

Maria Kłopocka

Katedra Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Zakład Pielęgniarstwa Gastroenterologicznego Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

Leczenie nieswoistych chorób zapalnych jelit w czasie ciąży i karmienia

Treatment of inflammatory bowel diseases during pregnancy and breastfeeding

STRESZCZENIE

Planowanie ciąży, jej przebieg, poród oraz stan zdrowia dziecka stanowią istotne zagadnienia w opiece nad pacjentami z chorobami zapalnymi jelit. Większość pacjentek wymaga utrzymania leczenia choroby w czasie ciąży i karmienia, czasami konieczne jest wprowadzenie w tym okresie nowych leków. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący bezpieczeństwa

terapii w okresie przed i w czasie ciąży oraz w okresie karmienia dziecka, zwrócono również uwagę na konieczność edukacji pacjentów oraz zapewnienia wielospecjalistycznej opieki w przypadku zaostrzenia przebiegu choroby lub wystąpienia jej powikłań.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 41–45

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, leczenie farmakologiczne, ciąża, karmienie piersią

ABSTRACT

Planning pregnancy, its course, childbirth and children's health are important issues in the care of patients with inflammatory bowel diseases. Most patients require maintenance treatment of the disease during pregnancy and lactation, sometimes it is necessary to introduce new drugs in this period. This article presents the current state of knowledge concerning the safety of

the therapy in the period before and during pregnancy and while breastfeeding, also draws attention to the need to educate patients and provide multidisciplinary care in acute exacerbations of the disease or its complications.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 41–45

Key words: inflammatory bowel diseases, pharmacological treatment, pregnancy, breast-feeding

WSTĘP

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), wśród nich wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) dotyczą najczęściej osób młodych, a więc w okresie podejmowania ważnych decyzji życiowych odnośnie do nauki i planów zawodowych, ale także życia osobistego i posiadania potomstwa. Brak wystarczającej wiedzy na temat wpływu choroby i jej

leczenia na przebieg ciąży i stan dziecka jest powodem obaw przyszłych rodziców. Nieznajomość zasad postępowania terapeutycznego w zależności od przebiegu i aktywności choroby albo przerwanie stosowanego leczenia w okresie ciąży stanowią nadal istotną przyczynę niepowodzeń położniczych u pacjentek z NChZJ [1, 2]. Istnieje więc konieczność stałej edukacji lekarzy, ale również przekazywania najważniejszych informacji pacjentom, którzy planują w przyszłości posiadanie potomstwa.

Adres do korespondencji:

Maria Kłopocka
Klinika Chorób Naczyń
i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2
im dr J. Bizuela w Bydgoszczy
ul. Ujejskiego 75,
85–168 Bydgoszcz
tel.: 52 3655 105,
faks: 52 3655 107
e-mail: mariaklopocka@wp.pl

Niniejszy przegląd przedstawia obecny stan wiedzy na temat płodności u pacjentów z NChZJ, wpływu choroby i jej aktywności na przebieg ciąży i stan zdrowia dziecka, bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii przed i w czasie ciąży oraz w okresie karmienia dziecka piersią, a także zasady postępowania w sytuacjach szczególnych, wynikających z ciężkiego przebiegu lub powikłań choroby.

PŁODNOŚĆ U PACJENTÓW Z NChZJ

W nieaktywnych chorobach zapalnych jelit płodność jest podobna, jak w całej populacji, może być natomiast zmniejszona u kobiet z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wynika to głównie z zajęcia procesem zapalnym jajowodów i jajników oraz z obecności aktywnych zmian okołoodbytowych, które mogą być powodem dyspareunii [1, 2]. Stwierdzono również obniżenie rezerwy czynnościowej jajników u kobiet z aktywną chorobą, szczególnie po 30. roku życia [3]. Ryzyko niepłodności po zabiegach operacyjnych występuje u obu płci, szczególnie po zabiegach proktokolektomii odtwórczej z wytworzeniem zbiornika typu *pouch* [4, 5]. Ostatnie dane wskazują, że ryzyko to może być mniejsze przy zabiegach wykonywanych metodą laparoskopową [6].

Pacjenci z NChZJ mają mniej dzieci, co wynika głównie z braku wystarczającej wiedzy dotyczącej przebiegu ciąży i obaw o stan zdrowia dziecka [7, 8]. Wielospecjalistyczna opieka nad pacjentami z NChZJ powinna uwzględniać edukację przyszłych rodziców w zakresie planowania ciąży i odpowiedniego leczenia choroby w czasie ciąży [1, 2, 7, 8].

WPŁYW AKTYWNOŚCI CHOROBY NA PRZEBIEG CIĄŻY I STAN DZIECKA

U kobiet z NChZJ istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań położniczych, a więc poronień, porodów przedwczesnych (przed 37. tygodniem ciąży) i niskiej wagi urodzeniowej dziecka (poniżej 2500 g) [9]. Nie stwierdza się natomiast zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych u dzieci, czego często obawiają się przyszli rodzice, nie ma również wyraźnego ryzyka zwiększenia aktywności choroby w wyniku ciąży.

Jakie mogą być następstwa powikłań położniczych i dlaczego to zagadnienie

jest tak istotne? Otóż przede wszystkim noworodki urodzone przedwcześnie są grupą obciążoną największą śmiertelnością, ponadto stwierdzono, że u dzieci z niską urodzeniową masą ciała częściej występują problemy z nauką i zachowaniem, a w dorosłym życiu zwiększa się ryzyko wystąpienia chorób przewlekłych, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego [10].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań położniczych jest aktywność choroby w okresie poczęcia oraz w przebiegu ciąży. U pacjentek z NChZJ ciąża powinna być planowana w okresie bezobjawowymi choroby, gdyż to stwarza największą szansę na utrzymanie remisji przez cały okres ciąży oraz poród o czasie zdrowego dziecka [11, 12]. Każde zaostrzenie przebiegu choroby wymaga zdecydowanego leczenia, często wprowadzania intensywnej terapii z zastosowaniem glikokortykoidów, a także leków biologicznych anty TNF- α [1, 2].

BEZPIECZEŃSTWO FARMAKOTERAPII STOSOWANEJ PRZED I W CZASIE CIĄŻY ORAZ W OKRESIE KARMIENIA PIERSIĄ

W leczeniu pacjentów należy uwzględnić, już w okresie przed planowaniem ciąży, dwa leki. Sulfasalazyna może wywołać czasową bezpłodność u mężczyzn, która ustępuje w czasie dwóch miesięcy po odstawieniu leku; należy więc zastąpić ją preparatem mesalazyny [13]. Lekiem bezwzględnie przeciwwskazanym, ze względu na działanie teratogenne zarówno w czasie ciąży, jak i u obu płci do pół roku przed poczęciem, jest metotreksat [1, 14]. Zalecając ten lek pacjentom, należy bezwzględnie uprzedzić o takim działaniu niepożądanym i przedyskutować ewentualne metody zapobiegania ciąży.

Większość najczęściej stosowanych leków została uznana za bezpieczne, zarówno w okresie ciąży, jak i karmienia piersią (tab. 1).

Niektórzy autorzy zalecają, szczególnie w odniesieniu do steroidów i tiopuryn, zachowanie 4-godzinnej przerwy pomiędzy przyjęciem leku a karmieniem dziecka [15, 16].

U pacjentek leczonych sulfasalazyną należy bezwzględnie pamiętać o dodatkowej suplementacji kwasu foliowego przed i w czasie ciąży. Dawka powinna być większa niż zalecana u wszystkich kobiet, co najmniej 2 mg/dobę [1].

Tiopuryny mogą być stosowane w okresie ciąży i karmienia [17], podobnie, za

Tabela 1. Bezpieczeństwo leczenia w okresie ciąży i karmienia

Lek	Okres ciąży	Okres karmienia
Mesalazyna	Bezpieczny	Bezpieczny
Sulfasalazyna	Bezpieczny, konieczne uzupełnianie kwasu foliowego	Bezpieczny
Glikokortykoidy	Bezpieczne	Bezpieczne, 4-godzinna przerwa do karmienia
Tiopuryny	Bezpieczne	Bezpieczne
Leki anty TNF- α (infliksymab, adalimumab)	Bezpieczne, odstawienie około 24 tygodnia ciąży	Prawdopodobnie bezpieczne
Metotreksat	Przeciwwskazany	Przeciwwskazany
Metronidazol Ciprofloksacyna	Prawdopodobnie bezpieczne; stosować w uznanych wskazaniach, unikać w pierwszym trymestrze	Unikać stosowania
Cyklosporyna	Prawdopodobnie bezpieczny	Unikać stosowania

bezpieczne uznaje się leki blokujące TNF- α . Preparaty z tej grupy, infliksymab i adalimumab, należą do immunoglobulin IgG1 i aktywnie przechodzą przez łożysko w trzecim trymestrze, należy w związku z tym, o ile stan matki jest dobry, odstawić je około 24. tygodnia ciąży. Podawanie ich w późniejszym okresie powoduje utrzymywanie się wysokiego stężenia leku w krwi i zmiany w układzie immunologicznym dziecka nawet do 6. miesiąca życia. Obecnie u takich dzieci zaleca się zmianę kalendarza szczepień i wprowadzanie szczepionek żywych (szczepionka przeciw rotawirusom, doustna szczepionka przeciw *poliomyelitis*, BCG) po ukończeniu pół roku życia.

Metotreksat jest lekiem bezwzględnie przeciwwskazanym w okresie ciąży i karmienia [1, 2, 14].

Metronidazol i ciprofloksacyna stosowane możliwie krótko, uznano za leki prawdopodobnie bezpieczne, ze względu na możliwe działanie teratogenne u zwierząt doświadczalnych zaleca się jednak ich stosowanie jedynie przy istnieniu jednoznacznych wskazań, z wyłączeniem pierwszego trymestru ciąży [1, 2, 18, 19]. Ze względu na wysokie stężenie tych leków w mleku matki, zaleca się unikanie ich stosowania w okresie karmienia piersią [1, 20, 21].

Cyklosporyna jest lekiem uznanym za bezpieczny do stosowania u pacjentek w ciąży. Dostępne dane na ten temat pochodzą głównie z badań prowadzonych u kobiet po przeszczepieniach narządów i szpiku kostnego [22]. Lek przechodzi do mleka matki,

nie zaleca się w związku z tym karmienia dziecka piersią przez kobiety przyjmujące cyklosporynę [23].

ROZWIĄZANIE CIĄŻY

Cięcie cesarskie jest wykonywane u kobiet z NChZJ 1,5 \times częściej niż u kobiet zdrowych [24]. W podejmowaniu decyzji istotne są przede wszystkim wskazania położnicze. Zaleca się cięcie cesarskie w przypadku występowania zmian okołodobytnych, zajęcia procesem zapalnym odbytnicy oraz po zabiegu proktokolektomii odtwórczej, zwłaszcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego typu *pouch* [1].

LECZENIE CHIRURGICZNE

Wskazania do zabiegu operacyjnego u kobiet w ciąży są takie same, jak w całej populacji pacjentów, a ciężka choroba i jej powikłania stanowią większe zagrożenie dla płodu niż zabieg operacyjny [1, 25].

BADANIA ENDOSKOPOWE

Badania endoskopowe są uznane za bezpieczne w ciąży, ale wskazania do ich wykonania powinny być jednoznaczne. Najbezpieczniejszy jest drugi trymestr ciąży, pacjentka powinna być ułożona w pozycji lewobocznej, w celu uniknięcia ucisku na żyłę główną dolną i hipotensji. Znieczulenie musi być prowadzone przez doświadczonego anestezjologa, po konsultacji położniczej [1, 26].

CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

Zarówno ciąża, jak i NChZJ stanowią czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej i jej najgroźniejszego następstwa, którym jest zatorowość płucna [27, 28]. Jest to główna przyczyna śmiertelności wśród kobiet w ciąży i okresie okołoporodowym [27]. W związku z tym wszystkie kobiety w okresie przed albo na początku ciąży powinny być diagnozowane w kierunku istnienia innych czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej (wywiad chorobowy, otyłość, palenie), także podatności genetycznej [1]. W przypadku ciężkiego rzutu choroby oraz hospitalizacji należy bezwzględnie rozważyć włączenie profilaktycznych dawek drobnocząsteczkowej heparyny [29].

PODSUMOWANIE

W podsumowaniu należy jeszcze raz podkreślić, że zarówno dla zdrowia matki, jak i pozytywnego rozwiązania ciąży niezwykle istotna jest edukacja pacjentów. Ciąża powinna być planowana w okresie remisji choroby, terapię podtrzymującą należy kontynuować, a każde zaostrzenie choroby zdecydowanie i intensywnie leczyć.

Piśmiennictwo

- van der Woude C.J., Ardizzone S., Bengston M.B. i wsp. for the European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy In inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* 2015; 1–18.
- Vermeire S., Carbonnel F., Coulie P.G. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 811–823.
- Fréour T., Miossec C., Bach-Ngohou K. i wsp. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18: 1515–1522.
- 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.
- Tiainen J., Matikainen M., Hiltunen K.M. Ileal pouch — anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999; 34: 185–188.
- Beyer-Berjot L., Maggiori L., Birnbaum D. i wsp. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann. Surg.* 2013; 258: 275–282.
- Andrews J.M., Mountfield R.E., Van Langenberg D.R. i wsp. Un-promoted issues in inflammatory bowel disease: opportunities to optimize care. *Intern. Med. J.* 2010; 40: 173–182.
- Magro F., Soares J.B., Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 4857–4872.
- Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 1198–1206.
- Slattery M.M., Morrison J.J. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489–1497.
- Molnar T., Farkas K., Nagy F. i wsp. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45: 1302–1306.
- Bortoli A., Pedersen N., Duricova D. i wsp. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-Epi-Com study, 2003–2006. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 724–734.
- O'Morain C., Smethurst P., Doré C.J., Levi A.J. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984; 25: 1078–1084.
- Kozłowski R.D., Steinbrunner J.V., Mackenzie A.H. i wsp. Outcome of 1st-trimester exposure to low-dose methotrexate in 8 patients with rheumatic disease. *Am. J. Med.* 1990; 88: 589–592.
- Ost L., Wettrell G., Bjorkhem I., Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J. Pediatr.* 1985; 106: 1008–1011.
- Christensen L.A., Dahlerup J.F., Nielsen M.J. i wsp. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 1209–1213.
- Hutson J.R., Matlow J.N., Moretti M.E., Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.* 2013; 33: 1–8.
- Koss C.A., Baras D.C., Lane S.D. i wsp. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56: 4800–4805.
- Berkovitch M., Pastuszak A., Gazarian M. i wsp. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 535–538.
- Heisterberg L., Branebjerg P.E. Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. *J. Perinat. Med.* 1983; 11: 114–120.
- Gardner D.K., Gabbe S.G., Harter C. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin. Pharm.* 1992; 11: 352–354.
- Bar-Oz B., Hackman R., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71:1051–1055.
- Moretti M.E., Sgro M., Johnson D.W. i wsp. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003; 75: 2144–2146.
- Cornish J., Tan E., Teare J. i wsp. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830–837.
- Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2003; 32: 323–340.
- Cappell M.S. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2003; 32: 123–129.
- Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H. i wsp. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 697–706.

28. Novacek G., Weltermann A., Sobala A. i wsp. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; 139: 7 79–U114.
29. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401–407.