

Jarosław Kierkuś¹, Edyta Szymańska¹, Sylwia Szymańska¹, Ewa Kamińska²

WPŁYW NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT NA CIĄŻĘ I PŁODNOŚĆ – ZASADY POSTĘPOWANIA, SPECYFIKA LECZENIA

INFLUENCE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ON PREGNANCY AND FERTILITY – OPTIMAL TREATMENT AND MANAGEMENT

¹Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania
Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka

²Zakład Farmakologii
Instytut Matki i Dziecka

Streszczenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit w dużej mierze dotyczą ludzi młodych, dlatego zagadnienia związane z płodnością i ciążą stanowią ważny problem kliniczny w tych schorzeniach. Do tej pory nie udowodniono, aby płodność u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit zasadniczo różniła się w odniesieniu do populacji ogólnej. Stosowane leki, poza sulfasalazyną, która wywołuje przemijające zahamowanie spermatogenezy, także nie obniżają płodności. Przebieg choroby w czasie ciąży oraz ryzyko powikłań zależą głównie od aktywności choroby w momencie poczęcia, dlatego zapłodnienie i ciążę należy zaplanować w okresie remisji choroby. Większość leków stosowanych w terapii nieswoistych zapaleń jelit jest uważana za bezpieczne w czasie ciąży, pod warunkiem zachowania ostrożności. Bezwzględnie przeciwwskazane są jedynie: metotreksat, mykofenolan mofetylu i talidomid. Najlepiej udokumentowano bezpieczeństwo stosowania w ciąży leków z grupy pochodnych 5-ASA, tiopuryn i kortykosteroidów. Dyskusyjne jest stosowanie inhibitorów TNFa, zwłaszcza w 3. trymestrze ciąży ze względu na duże stężenia osiągnięte we krwi niemowlęcia, a także brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa ich stosowania. Zabieg chirurgiczny, jeżeli jest konieczny, powinien zostać odroczone do czasu rozwiązania, chociaż sama ciąża nie jest przeciwwskazaniem do jego przeprowadzenia. Leczenie pacjentów w wieku reprodukcyjnym oraz ciężarnych z nieswoistymi zapaleniami jelit stanowi przedmiot wielu kontrowersji, ponieważ dane literaturowe dotyczące tego zagadnienia pochodzą głównie z badań retrospektywnych.

Celem powyższej pracy było podsumowanie i przedstawienie w oparciu o aktualne wytyczne European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) oraz najnowsze dostępne piśmiennictwo prawidłowego postępowania terapeutycznego u chorych w okresie prekoncepcyjnym oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, ciąża i okres karmienia piersią, leczenie, płodność

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) affect mainly the young population and therefore fertility and pregnancy-related issues are important clinical considerations. Generally, men and women with IBD do not have decreased fertility compared to the general population. Drugs used for IBD do not affect significantly fertility in humans, except sulfasalazine, which causes a temporary reduction in spermatogenesis, but does not reduce fertility itself. The disease course during pregnancy and the risk of pregnancy-related complications depend mainly on the disease activity at the time of conception,

therefore, pregnancy should be planned during a phase of remission. Except for methotrexate, mycophenolate mofetil and thalidomide, which are strongly contraindicated, drugs used for IBD appear safe in pregnancy, if they are administered carefully. The highest degree of safety was proved for 5-ASA-containing agents, thiopurines and corticosteroids. The use of TNF α agents remains disputable, especially in the third trimester of pregnancy, due to their high concentration in the infant's blood and the lack of data concerning its long-term safety. Surgery, if necessary, should be delayed if possible, although pregnancy is not a contraindication for surgical procedures. The management of IBD in reproductive age and pregnant women remains still controversial, because literature data comes mostly from retrospective studies. The aim of this paper was to summarize and to present proper management of patients with IBD prior to conception, as well as pregnant women and breast-feeding mothers with IBD, based on current European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guidelines and available literature.

Key words: inflammatory bowel disease, pregnancy and breastfeeding, treatment, fertility

DEV. PERIOD MED., 2013, XVII, 1, 77-84

WPROWADZENIE

Nieswoiste zapalenia jelit (ang. *Inflammatory Bowel Diseases*, IBD) to grupa przewlekłych chorób przewodu pokarmowego, głównie jelita grubego lub cienkiego, do której należą choroba Leśniowskiego-Crohna (*Crohn's disease*, CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ulcerative colitis*, UC). Schorzenia te dotyczą równie często kobiet, jak i mężczyzn. Mogą wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej atakują osoby młode – szczyt zachorowań przypada między 15. a 40. rokiem życia (1), a więc w okresie reprodukcyjnym.

Wiele kobiet z IBD, planujących ciążę lub będących już w ciąży, obawia się wpływu, jaki na przebieg choroby mogą mieć zmiany w organizmie, zachodzące w ciąży. Występuje także obawa dotycząca potencjalnych następstw dla płodu, jakie mogą wywierać stosowane leki, a także lęk przed rozwinięciem się choroby u dziecka. Czynniki genetyczne odgrywają bowiem istotną rolę w patogenezie IBD, dlatego predyspozycja do rozwinięcia się tego schorzenia u dziecka jest również bardzo istotna.

Postępowanie lecznicze u pacjentek z IBD stanowi przedmiot wielu kontrowersji ze względu na małą liczbę badań kontrolowanych. Większość zaleceń pochodzi z badań kliniczno-kontrolnych lub została opracowana na podstawie opinii ekspertów (2). Problem ciąży u tych pacjentek nabrał szczególnie znaczenia w ostatnich latach, gdy do leczenia IBD wprowadzono nowe leki z grupy inhibitorów TNF α , umożliwiające prowadzenie terapii biologicznej. Zwiększyła się także liczba badań dotyczących wpływu IBD na płodność, ciążę i okres karmienia oraz wiedza dotycząca prowadzenia ciąży u pacjentek z IBD, natomiast niezmiennie pozostają nadal wątpliwości i obawy pacjentów w wieku reprodukcyjnym. Większość z tych obaw nie znajduje uzasadnienia w wynikach badań, dlatego od lekarza zależy, czy przekazana wiedza będzie w stanie przekonać pacjentów z IBD do podjęcia decyzji, jaką jest posiadanie dziecka.

Zasadniczym problemem zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn, jest zagadnienie obniżonej płodności. Wprawdzie wyniki badań wykazują, że płodność u pacjentów obojga płci z IBD nie różni się istotnie w porównaniu z płodnością w populacji ogólnej, jednak obserwuje się zmniejszony

odsetek urodzeń u tych chorych (3). Najprawdopodobniej jest to spowodowane świadomym unikaniem posiadania potomstwa (4), którego przyczyną może być lęk przed niepożądanymi dla płodu skutkami choroby i jej leczenia. Z badań amerykańskich wynika, że 18% kobiet z CD i 14% kobiet z UC podejmuje decyzję o nieposiadaniu potomstwa, podczas gdy w populacji ogólnej odsetek ten wynosi 6% (5). Tymczasem, większość leków stosowanych w leczeniu IBD z wyjątkiem niektórych leków immunosupresyjnych (m.in. metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, talidomidu), jest uważana za bezpieczne w czasie ciąży. Konsultacja przeprowadzona przed, w czasie i po rozwiązaniu ciąży umożliwia wprowadzenie pacjentki w remisję, co eliminuje niepotrzebne obawy oraz minimalizuje ryzyko dla matki i płodu. Wydaje się więc, że dla pacjentów w wieku reprodukcyjnym chorych na CD lub UC najistotniejsze jest zarówno rzetelne przedstawienie informacji dotyczących płodności i ciąży, jak również prowadzenie odpowiedniej diagnostyki i monitoringu.

Wpływ IBD na płodność

Nie ma przeciwwskazań, żeby pacjenci z IBD zostali rodzicami, jednak planowanie ciąży ma fundamentalne znaczenie, gdyż zapłodnienie powinno nastąpić w okresie remisji klinicznej. Najnowsze zalecenia, w tym opracowane przez *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), podkreślają znaczenie wprowadzenia pacjentki w remisję i stosowanie terapii podtrzymującej w okresie przed zapłodnieniem i podczas ciąży (6). Wówczas zarówno płodność, jak i sam przebieg ciąży nie różnią się zasadniczo u pacjentek z UC (7) i CD (8) w porównaniu do populacji ogólnej.

Natomiast u kobiet znajdujących się w aktywnej fazie CD występuje niewielki spadek płodności, spowodowany m.in. objęciem przydatków przez proces zapalny, dyspareunią wywołaną zmianami okołodbytnicznymi lub będącą następstwem leczenia chirurgicznego (9), zwłaszcza rozległych zabiegów w obrębie miednicy (10). Podobnie u pacjentek z UC płodność może się zmniejszyć po rozległych zabiegach operacyjnych, szczególnie po zespoleniu jelitowo-odbytniczym (IPAA). Jeszcze kilka lat temu uważano, że są to zmiany przemijające, jednak

nowsze badania dowiodły, że całkowita kolektomia prowadzi w bardzo małej, nieistotnej statystycznie grupie kobiet do trwałego obniżenia płodności (11, 12). Badania skandynawskie i amerykańskie wykazały, że nawet 5 lat po kolektomii w ciążę zachodzi jedynie 40% pacjentek z UC w wieku reprodukcyjnym, podczas gdy u kobiet, które nie przeszły takiego zabiegu, odsetek ciąż jest zbliżony do populacyjnego (około 90%). W przypadku mniej rozległych zabiegów chirurgicznych niekorzystny wpływ na płodność jest jedynie tymczasowy (13).

Płodność u mężczyzn z IBD jest na ogół niezmienną, lecz ropnie oraz przetoki okołoodbytnicze mogą wpływać niekorzystnie na erekcję i ejakulację (14).

Spośród leków stosowanych w IBD sulfasalazyna i prawdopodobnie metotreksat (MTX) mogą wywoływać przemijające zaburzenia płodności u mężczyzn. Stosowanie sulfasalazyny prowadzi do zaburzeń spermatogenezy w postaci oligospermii, zmian morfologicznych i zmniejszenia ruchliwości plemników u około 80-90% mężczyzn (15, 16). Zaburzenia te są wywołane przez jej metabolit, sulfapyrydynę, i ustępują po 2-3 miesiącach od odstawienia leku. Można uniknąć okresu przemijającej niepłodności u mężczyzn, zastępując sulfasalazynę na co najmniej 3 miesiące przed planowanym zapłodnieniem innym lekiem z grupy pochodnych 5-ASA, tj. mesalazyną.

Wyniki badań dotyczących wpływu MTX na płodność u mężczyzn nie są jednoznaczne, jednak zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i w niektórych badaniach klinicznych odnotowano występowanie przemijającej oligospermii. Z tego powodu, a także ze względu na potencjalne, choć niepotwierdzone w badaniach, ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u płodu, niektórzy autorzy zalecają, aby zapłodnienie nastąpiło nie wcześniej, niż po 3-6 miesiącach od zakończenia leczenia MTX (17).

W jednym z badań, stosowanie przez mężczyzn azatiopryny (AZA) przez 3 miesiące przed zapłodnieniem prowadziło do zwiększonego odsetka powikłań ciążowych. Nie znalazło to jednak potwierdzenia w najnowszych badaniach przeprowadzonych przez innych autorów (18, 19). Obecnie zarówno wytyczne amerykańskie, jak

i europejskie (6) nie uznają za konieczne przerwanie terapii AZA lub 6-merkaptopuryną u mężczyzn w wieku reprodukcyjnym, gdyż leki te nie powodują uszkodzenia materiału genetycznego zawartego w spermie. Można jednak rozważyć ewentualne odstawienie tych leków na 3 miesiące przed planowanym zapłodnieniem.

Wpływ IBD na przebieg ciąży i płód

Wpływ IBD na przebieg ciąży był przedmiotem wielu badań (20-25). Dane literaturowe wykazały, że 85% kobiet z UC lub CD bez większych problemów zachodzi w ciążę, przyjmuje się, że prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych u ich potomstwa wynosi 1%. Niektórzy autorzy obserwowali jednak zwiększone – w porównaniu z populacyjnym – ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci matek z UC (21). Nie dotyczyło to matek z CD (21). W badaniu Mahadevan i wsp. (22) nie wykazano nasilenia ryzyka u pacjentek z IBD w porównaniu ze zdrową populacją.

Aktywny proces zapalny wpływa niekorzystnie zarówno na przebieg ciąży, jak i sam płód. Może być przyczyną porodu przedwczesnego, małej urodzeniowej masy ciała noworodka, a nawet obumarcia płodu. Wyniki badań populacyjnych są sprzeczne, gdyż nie w każdym z nich obserwowano związek między aktywnością choroby a zwiększonym odsetkiem porodów przedwczesnych (10, 22). Wydaje się, że zależność ta jest wyraźniej zaznaczona u pacjentek z CD (21, 23). W tabeli I przedstawiono zależność między aktywnością choroby a przebiegiem ciąży u pacjentek z IBD oraz u zdrowych kobiet. Powyższe dane wykazują, co podkreślono już wcześniej, że pacjentki w wieku rozrodczym chorujące na IBD, powinny planować ciążę tak, aby zapłodnienie miało miejsce w okresie remisji. Wszelkie decyzje terapeutyczne, także dotyczące zabiegów chirurgicznych, powinny być dokładnie przemyślane, i jeżeli wiadomo, że zabieg będzie niezbędny w najbliższej przyszłości, lepiej go przeprowadzić przed zajściem w ciążę.

Odrębnym zagadnieniem jest wpływ ciąży na przebieg choroby. U większości kobiet ciąża nie zmienia w istotny sposób aktywności IBD (22, 25), jednak w indywidualnych

Tabela I. Przebieg ciąży u kobiet zdrowych i chorych na IBD w zależności od aktywności choroby.

Table I. The course of pregnancy in healthy women and those with IBD depending on disease activity.

	Zdrowy płód <i>Healthy fetus</i>	Wady wrodzone <i>Malformations</i>	Poród przedwczesny <i>Premature birth</i>	Przerwanie ciąży <i>Abortions</i>
Populacja ogólna <i>Normal</i>	83	2	6	9
CD – remisja <i>CD in remission</i>	82	1	7	10
CD – zaostrzenie <i>CD – aggravation</i>	54	1	25	20
UC – remisja <i>UC in remission</i>	84	1	6	9
UC – zaostrzenie <i>UC – aggravation</i>	65	2	12	21

Wartości średnie z badań europejskich i amerykańskich – na podstawie 'Crohn's disease, Ulcerative colitis and pregnancy' A. Dignass.

Mean percentage from European and American trials – based on 'Crohn's disease, Ulcerative colitis and pregnancy' A. Dignass.

przypadkach stan pacjentki może zarówno dramatycznie pogorszyć się, jak i ulec poprawie. Szacuje się, że jedynie około 15% kobiet z CD i około 30% z UC, które zaszły w ciążę w okresie remisji, przechodzi epizod zaostrzenia podczas ciąży. Epizody te występują częściej w pierwszym trymestrze oraz w trakcie porodu. Jeśli natomiast pacjentka w momencie zapłodnienia znajduje się w okresie zaostrzenia klinicznego, aktywność choroby utrzymuje się na stałym poziomie (26).

Badania wykazały, że ciąża może wpływać na złagodzenie przebiegu IBD w porównaniu z okresem sprzed zapłodnienia, co obserwowano u pacjentek z UC w okresie poporodowym (27).

U pacjentek z IBD występuje tendencja do wcześniejszego zakończenia ciąży, ale w większości przypadków poród może odbywać się siłami natury. Cesarskie cięcie zaleca się wykonać u pacjentek z zespoleniem jelitowo-odbytniczym lub aktywną postacią choroby w postaci zmian okołoodbytniczych (10).

Należy stanowczo podkreślić, że leki stosowane w terapii IBD są skuteczne w ciąży i w większości uważane za bezpieczne dla płodu, dlatego należy je stosować u wszystkich pacjentek z zaostrzeniem lub aktywną postacią choroby. Ponadto pogorszenie stanu klinicznego podczas jednej ciąży nie implikuje wystąpienia podobnej sytuacji w przebiegu kolejnych ciąż (28).

Wpływ leków stosowanych w IBD na ciążę, płód oraz niemowlę

Podczas ciąży należy, w miarę możliwości, unikać wszelkich leków. Pacjentki z IBD wymagają jednak stałej kontroli i odpowiedniej terapii. Decyzję o konieczności oraz sposobie leczenia pacjentek z CD lub UC w ciąży należy zawsze rozważyć indywidualnie. Ogólną zasadą w takich przypadkach jest podawanie tylko tych leków, które są absolutnie niezbędne i możliwie najbezpieczniejsze. Sam przebieg leczenia nie różni się zasadniczo od stosowanego u pozostałych pacjentów, optymalnym postępowaniem jest jednak stała współpraca między gastroenterologami i ginekologami, uwzględniająca fizjologiczne zmiany w organizmie ciężarnej oraz indywidualne potrzeby każdej pacjentki.

Większość leków przenika do mleka matki, ale nie jest to równoznaczne z wywieraniem przez nie szkodliwego działania na organizm niemowlęcia. Karmienie piersią jest korzystne dla rozwoju niemowlęcia, ale sprzeczne są wyniki badań dotyczących roli karmienia naturalnego w zapobieganiu rozwojowi IBD u dziecka. Wprawdzie metaanaliza 17 badań dostarczyła dowodów na zmniejszone ryzyko rozwinięcia się zarówno CD, jak i UC u niemowląt karmionych piersią, jednak potrzebne są dalsze badania (10).

Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA)

Zgodnie z aktualną wiedzą stosowanie preparatów z grupy pochodnych 5-ASA nie wpływa niekorzystnie na przebieg ciąży (29-31). Bezpieczeństwo stosowania pochodnych 5-ASA z punktu widzenia przebiegu ciąży oraz ryzyka wystąpienia wad wrodzonych potwierdziła najnowsza metaanaliza z udziałem 2200 ciężarnych z IBD (32). Należy jednak pamiętać, że leczenie sulfasalazyną

wymaga jednoczesnego włączenia kwasu foliowego w dawce 1-2 g dziennie, natomiast w przypadku stosowania mesalazyny nie należy przekraczać dawki dobowej 3 g ze względu na ryzyko niekorzystnego oddziaływania na nerki płodu (6).

U pacjentek, które do osiągnięcia remisji wymagają stosowania preparatów z grupy pochodnych 5-ASA, należy kontynuować skuteczną terapię nawet wtedy, gdy ciąża została już potwierdzona, gdyż aktywny proces zapalny jest bardziej niebezpieczny dla płodu niż stosowane leki. Jeżeli natomiast stan pacjentki pogorszy się w czasie ciąży, należy jak najszybciej włączyć dawkę optymalną, gdyż nieskuteczne leczenie IBD jest niebezpieczne zarówno dla płodu, jak i dla matki.

Większość badań potwierdziła bezpieczeństwo stosowania sulfasalazyny i mesalazyny w okresie karmienia piersią. Jednak ze względu na 2 doniesienia o występowaniu biegunki krwistej u noworodków karmionych przez matki przyjmujące leki z grupy pochodnych 5-ASA, Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP) zaleca ostrożność w ich stosowaniu podczas karmienia piersią. Dotyczy to szczególnie noworodków urodzonych przedwcześnie lub z hiperbilirubinemią. W przypadku wystąpienia biegunki karmienie piersią należy przerwać (7, 10, 15).

Kortykosteroidy

Większość autorów jest zdania, że konwencjonalna kortykosteroidoterapia nie wpływa niekorzystnie na przebieg ciąży (29-31, 33), pomimo tego, że kortykosteroidy przenikają przez barierę łożyska. Duża metaanaliza 10 badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych z udziałem ponad 50 800 pacjentek z różnym rozpoznaniem (nie IBD), u których stosowano te leki w ciąży, nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich wad wrodzonych, ale nieznacznie zwiększony był odsetek rozszczepów, głównie podniebienia (34). Związku tego nie obserwowano w badaniu, w którym 262 pacjentkom podawano kortykosteroidy w 1. trymestrze ciąży (33). Z kolei długotrwałe stosowanie w ostatnim trymestrze ciąży bardzo dużych dawek kortykosteroidów, takich jak prednizon, prednizolon czy hydrokortyzon, niesie ze sobą teoretyczne ryzyko zmniejszenia syntezy endogennych kortykosteroidów w nadnerczach noworodka (35), czego następstwem może być niskie stężenie kortyzonu po porodzie, apatia oraz osłabiona aktywność. Ważne jest więc, aby noworodki urodzone przez matki poddawane intensywnemu leczeniu kortykosteroidami w ciąży i (lub) w okresie laktacji (kortyzon przenika do mleka matki), zostały dokładnie zbadane przez doświadczonego neonatologa. Jeżeli istnieją wskazania, należy podawać dawkę substytucyjną kortyzonu do czasu, aż nadnercza podejmą normalną czynność. Dane dotyczące budezonidu są znacznie bardziej ograniczone, dlatego przy jego stosowaniu należy zachować szczególną ostrożność. Teoretyczne ryzyko związane ze stosowaniem tego leku jest małe, gdyż budezonid podlega szybkiemu metabolizmowi w wątrobie i jedynie niewielka jego ilość przenika do krążenia, a następnie do mleka matki.

U pacjentek reagujących na leczenie kortykosteroidami, podobnie jak w przypadku stosowania preparatów z grupy pochodnych 5-ASA, należy kontynuować sku-

teczną terapię po stwierdzeniu ciąży, ponieważ aktywny proces zapalny niesie ze sobą większe ryzyko dla płodu niż stosowane leki.

Kortykosteroidy są uważane za bezpieczne dla niemowląt karmionych piersią. Wprawdzie osiągają w mleku jedynie niewielkie lub niewykrywalne stężenia, jednak większość autorów, w tym także AAP, zaleca karmienie po upływie 3-4 godzin od ich przyjęcia (7, 10, 15, 35). Brak jest jednak doświadczeń klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania budezonidu u kobiet karmiących piersią.

Należy też pamiętać, że stosowanie kortykosteroidów może wywołać u matki z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą ciężarnych zaostrzenie choroby, a także może być przyczyną porodu przedwczesnego (35).

Leki immunosupresyjne

Azatiopryna (AZA) i 6-merkatopuryna (6-MP)

Dawniej uważano, że leki immunosupresyjne, takie jak AZA i 6-MP, jeśli są stosowane u kobiet ciężarnych, zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań, takich jak poronienia, przedwczesne rozwiązanie czy wady wrodzone. Najnowsze badania (36, 37) oraz coraz szersze stosowanie tych leków w transplantologii i w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) udowodniły, że ich podawanie przed zapłodnieniem oraz w czasie ciąży jest stosunkowo bezpieczne zarówno dla matki, jak i płodu. Oczywiście, podobnie jak w przypadku każdego leku, nie można w pełni zagwarantować, że działania niepożądane na pewno nie wystąpią. Dlatego wytyczne europejskie i amerykańskie zalecają stosowanie AZA i 6-MP u pacjentek z IBD w ciąży jedynie wtedy, gdy jest to niezbędne, tj. gdy inne leczenie jest nieskuteczne (6). Decyzja o odstawieniu leków immunosupresyjnych lub ewentualnym stosowaniu antykoncepcji u pacjentek z IBD w wieku reprodukcyjnym, planujących zajście w ciążę, powinna zostać podjęta indywidualnie. Nie ma żadnych wskazań do przerwania ciąży u pacjentek, które zaszły w ciążę w trakcie leczenia AZA lub 6-MP.

Zarówno AZA, jak i jej czynny metabolit 6-MP przenikają do mleka matki w niewielkich lub niewykrywalnych stężeniach, tak więc uważa się, że nie stanowią zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Szacuje się, że dawka 6-MP, na jaką narażone jest niemowlę karmione przez leczoną matkę, jest mniejsza niż 0,008 mg/kg/dobę (7, 10, 15). Jednak, jak w przypadku każdego leku stosowanego w okresie laktacji, zaleca się zachować ostrożność.

Metotreksat (MTX)

Metotreksat jest lekiem cytostatycznym wykazującym działanie immunosupresyjne, który nie powinien być stosowany u pacjentów z IBD starających się o dziecko (17). Jest silnym teratogenem, należy do kategorii X bezpieczeństwa stosowania w ciąży, a jego toksyczność rozwojowa zależy od dawki i czasu stosowania. Badania na zwierzętach wykazały, że MTX zwiększa ryzyko wystąpienia mutacji chromosomalnych, co może powodować wady wrodzone oraz inne powikłania, np. poronienie lub poród przedwczesny. Duże dawki tego leku są nawet stosowane do indukcji aborcji. Z tego względu stosowanie MTX u kobiet w ciąży lub starających się o dziecko jest

przeciwwskazane – zaleca się jego odstawienie na co najmniej 6 miesięcy przed poczęciem. Jeżeli ze względów klinicznych nie jest to możliwe, należy zastosować antykoncepcję.

MTX jest także przeciwwskazany w okresie karmienia piersią ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania oraz kumulowanie się w tkankach niemowlęcia i zwiększone ryzyko działania toksycznego (7).

Mykofenolan mofetylu (MMF)

Podobnie jak w przypadku MTX, mykofenolan mofetylu nie powinien być stosowany u kobiet i mężczyzn starających się o dziecko (należy go odstawić na co najmniej 6 miesięcy przed zapłodnieniem), ani też podczas ciąży. Narażenie na ten lek w okresie embriogenezy powoduje poronienia oraz ryzyko wystąpienia wad wrodzonych wynoszące 22-26% (15). Ze względu na brak badań nie należy stosować leku podczas karmienia piersią.

Cyklosporyna i takrolimus

Dane dotyczące zastosowania cyklosporyny i takrolimusu u ciężarnych nie są wystarczające dla opracowania oficjalnych zaleceń, dotyczących kontynuacji lub przerwania leczenia. Wydaje się, że leki te są względnie bezpieczne zarówno dla matki, jak i płodu, a ich stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronień ani wad wrodzonych. Dane te dotyczą jednak pojedynczych przypadków, więc nie można ich ekstrapolować na całą populację. Ponadto istnieją doniesienia o występowaniu u kobiet w ciąży zaburzeń czynności wątroby, nerek i zaburzeń neurologicznych oraz porodów przedwczesnych wywołanych przez te leki (35). Leczenie cyklosporyną lub takrolimusem w czasie ciąży należy rozważyć indywidualnie, w oparciu o aktualną wiedzę i po konsultacji z doświadczonymi specjalistami gastroenterologii i ginekologii.

Leki te są przeciwwskazane w okresie karmienia piersią ze względu na potencjalne ryzyko immunosupresji oraz niekorzystnego oddziaływania na proces wzrastania u dziecka (7).

Inhibitory TNF α (terapia biologiczna)

Czynniki skierowane przeciw TNF α są najnowszym i, jak do tej pory, najskuteczniejszym osiągnięciem w leczeniu IBD. Nic więc dziwnego, że terapię biologiczną próbuje się stosować także w leczeniu kobiet ciężarnych, u których osiągnięcie remisji jest kluczowym celem. Najbardziej znanym lekiem z tej grupy jest infliksymab. Badania na zwierzętach oraz wstępne, retrospektywne analizy pacjentek nie wykazały, aby lek ten był niebezpieczny dla matek lub płodów (38, 39). Do tej pory przeprowadzono 3 duże badania obejmujące ogółem ponad 400 pacjentek z IBD leczonych infliksymabem w ciąży (10) lub w okresie laktacji (40), których autorzy twierdzą, że lek ten – pod warunkiem stosowania z pełną ostrożnością – nie zwiększa ryzyka powikłań okołoporodowych.

Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że inhibitory TNF α są stosunkowo nową grupą leków i nie jest znane długoterminowe bezpieczeństwo ich stosowania. Z tego powodu wytwórca infliksymabu (preparat Remicade)

w charakterystyce produktu leczniczego podaje, że jest on przeciwwskazany w ciąży, a u kobiet w wieku rozrodczym należy stosować skuteczną antykoncepcję zarówno podczas leczenia, jak i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Stosowanie infliksymabu w ciąży, podobnie jak innych inhibitorów TNF α , może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków oraz nasilać ryzyko zakażeń. Ze względu na doniesienie o śmiertelnym przypadku rozsianego zakażenia *Mycobacterium spp.* po podaniu żywej szczepionki BCG 3-miesięcznemu noworodkowi, którego matka otrzymywała w ciąży infliksymab, zaleca się stosowanie szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy dopiero po ukończeniu przez dziecko 6 mż. oraz niestosowanie infliksymabu u kobiet w 3. trymestrze ciąży, gdyż lek ten przenika wówczas przez barierę łożyska (41).

Wprawdzie infliksymab jest zaliczany do leków kategorii B stosowania w ciąży, jednak nie stanowi to potwierdzenia jego bezpieczeństwa. Kategoria B oznacza bowiem, że nie prowadzono badań kontrolowanych z jego zastosowaniem u kobiet w ciąży, natomiast badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka jego stosowania. Należy jednak pamiętać, że działanie inhibitorów TNF α jest specyficzne jedynie w stosunku do TNF α człowieka, gdyż leki te nie wchodzi w reakcję z TNF α innych niż człowiek gatunków. Tak więc nie można przenosić na ludzi braku ryzyka stosowania tych leków wykazanego w badaniach na zwierzętach.

Nie można także ekstrapolować obserwacji klinicznych z zastosowaniem infliksymabu na inne inhibitory TNF α (adalimumab, certolizumab pegol). Są one bowiem znacznie rzadziej stosowane, a więc ich bezpieczeństwo jest jeszcze słabiej przebadane. Certolizumab w nieznanym stopniu przenika przez barierę łożyska, jednak uwzględniając jego wyjątkowo długi okres półtrwania ($t_{0,5}$), wynoszący 14 dni, może to stanowić czynnik zagrożenia dla płodu. Aby opracować oficjalne zalecenia, dotyczące stosowania terapii biologicznej u ciężarnych pacjentek z IBD, niezbędne są dalsze badania, ale jak dotąd – pomimo opisanych zastrzeżeń – zarówno FDA, jak i ECCO uznają takie leczenie za bezpieczne.

Znane są jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące niewielkich lub niewykrywalnych stężeń infliksymabu w mleku matki, przy jednoczesnych znaczących stężeniach we krwi niemowlęcia, które mogły być jednak następstwem przenikania przez barierę łożyska leku podanego matce przed porodem ($t_{0,5}$ infliksymabu = 8 dni). Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie powinno się, zgodnie z zaleceniem wytwórcy, stosować tych leków u kobiet karmiących piersią (7, 15).

Chemioterapeutyki przeciwbakteryjne (metronidazol, fluorochinolony) i antybiotyki (rifaksymina)

W badaniu populacyjnym (42), przeprowadzonym w latach 1980-1991, stosowanie metronidazolu w 2. i 3. trymestrze ciąży wiązało się z występowaniem u dzieci wad wrodzonych w postaci rozszczepów. Późniejsze badania, w tym 2 metaanalizy, nie potwierdziły tych wyników (10).

Najdłużej stosowanym fluorochinolonom układowym jest cyprofloksacyna. W badaniach na zwierzętach wyka-

zano jej działanie teratogenne, związane z gromadzeniem się w chrząstce i tkance kostnej oraz wywoływaniem artropatii.

Ze względu na konieczność długotrwałego stosowania leków u pacjentek z IBD, a tym samym zwiększone ryzyko działań niepożądanych, nie zaleca się stosowania metronidazolu i cyprofloksacyny u tych pacjentek podczas ciąży (10), ewentualnie należy je ograniczyć do przypadków, gdy jest to absolutnie konieczne (31).

Rifaksymina jest stosunkowo nowym antybiotykiem, pochodną rifamycyny. Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oraz konieczność zazwyczaj długotrwałego stosowania u pacjentek z IBD, zwiększającego ryzyko dla płodu i dziecka, lek ten nie powinien być stosowany w ciąży i okresie karmienia piersią (7).

Nie należy także stosować metronidazolu u kobiet karmiących piersią. W odniesieniu do cyklosporyny AAP uważa, że jej krótkotrwałe stosowanie jest prawdopodobnie bezpieczne dla niemowlęcia (35).

Pozostałe leki stosowane w IBD

W leczeniu IBD stosowane są także inne leki, takie jak działające przeciwbiegunkowo difenoksylation i loperamid (przeciwwskazane w ciąży i okresie karmienia), butylobromek hioscyny o działaniu spazmolitycznym (przeciwwskazany w ciąży) oraz uważane za bezpieczne w ciąży – cholestyramina, atapulgit (kaopektat), preparaty *Psyllium* (10).

PODSUMOWANIE

W większości przypadków u pacjentek z IBD nie występują przeciwwskazania do zajścia w ciążę, a ewentualna konieczność przerwania ciąży jest rzadkością. Przebieg choroby oraz ryzyko powikłań zależą głównie od aktywności zapalenia w momencie poczęcia. Zaleca się planować zapłodnienie oraz ciążę w okresie remisji choroby.

Większość stosowanych w IBD leków, z wyjątkiem bezwzględnie przeciwwskazanych (metotreksat, mykofenolan mofetylu, talidomid), jest uważana za bezpieczną dla matki i płodu. Konwencjonalna kortykosteroidoterapia oraz leki z grupy pochodnych 5-ASA nie zwiększają ryzyka wystąpienia wad wrodzonych ani powikłań. Podanie leków immunosupresyjnych, takich jak AZA czy 6-MP, należy dokładnie przeanalizować, a pacjentkę skonsultować z doświadczonym specjalistą ginekologiem, zaś ostateczną decyzję zawsze należy podjąć w odniesieniu do poszczególnego przypadku. Infliksymab jest wprawdzie zalecany przez ECCO w terapii pacjentek ciężarnych, jednak należy wziąć pod uwagę opisane wcześniej zastrzeżenia oraz informacje podane w dokumentach rejestracyjnych leku. Niewielkie doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania pozostałych inhibitorów TNF α sprawia, że należy ostrożnie podejmować decyzje o ich podawaniu w czasie ciąży. Stosowanie chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych, takich jak metronidazol czy cyprofloksacyna, podawanych przede wszystkim chorym z powikłaniami w postaci przetok okołoodbytniczych, jest raczej odradzane w długoterminowym leczeniu ciężarnych. Należy je stosować wyłącznie w przypadkach zdecydowanej konieczności.

Leczenie operacyjne najbezpieczniej jest odroczyć do czasu rozwiązania, chociaż sama ciąża nie jest przeciwwskazaniem do zabiegów chirurgicznych. Zawsze należy mieć na względzie przede wszystkim dobro pacjentki i pamiętać, że aktywny proces zapalny stanowi dla zdrowia matki i płodu większe zagrożenie niż racjonalna farmakoterapia.

PIŚMIENICTWO

1. Bartnik W.: Choroba Leśniowskiego i Crohna. W: Andrzej Szczeklik (red.): Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na 2010 rok. Medycyna Praktyczna, 2010, Kraków, s. 880–886.
2. Heetun Z.S., Byrnes C., Neary P., O'Morain C.: Review article: reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007, 26, 513-533.
3. Munkholm P.: Pregnancy, fertility, and disease course in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur. J. Intern. Med.* 2000, 11, 215-221.
4. Andrews J.M., Mountifield R.E., Van Langenberg D.R. i wsp.: Un-promoted issues in inflammatory bowel disease (IBD): opportunities to optimise care. *Intern. Med. J.* 2010, 40, 173-182.
5. Marri S.R., Ahn C., Buchman A.L.: Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007, 13(5), 591-599.
6. Van Assche G., Dignass A., Reinisch W. i wsp.: The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J. Crohns Colitis* 2010, 4, 63-101.
7. Dubinsky M., Abraham B., Mahadevan U.: Management of the pregnancy IBD patient. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008, 14, 1736-1750.
8. Baird D.D., Narendranathan M., Sandler R.S.: Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990, 99, 987-994.
9. Caprilli R., Gassull M.A., Escher J.C. 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 (supl. 1), i36-i58.
10. Selinger C.P., Leong R.W.L., Lal S.: Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease: Evidence base and patients' perspective. *World J. Gastroenterol.* 2012, 18(21), 2600-2608.
11. Gorgun E., Remzi F.H., Goldberg J.M. i wsp.: Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004, 136(4), 795-803.
12. Delaini G.G., Scaglia M., Colucci G., Hultén L.: The ileoanal pouch procedure in the long-term perspective: a critical review. *Tech. Coloproctol.* 2005, 9(3), 187-192.
13. Olsen K.O., Juul S., Berndtsson I. i wsp.: Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002, 122, 15-19.
14. Feagins L.A., Kane S.V.: Sexual and reproductive issues for men with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104, 768-773.
15. Elliott A.B., Chakravarty E.F.: Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health* 2010, 6(3), 431-442.
16. O'Morain C., Smethurst P., Dore C.J., Levi A.J.: Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984, 25, 1078-1084.
17. Dignass A.U., Hartmann F., Sturm A., Stein J.: Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig. Dis.* 2009, 27(3), 341-346.
18. Teruel C., Lopez-San Roman A., Bernejo F. i wsp.: Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am. J. Gastroenterol.* 2010, 105, 2003-2008.
19. Akbari M., Shah S., Velayos F.S. i wsp.: Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012, Epub 20 MAR 2012, DOI 10.1002/ibd.22948.
20. Baiocco P.J., Korelitz B.I.: The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and foetal outcome. *J. Clin. Gastroenterol.* 1984, 6, 211-216.
21. Dominitz J.A., Young J.C., Boyko E.J.: Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2002, 97, 641-648.
22. Mahadevan U., Sandborn W.J., Li D.K. i wsp.: Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007, 133(4), 1106-1112.
23. Bortoli A., Saibeni S., Tatarella M. i wsp.: Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007, 22, 542-549.
24. Marteau P.: IBD and pregnancy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008, 14 (supl.2), 43-44.
25. Endo K., Takahashi S., Shimodaira Y. i wsp.: Clinical courses and pregnancy outcomes in Japanese women with inflammatory bowel disease. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2011, 108(11), 1858-1871.
26. Molnár T., Farkas K., Nagy F. i wsp.: Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010, 45(11), 1302-1306.
27. Riis L., Vind I., Politi P. i wsp.: Does pregnancy change the disease course? A study in European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006, 101, 1539-1545.
28. Amate P., Seirafi M., Bouhnik Y. i wsp.: Inflammatory bowel diseases: gynecological and obstetrical considerations. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 2011, 40(7), 612-619.
29. Kroser J., Srinivasan R.: Drug therapy of inflammatory bowel disease in fertile women. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (supl. 12): 633-639.
30. Shim L., Eslick G.D., Simring A.A. i wsp.: The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *Crohns Colitis* 2011, 5(3), 234-238.
31. Connell W., Miller A.: Treating inflammatory bowel disease during pregnancy. Risks and safety of drug therapy. *Drug Safety* 1999, 21, 311-323.
32. Rahimi R., Nikfar S., Rezaie A., Abdollahi M.: Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following

- exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod. Toxicol.* 2008, 25, 271-275.
33. Gur C., Diav-Citrin O., Shechtman S. i wsp.: Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod. Toxicol.* 2004, 18, 93-101.
34. 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, 385-392.
35. Peppercorn M.A.: Fertility, pregnancy, and nursing in inflammatory bowel disease. *UpToDate* 2012, <http://www.uptodate.com>
36. Shim L., Eslick G.D., Simring A.A. i wsp.: Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan. *J. Crohns Colitis* 2011, 5(4), 317-323.
37. Coelho J., Beaugerie L., Colombel J.F. i wsp.: CESAME Pregnancy Study Group (France) Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *J. Crohns Colitis* 2011, 5(4), 317-323.
38. Argüelles-Arias F., Castro-Laria L., Barreiro-de Acosta M. i wsp.: Is safety infliximab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease? *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2012, 104(2), 59-64.
39. El Mourabet M., El-Hachem S., Harrison J.R., Binion D.G.: Anti-TNF antibody therapy for inflammatory bowel disease during pregnancy: a clinical review. *Current Drug Targets* 2010, 11(2), 234-241.
40. Stengel J.Z., Arnold H.L.: Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J. Gastroenterol.* 2008, 14(19), 3085-3087.
41. Djokanovic N., Klieger-Grossmann C., Pupco A., Koren G.: Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 2011, 32(1), 93-97.
42. Czeizel A.E., Rockenbauer M. (*Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities – HCCSCA*): A population-based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998, 105, 322-327.

Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 09.10.2012 r.

Zaakceptowano/Accepted: 23.10.2012 r.

Published online/Dostępne online

Adres do korespondencji:

Jarosław Kierkuś

Klinika Gastroenterologii,

Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania

Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

e-mail: j.kierkus@czd.pl

Informacja własna

NOWE ZALECENIA ŻYWIENIOWE

Warszawa, 16 stycznia 2013 r. – Instytut Matki i Dziecka opublikował pierwszy praktyczny poradnik żywienia dzieci między 1. a 3. rokiem życia, przygotowany w oparciu o najnowsze normy żywieniowe. Jest to pierwsze kompleksowe źródło informacji dla rodziców opracowane przez grupę polskich ekspertów w 2012 roku, które powinno znaleźć się w każdym domu. W przystępny, a zarazem merytoryczny sposób prezentuje krok po kroku zasady prawidłowego planowania jadłospisu dziecka.

Poradnik skonstruowany jest tak, by skutecznie pomagać rodzicom w prawidłowym, zgodnym z zaleceniami ekspertów żywieniu małych dzieci. Informacje dotyczące zapotrzebowania dzieci na poszczególne składniki pokarmowe, pochodzące z różnych grup produktów, pokazane zostały w formie wizualizacji graficznej, a nie tylko w postaci danych liczbowych, tak jak dotychczas. W poradniku zaprezentowane są również gotowe jadłospisy oraz proste wskazówki dotyczące przygotowywania posiłków w domu.

Powstanie poradnika jest efektem prowadzonych przez środowisko eksperckie działań mających na celu poprawę żywienia najmłodszych oraz odpowiedzią na niepokojące wyniki badań, które ogłoszone zostały jesienią 2011 roku. W badaniach przeprowadzonych przez Instytut Matki i Dziecka we współpracy z Fundacją NUTRICIA wykazano, że ponad połowa przebadanych dzieci miała nieprawidłowy wskaźnik masy ciała (BMI). Wśród przebadanych dzieci 90% spożywało za dużo soli, a 80% za dużo cukru. Co więcej, dieta 80% badanych dzieci była deficytowa pod względem wapnia i witaminy D.

Liczne badania wskazują, że nieprawidłowości w diecie dzieci wynikają ze złych nawyków żywieniowych najmłodszych oraz ich bliskich, a także z braku odpowiedniego zbilansowania posiłków. Błędy te mogą przełożyć się na stan zdrowia dzieci w przyszłości oraz w znaczący sposób obniżyć jakość ich życia. Skala problemu, którą pokazały wyniki badania Instytutu

każe wnioskować, że polskiemu społeczeństwu grozi epidemia chorób dietozależnych, takich jak: otyłość, choroby serca i układu krążenia, cukrzyca czy osteoporoza. Błędy w odżywianiu najmłodszych mogą skutkować w przyszłości nie tylko złym stanem zdrowia dzieci, ale również obciążeniem podatników kosztami leczenia osób chorych na schorzenia przewlekłe, będące rezultatem zaniedbań.

Wyzwaniem dla ekspertów stało się opracowanie zaleceń żywieniowych, które mogłyby stanowić punkt odniesienia dla rodziców oraz lekarzy w planowaniu jadłospisu najmłodszych i poprawić tę sytuację. „Poradnik żywienia dziecka w wieku od 1. do 3. roku życia – Praktyczne zastosowanie norm żywienia opracowanych przez Grupę Ekspertów w 2012 r.” przygotował zespół pracujący w Zakładzie Żywienia Instytutu Matki i Dziecka pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Haliny Weker.

Poradnik można pobrać tutaj:

www.imid.med.pl