

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนธ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	i
Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation	1

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้มีบทความที่น่าสนใจ ได้แก่ Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation โดยแพทย์หญิงขวัญฤทัย ศรีพวาทกุล

สำหรับวารสารฉบับถัดไป ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ

Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation

ขวัญฤทัย ศรีพาทกุล *

รัตนาดี ผนนคร **

อรรชนี มหรรฆานุเคราะห์ ***

ชิงชิง พูเจริญ ***

บทคัดย่อ

เนื่องจากโรคทางรูมาติกหลายโรคพบได้บ่อยในสตรีวัยเจริญพันธุ์รวมถึงในบางโรคสามารถพบได้ในเพศชายที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ด้วยเช่นกัน และหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคแล้วมักต้องไต่ยาในกลุ่มยาต้านรูมาติกเพื่อควบคุมให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ อย่างไรก็ตามธรรมชาติของบางโรคจะมีทั้งระยะกำเริบและระยะสงบที่ผู้ป่วยสามารถตั้งครภ์ได้อย่างปลอดภัย แต่ในเวชปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยบางรายก็ยังคงมีความต้องการมีบุตรแม้จะมีภาวะเจ็บป่วยอยู่ ซึ่งแพทย์ผู้ให้การดูแลรักษาจำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวเพื่อให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและคู่สมรส เพื่อความปลอดภัยแก่ทุกฝ่ายอย่างเหมาะสม

การเลือกใช้ยาในสตรีมีครรภ์มีความสำคัญเนื่องจากยาบางชนิดสามารถผ่านทางรก ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อเจริญเติบโตและพัฒนาการของทารกในครรภ์ได้ ดังนั้นสตรีมีครรภ์จึงต้องระมัดระวังในการที่จะเลือกใช้ยาต่างๆ รวมถึงสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีโอกาสที่จะเกิดการตั้งครภ์อาจจำเป็นต้องมีการประเมินการตั้งครภ์ก่อนที่จะใช้ยา ซึ่งยาและสารเคมีที่ส่งผลกระทบต่อทารกในครรภ์แต่ละไตรมาสแตกต่างกันไป ยาบางชนิดอาจมีผลกระทบต่อทารกในครรภ์ไตรมาสใดไตรมาสหนึ่ง หรืออาจมีผลสำหรับทุกไตรมาสก็ได้ อย่างไรก็ตามก็ควรที่จะหลีกเลี่ยงการใช้ยาหรือใช้ยาให้น้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ระหว่างไตรมาสแรกของการตั้งครภ์ เนื่องจากยาหรือสารเคมีที่มารดาได้รับสามารถผ่านเข้าสู่ทารกในครรภ์ได้

ปัจจุบันมียากลุ่มสารชีวภาพที่มีบทบาท และได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาโรคกลุ่มรูมาติกใหม่ๆ หลายตัว ข้อมูลบางอย่างอาจยังไม่มากเนื่องจากระยะเวลาที่มีการนำยามาใช้ยังไม่ยาวนานเพียงพอที่จะยืนยันถึงผลเสียต่อมนุษย์จึงอาจต้องอิงข้อมูลและผลการศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการเลือกใช้ยา

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยงานโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยงานโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยงานโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

การใช้ยารักษาโรครูมาติกในหญิงตั้งครรภ์และระหว่างให้นมบุตร

การรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีโรคทางรูมาติกถือเป็นความท้าทายอย่างหนึ่ง เนื่องจากการตั้งครรภ์สามารถกระตุ้นให้โรคกำเริบ และในทางกลับกันตัวโรคเองก็ส่งผลต่อการตั้งครรภ์ได้ด้วยเช่นกัน และต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษทั้งระหว่างตั้งครรภ์และระยะให้นมบุตร การตั้งครรภ์จะประสบผลสำเร็จดีหรือไม่นั้น ต้องมีความสมบูรณ์ในทุกขั้นตอนตั้งแต่การปฏิสนธิ กำเนิดตัวอ่อน การพัฒนารกและทารกในครรภ์ รวมถึงการสื่อสารระหว่างแม่และทารกในครรภ์ การใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยรูมาติกส่วนใหญ่มีจุดมุ่งหมายที่จะควบคุมเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันได้แก่ T-cell, B-cell, รวมถึงสารไซโตไคน์ และโมเลกุลผิวเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เหล่านี้ (costimulatory molecules) และในอนาคตมีแนวโน้มที่จะใช้ยาซึ่งออกฤทธิ์ระงับการกระตุ้นสัญญาณผ่านเซลล์ (intracellular signaling inhibitors) มากขึ้น แม้ว่ายารุ่นใหม่จะพยายามระงับขอบเขตในการออกฤทธิ์ของยาให้แคบลง แต่ท้ายสุดมักส่งผลต่อการเพิ่มจำนวนและการพัฒนาเซลล์ภูมิคุ้มกัน จึงไม่อาจหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ยาระยะยาวได้ และกลายเป็นข้อจำกัดของการใช้ยานอกเหนือจากราคาซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มที่มีราคาแพงมาก ปัจจุบันการรักษาโรคทางรูมาติกจึงนิยมที่จะเริ่มจากการใช้ยาเดิมที่มีใช้กันอยู่โดยทั่วไป ในการรักษาผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์และหลังคลอดจึงต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษตั้งแต่การตัดสินใจให้การรักษา เลือกใช้ยาได้อย่างเหมาะสม ทราบข้อจำกัด และมีการติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยา เพื่อให้มารดาและทารกปลอดภัยมากที่สุด

Food and drugs administration (FDA) ได้แบ่งยาที่มีผลต่อการตั้งครรภ์เป็นกลุ่มตามความปลอดภัยเพื่อสะดวกในการเลือกใช้อย่างนี้⁽¹⁾

Pregnancy Category A หมายถึง ยาที่ไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์เลย จากการศึกษาทดลองแบบควบคุมในมนุษย์ เช่น วิตามินชนิดต่าง ๆ

Pregnancy Category B หมายถึง ยาที่ไม่พบความเสี่ยงต่อตัวอ่อนจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบควบคุมในมนุษย์ หรือยาที่พบว่ามีผลเสียต่อตัวอ่อนในสัตว์ทดลองแต่ยังไม่พบว่ามีผลเสียต่อทารก ในมนุษย์จากการศึกษาแบบควบคุม เช่น ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม Penicillins

Pregnancy Category C หมายถึง ยาที่ยังไม่มีผลการศึกษาที่เพียงพอ ทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์หรือ ยาที่พบว่ามีผลเสียต่อตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่ข้อมูลเพียงพอในมนุษย์ เช่น Amitriptyline, Norfloxacin

Pregnancy Category D หมายถึง ยาที่มีหลักฐานว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการในครรภ์ แต่ผลดีจากการใช้ยามีมากกว่าความเสี่ยงนั้น เนื่องจากจำเป็นต้องใช้ยาเพื่อความปลอดภัยของมารดาเช่น Lithium Carbonate, Phenytoin, Phenobarbital, Nortriptyline

Pregnancy Category X หมายถึง ยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการในทารก และความเสี่ยงนั้นมีมากกว่าผลดีจากการใช้ยา จึงเป็นกลุ่มยาที่ห้ามใช้โดยเด็ดขาดขณะตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางรูมาติกเป็นพวกที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันอยู่เดิม ผลจากการตั้งครรภ์จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันที่ส่งผลต่อตัวโรคได้แตกต่างกัน พบว่า

การตั้งครรรภ์ปกติจะทำให้ระดับไซโตไคน์และฮอโมนเปลี่ยนแปลงได้ บางตัวมีระดับลดลง เช่น IFN- γ และ IL-1 β ในขณะที่บางตัวมีระดับเพิ่มขึ้น เช่น IL-1, IL-6, soluble TNF- α , และ IL-1 α receptor

ในระยะแรกของการตั้งครรรภ์อาจพบว่ามีสารไซโตไคน์ที่หลั่งจาก Th1 เพิ่มขึ้น ซึ่งมีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับ embryo implantation และ placental development แต่อย่างไรก็ตามหากมีมากเกินไป ก็อาจทำให้เกิด pregnancy loss ในระยะต่อมาได้

ในระยะต่อมาของการตั้งครรรภ์พบว่าผู้ป่วยจะอยู่ในภาวะที่มีการทำงานของ Th2 เต็ม โดยสารไซโตไคน์ที่หลั่งจาก Th2 มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการป้องกันการเกิด fetal growth restriction, fetal death preeclampsia และตัวมันเองยังมีลักษณะเป็น anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) ส่งผลให้การอักเสบที่พบในโรคทางรูมาติกลดลง

ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และ Ankylosing spondylitis ในไตรมาสที่ 2 และ 3 ของการตั้งครรรภ์ จะมี IL-1 receptor และ soluble TNF- α receptor เพิ่มขึ้น ซึ่งจะนำไปทำให้ปริมาณของ IL-1 และ TNF- α ลดลง ทำให้การกำเริบของโรคลดลง นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยังพบว่า sCD30(soluble CD30) T-cell เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็น indirect marker ของ Th2 immune response ซึ่งเป็นตัวควบคุมให้กระบวนการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ Th1 ลดลง⁽⁵⁾

ฮอโมนที่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างตั้งครรรภ์ได้แก่ เอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน และกลูโคคอร์ติคอยด์ ฮอโมนเอสโตรเจนจะส่งเสริมให้มีการหลั่ง IL-10 จาก T-cell เพิ่มขึ้น, ยับยั้งการหลั่งของ TNF- α , ยับยั้งการทำงานของ cytotoxic T-cell, เพิ่มจำนวนของ CD4⁺CD25⁺ T-cell (T reg) ในเลือดซึ่งปกติทำหน้าที่ในการควบคุมไม่ให้เซลล์ภูมิคุ้มกันเข้าจู่โจมแอนติเจนร่างกาย (immune tolerance) และควบคุม autoreactive T-cell ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะลดปริมาณของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ช่วยส่งเสริมการทำงานของ IL-4 และ IL-10 (ที่หลั่งจาก Th2) การหลั่งของ corticosteroid-releasing hormones (CRH) จาก hypothalamus ลดลงชั่วคราวไปจนถึง 3 เดือน หลังคลอด^(6,7)

ระหว่างการตั้งครรรภ์พบการเปลี่ยนแปลงของระบบ HLA ดังนี้^(8,9,10)

1. Th2 ที่ทำงานโดดเด่นขึ้นจะสัมพันธ์กับการเกิด maternal-fetal incompatibility
2. non-classic MHC I จะปรากฏบนผิวของเซลล์ trophoblasts เพิ่มขึ้น ทำให้เซลล์หลุดรอดจากการถูกกำจัดโดย cytotoxic T-cell และ NK cell
3. ระหว่างการตั้งครรรภ์พบ DNA ของทารกเพิ่มขึ้นในระบบไหลเวียนโลหิตของมารดา และสัมพันธ์กับอาการทางข้อที่สงบเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (innate immune response) ระหว่างการตั้งครรรภ์พบจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด granulocytes และ monocyte เพิ่มขึ้น

โรคทางรูมาติกที่สัมพันธ์กับการตั้งครรรภ์ มีดังนี้

1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตัวโรครูมาตอยด์เองไม่ได้ส่งผลให้เกิดภาวะมีบุตรยาก แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ค่อยประสบความสำเร็จในการมีบุตรเนื่องจากภูมิคุ้มกันต่ำจากความบกพร่องทางเพศสัมพันธ์ เกิดความผิดปกติในการปฏิสนธิเนื่องจากความผิดปกติของการตกไข่ ท่อนำไข่ และการฝังตัวของไข่ อันเนื่องมาจากยา การเปลี่ยนแปลงของฮอโมนและการสร้างแอนติบอดีต่อสเปิร์ม

เนื่องจากโรครูมาตอยด์เป็นโรคที่มีการทำงานของ Th1 เด่น อาการทางข้อจึงมักจะดีขึ้นในช่วงตั้งครรภ์ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 70 - 80 ของหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด โดยเห็นได้ชัดเจนในไตรมาสที่ 2 ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะมีอาการกำเริบขึ้นอีกในช่วง 3 - 4 เดือนหลังคลอด และเกือบทั้งหมดจะมีอาการกำเริบหลังคลอดประมาณ 9 เดือน โดยภาพรวมของการตั้งครรภ์จะไม่พบว่ามี fetal mortality หรือ morbidity ที่เป็นผลจากตัวโรคเพิ่มขึ้น

การดูแลผู้ป่วยรูมาตอยด์ระหว่างตั้งครรภ์ ควรให้ความสำคัญในประเด็นต่อไปนี้

1. ควรตั้งครรภ์ระหว่างที่โรคอยู่ในภาวะสงบ ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดการกำเริบของโรคกรณีจำเป็นต้องหยุดยาบางตัวระหว่างตั้งครรภ์
2. ก่อนใช้ยาควรตรวจสอบว่ายานั้นสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย
3. หลังคลอดควรมีการเลือกใช้ยาที่ป้องกันการกำเริบของโรคและสามารถให้นมบุตรได้
4. หากโรคกำเริบระหว่างตั้งครรภ์ อาจรักษาโดยการฉีดยาสเตียรอยด์เข้าข้อ หรือกิน prednisolone ขนาดต่ำ ถ้าอายุครรภ์ไม่เกิน 32 สัปดาห์อาจรักษาโดยให้ NSAIDs กินได้^(11,12,13)

2. โรคปลิวีส (SLE) ความสามารถในการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย SLE จะปกติเหมือนประชากรทั่วไปถ้าไม่มีอาการทางไตขนาดที่ทำให้ไตทำหน้าที่บกพร่องหรือเคยใช้ยา cyclophosphamide ในการรักษาและควบคุมโรค เนื่องจาก SLE เป็นโรคที่มีการทำงานของ Th2 เด่น จึงน่าจะมีโอกาสกำเริบระหว่างตั้งครรภ์ได้ แต่จากการศึกษาพบว่าอาการกำเริบของโรคระหว่างตั้งครรภ์นั้นไม่แน่นอน แพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยตั้งครรภ์หลังจากโรคสงบไม่น้อยกว่า 6 เดือน และควรให้ hydroxychloroquine กินต่อเนื่องขณะตั้งครรภ์ หากหยุดยาโรคอาจกำเริบได้ ระหว่างตั้งครรภ์ควรติดตามอาการของโรคอย่างน้อย 1 ครั้งต่อ 1 ไตรมาส แต่ถ้าตั้งครรภ์ขณะที่โรคยังไม่สงบจะต้องติดตามบ่อยกว่านั้น พยากรณ์ของทารกในครรภ์อาจไม่ดีนักหากมารดามีภาวะต่อไปนี้

1. ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)
2. antiphospholipid syndrome (APS) หากมารดาไม่เคยมีประวัติแท้งลูกในไตรมาสที่ 2 มาก่อน แต่ตรวจพบ lupus anticoagulant (LA) หรือ anticardiolipin (aCL) ระดับสูงๆ แนะนำให้กินยาแอสไพรินขนาดต่ำๆ ก่อนและระหว่างตั้งครรภ์ สำหรับการรักษาด้วยยา anticoagulant ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่เคยมีอาการของ APS มาก่อนยังไม่มียาสูตร แต่ถ้ายามีหลอดเลือดอุดตันมาก่อนให้กิน ให้กินแอสไพรินขนาดต่ำๆ ร่วมกับให้ low molecular weight heparin ตลอดการตั้งครรภ์
3. เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หากแน่ใจว่าไม่ได้เกิดจากภาวะครรภ์เป็นพิษ แต่เกร็ดเลือดต่ำมาก พิจารณาให้การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIg)
4. มีภาวะความดันโลหิตสูง

อาการที่มักกำเริบระหว่างตั้งครรภ์ได้แก่อาการต่างๆ ไป ไตอักเสบ ผื่นผิวหนัง และปวดข้อ นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ได้แก่

1. ภาวะความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะรายที่มีไตอักเสบจากกลุ่มยูเรมิค ซึ่งจำเป็นต้องแยกจากภาวะครรภ์เป็นพิษ โดยดูจากระดับ anti-dsDNA antibody ที่เพิ่มขึ้น

ระดับคอมพรีเมนต์ในซีรัม (C3,C4) ที่ลดลง และตรวจพบเซลล์ในปัสสาวะ (urine sediment) การตรวจพบว่ามีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะร่วมกับการคั่งของสารยูเรียในเลือด (azotemia) ระหว่างตั้งครรภ์จะเสี่ยงต่อการสูญเสียทารกในครรภ์เพิ่มขึ้น

2. เกิดภาวะ venous thromboembolism ในมารดา
3. การเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ลดลง (fetal growth retardation) หรือทารกตายในครรภ์หรือหลังคลอด (neonatal death)⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

3. โรคหนังแข็งและโรคในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ ผู้ป่วยโรคหนังแข็งมักไม่ค่อยตั้งครรภ์ ทั้งนี้เป็นผลจากภาวะ Raynaud's phenomenon, เจ็บช่องคลอดขณะร่วมเพศเนื่องจากช่องหดรั้งและแห้ง แต่ถ้าตั้งครรภ์อัตราการตายของทารกจะไม่ต่างจากประชากรทั่วไป อาจมีโอกาสแท้งบุตรและทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้ากว่าปกติได้บ่อยกว่าประชากรทั่วไปเล็กน้อย ระหว่างตั้งครรภ์ภาวะ Raynaud's phenomenon อาจดีขึ้นเล็กน้อยจากการขยายตัวของหลอดเลือด แต่อาการที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) และหลอดอาหารบีบตัวผิดปกติ (esophageal dysmotility) จะแย่ลงเนื่องจากแรงดันในช่องท้องเพิ่มขึ้นจากรากตัวโตขึ้น ถ้าเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากโรคหนังแข็ง (scleroderma renal crisis; SRC) จะแยกจากภาวะครรภ์เป็นพิษและ hemolytic uremic syndrome และเนื่องจากไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitor ในผู้ตั้งครรภ์ได้ เป็นเหตุให้ผลการรักษา SRC ออกมาไม่ดีนัก^(19,20)

4. โรคกล้ามเนื้ออักเสบ ได้แก่ dermatomyositis และ polymyositis ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์มีไม่มากนัก แนะนำให้ตั้งครรภ์หลังจากโรคสงบ เพราะถ้ากล้ามเนื้อยังอ่อนแรงจะส่งผลเสียต่อทั้งการตั้งครรภ์และการคลอด

5. กลุ่มอาการโจเกรน (Sjogren's syndrome) เสี่ยงต่อการสูญเสียทารกในครรภ์ ในรายที่มีตรวจพบ anti-RO หรือ anti-LA antibodies ต้องเฝ้าระวังภาวะ fetal heart block และ neonatal lupus

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคทางรูมาติกที่อาจส่งผลต่อการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร มีดังนี้

1. ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) รวมถึงยาในกลุ่ม selective COX2 inhibitors
2. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์
3. เกล็ดทองชนิดฉีด
4. ยาด้านมาลาเรีย
5. ยาเมทโทเทรกเซต
6. ยาซัลฟาซาลาซีน
7. ยาเลฟฟูนอมายด์
8. ยาเอซาโรโอพรีน
9. ยาไซโคลฟอสฟาไมด์
10. ยาไมโคฟีโนเลต โมฟีติล
11. ยาไซโคลสปอริน-เอ

12. ยาในกลุ่มสารชีวภาพ : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, rituximab, anakinra, abatacept, และ tocilizumab

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NON-STERIODAL ANTI-INFLMMATORY DRUGS)

1. Traditional NSAIDs

ระยะตั้งครรภ์ : category B

category X สำหรับไตรมาส 3

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสารโปรสตาแกลนดิน ทำให้กระบวนการอักเสบดีขึ้น แต่ไม่มีผลต่อการดำเนินโรคและทำให้โรคสงบ จัดเป็นการรักษาเพื่อบรรเทาอาการเพราะไม่ได้แก้ไขที่ต้นเหตุของการอักเสบ

แม้ว่ายา NSAIDs ดั้งเดิมจะมีความปลอดภัย แต่ก็ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังขณะตั้งครรภ์ เพราะมีรายงานว่ายา indomethacin ทำให้เกิด oligohydramnios ได้ โดยอธิบายว่าเป็นผลจากการที่ยาเข้ายับยั้งการสร้างสารโปรสตาแกลนดินที่ไตทำให้ fetal urine output เปลี่ยนแปลง ห้ามใช้ยานี้ในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ เพราะเสี่ยงต่อการตกเลือดของมารดาหลังคลอดที่อาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต (post partum bleeding) หรือทำให้เกิด fetal hemorrhage ได้ จากฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือด นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงในปอดสูงในทารก (fetal pulmonary hypertension) เพราะยา NSAIDs ออกฤทธิ์ทำให้ ductus arteriosus ปิดตัวก่อนกำหนด ซึ่งมีบางรายงานกล่าวว่า การหดเกร็งของหลอดเลือดนี้สามารถกลับคืนได้หลังหยุดยาภายใน 24 ชั่วโมง^(21,22)

2. COX-2 inhibitors

ระยะตั้งครรภ์ : category C

มีรายงานว่ายาในกลุ่มนี้สามารถกระตุ้นหลอดเลือดแดง ductus arteriosus ของทารกให้หดเกร็งได้ แต่ยังไม่แน่ใจถึงผลกระทบต่อระบบไหลเวียนและการพัฒนาไตของทารก⁽²³⁾

แนะนำว่าไม่ควรใช้ยาทั้ง 2 กลุ่ม ในช่วง 6 - 8 สัปดาห์ก่อนคลอด ถ้าเป็นไปได้ควรหยุดใช้ยาตั้งแต่อายุครรภ์ 32 สัปดาห์

3. ยาแอสไพรินขนาดต่ำ (80 มก./วัน)

ระยะตั้งครรภ์ : category C

ยาแอสไพรินออกฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกร็ดเลือดแบบถาวรทำให้มีปัญหาลือดออกระหว่างตั้งครรภ์ได้ แต่ผลของการใช้แอสไพรินในขนาดต่ำไม่พบว่าส่งผลต่อทารกในครรภ์ในแง่การจับกลุ่มกันของเกร็ดเลือด เลือดไหลเวียนไปไตและหลอดเลือดแดง ductal และยังมีช่วยรักษาผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษ แท้งซ้ำ และบางกรณียังใช้ในการรักษาทารกในครรภ์ที่มีการเจริญเติบโตล่าช้า (IUGR) ด้วยเพราะยาสามารถผ่านรกได้ มีรายงานว่าการใช้ยาอาจทำให้เกิด oligohydramnios และหลอดเลือด ductus arteriosus ปิดตัวก่อนกำหนด⁽²⁴⁻²⁶⁾

ระยะให้นมบุตร

มีรายงานว่า การใช้ยา NSAIDs ดั้งเดิมระหว่างการให้นมบุตรทำให้เกิด kernicterus ได้บ้าง

แต่แนะนำว่าสามารถให้มบสูตรได้ระหว่างการฉายยา สำหรับยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor นั้นยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ และไม่แนะนำให้กินยาแอสไพรินขนาดต่ำระหว่างการให้มบสูตร

คอร์ติโคสเตียรอยด์ (CORTICOSTEROID)

ระยะตั้งครรภ์ : Hydrocortisone, cortisone, prednisolone : category B

Dexamethasone, betamethasone : category C

ยาสเตียรอยด์เป็นยาที่ออกฤทธิ์ควบคุมการอักเสบได้เร็ว ใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคทางรูมาติกหลายโรค กลไกการออกฤทธิ์ของยายังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ายามีผลต่อระบบการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันดังนี้

1. ส่งผลต่อกระบวนการ opsonization ของ antigen
2. รบกวนการเคลื่อนย้ายของเซลล์อักเสบผ่านผนังหลอดเลือดไปยังเนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบ
3. รบกวนการสื่อสารระหว่างเซลล์โดยยับยั้งการหลั่งสารไซโตไคน์หรือหลั่งสารไซโตไคน์ที่ออกฤทธิ์ตรงข้ามกัน
4. รบกวนการสร้างสาร leukotriene และ prostaglandin
5. ยับยั้งเซลล์ neutrophil ไม่ให้สร้าง superoxide
6. ลดการสร้างโปรตีน immunoglobulin
7. ยับยั้ง immune clearance โดยเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ได้รับการกระตุ้น (sensitized erythrocytes)
8. รบกวนการเคลื่อนย้ายสาร immune complexes ผ่าน basement membrane

การเลือกชนิดของยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ในระหว่างตั้งครรภ์นั้นขึ้นกับว่าใครเป็นผู้ต้องการยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ หากมารดาเป็นผู้ต้องการยา จะมีการเลือกใช้ยาตัวที่ไม่ออกฤทธิ์ในทารก เช่น ยา Hydrocortisone และ cortisone ซึ่งแม้ว่ายาจะสามารถผ่านรกได้ แต่ที่รกมีเอนไซม์ 11 β -dehydrogenase ที่สามารถเปลี่ยน hydrocortisone ไปเป็น cortisone ซึ่งไม่ออกฤทธิ์ จึงสามารถใช้ hydrocortisone, cortisone และ prednisolone ได้ระหว่างตั้งครรภ์ ส่วนในกรณีที่ทารกเป็นผู้ที่ต้องการยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เช่น ในกรณีที่มี fetal respiratory distress ควรเลือกใช้ยา dexamethasone หรือ betamethasone

อย่างไรก็ตาม มี 1 meta-analysis ที่รายงานเกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาสเตียรอยด์ระหว่างตั้งครรภ์ว่าอาจทำให้อุบัติการณ์ปากแหว่งเพดานโหว่ (oral cleft) ในทารกเพิ่มขึ้นได้หากได้รับยาในไตรมาสแรก จึงแนะนำว่าในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ที่มีการสร้าง hard palate ของทารก ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง (1 - 2 มก./กก./วัน) นอกจากนี้ยังพบว่า ถ้าต้องกินยา prednisolone ในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 - 10 มก./วัน ต่อเนื่องกันนานๆ หรือกินยาในขนาดสูงเป็นระยะเวลาสั้นๆ สามารถเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์, ภาวะความดันโลหิตสูง, เกสโตซิเดียมคั่ง, บวม, ภาวะน้ำตาลต่ำก่อนกำหนด และหวักระดูกขาดเลือดตายได้

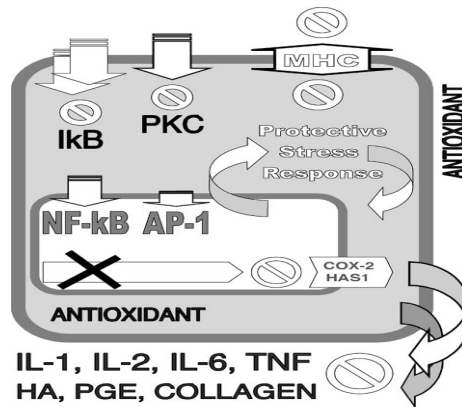
ระหว่างใช้ยาควรให้กินวิตามินดี และแคลเซียมเสริมด้วย และติดตามผลข้างเคียงของยาสเตียรอยด์ต่อทารกในครรภ์ซึ่งมีผลทำให้การเจริญเติบโตล่าช้ากว่าอายุครรภ์ (IUGR) ได้

การใช้ยาสเตียรอยด์ในกรณีผู้ป่วยต้องงดน้ำและอาหารหรืออยู่ในสภาวะผู้ป่วยหนัก ให้ใช้ยา hydrocortisone ในขนาด stress dose โดยเริ่มให้ตั้งแต่เจ็บครรภ์คลอดจริงจนถึงระยะหลังคลอดแล้วค่อยๆ ลดขนาดยาลง สำหรับรายที่เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ไม่ว่าจะเป็นภาวะทางอายุกรรมหรือสัลยกรรม และจำเป็นต้องใช้ยาสเตียรอยด์ในขนาด stress dose สามารถเลือกให้ยาสเตียรอยด์ได้ 2 แบบ คือ hydrocortisone 50 - 75 มก./วัน หรือ methylprednisolone 10 - 15 มก. ให้ครั้งเดียว เนื่องจากถ้าได้รับยาสเตียรอยด์ไม่เพียงพออาจส่งผลเสียต่อมารดาและทารกในครรภ์มากกว่าเมื่อเทียบกับข้างเคียงจากยา^(27,28)

ระยะให้นมบุตร

ระดับของความเข้มข้นของ prednisolone ในน้ำนมพบอยู่ในขนาดต่ำ จึงถือว่าปลอดภัยระหว่างการให้นมบุตร แต่มีข้อแนะนำว่าถ้าต้องกิน prednisolone ในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก./วัน ควรให้นมบุตรหลังกินยาประมาณ 4 ชั่วโมง⁽²⁹⁾

เกล็ดทอง (GOLD COMPOUND)



ระยะตั้งครรภ์ : category C

ปัจจุบันมีที่ใช้เฉพาะยาฉีดคือ gold sodium thiomalate ในสัตว์ทดลองพบว่าเกล็ดทองมีผล teratogenic effect ด้วย แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาแบบกลุ่มควบคุมในมนุษย์ ดังนั้นผลเกี่ยวกับความปลอดภัยในมนุษย์จึงยังไม่มีข้อสรุป จึงถูกพิจารณาให้เป็นข้อห้ามในการใช้ยาระหว่างตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำจากแพทย์ให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ระหว่างที่ใช้ยาดังกล่าว

มีหลักฐานแน่ชัดว่ายากลือทองสามารถผ่านรกได้ พบการสะสมของยาทั้งที่ตับและไตในทารกที่แท้ง ขณะมีอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ แต่ไม่มีรายงานว่าทำให้เกิดความพิการในทารก มี 1 รายงานที่ผู้ป่วยได้รับเกล็ดทองฉีด 100 มก. ทุกเดือนตลอดการตั้งครรภ์ ระดับยาในเลือดของ

มารดา = 2.25 ไมโครกรัม/มล. และเจาะเลือดทารกที่ 2 สัปดาห์หลังคลอดพบว่ามียาในเลือด = 52 ไมโครกรัม/มล. แต่ไม่พบความผิดปกติของทารก ในขณะที่อีก 1 รายได้รับยาในลักษณะเดียวกัน แต่พบความผิดปกติของทารกหลายอย่าง ได้แก่ ความดันโลหิตสูง, ปากแหว่งเพดานโหว่, occipital encephalocele และมีความผิดปกติของสมอง

กลไกการออกฤทธิ์⁽³⁰⁻³²⁾

ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง chemotaxis และการเคลื่อนย้ายของเซลล์นิวโทรฟิลล์, ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acid phosphatase, β -glucuronidase และ cathepsin ทำให้ลดการอักเสบได้ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ลิมโฟซัยต์ทั้งชนิด B และ T- cells รวมทั้งเซลล์โมโนซัยต์ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการสร้างโปรตีน immunoglobulin และ antibody ได้ ปัจจุบันยานี้มีที่ใช้เฉพาะผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีอาการรุนแรงมากหรือมีข้อจำกัดในการใช้ยา กลุ่มอื่น เนื่องจากต้องมีการติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาหลายอย่าง ดังนี้⁽³⁰⁻³²⁾

1. อาการข้างเคียงทางผิวหนัง ร้อยละ 60 - 80 เกิดผื่นคันและแผลในปาก ผื่นมีลักษณะพิเศษคือคงอยู่ได้นานเป็นเดือน มักพบที่แขนขาและลำตัว มีภาวะ eosinophilia การรับรสผิดปกติ (metallic taste) พบบ่อยในผู้ป่วยที่มียีน HLA-DR5 รักษาโดยการหยุดยาจากนั้นอาการจะหายเอง และสามารถกลับมาใช้ยาได้อีกโดยลดขนาดยาลง
2. post injection reaction แบ่งได้ 2 แบบคือ
 - 2.1 vasomotor type จะมีอาการอ่อนแรง วิงเวียน คลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อออก หน้าแดงจาก การขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย
 - 2.2 non- vasomotor type มีอาการปวดข้อ ข้อบวม และอาการแพ้
3. อาการข้างเคียงทางไต พบไขวขาวและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะชั่วคราว ความผิดปกติเหล่านี้หายไปได้เมื่อหยุดยา และสามารถให้ยาต่อได้ เว้นแต่จะเกิดอาการรุนแรงถึงขั้นเป็น nephrotic syndromes ซึ่งพวกนี้จะดีขึ้นหลังหยุดยาเป็นปี พวกที่มียีนชนิด HLA-DQA จะเสี่ยงต่ออาการข้างเคียงทางไตเพิ่มขึ้น
4. อาการข้างเคียงทางโลหิตวิทยา พบภาวะ eosinophilia ได้ร้อยละ 30 ภาวะอื่นๆ ที่พบได้แก่ agranulocytosis, leucopenia, thrombocytopenia, anemia, pancytopenia และ aplastic anemia โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ HLA DR3 การให้ยาต้องค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นเป็นลำดับขั้น โดยสัปดาห์แรกให้ 10 มก.ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละครั้ง, สัปดาห์ที่ 2 ให้ 20 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละครั้ง, สัปดาห์ที่ 3 ให้ 40 มก.ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละครั้งและให้ต่อไปจนอาการดีขึ้น จากนั้นให้ลดขนาดยาโดยการยี่ดระยะเวลาที่ต้องฉีดยาก่อนแล้วค่อยลดขนาดยาต่อการฉีด 1 เข็มในภายหลัง เช่น ให้ 40 มก.ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 2 สัปดาห์, 40 มก.ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดือนละครั้ง จากนั้นให้ 20 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสองเดือนครั้ง เป็นต้น
5. อาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดอาการท้องเสียได้ มักสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ

การติดตามขณะใช้ยาเพื่อเฝ้าระวังอาการข้างเคียง

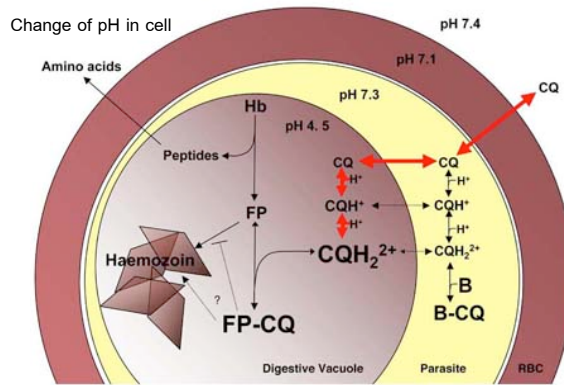
ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ complete blood count และปัสสาวะก่อนให้ยาทุกครั้งหรือทุก 1 - 3 สัปดาห์

ระยะให้หมบุตร

American academy of pediatrics พิจารณาแล้วว่าสามารถให้หมบุตรได้ระหว่างการใช้ยา⁽³²⁻³⁵⁾ แม้จะพบว่าเกลือทองสามารถผ่านน้ำนมได้ สามารถตรวจพบยาได้ทั้งที่เม็ดเลือดแดง ปัสสาวะ และในซีรัม คาดว่าปริมาณยาในทารกมีประมาณร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับระดับยาในมารดา มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงได้แก่ หน้าบวม, ผื่นผิวหนัง, ไตอักเสบ, ตับอักเสบ และความผิดปกติทางโลหิต

ยาด้านมาลาเรีย (ANTIMALARIAL)

Chloroquine accumulation



ระยะตั้งครรภ์ : category C

ยาด้านมาลาเรียเป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาโรคลูปัส, ข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันหลายโรค

ก่อนหน้านี้มีรายงานเกี่ยวกับพิษของยาต่อทารกในครรภ์ซึ่งขึ้นกับปริมาณของยาสะสมในร่างกาย โดยพบว่ายา chloroquine สามารถสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อร่างกายได้มากกว่ายา hydroxychloroquine ถึง 2.5 เท่า การสะสมของยา hydroxychloroquine มักจะอยู่ที่ตับและมีระยะกึ่งชีพยาวนานถึง 8 สัปดาห์ ซึ่งหากไม่ได้วางแผนการตั้งครรภ์ ตัวอ่อนจะไม่สามารถหลีกเลี่ยงผลจากยาได้

การใช้ยา hydroxychloroquine ในขนาด 6.5 มก./กก./วัน ไม่พบว่าก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อทารก ไม่พบความผิดปกติด้านการมองเห็น การได้ยิน การเจริญเติบโตและพัฒนาการของทารกที่ได้รับการรักษาและติดตามไปถึง 108 เดือนหลังคลอด จึงสรุปว่าการให้ยา hydroxychloroquine เพื่อควบคุมไม่ให้โรคกำเริบระหว่างตั้งครรภ์น่าจะได้ประโยชน์มากกว่าเมื่อเทียบกับผลข้างเคียงของยาต่อทารกในครรภ์แม้ว่าจะมีการสะสมของยาในเนื้อเยื่อ จึงแนะนำให้ใช้ยา ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ hydroxychloroquine ต่อระหว่างตั้งครรภ์แม้จะจัดอยู่ใน category C⁽³⁶⁻³⁹⁾

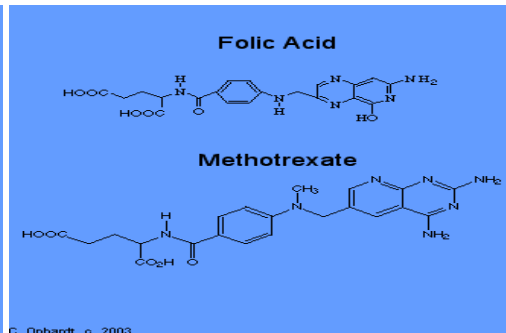
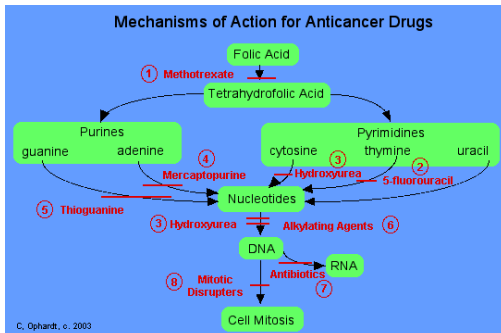
กลไกการออกฤทธิ์

ยาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ lysosome โดยการเปลี่ยนแปลงของ pH ภายในเซลล์ ซึ่งมีผลต่อกระบวนการยื่นเสนอแอนติเจน นอกจากนี้คาดว่ายาสามารถยับยั้งการปลดปล่อย IL-1 ให้เซลล์ลิ้มโฟซัยต์ตอบสนองต่อการกระตุ้นลดลง และยับยั้งการสร้างแอนติบอดีและสารประกอบเชิงซ้อนทางอิมมูน⁽³⁰⁾

ระยะให้หมบุตร

มีการตกลงจากการประชุมร่วม Canadian Consensus Conference เกี่ยวกับยานี้ตีพิมพ์ในปี 2000 มีข้อสรุปว่ามารดายังสามารถให้หมบุตรได้ระหว่างที่ได้รับยา⁽⁴⁰⁾ แม้ว่าการศึกษาในหนูจะพบว่ายามีพิษต่อตา หู และพัฒนาการของทารก สำหรับมนุษย์มีรายงานทารก 34 รายจากสตรีตั้งครรภ์ 34 ราย ที่กินยา hydroxychloroquine ตลอดการตั้งครรภ์จนกระทั่งหลังคลอด ทารก 8 รายได้รับนมแม่ขณะที่มารดาไม่ได้หยุดยา ทารก 16 ราย ได้รับการตรวจตาที่แรกคลอดและที่อายุ 1 ปี ไม่พบว่ามีพิษต่อตา ตรวจพบระดับยา hydroxychloroquine ในน้ำนมและในเลือดทารกในปริมาณร้อยละ 2 เมื่อเทียบกับระดับยาในมารดา และมีการกำจัดยาที่ช้าซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการสะสมของยาในทารก

ยาเมทโรเทรกเซต (METHOTREXATE)



ระยะตั้งครรภ์ category x

ข้อมูลของการใช้ยา MTX ที่เกี่ยวกับการตั้งครรภ์มักจะอ้างอิงมาจากข้อมูลของการใช้ยาในการรักษาโรคมะเร็ง เนื่องจากมีการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจำนวนมากและใช้ในขนาดยาที่สูงกว่า พบว่ายาจะเก็บสะสมอยู่ในเนื้อเยื่ออ่อนและสามารถผ่านรกมาสู่ทารกในครรภ์ได้ ทำให้เกิดภาวะแท้งเอง เกิดพิษต่อตัวอ่อน ทำให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ในรูปแบบที่เรียกว่า Aminopterin methotrexate Syndrome (หัวเล็ก, hypoplasia ของ frontal, parietal และ temporal bone, การเจริญเติบโตล่าช้า) โดยเฉพาะหากได้รับยาในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ พบว่าการรักษาด้วยยา MTX ในขนาดต่ำคือน้อยกว่า 20 มก./สัปดาห์ จะมีผลต่อการตั้งครรภ์น้อยกว่า ในผู้ป่วยที่วางแผนจะมีบุตรต้องหยุดยา MTX ก่อนอย่างน้อย 6 เดือนสำหรับผู้หญิง และอย่างน้อย 3 เดือนสำหรับผู้ชาย⁽⁴²⁻⁴³⁾

กลไกการออกฤทธิ์

Methotrexate (MTX) เป็นยาต่อต้านสาร folate เนื่องจากมีโครงสร้างคล้าย folic acid (ดังภาพ) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งเปลี่ยน folic acid ไปเป็น tetrahydrofolic acid (ตำแหน่งที่ 1 ของรูปซ้ายมือ) ซึ่งมีความสำคัญต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของเซลล์ทั้งเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง เซลล์ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วจะไวต่อการออกฤทธิ์ของยามากเป็นพิเศษ ได้แก่ เซลล์อวัยวะสืบพันธุ์ (นิวโทรฟิลล์และลิมโฟไซต์) เซลล์มะเร็ง เซลล์ไขกระดูก เซลล์ของทารกในครรภ์ เซลล์ผิวหนัง เซลล์เยื่อในปาก เซลล์เยื่อลำไส้ และเซลล์เยื่อกระดูกประสาท ซึ่งเป็นที่มาของผลข้างเคียงจากการใช้ยาตัวนี้⁽⁴¹⁾

อาการข้างเคียง

1. ระบบโลหิตวิทยา ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ, เกร็ดเลือดต่ำ, ซีด, และมีเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ
2. ระบบทางเดินอาหาร เป็นผลต่อเยื่อทางเดินอาหาร ทำให้เกิดเป็นแผลเปื่อยและมีเลือดออกได้ ทั้งที่เหงือก ลิ้น คอหอย และลำไส้ นอกจากนี้อาจทำให้เกิดอาการปวดท้อง เมื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อาเจียนเป็นเลือด ท้องเสีย ถ่ายเป็นเลือด และอาจพบตับอ่อนอักเสบได้
3. ผลต่อตับ มีพิษต่อเซลล์ตับทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง ทำให้ระดับเอนไซม์ aminotransferase สูงขึ้นหลังได้รับยา 1 - 3 วัน ในระยะยาวอาจทำให้มีพังผืดแทรกตับ (hepatic fibrosis), ตับแข็ง (cirrhosis) หรือการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพอื่นๆ ของตับ
4. ผลต่อปอดอาจทำให้ปอดอักเสบ (pneumonitis) หรือมีพังผืดแทรกปอด (pulmonary fibrosis) ทำให้เกิดอาการทางคลินิกได้หลากหลาย แต่โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีไข้ ไอ การหายใจลำบากและเจ็บหน้าอก
5. อาการอื่นๆ เช่น ปวดศีรษะ มึนงง ตาพร่ามัว เคืองตา เยื่อตาอักเสบ การมองเห็นเปลี่ยนไป หูอื้อ (tinnitus) ไม่สบายกาย (malaise) อ่อนเพลีย (undue fatigue) และวิงเวียนศีรษะ

เนื่องจาก MTX เป็นยาที่ขับออกทางไตเป็นหลักจึงต้องมีการติดตามการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ ยาตัวนี้จับกับโปรตีนอัลบูมินได้ดี หากผู้ป่วยมีอัลบูมินในซีรัมต่ำ จะมีปริมาณยา MTX ที่ออกฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่ออาการข้างเคียง จึงควรตรวจระดับอัลบูมินในซีรัมเป็นระยะๆ เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

การติดตามเพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการใช้ยา

เนื่องจากยามีผลข้างเคียงรุนแรงต่อไขกระดูก ตับ และไต ควรเจาะเลือดตรวจดูเม็ดเลือด ประเมินหน้าที่ตับและไตก่อนเริ่มให้ยา หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 1 - 3 เดือน หลังจากได้รับยา MTX สะสมรวม 1.5 - 2.0 กรัม อาจพิจารณาเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ หรือเปลี่ยนวิธีการรักษาถ้าผู้ป่วยไม่ยินยอมให้เจาะเนื้อตับ และควรเจาะตรวจเนื้อตับซ้ำเมื่อได้รับยาเพิ่มขึ้นทุก 1 กรัม

ยาแก้พิษ (Antidote) ของ MTX

ได้แก่ leucovorin (folinic acid) เป็น reduced form ของ folic acid ที่ไม่ต้องผ่านขั้นตอน

ของเอ็นไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งถูกยับยั้งโดยยา MTX จากการศึกษาในหนูพบว่ายา leucovorinสามารถลดการเกิดพิษจากยา MTX ได้

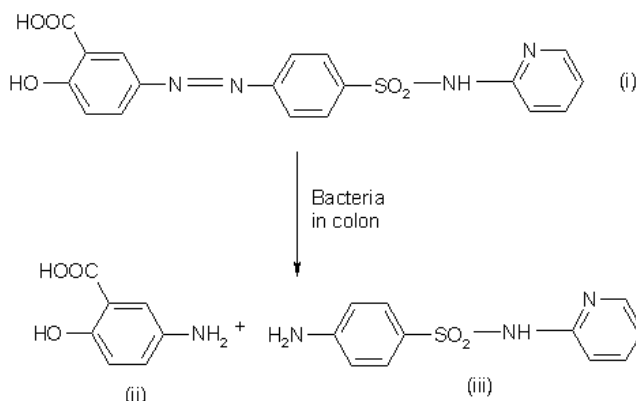
ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ หญิงที่ให้นมบุตร ผู้ป่วยโรคตับแข็ง ตับอักเสบ โรคไต โรคกระเพาะ เบาหวาน วัณโรค โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ที่มีประวัติตีมีเหล้าจัด ผู้ป่วยที่แพทย์ประเมินแล้วว่าจะไม่เข้าใจวิธีการใช้ยาอย่างถูกต้อง

ระยะให้นมบุตร

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา MTX ในช่วงให้นมบุตร⁽⁴⁴⁾ พบว่ายาสามารถขับออกทางน้ำนมได้ในความเข้มข้นต่ำน้อยกว่าร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา อย่างไรก็ตามพบว่าแม้มียาในปริมาณน้อย แต่สามารถส่งผลกระทบต่อการเจริญเติบโตของเด็กได้

ยาซัลฟาซาลาซีน(SULFASALAZINE)



กลไกการออกฤทธิ์

สารที่ทำหน้าที่ออกฤทธิ์คือ sulfapyridine สามารถลดการอักเสบได้โดย

1. ยับยั้งการสร้างสารก่อการอักเสบในกลุ่ม prostanoids
2. เปลี่ยนแปลงการกระจายตัวของเซลล์ลิมโฟไซต์ ทำให้เซลล์ลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้นในกระแสเลือดลดลง
3. ยับยั้งการทำงานของ B-cell ทำให้สร้าง IgM และรูมาตอยด์แฟกเตอร์ได้ลดลง
4. ลดการหลั่งสารไซโตไคน์ที่มีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์ เช่น IL-1 α , IL-1 β , TNF- α
5. ยับยั้งการปล่อยสารสื่อเซลล์ (secondary messengers) จากเม็ดเลือดขาวที่ถูกกระตุ้น ทำให้ลดการเชื่อมโยงระหว่างการอักเสบอย่างเฉียบพลันกับการทำงานของเซลล์ลิมโฟไซต์

ผลข้างเคียงจากยา

มักเกิดในช่วง 2 - 3 เดือนแรก ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรงและขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ ดังนั้นการให้ยาต้องค่อยปรับขนาดขึ้นช้าๆ เช่น กิน 1 เม็ดวันละครั้งในสัปดาห์แรก, 1 เม็ดเช้าเย็นในสัปดาห์

ที่สอง และ 1 เม็ด 3 เวลา ในสัปดาห์ที่ 3 ซึ่งอาการต่างๆ จะค่อยๆ ดีขึ้นได้เอง อาการข้างเคียงที่มีรายงานได้แก่

1. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร พบบ่อยที่สุด มีอาการท้องอืดและคลื่นไส้ อาจพบอาการเจ็บคอ แผลในปาก นอกจากนี้อาจมีผลต่อดับซึ่งมักพบร่วมกับ ไข้ ผื่น และต่อมน้ำเหลืองโต
2. ผลทางโลหิตวิทยา ร้อยละ 1 - 5 ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำโดยเฉพาะเซลล์นิวโทรฟิลล์ต่ำ มักเกิดใน 24 สัปดาห์แรกหลังได้รับยา ร้อยละ 30 จำเป็นต้องหยุดยา
3. ผลต่อผิวหนัง พบผื่นจากยาประมาณร้อยละ 10 มักเกิดในช่วง 6 เดือนแรกหลังได้รับยา ที่พบบ่อยที่สุดจะเป็นผื่นคันชนิด maculopapular โดยส่วนใหญ่เกิดในช่วง 2 เดือนแรกหลังได้รับยา แต่ถ้าผู้ป่วยเคยกิน sulfasalazine มาก่อน ผื่นจะเกิดเร็วขึ้นภายใน 1 - 2 วันหลังได้รับยา ผื่นเหล่านี้มีรายงานว่าไวต่อแสง (photosensitivity) ได้ด้วย แต่ถ้าพบต้องแน่ใจว่าไม่ใช่โรคภูมิแพ้ที่เกิดจากยา (drug-induced lupus) ด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ายาสามารถทำให้เกิดแผลในปากและผื่นวงได้ด้วย และสามารถทำให้เกิดผื่นลมพิษ (urticarial rash) ซึ่งเป็นการแพ้ยามากกว่าการกระตุ้น mast cell โดยตรงมักไม่พบว่ามี angioedema ร่วมด้วย ลมพิษจะหายสนิทหลังลดขนาดยาหรือหยุดยา แต่ถ้ามีผื่นร่วมกับ ไข้ อ่อนเพลีย ต่อมน้ำเหลืองโต ต้องคิดถึงการแพ้ยาแบบภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) ซึ่งต้องหยุดยาทันที การแพ้ยาแบบรุนแรงก็พบได้ เช่น erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis ถ้ามีประวัติแพ้ยาแบบนี้ผู้ป่วยไม่ควรได้รับยาที่มีส่วนประกอบของซัลฟาอีก

ในกรณีที่ เป็นผื่นไม่รุนแรง เช่น maculopapular, fixed drug eruptions และผื่นลมพิษ และ ยังจำเป็นต้องใช้ยา อาจทำ desensitization โดยให้กินยาในขนาดน้อยๆ และเพิ่มขนาดยาทีละน้อยอย่างช้าๆ จะช่วยลดการเกิดผื่นจากยาได้

ข้อห้ามใช้

ไม่ควรใช้ยาในกรณีมีประวัติแพ้ยาซัลฟาหรือ salicylates และในเด็กที่อายุต่ำกว่า 2 ขวบ และต้องระมัดระวังในการใช้ยาเป็นพิเศษในกรณีต่อไปนี้

1. มีประวัติเคยแพ้ยา
2. มีประวัติซีดมากหลังได้รับยาบางตัว อาจเป็น G6PD deficiency ซึ่งต้องเฝ้าระวังเป็นพิเศษ
3. เป็นโรค porphyria
4. ดับและไตทำงานไม่ปกติ
5. สวม contact lens
6. ผู้ป่วยที่มีตรวจพบ ANA ให้ผลบวก ยานี้ อาจทำให้เกิดอาการคล้าย lupus ได้

การเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยา

ก่อนได้รับยานี้ต้องเจาะเลือดตรวจดูเม็ดเลือด ตรวจดูหน้าที่ตับและไต หลังจากให้ยาควรเจาะตรวจ CBC, หน้าที่ตับทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 2 เดือนแรก หลังจากนั้นให้ตรวจเดือนละครั้งต่อเนื่องกันอีก 4 เดือน เมื่ออาการคงที่แล้วให้ตรวจเลือดซ้ำทุก 3 เดือน ส่วนการทำงานของไตตรวจทุก 6 เดือน

หากพบจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 2,000 ตัว/ลบ.มม หรือ PMN น้อยกว่า 2,000 ตัว/ลบ.มม หรือเอนไซม์ตับ(AST,ALT) ขึ้นสูงมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ (transaminitis) ต้องหยุดยา⁽³⁰⁾

Pregnancy : ไตรมาสที่ 1 - 2 category B

ไตรมาสที่ 3 category D

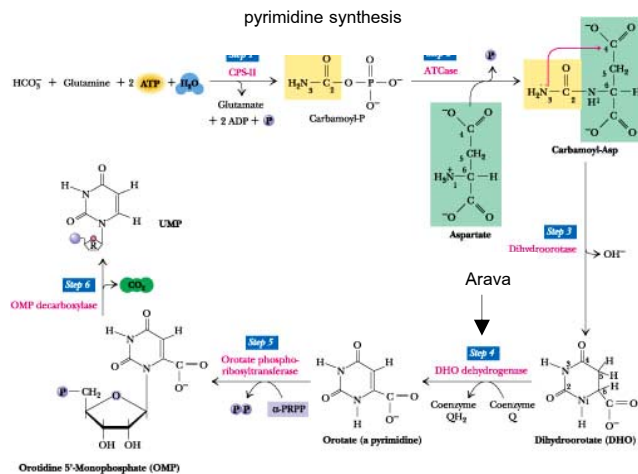
ร้อยละ 10 - 15 ของยาที่กินเข้าไปจะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก ส่วนที่เหลือจะเดินทางไปที่ลำไส้ใหญ่ถูกเชื้อแบคทีเรียย่อยสลายไปเป็น metabolite 2 ตัวคือ 5-aminosalicylic acid และ sulfapyridine

sulfasalazine และ sulfapyridine สามารถผ่านรกได้ พบระดับยาในเลือดจากสายสะดือเท่ากับระดับยาในเลือดของมารดา ทำให้เกิดความผิดปกติของทารกแต่กำเนิดได้ ที่พบบ่อยได้แก่ ท้องผูก ปากแห้ง เพดานโหว่ หัวขาด (hydrocephalus) ปอดเล็ก (lung hypoplasia) ตายคลอด (stillbirth) และความผิดปกติในระบบหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ หลังคลอดอาจทำให้ทารกเกิดอาการตัวเหลืองตาเหลืองแรกคลอดได้ แต่โดยรวมไม่เพิ่มอันตรายหรือเพิ่มอัตราการตายของทารก จึงสามารถใช้ในระยะตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾

ระยะให้นมบุตร

แนะนำให้ใช้ยาด้วยความระมัดระวังในระยะให้นมบุตร⁽⁴⁷⁾ พบว่ายาสสามารถขับออกทางน้ำนมได้ ความเข้มข้นร้อยละ 40 - 60 ของความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดมารดา และมีรายงานว่าทำให้ทารกถ่ายเป็นเลือดได้โดยสัมพันธ์กับขนาดยาที่มารดาได้รับ

ยาเลฟฟุนไมด์ (LEFUNOMIDE)



กลไกการออกฤทธิ์

Leflunomide เป็นยาตั้งต้นที่จะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วที่ตับและผนังเยื่อทางเดินอาหารให้กลายเป็นสารที่ออกฤทธิ์ได้ คือ A77 1726 ที่จะเข้ายับยั้งการทำงานของ dihydroorotate dehydrogenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในไมโทคอนเดรียที่ใช้ในกระบวนการสังเคราะห์สาร pyrimidines ภายในเซลล์ ส่งผลให้ลดการเพิ่มจำนวนของ T-cell และ B-cell ทำให้การอักเสบลดลง ยานี้มีระยะกึ่ง

ซีฟที่ยาวนานถึง 15 วัน และยังมีกรหมุนเวียนอยู่ใน enterohepatic circulation และการนำ bilirubin กลับไปใช้ใหม่ ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ยาวนานมากกว่าระยะกึ่งซีฟ สามารถวนเวียนอยู่ในร่างกายได้นานถึง 2 ปี หากไม่ได้เร่งกำจัดยาโดยให้กิน cholestyramine

อาการข้างเคียง

1. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด ทำให้เกิดอาการท้องเดิน คลื่นไส้ และท้องอืดแน่นท้องได้ราวร้อยละ 27, 13 และ 5 - 10 ตามลำดับ
2. ผลต่อดับ ร้อยละ 10 ตรวจพบเอ็นไซม์ ALT สูงขึ้นแต่ไม่เกิน 3 เท่า ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นหากผู้ป่วยได้รับยา MTX และ/หรือ sulfasalazine ร่วมด้วย
3. ผลต่อผิวหนัง ทำให้เกิดผื่นหรืออาการคันที่ผิวหนังและผมร่วงได้
4. ผลต่อระบบประสาท ที่พบบ่อยที่สุดคืออาการปวดศีรษะ
5. ผลต่อระบบทางเดินหายใจ ทำให้เกิดอาการไอ หอบเหนื่อย เพิ่มอัตราการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและล่าง
6. ผลต่อระบบโลหิตวิทยา พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้แต่ไม่บ่อยนัก

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคทางเดินน้ำดีอุดตัน โรคตับ ตับอักเสบเนื่องจากไวรัส และหญิงมีครรภ์

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ห้ามใช้ยา leflunomide ร่วมกับยา rifampicin เพราะทำให้ระดับยา leflunomide ในเลือดเพิ่มขึ้น และห้ามใช้ร่วมกับ warfarin เพราะจะทำให้ระดับยา warfarin ในเลือดเพิ่มขึ้น

การเฝ้าระวังอาการข้างเคียง

ก่อนให้ยาต้องเจาะเลือดตรวจดูเม็ดเลือด หน้าที่ตับและไต ระหว่างให้ยาควรได้รับการตรวจเลือดทุก 1 เดือนในช่วง 6 เดือนแรก หากไม่พบสิ่งผิดปกติให้ตรวจเลือดทุก 2 เดือน⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

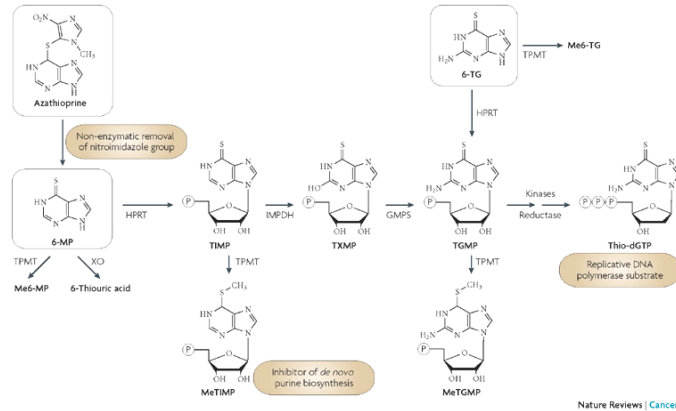
Pregnancy : category X

มีการทดลองโดยให้ยาในหนูตั้งครรรภ์ระยะที่มีการสร้างอวัยวะ โดยให้ยาในขนาด 15 มก./กก. พบว่ายามี teratogenic effect ทำให้เกิด anophthalmia, microphthalmia และ hydrocephalus ส่วนการทดลองในกระต่ายโดยให้ยาในขนาด 10 มก./กก. พบว่าทำให้เกิด fused และ dysplastic sternbrae (การพัฒนาของกระดูก sternumผิดปกติ) นอกจากนี้ยังพบว่ายามีผลให้น้ำหนักของทารกและมารดาลดลง และเพิ่มอัตราการตายของตัวอ่อนในครรภ์ ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ leflunomide ในสตรีตั้งครรรภ์ สำหรับการวางแผนจะมีบุตรควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ภายใน 2 ปีก่อนตั้งครรรภ์ทั้งเพศหญิงและเพศชาย เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน หากตั้งครรรภ์โดยอุบัติเหตุ ต้องกำจัดยาที่ตกค้างในร่างกายออกโดยเร็วโดยให้กิน cholestyramine ในขนาด 24 กรัม แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง⁽⁵¹⁻⁵²⁾ เป็นระยะเวลา 11 วัน หรือจนกว่าระดับยาในเลือดจะลดลงต่ำกว่า 0.02 มก.ต่อลิตร

ระยะให้นมบุตร

ปัจจุบันไม่มีข้อมูลเพียงพอว่ายาสามารถผ่านน้ำนมได้หรือไม่ จึงห้ามใช้ยานี้ระหว่างการให้นมบุตรด้วย⁽⁵³⁾

ยาเอซาไธโอพรีน(AZATHIOPRINE)



กลไกการออกฤทธิ์

Azathioprine เป็นยาที่มีลักษณะคล้ายสาร purine (ภาพประกอบ) เมื่อกินเข้าไปแล้วจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 6-MP จากนั้นจะถูกเอนไซม์ HGPRT เปลี่ยนแปลงต่อไปจนเป็น thiopurine nucleotide ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเซลล์โดยแย่งจับกับ DNA และ RNA โดยเฉพาะของเซลล์ลิมโฟไซต์ ทำให้เซลล์ลิมโฟไซต์ถูกทำลายและลดจำนวนลงอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังทำให้ลดการสร้าง purine nucleotide โดยเข้ายับยั้งการทำงานของเอนไซม์ amido transferase

ผลอื่นๆ ต่อระบบภูมิคุ้มกันพบว่า สามารถลดการสร้างแอนติบอดี ยับยั้งการทำงานของเซลล์โมโนไซต์, NK-cell เป็นการกดภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ (CMIR) และ ชนิดที่ต้องใช้แอนติบอดี (HIR) และอีกสิ่งหนึ่งที่ควรทราบเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา azathioprine คือ ร่างกายจะย่อยสลายยาให้เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์โดยอาศัยเอนไซม์อีก 2 ตัวนอกเหนือจาก HGPRT คือ เอนไซม์ TPMP (thiopurine methyltransferase) และ XO (xanthine oxidase) ซึ่งส่งผลต่อการใช้ยาทางคลินิก คือ

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ TPMP ไม่ว่าจะเป็ชนิด heterozygous หรือ homozygous ยาจะถูกเปลี่ยนให้เป็น thiopurine nucleotide มากขึ้น เสี่ยงต่อพิษของยาที่สำคัญคือทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรเริ่มในขนาดน้อยและค่อยปรับยาขึ้นช้าๆ โดยติดตามจำนวนเม็ดเลือดขาวหลังให้ยา 2 สัปดาห์ก่อนที่จะพิจารณาปรับขนาดยาขึ้น
2. กรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องกินยาในกลุ่ม xanthine oxidase inhibitors ร่วมด้วย ยา azathioprine ก็จะถูกเปลี่ยนให้เป็น thiopurine nucleotide มากขึ้นและเกิดผลเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ TPMP หากต้องใช้ยาร่วมกันต้องลดขนาดยา azathioprine ลงครึ่งหนึ่ง^(54,55,56)

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา azathioprine ในการรักษาโรคทางรูมาติกหลายโรค ได้แก่ โรคลูปัส, โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, โรคข้ออักเสบที่สัมพันธ์กับลำไส้อักเสบ, โรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบ รวมไปถึงมีการใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

Pregnancy : category D

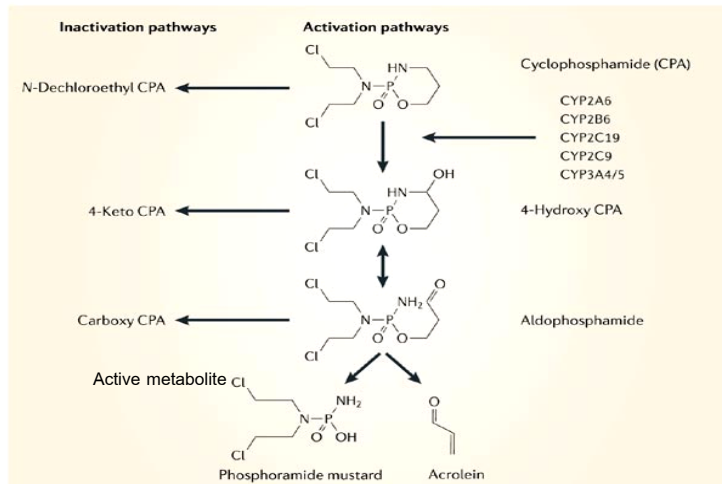
ข้อมูลส่วนมากได้จากผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ การศึกษาในหนูพบว่า azathioprine ทำให้เกิดความผิดปกติของกระดูก ทารกเจริญเติบโตช้า ปากแห้งเพดานโหว่ ช่อง ventricles ในสมองโต และ hydrocephalus ส่วนในกระต่ายทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะหลายอย่าง

ยาสามารถผ่านรกได้ แต่ในตับของทารกไม่มีเอนไซม์ inosinate pyrophosphorylase ที่จะเปลี่ยน azathioprine ให้เป็นสารที่ออกฤทธิ์ จึงไม่มี teratogenic effect มีรายงานในเด็กที่มารดากิน azathioprine ระหว่างตั้งครรภ์พบว่าทำให้ทารกเจริญเติบโตช้ากว่า เม็ดเลือดขาวต่ำแรกคลอด จำนวนเซลล์ลิมโฟซัยต์ต่ำและระดับโปรตีนโกลบูลินในเลือดต่ำ ส่วนพัฒนาการจากวัยเด็กเข้าสู่วัยรุ่น เป็นปกติ บางรายงานพบว่าทารกที่มารดาได้รับยาขณะตั้งครรภ์จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัส CMV และแบคทีเรียแกรมลบ มีการศึกษาย้อนหลังที่เฝ้าติดตามมารดาที่ได้รับยานี้ 155 คน ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของการปฏิสนธิ การแท้งอันเนื่องมาจากความผิดปกติของตัวอ่อนในครรภ์ ความพิการของทารก มะเร็ง รวมถึงการติดเชื้อ ในปี ค.ศ.2004 มีการศึกษาผลกระทบ ต่อทารกของผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) ที่ได้รับยาในขนาด 100 มก./วัน ไม่พบว่ามีผลต่อการตั้งครรภ์ ดังนั้นโดยภาพรวมแล้ว azathioprine ยังเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำให้ ใช้ได้ขณะตั้งครรภ์หากมีความจำเป็นเพื่อรักษาโรคที่กำลังกำเริบ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾

ระยะให้นมบุตร

ห้ามใช้ยาขณะให้นมบุตรเนื่องจากยาสามารถผ่านน้ำนมได้⁽⁶¹⁾

ยาไซโคลฟอสฟาไมด์(CYCLOPHOSPHAMIDE)



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Cancer

กลไกการออกฤทธิ์

เป็น alkylating agent ยาออกฤทธิ์โดยมี active metabolite คือ phosphoramidate mustard ซึ่งจะทำหน้าที่ alkylation DNA ทำให้สายของ DNA ถูกตัดขาด ลดการสร้าง DNA และกระตุ้น

กระบวนการ apoptosis โดยเกิดกับทุกเซลล์แบบไม่เฉพาะเจาะจงและทุกช่วงการเจริญเติบโต ทำให้มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันทั้ง CMIR และ HIR ยาลดจำนวน lymphocyte โดยเฉพาะ B-cell ลดการสร้าง antibody

ผลต่อระบบสืบพันธุ์เกิดได้กับทั้งเพศหญิงและชาย เนื่องจากยาไปทำลาย leydig's cell, germinal epithelium, ovarian function พบว่าทำให้เกิดภาวะมีบุตรยาก ขาดประจำเดือนโดยสัมพันธ์กับระยะเวลาในการได้รับยาปริมาณยาสะสมทั้งหมด และอายุที่เพิ่มขึ้น การได้ยาแบบกินมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากกว่าแบบฉีด^(54,56)

Pregnancy : category D

ผลต่อทารกในครรภ์ในสัตว์ทดลองพบว่าเพิ่ม birth defect ได้แก่ facial cleft limb reduction defect การได้รับยาโดยเฉพาะช่วงแรกเพิ่มการเกิด cleft lip และช่วงหลังพบการเกิด craniofacial dysmorphisms สำหรับในมนุษย์พบภาวะทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยและ congenital malformation ได้ประมาณร้อยละ 16 ถึง 22 ลักษณะที่พบได้แก่

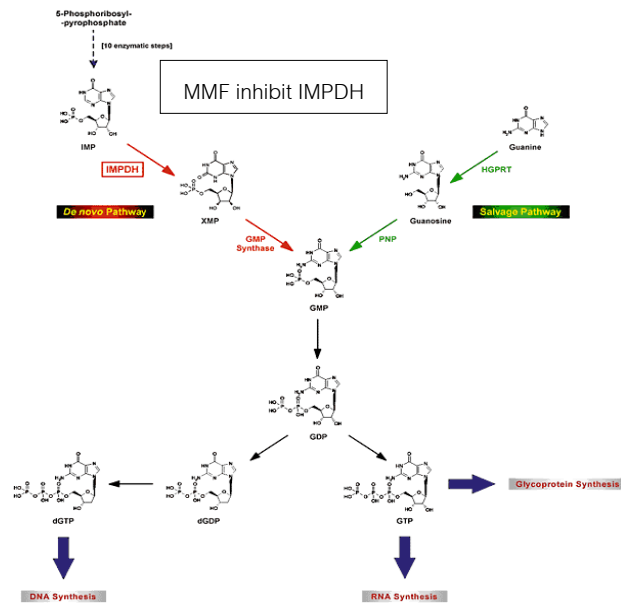
1. facial anomalies
 - flattened nasal bridge
 - palate defects
 - dysmorphic facies
 - bilateral blepharophimosis with left microphthalmos
 - abnormally shaped low set ear
 - borderline microcephaly
2. skin and musculoskeletal anomalies
 - skin tag
 - four toes on each foot
 - hypoplastic middle phalanx on the fifth finger
 - hemangioma
 - bilaterally absent thumbs
 - dystrophic nails
 - hypotonia
3. visceral organ anomalies
 - imperforate anus
 - rectovaginal fistula
 - single coronary artery
4. growth retardation
5. developemental delay at 10 months

มีเพียง 1 case report ที่เคยรายงานถึงชายแฝด 2 คนที่เกิด thyroid papillary cancer ที่อายุ 11 ปี และเกิด neuroblastoma ที่อายุ 14 ปี^(54,56,64-66) ดังนั้นห้ามให้ยานี้ระหว่างการจัดครรภ์

ระยะให้นมบุตร

เนื่องจากยาสามารถผ่านเข้าน้ำนมได้ และมีรายงานการเกิด neonatal leucopenia ในทารก 2 ราย ที่ได้รับนมแม่ขณะที่แม่ได้รับยานี้อยู่ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ระหว่างการให้นมบุตร นอกจากนี้ยังเป็นผลจากความกังวลเกี่ยวกับการเกิดการกดระบบภูมิคุ้มกัน การเจริญเติบโตและการเป็นสารก่อมะเร็งแก่ทารกด้วย⁽⁶⁷⁾

ยาไมโคฟีโนเลต โมฟีติล(MYCLOPHENOLATE MOFETIL)



กลไกการออกฤทธิ์

active metabolite คือ MPA ยาออกฤทธิ์โดยเป็น noncompetitive inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ทำให้ inhibits purine synthesis ส่งผลให้ไม่สามารถผลิต T และ B lymphocyte รวมไปถึง antibody ตามปกติได้⁽⁶⁹⁻⁷⁴⁾

Pregnancy : category C

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเพิ่มการเกิด teratogenicity ในขณะที่ระดับอยู่ใน therapeutic level ในมนุษย์มีรายงานจาก national transplant registry เกี่ยวกับผลของยาต่อการตั้งครรภ์ 11 ราย ดังนี้ 7 รายคลอดมีชีวิตรอด 4 รายเกิด spontaneous abortion รายแรกได้ยาเพื่อรักษา post renal transplant ทราบว่ามีการตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 26 สัปดาห์จึงลดยาเหลือ 1000 mg ต่อวัน ขณะใกล้คลอดมารดามีภาวะ pre-eclampsia และ mild renal insufficiency ทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ 35 สัปดาห์ พบ hypoplastic nails และ short fifth fingers ไม่พบความผิดปกติอย่างอื่นและติดตามไปถึงอายุ 4 ปี เด็กมีพัฒนาการปกติ รายที่ 2 ได้ยาเพื่อรักษา post renal transplant เช่นกันและยังได้รับ tacrolimus ร่วมด้วย ที่อายุครรภ์ 24 สัปดาห์เกิด acute graft rejection จึงได้รับ

การทำ hemodialysis ร่วมกับปรับยารักษาเป็น corticosteroid, thymoglobulin และ sirolimus ทารกแรกคลอดพบ cleft lip, palate และ ear deformity ไม่พบความผิดปกติรุนแรงอื่น รายงานต่อมาได้ยาหลายตัวร่วมกัน ได้แก่ MMF, tacrolimus, prednisolone เพื่อรักษา post renal transplant ทราบว่าตั้งครรภ์ขณะอายุครรภ์ 13 สัปดาห์ และที่อายุครรภ์ 22 สัปดาห์ตรวจพบ multiple anomalies ได้แก่ large cleft lip and palate, micrognathia, ocular hypertelorism, microtia, external auditory drug atresia, left pelvic ectopic kidney และ complete agenesis of corpus callosum

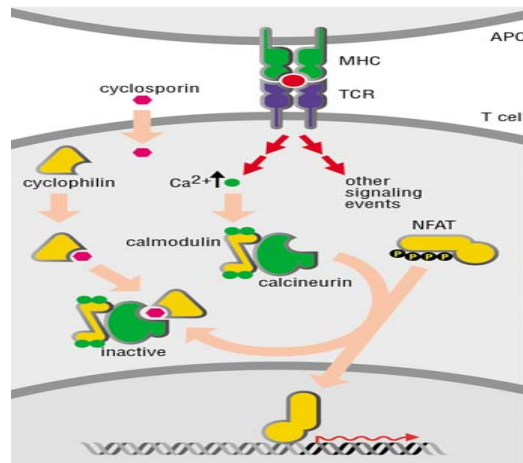
จากรายงานในปี 2006 - 2007 ยืนยันว่ายาสามารถทำให้เกิด congenital malformations facial dysmorphia, malformation of ear (microtia, anotia), increase first trimester pregnancy loss, anomalies of distal limb, heart, esophagus และ kidney แนะนำว่าห้ามตั้งครรภ์ระหว่างการ
การใช้ยา⁽⁶⁹⁻⁷⁴⁾

ระยะให้นมบุตร

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอว่ายาสามารถผ่านน้ำนมหรือไม่ จึงแนะนำให้
ระหว่างให้นมบุตร^(61,68)

ยาไซโคลสปอริน-เอ (CYCLOSPORIN A)

From **Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease**
by DeFranco, Locksley and Robertson



© 1999–2007 New Science Press

กลไกการออกฤทธิ์ :

ยาเป็น immunosuppressive ที่ออกฤทธิ์โดย interfere generation of cytotoxic cell, T-cell signaling, expression of cell-surface membrane receptor for IL-2, การสร้าง IL-2 และ DNA transcription mechanism^(54,56,75)

Pregnancy : category C

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยให้หนูที่ตั้งครรภ์ได้รับยา 10 mg/kg/day ตลอดการตั้งครรภ์

พบว่ายาไม่พิษต่อ fetus ที่รุนแรง ในมนุษย์พบว่ายาสามารถผ่านรกได้แต่ระดับยาในทารกจะลดลงจนวัดไม่ได้อย่างรวดเร็วในเวลา 2 - 3 วัน

ยาส่งผลกระทบต่อระดับของ placenta endothelin-1 และ nitric oxide ใน placenta ซึ่งอาจส่งผลต่อปริมาณเลือดที่ผ่านไปสู่ทารก มีการศึกษาสตรีตั้งครรภ์ 70 รายที่ต้องได้รับ cyclosporine และ corticosteroid เพื่อป้องกัน allograft rejection พบว่า

- การทำงานของตับและไตของผู้ป่วยยังคงปกติ
- ร้อยละ 40 พบการเกิด fetal growth retardation
- มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ เช่น thrombocytopenia, leucopenia, mild DIC, hypoglycemia

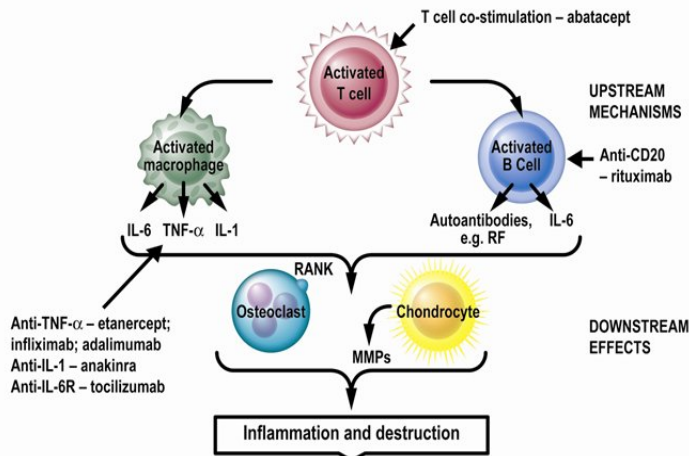
และจากการศึกษาของประเทศนอร์เวย์ ในผู้ป่วย transplant พบอุบัติการณ์ของ low birth weight, spontaneous abortion และ preterm เพิ่มมากกว่าปกติ และมีทารกเสียชีวิต 3 วันหลังคลอด 1 ราย ซึ่งจากการผ่าศพพบว่ามีความผิดปกติหลายส่วน ได้แก่ hydrocele, mild hypoparathyroidism, bilateral cataract, hypoplasia of bone-muscle-subcutaneous tissue of right leg and foot ส่วนมารดาที่ได้รับยาเพื่อการรักษา lupus nephritis นั้นไม่พบความผิดปกติที่เกิดแก่ทารกแต่อย่างใด

อย่างไรก็ดียังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับผลของการใช้ยาร่วมกับ corticosteroid ที่จะส่งผลต่อการเกิด IUGR ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยาเป็น **alternative drug** ในผู้ป่วย **rheumatic disease** ที่มีอาการรุนแรงเท่านั้น⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾

ระยะให้หมบุตร

เนื่องจากยาสามารถผ่านเข้าน้ำนมได้มี 1 รายงาน พบว่าระดับยาในน้ำนมทารกอยู่ใน therapeutic range ขณะที่ระดับยาในน้ำนมตรวจวัดไม่ได้ดังนั้นจึงห้ามให้ยาระหว่างให้หมบุตรเนื่องจากกังวลผลของยาต่อการเกิดการกดระบบภูมิคุ้มกัน การเจริญเติบโตและการเป็นสารก่อมะเร็งแก่ทารกด้วย⁽⁷⁹⁾

ยากลุ่มสารชีวภาพ(BIOLOGIC TREATMENT)



จากรูปด้านบนจะเห็นว่ากลไกการเกิดโรครูมาตอยด์ เกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของ T-cell, B-cell และ cytokines หลายชนิด ซึ่งในปัจจุบันมีการผลิตยาที่ได้รับการอนุมัติเพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคซึ่งทำงานโดยขัดขวางที่ขั้นตอนต่างๆของการทำงานเชื่อมประสานกันของระบบภูมิคุ้มกันโดยมีจุดมุ่งหมายร่วมกันคือเพื่อยับยั้งไม่ให้เกิดกระบวนการอักเสบดำเนินต่อไปได้

ยา 4 ตัวแรกเป็นยาในกลุ่ม anti-TNF α เนื่องจากเราทราบว่า TNF α เป็น proinflammatory cytokine ที่สำคัญในโรครูมาตอยด์ ซึ่งเราสามารถยับยั้ง TNF ได้ 3 วิธี

1. หารสารที่มาแย่งจับกับ TNF α receptor ออกฤทธิ์โดยเป็น receptor antagonist
2. สร้าง monoclonal antibody โดยเป็น antibody ต่อ TNF α หรือต่อ receptor ก็ได้ ซึ่งการที่จะยับยั้งที่ receptor ได้นั้นต้องจับไม่น้อยกว่าร้อยละ 80 ของจำนวน receptor ทั้งหมดเท่ากับว่าเราต้องใช้ยาปริมาณมากจึงจะเห็นผล
3. สร้างสารที่เป็น soluble receptor ขึ้นมาแล้วไปจับกับ TNF α ที่ลอยอยู่ ดังนั้นจะใช้ยาในปริมาณที่ต่ำกว่าวิธีที่ 2

1. INFLIXIMAB

กลไกการออกฤทธิ์

เป็น chimeric IgG1 anti-TNF-antibody ยาจับได้กับทั้ง transmembrane และ soluble ฟอรัมของ TNF α และสามารถทำให้เกิด apoptosis ของ TNF complex โดยผ่านกระบวนการ ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)⁽⁸⁰⁾

Pregnancy : category B

ยาสามารถผ่านรกเข้าสู่ทารกได้ในไตรมาสที่ 2, 3 และพบว่าระดับยาในเลือดทารกเท่ากับในมารดาและยังตรวจพบได้จนถึงอายุ 6 เดือน อย่างไรก็ตามพบว่าไม่มีการเพิ่มอุบัติการณ์ของการแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนดและความพิการแต่กำเนิด มีรายงานสตรีตั้งครรภ์ที่ใช้ยานี้เพื่อรักษา Crohn's disease และ rectovaginal fistulas 2 ราย รายแรกได้ยาร่วมกับ azathioprine และ metronidazole หลังได้ยาเดือนที่ 3 เกิด spontaneous abortion ขณะนั้นอายุครรภ์ 24 สัปดาห์ได้ทารกแรกคลอดหนัก 681 กรัม มี intracranial และ intrapulmonary hemorrhage และเสียชีวิตในอีก 3 วันต่อมา ผู้ป่วยอีก 1 รายได้ยาในขนาด 600 mg infusion ทุก 6 สัปดาห์หลังจากทราบว่าโรคสงบได้ลดขนาดยาเป็น 500 mg และอีก 4 สัปดาห์ต่อมาทราบว่ามีการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยยังคงได้รับยาขนาดเดิมจนกระทั่งคลอด ทารกคลอดที่อายุครรภ์ 36 สัปดาห์โดยไม่มีความผิดปกติใดและติดตามไปจนทารกอายุ 20 เดือน ยังไม่พบความผิดปกติอื่นเพิ่ม^(81,82)

2. ETANERCEPT

กลไกการออกฤทธิ์

เป็น soluble TNF-receptor fusion protein ประกอบด้วย 2 dimers ประกอบด้วย 1. ligand-binding portion ต่อ p75 TNF receptor 2. Fc portion IgG1 แย่งจับกับ soluble form ของ TNF ทำให้ TNF ไม่สามารถทำงานได้กลไกปกติแต่ไม่ทำให้เกิดการตายแบบ apoptosis⁽⁸⁰⁾

Pregnancy : category B

รายงานจากสตรีตั้งครรภ์ 72 รายที่ได้รับยาตั้งแต่ไตรมาสแรกไปจนตลอดการตั้งครรภ์ พบว่ามี 7 รายขอ elective terminate pregnancy ผู้ป่วย 9 รายตัวเอง 48 ราย คลอดปกติ และ 8 รายไม่ได้ข้อมูล พบ major malformations 2 ชนิด คือ trisomy 18 และ VATER (vertebral anomaly, anal atresia, tracheo-esophageal fistula, esophageal atresia, renal and radial anomaly) นอกนั้นพบ hypospadias, patent foramen ovale ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

3. ADALIMUMAB

กลไกการออกฤทธิ์

เป็น recombinant **human IgG1 monoclonal antibody** แอ่งจับกับ soluble form ของ TNF ทำให้ TNF ไม่สามารถทำงานได้กลไกปกติ

Indications

มกราคม 2003 ได้รับการอนุมัติจาก FDA ให้ใช้ในการรักษา moderate to severe rheumatoid arthritis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วย DMARDs สามารถใช้ combination กับ DMARDs หรือใช้เป็น monotherapy ได้ มกราคม 2008 ได้รับการอนุมัติจาก FDA ให้ใช้ในการรักษา ankylosing spondylitis และ plaque psoriasis และ psoriatic arthritis

Pregnancy : category B

การศึกษาในลิงทดลองโดยใช้ขนาดยา 100 mg/kg พบว่าไม่เพิ่มการเกิด congenital anomalies ข้อมูลในสตรีตั้งครรภ์ 29 ราย ที่ได้รับยาตั้งแต่ไตรมาสแรกเพื่อรักษา rheumatoid arthritis พบผู้ป่วย 23 ราย คลอดมีชีวิต 1 ราย มารดาทำแท้ง แท้งเอง 2 ราย ไม่มีข้อมูล 3 ราย ทารกที่คลอดก่อนกำหนด 1 ราย ตรวจพบมี hip dysplasia ร่วมด้วย

อีก 1 รายงานมีมารดา 4 ราย ที่ใช้ยาเพื่อการรักษา Crohn's disease ไม่มีปัญหาใดๆ ระหว่างการตั้งครรภ์และคลอดทารกปกติ นอกจากนั้นในภาพรวมพบว่าไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของ miscarriage, preterm birth และ structural malformation และน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติทุกราย ^(83,84,87,88)

4. GOLIMUMAB

กลไกการออกฤทธิ์

เป็น recombinant human **IgG1-kappa monoclonal antibody** สามารถแอ่งจับได้ทั้งกับ transmembrane และ soluble ฟอรัมของ TNF α ^(91,92,94)

ข้อบ่งชี้ในการรักษา

ได้รับการอนุมัติจาก FDA เมื่อเดือนเมษายน 2009 ให้ใช้ในการรักษา rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis ⁽⁹³⁾

Drug interaction

ควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำนี้ร่วมกับ anakinra และ abatacept เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าเพิ่มโอกาสการเกิด serious infection ได้แก่ sepsis, cellulitis, pneumonia, abscess, tuberculosis, invasive fungal infection และ hepatitis B

Pregnancy : category B

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่พบว่าก่อให้เกิดอันตรายหรือความพิการต่อทารกในครรภ์ สำหรับในมนุษย์เนื่องจากเป็นยาใหม่ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอถึงผลของยาต่อการตั้งครรภ์ ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ระหว่างตั้งครรภ์หากมีข้อบ่งชี้ต่อการรักษาชัดเจน⁽⁹³⁾

ระยะให้นมบุตร

ข้อมูลในภาพรวมของยา anti-TNF α ทั้งกลุ่ม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน ส่วนมากข้อมูลได้จาก case report 1 ราย ที่ใช้ infliximab เพื่อรักษา Crohn's disease พบว่ายานี้สามารถผ่านน้ำนมและจาก standard assay ก็ไม่พบระดับยาในน้ำนมด้วย อีก 1 รายงานที่ใช้ etanercept เพื่อการรักษา RA พบว่ายานี้สามารถผ่านน้ำนมได้ ดังนั้นโดยสรุปจึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้นมบุตรในขณะที่มีการใช้ยากลุ่มนี้^(89,90,93)

ผลข้างเคียงของยา anti-TNF α ทั้งกลุ่มคล้ายกันและต้องมีการตรวจกรองเพื่อหาวัณโรคก่อนการใช้ยา ผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่การติดเชื้อวัณโรค ซึ่งอาจทำให้เกิดวัณโรคแพร่กระจายหรือวัณโรคนอกปอดได้บ่อยการติดเชื้อในกระแสเลือด การเกิด invasive opportunistic fungal infections เป็นต้น ผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนต้น ไช้นัสอักเสบ อาการเจ็บหรือบวมบริเวณที่ฉีดยา ปวดศีรษะ ผื่น เป็นต้น

5. RITUXIMAB**กลไกการออกฤทธิ์**

Chimeric monoclonal IgG antibody directed against the CD20 antigen บน B lymphocytes

ข้อบ่งชี้ในการรักษา

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองกับยาที่ใช้รักษาตามมาตรฐาน

ผลข้างเคียง

1. infusion reaction ซึ่งเกิดได้บ่อยโดยเฉพาะการให้ยาครั้งแรกโดยมีอาการได้ตั้งแต่ขณะมีการให้ยาไปจนถึง 24 ชั่วโมง ดังนั้นจึงควรติดตามอย่างใกล้ชิด อาการที่พบได้หลังให้ยาในช่วง 30 - 120 นาที ได้แก่ mild to moderate symptom ได้แก่ fever, chill, rigor ส่วน severe symptom ได้แก่ hypotension, angioedema, bronchospasm, hypoxia, urticaria, acute respiratory distress syndrome, myocardial infarction, ventricular fibrillation ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับ fatal outcome ได้แก่ chronic lymphocytic leukemia, female, pulmonary infiltration หากมีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง การให้ยาครั้งถัดไปแนะนำให้ให้ยาในเวลาที่นานขึ้นอีก 1 เท่าตัวจากครั้งเดิมที่ได้รับยา หรือให้เป็น interrupt infusion

2. mucocutaneous reaction เกิดรุนแรงได้และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตในรายที่เกิด severe form โดยมีอาการได้แก่ lichenoid dermatitis, paraneoplastic pemphigus, Steven-Johnson's syndrome, toxic epidermal necrolysis และ vesiculo bullous dermatitis

3. PML (posterior multifocal leukoencephalopathy)

Pregnancy : category C

ยาสามารถผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้ตั้งแต่อายุครรภ์ประมาณ 16 สัปดาห์ โดยมีระดับยาเท่ากับระดับยาในเลือดของมารดา ข้อมูลการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์อ้างอิงจากผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง พบว่าจำนวน Bcell ในทารกที่คลอดออกมาระดับต่ำกว่าปกติอย่างไรก็ตามสามารถมี spontaneous recovery ได้และเด็กทุกคนพบว่ามีระดับ IgG ปกติรวมไปถึงการตอบสนองต่อการให้ vaccine ก็อยู่ในเกณฑ์ปกติด้วย

มี unpublished report ในสตรีตั้งครรภ์ 24 ราย ที่ได้รับยาในช่วงเดือนที่ 1 - 8 ก่อนการตั้งครรภ์พบว่า มีเพียง 2 รายที่เกิด low granulocyte count หลังคลอด, 1 รายเกิด anemia และ lymphopenia ปัจจุบันนี้แนะนำให้หยุดยาเมื่อทราบว่ามีการวางแผนตั้งครรภ์⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾

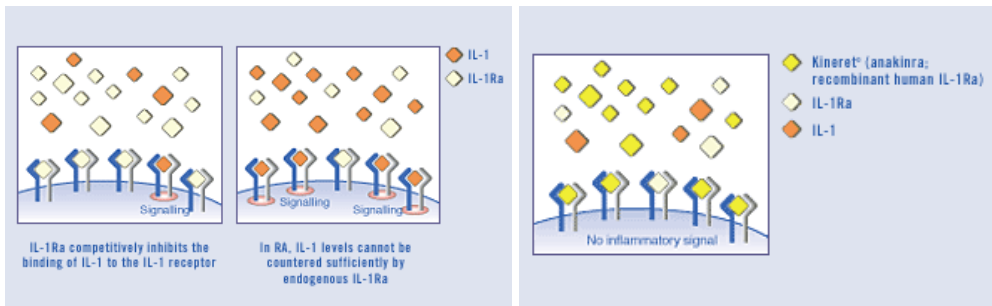
Lactation

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่ทราบว่ายาสามารถผ่านสู่น้ำนมได้หรือไม่ แต่ถ้าดูจากตัวยาเองซึ่งเป็น engineered IgG molecule จึงควรที่จะสามารถผ่านมาทางน้ำนมได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้นมบุตรขณะมีการใช้ยา⁽¹⁰²⁾

Immunization

live vaccine ไม่ควรให้ขณะที่มีการใช้ยา ส่วน nonlived vaccination ควรให้ก่อนที่จะได้รับยา⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾

6. ANAKINRA



กลไกการออกฤทธิ์ :

Recombinant non glycosylated form ของ **human interleukin-1 receptor antagonist** ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ IL-1 receptor ซึ่งโดยปกติ IL-1 พบมากในเซลล์เยื่อข้อที่มีการอักเสบและหากสามารถจับกับ IL-1 receptor บนเซลล์อักเสบได้ก็ตามเช่นเซลล์เม็ดเลือดขาวจะทำให้เกิดการกระตุ้นการหลั่งเอ็นไซม์ที่มีความสามารถในการทำลายข้อ⁽¹⁰²⁾

ข้อบ่งชี้ในการรักษา : moderate to severe RA

Drug interaction :

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกับ Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab และInfliximab

Pregnancy : category B

จากการศึกษาในหนูทดลองโดยใช้ยาปริมาณ 100 เท่าของมนุษย์ ยังไม่พบการเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ มีบางรายงานที่พบการคลอดก่อนกำหนด⁽¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾ แต่ยังคงขาดข้อมูลถึงผลของยาต่อทารกในมนุษย์ ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยาเมื่อมีความจำเป็น

ระยะให้นมบุตร

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่ทราบว่ายาสามารถผ่านสู่น้ำนมได้หรือไม่ จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้นมบุตรขณะมีการใช้ยา

7. ABATACEPT (CLTA4-Ig)**กลไกการออกฤทธิ์ :**

เป็น human immunoglobulin fusion protein ทำหน้าที่โดยเป็น **selective co-stimulation modulate blocked** ระหว่าง CD28 บนผิว Tcell และ CD80(B7-1)/CD86(B7-2) บนผิว APC CLTA4-Ig หรือเรียกว่า CD 152 ซึ่งเป็น homologous ของ CD28 ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ B7 LIGAND หรือ CD80(B7-1) / CD86 (B7-2) ซึ่งในภาวะปกติหากมีการเชื่อมต่อกันของ signal ดังกล่าวจะทำให้เกิดการผลิต TNF α , IL-2, IFN γ , GM-CSF และ activated Tcell จะกระตุ้น monocyte, macrophage, synovial fibroblasts ผ่านทาง cell surface contact อื่นโดยสุดท้ายจะทำให้เกิด B-cell activation ผลิต autoantibodies ได้แก่ rheumatoid factor, anticitrullinated peptides antibodies (ACPA)⁽¹¹²⁾

ข้อบ่งชี้ในการรักษา :

rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic arthritis which not response to anti TNF และ anti CD20⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁾

Pregnancy : category C

พบว่ายาสามารถผ่านรกได้ การศึกษาในหนูและกระต่ายทดลองโดยใช้ยาปริมาณ 29 เท่าของที่ทำให้ในมนุษย์ไม่พบว่าเพิ่มการเกิด congenital malformation แต่ในปริมาณยาที่มากกว่าในมนุษย์ 11 เท่า ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน โดยเพิ่มการมี T-cell-dependent antibody มีคำแนะนำในมนุษย์ให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ระหว่างการให้ยาไปจนกระทั่งหยุดใช้ยา 10 สัปดาห์^(110,111)

ระยะให้นมบุตร :

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่ทราบว่ายาสามารถผ่านสู่น้ำนมได้หรือไม่ จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้นมบุตรขณะมีการใช้ยา^(112,113)

8. TOCILIZUMAB**กลไกการออกฤทธิ์ :**

เป็น humanized IgG1 **monoclonal antibody** ต่อ human interleukin-6 (IL-6) **receptor** สามารถแย่งจับได้ทั้งกับ soluble และ membrane-bound ตัว IL-6 มีฤทธิ์เป็น pleiotropic

pro-inflammatory cytokine สร้างมาจาก cell หลายชนิดได้แก่ T- and B-cells, monocytes and fibroblasts. IL-6 เป็น cytokine ที่มีบทบาทหลายอย่างได้แก่ T-cell activation, induction of immunoglobulin secretion, induction of hepatic acute phase protein synthesis และ stimulation of haemopoiesis ปัจจุบันพบว่า IL-6 มีบทบาทด้าน pathogenesis ของการเกิดโรคต่อไปนี้ inflammatory diseases, osteoporosis และ neoplasia.

ข้อบ่งชี้ในการรักษา

ยาได้รับการอนุมัติโดย FDA เมื่อ เดือนมกราคม 2552 ให้ใช้ในกรณี moderate to severe rheumatoid arthritis ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อ conventional DMARDs หรือ anti TNF α โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับ methotrexate หรือหากไม่สามารถทนต่อ methotrexate ได้ก็สามารถใช้เป็น monotherapy

ขนาดและวิธีการบริหารยา

Administer 8 mg/kg diluted in 100 - 250 ml saline by drip infusion every 4 weeks ระหว่างการให้ยาต้องคอยเฝ้าระวังอาการผิดปกติตลอดช่วงเวลา 1 ชั่วโมง

ผลข้างเคียง

1. ผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น ปวดศีรษะ ความดันโลหิตสูง
2. ผลข้างเคียงที่รุนแรง ได้แก่ serious infection, gastrointestinal perforation, hypersensitivity reaction
3. ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ decrease in number of neutrophil and platelet without clinical significant, mild and increase alanine aminotransferase enzymes

Drug interaction

เนื่องจาก IL-6 ส่งผลให้ลดการทำงานของ CYP450 3A4, 1A2, 2C9 or 2C19 ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีการ metabolite ผ่าน cytochrome ดังกล่าวที่เป็นยาที่นิยมใช้ ได้แก่ atorvastatin, calcium channel blockers, theophylline, warfarin, phenytoin, ciclosporin, และ benzodiazepines ควรได้รับการติดตามระดับยาหรืออาการข้างเคียง เนื่องจากระดับของยาในกลุ่มดังกล่าวอาจมีระดับสูงขึ้นได้⁽¹¹³⁻¹¹⁶⁾

Pregnancy : category C

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบการเพิ่มขึ้นของการเกิด spontaneous abortion หรือ embryo-fetal death หากใช้ยาในขนาดสูง แต่ความเสี่ยงดังกล่าวจะเกิดได้เล็กน้อยเพียงใดในมนุษย์ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูล ดังนั้นในหญิงวัยเจริญพันธุ์แนะนำให้คุมกำเนิดและหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ระหว่างที่มีการใช้ยาไปจนกระทั่ง 6 เดือนหลังหยุดยา^(113,115)

ระยะให้มบุตร

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่ทราบว่ายาสามารถผ่านสู่น้ำนมได้หรือไม่ และไม่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองถึงความสามารถผ่านสู่น้ำนมของยา จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้มบุตรขณะมีการใช้ยา และหากจะให้มบุตรควรเริ่มหลังจากหยุดยาไปแล้ว 3 เดือน^(113,115)

Table I. Disease-modifying antirheumatic drugs, their indications, US FDA pregnancy-risk category and dosage regimen in rheumatoid arthritis (RA)^(4,5)

Drug	Pregnancy-risk category ^a	Indications	Dosage
Adalimumab		RA	40 mg/wk sc
Anakinra	B	RA	100 mg/day sc
Auranofin	C	RA	3mg twice daily
Gold sodium thiomalate	C	RA	50mg weekly im (for 20 weeks)
Aurothioglucose	C	RA, JIA, psoriatic arthritis	50mg weekly im
Azathioprine	D	RA, CD, organ transplantation, chronic active hepatitis	1–2.5 mg/kg/day
Chloroquine	C	Malaria prophylaxis, liver amoebiasis, RA, SLE	150–300 mg/day (7–10 weeks), 100–200mg (maintenance treatment)
Ciclosporin	C	Prophylaxis after organ transplantation, psoriasis, RA	2.5 mg/kg (2 doses/day) 3–4 mg/kg/day (maintenance treatment)
Cyclophosphamide	D	Chronic lymphatic leukaemia, autoimmune diseases such as SLE	50–200 mg/day orally
Etanercept	B	RA, polyarticular JIA, psoriatic arthritis	25mg twice weekly
Hydroxychloroquine	C	Malaria prophylaxis, RA, SLE, DLE, photodermatoses	400 mg/day
Infliximab	C	CD, RA, AS	3 mg/kg iv
Leflunomide	X	RA	100 mg/day (3 days), 10–20 mg/day (maintenance treatment)
Methotrexate	X	Cancer, psoriasis, RA	7.5–10 mg/wk or 2.5–5mg thrice weekly
Penicillamine	D	RA, metal intoxication	150 mg/day (start)
Sulfasalazine	B	CD, RA, PU, UC	1000mg twice daily, orally

a See table II for definitions.

AS = ankylosing spondylitis; CD = Crohn's disease; DLE = discoid lupus erythematosus; Im = intramuscular; Iv = intravenous; JIA = juvenile idiopathic arthritis; PU = proctitis ulcerosa; RA = rheumatoid arthritis; sc = subcutaneous; SLE = systemic lupus erythematosus; UC = ulcerative colitis.

Table 1 Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation

Drug	FDA Category	Fetal Effects	Compatible with Lactation	Recommendations
Glucocorticoids	B	Oral clefts with 1st trimester exposure	Yes, breastfeed 4 hours after last dose	Evaluate need for stress dosing; avoid during first trimester
NSAIDs	B	Risk of fetal hemorrhage; premature closure of ductus arteriosus	Yes, but potential increased risk of jaundice and kernicterus	Discontinue 6–8 weeks prior to delivery, preferably discontinue by week 32
COX-2 inhibitors	C	Risk of fetal hemorrhage; premature closure of ductus arteriosus	Insufficient data	Discontinue 6–8 weeks prior to delivery; preferably discontinue by week 32
Hydroxychloroquine	C	Probably none	Yes	May continue through pregnancy
Methotrexate	X	Cranial abnormalities; limb defects; CNS abnormalities	No	Discontinue 4 months prior to conception; supplement with folic acid during those 4 months and through pregnancy
Leflunomide	X	Embryotoxic	No	Cholestyramine 8 grams tid for 11 days with plasma levels less than 0.02 mg/L on 2 separate tests 2 weeks apart AND wait 3 menstrual cycles prior to conception
Sulfasalazine	B,D	Probably none	Yes, with caution per the AAP	May continue through pregnancy
Azathioprine	D	IUGR; neonatal leukopenia, lymphopenia, hypogammaglobulinemia; infections (CMV and gram-negative)	No	Use with caution if needed to suppress disease activity; consider decreasing dose at 32 weeks
Cyclophosphamide	D	Embryopathy with growth deficiency; developmental delay; craniosynostosis, craniofacial defects; distal limb defects	No	Avoid during pregnancy, especially during 1st trimester
Cyclosporine A	C	Abnormal T, B, and NK cell development and maturation	No	Use with caution if needed to suppress disease activity
Mycophenolate mofetil	C	Teratogenic; craniofacial, distal limb, and other fetal malformations	No	Avoid if possible during pregnancy
TNF-antagonists	B	Insufficient data	Insufficient data, no	Caution if used during pregnancy
Anakinra	B	Insufficient data; no toxicity in reproductive studies on rats and rabbits	Insufficient data, no	Use in pregnancy only if needed to suppress disease activity
Rituximab	C	Insufficient data; case reports of granulocytopenia and lymphopenia	Insufficient data, no	Avoid if possible during pregnancy

Abbreviations: IUGR = intrauterine growth retardation; CMV = cytomegalovirus; AAP = American Academy of Pediatrics.

สรุป

ยารักษาโรคภูมิตกแต่ละตัวมีตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการเลือกใช้ยาทั้งก่อน ระหว่าง หลังการตั้งครรภ์ รวมถึงระยะเวลาให้หมบบุตรที่เหมาะสมตามควรที่ต่างกัน เป็นความจริงที่พบว่าไม่มียาตัวใดปลอดภัยที่สุดที่แพทย์สามารถใช้ โดยไม่มีผลข้างเคียงต่อการตั้งครรภ์และให้หมบบุตรเลย ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ยาตามเงื่อนไขและข้อมูลที่เป็นองค์ประกอบที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละราย

1. ยาที่โดยรวมมีผลเสียห้อยที่สุดและสามารถให้ได้ในทุกช่วงคือ ยาต้านมาลาเรียทั้ง 2 ชนิด และคอร์ติโคสเตียรอยด์และในระยะให้หมบบุตรควรให้หลังได้ยาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง เพราะเป็นช่วงที่ระดับยามักสูงสุดในกระแสเลือด

2. ยาที่ห้ามใช้โดยเฉพาะตั้งแต่ช่วงวางแผนมีบุตรมี 2 ตัวคือ methotrexate และ leflunomide

3. ยาที่อนุโลมให้ใช้ได้หากมีการตั้งครรภ์ได้แก่ sulfasalazine (ยกเว้นไตรมาสที่ 3), TNF antagonist และ IL-1 receptor antagonist

4. ยาในกลุ่มสารชีวภาพอื่นซึ่งมีข้อมูลไม่มาก แนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาพิจารณาใช้ตามความจำเป็นที่เห็นควร

5. ยาที่ควรหลีกเลี่ยง ได้แก่ azathioprine, cyclophosphamide, gold compound และ cyclosporine A

6. ยาที่ให้ใช้อย่างระมัดระวังหากจะสั่งใช้ในช่วงให้หมบบุตรคือ gold compound และ sulfasalazine ส่วนยากลุ่มอื่นนอกจากในข้อ 1 ไม่แนะนำให้ใช้ในขณะนี้

เอกสารอ้างอิง

1. FDA Use-in-Pregnancy Ratings. American pregnancy association 2002
2. Wegmann TG, Lin H,Guilbert L et al(1993) bidirectional cytokine interaction in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immune Today* 14:353-356
3. Stephanic Q. Keeling, Anna E. Oswald pregnancy and rheumatic disease : by the book or by the doc *clinical rheumatology* (2009) 28:1-9
4. Lockshin MD (2006) treating rheumatic disease in pregnancy. *Annual rheumatism disease* 65(supplyIII):iii58-60
5. Chaouat G Ledee-Bataille N, Dubanchet S et al(2004)Th1/Th2 paradigm in pregnancy :paradigm lost? *Int Arch Allergy Immunol* 139:93-119
6. Chrousos G Torpy D,Gold P(1998)interaction between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications.*Ann Intern Med* 129:229-240
7. Somerset D, Zheng Y, Kilby M et al(2004) normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD24+CD25+ regulatory T cell subset. *Immunology* 112:38-43
8. Brennan P (1997)HLA sharing and history of miacarriage among woman with rheumatoid arthritis.*Ann J Hum Genet* 60:738-739
9. Hunt JS(2006) Stranger in a strange land. *Immuno Rev*213:36-37
10. Crocker I,Baker P, Fletcher J(2000).Neutrophil function and rheumatoid arthritis. *Ann Rheu DIS* 59:555-564
11. Ostensen M(2004)New insight into sexual functioning and fertility in rheumatic disease. *Best pract Res Clin Rheumatol* 18(2):219-232
12. Perselin R (1977) The effect pf pregnancy on rheumatoid arthritis.*Bull heum Dis* 27:922
13. Silman A, Kay A, Brennan P(1992)Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis.*Arthritis Rheum* 35:152
14. Khamashta M, Hughes G (1996)Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 8:424-442
15. Hardy C, Palmer BP, Morton S et al(1999)Pregnancy outcome and family size in systemic lupus erythematosus : a case control study. *Rheumatolgy*38:559-563
16. Clowse M, Madger L, Witter F et al(2006)Early rish factor for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 107:293-299
17. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J et al(1996)Increased rate of lupus flare during pregnancy and the pueperium; a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 35:133

18. Lockshin M(1989) Pregnancy does not cause SLE to worsen. *Arthritis Rheum* 32:665
19. Steen V, Conte C, Day N et al(1989) Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 32:151-157
20. Black C, Steven W(1989) Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 15:193
21. Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, Graeber JE. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med* 1982;307:909-12.
22. Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of preterm labor: effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988;319:327-31.
23. Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000;278:R1496-R505
24. Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, Swain M, Henderson L. Effects of maternal ingestion of low-dose aspirin on the fetal cardiovascular system. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1430-7.
25. Dasari R, Narang A, Vasishta K, Garewal G. Effect of maternal low dose aspirin on neonatal platelet function. *Indian Pediatr* 1998;35:507-11.
26. Louden KA, Broughton PF, Heptinstall S, Fox SC, Tuohy P, O'Callaghan C, et al. Neonatal platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in whole blood: the effect of maternal low dose aspirin. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:203-8.
27. Ogueh O, Johnson MR. The metabolic effect of antenatal corticosteroid therapy. *Hum Reprod Update* 2000;6:169-76.
28. Park-Wyllel L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids. *Teratology* 2000;62:385-92.
29. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985;106:1008-11.
30. Gordon DA. Gold compounds and penicillamine in the rheumatic diseases. In Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of rheumatology* 5 th edition. Philadelphia :W.B.Saunders 1997:741-5
31. Weinblatt ME. Treatment of rheumatoid arthritis. In Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A textbook of rheumatology* 13 th edition. Baltimore:William&Wilkins,1997:1131-41
32. Drug information online. Drugs.com .Gold sodium thiomalate pregnancy and breast feeding warnings
33. Ostensen M, Skavdal K, Myklebust G, Tomassen Y, Aarbakke J.Excretion of gold into milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:2512
34. Rocker I, Henderson WJ.Transfer of gold from mother to fetus.*Lancet* 1976;2:1246
35. Commitee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:13750
36. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with SLE.*J Rheumatol* 1996;23:1715-8.
37. Buchanan N. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:486-8.
38. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Sebbough D, Wechsler B, et al: Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3207-14.
39. Motta M, Tincani A. Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet* 2002; 359:524-5.
40. Canadian rheumatology association: Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 2002;27:2919-20
41. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1370-82.
42. Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, et al. delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999 Jul; 60 (1): 10-2
43. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal and methotrexate in early pregnancy: a case series and review of the literature. *J Rheumatol* 2000 Aug; 27 (8): 1872-5
44. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978-80.
45. 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.
46. Mogadam M, Dobbins 3rd, WO Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72-6.
47. Jarnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:869-71.
48. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: A review of this use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999;58:1137-64
49. Elder RT, Xu X, Williams JW, The immunosuppressive metabolite of leflunomide, A 77 1726 , affects murine T cell through two biochemical mechanisms. *J Immunol* 1997;159:22-7
50. Xu XL, Williams JW, Bremer EG, Inhibition of protein tyrosine phosphorylations in T cell by a novel immunosuppressive agents, leflunomide. *J Biol Chem* 1995;270:12398-403
51. European Medicines Agency, United Kingdom. European public assessment report and product information leflunomide [Accessed 2005Dec 13]
52. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus* 2004; 13 (9): 746-50
53. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks 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.

54. Stein CM. Immunomodulatory drugs. In Ruddy, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology 6 th edition. Philadelphia :W.B.Saunders, 2001;879-98
55. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation* 1992;53:1051-56
56. Tsokos GC. Immunomodulatory treatment in patients with rheumatic disease :mechanism of action. *Sem Arthritis Rheum Dis* 1987;17:24-38
57. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:827-34.
58. DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and SCID associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984;105:625-9.
59. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17.
60. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:656-61.
61. EBPGE: Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:50-55 (suppl 4).
62. Huong du L, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002;29:2571-6.
63. Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:11-4.
64. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Int Med* 1993;119:366-9.
65. Koseoglu KH, Ucel AE, Kenefeci G, Ozdemir FN, Duran H. Cyclophosphamide therapy in a serious case of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus* 2001;10:818-20.
66. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, et al. Apparent cyclophosphamide embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Gen* 1999;86:237-41.
67. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet*1971;1:912.
68. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:51-6.
69. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
70. Riskalla MM, Somers EC, Fatica RA, McCune WJ. Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1508-12.
71. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Saf* 1998;19:219-32.
72. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Philips LZ, McGrory CH, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2001;97-105.
73. Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 2001;71:994-7.
74. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, Frydman R, Audibert E: Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt. 2):1091-4.
75. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetics* 1993;472-9
76. Bar Oz B, Hackman R, Einarsen T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplant* 2001;71:1051-5.
77. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Philips LZ, McGrory CH, et al. Report from the national transplantation registry(NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transplant* 2001;97-105.
78. Haugen G, Fauchald P, Sodal G, et al: Pregnancy outcome in renal allograft recipient in Norway: The importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:541-546,1994
79. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144-6.
80. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
81. Treacy G. Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNF alpha monoclonal antibody. *Human Exp Toxicol* 2000;19:226-8.
82. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2274-5.
83. Hyrich K, Symmons D, Watson K, Silman A. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-TNF agents: results from a national population registers. *Arthritis and Rheumatism* 2006;54:2701-2
84. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Zieger L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor- alpha therapy. *Rheumatology* 2007;46:695-8
85. Michoud D, Nuno L, Rodriguez-Mahou M et al. Efficacy and safety of etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus* 2006;15:881-5
86. Carter J, Valeriano J, Vasey FB, Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER associations : a cause relationship? *J Rheumatology* 2006;33:1014-7

87. Cobum LA, Wise PE, Schwarz DA, The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy .Dig Dis Sci 2006;51:2045-7
88. Mishkin DS, Van Deirse W, Becker WM, Farraye FA . Successful use of adalimumab(Humira) for Crohn's disease in pregnancy .Inflamm Bowel Dis 2006;12:827-8
89. Peltier M, James D, Ford J, Wagner C, Davis H, Hanauer S: Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient (poster). American College of Gastroenterology 66th Annual Scientific Meeting; October 22-24, 2001. Las Vegas, NV. Poster P258.
90. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. J Rheumatol 2004;31:1017-8.
91. O'Dell JR. Therapeutics and strategies for rheumatoid arthritis. NEng J Med 2004;50:2591-2602
92. Hutas G. Golimumab , a fully human monoclonal antibody against TNF alpha. Curr Opin Mol Ther.2008;10:393-406
93. Simponi(golimumab) receives FDA approval as first once-monthly,anti-TNF for treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Horsham, PA:Centocor Ortho Biotrch : April 24,2009
94. Ryuji Koike, Masayoshi Harigai, Tatsuya Atsumi, Koichi Amano,Shinichi Kawai, Kazuyoshi Saito, Tomoyuki Saito, Masahiro Yamamura, Tsukasa Matsubara, Nobuyuki Miyasaka Hospital pharmacy . formular drug review Golimumab .Volume 44, Number 10, pp 894–907 Rheumatology information service Europe. About kineret
95. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2572-81.
96. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. Eur J Hematol 2004;72:292-5.
97. MERCK. RITUXIMAB drug information.
98. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2004;50:2580-9.
99. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350: 2572-81.
100. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximabtherapy during the first trimester of pregnancy: a case history. Eur J Hematol 2004;72: 292-5.
101. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. J Clin Oncol 2001;19:3439.
102. Physician's Desk Reference, Edition 58. Montvale, NJ, Thomson PDR, 2004, pp 587-9
103. Sadowsky DW, Adams KM, Gravett MG, et al. Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1578–89.
104. Murtha AP, Nieves A, Hauser ER, et al. Association of maternal IL-1 receptor antagonist intron 2 gene polymorphism and preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1249–53.
105. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. Ann Rheum Dis 2008;67:302–8.
106. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P,et al.CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function . Science 2008;322:271-5
107. Choy EH, Panayi GS, Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis N Eng J Med 2001;344:907-16
108. Webb LM, Walmsley MJ, Feldman M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement of both B7-1 andB7-2. Eur J Immunol 1996;26:2320-8
109. Angeles-Han S, Flynn T, Lehman T. Abatacept fro refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis- a case report J Rheumatol 2008;35:1897-8
110. Kaufman KA, Bowen JA, Tsai AF, et al .The CTLA-4 gene is expressed in placental fibrosis. Mol Hum Reprod 1999;5:84-7
111. Jin LP, Zhou YH, Wang MY,et al .Blockade of CD80 and CD86 at the time of implantation inhibits maternal rejection to the allogeneic fetus in abortion-prime matings. J Report Immunol 2005;65:133-46
112. Thao Pham, Pascal Claudepierre, Arnaud Constantin, Bruno Fautrel, Laure Gossec, Jacques-Gottenberg, Philippe Goupille, Hachulla, Charles Masson, Jacques Morel, Alain Saraux, Thierry Schaevebeke, Daniel Wendling, Xavier Mariette, Jean Sibilia. Abatacept therapy and safety management.Joint Bone Spine. volume 76, Supplement1, May 2009, page S3-55
113. Immuno suppressive drug use during pregnancy. Abatacept therapy and safety managemant Rheumatic Diseases Clinics of North America Volume 23, Issue 1 (February 1997)..
114. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Wolters Kluwer Health, Auckland, New Zealand Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs. 2009;69(5):609-32
115. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the useof tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptormonoclonal antibody, in rheumatoid arthritis
116. Smolen JS et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008 Mar 22; 371:987.