



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ, ГР. ВАРНА,
УМБАЛ „СВЕТА МАРИНА“, ГР. ВАРНА,
БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ И ИЗКУСТВОТА
КЛИНИКА ПО ХЕПАТОГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ



Раждането на Венера (IBD по време на бременност)

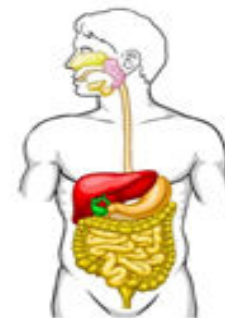
Антония Атанасова

Клиника по хепатогастроентерология
УМБАЛ “Св.Марина”
Медицински университет, гр. Варна



к. к. „Слънчев ден“
Хотел „Палас“

25-27 ноември 2016 г.
гр. Варна





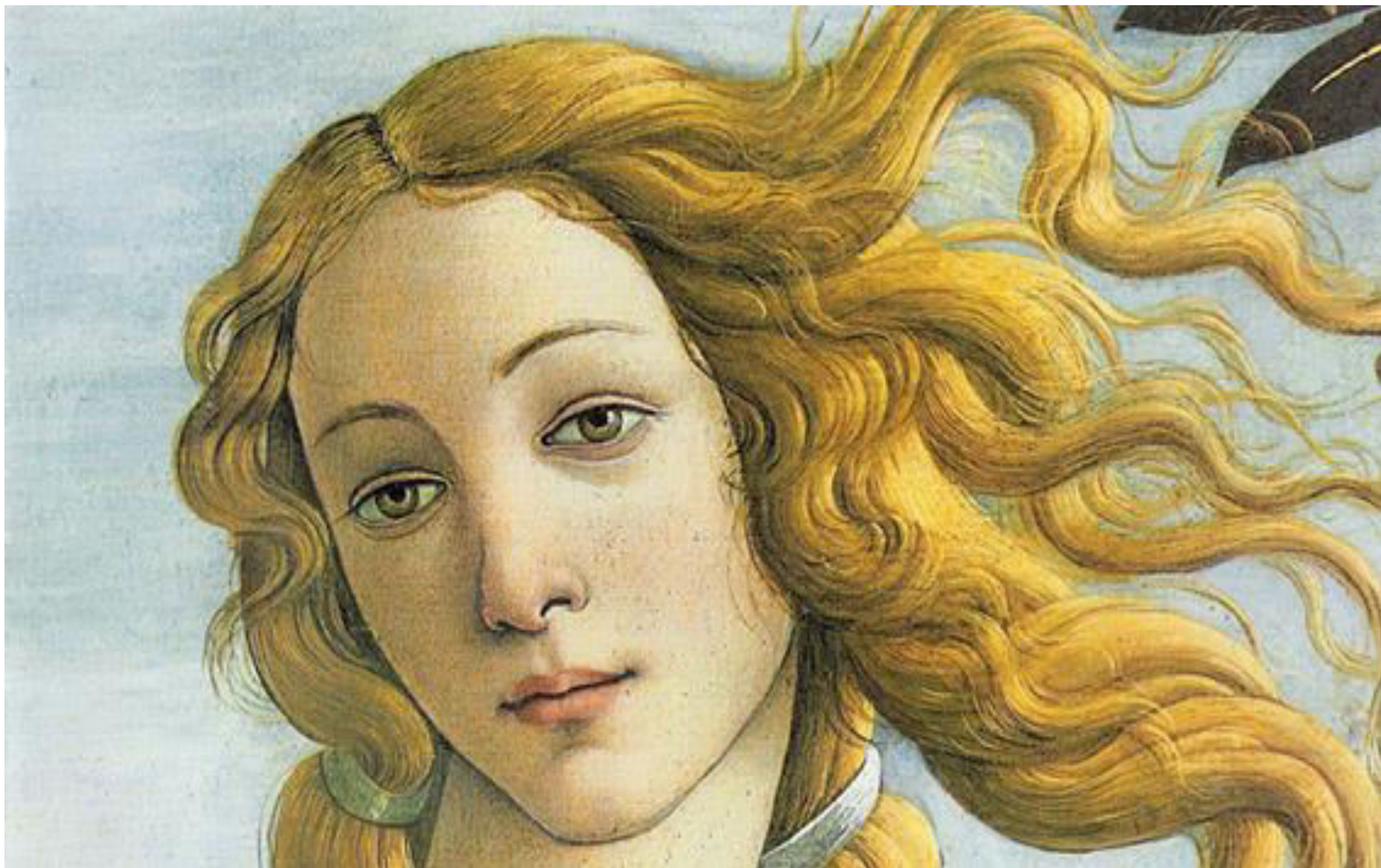
Три красиви, но трагични истории за любовта ни е завещала ренесансова Италия

*"Любовта, що движи слънцето и другите
звезди"*

*"От светлите предутринни лъчи небето с
нова радост засиява – че то сияе с нейните
очи."*

Симонета Веспучи - Сандро Ботичели

Nascita di Venere



Алесандро да Мариано ди Ванни ди Амедео Филипели



Editor-in-Chief

Laurence J. Egan, Ireland

Associate Editors

Shomron Ben-Horin, Israel,
Silvio Danese, Italy,
Peter Lakatos, Hungary,
Miles Parkes, UK,
Jesús Rivera-Nieves, USA,
Britta Siegmund, Germany,
Gijs van den Brink, NL,
Séverine Vermeire, Belgium

IMPACT FACTOR 6.585

5 YEAR IMPACT FACTOR 5.586

Published on behalf of



European
Crohn's and Colitis
Organisation



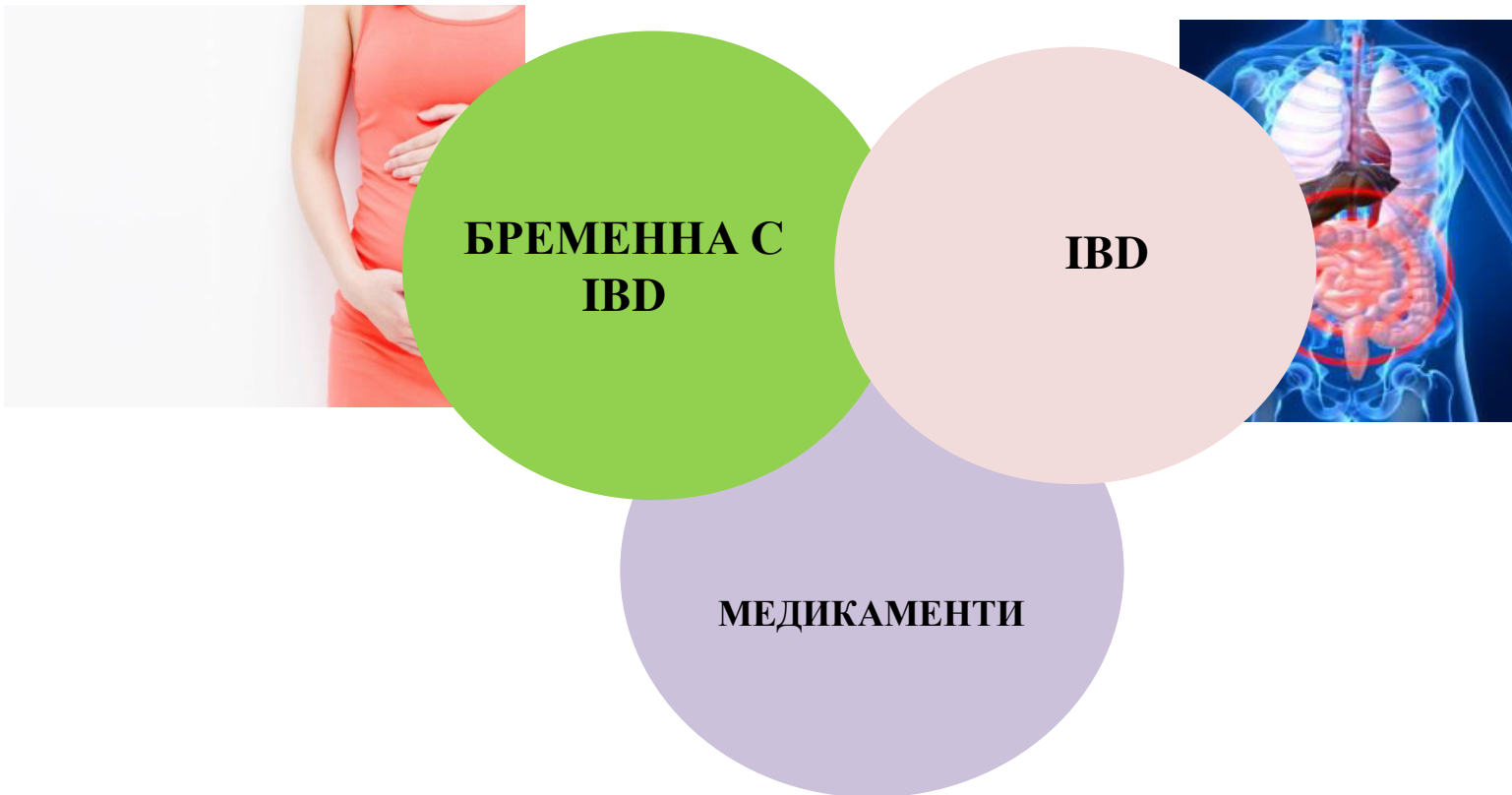
The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease



C.J. van der Woude, S. Ardizzone, M.B. Bengtson, G. Fiorino, G. Fraser, K. Katsanos, S. Kolacek, P. Juillerat, A.G.M.G.J. Mulders, N. Pedersen, C. Selinger, S. Sebastian, A. Sturm, Z. Zelinkova, F. Magro

DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju006> 107-124 First published online: 26 November 2014

БРЕМЕННОСТ И IBD



МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ЕКИП

- Гастроентеролози
- Хирурзи
- Гинеколози
- Неонатолози/педиатри

ВЛИЯНИЕ НА ІВД ВЪРХУ БРЕМЕННОСТТА

- Няма доказателства, че ЯК или БК в ремисия да влияят върху плодовитостта [EL3].
- Активна БК може да намали фертилитета и следователно е препоръчително да се стремим към ремисия [EL3]
- Има висок процент на доброволно бездетство при жени с ИВД, което насочва към необходимостта от по-добра информираност и обучение [EL4]

ЯК И ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

- При жени с ЯК без хирургично лечение фертилитетът не е засегнат
- Жени с колектомия и илео-анална анастомоза с оформен пауч (ІРАА), фертилитетът е значително намален

- Раждането с цезаровото сечение е по-често при жени с ИВД
- Децата имат повишен риск от ниско тегло и преждевременно раждане [EL2]
- Активността на заболяването при зачеването или по време на бременността е свързана с преждевременно раждане и ниско тегло за гестационната възраст [EL 3]

НАБЛЮДЕНИЯТА НА ЕССО СОЧАТ(4В)

- Ниски стойности на APGAR
- Гърчове
- Няма повишена честота на прием в интензивно отделение, и смърт при бебета, родени на термина [EL2]
- **Рискът от вродени аномалии в поколението на жени с IVD не изглежда да е по-висок [EL2]**

РИСК ОТ НЕЖЕЛАН ИЗХОД НА БРЕМЕННОСТТА ЕДНАКЪВ ЗА ЯК И БК

- Преждевременно раждане (преди 37 г.с.)
- Ниско тегло <2500 гр
- Малко тегло за гестационната възраст при раждане.
- Повишена честота на цезарово сечение (планово и спешна интервенция)

ЯПОНСКО ПРОУЧВАНЕ СРАВНЯВА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ БРЕМЕННОСТТА

преди и след начало на заболяването.

- Пациентки с ЯК имат подобни резултати от бременността
- Жените с БК имат по- висока честота на спонтанните аборти, когато зачеването е настъпило след развитието на IBD

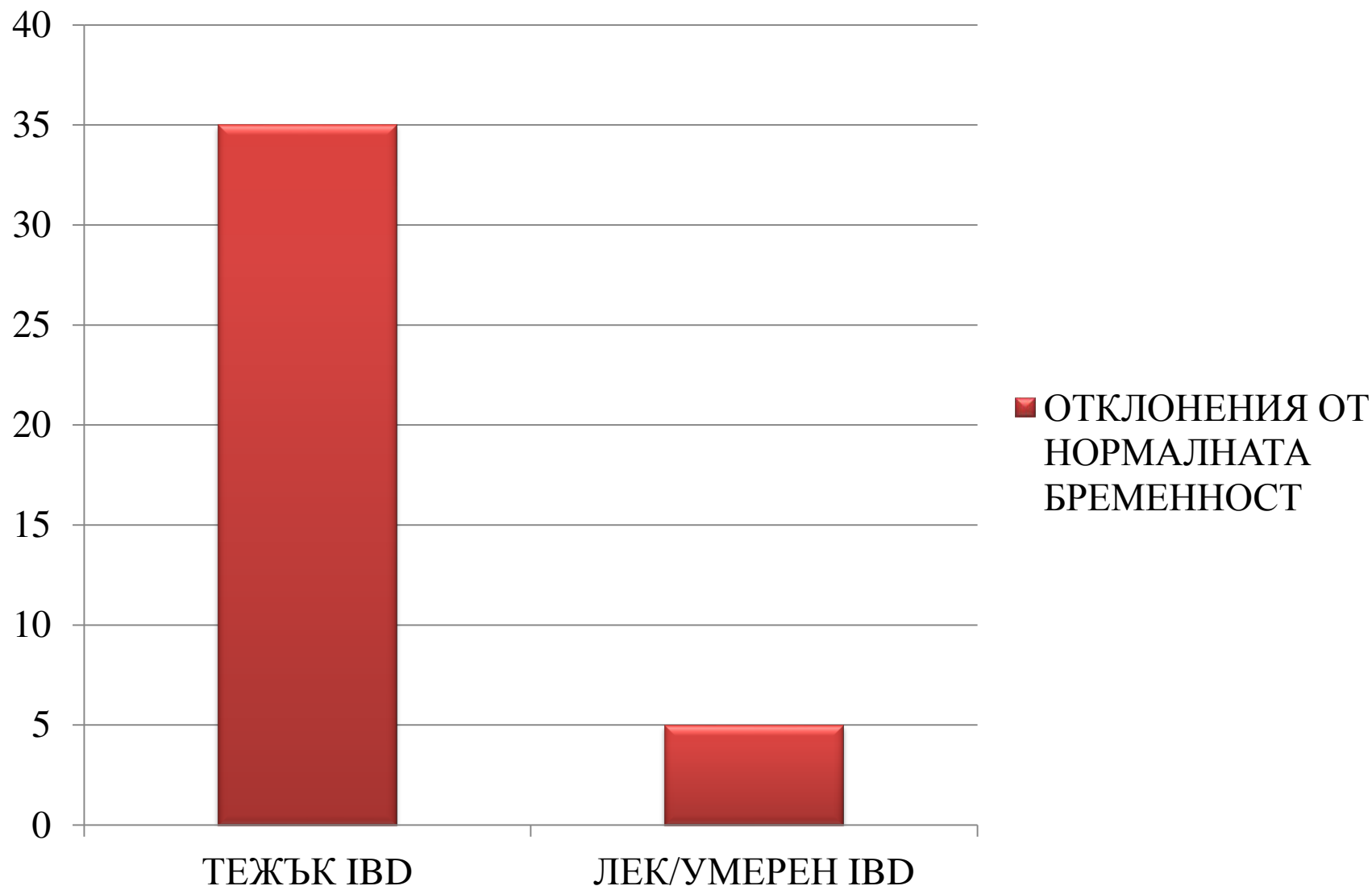
ПОПУЛАЦИОННО-БАЗИРАНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ЯК В ДАНИЯ И ШВЕЦИЯ

- Няма повишен риск от спонтанни аборти

РЕЗУЛТАТИ ОТ БРЕМЕННОСТ И IBD (ПОПУЛАЦИОННО БАЗИРАНО ПРОУЧВАНЕ В АВСТРАЛИЯ)

Adverse outcome type	All IBD women	No medication	Steroid exposure	Severe disease	Non-IBD population (%)
<i>N (% reported pregnancy outcomes)</i>					
Stillbirth	2 (0.7%)	1 (0.62%)	0 (0%)	1 (7.1%)	0.7 ^a
Preterm delivery	7 (2.3%)	3 (1.9%)	2 (6.1%)	2 (14.3%)	10.2 ^a
Developmental delay	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 ^a
Congenital abnormality	1 (0.3%)	1 (0.62%)	0 (0%)	0 (0%)	2.3 ^a
Miscarriage	7 (2.3%)	4 (2.5%)	2 (6.1%)	1 (7.1%)	15–20 ^a
Low birth weight/small for gestational age	2 (0.7%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (7.1%)	7 ^a
Healthy baby or minor problems	278 (93.3%)	152 (94.4%)	27 (81.8%)	9 (64.3%)	–
Total	298	161	33	14	–

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМАЛНАТА БРЕМЕННОСТ СПОРЕД ТЕЖЕСТТА НА АКТИВНАТА IBD



В ИЗРАЕЛ ИЗСЛЕДОВАТЕЛИ РАЗГЛЕЖДАТ

- Дългосрочните резултати при потомството на пациенти с IBD, в сравнение с контроли
- Средната възраст на децата, родени от майки с IBD е 14 години , а в контролната група- 12 години
- Децата, родени от майки с IBD имат значително повече случаи на вродени аномалии и проблеми в нервно-психическото развитие

Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D, et al. Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their offspring: a multicenter study in Israel. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012

В ИЗРАЕЛ ИЗСЛЕДОВАТЕЛИ РАЗГЛЕЖДАТ

- “По-лошите” резултати са свързани с активност на болестта по време на бременността
- При останалите случаи няма повишена честота на преждевременно раждане, нито повишен риск от цезарово сечение

Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D, et al. Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their offspring: a multicenter study in Israel. Journal of Crohn's and Colitis 2012

ВЛИЯНИЕ НА БРЕМЕННОСТТА ВЪРХУ ІВD

ВЛИЯНИЕ НА БРЕМЕННОСТТА ВЪРХУ АКТИВНОСТТА НА ИВД

- 74% от активна БК и 67% от активен ЯК при зачеването постигната ремисия по-късно в хода на бременността

ТРОМБОФИЛИЯ И БРЕМЕННОСТ

- IBD е състояние свързано с тромбофилия [EL3]
- Оралните контрацептиви при пациентки с IBD → повишават риска
- Пушенето повишава риск от тромбоемболизъм [EL1]

НИСКОМОЛЕКУЛЕН ХЕПАРИН И БРЕМЕННОСТ

- Да се извършва оценка на риска за венозен тромбемболизъм при бременни пациентки с IBD[EL 4]
- Профилактично трябва да се прилага нискомолекулен хепарин при бременна с IBD и рецидив на болестта, приета в болница, или след като допълнително се идентифициране рисковите фактори [EL3]

БРЕМЕННОСТТА УВЕЛИЧАВА РИСКА ОТ ВЕНОЗНА ТРОМБОЕМБОЛИЯ

- ↑ 4-6 пъти и е водеща причина за пряка майчина смърт в развитите страни
- Най-висок е рискът през първите 6 седмици от послеродовия период
- Пациентки с ИВД, хоспитализирани с активно заболяване, са с повишен риск от венозен тромбоемболизъм в сравнение с бременни контроли, които нямат ИВД:
- БК риск **6.12** (95% CI, 2.91-12.9)
- ЯК риск **8.44** (95% CI, 3.71-19.2)

БРЕМЕННОСТТА УВЕЛИЧАВА РИСКА ОТ ВЕНОЗНА ТРОМБОЕМБОЛИЯ

- Нискомолекулен хепарин(НМХ) в профилактична доза намалява риска от ВТЕ при хирургични пациенти с 60-70%.
- НМХ е доказано безопасен и ефикасен при бременни
- Да се прилага при бременни с IVD по време на рецидив и / или приемане в болница
- В началото на бременността или преди бременността да се оценят на рискови фактори за ВТЕ
- Тази оценка да се повтори при прием в болница по някаква причина и отново след раждане

**МЕДИКАМЕНТИ И ВЛИЯНИЕТО
ИМ ВЪРХУ БРЕМЕННОСТТА**



**СПИРАНЕ НА ТЕРАПИЯТА И
ВЛИЯНИЕТО ВЪРХУ ІVD**

НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗХОДА НА БРЕМЕННОСТТА И АКТИВИРАНЕ НА IBD РИСКОВИ ФАКТОРИ

- Пациенти и / или клиницистите спират някои или всички лекарства
- Причините са това е страх от потенциален тератогенен ефект
- **Спиране на лекарства може да има пагубни последствия както за майката и така и за плода, особено при пациентки с тежка активност на IBD.**

МЕДИКАМЕНТ	FDA	ЕССО	ДАНИИ
5- АСА	В	Безопасни	Няма повишен риск от лоши резултати от бременността
Asacol	С		Дибутилфталат риск от уроген. малф.
AZA/6-MP	D	Безопасен	Нисък риск
Adalimumab, Infliximab	В	Вероятно безопасни	Мин трансфер към плода през 1трим, ↑ трансфер през 3 трим. ↑ неонатални инфекции - комб с тиопурини
Certolizumab pegol	В		Мин трансфер към плода през цялата бременност

МЕДИКАМЕНТ	FDA	ЕССО	ДАНИИ
Кортикостероиди	C	Безопасни	Възможна цепка устните и небцето.
Cyclosporine	C	Вероятно безопасен	Преминава през плацентата. Няма данни за повишен риск от тератогенност
Natalizumab	C		Много ограничен опит по време на бременността, но вероятно безопасен
Metronidazole	B	Вероятно безопасен	Няма повишен риск от тератогенен ефект
Methotrexate	X	Противопоказан	Абсолютни контраиндикации. Трябва да се спре поне 3 месеца преди концепцията
Квинолони	C	Вероятно безопасни	Теоретичен риск за артропатии, но не са доказани при хора.
Tacrolimus	C	Вероятно безопасен	Няма тератогенност, но използването му по време на бременност може да даде ↑ К при новороденото

МЕДИКАМЕНТ	ПРЕПОРЪКИ ЗА КЪРМЕНЕ
5- АСА	Отделянето на метаболити на аминосалицилатите е незначително, Има нисък риск при кърмене
Adalimumab Infliximab	Може да се открият в кърмата в незначителни количества. Кърменето с нисък риск при използване от майките
Azathioprine/ 6- MP	Незначителни количества ако се измерва 4 часа след поглъщане
Certolizumab pegol	Вероятно безопасно да се използва по време на кърмене
КС	Нивата в кърмата са много ниски
Cyclosporine	Кърменето трябва да се избягва , тъй като се открива в млякото и може да попадне в новородено
Natalizumab	Няма данни, в момента не се препоръчва кърмене
Metronidazole	Може да се открие в кърмата. Резултатите от дългосрочната експозиция не са ясни. Кърменето не се препоръчва
Methotrexate	Преминава в кърмата и не би трябвало да се използва по време на кърмене
Квинолони	Ограничените данни, вероятно е безопасно, но резултатите от дългосрочната експозиция са неизвестни
Tacrolimus	Открива се в кърмата в много ниска концентрации, вероятно е безопасно

МЕДИКАМЕНТ	БРЕМЕННОСТ	КЪРМЕНЕ
Mesalazine	Нисък риск	Нисък риск
Sulfasalazine	Нисък риск	Нисък риск
Corticosteroids	Нисък риск	Нисък риск, 4h отлагане на кърменето
Thiopurines	Нисък риск Ограничени данни за 6-TG	Нисък риск
Anti-TNF agents	Нисък риск Да се спре към 24 г.с. при трайна ремисия	Вероятно нисък риск, ограничени данни
Methotrexate	ПРОТИВОПОКАЗАН	ПРОТИВОПОКАЗАН
Thalidomide	ПРОТИВОПОКАЗАН	ПРОТИВОПОКАЗАН
Metronidazole	ДА СЕ ИЗБЯГВА 3 ТРИМ.	ДА СЕ ИЗБЯГВА
Ciprofloxacin	ДА СЕ ИЗБЯГВА 3 ТРИМ.	ДА СЕ ИЗБЯГВА

КОГА ДА СЕ СПРЕ БИОЛОГИЧНАТА ТЕРАПИЯ

- Приложението на последната доза на анти-TNF медикамент да обмисли като се има предвид активността на заболяване на майката и преминаването на медикамента през плацентата
- **Анти-TNF лекарството трябва да се преустанови най-късно до гест. седм. 24-26 [EL3]**

АНТИ-TNF СЛЕД 24 г.с. - СТОП

- Промени в узряването вродента имунна система на бебето
- Увеличаване на риска от малформации
- Увеличаване на риска от инфекции
- Намаляване на отговора на ваксини
- Животинските модели, които са получили анти TNF-а по време на бременността не показват подобни промени

ТИОПУРИНИ -ПУЕРПЕРИУМ

- Проспективно проучване при 28 бременни с IBD , които са приемали тиопурины
- 60% от децата им са с анемия (Hb > 10 mmol/l)
- Необходими са още проучвания за да се изясни тази връзка

FDA НАМЕРИ

- Висок процент на малформации при бременни пациентки, изложени на инфликсимаб или етанерцепт.
- VASTERL:

Вертебрални аномалии

Анална атрезия

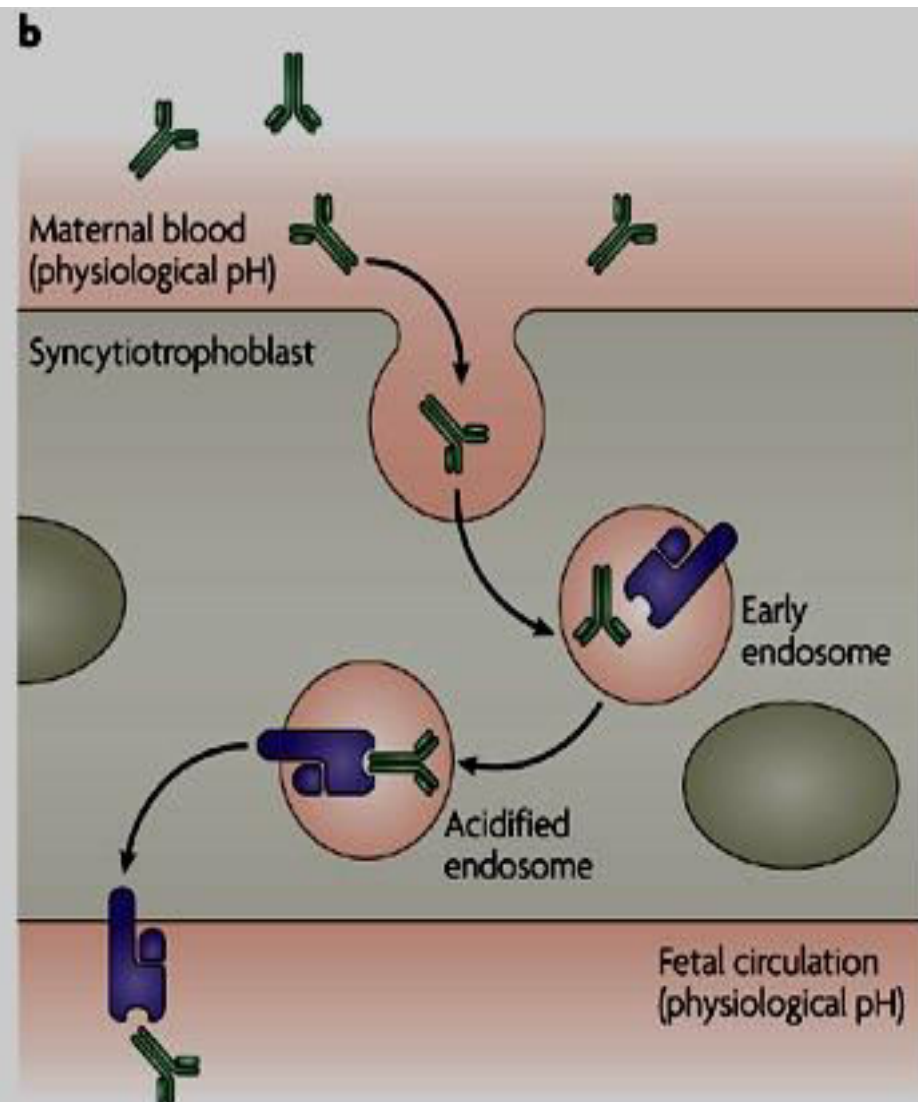
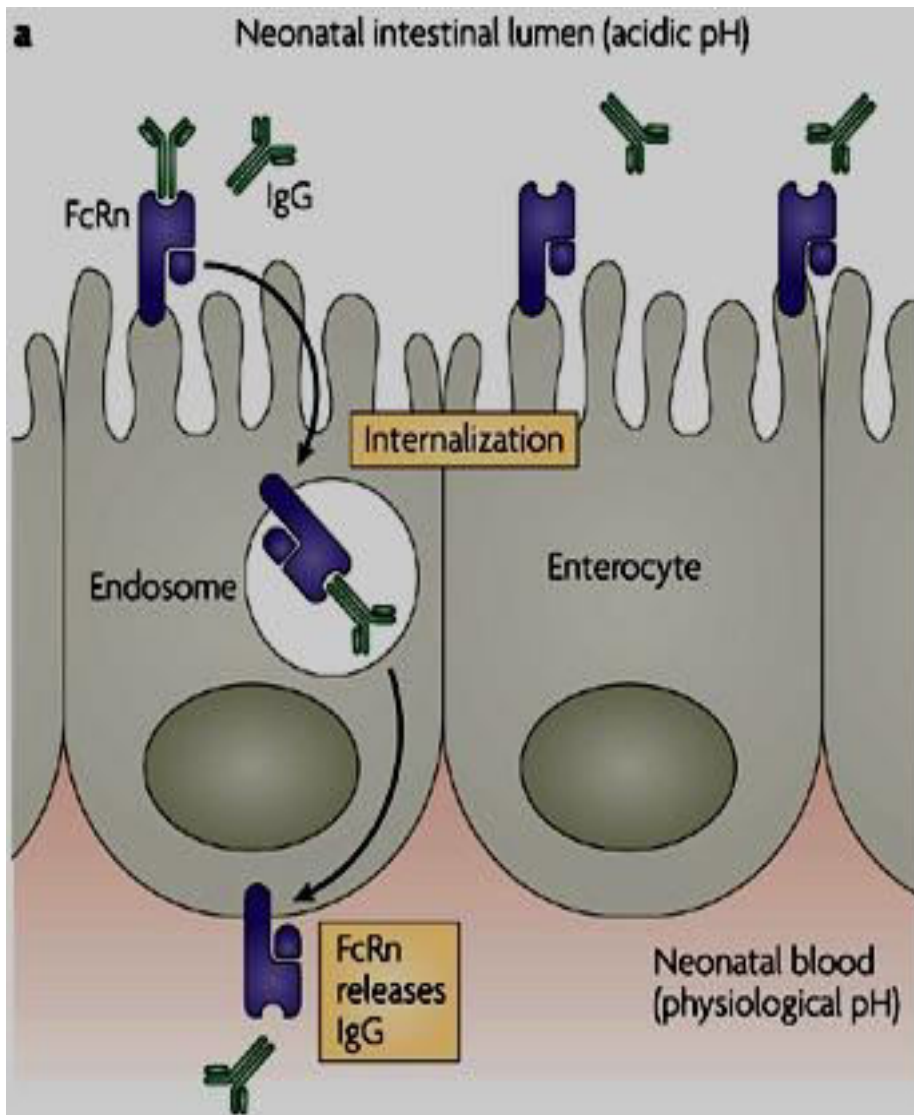
Сърдечен дефекти

Трахеоезофагеални аномалии

Бъбречни аномалии

Куцане

МЕХАНИЗЪМ НА ПРЕМИНАВАНЕ НА IgG ПРЕЗ ПЛАЦЕНТАТА



ЖИВИ ВАКСИНИ ПРИ НОВОРОДЕНОТО- СПЕЦИАЛНО ВНИМАНИЕ

- Има нива на инфликсимаб и адалимумаб в бебето до 6 месеца след раждането
- **Използването на живи ваксини**
- Bacillus Calmette-Guérin [BCG]
- Ротавирус, паротит, морбили, рубеола и варицела зостер, полиомиелит **е противопоказано**
- Има описан случай на здраво бебе, което е изложено на инфликсимаб *in utero* и не е кърмено. Получава BCG ваксина на 3 м., на 4,5 месеца развива дисеминирана форма на туберкулоза, която завършва летално.

ПУЕРПЕРИУМ И ТЛАСЪК НА IBD

- Жени с БК, ако останат на поддържащата си терапия, няма повишен риск от обостряне след раждането [EL 2].
- При жени с ЯК риска от тласък може да се увеличи [EL4]
- ~1/3 от майки с IBD имат обостряне след раждане
- Пациенти с IРАА имат 20-30% риск от нарушена функция на пауча особено в третия триместър. Тези промени обикновено отшумяват напълно след раждане

УНАСЛЕДЯВАНЕ НА IBD

- ~ **5.5- 22.5%** от пациентите имат и друг член, засегнат от IBD
- Риска за деца с **един родител**, засегнат от IBD - **2-13 пъти** по-висок отколкото за общото население.
- При **двамата родители** имат IBD, рискът от поява на болестта през целия живот **20- 35%** .
- Риск за **брат или сестра** на пациент с БК да отключи болестта риск е **13-36** по-висок за общата популация
- Риск за **братя и сестри** на пациент **ЯК** е **7-17** по-висок в сравнение с общото население
- Ако майката е с БК е и детето е момиче рискът от IBD е **8% до 11%**

РИСК ОТ НАСЛЕДЯВАНЕ

- Като се вземе предвид обща честота в Европа и Северна Америка, то ще се развият 10 нови /100 000 за ЯК
- 5-6 нови / 100 000 души за БК
- Риск от 2-3% за брат или сестра на болен с БК
- 0.5-1% за брат или сестра за болен с ЯК

РИСК ОТ НАСЛЕДЯВАНЕ

- Пациенти с фамилна анамнеза за IBD показват склонност да проявят заболяването в по-ранна възраст
- Същата форма на заболяването (БК или ЯК)
- Най-вероятно и със същата локализация.

ПРЕДИ ПЛАНУВАНАТА БРЕМЕННОСТ

- Да се постигне ремисия на заболяването
- Да се обсъди необходимостта от лекарства за поддържане на ремисия на заболяването
- Да се провери има ли данни за хранителни дефицити (фолиева киселина, вит. В12, желязо, витамин D)
- Да се извършва суплиментация с фолиева киселина при всички пациентки в очакване на бременност.

ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА

- Мониториране на всеки 8-12 седмици на пациентките(лабораторни тестове, когато AZA или анти-TNF).
- Да се спре анти-TNF ако е възможно около 20-22 седмица.
- Да се обсъди начина на раждане: секцио при анално засягане при БК или IPAA пауч
- При активация на болестта да се прилагат i.v. стероиди и анти-TNF медикаменти
- При необходимост за предпочитане е да се използва amoxicilline с клавуланова киселина, ако усложненията изискват използването на антибиотици

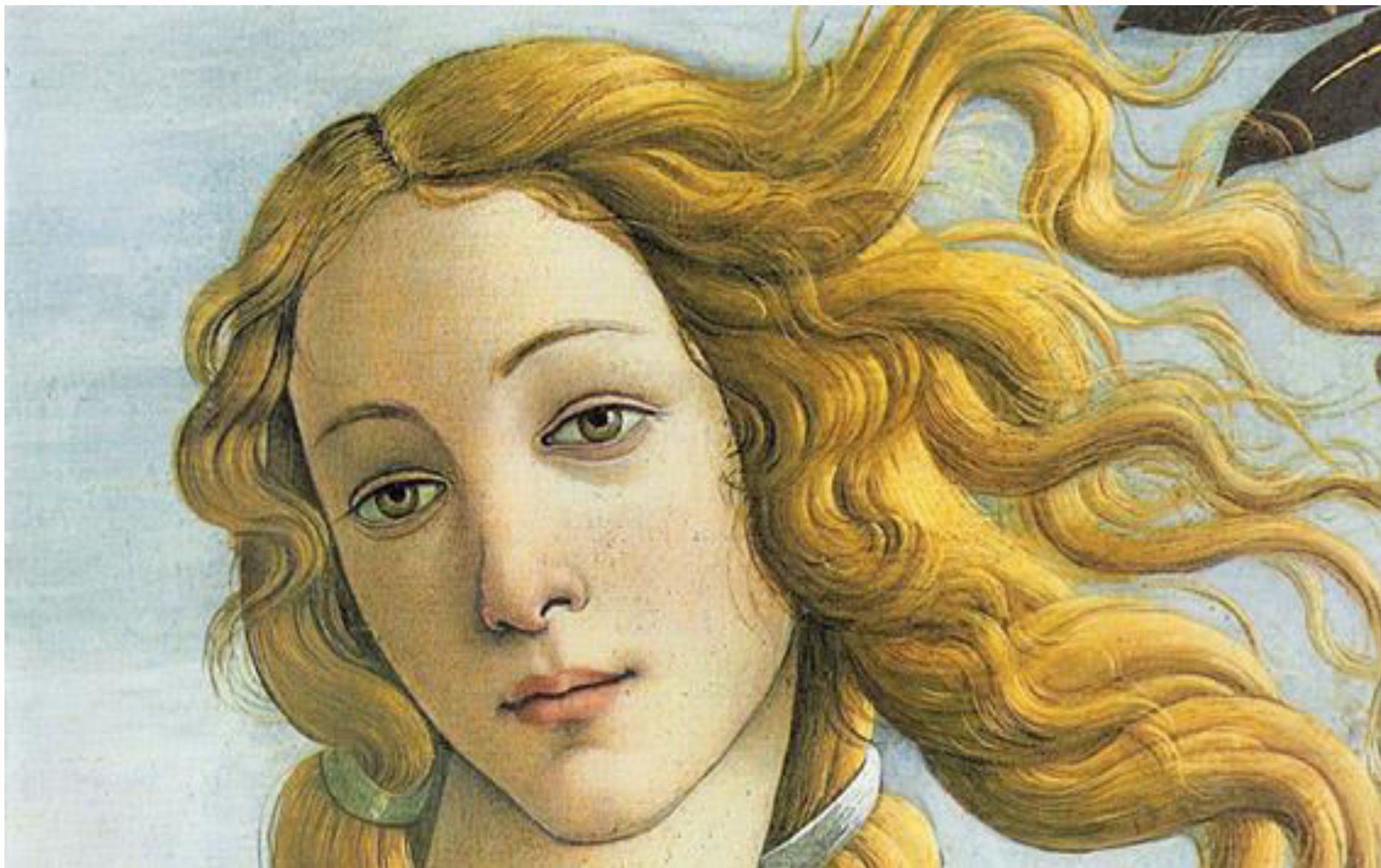
ЗАДАЧИ СЛЕД РАЖДАНЕ

- Да се обсъди с пациентката, дали и кога някои лекарства трябва да бъдат рестартирани
- Да се внимава за релапс в седмиците след раждане
- Да се обсъжди кърменето
- Да се работи в екип с педиатър при вътреутробно излагане на TNF инхибитори и да се обсъдят последици при ваксинации на новороденото

ОСНОВНОТО ПОСЛАНИЕ КЪМ IVD ПАЦИЕНТИ

- Могат да имат деца, но бременността трябва да се планира при контрол на IVD
- Лечението с помощта "безопасни" лекарства трябва да продължи , за да се предотвратят релапси на болестта, които могат да бъдат вредни за както тях, така и за бебето.
- Налице е повишен риск от ниско тегло при раждане и малко тегло за гестационна възраст.
- Уместно е да се наблюдават от екип

Nascita di Venere



Алесандро да Мариано ди Ванни ди Амедео Филипели