

บทความพิเศษ

Lupus Nephritis and Pregnancy

บัญชา สิริพงษ์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

โรคไตเป็นโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองที่เกิดจากการผิดปกติทางไต พบมากในเพศหญิงมีอัตราส่วนหญิงต่อชาย เท่ากับ 9:1 และมีความชุกมากในหญิงวัยเจริญพันธุ์ จึงมีโอกาสตั้งครรภ์ได้สูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยโรคไตมีโอกาสตั้งครรภ์ปกติ ยกเว้นกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบอย่างรุนแรง จะมีความผิดปกติการทำงานของระบบฮอร์โมน (pituitary-ovarian axis) ทำให้ไม่มีไข่ตก กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดประจำเดือนจากผลข้างเคียงของยา cyclophosphamide ทำให้เป็นหมันได้ และกลุ่มผู้ป่วยโรคไตอีกเสบผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตน้อยกว่าร้อยละ 50 หรือได้รับการบำบัดทดแทนทางไตจะโอกาสการตั้งครรภ์ลดลง จากรายงานสตรีวัยเจริญพันธุ์ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบอัตราการตั้งครรภ์เพียงร้อยละ 0.3 - 1.5 ต่อปี¹ และพบประมาณร้อยละ 40 - 50 ของผู้ป่วยตั้งครรภ์สามารถดำเนินการตั้งครรภ์ต่อไปได้สำเร็จ² โรคไตอีกเสบผู้ป่วยจะมีเกิดภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารกสูงกว่าประชากรทั่วไป

การเปลี่ยนแปลงทางไตในช่วงตั้งครรภ์

ขณะตั้งครรภ์จะมีปริมาตรเลือดส่งออกจากหัวใจ (cardiac output) จะเพิ่มขึ้นเมื่ออายุครรภ์ประมาณ 8 สัปดาห์ และสูงสุดที่อายุครรภ์ประมาณ 24 สัปดาห์ โดยเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 30-50 เกิดจาก 3 ปัจจัยหลักคือ 1) การเพิ่มของปริมาณเลือดในร่างกายเพิ่มขึ้น 2) การลดลงของ systemic vascular resistance 3) การเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้มีเลือดไปไตมากขึ้น ดังนั้นอัตราการกรองของไตมีการเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 และระดับครีเอตินินในเลือดจึงลดลง ตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรกจนถึงสัปดาห์ที่ 36 ของการตั้งครรภ์ หลังคลอดลดลงประมาณร้อยละ 15 - 20 และกลับสู่ค่าปกติภายในเวลา 3 เดือนหลังคลอด เลือดที่ไปหล่อเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นทำให้มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากขึ้น แต่ส่วนใหญ่น้อยกว่า 300 มก./วัน หรือน้อยกว่า 2 เท่าของโปรตีนรั่วในปัสสาวะก่อนตั้งครรภ์ ดังนั้นการพบระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า

0.8 มก./ดล. ระดับยูเรียในเลือดมากกว่า 13 มก./ดล. โปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 300 มก./วัน หรือเพิ่มมากกว่าก่อนตั้งครรภ์ 2 เท่าขึ้นไป บ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของไตเกิดขึ้น

ความดันโลหิตเริ่มลดลงช่วงแรกของการตั้งครรภ์ และต่ำสุดในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ โดยลดลงประมาณ 10 มม.ปรอท แล้วกลับเป็นปกติในช่วงไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ หรืออายุครรภ์ประมาณ 28 สัปดาห์ การลดลงของความดันโลหิตขณะตั้งครรภ์เกิดจากการลดลงของ systemic vascular resistance จากการขยายตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย โดยยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่ชัด เชื่อว่าเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนต่างๆ เช่น prostaglandin, nitric oxide, estrogens, progesterone, prolactin เป็นต้น และการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ angiotensin II และ norepinephrine ลดลง ดังนั้นขณะตั้งครรภ์ปกติจะมีระดับความดันโลหิตลดลงในช่วงไตรมาสที่หนึ่งและสองของการตั้งครรภ์

ขณะตั้งครรภ์พบว่าการเพิ่มขึ้นของปริมาณของเลือดจากการคั่งของโซเดียมและน้ำในร่างกายประมาณร้อยละ 10 - 15 เมื่ออายุครรภ์ 6 -12 สัปดาห์ และเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ถึงร้อยละ 30 - 50 ตามอายุครรภ์จนกระทั่งถึงอายุครรภ์ประมาณ 30-34 สัปดาห์ เนื่องจากมีฮอร์โมนกระตุ้นไตให้ดูดโซเดียมและน้ำกลับมากขึ้นจนเกิดการคั่งของโซเดียมและน้ำในร่างกายได้ ร่วมกับมดลูกที่มีขนาดใหญ่มีการกดทับเส้นเลือด inferior vena cava ร่วมกับการลดลงของ osmotic pressure จึงเป็นปัจจัยเสริมทำให้เกิดอาการบวมได้มากขึ้น ดังนั้นขณะตั้งครรภ์ปกติจะมีขาบวมกดบวมทั้ง 2 ข้างได้ กรณีผู้ป่วยมีอาการบวมรุนแรง หรือน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นกว่าเกณฑ์ควรตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคว่าเกิดจากภาวะครรภ์เป็นพิษ หรือการกำเริบของโรคไตในโรคไต

ระดับคอมพลีเมนต์ในเลือด (C3 และ C4) สูงขึ้นประมาณร้อยละ 10 - 50 จากเดิม ดังนั้นช่วงโรคไตกำเริบอาจพบระดับคอมพลีเมนต์ในเลือดเป็นปกติได้ จึงควรอาศัยการติดตามระดับ

ตารางที่ 1 อาการแสดงในช่วงตั้งครรภ์ปกติ ภาวะครรภ์เป็นพิษ และภาวะกำเริบของโรคลูปัส

	การตั้งครรภ์ปกติ	ภาวะครรภ์เป็นพิษ	โรคไตอักเสบลูปัส
โปรตีนในปัสสาวะ	< 300 มก./วัน	> 300 มก./วัน	> 300 มก./วัน หรือ เพิ่มขึ้น 2 เท่าจากก่อนตั้งครรภ์
Active urinary sediment	ไม่พบ active urinary sediment	ไม่พบ active urinary sediment	active urinary sediment
ระดับครีเอตินินในเลือด	ลดลง	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น
ระดับกรดยูริกในเลือด	ปกติ	เพิ่มขึ้น (> 5.5 มก./ดล.)	ลดลง ($\leq$ 5.5 มก./ดล.)
ระดับแคลเซียมในปัสสาวะ	ปกติ	ลดลง (< 195 มก./วัน)	เพิ่มขึ้น ($\geq$ 195 มก./วัน)
ระดับคอมพลีเมนต์ในเลือด	เพิ่มขึ้น	ปกติ	ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25
ระดับ anti-DNA antibodies	คงที่	คงที่	เพิ่มขึ้น

คอมพลีเมนต์ในเลือดแต่ละครั้งมาเปรียบเทียบกัน หากระดับคอมพลีเมนต์ต่ำลงมากกว่าร้อยละ 25 จากเดิม หรือมีระดับของ CH50 (50% hemolytic complement activity) ต่ำลงร่วมด้วย บ่งชี้ว่าโรคลูปัสกำเริบ³ ส่วนระดับ anti-ds (double-stranded) DNA antibodies ในผู้ป่วยโรคลูปัสจะมีระดับสูงขึ้นเมื่อโรคกำเริบ

ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรคไตอักเสบลูปัส

การกำเริบสามารถพบได้ทุกระยะของการตั้งครรภ์ รวมทั้งช่วง 8 สัปดาห์แรกหลังคลอด ปัจจุบันไม่ทราบเป็นที่แน่ชัดว่าการที่โรคกำเริบเป็นผลโดยตรงจากการตั้งครรภ์ หรือการกำเริบของโรคขณะตั้งครรภ์เป็นผลจากการดำเนินโรคของลูปัสเอง โดยการกำเริบของโรคลูปัสพบมากในผู้ป่วยที่มีไตอักเสบกำเริบก่อนตั้งครรภ์ 6 - 12 เดือน มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 1.2 มก./ดล. หรือมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 500 มก./วัน⁴ ดังนั้นควรวางแผนตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคลูปัส เมื่อโรคสงบมานานอย่างน้อย 6 เดือน⁵

ปัจจัยเสี่ยงการกำเริบของโรคลูปัสขณะตั้งครรภ์

1. การมีโรคกำเริบในช่วง 3 - 6 เดือนก่อนตั้งครรภ์ ถ้าโรคกำเริบรุนแรงในช่วง 3 - 6 เดือนก่อนตั้งครรภ์ จะมีความเสี่ยงต่อโรคกำเริบตอนตั้งครรภ์สูงถึงประมาณร้อยละ 60 หากโรคระยะสงบ หรือสามารถควบคุมการดำเนินโรคได้มากกว่า 6 เดือนก่อนการตั้งครรภ์โอกาสที่โรคจะกำเริบในระหว่างตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 7 - 33^{6,7}

2. ประวัติมีโรคกำเริบอย่างรุนแรงบ่อยครั้ง

3. การหยุดยากภูมิคุ้มกันในช่วงตั้งครรภ์ การหยุดยากด

ภูมิคุ้มกันในช่วงตั้งครรภ์มีความเสี่ยงสูงต่อการกำเริบของโรคอย่างรุนแรง cyclophosphamide และ mycophenolate mofetil เป็นยาที่ทำให้ทารกพิการแต่กำเนิดหรือเป็นอันตรายต่อครรภ์ได้ จึงควรเปลี่ยนยาดังกล่าวไปใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่มีความปลอดภัยกว่า ได้แก่ azathioprine และ cyclosporine

ผลของโรคไตอักเสบลูปัสต่อมารดา

ผู้ป่วยโรคลูปัสมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ในช่วงตั้งครรภ์ โดยมีอัตราการเสียชีวิตช่วงตั้งครรภ์สูงขึ้น 20 เท่าเมื่อเทียบกับหญิงปกติ ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีโรคลูปัสกำเริบอย่างรุนแรงในช่วงตั้งครรภ์ นอกจากนี้การรวบรวมข้อมูลการศึกษา 13 การศึกษาติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีอัตราการเกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ ภาวะครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia) ภาวะชัก (eclampsia) และเสียชีวิตของมารดาสูงกว่าการตั้งครรภ์ปกติจากร้อยละ 2 เป็นร้อยละ 12⁸ โดยมีรายละเอียดภาวะครรภ์เป็นพิษดังนี้

ครรภ์เป็นพิษคือ ภาวะที่มีความดันเลือดสูงมากกว่า 140/90 มม.ปรอท ร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะ มากกว่า 300 มก./วัน หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ และหายเป็นปกติภายหลังคลอด อย่างไรก็ตามบางรายอาจเกิดก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ได้ ภาวะครรภ์เป็นพิษรุนแรง คือภาวะที่มีความดันเลือดสูงมากกว่า 160/110 มม.ปรอท ร่วมกับอาการ และอาการแสดงของความผิดปกติของเซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial dysfunction) ตามอวัยวะต่างๆ ในตารางที่ 2 ผู้ป่วยโรคลูปัสเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษคือ พบร้อยละ 16-30 ซึ่งสูงกว่าคนปกติ 3-5 เท่า ปัจจัยเสี่ยงสำคัญคือ โรคไตกำเริบในช่วงตั้งครรภ์ โรคไตอักเสบลูปัส หรือ

ตารางที่ 2 อาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของภาวะครรภ์เป็นพิษรุนแรง

ความดันโลหิตตัวบน ≥ 160 มม.ปรอท หรือความดันโลหิตตัวล่าง ≥ 110 มม.ปรอท
โปรตีนรั่วในปัสสาวะ > 5 กรัม/วัน หรือ $> 3^+$ by dipstick
ปัสสาวะออกน้อยกว่า 500 มล./วัน
อาการทางสมอง เช่น ปวดศีรษะอย่างรุนแรง สับสน ตาพร่ามัว ชัก
อาการทางตับ เช่น ปวดท้องบริเวณด้านขวาบน ลิ้นปี่ คลื่นไส้ อาเจียน
การทำงานของตับจากเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าของค่าปกติ
Intra-uterine growth retardation (IUGR)
น้ำท่วมปอด หรือตัวเขียว
เกร็ดเลือดต่ำ ($< 100,000$ ตัว/มม. ³)
โรคทางหลอดเลือดสมอง

โรคไตเรื้อรังเดิม ร่วมกับความดันเลือดสูง เบาหวาน ภาวะอ้วน การใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง อายุมาก และมีประวัติครรภ์เป็นพิษในอดีตหรือในครอบครัว⁹

การตรวจวินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษอาศัยข้อมูลจากอาการทางคลินิก ร่วมกับการตรวจ doppler ultrasound uterine / umbilical arteries เพื่อยืนยันการลดลงของ utero-feto-placental circulation และ การตรวจเลือดหา growth factors ต่างๆ ได้แก่ vascular endothelial growth factor [VEGF], platelet-derived growth factor [PDGF], pregnancy-associated plasma protein A [PAPP-A], soluble fms-like tyrosine kinase-1 และ soluble endoglin (sENG) แต่การตรวจเลือดมีความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคต่ำ และขาดค่ามาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยโรค จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในทางคลินิก

การวินิจฉัยแยกอาการทางไตจากภาวะครรภ์เป็นพิษในผู้ป่วยโรคไตจากอาการและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยสรุปดังนี้

1. ภาวะครรภ์เป็นพิษส่วนใหญ่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันในช่วงหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ขณะที่โรคไตอักเสบกลับกำเริบขึ้นได้ทุกระยะของการตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามภาวะครรภ์เป็นพิษบางรายอาจเกิดขึ้นเร็วก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ และอาจเกิดพร้อมกับการกำเริบของโรคไตอักเสบได้

2. อาการกำเริบของโรคไตในระบบอื่นๆ เช่น ไช้ ผื่นตามผิวหนัง ข้ออักเสบ และผมร่วง เป็นต้น ส่วนภาวะครรภ์เป็นพิษอาจมีอาการปวดศีรษะ ลานสายตามัวลง (scotoma) หรือปวดใต้ลิ้นปี่ได้

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งสองภาวะจะมีโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น และการทำงานของไตลดลง แต่โรคไตอักเสบกลับกำเริบจะตรวจพบปัสสาวะพบ active sediment (red blood cell cast, white blood cell cast) ระดับคอมพลีเมนต์ในเลือดลดลง และระดับ anti-dsDNA antibodies สูงขึ้น ส่วนภาวะครรภ์เป็นพิษจะมีระดับยูริกในเลือดสูงขึ้น (> 5.5 มก./ดล.) ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ระดับแคลเซียมในปัสสาวะน้อยกว่า 195 มก./วัน และมีเอนไซม์ตับสูงขึ้น

อย่างไรก็ตามหลายครั้งไม่สามารถแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันได้ หรือสงสัยว่า 2 ภาวะเกิดพร้อมกัน อาจพิจารณาทำการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไต หรือพิจารณายุติการตั้งครรภ์โดยเร็วที่สุดเนื่องจากการดำเนินโรคของครรภ์เป็นพิษจะยุติลงทันทีหลังสิ้นสุดการตั้งครรภ์ หากอาการไม่ดีขึ้นภายใน 48-72 ชั่วโมงหลังคลอดพิจารณารักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันแบบโรคไตอักเสบกลับกำเริบ

ผลของโรคไตอักเสบกลับกำเริบต่อการตั้งครรภ์

การกำเริบของโรคไตอักเสบกลับกำเริบช่วงเวลา 6 เดือนก่อนการตั้งครรภ์พบอุบัติการณ์การเสียชีวิตของทารกร้อยละ 30 เทียบกับระยะโรคสงบพบร้อยละ 8 หรือกล่าวได้ว่าผลการกำเริบของโรคไตกลับกำเริบพบอุบัติการณ์การเสียชีวิตของทารกประมาณ 3 เท่า¹⁰ โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ ผู้ป่วยโรคไตอักเสบกลับกำเริบขณะตั้งครรภ์ที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มก./วัน มีความดันเลือดสูง เกล็ดเลือดต่ำ และกลุ่มอาการ anti-phospholipid syndrome¹¹ ส่วนการคลอดก่อนกำหนดพบร้อยละ 35-40 หรือสูงกว่าหญิงปกติ 6 เท่า ในมารดาที่มีโรคไตกำเริบในไตรมาสแรกและเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ

สำหรับทารกโตช้าในครรภ์และมีน้ำหนักแรกคลอดน้อยพบร้อยละ 9.4 - 35 สัมพันธ์กับรกขาดเลือด (placental insufficiency) ซึ่งเกิดจากมีลิ่มเลือดในหลอดเลือดของรก¹² โดยจากการศึกษาพบว่า หากควบคุมโรคได้อีกเสบในช่วงตั้งครรภ์ได้เป็นผลสำเร็จ จะช่วยลดอุบัติการณ์ของการแท้งบุตรและการคลอดก่อนกำหนดลงเหลือเพียงร้อยละ 11 - 13¹¹

บุตรจากมารดาโรคภูมิแพ้จะมีปัญหาการเรียนรู้ด้านต่างๆ จากการอ่าน การเขียน และการคำนวณ สูงกว่าปกติ ซึ่งสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกคลอดน้อย¹³ แต่มีระดับเซวาร์ปัญญาเป็นปกติ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ กลุ่มอาการรูบัสในทารกแรกเกิด (neonatal lupus syndrome) โดยทารกแรกคลอดจะมีผื่นผิวหนัง โรคเลือด ความผิดปกติของตับ และหัวใจเต้นผิดจังหวะจาก heart block ซึ่งมีแนวโน้มหายไปได้เองภายใน 6-8 เดือนหลังจากที่แอนติบอดี anti-Ro และ anti-La antibodies ของแม่ที่ส่งผ่านมายังลูกหายไป ยกเว้นภาวะ heart block ส่วนใหญ่เป็นอย่างถาวรจากแอนติบอดีของแม่ได้ทำลาย cardiac conducting system ของทารกไปแล้ว ตั้งแต่วัยอยู่ในครรภ์ โดยมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ของกลุ่มอาการรูบัสในทารกแรกเกิดได้แก่ ระดับแอนติบอดีที่สูงมากของทารก ต่อมไทรอยด์ของแม่ทำงานน้อย และมีปัจจัยทางพันธุกรรมส่งเสริมในทารก¹⁴

ดังนั้นผู้ป่วยโรคได้อีกเสบรูบัสที่มีโรคกำเริบอย่างรุนแรง ควรเลื่อนการตั้งครรภ์ออกไปก่อนโดยควรรักษาให้โรคสงบเป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2.5 มก./ดล. การทำงานของไตน้อยกว่า 35 มล./นาที่ หรือได้รับการฟอกเลือดหรือล้างไตเป็นกลุ่มเสี่ยงที่มีภาวะแทรกซ้อนทั้งต่อมารดาและบุตรสูงมาก¹⁵

การใช้ยารักษาโรคได้อีกเสบรูบัสขณะตั้งครรภ์

การกำเริบของโรคในช่วงตั้งครรภ์มีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์และมารดา การหยุดยาต่างๆ มีผลทำให้โรคกำเริบขึ้นในช่วงตั้งครรภ์ได้ ขณะเดียวกันมียาหลายชนิดที่มีประโยชน์และสามารถใช้ในขณะตั้งครรภ์ ตามองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้แบ่งชนิดของยาที่ใช้ในขณะตั้งครรภ์ตามผลที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์ออกเป็น 5 กลุ่มได้แก่

1. Category A (no risk) หมายถึงไม่พบว่ายามีความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์เลยจากการศึกษาทดลองแบบควบคุมในมนุษย์

2. Category B (no evidence of risk in human) หมายถึงไม่พบว่ายามีความเสี่ยงต่อทารกจากการศึกษาแบบควบคุมในมนุษย์ แต่พบว่ายามีความเสี่ยงต่อทารกในสัตว์ทดลอง หรือไม่พบว่ายามีความเสี่ยงต่อทารกในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบควบคุมในมนุษย์

3. Category C (risk cannot be ruled out) หมายถึงไม่มีการศึกษาที่เพียงพอในมนุษย์ว่ายามีความเสี่ยงต่อทารกหรือมีการศึกษาในสัตว์ทดลองทั้งที่พบและไม่พบว่ายามีความเสี่ยงต่อทารก อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่ได้รับอาจคุ้มค้ำกับความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น ยาส่วนใหญ่ที่ใช้ในสตรีตั้งครรภ์จัดอยู่ในกลุ่มนี้จึงทำให้เกิดปัญหาและสร้างความลำบากใจแก่แพทย์ได้สูง

4. Category D (positive evidence of risk) หมายถึงพบหลักฐานว่ายามีความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการของทารกในครรภ์ แต่ผลดีจากการใช้ยามีมากกว่าความเสี่ยงนั้น เนื่องจากจำเป็นต้องใช้ยาเพื่อความปลอดภัยของมารดา

5. Category X (contraindicated in pregnancy) หมายถึงยามีความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการในทารกทั้งจากการศึกษาในมนุษย์และสัตว์ทดลอง และความเสี่ยงนั้นมีมากกว่าผลดีจากการใช้ยา จึงเป็นยาในกลุ่มที่ห้ามใช้ในขณะตั้งครรภ์

หลักการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ควรใช้ในกรณีจำเป็นและมีข้อบ่งชี้เท่านั้น โดยคำนึงถึงผลดีและผลเสียของยา ตลอดจนใช้ยาปริมาณน้อยที่สุด การได้รับยาร่วมกันอาจส่งเสริมกันทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในทารกได้ โดยสามารถสรุปยาชนิดต่างๆ ที่ใช้รักษาโรคภูมิแพ้กับการตั้งครรภ์

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

ยา NSAIDs มีผลต่อการตกไข่ จึงอาจมีปัญหาการมีบุตรยากได้ จึงอาจพิจารณาหยุด NSAIDs ไว้ชั่วคราวในช่วงที่ต้องการตั้งครรภ์ รายงานในปัจจุบันพบว่า NSAIDs ในช่วงไตรมาสแรกอาจทำให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารก และหากใช้หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์อาจทำให้ทารกเกิดไตพิการและดีขึ้นได้^{16,17} จึงห้ามใช้ NSAIDs ขณะตั้งครรภ์ หากมีความจำเป็นต้องใช้ ให้ขนาดน้อยที่สุด แล้วลดหรือหยุดยาลงเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น หรือหยุด 6-8 สัปดาห์ก่อนคลอดเพื่อหลีกเลี่ยงการคลอดล่าช้า การตกเลือดหลังคลอด การปิดของ ductus arteriosus ก่อนกำหนด¹⁸

คอร์ติโคสเตียรอยด์

คอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถใช้ได้ในขณะตั้งครรภ์ แนะนำให้ใช้เป็น prednisolone, hydrocortisone หรือ cortisone เนื่องจากจะถูกเปลี่ยนเป็น inactive metabolites โดยเอนไซม์ 11 β -dehydrogenase ที่รก ทำให้ยาผ่านไปยังทารกเพียงร้อยละ 10 สำหรับยา dexamethasone และ betamethasone สามารถผ่านรกไปยังทารกได้ โดยในไตรมาสแรกอาจทำให้เกิด congenital adrenal hyperplasia และ adrenal insufficiency ในทารกแรกเกิด และมีผลต่อการพัฒนาการทางจิตประสาทของทารกได้¹⁹ จึงจำกัดการใช้ในขณะตั้งครรภ์ แต่สามารถนำมาใช้เมื่อต้องการให้เกิด fetal lung maturity ในทารกคลอดก่อนกำหนด หรือเพื่อรักษา congenital heart block ของทารกในครรภ์เท่านั้น

มีรายงานว่าคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขณะตั้งครรภ์มีผลเพิ่มอัตราทารกคลอดก่อนกำหนด และทารกมีน้ำหนักตัวแรกคลอดน้อยสูงกว่าการตั้งครรภ์ทั่วไปถึง 6 เท่า และมีรายงานการเกิดปากแหว่ง (cleft lip) หรือเพดานโหว่ (cleft palate) เพิ่มขึ้น 2-3 เท่า เมื่อใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงในช่วงไตรมาสแรก ดังนั้นควรใช้ยาในขนาดน้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ นอกจากนี้การใช้ขนาดสูง (1-2 มก./กก./วัน) เป็นระยะเวลานาน จะเพิ่มความเสี่ยงให้มารดาเกิดเบาหวาน ความดันเลือดสูง บวม ภาวะครรภ์เป็นพิษ ภูษน้ำคร่ำแตกก่อนกำหนด และกระดูกพรุนได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ตามความจำเป็น ตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมา องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาจัดความเสี่ยงของการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขณะตั้งครรภ์อยู่ใน Category C ยกเว้นเพียง prednisone จัดอยู่ใน Category B

ยาด้านมาลาเรีย

ยาด้านมาลาเรีย ได้แก่ chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูงและสามารถใช้ต่อไปได้ตลอดการตั้งครรภ์ จากการศึกษามากกว่า 100 รายพบว่า hydroxychloroquine สามารถช่วยป้องกันการกำเริบของโรคลูปัสในผู้ป่วยที่สำคัญ ลดการเกิดลิ้มเลือดในหลอดเลือด ลดการสูญเสียมวลกระดูก ช่วยยืดอายุของผู้ป่วย และยังสามารถช่วยป้องกันโรคกำเริบในช่วงตั้งครรภ์ได้²⁰ และกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับ hydroxychloroquine ช่วงการตั้งครรภ์จะมีคะแนนการประเมินโรคกำเริบต่ำกว่า และช่วยลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้²¹ การหยุด

ยาด้านมาลาเรียในช่วงตั้งครรภ์กลับทำให้โรคลูปัสกำเริบขึ้นได้²² นอกจากนี้การใช้ยาด้านมาลาเรียอย่างต่อเนื่องจะลดความเสี่ยงต่อการเกิด congenital heart block และ neonatal lupus syndrome ได้^{23,24}

Azathioprine

Azathioprine เป็นยาควบคุมภูมิคุ้มกัน ผ่านรกในรูป thiouric acid ซึ่งเป็น inactive metabolite และไม่เป็นพิษ จึงเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูงและสามารถใช้ต่อไปได้ตลอดการตั้งครรภ์²⁵ อย่างไรก็ตามมีรายงานการใช้ยาทำให้เด็กเจริญเติบโตช้า มีเม็ดเลือดขาวต่ำ เกมนมาโกลบูลินต่ำ และติดเชื้อได้ง่าย²⁶ ดังนั้นองค์การอาหารและยาจึงได้จัดให้ azathioprine อยู่ใน Category D สำหรับการตั้งครรภ์ โดยพิจารณาการใช้ตามข้อบ่งชี้ กรณีผู้ป่วยก่อนตั้งครรภ์ได้รับการรักษาด้วยยา azathioprine สามารถใช้ยาต่อไปได้ขณะตั้งครรภ์ แต่พิจารณาลดขนาดยาลงเมื่อเข้าสู่อายุครรภ์ 32 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่วางแผนตั้งครรภ์และใช้ mycophenolate mofetil อยู่ ควรเปลี่ยนมาใช้ azathioprine แทนเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของ mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ห้ามใช้ในขณะตั้งครรภ์ เนื่องจากสามารถผ่านรกและมีความเสี่ยงสูงต่อการแท้งบุตร คลอดก่อนกำหนด และทารกพิการแต่กำเนิด¹⁰ จึงควรหยุดยาก่อนมีตั้งครรภ์นานอย่างน้อย 6 สัปดาห์ จากรายงานการใช้ยา mycophenolate mofetil ขณะตั้งครรภ์ พบการแท้งบุตรร้อยละ 42 และทารกพิการร้อยละ 26 โดยความพิการคือ **EMFO** (Ear: หูเล็ก [microtia] และรูหูตีบ [auditory canal atresia]; Mouth: ปากแหว่ง [cleft lip], และเพดานโหว่ [cleft palate]; Finger: นิ้วก้อยสั้น [brachydactyly fifth finger]; Organs: โรคหัวใจ ไต ระบบประสาทส่วนกลาง กระบังลม และตา) ดังนั้นองค์การอาหารและยาจึงจัดให้อยู่ใน Category D โดยหลีกเลี่ยงการใช้ในช่วงตั้งครรภ์ ในรายที่ใช้ mycophenolate mofetil เมื่อทราบว่าจะตั้งครรภ์ควรหยุดยาและเปลี่ยนไปใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่ปลอดภัยกว่า เช่น azathioprine, cyclosporine เป็นต้น

Calcineurin inhibitors

Cyclosporine และ tacrolimus เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูงและสามารถใช้ต่อไปได้ตลอดขณะตั้งครรภ์ จากรายงานในหญิงตั้งครรภ์ที่ปลูกถ่ายอวัยวะพบว่ามีความปลอดภัย ยังไม่มีรายงานเกิดความพิการต่อทารก²⁷ อย่างไรก็ตามพบอุบัติการณ์คลอดก่อน

กำหนดและทารกเติบโตช้าในครรภ์สูงขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นผลจากโรคของผู้ป่วยเองก็ได้ จึงควรเลือกใช้ยาตามข้อบ่งชี้ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาจัดความเสี่ยงของการใช้จัดความเสี่ยงของการใช้ยา cyclosporine/ tacrolimus ขณะตั้งครรภ์อยู่ใน Category C ผลต่อมารดาพบว่าสามารถทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้ ยาสามารถผ่านทางน้ำนมทำให้ทารกเกิดภาวะกดไขกระดูก เซลล์นิวโทรฟิลต่ำลง และมีการเจริญเติบโตช้า ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงในช่วงให้นมบุตร

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ห้ามใช้ในขณะตั้งครรภ์ สามารถทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดจาก exophthalmos, cleft palate ความผิดปกติของกระดูก การปิดก่อนกำหนดของ cranial suture, blepharophimosis ความผิดปกติของหู ความผิดปกติของแขนขา หลอดเลือดหัวใจ และทารกเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ดังนั้นเมื่อใช้ยา cyclophosphamide ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ทำให้ทารกเกิดความพิการแต่กำเนิดสูง ทารกเสียชีวิตขณะตั้งครรภ์ และทารกเสียชีวิตเมื่อแรกคลอดได้²⁸ ดังนั้นควรหยุดยานานอย่างน้อย 3 เดือนก่อนตั้งครรภ์ หากจำเป็นต้องใช้ยา cyclophosphamide เพื่อรักษาโรคลูปัสกำเริบแบบรุนแรงขณะตั้งครรภ์ แนะนำใช้เฉพาะในไตรมาสที่ 2 และ 3 ของการตั้งครรภ์ ซึ่งเป็นช่วงที่ทารกมีการพัฒนาของอวัยวะเต็มที่แล้วเท่านั้น แต่ต้องติดตามผลข้างเคียงของยาอย่างใกล้ชิด องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาจัดความเสี่ยงของการใช้จัดความเสี่ยงของการใช้ยา cyclophosphamide ขณะตั้งครรภ์อยู่ใน Category D

Methotrexate

Methotrexate เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีคุณสมบัติ folic acid antagonist ห้ามใช้ในขณะตั้งครรภ์ ยาเพิ่มอุบัติการณ์ของการแท้งบุตร และความพิการทางสมอง กะโหลกศีรษะ และแขนขาของทารก จึงควรหยุดยาอย่างน้อย 3-4 เดือนก่อนตั้งครรภ์ ร่วมกับให้โฟเลต (folate) ทดแทนในช่วงหยุดยา methotrexate จนกระทั่งคลอด เพื่อลดความเสี่ยงต่อ neural tube defects

Intravenous immunoglobulin

Intravenous immunoglobulin เป็นยาที่สามารถใช้ในหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย เลือกใช้ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันและคุกคามชีวิต แต่มีข้อห้ามของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ได้ เนื่องจากมีการติดเชื้อในร่างกายแบบรุนแรง

ยาในกลุ่มลดความดันเลือด

ยาลดความดันเลือดที่สามารถใช้ได้กับผู้ตั้งครรภ์ คือ methyldopa, hydralazine, labetalol และ nifedipine อย่างไรก็ตามยาดังกล่าวอาจมีผลทำให้ทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า มีเกล็ดเลือดต่ำ และคลอดช้ากว่ากำหนดได้

ยาที่ควรหลีกเลี่ยงขณะตั้งครรภ์คือ ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors และ angiotensin II receptor blockers (ARB) โดยการใช้ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์จะเพิ่มความเสี่ยงต่อความผิดปกติของหัวใจ ทารกเจริญเติบโตช้า และพิการแต่กำเนิด การใช้ในไตรมาสที่ 2 และ 3 จะทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะในทารก ได้แก่ ความดันเลือดของทารกต่ำลง เกิดไตวาย มีน้ำคร่ำน้อย renal tubular dysplasia, hypocalcemia, hypoplastic lungs, limb contracture และทารกเสียชีวิตได้ สำหรับยาในกลุ่ม beta-adrenergic blockers โดยเฉพาะ atenolol มีรายงานว่า การใช้ขนาดสูงทำให้ทารกแรกคลอดมีน้ำหนักน้อย น้ำตาลในเลือดต่ำ และหัวใจเต้นช้าได้ หากจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มนี้ให้เลือก labetalol, propranolol และ metoprolol ส่วนยาขับปัสสาวะจะทำให้มารดามีปริมาตรเลือดในหลอดเลือดลดลง ส่งผลให้มีเลือดไปเลี้ยงมดลูกและรกน้อยลง และเกิดความผิดปกติของเกล็ดเลือดในเลือด จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

ยาแอสไพริน

แอสไพรินขนาดต่ำ (80 - 100 มก./วัน) เป็นยาด้านเกล็ดเลือดที่สามารถใช้ในหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย โดยยืนยันจากการรวบรวมการศึกษาแบบทดลองสุ่ม 31 การศึกษาในสตรีตั้งครรภ์มากกว่า 32,000 ราย พบว่า แอสไพรินขนาดต่ำสามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะครรภ์เป็นพิษได้ (RR 0.90, 95%CI: 0.84 - 0.97) ลดอัตราการคลอดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ได้ (RR 0.90, 95%CI: 0.83 - 0.98) และลดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของมารดาได้ (RR 0.90, 95%CI: 0.85 - 0.96)²⁹ โดยแอสไพรินขนาดต่ำไม่ทำให้ ductus arteriosus ปิดก่อนกำหนด ช่วงใกล้คลอดควรหยุดแอสไพรินก่อนคลอด 1 สัปดาห์เพื่อหลีกเลี่ยงการตกเลือดทั้งก่อนและหลังคลอด สำหรับยาด้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นมีข้อมูลจำกัด จึงไม่แนะนำให้ใช้ขณะตั้งครรภ์

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

Warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีการห้ามใช้อย่างเด็ดขาด โดยช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ เพราะจะทำให้เกิด

ความพิการของตัวอ่อนในครรภ์ได้ และช่วงไตรมาสหลังก็อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้ง การตายคลอด การคลอดก่อนกำหนด ทารกมีเลือดออกง่าย และความผิดปกติของระบบประสาทรวมทั้งยีนตาของทารกได้

เฮปาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ขณะตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย จากการศึกษายเปรียบเทียบพบว่า เฮปารินชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low-molecular-weight heparin, LMWH) มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเท่ากับ unfractionated heparin (UFH) จึงนิยมใช้ LMWH มากกว่า เนื่องจากบริหารยาได้ง่ายฉีดทางใต้ผิวหนัง มีผลต้านการเกิดลิ่มเลือด และต้านการแข็งตัวของเลือดที่แน่นอน มีผลข้างเคียงจากเกล็ดเลือดต่ำและกระดูกพรุนก็พบน้อยกว่า UFH

การรักษาโรคไตอักเสบขณะตั้งครรภ์

หลักการรักษาโรคไตอักเสบขณะตั้งครรภ์ขึ้นกับความรุนแรงของโรค เบื้องต้นผู้ป่วยทุกรายควรพิจารณาให้ยาต้านมาลาเรียตลอดการตั้งครรภ์ เพื่อช่วยลดอัตราการกำเริบของโรคไตปัสสาวะรวมทั้งลดความเสี่ยงของ congenital heart block และ neonatal lupus และแอสไพรินขนาดต่ำ (80 - 100 มก.) วันละ 1 ครั้ง เพื่อป้องกันการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในผู้ป่วยไตอักเสบหลังตั้งครรภ์ทุกราย ถ้าไม่มีข้อห้ามของยาดังกล่าว และยาควบคุมความดันโลหิตกลุ่ม hydralazine, methyldopa หรือ calcium channel blockers ได้

สำหรับรายที่มีไตอักเสบปานกลางหรือรุนแรงนิยมเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือ prednisolone 0.5 - 1.0 มก./กก./วัน ร่วมกับ azathioprine ขนาด 1 - 2 มก./กก./วัน เป็นหลัก สำหรับ cyclosporine หรือ tacrolimus อาจเลือกในผู้ป่วยบางรายแทน azathioprine ไม่แนะนำให้ใช้ mycophenolate mofetil และ cyclophosphamide ที่เป็นยามาตรฐานรักษาโรคไตอักเสบหลังตั้งครรภ์ เนื่องจากผลข้างเคียงของยา เมื่อมีโรครุนแรงและเฉียบพลัน ซึ่งต้องการรักษาหรือมีข้อห้ามในการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันอาจเลือกใช้ intravenous immunoglobulin ซึ่งมีความปลอดภัยในช่วงตั้งครรภ์ สุดท้ายการให้ยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ รักษาโรคควรพิจารณาอย่างรอบคอบถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงต่อมารดาและทารกครรภ์

ช่วง 4-6 สัปดาห์หลังคลอดเป็นช่วงที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกำเริบของโรคไตปัสสาวะ และการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด จึงควรเฝ้า

ระวังภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ติดตามอาการ อาการแสดงทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด การทำงานของไต ระดับของ anti-ds DNA antibodies และคอมพลีเมนต์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการกลับมาเป็นปกติภายใน 3 - 6 เดือนหลังคลอด

Antiphospholipid syndrome มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการแท้งบุตร โดยเฉพาะหลังตั้งครรภ์ 10 สัปดาห์ และการเจริญเติบโตช้าของทารกในครรภ์ได้ จึงควรตรวจหา lupus anticoagulants และ anticardiolipin antibodies ในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคไตปัสสาวะทุกราย เพื่อช่วยลดโอกาสเสี่ยงในการแท้งบุตร การรักษาผู้ป่วย antiphospholipid syndrome ที่มีประวัติหลอดเลือดอุดตันประวัติแท้งบุตรหลังตั้งครรภ์ 10 สัปดาห์ หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์จาก preeclampsia พิจารณาให้เฮปาริน หรือ LMWH ร่วมกับแอสไพรินขนาดต่ำระหว่างตั้งครรภ์³⁰

สรุป

การตั้งครรภ์มีโอกาสทำให้โรคไตอักเสบหลังกำเริบมากขึ้นจากผลของฮอร์โมนและระบบภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนแปลงในขณะตั้งครรภ์ โดยจะมีความเสี่ยงสูงในผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบก่อนการตั้งครรภ์ อาการกำเริบของโรคไตอักเสบหลังตั้งครรภ์มีผลกระทบต่อทั้งมารดา และบุตร โดยเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมา จำเป็นต้องได้รับคำแนะนำถึงการวางแผนการตั้งครรภ์ และการปรับเปลี่ยนยาควบคุมภูมิคุ้มกันที่เหมาะสม และมีปลอดภัยในขณะตั้งครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:235-52.
2. Bagon JA, Vernaev H, De Muylder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:756-65.
3. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med* 2001;10:91-6.
4. Kong NC. Pregnancy of a lupus patient--a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:268-72.
5. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:89-94.
6. Hayslett JP. Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1991;17:123-6.

7. Bobrie G, Liote F, Houillier P, Grunfeld JP, Jungers P. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987;9:339-43.
8. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2587-98.
9. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:391-403.
10. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52:514-21.
11. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006;107:293-9.
12. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:226-34.
13. Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2005;81:889-900.
14. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum* 2009;60:3091-7.
15. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006;15:148-55.
16. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M, National Birth Defects Prevention S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:228 e221-8.
17. Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 2012;90:59-61.
18. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:824-9.
19. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1190-8.
20. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
21. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
22. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:9.
23. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1827-30.
24. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76-82.
25. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
26. Marder W, Ganser MA, Romero V, Hyzy MA, Gordon C, McCune WJ, et al. In utero azathioprine exposure and increased utilization of special educational services in children born to mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:759-66.
27. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 3:iii28-31.
28. Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005;14:593-7.
29. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
30. Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:524-9.