερού και ιδανικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του κυήματος και από την άλλη, στην αποτελεσματική προστασία του μητρικού οργανισμού. Επιπλέον, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλούνται ορισμένες βιοχημικές και μηχανικές αλλαγές που επηρεάζουν τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος και εκδηλώνονται με κύριο σύμπτωμα τη δύσπνοια. Η γνώση των μεταβολών που δημιουργούνται στην αναπνευστική λειτουργία τόσο στις φυσιολογικές έγκυες, όσο και σε εκείνες στις οποίες συνυπάρχει κάποια αναπνευστική πάθηση είναι σημαντική, καθόσον η παθολογική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα στην ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης και του τοκετού.

Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται η ανασκόπηση του άσθματος κατά την κύηση, αναφορικά κυρίως με τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, προκειμένου να διασφαλισθεί η καλύτερη υγεία για τη μητέρα και το καλύτερο δυνατό περιγεννητικό αποτέλεσμα.

## Άσθμα κατά την κύηση

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των βρόγχων η οποία είναι δυνατόν να προκαλέσει διάσπαρτη και άλλοτε άλλο βαθμού απόφραξη των μεγάλων και μικρών αεροφόρων οδών. Το άσθμα είναι η συνηθέστερη παθολογική κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος που επιπλέκεται με την εγκυμοσύνη.<sup>1</sup> Η συχνότητα εμφάνισης του άσθματος στις έγκυες έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Έτσι από 1% που ήταν στα τέλη της δεκαετίας του 90,<sup>2</sup> με βάση τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα εκτιμάται ότι η συχνότητα εμφάνισης του άσθματος στις έγκυες αφορά στο 4% – 8% του συνόλου των κυήσεων.<sup>3,4</sup> Πρόσφατα, ο Kelly και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι το άσθμα είναι μια κοινή και ενίοτε σοβαρή παθολογική κατάσταση που αφορά περίπου στο 8% του συνόλου των εγκύων γυναικών.<sup>5</sup> Οι κρίσεις όμως βρογχικού άσθματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι συχνές. Με βάση παλαιότερα δεδομένα υπολογίζεται ότι μία στις 4000 έγκυες θα εκδηλώσουν ασθματική κρίση κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.<sup>6</sup> Παρόλα αυτά, με βάση πρόσφατα δεδομένα εκτιμάται ότι το 1/3 των ασθματικών εγκύων παρουσιάζουν επιδείνωση της νόσου η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε critical asthma syndrome που περιλαμβάνει status asthmaticus και near – fatal asthma.<sup>7</sup> Πρόσφατα ο Gade και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ότι οι αρνητικές επιπτώσεις του άσθματος στη γονιμότητα αυξάνονται με την ηλικία και τη βαρύτητα της νόσου, υποδεικνύοντας έτσι ότι η συστηματική νόσος χαρακτηριζόμενη από συστηματική μόλυνση μπορεί να σχετίζεται με τις διαδικασίες της αναπαραγωγής.<sup>8</sup>

### Θεραπευτική προσέγγιση

Στην αντιμετώπιση της εγκύου με άσθμα είναι πολύ σημαντική η συνεργασία του μαιευτήρα – γυναικολόγου με τον πνευμονολόγο. Οι βασικοί στόχοι της θεραπείας του άσθματος στην κύηση είναι η πρόληψη των οξέων κρίσεων και η εξασφάλιση της καλύτερης δυνατής αναπνευστικής λειτουργίας, προκειμένου να αποφεύγεται η υποξία της εγκύου και κατά συνέπεια του εμβρύου. Η ιδανική αντιμετώπιση του άσθματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνει την αποφυγή ή τον έλεγχο των ερεθισμάτων που ενδέχεται να πυροδοτήσουν μια ασθματική κρίση, την σχετική με τη νόσο εκπαίδευση – ενημέρωση των εγκύων, την αντικειμενική παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας της εγκύου, την τακτική παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου και την εξατομίκευση της φαρμακευτικής θεραπείας για την επίτευξη φυσιολογικής αναπνευστικής λειτουργίας, όπως φαίνεται και στον πίνακα (πίνακας 1). Οι έγκυες πρέπει να είναι καλά ενημερωμένες σχετικά με το γεγονός ότι ο καλός έλεγχος του άσθματος αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την καλή έκβαση της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, οι έγκυες πρέπει να εκπαιδεύονται στο να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα τυχόν επιδείνωσης της νόσου και να συμμορφώνονται στη φαρμακευτική αγωγή.

Γενικά, κανένα φάρμακο για το άσθμα δεν έχει αποδεχθεί από μελέτες ότι είναι απόλυτα ασφαλές για το έμβρυο. Τα αντιασθματικά φάρμακα ταξινομούνται σε φάρμακα μακροπρόθεσμου ελέγχου της νόσου και σε φάρμακα άμεσης χρήσης. Τα πρώτα χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των κρίσεων και περιλαμβάνουν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, τους μακράς δράσης β<sub>2</sub> – αγωνιστές και τη θεοφυλλίνη. Τα δεύτερα, κυρίως εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή βραχείας δράσης χρησιμοποιούνται για την άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα του άσθματος. Τα κορτικοστεροειδή από το στόμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα άμεσης χρήσης σε ασθματικές εξάρσεις ή ως χρόνια θεραπεία σε σοβαρής μορφής νόσο. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του άσθματος στην εγκυμοσύνη είναι μέγιστης σημασίας, καθόσον ο κίνδυνος από τις παρενέργειες των χορηγούμενων σύγχρονων σκευασμάτων θεωρείται χαμηλός για το έμβρυο. Γενικά, είναι ασφαλέστερο για τις έγκυες να αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή παρά να έχουν συμπτώματα και εξάρσεις της νόσου. Φάρμακα, όπως οι εισπνεόμενοι β<sub>2</sub> – αγωνιστές (μακράς δράσης και βραχείας δράσης), τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, τα κορτικοστεροειδή από το στόμα, τα παράγωγα ξανθίνης (θεοφυλλίνη, αμινοφυλλίνη) και οι αναστολείς των λευκοτριενίων περιλαμβάνονται σήμερα στη θεραπευτική φαρμάκων των ασθματικών εγκύων.<sup>9,10,11</sup> Σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησης αυτών των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη ακολουθείται η ταξινόμηση σε κατηγορίες, όπως αυτές ορίστηκαν από το United States Food and Drug Administration (FDA), όπως φαίνεται και στον πίνακα 2. Στον πίνακα 3 περιλαμβάνονται τα κυριότερα αντιασθματικά φάρμακα και η βαθμονόμησή τους σύμφωνα με την FDA για χρήση στην εγκυμοσύνη.

**Βρογχοδιασταλτικά φάρμακα.** Τα βρογχοδιασταλτικά (β<sub>2</sub> – διεγέρτες, θεοφυλλίνη) έχουν την ικανότητα να προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, να διανοίγουν τους στενωμένους αεραγωγούς και να προσφέρουν ταχύτατη συμπτωματική ανακούφιση. Μπορούν να χορηγηθούν ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό, ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους στον έλεγχο των συμπτωμάτων της κάθε ασθενούς. Με

**Πίνακας 1.** Αντιμετώπιση του άσθματος κατά την κύηση και τον τοκετό

- αποφυγή εκλυτικών παραγόντων για το άσθμα
- εκπαίδευση – ενημέρωση των εγκύων
- παρακολούθηση αναπνευστικής λειτουργίας της εγκύου
- τακτική παρακολούθηση του εμβρύου
- φαρμακευτική θεραπεία
  - εισπνεόμενοι β<sub>2</sub> – αγωνιστές βραχείας δράσης
  - εισπνεόμενοι β<sub>2</sub> – αγωνιστές μακράς δράσης
  - παράγωγα ξανθίνης
  - εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή
  - κορτικοστεροειδή από το στόμα
  - ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων
  - omalizumab
- αντιμετώπιση κατά τον τοκετό
- χρόνος και τρόπος τοκετού

εξαιρέση τη θεοφυλλίνη που χορηγείται από το στόμα, τα υπόλοιπα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα λαμβάνονται κυρίως με τη μορφή εισπνοών. Εισπνεόμενα τα φάρμακα αυτά δρουν αποκλειστικά στους βρόγχους με αποτέλεσμα να μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνεπάγεται η συστηματική τους δράση. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων είναι η ταχυκαρδία, η ανησυχία, ο τρόμος και η κεφαλαλγία. Η χρήση των εισπνεόμενων β<sub>2</sub> – αγωνιστών βραχείας δράσης για την αντιμετώπιση του άσθματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γενικές γραμμές θεωρείται ασφαλής.<sup>12,13,14</sup> Παρόλα αυτά όμως, η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή, ιδιαίτερα όταν αυτή αφορά στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.<sup>15,16</sup> Το 2008 ο Lin και οι συνεργάτες του σε μελέτη τους που περιλάμβανε 381 νεογνά που γεννήθηκαν με γαστροέκταση και 4121 νεογνά που γεννήθηκαν χωρίς συγγενείς ανωμαλίες δημοσίευσαν ότι υπάρχει σχέση ανάμεσα στην εμφάνιση γαστροέκτασης και τη χρήση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου που εκτείνεται ένα μήνα πριν από την εγκυμοσύνη και μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου. Εισπνεόμενοι β<sub>2</sub> – αγωνιστές βραχείας δράσης, εισπνεόμενοι β<sub>2</sub> – αγωνιστές μακράς δράσης ή συνδυασμός και των δύο φαρμάκων χορηγήθηκαν σε σύνολο 113 ασθματικών εγκύων. Το 71% των περιπτώσεων χρησιμοποιήσαν εισπνεόμενους β<sub>2</sub> – αγωνιστές βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη). Η χρήση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του άσθματος στην εγκυμοσύνη έδειξε να σχετίζεται με στατιστικά αυξημένο κίνδυνο για γαστροέκταση στα νεογνά. Παράλληλα, οι ίδιοι συγγραφείς στην ίδια μελέτη έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική σχέση ανάμεσα στη γαστροέκταση και τη χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη.<sup>17</sup> Η ασφάλεια των εισπνεόμενων β<sub>2</sub> – αγωνιστών μακράς δράσης που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση του άσθματος στην εγκυμοσύνη παραμένει σταθερή τα τελευταία χρόνια. Γενικά, με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες οι εισπνεόμενοι β<sub>2</sub> – αγωνιστές βραχείας και μακράς δράσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του άσθματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στη χορήγησή τους και στην εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο.<sup>18,19</sup> Πρόσφατα το 2014, ο Eltonsy και οι συνεργάτες του σε μετα

**Πίνακας 2.** Κατηγοριοποίηση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη σύμφωνα με το United States Food and Drug Administration (FDA). Reproduced with permission from: Lacy CF, Armstrong LL, Goldam MP, Lance LL, Lexi – Comp Drug Information Handbook, 20th Edition, Hudson, OH: Lexi – Comp, 2011

Κατηγορία Α	Ελεγχόμενες μελέτες δεν έδειξαν κίνδυνο. Ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους απέτυχαν να δείξουν κίνδυνο για το έμβρυο στο πρώτο τρίμηνο χωρίς να υπάρχει ένδειξη κινδύνου στο τελευταίο τρίμηνο. Δεν φαίνεται να υπάρχει βλάβη για το έμβρυο.
Κατηγορία Β	Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν κίνδυνο. Μελέτες σε ζώα που κνοφορούσαν δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους, ενώ μελέτες σε ζώα που κνοφορούσαν έδειξαν μια παρενέργεια που δεν επιβεβαιώθηκε σε ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο χωρίς να υπάρχει ένδειξη κινδύνου τα τελευταία τρίμηνα.
Κατηγορία C	Δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί ο κίνδυνος. Μελέτες σε ζώα που κνοφορούσαν δεν έδειξαν παρενέργεια στο έμβρυο, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες ή μελέτες σε γυναίκες και ζώα. Τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται μόνο αν τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.
Κατηγορία D	Υπάρχει ένδειξη κινδύνου. Υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβρυο στον άνθρωπο, αλλά τα οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου για την έγκυο κάνει πιθανόν τη χορήγηση αποδεκτή παρά τον κίνδυνο.
Κατηγορία X	Αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ανωμαλίες εμβρύου ή υπάρχει ένδειξη κινδύνου για το έμβρυο από την εμπειρία στον άνθρωπο ή αμφότερα τα παραπάνω και ο κίνδυνος από τη χρήση του φαρμάκου στην κύηση σε εγκύους εμφανώς υπερβαίνει κάθε δυνατό όφελος. Το φάρμακο Αντενδείκνυται στις γυναίκες που είναι ή πρόκειται να μείνουν έγκυες.

– ανάλυση που περιελάμβανε τα αποτελέσματα 21 μελετών δημοσίευσαν ότι σε τέσσερις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν βραχείας δράσης εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές ο κίνδυνος για συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου ήταν σημαντικά αυξημένος. Μία μελέτη, παρόλο που οι δόσεις των χορηγούμενων φαρμάκων ήταν αυξημένες έδειξε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες. Επίσης, σε μία μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν μακράς δράσης εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές ο κίνδυνος για συγγενείς ανωμαλίες ήταν αυξημένος, ενώ σε τέσσερις μελέτες που χορηγήθηκαν β2 – αγωνιστές (εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές βραχείας δράσης και/ή εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές μακράς δράσης) ο κίνδυνος για συγγενείς ανωμαλίες ήταν σημαντικά αυξημένος. Σε μια μελέτη μετά από τη χορήγηση εισπνεόμενων β2 – αγωνιστών μακράς δράσης διαπιστώθηκε μειωμένο βάρος γέννησης των νεογνών.<sup>20</sup>

Ο Cossette και οι συνεργάτες του μελέτησαν την έκβαση της εγκυμοσύνης και το περιγεννητικό αποτέλεσμα από τη χορήγηση των εισπνεόμενων β2 – αγωνιστών μακράς δράσης και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του άσθματος των εγκύων γυναικών. Η μελέτη περιελάμβανε 547 έγκυες στις οποίες χορηγήθηκαν εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές μακράς δράσης (385 σαλμετερόλη και 162 φορμοτερόλη) και 3798 έγκυες στις οποίες χορηγήθηκαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (3190 φλουτικαζόνη και 608 βουδεσονίδη), αντίστοιχα. Οι συγγραφείς αναλύοντας τα αποτελέσματα δημοσίευσαν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με το χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών (odds ratio [OR], 0.91; 95% confidence interval [CI], 0.44 – 1.88), τον πρόωρο τοκετό (OR, 1.11; 95% CI, 0.56 – 2.23), και τα μικρά για την ηλικία της κύησης νεογνά (OR, 1.16; 95% CI, 0.67 – 2.02) ανάμεσα σε γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε σαλμετερόλη σε σχέση με φορμοτερόλη και ανάμεσα σε γυναίκες που χορηγήθηκε φλουτικαζόνη σε σχέση με βουδεσονίδη (χαμηλό βάρος γέννησης νεογνών: OR, 1.08; 95% CI, 0.76 – 1.52; πρόωρος τοκετός: OR, 1.07; 95% CI, 0.78-1.49; και, μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά OR: 1.10; 95% CI, 0.85 – 1.44).<sup>21</sup>

Οι μεθυλξανθίνες χρησιμοποιούνται ευρέως στο παρελθόν. Σήμερα έχει τεκμηριωθεί ότι δεν συμβάλλουν αποτελεσματικά στη δράση των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών β – αγωνιστών. Η χρήση τους σε οξείες εξάρσεις είναι αμφιλεγόμενη. Η χρήση της θεοφυλλίνης και της αμινοφυλλίνης θεωρείται ασφαλής κατά την κύηση, αλλά δεν αποτελούν τη θεραπεία εκλογής των ασθματικών εγκύων. Στην περίπτωση που η χορήγηση θεοφυλλίνης κριθεί απαραίτητη τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα των εγκύων γυναικών πρέπει να είναι χαμηλά (8 – 12 μg/ml). Επιπλέον, όπως και οι β2 – αγωνιστές, η θεοφυλλίνη μπορεί να αναστείλει τις ωδίνες από τη μήτρα πιθανότατα μέσω της αυξανόμενης κυκλικής AMP και να προκαλέσει ταχυκαρδία και ευερεθιστότητα στο έμβρυο.<sup>22</sup> Πρόσφατα, ο Bain και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα των μελετών τους που περιελάμβαναν 1181 έγκυες με τα νεογνά τους δεν διαπίστωσαν σαφή διαφορά στον κίνδυνο για επιδείνωση του άσθματος στις περιπτώσεις εκείνες που χορηγήθηκε εισπνεόμενη μπεκλομεθαζόνη επιπρόσθετα στη συνήθη θεραπεία συντήρησης της νόσου. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε διαφορά όταν χορηγήθηκε εισπνεόμενη μπεκλομεθαζόνη συγκρινόμενη με χορήγηση θεοφυλλίνης από το στόμα σαν θεραπεία συντήρησης του άσθματος. Τέλος, σε καμία από τις μελέτες τα νεογνά δεν χρειάστηκαν νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας.<sup>23</sup>

Κορτικοστεροειδή. Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν ισχυρά αντιφλεγμονώδη φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή ουσιών, όπως είναι οι προσταγλανδίνες οι οποίες θεωρούνται υπεύθυνες σε ένα βαθμό για την απόφραξη των βρόγχων και την πρόκληση συμπτωμάτων στους ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χορηγηθούν είτε παρεντερικά, είτε από το στόμα, είτε σε εισπνοές. Σε σοβαρούς παροξυσμούς της νόσου προτιμάται η παρεντερική χορήγηση ή η από του στόματος λήψη για μικρό όμο χρονικό διάστημα. Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών από την εισπνευστική οδό έχει ελαχιστοποιήσει τις παρενέργειες και μπορεί να εφαρμοσθεί με ασφάλεια στη μακροχρόνια αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του βρογχικού άσθματος. Η κλινική εμπειρία

**Πίνακας 3.** Τα κυριότερα αντιασθματικά φάρμακα και η βαθμονόμησή τους σύμφωνα με την FDA για χρήση στην εγκυμοσύνη

κατηγορία φαρμάκου	φαρμακευτική ουσία	κατηγορία FDA
<b>β – αδρενεργικοί αγωνιστές</b>	σαλβουταμόλη	<b>C</b>
	τερβουταλίνη	<b>B</b>
	σαλμετερόλη	<b>C</b>
	φορμοτερόλη	<b>C</b>
<b>κορτικοστεροειδή</b>	βουδεσονίδη	<b>B</b>
	μπεκλομεθαζόνη	<b>C</b>
	φλουνισολίδη	<b>C</b>
	φλουτικαζόνη	<b>C</b>
	πρεδνιζόνη	<b>B</b>
	πρεδνιζολόνη	<b>C</b>
<b>μεθυλξανθίνες</b>	θεοφυλλίνη	<b>C</b>
	αμινοφυλλίνη	<b>C</b>
<b>αντιλευκοτριενικά</b>	montelukast	<b>B</b>
	zafirlukast	<b>B</b>
<b>αντιισταμινικά</b>	αστεμιζόλη	<b>C</b>
	λοραταδίνη	<b>B</b>
	σεριτιζίνη	<b>B</b>
	φεξοφεναδίνη	<b>C</b>

και οι διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του άσθματος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης γενικά είναι ασφαλής. Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μη χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών αποτελούν μεγαλύτερη απειλή για το έμβρυο – νεογνό συγκριτικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των φαρμάκων.<sup>24,25</sup>

Το 2015 ο Eltonsy και οι συνεργάτες του στην προσπάθειά τους να εκτιμήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων συγγενών ανωμαλιών μετά από τη φαρμακευτική αντιμετώπιση του άσθματος στην εγκυμοσύνη μελέτησαν δύο ομάδες εγκύων. Στη μία μελέτη συμπεριλήφθηκαν 643 γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές μακράς δράσης και χαμηλής δοσολογίας εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και 305 γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε μέτρια δοσολογία. Στην άλλη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 198 γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές μακράς δράσης και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε μέτρια δοσολογία και 156 γυναίκες που τους χορηγήθηκε υψηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Η εμφάνιση μείζονων συγγενών ανωμαλιών ήταν 6.9% και 7.2%, αντίστοιχα. Ο κίνδυνος για τις μείζονες συγγενείς ανωμαλίες ήταν 1.1 (95% CI, 0.6 – 1.9) όταν χορηγήθηκαν εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές μακράς δράσης και χαμηλής δόσης εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή συγκρινόμενα με μέτριας δοσολογίας εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και 1.2 (95% CI, 0.5 – 2.7) όταν χορηγήθηκαν εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές μακράς δράσης με μέτριας δοσολογίας εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή συγκρινόμενα με τη χορήγηση υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Ο κίνδυνος για μείζονες συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου ήταν ίδιος όταν

χορηγήθηκαν εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές μακράς δράσης και συνδυασμοί εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών με τον κίνδυνο που προέκυψε από τη χορήγηση υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του άσθματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>26</sup>

Αντίθετα, πολλές είναι οι ερευνητικές μελέτες σήμερα που εστιάζουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν στο έμβρυο – νεογνό μετά από συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του άσθματος στην εγκυμοσύνη. Ο Bracken και οι συνεργάτες του στη μελέτη τους που περιελάμβανε 873 έγκυες με ιστορικό άσθματος και 1333 έγκυες χωρίς ιστορικό άσθματος διαπίστωσαν ότι η βαρύτητα και η συχνότητα των συμπτωμάτων της νόσου δεν σχετίζονταν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Ωστόσο η χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (OR 3.37 [95% CI: 1.66 – 6.86]).<sup>27</sup> Παρόλα αυτά όμως, τα αποτελέσματα από τη συστηματική χορήγηση των κορτικοστεροειδών πρέπει να ισοσταθμιστούν με την αναγκαιότητα χορήγησης συστηματικής θεραπείας, προκειμένου να επιτευχθεί κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο ο έλεγχος του οξέος και/ή επιδεινούμενου άσθματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>28</sup>

Αναστολείς των λευκοτριενίων. Τελευταία στη θεραπευτική αντιμετώπιση του άσθματος των εγκύων εισήχθη μια νέα ομάδα αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, οι αναστολείς των λευκοτριενίων. Τα φάρμακα αυτά λαμβάνονται από το στόμα και μπορούν να μειώσουν τις ανάγκες σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανταγωνιστές λευκοτριενίων, όπως η μοντελουκάστη και η ζαφρολουκάστη μπορούν να χρησιμοποιηθούν παράλληλα με

τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, και τυπικά επίσης σε συνδυασμό με μακράς δράσης ανταγωνιστές β – αδρενοποδοχέων. Δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για την υποστήριξη της χρήσης σε οξείες παροξύνσεις. Η έκθεση στη μοντελουκάστη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο πάνω από 1% – 3% με σημείο αναφοράς το γενικό πληθυσμό.<sup>29</sup> Πρόσφατα, ο Bakhireva και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η χρήση αναστολέων των λευκοτριενίων στην εγκυμοσύνη σχετικά είναι ασφαλής και δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμβρυϊκή απώλεια, σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό και χαμηλό Apgar score γέννησης των νεογνών.<sup>30</sup> Omalizumab. Σε περιπτώσεις αλλεργικής αιτιολογίας άσθματος η χορήγηση omalizumab ενδεχομένως αποτελεί έναν σημαντικό θεραπευτικό παράγοντα στη σύγχρονη αντιμετώπιση της νόσου στην εγκυμοσύνη. Η δοσολογία του omalizumab βασίζεται στο βάρος σώματος και στα επίπεδα συγκέντρωσης της ανοσοσφαιρίνης E στον ορό του αίματος της μητέρας. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν συγκέντρωση ανοσοσφαιρίνης E ανάμεσα σε 30 και 700 IU/ml και βάρος σώματος όχι μεγαλύτερο από 150 kg. Παρόλα τα πιθανά οφέλη που μπορεί να έχει η χορήγηση του φαρμάκου στην εγκυμοσύνη, η χρήση του omalizumab στις ασθματικές έγκυες, και γενικότερα η χορήγηση ειδικής ανοσοθεραπείας, πρέπει μελλοντικά να επανεξετασθεί με περισσότερες και μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες μελέτες, προκειμένου να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό περιγεννητικό αποτέλεσμα.<sup>31,32</sup>

Αντιμετώπιση κατά τον τοκετό. Η επιδείνωση του άσθματος είναι μια σοβαρή κατάσταση η οποία ευτυχώς σπάνια εκδηλώνεται κατά τον τοκετό. Ωστόσο είναι πολύ σημαντικό οι ασθματικές έγκυες να γνωρίζουν ότι πρέπει να συνεχίζουν την φαρμακευτική αντιασθματική αγωγή και κατά τον τοκετό. Στις περιπτώσεις εκείνες που οι ασθματικές έγκυες ήταν υπό αγωγή με στεροειδή από το στόμα (prednisolone σε δόση 7.5 mg την ημέρα για πάνω από 2 εβδομάδες) με την έναρξη του τοκετού πρέπει να λάβουν ενδοφλέβια υδροκορτοζόνη σε δόση 100mg ανά 6ωρο – 8ωρο για τις πρώτες 24 ώρες. Σε περίπτωση που χρειασθεί αναισθησία είναι προτιμότερη η περιοχική αναισθησία σε σχέση με τη γενική. Η επισκληρίδια αναισθησία μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου και βελτιώνει την καρδιακή παροχή. Η χορήγηση ινδομεθακίνης, όταν αυτή κρίνεται απαραίτητη πρέπει να γίνεται με προσοχή, διότι μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο, ειδικά σε ασθενείς με ευαισθησία στο σαλικυλικό οξύ. Παρόμοια, βρογχόσπασμο είναι δυνατό να προκαλέσει και η προσταγλανδίνη F2α, με αποτέλεσμα η χρήση της για τη διακοπή της κύησης, την πρόκληση τοκετού και για την αντιμετώπιση της ατονίας της μήτρας πρέπει να αποφεύγεται στις ασθματικές έγκυες ή να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή. Αντίθετα, οι προσταγλανδίνες E1 και E2 θεωρούνται ασφαλείς στην πρόκληση τοκετού. Παρόμοια, η οκυτοκίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής για πρόκληση τοκετού και για τον έλεγχο αιμορραγίας μετά τον τοκετό.<sup>33,34</sup> Τελευταία, ο Larpin και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ότι η χρήση αντιβιοτικών κατά την κύηση μπορεί να σχετίζεται με την εκδήλωση άσθματος σε παιδιά με προδιάθεση για άσθμα.<sup>35</sup> Χρόνος και τρόπος τοκετού. Η καταλληλότερη επιλογή του χρόνου και του τρόπου αποπεράτωσης του τοκετού εξαρτάται κυρίως από την παρουσία ή όχι επιπλοκών της νόσου. Σε περίπτωση ενδομήτριας ασφυξίας του εμβρύου επιβάλλεται

η άμεση πρόκληση τοκετού με όλες τις πιθανές σοβαρές συνέπειες που είναι δυνατόν να συνεπάγεται η προωρότητα. Σε ασυμπτωματικές μορφές της νόσου και όταν δεν υπάρχουν σημεία εμβρυϊκής δυσχέρειας ο τοκετός προτιμάται κατά το δυνατόν στο τέρμα της κύησης. Η επιλογή του καταλληλότερου τρόπου του τοκετού έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης αντιπαράθεσης και διχογνωμίας στη σύγχρονη καθημερινή μαιευτική κλινική πράξη. Επί απουσίας συμπτωμάτων οξέος άσθματος η καισαρική τομή δεν πρέπει να αντενδείκνυται. Σε περίπτωση όμως εκδήλωσης ασθματικής κρίσης η οποία είναι απειλητική για τη ζωή της εγκύου και δεν ανταποκρίνεται στις σύγχρονες τυπικές θεραπευτικές αγωγές κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης η καισαρική τομή θα πρέπει να θεωρείται σαν την τελική προσπάθεια για τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας της εγκύου.<sup>36</sup>

### Συμπεράσματα

Το άσθμα είναι η πιο συχνή πάθηση του αναπνευστικού συστήματος κατά την κύηση. Η επίδραση του άσθματος στην εγκυμοσύνη αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα το οποίο πρέπει να απασχολεί τόσο τις ίδιες τις έγκυες, όσο και τους θεράποντες ιατρούς. Η ύπαρξη εξειδικευμένης ιατρικής ομάδας αποτελούμενη από πνευμονολόγο, νεογνολόγο και μαιευτήρα – γυναικολόγο σε στενή συνεργασία κρίνεται απαραίτητη, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή παρακολούθηση αυτών των ασθενών και να διασφαλισθεί κατά το μέγιστο δυνατό το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Η επιτυχής έκβαση της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με άσθμα προϋποθέτει την αποφυγή ή τον έλεγχο των ερεθισμάτων που ενδέχεται να πυροδοτήσουν μια ασθματική κρίση, την σχετική με τη νόσο εκπαίδευση – ενημέρωση των εγκύων, την αντικειμενική παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας της εγκύου, την τακτική παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου και την εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής. Η πλειονότητα των φαρμάκων που απαιτούνται για τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου στην εγκυμοσύνη θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για την υγεία του εμβρύου, αλλά ο κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών παραμένει σχετικά υψηλός. Οι εισπνεόμενοι β2 – αγωνιστές βραχείας δράσης αποτελούν τη συνιστώμενη θεραπεία για τα οξέα συμπτώματα της νόσου. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για το επίμονο άσθμα. Η χορήγηση πρεδνιζόνης, θεοφυλλίνης, αντιοισθημικών και αναστολέων υποδοχέων λευκοτριενίων δεν αντενδείκνυται στις ασθματικές έγκυες κατά την κύηση και τη γαλουχία. Η καισαρική τομή φαίνεται να αποτελεί απόλυτη ένδειξη σε κάθε περίπτωση οξέος ή επιδεινούμενου άσθματος στο τέλος της κύησης.

### Current therapeutic data in management of asthma during pregnancy

#### Thanasas K.I.

Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital of Trikala

Correspondence: Thanasas I.

33 Efklí str., 42100 Trikala, Greece

Tel.: +30 2431029103, +30 6944766469

E - mail: thanasasg@hotmail.com

## Summary

Asthma is the most common obstructive pulmonary during pregnancy. Respiratory infections are the main predisposing factor. The clinical diagnosis of asthma in pregnant usually is not easy. Despite this, the early recognition of symptoms and risk factors related to the disease and the application of modern advanced technologies today enable the timely diagnosis and treatment. Strict respiratory monitoring of the pregnant woman, the regular monitoring of the fetal condition and customization of medication to achieve lung function is the basis of therapeutic approach of the disease in pregnancy, whose purpose is to avoid undesirable serious complications concerning both the mother and the fetus but also the newborn. In this article on the basis of the systematic arrangement and treatment of contemporary literature regarding attempts the review of asthma during pregnancy, regarding the basic principles of addressing these pregnant.

Key words: asthma, pregnancy, asthma management during pregnancy

## Βιβλιογραφία

- Bentaleb F, Tachinante R, Tazi A. Asthma and pregnancy. *Rev Pneumol Clin* 2003; 59: 25 – 31.
- Schatz M, Harden K, Fosythe A, Chilingar L, Hoffman C, et al. The course of asthma during pregnancy, postpartum, and with successive pregnancies: A prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 509 – 517.
- Dombrowski MP. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 667 – 681.
- Racusin DA, Fox KA, Ramin SM. Severe acute asthma. *Semin Perinatol* 2013; 37: 234 – 245.
- Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med*. 2015; 127: 349 – 358.
- Hernandez E, Angel CS, Johnson JWC. Asthma in pregnancy. *Current concepts. Obstet Gynecol* 1980; 55: 739 – 743.
- Chan AL, Juarez MM, Gidwani N, Albertson TE. Management of Critical Asthma Syndrome during Pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48: 45 – 53.
- Gade EJ, Thomsen S, Lindenberg S, Kyvik KO, Lieberoth S, Backer V. Asthma affects time to pregnancy and fertility: a register – based twin study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1077 – 1085.
- National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment – 2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 34 – 46.
- British Thoracic Society British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline 2012. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Available at <http://www.britthoracic.org.uk/Portals/0/Guidelines/AsthmaGuidelines/sign101%20Jan. 2020>
- Chamberlain C, Williamson GR, Knight B, Daly M, Halpin DM. Investigating Women's Experiences of Asthma Care in Pregnancy: A Qualitative Study. *Open Nurs J*. 2014; 8: 56 – 63.
- Guy ES, Kirumaki A, Hanania NA. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Clin*. 2004; 20: 731 – 745, x.
- Rocklin RE. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2011; 32: 189 – 197.
- Vasilakis – Scaramoxa C, Aschengrau A, Cabral HJ, Jick SS. Asthma drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 363 – 368.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al; Maternal – Fetal Medicine Units Network, The National Institute of Child Health and Development National Heart, Lung and Blood Institute. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1040 – 1045.
- Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2 – agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91: 937 – 947.
- Lin S, Munsie JP, Herdt – Losavio ML, Bell E, Druschel C et al; National Birth Defects Prevention Study. Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol*. 2008; 168: 73 – 79.
- Bakhireva LN, Schatz M, Chambers CD. Effects of maternal asthma and gestational asthma therapy on fetal growth. *J Asthma* 2007; 44: 71 – 76.

- Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 93 – 110.
- Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. Beta2 – agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: a systematic review. *Respir Med*. 2014; 108: 9 – 33.
- Cossette B, Beauchesne MF, Forget A, Lemièrre C, Larivée P, et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112: 459 – 464.
- Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy, Executive Summary: Management of Asthma during Pregnancy, National Asthma Education Program, National Heart Lung and Blood Institute, NHI Publication No 93-3279A March 1993.
- Bain E, Pierides KL, Clifton VL, Hodyl NA, Stark MJ, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10: CD010660.
- Lemièrre C, Blais L. Are inhaler corticosteroids taken during pregnancy harmless? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 501 – 502.
- Rahini, Nikfar S, Abdollahi M. Meta – analysis finds of use of inhaler corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta – analysis review. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 447 – 452.
- Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting  $\beta$  -agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 123 – 130.
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 739 – 752.
- Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, et al; Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 917 – 923.
- Koren G, Sarkar M, Einarson A. Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010; 56: 881 – 882.
- Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff – Cohen HS, Johnson D, et al; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 618 – 625.
- Kupry – Lipi ska I, Tworek D, Kuna P. Omalizumab in pregnant women treated due to severe asthma: two case reports of good outcomes of pregnancies. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014; 31: 104 – 107.
- El – Qutob D. Off – Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun 6. [Epub ahead of print]
- British Guideline on the Management of Asthma (2009). A National Clinical Guideline. Pp. 1-132 [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk).
- Rooney Thompson M, Towers CV, Howard BC, Hennessy MD, Wolfe L, Heitzman C. The use of prostaglandin E in peripartum patients with asthma. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212: 392.e1-3.
- Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, Freels S, Chavez N, et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at – risk children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114: 203 – 207.
- Lo JO, Boltax J, Metz TD. Cesarean delivery for life – threatening status asthmaticus. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 422 – 424.