

باروری، بارداری و شیردهی در بیماری التهابی روده

ترجمه: دکتر زهرا نظری تلوکی

دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

از آن جایی که بیماری التهابی روده [Inflammatory Bowel disease (IBD)] می‌تواند در سنین باروری خانم‌ها باشد، بر باروری، بارداری و شیردهی تأثیرگذار است.

■ باروری

بیماران با IBD خاموش در مقایسه با جمعیت همسن کاهش باروری ندارند و سرعت زایش پایین، اغلب به دلیل انتخاب خود بیمار است و نه ناباروری مرتبط با بیماری. به هر حال IBD می‌تواند در موقعیت‌های زیر سبب ناباروری گردد:

التهاب فعال در خانم مبتلا به بیماری کرون به دلیل درگیری التهابی لوله‌های فالوپ و تخمدان می‌تواند سبب ناباروری گردد. بیماری پرآنال می‌تواند سبب مقاربت دردناک گردد. داروها ممکن است باروری را در آقایان کاهش دهند. به‌عنوان مثال، متوترکسات و سولفاسالازین می‌توانند سبب اولیگواسپرمی برگشت‌پذیر گردند. سولفاسالازین هم‌چنین سبب کاهش تحرک و

مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم می‌گردد.

جراحی ممکن است باروری در IBD را تحت تأثیر قرار دهد. پروکتوکولکتومی در آقایان ممکن است سبب ضعف قوای جنسی و مشکلات انزال گردد. پروکتوکولکتومی مجدد همراه با آناستاموز ایلتوآنال با مقاربت دردناک مرتبط بوده و کاهش باروری از اسکار و چسبندگی ناشی می‌گردد.

زنان مبتلا به IBD و ناباروری ممکن است به‌دنبال درمان تکنولوژی تولیدمثل باشند، گرچه شانس تولد نوزاد زنده در این روش برای بیماران نابارور مبتلا به کرون و کولیت اولسراتیو نسبت به فرد نابارور غیر IBD کمتر بوده است.

■ مشاوره پیش از بارداری

در واقع فرصتی است برای بررسی خطر انتقال IBD و یا سایر بیماری‌ها به فرزند، بهبود کنترل فعالیت بیماری و وضعیت تغذیه‌ای بیمار، پرهیز از توقف داروی مناسب، قطع دارویی که ممکن است بر بارداری عارضه بگذارد.

□ خطر IBD بر فرزند

گرچه IBD از الگوی ارثی غیرمندی تبعیت

خطرات و مزایای تماس جنین با دارو در مقایسه با قطع داروها و خطر شعله‌وری بیماری به دنبال آن باید به صورت اختصاصی بحث شود.

سولفاسالازین سبب اولیگواسپرمی شده که با قطع درمان برمی‌گردد. اولیگواسپرمی با داروی ۵-آمینوسالسلیک اسید (5-ASA) مانند مزالامین مرتبط نیست، بنابراین، آقایان دریافت‌کننده سولفاسالازین باید دارو را ۴ ماه پیش از قصد بارداری به 5-ASA تغییر دهند.

متوترکسات با اولیگواسپرمی مرتبط است و در زنان سبب سقط جنین گشته و تراتوژن است ولی داده‌ای از مصرف آن توسط آقایان و ایجاد نقص در جنین وجود ندارد. آقایان باید حداقل ۴ ماه پیش از باروری متوترکسات را قطع نموده و روش پیشگیری از بارداری را به کار برند.

در مورد سیکلوسپورین به نظر نمی‌رسد بارداری آقایان را کاهش دهد یا اثر اثبات شده‌ای بر اسپرم داشته باشد.

داده‌ها از خطر تراتوژنیسیته جنین در مصرف آزاتیوپورین / ۶ مرکاپتوپورین توسط پدر محدود بوده و مطالعات نتایج متنوعی داشتند. در متآنالیز ۲۰۱۲ تماس با تیوپورین‌ها در آقایان در زمان باروری با ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط نبوده و بنابراین، به طور معمول توصیه نمی‌شود. آقایان دریافت‌کننده آزاتیوپورین یا ۶ مرکاپتوپورین دارو را قطع کنند مگر این که زوجین سابقه ناباروری یا سقط جنین غیر عمدی توجیه نشدنی داشته باشند که در این موارد پیشنهاد می‌کنیم پدر ۴ ماه پیش از باروری داروها را قطع نماید. هیچ داده انسانی از اثر آزاتیوپورین روی بارداری زنان وجود ندارد.

می‌کند ولی عواملی ژنتیکی در استعداد ابتلا به IBD مشارکت می‌کنند. خویشاوندان درجه اول بیمار مبتلا به IBD تقریباً ۳ تا ۲۰ برابر بیشتر از جمعیت معمول بیماری را بروز می‌دهند. در مطالعات کوهورت ۱۰ ساله خطر IBD در نوزاد متولد از مادر مبتلا به کرون و یا کولیت اولسراتیو در مقایسه با مادر بدون IBD افزایش داشت. هم‌چنین تظاهرات بالینی بیماری مانند محل و نوع بیماری، الگوی ارثی را اثبات می‌کند. توالی نسل‌ها ممکن است پیشگویی ژنتیکی از بروز زودرس IBD و بیماری‌های شدیدتر در مقایسه با والدینشان را اثبات نماید.

□ کنترل بیماری

خانم مبتلا به IBD باید در فاز خاموش بیماری قصد بارداری داشته باشد، خانمی که در زمان بارداری شدن بیماری فعال دارد به احتمال بیشتری طی دوران بارداری هم بیماری فعال خواهد داشت. زنان مبتلا به کولیت اولسراتیو نسبت به زنان مبتلا به کرون به احتمال بیشتری طی بارداری بیماری فعال خواهند داشت و این ممکن است از تولید سائتوکین توسط جفت و تأثیرش بر کولیت اولسراتیو ناشی گردد. داشتن بیماری فعال با افزایش قابل ملاحظه در سرعت تولد پیش از موعد مرتبط است. خطر فعالیت بیماری در بیمار درمان نشده هم باید در کنار خطر مصرف دارو طی بارداری جهت نگه داشتن بیماری در فاز بهبودی مورد بحث قرار گیرد.

□ داروها

در خانم‌هایی که قصد بارداری دارند باید داروهایی که ممکن است بر باروری اثر بگذارند و یا عوارضی بر بارداری داشته باشند، قطع گردند.

□ تغذیه و مکمل

بیماران کولیت اولسراتیو تحت درمان کم پیش از بارداری مرتبط باشد.

تقریباً در یک سوم زنان با بیماری خاموش در بارداری، ریلایس طی بارداری مشابه با جمعیت معمول IBD است. ریلایس‌ها در سه ماهه اول شایع‌تر هستند. به هر حال، بهبودی حاصل طی بارداری به احتمال زیاد به‌طور آهسته در سرتاسر زمان بارداری باقی می‌ماند. برخلاف آن تقریباً ۷۰ درصد بیماران با بیماری فعال در بارداری ادامه یافته یا علائم طی بارداری بدتر می‌گردد.

اتفاقاتی که طی بارداری اول رخ می‌دهد با سایر دوره‌ها در بارداری‌های متوالی همخوانی ندارد. به هر حال بارداری ممکن است در طولانی مدت محافظ باشد به طوری که سرعت ریلایس تا ۱۰ سال پس از بارداری کمتر از سرعت آن قبل از بارداری خواهد بود.

□ اثر IBD روی بارداری

زنان باردار مبتلا به IBD ممکن است در خطر افزایش خونریزی حین زایمان، تولد نوزاد با وزن کم و زایمان زودرس باشند. به هر حال، به نظر نمی‌رسد خطر ناهنجاری‌های مادرزادی افزایش یابد. ممکن است درجه فعالیت بیماری از جهت پیامدهای بارداری محاسبه گردد. در خانم‌هایی که در زمان باردار شدن بیماری فعال دارند رسیدن به بهبودی طی بارداری مشکل است. طبق مطالعات کوهورت بستری شدن مادر به دلیل کولیت اولسراتیو طی بارداری می‌تواند خطر زایمان زودرس را افزایش دهد. زنان مبتلا به IBD باید به‌ویژه در سه ماهه سوم بارداری و اگر بیماری فعال است به جهت پرخطر بودن زایمان پیگیری شوند.

باید با متخصص تغذیه جهت دستیابی به رژیم سالم و متعادل به‌خصوص در بیماران با عامل خطر (دارای بیماری فعال، تغییرات جذب ناشی از جراحی) از نظر کاهش اضافه وزن در بارداری مشورت گردد. فولیک اسید برای شکل‌گیری لوله عصبی جنین در طول بارداری مهم است. مکمل فولات ۲ میلی‌گرم روزانه باید در بیماران IBD با low residue diets و درگیری ایتال و بیماران دریافت‌کننده داروهای مداخله‌کننده با متابولیسم فولیک اسید مانند سولفاسالازین توصیه شود. بیماران IBD در خطر کمبود آهن و B12 هستند بنابراین، نیاز به آهن در بارداری افزایش می‌یابد پس سطح آهن و B12 در سه ماهه اول باید ارزیابی گردد و مکمل مورد نیاز تجویز شود.

■ بارداری و شیردهی

زنان با IBD در خطر افزایشی برای بدتر شدن نتایج طب و زایمان نسبت به جمعیت معمول همسن هستند.

□ اثر بارداری روی IBD

برای بیمار با IBD خاموش در بارداری، دوره IBD تقریباً مشابه با بیمار غیرباردار هست. بیماران مبتلا به کرون نسبت به زنان بیمار غیرباردار، دوره بیماری مشابهی طی بارداری و بعد زایمان دارند. به هر حال، برای بیماران با کولیت اولسراتیو در مقایسه با بیماران مبتلا به کرون خطر افزایشی شعله‌وری بیماری وجود دارد، دلایل آن ناواضح است و ممکن است با ترک سیگار، ترشح سیتوکین‌ها از جفت یا

□ اثرات شیردهی روی IBD

فارغ از افزایش در فعالیت بیماری به دلیل توقف داروهای IBD خود شیردهی به صورت مستقل بر بیماری اثر ندارد. به هر حال، ۵۶ درصد زنان مبتلا به IBD هم به دلیل توصیه پزشکان و هم به خاطر ترس از تداخل‌های دارویی یا انتخاب شخصی به فرزندانشان شیر نمی‌دهند.

■ ایمنی ارزیابی تشخیصی در طول بارداری و شیردهی

اندوسکوپي یا مطالعات تصویربرداری ممکن است طی بارداری جهت تشخیص IBD یا ارزیابی شدت بیماری یا تشخیص و کنترل عوارض بیماری در بیماران با IBD قطعی به کار رود. به هر حال، مهم است خطرات، مزایا و زمان مناسب این جور ارزیابی‌های تشخیصی در بارداری یا شیردهی زنان بررسی گردد.

ایمنی و اثربخشی فرایند اندوسکوپي در طول بارداری مطالعات گسترده‌ای ندارد. اندوسکوپي طی بارداری تنها زمانی که کاربرد مهمی مانند خونریزی قابل ملاحظه وجود دارد یا اطلاعات بحرانی جهت تصمیم‌گیری درمان نیاز است (مثل اثبات تشخیص IBD در بیمار باردار با اسهال مزمن یا تعیین درجه بیماری زمانی که درمان‌های جدیدی مورد نیاز است) باید به کار رود.

سیگموئیدوسکوپي که می‌تواند بدون سدیشن و آماده‌سازی کولون انجام گیرد، خطر کمتری در هر ۳ سه ماهه بارداری دارد. در حالی که چندین گزارش وجود دارد که کولونوسکوپي طی بارداری بدون عوارض انجام شده ولی تجربیات در مقایسه

با سیگموئیدوسکوپي محدود است.

مطالعات رادیوگرافی با اشعه یونی مانند CT انتروگرافی، X-RAY شکم و روده کوچک باید تا جایی که ممکن است در بارداری پرهیز گردد. این مطالعات زمانی که برای کنترل مادر ضروری هستند و مداخلات جایگزینی قابل دسترس نباشد، می‌تواند انجام شود. چندین تکنیک وجود دارد که می‌تواند تماس اشعه با جنین را به حداقل برساند. انتروگرافی رزونانس مغناطیسی (MR) یا اولتراسوند برای IBD در غیاب کارشناس مجرب، مداخله تشخیصی ارجح محسوب می‌گردد چون از اشعه یونی CT پرهیز می‌کند. MR انتروگرافی می‌تواند در هر ۳ سه ماهه بارداری انجام شود ولی گادولینیوم وریدی می‌تواند از جفت عبور کند پس باید خطرات و مزایای آن سنجیده شود در حالی که کنتراست خوراکی به صورت معمول استفاده می‌شود.

■ داروها طی بارداری و شیردهی

انتخاب ضدالتهاب و ایمنوساپرسیوی که طی بارداری و شیردهی استفاده شوند باید براساس ایمنی نسبی و کاربردشان در مقابل خطر ریلایپس IBD در صورت قطع دارودرمانی انجام گیرد. IBD فعال خودش بازده بارداری ضعیفی ایجاد می‌کند. بنابراین، خطر قطع برخی داروها مانند آزاتیوپورین و آنتی-TNFها بیشتر از خطرات خود داروها مشخص گردیده است. توصیه‌های بارداری در سایت LACTMED بخوبی ذکر گردیده است.

□ آنتی بیوتیک‌ها

سیپروفلوکساسین و مترونیدازول فراوان‌ترین آنتی‌بیوتیک مورد استفاده در بیماران IBD هستند.

کارآزمایی بزرگ کاربرد پروبیوتیک‌های خاصی را در همه بارداری‌ها بررسی کرده و نتایجی همچون عفونت و آلرژی نوزاد و تولد پیش از موعد را بهبود می‌بخشد.

□ سولفاسالازین و ۵ - آمینوسالسلیک اسید

این داروها می‌توانند طی بارداری و شیردهی به کار روند. شیوع وزن کاهش یافته موقع تولد، نارس بودن، سقط خودبه‌خودی، زایمان بچه مرده، یا نقص نوزاد در کودکان متولد شده از مادران دریافت‌کننده سولفاسالازین مشابه با سایر جمعیت است. سولفاسالازین و متابولیت سولفاپیریدین آن در خون بند ناف با غلظتی مشابه با خون مادر وجود دارند. به هر حال، این غلظت سبب جایگزینی قابل ملاحظه بیلی روبین از البومین نمی‌گردد و در نتیجه، نیاز به قطع طی بارداری ندارد. مکمل فولات ۲ میلی‌گرم روزانه باید در بیماران دریافت‌کننده سولفاسالازین به دلیل تداخلش با متابولیسم فولیک اسید توصیه گردد. مطالعات نشان داده 5-ASA طی بارداری ایمن هستند. پوشش روده‌ای مزالامین با دی بوتیل فتالات با بدشکلی‌های اسکلتی و عوارض بر سیستم تولیدمثل آقایان در مدل‌های جنین حیوانی که با مقدار مصرف بالای این ترکیب تماس داشتند، مرتبط است هرچند اکنون دیگر فرآورده‌ای با این نوع پوشش وجود ندارد. سولفاسالازین و ۵ - آمینوسالسلیک اسید در غلظت کم در شیر سینه مادر ترشح می‌گردند. نوزاد شیرخوار از مادر دریافت‌کننده این داروها باید از نظر اسهال به‌عنوان عارضه نادر تغذیه از شیر این مادر ارزیابی گردد.

□ گلوکوکورتیکوئیدها

این داروها با خطر کم در بارداری ارزیابی

استفاده از مترونیدازول باید به دوره‌ای کوتاه محدود گردد. تعدادی از مطالعات بیان می‌کنند مترونیدازول با خطر افزایشی نقص جنین و سرطان مرتبط نیست. به هر حال استفاده طولانی مدت آن در بارداری به دلیل کارسینوژنیک بودن در جانوران جونده و موتاژنیک بودن در باکتری بحث برانگیز می‌باشد. در مطالعه روی ۹۲۲ خانم در تماس با مترونیدازول در بارداری هیچ ارتباطی با ناهنجاری مادرزادی و تولد نوزاد کم وزن و پیش از موعد وجود نداشت. مترونیدازول داخل شیر سینه مادر ترشح می‌گردد و احتمالاً موتاژن است. شیردهی باید برای ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از تک مقدار مصرف خوراکی اجتناب گردد. سیپروفلوکساسین در زنان باردار و کودکان زیر ۱۸ سال توصیه نمی‌گردد، چرا که بر رشد غضروف اثر گذاشته و می‌تواند موجب آرتروپاتی گردد. به هر حال، در ۲۰۰ خانم باردار در تماس با فلوروکینولون‌ها شامل سیپروفلوکساسین شیوع عوارض جانبی مشابه با گروه کنترل بود. سیپروفلوکساسین داخل شیر سینه مادر ترشح می‌گردد اما احتمالاً مصرف کوتاه‌مدت آن در دوره شیردهی به دلیل غلظت کم آن در شیر ایمن است.

□ آموکسی‌سیلین

کلاولانیک اسید پروفایل ایمنی مناسبی دارد و برای کاربرد طی بارداری و شیردهی قابل قبول است. داده‌های ایمنی ریفاکسیمین در بارداری یا شیردهی انسان منتشر نشده است. مطالعات حیوانی مقدار مصرف چندین برابر مقدار مصرف توصیه شده در انسان (۶۰۰ تا ۱۶۵۰ میلی‌گرم روزانه) را تراژون دانستند. درخصوص پروبیوتیک‌ها در IBD هم داده‌های ایمنی وجود ندارد. در حالی که چندین

پی تجویز یک مقدار مصرف ۵۰ میلی گرم وریدی از پردنیزولون متوسط ۰/۰۲۵ درصد در شیر مادر تعیین گردید.

□ آزاتیوپورین و مرکاپتوپورین

تیوپورین‌ها، آزاتیوپورین و مرکاپتوپورین اگر به صورت تک‌درمانی به کار می‌روند، باید طی بارداری ادامه یابند. در متآنالیز ۲۰۱۲ روی ۳۰۴۵ زن مبتلا به IBD تماس با تیوپورین‌ها با تولد پیش از موعد مرتبط بود اما نه با ناهنجاری‌های مادرزادی یا کاهش وزن تولد. به علاوه قطع آزاتیوپورین و مرکاپتوپورین با سرعت بالای عود مرتبط است و IBD فعال خودش با خطر افزایشی کاهش وزن تولد مرتبط می‌باشد. آزاتیوپورین و مرکاپتوپورین در شیر سینه مادر ترشح می‌گردند اما مطالعات اثبات کردند سطح آن‌ها پایین بوده و متابولیت‌های آن‌ها در نوزاد شیرخوار قابل شناسایی نیست. گرچه داده‌ها محدود هستند اما این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که تغذیه با شیر این مادران ایمن است.

□ سیکلوسپورین

در بهبودی بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئید شدید طی بارداری مؤثر است. وقتی تجویز آن در طول بارداری ضرورت دارد حداقل مقدار مصرف باید به کار رود. سیکلوسپورین در متآنالیزها با افزایش در خطر بدشکلی مادرزادی همراه نبود اما با سرعت افزایشی تولد پیش از موعد مرتبط است. شیوع بالای کاهش سن بارداری هم موجب تولد نوزاد نارس می‌گردد. به هر حال، مشخص نیست این محدودیت رشد جنین و نارس بودن به سیکلوسپورین مرتبط است یا بیماری مادر. سیکلوسپورین در شیر سینه مادر ترشح گشته و

گشتند و باید همانند کاربرد در بیمار IBD غیرباردار به کار رود. کمترین مقدار مصرف احتمالی گلوکوکورتیکوئید سیستمیک باید به کار رود و نباید به عنوان جایگزین درمان نگهدارنده استاندارد قرار گیرد. گرچه مطالعات قدیمی‌تر افزایش سه برابری خطر کام شکاف دار را بعد تماس مادر با گلوکوکورتیکوئیدها اثبات کرده‌اند، خطر مطلق کمتر از ۰/۲ تا ۰/۴ درصد می‌باشد و سایر مطالعات هم خطری را تایید نکردند. چون تکمیل شکل‌گیری کام طی ۱۲ هفته اول بارداری صورت می‌گیرد پس خطر این داروها محدود به استفاده در ۳ ماهه اول بارداری می‌باشد. نارسایی آدرنال جنین و کاهش وزن موقع تولد با گلوکوکورتیکوئیدها نیز مرتبط است، به هر حال، نارسایی آدرنال جنین به دنبال تجویز گلوکوکورتیکوئیدها برای مادر نادر است و به دلیل متابولیسم سریع پردنیزولون توسط مادر، باند به پروتئین‌های سرم و تبدیل به متابولیت غیرفعال توسط ۱۱ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز جفتی منجر به غلظت پایین در جنین می‌گردد. به هر حال، تجویز طولانی مدت مقدار مصرف بالای گلوکوکورتیکوئیدها (بیش از ۲۰ میلی گرم) با نارسایی آدرنال مرتبط است و ارزیابی زود به زود نوزاد را می‌طلبد. گلوکوکورتیکوئیدها پتانسیل تشدید پرفشاری خون بارداری، دیابت بارداری و زایمان پیش از موعد دارند، پس مادر روی کورتون‌ها باید به جهت این عوارض ارزیابی مناسب گردد. گرچه سطح پایین پردنیزون و متابولیت آن یعنی پردنیزولون می‌تواند در شیر سینه مادر اندازه‌گیری شود اما غیرمحمتم هست که از نظر بالینی قابل ملاحظه باشد. در یک مطالعه در

در نوزاد شیر خوار به سطح درمانی می‌رسد. چون میزان انتقال حداقل است مادر شیرده می‌تواند دارو را مصرف نماید و سطح دارو به جهت سمیت در نوزاد هم ارزیابی گردد.

□ متوترکسات

مصرف این دارو در بارداری ممنوع است چون یک سقط‌آور قوی محسوب می‌گردد و کاربردش طی بارداری با ناهنجاری اسکلتی متعدد مرتبط می‌باشد. خانم‌هایی که قصد بارداری دارند باید متوترکسات را قطع نموده و برای حداقل سه ماه تا ایده‌آل شش ماه قبل از آن از پیشگیری‌کننده‌های بارداری استفاده نمایند. میزان بدشکلی‌های مادرزادی ناشی از مصرف متوترکسات توسط مادر ۹ تا ۱۷ درصد تخمین زده می‌شود. خطر سمیت پیشرونده با متوترکسات در هفته‌های ۸ تا ۱۰ بارداری و با مقدار مصرف بیشتر مساوی ۱۰ میلی‌گرم در هفته بیشترین است. شیردهی در زنان دریافت‌کننده متوترکسات ممنوع است چون داخل شیر سینه ترشح می‌گردد و می‌تواند در بافت‌های نوزاد تجمع یابد.

□ آنتی TNF

تجربه با آن که جهت درمان IBD طی بارداری به کار رود اندک است. مجمع تورنتو جهت کنترل IBD در بارداری توصیه می‌کند زنان باردار دریافت‌کننده تک‌درمانی آنتی TNF به‌عنوان درمان نگهدارنده باید مصرف این دارو را ادامه دهند. تغییر از درمان‌های بیولوژیک و آزاتیوپورین/مرکاپتوپورین ترکیبی به صورت تک‌درمانی ممکن است به صورت خیلی انتخابی در بیماران کم خطر انجام گردد. بیماران کم خطر کسانی هستند که

بهبودی پیوسته پیش از بارداری دارند (بهبودی علائم بدون کورتیکواستروئیدها با شواهدی از ترمیم اندوسکوپیک پایدار به مدت حداقل سه ماه) و هیچ سابقه‌ای از شکست درمان‌های متعدد، بیماری پری‌آنال قابل ملاحظه یا جراحی‌های متعدد نباشد. به‌نظر نمی‌رسد استفاده از آنتی TNF (به‌صورت تنها یا در ترکیب با تیوپورین‌ها) در طول بارداری سبب افزایش خطر عفونت شدید برای کودک گردد. در مطالعه‌ای با حدود ۴ سال پی‌گیری که شامل ۸۴۱ کودک متولد از مادر مبتلا به IBD بود میزان عفونت شدید در کودکان در تماس با آنتی TNF در رحم در مقایسه با کودکان بدون تماس مشابه بود. داروهای آنتی TNF که فقط طی بارداری به کار می‌روند با خطر افزایشی نقص نوزاد یا عوارض بارداری مرتبط نیستند. در آنالیز داده‌های مطالعه کوهورت آینده‌نگر PIANO که مربوط به بارداری در افراد مبتلا به IBD است، ۱۲۳۲ خانم باردار (۳۲۹ نفر بدون تماس و ۲۴۲ نفر در تماس با آزاتیوپورین و ۳۵۷ نفر در تماس با درمان‌های بیولوژیک و ۱۰۹ نفر دریافت‌کننده ترکیب درمان‌های بیولوژیک و آزاتیوپورین طی بارداری) استفاده از تیوپورین‌ها با افزایش عوارض بارداری و نقص در نوزاد مرتبط نبود. در میان زنان باردار روی درمان بیولوژیک (۲۶۴ نفر روی اینفلکسیمب، ۱۵۱ نفر روی آدالیمومب، ۶۷ نفر روی سترولیزومب و ۲۹ نفر روی بیش از یک داروی بیولوژیک طی بارداری بودند) افزایشی در میزان نقص نوزاد، عفونت در سال اول و تغییرات قد و وزن براساس تماس با دارو وجود نداشت، در حالی که افزایش عوارض و تولد نوزاد نارس در گروه‌های ترکیبی در مقایسه

عوارض ناخواسته سیستمیک دارد. اینفلکسیمب از جفت عبور می‌کند. زمان دقیق آن نامشخص است اما در کل آنتی‌بادی‌های مادر به‌طور فعال با اتصال به FC رسپتورها در اوایل یا وسط سه ماهه دوم و با بالاترین غلظت جنینی در سه ماهه سوم نزدیک زایمان از جفت عبور می‌کنند. سطوح بالای اینفلکسیمب در خون بند ناف نوزاد یافت می‌شود که خطر افزایش عفونت و پاسخ ناکافی به واکسیناسیون در نوزاد را در پی دارد. به‌هر حال، در مطالعه کوهورت با ۱۷۹ زن باردار مبتلا به IBD، نوزادان متولد شده از مادران تحت درمان بیولوژیک در مقایسه با نوزادان بدون تماس با درمان بیولوژیک، متعاقب واکسیناسیون میزان کمتری از پاسخ سرولوژیک کافی به هموفیلوس آنفلوآنزا B یا سم کزاز نداشتند. در مجموع، غلظت متوسط اینفلکسیمب در خون بند ناف در نوزاد با پاسخ بیولوژیک کافی به واکسن در مقایسه با نوزاد بدون پاسخ کافی مشابه بود. واکسن‌های زنده نباید به نوزادان در تماس با اینفلکسیمب، آدالیمومب، گولیمومب یا ناتالیزومب داده شوند، چرا که ممکن است نوزادان تا ۹ ماه سطح سرمی قابل شناسایی از دارو داشته باشند. سایر واکسیناسیون‌ها می‌تواند طبق برنامه داده شود.

□ آدالیمومب (Adalimumab)

استفاده از آن در زمان باروری و نیز در سرتاسر طول بارداری سازگار می‌باشد. در مطالعات مشاهده‌ای کوچک شیوع بد شکلی‌های مادرزادی، سقط خودبه‌خودی، تولد جنین مرده و زایمان زودرس در زنان باردار در تماس با آدالیمومب افزایش نداشت. آدالیمومب به‌خوبی از جفت عبور

با افراد بدون تماس با دارو وجود داشت. بیماران مبتلا به کرون براساس تماس با دارو اختلافی در نتایج داده‌ها نداشتند اما بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو میزان بیشتری تولد نوزاد نارس با وزن کم با اقامت در ICU و هر عارضه‌ای در گروه درمان ترکیبی در مقایسه با افراد بدون تماس با دارو داشتند. بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو در مقایسه با بیماران کرون به فعالیت شدیدتر بیماری گرایش نشان دادند.

□ اینفلکسیمب (Infliximab)

استفاده از آن در زمان باروری در آقا و خانم و نیز در سرتاسر طول بارداری سازگار می‌باشد. به‌نظر نمی‌رسد میزان تولدهای زنده، سقط جنین غیر عمد و خاتمه درمان در زنان در تماس با اینفلکسیمب طی بارداری در مقایسه با جمعیت معمول اختلاف قابل ملاحظه‌ای داشته باشد. این دارو باید طی بارداری ادامه یابد تا از شعله‌وری بیماری اجتناب شود. قطع درمان می‌تواند منجر به افزایش فعالیت بیماری و افزایش بازده‌های عوارض در کودک گردد. به‌طور ایده‌آل باید برنامه دوزبندی دریافت دارو به‌گونه‌ای باشد که مقدار مصرف بعدی پس از زایمان باشد مثلاً اگر دارو را هر ۸ هفته دریافت می‌کند آخرین مقدار مصرف طی بارداری باید بین هفته ۳۰ تا ۳۴ ام تجویز گردد. به‌طور جایگزین اگر برنامه دوزبندی دریافت دارو هر ۴ هفته می‌باشد باید به‌گونه‌ای زمان‌بندی گردد که مقدار مصرف را در هفته ۳۵ تا ۳۷ دریافت نماید. اینفلکسیمب با شیردهی سازگار است چراکه به مقادیر جزئی در شیر سینه مادر ترشح می‌گردد و از طریق خوراکی جذب بسیار کم و بنابراین، پتانسیل کمی برای

دارد اما ثبت آن در پسونیازیس میزان ۱/۷ درصد بدشکلی جنین مشابه آن چه که در جمعیت همسن انتظار می‌رود گزارش گردید. از ایمنی شیردهی داده‌های انسانی محدودی وجود دارد اما دوباره نویسندگان این مطلب در نوزاد سالم کاربرد دارو را در شیردهی ادامه می‌دهند.

□ ناتالیزومب

داده‌های ایمنی محدودی از کاربرد ناتالیزومب طی بارداری و شیردهی وجود دارد. خطر بدشکلی‌های مادرزادی در ۱۶۴ بارداری در بیمار مبتلا به کرون یا MS دریافت‌کننده ناتالیزومب در سه ماه اول افزایشی نداشت.

■ مولکول‌های کوچک

□ توفاسیتینیب (Tofacitinib)

داده‌های محدودی برای استفاده از توفاسیتینیب وجود دارد و ما از کاربرد آن در زنان باردار و مادران شیرده به دلیل تراتوژنیسیتهی آن در حیوانات اجتناب می‌کنیم.

□ داروهای ضداسهال

این داروها به‌ویژه در ابتدای بارداری باید اجتناب کردند و باید تنها در موارد اسهال شدید که با دست‌کاری رژیم غذایی و مواد حجیم‌کننده مانند کائولین، پکتین، متاموسیل و پسیلیوم کنترل نمی‌شود به کار رود. دیفنوکسیلات با آتروپین و لوپرامید در مطالعات حیوانی تراتوژن نیستند اما مطالعات کنترل شده‌ای در انسان وجود ندارد. گزارش‌های موردی از بدشکلی‌های جنینی در نوزاد در تماس با دیفنوکسیلات با آتروپین طی سه ماهه اول بارداری وجود دارد اما به دلیل دارو بودن آن

می‌کند. شواهد کمی بیان می‌کنند که آدالیمومب با شیردهی سازگار است. در حالی که در شیر سینه مادر شناسایی می‌شود اما سطح آن پایین بوده و عوارض آن بر نوزاد شیرخوار اثبات نگشته است.

□ سترولیزومب (certolizumab pegol)

این دارو یک جز پگیلیته Fab از آنتی‌بادی مونوکلونال آنتی TNF انسانی است. برخلاف اینفلکسسیمب و آدالیمومب که در سه ماهه سوم با انتقال فعال از جفت عبور می‌کنند، برای سترولیزومب انتقال جفتی جزئی طی بارداری مطرح است چراکه ترکیب FC ندارد تا با FcRn روی جفت متصل گردد. بنابراین، سترولیزومب می‌تواند در زمان باروری و در تمام مدت زمان بارداری تا زایمان تجویز گردد. اگرچه داده‌های کمی وجود دارد اما به دلیل ترشح کم دارو به شیر سینه ممکن است با شیردهی سازگار باشد. نیاز به تنظیم برنامه واکسن در نوزادی که در رحم مادر با دارو تماس داشته نمی‌باشد.

■ سایر داروهای بیولوژیک

□ ودولیزومب (Vedolizumab)

داده‌های ایمنی محدودی برای کاربرد این دارو در بارداری موجود هست. داده‌های ابتدایی از ۲۵ خانم باردار مبتلا به IBD، افزایش در آنومالی مادرزادی را آشکار نساخت. هیچ داده انسانی در این زمان برای ایمنی در شیردهی آن وجود ندارد. ادامه آن در طول شیردهی به دلیل مزایایش برای مادر و سطوح کم انتقال فرآورده‌های بیولوژیک در بالین صورت می‌گیرد.

□ Ustekinumab

داده‌های ایمنی محدودی در بیماری کرون وجود

بوده است اما عوارضش نادر است. در چنین مواقعی احتمالاً درمان‌های دارویی پیش از جراحی افزایش می‌یابد. جراحی‌های غیراورژانسی که نمی‌توان تا زایمان منتظر ماند به‌طور ایده‌آل در سه ماهه دوم انجام می‌گیرد. زمان جراحی‌های غیر زایمان برای بیمار باردار به‌صورت مجزا بحث می‌گردد.

□ نوع زایمان

بیماران مبتلا به کرون با بیماری پرینتال فعال یا درگیری رکتال باید تحت سزارین زایمان کنند تا از ضربه به پرینتال حین تولد واژینال اجتناب گردد چرا که می‌تواند تریگر یا بدترکننده بیماری پرینتال باشد. نوع زایمان در سایر بیماران با بیماری التهابی روده باید با ضرورت زایمان بیان گردد. در بیماران با ایلئوآناستاموز یا کیسه ل از سزارین حمایت‌های زیادی می‌شود با این وجود، داده‌ها از بدتر شدن نه خیلی طولانی مدت عملکرد کیسه را بیان می‌کنند. زایمان واژینال می‌تواند در زنان با کولوستومی، ایلئوستومی انجام گردد و با خطر افزایشی عوارض استومی مرتبط نیست.

منبع

UpToDate - Fertility, pregnancy, and nursing in inflammatory bowel disease - Mar 20, 2019

نامشخص است. لوپرامید با شیردهی سازگار است اما داده‌ای برای دیفنوکسیلات وجود ندارد. بنابراین، دیفنوکسیلات آتروپین باید تنها در دوره‌ای کوتاه و نه مکرراً و در مقدار مصرفی کم برای نوزاد شیرخوار با سنین بالاتر استفاده گردند.

□ داروهای ضدانعقاد

بارداری و مرحله بین زایمان و برگشت رحم به‌حالت اولیه خود، با تشخیص قطعی IBD، خطر عوامل اثبات شده ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) و آمبولی ریه (PE) که مجموعاً به بیماری ترومبوآمبولی وریدی (VTE) برمی‌گردند، می‌باشند. زنان باید در طول هر بستری شدن و پس از زایمان سزارین پروفیلاکسی VTE دریافت نمایند. پیشگیری از VTE و کاربرد داروی ضدانعقاد در زنان باردار جداگانه بحث می‌گردد.

□ جراحی

عوارض مرتبط با IBD که منجر به جراحی در بیمار باردار می‌گردد شامل کولیت مقاوم به حاد، پارگی، آبسه، خونریزی شدید و انسداد می‌باشد. داده‌های محدودی وابسته به خطر جراحی در بیمار باردار مبتلا به IBD وجود دارد. جراحی با تولد پیش از موعد، سقط خودبه‌خودی که احتمالاً به دست‌کاری غیر عمد رحم منسوب می‌باشد مرتبط

