

Anna M. Pietrzak

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Leczenie nieswoistych zapaleń jelit u kobiet w ciąży

Management of inflammatory bowel diseases in pregnancy

STRESZCZENIE

Każdy przyszły rodzic na nadzieję, że jego dzieci będą zdrowe. Przewlekła choroba, taka jak nieswoiste zapalenie jelit, zwiększa obawy dotyczące seksualności, płodności, przebiegu ciąży i porodu, a także wpływu choroby i jej leczenia na dziecko. Niepokój budzi kwestia dziedziczenia.

Płodność zazwyczaj jest taka jak w populacji ogólnej, chociaż może być obniżona u kobiet z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna i po proktokolektomii z wyłonieniem zbiornika jelitowego. Mężczyźni leczeni sulfasalazyną i metotreksatem mają polekowe, odwracalne zmiany nasienia. Jeśli do zapłodnienia dojdzie w okresie remisji, przebieg ciąży i jej zakończenie są takie jak w populacji ogólnej. Natomiast zaostrzenie choroby może skutkować niską masą urodzeniową i porodem przedwczesnym. Dlatego najważniejsze jest poradnictwo przed ciążą i współpraca gastroenterologa, ginekologa, neonatologa, a czasem chirurga w trakcie ciąży i porodu. Najistotniejszy jest wybór odpowiedniego momentu

na prokreację i uświadomienie przyszłym rodzicom, że utrzymanie remisji przy zastosowaniu adekwatnego leczenia niesie ze sobą mniejsze ryzyko skutków ubocznych dla matki i dziecka niż aktywna choroba. Leczenie zapalenia u ciężarnej wymaga wypośrodkowania między chęcią podtrzymania remisji a obawami dotyczącymi bezpieczeństwa. Większość stosowanych leków, w tym biologiczne, nie zagraża ciąży. Bezwzględnie przeciwwskazany jest metotreksat. Nie ma przeciwwskazań do diagnostyki obrazowej lub endoskopowej, jeśli jest taka konieczność. Także jeśli zajdzie potrzeba operacji, może ona być bezpiecznie przeprowadzona. W większości przypadków poród może się odbyć siłami natury. Aktywna choroba okołodobytowa i zbiornik jelitowy typu J są jedynymi gastrologicznymi wskazaniami do cięcia cesarskiego. Karmienie piersią ma korzystny wpływ na rozwój dziecka, a stosowane leki najczęściej nie są wówczas przeciwwskazane.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 85–96

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, płodność, ciąża, leki w ciąży, poród, karmienie piersią

ABSTRACT

Young adults who have a chronic illness such as inflammatory bowel disease (IBD) may have increased concern about fertility, pregnancy, childbirth, and the future of children health or whether the illness or its treatment may affect the fetus or whether the child will inherit the disease. Fertility is usually normal, although may be decreased in women with active Crohn's disease or after proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis (IPAA). Men taking sulfasalazine, methotrexate or infliximab have drug induced, reversible semen abnormalities. Quiescent disease throughout pregnancy leads

to outcomes similar to those in the general population. Active disease has been associated with preterm birth and low birth weight. The therapeutic alliance between gastroenterologist, obstetrician, neonatologist and surgeon is crucial. Preconception counseling, education and communication are important for the patient to make decision about pregnancy. Conception is advised when IBD is in remission. Maintenance therapy should be continued throughout pregnancy. Achieving remission with medical therapy carries less risk than continuing pregnancy without therapy. Management IBD in pregnancy requires a challenging balance between optimal disease control and drug safety. Most of the drugs used in IBD, including biologics, are safe. Metho-

Adres do korespondencji:

Lek. Anna M. Pietrzak
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5,
02-781 Warszawa
tel.: 22 546 23 28,
faks: 22 546 30 35
e-mail: anpietrzak@gmail.com

trexate is contraindicated. Investigation for diagnostic or therapeutic purposes is warranted and should not be delayed. Emergency surgery, if needed, is generally safe. Caesarean section is indicated in active perianal disease or after IPAA. Breastfeeding should be recommended for its beneficial effects.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 85–96

Key words: inflammatory bowel disease, fertility, pregnancy, drugs during pregnancy, delivery, breastfeeding

WSTĘP

Choroba Leśniowskiego–Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) są przewlekłymi chorobami zapalnymi o nieustalonej etiologii, przebiegającymi z okresami zaostrzeń i remisji. Rozpoczynają się w młodym wieku, ze szczytem zachorowań przypadającym na trzecią dekadę życia. U około połowy pacjentów do rozpoznania dochodzi przed 35. rokiem życia [1]. Zachorowanie przypada zatem najczęściej na okres rozrodczy. Szacuje się, że 25% pacjentek pierwszy raz zajdzie w ciążę po rozpoznaniu choroby zapalnej jelita [2].

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) znacznie pogarszają jakość życia [3]. Objawy, takie jak biegunka i problemy z utrzymaniem higieny intymnej bez wątplenia wpływają na postrzeganie własnego ciała, szczególnie wśród nastolatków i młodych dorosłych. Powikłania po leczeniu steroidami (rozstęp, trądzik, otyłość) przyczyniają się do poczucia braku atrakcyjności i utraty własnej wartości. Młodzi dorośli mogą obawiać się kontaktów seksualnych, szczególnie jeśli doszło do wyłonienia stomii [4]. Wreszcie rozpoznanie NChZJ może mieć niekorzystny wpływ na dotychczasowy związek. To wszystko prowadzi do rozwoju depresji dodatkowo obniżającej samoocenę [5]. Dlatego też, a także z powodu obaw dotyczących wpływu choroby i przyjmowanych leków na prawidłowy przebieg ciąży i późniejszy rozwój dziecka, pacjenci z NChZJ, częściej niż ich zdrowi rówieśnicy, pozostają bezdziejni z wyboru [6].

Tymczasem, przebieg zaplanowanej i prawidłowo prowadzonej ciąży w okresie remisji NChZJ nie odbiega istotnie od wyników w zdrowej populacji, co wykazano w licznych badaniach retrospektywnych, a także w wieloosrodkowym badaniu prospektywnym z grupą kontrolną (*European Crohn Colitis Organisation* [ECCO — EpiCom]), przeprowadzonym w Europie latach 2003–2006 i opublikowanym w 2011 roku [7].

Bardzo ważne jest odpowiednie podejście do wszystkich wspomnianych problemów i otwarta rozmowa z pacjentami. Planowanie

cięży powinno być omawiane wielokrotnie, zwłaszcza że część chorych może nie poruszać tego tematu. Należy omówić potencjalne problemy z płodnością, wpływ aktywności choroby oraz leczenia, w tym chirurgicznego, na przebieg ciąży, znaczenie utrzymania remisji dla zminimalizowania ryzyka powikłań u dziecka, a także wpływ ciąży na przebieg choroby. Sposoby monitorowania i leczenia w czasie ciąży powinny być przedstawione przyszłym rodzicom. Wybór leków musi uwzględniać preferencje pacjentów, aktywność choroby i potencjalną toksyczność. Zyski i ryzyko terapii podtrzymującej w trakcie ciąży powinny być przedstawione zgodnie z najnowszymi danymi z badań naukowych. Omówienia wymaga także karmienie dzieci piersią w trakcie leczenia NChZJ.

PŁODNOŚĆ W NCHZJ

W większości badań udowodniono, że kobiety i mężczyźni z NChZJ w okresie remisji nie mają obniżonej płodności (definiowanej jako niemożność zajścia w ciążę przez rok) w porównaniu z populacją ogólną [8]. Pacjenci ci mają jednak mniej dzieci niż ich zdrowi rówieśnicy, co raczej jest wynikiem świadomego wyboru niż konsekwencją choroby [6]. Jednak zaburzenia funkcji seksualnych występują i w większości przypadków są spowodowane omówionymi wyżej czynnikami psychologicznymi.

Aktywna ChLC zmniejsza płodność u kobiet w kilku mechanizmach, włączając w to zapalenie obejmujące jajniki i jajowody oraz chorobę okołodobytną powodującą dyspareunię [8, 9].

Leczenie sulfasalazyną powoduje odwrotną oligospermię oraz zmniejszoną ruchliwość i nieprawidłową morfologię plemników u 80% leczonych mężczyzn [10]. Zmiany te ustępują po około 2 miesiącach od zaprzestania leczenia. Także metotreksat powoduje oligospermię, zaś infliksimab może zmniejszać ruchliwość plemników [8, 11].

Mężczyźni po proktokolektomii z wyłonieniem zbiornika jelitowego mogą mieć zabu-

rzenia wzrodu i ejakulacji, co nie powoduje jednak całkowitego ustania funkcji seksualnych [12]. Przebyta operacja ma także wpływ na obniżenie płodności u kobiet [13]. Jedną z przyczyn są zaburzenia miesiączkowania, które mogą dotyczyć nawet 58% pacjentek po interwencji chirurgicznej [14]. Wyniki przeglądu systematycznego badań retrospektywnych u kobiet po przebytej proktokolektomii z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego wskazują na zmniejszenie płodności [15]. Opublikowana w 2006 roku metaanaliza 7 badań oceniających pacjentki poddane proktokolektomii z wycięciem zbiornika jelitowego wykazała trzykrotne zwiększenie niepłodności [13]. Jako potencjalne przyczyny w tej grupie chorych brane są pod uwagę pooperacyjne wodniaki, zniszczenie strzępków i niedrożność jajowodów. Nie ma dotychczas dowodów na przewagę operacji laparoskopowych nad klasycznymi [8].

Ponieważ ogólna płodność w NChZJ nie jest obniżona, należy zwrócić uwagę pacjentkom nieplanującym ciąży, że skuteczność doustnej antykoncepcji w NChZJ nie była przedmiotem szczegółowych badań. Hormony wchłaniają się w początkowych odcinkach jelita cienkiego i można zakładać, że u chorych, u których dochodzi do przyspieszonego pasażu lub upośledzonego wchłaniania z powodu zajęcia tej okolicy (w tym z powodu przetok), skuteczność tabletek może być ograniczona. W przypadku wymiotów bądź biegunki trwającej ponad 24 godziny należy postępować zgodnie ze wskazówkami producentów preparatów antykoncepcyjnych (tak jak w przypadku omińnięcia dawki). Rozwiązaniem może być, dostępny także w Polsce, system przezskórny (Evra) bądź dopochwowy (Nuvaring) uwalniające złożone preparaty hormonalne, estrogenowo-progestagenowe.

Doradzenie innych odpowiednich metod antykoncepcji należy do ginekologów, którzy powinni być poinformowani o chorobie zapalnej jelit, szczególnie okolicy okołodbytowej (przetoki, ropnie), ponieważ stanowi to potencjalne przeciwwskazanie do założenia wkładki domaciczej.

PORADNICTWO PRZED CIĄŻĄ

Większość przyszłych rodziców obawia się przekazania choroby dzieciom. Szacuje się, że dzieci rodzica z NChZJ mają około 2–3% ryzyko rozwoju ChLc i 0,5–1% ryzyko rozwoju WZJG. Największe ryzyko rozwoju

którejś z tych chorób, wynoszące około 30%, mają dzieci których oboje rodzice chorują na NChZJ [8]. Rodzinne występowanie NChZJ jest dobrze znane; około 5,5–22,5% pacjentów ma chorego członka rodziny. W takich rodzinach do zachorowania dochodzi w młodszym wieku niż wśród populacji ogólnej. Rodzaj choroby, a nawet lokalizacja są podobne. Dodatni wywiad rodzinny nie ma natomiast wpływu na ciężkość przebiegu choroby, co należy podkreślić w rozmowie z przyszłymi rodzicami.

Dawniej uważano, że kobiety chore na NChZJ rodzą mniej żywych dzieci, mają więcej poronień samoistnych i zgonów wewnątrzmacicznych, a także, że mniejsza jest masa urodzeniowa noworodków. Wskazywano również na to, że częściej dochodzi do porodów przedwczesnych i cesarskim cięciem. Dane te były jednak oparte na badaniach retrospektywnych sprzed wprowadzenia nowoczesnego leczenia [16]. Dlatego też powstają rejestry, które w sposób prospektywny oceniają naturalny przebieg chorób zapalnych. W danych zgromadzonych w rejestrach europejskim (ECCO EpiCom) i amerykańskich (TREAT i PIANO) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między populacją ogólną a chorymi na nieswoiste zapalenie jelit, dotyczących wymienionych wyżej zagadnień, natomiast w rejestrze francuskim (CESAME) stwierdzono zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej noworodka [7, 17–20]. W jednym z prospektywnych badań obejmującym siedmioletni okres obserwacji dzieci matek chorych na NChZJ, stwierdzono zwiększone ryzyko zarówno wad wrodzonych, jak i porodów przedwczesnych, a także niższą masę urodzeniową [21]. Zatem problem wpływu NChZJ na zajście w ciążę, jej przebieg, zakończenie i losy dzieci nadal jest nie do końca poznany.

Jeżeli do zapłodnienia dojdzie w okresie remisji, ryzyko rzutu NChZJ w ciągu dziewięciu miesięcy ciąży nie jest większe od zwykłego ryzyka (ok. 1/6–1/3 pacjentek będzie miała rzut choroby). Jeśli natomiast zapłodnienie nastąpi w okresie aktywnej choroby, 1/3 do 2/3 pacjentek będzie miało aktywną NChZJ, a u części z nich dojdzie do pogorszenia przebiegu [22]. Należy pamiętać, że szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży duży odsetek zaostrzeń jest skutkiem zaprzestania leczenia z obawy przed działaniami niepożądanymi terapii. Dlatego niezwykle istotne jest doradzenie pacjentkom, aby planowały ciążę w okresie remisji i zapewnienie, że utrzymanie remisji ma podstawowe znaczenie dla pomyślnego

przebiegu i zakończenia ciąży [23]. Terapia podtrzymująca powinna być kontynuowana przez okres ciąży i porodu, a rzuty leczone tak jak u kobiet nieciążarnych. Jeżeli do zapłodnienia dojdzie w okresie zaostrzenia NChZJ, uzyskanie remisji niesie za sobą mniejsze zagrożenie niż pozostawienie chorej bez leczenia.

Większość leków może być stosowana przed zajściem w ciążę; wyjątkami są teratogenne metotreksat i talidomid, które powinny być odstawione 6 miesięcy przed planowaną ciążą (zarówno przez kobiety, jak i mężczyzn). Dane dotyczące infliksimabu są ograniczone. Dotychczasowe badania wskazują na bezpieczeństwo jego stosowania przed zajściem w ciążę [24, 25]. Trzeba mieć jednak na uwadze to, że do tej pory nie ma długich obserwacji wpływu ekspozycji na infliksimab w okresie prenatalnym (szczególnie w odniesieniu do układu immunologicznego). Mimo to większość towarzystw naukowych doradza kontynuację leczenia biologicznego (jeżeli tylko było skuteczne) przed planowanym zajściem w ciążę [8, 26].

Tak jak w populacji ogólnej — w NChZJ do czynników o niekorzystnym wpływie na przebieg ciąży i na dziecko należą: starszy wiek matki (> 35. rż.), palenie papierosów i spożywanie alkoholu. Zalecenia dla planujących ciążę pacjentek z NChZJ nie różnią się w tych aspektach od zaleceń dla ogółu kobiet. Bardziej restrykcyjne są natomiast zalecenia dotyczące suplementacji witamin i minerałów. Każda kobieta ciężarna z NChZJ powinna przyjmować kwas foliowy w dawce zależnej od przyjmowanych leków. W trakcie leczenia sulfasalazyną obowiązuje dawka 2 mg/dobę. [8]. Pacjentki leczone steroidami powinny przyjmować witaminę D i wapń w ramach prewencji zaburzeń gospodarki mineralnej. Także odżywianie powinno być odpowiednie. Ciężarne pacjentki z NChZJ powinny przybrać na wadze około 11–16 kg. Gdy jest to trudne do osiągnięcia z różnych powodów, powinno być prowadzone intensywne leczenie żywieniowe, włącznie z całkowitym żywieniem parenteralnym u najcięższych chorych [27, 28].

POSTĘPOWANIE W CZASIE CIĄŻY

Prowadzenie ciąży u pacjentki z NChZJ jest skomplikowaną łamigłówką, jeśli weźmie się pod uwagę chęć rodziców ochrony nienarodzonego dziecka, chęć gastroenterologa utrzymania pacjentki w remisji i chęć położnika uniknięcia działań niepożądanych leków. Wśród dostępnych metod diagnostycznych

i terapeutycznych wybranie odpowiedniego postępowania zawsze powinno być wynikiem porozumienia wszystkich stron.

Badania diagnostyczne

Interpretacja wyników badań krwi ciężarnych może sprawiać trudności. Z powodu fizjologicznego rozrzedzenia krwi w ciąży, stężenia hemoglobiny i albumin są pozornie niższe i nie można na ich podstawie oceniać aktywności choroby; OB jest podwyższone i także nie może służyć do oceny aktywności zapalenia [29–31]. Natomiast ciąża nie wpływa na stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), które jest dobrym i czułym wykładnikiem zapalenia.

Obrazowe badania diagnostyczne powinny być wykonywane tylko w razie konieczności. Wskazania do badań radiologicznych są ograniczone do rozpoznawania niedrożności, perforacji bądź toksycznego rozdęcia okrężnicy. W miarę możliwości należy wybierać badania narażające pacjentkę na najmniejszą dawkę promieniowania — lepsze będzie klasyczne zdjęcie przeglądowe niż tomografia komputerowa. Najbezpieczniejsze jest badanie ultrasonograficzne, wykorzystywane (zamiast tomografii) do diagnostyki ropni czy pogrubienia ściany jelita. Jest to badanie z ogromnymi możliwościami diagnostycznymi, mogące niemal całkowicie zastąpić badania radiologiczne. Niestety jakość tego badania, a zatem trafność rozpoznania prowadzącego czasem do leczenia operacyjnego, zależy od kwalifikacji i doświadczenia osoby badającej [8]. Badanie techniką rezonansu magnetycznego wydaje się bezpieczne i bywa wykorzystywane w diagnostyce zmian w jelicie cienkim [32].

Do oceny aktywności zmian w jelicie grubym najbezpieczniejsza jest sigmoidoskopia, chociaż nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do wykonania nawet pełnej kolonoskopii, jeśli jest konieczna [33]. O ile to możliwe, kolonoskopia powinna być wykonywana w drugim trymestrze. Ani badania endoskopowe, ani pobieranie wycinków nie wiążą się z ryzykiem porodu przedwczesnego. Należy pamiętać o ułożeniu pacjentki na lewym boku, aby uniknąć ucisku na żyłę główną dolną. Wskazane jest monitorowanie saturacji matki i akcji serca płodu (przynajmniej przed i po badaniu). Znieczulenie, może być bezpiecznie przeprowadzone, lecz o doborze leków powinien decydować anestezjolog [33]. Leki rozkurczowe, takie jak hioscyna, są przeciwwskazane. W trakcie znieczulenia, a także

Tabela 1. Klasyfikacja bezpieczeństwa leków u pacjentek ciężarnych według amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków

| 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 u zwierząt nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi albo badania u zwierząt wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu |
| C | Badania u zwierząt wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani u zwierząt, 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 u zwierząt lub u ludzi wykazały uszkodzenia 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 2. Bezpieczeństwo leków stosowanych w nieswoistych zapaleniach jelit w czasie ciąży na podstawie dostępnych badań naukowych i wytycznych z uwzględnieniem klasyfikacji amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (w nawiasach) [8]

| Bezpieczne | Raczej bezpieczne | Raczej niebezpieczne | Przeciwwskazane |
|---------------------|---|----------------------|-----------------|
| Doustne 5-ASA (B) | Azatiopryna (D) | Difenoksyilat (C) | Metotreksat (X) |
| Miejscowe 5-ASA (B) | 6-merkaptopuryna (D) | Takrolimus (C) | Talidomid (X) |
| Sulfasalazyna (B) | Metronidazol (B) | | |
| Kortykosteroidy (C) | Fluorochinolony (C) Infliximab (B) Adalimumab (B) Cyklosporyna (C) Loperamid (B) Budezonid (C) | | |

5-ASA — 5-aminosalicylany

w trakcie badania gastroscopowego łatwiej niż u nieciężarnych może dojść do zachłyśnięcia z powodu wysokiego ustawienia przepony i niewydolności dolnego zwieracza przełyku.

Bezpieczeństwo leków stosowanych w leczeniu NChZJ

Bezpieczeństwo większości leków wykazano w wielu badaniach obserwacyjnych, zarówno u pacjentek, które były leczone, nie wiedząc, że są w ciąży, jak i u kobiet leczonych intencjonalnie [34]. Bezwzględnie przeciwwskazane, także w okresie planowania ciąży, są tylko metotreksat i talidomid. W tabeli 1 przedstawiono kategorie bezpieczeństwa leków według amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a w tabeli 2 grupy leków stosowanych w NChZJ [8]. Grupy te są omówione poniżej.

Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego

Do pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego należą sulfasalazyna i mesalazyna oraz niedostępne w Polsce olsalazyna i balsalazyd. Leki te przechodzą przez łożysko. Używa się ich w terapii podtrzymującej NChZJ od ponad 50 lat i są uważane za bezpieczne. Sulfasalazyna, która jest antagonistą kwasu foliowego, może teoretycznie powodować wady cewy nerwowej, układu krążenia i moczowego, ale wyniki badań klinicznych nie wykazały zwiększonego ryzyka ani tych, ani innych wad u dzieci [35]. Należy pamiętać o suplementacji kwasu foliowego w dawce 2 mg/dobę.

Mesalazyna jest bezpieczna w ciąży w dawkach do 3 g/dobę. Większe dawki stwarzają potencjalne ryzyko nefrotoksyczności, jednak w badaniu ECCO EpiCom 46% pacjentek z ChLC i 30% z WZJG przyjmowało

mesalazynę w dawkach powyżej 3 g/dobę, przy których nie obserwowano powikłań [7].

Kortykosteroidy

Wszystkie steroidy — stosowane miejscowo, doustnie i dożylnie, przechodzą przez łożysko, ale szybko są metabolizowane przez łożyskową hydrooksygenazę do nieaktywnych metabolitów, co skutkuje ich małym stężeniem we krwi płodu. Krótkodziałające preparaty — prednizon, prednizolon i metyloprednizolon są skuteczniej metabolizowane niż dłużej działający deksametazon i betametazon. Działania niepożądane, takie jak rozszczep wargi i rozszczep podniebienia, opisywane w badaniach na zwierzętach, u ludzi występują bardzo rzadko [23]. Teoretycznie można spodziewać się zahamowania kory nadnerczy u noworodków narażonych na działanie steroidów w późnej ciąży, jednak praktycznie opisano niewiele przypadków takiego działania. Nie ma zatem potrzeby odstawiania steroidów, jeśli są wskazane do leczenia NChZJ u matki [8].

Nie ma wystarczających badań dotyczących stosowania budezonidu w ciąży. Dotychczas opublikowano jedno retrospektywne badanie obserwacyjne małej grupy chorych z ChLC, w którym nie stwierdzono działań niepożądanych tego leku [36].

Azatiopryna i 6-merkaptopuryna

Leki te są analogami puryn, wpływającymi na syntezę nukleotydów. Azatiopryna przechodzi przez łożysko i jest wykrywana we krwi płodu w stężeniach porównywalnych z występującymi u matki. Płód jest chroniony przed potencjalnym działaniem teratogennym ze względu na brak wątrobowej fosforylasy inozytolowej konwertującej prolek do aktywnych metabolitów.

Oba leki są używane w małych dawkach i nie zaburzają gametogenezy. U ciężarnych pacjentek leczonych immunosupresyjnie z innych powodów niż NChZJ (przede wszystkim po transplantacji) nie stwierdzono powikłań. Podobnie, publikowane dotychczas zarówno retrospektywne, jak i prospektywne badania u chorych z NChZJ wykazały bezpieczeństwo tych leków w ciąży [20]. Jeżeli zatem pacjentka ma ustalone leczenie podtrzymujące przed zajściem w ciążę, należy je kontynuować. Natomiast, jeśli pacjentka planuje w nieodległej przyszłości ciążę lub już doszło do zapłodnienia, warto odroczyć rozpoczęcie terapii pochodnymi tiopuryn.

Cyklosporyna i takrolimus

Oba leki są używane w terapii i zapobieganiu chorobie „przeszczep przeciw gospodarzowi” po przeszczepieniu szpiku i po przeszczepieniu organów mięsnych. Na modelach zwierzęcych nie wykazano ich działania teratogennego. Wiadomo, że cyklosporyna przechodzi przez łożysko, ale jest szybko eliminowana z krwiobiegu płodu. Większość danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzi z transplantologii. Największym badaniem jest metaanaliza 15 mniejszych doniesień, w której nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych cyklosporyny u ciężarnych i płodów [37]. Dane z literatury położniczej są niejasne; wskazują na niewielkie zwiększenie ryzyka porodu przedwczesnego. Biorąc pod uwagę te niepewne dane, cyklosporyna nie powinna być stosowana w ciąży z wyjątkiem pacjentek z piorunującym WZJG niewyrażających zgody na operację [34]. Danych dotyczących takrolimusu jest bardzo mało. W żadnym z opublikowanych badań nie stwierdzono poważnych powikłań. Należy jednak mieć na uwadze niewielkie grupy badanych [38].

Cyklosporyna to lek toksyczny dla matki, gdyż może wywoływać uszkodzenie szpiku, wątroby i nerek. Natomiast w kilku badaniach udowodniono, że te same narządy nie są uszkodzone u płodów [37].

Metotreksat i talidomid

Oba leki są teratogenne i bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży. Partnerzy ciężarnych stosujący metotreksat powinni stosować prezerwatywy dla ochrony płodu.

Mimo że opisywano ciążę zakończoną porodem zdrowych noworodków, ekspozycja na metotreksat, szczególnie w pierwszym trymestrze, może skutkować wadami wrodzonymi płodu nazywanymi potocznie embriopatią metotreksatową lub płodowym zespołem aminopterynowym manifestującym się wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu, opóźnieniem kostnienia twarzoczaszki, hipoplazją oczodołów, niedorozwojem żuchwy i kończyn, a czasem niedorozwojem umysłowym [39]. W trakcie leczenia metotreksatem należy stosować skuteczną antykoncepcję. Trzeba pamiętać o tym, że wewnątrzkomórkowe metabolity metotreksatu mają długi okres półtrwania (około 6 tygodni). Jeśli dojdzie do zapłodnienia w trakcie przyjmowania metotreksatu, należy natychmiast przerwać przy-

mowanie leku i rozpocząć podawanie dużych dawek kwasu foliowego.

Przyjmowanie talidomidu w ciąży wiąże się z ciężkimi powikłaniami u płodu: niedorozwojem kończyn, głuchotą, ślepotą, niedorozwojem ośrodkowego układu nerwowego i 40% śmiertelnością noworodków.

Leki biologiczne

Infliksimab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym blokującym działanie TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*). Zgodnie z informacją producenta lek powinien być stosowany u ciężarnych jedynie w sytuacjach, w których nie można tego uniknąć. Na modelach zwierzęcych nie stwierdzono toksyczności infliksimabu u matki, embriotoksyczności ani teratogenności. Odsetek porodów fizjologicznych, poronień i interwencji terapeutycznych nie jest istotnie większy niż w populacji ogólnej [40]. Najwięcej informacji dotyczących bezpieczeństwa infliksimabu pochodzi z dwóch prospektywnych rejestrów TREAT i ISD (*infliximab safety database*), które wskazują na bezpieczeństwo stosowania tego leku w ciąży [17].

Infliksimab przechodzi przez łożysko w drugim i trzecim trymestrze i jest wykrywalny we krwi dziecka nawet do kilku miesięcy po porodzie. Opisano kilkanaście przypadków zdrowych noworodków matek leczonych podtrzymująco, u których stwierdzono wyższe niż terapeutyczne stężenia infliksimabu we krwi oznaczalne do 7 miesięcy po porodzie [8]. Nadal brakuje wieloletniej obserwacji wpływu ekspozycji matki na infliksimab w okresie prenatalnym. Z rejestru PIANO wiadomo natomiast, że w pierwszym roku życia dzieci narażone na działanie leku w okresie płodowym, chorują częściej i częściej wymagają antybiotykoterapii niż ich nienarażeni rówieśnicy, co zapewne jest spowodowane wpływem leku obecnego w organizmie niemowlęcia [19]. Opisano również pojedyncze przypadki rozwoju ciężkich, uogólnionych (w tym śmiertelnych) postaci gruźlicy poszczepiennej w tej grupie dzieci. Dlatego szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje, jak szczepionki: BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), rotawirusowa, przeciwko ospie wietrznej i doustna szczepionka przeciw polio (w Polsce niepodawana w tym okresie) powinny być odroczone do czasu eliminacji infliksimabu z krwiobiegu niemowlęcia, co najczęściej następuje w dru-

giej połowie pierwszego roku życia. Szczepienia zawierające nieżywe drobnoustroje mogą być prowadzone według kalendarza szczepień.

W zaleceniach europejskich (ECCO i towarzystwa brytyjskiego) leczenie infliksimabem jest dopuszczalne w ciąży. Wskazane tylko, aby, o ile to możliwe, podawać ostatnią dawkę na długo przed spodziewanym terminem porodu (aby uniknąć zwiększenia koncentracji leku we krwi płodu) [8, 26]. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii stwierdzono jedynie, że dane dotyczące leczenia infliksimabem w czasie ciąży są ograniczone [41].

Mimo tych danych, w terapeutycznym programie zdrowotnym obowiązującym w Polsce ciąża i karmienie piersią stanowią przeciwskazanie do podawania leku. Dlatego też od każdej pacjentki włączanej do programu należy uzyskać pisemne zapewnienie, że nie jest w ciąży i zobowiązanie do skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia infliksimabem.

Dane dotyczące adalimumabu i certolizumabu są ograniczone, ale wyniki badań na zwierzętach nie wykazały teratogenności żadnego z tych leków. Potrzebne są próby kliniczne przeprowadzane w dużych grupach pacjentek, zanim można będzie sformułować wnioski dotyczące bezpieczeństwa i opracować wytyczne do ich stosowania w czasie ciąży. Wstępne raporty na ten temat są zachęcające [34].

Inne leki

Antybiotyki

Metronidazol jest używany w chorobach zapalnych jelit do leczenia ropni, zapalenia zbiornika jelitowego, zakażeń *Clostridium difficile*, a także aktywnych przetok. Najczęściej czas leczenia nie przekracza 14 dni i taka krótkotrwała terapia nie niesie za sobą ryzyka istotnych powikłań. W szczególności nie zanotowano zwiększenia częstości poronień ani porodów przedwczesnych [42]. Istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku rozszczipu wargi i/lub podniebienia u dzieci kobiet przyjmujących metronidazol w drugim i trzecim miesiącu ciąży [43].

Ciprofloksacyna nie powinna być stosowana w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze. Mimo że w opublikowanych doniesieniach dotyczących ludzi nie potwierdzono toksyczności ciprofloksacyny stwierdzonej w badaniach u zwierząt (głównie uszkodzenia szkieletu), stosowanie tego leku u ciężar-

nych było minimalne (od 1 do 14 dawek), co w znacznym stopniu ogranicza interpretację [34]. Bezpieczną alternatywą dla ciprofloksacyliny są betalaktamy.

Leki zapierające

Loperamid nie jest przeciwwskazany w ciąży, jednak dane dotyczące toksyczności preparatu pochodzą z obserwacji małej grupy chorych i dlatego należy ograniczyć jego stosowanie. Difenoskylat z atropiną (Reasec) działa teratogennie na modelach zwierzęcych i nie powinien być stosowany w ciąży [8]. Alternatywnym leczeniem przeciwbiegunkowym w ciąży jest terapia cholestyraminą (nieдоступna w Polsce).

Heparyny drobnocząsteczkowe

Ciąża zwiększa 4–6-krotnie ryzyko zakrzepicy żyłnej — najczęstszej przyczyny zgonów ciężarnych w krajach rozwiniętych. Pacjentki z NChZJ, szczególnie hospitalizowane z powodu aktywnej choroby, mają dodatkowo zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych [44]. Z tego powodu wszystkie pacjentki przyjmowane do szpitala z zaostrzeniem zapalenia jelit powinny otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej [8]. U wszystkich kobiet powinno się ocenić ryzyko zakrzepicy przed ciążą, a także zawsze przy przyjęciu do szpitala i wkrótce po porodzie [34]. Jeśli zachodzi potrzeba długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego, preferowane są heparyny drobnocząsteczkowe, ze względu na potencjalne działania niepożądane doustnych antykoagulantów na płód [45]. W sytuacjach szczególnych o doborze leczenia przeciwkrzepliwego decyduje kardiolog.

Zaostrzenia NChZJ w ciąży

Wiadomo że jeśli do zapłodnienia dojdzie w okresie remisji, częstość nawrotów NChZJ nie różni się od obserwowanej u kobiet niebędących w ciąży. Jeżeli natomiast ciąża przebiega w trakcie aktywnej choroby, zwiększa się ryzyko powikłań [20, 44, 46]. Porównanie ciąż przebiegających w remisji z ciążami, w czasie których doszło do zaostrzenia, wykazało istotnie większe ryzyko porodów przedwczesnych i niskiej masy urodzeniowej dziecka w drugim przypadku. Z tego powodu rzuty NChZJ w trakcie ciąży powinny być leczone agresywnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

Operacje

Wskazania do operacji u ciężarnych z NChZJ są takie same jak u wszystkich chorych. W WZJG będzie to ciężki przebieg nie reagujący na leczenie zachowawcze, a także w indywidualnych przypadkach stwierdzenie zmian nowotworowych [8]. W ChLC wskazaniami do operacji są niedrożność, perforacja i ropień. Zasięg operacji może obejmować całą okrężnicę i odbytnicę, hemikolektomię lub resekcję odcinkową. Preferowanym zakończeniem zabiegu jest czasowe wyłonienie stomii w celu uniknięcia powikłań związanych z rozcięciem się zespolenia w czasie porodu [47]. Przy podejmowaniu decyzji o operacji należy wziąć pod uwagę i to, że nieefektywne leczenie zachowawcze ciężko chorej pacjentki niesie z sobą większe ryzyko powikłań niż operacja. Zabieg chirurgiczny oraz znieczulenie są relatywnie bezpieczne w ciąży, chociaż może dojść do poronienia bądź porodu przedwczesnego, najprawdopodobniej z powodu niezamierzonej manipulacji na macicy [47].

Wpływ ciąży na przebieg choroby

Przebieg WZJG po zakończeniu ciąży jest taki jak przedtem. Wiadomo także, że przebieg choroby w jednej ciąży nie koreluje z przebiegiem w trakcie kolejnych ciąż. Wyniki jednego z badań wskazują, że w trakcie trzyletniej obserwacji po porodzie częstość rzutów była mniejsza niż przed ciążą [48, 49].

Częstość powikłań ChLC w ciąży jest podobna jak w pozostałych okresach życia. Do groźnych powikłań opisywanych w trakcie ciąży należą przetoka jelitowo-maciczna i posocznica śródotrzewnowa [50]. Wydaje się, że wpływ ciąży na przebieg ChLC jest korzystny, pacjentki po porodach potrzebują mniej interwencji chirurgicznych. Rzadziej też dochodzi też do nawrotów [8]. Być może jest to związane z modulującym wpływem ciąży na układ immunologiczny.

Okres porodu

Sposób porodu powinien być uzależniony przede wszystkim od wskazań położniczych. Decyzja powinna być jednak podjęta po konsultacji z opiekującym się pacjentką gastroenterologiem, a czasami także chirurgiem, szczególnie jeśli choroba zajmuje okolicę okołodbytową. Wskazaniami do cięcia cesarskiego są aktywna choroba okołodbytowa i przebyta

Tabela 3. Bezpieczeństwo leków stosowanych w nieswoistych zapaleniach jelit w trakcie karmienia piersią (na podstawie dostępnych badań naukowych i wytycznych) [8]

| Bezpieczne | Raczej bezpieczne | Raczej niebezpieczne | Przeciwwskazane |
|-----------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| Doustne 5-ASA | Azatiopryna | Difenoksyilat | Metotreksat |
| Miejscowe 5-ASA | 6-merkaptopuryna | Metronidazol | Talidomid |
| Sulfasalazyna | Fluorochinolony | | Takrolimus |
| Kortykosteroidy | Infliksimab | | Cyklosporyna |

5-ASA — 5-aminosalicylany

proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego [8]. Mimo to część klinicystów zaleca poród przez cięcie cesarskie u wszystkich pacjentek z NChZJ. Dlatego w wielu badaniach wykazano, że wśród pacjentek z NChZJ cesarskie cięcie wykonywane jest istotnie częściej niż w populacji ogólnej [46]. Pacjentkom w remisji można zalecać poród siłami natury, nawet jeśli mają wylonioną stomię. O ile to możliwe, należy unikać nacięcia krocza, które zwiększa ryzyko powikłań.

Karmienie piersią

Mając na uwadze korzyści płynące z karmienia piersią, należy je doradzać, szczególnie, że nie wpływa to na przebieg choroby, o ile nie dojdzie do odstawienia leków [51]. Natomiast leczenie NChZJ powinno uwzględniać chęć pacjentek do karmienia naturalnego (tab. 3).

Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego są całkowicie bezpieczne. Początkowe obawy dotyczące występowania żółtaczki jąder podkorowych u dzieci matek przyjmujących sulfonamidy nie potwierdziły się w przypadku leczenia sulfasalazyną. Nie ma zatem potrzeby odstawiania leku, o ile u noworodka nie stwierdzono hemolizy i nie było konfliktu Rh [30]. Opisywano natomiast przypadki biegunki u dzieci narażonych na działanie aminosalicylanów, ustępującej po zaprzestaniu karmienia lub odstawieniu leku. Należy zwrócić uwagę matek na to potencjalne działanie niepożądane [29]. Kortykosteroidy są wydzielane do mleka w niskich stężeniach. Nie ma przeciwwskazań do karmienia w trakcie leczenia, ale zaleca się odroczenie karmienia do czterech godzin po przyjęciu leku w celu zredukowania ekspozycji [8]. Tiopuryny stwierdza się w mleku w niewielkich stężeniach, natomiast istnieje duża zmienność w przyswajaniu i metabolizmie leków, co

wpływa na zmienne narażenie dzieci. Karmienie piersią w trakcie leczenia tiopurynami nie jest zalecane przez producentów leków, ale doświadczenie kliniczne nie wskazuje na pojawianie się działań niepożądanych [32].

Leki biologiczne nie są wykrywalne w mleku, a doniesienia dotyczące matek karmiących w czasie leczenia infliksimabem nie wskazują na występowanie działań niepożądanych. Dlatego też nie zaleca się ostawiania tego leku w trakcie karmienia.

WNIOSKI

Podsumowując, niepokój dotyczący sfery seksualnej, płodności i ciąży jest powszechny u pacjentów z NChZJ i budzi obawy oraz niepewność także u prowadzących lekarzy. Płodność jest zazwyczaj taka jak w populacji ogólnej, chociaż może być zmniejszona w przypadku aktywnej ChLC u kobiet i w trakcie leczenia preparatami wpływającymi na spermatogenezę u mężczyzn. Aktywna choroba zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego i mniejszej masy urodzeniowej. Dlatego istotne jest doradzanie pacjentkom zajścia w ciążę w okresie remisji. Większość leków stosowanych w leczeniu zaostrzeń i w celu podtrzymania remisji NChZJ może być stosowana w ciąży. Bezwzględnie przeciwwskazane są metotreksat i talidomid. Danych przemawiających za bezpieczeństwem leków biologicznych jest coraz więcej, chociaż nadal brakuje długoterminowych obserwacji. O sposobie porodu decydują przede wszystkim wskazania położnicze. Wskazaniami gastroenterologicznymi do cesarskiego cięcia są aktywna choroba okołodbytowa i przebyta proktokolektomia z wylonieniem zbiornika jelitowego. Karmienie piersią jest bezpieczne dla dziecka i wiele leków może być bez obaw stosowanych przez matkę.

1. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. i wsp. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46–54.
2. Heetun Z.S., Byrnes C., Neary P., O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 15: 513–533.
3. Ghosh S., Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J. Crohns Colitis* 2007; 1: 10–20.
4. Lask B., Jenkins J., Nabarro L. i wsp. Psychosocial sequel of stoma surgery for inflammatory bowel disease in childhood. *Gut* 1987; 28: 1257–1260.
5. Timmer A., Bauer A., Dignass A., Rogler G. Sexual function in persons with inflammatory bowel disease: a survey with matched controls. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 87–94.
6. Marri S.R., Ahn C., Buchman A.L. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13: 591–599.
7. Bortoli A., Pedersen N., Duricova D. i wsp. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO EpiCom study 2003–2006. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 724–734.
8. Woude van der C.J., Kolacek S., Dotan I. i wsp. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* 2010; 4: 493–510.
9. Arkuran C., McComb P. Crohn's disease and tubal infertility: the effect of adhesion formation. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2000; 27: 12–13.
10. Shaffer J.L., Kershaw A., Berrisford M.H. Sulphasalazine-induced infertility reversed on transfer to 5-aminosalicylic acid. *Lancet* 1984; 1: 1240.
11. Mahadevan U., Terdiman J.P., Aron J. i wsp. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11: 395–399.
12. Davies R.J., O'Connor B.I., Victor C. i wsp. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch anastomosis. *Dis. Colon Rectum* 2008; 51: 1032–1035.
13. Waljee A., Waljee J., Morris A.M., Higgins P.D.R. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575–1580.
14. Weber A.M., Ziegler C., Belinson J.L. i wsp. Gynecologic history of women with inflammatory bowel disease. *Obstet. Gynecol.* 1995; 86: 843–847.
15. Cornish J.A., Tan E., Teare J. i wsp. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis. Colon Rectum* 2007; 50: 1128–1138.
16. Stephanson O., Larsson H., Pedersen L. i wsp. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 509–515.
17. Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D. i wsp. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1409–1422.
18. Mahadevan U., Martin C.F., Sandler R.S. i wsp. PIANO: A 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012; 142: S–149.
19. Mahadevan U., Martin C.F., Sandler R.S. i wsp. One year newborn outcomes among offspring of women with inflammatory bowel disease: the PIANO registry. *Gastroenterology* 2010; 138: S–106.
20. Cohelo J., Beaugerie L., Colombel J.F. i wsp. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198–203.
21. Dotan I., Alper A., Rachmilewitz D. i wsp. Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their offspring: a multicenter study in Israel. *J. Crohns Colitis* 2012; in press.
22. Reddy D., Murphy S.J., Kane S.V. i wsp. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1203–1209.
23. Mahadevan U., Sandborn W.J., De-Kun L. i wsp. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106–1112.
24. Schnitzler F., Fidler H., Ferrante M. i wsp. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17: 1846–1854.
25. O'Donnell S., O'Morain C. Review article: use of antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 885–894.
26. Mahadevan U., Cucchiara S., Hyams J.S. i wsp. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: Pregnancy and Pediatrics. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 214–223.
27. Akoberg A.K., Thomas A.G. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; C18: CD005984.
28. Carter M.J., Lobo A.J., Travus S.P.L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53: 1–16.
29. Larsson A., Palm M., Hansson L.O., Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during pregnancy. *BJOG* 2008; 115: 874–881.
30. Broe van den N.R., Letsky E.A. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG* 2001; 108: 1164–1167.
31. Pitkin R.M., Witte D.L. Platelets and leukocyte counts in pregnancy. *JAMA* 1979; 242: 2696–2698.
32. Chen M.M., Coakley F.V., Kaimal A., Laros R.J. Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 330–340.
33. ASGE Guideline: guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 76: 18–24.
34. Moffatt D.C., Bernstein C.N. Drug therapy in inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2007; 21: 835–847.
35. Norgard B., Czeizel A.E., Rockenbauer M. i wsp. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 483–486.
36. Norjaaara E., Verdier de M.G. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnancy women exposed to budesonide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 736–742.

37. Bar Oz B., Hackman R., Eimerason T. i wsp. Pregnancy outcomes after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051–1055.
38. Kain A., Horabasz I., Cowlick I.S. i wsp. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70: 1718–1721.
39. Lloyd M.E., Carr M., McElhatton P. i wsp. The effect of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q. J. Med.* 1999; 92: 551–553.
40. Mahadevan U., Kane S., Sandborn W.J. i wsp. Intentional infliximab use during pregnancy for induction on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 733–738.
41. Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd gastroenterologiczny* 2007; 2: 215–229.
42. Piper J.M., Mitchel E.F., Ray W.A. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet. Gynecol.* 1993; 82: 348–352.
43. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 105: 322–327.
44. Nguen G.C., Boudreau H., Harris M.L., Maxwell C.V. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 329–334.
45. Ansel J., Hirsh J., Hylek E. i wsp. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidenced-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 160–198.
46. Smink M., Lotgering F.K., Albers L., Jong de D.J. Effect of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 1–7.
47. Visser B.C., Glasgow R.E., Mulvihill K.K., Mulvihill S.J. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig. Surg.* 2001; 18: 409–417.
48. Korelitz B.I. *Pregnancy. Seminars in colon and rectal surgery.* W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993: 48.
49. Castiglione F., Pigata S., Morace F. i wsp. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital. J. Gastroenterol.* 1996; 28: 199–204.
50. Wulfeck D., Williams T., Amin A., Huang T.Y. Crohn's disease with unusual enterouterine fistula in pregnancy. *J. Ky. Med. Assoc.* 1994; 92: 267–269.
51. Moffatt D.C., Ilnyckij A., Bernstein C.N. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in postpartum period. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2517–2523.
52. Smout A.J.P.M. Evaluation and significance of reflux from the duodenum and stomach. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11(supl. 2): 27–32.
53. Warshaw A.L. Bile gastritis without prior gastric surgery: contributing role of cholecystectomy. *Am. J. Surg.* 1979; 137: 527–531.
54. Hughes K., Robertson A.R., James W.B. Duodenogastric reflux in normal and dyspeptic subjects. *Clin. Radiol.* 1982; 33: 461–466.
55. Li X.B., Lu H., Min H. i wsp. Role of bile reflux and Helicobacter pylori infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy. *J. Digest. Dis.* 2008; 9: 208–212.
56. Abe H., Murakami K., Satoh S. i wsp. Influence of bile reflux and Helicobacter pylori infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy. *J. Gastroenterol.* 2005; 40: 563–569.
57. Stein H.J., Smyrk T.C., DeMeester T.R. i wsp. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease. *Surgery* 1992; 112: 796–804.
58. Dixon M.F., O'Connor H.J., Amon A.T. i wsp. Reflux gastritis: Distinct histopathologic entity. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39: 524–530.
59. Zhang Y., Yang X., Gu W. i wsp. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. *World J. Surg. Oncol.* 2012; 10: 27–34.
60. Nakamura M., Haruma K., Kamada T. i wsp. Duodenogastric reflux is associated with antral metaplastic gastritis. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53: 53–59.
61. Obala G.M., O'Connor H.J., Dixon M.F. i wsp. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J. Clin. Pathol.* 1993; 46: 235–240.
62. Singh S., Bradley L.A., Richter J.E. Determinants of oesophageal "alkaline" pH environment in controls and patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1993; 34: 309–316.
63. Souza R.F., Huo X., Mittal V. i wsp. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009; 137: 1776–1184.
64. McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M. i wsp. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 34: 146–165.
65. Theisen J., Nehra D., Citron D. i wsp. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial over-growth and deconjugation of bile acids. *J. Gastrointest. Surg.* 2000; 4: 50–54.
66. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22 (supl. 1): 48–54.
67. Taha A.S., Angerson W.J., Morran C.G. Reflux and Barrett's oesophagitis after gastric surgery — long-term follow up and implications for the roles of gastric acid and bile in oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 547–552.
68. Hirano I. Review article: modern technology in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease — Billitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23 (supl. 1): 12–24.
69. Katz P.O. Review article: the role of non-acid reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 1539–1551.
70. Sifrim D., Castell D., Dent J. i wsp. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024–1031.
71. Bredenoord A.J., Tutuian R., Smout A.J.P.M. i wsp. Technology review: Esophageal impedance monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 187–94.
72. Vaezi M.F., Sears R., Richter J.E. Placebo-controlled trial of cisapride in postgastrectomy patients with duodeno-gastro-oesophageal reflux. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41: 754–763.
73. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. i wsp. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 99–105.
74. Kwiatek M.A., Roman S., Fereeduddin A. i wsp. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial "acid pocket" in symptomatic GERD patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 59–66.

75. Strugala V., Avis J., Jolliffe I.G. i wsp. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids — key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J. Pharm. Pharmacol.* 2009; 61: 1021–1028.
76. Habior A. Kwas ursodeoksycholowy w cholestatycznych chorobach wątroby — w jakich sytuacjach jest skuteczny? *Gastroenterologia Kliniczna* 2011; 3: 79–87.
77. Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J. i wsp. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1000–1004.
78. Menges M., Muller M., Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's oesophagus compared to reflux oesophagitis and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 331–337.
79. Koek G.H., Sifrim D., Lerut T. i wsp. The effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 10: 1397–1402.
80. Zobolas B., Sakorafas G.H., Kouroukli I. i wsp. Alkaline gastritis: early and late results of surgery. *World J. Surg.* 2006; 30: 1043–1049.
81. James A., Madura M.D. Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment. *Am. J. Surg.* 2003; 3: 269–273.
82. Shaheen N.J. Does fundoplication change the risk of esophageal cancer in the setting of GERD? *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1009–1011.
83. Corey K.E., Schmitz S.M., Sheheen N.J. i wsp. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2390–2394.
84. Tran T., Spechler S.J., Richardson P. i wsp. Fundoplication and the risk of esophageal cancer in gastroesophageal reflux disease: a Veterans Affairs cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1002–1008.