

• 学术动态 •

妊娠期及哺乳期使用抗风湿病药物的最新英国推荐指南

李常虹 刘湘源

育龄期女性和男性是 SLE、RA 和 AS 等多种风湿病的主要发病人群,且活动性风湿病与不良妊娠结局相关^[1]。随着我国计划生育政策的转变,相信不久会有越来越多的风湿病患者面临着疾病药物治疗与安全妊娠的双重困惑。为此,风湿科医生如何指导患者在妊娠前、妊娠中、哺乳期及男性备孕安全使用抗风湿病药物显得尤为重要。既往曾有一些有关妊娠期如何安全使用抗风湿病药物的零星报道^[2-3],但因生育期用药的特殊性、临床用药证据的不断积累及新药的不断上

市与使用,有必要及时对既往的信息进行更新,并制定生育期用药的相关推荐意见。近期,英国风湿病学会和风湿病健康专家就妊娠期和哺乳期如何安全使用生物或传统改善病情抗风湿药制定了最新的使用指南,并发表在 2016 年 1 月 *Rheumatology* 杂志上,具体见下文及表 1。

1 妊娠期及哺乳期糖皮质激素使用推荐意见

①泼尼松龙在妊娠的早中晚期均可使用(证据水平 1++, 推荐等级 A,一致强度 100%);②泼尼松龙在哺乳期可使用

表 1 妊娠期及哺乳期抗风湿药使用情况总结

项目	围孕期 是否可用	孕早期 是否可用	孕中/晚期 是否可用	哺乳期 是否可用	男性 是否可用
糖皮质激素 泼尼松	是	是	是	是	是
甲泼尼龙	是	是	是	是	是
抗疟药 羟氯喹	是	是	是	是	是 ^a
改善病情抗风湿药 甲氨蝶呤每周<20 mg	提前 3 个月停用	否	否	否	是 ^a
柳氮磺吡啶(补充 5 mg 叶酸)	是	是	是	是 ^d	是 ^f
来氟米特	需使用消胆胺洗脱,否	否	否	没有资料	是 ^a
硫唑嘌呤<2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	是	是	是	是	是
环孢素	是	是 ^a	是 ^a	是 ^a	是 ^a
他克莫司	是	是 ^a	是 ^a	是 ^a	是 ^a
环磷酰胺	否	否 ^b	否 ^b	否	否
霉酚酸酯	提前 6 周停用	否	否	否	是 ^a
静脉用丙种球蛋白	是	是	是	是	是 ^a
TNF 拮抗剂 英夫利西单抗	是	是	孕 16 周停用	是 ^a	是 ^a
依那西普	是	是	孕中期可用,孕后期不可用	是 ^a	是 ^a
阿达木单抗	是	是	孕中期可用,孕后期不可用	是 ^a	是 ^a
塞妥珠单抗	是	是		是 ^a	没有资料
戈利木单抗	没有资料	没有资料	没有资料	没有资料	没有资料
其他生物制剂 利妥昔单抗	提前 6 个月停用	否 ^c	否	没有资料	是 ^a
托珠单抗	提前 3 个月停用	否 ^c	否	没有资料	没有资料 ^g
阿那白滞素	否	否 ^c	否	没有资料	没有资料 ^g
阿巴西普	否	否 ^c	否	没有资料	没有资料 ^g
贝利木单抗	否	否 ^c	否	没有资料	没有资料 ^g

注:^a建议监测母亲的血压、肾功能、血糖和血药浓度;^b仅在严重或威胁生命的母体疾病时考虑使用;^c孕早期意外使用可能无害;^d仅足月儿;^e资料有限;^f备孕前 3 个月停用柳氮磺吡啶可能会提高妊娠概率;^g可能无害

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2016.05.018

作者单位:100191 北京大学第三医院风湿免疫科

通信作者:刘湘源,Email:liu-xiangyuan@263.net

(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%); ③父方可以使用泼尼松龙(证据水平 2+, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%); ④甲基泼尼松龙与泼尼松龙有同样的胎盘转移率, 具备与 80%泼尼松龙剂量同等的抗炎作用, 所以该药物在哺乳期、妊娠期及父方均可使用(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 93.7%)。

2 妊娠期及哺乳期羟氯喹使用推荐意见

①羟氯喹是准备怀孕的女性风湿病患者治疗可选择的药物之一, 且应妊娠期持续使用(证据水平 1+, 推荐等级 A, 一致强度 100%); ②羟氯喹在哺乳期可以使用(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%); ③准备怀孕的男性患者亦可使用羟氯喹(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%)。

3 妊娠期及哺乳期甲氨蝶呤使用推荐意见

①妊娠期不能使用任何剂量的甲氨蝶呤, 且准备怀孕前 3 个月应停用甲氨蝶呤(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ②准备怀孕前 3 个月内使用过小剂量甲氨蝶呤的女性患者, 应在孕前和整个妊娠期补充叶酸(5 mg/d)(证据水平 1, 推荐等级 B, 一致强度 98.4%); ③使用小剂量甲氨蝶呤期间意外妊娠, 应立即停用该药物, 并持续补充叶酸(5 mg/d), 且应在当地医生指导下严密评估胎儿风险(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ④哺乳期不推荐使用甲氨蝶呤, 因存在理论上的风险和缺乏足够的证据(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ⑤基于有限的证据, 父方可使用小剂量的甲氨蝶呤(证据水平 2+, 推荐等级 D, 一致强度 95.8%)。

4 妊娠期及哺乳期柳氮磺吡啶使用推荐意见

①妊娠期可使用柳氮磺吡啶, 但应同时补充叶酸(5mg/d)(证据水平 2+, 推荐等级 C, 一致强度 100%); ②足月健康新生儿的母亲可在哺乳期使用柳氮磺吡啶(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ③男性使用柳氮磺吡啶可降低生殖能力, 但尚无证据表明怀孕前 3 个月停用柳氮磺吡啶可提高妊娠概率。除非成功妊娠推迟 12 个月以上, 否则应寻找其他引起不育的原因(证据水平 3, 推荐等级 D, 一致强度 97.4%)。

5 妊娠期及哺乳期来氟米特使用推荐意见

①基于有限的证据, 来氟米特也许不是一种人类的畸胎剂, 但目前仍不推荐有怀孕打算的女性使用该药物(证据水平 2+, 推荐等级 C, 一致强度 100%); ②正在使用来氟米特的女性患者, 准备怀孕时应在更换为妊娠期可使用的药物之前停用该药物并使用消胆胺进行洗脱(证据水平 2+, 推荐等级 C, 一致强度 100%); ③如经过洗脱, 尚无人类研究发现来氟米特可增加先天畸形发生率。因此, 如使用来氟米特期间意外怀孕, 应立即停用该药物并用消胆胺进行洗脱直至血浆中不能检测到药物浓度为止(证据水平 2+, 推荐等级 C, 一致强度 98.9%); ④尚无来氟米特分泌进入乳汁中的相关资料证据, 因此不推荐哺乳期使用该药物(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ⑤基于非常有限的证据, 提示男性备孕期可使用来氟米特(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%)。

6 妊娠期及哺乳期硫唑嘌呤使用推荐意见

①妊娠期可使用每天每千克体质量 ≤ 2 mg 的硫唑嘌呤

(证据水平 2+, 推荐等级 B, 一致强度 100%); ②哺乳期可使用硫唑嘌呤(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 99.5%); ③男性备孕期可使用硫唑嘌呤(证据水平 2+, 推荐等级 D, 一致强度 100%)。

7 妊娠期及哺乳期环孢素使用推荐意见

①妊娠期可使用最低有效剂量的环孢素(证据水平 1, 推荐等级 B, 一致强度 100%); ②哺乳期女性亦可使用环孢素(证据水平 3, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ③基于有限的证据, 提示男性备孕期可使用环孢素(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%)。

8 妊娠期及哺乳期他克莫司使用推荐意见

①妊娠期可使用最低有效剂量的他克莫司(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 99.5%); ②哺乳期女性亦可使用他克莫司(证据水平 3, 推荐等级 D, 一致强度 99.5%); ③基于有限的证据, 提示男性备孕期可使用环孢素(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 98.4%)。

9 妊娠期及哺乳期环磷酰胺使用推荐意见

①环磷酰胺是一种致畸剂且具有生殖毒性, 因此仅在危及母体生命的情况下考虑使用(证据水平 2, 推荐等级 C, 一致强度 100%); ②尚无证据推荐哺乳期可使用环磷酰胺(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ③男性备孕期不推荐使用环磷酰胺(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 98.4%)。

10 妊娠期及哺乳期霉酚酸酯使用推荐意见

①妊娠期禁用霉酚酸酯(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ②计划妊娠前至少 6 周停用霉酚酸酯(证据水平 3, 推荐等级 D, 一致强度 100%); ③尚缺乏霉酚酸酯向乳汁中分泌方面的资料, 所以哺乳期不推荐使用该药物(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 99.5%); ④基于非常有限的证据, 男性备孕期可使用霉酚酸酯(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%)。

11 妊娠期及哺乳期静脉用丙种球蛋白使用推荐意见

①妊娠期可使用静脉用丙种球蛋白(证据水平 1+, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%); ②哺乳期可使用静脉用丙种球蛋白(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%); ③基于对母体的良好兼容性, 静脉用丙种球蛋白可能对机体无害(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%)。

12 妊娠期及哺乳期抗肿瘤坏死因子制剂使用推荐意见

①英夫利西单抗可持续使用至孕 16 周, 而依那西普和阿达木单抗可使用至妊娠中期(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%); ②为确保分娩时脐带血中药物浓度很低或无, 妊娠后期应避免使用依那西普和阿达木单抗, 16 周后应停用英夫利昔单抗。如为了控制活动性疾病持续使用该类药物至妊娠晚期, 产后的婴儿应避免接种活疫苗, 直到 7 月龄以后(证据水平 3, 推荐等级 D, 一致强度 98.9%); ③妊娠 3 个时期均可使用塞妥珠单抗, 因该药物较其他肿瘤坏死因子抑制剂更少通过胎盘(证据水平 2-, 推荐等级 D, 一致强度 97.9%); ④妊娠早期可使用戈利木单抗(证据水平 4, 推荐等级 D, 一致强度 97.9%); ⑤哺乳期可使用肿瘤坏死因子抑制

剂,但推荐谨慎使用(证据水平 3,推荐等级 D,一致强度 98.4%);⑥基于有限的证据,男性备孕期可使用英夫利西单抗、依那西普和阿达木单抗(证据水平 2-,推荐等级 D,一致强度 98.9%)。

13 妊娠期及哺乳期利妥昔单抗使用推荐意见

①怀孕前 6 个月应停用利妥昔单抗。有限的证据并未发现利妥昔单抗是一种致畸剂,仅在孕中晚期使用该药物与新生儿 B 细胞缺陷有关。因此孕早期的意外使用利妥昔单抗可能无害(证据水平 2-,推荐等级 D,一致强度 97.9%);②尚缺乏哺乳期使用利妥昔单抗的资料(一致强度 100%);③基于有限的证据,男性备孕期可使用利妥昔单抗(证据水平 2-,推荐等级 D,一致强度 98.4%)。

14 妊娠期及哺乳期托珠单抗使用推荐意见

①怀孕前至少 3 个月应停用托珠单抗,但孕早期意外使用托珠单抗可能无害(证据水平 3,推荐等级 D,一致强度 96.8%);②尚缺乏哺乳期使用托珠单抗的资料(一致强度 99.5%);③尚无男性备孕期使用托珠单抗的资料,但可能无害(证据水平 4,推荐等级 D,一致强度 97.9%)。

15 妊娠期及哺乳期阿那白滞素使用推荐意见

①妊娠期使用阿那白滞素的证据有限尚不足以制定推荐意见,但孕早期意外使用可能无害(证据水平 2-,推荐等级 D,一致强度 96.8%);②尚缺乏哺乳期使用阿那白滞素的资料(一致强度 100%);③尚无男性备孕期使用阿那白滞素的资料,但可能无害(证据水平 4,推荐等级 D,一致强度 98.9%)。

16 妊娠期及哺乳期阿巴西普使用推荐意见

①妊娠期使用阿巴西普的证据有限尚不足以制定推荐意见。但孕早期意外使用可能无害(证据水平 3,推荐等级 D,一致强度 98.9%);②尚缺乏哺乳期使用阿巴西普的资料(一致强度 100%);③尚无男性备孕期使用阿巴西普的资料,但可能无害(证据水平 4,推荐等级 D,一致强度 98.9%)。

17 妊娠期及哺乳期贝利木单抗使用推荐意见

①妊娠期使用贝利木单抗的证据有限尚不足以制定推荐意见。但孕早期意外使用可能无害(证据水平 3,推荐等级 D,一致强度 100%);②尚缺乏哺乳期使用贝利木单抗的资料(一致强度 100%);③尚无男性备孕期使用贝利木单抗的资料,但可能无害(证据水平 4,推荐等级 D,一致强度 98.9%)。

参考文献

- [1] Østensen M, Andreoli L, Brucato A, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(5): 376-386. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.011.
- [2] Ostensen M. Drugs in pregnancy. Rheumatological disorders[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2001, 15 (6): 953-969. DOI: 10.1053/beog.2001.0240.
- [3] Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy?[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13 (3): 470-475. DOI: 10.1016/j.coph.2013.03004.

(收稿日期:2016-01-19)

(本文编辑:周薇)

·作者·编者·读者·

对一稿两投问题处理的声明

本刊编辑部

为维护本刊的声誉和广大读者的利益,现将本刊对一稿两投问题的处理声明如下:①本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表述和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种刊物的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向本刊编辑部作出说明。②如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给本刊。③请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。④凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与本刊编辑部联系并申述理由。⑤编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。本刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。⑥一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤消该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在本刊发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。