

Płodność, ciąża i karmienie piersią w nieswoistych zapaleniach jelita



Poradnik dla osób chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna
lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Lek. med. Beata Jaczewska

Konsultacja: dr n. med. Piotr Albrecht



J-elita

Polskie Towarzystwo Wspierania osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita

Warszawa 2008

Płodność, ciąża i karmienie piersią w nieswoistych zapaleniach jelita



Poradnik dla osób chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna
lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Lek. med. Beata Jaczewska

Konsultacja: dr n. med. Piotr Albrecht



J-elita

Polskie Towarzystwo Wspierania osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita

Warszawa 2008

Autor: Lek. med. Beata Jaczewska

Opracowanie plastyczne i skład graficzny:

Małgorzata Flis

Marek Szwarnóg

Druk: Arteks

Copyright © 2008 Towarzystwo J-elita

Wydawca: Towarzystwo „J-elita”

ISBN 978-83-924524-2-3

Wydanie I

Sponsorzy

Spis treści

Wstęp	4
Płodność	5
Płodność mężczyzn	5
Płodność kobiet	6
Wpływ doustnej antykoncepcji na NZJ	8
Wpływ NZJ na przebieg ciąży i poród	9
Wpływ interwencji chirurgicznych na przebieg ciąży	11
Zabiegi chirurgiczne w ciąży	11
Wpływ ciąży na aktywność NZJ	12
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	12
Choroba Leśniowskiego-Crohna	12
Badania diagnostyczne	14
Dieta w ciąży	16
Leczenie NZJ w czasie ciąży	17
Leczenie żywieniowe	17
Farmakoterapia	18
Aminosalicylany	19
Glukokortykosteroidy	20
Leki immunosupresyjne	21
Antybiotyki	22
Leki przeciwbiegunkowe	23
Leki biologiczne	24
Poród	25
Karmienie piersią	27
Dziedziczność NZJ	30
Inne czynniki	31
Podsumowanie	32





Wstęp

Każdy młody człowiek marzy i myśli o założeniu własnej rodziny. Choroba Leśniowskiego-Crohna (ch. L-C) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) dotyczą najczęściej ludzi młodych. Największą częstość zachorowań na nieswoiste zapalenia jelita (NZJ) obserwuje się między 18-35 rokiem życia, a więc w wieku, kiedy najczęściej decydujemy się na posiadanie dzieci. Osoby chore zadają sobie pytania, czy mogą mieć dzieci, czy ciąża będzie u nich przebiegać prawidłowo, czy leki, które przyjmują mogą być stosowane w czasie ciąży, jaka będzie aktywność choroby podczas ciąży, czy dziecko urodzi się zdrowe, czy przekażą mu swoją chorobę. Postaramy się odpowiedzieć na te i inne pytania, dotyczące płodności, przebiegu ciąży, przyjmowania leków, diagnostyki, porodu i karmienia piersią. Należy pamiętać, że współmałżonkowie powinni być otoczeni kompleksową opieką przed, podczas ciąży i po jej rozwiązaniu, przez lekarza ginekologa, gastroenterologa i niekiedy psychologa. Współpraca tych specjalistów jest niezbędna, aby zminimalizować nadmierny niepokój i w miarę szybko rozpoznać komplikacje mogące zagrażać zdrowiu matki i dziecka.



Płodność

Bezpłodność to niezdolność do zapłodnienia, stwierdzona po okresie minimalnie jednego roku współżycia płciowego bez stosowania metod lub środków antykoncepcyjnych. Ze względu na to, że większości ludzi udaje się począć w tym czasie dziecko, lekarze proponują przyjąć, że pary, którym się to nie udało w okresie jednego roku mają problemy z płodnością i powinny zwrócić się po poradę do lekarza specjalisty. Poniżej opiszemy wpływ choroby oraz leków stosowanych w NZJ na płodność kobiet i mężczyzn.

Płodność mężczyzn

Płodność mężczyzn chorujących na NZJ nie odbiega od obserwowanej u zdrowej populacji. U mężczyzn chorujących na chorobę Leśniowskiego-Cohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą jednak wystąpić zaburzenia wzwodu i wytrysku nasienia w związku z obecnością wrzodów i przetok w rejonie odbytu i w obrębie miednicy. Obniżenie płodności obserwuje się także po masywnym zabiegu chirurgicznym, szczególnie w następstwie wytworzenia zbiornika kałowego (j-pouch). Zaburzenia te są jednak bardzo rzadkie. U mężczyzn przyjmujących sulfasalazynę może wystąpić czasowa bezpłodność. Lek ten, a dokładnie jego cząsteczka zwana sulfapirydyną, powoduje oligospermię

(zmniejszenie liczby plemników), zmniejszenie ilości płynu nasiennego, odchylenia od normy w przeżywalności i budowie plemników. Efekt ten jest całkowicie odwracalny po zaprzestaniu przyjmowania sułfasalazyny lub zamianie na inny lek z grupy pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego. Dlatego mężczyźni planujący ojcostwo powinni co najmniej na trzy miesiące przed planowanym zapłodnieniem zaprzestać przyjmowania sułfasalazyny, a leczenie kontynuować preparatami mesalazyny, które nie wpływają na płodność.

Płodność kobiet

Należy pamiętać, że przyczyną niepowodzenia zajścia w ciążę może być nie tylko choroba. Jedynie dziewięć na dziesięć zdrowych kobiet prowadzących regularne życie seksualne, niestosujących antykoncepcji, zachodzi w ciążę w ciągu pierwszego roku.

Kobiety, które chorują na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, są w zasadzie tak samo płodne jak kobiety zdrowe. Czasowe obniżenie płodności obserwuje się w związku z rozległym brzuszonym zabiegiem chirurgicznym, takim jak: całkowite usunięcie jelita grubego (kolektomia), wytworzenie zbiornika kałowego z jelita cienkiego z zespoleniem z odbytem (j-pouch) lub wytworzenie sztucznego odbytu (stomia). Płodność powraca zwykle do normy po tygodniach lub miesiącach po zabiegu chirurgicznym. W nielicznych przypadkach może pozostać ona nieznacznie obniżona.

U kobiet chorujących na ch. L-C zagadnienie płodności jest bardziej skomplikowane. W okresach ostrych rzutów choroby płodność jest obniżona. Aktywna choroba często powoduje utratę masy ciała, co może skutkować nawet zatrzymaniem owulacji i brakiem miesiączki. Po zabiegach chirurgicznych może utrzymywać się nieznaczny spadek płodności, podobnie jak w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Natomiast w okresie remisji, czyli wyciszenia choroby, płodność wydaje się niezaburzona. U osób, które zachorowały na chorobę Leśniowskiego-Crohna przed okresem pokwitania, często obserwuje się opóźnione dojrzewanie płciowe.

Leki, takie jak sułfalazyna, kortykosteroidy, azatiopryna nie wpływają na płodność u kobiet. Natomiast metotreksat nie powinien być przyjmowany przez kobiety w wieku rozrodczym, gdyż jest to lek teratogeny (powoduje powstawanie wad wrodzonych płodu). Kobiety, które przyjmują ten lek powinny stosować skuteczną, hormonalną, antykoncepcję, albo zachować wstrzeźliwość seksualną. Leczenia metotreksatem należy zaprzestać co najmniej na trzy miesiące przed planowaną ciążą. Drugim lekiem, który może wywołać wady u płodu jest mykofenolan mofetylu. Zarówno kobiety jak i mężczyźni powinni przestać przyjmować ten lek na sześć tygodni przed planowaną ciążą. Natomiast wpływ leków biologicznych na płodność ludzi jest niedostatecznie poznany, ale badania na zwierzętach (oraz coraz liczniejsze obserwacje kazuistyczne u ludzi) wykazały, że nie mają one wpływu na posiadanie potomstwa.





Wpływ doustnej antykoncepcji na NZJ

Wpływ doustnej antykoncepcji na chorobę Leśniowskiego-Crohna jest niejednoznaczny. Jedni badacze sugerują, że doustna antykoncepcja nieznacznie zwiększa częstość nawrotów i pogarsza przebieg choroby. Inni tego nie potwierdzają. Brak jest natomiast badań na temat wpływu antykoncepcji na przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ogólnie ryzyko zachorowania na NZJ lub pogorszenia przebiegu choroby u kobiet stosujących doustną antykoncepcję jest niewielkie, stąd nie ma przeciwwskazań do jej stosowania.

Należy jednak pamiętać, że biegunki, będące jednym z najczęstszych objawów NZJ mogą zaburzać wchłanianie hormonów i obniżyć skuteczność doustnej antykoncepcji. Szczególnie dotyczy to osób przyjmujących minipills, czyli środki o niższej zawartości hormonów. W przypadku istnienia obaw o skuteczność doustnej antykoncepcji można zastosować plastry lub zastrzyki. Wchłanianie hormonów odbywa się wówczas przez skórę - dzięki temu ich działanie jest pewniejsze.



Wpływ NZJ na przebieg ciąży i poród

Wyniki badań wykazały, że u 85% kobiet chorujących na NZJ ciąża przebiega bez komplikacji. Jednakże choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego stanowią niezależny czynnik ryzyka samoistnych poronień, przedwczesnych porodów przed 37 tygodniem ciąży, niskiej urodzeniowej masy ciała dziecka (poniżej 2,5 kg) i urodzenia dziecka o niższym wieku biologicznym. Należy jednak pamiętać, że nawet u zdrowych kobiet komplikacje związane z ciążą wpływające na zdrowie dziecka pojawiają się w około 15% przypadków.

Zaostrzenie choroby w momencie zapłodnienia ma niekorzystny wpływ na ciążę i jest związane z wyższym ryzykiem komplikacji. W czasie zaostrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna ryzyko poronienia może wzrosnąć nawet do 35%. Zwiększone jest także ryzyko przedwczesnego porodu i niskiej masy urodzeniowej dziecka. Szczególnie choroba Leśniowskiego-Crohna zlokalizowana w okolicy krętniczko-kątniczej jest powodem niskiej masy urodzeniowej dziecka.

Wyniki badań pokazują, że gdy do zapłodnienia dojdzie w okresie remisji choroby lub gdy nasilenie objawów jest niewielkie, ciąża przebiega prawidłowo, bez większego ryzyka powikłań. Dlatego, w miarę możliwości, zaostrzenie choroby

powinno być leczone przed zajściem w ciążę, a ciąża powinna być planowana w okresie gdy choroba jest nieaktywna lub objawy zapalne są niewielkie.

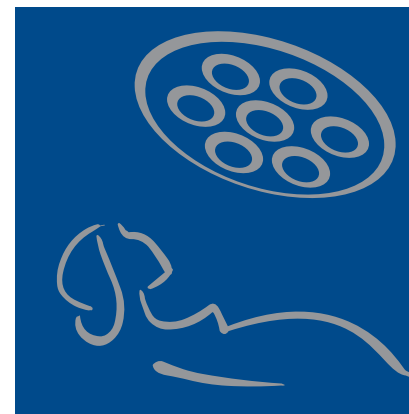
Pierwsze objawy zarówno choroby Leśniowskiego-Crohna jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogą pojawić się w trakcie ciąży. U kobiet ciężarnych przebieg pierwszego rzutu choroby może być cięższy niż u pacjentek nie będących w ciąży. Pierwszy atak choroby w ciąży zwiększa ryzyko przedwczesnych porodów i niskiej masy urodzeniowej dziecka. Jednak większość przedwczesnych porodów zdarza się po 35 tygodniu ciąży, co dobrze rokuje dla dziecka. Nie ma doniesień, aby zaostrzenie choroby zwiększało ryzyko wystąpienia wad wrodzonych lub śmiertelności okołoporodowej. Również NZJ nie są związane z wystąpieniem takich powikłań ciąży jak nadciśnienie tętnicze czy białkomocz. Zachorowalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wśród osób palących papierosy jest większa niż w ogólnej populacji. Palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia niskiej masy urodzeniowej dziecka, a kobiety z chorobą Leśniowskiego-Crohna palące papierosy zwiększają ryzyko przedwczesnych porodów i niskiej masy urodzeniowej dziecka. Wady wrodzone występują u około 1% dzieci kobiet chorujących na chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Częstość poronień w okresie remisji choroby i wad wrodzonych nie odbiega od częstości ich występowania w populacji ogólnej.

Wpływ interwencji chirurgicznych na przebieg ciąży

Wydaje się, że nawet po rozległych operacjach, włączając kolektomię, wytworzenie sztucznego odbytu lub zbiornika kałowego (j-pouch) ciążę mają przebieg prawidłowy. Ważne jest jednak, aby od operacji do poczęcia minął wystarczająco długi czas na zagojenie się ran pooperacyjnych. Po rozległych operacjach zaleca się zaczekać rok przed zajściem w ciążę. W ciąży mogą wystąpić powikłania ileostomii, takie jak jej wypadanie czy niedrożność.

Zabiegi chirurgiczne w ciąży

Niekiedy może się zdarzyć, że interwencja chirurgiczna konieczna jest podczas trwania ciąży. Wskazania do zabiegów chirurgicznych w ciąży są takie same jak u kobiet niebędących w ciąży: perforacja (przedziurawienie) lub niedrożność jelita, ropień, przetoka, *megacolon toxicum* (toksyczna rozstrzeń – rozdęcie – jelita grubego). Wpływ interwencji chirurgicznych na przebieg ciąży jest słabo poznany. Stwierdzono, że resekcja jest przyczyną zwiększonego ryzyka poronienia czy przedwczesnego porodu, ale może to być skutkiem przebiegu choroby, a nie zabiegu chirurgicznego. Wiadomo także, że aktywna nie leczona choroba podwyższa to ryzyko bardziej niż sam zabieg chirurgiczny. Należy pamiętać, że ciąża po zabiegu chirurgicznym może przebiegać prawidłowo. Udokumentowane są ciążę przebiegające bez komplikacji u pacjentek chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego poddanych w okresie ciąży całkowitej kolektomii z powodu braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne.





Choroba Leśniowskiego-Crohna

Przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna w ciąży jest podobny jak w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Jeśli do poczęcia dojdzie w czasie remisji choroby, to może zostać ona utrzymana u ponad 70% pacjentek. Niekiedy podczas ciąży dochodzi do poprawy stanu klinicznego. Nawroty, jeśli się pojawiają, częściej występują w pierwszym trymestrze ciąży i podczas porodu. Jeśli poczęcie nastąpi w czasie zaostrzenia choroby, u około 1/3 kobiet może nastąpić poprawa, u 1/3 może wystąpić pogorszenie, natomiast u 1/3 aktywność choroby pozostanie bez zmian. Należy także pamiętać, że pogorszenie stanu zdrowia związane z NZJ występujące w jednej ciąży, nie warunkuje podobnego przebiegu w przypadku następnych ciąż.

Wpływ ciąży na aktywność NZJ

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Aktywność choroby w czasie ciąży zależy od czasu koncepcji. Jeśli zapłodnienie nastąpiło w okresie remisji, to u 70-80% kobiet remisja może trwać do końca ciąży. Częstość nawrotów choroby u kobiet w ciąży nie wzrasta, utrzymuje się na podobnym poziomie, jak u kobiet niebędących w ciąży. Nawroty w ciąży wydają się łagodne i dobrze odpowiadają na leczenie farmakologiczne. Nawrót choroby po porożu wydaje się zależeć od aktywności choroby przed porodem. Zaostrzenie choroby w czasie koncepcji wiąże się z gorszym rokowaniem. U 24% pacjentek, które zaszły w ciążę w okresie zaostrzenia, choroba jest aktywna przez cały okres ciąży, u reszty udaje się ją uregulować. U pacjentek z wytworzonym zbiornikiem kałowym ciąża przebiega bez większych komplikacji. Jednakże u 20-30% tych pacjentek w trzecim trymestrze ciąży można dojść do zaburzenia funkcji zbiornika kałowego. Większość z nich jest tymczasowa i mija po porożu.





Badania diagnostyczne

Ocena aktywności choroby w czasie ciąży powinna być bardziej oparta na objawach klinicznych niż wskaźnikach morfologicznych krwi czy parametrach biochemicznych. Podczas ciąży spada bowiem poziom hemoglobiny i albumin, a wzrasta OB (odczyn Biernackiego). Do monitorowania choroby może być natomiast wykorzystane białko ostrej fazy, czyli białko C-reaktywne (CRP), na którego stężenie ciąża nie ma wpływu, a którego stężenie jest czułym wskaźnikiem toczącego się procesu zapalnego.

Badanie ultrasonograficzne brzucha nie szkodzi ani matce, ani dziecku i dostarcza ważnych informacji o aktywności i zaawansowaniu choroby. Są również standardową metodą oceny przebiegu ciąży i rozwoju płodu.

Badania z wykorzystaniem promieniowania rentgenowskiego są w ciąży przeciwwskazane. Mogą być wykonywane tylko w stanach nagłych, takich jak podejrzenie niedrożności lub megacolon toxicum, kiedy korzyści z badania są większe niż potencjalne ryzyko dla płodu związane z naświetlaniem promieniami X. Należy podkreślić, że nowoczesne aparaty rentgenowskie mają dużą czułość i dawki promieniowania są niewielkie, a co za tym idzie ryzyko dla płodu jest znikome. Należy pamiętać, że coraz częściej stosowana tomografia kom-

puterowa jest również badaniem rentgenowskim, a dawki promieniowania na które narażony jest płód są stosunkowo wysokie.

Rezonans magnetyczny (MRI) może być wykorzystywany, a wręcz jest zalecany jako badanie dodatkowe lub zastępujące badanie rentgenowskie, gdyż nie niesie ze sobą zagrożenia dla rozwoju płodu.

Badania endoskopowe takie jak gastroscopia, rektoskopia i sigmoidoskopia są w czasie ciąży badaniami bezpiecznymi. Ich wykonanie nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu czy wadami wrodzonymi. U wielu pacjentek badania te mogą być wystarczającymi do postawienia diagnozy, jeśli pierwsze objawy pojawiły się podczas ciąży.

Kolonoskopia może być wykonywana, ale tylko wtedy, gdy inne badania diagnostyczne okazały się niewystarczające do postawienia rozpoznania. Jeśli kolonoskopia ma być wykonana w znieczuleniu ogólnym, to do sedacji zalecany jest raczej midazolam niż diazepam. Oba leki należą jednak do kategorii D (patrz str.19). Głównym celem stosowania tych leków to ich działania uspakajające i przeciwlękowe. Innym lekiem, który może być użyty do znieczulenia podczas badań endoskopowych jest propofol. Należy on do kategorii B. Badania z użyciem propofolu w czasie cięć cesarskich wykazały, że jest on bezpieczny i nie ma szkodliwego wpływu na noworodka. Jednak użycie propofolu nie jest zalecane w pierwszym tryestrze ze względu na brak badań, potwierdzających jego bezpieczeństwo w tym okresie ciąży. Leki cholinolityczne, takie jak butylobromek hioscyny (znosi stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego) nie powinny być stosowane, (depresja oddychania u płodu) chyba, że korzyści z zastosowania leku są większe niż potencjalne ryzyko.



Dieta w ciąży

Chorzy z nieswoistymi zapaleniami jelita nie wymagają stosowania specjalnej diety. Kobiety w ciąży powinny zwracać szczególną uwagę na odpowiednią kaloryczność pożywienia, zawartość w nim białka, witamin i składników mineralnych. Ze względu na zaburzone wchłanianie różnych substancji przez chore jelito stan odżywienia powinien być dokładnie monitorowany, gdyż obecnie uważa się, że jest on odpowiedzialny za wzrost liczby przedwczesnych urodzeń i niską masę urodzeniową dzieci kobiet chorych na NZJ. W przypadku stwierdzenia niedoborów musi być prowadzona odpowiednia suplementacja lub zastosowane leczenie żywieniowe.



Leczenie NZJ w czasie ciąży

Wiele kobiet przerywa leczenie z obawy o zdrowie swoich nienarodzonych dzieci, czerpiąc wiadomości o lekach z informacji podawanych przez producentów na ulotkach dołączonych do leków. W informacjach tych podawane są wszystkie, nawet bardzo rzadkie działania niepożądane stosowanych substancji. Lęk potęgują lekarze czerpiący informacje z tego samego źródła, zamiast z publikacji naukowych opartych na badaniach klinicznych. Większość leków stosowanych w leczeniu NZJ można przyjmować podczas ciąży. Należy z całą mocą podkreślić, że leczenie podtrzymujące, mające na celu podtrzymanie remisji powinno być kontynuowane, gdyż zaostrzenie choroby stanowi większe ryzyko dla płodu niż skuteczna, czasem nawet agresywna terapia.

Leczenie żywieniowe

Leczenie żywieniowe to karmienie drogą naturalną, przez sondę lub dożylnie specjalnymi preparatami, których skład zaspokaja wszystkie potrzeby odżywcze organizmu. Leczenie żywieniowe może być jedynym sposobem żywienia lub dietą uzupełniającą niedobory pokarmowe.

W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci efekt stosowania leczenia żywieniowego jest porównywalny do sterydoterapii. Brak jest dowodów na skuteczność tego typu

leczenia u dorosłych. Istnieją jednak opisy przypadków, gdy ten typ leczenia był skuteczny u kobiet w ciąży. Leczenie żywieniowe jest całkowicie bezpieczne dla matki i płodu i nie ma żadnych przeciwwskazań do stosowania leczenia żywieniowego w czasie ciąży. Należy pamiętać, że skuteczne leczenie niedożywienia kobiety ciężarnej jest warunkiem prawidłowego odżywienia płodu i może skutecznie zapobiegać przedwczesnym porodom i niskiej masie urodzeniowej dziecka. Leczenie to może nie tylko uzupełnić niedobory pokarmowe, ale być alternatywą dla zabiegu chirurgicznego np. w przypadku wystąpienia przewężeń, czy nawet subnie drożności jelita. Obecnie leczenie żywieniowe może być prowadzone w warunkach domowych w ramach programu lekowego kontraktowanego z NFZ.

Całkowite żywienie pozajelitowe (parenteralne) jest mniej zalecane, ale są opisy przypadków korzystnego efektu takiego postępowania. Kobiety, które ze względu na skrócenie jelita na skutek zabiegu chirurgicznego muszą stosować żywienie pozajelitowe, mogą zachodzić w ciążę i rodzić zdrowe dzieci.

Farmakoterapia

Wiedza na temat wpływu poszczególnych leków na przebieg ciąży i rozwój płodu jest bardzo ograniczona. Wynika to z faktu, że ze względów etycznych takich badań się nie prowadzi. Większość danych pochodzi z badań na zwierzętach oraz z opisu przypadków kobiet, które w okresie ciąży lub koncepcji były leczone danym specyfikiem. Poniżej przedstawiono opis kategorii bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży wg kryteriów amerykańskiej Agencji ds Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA). Podział ten, aczkolwiek obowiązujący jest nieprecyzyjny i trudny do interpretacji w codziennej praktyce klinicznej.

Żaden lek stosowany rutynowo w NZJ nie posiada kategorii A. Idealną sytuacją jest, gdy ciąża jest zaplanowana w okresie remisji, a leczenie ustalone w drodze konsultacji między gastroenterologiem, lekarzem ginekologiem/położnikiem i przyszłymi rodzicami dziecka. Wystąpienie zaostrzenia w ciąży wiąże się z koniecznością intensyfikacji terapii, co również powinno być przedyskutowane. Jeśli kobieta, z niewiedzy i nieuzasadnionej obawy o zdrowie przyszłego dziecka zaprzestanie leczenia, to skutki dla dziecka mogą być bardzo niekorzystne.

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

Aminosalicylany

Najczęściej i najdawniej stosowanym lekiem z tej grupy jest **salazosulfapirydyna** (sulfasalazyna) (kategoria B), składa się ona z kwasu 5-aminosalicylowego związanego z sulfapirydyną. Lek ten uważa się za bezpieczny w ciąży. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u płodu. Pacjentkom przyjmującym sulfasalazynę zaleca się suplementację kwasu foliowego do 2mg/dobę, gdyż lek ten zaburza wchłanianie naturalnych folianów. Należy podkreślić, że suplementacja kwasem foliowym jest zalecana również

u kobiet zdrowych na miesiąc przed planowaną ciążą oraz w jej pierwszym trymestrze ze względu na działanie zapobiegające zaburzeniom podczas tworzenia tzw. cewy nerwowej.

Sulfasalazyna może być zastąpiona przez mesalazynę, która nie wpływa na proces wchłaniania kwasu foliowego, a jego dawka 400µg dziennie zapobiega powstawaniu wad cewy nerwowej m.in.: bezmózgowia, rozszczepu kręgosłupa, przepuklin oponowo-rdzeniowych, wadom układu krążenia i rozszczepowi podniebienia.

Mesalazyna, balsalazyna, olsalazyna są pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego. Pierwsze dwa należą do kategorii B, olsalazyna do C. Leki te nie zwiększają ryzyka wad wrodzonych, przedwczesnych lub martwych porodów.

Kwas 5-aminosalicylowy w dawkach terapeutycznych, w przeciwieństwie do kwasu salicylowego (aspiryna), nie hamuje procesu agregacji płytek krwi, a więc nie wpływa na proces krzepnięcia. Nie trzeba więc przerywać terapii przed porodem.

Glukokortykosteroidy

Dane z badań nad stosowaniem **kortykoidów** (kategoria C) w ciąży wskazują na nieznaczny wzrost ryzyka wystąpienia rozszczepu wargi lub podniebienia. Nie mają one natomiast wpływu na niską masę urodzeniową i niski wiek biologiczny dziecka. Należy jednak pamiętać, że zaostrzenie choroby może mieć bardziej niekorzystny wpływ na dziecko niż stosowanie kortykoidów, dlatego też ich zastosowanie może być konieczne. Brak jest badań nad bezpieczeństwem stosowania dojelitowego sterydu – budesonidu. **Budesonid**, steryd o krótkim okresie półtrwania jest polecany osobom chorym na chorobę Leśniowskiego-Crohna z lokalizacją krętniczo-kątniczą. Teoretycznie, ze względu na mniej działań niepożądanych powinien być bezpieczniejszy, niż sterydy o działaniu ogólnym.

U kobiet chorych na WZJG ograniczonym do lewej części okrężnicy, budesonid podawany w postaci wlewek lub pianki wydaje się być sterydem z wyboru. Niestety w tej postaci jest w Polsce niedostępny.

Leki z tej grupy przechodzą przez łożysko. Ich poziom we krwi płodu zależy od wielu czynników. Teoretycznie duże dawki glukokortykosteroidów brane w ostatnim okresie ciąży mogą powodować obniżenie produkcji tych hormonów przez nadnercza płodu. Niski poziom kortyzolu we krwi noworodka objawia się apatią i jego małą aktywnością. Dlatego dzieci urodzone przez matki przyjmujące przed porodem duże dawki leków sterydowych powinny być dokładnie monitorowane przez neonatologa. Jeśli zachodzi potrzeba dziecko może otrzymywać uzupełniające dawki kortyzolu do czasu aż jego nadnercza będą w stanie wyprodukować dostateczne dawki hormonu.

Należy podkreślić, że leczenie steroidami nie powinno zostać przerwane nagle, a dawki tych leków muszą być stopniowo zmniejszane, co pozwala nadnerczom chorego na podjęcie syntezy hormonów przez nadnercza.

Leki immunosupresyjne

Azatiopryna i 6-merkaptopuryna

Oba leki zaliczane są do kategorii D, dlatego w ciąży nie są one zalecane. Nie powinni ich także przyjmować kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym, planujący posiadanie potomstwa. Dostępne dane nie dają jednak jednoznacznej odpowiedzi na temat bezpieczeństwa stosowania tych leków. U zwierząt doświadczalnych powodują one wzrost ryzyka wad wrodzonych takich jak: rozszczep podniebienia, wady oczu, szkieletu lub wodogłowie. Nie obserwowano natomiast wzrostu ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet leczonych tymi lekami. Najwięcej danych pochodzi od kobiet chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów i po przeszczepach. Opublikowane niedawno badania badaczy duńskich wskazują na nieznacznie większe ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u kobiet leczonych azatiopryną w okresie ciąży. Dlatego lek ten może być stosowany po wnikliwym rozważeniu wszystkich „za i przeciw”.

Metotreksat

Jest lekiem teratogennym (kategoria X) i nie powinien być stosowany w ciąży. Płody narażone na metotreksat mogą mieć wady centralnego układu nerwowego, kończyn czy twarzoczaszki. Kobiety

przyjmujące ten lek powinny stosować skuteczną, czyli hormonalną, antykoncepcję. Przyjmowanie leku powinno być przerwane na 3 miesiące przed planowanym poczęciem. Jeśli jednak do poczęcia dojdzie, lek należy jak najszybciej odstawić i zacząć przyjmować dużą dawkę kwasu foliowego. Dotychczasowe badania wskazują, że metotreksat nie ma niekorzystnego wpływu na płodność mężczyzn.

Cyklosporyna (kategoria C)

Na podstawie danych z literatury z dziedziny transplantologii stosowanie cyklosporyny niesie niskie ryzyko zarówno dla płodu, jak i matki, ale należy go stosować z rozwagą. Badania retrospektywne cięż 800 kobiet, które przyjmowały cyklosporynę nie wykazały wpływu leczenia na wady płodu. Jest to lek zarezerwowany dla piorunujących postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W tych przypadkach ryzyko utraty ciąży jest duże i wynosi 60%, dlatego podanie cyklosporyny może uratować ciążę.

Takrolimus (kategoria C)

Dane na temat przyjmowania tego leku w ciąży pochodzą z dziedziny transplantologii. Badania wykazały wzrost przypadków przedwczesnych porodów i niskiej masy urodzeniowej dzieci, ale powikłania te mogły być spowodowane odrzucaniem przeszczepionych narządów mimo terapii immunosupresyjnej. Lek może być stosowany w czasie ciąży, jeśli jego przyjmowanie jest konieczne.

Mykofenolan mofetylu

Jest to lek przeciwwskazany do stosowania w ciąży ze względu na jego teratogenność. Może spowodować wady stóp, dłoni, pęcherza moczowego i aberracje chromosomowe. Zarówno kobiety jak i mężczyźni powinni przestać przyjmować ten lek na co najmniej 6 tygodni przed planowanym poczęciem.

Antybiotyki

Cyprofloksacyna, amoksylicyna i metronidazol (kategoria B) stosowane krótkotrwale wydają się być bezpieczne w ciąży. Badania wykazały, że stosowanie tych antybiotyków nie zwiększa

ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci. Natomiast nie wiadomo, jak długotrwała terapia tymi antybiotykami wpływa na przebieg ciąży.

Tetracykliny i sulfonamidy są przeciwwskazane w ciąży.

Obecnie w leczeniu NZJ stosuje się antybiotyk prawie niewchłaniający się z przewodu pokarmowego xifaxan (kategoria C). Brak jest jednak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania go w ciąży, dlatego lek może być stosowany tylko wtedy, gdy ewentualne korzyści są większe niż zagrożenia.

Leki przeciwbiegunkowe

Loperamid (kategoria B) wydaje się być bezpieczny w ciąży. Leków tych nie należy jednak nadużywać, gdyż mogą maskować objawy następującego zaostrzenia.

Leki adsorbcyjne, takie jak kaolin i pektyna (kategoria B) nie są wchłaniane w jelicie i mogą być stosowane w czasie ciąży.

Lomotil (difenoksylationotropina) należy do kategorii C. Badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego leku u ludzi są ograniczone. Nie wiadomo, czy lek przechodzi przez łożysko, więc powinien być w ciąży stosowany bardzo ostrożnie.

Salicylan bizmutawy, należący do związków bizmutu (kategoria C w I i II trymestrze, D w III trymestrze) powinien być unikany w ciąży, gdyż jego stosowanie w ostatnim trymestrze może być związane z przedłużeniem porodu, większą utratą krwi podczas porodu oraz ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności okołoporodowej.

Cholestyramina (kategoria B) może być stosowana w czasie ciąży w celu zapobiegania biegunce tłuszczowej. Należy zaznaczyć, że lepszym rozwiązaniem jest dieta niskotłuszczowa uzupełniana średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).

Leki biologiczne

Z niewielu badań wynika, że **infliksimab** (kategoria B) nie zwiększa ryzyka spontanicznych poronień, wad wrodzonych czy komplikacji u noworodków. Nie jest jednak znany wpływ leku na układ immunologiczny noworodka i długotrwały wpływ na rozwój dziecka. Należy go stosować z ostrożnością, gdyż liczba badań klinicznych na temat bezpieczeństwa tego leku jest ograniczona.

Adalimumab (kategoria B)

Brak jest badań wskazujących na szkodliwość tego leku w ciąży. Nie ma również badań potwierdzających jego bezpieczeństwo.

W tabeli 1 zebrano najważniejsze leki stosowane w NZJ, w zależności od bezpieczeństwa ich podawania w czasie ciąży.

Tabela 1. Bezpieczeństwo leków stosowanych w NZJ dla ciąży i płodu.

Leki kategorii B Dozwolone	Leki kategorii C, D Można stosować z ostrożnością	Przeciwwskazane
Doustna mesalazyna	Kortykosteroidy	Metotreksat
Sulfasalazyna, olsalazyna	Azatiopryna	Talidomid
Infliksimab	6-merkaptopuryna	
Cyprofloksacyna, metronidazol (po pierwszym trymestrze)	Cyklosporyna	
Loperamid	Difenoksyilat z atropiną	



Poród

Częstość wykonywania cięć cesarskich u kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest wyższa niż w populacji ogólnej. Prawdopodobnie wiąże się to z obawą przed wystąpieniem powikłania w postaci nietrzymania kału po ewentualnym uszkodzeniu zwieracza odbytu. Jednakże wrzodziejące zapalenie jelita grubego nie jest wskazaniem do cięcia cesarskiego. Kobiety z tą chorobą mogą rodzić siłami natury, a cięcia cesarskie powinno być przeprowadzane ze wskazań ginekologicznych. Cięcia cesarskie jest wskazane u pacjentek z wytworzonym zbiornikiem kałowym oraz u pacjentek z kolo- lub ileostomią nawet bez wskazań ginekologicznych.

Wybór sposobu porodu u pacjentek z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest bardziej kontrowersyjny. Cięcia cesarskie zdarzają się u nich częściej niż w ogólnej populacji. Niższa częstość porodów drogami natury może być związana z obawą rozwoju lub reaktywacji okołodobytovej manifestacji choroby. Niektóre badania wykazały, że aktywna okołodobytovej choroba zwiększa ryzyko pogorszenia po porodzie siłami natury z nacięciem krocza. Inne badania temu zaprzeczają. Dopóki nie uzyska się jednoznacznych wyników, u pacjen-

tek z aktywną okołodbytową chorobą zaleca się cięcie cesarskie. Pacjentki z niepowikłaną chorobą Leśniowskiego-Crohna mogą rodzić siłami natury. Pytanie, czy nacięcie krocza wpływa na zwiększenie ryzyka tworzenia się przetok okołodbytowych, pozostaje bez jednoznacznej odpowiedzi. Większość przeprowadzonych badań nie wykazała zwiększonego ryzyka tworzenia się przetok.



Karmienie piersią

Ogólnie wiadomo, że karmienie dziecka piersią ma wiele zalet, włącznie ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju nieswoistych zapaleń jelita w późniejszym życiu. Niestety nie ma danych o ryzyku wystąpienia NZJ u niemowląt karmionych piersią przez matki z NZJ. Wykazano, że karmienie piersią nie wpływa na aktywność choroby matki w okresie połogu.

Stosowanie leków w okresie karmienia piersią jest objęte silniejszymi restrykcjami, niż w czasie ciąży. Poniżej podano ogólne zasady dopuszczalności leczenia w okresie karmienia.

Aminosalicylany

U dzieci matek przyjmujących sulfasalazynę może zwiększyć się ryzyko biegunki wodnistej lub krwistej. Zażywanie mesalazyny nie jest przeciwwskazaniem do karmienia noworodka piersią.

Glikokortykosteroidy

Nie ma doniesień, aby sterydy przyjmowane przez matkę w dawce poniżej 20 mg/dobę miały szkodliwy wpływ na niemowlę karmione piersią. Tylko 5-25% poziomu leku w osoczu



matki może być obecne w mleku. Poziom leku w osoczu spada o 50% w ciągu 3 godzin od jego przyjęcia. Aby zmniejszyć ekspozycję noworodka na sterydy, można zalecić karmienie piersią po 4 godzinach od przyjęcia leku. Nie jest to jednak konieczne u matek, które przyjmują mniej niż 20 mg na dobę kortykosteroidów.

Należy podkreślić, że u kobiet chorych na WZJG ze zmianami zapalnymi ograniczonymi do odbytnicy, esicy lub lewej strony jelita grubego preferowane powinno być podawanie leków doodbytniczo w postaci czopków, pianek lub wlewek zarówno w okresie karmienia piersią, jak i w czasie ciąży.

Leki immunosupresyjne

Leki immunosupresyjne wydzielane są z mlekiem matki i mogą mieć wpływ na układ odpornościowy dziecka. Azatiopryna i 6-merkaptopuryna nie są zalecane ze względu na ograniczone dane o ich bezpieczeństwie. Cyklosporyna i metotreksat są przeciwwskazane podczas karmienia piersią ze względu na ich wpływ na wzrost dziecka i możliwy proces karcynogenezy (wieloetapowy proces zachodzący na poziomie komórki, który może prowadzić do rozwoju nowotworu).

Antybiotyki

Metronidazol i cyprofloksacyna nie powinny być stosowane w okresie karmienia, gdyż przedostają się do mleka. Amoxicylina może być stosowana.

Inne leki

Salicylan bizmutawy zasadowy nie jest zalecany u kobiet karmiących. Loperamid i lomotil również nie są zalecane. Atropina może zaś wpływać niekorzystnie na laktację. Kaolin i pektyna mogą być kontynuowane w czasie karmienia piersią.

Badania wykazały, że po 4 godzinach od przyjęcia doustnie 15mg midazolamu, poziom leku i jego metabolitów jest

niewykrywalny. Stąd kobiety, które otrzymały midazolam np. w czasie badania endoskopowego, mogą karmić piersią po 4 godzinach od przyjęcia leku.

Leki biologiczne

Nie ma danych, czy leki biologiczne są wydzielane z mlekiem matki i wpływają na układ immunologiczny dziecka, stąd nie zaleca się karmienia piersią przez matki przyjmujące infliksimab czy adalimumab.

Podsumowanie dopuszczalności stosowania, w czasie laktacji, podstawowych dla NZJ leków przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Bezpieczeństwo leków stosowanych w NZJ podczas karmienia piersią

Bezpieczne	Bezpieczeństwo ograniczone lub brak danych	Przeciwwskazane
Mesalazyna	Infliksimab	Metotreksat
Sulfasalazyna, olsalazyna	Azatiopryna	Talidomid
Kortykosteroidy (<20 mg/dobę prednizolonu)	6-merkaptopuryna	Cyklosporyna



Dziedziczność NZJ

NZJ nie są chorobami dziedzicznymi w ścisłym znaczeniu. Dziecku przekazywana jest predyspozycja do zachorowania w określonych okolicznościach. Zwiększone ryzyko rozwoju choroby obserwowane jest u krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) oraz u bliźniąt jednojajowych (monozygotycznych) w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi. Jeśli na chorobę Leśniowskiego-Crohna choruje jedno z rodziców ryzyko zachorowania dziecka na tę chorobę wynosi 7,5%, a 10,5% dla wszystkich form NZJ. Ryzyko wzrasta do ponad 35%, jeśli na NZJ chorują oboje rodzice. Jeśli jedno dziecko jest chore, ryzyko zachorowania rodzeństwa wynosi 2-6%, a rodzica 1-5%.

Uważa się również, że występowanie w rodzinie innych chorób o podłożu autoimmunologicznym takich jak łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń czy rumień guzowaty zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania potomstwa na NZJ. Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje częściej w populacji żydów aszkenazyjskich. Jak wskazują najnowsze badania udział czynnika dziedzicznego jest wyższy dla choroby Leśniowskiego-Crohna, szczególnie gdy rodzic ma mutację w genie NOD2/CARD15.



Inne czynniki

Palenie papierosów przez matkę w ciąży oraz w okresie okołoporodowym, a także bierne narażenie dziecka na dym tytoniowy oraz palenie w późniejszym życiu zwiększa ryzyko wystąpienia choroby Leśniowskiego-Crohna, ale nie wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Nie ma dowodów, że ekspozycja na wirusa odry zwiększa ryzyko rozwoju NZJ.

Często w okresie ciąży występuje konieczność suplementacji preparatami żelaza. U kobiet chorych na NZJ podawanie doustnie żelaza może być źle tolerowane. W takich przypadkach żelazo powinno być podawane drogą dożylną (kategoria B).



Podsumowanie

Ponieważ większość zachorowań na nieswoiste zapalenia jelita dotyczy osób młodych, w okresie zakładania rodziny, pojawiają się pytania, czy przewlekła choroba wpłynie na szansę zapłodnienia, przebieg ciąży i zdrowie dziecka. Odpowiedzi na te pytania staraliśmy się przedstawić w tym poradniku.

Większość związków, w których jeden z partnerów jest obciążony chorobą dochowa się zdrowego potomstwa. Trzeba jednak pamiętać, że zapłodnienie należy planować w okresie remisji choroby, a kontynuowanie odpowiednio dobranej terapii w okresie ciąży zwiększa szansę na urodzenie zdrowego dziecka z normalną masą urodzeniową. Ciąża powinna być prowadzona, we współpracy, przez lekarza gastroenterologa, ginekologa a niekiedy psychologa i dietetyka, którzy zastosują leczenie najlepsze i dla matki i dla dziecka.

Górnośląskie Stowarzyszenie Wspierania Osób Chorych na
Nieswoiste Zapalenia Jelit
<http://www.republika.pl/colitiscrohn>

Polskie Stowarzyszenie Colitis Ulcerosa i Choroby Crohna,
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1
Prezes Mirosława Myszkowska 0609039252

Wielkopolskie Stowarzyszenie Colitis Ulcerosa i choroby
Leśniowskiego – Crohna, Poznań,
Prezes Wiesława Bednawska 0668225771
<http://culc.republika.pl>

Strona Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii,
Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna,
www.chorobacrohna.pl

Fundacja „Linia Życia”
<http://www.idn.org.pl/liniazycia>

Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego
i Dojelitowego
<http://www.polspen.org> (22) 584 13 20

Forum internetowe dla osób chorych na NZJ:
www.crohn.home.pl

Polskie Towarzystwo Opieki nad Chorymi ze stomią Pol-Ilko
<http://polilko.w.interia.pl>

European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis
Associations
<http://www.efcca.org>

Ważne adresy:

Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita "J-elita"

Zarząd Główny

ul. Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa

tel. (48 22) 597 0782, (48 22) 849 5937, 0 691 403 051, fax. (48 22) 597 0782

e-mail: nzj@iimcb.gov.pl; <http://nzj.iimcb.gov.pl>

Oddziały Towarzystwa "J-elita"

Oddział Dolnośląski

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia we Wrocławiu,

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 50/52, 50-369 Wrocław

tel. (0 71) 320 08 03 (lekaż dyżurny); sekretariat tel./fax.: (0 71) 328 41 17

e-mail: nzjgaspe@ak.am.wroc.pl, <http://www.nzj.am.wroc.pl/>

Oddział Kujawsko-Pomorski

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii CM UMK (VI piętro)

ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

Prezes Marek Gólczyński 0 889 899 799

e-mail: gulivieri@poczta.fm

Oddział Małopolski

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia

Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii CM UJ

ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

tel. 0 600 306 092

e-mail: info@nzj.malopolska.pl, <http://www.nzj.malopolska.pl>

Prezes dr Małgorzata Śladek

Oddział Podlaski

Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku III Klinika Chorób Dzieci

ul. Waszyngtona 17, 15-269 Białystok

Prezes dr Elżbieta Jarocka-Cyrta tel. (0 85) 745 07 10

Oddział Pomorski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Klinika Pediatrii,

Gastroenterologii i Onkologii Dziecięcej AM w Gdańsku,

ul. Nowe Ogrody 1-6, 80-803 Gdańsk

tel. 0 691 859 553 fax. (0 58) 302 25 91

e-mail: colitiscrohn@expatpol.com; nzjgdansk@gmail.com

Prezes Piotr Labudda

Posiadamy status organizacji pożytku publicznego

Bank PKO S.A. I Oddział w Warszawie

Nr rachunku 48 1240 1037 1111 0010 0740 0594

KRS 0000238525