

стаття розміщена в [номере 9 \(26\)](#) за

Медичний інститут Сумського ноябрь 2009 года

Л.Н. Приступа, д.м.н., професор державного університету

Особливості перебігу та лікування ревматоїдного артриту при вагітності



Вагітність істотно впливає на імунний статус жінок, що призводить до модифікації перебігу аутоімунних захворювань: системного червоного вовчака (СЧВ), синдрому Шегрена, ювенільного артриту, синдрому Рейтера, склеродермії, дерматоміозиту/поліміозиту, псоріатичного та ревматоїдного артритів (РА) [7, 33, 39, 71, 95].

Відомо, що жіноче населення частіше страждає на хвороби опорно-рухового апарату [76], зокрема на РА жінки хворіють втричі частіше ніж чоловіки [49]. З огляду на це цілком імовірно, що під час вагітності можуть виникати проблеми, з якими зіткнуться і пацієнтки, і їхні лікарі. Тому для спеціалістів

важливим є знання особливостей перебігу РА під час вагітності, вплив цього захворювання на результат вагітності для матері та дитини, а також на народжуваність, уміння лікувати хворобу під час і після вагітності. Часто виникає питання щодо безпечності хворобомодифікуючих препаратів у пацієнток із РА, які завагітніли в той період, коли приймали ці засоби. За даними літератури, близько 50% вагітностей у США [34] є незапланованими і майже 50% жінок дізнаються про свою вагітність на четвертому тижні гестації [26]. Саме в цей час можливий тератогенний вплив медикаментів на плід. Тому вагомою є оцінка ризику впливу препарату або комбінації препаратів, які отримувала жінка на початку вагітності, для прийняття рішення щодо продовження або припинення лікування під час вагітності чи грудного вигодовування.

Відомо, що вагітність здебільшого пов'язана з ремісією РА. Близько 75% жінок, хворих на РА, відмічали покращання перебігу захворювання, 16% – повну ремісію у I-II триместрі вагітності, а іноді в III триместрі [33]. У частини пацієнток (близько 25%) спостерігається активний перебіг РА і навіть виражені його загострення [85, 86, 94], що підтверджено ретроспективними [63, 64] і проспективними [5, 72] дослідженнями. Лікар Hench (1931) був першим, хто описав це класичне спостереження [77]. Поліпшення перебігу артриту під час вагітності зазвичай тривале, а в післяпологовому періоді у 90% пацієнток виявляється рецидив захворювання [4, 5, 33, 69, 70], що супроводжується підвищенням рівня ревматоїдного фактора протягом декількох тижнів після пологів [33]. Ризик виникнення загострення у післяпологовому періоді, як правило, зберігається протягом наступних 9 міс [85, 86]. Також доведено, що РА у п'ять разів частіше розвивається саме після пологів, аніж у будь-якому іншому періоді [39]. Разом із тим слід зазначити, що ризик розвитку РА знижується у 2-5 разів під час вагітності у здорових жінок [33]. Загострення РА у післяпологовому періоді на 25% частіше зустрічається у жінок, які не годують немовля грудьми, а ризик розвитку РА у них вищий на 50% у порівнянні з жінками, діти яких перебувають на грудному вигодовуванні [4].

Незважаючи на запропоновані чисельні теорії позитивної динаміки перебігу РА під час вагітності та його загострення у післяпологовий період, патофізіологія цього процесу залишається не до кінця з'ясованою. Основними механізмами впливу вагітності на перебіг РА є гормональні та імунологічні зміни.

Гормональні зміни під час вагітності

У сироватці крові вагітної підвищується рівень таких гормонів, як кортизол, дегідроепіандростерон, прогестерон, естроген, норадреналін [69, 88, 90]. Кортизолу властиві важливі протизапальні та імунодепресивні ефекти, що можуть сприяти позитивній динаміці перебігу РА. Гормон гальмує продукцію колагенази, циклооксигенази-2, інтерлейкінів (ІЛ) типів 1; 2; 6; 12, інтерферону γ (ІФН- γ), фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) і т.ін., підтримує превалювання Т-хелперів 2-го типу (Th2) [61]. Дегідроепіандростерон та прогестерон сповільнюють продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , Т-хелперів 1-го типу (Th1) та стимулюють Th2. Естрогени у свою чергу можуть зменшувати продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α , транскрипцію нуклеарного фактора- β , які відіграють провідну роль у патогенезі РА [89]. Окрім того, прогестерон сприяє збереженню вагітності за рахунок зменшення Т-клітинної відповіді [10, 91], що також за посередництва імуномодуляторних механізмів може впливати на поліпшення перебігу РА. Разом із тим не існує ніяких доказів того, що підвищення рівня стероїдних гормонів може полегшити симптоми РА, оскільки паралельно підвищується рівень стероїдзв'язуючих глобулінів. Окрім того, лікування жіночими статевими гормонами або оральними контрацептивами не сприяє покращанню перебігу РА [22, 42]. Таким чином, твердження щодо впливу гормонів на симптоми і прогресування РА залишаються суперечливими і не цілком зрозумілими.

Вплив вагітності на клітинний імунітет

Вагітність характеризується зменшенням кількості Th1, що продукують цитокіни ІЛ-1 і ІФН- γ , та збільшенням синтезу Th2-цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) [42, 45, 60]. Ці зміни цитокінового профілю можуть бути одним із механізмів, відповідальним за зниження активності РА у вагітних.

Під час вагітності різко підвищується рівень плацентарного білка-14 (глікоделін А), який гальмує Т-клітинну активацію [87]. Гальмування лімфоцитарної проліферації та активації в трофобласті допомагає уникнути материнської імунної реакції. Зазначені механізми також є предметом дискусій [24].

Експериментальні дослідження свідчать, що активність індукованого артриту під час вагітності зменшується завдяки послабленню клітинних імунних реакцій [30].

Вплив вагітності на гуморальний імунітет

Під час вагітності виявляють асиметричні молекули імуноглобулінів (Ig) типу G у сироватці крові, що діють як моновалентні антитіла, отже, можуть виступати як блокатори антигенів [1, 28, 33]. Кілька інших механізмів також було запропоновано для пояснення поліпшення перебігу РА під час вагітності [18]. Nelson et al. ще 1993 р. повідомили, що покращання перебігу захворювання пов'язане з відмінностями в антигенах HLA II класу між матір'ю і плодом. Материнська імунна відповідь на батьківські HLA-антигени, можливо, відіграє свою роль в індукції ремісії артриту [62].

Причини загострення РА протягом післяпологового періоду [33, 70, 71]:

- зниження рівня протизапальних стероїдів та підвищення рівня інших гормонів;
- зміни Th2-цитокінового профілю на Th1-профіль цитокінів;
- підвищення рівня пролактину (прозапальний гормон).

Прямий ефект від локальної продукції пролактину при Th1-залежних захворюваннях, таких як РА, сприяє їхньому раптовому загостренню [56]. Таким чином, підвищений рівень пролактину протягом післяпологового періоду може обумовлювати загострення артриту.

Вплив РА на перебіг вагітності та плід

Проведені дослідження з вивчення впливу РА на перебіг вагітності показали, що у більшості жінок із РА відсутні будь-які суттєві ускладнення. Материнська захворюваність під час вагітності та пологи у пацієнок із РА у порівнянні з жінками без РА є

ідентичними [33, 64, 100]. Однак наявні деякі суперечливі дані щодо частоти спонтанних абортів, передчасних пологів та прееклампсії серед вагітних з РА [12]. Дослідження типу випадок-контроль свідчить про збільшення кількості передчасних пологів при наявності РА [57]. У той же час в іншому дослідженні не виявлено будь-яких негативних результатів у вагітних із РА [83]. У рідкісних випадках нормальні пологи природним шляхом неможливі через виражений артрит кульшових суглобів [19, 33].

Вплив РА на народжуваність

Більшість досліджень вказують на те, що кількість пологів у фертильних жінок із РА не змінюється [85, 86], але у них спостерігається більш тривалий період до запліднення. Причиною цього може бути зниження сексуального потягу, біль, дисфункція овуляції та порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [19].

Клінічний перебіг РА під час вагітності

Під час вагітності можуть виникати симптоми, типові для РА, – ранкова скутість, біль у суглобах, втомлюваність, а також позасуглобові прояви. Вираженість останніх приблизно у 75% жінок є незначною. До того ж у більшості пацієнок відмічається зниження болю в I триместрі, у деяких – в II чи III триместрі, а у 16% хворих настає повна ремісія. Нудота та блювання вранці, які спостерігаються протягом I триместру, можуть перешкоджати засвоєнню ліків. набряки стоп і біль у спині, що не мають відношення до РА, можуть виникати на більш пізніх стадіях вагітності. Разом із тим можуть виявлятися бліді шкірні покриви, оскільки для РА характерна хронічна анемія, особливо у пацієнок, які отримують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Ці препарати можуть обумовлювати розвиток дефіциту заліза, виникнення анемії внаслідок шлунково-кишкової кровотечі [4-6, 19, 20, 31].

Діагностика

Огляд вагітних, хворих на РА, включає оцінку запальної активності та структурних пошкоджень. Стан пацієнтки визначають за кількістю набряклих і болючих суглобів, а також за позасуглобовими симптомами. Особливо важливою є оцінка об'єму рухів у кульшових суглобах, оскільки при вагінальних пологах необхідна їхня адекватна зовнішня ротація. Потрібно оцінити рухи ший для виявлення лігаментарної нестабільності в атланта-аксильному суглобі. Оцінка росту, розвитку плода та здоров'я матері здійснюється у відповідності з акушерським протоколом [7, 29, 63, 71, 95].

Лабораторні дослідження проводяться такі ж, як і при будь-якій вагітності. Наявність ревматоїдного фактора не дає змоги передбачити перебіг артриту під час вагітності. Показник швидкості осідання еритроцитів не може бути використаний для оцінки активності РА, оскільки вагітність змінює його нормальні значення. Ретельний моніторинг гематокриту може знадобитися, якщо пацієнтка отримує протиревматичне лікування. При застосуванні сульфасалазину необхідно обов'язково проводити розширений аналіз крові, визначення рівнів аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази, а при застосуванні азатіоприну – розширений аналіз крові [6, 20].

Рентгенологічне дослідження шийного відділу хребта необхідне у хворих зі збереженням болю в ший та неврологічними симптомами [6, 19, 20].

Фармакотерапія

Антиревматична терапія може негативно вплинути на репродуктивну функцію як чоловіків, так і жінок, а також на плід і немовля під час грудного вигодовування. Лікарі повинні знати про потенційно шкідливу дію препаратів і про безпечні ліки, які можуть використовуватися до зачаття, під час вагітності та лактації. На репродуктивну функцію у жінок можуть впливати НПЗП і циклофосфамід; у чоловіків безпліддя може виникнути в результаті використання циклофосфаміду, метотрексату, сульфасалазину, циклоспорину, азатіоприну або лефлуноміду. У такому разі пацієнтів слід поінформувати про можливість

виникнення безпліддя і тератогенної дії медикаментів [14, 15, 38, 73, 81].

Більшість вагітних із РА, у яких спостерігається ремісія, з настанням вагітності зазвичай не потребують протиревматичних препаратів. Пацієнтки, у яких зберігається активність захворювання, потребують лікування [22, 33, 93].

Слід зважати на те, що є чимало антиревматичних препаратів із тератогенним потенціалом. Протизапальні лікарські засоби, що використовуються для лікування РА, та безпечність їхнього використання під час вагітності згідно з рекомендаціями Food and Drug Administration (FDA) представлені у [таблиці 1](#).

Нестероїдні протизапальні препарати

Протягом всієї вагітності слід уникати високих доз **ацетилсаліцилової кислоти (АСК)**, особливо в останні три місяці, оскільки вона може перешкоджати скороченню матки і обумовлювати подовження пологів. Препарат гальмує біосинтез простагландинів E і F_{2α}, які стимулюють скорочення міометрія та є пусковим механізмом пологів, що може стати причиною переносування вагітності та затяжних пологів. АСК може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки, виникнення ядерної жовтяниці, реноваскулярних та геморагічних ускладнень [25, 33, 72, 74]. Застосування АСК в низьких дозах (80 мг/день) було безпечним під час вагітності і не спричиняло підвищення частоти вад розвитку та передчасного закриття артеріальної протоки; було корисним пацієнткам із ризиками вагітності, зумовленими підвищеним артеріальним тиском і прееклампсією [33]. Всі небажані ефекти АСК слід враховувати в I триместрі і наприкінці вагітності.

Парацетамол може розглядатися як безпечний анальгетик [25, 33, 72, 74]. Низькою проведених широкомасштабних досліджень із вивчення впливу високоочищеного парацетамолу на організм матері та плода підтверджено відсутність генотоксичних, мутагенних і канцерогенних ефектів, що дозволяє застосовувати його при вагітності коротким курсом в терапевтичних дозах.

У трьох дослідженнях типу випадок-контроль вивчали зв'язок між прийомом ібупрофену і незарощенням передньої черевної стінки (гастрошизис) – рідкісним дефектом, що виникає приблизно в одному випадку на 10 000 немовлят. Ці дослідження показали суперечливі результати. Так, в одному з них продемонстровано підвищення ризику у чотири рази при застосуванні вагітними ібупрофену протягом тримісячного періоду після зачаття, у той же час у двох інших дослідженнях такий зв'язок був відсутній [97, 101, 102]. З огляду на те, що лише в одному з досліджень доведена ймовірність підвищеного ризику виникнення гастрошизису, потенціал абсолютного ризику є вкрай низьким.

Окрім того, в одному шведському когортному дослідженні доведено підвищення майже удвічі ризику серцевих дефектів на фоні використання будь-якого НПЗП на початку вагітності, утричі – ризику виникнення вовчої пащі при застосуванні напроксену на початку вагітності [23] та удвічі – ризику серцевих дефектів [40, 41]. На відміну від цього, в одному дослідженні у Данії з вивчення безпечності використання НПЗП на початку вагітності не виявлено ні підвищеного ризику вад розвитку, ні передчасних пологів, ні низької маси тіла плода при народженні [65, 66]. Однак низькою досліджень доведено, що ризик спонтанних абортів при застосуванні НПЗП на початку вагітності підвищується у два-сім разів [53, 65].

Незважаючи на відсутність значного тератогенного ризику при застосуванні НПЗП у I триместрі, існує цілий ряд ризиків, пов'язаних із застосуванням цих препаратів в останньому триместрі вагітності. По-перше, це передчасне закриття артеріальної протоки у зв'язку з легеневою гіпертензією [98]; по-друге, дисплазія нирок та маловоддя на фоні застосування індометацину, ібупрофену, напроксену, кетопрофену, німесулідів та піроксикаму [43]. Некротичний ентероколіт і перфорації здухвинної кишки, а також внутрішньошлуночкові крововиливи та кістозні ураження головного мозку відмічались у недоношених немовлят, матері яких отримували індометацин [3, 55]. Вважається, що ці ускладнення пов'язані з тим, що окремі НПЗП вибірково гальмують циклооксигеназу 1-го типу (ЦОГ-1), а не ЦОГ-2. Експериментальними дослідженнями препаратів, що вибірково

гальмують ЦОГ-1 або мають високе співвідношення ЦОГ-1/ЦОГ-2, доведено, що при їхньому застосуванні існує більша ймовірність індукції вад розвитку [92].

Неселективні інгібітори ЦОГ-2 можуть бути використані в I та II триместрах вагітності, якщо це необхідно для забезпечення контролю за перебігом хвороби матері. Лікування НПЗП, у тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2, можливе за умови припинення його використання за 6-8 тиж до пологів [38, 72, 74]. Неселективні інгібітори ЦОГ-2 сумісні з лактацією, хоча існує потенційна небезпека розвитку жовтяниці. Даних щодо застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 під час лактації недостатньо [93].

Селективні інгібітори ЦОГ-2. Теоретично дія цих препаратів на тривалість пологів та згортання крові повинна бути меншою, в той час як вплив на васкулярну сітку плода та функцію нирок має бути ідентичним [33]. Тому логічно надавати перевагу застосуванню селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Кортикостероїди. Застосування цих лікарських засобів вважається безпечним при вагітності. Оптимальним препаратом є преднізолон, оскільки його низькі та середні дози не шкідливі для матері та плода [11, 16, 38, 73, 74, 79, 80]. Призначення високих доз преднізолону (1-2 мг/кг/доб) слід уникати протягом I триместру через ризик виникнення вовчої пащі [11], а також в кінці вагітності з-за можливості виникнення передчасних пологів і затримки внутрішньоутробного розвитку. Ступінь ризику застосування преднізолону є дозозалежним. Низкою досліджень доведено, що частота виникнення вовчої пащі у загальній популяції становить приблизно один випадок на 1000 живонароджених дітей, а на фоні використання системних глюкокортикоїдів – близько 1,3-3,3 на 1000 вагітностей. Грунтуючись на цих даних, можна передбачити, що ризик, пов'язаний із прийомом глюкокортикоїдів у вагітних, є мінімальним. Оскільки дексаметазон та бетаметазон можуть гальмувати фізичний розвиток і зумовлювати зміни з боку ендокринної, імунної та нервової систем, то при вагітності слід уникати їх вживання [16, 99].

Протималярійні препарати хлорохін і гідроксихлорохін

Значна частина даних літератури щодо пренатальних наслідків прийому хлорохіну стосується його призначення у відносно низьких дозах (300 мг/тиж) для профілактики малярії [8]. Дослідження з використання хлорохіну і гідроксихлорохіну для лікування ревматичних захворювань під час вагітності свідчать про неоднозначні результати. Як і стосовно малярії, не встановлено підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку на фоні застосування цих препаратів у I триместрі вагітності [9, 51, 75].

Використання цих лікарських засобів досліджувалось у понад 100 вагітних із СЧВ. Вони отримували лікування хлорохіном у дозі 250 мг/доб і гідроксихлорохіном у дозі від 200 до 400 мг/доб. У той же час у таких хворих виявлено підвищений ризик спонтанних абортів і передчасних пологів, проте ці обидва негативні наслідки можуть бути пов'язані із хворобою матері [75].

У ході досліджень доведено, що гідроксихлорохін не має шкідливого впливу на плід у дозі 200-400 мг/доб і використовується для лікування РА. Поряд із сульфасалазином він є оптимальним хворобомодифікуючим препаратом під час вагітності. Незважаючи на те що підтверджено трансплацентарне проходження гідроксихлорохіну, немає жодних доказів щодо шкідливого впливу на плід. У жінок, хворих на РА, рішення про продовження або припинення прийому протималярійних ліків під час вагітності має бути індивідуальним, з урахуванням наявної ремісії під час вагітності та загострення у післяпологовий період [17, 33] (табл. 2).

Основний токсичний ефект хлорохіну та гідроксихлорохіну полягає у їхньому відкладенні в сітківці очей, але у дослідженнях дії цих препаратів під час вагітності не виявлено зорових порушень [47].

Сульфасалазин. Вплив сульфасалазину на допологові наслідки вивчали більш ніж у 400 вагітних із запальними захворюваннями кишечника [35, 36, 66]. Не підтверджено наявності зв'язку між структурними дефектами і пренатальним впливом сульфасалазину.

У недавньому дослідженні типу випадок-контроль, у якому сульфасалазин призначали разом з антагоністами фолієвої кислоти на початку вагітності, доведено, що ризик розвитку дефектів нервової трубки, серцево-судинних вад та вовчої пащі підвищувався у два-три рази [35, 36]. Разом із тим недостатньо досліджень для розрахунку ризику спеціально для сульфасалазину.

Сульфасалазин як монотерапія під час вагітності вважається безпечним і може бути використаний на всіх етапах її перебігу [33, 59, 99].

Препарати золота. У клінічній практиці описані поодинокі випадки застосування препаратів золота у вагітних, однак їх ін'єкції можуть використовуватися лише тоді, коли користь перевищує ризик [33, 50].

D-пеніциламін також може бути використаний, якщо передбачувана користь перевищує ризик. Якщо пацієнтка із РА завагітніла в той період, коли отримувала D-пеніциламін, прийом його необхідно припинити через ризик серйозних уроджених деформацій, однак переривання вагітності не рекомендується [33, 50].

Метотрексат також протипоказаний при вагітності через його тератогенну дію. Існує високий ризик виникнення великих черепно-лицьових дефектів, аненцефалії, гідроцефалії, дефектів кінцівок і спонтанних абортів при використанні високих доз метотрексату наприкінці I триместру вагітності. На фоні використання метотрексату описана конкретна модель вад розвитку немовлят – метотрексатний синдром, що включає гострі порушення осифікації черепа, мікрогнатію, гіпоплазію надбрівних дуг, аномалії розвитку кінцівок, затримку розвитку [58]. Більшість дітей із вадами розвитку були народжені жінками, які отримували метотрексат для лікування псоріазу та онкологічних захворювань [21].

Зважаючи на дані досліджень, для виникнення метотрексатного синдрому необхідним є застосування метотрексату у дозі > 10 мг/тиж протягом 8-10 тиж після зачаття [21].

Оскільки метаболіти метотрексату мають тривалий період напіввиведення, його застосування слід припинити за 4-6 міс до запліднення. При лікуванні метотрексатом рекомендовані полівітаміни з фолієвою кислотою, що знижує ризик вад розвитку [52], а також сувора контрацепція [13, 33].

Азатіопрін. Більшість даних стосовно впливу азатіоприну на розвиток плода отримані при його використанні з метою запобігання відторгнення трансплантата нирок. При цьому підвищення частоти аномалій плода не виявлено. Опубліковано результати досліджень щодо стану здоров'я близько 190 немовлят, народжених від жінок, які приймали азатіопрін для лікування запальних захворювань кишечника та СЧВ. Даних стосовно підвищення ризику структурних дефектів не отримано, хоча вибірка була занадто малою, щоб виключити серйозні ризики [2, 32, 40, 41, 78]. Використання азатіоприну у вагітних призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Як і у випадку з іншими препаратами, нелегко відокремити можливі наслідки впливу медикаментів від наслідків, зумовлених основним захворюванням матері. Азатіопрін може бути рекомендований лише жінкам із тяжким перебігом РА в дозі до 2 мг/кг/доб [33].

Циклофосфамід. Рекомендується припинення прийому циклофосфаміду за 3 міс до запліднення, оскільки існує високий ризик виникнення вовчої пащі, дефектів кінцівок або їх відсутності, дисморфізму голови та обличчя. При використанні цього препарату під час вагітності при лікуванні СЧВ виявлено також мієлотоксичний вплив та зменшення маси плода [33].

Циклоспорин. Метааналіз досліджень з оцінки результатів 410 вагітностей із допологового впливу циклоспорину свідчить про відсутність статистично значущих результатів щодо збільшення ризику вад розвитку, передчасних пологів або народження дітей з недостатньою вагою у порівнянні з контролем [96]. Дози циклоспорину у 2-3,5 мг/кг/доб не підвищують ризик передчасних пологів або низької маси плода при народженні [68]. У даний час висловлюється думка, що застосування циклоспорину у вагітних не зумовлює вади розвитку. Разом із тим пренатальні наслідки впливу цього препарату вимагають подальшого вивчення [94].

Лефлуномід є новим і ефективним антиревматичним хворобомодифікуючим засобом. Експериментальні дослідження показали підвищення частоти вад плода і смерті у різних видів тварин, але немає даних щодо вагітних жінок, які отримують лефлуномід. Препарат має тривалий період напіввиведення, тому його слід відмінити до вагітності. Окрім того, рекомендують визначення плазмових рівнів препарату двічі після його відміни та прийом холестеринаміну по 8 г протягом 10 днів, без якого рівень лефлуноміду може залишатися надто високим до двох років. Жінки, які хочуть завагітніти, повинні припинити застосування препарату за два роки до запліднення. В іншому разі рекомендована суворотрацепція у пацієток, які отримують лефлуномід [13-15, 33, 48].

Проспективне контрольоване дослідження з медикаментозного лікування РА під час вагітності включало 43 жінки, хворі на РА, яким призначали лефлуномід; 78 пацієток із РА, які не отримували цей препарат; і 47 вагітних без РА. Попередні дані свідчать, що частота вроджених дефектів була ідентичною у всіх групах. Діти від матерів, які отримували лефлуномід, значно частіше народжувалися передчасно і мали меншу масу, порівняно з немовлятами від здорових матерів. Ці негативні наслідки могли бути пов'язані як із основним захворюванням, так і з іншими препаратами, що використовувалися для лікування РА. FDA відносить лефлуномід до категорії X, що базується на його впливі на синтез ДНК і РНК, а також на результатах експериментальних досліджень, які показали наявність підвищеного ризику розвитку вроджених вад у потомства ([табл. 2](#)) [13].

Інгібітори фактора некрозу пухлин. Існує вкрай мало даних літератури щодо використання будь-якого із препаратів цієї групи (адаліумабу, анакінри, етанерцепту, інфліксімабу, рітуксімабу) під час вагітності. Оскільки більшість результатів отримано з ретроспективного аналізу поодиноких випадків і неконтрольованих досліджень, ця інформація є недостатньою для оцінки безпеки цих препаратів під час вагітності ([табл. 3](#)) [29, 37, 44, 46, 54, 67].

Інфліксімаб. Результати проведених досліджень свідчать, що частота нормальних живонароджених дітей, спонтанних абортів на фоні лікування інфліксімабом не відрізняється від таких у загальній популяції. В експериментальних дослідженнях встановлено, що протягом перших 10 тиж вагітності інфліксімаб не проникає через плаценту. Недостатньо даних стосовно надання рекомендацій про продовження або початок лікування інфліксімабом при вагітності; необхідні додаткові дослідження для визначення безпечності його застосування під час вагітності [44, 50, 82, 93].

Етанерцепт. Не існує даних щодо впливу на плід та на репродуктивну функцію людини. Наявні поодинокі повідомлення про нормальний перебіг вагітності та нормальні пологи здорових немовлят при використанні етанерцепту для лікування РА. Необхідні додаткові дослідження для визначення його безпеки при цьому. У разі виявлення запліднення застосування етанерцепту слід припинити [84].

Анакінра. Безпечність застосування цього препарату при вагітності невідома, хоча також немає доказів щодо необхідності припинення його прийому, якщо пацієнтка завагітніла [84].

Таким чином, у разі виявлення вагітності необхідно припинити прийом інгібіторів ФНП- α .

Контрацепція

За даними одних авторів, комбіновані оральні контрацептиви є логічним вибором, оскільки існує ймовірність того, що вони можуть покращити перебіг РА [19]; за даними інших – жіночі статеві гормони або оральні контрацептиви не покращують перебігу РА [22, 42]. Усі реверсивні методи контрацепції, за винятком внутрішньоматкових засобів, не повинні використовуватись у жінок, які отримують імуносупресивну терапію [19].

Підсумовуючи все сказане вище, слід акцентувати увагу на тому, що:

- прагнення мати дітей повинно бути враховане до початку лікування РА як у жінок, так і в чоловіків;

- під час вагітності можуть бути призначені НПЗП, однак їх прийом необхідно припинити протягом останніх 6 тиж вагітності;
- низькі чи помірні дози преднізолону безпечні під час вагітності, а застосування дексаметазону та бетаметазону слід уникати;
- серед хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів варто надавати перевагу сульфасалазину та гідроксихлорохіну;
- під час грудного вигодовування слід з обережністю використовувати преднізолон, сульфасалазин та гідроксихлорохін;
- цитостатичні препарати та лефлуномід протипоказані під час вагітності та лактації, і їхній прийом з профілактичною метою необхідно припинити до планування вагітності;
- за наявності тяжкого перебігу РА можна рекомендувати використання циклоспорину після I триместру вагітності;
- недостатньо даних стосовно можливості застосування інгібіторів ФНП- α під час вагітності та лактації, тому лікування ними варто припинити на початку вагітності;
- чоловіки повинні бути поінформовані щодо побічного впливу лікування метотрексатом, лефлуномідом, сульфасалазином і циклофосфамідом на репродуктивну функцію;
- лікування імуносупресивними препаратами під час лактації є обмеженим через дефіцит інформації стосовно безпеки їхнього застосування у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні.

Список літератури знаходиться в редакції

статья размещена в [номере 9 \(26\)](#) за ноябрь 2009 года