

# Wpływ nieswoistych zapaleń jelit na płodność oraz przebieg ciąży i porodu

Influence of inflammatory bowel disease on fertility, pregnancy and delivery outcome

Piotr Radwan<sup>1</sup>, Karolina Radwan-Kwiatek<sup>1</sup>, Maciej Kwiatek<sup>2</sup>, Barbara Skrzydło-Radomańska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (6): 295–301

**Słowa kluczowe:** nieswoiste zapalenia jelit, leczenie, ciąża, płodność.

**Key words:** inflammatory bowel disease, treatment, pregnancy, fertility.

---

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Piotr Radwan, prof. nadzw., Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. 603 79 49 44, faks: +48 81 724 45 35, e-mail: email: piotr\_radwan@wp.pl

## Streszczenie

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), dotyczą przede wszystkim ludzi młodych, w wieku rozrodczym. Z tego względu wpływ aktywności choroby oraz stosowanych leków na wskaźniki płodności u mężczyzn i kobiet oraz na przebieg ciąży i porodu, a także postępowanie z pacjentami w wieku okołokoncepcyjnym stanowi niezwykle istotny problem kliniczny. Ogólnie NZJ nie wpływają na zdolność poczęcia u ludzi. Większość stosowanych leków również nie oddziałuje na płodność, z wyjątkiem sulfasalazyny, obniżającej parametry nasienia. Aktywna postać choroby, w momencie poczęcia oraz w czasie ciąży może wpływać na istotny wzrost ryzyka występowania powikłań związanych z ciążą oraz w okresie okołoporodowym. Podstawową zasadą postępowania jest utrzymywanie stanu remisji choroby, z zastosowaniem odpowiedniej farmakoterapii w czasie ciąży. Większość leków stosowanych w WZJG i ChLC jest bezpieczna w ciąży.

## Wprowadzenie

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), w tym choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), dotyczą przede wszystkim ludzi młodych, a szczyt zapadalności przypada między 15. a 35. rokiem życia. Tym samym najwyższe wskaźniki epidemiologiczne nakładają się na okres rozrodczy [1]. Wpływ NZJ oraz stosowanego leczenia na płodność oraz przebieg ciąży stanowią istotny i trudny problem kliniczny, a postępowanie z pacjentem w wieku rozrodczym oraz kobietą ciężarną z NZJ wymaga niejednokrotnie interdyscyplinarnej

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), consisting of ulcerative colitis and Crohn's disease, primarily affects young people during their peak reproductive years. The impact of disease activity status and its treatment on fertility, pregnancy and delivery outcome as well as the clinical management strategies with pregnant women and IBD patients in their periconceptive period are therefore an important clinical interdisciplinary question. Overall, neither IBD nor the majority of drugs used in IBD affect the ability to conceive in humans. Treatment with sulphasalazine has been shown to reversibly decrease male fertility. The disease severity at time of conception and during pregnancy is associated with higher risk of adverse pregnancy-related outcomes and perinatal complications. The basic rule for IBD management is appropriate proactive treatment for maintenance of remission during gestation. Most drugs used in IBD are considered safe in pregnancy.

współpracy gastroenterologa, ginekologa-położnika i chirurga.

## Wpływ nieswoistych zapaleń jelit na płodność

Niepłodność jest definiowana jako odsetek par niezdolnych do poczęcia mimo rocznego regularnego współżycia seksualnego w celach prokreacyjnych przy braku stosowania środków antykoncepcyjnych lub jako niezdolność donoszenia ciąży i urodzenia żywego dziecka.

Ogólnie niepłodność u kobiet z NZJ szacuje się na 7–12%, co nie różni się istotnie od populacji ogólnej [2]. Wydaje się również, że wskaźnik ten u kobiet z ChLC

oraz WZJG w okresie przedoperacyjnym nie odbiega od obserwowanego u zdrowych kobiet. Przebieg zabiegu chirurgicznego z powodu NZJ może wiązać się natomiast ze zmniejszeniem płodności w porównaniu z kobietami leczonymi zachowawczo [3]. Dane o wpływie resekcji jelita cienkiego i/lub grubego na płodność w tej grupie są ograniczone. Częściowe wycięcie jelita z innych przyczyn, takich jak endometrioza, nie wpływa na zdolność do poczęcia [4]. Proktokolektomia z ileostomią może wiązać się natomiast ze spadkiem wskaźników płodności. Doniesienia o skutkach proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika z dystalnej części jelita krętego (ang. *ileal pouch anal anastomosis* – IPAA) sugerują, że procedura ta może również znacząco obniżyć płodność u kobiet [5].

Wskaźniki płodności u mężczyzn z NZJ nie są dokładnie poznane i stanowią trudny do zbadania punkt końcowy. Ogólnie sama choroba nie wydaje się wywierać wpływu na męską zdolność do poczęcia. Opublikowano jednak prace wykazujące, że mężczyznom z ChLC rodzi się średnio mniej dzieci w porównaniu z mężczyznami z WZJG oraz populacją ogólną, natomiast w grupie mężczyzn z WZJG średnia liczba dzieci jest podobna jak w populacji ogólnej [6]. Ze względu na fakt, że zdolność do poczęcia nie różni się między trzema powyższymi grupami, uważa się, że zmniejszona liczba potomstwa u mężczyzn z ChLC nie wiąże się z fizycznym wpływem choroby, a być może stanowi świadomy wybór pacjentów [7].

Zabiegi chirurgiczne w obrębie miednicy mogą wpływać na zaburzenia płodności u mężczyzn, jednak problem nie jest dobrze udokumentowany. Nie ma aktualnych danych dotyczących związku resekcji jelita cienkiego i/lub grubego na wskaźniki płodności u pacjentów płci męskiej. Wiadomo natomiast, że wśród mężczyzn z WZJG z wytworzonym IPAA może dochodzić do zaburzeń erekcji oraz wstecznej ejakulacji [8].

### **Wpływ farmakoterapii nieswoistych zapaleń jelit na płodność**

Sulfasalazyna (SSA) oraz preparaty kwasu 5-amino-salicylowego (ang. *5-aminoacetylsalicylic acid* – 5-ASA) – mesalazyna – stanowią leki powszechnie stosowane w NZJ w indukcji remisji choroby i leczeniu podtrzymującym. Sulfasalazyna niekorzystnie, chociaż w sposób odwracalny, wpływa na właściwości jakościowe i ilościowe nasienia męskiego, wywołując oligospermie oraz zaburzenia morfologii i ruchliwości plemników. Za to niepożądane działanie odpowiedzialna jest sulfapirydyna, wchodząca obok 5-ASA w skład leku. Wykazano, że zastąpienie SSA preparatami 5-ASA doprowadza do zniesienia niekorzystnego efektu i normalizacji parametrów nasienia [9]. W jednej z prac obserwowano nieznacznie

zwiększoną częstość wrodzonych wad u dzieci mężczyzn, u których stosowano SSA [6]. Z tego powodu też mężczyznom z NZJ przyjmującym SSA i planującym potomstwo wskazane jest przestawienie leczenia na preparaty 5-ASA co najmniej 4 mies. przed poczęciem. Nie stwierdzono natomiast niepożądanego wpływu SSA na płodność u kobiet [6].

Stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) wykazujących dużą skuteczność w indukcji remisji NZJ może wiązać się z pewnym niekorzystnym wpływem na płodność u płci męskiej, całkowicie odwracalnym po odstawieniu leku, co stwierdzono w badaniach doświadczalnych na szczurach [10]. Stosowanie GKS u kobiet nie wpływa natomiast na płodność [11].

Uważa się, że leki immunosupresyjne podawane szczególnie chorym z częstymi nawrotami NZJ nie wpływają szkodliwie na płodność. Zdecydowana większość prac opartych również na doświadczeniach z zakresu transplantologii sugeruje, że stosowanie azatiopryny (AZA) i 6-merkaptopuryny (6-MP) zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w okresie okołokoncepcyjnym jest bezpieczne. Leki te nie wywołują pogorszenia właściwości nasienia czy wzrostu ryzyka występowania wrodzonych wad u dzieci mężczyzn je stosujących [12, 13].

Metotreksat (MTX) stosowany zwykle w przypadku nietolerancji AZA i 6-MP to lek o udokumentowanym działaniu teratogennym i mutagennym. Jest on przeciwwskazany dla kobiet z NZJ planujących ciążę, a w przypadku konieczności leczenia kobiet w wieku rozrodczym bezwzględnie zaleca się skuteczną antykoncepcję. Także mężczyźni powinni odstawić leczenie MTX co najmniej 3 mies. przed planowanym poczęciem [14].

Nie ma aktualnie danych o wpływie na płodność leków biologicznych, takich jak infliksymab (IFX) i adalimumab (ADA), o działaniu antagonistycznym wobec ludzkiego czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ). W badaniach na zwierzętach z wykorzystaniem zwierzęcych analogów anty-TNF- $\alpha$  nie wykazano niekorzystnego działania na potencjał reprodukcyjny osobników męskich i żeńskich [15].

### **Nieswoiste zapalenia jelit a przebieg ciąży**

Wpływ NZJ na ciążę oraz jej przebieg zależy w znacznym stopniu od aktywności choroby w momencie poczęcia oraz w ciąży. U kobiet, u których stan remisji choroby utrzymuje się w czasie całej ciąży, nie występuje zwiększone ryzyko poronienia spontanicznego (ang. *spontaneous abortion* – SA), rozwoju powikłań związanych z ciążą, powikłań okołoporodowych czy anomalii rozwojowych u dziecka [14, 16]. Duże badania populacyjne i kohortowe, a także o charakterze metaanalizy wykazały jednak, że NZJ (WZJG i ChLC rozpatrywane łącznie) stanowią, niezależnie od stopnia aktywności

choroby oraz stosowanego leczenia, czynnik ryzyka porodu przedwczesnego – przed 37. tyg. ciąży (ang. *pre-term delivery* – PP), rozwoju płodu z masą ciała za małą w stosunku do czasu trwania ciąży (ang. *small for gestational age* – SGA) i urodzenia noworodka z małą masą urodzeniową (poniżej 2500 g, ang. *low birth weight* – LBW) [17–19]. Na podstawie prac uwzględniających schorzenia jako odrębne jednostki stwierdzono natomiast, że wśród kobiet z WZJG ryzyko PD, SGA i LBW, ale również SA, śmiertelności okołoporodowej czy wystąpienia anomalii rozwojowych utrzymuje się na poziomie zbliżonym do poziomu w populacji ogólnej [20].

W badaniach przeprowadzonych na dużej populacji kobiet z ChLC wykazano natomiast wzrost ryzyka wystąpienia PD, LBW oraz SGA [21]. W szeroko zakrojonej europejskiej próbie kohortowej zaobserwowano istotne zwiększenie częstości występowania SA, nie stwierdzono jednak wzrostu ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet z ChLC [22]. Aktywna choroba w momencie zapłodnienia lub wystąpienie zaostrzenia w ciąży wiąże się z gorszym przebiegiem ciąży. W przypadku poczęcia w okresie aktywności ChLC ryzyko poronienia dochodzi do 35%. Wskaźniki występowania LBW, PD i powikłań okołoporodowych są wtedy także istotnie wyższe. Ryzyko jest przy tym większe w ChLC niż w WZJG [2, 14]. Wśród innych czynników predykcyjnych związanych z możliwością wystąpienia powikłań położniczych wyróżnia się krętniczko-kątniczą lokalizację ChLC oraz przebytą wcześniej resekcję jelita. Nieswoiste zapalenia jelit nie wiążą się natomiast z takimi powikłaniami ciążowymi, jak nadciśnienie i białkomocz [13, 23].

### Wpływ ciąży na przebieg nieswoistych zapaleń jelit

Wpływ ciąży na przebieg NZJ zależy od stopnia aktywności choroby w okresie poczęcia. W przypadku poczęcia w stanie remisji prawdopodobieństwo jej utrzymania przez cały czas trwania ciąży szacuje się na ok. 70–80% [2, 14, 24]. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia NZJ nie różni się między populacją kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży [13, 24]. W przypadku jego wystąpienia zwykle ma jednak postać lekką i dobrze reaguje na leczenie. Ryzyko zaostrzenia w okresie poporodowym wydaje się nie różnić od ryzyka w okresie ciąży i porodu w przypadku WZJG, natomiast w ChLC zwiększone ryzyko zaostrzenia występuje w I trymestrze oraz w okresie połogu [2, 11, 24]. Nawrót choroby w ciąży wielokrotnie następuje po odstawieniu leczenia podtrzymującego, natomiast w okresie połogu może być związany z powrotem do palenia tytoniu [16].

Nie wykazano, aby zaiscienie w ciążę wiązało się z modyfikacją fenotypu choroby, jednak istnieją dane wskazujące na korzystny wpływ na przebieg NZJ, zarówno

WZJG, jak i ChLC [22]. W kilku próbach stwierdzono zmniejszenie częstości zaostrzeń u kobiet z NZJ, które przebyły ciążę [22, 25].

### Badania diagnostyczne u kobiet z nieswoistymi zapaleniami jelit w ciąży

Badania radiologiczne powinno się wykonywać jedynie w przypadku bezwzględnej konieczności, tj. w razie podejrzenia *megacolon toxicum* czy niedrożności jelit.

Ultrasonografia jamy brzusznej jest badaniem bezpiecznym. Sigmoidoskopię również uważa się za pozbawioną ryzyka porodów przedwczesnych i wad wrodzonych. Kolonoskopię zaleca się odłożyć na okres po ukończeniu ciąży. W sedacji najbezpieczniejszy wydaje się midazolam [11].

### Poród a nieswoiste zapalenia jelit

W okresie remisji NZJ nie ma przeciwwskazań do porodu drogami natury. Zarówno w przypadku WZJG, jak i ChLC obserwuje się jednak zwiększony odsetek porodów przez cesarskie cięcie (CC) [22]. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca poznane. Może to wynikać z obawy przed wystąpieniem poporodowego uszkodzenia zwieracza odbytu i nietrzymania stolca [13]. Rozpoznanie WZJG nie jest samo w sobie wskazaniem do CC, a o rozwiązaniu ciąży tą drogą zdecydować powinny jedynie względy położnicze. W przypadku pacjentek z wytworzonym IPAA uważa się, że poród drogami natury jest możliwy bez ryzyka uszkodzenia zbiornika w przypadku porodu niepowikłanego [26]. Nie ma jednak danych i obserwacji uwzględniających funkcjonowanie IPAA wiele lat po porodzie naturalnym. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nietrzymania stolca sposób rozwiązania ciąży należy każdorazowo rozważyć i przedyskutować z pacjentką.

W ChLC nie istnieje jednorodny konsensus dotyczący sposobu ukończenia ciąży. W niepowikłanej postaci choroby dopuszczalny jest poród drogami natury z zastosowaniem ochrony krocza i unikaniem jego nacięcia. Ze względu na doniesienia o zaostrzeniu objawów w okołoporodowej postaci ChLC po porodzie naturalnym w tych sytuacjach zaleca się przeprowadzenie porodu przez cesarskie cięcie [14, 27]. Wskazanie do CC w tej postaci NZJ stanowi również obecność IPAA, podczas gdy w sytuacji wyłonionej kolostomii lub ileostomii nie ma konieczności ukończenia ciąży tą drogą, chyba że zaistnieją dodatkowe wskazania ze strony położniczej [14].

### Farmakoterapia nieswoistych zapaleń jelit w ciąży

Generalnie większość leków stosowanych w leczeniu NZJ uważa się za bezpieczne w ciąży. Leczenie aktywnych postaci NZJ kobiet ciężarnych nie różni się

od leczenia kobiet niebędących w ciąży. Podstawową zasadą jest także bezwzględna konieczność utrzymania leczenia podtrzymującego remisję, bowiem wystąpienie zaostrzenia choroby wiąże się z dużo większym ryzykiem dla ciąży niż sama farmakoterapia [14]. W wielu przypadkach ze względu na obawy ze strony pacjentek dochodzi do odstawienia leków wbrew zaleceniom. Z tego powodu też bardzo ważne jest wyjaśnienie i rozwianie wątpliwości pacjentki jeszcze przed planowanym poczęciem [14, 28].

Pod względem bezpieczeństwa stosowania w ciąży leki podzielono wg klasyfikacji podanej przez Amerykańską Organizację ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) na kategorie: A, B, C, D oraz X (tab. I).

### Sulfasalazyna i preparaty kwasu 5-aminosalicylowego

Sulfasalazyna jest lekiem bezpiecznym i nie stwarza zagrożenia dla ciąży w dawce 2 g/dobę [14, 29]. Jest ona zakwalifikowana do kategorii B wg FDA. Lek przechodzi przez łożysko, osiągając u płodu stężenia zbliżone do stężeń matczyńskich. Nie wykazano jednak wpływu SSA stosowanej w ciąży na ryzyko poronienia spontanicznego czy porodu przedwczesnego [29, 30]. Nie stwierdzono również jej wpływu na metabolizm bilirubiny i ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych u noworodków (ang. *kernicterus*). W okresie rozrodzonym, a także przez okres ciąży u kobiet z NZJ stosujących SSA, zaleca się zwiększoną suplementację kwasu foliowego w dawce co najmniej 2 mg/dobę ze względu na działanie SSA hamujące jego wchłanianie [11, 13, 14].

Uważa się, że stosowanie mesalazyny (5-ASA) w dawce 2–3 g/dobę w ciąży jest bezpieczne i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań związanych z ciążą, wad wrodzonych czy porodów martwych. [14, 30]. Według FDA lek należy do kategorii B. W leczeniu preparatami 5-ASA zaleca się suplementację kwasu foliowego w dawce 400 µg/dobę [11, 31].

### Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy zakwalifikowano do kategorii C wg FDA. Niektóre badania wskazują, że ich stosowanie u kobiet ciężarnych w I trymestrze może wiązać się z niewielkim ryzykiem wystąpienia rozszczepu wargi i podniebienia. Nie wpływają natomiast na ryzyko niskiej masy urodzeniowej czy masy płodu za niskiej w stosunku do czasu trwania ciąży [30, 32].

Ze względu na lepszy profil metabolizmu łożyskowego i mniejszy wpływ na płód prednizolon powinien stanowić GKS z wyboru przed deksametazonem i betametazonem [11].

Nie ma danych o wpływie budezonidu stosowanego doustnie w przypadku lokalizacji ChLC w *ileum terminale* na przebieg ciąży u ludzi. U zwierząt w przypadku dużych dawek leku wykazano wzrost ryzyka poronień samoistnych, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu oraz wad wrodzonych układu kostnego. Wiadomo, że lek ten stosowany w chorobach układu oddechowego w formie donosowej lub w postaci inhalacji jest bezpieczny w ciąży [11, 33].

Uwzględniając potencjalne korzyści i zagrożenia, stosowanie GKS w ciąży w celu indukcji remisji wydaje

**Tabela I.** Klasyfikacja bezpieczeństwa leków wg Amerykańskiej Organizacji ds. Żywności i Leków  
**Table I.** FDA Drug Risk Classification in pregnancy

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Kategoria A</b> | Leki, które były badane u kobiet w ciąży i nie wykazały szkodliwego działania na płód.  |
| <b>Kategoria B</b> | Leki, z którymi eksperymenty wykonane na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania na płód, nie wykonano jednak badań kontrolnych u kobiet w ciąży.<br><b>lub</b><br>Leki, których szkodliwe działanie na płód zostało stwierdzone na zwierzętach, lecz nie znalazło potwierdzenia u kobiet w ciąży.   |
| <b>Kategoria C</b> | W badaniach na zwierzętach wykazano działania niepożądane leków na płód, lecz nie ma odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych.<br><b>lub</b><br>Leki, z którymi nie przeprowadzono wystarczających badań na zwierzętach oraz nie ma odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych.<br><i>Leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu.</i> |
| <b>Kategoria D</b> | Odpowiednie i kontrolowane badania lub obserwacje wykazały, że leki te podawane w ciąży stanowią zagrożenie dla płodu.<br><i>Leki z tej kategorii można stosować u kobiet w ciąży w stanach zagrażających życiu matki i tylko w przypadkach, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne.</i>   |
| <b>Kategoria X</b> | Leki o udowodnionym działaniu szkodliwym na płód.<br><i>Stosowanie tych leków jest bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub tych, które mogą i chcą zajść w ciążę.</i>   |

się uzasadnione, ponieważ aktywny proces zapalny jako taki stwarza większe ryzyko powikłań. Stosowanie GKS w postaci dorektalnej można bezpiecznie kontynuować do III trymestru ciąży [14, 33].

### Antybiotyki

Metronidazol (kategoria B wg FDA) oraz fluorochinolony (kategoria C wg FDA) stosuje się w niektórych postaciach NZJ. W ciąży ze względu na ograniczone dane leczenie z ich wykorzystaniem należy prowadzić z dużą ostrożnością. Szczególnie należy unikać ich stosowania w I trymestrze ciąży [14].

### Leki immunomodulujące

Mimo że AZA i 6-MP zakwalifikowano do kategorii D wg FDA, w świetle aktualnej wiedzy ich stosowanie w dawkach odpowiednio do 125 oraz 75 mg/dobę u pacjentek z NZJ uznaje się za bezpieczne w ciąży [14, 34, 35]. Doniesienia o przypadkach działania depresyjnego na szpik oraz aberracji chromosomalnych u dzieci dotyczą leczenia większymi dawkami ze wskazań onkologicznych czy transplantologicznych. Częstość nawrotów choroby u pacjentek ciężarnych stosujących AZA/6-MP jest mniejsza w porównaniu z grupą bez leczenia. Przerwanie farmakoterapii podtrzymującej

**Tabela II.** Wpływ leków stosowanych w leczeniu NZJ na płodność, ciążę i karmienie piersią  
*Table II. Effects of drug used for inflammatory bowel disease on fertility, pregnancy and lactation*

| Lek  | Kategoria wg FDA | Wpływ na płodność   | Stosowanie w ciąży   | Stosowanie w czasie karmienia piersią        |
|--|------------------|---|--|--|
| sulfasalazyna (SSA)                            | B                | • obniża parametry nasienia   | • małe ryzyko w dawce 2–3 g/dobę<br>• wskazana suplementacja kwasu foliowego w dawce 2 mg/dobę   | • małe ryzyko<br>• rzadko biegunki           |
| mesalazyna (5-ASA)                             | B                | • bez wpływu  | • małe ryzyko<br>• wskazana suplementacja kwasu foliowego w dawce 400 µg/dobę  | • małe ryzyko                                |
| glikokortykosteroidy (GKS)                     | C                | • ograniczone dane u ptci męskiej<br>• brak wpływu u kobiet   | • nieznacznie zwiększone ryzyko rozszczepu poniebienia i warg<br>• do stosowania przez krótki czas w aktywnej postaci choroby<br>• w postaci dorektalnej – małe ryzyko | • bez wpływu                                 |
| azatiopryna (AZA)/<br>/6-merkaptopuryna (6-MP) | D                | • bez wpływu  | • małe ryzyko  | • niezalecane – ograniczone dane             |
| metotreksat (MTX)                              | X                | • niewskazany u kobiet w wieku rozrodczym, ewentualnie wraz ze skuteczną antykoncepcją<br>• odwracalna niepłodność u mężczyzn | • bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na działanie teratogenne i mutagenne   | • przeciwwskazane                            |
| cyklosporyna                                   | C                |   | • małe ryzyko  | • przeciwwskazane                            |
| cyprofloksacyna                                | C                | • dane ograniczone  | • stosować z dużą ostrożnością   | • niezalecane ze względu na ograniczone dane |
| loperamid                                      | B                | • bez wpływu  | • małe ryzyko – unikać długotrwałego stosowania  | • niezalecane                                |
| infliksymab (IFX),<br>adalimumab (ADA)         | B                | • brak danych   | • prawdopodobnie małe ryzyko – mało danych   | • prawdopodobnie małe ryzyko – mało danych   |

AZA/6-MP w okresie okołokoncepcyjnym zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet jest nieuzasadnione [11, 32].

Metotreksat jest bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży ze względu na udokumentowane działanie teratogenne i mutagenne związane z dużym ryzykiem wad wrodzonych twarzoczaszki i ośrodkowego układu nerwowego (kategoria X wg FDA). Leczenie należy przerwać co najmniej 3 mies. przed planowaną ciążą [14].

Dane o stosowaniu cyklosporyny w ciąży opierają się głównie na doświadczeniach w zakresie transplantologii. Według FDA lek należy do kategorii C. W dużej metaanalizie nie wykazano wzrostu ryzyka wad wrodzonych. Odsetek porodów przedwczesnych oraz dzieci z niską masą urodzeniową był większy, nie osiągając jednak znamienności statystycznej [36]. Lek może wywierać działanie nefrotoksyczne, hepatotoksyczne oraz wpływać na wzrost ciśnienia tętniczego u matki. Znajduje zastosowanie w leczeniu WZJG o ciężkim przebiegu, nieodpowiadającym na kortykosteroidoterapię, jako próba uniknięcia leczenia chirurgicznego, wiążącego się z ryzykiem dla płodu [11, 30]. Nie ma jednak aktualnie danych uwzględniających porównanie stosowania cyklosporyny w ciężkich postaciach WZJG z zabiegiem operacyjnym w ciąży [14, 28].

Loperamid należący do kategorii B wg FDA powinien być stosowany w ciąży z dużą ostrożnością ze względu na doniesienia o ryzyku wystąpienia urodzeń z LBW, nie wpływając natomiast na ryzyko poronień, porodów przedwczesnych czy wad rozwojowych [37].

### Leki biologiczne

Zarówno IFX, jak i ADA zakwalifikowano do kategorii B wg FDA. Dane dotyczące leczenia biologicznego podczas ciąży są jednak bardzo ograniczone. Wydaje się, że IFX nie wykazuje działania teratogenne i nie wiąże się ze wzrostem ryzyka SA czy porodów martwych [38]. Wpływ na układ immunologiczny płodu czy rozwój dziecka w dłuższym czasie nie jest znany. Podobnie nie ma wystarczających danych uwzględniających terapię ADA w ciąży [39]. Z tego względu aktualnie nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia biologicznego w ciąży, a ewentualna konieczność terapii powinna być rozważana indywidualnie [14].

### Leczenie chirurgiczne nieswoistych zapaleń jelit a ciąża

Wpływ leczenia operacyjnego na przebieg ciąży jest słabo udokumentowany. Wydaje się, że resekcje jelit wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego, jednak może to być również efektem samej choroby podstawowej. Generalnie choroba w stanie zaostrzenia jest związana z większym ryzykiem dla płodu niż zabieg chirurgiczny [11, 14].

### Leczenie nieswoistych zapaleń jelit a karmienie piersią

Karmienie piersią zmniejsza ryzyko rozwoju NZJ u dziecka w przyszłości. Nie ma natomiast danych o ryzyku rozwoju NZJ u dzieci karmionych przez matki z WZJG lub ChLC [11, 13]. Ze względu na obawę o niepożądany wpływ leków jedynie niewielki procent pacjentek z ChLC decyduje się na karmienie piersią. W każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko związane z karmieniem naturalnym przy jednoczesnym leczeniu NZJ.

Stosowanie SSA oraz preparatów 5-ASA w standardowych dawkach terapeutycznych nie jest przeciwwskazane w czasie karmienia piersią. Rzadkie przypadki biegunek u dzieci matek przyjmujących SSA doustnie lub w postaci doodbytnicznej w trakcie laktacji są wskazaniami do odstawienia leku [11, 13, 14].

Nie ma danych o niepożądanych skutkach karmienia piersią przez matki leczone GKS. W przypadku leczenia dawkami większymi niż 20 mg/dobę można ewentualnie zalecać karmienie piersią 4 godz. po ostatniej dawce leku [14].

Nie zaleca się karmienia naturalnego w czasie leczenia AZA i 6-MP, cyklosporyną czy MTX [11]. Amoksylicyna może być bezpiecznie stosowana u kobiet karmiących w odróżnieniu od metronidazolu i cyprofloksacyny ze względu na niepełne dane [31]. Loperamid jest przeciwwskazany w czasie karmienia naturalnego [30]. Nie zaleca się również karmienia piersią podczas leczenia IFX/ADA ze względu na niewystarczające informacje o wpływie na laktację i przenikaniu do mleka kobiecego [14].

### Piśmiennictwo

1. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17.
2. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 5: 52-6.
3. Hudson M, Flett G, Sinclair TA i wsp. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-37.
4. Mohr C, Nezhat FR, Nezhat CH. Fertility considerations in laparoscopic treatment of infiltrative bowel endometriosis. *JSL* 2005; 9: 16-24.
5. Johnson P, Richard C, Ravid A i wsp. Female infertility after ileal pouch – anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1119-26.
6. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 220-4.
7. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 403-6.

8. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 185-8.
9. Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG i wsp. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulfapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 891-6.
10. Lerman SA, Miller GK, Bohlman K i wsp. Effects of corticosterone on reproduction in male Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 799-805.
11. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 513-33.
12. DeJaco C, Mittermaier C, Reinisch W i wsp. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1048-53.
13. Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 1198-206.
14. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC i wsp.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i36-58.
15. Treacy G. Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 226-8.
16. Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34: 581-8.
17. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease – a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 942-6.
18. Cornish J, Tan E, Teare J i wsp. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-7.
19. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK i wsp. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106-12.
20. Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 216-22.
21. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 641-8.
22. Riis L, Vind I, Politi P i wsp.; European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539-45.
23. Moser MA, Okun NB, Mayes DC i wsp. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1021-6.
24. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 735-42.
25. Castiglione F, Pignata S, Morace F. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 199-204.
26. Remzi FH, Gorgun E, Bast J i wsp. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1691-9.
27. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1918-22.
28. Mahadevan U, Kane S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the use of gastrointestinal medication in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 283-311.
29. Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M i wsp. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 15: 483-6.
30. Moscovitz DN, Bodian C, Chapman ML i wsp. The effect on the foetus of medications used in pregnant inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656-61.
31. Habal FM, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1326-32.
32. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 79-85.
33. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A i wsp. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
34. Francella A, Dyan A, Bodian C i wsp. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9-17.
35. Oefflerbauer-Ernst A, Reinisch W, Miehsler W i wsp. Healthy offspring in parents both receiving thiopurines. *Gastroenterology* 2004; 126: 628.
36. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-5.
37. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J i wsp. Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 185-7.
38. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307-24.
39. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54: 890.