

Комментарии к рекомендациям EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации

Трофимов Е.А.¹, Мазуров В.И.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Грива А.И.¹, Свиницкая И.С.⁴,
Лиходкин В.А.⁴, Трофимова А.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России, Санкт-Петербург
¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж

С момента публикации в 2016 г. положений EULAR о применении противоревматических препаратов до зачатия, во время беременности и кормления грудью появились результаты ряда исследований о безопасности указанных препаратов в эти периоды, что позволило существенно обновить предыдущую версию. Новые данные дают возможность повысить уровень доказательности для некоторых препаратов. Все рекомендации поддерживаются экспертным консенсусом с высоким уровнем согласия. В обновленную версию включены рекомендации по применению противоревматических препаратов у женщин и мужчин, планирующих зачатие, а также во время беременности и лактации.

Ключевые слова: рекомендации EULAR; ревматические заболевания; противоревматические препараты; репродуктивное здоровье; беременность; период лактации.

Контакты: Арина Игоревна Грива; griva.arina@yandex.ru

Для цитирования: Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Лилля АМ, Грива АИ, Свиницкая ИС, Лиходкин ВА, Трофимова АС. Комментарии к рекомендациям EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации. Современная ревматология. 2025;19(6):25–34. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-25-34>

Comments on the EULAR recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation

Trofimov E.A.¹, Mazurov V.I.¹, Lila A.M.^{2,3}, Griva A.I.¹, Svintsitskaya I.S.⁴,
Likhodkin V.A.⁴, Trofimova A.S.¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg
¹41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴6Zh, Akademika Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia

Since the publication in 2016 of the EULAR statements on the use of antirheumatic drugs before conception, during pregnancy, and breastfeeding, results of several studies on the safety of these drugs in these periods have appeared, allowing a substantial update of the previous version. New data make it possible to increase the level of evidence for some medications. All recommendations are supported by expert consensus with a high degree of agreement. The updated version includes recommendations on the use of antirheumatic drugs in women and men planning conception, as well as during pregnancy and lactation.

Keyword: EULAR recommendations; rheumatic diseases; antirheumatic drugs; reproductive health; pregnancy; lactation period.

Contact: Arina Igorevna Griva; griva.arina@yandex.ru

For citation: Trofimov EA, Mazurov VI, Lila AM, Griva AI, Svintsitskaya IS, Likhodkin VA, Trofimova AS. Comments on the EULAR recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(6):25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-25-34>

Лечение пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в репродуктивном периоде, во время беременности и грудного вскармливания является сложной задачей. С 2016 г. оно регламентируется положениями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по применению противоревматических препаратов [1]. На современном этапе основополагающим подходом к терапии РЗ является концепция «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), появились новые данные о применении противоревматических препаратов во время беременности и лактации, а также об их влиянии на репродуктивное здоровье мужчин, в связи с чем потребовалось обновление версии 2016 г. Учитывая совокупность новых доказательств, клинические положения были изменены на рекомендации [2–6]. Обсуждаемые рекомендации содержат информацию о безопасности противоревматических препаратов у женщин и мужчин с РЗ, планирующих семью, а также у беременных и кормящих женщин. В соответствии со стандартными процедурами EULAR международная рабочая группа выбрала вопросы для систематического обзора литературы, после чего были сформулированы обновленные положения. Для каждого принципа и рекомендации применялся заранее отработанный процесс голосования. Были определены уровень доказательности и важность рекомендаций и в итоге — уровень согласия по каждому пункту.

Рабочая группа сформулировала 5 основополагающих принципов и 12 рекомендаций (табл. 1–5) [2]. Эти принципы отражают надлежащую клиническую практику и ключевые аспекты консультирования пациентов с РЗ, планирующих зачатие. По сравнению с положениями 2016 г. был добавлен пункт D, а другие пункты были существенно пересмотрены.

Рекомендации

I. Противоревматические препараты, применяемые до и во время беременности (см. табл. 3)

1. Гидроксихлорохин (ГКХ), хлорохин, азатиоприн (АЗА), меркаптопурин, циклоспорин (ЦС), такролимус, сульфасалазин (ССЗ) и колхицин разрешаются к применению во время беременности.

Для этих препаратов получены данные, указывающие на отсутствие увеличения частоты врожденных пороков развития или других неблагоприятных исходов беременности [1, 2, 7].

Сведения о безопасности при беременности противомаларийных препаратов основаны на использовании ГКХ в суточной дозе ≤ 400 мг; ГКХ следует отдавать предпочтение по сравнению с хлорохином [2, 7].

У женщин с нормальным метаболизмом тиопурина АЗА можно применять в суточной дозе до 2 мг/кг на протяжении всей беременности [1].

ЦС и такролимус можно назначать во время беременности в минимальной эффективной дозе [1, 2].

ССЗ разрешено продолжать принимать в дозе до 2 г/сут на протяжении всей беременности [1, 8]. Поскольку ССЗ ингибирует абсорбцию фолатов, рекомендуется одновременный ежедневный прием фолиевой кислоты [2, 9].

Назначение колхицина допустимо при беременности в дозе 1–2 мг/сут [2].

2. Циклофосфамид (ЦФ), метотрексат (МТ) и микофенолата мофетил (ММФ) оказывают тератогенное действие и должны быть отменены до наступления беременности.

Пациенткам, получающим ЦФ, МТ и ММФ, следует использовать надежные средства контрацепции, а в случае планирования семьи прием этих препаратов необходимо прекратить до зачатия (МТ за 1–3 мес; ММФ за 1,5 мес; ЦФ за 3 мес) [1, 10].

3. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и преднизолон (ПЗ) могут быть назначены во время беременности, если это требуется для контроля активности заболевания. При необходимости с целью контроля активности заболевания следует рассмотреть возможность назначения или замены разрешенных при беременности синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

В последнее время появились данные о дозо- и время-зависимых нежелательных явлениях НПВП и глюкокортикоидов (ГК), что ограничивает возможности их применения при беременности. Для контроля активности заболевания следует рассматривать схемы лечения, позволяющие снизить потребность в приеме ГК и НПВП путем подбора разрешенных при беременности сБПВП (см. пункт 1) или ГИБП (см. пункт 5).

3а. Во время беременности НПВП следует применять только периодически и прекратить их прием после 28 нед гестации. Из-за ограниченных данных о селективных ингибиторах циклооксигеназы (ЦОГ) 2 предпочтение отдается неселективному НПВП (нНПВП) с коротким периодом полувыведения (например, ибупрофену). При возникновении трудностей с зачатием необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема НПВП.

Имеющиеся данные о воздействии НПВП на ранних сроках беременности свидетельствуют об отсутствии повышенного риска выкидыша или тератогенного эффекта [1, 2]. Наиболее достоверные данные имеются в отношении ибупрофена и диклофенака, в то время как сведения об ингибиторах ЦОГ2 ограничены [2]. Что касается использования НПВП во II триместре беременности, то, по современным представлениям, их кратковременный прием (7–10 дней) не представляет существенного риска для плода [11, 12]. Использование НПВП следует ограничить в I и II триместрах и прекратить после 28-й гестационной недели (конец II триместра), поскольку на поздних сроках беременности повышаются риски для плода, вызванные применением НПВП [1, 11]. НПВП могут препятствовать овуляции, постоянное перiovуляторное воздействие НПВП может спровоцировать развитие синдрома лютеинизированного неразорвавшегося фолликула и, таким образом, снизить фертильность женщины [2].

3б. При беременности дозу ПЗ по возможности следует сократить до поддерживающей ≤ 5 мг/сут или отменить препарат. Целесообразность применения его более высоких доз следует сопоставлять с риском осложнений у матери и плода.

ПЗ не ассоциируется с повышенной частотой врожденных пороков развития и может применяться во время беременности, если это необходимо для контроля активности заболевания [1, 2]. Доза ≤ 5 мг/сут сопряжена с низким риском неблагоприятных последствий, тогда как длительное использование более высоких доз ГК может вызвать такие осложнения, как остеопороз, гестационный диабет, серьезные инфекции у матери и преждевременные роды [2].

4. При тяжелом, рефрактерном заболевании матери во время беременности можно рассмотреть применение ГК в виде внутривенных (в/в) инфузий, в частности пульс-терапию метилпреднизолоном (МП), разрешенных при беременности таргетных сБПВП (тсБПВП) и/или ГИБП, внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), силденафила либо, во II и III триместрах, ЦФ или ММФ.

Наиболее безопасным в данной ситуации является назначение в/в пульс-терапии МП, тсБПВП (см. пункт 1), ГИБП (см. пункт 5), ВВИГ и силденафила [1, 2, 13]. Если нет другого доступного варианта, применение ЦФ или ММФ во II или III триместре беременности может быть оправдано для лечения заболеваний, угрожающих жизни матери [1, 2, 6, 14].

5. При использовании ГИБП во время беременности следует учитывать индивидуальную эффективность препарата и трансплацентарный перенос.

При применении ГИБП во время беременности следует принимать во внимание два важных аспекта. Во-первых, необходимо оценить эффективность препарата в дости-

1) прекращение применения ГИБП на основе IgG₁ к 20-й неделе беременности;

2) прекращение применения препаратов, имеющих Fc-фрагмент, на 30–32-й неделе беременности;

3) продолжение применения препаратов без Fc-фрагмента в течение всей беременности.

5а. Все ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) можно использовать на протяжении всей беременности.

Современные данные показывают, что лечение иФНО α не связано с повышенным риском врожденных пороков развития, выкидышей или любых других неблагоприятных исходов беременности, а также с повышенным риском серьезных инфекций у детей в течение первого года жизни [15, 16].

5б. При необходимости для эффективного контроля течения заболевания у матери могут быть назначены следующие ГИБП, не относящиеся к группе иФНО α : АБЦ, анакинра, белимумаб (БЛМ), канакинумаб, иксекизумаб (ИКСЗ), РТМ, сарилумаб, секукинумаб (СЕК), тоцилизумаб (ТЦЗ) и устекинумаб (УСТ).

Однако для большинства этих ГИБП уровень доказательности ниже, чем для иФНО α [2, 5].

Таблица 1. Основопологающие принципы

Table 1. Fundamental principles

Основопологающие принципы	Уровень согласия	
	среднее (SD)	оценка ≥ 8 , %
(А) Всем пациентам, как женщинам, так и мужчинам, следует предлагать раннее и регулярное консультирование по вопросам репродуктивного здоровья и при необходимости корректировку терапии в связи с беременностью	10 (0)	100
(В) Лечение пациентов с РЗ и заболеваниями опорно-двигательного аппарата до зачатия, а также во время и после беременности должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания	9,88 (0,42)	100
(С) Потенциальный риск лекарственной терапии для плода или ребенка должен быть сопоставлен с риском нелеченого заболевания матери	9,92 (0,26)	100
(D) Учитывая пользу грудного вскармливания, женщинам не следует отказываться от него во время приема разрешенных лекарств	9,85 (0,53)	100
(Е) Метод лечения до зачатия, а также во время и после беременности должен быть выбран совместно лечащим врачом и пациенткой	9,92 (0,26)	100

жении или поддержании неактивной фазы заболевания по сравнению с риском его прогрессирования без ГИБП. Во-вторых, начиная примерно с 20-й недели ГИБП на основе IgG подвергаются такому же неонатальному трансплацентарному переносу, опосредованному Fc-рецепторами, как и естественные материнские антитела IgG, и этот процесс постепенно усиливается до родов [2]. Связывание с плацентарным Fc-рецептором наиболее выражено у моноклональных антител IgG₁, например у инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), голимумаба (ГЛМ), ритуксимаба (РТМ), оно слабее у Fc-рекомбинантных белков — этанерцепта (ЭТЦ), абатацепта (АБЦ) и незначительно у молекул без Fc-фрагмента — цертолизумаба пэгола (ЦЗП) [1].

Учитывая, что внутриутробное воздействие ГИБП во второй половине беременности может повлиять на проведение плановой иммунизации у младенца вакцинами, содержащими живые агенты (см. пункт 5d), данный подход требует максимального сокращения использования обсуждаемой группы препаратов [1]:

5с. Данные о безопасном применении при беременности таких ГИБП, как анифролумаб, экулизумаб, гуселькумаб (ГУС), меполизумаб и рисанкизумаб, очень ограничены или отсутствуют. Эти препараты следует применять во время беременности, только если никакие другие разрешенные к использованию в этот период препараты не позволяют эффективно контролировать течение заболевания у матери.

5d. Инактивированные вакцины можно вводить всем младенцам, чьи матери принимали любой ГИБП во время беременности. Введение живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес после родов зависит от срока применения ГИБП во время беременности, степени трансплацентарного переноса ГИБП и типа вакцины.

6. Следует избегать назначения лекарственных средств, для которых имеется недостаточно данных о безопасности во время беременности, пока не будут получены дополнительные доказательства их безопасности. Данная рекомендация относится к следующим препаратам: апремиласт, авакопан, барицитиниб (БАРИ), бозентан, филготииниб, лефлуномид (ЛЕФ), мепакрин, тофацитиниб (ТОФА), упадацитиниб (УПА) и воклоспорин.

Таблица 2. Рекомендации EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, а также у пациентов мужского пола — обновление 2025 г.

Table 2. EULAR recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation, and in male patients — 2025 update

Рекомендации	Препарат и рекомендации по УДД и УУР	Уровень согласия среднее (SD) оценка ≥ 8 , %	
I. Противоревматические препараты, применяемые до и во время беременности			
1. Среди сБПВП и других препаратов, используемых в ревматологической практике, выделяют следующие, разрешенные к применению во время беременности: АЗА или меркаптопурин, хлорохин, колхицин, ЦС, ГКХ, ССЗ и такролимус	2a/В – АЗА, 6-меркаптопурин; 2c/В – хлорохин; 2b/В – колхицин; 2a/В – ГКХ; 2a/В – ССЗ; 2b/В – такролимус	9,91 (0,40)	100
2. ЦФ, МТ и ММФ обладают тератогенным действием и должны быть отменены до наступления беременности	2a/В – ЦФ; 2a/В – МТ; 2a/В – ММФ	10 (0)	100
3. При необходимости для контроля активности заболевания во время беременности можно применять НПВП, ПЗ. Также назначение/замена сБПВП или ГИБП возможно из перечня препаратов, совместимых с беременностью	2a/В – нНПВП (например, ибупрофен, диклофенак); 2b/С – ингибиторы ЦОГ2; 2a/В – ПЗ	9,50 (1,60)	96,16
3a. Во время беременности НПВП следует назначать короткими курсами и отменить после 28 нед беременности. Из-за ограниченных данных о селективных ингибиторах ЦОГ2 предпочтение отдается нНПВП с коротким периодом полувыведения (например, ибупрофену). При возникновении трудностей с зачатием следует рассмотреть вопрос о прекращении приема НПВП		9,73 (0,66)	100
3б. Во время беременности дозу ПЗ по возможности следует снизить до поддерживающей 5 мг/сут с последующей отменой. При назначении более высоких доз необходимо учитывать риск осложнений у матери и плода		9,84 (0,46)	100
4. При тяжелом, рефрактерном к терапии заболевании матери во время беременности можно рассмотреть возможность применения ГК в виде в/в инфузий, в частности пульс-терапию МП, разрешенные при беременности сБПВП и/или ГИБП, ВВИГ, силденафил либо, во II и III триместрах, ЦФ или ММФ	2a/В–5/D – ГИБП (см. пункт 5); 2a/В–2c/В – сБПВП (см. пункт 1); 4/С – ЦФ во II и III триместрах; 3b/С – ВВИГ; 4/С – в/в пульс-терапия МП; 4/D – ММФ во II и III триместрах; 4/С – силденафил	9,40 (1,19)	96,00
5. При применении ГИБП во время беременности следует учитывать индивидуальную эффективность препарата и трансплацентарный перенос		9,80 (0,69)	96,16
5a. Все ГИБП из группы иФНО α можно использовать во время беременности	2a/В – все иФНО α	9,56 (0,96)	92,00
5б. При необходимости для эффективного контроля течения заболевания у матери могут быть назначены следующие ГИБП других групп, не относящиеся к иФНО α : АБЦ, анакинра, БЛМ, канакинумаб, ИКЗ, РТМ, сарилумаб, СЕК, ТЦЗ и УСТ	2b/В–4/С – для ГИБП, не относящихся к группе иФНО α : 4/С – АБЦ; 4/С – анакинра; 4/С – БЛМ; 4/С – канакинумаб; 4/С – ИКЗ; 4/С – РТМ; 4/С – сарилумаб; 4/С – СЕК; 4/С – ТЦЗ; 2b/В – УСТ	9,29 (1,19)	95,84
5с. Данные о безопасном применении при беременности таких ГИБП, как анифролумаб, экулизумаб, ГУС, меполизумаб и рисанкизумаб, ограничены или отсутствуют. Эти препараты следует использовать, только если никакие другие разрешенные к применению при беременности препараты не позволяют эффективно контролировать течение заболевания у матери	5/D – анифролумаб; 4/С – экулизумаб; 5/D – ГУС; 4/С – меполизумаб; 5/D – рисанкизумаб	9,76 (0,51)	100
5d. Инактивированные вакцины можно вводить всем младенцам, чьи матери получали любой ГИБП во время беременности. Введение живых аттенуиро-	2b/В ^a –5/D ^b	9,40 (1,33)	85,18

Рекомендации	Препарат и рекомендации по УДД и УУР	Уровень согласия среднее (SD) оценка ≥ 8 , %	
ванных вакцин в течение первых 6 мес после родов зависит от срока применения ГИБП во время беременности, степени трансплацентарного переноса ГИБП и типа вакцины ^{a,b}			
6. Следует избегать назначения препаратов, для которых недостаточно данных о безопасности применения во время беременности, пока не будут получены дополнительные доказательства их безопасности. Данная рекомендация относится к следующим препаратам: апремиласт, авакопан, БАРИ, бозентан, филготиниб, ЛЕФ, мепакрин, ТОФА, УПА и воклоспорин	5/D – апремиласт; 5/D – авакопан; 5/D – БАРИ; 5/D – бозентан; 5/D – филготиниб; 2b/B – ЛЕФ; прекратить прием за 5 периодов полувыведения (3,5 мес) до беременности или использовать процедуру ускоренного выведения препарата (например, холестирамин); 4/C – мепакрин; 4/C – ТОФА; 5/D – УПА; 5/D – воклоспорин	9,74 (0,65)	100
II. Противоревматические препараты в период лактации			
1. К числу препаратов, разрешенных к применению при грудном вскармливании, относятся: АЗА, меркаптопурин, цеlexоксид, хлорохин, колхицин, ЦС, ГКХ, ВВИГ, МП, нНПВП (например, ибупрофен), ПЗ, ССЗ и такролимус	2a/B – АЗА, меркаптопурин; 4/C – цеlexоксид; 4/C – хлорохин; 2a/B – колхицин; 2a/B – ЦС; 2a/B – ГКХ; 2a/B – ВВИГ; 2a/B – в/в пульс-терапия МП; 2a/B – нНПВП (например, ибупрофен); 2a/B – ПЗ; 2a/C – ССЗ; 2a/B – такролимус	9,73 (0,60)	100
2. Для ГИБП характерно минимальное проникновение в грудное молоко и ограниченная системная абсорбция у детей, находящихся на грудном вскармливании, что обусловлено физико-химическими и фармакокинетическими свойствами этих препаратов. Продолжение терапии иФНО α , а также другими ГИБП следует считать допустимым при грудном вскармливании	2a/B – все иФНО α ; 2a/B – 5/D – не иФНО α ; 4/C – АБЦ; 2a/B – анакинра; 5/D – анифролумаб; 4/C – БЛМ; 2a/B – канакинумаб; 5/D – экулизумаб; 5/D – ГУС; 5/D – ИКЗ; 5/D – меполизумаб; 5/D – рисанкизумаб; 2a/B – РТМ; 4/C – сарилумаб; 5/D – СЕК; 4/C – ТЦЗ; 2a/B – УСТ	9,69 (0,54)	100
3. Препараты, для которых имеются ограниченные данные о безопасности (либо эти данные отсутствуют) при грудном вскармливании			
3a. Поскольку следующие препараты проникают в грудное молоко в очень низкой концентрации, они могут назначаться при грудном вскармливании, если нет возможности использовать другой препарат, разрешенный к применению в этот период: бозентан, силденафил и МТ (≤ 25 мг/нед)	4/C – бозентан, силденафил; 4/C – МТ ≤ 25 мг/нед	8,85 (2,26)	85,18
3б. Препараты, для которых имеются ограниченные данные о безопасности (либо эти данные отсутствуют) при грудном вскармливании, в частности апремиласт, авакопан, БАРИ, ЦФ, эторикоксиб, филготиниб, илопрост, ЛЕФ, ММФ, ТОФА, УПА и воклоспорин, не должны применяться у кормящих женщин, у них следует рассмотреть возможность использования альтернативных лекарств	5/D – апремиласт; 5/D – авакопан; 5/D – БАРИ; 4/D – ЦФ; 5/D – эторикоксиб; 5/D – филготиниб; 5/D – илопрост; 5/D – ЛЕФ; 5/D – ММФ; 4/D – ТОФА; 5/D – УПА; 5/D – воклоспорин	9,59 (0,93)	96,30
III. Противоревматические препараты у пациентов мужского пола			
1. Лечение следующими препаратами не оказало клинически значимого влияния на репродуктивную функцию и может быть назначено пациентам мужского пола, планирующим зачатие: АЗА или меркаптопурин, колхицин, ЦС, ГКХ и хлорохин, ВВИГ, ЛЕФ, МТ ≤ 25 мг/нед, ММФ, НПВП, ПЗ, силденафил, ССЗ, такролимус, ГИБП	2b/B – АЗА или меркаптопурин; 2c/C – колхицин; 2b/B – ЦС; 2c/C – ГКХ и хлорохин; 5/D – ВВИГ; 2c/C – ЛЕФ; 2b/C – МТ ≤ 25 мг/нед; 2b/C – ММФ; 2b/C – НПВП; 2b/B – ПЗ; 4/C – силденафил; 2b/C – ССЗ; может оказывать обратимое влияние на качество спермы. Если зачатие не наступает, следует рассмотреть возможность прекращения приема препарата наряду с изучением других причин бесплодия; 2b/B – такролимус; 1b/B – все иФНО α ; 2b/C – 5/D – другие ГИБП; 4/C – АБЦ; 4/C – анакинра; 5/D – БЛМ; 4/C – канакинумаб; 4/C – ИКЗ; 4/C – РТМ; 5/D – сарилумаб; 4/C – СЕК; 4/C – ТЦЗ; 2b/C – УСТ	9,48 (1,04)	96,00
2. Прием ЦФ связан с потенциальным риском необратимого бесплодия в зависимости от дозы. Пациенты мужского пола должны быть проконсультированы по вопросу сохранения фертильности до начала лечения	2b/B – ЦФ	9,88 (0,43)	100

Рекомендации	Препарат и рекомендации по УДД и УУР	Уровень согласия среднее (SD)	оценка ≥ 8 , %
3. Данные о влиянии на репродуктивную функцию мужчин таких препаратов, как анифролумаб, апремиласт, авакопан, БАРИ, бозентан, экулизумаб, филготиниб, ГУС, меполизумаб, ризанкизумаб, ТОФА, УПА и воклоспорин, ограничены или отсутствуют. Требуется рассмотреть возможность перехода на другой противоревматический препарат у пациентов мужского пола, планирующих зачатие	5/D – анифролумаб; 5/D – апремиласт; 5/D – авакопан; 5/D – БАРИ; 5/D – бозентан; 5/D – экулизумаб; 1/B–4/C – филготиниб: отсутствие негативного влияния на качество спермы, но очень ограниченные данные об исходе беременности; 5/D – ГУС; 5/D – меполизумаб; 5/D – ризанкизумаб; 4/C – ТОФА; 5/D – УПА; 5/D – воклоспорин	9,23 (1,30)	92,31

Примечание. УДД – уровень достоверности доказательств; УУР – уровень убедительности рекомендаций.

^aВакцинация против ротавируса может быть проведена в соответствии с графиком вакцинации младенцев, которые внутриутробно подвергались воздействию любого ГИБП из группы иФНО α (УДД/УУР: 2b/В). Вакцинация БЦЖ должна быть отложена на 6 мес у младенцев, которые внутриутробно подвергались воздействию ГИБП из группы иФНО α с трансплацентарной передачей во второй половине беременности (т. е. АДА, ГЛМ и ИНФ после 20-й гестационной недели; ЭТЦ после 32-й гестационной недели; УДД/УУР: 2b/В). ЦЗП имеет минимальный или нулевой трансплацентарный перенос и не требует изменений в графике вакцинации младенцев (УДД/УУР: 2b/В).

^bВ связи с ограниченными данными о применении живых аттенуированных вакцин у младенцев, чьи матери принимали ГИБП, не относящиеся к группе иФНО α , во II и III триместрах беременности, следует отложить введение живых вакцин на 6 мес (УДД/УУР: 4/C–5/D).

^cВ разделе III.1 (лекарственные средства, применяемые у пациентов мужского пола) указаны следующие препараты, не относящиеся к иФНО α : АБЦ, анакинра, БЛМ, канакинумаб, ИКЗ, РТМ, сарилумаб, СЕК, ТЦЗ и УСТ.

II. Противоревматические препараты в период лактации (см. табл. 4)

1. *Лекарственными средствами, разрешенным к применению при грудном вскармливании, относятся АЗА, меркаптопурин, цеlexоксид, хлорохин, колхицин, ЦС, ГКХ, ВВИГ, МП, НПВП (например, ибупрофен), ПЗ, ССЗ и такролимус.*

2. *Для ГИБП характерно минимальное присутствие в грудном молоке и ограниченная системная абсорбция у детей, находящихся на грудном вскармливании, что обусловлено их физико-химическими и фармакокинетическими свойствами. Продолжение терапии иФНО α , а также другими ГИБП следует считать допустимым при грудном вскармливании.*

3а. *Препараты, для которых имеются ограниченные данные о безопасности (либо эти данные отсутствуют) при грудном вскармливании, в частности бозентан, силденафил и МТ (≤ 25 мг/нед), ввиду очень низкого содержания их в грудном молоке, могут назначаться в этот период, если нет возможности использовать другой препарат, разрешенный к применению.*

3б. *Препараты, для которых имеются ограниченные данные о безопасности (либо эти данные отсутствуют) при грудном вскармливании, в частности апремиласт, авакопан, БАРИ, ЦФ, эторикоксид, филготиниб, илопрост, ЛЕФ, ММФ, ТОФА, УПА и воклоспорин, не должны применяться у кормящих женщин, следует рассмотреть возможность назначения альтернативных лекарств.*

III. Противоревматические препараты у пациентов мужского пола (см. табл. 5)

1. *Лечение такими препаратами, как АЗА, меркаптопурин, колхицин, ЦС, ГКХ и хлорохин, ВВИГ, ЛЕФ, МТ ≤ 25 мг/нед, ММФ, НПВП, ПЗ, силденафил, ССЗ, такролимус, ГИБП, не оказывало клинически значимого влияния на репродуктивную функцию и может быть назначено пациентам мужского пола, планирующим зачатие.*

Также имеются данные, что прием МТ, ЛЕФ и ММФ мужчинами, планирующими зачатие, является безопасным, поскольку не получено доказательств повышенного риска развития врожденных дефектов у детей [2, 16–18].

2. *Прием ЦФ связан с потенциальным риском необратимого бесплодия в зависимости от дозы. Пациенты мужского пола должны быть проинформированы о возможностях сохранения фертильности до начала лечения.*

Рекомендуется консультировать мужчин по вопросам сохранения фертильности до начала лечения и прекратить прием ЦФ не менее чем за 3 мес до попытки зачатия.

3. *Данные о влиянии на репродуктивную функцию у мужчин при лечении такими препаратами, как анифролумаб, апремиласт, авакопан, БАРИ, бозентан, экулизумаб, ГУС, меполизумаб, ризанкизумаб, ТОФА, УПА и воклоспорин, ограничены или отсутствуют. Требуется рассмотрение возможности перехода на другой противоревматический препарат у пациентов мужского пола, планирующих зачатие.*

Заключение. По сравнению с предыдущей версией клинических положений EULAR по применению противоревматических препаратов до зачатия, во время беременности и кормления грудью, опубликованной в 2016 г. [1], произошли существенные изменения. Во-первых, это более широкое использование ГИБП в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации. Среди всех ГИБП иФНО α имеют наивысший уровень доказательности в отношении благополучного течения беременности и развития плода. Кроме того, иФНО α являются наиболее изученными ГИБП в период лактации у женщин и в репродуктивном периоде у мужчин. Информации о ГИБП, не относящихся к группе иФНО α , значительно меньше, реже проводится их сравнение с показателями контрольных групп, часто эти данные зависят от тяжести заболевания или приема лекарств. Поэтому рекомендации для ГИБП, в отношении которых данные ограничены либо отсутствуют, также основаны на их физико-химическом и фармакокинетическом сходстве с иФНО α . Предполагается, что ГИБП на основе IgG имеют такой же уровень трансплацентарного переноса во второй половине беременности и минимальную передачу в грудное молоко. Учитывая, что лечение ГИБП на поздних сроках беременности может повлиять на применение живых вакцин у детей, подвергавшихся воздействию этих препаратов внутриутробно, была включена новая рекомендация по вакцинации младенцев, у которых имело место внутриутробное воздействие ГИБП. В настоящее время у кормящих женщин все ГИБП рассматриваются как препараты, разрешенные к применению при грудном вскармливании, на основании схожего размера

Таблица 3. Противоревматические препараты, назначаемые при беременности
Table 3. Antirheumatic drugs prescribed in pregnancy

Препараты, разрешенные к применению при беременности	Препараты, разрешенные к применению при необходимости контроля активности заболеваний у беременных	Препараты, разрешенные для лечения тяжелых, рефрактерных к терапии форм заболеваний у беременных либо при невозможности использования других препаратов	Препараты, которые следует отменить до зачатия из-за их тератогенного действия	Препараты, применение которых следует избегать из-за недостаточности данных об их использовании при беременности					
препарат	УД/УУР	препарат	УУД/УУР	препарат	УУД/УУР				
ГКХ	2а/В	УСТ	2б/В	В/в МП	4/С	ЦФ ^а	2а/В	Апремиласт	5/Д
Хлорохин	2с/В	ТЦЗ, сарилумаб	4/С	ВВИГ	3б/С	ММФ ^а	2а/В	Авакопан	5/Д
ССЗ	2а/В	Анакинра, канакинумаб	4/С	Сидленафил	4/С	МТ	2а/В	ИЈАК: ТОФА, БАРИ, УПА, филлотиниб	4/С–5/Д
АЗА, 6-меркапто-пурин	2а/В	СЕК, ИКЗ	4/С	Экулизумаб	4/С				
ЦС Такролимус	2а/В 2б/В	АБЦ	4/С	Меполизумаб	4/С				
Колхицин	2б/В	РТМ, БЛМ	4/С	ГУС, рисанкизумаб	5/Д				
ИФНОα: АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ, ИНФ	2а/В			Анифролумаб	5/Д				
НПВП ^б (предпочительно ибупрофен, диклофенак); 2б/С – только ингибиторы ЦОГ2 коротким курсом, прекратить прием после 28 нед беременности	2а/В – ибупрофен, диклофенак; 2б/С – ингибиторы ЦОГ2								
ПЗ ^б (целевая доза ≥5 мг/сут	2а/В								

Примечание. ИЈАК – ингибиторы Јнус-киназ.

^аМожет быть рассмотрен при тяжелых органических или угрожающих жизни заболеваниях во II и III триместрах беременности: ЦФ (УД/УУР – 4/С), ММФ (УД/УУР – 4/Д).

^бРекомендуется ограниченное применение: может быть рассмотрено, если необходимо контролировать активность заболевания.

Примечание. ИАК – ингибиторы Янус-киназ.

^аМожет быть рассмотрен при тяжелых органических или угрожающих жизни заболеваниях во II и III триместрах беременности: ЦФ (УУД/УУР – 4/С), ММФ (УУД/УУР – 4/Д).

^бРекомендуется ограниченное применение: может быть рассмотрено, если необходимо контролировать активность заболевания.

Таблица 4. Противоревматические препараты, разрешенные к применению в период лактации
Table 4. Antirheumatic drugs permitted for use in lactation

препарат	Препараты, разрешенные к применению при грудном вскармливании		Препараты, разрешенные к применению при грудном вскармливании при невозможности использования альтернативных препаратов		Препараты, назначения которых следует избегать в период грудного вскармливания из-за недостаточности данных	
	УД/УУР	препарат	УУД/УУР	препарат	УД/УУР	препарат
НПВП (предпочтительно ибупрофен, целекоксиб)	2а/В – ибупрофен; 4/С – диклофенак	УСТ	2а/В	Бозентан, силденафил	4/С	Апремиласт
ПЗ, в/в МП	2а/В	ТЦЗ, сарилумаб	4/С	МТ ≤25 мг/нед	4/С	Авакопан
ГКХ Хролохин	2а/В 4/С	Анакинра, канакинумаб	2а/В			ЦФ
ССЗ	2а/С	СЕК, ИКЗ	5/Д			Эторикоксиб
Азатиоприн, 6-меркаптопурин	2а/В	ГУС, ризанкизумаб	5/Д			Илопрост
ЦС, такролимус	2а/В	Анифролумаб	5/Д			ИЛК: ТОФА, БАРИ, УПА, филлотиниб
ВВИГ	2а/В	Метопрололумаб	5/Д			ЛЕФ
Колхицин	2а/В	Экулизумаб	5/Д			ММФ
ИФНОα: АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ, ИНФ	2а/В	АБЦ	4/С			Воклоспорин
		РТМ БЛМ	2а/В 4/С			

Таблица 5. Противоревматические препараты у пациентов мужского пола, планирующих зачатие
Table 5. Antirheumatic drugs in male patients planning conception

Препараты, разрешенные у пациентов мужского пола, планирующих зачатие		Препараты, применения которых следует избегать ввиду отсутствия данных об их использовании у этой категории пациентов, требуется рассмотрение альтернативных препаратов		Препараты, прием которых следует исключить у пациентов мужского пола, планирующих зачатие	
препарат	УДД/УУР	препарат	УДД/УУР	препарат	УДД/УУР
НПВП	2b/C	ИЖАК: филготиниб, ТОФА, БАРИ, УПА	1/B–4/C – филготиниб ^b ; 4/C – ТОФА; 5/D – БАРИ, УПА	ЦФ	2b/B
ПЗ	2b/B	Апремиласт	5/D		
ГКХ, хролохин	2c/C	Авакопан	5/D		
ССЗ ^a	2b/C	Бозентан	5/D		
МТ ≤25 мг/нед	2b/C	Воклоспорин	5/D		
ЛЕФ	2c/C	ГУС, рисанкизумаб	5/D		
Азатиоприн, 6-меркаптопурин	2b/B	Анифролумаб	5/D		
ЦС, такролимус	2b/B	Меполизумаб	5/D		
ММФ	2b/C	Экулизумаб	5/D		
Колхицин	2c/C				
Силденафил	4/C				
ИФНОα: АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ, ИНФ	1b/B				
УСТ	2b/C				
ТЦЗ Сарилумаб	4/C 5/D				
Анакинра, канакинумаб	4/C				
СЕК, ИКЗ	4/C				
АБЦ	4/C				
РТМ БЛМ	4/C 5/D				
ВВИГ	5/D				

^aНегативного влияния на качество спермы нет, но данные об исходе беременности очень ограничены.

^bМожет оказывать обратимое влияние на качество спермы; если зачатие не наступает, следует рассмотреть возможность прекращения приема препарата наряду с изучением других причин бесплодия.

молекул и фармакокинетических свойств [1]. Во-вторых, в текущем обновлении рекомендуется более ограниченное применение НПВП и пероральных ГК у женщин до зачатия и во время беременности в связи с потенциальным риском

для плода и матери, который зависит от дозы препарата и продолжительности лечения. В-третьих, были включены рекомендации по применению противоревматических препаратов у мужчин, планирующих зачатие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):795–810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
2. Rüeegg L, Pluma A, Hamroun S, et al. EULAR recommendations for use of anti-

- rheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025 Jun;84(6):910–926. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.023.
3. Pluma A, Hamroun S, Rüeegg L, et al. Antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: a systematic literature review informing the 2024 update of the

- EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2025 Sep;84(9):1561–1590. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.021.
4. Singh M, Wambua S, Lee SI, et al; MuM-PreDiCT. Autoimmune diseases and adverse pregnancy outcomes: an umbrella review. *BMC Med.* 2024 Mar 5;22(1):94. doi: 10.1186/s12916-024-03309-y.

5. Bosshard N, Zbinden A, Eriksson KK, Förger F. Rituximab and Canakinumab Use During Lactation: No Detectable Serum Levels in Breastfed Infants. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun;8(2):1043-1048. doi: 10.1007/s40744-021-00313-z. Epub 2021 May 17.
6. Russell MD, Dey M, Flint J, et al; BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3;62(4):e48-e88. doi: 10.1093/rheumatology/keac551.
7. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al; OTIS Collaborative Research Group. Birth Outcomes in Women Who Have Taken Hydroxychloroquine During Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):711-724. doi: 10.1002/art.42015.
8. Nørgerd BM, Friedman S, Kjeldsen J, Nielsen J. The safety of paternal and maternal use of 5-aminosalicylic acid during conception and pregnancy: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Nov;56(9):1349-1360. doi: 10.1111/apt.17189.
9. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):1-27. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac115.
10. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191.
11. Dathe K, Frank J, Padberg S, et al. Fetal adverse effects following NSAID or metami-zole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Aug 26;22(1):666. doi: 10.1186/s12884-022-04986-4.
12. Choi EY, Jeong HE, Noh Y, et al. Neonatal and maternal adverse outcomes and exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs during early pregnancy in South Korea: A nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2023 Feb 27;20(2):e1004183. doi: 10.1371/journal.pmed.1004183.
13. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли у пациенток с ревматоидным артритом во время беременности: собственные наблюдения. *Терапия*. 2019; (8):59-66.
14. Трофимов ЕА, Мазуров VI, Gaidukova IZ. The use of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis during pregnancy: own observations. *Terapiya*. 2019;(8):59-66. (In Russ.).
15. Orozco-Guillen AO, Abraham VS, Moguel Gonzalez B, et al. Kidney-Limited Full-House Lupus-like Membranous Nephropathy and Membranoproliferative Glomerulonephritis in Pregnancy. *Kidney Int Rep*. 2023 Jan 16;8(4):932-938. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.006.
16. Rüegg L, Hamroun S, Sanjurjo A, et al. POS0886 No increased risks of serious infections in infants after in-utero exposure to tnfi inhibitors: a systematic review and meta-analysis informing the EULAR task force on antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83:1144-1145. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.2677.
17. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020 Nov 1; 26(6):961-1001. doi: 10.1093/humupd/dmaa022.
18. Andersen JB, Wandall-Holm MF, Magyari M. Pregnancy outcomes following maternal or paternal exposure to teriflunomide in the Danish MS population. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Mar;59:103529. doi: 10.1016/j.msard.2022.103529.
19. Perez-Garcia LF, Röder E, Krijthe BP, et al. Is methotrexate safe for men with an immune-mediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX). *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1068-1075. doi: 10.1136/ard-2023-224032.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.09.2025/05.11.2025/09.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Грива А.И. <https://orcid.org/0000-0002-1098-1418>
Свиницкая И.С. <https://orcid.org/0000-0002-1317-8276>
Лиходкин В.А. <https://orcid.org/0000-0001-7651-7709>
Трофимова А.С. <https://orcid.org/0000-0001-5926-7912>