Leki immunosupresyjne w ciąży

Justyna Grzególkowska, Paweł Grzególkowski, Marek Drożdżik

Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Adres do korespondencji: Justyna Grzególkowska, Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, al. Powstańców Wlkp. 72 70-111 Szczecin, e-mail: justyna.bukato@hotmail.com

Wprowadzenie

Leki immunosupresyjne to szeroka grupa leków różniących się zarówno strukturą, jak i mechanizmem działania. Wspólną ich cechą jest hamowanie aktywności układu odpornościowego. Leki te są wykorzystywane głównie w transplantologii oraz w leczeniu chorób autoimmunologicznych (np. toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów, choroby zapalne jelit). Współczesne badania pokazują, że wymienione wyżej jednostki chorobowe w dużej mierze dotyczą kobiet w wieku rozrodczym [1].

Stosunkowo niewielka liczba danych potwierdza bezpieczeństwo stosowania leków immunosupresyjnych podczas ciąży. Fizjologia ciąży modyfikuje nie tylko odpowiedź immunologiczną, co tym bardziej utrudnia terapię immunosupresyjną, jak również wpływa na farmakokinetykę leków. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) wprowadziła klasyfikację określającą bezpieczeństwo stosowania leków w czasie trwania ciąży (tabela 1). Powszechnie używana jest również klasyfikacja według *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC), należy jednakże zwrócić uwagę na oznaczenia kodowe poszczególnych grup leków stosowane przez obie agencje (te same oznaczenia kategorii nie oznaczają jednakowego poziomu bezpieczeństwa leków u ciężarnych).

W niniejszej pracy poglądowej zostało przedstawione bezpieczeństwo stosowania niektórych leków immunosupresyjnych w trakcie ciąży i ich wpływ na rozwijający się płód. Szczególnie skoncentrowano się na pacjentkach po przeszczepieniu narządów mięsnych (wątroba i nerki) oraz chorujących na najczęstsze układowe choroby zapalne (toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie

Immunosuppressive therapy in pregnancy · Immunosuppressive drugs are a wide range of chemical substances used mainly by patients with systemic inflammatory diseases or after organ transplantation (heart, kidneys, liver). These diseases are often related to young women in reproductive age who want to be pregnant or spontaneously get pregnant. Due to limited data on the safety of immunosuppressive drugs, these patients are a big challenge for clinicians. Most medications are contraindicated in pregnancy because of multiple side effects. On the other hand, it seems that there are relatively safe alternatives. This review presents most commonly used immunosuppressive drugs in pregnancy (concerning patients with systemic inflammatory diseases or patients after transplantation).

Keywords: immunosuppressive drugs, anti-inflammatory drugs; antiinflammatorios; autoimmune diseases, pregnancy.

© Farm Pol, 2018, 74(5): 303–308

stawów, zapalenia naczyń, zespół Sjögrena czy choroba Leśniowskiego-Crohna).

Układowe choroby zapalne

Pacjentki ciężarne chorujące na układowe choroby zapalne, takie jak: toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa są szczególnym wyzwaniem dla klinicystów. Wysoka aktywność choroby w trakcie ciąży wiąże się z podwyższonym ryzykiem przedwczesnego porodu, obniżonymi parametrami noworodka, wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu czy spontaniczną utratą ciąży [2]. Z tego względu kontynuacja leczenia w trakcie ciąży wydaje się niezbędna.

Niestety dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków immunosupresyjnych u kobiet w ciąży. Wiele z tych leków stosowanych u pacjentek z układową chorobą

Tabela 1. Klasyfikacja stosowanych leków immunosupresyjnych w ciąży wg FDA

Kategoria	Definicja	Drobnocząsteczkowe immunosupresyjne leki	Biologiczne immunosupresyjne leki
A	Brak ryzyka. W kontrolowanych badaniach na ludziach nie wykazano zagrożenia dla płodu w pierwszym trymestrze ciąży (możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna).	brak	brak
B	Prawdopodobnie bezpiecznie, ale należy zachować szczególną ostrożność. Badania na zwierzętach nie wykazały zagrożenia dla płodu, ale nie przeprowadzono odpowiednich badań u kobiet w ciąży lub też badania na zwierzętach wykazały szkodliwe działania na płód, ale badania u kobiet w ciąży nie wykazały zagrożenia dla płodu w żadnym trymestrze.	sulfasalazyna, mesalamina	adalimumab, alefacept, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, ustekinumab
C	Ryzyko nie jest wykluczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na płód. Nie ma odpowiednich badań na ludziach, ale potencjalne korzyści mogą uzasadniać stosowanie leku u kobiet w ciąży pomimo potencjalnego ryzyka.	cyklosporyna, sole złota, hydroksychlorochina, takrolimus, deksametazon, prednizon (tabletki o przedłużonym uwalnianiu – kategoria D)	abatacept, natalizumab, rytuksymab, tocilizumab
D	Wykazano ryzyko szkodliwego działania. Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód na podstawie danych z badań przedklinicznych lub też badań u ciężarnych. Potencjalne korzyści mogą uzasadniać stosowanie leku u kobiet w ciąży pomimo potencjalnego ryzyka.	azatiopryna, cyklofosfamid, D-penicylamina, merkaptopuryna, mykofenolan mofetilu	
X	Przeciwwskazane w ciąży. Badania na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości w rozwoju płodu. Ryzyko związane z zastosowaniem leku u kobiet w ciąży wyraźnie przewyższa potencjalne korzyści.	leflunomid, metotreksat	
N	FDA nie zaklasyfikowała jeszcze leku do określonej kategorii ciąży.	brak	brak

zapalną jest bezwzględnie lub względnie przeciwwskazane w czasie ciąży z uwagi na ich działanie teratogenne.

Wśród drobnocząsteczkowych leków immunosupresyjnych substancja taka jak hydroksychlorochina jest uważana za względnie bezpieczną podczas ciąży. Hydroksychlorochina może przenikać przez łożysko, wykazano jednakże, że lek ten nie wywiera istotnego wpływu na wrodzone wady, śmierć płodu lub wcześniactwo [3]. Stwierdzono, że odstawienie hydroksychlorochiny u ciężarnych chorujących na toczeń układowy może wiązać się z zaostrzeniem choroby, co jest szczególnie niebezpieczne zarówno dla matki, jak i dziecka [4]. Wady rozwojowe i inne nieprawidłowości po leczeniu chlorochiną zaobserwowano po ekspozycji wewnątrzmacicznej u pacjentek otrzymujących 500 mg leku dziennie. Wydaje się, iż zastosowanie chlorochiny w dawce 250–300 mg dziennie oraz hydrochlorochiny w dawce 200–400 mg dziennie jest bezpieczne dla płodu [5]. Literatura podaje możliwe uszkodzenia narządu wzroku i słuchu podczas terapii wysokodawkowej. Reasumując, oceniając ryzyko i korzyści terapii lekowej hydroksychlorochiną, zaleca się kontynuowanie leczenia w trakcie ciąży i laktacji [6].

Nie udowodniono również działania teratogenego podczas stosowania sulfasalazyny. Jest to lek działający antagonistycznie do kwasu foliowego. Z tego względu należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia wad cewy nerwowej, rozszczepu podniebienia oraz zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym. Dodatkowo zaleca się suplementację kwasem foliowym. Dopuszczalna dawka sulfasalazyny w ciąży wynosi 2 g dziennie [7, 8].

Cyklosporyna A jest lekiem immunosupresyjnym stosowanym głównie u pacjentów po przeszczepieniu narządów miękkich lub w leczeniu chorób autoimmunologicznych opornych na tradycyjne leczenie. Większość badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny w ciąży dotyczy pacjentek po przeszczepieniu narządów. W tej grupie chorych opisywane są działania niepożądane w postaci przedwczesnego porodu i niskiej wagi urodzeniowej. Zgłaszano również zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, stanu przedrzucawkowego, cukrzycy ciążowej. Literatura medyczna dotycząca kobiet z zaburzeniami autoimmunologicznymi otrzymującymi cyklosporynę podczas ciąży ogranicza się obecnie do opisów pojedynczych przypadków. Trudno jest określić, czy ryzyko związane z leczeniem cyklosporyną w czasie ciąży wynika z bezpośredniego narażenia na lek czy też występowania chorób współistniejących. Leczenie cyklosporyną podczas ciąży powinno być starannie rozważone przez lekarza prowadzącego: może być bezpieczną alternatywą dla pacjentek z chorobą autoimmunologiczną oporną na konwencjonalne leczenie. Ciągłe monitorowanie tej populacji pacjentek pozostaje kluczowym elementem w zrozumieniu czynników ryzyka związanych ze stosowaniem cyklosporyny podczas ciąży [9].

Z kolei pochodne tiopurynowe, azatiopryna lub merkaptopuryna, uważane są za leki względnie bezpieczne w ciąży, z uwagi na niezdolność płodu do syntezy ich aktywnych metabolitów [10]. Międzynarodowe rekomendacje zalecają stosowanie azatiopryny w nieprzekraczalnej dziennej dawce 2 mg/kg/dzień [7, 8].

Ekspozycja płodu na mykofenolan mofetilu zwiększa częstość występowania strukturalnych wad wrodzonych, takich jak: mikrotezja, rozszczep wargi i inne anomalie [11].

Metotreksat jest powszechnie znaną substancją o działaniu embriotoksycznym i teratogennym, stosowanym również jako środek poronny. Szkodliwość metotreksatu jest jednakże zależna od dawki. W badaniu Lewden i wsp. analizowano wpływ małych dawek metotreksatu (poniżej 50 mg na tydzień) u kobiet w ciąży z przewlekłym stanem zapalnym [12]. Podsumowując poczynione obserwacje, autorzy badania doszli do wniosku, że nie występuje duże ryzyko działania teratogennego małych dawek metotreksatu, pod warunkiem wczesnego zaprzestania podawania leku w czasie ciąży. Jest to szczególnie istotna informacja dla pacjentek, które spontanicznie zajądą w ciążę. Z drugiej strony brytyjskie wytyczne sugerują bezwzględne zaprzestanie stosowania metotreksatu w dowolnej dawce w czasie ciąży [7]. Dodatkowo proponowane jest odstawienie leku na 3 miesiące przed planowanym poczęciem.

Również leflunomid jest lekiem embriotoksycznym i teratogennym. Charakteryzuje się długim okresem półtrwania. Grupa badawcza specjalistów ds. informacji o teratologii nie wykazała niekorzystnego wpływu leflunomidu na przebieg ciąży u pacjentek, u których wcześniej zastosowano cholestyraminę [13].

Dotychczasowe badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży inhibitorów TNF i tiopuryn są wciąż niezadowolające. Jak na razie nie stwierdzono istotnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ciężarnych poddanych ekspozycji na inhibitory TNF. Zastosowanie zarówno inhibitorów TNF, jak i tiopuryn nie było związane z istotnym ryzykiem wad wrodzonych, co potwierdziło badanie IBD i Badanie Neonatal Outcomes (PIANO). Zaobserwowano jednakże zwiększone ryzyko zakażenia noworodków w porównaniu do nieleczonych kobiet w czasie ciąży [10, 14–15].

W badaniu Cooper i wsp. analizowano bezpieczeństwo stosowania leków immunosupresyjnych w ciąży w chorobach autoimmunologicznych, określając ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych, zgonów płodów i poważnych powikłań u noworodków [16] (badanie objęło 608 noworodków: 437 narażonych na terapię immunosupresyjną matki w trakcie ciąży i 171 kobiet nie stosujących leków immunosupresyjnych w czasie ciąży – leki immunosupresyjne podawano jedynie przed ciążą). Powyższa analiza wykazała występowanie poważnych wad wrodzonych u 4,1% noworodków, natomiast 1,6% ciąż zakończyło się zgonem płodu. Wśród przedwcześnie urodzonych noworodków narażonych na leki immunosupresyjne zgony

nastąpiły najczęściej u kobiet narażonych na metotreksat w 1. trymestrze ciąży (8,7%). Zagrożające życiu powikłania występujące u noworodków wystąpiły łącznie w przypadku 5,4% ciąż. Zagrożające życiu powikłania noworodkowe były ponownie najwyższe w grupie pacjentek przyjmujących metotreksat. Podsumowując, autorzy doszli do wniosku, że nie ma statystycznie większego ryzyka dla płodu, jeżeli ekspozycja na metotreksat, hydroksychlorochinę, inhibitory TNF i inne leki immunosupresyjne nastąpiła w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu do pacjentek narażonych na leki immunosupresyjne przed zająciem w ciążę.

Związane ze stosowaniem leków immunosupresyjnych przemijające zaburzenia układu odpornościowego mogą zwiększać ryzyko infekcji. W badaniu Cimaza i wsp. badano wpływ prenatalnej ekspozycji na terapię immunosupresyjną na układ odpornościowy noworodka [17]. Wykazano, że leki: cyklosporyna i azatiopryna stosowane z powodu chorób reumatycznych matek nie wpływały na rozwój układu odpornościowego dziecka. Leki te nie wpływały istotnie na funkcje układu immunologicznego noworodków. Mała grupa pacjentów włączonych do badania oraz krótki czas obserwacji chorowanych obniża jednakże wartość wyników.

Reasumując, u pacjentek ciężarnych z toczniem układowym zalecane leczenie to małe dawki sterydów, hydrochlorochina i/lub azatiopryna [18]. Stosowanie hydroksychlorochiny przez cały okres ciąży jest uznawane za bezpieczne. Sterydy powinny być utrzymywane w minimalnej dawce wymaganej do kontrolowania objawów choroby z uwagi na zwiększone ryzyko nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego, cukrzycy ciążowej, zakażenia i przedwczesnego pęknięcia błon (szczególnie w dawkach większych niż 10 mg dziennie). Prednizolon jest lekiem szybko metabolizowanym, w związku z tym tylko niewielka ilość leku przenika przez łożysko. Należy zwrócić uwagę na możliwość powikłania w postaci niedoczynności nadnerczy u noworodków. Jest to stosunkowo rzadkie działanie niepożądane przy dawkach do 20 mg na dobę. W ciężkich przypadkach można stosować bolusy metyloprednizolonu w celu szybkiego zmniejszenia aktywności choroby.

Badania dotyczące leczenia ciężarnych pacjentek cierpiących na zapalenia naczyń są nieliczne. Sugerowane leczenie jest podobne do stosowanego w toczniu układowym: niskie dawki sterydów, hydrochlorochina, azatiopryna. Opisano również zastosowanie cyklofosfamid w leczeniu wznów choroby Wegenera u nielicznych ciężarnych. Wszystkie chore urodziły zdrowe dzieci [19]. Istnieje jedno doniesienie o wymianie osocza i podawaniu dożylnym immunoglobuliny (oprócz sterydów i azatiopryny) w terapii ziarniniakowatości Wegenera [20].

Tabela 2. Leki immunosupresyjne w ciąży [18]

Lek	Główne wskazania	Ryzyko dla płodu	Przeciwwskazanie do stosowania leku w ciąży	Przeciwwskazanie do stosowania leku w czasie laktacji
Metotreksat	reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy uogólniony, łuszczyca	wady wrodzone, nieprawidłowości w obrębie twarzy i szkieletu	tak	tak
Cyklosporyna A	reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń, układowy uogólniony, zapalenia naczyń	opóźnienie wzrostu (nie działa teratogennie u zwierząt)	zachować ostrożność (ograniczone dane)	nie
Prednizolon	reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń, układowy uogólniony, zapalenia naczyń	rozszczep podniebienia, niedoczynność nadnercza, mały dla daty, martwy poród, jeśli 20 mg/dzień	nie, zachować ostrożność przy wysokich dawkach	nie, zachować ostrożność przy wysokich dawkach
Azatiopryna	reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń, układowy uogólniony, zapalenia naczyń	niepotwierdzone	nie, zachować ostrożność przy wysokich dawkach	zachować ostrożność
Mykofenolan mofetilu	toczeń, układowy uogólniony, zapalenia naczyń	wady wrodzone	tak	tak
Cyklofosfamid	toczeń, układowy uogólniony, zapalenia naczyń	wady wrodzone twarzy, skóry, kończyn i trzewi	tak	tak
Hydroksychlorochina	reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń, układowy uogólniony,	rzadko, nieprawidłowości ucha i oczu	nie (małe dawki)	nie (małe dawki)
Sulfasalazyna	reumatoidalne zapalenie stawów	niepotwierdzone: żółtaczka jąder podkorowych mózgu (zalecane stosowanie z kwasem foliowym)	nie	nie (unikać wysokich dawek)
Sole złota	reumatoidalne zapalenie stawów	niepotwierdzone	nie (niskie dawki)	nie (niskie dawki)
Leflunomid	reumatoidalne zapalenie stawów	wady wrodzone	tak	tak
D-penicylamina	reumatoidalne zapalenie stawów	skóra wiotka, nieprawidłowości tkanki łącznej	tak	tak

Podobnie jak w przypadku toczenia i zapalenia naczyń w chorobie Sjognera, ważne jest, aby pacjentki kontynuowały terapię lekami, takimi jak: sterydy w niskiej dawce, hydroksychlorochina i/lub azatiopryna. Należy jednak stwierdzić, że powinno się unikać ciąży w aktywnej fazie choroby.

Dopuszczalne leki stosowane w chorobach układu ruchu (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa) to leki antymalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina), sulfasalazyna, azatiopryna oraz cyklosporyna.

W chorobie Leśniowskiego-Crohna zalecane leczenie obejmuje kwas 5-aminosalicylowy (sulfasalazyna, mesalazyna), kortykosteroidy (prednizon, prednizolon, budezonid), immunomodulatory (azatiopryna, 6-merkaptopuryna [21]).

Przeszczepione narządy mięszone

U pacjentów po przeszczepieniu narządów celem immunosupresji jest zapobieganie odrzuceniu przeszczepionego narządu oraz zachowanie jego funkcji. Ryzyko odrzucenia przeszczepu jest najwyższe w czasie pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu narządu. Leczenie immunosupresyjne początkowo jest bardzo intensywne, następnie w ciągu kolejnych miesięcy stopniowo zmniejsza się. W związku z powyższym zaleca się, aby biorczynie przeszczepów nie zachodziły w ciążę przez co najmniej 2 lata po przeszczepieniu. Po tym czasie stosuje się małe

dawki leków immunosupresyjnych celem leczenia podtrzymującego. Większość schematów leczenia immunosupresyjnego obejmuje kombinację leków o różnych mechanizmach działania, umożliwiającą działanie synergiczne przy jednoczesnej minimalizacji toksyczności leków. Większość ośrodków transplantacyjnych stosuje schematy leczenia podtrzymującego, które łączą glikokortykoid (taki jak prednizon) z antymetabolem (takim jak azatiopryna lub mykofenolan mofetilu) i/lub inhibitor kalcyneuryny (taki jak takrolimus lub cyklosporyna) [22].

Wprowadzenie terapii immunosupresyjnej umożliwia transplantację nerek u kobiet w wieku reprodukcyjnym, a tym samym zwiększa prawdopodobieństwo zajęcia w ciążę, niestety przyczynia się do wielu powikłań w ciąży, nawet w porównaniu do pacjentek z podobnymi schorzeniami nerek, które nie otrzymują terapii immunosupresyjnej. Ciąża u pacjentek z przeszczepionym narządem mięszo- wym jest kwalifikowana jako ciąża wysokiego ryzyka. Częstość powikłań (umieralność okołoporodowa i chorobowość), poród przedwczesny i wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu (IUGR) są znacznie wyższe u biorców przeszczepionych nerek niż w populacji ogólnej [23].

Zalecany schemat leczenia immunosupresyjnego pacjentek ciężarnych po przeszczepieniu nerki wg badania przeprowadzonego przez Kociszewską-Najman obejmuje takrolimus [24]. Cyklosporynę podawano u około 30% ciężarnych, zarówno

po przeszczepieniu wątroby, jak i nerki. Programy immunosupresyjne obejmujące azatioprynę były rzadkie u biorców wątroby i częściej stosowane wśród biorców nerki. W badaniu Olina Dagher i wsp. większość pacjentek po przeszczepieniu serca otrzymała takrolimus, tylko niewielka część chorych była leczona cyklosporyną [25].

Większość środków immunosupresyjnych podawanych w czasie ciąży przechodzi przez łożysko do krążenia płodowego i może wpływać na układ odpornościowy płodu, a tym samym zwiększać ryzyko infekcji. Potencjalne skutki uboczne prenatalnego narażenia na środki immunosupresyjne mogą obejmować przejściowy niedobór immunologiczny. U około jednej trzeciej noworodków urodzonych przez pacjentki z przeszczepionym allogenicznym narządem poddanych immunosupresji rozwijają się zaburzenia hematologiczne: nieprawidłowości chromosomalne limfocytów, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, a nawet atrofia grasicy [26, 27]. Istnieją również doniesienia o wpływie terapii immunosupresyjnej na rozwój układu odpornościowego płodu. U noworodków narażonych prenatalnie na kortykosteroidy, azatioprynę i cyklosporynę stwierdzano przemijające zahamowanie czynności układu odpornościowego. Zgłoszone zaburzenia obejmowały limfopenię, obniżoną zawartość immunoglobulin oraz zaburzenia rozwoju i funkcji limfocytów T i B u noworodków. Zaburzenia te mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń u noworodków, choć ulegały one regresji w ciągu pierwszego roku życia dziecka [28].

Częstość zakażeń wrodzonych u noworodków biorców alogenicznych nie jest znacznie wyższa niż w ogólnej populacji. Schematy immunosupresyjne z azatiopryną wydają się być obciążone największym ryzykiem, nieco bezpieczniejszy wydaje się być schemat z takrolimusem oraz schematy oparte na cyklosporynie [24].

Do innych potencjalnych zagrożeń związanych z zastosowaniem leków immunosupresyjnych należą: zwiększone ryzyko zarówno porodu przedwczesnego, jak i niskiej wagi urodzeniowej.

Podsumowanie

Coraz więcej kobiet stosujących przewlekłe leki immunosupresyjne zachodzi w ciążę. Dotyczy to zarówno pacjentek po przeszczepieniu narządów mięszczy, jak i kobiet z uogólnionymi chorobami zapalnymi. W obu przypadkach opisywane są udane wyniki ukończenia ciąży, pomimo stosowanych leków immunosupresyjnych. Zgromadzono dużą liczbę różnorodnych badań dotyczących stosowania leków immunosupresyjnych, jednak nadal brakuje pełnowartościowych

badan weryfikujących bezpieczeństwo leków immunosupresyjnych u ciężarnych. Kontrolowane badania u kobiet w ciąży dotyczące bezpieczeństwa tych leków nie zostały przeprowadzone, a wiedza na temat farmakokinetyki tych leków jest ograniczona. Dużym utrudnieniem są kwestie etyczne, które uniemożliwiają przeprowadzenie kontrolowanych, randomizowanych badań. Konieczne są dalsze badania nad krótko- i długoterminowymi konsekwencjami stosowania leków immunosupresyjnych w czasie ciąży. W tej sytuacji możliwym rozwiązaniem wydaje się być kohorta ciężarnych, które ze względów zdrowotnych muszą przyjmować leki immunosupresyjne, przeprowadzona na dużą skalę populacyjną. Zebrane dane powinny dotyczyć czynników socjodemograficznych, historii ginekologicznej i położniczej chorej, stosowanych leków, chorób współistniejących, markerów aktywności choroby oraz obserwacje zdrowotne zarówno matki jak i dziecka. Aby badanie takie było możliwe, konieczne jest zgromadzenie danych epidemiologicznych i statystycznych. Historie chorób dotyczące opieki, elektroniczne rejestry medyczne mogą ułatwić uzyskanie istotnych informacji. Pacjentki i prowadzących lekarzy, jak również farmaceutów należy zachęcać do przekazywania danych dotyczących wyników ciąży do istniejących lub powstających rejestrów. Wydaje się, że ustalenie ostatecznych wytycznych dotyczących postępowania u kobiet narażonych na leki immunosupresyjne jest wciąż dość odległe.

Otrzymano: 2018.04.25 · Zaakceptowano: 2018.05.20

Piśmienictwo

1. de Man Y., Hazes J., van der Heide H.: Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009, 60: 3196–206.
2. Buyon J., Kim M., Guerra M.: Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015, 163: 153–63.
3. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P.: Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003, 48: 3207–11.
4. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G., Le TH., Wechsler B., Vauthier D.: Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum.* 2002, 46: 1123–1124.
5. Ostensen M., Khamashta M., Lockshin M.: Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8: 1–19.
6. Hart CW., Naunton RF.: The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1964, 80: 407–12.
7. Flint J., Panchal S., Hurrell A. i wsp.: BSR and BHPR 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.
8. 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.
9. Paziana K., Del Monaco M., Cardonick E.: Cyclosporin Use During Pregnancy. *Drug Saf.* 2013, 36(5): 279–294.

10. Casanova MJ., Chaparro M., Domčňech E.: Safety of Thiopurines and Anti-TNF- α Drugs During Pregnancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013, 108(3): 433–440.
11. Hoeltzenbein M., Elefant E., Vial T.: Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am. J. Med. Genet.A.* 2012, 158A: 588–596.
12. Lewden B., Vial T., Elefant E.: Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J. Rheumatol.* 2004, 31: 2360–2365.
13. Cassina M., Johnson DL., Robinson LK.: Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2012, 64: 2085–2094.
14. Verstappen SM., King Y., Watson KD.: Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70: 823–826.
15. Mahadevan U., Martin C., Sandler R.: PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women with IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterol.* 2012, 142: S149.
16. Cooper WO., Cheetham TC., Li DK.: Brief report: Risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune mediated diseases in pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2014, 66(2): 444–450.
17. Cimaz R., Meregalli E., Biggioggero M.: Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. *Toxicol. Lett.* 2004, 149: 155e62.
18. Gordon C.: Pregnancy and autoimmune disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2004; 18(3): 359–367.
19. Barry C., Davis S., Garrard P., Ferguson IT.: Churg–Strauss disease: deterioration in a twin pregnancy. Successful outcome following treatment with corticosteroids and cyclophosphamide. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997, 104: 746–747.
20. Harber MA., Tso A., Taheri S., Tuck SM., Burns A.: Wegener's granulomatosis in pregnancy – the therapeutic dilemma. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999, 14: 1789–1791.
21. Ljung T., Thomsen O., Vatn M.: Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007, 42: 221–227.
22. Halloran PF.: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351: 2715–2729.
23. Bar J., Stahl B., Hod M.: Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic? A single-center experience. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 116A: 31.
24. Kociszewska-Najman B.: Congenital Infections in Neonates of Women With Liver or Kidney Transplants *Transplant Proc.* 2016, 48(5): 1556–1560.
25. Dagher O., Alami Laroussi N., Carrier M.: Pregnancy after Heart Transplantation: a Well-Thought-Out Decision? The Quebec Provincial Experience. *Transpl Int.* 2018, 26.
26. Di Loreto P., Martino F., Chiaramonte S.: Pregnancy after kidney transplantation: two transplantation centers Vicenza-Udine experience. *Transplant Proc.* 2010, 42: 1158e61.
27. Moini M., Schilsky ML., Tichy EM.: Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2015, 7: 1355e68.
28. Fuchs K.M., Coustan D.R.: Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin. Perinatol.* 2007, 31: 363e71.