

Bezpieczeństwo farmakoterapii chorób reumatycznych w okresie ciąży i laktacji

The safety of pharmacotherapy of rheumatic diseases in gestation and lactation

Lidia Ostanek, Danuta Bobrowska-Snarska, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko

Słowa kluczowe: choroby układowe tkanki łącznej, ciąża, laktacja, leczenie.

Key words: systemic diseases of connective tissue, pregnancy, lactation, treatment.

Streszczenie

Choroby reumatyczne w znacznym odsetku przypadków dotyczą ludzi młodych, w tym kobiet w wieku rozrodczym. Problem ciąży w tej grupie chorych nie należy do rzadkości. Decyzja co do wyboru leczenia – stabilizującego przebieg choroby, lub agresywnego – w przypadku jej zaostrzenia podczas ciąży jest zawsze obciążona ryzykiem powikłań u matki i dziecka.

Najczęściej stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne powinny być podawane w najniższej skutecznej terapeutycznie dawce; należy je odstawić 8 tyg. przed porodem. Glikokortykosteroidami o stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa są prednizon i prednizolon, które w ponad 90% są metabolizowane w łożysku. Wieloletnie, wieloośrodkowe, retrospektywne badania wykazały względne bezpieczeństwo hydroksychlorochiny, sulfasalazyny i azatiopryny, pod warunkiem że są one stosowane w zalecanych dawkach oraz pod ścisłą kontrolą reumatologiczną i położniczą. W czasie ciąży przeciwwskazane są: metotreksat, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu i leflunomid. Optymistyczne, choć jeszcze zbyt skąpe są doniesienia dotyczące bezpieczeństwa etanerceptu i infliksimabu w ciąży. Stosowanie cyklosporyny, ze względu na ryzyko powikłań u matki i dziecka, powinno być ograniczone tylko do wybranych przypadków.

Małe dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych i prednizonu nie wykluczają możliwości karmienia piersią.

Summary

Rheumatic diseases frequently occur in young people, including women in the reproductive age. The problem of pregnancy is not a rare issue in this group. The decision about maintenance treatment or treatment of a flare of the disease occurring during pregnancy is always burdened with a high risk of maternal and foetal complications.

The most commonly used nonsteroidal anti inflammatory drugs should be used in the lowest therapeutically sufficient dose and they should be stopped 8 weeks before the delivery. Among the glucocorticosteroids, prednisone and prednisolone have the safest profile as they are 90% metabolized in the placenta. Long-term, multicentre, retrospective studies have shown the relative safety of hydroxychloroquine, sulphasalazine and azathioprine, provided that they are used in the recommended doses under strict rheumatological and obstetrical supervision. Methotrexate, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil and leflunomide are contraindicated in pregnancy. The reports on the safety of etanercept and infliximab during pregnancy are optimistic, however scanty. The use of cyclosporine should be limited due to increased risk of maternal and foetal complications.

Low doses of nonsteroidal anti inflammatory drugs and prednisone do not exclude breastfeeding. Long-term, multicentre, retrospective studies have shown the relative safety of hydroxychloroquine, sulphasalazine and azathioprine, provided that they are used in the recommended doses under strict rheumatological and obstetrical supervision. Methotrexate, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil and leflunomide are contraindicated in pregnancy. The reports on the safety of etanercept and infliximab during pregnancy are optimistic, however scanty. The use of cyclosporine should be limited due to increased risk of maternal and foetal complications. Low doses of nonsteroidal anti inflammatory drugs and prednisone do not exclude breastfeeding.

Adres do korespondencji:

dr med. Lidia Ostanek, Klinika Reumatologii Pomorska Akademia Medyczna, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 37; faks +48 91 425 33 44; e-mail: lidia-55@go2.pl

Choroby układowe tkanki łącznej w zdecydowanej większości przypadków występują u ludzi młodych, w tym u kobiet w okresie rozrodczym. Coraz dłuższy okres przeżycia i poprawa jakości życia chorych na choroby układowe tkanki łącznej powodują, że ciąża jest problemem, z którym w praktyce klinicznej mamy do czynienia coraz częściej.

W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u ok. 50% pacjentek następuje złagodzenie objawów choroby w przebiegu ciąży, ale np. w przypadku tocznia rumieniowatego układowego (TRU) u 30–50% pacjentek następuje zaostrzenie objawów choroby podczas ciąży i wymagane jest intensywne leczenie. Wybór leczenia jest zawsze trudnym wyzwaniem dla lekarza, ponieważ w każdym przypadku należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka powikłań u matki i dziecka.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Najczęściej występującymi objawami w przebiegu chorób reumatycznych, tak u pacjentek niebędących w ciąży, jak i ciężarnych jest zapalenie stawów. Lekami najczęściej stosowanymi w zaostrzeniu dolegliwości ze strony układu ruchu są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Działanie NLPZ wiąże się przede wszystkim z hamowaniem syntezy prostaglandyn – zarówno u matki, jak i płodu [1]. Prostaglandyna E₂ wywiera działanie relaksacyjne na krążenie ogólne, krążenie płucne i w przewodzie tętniczym. Miejscowo produkowane prostaglandyny regulują krążenie w nerkach i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [2]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne z łatwością przechodzą przez łożysko i wywierają wpływ na krążenie płodowe. Obserwowano upośledzenie funkcji nerek u płodów narażonych na działanie NLPZ, przy czym należy zaznaczyć, że jest to działanie odwracalne w ciągu 24–48 godz. po odstawieniu NLPZ. Opisywano zmniejszenie ilości płynu owodniowego u 82,3% leczonych ciężarnych pacjentek, objawy nadciśnienia płucnego u dzieci i wzrost ciśnienia i/lub przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego u dzieci pacjentek przyjmujących podczas ciąży indometacynę, ketoprofen, ibuprofen lub diklofenak [3]. Objawy zamknięcia przewodu tętniczego rzadko obserwowano przed 27. tyg. ciąży, częściej (u 10–50% płodów) występowało powyżej 31. tyg. ciąży. Istotne jest, że zwężenie przewodu tętniczego ustępowało w ciągu 24 godz. po odstawieniu NLPZ [4–6].

Duże wieloośrodkowe badania kliniczne wykazały, że nie obserwuje się większego ryzyka wad wrodzonych u dzieci matek przyjmujących NLPZ w pierwszym trymestrze ciąży, należy natomiast liczyć się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnych porodów [2, 3, 7]. Ze względu na wyżej wymienione powikłania NLPZ należy odstawić

na 8 tyg. przed porodem lub monitorować rozwój płodu częstymi badaniami ultrasonograficznymi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne w niewielkiej ilości przechodzą do pokarmu. Niewiele wiadomo na temat ich patogennego znaczenia dla dziecka. Aby uniknąć ryzyka powikłań, zaleca się, by karmiące pacjentki przyjmowały leki zaraz po karmieniu. Standardy ustalone przez FDA dopuszczają stosowanie małych dawek salicylanów, naproksenu, piroksykamu i diklofenaku u karmiących pacjentek [8].

Osobnym zagadnieniem jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) podczas ciąży. Duże dawki aspiryny mogą prowadzić do wydłużenia czasu ciąży i porodu oraz być przyczyną krwawień oraz krwotoków do OUN u noworodków. Oprócz zarośnięcia przewodu tętniczego opisywano także kwasicę i zatrucie salicylanami u noworodków narażonych na wysokie dawki aspiryny w okresie przedporodowym. Zaburzenia krzepnięcia obserwowano u dzieci eksponowanych na aspirynę w dawce 325–650 mg/dobę w ciągu ostatniego tygodnia przed porodem. Dawki aspiryny poniżej 325 mg/dobę zapobiegają nadciśnieniu indukowanemu przez ciążę, stanowi przedrzucawkowemu oraz zmniejszają ryzyko zaburzeń rozwoju wewnątrzmacicznego płodu [9]. Małe dawki aspiryny zwiększają produkcję interleukiny-3, która korzystnie wpływa na przebieg ciąży i rozwój płodu, hamują selektywnie wytwarzanie tromboksanu, nie wpływają natomiast na produkcję prostacykliny. Spośród 1000 ciężarnych, które stosowały aspirynę w dawce 60–80 mg/dobę w II i III trymestrze ciąży, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania powikłań ani u matek, ani u dzieci [7].

Glikokortykosteroidy

Leczenie glikokortykosteroidami (GKS) jest najczęściej niezbędne u pacjentek z TRU. Stosowanie GKS w ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia, stanu przedrzucawkowego i cukrzycy u ciężarnych.

Łożyskowa 11-hydroksygenaza metabolizuje ponad 90% dawki prednizonu przyjmowanego przez ciężarną [10]. Metylprednizolon stosowany dożylnie w wysokich dawkach u ciężarnych pacjentek z toczniowym zapaleniem nerek lub powikłaniami hematologicznymi przechodzi przez łożysko, ale nie udokumentowano jego niekorzystnego wpływu na płód [11]. Bardzo rzadko opisywano przemijającą supresję funkcji nadnerczy u dzieci. U jednego dziecka opisano wrodzoną kataraktę [12]. U 2 z 260 dzieci kobiet przyjmujących wysokie dawki GKS w I trymestrze ciąży wystąpił rozszczep podniebienia [13]. Glikokortykosteroidy stosowane w II połowie ciąży w dawce powyżej 20 mg/dobę mogą przyczynić się do przedwczesnego porodu. Dawka podtrzy-

mująca prednizonu w I trymestrze ciąży nie powinna przekraczać 15 mg/dobę. Należy pamiętać, że pochodne fluorowe stosowane u ciężarnych są słabiej niż prednizon lub prednizonol metabolizowane przez łożysko i są stwierdzane w wyższym stężeniu we krwi płodu, dlatego deksametazon i betametazon powinny być stosowane tylko w przypadkach leczenia płodu, w celu uzyskania przyspieszenia procesu dojrzewania płuc [14].

Prednizon nie przechodzi do pokarmu, o ile jego dawka nie przekracza 20 mg/dobę i przerwa przed karmieniem wynosi przynajmniej 4 godz. Amerykańska Akademia Pediatria pozwala na karmienie piersią przez pacjentki stosujące prednizon [15].

Środki antymalaryczne

Hydroksychlorochina i chlorochina są immunomodulatorami przydatnymi w zapobieganiu nawrotom zaostżeń TRU. Oba leki przechodzą przez łożysko, chociaż chlorochina jest uważana za potencjalnie bardziej toksyczną niż hydroksychlorochina [16]. Chlorochina kumuluje się preferencyjnie w strukturach zawierających melaninę w płodowej jagodówce i w uchu wewnętrznym. Deformacje ucha środkowego i degenerację siatkówki opisywano u dzieci 2 spośród 215 kobiet leczonych w ciąży dawkami chlorochiny wyższymi niż zalecane (500 mg/dobę). Przerwanie leczenia we wczesnej ciąży nie zapobiega ekspozycji płodu na lek, ponieważ chlorochina i hydroksychlorochina mają długi okres półtrwania i eliminacji. Odstawienie leków przeciwmalarycznych u nieciążarnych i ciężarnych pacjentek z TRU podwaja ryzyko nawrotu aktywności choroby. Opiszano ponad 500 ciąży u pacjentek leczonych standardowymi dawkami chlorochiny i hydroksychlorochiny podczas I trymestru i nie wykazano zwiększenia liczby deformacji, zaburzeń wzrostu, wzroku ani słuchu u dzieci [17, 18]. Chlorochina i hydroksychlorochina przechodzą do pokarmu [19].

Azatiopryna

Azatiopryna jest analogiem puryn, który interferuje w syntezie adeniny i guaniny. Płód ludzki nie posiada enzymu pirofosforylasy inozylowej, który przekształca azatioprynę do jej aktywnego metabolitu. A zatem, pomimo że azatiopryna przechodzi przez łożysko, to we krwi płodu występuje tylko ślad jej aktywnego metabolitu [20]. Badania ciężarnych z TRU wykazały, że azatiopryna, kontrolując przebieg tocznia, redukuje odsetek utrat ciąży i nie jest przyczyną wrodzonych malformacji [21, 22]. Sporadycznie opisywano łagodne objawy supresji szpiku, wcześniactwo i zaburzenia wzrostu płodu oraz niespecyficzne wrodzone anomalie (9 vs 6,4% w populacji kontrolnej), ale dotyczyły one dzieci pacjen-

tek, które przyjmowały duże dawki azatiopryny, głównie po przeszczepie nerek [23, 24]. Dopuszczalne dawki azatiopryny w ciąży to 1,5–2 mg/kg masy ciała na dobę.

Azatiopryna przechodzi do pokarmu. Karmienie w czasie stosowania tego leku nie jest zalecane [19].

Cyklosporyna

Cyklosporyna jest lekiem hamującym transkrypcję DNA. U 40% ciężarnych przyjmujących cyklosporynę występowało nadciśnienie tętnicze, w związku z czym w ciąży zalecane są najniższe skutecznie terapeutycznie dawki. Cyklosporyna przechodzi przez łożysko, uzyskując stężenie w krążeniu płodu w granicach 10–50% stężenia u matki. Jest znajdowana w płynie owodniowym, łożysku i tkankach płodu [25]. Obserwowano ponad 800 ciężarnych leczonych cyklosporyną [26]. Większość pacjentek była po transplantacji nerek leczonych cyklosporyną, prednizonem i azatiopryną. Dzielne dawki cyklosporyny wynosiły 1,4–14 mg/kg masy ciała. W tej grupie 3% dzieci urodziło się z wrodzonymi deformacjami typu braku ciałka szklistego, zaćmy, niedoczynności przytarczyc, niedorozwoju kończyn, co nie przekraczało odsetka nieprawidłowości w ogólnej populacji. Około 45% ciąży zakończyło się porodem przedwczesnym (średni wiek płodu wynosił ok. 36 tyg.), u 44–65% dzieci występowała urodzeniowa masa ciała poniżej 2500 g. Sporadycznie opisywano obniżoną liczbę płytek, leukocytów, hipoglikemię i łagodny DIC. Cyklosporyna przechodzi do pokarmu.

Mykofenolan mofetylu

Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem syntezy puryn. Jego działanie cytotoksyczne dotyczy głównie limfocytów, hamuje on również glikozylację cząsteczek adhezyjnych. Jest stosowany głównie w transplantologii i u pacjentek z toczniowym zapaleniem nerek. Mykofenolan mofetylu przechodzi przez łożysko. W 2003 r. przedstawiono dane dotyczące przebiegu 88 ciąży u pacjentek leczonych mykofenolanem. W 15 przypadkach ciąży zakończyły się poronieniem, a u 6 dzieci stwierdzono wrodzone deformacje [18].

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid jest czynnikiem alkilującym o działaniu przeciwnowotworowym i immunosupresyjnym. Nieaktywny *in vitro*, pod wpływem enzymatycznej hydrolizy wewnątrzkomórkowej w wątrobie ulega transformacji do postaci aktywnej.

Większość doniesień o stosowaniu cyklofosfamidu w ciąży dotyczy pacjentek z chorobami nowotworowymi i tylko nieliczne – pacjentek z toczniowym zapale-

niem nerek. Cyklofosfamid przechodzi przez łożysko, w płynie owodniowym osiąga stężenie ok. 25% stężenia u ciężarnej. Może być aktywowany przez płodowy mikrosomalny system P-450. Opisywano opóźnienie rozwoju płodu oraz mnogie wady wrodzone u dzieci ekspozowanych na cyklofosfamid w I trymestrze ciąży. Należały do nich: przedwczesne zarośnięcie szwów czaszki, zwężenie szpary powiekowej, płaski nos, zaburzenia rozwoju kończyn (hipoplastyczny kciuk, oligodaktylia), nieprawidłowości w rozwoju uszu, deformacje skórne i mięśniowo-szkieletowe [27, 28]. Ekspozycja na cyklofosfamid w II i III trymestrze nie jest tak niebezpieczna [18, 20]. Cyklofosfamid przechodzi do pokarmu [8].

Metotreksat

Metotrexat (Mtx) jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje produkcję puryn. Ekspozycja na Mtx w I trymestrze ciąży prowadzi do nieprawidłowości w obrębie OUN, zaburzeń kostnienia czaszki i podniebienia [18, 20], może być przyczyną poronień [29]. Opiszano 63 ciąży u pacjentek leczonych Mtx w I trymestrze (dawka do 20 mg/tydzień). U części chorych dokonano wcześniejszego rozwiązania ciąży, 11 ciąż (16% spośród tych, które nie zakończyły się planowanym wcześniejszym rozwiązaniem) zakończyło się poronieniem, 35 – porodem o czasie, z czego 5 dzieci (8%) urodziło się z wadami wrodzonymi [18, 30].

W innym badaniu odsetek dzieci z wadami wrodzonymi po ekspozycji na Mtx w okresie ciąży wynosił 17% [31]. U kobiet leczonych Mtx ciąża może być planowana przynajmniej 3 mies. po odstawieniu leku. Kwas foliowy powinien być stosowany przed planowanym zajściem w ciążę i w czasie ciąży.

Metotreksat jest wydzielany do pokarmu. Amerykańska Akademia Pediatryczna uznaje Mtx za lek przeciwwskazany podczas karmienia [8].

Leflunomid

Leflunomid jest inhibitorem syntezy pirymidyn. Badania na zwierzętach wykazały, że u płodów narażonych na działanie leflunomidu dochodzi do rozwoju wad w obrębie szkieletu i OUN [18]. W 2003 r. opisano przebieg 164 dobrze udokumentowanych ciąż u pacjentek leczonych leflunomidem – 43 ciążę zakończono przed terminem, 36 ciąż zakończyło się poronieniem, a 85 o czasie. Wady wrodzone wystąpiły u 7 dzieci. Ze względu na długi okres półtrwania pacjentki leczone leflunomidem przed planowaną ciążą powinny przerwać leczenie i przeprowadzić wcześniejszą eliminację leku przez zastosowanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego. Bez procedury eliminacji leku czas do planowanej ciąży powinien być nie krótszy niż 2 lata [31, 32].

Leki biologiczne

Antagoniści TNF-alfa (etanercept, infliksimab) są głównie stosowane u pacjentek z RZS i – w przypadku infliksimabu – w chorobie Crohna. Większość opisywanych ciąż dotyczyła pacjentek z chorobą Crohna. Badania na modelu zwierzęcym nie wykazały teratogennego i embriotoksycznego działania powyższych leków. Ocena 35 ciąż narażonych na działanie etanerceptu i 35 ciąż narażonych na działanie infliksimabu w I trymestrze nie wykazała zwiększonej liczby defektów u dzieci ani niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży. Podobne obserwacje dotyczące wpływu infliksimabu na przebieg 146 ciąż uzyskali inni autorzy – były to pacjentki z zapalnymi chorobami układu ruchu, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z czego 131 ciąż podlegało bezpośredniemu narażeniu na infliksimab, a 15 – wpływowi pośredniemu (infliksimab przyjmowali ojcowie dzieci) [33]. Należy jednak pamiętać, że są to jeszcze obserwacje krótkotrwałe i liczbowo zbyt skąpe, aby wyciągać ostateczne wnioski [34].

Sulfasalazyna

Sulfasalazyna jest inhibitorem reduktazy dihydrofolatowej, jej stosowanie podczas I trymestru ciąży może wiązać się z ryzykiem wrodzonych defektów układu sercowo-naczyniowego i rozszczepu podniebienia u dzieci. Suplementacja kwasu foliowego przed zajściem w ciążę i w czasie ciąży istotnie zmniejsza to ryzyko i powinna być stosowana u młodych kobiet przyjmujących sulfasalazynę. Opublikowano dane dotyczące przebiegu ciąż ponad 2000 pacjentek leczonych sulfasalazyną z powodu choroby jelit. Nie stwierdzono zwiększonego odsetka dzieci z wadami wrodzonymi, patologiczną żółtaczką czy małą urodzeniową masą ciała. Istnieją nieliczne, pojedyncze doniesienia o wadach wrodzonych u dzieci narażonych na działanie sulfasalazyny w okresie prenatalnym [35, 36].

Sulfapyrydyna jest wydzielana do pokarmu w stężeniu 40–50% stężenia w surowicy matki. Nie opisywano objawów niepożądanych u 16 karmionych dzieci [37–39].

Sole złota

Sole złota, sporadycznie jeszcze stosowane u chorych na RZS, przechodzą przez łożysko i wykazano ich obecność w wątrobie oraz nerkach dzieci kobiet leczonych solami złota, jakkolwiek nie stwierdzono cech uszkodzenia tych narządów.

Związki złota przechodzą do pokarmu i są wchłaniane z przewodu pokarmowego niemowlęcia. Należy więc liczyć się z ich potencjalnie niekorzystnym działaniem [40].

Podsumowanie

Wbrew opiniom, że podczas ciąży u pacjentek z chorobami układowymi tkanki łącznej dochodzi do naturalnego wyciszenia aktywności immunologicznej, w większości przypadków zmuszeni jesteśmy podjąć decyzję o wyborze leczenia modyfikującego przebieg choroby z powodu nasilenia jej aktywności lub łagodzącego objawy choroby. Niektóre leki, które dawniej uważano za zdecydowanie niebezpieczne i przeciwwskazane, okazały się stosunkowo bezpieczne. Należą do nich np. niektóre glikokortykosteroidy, hydroksychlorochina, azatiopryna i sulfasalazyna, pod warunkiem że nie przekraczamy dopuszczalnej dawki, a przebieg ciąży odbywa się pod starannym nadzorem położnika. Do praktyki lekarskiej są wprowadzane nowe leki (np. czynniki biologiczne), których działania niepożądane wymagają jeszcze obserwacji, ale dotychczasowe wyniki oceny ich wpływu na przebieg ciąży są stosunkowo optymistyczne. Niewątpliwym i nie do przecenienia warunkiem pomyślnego prowadzenia ciężarnych pacjentek z chorobami reumatycznymi jest ścisła, interdyscyplinarna (reumatolog i położnik) opieka medyczna.

Piśmiennictwo

- Zimmerman-Górska I. Zasady leczenia chorób reumatycznych NLPZ. *Nowa Klinika* 1997; 4: 575-9.
- Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 135-9.
- Florescu A, Koren G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Can Fam Physician* 2005; 51: 961-2.
- Norton ME, Merrill J, Cooper BA, et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329: 1602-7.
- Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, et al. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 256-9.
- Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, et al. Analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519-23.
- Ostensen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol* 1998; 107: 128-32.
- Kauffman RE, Banner W, Berlin ChM, et al. (Committee on Drugs), American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93: 137-50.
- Leitch H, Egarter C, Husslein A, et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 450-9.
- Blanford AT, Murphy BP. In vitro metabolism of prednisone, dexamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 127: 264-7.
- Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998; 107: 136-8.
- Kraus AM. Congenital cataract and maternal steroid injection. *J Pediatr Ophthalmol* 1975; 12: 107-8.
- Sermant H, Charpin J, Tessier G, et al. Corticothérapie et grossesse. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Franc* 1968; 20: 159-61.
- Wiland P. Monitorowanie i prowadzenie ciąży u chorych z toczniem rumieniowatym trzewnym. *Nowa Klin* 2001; 8: 1122-6.
- Roberts RJ, Blumer JL, Gorman RL, et al. (Committee on Drugs), American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. *Pediatrics* 1989; 84: 924-36.
- Ullberg S, Lindquist NG, Sjostrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic drugs in the foetal eye. *Nature* 1970; 227: 1257-8.
- Buchanan NM, Toubi E, Khamashta M, et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 486-8.
- Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004; 13: 746-50.
- Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003; 36: 51-6.
- Ramsey-Goldman R. The risk of cytotoxic drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998; 107: 133-5.
- Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *Rheumatol* 1987; 14: 252-8.
- Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, et al. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *Rheumatol* 1993; 20: 1152-7.
- Penn I, Makowski EL, Harris P. Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation* 1980; 30: 397-400.
- Wing AJ, Brunner FP, Brynger H, et al. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 839-45.
- Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, et al. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 60-3.
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-5.
- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, et al. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 462-4.
- Greenberg LH, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. *JAMA* 1964; 188: 423-6.
- Kinder AJ, Edwards J, Samanta A, et al. Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient on infliximab and methotrexate. *Rheumatology* 2004; 43: 1195-6.
- Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *Rheumatol* 2000; 27: 1872-5.
- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *Rheumatol* 2003; 30: 241-6.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610-9.

33. Katz JA, Antoni Ch, Keenan GF, 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.
34. Shrim A, Koren G. Tumour necrosis factor alpha and use of infliximab. Safety during pregnancy. *Can Fam Physician* 2005; 51: 667-8.
35. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 483-6.
36. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-6.
37. Jarnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjorner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 693-7.
38. Azad Khan AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulphasalazine. *Br Med J* 1979; 2: 1553.
39. Berlin CM, Yaffe SJ. Disposition of salicylazosulfapyridine (Azulfidine) and metabolites in human breast milk. *Dev Pharmacol Ther* 1980; 1: 31-9.
40. Zimmerman-Górska I. Farmakoterapia chorób reumatycznych w okresie ciąży i karmienia. *Terapia* 1995; 11: 3-7.