

Farmakoterapia chorób układu ruchu u kobiet w ciąży

Pharmacotherapy of rheumatic and orthopedic diseases during pregnancy

Jolanta Patro-Małysza, Beata Marciniak, Żaneta Kimber-Trojnar,
Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska, Radziszław Mierzyński, Jacek Bartosiewicz,
Bożena Leszczyńska-Gorzela, Jan Oleszczuk

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Planowanie lub obecność ciąży ogranicza możliwości leczenia kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów, innymi chorobami układowymi czy ortopedycznymi. Ciąża jest stanem, który należy omówić ze wszystkimi pacjentkami z chorobami układu ruchu, które są w wieku rozrodczym. Większość chorób układowych, które są dobrze kontrolowane przed ciążą, nie pogorszy się w czasie ciąży, pod warunkiem że pacjentka kontynuuje leczenie odpowiednio dobranymi preparatami. Jednak liczne leki powinny być wykluczone mimo swojej skuteczności. Niektóre z nich, takie jak metotreksat, leflunomid, abatacept i rytuksymab, powinny być odstawione w momencie planowania ciąży, inne – jak bisfosfoniany – mogą być stosowane do momentu zapłodnienia. Istnieją również preparaty dopuszczone do stosowania podczas ciąży (środki przeciwmalaryczne, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna, kortykosteroidy, leki przeciwbólowe i antybiotyki), a więc mogą być podawane do czasu porodu. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być bezpiecznie podawane do 32. tygodnia ciąży. Najważniejszym czynnikiem przy planowaniu leczenia pacjentek z chorobami układowymi w okresie ciąży jest możliwość indywidualizacji zaleceń. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat możliwości stosowania preparatów wykorzystywanych w leczeniu chorób układu ruchu u kobiet ciężarnych oraz karmiących piersią.

Słowa kluczowe: choroby układowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki modyfikujące proces zapalny, leki immunosupresyjne, ciąża

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 2: 56–65

Wprowadzenie

Choroby układu ruchu często współistnieją z ciążą. Niektóre z nich w przebiegu ciąży ulegają zaostrzeniu i mogą mieć znaczny wpływ na jej przebieg. Jedną z częstszych chorób z tej grupy jest reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), choroba przewlekła, która w początkowej fazie atakuje drobne stawy rąk, kolana, barki. Zachorowalność dotyczy głównie kobiet w wieku 30–45 lat (stosunek chorych kobiet do mężczyzn wynosi 3:1). Ciąża powikłana RZS zdarza się raz na 1000–2000 przypadków [1]. W 48–90% przypadków podczas ciąży

można zaobserwować remisję objawów, mimo to 40–50% pacjentek chorych na RZS wymaga podczas ciąży zastosowania farmakoterapii. Równie często powodzenie koncepcji, a co za tym idzie ciążę, obserwujemy wśród kobiet chorujących przewlekłe na tocznia rumieniowatego układowego. Ryzyko zaostrzenia tej choroby podczas ciąży wynosi 10–20%, sama choroba może negatywnie wpływać na przebieg ciąży poprzez wzrost ryzyka poronienia (ryzyko to zwiększa się wraz z czasem trwania ciąży, > 20. tygodnia jest 8-krotnie większe niż w całej populacji), poprzez powikłania nerkowe i wzrost ciśnienia tętniczego oraz może być przyczyną bloku

Tabela 1. Klasyfikacja leków stosowanych w ciąży według FDA

| Kategoria | Definicja |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Badania z grupą kontrolną nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze, możliwość uszkodzenia płodu wydaje się bardzo mało prawdopodobna |
| B | Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu |
| C | Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani u ludzi |
| D | Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko (np. w stanach zagrażających życiu lub chorobach, w których inne, bezpieczne leki nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne) |
| X | Badania przeprowadzone na zwierzętach lub u ludzi wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku bądź istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania |

i innych wad serca noworodka (jako składowa noworodkowego zespołu tocznia) [1]. W literaturze opisywane są również ciężarne chorujące przewlekłe na twardzinę układową, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Opisywane są również pojedyncze przypadki dny moczanowej współistniejącej z ciążą. Do rzadkich jednostek chorobowych zaliczamy także osteoporozę związaną z ciążą i laktacją (PLO, *pregnancy and lactation-associated osteoporosis*) [2] oraz związaną z ciążą osteoporozę kręgosłupa (PPSO, *pregnancy-associated spinal osteoporosis*) [3]. Należy również pamiętać o chorobach powstałych w następstwie urazów, którym ulega 6–8% kobiet w ciąży. Najczęstsze typy urazów wśród ciężarnych to urazy komunikacyjne (59,6%) oraz upadek w wyniku utraty równowagi (22,3%), które mogą doprowadzić między innymi do urazu klatki piersiowej, uszkodzenia kręgosłupa czy złamania kości kończyn. Ciąża powikłana urazem jest ciążą wysokiego ryzyka, wymagającą leczenia przez wielodyscyplinarny zespół lekarzy [4].

Wiele młodych kobiet cierpiących z powodu chorób reumatologicznych ma możliwość donoszenia ciąży i urodzenia zdrowego dziecka. Zwiększone ryzyko dotyczy głównie stanów zaostrenia choroby oraz ciąży nieplanowanej w przypadku terapii lekami teratogennymi, dlatego istotne jest, by młode kobiety chorujące przewlekłe na choroby autoimmunologiczne objąć opieką przedkonceptyjną uwzględniającą terapię antykoncepcyjną w przypadku nieplanowania ciąży bądź odpowiednią modyfikację leczenia, jeżeli para decyduje się na dziecko. Istotna jest w tym przypadku współpraca wielodyscyplinarnego zespołu, w skład którego oprócz położnika wejdą również lekarze specjaliści w dziedzinie chorób układu ruchu.

Częste współistnienie chorób układu ruchu z ciążą wymaga stosowania u kobiet ciężarnych złożonych terapii. Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) sklasyfikowała leki pod względem bezpieczeństwa ich stosowania podczas ciąży (tab. 1). Informacje na temat przynależności leku do danej kategorii można znaleźć w ulotce dołączonej do każdego leku. Powyższa klasyfikacja oparta jest głównie na badaniach na zwierzętach. Wpływ nowo wprowadzanych leków nie jest badany na kobietach ciężarnych, jedyne dane, jakie posiadamy na temat niekorzystnego działania nowych leków, pochodzą z opisów przypadków, gdy dany lek został zastosowany nieświadomie u kobiety będącej już w ciąży, dlatego też bardzo często powyższa klasyfikacja nie jest wydolna w przypadku kobiet przewlekłe chorych bądź wymagających terapii zaawansowanych.

Z dotychczasowych badań wynika, że około 20% ciężarnych stosuje leki przyporządkowane do kategorii C, D lub X według FDA. Najczęściej stosowany jest ibuprofen, naproksen czy albuterol. Z opracowanego we Francji raportu wynika, że 99% ciężarnych stosuje w czasie ciąży leki, w tym 1–6% leki zaliczane do kategorii X (udowodnione działanie uszkodzające płód), a 59% – leki zaliczane do kategorii D (udowodnione niekorzystne oddziaływanie na płód) [5].

Istotnym aspektem wpływu farmakoterapii na płód są możliwe skutki odległe, które mogą się ujawniać niejednokrotnie dopiero po kilku, kilkunastu latach. Ponieważ długoletnia obserwacja skutków zastosowania leków *in utero* nie jest prosta, istnieją jedynie sporadyczne doniesienia na ten temat, co dodatkowo utrudnia podejmowanie decyzji o wprowadzeniu terapii w czasie ciąży. Rekomendacje na temat zasad stosowania leków w czasie ciąży różnią się pomiędzy poszczególnymi

Tabela 2. Wpływ niesteroidowych i nienarkotycznych leków przeciwbólowych na ciążę

| Lek | Kategoria wg FDA – trymestry ciąży | | | Transfer przez łożysko | Wpływ na płód/dziecko | Zastosowanie w ciąży |
|-------------------------------------|------------------------------------|----|-----|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| | I | II | III | | | |
| Paracetamol | B | B | B | Tak | Brak wpływu teratogennego | Lek przeciwbólowy z wyboru |
| Metamizol | C | C | C | | Uszkodzenie szpiku, ostra białaczka szpikowa, guz Wilmsa u noworodków | Przeciwwskazany, z wyjątkiem szczególnych wskazań |
| Kwas acetylosalicylowy – małe dawki | C | C | C | Tak | Przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego, wzrost ryzyka krwawienia do OUN u noworodka | W szczególnych sytuacjach w małych dawkach (< 325 mg/dobę) |
| Ibuprofen | C | C | D | Tak | Przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego Botalla, nefrotoksyczność, niedobór płynu owodniowego | W I i II trymestrze stosować w razie zdecydowanej konieczności, nie stosować w III trymestrze |
| Ketoprofen | B | B | D | Tak | | |
| Diklofenak | B | B | D | | | |
| Piroksykam | B | B | D | | | |
| Indometacyna | B | B | D | | | |

Tabela 3. Farmakoterapia bólu u kobiet ciężarnych

| I trymestr | II trymestr | III trymestr |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szczególnie niebezpieczny okres 4.–8. tydzień – tworzenie narządów zarodka Nie stosować metamizolu | W przypadku konieczności można podać: diklofenak do 75 mg/dobę lub ibuprofen do 600 mg/dobę | Nie stosować metamizolu, NLPZ – przedłużają okres ciąży, porodu, zmniejszają ilość płynu owodniowego Ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego |
| <i>Paracetamol – lek przeciwbólowy z wyboru</i> | | |

opracowaniami. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnie dostępnych danych i opublikowanych rekomendacji dotyczących zastosowania wybranych grup leków w czasie planowania ciąży i w okresie ciąży.

Leczenie bólu w okresie ciąży

Ciężarne wymagające leczenia przeciwbólowego stanowią dla lekarzy szczególną grupę pacjentek, ponieważ większość leków przeciwbólowych przenika przez barierę trofoblastu/łożyska i może odpowiadać za szereg działań niepożądanych, włączając w to śmierć płodu, działania teratogenne, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, powikłania perinatologiczne, zaburzenia rozwoju psychofizycznego oraz wzrost zapadalności na nowotwory w okresie noworodkowym i dziecięcym. W przypadku pacjentek ciężarnych wymagających długotrwałej analgezji, szczególnie w okresie wczesnej ciąży (4.–10. tydzień – niezakończony okres organogenezy) oraz po 28. tygodniu ciąży, gdy zwiększone jest ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu Botalla, należy jako postępowanie wstępne wdrożyć niefarmakologiczne

metody leczenia bólu lub zastosować techniki analgezji regionalnej [6].

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w rekomendacjach dotyczących postępowania przeciwbólowego w ginekologii i położnictwie zaleca stosowanie u kobiet ciężarnych leków przeciwbólowych posiadających kategorię B lub – wyjątkowo i tylko w uzasadnionych przypadkach klinicznych – kategorię C bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży według kryteriów FDA (tab. 2, 3) [6].

Paracetamol – kategoria B/C

Paracetamol przenika przez barierę łożyskową oraz do pokarmu kobiecego [7]. Jest to lek z wyboru w leczeniu bólu u kobiet ciężarnych w każdym okresie ciąży, bez względu na czas jej trwania i obciążenia ogólnoustrojowe ciężarnej. W standardowych dawkach (1–4 g/dobę) charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa dla ciężarnych. Nie wykazuje działania teratogennego i toksycznego na płód, nie zwiększa ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego oraz śmierci płodu [6, 8]. W leczeniu przewlekłym powoduje niewielki wzrost ryzyka astmy u dzieci; po jego zastosowaniu w okresie między

8. i 14. tygodniem ciąży zaobserwowano wzrost ryzyka wnetrostwa u płodu [8].

Metamizol – kategoria C

Dane dotyczące zastosowania metamizolu w ciąży są sprzeczne. Przeważa pogląd, że jest on przeciwwskazany w okresie ciąży ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia szpiku, wystąpienia ostrej białaczki szpikowej, wystąpienia guza Wilmsa nerek u noworodków i niemowląt; powyżej 28.–30. tygodnia ciąży wzrost ryzyka przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botalla. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego charakterystyka produktu leczniczego nie pozwala na stosowanie metamizolu w okresie ciąży i laktacji [6].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – kategoria B,C

Prostaglandyny odgrywają istotną rolę w procesie porodu – nasilają skurcze mięśnia macicy oraz przyspieszają dojrzewanie szyjki macicy. Inhibitory cyklooksygenazy (COX) mogą wpłynąć na przedłużenie ciąży. W przeszłości podejmowano próby leczenia NLPZ zagrażającego porodu przedwczesnego.

W badaniach na zwierzętach wykazano wzrost ryzyka wystąpienia malformacji u płodu w przypadku stosowania NLPZ w I trymestrze ciąży, jednakże badania populacyjne u ludzi nie potwierdziły tych obserwacji [9]. Wykazano wzrost ryzyka poronienia po zastosowaniu NLPZ [10]. Rekomendacje ustalone przez międzynarodową grupę ekspertów podkreślają brak teratogennego działania nieselektywnych inhibitorów COX i zezwalają na ich stosowanie w I i II trymestrze ciąży [10, 11]. Aktualnie brak danych na temat stosowania w I trymestrze ciąży selektywnych inhibitorów COX-2 i powinno się unikać stosowania tych preparatów podczas ciąży.

Oba izoenzymy cyklooksygenazy – COX-1 i COX-2 – występują w *endothelium* oraz w mięśniach gładkich przewodu tętniczego, dlatego stosowanie NLPZ, zarówno I, jak i II generacji, wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botalla. Ryzyko zamknięcia przewodu tętniczego wynosi od 0%, gdy NLPZ podawane są przed 27. tygodniem ciąży, 43% w okresie od 27. do 30. tygodnia, do 61% przy stosowaniu NLPZ między 31. a 34. tygodniem ciąży. Zwężenie przewodu często cofa się w ciągu 24–48 godzin od zaprzestania terapii [8, 10].

Pozostałe skutki uboczne związane ze stosowaniem NLPZ w czasie ciąży dotyczą zmniejszenia perfuzji nerek płodu, co w efekcie może prowadzić do małowodzia oraz w przypadku indometacyny i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach do zwiększenia ryzyka krwawień do centralnego układu nerwowego u płodu. Wszystkie NLPZ, z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego w małych

dawkach, powinny być odstawione przed końcem 32. tygodnia ciąży [8]. W przypadku indometacyny działania niepożądane u płodu/novorodka opisywano, gdy nieprzeznaczony był protokół dawkowania lub gdy lek podawano po 32. tygodniu ciąży [12].

Stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (poniżej 325 mg/dobę) w czasie ciąży zostało poddane metaanalizie, która wykazała statystycznie istotnie mniejsze ryzyko porodu przedwczesnego w grupie stosującej ten lek, brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do śmiertelności okołoporodowej oraz odsetka dzieci z małą masą urodzeniową ciała. Nie stwierdzono wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego stosowanego w II i III trymestrze ciąży na funkcje nerek płodu, ciśnienie płucne czy wzrost ryzyka zamknięcia przewodu tętniczego [8].

Opioidowe leki przeciwbólowe – kategoria C

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne nie zaleca stosowania opioidów we wczesnej ciąży ze względu na ryzyko wystąpienia dystrofii wewnątrzmacicznej płodu. Nie należy w ciąży podawać petydyny ze względu na efekt obkurczania naczyń łożyska [6].

Opioidy nie wykazują działania teratogennego, jednak mogą powodować depresję oddechową oraz objawy zespołu odstawienia u noworodka, szczególnie kodeina i dihydrokodeina stosowane w III trymestrze [6, 8].

Glikokortykosteroidy – kategoria B, C

Nadmierna ekspozycja płodu na glikokortykosteroidy może skutkować wieloma działaniami niepożądanymi, które mogą ujawnić się zarówno podczas ciąży (zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, wzrost ryzyka porodu przedwczesnego, wzrost ryzyka rozszczipu podniebienia), jak i w późniejszym czasie (nadciśnienie tętnicze, wzrost aktywności układu podwzgórze–przysadka–nadnercza, zaburzenia behawioralne). Podczas ciąży płód jest chroniony przed wysokim stężeniem glikokortykosteroidów matki poprzez inaktywujące działanie łożyskowego enzymu dehydrogenazy 11- β hydroksysteroidowej typu 2, która metabolizuje kortyzol i kortykosteron do ich nieaktywnych postaci [13]. Prednizon, prednizolon i metyloprednizolon są w minimalnym stopniu transportowane do płodu i dlatego powinny być lekami z wyboru w leczeniu kobiet ciężarnych. Glikokortykosteroidy fluoropochodne, jak betametazon czy deksametazon, nie są inaktywowane w łożysku i w ponad 90% przechodzą do płodu. Preparaty te są wykorzystywane w prenatalnej terapii płodów zagrożonych porodem przedwczesnym.

Rekomendacje międzynarodowego zespołu ekspertów zalecają stosowanie prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu w terapii chorób u kobiet w ciąży [14, 15].

Tabela 4. Wpływ antybiotyków na ciążę

| Grupa | FDA | Transfer przez łożysko | Wpływ na płód/dziecko | Rekomendacje |
|----------------|-----|------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Penicyliny | B | Tak | Brak efektu teratogennego | Stosowane we wszystkich trymestrach ciąży – leki I rzutu |
| Cefalosporyny | B | Tak | Brak efektu teratogennego | Stosowane we wszystkich trymestrach ciąży – leki I rzutu |
| Makrolidy | B/C | Tak? | Brak efektu teratogennego | Erytromycyna – lek I rzutu w ciąży |
| Linkozamidy | B | Tak | Nieznany | Leki II rzutu |
| Aminoglikozydy | D | Tak | Efekt ototoksyczny, nefrotoksyczny | Tylko ze wskazań życiowych |
| Metronidazol | B | Tak | Efekt toksyczny u zwierząt | Nie stosować w I trymestrze |
| Sulfonamidy | B/C | Tak | Efekt toksyczny u zwierząt | Leki II rzutu, unikać w III trymestrze |
| Tetracykliny | D | Tak | Efekt toksyczny; uszkodzenie kości i zawiązków zębów | Bezwzględnie przeciwwskazane |
| Chinolony | C | Tak | Uszkodzenia chrząstki u zwierząt | Przeciwwskazane |

Antybiotykoterapia – kategoria B, C, D

Antybiotyki i chemioterapeutyki u kobiet ciężarnych stosuje się tylko w przypadku potwierdzonego zakażenia bakteryjnego. Terapia zakażeń zazwyczaj jest empiryczna. Istotnym czynnikiem jest znajomość możliwości działania toksycznego antybiotyku na rozwijający się płód, jednak aktualna wiedza wskazuje, że większość właściwie stosowanych antybiotyków nie powoduje poważnych uszkodzeń płodu [16].

Do antybiotyków najbezpieczniejszych we wszystkich trymestrach ciąży należą antybiotyki β -laktamowe (penicyliny, cefalosporyny) oraz erytromycyna. W dawkach terapeutycznych penicyliny nie wykazują działania teratogennego (tab. 4) [7, 16]. Ze względu na brak szkodliwego wpływu na płód oraz rzadkie i niegroźne skutki uboczne penicyliny są antybiotykami z wyboru w okresie ciąży. Cefalosporyny stosowane w dawkach terapeutycznych również nie wykazują efektu teratogennego; podobnie jak penicyliny mogą być stosowane we wszystkich trymestrach ciąży [16].

Makrolidy są alternatywą dla kobiet ciężarnych, u których stwierdzono odpowiedź alergiczną na antybiotyki β -laktamowe. Najbezpieczniejszym spośród tych leków jest erytromycyna (kategoria B). Klarytromycyna (kategoria C) w badaniach na zwierzętach wykazywała działanie toksyczne w zakresie układu sercowo-naczyniowego płodu [16].

Linkozamidy to grupa antybiotyków o podobnym spektrum działania jak makrolidy; wpływ na płód nie jest do końca znany, powinny być stosowane w sytuacji, gdy antybiotyki I rzutu nie są skuteczne [16]. Aminoglikozydy (amikacyna, gentamycyna, neomycyna, netylmycyna, streptomycyna) nie powinny być stosowane w ciągu 4 pierwszych miesięcy ciąży ze względu na działanie ototoksyczne i neurotoksyczne. Preparaty z tej grupy

powinny być stosowane podczas ciąży jedynie ze wskazań życiowych [16].

Metronidazol w badaniach na zwierzętach wykazywał niewielki efekt toksyczny, jednak obserwacje u ludzi nie potwierdziły tych doniesień; preparat ten może być stosowany w przypadku konkretnych wskazań, nie należy go jednak stosować w I trymestrze ciąży [7, 16].

Sulfonamidy wykazują działanie teratogenne w badaniach na zwierzętach, jednak efektu tego nie potwierdzono w obserwacjach u ludzi. Stosowane blisko terminu porodu powodują wzrost ryzyka wystąpienia *kernicterus* u noworodków [16].

Tetracykliny to grupa antybiotyków bezwzględnie przeciwwskazanych w okresie ciąży [7, 16]. Leki te odkładają się w kościach, zaburzając wzrost szczególnie kości długich, powodują brunatno-szare zabarwienie zębów, łatwo przenikają przez łożysko [16].

Chinolony w badaniach na zwierzętach wykazywały działanie toksyczne w zakresie stawów i kośćca płodów, powodowały zaburzenia wzrostu i poronienia. Obserwacje u ludzi nie potwierdziły tych doniesień, jednakże preparaty te są przeciwwskazane w czasie ciąży [7, 16].

Leki modyfikujące przebieg choroby oraz leki biologiczne

Leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs, *disease-modifying antirheumatic drugs*) – ta wspólna nazwa odnosi się do grupy różnorodnych terapeutyków, których wspólną cechą jest możliwość zapobiegania zmianom destrukcyjnym w przebiegu chorób o podłożu reumatycznym. Do grupy tej zaliczamy:

- niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby:
 - metotreksat,
 - leflunomid,

- sulfosalazyna,
 - hydroksychlorochina/chlorochina,
 - sole złota,
 - cyklosporyna,
 - azatiopryna,
 - D-penicylamina,
 - minocyklina;
- 2) biologiczne leki antycytokinowe:
- antagoniści czynnika martwicy nowotworów (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*):
 - infliksymab,
 - etanercept,
 - adalimumab,
 - anakinara,
 - tocilizumab;
- 3) leki biologiczne o odmiennych mechanizmach działania:
- rytuksymab,
 - abatacept.

Leki przeciwwskazane w okresie ciąży i w okresie okołokoncepcyjnym

Metotreksat

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, zastosowany w I trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u płodu znanych pod nazwą płodowego zespołu amniopteryna/metotreksat. Do objawów tego zespołu należą: hipoplazja żuchwy, rozszczep podniebienia, wadliwe kostnienie czaszki, wady uszu, szpotawość i koślawość stóp oraz zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu [17, 18]. Najbardziej teratogeny efekt metotreksatu ujawnia się między 5. a 8. tygodniem ciąży, zastosowanie preparatu w innym okresie ciąży również może skutkować obecnością wad wrodzonych. Niskodawkowe pulsy metotreksatu stosowane raz w tygodniu w II i III trymestrze ciąży wiążą się z 5–10-procentowym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u płodu [10, 14, 15].

Lek jest przeciwwskazany w ciąży; terapia powinna być przerwana 3 miesiące przed planowaną ciążą (kobieta powinna odczekać przynajmniej jeden cykl menstruacyjny po odstawieniu metotreksatu, zanim zacznie się starać o dziecko). Konieczna jest suplementacja kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym. W trakcie leczenia oraz 8–12 tygodni po jego zakończeniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcji [7, 18, 14].

Leflunomid

Leflunomid jest to lek immunosupresyjny wykazujący właściwości antyproliferacyjne względem limfocytów T i właściwości przeciwzapalne. Wyniki badań na zwierzętach wykazały teratogenne i embriotoksyczne działanie preparatu – nieprawidłowości dotyczyły głównie budowy

układu szkieletowego oraz zaburzeń w centralnym systemie nerwowym, dlatego FDA zakwalifikowała preparat do kategorii X [10, 14, 15, 18].

Leflunomid jest przeciwwskazany podczas ciąży; w trakcie terapii należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Po zakończeniu leczenia czas wykrywania aktywnych metabolitów leflunomidu w plazmie wynosi 2 lata, dlatego przez taki okres od zakończenia terapii należy się wstrzymać z planowaniem ciąży. Okres ten można skrócić dzięki zastosowaniu procedury *wash out* przy użyciu cholestyraminy lub węgla aktywnego. W obu przypadkach przed podjęciem koncepcji należy skontrolować poziom aktywnych metabolitów dwukrotnym oznaczeniem, w odstępie przynajmniej 14 dni; stężenie aktywnego metabolitu w osoczu poniżej 0,02 mg/l uznaje się za bezpieczne [10, 14, 18].

Abatacept

Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący, konieczny do pełnej aktywacji limfocytów T wykazujących ekspresję CD28 [7]. Nie jest lekiem I rzutu w leczeniu RZS, terapię rozpoczyna się w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami z grupy DMARDS oraz inhibitorami TNF. Potwierdzono zdolność abataceptu do przechodzenia przez łożysko [18].

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania abataceptu u kobiet w ciąży zastosowanie preparatu w tej grupie jest przeciwwskazane, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety w wieku rozrodczym podczas leczenia i przez 14 tygodni po jego zakończeniu powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Nie należy karmić piersią podczas leczenia i przez 14 tygodni po jego zakończeniu [7, 10, 14, 15, 18].

Rytuksymab

Rytuksymab to ludzko-mysie chimeryczne przeciwciało monoklonalne, które wiąże się wybiórczo z antygenem przebłonowym CD20 występującym na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B, powodując ich zniszczenie. Rytuksymab może przenikać przez łożysko i powodować zmniejszenie liczby limfocytów B u płodu [7]. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciężarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu rytuksymabu podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B (II i III trymestr) oraz limfocytopenię (stosowanie preparatu w I trymestrze). Z obserwacji wynika, że poziom limfocytów B u płodu normalizuje się w ciągu 6 miesięcy po porodzie [19].

Rytuksymab nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznych

Tabela 5. Wpływ glikokortykosteroidów, leków biologicznych oraz leków modyfikujących przebieg choroby na ciążę

| Lek | FDA | Transfer przez łożysko | Wpływ na płód/dziecko | Rekomendacje |
|---------------|------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Prednizon | B | Częściowo | Rozszczep podniebienia | Leczenie chorób matki |
| Deksametazon | C | Tak | Brak danych* | Stosowane w terapii płodu |
| Betametazon | C | Tak | Brak danych* | |
| Kolchicyna | D | Tak | Efekt teratogeny u zwierząt | Przeciwwskazana w czasie ciąży |
| Metotreksat | X | | Efekt teratogeny | Stop 3 miesiące przed poczęciem |
| Leflunomid | X | Brak danych | Efekt toksyczny u zwierząt | Stop 2 lata przed poczęciem lub wash out |
| Abatacept | C | Tak^ | Efekt toksyczny u zwierząt Brak danych dotyczących ludzi | Stop 14 tygodni przed poczęciem |
| Rytuksymab | C | Tak | Zmniejszenie liczby limfocytów B u płodu | Stop 12 miesięcy przed poczęciem |
| Etanercept | B | Tak | Dane niejednoznaczne | Stop w momencie poczęcia |
| Inflixymab | B | Tak | Dane niejednoznaczne | (Stop 6 miesięcy przed poczęciem) Kontynuacja do 16./20. tygodnia ciąży |
| Adalimumab | B | Tak | Dane niejednoznaczne | (Stop 5 miesięcy przed poczęciem) Kontynuacja do 16./20. tygodnia ciąży |
| Bisfosfoniany | C | Tak^ | Efekt toksyczny u zwierząt Dane niejednoznaczne dotyczące ludzi (hipokalcemia) | Stop w momencie poczęcia |
| Chlorochina | C | Tak | Efekt toksyczny u zwierząt Brak efektu toksycznego u ludzi | W razie konieczności dopuszczalna |
| Sulfasalazyna | B/ D (III) | Stężenie u płodu jak u matki | Brak efektu toksycznego | Może być stosowana Konieczna suplementacja kwasu foliowego |
| Azatiopryna | D | Dane niejednoznaczne | Sporadycznie wady wrodzone | Może być stosowana w maksymalnej dawce 2 mg/kg/dzień |
| Cyklosporyna | C | 10–15% stężenia we krwi matki | Przejściowe zaburzenia układu immunologicznego | Dopuszczalna w maksymalnej dawce 2,5–5 mg/kg/dzień |

*Brak wskazań do zastosowania preparatu w I trymestrze ciąży; ^badania na zwierzętach

metod antykoncepcji w czasie leczenia i przez 12 miesięcy po jego zakończeniu. Nie należy karmić piersią podczas leczenia rytuksymabem oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu [7, 10, 14, 18].

Leki stosowane do momentu zapłodnienia

Antagoniści TNF α

Przeciwciała z grupy IgG, do których należą antagoniści TNF α , przenikają przez łożysko już od końca I trymestru. Poziom tych substancji we krwi płodu wzrasta sukcesywnie od II trymestru, osiągając około terminu porodu poziom równy bądź wyższy niż u matki. Jednak publikowane dane nie potwierdzają jednoznacznie szkodliwego wpływu antagonistów TNF α na płód.

Aktualne zalecenia międzynarodowych towarzystw eksperckich dopuszczają stosowanie terapii antagonistami TNF α do 16. [14], a nawet 20. tygodnia ciąży [15].

Dostępny w Polsce indeks leków nie zaleca stosowania infliksymabu w czasie ciąży. Kobiety w okresie rozrodczym w trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy od ostatniego podania leku powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. W trakcie leczenia oraz co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu infliksymabem nie należy karmić piersią [7]. Również w przypadku adalimumabu podczas leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu u kobiet w wieku rozrodczym należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia adalimumabem ani 5 miesięcy po jego zakończeniu [7]. Zalecenia tego typu nie są podkreślane w odniesieniu do etanerceptu.

Bisfosfoniany

Stosowane w leczeniu zmian osteoporotycznych bisfosfoniany są preparatami, które ze względu na wysokie powinowactwo do tkanki kostnej i jednocześnie bardzo długi czas połowicznego rozpadu (nawet do 10 lat) mogą przez długi czas wykazywać działanie metaboliczne w or-

ganizmie, a przez to nawet po odstawieniu wpływać na ewentualną ciążę i rozwijający się płód. Z tego względu ważne jest poznanie wpływu tej grupy leków na ciążę i laktację [20].

Badania na zwierzętach wykazały efekt toksyczny alendronianu, który przenikał przez łożysko i powodował zahamowanie wzrostu kości u szczurzych płodów oraz zmniejszenie urodzeniowej masy ciała [21]. Badania prospektywne u ludzi nie potwierdziły teratogennego działania bisfosfonianów [22]. Ornoy i wsp. [23] stwierdzili w grupie pacjentek leczonych w czasie ciąży alendronianem mniejszą masę urodzeniową dzieci, zwiększony odsetek spontanicznych poronień oraz mniejszy wiek ciążowy w momencie porodu, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Obserwowana przez autorów pracy hipokalcemia u noworodków występowała jedynie po dożylnym stosowaniu preparatów bisfosfonianów, nie dotyczyła terapii doustnej [23].

Ekspertki zalecają zaprzestanie terapii w momencie stwierdzenia ciąży, pacjentki planujące ciążę powinny przyjmować w razie konieczności bisfosfoniany w formie doustnej.

Denosumab

Denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG₂) skierowane przeciwko RANKL (ligand RANK) celem zapobiegania aktywacji receptora RANK (receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB) na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości bełeczkowatej.

Nie opisano stosowania denosumabu u pacjentek ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie zmiany w kościach oraz węzłach chłonnych przy jednoczesnym braku efektu teratogennego [24].

Brak danych dotyczących stosowania leku u kobiet w ciąży; nie zaleca się stosowania. Nie wiadomo, czy lek przenika do pokarmu kobiecego; decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią albo leczenia denosumabem należy podjąć na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia denosumabem dla kobiety [7].

Leki, których stosowanie jest dopuszczalne podczas ciąży

Chlorochina, hydroksychlorochina

W wielu pracach opisano stosowanie środków antymalarycznych podczas ciąży. Przenikanie hydroksychlorochiny przez łożysko zostało potwierdzone przez Costedoat-Chalumeau i wsp. poprzez wykazanie prawie

identycznego poziomu tej substancji u matek i ich nowo narodzonych dzieci [25]. W badaniach na zwierzętach wykazano wzrost ryzyka uszkodzenia narządu wzroku i słuchu w przypadku terapii wysokodawkowej, ukazały się również doniesienia na temat szkodliwego działania wysokich dawek chlorochiny u ludzi. Zastosowanie chlorochiny w dawce 250–300 mg dziennie oraz hydroksychlorochiny w dawce 200–400 mg dziennie nie jest związane ze wzrostem ryzyka uszkodzenia płodu. Ekspertki uważają, że w razie konieczności terapia środkami antymalarycznymi może być kontynuowana podczas ciąży. Preferowanym preparatem jest hydroksychlorochina [10, 14, 15, 18].

Sulfasalazyna

Brak efektu teratogennego zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi. Sulfasalazyna należy do antagonistów kwasu foliowego, co może zwiększać ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej, rozszczepu podniebienia oraz zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym. Stosowanie sulfasalazyny u kobiet w ciąży wymaga jednoczesnej suplementacji kwasu foliowego [18]. Lek może być stosowany w czasie ciąży w dawce 2 g dziennie [10, 14, 15].

Azatiopryna

W wątrobie płodu nie występuje enzym metabolizujący azatioprynę do jej aktywnych form, co teoretycznie powinno chronić płód przed lekiem, który przeniknął przez łożysko, jednakże badania na zwierzętach wykazały wzrost ryzyka rozwoju wad szkieletu, rozszczepu podniebienia, wodogłowia i innych malformacji u płodów narażonych na dawki azatiopryny kilkukrotnie wyższe niż stosowane u ludzi. Badania u ludzi nie potwierdzają jednoznacznie teratogennego efektu azatiopryny. Rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów dopuszczają stosowanie leku podczas ciąży w dawkach nieprzekraczających 2 mg/kg/dzień [14, 15].

Cyklosporyna

Ekspozycja na cyklosporynę podczas ciąży w dostępnych badaniach populacyjnych wiąże się z 3-procentowym ryzykiem wystąpienia wad płodu [26]. Jest to wartość porównywalna z ryzykiem w populacji ogólnej. Największa baza kobiet, które w ciąży stosowały cyklosporynę, dotyczy pacjentek po przeszczepach. Zastosowanie cyklosporyny nie wiąże się z większym niż w populacji ogólnej ryzykiem wystąpienia malformacji płodu [26].

Według dostępnych danych cyklosporyna może być stosowana w czasie całego okresu ciąży w nieprzekraczalnej dawce 2,5–5 mg/kg/dzień. Podczas terapii należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze oraz funkcje nerek u matki [14, 15].

Podsumowanie

Dynamiczny rozwój medycyny jest możliwy w dużej mierze dzięki intensywnym pracom badawczym przeprowadzanym w ośrodkach naukowych na całym świecie. Badania randomizowane dotyczące terapii kobiet ciężarnych są bardzo nieliczne, trudne do przeprowadzenia zarówno z technicznego, jak i etycznego punktu widzenia. Nowe, często bardzo skuteczne i mniej szkodliwe preparaty farmakologiczne nie mogą być stosowane u kobiet ciężarnych ze względu na niezbadany i nieprzewidywalny wpływ na rozwijający się płód.

Ze względu na brak obiektywnych badań trudno jest podać jednoznaczne rekomendacje dotyczące możliwości i bezpieczeństwa stosowania farmaceutyków w okresie planowania ciąży i podczas ciąży. Wiele sytuacji wymaga zastosowania niejednokrotnie niebezpiecznych dla kobiet w ciąży leków, dlatego niezwykle istotne jest regularne monitorowanie dostępnych wiadomości na ten temat, uaktualnianie zaleceń i przekazywanie środowisku lekarskiemu jak najbardziej obiektywnej i nowoczesnej wiedzy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

A desire of children or the presence of pregnancy limits the drug therapy options for a woman with rheumatoid arthritis and other rheumatic and orthopedic diseases. Pregnancy is an issue that should be discussed with all patients with rheumatic diseases who are in the reproductive age group. Most rheumatic diseases that are well controlled prior to pregnancy do not deteriorate in pregnancy, providing that the patient continues with appropriate disease-modifying therapy. Many drugs must be excluded, even though they might be highly efficacious. Some of them like methotrexate, leflunomide, abatacept and rituximab must be withdrawn before a planned pregnancy, bisphosphonates can be continued until conception. There are some compatible with pregnancy (antimalarial agents, sulfasalazine, azathioprine, ciclosporin, corticosteroids, analgesics and some antibiotics), and so can be administered until birth. NSAIDs can be safely administered until gestational week 32. The most important consideration when managing rheumatoid arthritis medications during pregnancy is that therapy must be tailored for the individual patient according to disease activity.

Key words: systemic diseases, NSAIDs, DMARDs, immunosuppressive drugs, pregnancy

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 2: 56–65

Piśmiennictwo

1. Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K. Choroby tkanki łącznej. W: Bręborowicz G.H., Paszkowski T. (red.). Położnictwo. Tom 2. Medycyna matczyjno-łożnicza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
2. Michalakis K., Peitsidis P., Ilias I. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis: a narrative mini-review. *Endocrinol. Regul.* 2011; 45: 43–47.
3. Vujasinovic-Stupar N., Pejnovic N., Markovic L., Zlatanovic M. Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome. *Rheumatol. Int.* 2012; 32: 819–823.
4. Poniedziałek-Czajkowska E., Leszczyńska-Gorzela B., Szymula D., Oleszczuk J. Urazy w ciąży. W: Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B. (red.). Zagrożenia życia matek – wybrane zagadnienia. Oddział Lubelski Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, Lublin 2010.
5. Lacroix I., Hurault C., Sarramon M.F. i wsp. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 767–774.
6. Kotarski J., Dobrogowski J., Poreba R. i wsp. Rekomendacje dotyczące postępowania przeciwbólowego w ginekologii i położnictwie. Część II: Leczenie bólu u kobiet ciężarnych, rodzących oraz w porożu. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 567–577.
7. Praktyczna Medycyna. Indeks leków. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
8. Flint J., Panchal S., Hurrell A. i wsp. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part II: Analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 10: kev405.
9. Bermas B.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26: 334–340.
10. Ngian G.S., Briggs A.M., Ackerman I.N., Van Doornum S. Safety of anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis in pregnancy and lactation. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. doi: 10.1111/1756-185X.12860.
11. van Gelder M.M., Roeleveld N., Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2011; 6: e22174.
12. Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B., Poniedziałek-Czajkowska E. Poród przedwczesny. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. *Bifolium, Lublin* 2006: 19–31.

13. Marciniak B., Patro-Małyśza J., Poniedziałek-Czajkowska E. i wsp. Glucocorticoids in pregnancy. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2010; 23: 1493–1499.
14. Flint J., Panchal S., Hurrell A. i wsp. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 10: kev404.
15. Götestam Skorpen C., Hoeltzenbein M., Tincani A. i wsp. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 795–810.
16. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283: 7–18.
17. Partlett R., Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol. Int.* 2011; 31: 445–449.
18. Krause M.L., Amin S., Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* 2014; 6: 169–184.
19. Klink D.T., van Elburg R.M., Schreurs M.W., van Well G.T. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin. Dev. Immunol.* 2008; 271363.
20. Green S.B., Pappas A.L. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2014; 71: 2029–2036.
21. Patlas N., Golomb G., Yaffe P. i wsp. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology*. 1999; 60: 68–73.
22. Mastaglia S.R., Watman N.P., Oliveri B. Intravenous bisphosphonate treatment and pregnancy: its effects on mother and infant bone health. *Osteoporos. Int.* 2010; 21: 1959–1962.
23. Ornoy A., Wajnberg R., Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod. Toxicol.* 2006; 22: 578–579.
24. Boyce R.W., Varela A., Chouinard L. i wsp. Infant cynomolgus monkeys exposed to denosumab in utero exhibit an osteoclast-poor osteopetrotic-like skeletal phenotype at birth and in the early post-natal period. *Bone*. 2014; 64: 314–325.
25. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G. i wsp. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1123–1124.
26. Coscia L.A., Constantinescu S., Moritz M.J. i wsp. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin. Transpl.* 2010; 65–85.