

и чувствительным маркером активности заболевания. Кроме того, по визуальной аналоговой шкале боли были зафиксированы статистически значимо повышенные значения у больных со смешанной формой реактивного артрита по сравнению с урогенитальной и энтероколической формами.

MEDICAMENTELE ȘI SARCINA ÎN REUMATOLOGIE

Liliana Groppa,¹ prof. univ., dr. hab. med.;
Svetlana Agachi,¹ conf. univ., dr. med.;
*Oxana Bujor*², șef secție; *Lilia Taran*², medic;
*Rodica Usatîi*², medic;
*Nadejda Ganea*², șef secție

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”,
² Spitalul Clinic Republican

Administrarea medicamentelor în cursul sarcinii, în particular în debutul acesteia, este o realitate cotidiană, care trezește o mare neliniște atât în tabăra medicilor, cât și în rândurile pacienților, și adesea duce la stoparea sau reducerea medicației din momentul diagnosticării sarcinii. Este oare fundamentat acest lucru? Această prudență este justificată numai în cazul în care beneficiul maternal nu va fi alterat profund pe parcursul celor 9 luni de sarcină. O evaluare terapeutică adecvată a pacientei și examenul sonografic vor aprecia raportul risc/beneficiu, ce constituie esența schemei decizionale pe parcursul acestei perioade foarte particulare.

Este absolut necesar de a prevedea și a evita riscul potențial pe care îl are medicația administrată. Prima parte de viață intrauterină (perioada embrionară) este perioada organogenezei. Ea se derulează pe parcursul a două luni după concepție și constituie perioada de risc pentru malformații (efect teratogen).

Din luna a doua până la naștere (viața fetală), impactul tratamentului este diferit: este afectată creșterea fetală, maturizarea histologică sau funcționarea organelor deja formate, efecte farmacologice directe asupra fătului și/sau nou-născutului.

Vom analiza câteva clase farmacologice de medicamente ce răspund celor mai actuale preocupări în reumatologie.

1. Glucocorticosteroidii (GCS) și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). Pasajul transplacentar al GCS este foarte variat, în mare măsură depinde de moleculă. Prednizolonul și prednizonul (care trebuie să se transforme în prednizolon pentru a deveni activ) au cert câteva luni de reținere la nivelul fetal, până

când prednizolonul este metabolizat de placentă în prednizon inactiv [1]. La momentul actual se dispune de un număr important de date referitor la administrarea GCS pe parcursul sarcinii și numeroasele publicații nu denotă apariția unei frecvențe mai înalte de malformații, comparativ cu populația generală [2]. Câteva studii au adus date despre o posibilitate de apariție a defectului palatului dur și defectului buzei superioare la administrarea de GCS pe cale orală [3]. Retardul de creștere intrauterină (RCIU) și masa mică la naștere au fost semnalizate la mamele tratate timp îndelungat cu GCS sistemic (lupus, astmă, patologii inflamatorii cronice, femei cu organe transplantate). Nu se exclude și rolul acestor patologii în retardul de creștere, dar acest lucru este dificil de a fi pus în evidență și cuantificat. Este excepțională, dar posibilă influența GCS asupra suprarenalelor fetale și neonatale în cazul tratamentelor de întreținere cu prednizolon sau prednizon, utilizați în patologii maternale cronice [4]. Deci, menținerea sau instituirea tratamentului cu GCS poate fi prevăzută în timpul sarcinii, indiferent de termenul sarcinii și posologia utilizării. În acest caz, se recomandă supravegherea neonatală specială, având în vedere posibilele atingeri fetale (diureza, glicemia, greutatea).

Pentru AINS datele sunt diferite, dar nu este semnalizat nici un efect malformativ până la acest moment. În schimb, toate AINS (incluzând inhibitorii COX2 și aspirina în doze ≥ 500 mg/zi) posedă o toxicitate fetală și/sau neonatală cardiacă și/sau renală, adesea ireversibilă, chiar fatală, în particular după debutul lunii a VI-a de sarcină – 24 săptămâni de amenoree (SA). Aceasta explică contraindicația lor categorică începând cu termenul dat [5]. Atingerile descrise sunt consecința unei inhibiții a sintezei de prostaglandine fetale și neonatale, mecanism comun al tuturor AINS (incluzând aspirina ≥ 500 mg/zi și inhibitorii COX2). Este vorba de concreșterea parțială sau totală a canalului arterial, cu unele consecințe cardiace și vasculare, cu instalarea insuficienței cardiace ulterior, implicând arborele vascular pulmonar și o atingere a funcției renale fetale (oligo- sau anamnios, oligurie sau anurie, leziuni histologice renale [6, 7]). Această toxicitate este amplificată de o durată lungă de administrare. Dar accidente acute (insuficiența cardiacă, moartea fetală intrauterină) pot surveni și la administrări de durată scurtă. Aparatul cardiopulmonar și funcția renală a fătului este în funcție de organogeneza (primele 2 luni de sarcină) și maturizarea ulterioară, ce continuă pe tot parcursul gravidității, deci utilizarea AINS până la termenul de 24 SA în particular în prize cronice, trebuie să fie prudentă și maximal evitată.

2. Sulfasalazina. Este un antiinflamator intesti-

nal, utilizat în anumite reumatisme inflamatorii cronice. El este constituit dintr-o moleculă de acid 5-aminosalicilic, asociată unei molecule de sulfapiridină, scindate la nivelul colonului în acid 5-aminosalicilic și sulfapiridină, ultima este slab absorbită în intestin. Sulfasalazina trece bariera placentară umană și interferează cu absorbția intestinală și metabolismul folatilor [8]. Sulfasalazina nu este teratogenă la animale.

Datele clinice publicate actualmente referitor la administrarea sulfasalazinei pe parcursul gravidității nu semnalizează nici un efect teratogen atribuit acestei molecule [9, 10], în pofida unor rezultate contradictorii [11]. Salazopirina poate fi prescrisă oricare ar fi termenul gravidității. O suplimentare de acid folic va fi alăturată din principiu (5 mg/zi) pe parcursul întregii durate de tratament în timpul gravidității, pentru a evita diminuarea folatilor indusă de tratament.

3. Hidroxiclorochina (plaquenil). Hidroxiclorochina este un aminochinolon, derivat al chlorochinei. El se utilizează în lupus, artrita reumatoidă, dermatita actinică. Posologia zilnică este de la 200 până la 600 mg/zi. Această moleculă se caracterizează printr-un timp de înjumătățire foarte lung (30-60 de zile) și efecte adverse oculare. Experiența referitoare la administrarea hidroxiclorochinei la femeile însărcinate este destul de importantă la ziua de astăzi, deoarece există multe sute de paciente expuse pe întreaga perioadă de sarcină [12, 13]. Aceasta a permis de a pune în evidență pasajul transplacentar, determinarea concentrației materne și fetale echivalente la naștere [14]. Totodată, nici o atingere malformativă nu a fost atribuită acestui tratament și nici o repercusiune oftalmologică pe parcursul perioadei postnatale a copilului [12, 15]. Deci, menținerea tratamentului cu hidroxiclorochină în timpul sarcinii este posibilă. Cu toate acestea, trebuie de ținut cont de profilul său (pasajul transplacentar înalt, timpul de înjumătățire lung, efecte adverse particulare), este necesar de a avea indicații stricte materne pentru continuarea tratamentului pe tot parcursul sarcinii.

4. Metotrexat. Este un antagonist al acidului folic, teratogen și embrioletal la animale. În clinică nici un element nu pare a fi evocator asupra fertilității feminine, în particular în posologii imunosupresive. Aproximativ 30 de copii și feteși malformați sunt raportați în literatură până în prezent, 20 dintre ei prezentau un tablou foarte omogen (malformația craniului, craniostenoză, hipoplazia unui anumit os al craniului), dismorfism facial (micrognatism, hipertelorisme), malformații reducționale de membre, RCIU și staturo-ponderale, foarte des se atestă cardiopatiile congenitale și macrocefaliile [16-18]. Frecvența acestui tablou este imposibil de a fi estimată, deoarece datele nu sunt bazate decât pe observații izolate.

Determinarea unei doze periculoase este foarte dificilă: în 1/3 de cazuri la mamele tratate cu doze scăzute (noncancerologice) au fost observate malformații. În fine, se pare că perioada de risc acoperă I trimestru al gravidității. Au fost raportați 50 de copii normali, fără malformații, inclusiv pe parcursul tratamentului cu doze forte în primul trimestru de sarcină (cancerologice).

În practică, atunci când se inițiază un tratament cu metotrexat la o femeie de vârstă fertilă, se va exclude prezența unei sarcini în evoluție și se va prescrie o contracepție eficace. Dacă se va planifica o graviditate, atunci metotrexatul va fi stopat. Preparatul este eliminat 80-90% în formă neschimbată și timpul de înjumătățire plasmatică este de la 3 la 4 ore după priza săptămânală în posologia reumatologică și cea dermatologică [19]. Eliminarea plasmatică a produsului este deci considerată completă în 24 de ore (5 semivieți), acest lucru este important pentru a lua decizia despre momentul întreruperii contracepției.

5. Azatioprina este un analog de bază purinică (adenozina, tioguanina). Este un prodrug inactiv, metabolizat în organism în 6-mercaptopurină, a cărei biodisponibilitate este mai mică decât a azatioprinei. Efectele sale adverse sunt influența asupra celulelor cu creștere rapidă (linia sangvină) și ficatul (colestază).

Azatioprina este mutagenă și cancerigenă in vivo și in vitro; anomalii cromozomiale tranzitorii au fost observate și la animale (encefalocel, defect al palatului dur, anomalii vertebrale la șoareci, malformații scheletice la iepuri, pierderi embrionare). Pasajul transplacentar al azatioprinei și 6-mercaptopurinei a fost pus în evidență în timpul întreruperilor gravidității și la nou-născuți. Concentrația fetală de metaboliți activi (6 tioguanin-nucleotid) este mult mai scăzută decât concentrațiile materne și metabolitul responsabil de toxicitatea hepatică a azatioprinei nu a fost regăsit la feteși [20]. Literatura furnizează numeroase date despre femeile tratate cu azatioprină pe parcursul gravidității, pe motiv de transplant de organe, patologii autoimune sau patologii inflamatorii cronice. Este vorba atât de studii mici cât și de cohorte foarte importante, au fost efectuate [21] și câteva studii comparative [22]. În ansamblu, în ciuda câtorva rezultate contradictorii, aceste numeroase publicații nu estimează un risc crescut de malformații, comparativ cu populația generală.

Studiul comparativ între femeile cu o patologie oarecare, care au stopat azatioprina cu 3 luni înainte de concepere, și femeile ce au prelungit tratamentul pe parcursul sarcinii nu a arătat un risc crescut de malformații la ultimele [23]. Marea majoritate a acestor studii au depistat o creștere a nașterilor premature

(de 4-5 ori mai mult decât în populația generală), o diminuare a greutateii medii la naștere. Însă, atunci când greutatea medie este ajustată la termenul gravidității, această diminuare deseori dispare. Participarea patologiei materne la ridicarea prematurității este certă, dar dificil de a fi apreciată.

Majoritatea cazurilor de toxicitate imunitară (absența imaginii timice, depresia imunității umorale și celulare) [24-26] sau hematologică (afectarea diferitor linii sangvine) [27] au fost raportate la nou-născuții din mame tratate cu azatioprina (125-150 mg/zi – doza cea mai frecvent folosită la femeile cu transplant de organ), în baza pasajului transplacentar de azatioprină sau/și de metaboliți [28]. Este, de asemenea, semnalat un risc crescut de infecții materno-fetale (în particular, cu CMV) în legătură cu imunosupresia indusă de tratament [23, 30]. Câteva studii au efectuat o supraveghere îndelungată a copiilor (100 de copii cu vârsta de la câțiva ani până la 18 ani), s-a căutat în special un eventual risc cancerigen după expoziția in utero la azatioprină [31]. În final, nu s-a semnalat o creștere a acestui risc (s-a raportat o hemoblastoză la vârsta de 18 luni și nici un alt caz izolat la acest număr mare de fetuși expuși), dar numărul totuși este prea mic pentru a putea exclude riscul în întregime.

Se pare că la momentul actual azatioprinei nu-i pot fi atribuite careva efecte teratogene asupra speciei umane și dezvoltarea gravidității pe fundalul acestui tratament nu trebuie să genereze neliniște. Urmarea tratamentului pe parcursul întregii vieți intrauterine poate avea consecințe directe sau indirecte asupra fătului sau nou-născutului: risc crescut de prematuritate (dar rolul patogenetic este dificil de a fi apreciat) și efectele imunosupresive maternale și neonatale. Este deci de dorit ca beneficiul maternal de azatioprină să fie evaluat cu grijă. Atunci când oprirea sa nu poate fi discutată fără a lua în calcul echilibrul patologiei maternale, tratamentul va fi urmat cu ajutorul unei supravegheri obstetricale și neonatale adaptate (în special, în plan infecțios).

6. Ciclosporina exercită un efect imunosupresiv prin inhibiția reacțiilor imunitare mediate celular și prin inhibiția producției și eliberării limfochinelor. Efectele sale adverse sunt, în special, cele de ordin renal (insuficiența renală, hipertensiunea). Ciclosporina nu este mutagenă și nici teratogenă la animale. Alterarea histologică și funcțională renală sunt observate la distanță de la naștere la iepurii expuși la ciclosporină (10 mg/kg/zi).

Există în literatură numeroase serii de femei însărcinate ce au suportat transplant de organe expuse la ciclosporină [32, 33], efectivul total fiind câteva sute de pacienți, unde nu s-a relatat creșterea numărului de malformații. În același timp, este posibil un risc cres-

cut de infecții materno-fetale (în particular, CMV), ca o consecință a imunosupresiei maternale. Ciclosporina trece slab bariera placentară (5-20%) [34]. Nici o afectare renală nu a fost apreciată la momentul actual în urma supravegherii a 100 de copii expuși in utero după I trimestru de graviditate. Mai mult ca atât, nu s-a raportat nici o consecință hematologică particulară la copiii mamelor tratate cu ciclosporină pentru patologie autoimune pe durata gravidității [35]. În practică, continuarea tratamentului cu ciclosporină în cursul gravidității este posibilă, cu luarea în calcul a riscului crescut și a consecințelor obstetrico-pediatrie frecvente, în particular la femeile cu transplant (RCIU, HTA, preeclampsie etc.)

7. Micofenolatul. După absorbția sa este hidrolizat în acid micofenolic, care este forma activă a medicamentului. Micofenolatul are un efect antiproliferativ în particular pentru limfocitele T și B, efectele sale adverse principale sunt de ordin hematologic (leucopenie), digestive (diaree) și infecțioase. Micofenolatul nu se arată ca cancerigen în testele experimentale, dar genotoxicitatea totuși este raportată. În testele in vivo aberațiile cromozomiale sunt observate, în testele in vitro sunt negative.

Un efect teratogen este regăsit la șobolani și iepuri pe durata expunerii la doze inferioare celei care se atinge la adulții tratați în posologiile uzuale, s-au dezvoltat: agnație, anoftalmie, exencefalie, hidrocefalie, anomalii ale peretelui toracic, hernie ombilicală, hernie diafragmatică, ectopie de rinichi sau absența lor.

La acest moment, 17 observații asupra copiilor sau feteșilor malformați au prezentat similitudini suficiente pentru a înainta micofenolatului proprietăți teratogene [36, 37]. Punctele comune ale acestor date sunt în esență anomaliiile urechii externe în medie 15-17 cazuri (microotie, anotie cu atrezie sau absența conductului auditiv extern și reorganizarea oscioarelor), defect al palatului dur și al buzei superioare – în 9 cazuri [36-40]. Alte malformații sunt de ordin sporadic, atingeri ale extremităților, alte anomalii viscerale (micrognație, cardiopatie, anomalii renale, oftalmologice, agenezia corpului calos și hernii diafragmatice). Perioada de expoziție a acoperit toată perioada organogenezei. Frecvența efectului teratogen este imprevizibilă, și nu poate fi estimat la moment. Sunt unele publicații care raportează absența malformațiilor fetale la gravidele tratate cu micofenolat, dar aceasta nu ne permite să facem concluzii generalizate. Prin urmare, tratamentul cu micofenolat administrat pe parcursul sarcinii poate avea repercusiuni serioase asupra fătului, datorate proprietăților sale imunosupresive și efectelor sale adverse. S-a raportat un caz de copil născut la 35 SA, s-a apreciat concen-

trația plasmatică a micofenolatului, ce se situează la limitele terapeutice la adult, ceea ce vorbește despre un pasaj placentar important [41]. Acest copil a prezentat la naștere o anemie marcată (hidrops fetal), acompaniată de o ascită, un epanșament pleural și o hepatomegalie.

Suspiciunea înaltă de efecte teratogene ale micofenolatului este justificată la acest moment și merită să fie luată în considerație în momentul instituirii unui tratament la o femeie de vârstă fertilă; se cere un test de graviditate negativ și prescrierea unei contracepții eficiente pe parcursul întregii durate de tratament și luna când va surveni oprirea lui. Suspendarea micofenolatului poate fi prevăzută la o pacientă care dorește o sarcină, cu utilizarea mijloacelor de rezervă terapeutice adaptate. Dacă o graviditate a survenit din neatenție la o pacientă tratată cu micofenolat, el este schimbat cât mai curând posibil. Se va preconiza luarea la evidență neonatală pentru cercetarea malformațiilor mai frecvent observate actualmente (urechi, față, rinichi și inimă).

8. Leflunomidul este un imunomodulator/immunosupresor care are efecte antiproliferative, induse de mecanismul său de acțiune inhibiția sintezei nucleotidelor pirimidinice și diminuarea tirozinchinazei. Timpul de înjumătățire este lung (în jur de 2 săptămâni). El este teratogen la animale în doze similare cu cele ce sunt utilizate la om. Sunt descrise anomalii ale SNC la șobolani (anoftalmii, microcefalii și hidrocefalii), anomalii osoase la iepuri și atingeri multiple la șoareci (encefalite, defecte ale palatului dur, anomalii ale scheletului axial și cardiopatii). În plan clinic, există o experiență de aproximativ 80 de paciente expuse. O serie de 64 paciente, la care tratamentul a fost oprit la a 5-a SA, pentru care wash-out a fost efectuat pentru 95% dintre ele și rezultatul sarcinii a fost comparat cu cele din grupul-martor [42]. Pentru restul este vorba de observații izolate [43, 44]. Sinteza acestor date clinice nu permite de a observa actualmente un risc particular atribuit leflunomidului. La o pacientă care a dorit o sarcină sau la care graviditatea s-a dezvoltat pe fundalul tratamentului, se recomandă un wash-out cu colestiramină (sau cărbune) pentru diminuarea concentrației plasmatică de leflunomid. Continuarea gravidității este prevăzută cu o asociere ecografică conform anomaliilor descrise la animale. Din cauza datelor insuficiente referitor la profilul de siguranță al leflunomidului, se recomandă a fi stopată administrarea lui cu 2 ani înainte de conceperea sarcinii, cu efectuarea procedurii de wash-out, luând în considerație timpul lung de înjumătățire.

Concluzii. Este important a convinge pacienta de vârstă fertilă, care suportă afecțiuni reumatice și administrează medicație immunosupresivă sau citostati-

că, să folosească o metodă sigură de contracepție și să comunice medicului despre planificarea unei sarcini. Această decizie trebuie luată de comun cu medicul reumatolog, deoarece în multe cazuri medicația administrată poate avea efecte teratogene, totodată, stoparea ei ar putea duce la acutizări ale maladiei. Ideal ar fi ca tratamentul preconizat pentru perioada sarcinii să fi început înainte de concepere, pentru a putea evalua eficacitatea lui în asigurarea unui control suficient al bolii. Acest lucru poate fi realizat printr-o bună comunicare între pacient și medic, o analiză atentă a opțiunilor de gestionare, bazate pe cunoștințe temeinice și o conlucrare interdisciplinară – reumatolog, obstetrician, ecografist, medic de familie, neonatolog.

Bibliografie selectivă

1. Beitiniz I.Z., Bayard F., Ances I.G., et al. *The transplacental passage of prednison and prednizolon in pregnancy near term*. In: J. Pediatr., 1972, 81, p. 936-945.
2. Kallen B. *Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticosteroids*. In: Cleft Palate Craniofac J., 2003, 40, p. 624-628.
3. Carmichael S.L., Shaw G.M., Ma C., et al. *Maternal corticosteroid use and orofacial clefts*. In: Am J. Obstet. Gynecol., 2007, 197, p. 585 e1-7
4. Ng P.C., Wong G.W., Lam G.W., et al. *Effect of multiple courses of antenatal corticosteroid on pituitary-adrenal function in preterm infants*. In: Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 1999, 80, F213-6.
5. AFSSAPS. <http://www.afssaps.fr/content/download/17228/206702/version/1/file/lp-090227-grossesse-ains.pdf>.
6. Bavoux F., Bodiou C., Carlus C. *Fetal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents*. In: Arch. Fr. Pediatr. 1992, 49, p. 453-466.
7. Koren G., Florescu A., Costei A.M., et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: meta-analysis*. In: Ann Pharmacoter 2006, 40, p. 824-829.
8. Esbjorner E., Jarnerot G., Wranne L. *Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mother treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation*. In: Acta Pediatr Scand 1987, 76, p. 137-142.
9. Mogadam M., Dobbins 3rd W.O., Korelity Bl., et al. *Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulphasalazine and corticosteroids on fetal outcome*. In: Gastroenterology 1981, 80, p. 72-76.
10. Nielsen O.H., Andreasson B., Bondensen S., et al. *Pregnancy in ulcerative colitis*. In: Scand J. Gastroenterology 1983, 18, p. 735-742.
11. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M., et al. *Folic acid antagonist during pregnancy and the risk of birth defects*. N. Engl. J. Med., 2000, 343, p. 1608-1614.
12. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P., et al. *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue disease; a study of one hundred thirty-three cases compared with control group*. In: Arthritis Rheum, 2003, 48, p. 3207-3211.

13. Sperberg K., Hom C., Chao C.P., et al. *Systematic Review of hydroxycycloquine use in pregnant patients with autoimmune disease*. In: *Pediatr Reumatol Online J.*, 2009, p. 7:9.
14. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G., et al. *Evidence of transplacental passage of hydroxycycloquine in humans*. In: *Arthritis Rheum* 2002, 46, p. 1123-1124.
15. Clowse M.E., Magder L., Witter F., et al. *Hydroxycycloquine in lupus pregnancy*. In: *Arthritis Rheum* 2006, 54, p. 3640-3647.
16. Adam M.P., Manning M.A., Beck A.E., et al. *Methotrexate/misoprostol embryopathy: report of four cases resulting from failed medical abortion*. In: *AM J Med Genet A*, 2003, 123A, p. 72-78.
17. Lloyd M.E., Carr M., McElhatton P., et al. *The effect of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation*. In: *QIM* 1999, 92, 551-563.
18. Usta I.M., Nassar A.H., Yunis K.A., et al. *Methotrexate embryopathy after therapy for misdiagnosed ectopic pregnancy*. *Int J Gynecol Obstet* 2007, 99, p. 253-253.
19. Shwartz J.I., Agrawal N.G., Wong P.H., et al. *Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patient with rheumatoid arthritis*. In: *J Clin Pharmacol* 2009, 49, p. 1202-1209.
20. de Boer N., Jarbanhan S.V., de Graff P., et al. *Azathioprine use during pregnancy, unexpected intrauterine exposure to metabolites*. In: *Am J Gastroenterol* 2006, 101, p. 1390-1392.
21. Polifka J.E., Friedman J.M. *Teratogen update: Azathioprine and 6-mercaptopurine*. In: *Teratology* 2002, 65, p. 240-261.
22. Goldstein L.H., Dolinsky G., Greenberg R., et al. *Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy*. In: *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007, 79, p. 696-701.
23. Langagergaard V., Peddersen L., Gislum M., et al. *Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study*. In: *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25, p. 73-81.
24. Cimaz R., Merigalli, Biggiogero M., et al. *Response to tetanus vaccination in infants exposed in utero to immunosuppressants for maternal autoimmune disorders*. In: *Lupus* 2007, 16, p. 129-132.
25. Cote C.J., Meuwssen H.J., Pickering R.J. *Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to mother during pregnancy*. *J Pediatr* 1974, 85, p. 324-328.
26. DeWitte D.B., Buiuck M.K., Cyran S.E., et al. *Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone*. In: *J Pediatr* 1984, 105, p. 625-628.
27. Cissoko H., Jonville-Bera A.P., Lenain H., et al. *Agranulocytosis and transitory immune deficiency after fetal exposure to azathioprine and mesalazine*. In: *Arch pediatr* 1999, 6, p. 1136-1137.
28. Saarikoski S., Seppala M. *Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus*. In: *Am J Obstet Gynecol* 1973, 115, p. 1100-1106.
29. Hayes K., Symington G., Maskay I.R. *Maternal immunosuppression and cytomegalovirus infection on the fetus*. In: *Aust N Z J Med* 1979, 9, p. 430-433.
30. Laifer S.A., Ehrlich G.D., Huff D.S., et al. *Congenital cytomegalovirus infection in offspring of liver transplant recipient*. In: *Clin Infect Dis* 1995, 20, p. 52-55.
31. Pahl M.V., Vaziri N.D., Kaufman D.J., et al. *Childbirth after renal transplantation*. In: *Transplant Proc* 1993, 25, 2727-27231.
32. Al-Khader A.A., Basri N., Al G., et al. *Pregnancies in renal transplant recipient-with a focus on babies*. In: *Ann Transplant* 2004, 9, p. 65-67.
33. Bar Oz, Hackman R., Einarson T., et al. *Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy > meta-analysis*. In: *Transplantation* 2001, 71, p. 1051-1055.
34. Bourget P., Fernandez H., Bismuth H., et al. *Transplacental passage of cyclosporine after liver transplantation* 1990, 49, p. 663.
35. Motta M., Ciardelli L., Marconi M., et al. *Immune system development in infants born to mother with autoimmune disease, exposed in utero to immunosuppressive agents*. In: *Am J Perinatol* 2007, 24, p. 441-447.
36. Shorner N.M., Steinhard J., Figiel J., et al. *Severe facial clefts in acrofacial dysostosis: a consequence of prenatal exposure to mycophenolat mofetil?* *Obstet Gynecol* 2008, 111, p. 483-486.
37. Sifontis N.M., Coscia L.A., Constantinescu S., et al. *Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolat mofetil or sirolimus*. In: *Transplantation* 2006, 82, p. 1698-1702.
38. Le Ray C., Coloumb A., Elefant E., et al. *Mycophenolat mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformation*. In: *Obstet Gynecol* 2004, 103, p. 1091-1094.
39. Perez-Aytes A., Iedo A., Boso V., et al. *In utero exposure to mycophenolat mofetil: a characteristic phenotype?* In: *Am J Med Genet A* 2008, 146A, p. 1-7.
40. Anderka M.T., Lin A.E., Abuelo D.N., et al. *Reviewing the evidence for mycophenolat mofetil as a new teratogene: case report and review of literature*. In: *Am J Med Genet A* 2009, 149A, p. 1241-1243.
41. Tjeertes I.F., Bastiaans D.E., van Ganzewinkel C.J., et al. *Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolat mofetil use*. *Perinatol* 2007, 27, p. 62-64.
42. Chambers C.D., Jonson D.L., Robinson L.K., et al. *Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy*. In: *Arthritis Rheum* 2010, 62, p. 1494-1503.
43. Chakravarty E.F., Sanchez-Yamamoto D., Bush T.M. *The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age; a survey of practice patterns and pregnancy outcomes*. In: *J Rheumatol* 2003, 30, p. 241-246.
44. De Santis M., Straface G., Cavaliere A., et al. *Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy*

and neonatal outcome. In: Ann Rheum Dis 2005, 64, p. 1096-1097.

Rezumat

Lucrarea reprezintă o revistă a literaturii, bazată pe 44 de surse bibliografice ce includ date științifice referitor la administrarea medicamentelor cu efecte antiinflamatoare, imunosupresoare, citostatice pacienților cu patologii reumatologice pe parcursul sarcinii. Se aduc date privind la administrarea glucocorticosteroizilor, antiinflamatoarelor nesteroidiene, sulfasalazinei, hidroxichlorochinei, metotrexatului, azatioprinei, ciclosporinei, micofenolatului, leflunomidului. Se expun detaliat efectele farmacologice asupra embrionului, fătului și a nou-născutului, riscurile pe care le prezintă medicația respectivă, justificarea administrării unor medicamente (glucocorticosteroizii, sulfasalazina, hidroxichlorochina etc.) și renunțarea categorică la administrarea altora (metotrexat, leflunomid etc.).

Summary

There are a wide variety of medications available to treat patients with rheumatologic disease many of which are considered unsafe during pregnancy. It is important to tailor a treatment regimen that stabilises the woman's disease prior to conception, using medications that are

safe to continue throughout pregnancy and the postpartum period. Drugs that may be safely used during pregnancy include corticosteroids, plus several DMARDs, including sulfasalazine and hydroxychloroquine. Drugs recommended to be stopped before pregnancy include methotrexate and leflunomide.

Резюме

Данная работа представляет обширный литературный обзор, основанный на 44 библиографических источниках, которая включает в себя данные относительно назначения противовоспалительных, иммуносупрессивных, цитостатических средств пациенткам с ревматологическими заболеваниями на протяжении беременности. В работе приводятся сведения относительно использования глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, сульфасалазина, гидроксихлорокина, метотрексата, азатиоприна, циклосприна микофенолата, лефлуномида. Описываются детально фармакологические эффекты на эмбрион, плод и на новорожденном, оправданное использование одних средств (глюкокортикостероидов, сульфасалазина, гидроксихлорокина и т.д.) и категорическое противопоказание других метотрексата лефлуномида и т.д.).