

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Dorota Szczablowska¹, Dariusz Serwin¹, Andrzej Hebzda¹,
Stanisław Wojtuń², Iwon Gryś¹

Received: 20.05.2011

Accepted: 02.06.2011

Published: 31.07.2011

Nieswoiste zapalenia jelit a płodność, przebieg ciąży, porodu i karmienie piersią

Non-specific enteritis and fertility, course of gestation, labour and breast feeding

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwon Gryś

² Klinika Gastroenterologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Adres do korespondencji: lek. med. Dorota Szczablowska, ul. Wrocławska 1-3, 30-901 Kraków, tel. kom.: 603 588 476,

e-mail: dorota.szczablowska@gmail.com

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Do nieswoistych zapaleń jelit zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna. Ponieważ szczyt zapadalności na te choroby przypada między 15. a 35. rokiem życia, a więc dotyczy osób w okresie prokreacyjnym, rodzi się szereg pytań i wątpliwości na temat wpływu tych schorzeń oraz ich leczenia na płodność, a także przebieg ciąży, porodu i ewentualne bezpieczeństwo późniejszego karmienia piersią. W opracowaniu zostały przedstawione zasady leczenia nieswoistych zapaleń jelit u mężczyzn oraz u kobiet planujących posiadanie potomstwa, jak również kobiet będących w ciąży i karmiących. Należy podkreślić, że sam fakt rozpoznania nieswoistych chorób zapalnych jelit nie jest bezpośrednim przeciwwskazaniem do zajścia w ciążę. Ciąża nie stanowi również wskazania do przerwania leczenia tych chorób, tj. nieswoistych zapaleń jelit, gdyż zaostrezenie ich przebiegu wiąże się z większym ryzykiem dla potomstwa w porównaniu z niebezpieczeństwem wynikającym z wdrożenia nawet agresywnego, a skutecznego leczenia. Aktywacja tych chorób zwiększa zarówno ryzyko poronień, jak i porodów przedwczesnych oraz wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Nieprzerwana farmakoterapia nieswoistych zapaleń jelit środkami niemającymi działania karcynogenne ma istotny wpływ na urodzenie zdrowego dziecka. Optymalnym czasem do zajścia w ciążę w takim przypadku jest okres po trwającej przynajmniej 3 miesiące remisji choroby. W okresie planowania ciąży zaleca się suplementację kwasu foliowego.

Słowa kluczowe: nieswoiste zapalenia jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelit, płodność, ciąża, karmienie piersią

Summary

The non-specific enteritis include ulcerative inflammation of the large intestine and the Crohn's disease. As the peak of incidence of the diseases is between 15 and 35 years old and these concerns people in procreative period, some questions and doubts on the influence of the diseases and their treatment on fertility, the course of gestation, labour and the safety of breast feeding are born. In the paper, some rules on the treatment of nonspecific enteritis in males and females planning having offspring as well as pregnant and feeding females are showed. It should be underlined that non-specific enteritis are not contraindication to become pregnant. Gestation also does not constitute indication for the non-specific enteritis treatment interruption. It should be underlined that gestation is not indication for the non-specific enteritis treatment interruption as their exacerbation relates to higher risk for offspring than implementation of an invasive but successful treatment. The disease activation increases the risk of miscarriage, preterm labours and intrauterine death of foetus. Continuous pharmacotherapy of the enteritis with non-carcinogenic substances has great influence on the birth of a healthy child. The best time to become pregnant is the period after at least 3 months of the disease remission. At the time of gestation planning, folic acid supplementation is indicated.

Key words: non-specific enteritis, Crohn's disease, ulcerative enteritis, fertility, gestation, breast feeding

Do najczęstszych i najlepiej poznanych nieswoistych chorób zapalnych jelit (*inflammatory bowel disease, IBD*) zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ulcerative colitis, UC*) i chorobę Leśniowskiego-Crohna (*Crohn's disease, CD*). Choć etiologia tych chorób pozostaje nieznana, wiemy, że przyczyną ich rozwoju jest koincydencja szeregu czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych. Pierwotnie powstały proces zapalny prowadzi do zwiększonej przepuszczalności uszkodzonej błony śluzowej jelita i zapoczątkowuje wzmożoną reakcję komórek nabłonka na antygeny wewnątrzjelitowe. W efekcie zaburza prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego w obrębie błony śluzowej jelita, co manifestuje się charakterystycznymi objawami klinicznymi. Szczyt zapadalności na IBD przypada między 15. a 35. rokiem życia, a więc dotyczy osób w okresie prokreacyjnym. Stwarza to wiele ważnych problemów związanych z tymi chorobami i ich leczeniem w tym okresie. Istotnym problemem dotyczącym nie tylko młodych kobiet, ale też ich partnerów z IBD jest wpływ samej choroby i stosowanego z jej powodu leczenia na płodność. Ciąża powinna być zaplanowana, ponieważ stan kliniczny kobiety w czasie zapłodnienia należy do najważniejszych czynników decydujących o przebiegu ciąży i urodzeniu zdrowego dziecka. Optymalnym czasem zajścia w ciążę jest okres po przynajmniej 3-miesięcznej remisji choroby. Osobom planującym ciążę zaleca się suplementację kwasu foliowego, jako profilaktykę wad wrodzonych cewy nerwowej.

Bardzo ważna jest ponadto wiedza o dziedziczeniu tych chorób, wpływie ciąży na aktywność choroby i aktywności choroby na rozwój płodu, bezpieczeństwie stosowanego leczenia dla rozwijającego się płodu oraz dziecka w okresie laktacji.

Dziedziczenie w IBD ma charakter wielogenowy. Mimo że choroby te nie są chorobami dziedzicznymi w ścisłym tego słowa znaczeniu, rodzice mogą przekazać potomstwu predyspozycję do zachorowania. Zwiększone ryzyko rozwoju IBD obserwuje się u krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) i u bliźniąt jednojajowych. Jeżeli CD występuje u jednego z rodziców, to prawdopodobieństwo zachorowania dziecka na tę chorobę wynosi 7,5-10%, dla wszystkich form IBD – 5%. W przypadku choroby obojga rodziców ryzyko zachorowania dziecka wynosi 20-35%⁽¹⁾. Jeżeli jedno dziecko jest chore, to ryzyko ujawnienia się choroby u rodzeństwa wynosi 2-6%, a u rodzica – 1-5%⁽²⁾. Genetyczne predyspozycje odgrywają większą rolę w przypadku CD niż UC⁽³⁾.

U mężczyzn chorujących na IBD w porównaniu z grupą zdrowych nie stwierdza się większego odsetka niepłodności. Wyjątkiem jest grupa pacjentów, u których występują wrzody i przetoki w okolicy odbytu i miednicy. Również w grupie chorych po rozległych zabiegach chirurgicznych, szczególnie z wytworzeniem zbiornika ka-

łowego (*j-pouch*), może dochodzić do zaburzeń erekcji oraz wstecznej ejakulacji.

Stosowanie sulfasalazyny w leczeniu IBD może wiązać się z odwracalną oligospermią oraz z zaburzeniami morfologii i ruchliwości plemników. Następstw tych nie obserwuje się u chorych stosujących mesalazynę⁽⁴⁾. Także 6-merkaptopuryna, według niektórych autorów, może powodować zaburzenia spermatogenezy^(1,4). Istnieją ponadto pojedyncze doniesienia o zmniejszeniu jakości nasienia po leczeniu infliksymabem⁽⁴⁾.

U kobiet chorujących na UC prawdopodobieństwo zajścia w ciążę może się zmniejszyć po rozległych zabiegach chirurgicznych, u pozostałych płodność jest porównywalna z płodnością populacji kobiet zdrowych⁽²⁾. Aktywna postać CD istotnie zmniejsza płodność kobiet, co wiąże się z wciągnięciem w proces zapalny jajników i jajowodów^(1,3). Wytworzenie niedoborów (wyniszczenie), do którego dochodzi niekiedy w przebiegu aktywnej postaci CD, może skutkować zaburzeniami miesiączkowania, owulacji i w konsekwencji również niepłodnością⁽⁵⁾.

Nie stwierdza się wpływu sulfasalazyny, glikokortykosteroidów oraz azatiopryny na płodność kobiet, niemniej należy pamiętać o konieczności odstawienia metotreksatu, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, mniej więcej na trzy, cztery miesiące przed planowaną ciążą, ze względu na jego działanie teratogenne⁽³⁾. Każda kobieta w wieku prokreacyjnym w trakcie leczenia metotreksatem powinna stosować antykoncepcję. Nie ma danych o niekorzystnym wpływie leków biologicznych, takich jak: infliksymab, adalimumab, certolizumab, na płodność⁽⁶⁾. Zaobserwowano wysokie wartości TNF- α u osób niepłodnych. W oparciu o sposób działania leków biologicznych (anty-TNF- α) wysuwa się hipotezy na temat możliwości poprawy płodności po zastosowaniu tych leków⁽⁶⁾.

Po rozległych zabiegach chirurgicznych należy odłożyć na później (mniej więcej rok) plany zajścia w ciążę, dopóki rany pooperacyjne się nie wygoją, a choroba nie ustabilizuje.

Opisano nieliczne przypadki zachorowania na UC i CD podczas ciąży. W części przypadków do zachorowania dochodziło u tych kobiet, u których stwierdzano zespół antyfosfolipidowy. Nie odnotowano, aby choroba, która wystąpiła w trakcie trwania ciąży, miała cięższy przebieg od ujawnionej przed zajściem w ciążę⁽⁴⁾.

Obecność remisji choroby w okresie zapłodnienia z dużym prawdopodobieństwem zapowiada utrzymanie remisji choroby w czasie ciąży⁽⁷⁾. Wykazano jednak, że do zaostrzenia choroby dochodzi u 20-25% kobiet z IBD, które w momencie zapłodnienia były w okresie remisji⁽⁴⁾. Zapłodnienie w okresie zaostrzenia choroby zazwyczaj wiąże się z wysoką jej aktywnością w czasie trwania ciąży. Ciąża u kobiety z UC czy CD w okresie remisji nie niesie większego ryzyka powikłań w porównaniu z populacją ogólną. Zaostrzenie objawów cho-

Kategoria	Definicja
A	Badania z grupą kontrolną nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze, możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna
B	Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi, lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, jednak badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły ryzyka dla płodu
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani u ludzi
D	Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko (np. w stanach zagrażających życiu lub chorobach, w których inne, bezpieczne leki nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne)
X	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub u ludzi wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku bądź istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania

Tabela 1. Kategorie bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży zgodnie z kryteriami FDA

robowych w momencie zapłodnienia ma niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronień, porodów przedwczesnych i niskiej masy urodzeniowej dziecka, zwłaszcza w przypadku CD^(2,3,8). Pogorszenie stanu zdrowia w IBD występujące w jednej ciąży nie warunkuje podobnego przebiegu w następnej⁽²⁾. U ciężarnych z CD obserwowano odwrotną korelację między liczbą ciąż a liczbą zabiegów operacyjnych, co może świadczyć o łagodzącym wpływie ciąży na aktywność choroby i ryzyko jej powikłań⁽¹⁾. Zaobserwowano również, że aktywność zapalna w CD jest często niższa podczas ciąży niż jej aktywność w okresie przed zapłodnieniem, co można tłumaczyć faktem, iż jest ona fizjologicznym stanem zwiększonej tolerancji immunologicznej. Udowodniono w badaniach, że w drugiej połowie ciąży zmniejsza się liczba komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T, natomiast wzrasta produkcja glikokortykosteroidów, progesteronu i estrogenów, które mogą dawać efekt immunosupresyjny⁽⁷⁾.

Zaostrzenie IBD w okresie ciąży może skutkować wystąpieniem wad wrodzonych u około 1% dzieci. Monitorowanie przebiegu IBD u ciężarnych polega przede wszystkim na ocenie stanu podmiotowego i przedmiotowego. Czułym markerem aktywności choroby jest CRP, gdyż ciąża nie ma wpływu na jego aktywność. Z badań obrazowych najbezpieczniejsze są ultrasonografia i rezonans magnetyczny (od II trymestru ciąży). Również gastroskopia, rektoskopia czy sigmoidoskopia są badaniami bezpiecznymi w ciąży.

Pacjentki ciężarne nie wymagają specjalnej diety, niemniej powinny zwrócić większą uwagę na kaloryczność posiłków, ze względu na możliwość zaburzeń wchłaniania. Uzupełnienie niedoborów kalorycznych może odbywać się poprzez sondę i leczenie dożylnymi preparatami.

Ciąża nie stanowi wskazania do przerwania leczenia podtrzymującego IBD. Zaostrzenie choroby wiąże się z większym ryzykiem dla potomstwa niż wdrożenie nawet agresywnego, ale skutecznego leczenia⁽³⁾.

Najważniejszym czynnikiem warunkującym prawidłowy przebieg ciąży i urodzenie zdrowego dziecka jest utrzymanie remisji choroby, co w dużej mierze

zależy od prowadzenia leczenia farmakologicznego. Określenie bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków w ciąży jest dość trudne, gdyż ze względów etycznych nie prowadzi się badań w tym kierunku u kobiet ciężarnych z IBD. Generalnie Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wszystkie leki stosowane w ciąży ze względu na bezpieczeństwo stosowania podzieliła na 5 kategorii: A, B, C, D i X. Jednak żaden z tradycyjnie stosowanych leków w przebiegu IBD nie należy do kategorii A, co wynika z ww. przyczyn. Kryteria kwalifikacji do poszczególnych kategorii bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży zgodnie z kryteriami FDA przedstawiono w tabeli 1.

Farmakoterapia jest podstawowym elementem leczenia IBD. Mimo że w każdym przypadku należy uwzględnić profil bezpieczeństwa leków, o ich zawieszeniu można zdecydować jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Obecnie w leczeniu farmakologicznym IBD stosuje się aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki przeciwbakteryjne i probiotyki oraz leki biologiczne.

AMINOSALICYLANY

Sulfasalazyna (kwas 5-aminosalicylowy związany z sulfapyrydyną) hamuje wchłanianie i metabolizm kwasu foliowego, co może prowadzić do wad cewy mózgowej, takich jak: bezmózgowie, rozszczep kręgosłupa, przepukliny oponowo-rdzeniowe, czy wad układu sercowo-naczyniowego i moczowego oraz rozszczepu podniebienia⁽⁹⁾. Mimo to jest lekiem bezpiecznym, który można z powodzeniem przyjmować w ciąży, zaliczanym do kategorii B. Podczas jej stosowania konieczna jest suplementacja kwasu foliowego do 2 mg/dobę. Suplementację kwasu foliowego najbezpieczniej jest wdrożyć mniej więcej miesiąc przed planowaną ciążą. Również mesalazyna, balsalazyna i olsalazyna są pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego. Mesalazyna i balsalazyna należą do kategorii B leków, z kolei olsalazyna do kategorii C. Ich stosowanie nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wad wrodzonych, porodów przedwczesnych lub martwych.

Nie ma konieczności odstawienia pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego przed porodem, gdyż ich stosowanie w dawkach terapeutycznych, w przeciwieństwie do kwasu salicylowego, nie wpływa na agregację płytek i nie powoduje wzrostu ryzyka zaburzeń krzepliwości. Za bezpieczne uważa się aminosalicylany w dawce do 3 g/dobę⁽¹⁾. Również w trakcie karmienia piersią stosowanie aminosalicylanów w standardowych dawkach terapeutycznych nie jest przeciwwskazane. Jednak sulfasalazyna przyjmowana przez matkę karmiącą może zwiększać ryzyko wystąpienia wodnistych i krwistych biegunk u dziecka, dlatego w niektórych przypadkach wskazane jest jej odstawienie.

GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Chociaż glikokortykosteroidy przechodzą przez barierę łożyskową, wiąże się to z niewielkim ryzykiem dla płodu. Należą do kategorii bezpieczeństwa C. Mimo że w badaniach na zwierzętach wykazano, że ich stosowanie w ciąży może nieznacznie zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia rozszczepu wargi lub podniebienia, badania przeprowadzone u kobiet w ciąży nie potwierdziły tych doniesień. Samo zaostrzenie przebiegu choroby może stanowić większe ryzyko dla płodu niż wdrożenie leczenia glikokortykosteroidami. Leki te nie mają wpływu na wystąpienie porodów przedwczesnych. Prednizolon i prednizon po przejściu przez barierę łożyskową są szybko metabolizowane przez łożyskową 11-hydroksygenazę do nieaktywnych metabolitów. Budezonid słabo lub w ogóle nie przenika z przewodu pokarmowego do krążenia systemowego i jest lekiem uznawanym za bezpieczny w ciąży. Wlewki doodbytnicze glikokortykosteroidów można stosować do III trymestru ciąży. Ponieważ stosowane w późnym okresie ciąży wysokie dawki glikokortykosteroidów mogą wywoływać supresję nadnerczy płodu, co może objawiać się apatią lub małą aktywnością noworodka, dzieci pacjentek przyjmujących wysokie dawki glikokortykosteroidów wymagają zwiększonego nadzoru neonatologa. Z kolei w trakcie karmienia w mleku może być obecne zaledwie 5-25% osoczowego poziomu glikokortykosteroidu matki. Poziom leku w osoczu spada o 50% w ciągu 3 godzin od jego przyjęcia, można więc zmniejszyć ekspozycję noworodka na glikokortykosteroidy, wstrzymując się przed karmieniem piersią mniej więcej przez 4 godziny od przyjęcia leku⁽¹⁰⁾. Nie jest to konieczne, jeżeli stosuje się prednizolon w dawce do 20 mg/dobę – w tym przypadku nie ma ryzyka szkodliwego wpływu na noworodka.

AZATIOPRYNA I 6-MERKAPTOPYRYNA

Azatiopryna i 6-merkaptopuryna należą do kategorii D leków i ich stosowanie nie jest zalecane u pacjentów planujących posiadanie potomstwa i w ciąży. Leki te

są względnie bezpieczne dla płodu, ponieważ jego wątroba nie ma enzymów przekształcających azatioprynę i 6-merkaptopurynę do aktywnych metabolitów. Azatiopryna jest metabolizowana *in vivo* do 6-merkaptopuryny. Może ona zwiększać ryzyko porodów przedwczesnych, niskiej masy urodzeniowej dziecka czy zespołu ostrej niewydolności oddechowej u noworodków⁽⁷⁾. U zwierząt doświadczalnych leki te powodują wzrost ryzyka wystąpienia wad wrodzonych, takich jak: rozszczep podniebienia, wady gałek ocznych, szkieletu czy wodogłowie⁽²⁾. Dopuszcza się ich stosowanie u pacjentek, u których terapię rozpoczęto przed ciążą⁽¹⁾ w dawkach odpowiednio do 125 i 75 mg/dobę⁽¹¹⁾. Ze względu na wydzielanie azatiopryny i 6-merkaptopuryny do mleka matki oraz niewielką ilość danych na temat bezpieczeństwa stosowania leków tych nie powinny przyjmować kobiety karmiące⁽⁶⁾.

METOTREKSAT

Jest lekiem teratogennym – kategoria X – i nie powinien być przyjmowany w ciąży i w okresie karmienia piersią. Metotreksat należy odstawić minimum na 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę. Może powodować wady centralnego układu nerwowego, kończyn i twarzoczaszki.

CYKLOSPORYNA

Należy do kategorii C stosowanych leków w ciąży. Dopuszcza się jej przyjmowanie w przebiegu ciężkiego rzutu UC. Cyklosporyna może doprowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego, uszkodzenia nerek lub wątroby u matki⁽¹⁾. Po jej zastosowaniu obserwowano zwiększoną częstość porodów przedwczesnych i częściej małą masę urodzeniową dziecka^(1,3). Pomimo że cyklosporyna przechodzi przez łożysko, nie wykazano jej działania teratogennego i mutagennego u młodych zwierząt⁽⁶⁾.

Stosowanie cyklosporyny jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią – przechodzi do mleka matki i hamuje wzrost dziecka, zwiększając ryzyko karcynogenezy⁽⁶⁾.

ANTYBIOTYKI

Cyprofloksacyna, amoksycylina i metronidazol należą do kategorii B leków – ich krótkotrwałe stosowanie w ciąży wydaje się bezpieczne, niemniej metronidazolu powinno się unikać w I trymestrze ciąży. Dopuszcza się stosowanie amoksycyliny podczas karmienia piersią, natomiast metronidazol i cyprofloksacyna są przeciwwskazane.

Również tetracykliny i sulfonamidy są przeciwwskazane w ciąży.

Rifaksymina, antybiotyk niemal niewchłaniający się z przewodu pokarmowego, należy do kategorii C le-

Kategoria	Podział substancji chemicznych zgodnie z kryteriami FDA
A	
B	Sulfasalazyna, mesalazyna, cyprofloksacyna, amoksylicyna, metronidazol, loperamid, cholestyramina, infliksymab, adalimumab
C	Glikokortykosteroidy, cyklosporyna, rifaksymina
D	Azatiopryna, 6-merkaptopuryna
X	Metotreksat, tetracykliny, sulfonamidy

Tabela 2. Podział substancji chemicznych stosowanych z powodu IBD w Polsce, zgodnie z kryteriami FDA

ków. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania w ciąży.

LEKI PRZECIWBIEGUNKOWE

Loperamid należy do kategorii B i może być stosowany w ciąży.

Również leki adsorpcyjne, takie jak kaolin i pektyna, zalicza się do kategorii B. Nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego i można je stosować u ciężarnych i u karmiących.

Lomotil (difenoksyilat/atropina) należy do kategorii C. Ponieważ nie wiemy, czy lek przechodzi przez łożysko, trzeba podchodzić do jego wdrażania bardzo ostrożnie. Nie należy go stosować u karmiących piersią.

Salicylan bizmutawy w I i II trymestrze zaliczany jest do kategorii C leków, a w III trymestrze, ze względu na ryzyko przedłużania porodu, większą utratę krwi przy porodzie oraz zwiększanie ryzyka śmiertelności okołoporodowej – do kategorii D. Nie zaleca się jego stosowania u karmiących.

Cholestyramina należy do kategorii B leków i może być stosowana w okresie ciąży w celu zapobiegania biegunce tłuszczowej.

LEKI BIOLOGICZNE

Infliksymab i adalimumab należą do kategorii B leków. Są one przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi martwicy guza TNF- α . Nie zwiększają ryzyka poronień ani wad wrodzonych, jednakże z uwagi na brak danych na temat wpływu na układ immunologiczny dziecka ich stosowanie powinno być ograniczone. W opublikowanych w ostatnich dwóch latach doniesieniach zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia wad wrodzonych i anomalii rozwojowych u noworodków matek leczonych lekami biologicznymi^(7,9). Zaleca się przerwanie stosowanego leczenia infliksymabem w III trymestrze ciąży, kiedy to zwiększa się jego przechodzenie przez łożysko. Wydaje się, że certolizumab, który w przeciwieństwie do infliksymabu i adalimumabu jest fragmentem Fab TNF- α , jest bezpieczniejszy w III trymestrze ciąży⁽⁶⁾.

Ponieważ nie ma danych na temat przechodzenia leków biologicznych do mleka matki i ich wpływu na układ immunologiczny dziecka, nie zaleca się karmienia piersią przez matki poddawane leczeniu infliksymabem czy adalimumabem.

Podział substancji chemicznych stosowanych w Polsce zgodnie z kryteriami FDA przedstawiono w tabeli 2.

Leczenie operacyjne nieswoistych zapaleń jelit w trakcie ciąży jest podejmowane tylko ze wskazań nagłych i wiąże się z 53% śmiertelnością matek i dzieci⁽⁵⁾.

UC nie stanowi wskazania do cięcia cesarskiego. Zabieg ten powinien być wykonywany tylko ze wskazań ginekologicznych oraz u pacjentek z koloileostomią, w sytuacjach wytworzonego zbiornika kałowego. Trudniej określić brak wskazań do cięcia cesarskiego u pacjentek z CD, aczkolwiek pacjentki z niepowikłaną chorobą mogą rodzić siłami natury. Cięcia cesarskie w tej grupie pacjentek są częściej wykonywane ze względu na ryzyko rozwoju lub reaktywacji okołoodbytniczej postaci choroby.

Karmienie piersią zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju IBD w późniejszym okresie życia dziecka, natomiast nie wpływa na aktywność choroby matki w okresie połogu⁽⁶⁾. *In vitro* zaobserwowano jednak, że prolaktyna, której wydzielanie jest stymulowane karmieniem, może mieć działanie prozapalne⁽³⁾. Wpływ na nasilenie aktywności choroby zapalnej jelit może oznaczać konieczność redukcji ilości i dawek leków podtrzymujących remisję, gdyż ich stosowanie w okresie karmienia piersią wiąże się z większymi obostrzeniami niż leczenie w okresie ciąży⁽³⁾.

Obecność jednego schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, niekoniecznie związanym z przewodem pokarmowym, może sprzyjać ujawnieniu IBD u krewnego czy nawet u osoby już chorującej.

Palenie papierosów sprzyja rozwojowi CD nie tylko u osoby palącej, ale i u potomstwa palacza. Palenie tytoniu jest czynnikiem utrzymującym chorobę w stadium aktywnym. Nie obserwuje się tej zależności w przypadku UC.

Wobec powyższych faktów można zauważyć, że choroba jednego z rodziców nie musi się wiązać z chorobą potomstwa. Ciąża nie musi być związana z zaostrzeniem choroby jelita, zwłaszcza jeśli do zapłodnienia doszło w okresie remisji, a odpowiednie leczenie jest kontynuowane przez całą ciążę. Pacjentka ciężarna powinna przez cały okres pozostawać pod opieką ginekologa, gastroenterologa i często dietetyka.

Należy pamiętać, że nieprzerwana farmakoterapia UC czy CD w czasie ciąży ma bardzo duży wpływ na urodzenie zdrowego dziecka. Kobieta, która zaszła w nieplanowaną ciążę w okresie zaostrzenia lub w której nawrót choroby nastąpił w trakcie ciąży, powinna być poddana intensywnej farmakoterapii, nie wykluczając interwencji chirurgicznej⁽¹²⁾.

Odstąpienie od leczenia farmakologicznego przed planowaną ciążą czy też w czasie ciąży, ze względu na obawy przed negatywnym wpływem na rozwój i zdrowie dziecka, w konsekwencji prowadzą do aktywacji choroby, to zaś zwiększa ryzyko poronień, porodów przedwczesnych i wewnątrzmacicznego obumarcia płodu⁽⁵⁾. Wobec powyższego na środowisku lekarskim spoczywa obowiązek informowania o konieczności leczenia i sposobie prowadzenia terapii mężczyzn i kobiet planujących posiadanie dzieci.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Waluga M., Hartleb M.: Rozpoznawanie i leczenie chorób gastroenterologicznych u kobiet w ciąży. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4: 61-70.
2. Janczewska B.: Płodność, ciąża i karmienie piersią w nieswoistych zapaleniach jelit. *Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita*, Warszawa 2008.
3. Habal F.M., Kapila V.: Inflammatory bowel disease and pregnancy: evidence, uncertainty and patient decision-making. *Can. J. Gastroenterol.* 2009; 23: 49-53.
4. Marteau P.: IBD and pregnancy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14 suppl. 2: S43-S44.
5. Grześ B., Sozański L., Zimmer M., Bednarz W.: Przebieg ciąży i porodu u ciężarnych po częściowej resekcji jelita w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit (choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego). *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2008; 1: 152-156.
6. Gisbert J.P.: Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; 16: 881-895.
7. Gutkowski K., Hartleb M.: Nieswoiste choroby zapalne jelit u ciężarnych. *Ginekol. Pol.* 2009; 80: 379-382.
8. Bartnik W.: Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2: 215-229.
9. Brar H., Einarson A.: Effects and treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Can. Fam. Physician* 2008; 54: 981-983.
10. Habal F.M., Ravindran N.C.: Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 1326-1332.
11. Radwan P., Radwan-Kwiątek K., Kwiątek M., Skrzydło-Radomańska B.: Wpływ nieswoistych zapaleń jelit na płodność oraz przebieg ciąży i porodu. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2008; 3: 295-301.
12. Grześ B., Sozański L., Zimmer M., Bednarz W.: Cięcie cesarskie kończące ciążę powikłaną ostrym rzutem choroby Leśniowskiego-Crohna. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2008; 1: 69-72.