

Н.М. Кошелева, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Контакты: Надежда Михайловна Кошелева nadkosheleva@yandex.ru

Contact: Nadezhda Mikhailovna Kosheleva nadkosheleva@yandex.ru

Хроническое течение ревматических заболеваний (РЗ) и возможность поражения большинством из них женщин детородного возраста неизбежно влекут за собой необходимость обсуждения применения лекарственной терапии в течение их беременности для контроля активности болезни и обеспечения успешного исхода гестации.

Достиженные к настоящему времени успехи в диагностике, лечении и прогнозе большинства РЗ делают вопрос планирования семьи, а также терапии больных в период беременности и после родов еще более актуальным. Кроме того, наличие множества новых болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов повышает важность вопроса безопасности плода для женщин, у которых беременность возникает во время лечения.

Лекарственная терапия у беременных проводится при соблюдении двух основных принципов:

1. Спектр применяемых препаратов и их дозировки должны быть необходимыми и достаточными для подавления активности заболевания и обеспечения успешного протекания беременности, родов и послеродового периода.

2. Лекарственные средства должны минимально воздействовать на эмбрион, плод и последующее развитие ребенка.

Комитетом по пищевым и лекарственным продуктам США было предложено выделять 5 категорий безопасности/риска применения лекарств при беременности (USFDA-категории; табл. 1). Как следует из табл. 1, категория препарата определяется преимущественно данными исследований, проводимых на животных, и доклинических испытаний его токсичности. Однако исследования на животных моделях не всегда могут предсказать риск для человека, как и данные доклинических испытаний не могут с полной достоверностью отражать безопасность применения препарата во время беременности, что на практике затрудняет использование предложенной классификации. Только накопление большого клинического опыта применения отдельных препаратов при гестации может представить истинную картину их безопасности.

Мировой опыт безопасности того или другого лекарственного препарата во время беременности и лактации в большинстве случаев аккумулируется из ненамеренного («случайного») его приема в эти периоды жизни женщины. Количество контролируемых исследований мало, так как у беременных и кормящих матерей могут исследоваться только лекарства, считающиеся безопасными. При отсутствии контролируемых исследований существующие представления о безопасности препарата нередко необъективны, основаны на описании отдельных негативных случаев или немногочисленных исследованиях.

Важным аспектом воздействия лекарства *in utero* является возможность оказания им на развитие и здоро-

вье ребенка отдаленных (отсроченных) эффектов, которые могут проявиться в течение его дальнейшей жизни. Наблюдения за потомками на протяжении нескольких десятилетий после антенатального периода воздействия препарата выполняются с определенными трудностями. Информация о позднем неблагоприятном действии лекарства на потомство для большинства препаратов ограничена. Однако такие исследования планируются или уже начали проводиться благодаря повышающейся осведомленности о данной стороне воздействия терапии беременной.

Гонадотоксические эффекты противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов недостаточно исследованы (за исключением цитотоксиков и салазопирин у мужчин). Тем не менее интерес врачей и больных к уточнению возможного воздействия препарата на фертильность и его мутагенного эффекта при зачатии нарастает. Доступная информация об этой стороне действия лекарств представлена в основном экспериментами на животных и доклиническими исследованиями.

Вопрос лекарственной терапии после родов у женщин с РЗ весьма актуален, учитывая частое их обострение в первые 3–9 мес после родов и, как следствие этого, необходимость адекватной терапии в течение лактации. Эффективный контроль заболевания важен для подавления прогрессирования заболевания и обеспечения матери возможности ухода за новорожденным. При этом значение грудного вскармливания младенцев трудно переоценить, принимая во внимание питательную и иммунологическую ценность материнского молока, а также физиологические, психологические, экономические и другие аспекты грудного вскармливания. Между тем у кормящих матерей, получающих терапию, это сопряжено с опасностью передачи младенцу лекарственного препарата.

Исследования по проблеме проникновения лекарств в грудное молоко немногочисленны и обычно основываются на однократной дозе и непродолжительной по времени терапии. В большинстве случаев влияние антиревматических лекарств на детей, находящихся на естественном вскармливании, не изучалось, и данных об отдаленных эффектах терапии на последующее развитие и поведение детей недостаточно.

Установлено, что только несвязанные фракции лекарств проникают в грудное молоко путем пассивной диффузии или с помощью носителя, достигая концентрации, сопоставимой с уровнем в крови матери. Концентрация лекарства в грудном молоке по отношению к концентрации в материнской плазме называется концентрационным отношением лекарства молоко—плазма и используется для определения безопасности грудного вскармливания ребенка. Для большинства лекарств доза, ниже которой влияние на ребенка полностью отсутствует, неизвестна. За не-

Таблица 1

USFDA*-категории лекарств, принимаемых во время беременности

Категория риска	Характеристика категории
A	Соответствующие хорошо контролируемые исследования не показали риска для плода при приеме лекарства в течение I триместра беременности (нет и доказательства риска его приема в III триместре беременности)
B	Исследования репродуктивной функции на животных моделях не показали риска для плода, но нет адекватных и хорошо контролируемых исследований на беременных женщинах
C	Исследования репродуктивной функции на животных моделях показали неблагоприятное действие на плод, но нет адекватных и хорошо контролируемых исследований на людях. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
D	Имеется практическое доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в экспериментальных или маркетинговых исследованиях или изучения на людях, но потенциальная польза лекарства может оправдать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
X	Исследования на животных моделях и человеке продемонстрировали плодные уродства или существует несомненное доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в эксперименте или в маркетинговом исследовании. Риск, вызванный использованием лекарства у беременных женщин, явно превосходит потенциальную пользу

Примечание. *USFDA — United States Food and Drug Administration.

большим исключением, исследователи произвольно определяют уровень в молоке, не превышающий 10% терапевтической дозы ребенка (или, если терапевтическая доза для ребенка неизвестна, 0,1% материнской дозы, стандартизированной по массе тела), как совершенно безопасный. При этом полагают, что содержание в молоке менее 10% лекарства с широким терапевтическим индексом клинически неважно для здоровых доношенных младенцев. Однако у новорожденных и особенно недоношенных младенцев имеется повышенный риск накопления большой концентрации лекарства в плазме из-за незрелости их печеночной и почечной систем.

Рекомендации по назначению отдельных лекарственных препаратов в течение беременности нередко разнятся в различных литературных источниках. Даже рекомендации, даваемые производителями лекарств, в разных странах могут различаться. В сентябре 2004 г. в Италии в рамках IV Международной конференции по половым гормонам, беременности и ревматическим заболеваниям был проведен симпозиум, посвященный антиревматической терапии при беременности и лактации. Международная экспертная комиссия из 29 участников (17 врачей-интернистов и ревматологов, 8 акушеров, 3 педиатра и 1 генетик), обобщив более чем 40-летний мировой опыт, представила доклад по данному вопросу. После обсуждения были приняты окончательные рекомендации, которые позднее были опубликованы [1] и приводятся в настоящем обзоре. Согласие было достигнуто по большинству препаратов. Уровень доказательности приводимых рекомендаций представлен согласно классификации S. Miyakis и соавт. [2]: класс I — имеется проспективное исследование в широком спектре репрезентативной популяции или метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний; класс II — есть проспективное исследование в узком спектре репрезентативной популяции или хорошо подобранной когорты, или контролируемое аналитическое исследование, или ретроспективное исследование в широком спектре репрезентативной популяции; класс III — есть ретроспективное исследование в узком спектре репрезентативной популяции; класс IV — есть проект исследования, в котором предиктор не рассматривается в слепом методе, или описаны серии случаев, или существует экспертное мнение.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Основное фармакологическое действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связано с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, ответственного за метаболизм арахидоновой кислоты и синтез простагландинов, простаглицина и тромбксана. Между тем простагландины обеспечивают нормальное развитие беременности и родов, поэтому применение НПВП способно повлиять на развитие гестации.

Исходы беременностей. Полагают, что НПВП ухудшают имплантацию плодного яйца и плацентарный кровоток, что может быть причиной выкидышей.

В контролируемом исследовании ученых из Дании была прослежена связь между использованием НПВП в течение беременности и выкидышем. Отношение шансов (OR) составило: 1,3 для НПВП, принимаемых в течение 10–12 нед до выкидыша, и 7,0 — 1 нед до выкидыша [3]. Второе популяционное когортное исследование 1063 женщин подтвердило повышенный риск выкидыша при применении НПВП (но не парацетамола) в течение беременности; OR было 1,8, но повышалось до 5,6 при приеме НПВП при зачатии и до 8,1 — при использовании более 1 нед [4]. Напротив, метаанализ применения низких доз аспирина в течение I триместра не обнаружил повышения частоты выкидышей: риск выкидыша не различался у женщин, леченных аспирином и плацебо; относительный риск (RR) 0,92; 95% доверительный интервал (CI) 0,71—119 [5].

Известно, что простагландины являются важными медиаторами родов: они стимулируют сокращение матки и способствуют созреванию ее шейки. Антипростаглицлиновый эффект НПВП оказывает влияние на течение родов. Ингибиторы ЦОГ могут пролонгировать гестацию и роды. Индометацин, аспирин, ибупрофен, сулиндак, диклофенак и кетопрофен [6–8], как и селективные ингибиторы ЦОГ 2 (нимесулид и мелоксикам) [8, 9], успешно применяются для предупреждения преждевременных родов. Было также установлено, что целекоксиб, как и индометацин, является токолитическим препаратом [10].

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты

Исследования на животных. У потомства крыс и кроликов, подвергшихся действию НПВП, при сравнении с

контролем повышается частота диафрагмальной грыжи, дефектов перегородки сердца, гастрошизиса/грыжи средней линии живота [11, 12]. Частота этих трех дефектов выше и у животных, подвергшихся влиянию аспирина, чем других НПВП. Это свидетельствует, что необратимая ингибция ЦОГ 1 и ЦОГ 2 является более токсичной, чем обратимая. Было также показано, что именно ингибция ЦОГ 1 является причиной развития этих аномалий [12].

Исследования на людях. В нескольких популяционных когортных и контролируемых исследованиях изучались тератогенные риски применения неселективных ингибиторов ЦОГ, включая аспирин, в I триместре беременности [3, 13—16]. Суммарно в исследованиях изучены несколько сотен тысяч беременностей и не обнаружено повышенного риска врожденных аномалий. О применении в I триместре беременности у человека селективных ингибиторов ЦОГ 2 не сообщалось.

Метаанализ опубликованных сообщений о применении аспирина (без уточнения дозы) в течение I триместра не обнаружил статистически значимого повышения риска врожденных аномалий, включая пороки почек и сердца. Тем не менее был выявлен более высокий риск гастрошизиса у младенцев, рожденных матерями, принимавшими аспирин в I триместре, чем у младенцев, чьи матери не принимали аспирин [17]. Повышенный риск гастрошизиса был установлен и для салицилатов, принимаемых в I триместре беременности, при сравнении с подходящим контролем и с учетом возраста и курения беременной [18].

ЦОГ 1 и ЦОГ 2 экспрессируются на клетках эндотелия и гладкой мускулатуры артериального протока [19], поэтому применение всех НПВП обуславливает повышенный риск сужения и преждевременного закрытия протока. Было изучено влияние большинства неселективных ингибиторов ЦОГ на кровоток в артериальном протоке в ближайшие 4 ч после введения лекарства [20]. Несколько исследований плодной эхокардиографии обнаружили возрастающую частоту сужения артериального протока: от 0% в период, предшествующий 27-й неделе гестации, до 43% — в 27—30 нед беременности и 61% — между 31-й и 34-й неделями при лечении индометацином, независимо от концентрации в сыворотке плода [21, 22]. Сужение часто подвергается обратному развитию через 24—48 ч после отмены препарата. Тем не менее в нескольких исследованиях продемонстрированы значительные ассоциации между легочной гипертензией у новорожденного и антенатальным воздействием аспирина, напроксена и ибупрофена в III триместре. Тяжесть легочной гипертензии была дозозависимой [22, 23]. При исследовании 12 беременностей у женщин, принимавших цефекосиб (селективный ингибитор ЦОГ 2), сужения протока не выявлено [10].

Блокада синтеза простагландина НПВП и сниженная активность рецепторов простагландина вызывают уменьшение почечной перфузии и маловодие. Неблагоприятные эффекты на функцию почек описаны как для неселективных, так и для селективных ингибиторов ЦОГ [22—25]. Заметное уменьшение диуреза у плода наблюдалось в течение 5 ч после приема индометацина, а маловодие развивалось в 70—82% беременностей в течение 1-й недели терапии и исчезало после ее отмены. Развитие маловодия зависело от дозы препарата [24]. Кратковременное лечение цефекосибом уменьшало образование мочи у плода, но меньше, чем при терапии индометацином [10]. Транзиторная анурия, фатальная персистирующая анурия и необра-

тимая терминальная почечная недостаточность описаны у новорожденных, находившихся под воздействием индометацина или нимесулида [25, 26].

Высокие дозы аспирина и индометацина, назначаемые для предупреждения родов, вызывают тенденцию к кровоточивости и кровоизлияние в центральную нервную систему (ЦНС) у новорожденного [22, 27]. Нарушение свертываемости обнаруживалось у новорожденных при терапии 325—650 мг аспирина в течение 1 нед до родов [15].

Низкие дозы аспирина. Неблагоприятные эффекты низких доз аспирина (<325 мг/сут) на исходы беременности были изучены с помощью метаанализа [5]. Женщины, принимавшие аспирин в дозах <325 мг/сут, имели более низкий риск преждевременных родов, чем получавшие плацебо. При этом не было различий в перинатальной смертности и частоте случаев рождения младенцев с низкой для гестационного возраста массой тела.

Проанализировано более 10 000 беременных, находившихся под воздействием 60—80 мг/сут аспирина в течение II и III триместров беременности и до родов, при этом у новорожденных не было выявлено какого-либо учащения случаев снижения функции почек, развития легочной гипертензии или нарушений свертывания крови [28]. Доплеровское исследование плода на 15—40-й неделях беременности у матерей, получавших 60 мг/сут аспирина в течение II и III триместров, не выявило каких-либо изменений в артериальном протоке [29]. В одном исследовании установлено, что низкая доза аспирина (<100 мг), назначаемая матери, может вызвать супрессию образования тромбоцитарного тромбоспандина А₂, которая подвергается обратному развитию в течение 2 дней после отмены лекарства [30]. Имеется несколько сообщений об эпидуральных гематомах у больных на фоне приема низких доз аспирина при проведении эпидуральной анестезии, однако проспективные исследования не выявили повышенного риска этого осложнения [31].

Фертильность. ЦОГ 1 и ЦОГ 2 вовлекаются в овуляцию и имплантацию [31, 32]. Описаны несколько случаев и немногочисленные серии исследований проходящей нефертильности после терапии НПВП: индометацином, диклофенаком, пироксикамом, напроксеном и др. [33—35]. Исследования на животных и людях показали, что НПВП могут ингибировать разрыв фолликула желтого тела, вызывая этим проходящую нефертильность. Проспективное рандомизированное испытание ибупрофена на 12 женщинах установило задержку разрыва фолликула на 2 дня и более у небольшого количества женщин [35]. Тем не менее изменений содержания сывороточного прогестерона или уровней гормонов желтого тела не было выявлено. Из 13 здоровых женщин, 6 из которых получали селективный ингибитор ЦОГ 2 рофекосиб, задержка разрыва фолликула наблюдалась у четырех [36].

В исследовании мужчин, посещающих клинику из-за нефертильности, снижение количества и качественные изменения сперматозоидов были выявлены среди пациентов, хронически принимавших без назначения врача НПВП (главным образом аспирин) в низких или умеренных дозах [37].

Лактация. Большинство НПВП выделяется в грудное молоко в очень небольшом количестве [38, 39]. Американская академия педиатров (ААП) считает, что прием ибупрофена, индометацина, диклофенака, напроксена, пироксикама и толментина допустим при лактации. Аспирин в

Таблица 2

Действие лекарственных препаратов на беременность и фертильность

Препарат	USFDA-категория	Проникновение через плаценту	Тератогенность у человека	Плодные и неонатальные побочные эффекты	Отдаленное действие на потомство	Влияние на фертильность
НПВП	V/D	Да	Нет	На поздних сроках беременности — сужение артериального протока, уменьшение почечного кровотока	Не исследовано	Случаи задержки разрыва фолликула
Преднизон	V	Ограничено	Учащение расщеплений полости рта	Редко (караката, надпочечниковая недостаточность, инфекция)	Не исследовано	Не исследовано
Дексаметазон	C	Да	Не описана*	Дефекты развития нервной системы	Не исследовано	Не исследовано
Бетаметазон	C	Да	Не описана*	Дефекты развития нервной системы?	Не исследовано	Не исследовано
Хлорохин/гидроксихлорохин	C	Да	Нет	Нет при рекомендуемых дозах	Нет ухудшения зрения и здоровья	Не исследовано
Сульфасалазин	V	Концентрация у плода сходна с таковой в материнской сыворотке	Нет	Описаны случаи апластической анемии и нейтропении при материнской дозе >2 г/сут	Не исследовано	У мужчин олигоспермия, снижение подвижности сперматозоидов, аномальные формы
Азатиоприн/6-Меркаптопурин	D**	Да	Нет	Единичные врожденные пороки. Преходящие изменения иммунитета у новорожденного	Нормальные иммунные реакции в детстве. Один случай позднего развития аутоиммунитета	Нет
Метотрекат	X	Метотрекат + полиглутаматы	Да	Цитопения	Не описано	Олигоспермия при высоких дозах
Лефлуномид	X	Нет данных	Данные не убедительны	Не описаны	Не исследовано	Не исследовано
Циклофосфамид	D	Да — данные на животных	Да	Хромосомные аномалии. Цитопения	Единичные описания	У мужчин и женщин
Циклоспорин	C	10–50% концентрации материнской плазмы	Нет	Преходящие изменения иммунитета	Нет сообщений	Нет
Микофенолата мофетил	C	Да	Три сообщения о врожденных пороках	Не описаны	Не исследовано	Не исследовано
Внутривенный иммуноглобулин	C	Да	Нет	Действие на плод не описано	Не исследовано	Не исследовано

Препарат	USFDA-категория	Проникновение через плаценту	Тератогенность у человека	Плодные и неонатальные побочные эффекты	Отдаленное действие на потомство	Влияние на фертильность
Инфликсимаб	B	Нет сообщений	Не описана	Нет сообщений	Не исследовано	Данные не убедительны
Этанерцепт	B	Да	Не описана	Нет сообщений	Не исследовано	Не исследованы
Бисфосфонаты	C	Не исследовано	Не описана	Два случая гипокальциемии у новорожденных	Не исследовано	Не исследовано

Примечание. * — не определялась при применении в I триместре беременности; ** — кумулятивные данные указывают, что азатиоприн может применяться при беременности без увеличения риска врожденных аномалий.

дозах >100 мг/сут должен использоваться с осторожностью из-за потенциального побочного действия на грудничка [39]. Кормление непосредственно перед приемом препарата помогает минимизировать передачу НПВП младенцу.

Заключение и рекомендации (табл. 2 и 3)

- Неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ могут блокировать или удлинять овуляцию. Частота подавления овуляции неизвестна (уровень доказательности I).

- Неселективные ингибиторы ЦОГ нетератогенны и могут приниматься в I и II триместрах беременности (уровень доказательности I).

- В настоящее время нет достоверных данных о селективных ингибиторах ЦОГ 2, поэтому они должны отменяться при беременности (уровень доказательности IV).

- После 20-й недели гестации все НПВП (исключая аспирин в дозе <100 мг/сут) могут вызывать сужение артериального протока и ухудшать функцию почек у плода (уровень доказательности I).

- Все НПВП (кроме аспирина в низких дозах) следует отменить на 32-й неделе беременности (уровень доказательности IV).

- Нет консенсуса о времени прекращения приема низких доз аспирина перед родами. Предлагается прекращение лечения за неделю до планируемого родоразрешения с применением эпидуральной анестезии (уровень доказательности IV). Некоторые эксперты не прекращают прием низких доз аспирина у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом: защитный эффект низких доз аспирина больше, чем риск гематомы, вызванный эпидуральной анестезией (уровень доказательности II).

- Кормление грудью непосредственно перед приемом препарата может помочь снизить передачу НПВП младенцу (уровень доказательности IV).

Новые антикоагулянтные препараты

В настоящее время наиболее широко применяемыми препаратами для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений и патологий беременности, вызванных присутствием антифосфолипидных антител, являются низкие дозы аспирина, гепарины (нефракционированный и низкомолекулярные) и непрямые антикоагулянты. Их оптимальное применение у беременных с антифосфолипидным синдромом описано ранее [40, 41].

Современные исследования нацелены на создание новых сильнодействующих

препаратов профилактического действия с легким способом введения и требующих минимального контроля крови. Ожидается появление эффективных лекарств для перорального приема, непосредственно блокирующих рецепторы гликопротеина Пб/IIIa на тромбоцитах (место связывания фибриногена) [42]. Применение молекул пентасахаридов вызывает структурное изменение в молекуле антитромбина, приводящее к связыванию и инактивации активированного фактора X свертывания крови, и является альтернативой для низкомолекулярных гепаринов. Пентасахарид фондопаринукс может вводиться один раз в день подкожно в фиксированной дозе, доказана его эффективность для профилактики и терапии венозных тромбоэмболий [43, 44]. Фондопаринукс проникает через плаценту, и его содержание в пуповинной крови составляет около 1/10 концентрации материнской крови [45]. Ксимегалатран — производное гирудина, прямой ингибитор тромбина, может назначаться внутрь в двух фиксированных дневных дозах, не требует мониторинга и является не менее эффективным, чем традиционная терапия при невальвулярной фибрилляции предсердий [46] и венозных тромбоэмболиях [47]. Его эффективность не зависит от питания, приема других лекарств и P450-энзимов. Из-за гепатотоксичности препарат не был одобрен USFDA. В настоящее время безопасность применения новых антикоагулянтов во время беременности и лактации мало изучена.

Заключение и рекомендации

- Современные знания о новых антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратах не позволяют рекомендовать их при беременности и лактации. Пентасахарид фондопаринукс может проникать через плаценту; предполагается, что он менее безопасен при беременности, чем нефракционированный и низкомолекулярные гепарины (уровень доказательности IV).

Глюкокортикоиды

Плацентарная 11β-дегидрогеназа окисляет глюкокортикоиды (ГК) кортизол и кортикостерон, превращая их в относительно неактивные 11-кето-формы и оставляя менее 10% активности лекарства для попадания к плоду. ГК, содержащие фтор в 9α-позиции, подобные бетаметазону и дексаметазону, значительно меньше метаболизируются в плаценте.

Побочные эффекты при беременности. Побочные эффекты ГК при беременности аналогичны таковым у небеременных женщин. Такие осложнения, как по-

Таблица 3

Применение лекарственных препаратов при лактации

Препарат	Секреция в грудное молоко	Действие на младенца	Разрешение применения при кормлении грудью
НПВП	В низких концентрациях	Нет побочных эффектов	Диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам допускаются [38, 39]
Преднизон	0,025% материнской дозы	Нет побочных эффектов	Допускается [73]
Дексаметазон	Не исследована	Неизвестно	Избегать применения
Бетаметазон	Не исследована	Неизвестно	Избегать применения
Хлорохин	0,55% материнской дозы [100, 102]	Нет побочных эффектов	Совместим с кормлением грудью
Гидроксихлорохин	0,35% материнской дозы [88]	Нет побочных эффектов	Совместим с кормлением грудью
Сульфасалазин	Сульфасалазин и сульфапиридин секретируются — 5,9% материнской дозы [100]	Хорошо переносятся, описан один случай диареи с кровью	Допускается у здоровых доношенных детей
Азатиоприн (АЗА)/6-Меркаптопурин (6-МП)	АЗА и его метаболиты обнаруживаются в молоке [111]	9 детей, получавших АЗА, не имели побочных эффектов; 1 случай применения 6-МП с хорошей переносимостью	Избегать из-за теоретического риска
Метотрексат	В низких концентрациях. Молоко : плазма 0,08 [124]	Не известно	Избегать из-за теоретического риска
Лефлуномид	Нет опубликованных данных	Нет опубликованных данных	Избегать из-за теоретического риска
Циклофосамид	Секретируется, количество неизвестно	Подавление гематопоеза у одного грудничка [139]	Противопоказан
Циклоспорин	Молоко : плазма <1; широкая вариабельность передачи препарата [153]	Никаких побочных эффектов не наблюдалось у 9 грудничков [153]	Нет согласия, взвешивать соотношение риск : польза
Микофенолата мофетил	На людях не исследовано	Не известно	Избегать из-за теоретического риска
Внутривенный иммуноглобулин	Нет опубликованных данных	Не известно	Кормление грудью, вероятно, возможно
Инфликсимаб	Секретируется в небольшом количестве [174]	Не известно	Избегать из-за теоретического риска
Этанерцепт	Секретируется 0,04% материнской дозы [179]	Не известно	Недостаточно данных, взвешивать соотношение риск : польза
Бисфосфонаты	Памидронат не определяется, нет сообщений о других препаратах	Нет побочных эффектов в одном случае [78]	Недостаточно данных. Взвешивать соотношение риск : польза следует до начала кормления

вышение кровяного давления, остеопения, остеонекроз и восприимчивость к инфекции, могут усугубляться беременностью. Гестация поздних сроков вызывает инсулинорезистентность, а экзогенные ГК увеличивают непереносимость глюкозы, что в итоге приводит к повышенному риску гестационного диабета.

Осложнение, специфичное для беременности, протекающей на фоне терапии ГК, — преждевременный разрыв плодных оболочек, который наблюдался у больных системной красной волчанкой. Повышение его частоты подтверждено в одном контролируемом исследовании, в котором сравнивалась частота преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных, получавших ГК, и у беременных, позитивных по антифосфолипидным антителам, получавших гепарин [48].

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты

Исследования на животных. Гидрокортизон вызывает дозозависимый тератогенный и токсический эффекты у генетически чувствительных экспериментальных животных, проявляющиеся повышенной частотой расщепления неба, катаракты, потери и задержки развития плода [49].

Исследования на людях. У людей в контролируемых и проспективных исследованиях было показано, что гидрокортизон и преднизолон в I триместре беременности могут незначительно увеличивать частоту расщеплений полости рта [50—52]. Метаанализ выявил 3,3-кратное увеличение OR расщеплений ротовой полости после применения ГК в I триместре [53]. Однако в нескольких больших исследова-

ниях не найдено статистически значимого увеличения частоты этого осложнения [52, 54]. Имеющиеся данные не позволяют подтвердить существование особого фенотипа для формирования этого порока развития (расщепления губы, неба или того и другого), ассоциированного с приемом во время беременности ГК. Так как расщепления в полости рта встречаются в общей популяции в соотношении 1:1000 рожденных, увеличение этого соотношения под влиянием ГК-терапии в эмбриональном периоде развития до 3—4 на каждую тысячу родов является минимальным [53]. В целом ГК значительно не увеличивают риск врожденных аномалий у людей.

Данные о влиянии ГК на внутриутробное развитие плода противоречивы. Некоторые авторы указывают на более частое рождение у матерей, получавших ГК-терапию, детей с низкой массой тела [49, 55], чего не отмечают другие исследователи [56]. Инфекции у новорожденных при дородовом воздействии ГК имели место сравнительно нечасто [57], и лечение матерей ГК не вызывало общей иммуносупрессии у новорожденных [58]. Неонатальная катаракта [59] и надпочечниковая недостаточность наблюдались у детей, рожденных матерями, принимавшими в течение беременности высокие дозы ГК [60].

Аntenатальное влияние фторсодержащих ГК. Однократная курсовая терапия фторсодержащими ГК (бетаметазоном или дексаметазоном, 24 мг) у беременных с угрозой преждевременных родов на 24—34-й неделях гестации заметно уменьшала риск смерти, респираторного дистресс-синдрома и кровоизлияния в мозг у преждевременно рожденных младенцев [61]. Вместе с тем были собраны доказательства потенциальной опасности повторных курсов терапии этими препаратами как для матери, так и для плода. Эксперименты на животных продемонстрировали, что повторное их назначение может влиять на рост и развитие головного мозга плода [62, 63]. Наблюдения за людьми показали, что в антенатальном и постнатальном периоде дексаметазон может негативно действовать на нейropsychическое развитие детей [64, 65]. Согласовательная конференция Национального института здоровья (НИН, США) в 2000 г. подтвердила утверждение о пользе одного антенатального курса ГК и его потенциальной опасности, подчеркнув, что повторные курсы не должны назначаться шаблонно и необходимо проведение рандомизированных контролируемых клинических испытаний.

Возможные негативные эффекты оказались более свойственны дексаметазону, чем бетаметазону [66]. К тому же метаанализ показал, что только бетаметазон, а не дексаметазон, значительно уменьшает неонатальную смертность [67]. По этим причинам полагают, что при возможном выборе следует предпочитать бетаметазон [68].

Отдаленные эффекты на детей. Наблюдение за детьми, находившимися антенатально под воздействием ГК, инактивирующихся плацентарными энзимами, не выявило проблем в их нейropsychическом развитии [69], не было доказано и влияние этих ГК на появление гипертензии во взрослой жизни [70].

Предполагалось, что назначение беременной бетаметазона и дексаметазона для ускорения созревания легких у плода может приводить к появлению инсулинорезистентности у потомков в старшем возрасте. Однако в недавно проведенных исследованиях данное предположение не нашло подтверждения. Так, 30-летнее рандо-

мизированное контролируемое наблюдение не обнаружило никакого влияния бетаметазона на последующее более частое выявление факторов риска кардиоваскулярной патологии (излишней массы тела, изменений липидного профиля крови, повышенного кровяного давления и диабета) или развитие кардиоваскулярного заболевания [71].

Не было отмечено и негативных эффектов на нейropsychическое развитие 16 анти-Ro/SSA-позитивных детей, подвергшихся *in utero* воздействию очень высоких доз дексаметазона (средняя суммарная доза 186,6 мг, что значительно превышает дозу препарата, используемую для ускорения созревания легких) [72]. Однако необходимы дальнейшие исследования и наблюдения больших когорт пациентов для окончательного суждения о безопасности фторсодержащих ГК.

Лактация. Только следовые количества гидрокортизона выделяются в молоко матери. У 6 кормящих матерей с суточной дозой преднизолона 10—80 мг концентрация препарата в молоке составляла от 5 до 25% материнских сывороточных уровней [73]. Даже при материнской дозе 80 мг/сут грудничок получал только 10 мкг/кг, что соответствовало <10% эндогенной продукции кортизона у младенца. Пик концентрации препарата в молоке отмечается через 2 ч после приема преднизолона с последующим быстрым ее падением. Нет данных о допустимости применения дексаметазона или бетаметазона у кормящих матерей [39].

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- Матерям могут назначаться преднизон, преднизолон и метилпреднизолон.
- Из фторсодержащих ГК при необходимости антенатальной терапии должен предпочтительно бетаметазон, а не дексаметазон (уровень доказательности II).
- Стрессовые дозы гидрокортизона при родах рекомендуются у больных с длительной ГК-терапией (уровень доказательности IV).
- ГК значимо не повышают риск врожденных аномалий у людей (уровень доказательности II).
- В случае *in utero* воздействия фторсодержащих ГК обсуждается постнатальное назначение новорожденным ГК, если неонатологом подтверждается надпочечниковая недостаточность (уровень доказательности IV).
- Грудное вскармливание разрешается при умеренных дозах ГК (уровень доказательности II). При дозах >40 мг грудное вскармливание обсуждается в пределах 4 ч после приема препарата (уровень доказательности IV).

Предупреждение остеопороза

Для женщин, получающих в течение беременности ГК или гепарин, важна профилактика остеопороза [74]. Бисфосфонаты накапливаются в кости в течение длительного периода. У мышей и крыс, получавших при гестации бисфосфонаты, терапия ассоциировалась со снижением роста костей и массы плода [75]. Описано 3 случая применения бисфосфонатов у беременных женщин. Двое родившихся детей имели транзиторную гипокальциемию, а третий — нормальные лабораторные показатели и нормальное развитие на первом году жизни [76—78].

- Из-за недостаточности данных беременность должна быть отложена на 6 мес после прекращения приема бисфосфонатов (уровень доказательности IV).
- Рекомендуются прием внутрь кальция одновременно с витамином D во время беременности и лактации (уровень доказательности IV).

Антималарийные препараты

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. Хлорохин эмбрио- и фетотоксичен в высоких дозах (250—1500 мг/кг) в эксперименте на животных. Поражение глаз имелось у 45% животных при дозе 1000 мг/кг [79]. Хлорохин накапливался главным образом в меланинсодержащих структурах: сосудистой оболочке глаза плода и внутреннем ухе, — когда назначался в течение беременности [79].

Хлорохин и гидроксихлорохин проникают через плаценту с незначительными различиями концентраций в материнской и пуповинной крови [80]. Еженедельная профилактика малярии 300 мг хлорохина в течение гестации не увеличивала частоту врожденных пороков [81]. В ревматологической литературе сообщается о нескольких сотнях беременностей на фоне приема 250 мг/сут хлорохина или 200—400 мг/сут гидроксихлорохина в I триместре беременности, при этом у родившихся детей не обнаруживалось увеличения числа случаев врожденных пороков или нарушений проведения в сердце [82—85]. Пороки внутреннего уха и другие нарушения были описаны у трех близнецов, родившихся у матери, больной системной красной волчанкой, принимавшей во время беременности хлорохин 500 мг/сут, т. е. в дозе, превышающей рекомендуемые [86]. Гидроксихлорохин не ассоциируется с врожденными пороками.

Лактация. В трех исследованиях изучалось наличие хлорохина в грудном молоке после введения единичных доз (5 мг/кг и 600 мг) кормящим матерям [85]. Суточное потребление хлорохина грудничком составило 2,2—4,2% материнской дозы. В двух случаях измерялась секреция гидроксихлорохина, содержание препарата в молоке составило 0,35 и 0,0005% материнской дозы [87, 88]. Пик концентрации лекарства наблюдался через 2 ч после его приема, снижалась концентрация через 9 ч.

Отдаленные эффекты на детей. Проводилось несколько исследований отсроченных эффектов гидроксихлорохина на детей, подвергшихся *in utero* или при лактации влиянию этого препарата. Никакого снижения остроты и полей зрения, цветовосприятия или изменений на электроретинограмме и электроокулограмме, ухудшений слуха не было выявлено на первом году жизни детей и в последующие 4 года [89—92]. Контролируемое исследование 133 беременностей на фоне приема гидроксихлорохина также не обнаружило у родившихся детей, наблюдавшихся в течение 108 мес, никаких аномалий зрения, слуха, роста, развития и изменений электрокардиограммы [84].

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- По показаниям терапия антималярийными препаратами может быть продолжена при беременности и лактации (уровень доказательности II).
- Гидроксихлорохин — антималярийный препарат выбора у фертильных женщин при необходимости терапии (уровень доказательности IV).
- Хлорохин и гидроксихлорохин совместимы с кормлением грудью (уровень доказательности IV).

Сульфасалазин

Сульфасалазин — антагонист фолиевой кислоты — и его метаболит сульфапиридин проникают через плаценту, определяя развитие большинства неблагоприятных реакций.

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. Исследования на животных моделях (крысах и кроликах) не показали плоднотворных опасностей при приме-

нении доз сульфасалазина, до 6 раз превышающих дозу человека.

Популяционное контролируемое исследование не продемонстрировало никакого значимого увеличения числа отдельных врожденных пороков у детей, матери которых принимали сульфасалазин при беременности [93]. Больше всего информации о применении сульфасалазина при беременности собрано в национальном исследовании воспалительных заболеваний костей (IBD-исследование). Анализ исходов 186 беременностей у женщин, лечившихся одним сульфасалазином или в комбинации с ГК, показал, что частота плодной заболеваемости и смертности была сопоставима с таковыми при 245 нелеченых IBD-беременностях и в общей популяции [94]. Результаты исследования были подтверждены и другими наблюдениями. Имеются лишь отдельные сообщения о врожденных пороках у детей, родившихся у матерей, которые принимали сульфасалазин в течение беременности [95]. Исследование, сравнившее фертильность и аномалии плода у больных воспалительными заболеваниями костей с общей популяцией, выявило повышенную частоту пороков у потомков больных (особенно мужчин), лечившихся сульфасалазином. Так как сульфасалазин ингибирует гастроинтестинальное и клеточное поглощение фолатов, не исключается влияние фолатной недостаточности на возникновение врожденных пороков [96].

Некоторые эксперты предлагают отменять сульфасалазин в последнем триместре, поскольку он может влиять на метаболизм билирубина и таким образом индуцировать неонатальную патологическую желтуху. Однако сульфапиридин и сульфасалазин лишь в низких концентрациях определяются в пуповинной крови, и их способность вытеснять билирубин незначительна, а билирубиновая энцефалопатия у новорожденных после антенатального воздействия сульфасалазина не описана [97]. Апластическая анемия была найдена у абортированного плода, подвергшегося воздействию сульфасалазина в I триместре [98]; в другом наблюдении у младенца, мать которого принимала 3 г/сут сульфасалазина в течение всей беременности, имелась нейтропения [99].

Лактация. Незначительное количество неизмененного сульфасалазина обнаруживалось в молоке, тогда как уровни сульфапиридина составляли около 30—60% материнских сывороточных уровней [100]. Диарея и сыпь наблюдались у младенца, мать которого принимала сульфасалазин [101]. Выделение сульфонамидов в грудное молоко, вероятно, не представляет значительного риска для здоровья рожденных в срок младенцев, но матери следует избегать приема препарата при рождении недоношенного ребенка или больного с гипербилирубинемией и дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы [39].

Фертильность. Сульфасалазин не влияет на фертильность у женщин. Лечение сульфасалазином приводит к олигоспермии, уменьшению подвижности сперматозоидов, увеличению пропорции ненормальных форм и нефертильности у крыс и мужчин [102]. Это действие связано с сульфапиридином и не устраняется одновременным назначением фолатов. Сперматогенез восстанавливается через 2 мес после отмены препарата [102].

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- Продолжение приема сульфасалазина в течение беременности, вероятно, не представляет опасности для плода (уровень доказательности II).

- Одновременный прием фолатов необходим до и во время беременности (уровень доказательности I).
- Для предупреждения нейтропении у новорожденного материнская доза сульфасалазина должна быть не более 2 г/сут (уровень доказательности IV).
- Мужская фертильность, вызванная сульфасалазином, проходит после отмены препарата. Мужчины должны отменять сульфасалазин за 3 мес до предполагаемого зачатия (уровень доказательности IV).
- Кормление грудью разрешается для здоровых доношенных младенцев (уровень доказательности IV).

Азатиоприн (АЗА) и 6-меркаптопурин (6-МП)

АЗА после всасывания из кишечника метаболизируется до 6-метилмеркаптопурина — своего активного производного, тиогуанина и 6-тиогуанан нуклеотидов, которые подавляют синтез пуринов.

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. Печень плода испытывает недостаток энзима инозинпирофосфорилазы, которая превращает АЗА в его активную форму, поэтому должна теоретически «защищать» от АЗА, проникающего через плаценту [103].

АЗА, введенный интраперитонеально, в дозах, эквивалентных 4—13 дозам человека, вызывал дефекты скелета и множественные аномалии у мышей и кроликов, подвергнутых влиянию препарата при гестации [103]. У грызунов воздействие *in utero* от 1 до 62,5 человеческой дозы 6-МП вызывало расщепление неба, расширение желудочков мозга и гидроцефалию. Потомки (как женского, так и мужского пола) мышей, получавших при беременности 6-МП, имели снижение количества зачаточных клеток в гонадах и в результате — сниженную фертильность [104].

Исследования на беременных-реципиентках трансплантата, принимающих АЗА и преднизолон, и беременных с воспалительными заболеваниями костей, получающих АЗА или 6-МП, не показали увеличения числа осложнений беременности или врожденных пороков [105]. Задержка внутриутробного развития плода наблюдалась у 40% матерей, перенесших трансплантацию почки и принимающих ГК и АЗА [55]. Имеется единичное описание врожденных аномалий, ассоциированных с пренатальным воздействием АЗА, однако четкой связи с лекарством не было прослежено. Зарегистрированные неблагоприятные последствия антенатального воздействия АЗА — переходящие хромосомные аномалии у клинически нормальных младенцев [106], транзиторная лимфопения [106], тяжелый иммунный дефицит и цитомегаловирусная инфекция [107], сниженный гематопоез у младенцев, чьи матери были пролечены АЗА в суточной дозе >2 мг/кг [108].

Сообщалось о повышенной частоте самопроизвольных аборт и врожденных патологиях при беременностях от 13 отцов с воспалительными заболеваниями костей, лечившихся на момент зачатия или 3 предшествующих месяца 6-МП [109]. Тем не менее точно не известно, была ли сопоставима контрольная группа нелечившихся мужчин с воспалительными заболеваниями костей. К тому же общая частота врожденных пороков была в пределах исходного уровня распространенности. Другое исследование не нашло какого-либо увеличения числа неблагоприятных исходов у мужчин и женщин с воспалительными заболеваниями костей, леченных 6-МП до или в течение I триместра беременности [110].

Лактация. АЗА и его метаболиты обнаруживались в молоке, при этом ребенок получал до 0,1% материнской

дозы препарата [111]. Девять детей были на грудном вскармливании без побочных эффектов.

Фертильность. АЗА не действует неблагоприятно на фертильность у женщин. Последнее исследование у мужчин установило, что количество и качество спермы были нормальными, несмотря на долговременную терапию АЗА [112].

Отдаленные эффекты на детей. Постнатальное увеличение созревания Т-клеток при нормальном иммунологическом развитии было установлено у детей, находившихся под воздействием АЗА *in utero* [113]. Описан случай развития аутоиммунных нарушений у дочери больной системной красной волчанкой, принимавшей АЗА в течение беременности, что явилось основанием обсуждения возможного отсроченного эффекта воздействия препарата [114]. Однако нельзя исключить и генетическую предрасположенность дочери к системной красной волчанке.

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- По показаниям АЗА может использоваться при беременности в ежедневной суточной дозе, не превышающей 2 мг/кг (уровень доказательности II).
- Не достигнуто согласие относительно применения 6-МП — активного метаболита АЗА — в течение беременности. Некоторые эксперты рекомендуют прекращение приема препарата во время беременности (уровень доказательности IV).
- Нет консенсуса о грудном вскармливании. ААР не рекомендует кормление грудью из-за теоретического риска иммуносупрессии, карциногенеза и задержки роста ребенка (уровень доказательности IV).

Метотрексат

Метотрексат (МТ) — метильный дериват фолатного антагониста аминоптерина. Активные метаболиты МТ остаются в клетках или тканях в течение нескольких месяцев после прекращения терапии.

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. Закрытие невральной трубки происходит в течение 5-й недели беременности, и в это время эмбрион наиболее уязвим к воздействию антифолатных лекарств. Врожденные аномалии наблюдались у животных и людей при воздействии МТ *in utero*, обычно в виде поражения ЦНС, оксификации черепа, задержки роста конечностей и неба [115, 116]. Описан плодный аминоптерин/метотрексатный синдром, включающий аномалии развития скелета (черепа и конечностей), микроцефалию, гидроцефалию.

Исследования действия МТ на человеческую беременность проводятся главным образом на больных, лечащихся от рака, и при безуспешном применении МТ или аминоптерина для искусственного прерывания беременности [117]. В большинстве этих сообщений дозы МТ превышали низкие еженедельные пульсы (5—20 мг), назначаемые в ревматологии. Три младенца, подвергшихся воздействию МТ в течение I триместра, имели множественные аномалии черепа [117, 118]. Хромосомные аберрации были установлены у здоровых новорожденных, подвергшихся воздействию МТ и других цитотоксических лекарств в течение беременности [117]. В 7 случаях МТ давался в течение II и III триместров, родилось 6 нормальных детей и 1 ребенок с панцитопенией [118].

Просмотр ревматологической литературы, посвященной воздействию МТ в дозе 20 мг/нед в I триместре и менее, выявил описание 63 беременностей [119—121]. Среди не прерванных беременностей 11 (17%) закончились

выкидышами, а из 33, завершившихся родами, 4 (12%) ребенка имели врожденные пороки, включая одного новорожденного с множественными скелетными аномалиями [119]. Масса тела доношенных детей при рождении была в пределах нормальных величин. Предшествующая терапия МТ у женщин не опасна для исходов последующих беременностей [122]. В настоящее время нет сообщений о неблагоприятных исходах беременностей, при которых отец ребенка получал МТ до зачатия [123].

Лактация. МТ выделяется в грудное молоко в низких концентрациях с соотношением молоко : плазма 0,08 [124]. Значение этого небольшого количества препарата для ребенка неизвестно.

Фертильность. МТ не ухудшает фертильность у женщин. Не обнаруживалось нарушения фертильности у мужчин при монотерапии МТ [125], описан случай олигоспермии у мужчины, лечившегося МТ от псориаза [126].

Отдаленные эффекты на детей. Долговременное наблюдение детей, антенатально подвергнутых воздействию цитотоксичных препаратов, включая МТ, показало их нормальное физическое, неврологическое и психическое развитие, нормальные гематологические показатели, иммунологическую функцию и цитогенетику в возрасте от 3 до 19 лет [127]. В другом исследовании семи детей в возрасте от 0,1 до 16,7 года также не выявлено никаких серьезных проблем для здоровья [128].

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- МТ противопоказан при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста только под прикрытием безопасной контрацепции (уровень доказательности III).

- МТ должен быть отменен за 3 мес до планируемой беременности (уровень доказательности IV).

- Прием фолатов должен проводиться в течение всей беременности (уровень доказательности I).

- Неизвестно, имеет ли еженедельное введение МТ какое-либо значение для грудных детей, и не определено допустимое минимальное количество препарата, выделяемое в молоко. АРР не рекомендует кормление грудью из-за теоретических рисков (уровень доказательности IV).

Лефлуноמיד

Лефлуноמיד — ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, уменьшает синтез пиридина. Активные метаболиты препарата могут оставаться в организме до 2 лет.

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. У потомства беременных крыс и кроликов лефлуноמיד в дозах, эквивалентных терапевтическим, вызывает пороки развития скелета и ЦНС. Пренатальное воздействие 1% терапевтической дозы приводит к снижению массы тела при рождении и повышению перинатальной смертности потомства [129].

В ретроспективном исследовании 10 беременностей у больных ревматоидным артритом, получавших лефлуноמיד, при 5 беременностях с известным исходом не было выявлено никаких врожденных пороков [130]. По данным фирмы-производителя, на сентябрь 2004 г. было известно о 428 случаях приема препарата в течение беременности и 165 исходах при них. 21 беременность наступила на фоне лечения лефлуномидом партнера-мужчины. Прерывание беременности было выполнено в 44 случаях, выкидыши произошли в 36 случаях, и 85 беременностей завершились своевременными родами. Врожденные пороки имелись у 7 детей. Канадское исследование 246 бе-

ременностей с известными исходами не выявило значимых различий в частоте самопроизвольных выкидышей и больших структурных дефектов у новорожденных, находившихся и не находившихся под антенатальным воздействием лефлуномида [1].

Учитывая длительную циркуляцию активных метаболитов лефлуномида, женщинам до зачатия, согласно рекомендациям фирмы-производителя (инструкция Arava® таблетки для приема внутрь, 2007), показано назначение холестирамина 8 г 3 раза в день в течение 11 дней с последующим определением уровня препарата в плазме, который не должен превышать 0,02 мг/л в двух отдельных тестах, выполненных с интервалом в 14 дней.

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- Лефлуноמיד противопоказан при беременности. Безопасная контрацепция при терапии у женщин и мужчин детородного возраста рекомендуется фирмой-производителем (уровень доказательности IV).

- При планировании беременности лефлуноמיד должен быть отменен. Так как активный метаболит лефлуномида определяется в плазме до 2 лет после прекращения приема препарата, чтобы усилить его выведение, следует назначать холестирамин (уровень доказательности IV).

- Нет данных о выделении лефлуномида в грудное молоко, поэтому кормление грудью не рекомендуется (уровень доказательности IV).

Циклофосфамид (ЦФ)

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. ЦФ тератогенен для всех животных моделей, включая мышей, крыс, кроликов и обезьян. Аномалии развития животных вызывались применением различных доз и в разные периоды гестации, они представляли собой довольно постоянные изменения: пороки развития мозга и конечностей, аномалии лица.

ЦФ имеет непредсказуемое действие на потомство человека, так как не всегда при назначении в I триместре беременности приводит к развитию врожденных пороков [131—133]. ЦФ-эмбриопатия описана в девяти случаях и проявлялась аномалиями развития крыши черепа и черепно-лицевых структур, ушей и конечностей, внутренних органов, задержкой роста и развития в детском возрасте [131—136]. ЦФ, назначаемый во II и III триместрах, не приводил к структурным патологиям, но мог вызывать задержку и ухудшение неврологического развития ребенка, супрессию гематопоза [134]. Терапия ЦФ, завершенная до наступления беременности, не увеличивает частоту выкидышей и врожденных аномалий у детей [137].

Мало доступной информации об исходах у детей, рожденных от отцов, принимающих ЦФ. Отдельные сообщения отмечают ассоциацию врожденных аномалий с приемом ЦФ отцом, но прямая связь трудно доказуема [138].

Лактация. ЦФ выделяется в молоко матери. Сообщалось о супрессии гематопоза у младенца, вскормленного матерью, принимавшей ЦФ [139].

Фертильность. ЦФ гонадотоксичен для женщин и мужчин, эффект определяется кумулятивной дозой и возрастом пациента. Ухудшение фертильности наблюдается как при ежедневном приеме препарата внутрь, так и при интермиттирующей пульс-терапии [140]. У женщин длительная аменорея после суммарной дозы ЦФ 3,5—7,0 г часто возникала в возрасте 25 лет, наблюдалась у 12% больных в возрасте 26—30 лет и у 25% больных 31 года и старше [141]. Женщины старше 32 лет имеют реальный

риск аменореи при дозе 8 г/м², который возрастает до длительной аменореи у 90% женщин при дозе 12 г/м² [141]. У мужчин гонадотоксичность проявляется даже до половой зрелости [143]. Нет безопасного порога суммарной дозы и невозможно предсказать, какой пациент останется стерильным, а у какого функция яичек восстановится [144].

Сохранению функции гонад при терапии ЦФ у женщин может способствовать одновременное назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, как это было показано в контролируемом испытании [145]. Криоконсервация спермы и создание банка спермы является методом выбора у мужчин, которые не имеют детей и еще не создали своей семьи.

Отдаленные эффекты на детей. Описан случай папиллярного рака щитовидной железы в возрасте 11 лет и нейробластомы в 14 лет у мальчиков-близнецов, подвергшихся воздействию ЦФ *in utero* [134]. Популяционное исследование, проведенное в Дании, не выявило увеличения числа хромосомных аномалий (включая синдромы Дауна и Тернера) у потомков больных раком в детстве и пролеченных цитотоксичными препаратами, включая ЦФ [146].

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- ЦФ является тератогенным для людей препаратом (уровень доказательности III).
- ЦФ гонадотоксичен у мужчин и женщин (уровень доказательности II).
- Внутривенная терапия ЦФ должна начинаться только после отрицательного теста на беременность (уровень доказательности IV).
- Следует проводить мероприятия по сохранению фертильности (уровень доказательности IV).
- Безопасная контрацепция необходима у женщин детородного возраста, получающих ЦФ (уровень доказательности IV).
- Попытки зачатия должны быть отложены до 3 мес после прекращения терапии ЦФ (уровень доказательности IV).
- Грудное вскармливание не рекомендуется (уровень доказательности IV).

Циклоспорин А (ЦсА)

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. ЦсА не токсичен для плода при материнской суточной дозе 10 мг/кг, но эмбриотоксичен при суточной дозе 100 мг/кг [147].

Сообщалось более чем о 800 беременностях на фоне приема ЦсА, главным образом у реципиентов трансплантата [148—150]. Наблюдаемая 3% частота врожденных пороков не превышает сообщаемую частоту в общей популяции, нет и каких-либо преимущественных пороков. Функция почек и печени была нормальной у 166 новорожденных, подвергнутых воздействию ЦсА *in utero* [151]. С помощью метаанализа оценен риск врожденных аномалий, преждевременных родов и низкой массы тела ребенка при рождении при терапии ЦсА в течение беременности [152]. ОР для пороков составило 3,83 и не достигло статистической значимости. Общая распространенность пороков (4,1% в исследованной группе) значительно не отличалась от таковой в популяции. ОР для преждевременных родов также не достигло статистической значимости, хотя общая частота была 56,3%. Не ясно, материнская ли терапия ЦсА или материнское заболевание ассоциировались с повышенной частотой преждевременных родов и низкой массой тела (<2500 г) младенцев при рождении.

Лактация. Небольшое количество ЦсА передается в грудное молоко. Успешное кормление грудью без побочных эффектов описано у 15 детей [153].

Отдаленные эффекты на детей. В Национальном регистре беременностей после трансплантации (США) имеется информация о 175 детях, наблюдавшихся в течение 1—12 лет. Отмечено нормальное развитие 84% потомков, подвергшихся влиянию ЦсА *in utero* [154]. Полагают, что задержка психического развития, выявленная у 16% детей, была обусловлена высокой частотой преждевременных родов. Так как ЦсА может индуцировать аутоиммунные нарушения у грызунов после воздействия *in utero*, несколько исследований проводилось с целью выявления этой патологии у детей реципиентов трансплантата. Созревание и развитие Т-, В- и НК-клеток могло ухудшаться в течение первого года жизни [113], преходящее снижение числа В-клеток описывалось у нескольких детей [155]. Контролируемое исследование иммунной функции у детей, рожденных матерями с соединительнотканными заболеваниями, лечившихся иммуносупрессивными препаратами (включая ЦсА), установило у них нормальные клеточный счет, уровни иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов [156]. Все дети удовлетворительно отвечали на вакцинацию против гепатита В. Наблюдение у педиатров 31 ребенка, находившегося под влиянием ЦсА во время беременности (возраст от 3 мес до 11 лет), обнаружило три случая задержки психического развития, но способность к обучению не снижалась [157].

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- ЦсА может использоваться при беременности в более низких дозах (уровень доказательности I).
- В течение терапии у матери необходим контроль артериального давления и функции почек (уровень доказательности II).
- Нет согласия между экспертами о возможности грудного вскармливания. Безопасность его не доказана (уровень доказательности IV). АРР не рекомендует кормление грудью из-за теоретического риска.

Микофенолата мофетил (ММФ)

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. Лечение беременных крыс и кроликов 30% и 50% дозами человека приводило к врожденным дефектам у потомков с поражением ЦНС, кардиоваскулярной системы и почек [158].

Контролируемых исследований беременности на фоне терапии ММФ нет, но существует база данных компании—производителя лекарства (Roche Pharma). К апрелю 2005 г. сообщалось о 119 беременностях у матерей, лечившихся ММФ, исходы известны только в 76 случаях, из которых 20 завершились выкидышами и 13 — прерыванием беременности. В 22 случаях родились здоровые младенцы. Патология при рождении наблюдалась у 10 новорожденных, но причинная роль ММФ не доказана. После лечения отца ММФ было 69 беременностей, исходы 45 из них известны. Наблюдалось 6 врожденных аномалий, таких как порок развития стоп, рук, мочевого пузыря и хромосомные аномалии; 36 детей были здоровы.

Два новорожденных со структурными врожденными аномалиями после воздействия ММФ *in utero* зарегистрированы в Национальном регистре беременностей после трансплантации (США) [159, 160]. Один ребенок имел недоразвитие ногтей и короткий V палец, нормальные хромосомы, рост и развитие [159]. Прерванная беременность у

большой, лечившейся ММФ до зачатия и в течение I триместра беременности, выявила множественную патологию у плода, в частности нарушение морфологии лица, врожденное отсутствие *corpus callosum* и аномалию средней линии живота [158].

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- ММФ противопоказан при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста только при надежной контрацепции (уровень доказательности III).

- Из-за кишечечно-печеночной рециркуляции и длительного периода полувыведения терапия ММФ должна отменяться не менее чем за 6 мес до планируемой беременности (уровень доказательности IV).

- Нет данных о выделении ММФ с молоком, поэтому кормление грудью не рекомендуется (уровень доказательности IV).

Внутривенный иммуноглобулин

Передача иммуноглобулина через плаценту зависит от дозы препарата и срока беременности. Он проникает через плаценту в значительном количестве после 32-й недели беременности. Исследования беременных с гематологическими и аутоиммунными заболеваниями, получавших внутривенный иммуноглобулин, были направлены на оценку плодной выживаемости, но не на здоровье новорожденного. Никакие плодные побочные эффекты внутривенного иммуноглобулина не описаны. Рандомизированные исследования иммунной функции новорожденных и ответа на вакцинацию в детстве не выполнялись. Нормальный процент Т-, В- и НК-клеток и моноцитов был у младенцев, рожденных после терапии иммуноглобулином матерей с аллоиммунной тромбоцитопенией у плода [161].

Нет данных относительно фертильности и кормления грудью, но опасные эффекты маловероятны.

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- Внутривенный иммуноглобулин может применяться при беременности (уровень доказательности II).

- Кормление грудью разрешается (уровень доказательности IV).

Биологические препараты

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) играет важную роль при беременности. Исследования на мышинных моделях показали, что это один из нескольких цитокинов, влияющих на развитие беременности на ранних сроках [162]. Вызывая экспрессию гена ЦОГ 2 на ранней стадии беременности [163], ФНО α контролирует ЦОГ и таким образом влияет на имплантацию бластоцисты, сосудистую проницаемость эндометрия и маточную децидуацию. ФНО α , наряду с другими воспалительными цитокинами, участвует в развитии родов: индуцирует сокращения матки [164]. Продукция ФНО α низкая в I триместре гестации, но постепенно нарастает, достигая пика ко времени начала родов. Повышенные концентрации ФНО α в сыворотке и амниотической жидкости и его сывороточных растворимых рецепторов наблюдались у женщин с необъяснимыми ранними самопроизвольными выкидышами [165] и при таких патологических состояниях, как инфекция и внутриутробная задержка развития плода.

Антагонисты ФНО α в последнее десятилетие нашли широкое применение в ревматологии. В настоящее время не доказана их эмбриотоксичность, тератогенность или причастность к повышенному риску потери беременности (см. табл. 2).

Описано несколько случаев «успешных» беременностей на фоне биологической терапии [166—171]. Однако нет достаточных данных о влиянии на фертильность и кормление грудью для адалимумаба (человеческого моноклонального антитела ФНО α), ритуксимаба (моноклонального антитела к CD20) и анакинры (антагониста рецептора интерлейкина 1). Для этих лекарств никаких рекомендаций относительно репродукции не дается.

Инфликсимаб

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. Исследования токсичности проводились на мышах с применением антител, аналогичных мышинным анти-ФНО α , и не представили доказательств «материнской» токсичности, эмбриотоксичности или тератогенности [172].

Имеются описания нескольких случаев и небольшие серии исследований, не показавшие неблагоприятных плодных или материнских исходов после терапии инфликсимабом в течение беременности [130, 173]. База данных безопасности инфликсимаба, собранная с октября 1998 г. по апрель 2003 г., включает 146 беременностей у женщин с болезнью Крона и ревматоидным артритом, дает информацию о 131 беременной женщине и 15 беременностях, при которых терапия проводилась у отца будущего ребенка [174]. Данные об исходе оказались доступны на 106 из этих беременностей. Роды живым ребенком произошли в 67% (64 из 96), выкидыши — в 15% (14 из 96) и терапевтические аборт — в 19% (18 из 96) беременностей. Два младенца от матерей с болезнью Крона имели врожденные пороки: один — тетраду Фалло, другой — мальротацию средней кишки. Частота этих пороков не была повышена по сравнению с общей популяцией. Исследование предполагает, что исходы беременности у больных, леченных инфликсимабом, не отличаются от таковых в популяции беременных США с болезнью Крона и без нее, не получавших препарат.

Фертильность. При обследовании 3 мужчин с анкилозирующим спондилоартритом, которым проводилась монотерапия инфликсимабом в течение 8—24 мес, были отмечены астеноспермия и тератоспермия [175]. Однако эти данные не были подтверждены в контролируемом исследовании [176]. Качество спермы изучалось у 8 мужчин, получавших инфликсимаб по поводу воспалительных заболеваний костей. Образцы спермы не продемонстрировали статистических различий до и после введения препарата. Подвижность и процент неизмененных овальных форм были ниже нормальных как до, так и после инфузии препарата, вероятно, отражая процессы, лежащие в основе заболевания или предшествующей терапии. Результаты испытания предполагают, что качество спермы мало зависит от терапии инфликсимабом.

Лактация. Инфликсимаб не обнаруживался в грудном молоке двух лактирующих матерей с болезнью Крона после введения 5 и 10 мг/кг препарата. У матери с ревматоидным артритом [177], получавшей инфликсимаб в течение 4 мес после родов, лекарство определялось в молоке, его уровень повышался после второй инфузии. Сывороточная концентрация инфликсимаба у матери, получавшей препарат 5 раз в течение беременности с последней дозой за 2 нед до родов, была эквивалентна обнаруженной у ее младенца через 6 нед после родов. Концентрация препарата у ребенка постепенно снижалась, несмотря на грудное вскармливание.

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- Безопасность инфликсимаба при беременности недостаточно документирована (уровень доказательности III), поэтому следует прекращать терапию при установлении беременности (уровень доказательности IV).
- Так как действие на грудничков неизвестно, кормление грудью не рекомендуется (уровень доказательности IV).

Этанерцепт

Потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты. Растворимые рецепторы ФНО проникают через плаценту и обнаруживаются в плодном кровотоке у мышей, но не прерывают беременность и не ухудшают развитие плода. Исследования беременности на крысах и кроликах с применением 60 и 100 терапевтических доз этанерцепта не показали тератогенного и фетотоксического эффектов [178].

Проводилось исследование 32 беременностей у женщин, получавших этанерцепт, в котором отмечено отсутствие повышенного риска врожденных аномалий или других неблагоприятных реакций [130]. Вместе с тем имеется описание двух больших врожденных пороков у детей: у одного абортинированного ребенка — трисомия по 18-й хромосоме; у другого, рожденного матерью с псориазом, получавшей 100 мг этанерцепта еженедельно в течение всей беременности, — VATER-синдром (Vertebral anomaly, Anal atresia, Tracheo-oesophageal fistula, oEsophageal atresia, Renal and radial anomalies). Ребенок также имел гипоспадию и открытое овальное окно [179]. Следует подчеркнуть, что VATER-синдром — очень редкая патология. Причина ее возникновения не установлена, и связь с применением этанерцепта в настоящее время остается недоказанной.

Лактация. Описание случая показало, что этанерцепт выделяется с молоком матери. Действие на грудничка неизвестно [180].

Заключение и рекомендации (см. табл. 2 и 3)

- Терапию этанерцептом не следует проводить в течение беременности из-за недостаточности информации (уровень доказательности IV).
- Так как действие на младенца неизвестно, кормление грудью не рекомендуется (уровень доказательности IV).

Заключение

К сожалению, данные о безопасности иммуносупрессивных препаратов при беременности ограничены, накапливаются медленно и часто по неконтролируемому пути. Остаются недостаточными наши знания о влиянии иммуносупрессивных препаратов на лактацию, фертильность и о долговременных эффектах на детей, подвергшихся их воздействию *in utero* или при грудном вскармливании. Исследования в этих областях являются жизненно необходимыми.

Практические рекомендации по использованию лекарств при беременности и лактации должны регулярно обновляться с учетом информации, которая накапливается по данному вопросу.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что лекарственная терапия беременных и кормящих женщин должна проводиться по строгим показаниям с учетом всех возможных ее осложнений, информированности о них больных и при условии наблюдения за больными и ребенком. С особой осторожностью препарат назначают при недостаточности контролируемых исследований его безопасности, когда величина риска сомнительна.

ЛИТЕРАТУРА

- Ostensen M., Khamashta M., Lockshin M. et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthr Res Ther* 2006;8:209.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295—306.
- Nielsen G.L., Sorensen H.T., Larsen H., Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *Br Med J* 2001;322:266—70.
- Li D.K., Liu L., Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *Br Med J* 2003;327:368—73.
- Kozer E., Costei A.M., Boskovic R. et al. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res Part B: Dev Reprod Toxicol* 2003;68:70—84.
- Yusoff Dawood M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1255—65.
- Lewis R.B., Schulman J.D. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet* 1973; 1:1159—61.
- Sawdy R.J., Lye S., Fisk N.M., Bennett P.R. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for therapy of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1046—51.
- Locatelli A., Vergani P., Bellini P. et al. Can a cyclooxygenase type-2 selective tocolytic agent avoid the fetal side effects of indomethacin? *BJOG* 2001;108:325—6.
- Stika C.S., Gross G.A., Leguizamon G. et al. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:653—60.
- Cook J.C., Jacobson C.F., Gao F. et al. Analysis of the nesteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68:5—26.
- Cappon G.D., Cook J.C., Hurtt M.E. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68:47—56.
- Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Littleton Publishing Sciences Group, 1977;286—95.
- Slone D., Heinonen O.P., Kaufman D.W. et al. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373—5.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. (eds). *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- Källén B. The teratogenicity of antirheumatic drugs — what is the evidence? *Scand J Rheumatol* 1998;27 (Suppl. 107):119—24.
- Kozer E., Shekoufeh N., Costei A. et al. Aspirin consumption drugs the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1623—30.
- Marinez-Frias M.L., Rodriguez-Pinilla E., Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997;56:241—3.
- Stanfield K.M., Bell R.R., Lisowski A.R. et al. Expression of cyclooxygenase-2 in embryonic and fetal tissues during organogenesis and late pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:54—8.
- Momma K., Takeuchi H. Constriction of the ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins* 1983;26:631—4.
- Vermillion S.T., Scardo J.A., Lashus A.G., Wiles H.B. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constrict-

- tion with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:256–61.
22. Norton M.E. Fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology* 1997;56:282–92.
 23. Alano M.A., Ngougma E., Ostrea E.M. Jr., Konduri G.G. Analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107:519–23.
 24. Hickok D.E., Hollenbach K.A., Reilley S.F., Nyberg D.A. The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1525–31.
 25. Van der Heijden B., Gubler M.C. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol* 1995;9:675.
 26. Peruzzi L., Gianoglio B., Porcellini G. et al. Neonatal chronic kidney failure associated with cyclooxygenase-2 inhibitors administered during pregnancy. *Minerva Uro Nefrol* 2001;53:113–6.
 27. Stuart M.J., Gross S.J., Elrad H., Graeber J.E. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med* 1982;307:909–12.
 28. Heriz-Piccio I., Hopenhayn-Rich C., Golub M., Hooper K. The risks and benefit of taking aspirin during pregnancy. *Epidemiol Rev* 1990;12:108–48.
 29. Di Sessa T.G., Moretti M.L., Khoury A. et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:892–900.
 30. Leonhardt A., Bernert S., Watzter B. et al. Low-dose aspirin in pregnancy: maternal and neonatal aspirin concentrations and neonatal prostanoid formation. *Pediatrics* 2003;111:77–81.
 31. Horioccker T.T., Bajwa Z.H., Ashrat Z. et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in ambulatory pain clinical patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg* 2002;95:1691–7.
 32. Reese J., Zhao X., Ma W.G. et al. Comparative analysis of pharmacologic and/or genetic disruption of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 function in female reproduction in mice. *Endocrinology* 2001;142:3198–206.
 33. Sookvanichsilp N., Pulbutr P. Anti-implantation effects of indomethacin and celecoxib in rats. *Contraception* 2002; 65:373–8.
 34. Mendonca L.L.F., Khamashta M.A., Nelson-Piercy C., Hughes G.R.V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000;39:880–2.
 35. Uhler M.L., Hsu J.W., Fisher S.G., Zinaman M.J. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2001;76:957–61.
 36. Pall M., Frider B.E., Brannstrom M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double blind study. *Hum Reprod* 2001;16:1323–8.
 37. Martini A.C., Molina R.I., Tissera A.D. et al. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin like drugs. *Fertil Steril* 2003; 80:221–2.
 38. Spigset O., Hägg S. Analgesics and breast-feeding. Safety considerations. *Paediatr Drugs* 2000;2:223–38.
 39. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776–89.
 40. Derksen R.H.W., Khamashta M.A., Branch D.W. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthr Rheum* 2004;50:1028–39.
 41. Empson M., Lassere M., Craig J., Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002859.
 42. Nguyen C.M., Harrington R.A. Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists: a comparative review of their use in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:23.
 43. The Matisse Investigators. Subcutaneous Fondoparinix versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695–702.
 44. Turpie A.G., Eriksson B.I., Bauer K.A., Lassen M.R. New pentasaccharides for the prophylaxis of venous thromboembolism. *Chest* 2003;124:371–8.
 45. Dempfle C.E.H. Minor transplacental passage of fondoparinix in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914–5.
 46. Olsson S.B. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691–8.
 47. Fiessinger J.N., Huisman M.V., Davidson B.L. et al. and THRIVE Treatment Study Investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:681–9.
 48. Cowchock F.S., Reece E.A., Balaban D. et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318–23.
 49. Reinisch J.M., Simon N.G. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978;202:436–8.
 50. Carmichael S.L., Shaw G.M. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Teratology* 1999; 86:242–4.
 51. Pradat P., Robert-Gnansia E., Di Tanna G.L. et al. Contributors to the MADRE database. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:968–70.
 52. Czeizel A.E., Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56:335–40.
 53. Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A. et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385–92.
 54. Källen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Pal Craniofacial J* 2003; 40:624–8.
 55. Scott J.R. Fetal growth retardation associated with maternal administration of immunosuppressives. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:668–76.
 56. Czeizel A.E., Toth M. Birth weight, gestational age and medications during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:245–9.
 57. Schmidt P.L., Sims M.E., Strassner H.T. et al. Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1984;178:178–86.
 58. Cederqvist L.L., Merkatz I.R., Litwin S.D. Fetal immunoglobulin synthesis following maternal immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:687–90.
 59. Kraus A.M. Congenital cataract and maternal steroid injection. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1975;12:107–8.
 60. Price H.V., Salaman J.R., Laurence K.M., Langmaid H. Immunosuppressive drugs and the fetus. *Transplantation* 1976; 21:294–8.
 61. National Institutes of Health. Report of the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcome. NIH Publication no. 95-3784. Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development, 1994.
 62. Huang W.L., Haper C.G., Evans S.F. et al. Repeated prenatal corticosteroid administration delays astrocyte and capillary tight junction maturation in fetal sheep. *Int J Dev Neurosci* 2000;19:487–93.
 63. Matthews S.G. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res* 2000;47:291–300.
 64. Abbasi S., Hirsch D., Davis J. et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1243–9.
 65. Spinillo A., Viazzo F., Colleoni R. et al. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal

- courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:217–24.
66. Urban R., Lemancewicz A., Przepiesc J. et al. Antenatal corticosteroid therapy: a comparative study of dexamethasone and betamethasone effects on fetal Doppler flow velocity waveforms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:170–4.
67. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*; 2000;2:CD000065.
68. Jobe A.H., Soll R.F. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:871–85.
69. Lodygensky G.A., Rademaker K., Zimine S. et al. Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2005;116:1–7.
70. Benediktsson R., Lindsay R.S., Noble J. et al. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993;341:339–41.
71. Daiziel S.R., Walker N.K., Parag V. et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:1856–62.
72. Brucato A., Astori M.G., Cimaz R. et al. Normal neuropsychological development in children with congenital complete heart block who may or may not be exposed to high dose dexamethasone in utero. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1422–6.
73. Öst L., Wettrell G., Bjorkhem I., Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatrics* 1985;106:1008–11.
74. Ruiz-Irastoiza G., Khamashta M.A., Hughes G.R. Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. *Lupus* 2002;11:680–2.
75. Patlas N., Golomb G., Yaffe P. et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999;60:68–73.
76. Illidge T.M., Hussey M., Godden C.W. Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol* 1996;8:257–8.
77. Rutgers-Verhage A.R., de Vries T.W., Torringa M.J.L. No effects of bisphosphonates on the human fetus. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:203–4.
78. Siminoski K., Fitzgerald A.A., Flesch G., Gross M.S. Intravenous pamidronate for treatment of reflex sympathetic dystrophy during breast feeding. *J Bone Miner Res* 2000;15:2052–5.
79. Phillips-Howard P.A., Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Safety* 1996;14:131–45.
80. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G. et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthr Rheum* 2002;46:1123–4.
81. Wolfe M.S., Cordero J. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. *Br Med J* 1985;290:1466–7.
82. Parke A.L., West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1715–8.
83. Buchanan N.M.M., Toubi E., Khamashta K.E. et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:486–8.
84. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P. et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthr Rheum* 2003;48:3207–11.
85. Border M.B., Parke A.L. Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. Use in pregnancy. *Drug Safety* 2001;24:1055–63.
86. Hart C.N., Naunton R.F. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1964;80:407–12.
87. Nation R.L., Hackett L.P., Dusci L.J., Ilett K.F. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:368–9.
88. Ostensen M., Brown N.D., Chiang P.K., Arbakke J. Hydroxychloroquine in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1985;28:357.
89. Klinger G., Morad Y., Westall C.A. et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001;358:813–4.
90. Motta M., Tincani A., Faden D. et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005;25:86–9.
91. Cimaz R., Brucato A., Meregalli E. et al. Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine (HCQ) during pregnancy and breastfeeding. *Arthr Rheum* 2004;50:3056–7.
92. Borba E.F., Turrini-Filho J.R., Kuruma K.A. et al. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus* 2004;13:223–7.
93. Norgard B., Czeizel A.E., Rockenbauer M. et al. Population based case control study of the safety of sulphasalazine used during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483–6.
94. Mogadam M., Dobbins W.O., Korelitz B.I., Ahmed S.W. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72–6.
95. Moody G.A., Probert C., Jayanthi V., Mayberry J.F. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorect Dis* 1997;12:220–4.
96. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M., Mitchell A.A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608–14.
97. Järnerot G., Anderson S., Esbjörner E. et al. Albumin reserve for binding of bilirubin in maternal and cord serum under treatment with sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:1049–55.
98. Zwi L.J., Becroft D.M. Intrauterine aplastic anemia and fetal hydrops: a case report. *Pediatr Pathol* 1986;5:199–205.
99. Levi S., Libermann M., Levi A.J., Bjarnason I. Reversible congenital neutropenia associated with maternal sulphasalazine therapy. *Eur J Pediatr* 1988;148:174–5.
100. Esbjörner E., Järnerot G., Wrånne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:137–42.
101. Branski D., Kerem E., Gross-Kieselstein E. et al. Bloody diarrhoea — a possible complication of sulphasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:316–7.
102. O'Morain C., Smethurst P., Dore C.J., Levi A.J. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25:1078–84.
103. Polifka J.E., Friedman J.M. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002;65:240–61.
104. Reimers T.J., Sluss P.M. 6-Mercaptopurine treatment of pregnant mice: effect on second and third generation. *Science* 1978;201:65–7.
105. Moskovitz D.N., Bodian C., Chapman M.L. et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:656–61.
106. Price H.V., Salaman J.R., Laurence K.M., Langmaid H. Immunosuppressive drugs and the fetus. *Transplantation* 1976;21:294–8.
107. Cote C.J., Meuwissen H.G., Pickering R.J. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatrics* 1974;85:324–8.
108. Davison J.M., Dellagrammatikas H., Parkin J.M. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:233–9.
109. Rajapakse R.O., Korelitz B.I., Zlatank I. et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684–8.
110. Francella A., Dyan A., Bodian C. et al. The safety of 6-mercaptopurine for child-bearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9–17.
111. Bennett P.N. Azathioprine. In: *Drugs and Human Lactation*. Ed. by Bennett P.N. Amsterdam: Elsevier, 1988:286–7.
112. Dejaco C., Mittermaier C., Reinisch W. et al. Azathioprine treatment and male infertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;121:1048–53.

113. Pilarski L.M., Yacyshyn B.R., Lazarovits A.I. Analysis of peripheral blood lymphocyte populations and immune function from children exposed to cyclosporine or to azathioprine in utero. *Transplantation* 1994;57:133–44.
114. Scott J.R., Branch W.D., Holman J. Autoimmune and pregnancy complications in the daughter of a kidney transplant patient. *Transplantation* 2002;73:815–6.
115. Wilson J.G., Scott W.J., Ritter E.J., Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of methotrexate in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology* 1979; 19:71–98.
116. Chapa J.B., Hibbard J.U., Weber E.M. et al. Prenatal diagnosis of methotrexate embryopathy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1104–7.
117. Schleuning M., Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1987; 317:1666–7.
118. Pizzuto J., Aviles A., Noriega L. et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980;64:679–83.
119. Buckley L.M., Bullaboy C.A., Leichtman L., Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthr Rheum* 1997;40:971–3.
120. Ostensen M., Hartmann H., Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol* 2000;27:1872–5.
121. Krähenmann F., Ostensen M., Stallmach Th. et al. In utero first trimester exposure to low-dose methotrexate with increased fetal nuchal translucency and associated malformations. *Penat Diagn* 2002; 22:489–90.
122. Gervaise A., Masson L., de Tayrac R. et al. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:175–6.
123. Green D.M., Zevon M.A., Lowrie G. et al. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991;325:141–6.
124. Johns D.G., Rutherford L.D., Keighton P.C., Vogel C.L. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978–80.
125. Morris L.F., Harrod M.J., Menter M.A., Silverman A.K. Methotrexate and reproduction in men: Case report and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:913–6.
126. Sussman A., Leonard J.M. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980;116:215–7.
127. Aviles A., Diaz-Maqueo J.C., Talavera A. et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36:243–8.
128. Kozlowski R.D., Steinbrunner J.V., MacKenzie A.H. et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589–92.
129. Brent R.L. Teratogen update: reproductive risk of leflunomide (Arava). A pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001;63:106–12.
130. 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 outcome. *J Rheumatol* 2003;30:241–6.
131. Greenberg L.H., Tanaka R. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. *JAMA* 1964;188:423–6.
132. Toledo T.M., Harper R.C., Moser R.H. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:87–91.
133. Murray C.L., Reichert J.A., Anderson J., Twiggs L.B. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. A case report. *JAMA* 1984; 252:462–4.
134. Zemlicks D., Lishner M., Erlich R., Koren G. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1993;13:139–43.
135. Paladini D., Vassallo M., D'Armiento M.R. et al. Prenatal detection of multiple fetal anomalies following inadvertent exposure to cyclophosphamide in the first trimester of pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:99–100.
136. Vaux K.K., Kahole N.C., Jones K.L. Cyclophosphamide, methotrexate, and cytarabine embryopathy: is apoptosis the common pathway? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:403–8.
137. Gershenson D.M. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988;6:270–5.
138. Green D.M., Whitton J.A., Stovall M. et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:716–21.
139. Durodola J.I. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Nat Med Ass* 1979;71:165–6.
140. Waxman J. Chemotherapy and the adult gonad: a review. *J R Soc Med* 1983; 76:144–8.
141. Boumpas D.T., Austin H.A., Vaughan E.M. et al. Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:366–9.
142. Huong D.L.T., Amoura Z., Duhaut P. et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002;29:2571–6.
143. Silva C.A.A., Hallak J., Pasqualotto F.F. et al. Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:2000–5.
144. Kenney L.B., Laufer M.R., Grant F.D. et al. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 2001;91:613–21.
145. Somers E.C., Marder W., Christman G.M. et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthr Rheum* 2005;52:2761–7.
146. Winter J.F., Boice J.D., Mulvihill J.J. et al. Chromosomal abnormalities among offspring of child-cancer survivors in Denmark: a population-based study. *Am J Hum Genet* 2004;74:1282–5.
147. Mason R.J., Thomson A.W., Whiting P.H. et al. Cyclosporine-induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985;39:9–12.
148. Armenti V.T., Ahlswede K.M., Ahlswede B.A. et al. National transplantation pregnancy registry: outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:502–6.
149. Lamarque V., Leleu M.F., Monka C., Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc* 1997;29:2480.
150. Barrou B.M., Gruessner A.C., Sutherland D.E., Gruessner R.W. Pregnancy after pancreas transplantation in the cyclosporine era: report from the International Pancreas Transplant Registry. *Transplantation* 1998;65:524–7.
151. Shaheen F.A.M., Al-Sulaiman M.H., Al-Khader A.A. Long-term nephrotoxicity after exposure to CsA in utero. *Transplantation* 1993;56:224–5.
152. Bar Oz B., Hackman R., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome after CsA therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051–5.
153. Moretti M.E., Sgro M., Johnson D.W. et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144–6.
154. Stanley C.W., Gottlieb R., Zager R. et al. Developmental well-being in offspring of women receiving post-renal transplant. *Transplant Proc* 1999;31:241–2.
155. Di Paolo S., Schena A., Morrone L.F. et al. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:2049–54.
156. Cimaz R., Meregalli E., Biggioggero M. et al. Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. *Toxicol*

- Lett 2004;149:155–62.
157. Sgro M.D., Barrozzino T., Mirghani H.M. et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology* 2002;65:5–9.
158. Le Ray C., Coulomb A., Elefant E. et al. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1091–4.
159. Pergola P.E., Kancharia A., Riley D.J. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 2001;71:994–7.
160. Armenti V.T., Radomski J.S., Gaughan W.J. et al. National Transplantation Registry. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2003;17:131–41.
161. Radder C.M., Roelen D.L., van de Meer-Prins E.M. et al. The immunologic profile of infants born after maternal immunoglobulin treatment and intrauterine platelet transfusions for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:815–20.
162. Tartakovsky B., Ben Yair E. Cytokines modulate preimplantation development and pregnancy. *Dev Biol* 1991;146:343–52.
163. Imseis H.M., Zimmerman P.D., Samuels P., Kniss D.A. Tumor necrosis factor alfa induces cyclooxygenase 2 gene expression in first trimester trophoblasts: suppression by glucocorticoids and NSAIDs. *Pancreas* 1997;18:521–6.
164. Daher S., Fonseca F., Ribero O. et al. Tumor necrosis factor during pregnancy and at the onset of labor and spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1999; 83:77–9.
165. Yu X.W., Yan C.F., Jin H.L., Li X. Tumor necrosis factor receptor 1 expression and early spontaneous abortion. *Int J Gynecol Obstet* 2005;88:44–8.
166. Vesga L., Terdiman J.P., Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005;54:890.
167. Sanchez Munoz D., Hoyas Pablos E., Ramirez Martin Del Campo M. et al. Term pregnancy in a patient with Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:435.
168. Herold M., Schnohr S., Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001;19:3439.
169. Kimby E., Sverrisdottir A., Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004;72:292–5.
170. Roux C.H., Broeque O., Breuil C. et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)- α therapy. *Rheumatology* 2007;46:695–8.
171. Ostensen M., Lockshin A., Doria A. et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008; 47:28–31.
172. Treacy G. Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNF- α monoclonal antibody. *Hum Exp Toxicol* 2000;19:226–8.
173. Mahadevan U., Kane S., Sandborn W.J. et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733–8.
174. Katz J.A., Antoni C., Keenan G.F. et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385–92.
175. La Montagna G., Malesci D., Buono R., Valentini G. Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumor necrosis factor α agents. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1667.
176. Mahadevan U., Terdiman J.P., Aron J. et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395–9.
177. Förger F., Matthias T., Opperman M. et al. Infliximab in breast milk. *Lupus* 2004; 13:753.
178. Goroir B.P., Poppel K., Silva M., Beutler B. The biosynthesis of tumor necrosis factor during pregnancy: studies with a CAT reporter transgene and TNF inhibitors. *Eur Cytokine Netw* 1992;3:533–7.
179. Carter J., Valeriano J., Vasey F.B. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol* 2006;33:1014–7.
180. Ostensen M., Eigenmann G.O. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004;31:1017–8.

Поступила 01.10.2009