



STWARDNIENIE ROZSIANE I CIAŻA

Poradnik dla osób z SM planujących dzieci



NEURO
zmobilizowani

Publikacja powstała przy wsparciu firmy Roche.



Nr ISBN 978-83-60780-85-5

MASZ SM I MYŚLISZ O MACIERZYŃSTWIE? NIE JESTEŚ SAMA!

Stwardnienie rozsiane (SM) to choroba, która często dotyczy młodych dorosłych – najczęściej między 20. a 40. rokiem życia, przy czym częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Coraz więcej kobiet z SM decyduje się na ciążę i wychowuje dzieci.

**SM nie oznacza, że nie możesz zostać mamą.
Wiele kobiet z tą chorobą prowadzi normalne
życie rodzinne.**

Jeszcze kilkanaście lat temu kobietom z SM często odradzano macierzyństwo. Były obawy, że choroba uniemożliwi samodzielną opiekę nad dzieckiem albo, że dziecko odziedziczy skłonność do chorób autoimmunologicznych. Dziś wiemy, że te obawy są w dużej mierze nieuzasadnione. Jeśli planujesz ciążę, możesz jednak mieć wiele pytań – o płodność, ryzyko przekazania SM dziecku, bezpieczeństwo leków w ciąży, wpływ ciąży na przebieg choroby czy możliwość karmienia piersią. Wszystkie te kwestie warto omówić ze swoim lekarzem zarówno neurologiem jak i ginekologiem, aby wspólnie zaplanować najbezpieczniejsze rozwiązanie dla Ciebie i dla dziecka.

SPIS TREŚCI

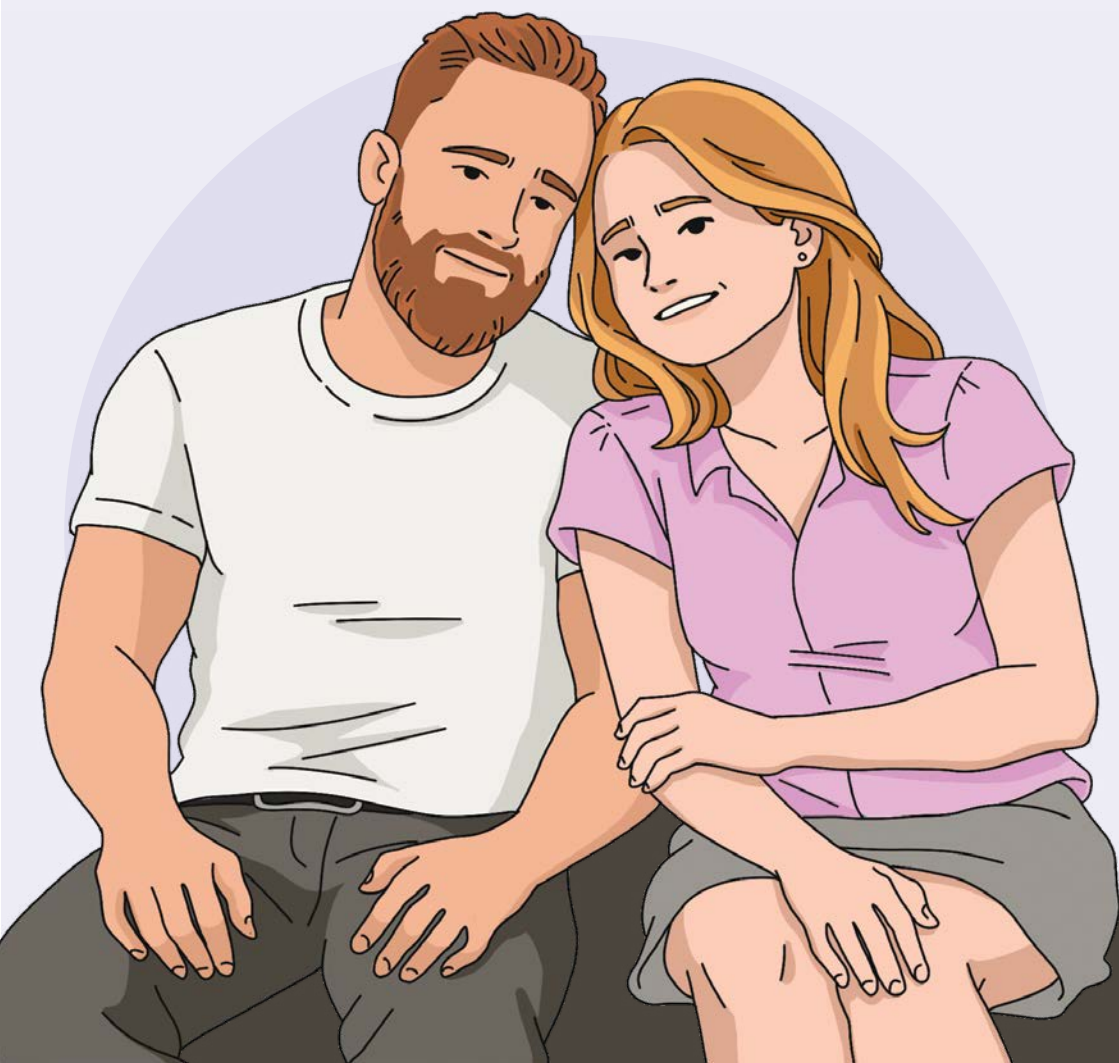
Część 1. Ciąża okiem neurologa.....	5
Rozdział 1. Płodność	7
Rozdział 2. Przebieg ciąży u pacjentki z SM	10
Rozdział 3. Wpływ SM na rozwój dziecka – fakty i obserwacje kliniczne	12
Rozdział 4. Wpływ ciąży na SM	13
Rozdział 5. Leki modyfikujące przebieg SM a ciąża	16
Rozdział 6. Leczenie rzutu w ciąży	25
Rozdział 7. Karmienie piersią a SM i leki modyfikujące chorobę	27
Rozdział 8. Leczenie DMT po ciąży	29
Rozdział 9. Dziedziczenie SM	30
Rozdział 10. In vitro u kobiety z SM	32
Część 2. Ciąża okiem ginekologa	5
Rozdział 1. Prekoncepcja	35
Rozdział 2. Problemy z prokreacją.....	40
Rozdział 3. Płodność	42
Rozdział 4. Ciąża.....	45
Rozdział 5. Poród	47
Rozdział 6. Potóg.....	49
Rozdział 7. Prokreacja u pacjentki z SM	50

CZĘŚĆ 1.

CIAŻA OKIEM NEUROLOGA



Dr n. med. Iwona Rościszewska-Żukowska



PŁODNOŚĆ

W tej części przyjrzemy się zagadnieniom związanym z wpływem stwardnienia rozsianego na płodność, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Czy SM wpływa na płodność obu płci?

Choć u kobiet z SM mogą występować pewne czynniki, które potencjalnie wpływają na płodność, to ogólny poziom płodności w tej grupie nie różni się istotnie od populacji ogólnej.

Warto jednak wiedzieć, że kobiety z SM często później podejmują decyzję o macierzyństwie – jako tzw. „starsze pierwiastki” (pierwiastka to określenie kobiety, która po raz pierwszy jest w ciąży, przyp. red.), co samo w sobie może nieco utrudniać zajście w ciążę. Dodatkowo w tej grupie kobiet mogą występować częściej czynniki niekorzystne w aspekcie płodności:

- choroby towarzyszące, takie jak endometrioza czy zaburzenia hormonalne (np. choroba Hashimoto),
- zaburzenia cyklu hormonalnego (FSH, LH, estrogeny),
- hiperprolaktynemia (stan podwyższonego poziomu prolaktyny we krwi) lub hiperandrogenizm (nadmierny poziom hormonów męskich we krwi),
- zaburzenia seksualne spowodowane chorobą (obniżone libido, zaburzenia czucia w okolicach intymnych, trudności z orgazmem).

Pomimo tych czynników, nie wykazano, aby w grupie pacjentek z SM niepłodność występowała częściej niż w populacji ogólnej.

Również u mężczyzn chorujących na SM nie obserwuje się zaburzeń płodności częściej niż w populacji ogólnej. Co prawda, czasem stwierdza się obniżony poziom testosteronu, co może wpływać na libido, ale nie zaburza to produkcji plemników i tym samym nie wpływa na płodność męską. Dzieje się tak dlatego, że spermatogeneza, czyli proces powstawania i dojrzewania plemników w jądrach, może zachodzić przy obniżonym poziomie tego hormonu.

Jaki jest wpływ leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) na płodność osób z SM?

Większość leków stosowanych w terapii SM nie wpływa negatywnie na płodność kobiet i mężczyzn, w tym: interferony beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, fingolimod, ozanimod, poniesimod, siponimod, okrelizumab, ofatumumab, ublituksymab i alemtuzumab.

Jedynie dwa leki mogą mieć potencjalny wpływ na płodność: kladrybina – możliwy wpływ na komórki rozrodcze żeńskie i męskie, mitoksantron – u około 30% kobiet może powodować przemijający brak miesiączki, u mężczyzn przejściowy brak plemników (azoospermie).

Nazwa leku	Wpływ na płodność żeńską i męską
Interferon beta	NIE
Octan glatirameru	NIE
Fumaran dimetylu	NIE
Teryflunomid	NIE
Kladrybina	TAK
Natalizumab	NIE

Nazwa leku	Wpływ na płodność żeńską i męską
Fingolimod	NIE
Ozanimod	NIE
Ponesimod	NIE
Siponimod	NIE
Alemtuzumab	NIE
Okrelizumab	NIE
Ofatumumab	NIE
Ublituksymab	NIE
Mitoksantron	TAK

Tabela 1. Wpływ leków modyfikujących przebieg SM na płodność

→ ZAPAMIĘTAJ!

- Nie stwierdza się większego ryzyka zaburzeń płodności u kobiet i mężczyzn ze stwardnieniem rozsianym.
- Większość leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) nie wpływa negatywnie na płodność żeńską i męską.
- Przyjmowanie kladrybiny i mitoksantronu powinno być zakończone u kobiet i mężczyzn planujących ciążę na co najmniej 6 miesięcy przed planowanym zajściem w ciążę.

PRZEBIEG CIĄŻY U PACJENTKI Z SM

Dla wielu kobiet chorujących na stwardnienie rozsiane planowanie macierzyństwa budzi naturalne obawy. Na szczęście z dostępnych danych wynika, że ciąża u pacjentek z SM przebiega podobnie jak u kobiet zdrowych. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka: poronień, porodów przedwczesnych, nieprawidłowości w rozwoju płodu ani powikłań typowych dla samego przebiegu ciąży. Objawy związane z ciążą, takie jak zmęczenie, mdłości czy wahania nastroju, występują z podobną częstotliwością i nasileniem jak u innych kobiet.

Zespół opieki specjalistycznej

Mimo braku zwiększonego ryzyka powikłań, ciąża u kobiety z SM powinna być prowadzona pod opieką doświadczonego zespołu specjalistów:

- ginekologa-położnika,
- neurologa,
- a w razie potrzeby także fizjoterapeutki uroginekologicznej czy psychologa.

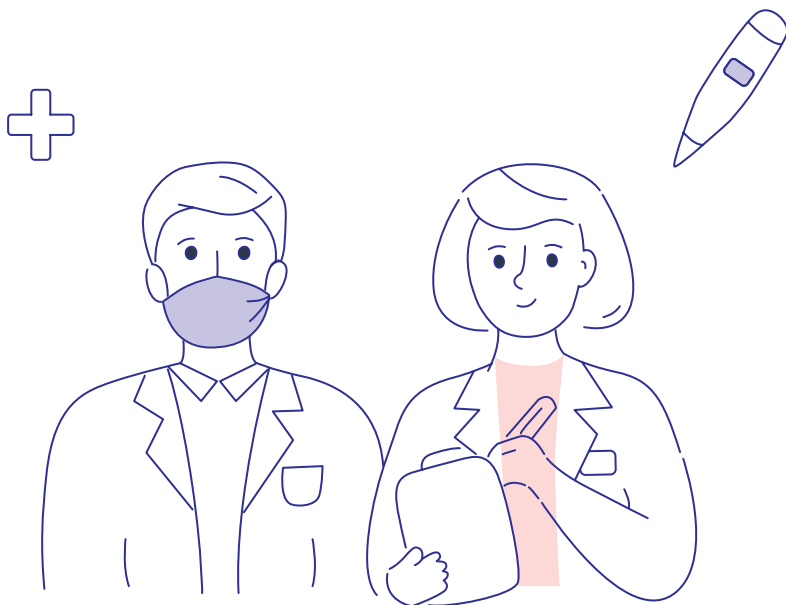
Współpraca między tymi specjalistami pozwala nie tylko bezpiecznie przeprowadzić ciążę, ale też odpowiednio zadbać o samopoczucie i komfort pacjentki.

Czy ciąża wpływa na objawy SM?

Choć sama ciąża nie pogarsza przebiegu stwardnienia rozsianego, a nawet stanowi naturalny okres ochronny przed aktywnością choroby, niektóre objawy mogą ulec nasileniu. Dotyczy to przede wszystkim:

- przewlekłego zmęczenia,
- zaburzeń zwieraczowych (np. nagłe parcie na mocz, nietrzymanie moczu, częstsze infekcje dróg moczowych),
- pogorszenia sprawności chodu – głównie w trzecim trymestrze, co może być związane ze wzrostem masy ciała i przesunięciem środka ciężkości.

Dzięki odpowiedniej opiece i fizjoterapii objawy te często można skutecznie łagodzić.



WPŁYW SM NA ROZWÓJ DZIECKA - FAKTY I OBSERWACJE KLINICZNE

Choć stwardnienie rozsiane (SM) jest chorobą zapalną i teoretycznie zmieniony układ odpornościowy matki mógłby wpływać na rozwój dziecka w czasie ciąży, liczne badania i obserwacje kliniczne uspokajają: kobiety z SM rodzą zdrowe dzieci, a przebieg ciąży nie odbiega od normy.

Z danych klinicznych wynika, że:

- dzieci kobiet chorujących na SM rodzą się zwykle o czasie,
- nie obserwuje się różnic w punktacji Apgar (czyli w stanie noworodka ocenianym tuż po porodzie),
- nie występuje zwiększone ryzyko wad wrodzonych, poronień czy śmiertelności okołoporodowej.

Te informacje potwierdzają, że sama choroba matki nie wpływa negatywnie na rozwój płodu ani zdrowie dziecka.

WPŁYW CIĄŻY NA SM

Aktywność rzutowa

Od ponad 20 lat nasze rozumienie wpływu ciąży na przebieg stwardnienia rozsianego (SM) bardzo się zmieniło. Jeszcze do końca lat 90. uważano, że ciąża może pogorszyć przebieg choroby i powodować szybsze pogarszanie się stanu zdrowia, dlatego kobiety z SM były często zniechęcane do planowania ciąży.

Jednak wyniki badań, zwłaszcza badanie PRIMS z 1998 roku, pokazały coś innego: ciąża ma ochronny wpływ na przebieg SM. W badaniu tym wykazano, że w czasie ciąży liczba rzutów znacząco spada, a wzrost ryzyka rzutu pojawia się dopiero po porodzie, głównie w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Warto zaznaczyć, że w badaniu tym pacjentki nie były leczone nowoczesnymi lekami immunomodulacyjnymi, a mimo to aż 72% z nich nie miało żadnego rzutu po porodzie (*Confavreux i wsp. 1998*).

Nowsze badania potwierdzają, że ciąża może zmniejszać aktywność choroby nawet o 70%. Co więcej, u kobiet stosujących leki immunomodulacyjne przed ciążą nie obserwuje się wyraźnie zwiększonej liczby rzutów również po porodzie. W ciągu I trymestru po porodzie wskaźnik rzutów jest niższy niż przed ciążą i powraca do aktywności sprzed ciąży w ciągu 4-6 miesięcy po porodzie (*Dobson R. i wsp. 2020, Langer-Gould A. i wsp. 2020*).

Zmiany te wiążą się przede wszystkim z hormonami, które w czasie ciąży i po porodzie mają wpływ na układ odpornościowy kobiety.

Aktywność rezonansowa

Zauważono, że obecność aktywnych zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI wykonanym przed ciążą wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia rzutu w okresie poporodowym (*Anderson A. i wsp. 2021*). Co więcej, jeśli w badaniu MRI przed ciążą będą obecne aktywne ogniska demielinizacyjne, w badaniu rezonansowym po ciąży najpewniej będą również obecne ogniska aktywne (*Lorefice L. i wsp. 2022*). Zatem w przypadku pacjentek z aktywnością radiologiczną przed poczęciem, sama ciąża nie stanowi wystarczającego czynnika ochronnego przed dalszym postępowaniem choroby

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, iż po ciąży u części pacjentek obserwuje się progresję rezonansową (atrofię mózgu, atrofię wzgórza), co powinno być wzięte pod uwagę podczas planowania leczenia DMT przed ciążą i po ciąży (*Uher T. i wsp. 2022, Rościszewska-Żukowska I. i wsp. 2021*).

Biorąc pod uwagę fakt, że aktywność SM po ciąży zależy od aktywności choroby przed ciążą, planowanie ciąży w odpowiednim okresie choroby jest kluczowe.

Progresja niesprawności związanej z ciążą w skali EDSS

Jak dotąd większość badań wykazała, iż ciąża nie wpływa na postęp niesprawności pacjentek z SM. A nawet pojawiły się doniesienia o pozytywnym wpływie samej ciąży na hamowanie postępu niesprawności mierzonej skalą EDSS (*Masera S. i wsp. 2015*). Stąd z punktu widzenia niesprawności ciąża nie jest przeciwwskazana, a nawet powinna być zalecana u kobiet z SM.

→ ZAPAMIĘTAJ!

Według zaleceń ekspertów ciążę planujemy w okresie choroby stabilnej klinicznie i rezonansowo przez co najmniej 12 miesięcy (idealnie 24 miesiące).

Co dla pacjentki oznacza zaplanowanie ciąży?

- Pacjentka nie musi się obawiać, że ciąża pogorszy przebieg SM, jeśli jest ona zaplanowana w stabilnym okresie choroby.
- Bardzo ważne jest, aby przed ciążą pacjentka stosowała odpowiednie leczenie DMT przygotowujące organizm do ciąży.
- Pacjentka powinna wspólnie z neurologiem zaplanować ciążę tak, aby dobrać najlepszą terapię i zminimalizować ryzyko rzutów w okresie poporodowym.

LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG SM A CIĄŻA

Skuteczna antykoncepcja

Niektóre leki modyfikujące przebieg SM mogą mieć niekorzystny wpływ na rozwijający się płód lub nie zostały jeszcze wystarczająco przebadane pod kątem bezpieczeństwa w ciąży. Dlatego, nawet jeśli pacjentka nie myśli o planowaniu ciąży, to w przypadku części terapii konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Aktualne dane wskazują, że w przypadku interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, natalizumabu nie ma konieczności stosowania antykoncepcji. Te leki nie wykazują działania toksycznego wobec płodu ani nie wymagają długiego czasu eliminacji z organizmu (tzw. wash out), dlatego ich stosowanie nie musi wiązać się z zabezpieczeniem przed ciążą, choć i tak warto konsultować plany prokreacyjne z neurologiem (Tabela 2).

Pozostałe leki (np. fingolimod, kladrybina, alemtuzumab, okrelizumab*, ofatumumab, ublituksymab) wymagają skutecznej antykoncepcji: ze względu na brak wystarczających danych dotyczących ich bezpieczeństwa w ciąży, z powodu znanego ryzyka szkodliwego działania na płód, lub z powodu długiego okresu półtrwania – lek może pozostawać w organizmie przez wiele tygodni lub miesięcy po zakończeniu terapii (Tabela 2).

Każda skuteczna metoda antykoncepcji jest odpowiednia, również doustna antykoncepcja hormonalna. Nie ma przeciwwskazań do jej stosowania u kobiet z SM. Co więcej, badania sugerują, że doustne środki hormonalne mogą nawet wykazywać działanie przeciwzapalne i łagodzić przebieg choroby – szczególnie, gdy są stosowane równocześnie z interferonem beta-1a, mogą zmniejszać objawy SM, aktywność rezonansową czy postęp niesprawności (Pozzilli C. i wsp. 2015, Zapata L. i wsp. 2016).

Większość leków modyfikujących przebieg SM nie wchodzi w istotne interakcje z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, więc ich skuteczność nie jest zaburzona. Wyjątek stanowi sytuacja, gdy występuje biegunka, np. przy stosowaniu fumaranu dimetylu – może to wpływać na wchłanianie tabletek i skuteczność doustnej antykoncepcji.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące czasu antykoncepcji podczas stosowania DMT i po podaniu ostatniej dawki (według Charakterystyki Produktu Leczniczego, ChPL).

Lek	Zalecenia dotyczące antykoncepcji
Interferony	Nie
Octan glatirameru	Nie
Fumaran dimetylu	Nie
Teryflunomid	Do 24 miesięcy po zakończonym leczeniu i do momentu uzyskania stężenia teryflunomidu w surowicy < 0,02 mg/L po procedurze przyspieszonej eliminacji leku z organizmu.
Fingolimod	2 miesiące
Ponesimod	1 tydzień
Ozanimod	3 miesiące
Siponimod	10 dni
Natalizumab	Nie
Okrelizumab	4 miesiące*

Lek	Zalecenia dotyczące antykoncepcji
Ofatumumab	6 miesięcy
Ublituxymab	4 miesiące
Alemtuzumab	4 miesiące
Kladrybina	6 miesięcy od zakończenia 2-go cyklu

Tabela 2. Konieczność antykoncepcji w terapii DMT według ChPL

* Rejestr ciąż obejmujący ponad 4000 przypadków ciąż (Dobson R. i wsp. P085, ECTRIMS 2024) oraz badania kliniczne fazy IV MINORE (Hellwig K. i wsp. P087, ECTRIMS 2024) i SOPRANINO (Bove R. i wsp. P039, ECTRIMS 2024) wskazują na brak ryzyka stosowania okrelizumabu przed poczęciem i w I trymestrze ciąży dla przebiegu ciąży i zdrowia dziecka oraz bezpieczeństwo karmienia piersią.

→ ZAPAMIĘTAJ!

- Niektóre leki (interferony, octan glatirameru, fumaran dimetylu, natalizumab) można stosować bez konieczności zabezpieczenia się przed ciążą.
- Większość pozostałych leków wymaga skutecznej antykoncepcji – również po zakończeniu leczenia, aż do momentu całkowitego usunięcia leku z organizmu.

Doustna antykoncepcja hormonalna jest bezpieczna i nie wpływa negatywnie na przebieg SM, a może nawet działać korzystnie.

Planowanie ciąży u pacjentek leczonych DMT

Leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) różnią się między sobą – niektóre można stosować w czasie starań o dziecko, a inne trzeba odstawić nawet na kilka miesięcy przed planowaną ciążą.

Większość leków DMT przechodzi przez łożysko i może wpływać na rozwój płodu. Niektóre mają potwierdzone działanie szkodliwe, inne – po prostu nie zostały wystarczająco przebadane. Różnią się też czasem, jaki organizm potrzebuje do ich eliminacji – mówimy wtedy o okresie

wash-outu, czyli przerwie między ostatnią dawką a momentem, w którym organizm jest gotowy na ciążę. Odstawianie leków immunomodulacyjnych w okresie planowania ciąży wymaga indywidualnego podejścia. U pacjentek planujących ciążę w przypadku większości leków (zwłaszcza leków doustnych) zalecany jest okres wash outu (Tabela 3).

Standardowe leki iniekcyjne (interferony, octan glatirameru) to leki od wielu lat stosowane u pacjentek z SM i uznane za bezpieczne. Mają dużą masę cząsteczkową, stąd transport przez łożysko jest niemożliwy. Co ważne, badania obejmujące tysiące ciąż wykazały, że nie mają one negatywnego wpływu na ciążę i rozwój dziecka (interferony $n > 3500$, octan glatirameru $n > 5000$), co dało podstawę do uznania leków za bezpieczne nawet w ciąży.

Leki doustne to leki o małej masie cząsteczkowej, swobodnie przechodzące przez łożysko i mogące wpływać na płód, dlatego też wymagają odstawienia przed planowaną ciążą, jak również natychmiastowego odstawienia w przypadku ciąży nieplanowanej. Mają dłuższy okres eliminacji, dlatego wymagany jest wash-out. Niektóre leki (fingolimod) mają potwierdzony negatywny wpływ na płód (2-krotny wzrost ryzyka wad wrodzonych płodu), stąd konieczne jest bezwzględne przestrzeganie zaleceń dotyczących antykoncepcji i zachowania okresu wash-outu przy planowaniu ciąży.

Kladrybina to również lek o potencjale teratogennym i możliwym negatywnym wpływie na płodność u kobiet i mężczyzn, dlatego w przypadku tej terapii należy zachować okres 6 miesięcznego wash-outu zarówno u kobiet jak i mężczyzn. Inne leki doustne (np. siponimod, ozanimod) również wymagają okresu wash outu i stosowania antykoncepcji ze względu na brak pełnych danych o bezpieczeństwie tych leków w aspekcie ciąży (Tabela 3).

W planowaniu ciąży równie ważne są informacje o zwiększonym ryzyku rzutu w przypadku odstawienia leku (tzw. rebound) w związku z planowaną ciążą. Sytuacja ta dotyczy dotyczy dwóch leków: fingolimodu i natalizumabu. W przypadku odstawienia fingolimodu przy planowaniu ciąży nawet 50% pacjentek doświadcza rzutu. Dlatego też u pacjen-

tek leczonych tym preparatem przy planowaniu ciąży konieczna jest wcześniejsza zmiana terapii na inny lek celem zabezpieczenia ich przed reboundem. W przypadku natalizumabu ryzyko rzutu związane z odstawieniem leku jest również wysokie, pacjentki doświadczają wówczas rzutów również w okresie ciąży (nawet 70% rzutów pojawia się w ciąży i w ciągu roku po porodzie). U pacjentek leczonych tym preparatem, które planują ciążę, można rozważyć kontynuację leczenia do 30-34 tygodnia ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione oraz zaleca się wczesne rozpoczęcie terapii po porodzie (do 1-2 tygodni po porodzie) (Tabela 3).

Słowniczek:

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,

ALP – procedura przyspieszonej eliminacji leku,

IgG – immunoglobulina typu G.

LEKI INIEKCYJNE STARSZEJ GENERACJI

Interferon	
Ekspozycja w ciąży	Brak negatywnego wpływu.
Transport przez łożysko	NIE
ChPL – Ciąża	TAK Można rozważyć
ChPL – Wash out	NIE
Zalecenia	Zakończenie leczenia po pozytywnym teście. Lek pierwszego wyboru w ciąży, jeśli konieczne.

Octan glatirameru	
Ekspozycja w ciąży	Brak negatywnego wpływu.
Transport przez łożysko	NIE
ChPL – Ciąża	TAK. Można rozważyć
ChPL – Wash out	NIE
Zalecenia	Zakończenie leczenia po pozytywnym teście. Lek pierwszego wyboru w ciąży, jeśli konieczne

LEKI DOUSTNE

Fumaran dimetylu	
Ekspozycja w ciąży	Brak negatywnego wpływu.
Transport przez łożysko	TAK
ChPL – Cięża	TAK/NIE. Wyłącznie, gdy jest to wyraźnie konieczne.
ChPL – Wash out	NIE
Zalecenia	Zakończenie leczenia po pozytywnym teście.

Teryflunomid	
Ekspozycja w ciąży	Przeciwwskazany.
Transport przez łożysko	TAK
ChPL – Cięża	NIE
ChPL – Wash out	24 miesiące lub ALP
Zalecenia	Zakończenie 24 miesiące przed koncepcją lub procedu- ra przyspieszonej eliminacji leku (ALP).

Fingolimod	
Ekspozycja w ciąży	Przeciwwskazany, 2–krotnie zwiększone ryzyko wad wrodzonych.
Transport przez łożysko	TAK
ChPL – Cięża	NIE
ChPL – Wash out	2 miesiące
Zalecenia	Zakończenie co najmniej 2 miesiące przed koncepcją.

Ozanimod	
Ekspozycja w ciąży	Przeciwwskazany.
Transport przez łożysko	TAK
ChPL – Cięża	NIE
ChPL – Wash out	3 miesiące
Zalecenia	Zakończenie co najmniej 3 miesiące przed koncepcją .

Ponesimod	
Ekspozycja w ciąży	Przeciwwskazany.
Transport przez łożysko	TAK

Ponesimod	
ChPL – Cięża	NIE
ChPL – Wash out	1 tydzień
Zalecenia	Zakończenie co najmniej 1 tydzień przed koncepcją.

Kladrybina	
Ekspozycja w ciąży	Przeciwwskazany. Może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowana w okresie ciąży. Ryzyko nie może być wykluczone. (Według ChPL)
Transport przez łożysko	TAK
ChPL – Cięża	NIE
ChPL – Wash out	6 miesięcy
Zalecenia	Koncepcja co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki u kobiet i mężczyzn.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Natalizumab	
Ekspozycja w ciąży	I trymestr – brak negatywnego wpływu. Przemijająca anemia, trombocytopenia i leukopenia, jeśli lek podany w III trymestrze ciąży. Zaleca się monitorowanie noworodków pod kątem zaburzeń hematologicznych.
Transport przez łożysko	TAK. W II i III trymestrze (IgG)
ChPL – Cięża	TAK/NIE. Tylko w razie wyraźnej potrzeby
ChPL – Wash out	NIE
Zalecenia	Zakończenie w 30-34. tygodniu ciąży. Powrót do terapii 1-2 tyg. po porodzie. Lek pierwszego wyboru w ciąży, jeśli dobra odpowiedź na leczenie przed ciążą.

Okrelizumab	
Ekspozycja w ciąży	Brak negatywnego wpływu w I trymestrze..
Transport przez łożysko	TAK. W II i III trymestrze (IgG)
ChPL – Cięża	TAK/NIE. Unikanie, chyba że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.
ChPL – Wash out	4 miesiące
Zalecenia	Koncepcja 4 miesiące od ostatniej dawki. Lek drugiego wyboru, jeśli konieczne leczenie w ciąży.

Ofatumumab	
Ekspozycja w ciąży	Brak wystarczających danych.
Transport przez łożysko	TAK. W II i III trymestrze (IgG)
ChPL – Ciąża	TAK/NIE. Unikanie, chyba że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.
ChPL – Wash out	6 miesięcy
Zalecenia	Zakończenie co najmniej 6 miesięcy przed koncepcją. Tylko jeśli natalizumab i okrelizumab niemożliwe.

Ublituxymab	
Ekspozycja w ciąży	Brak wystarczających danych.
Transport przez łożysko	TAK. W II i III trymestrze (IgG)
ChPL – Ciąża	TAK/NIE. Unikanie, chyba że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.
ChPL – Wash out	4 miesiące
Zalecenia	Koncepcja 4 miesiące od ostatniej dawki.

Alemtuzumab	
Ekspozycja w ciąży	Brak wystarczających danych
Transport przez łożysko	TAK. W II i III trymestrze (IgG)
ChPL – Ciąża	Jedynie, jeśli korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.
ChPL – Wash out	4 miesiące
Zalecenia	Ostatnia dawka 4 miesiące przed koncepcją, ocena tarczycy co miesiąc podczas ciąży. Lek trzecioliniowy w ciąży.

Tabela 3. Dane kliniczne dotyczące ciąży na podstawie ChPL oraz zaleceń ekspertów (Krysko K. i wsp. 2022, Graber M. i wsp. 2024)

U większości pacjentek przygotowanych do ciąży (okres choroby bez aktywności rzutowej i rezonansowej) terapia DMT jest odstawiana. Jednak w przypadku aktywnej postaci SM lub zwiększonego ryzyka ciężkiego rzutu po odstawieniu niektórych leków DMT postępowanie musi być inne. Stosowanie niektórych leków (interferony, octan glatirameru, natalizumab) w ciąży jest możliwe, zatem u niektórych kobiet dotychczasowa terapia

może być kontynuowana przez okres ciąży, jednak wszystko zależy od: typu leku, aktywności choroby i stanu neurologicznego pacjentki (Tabela 3).

U pacjentek z bardzo aktywną postacią choroby planujących ciążę należy wdrożyć leczenie DMT o wysokiej skuteczności celem wyhamowania choroby przed planowaną ciążą. Leki o potencjalnie długim efekcie terapeutycznym, które mają długofalowe działanie na układ immunologiczny (leki deplecyjne, czyli zmniejszające pracę układu immunologicznego) wydają się optymalnym wyborem (okrelizumab, ofatumumab, kladrybina), gdyż zapewniają doskonałą kontrolę aktywności choroby przez dłuższy czas, nawet u kobiet z bardzo aktywną chorobą przed leczeniem. Inną strategią może okazać się kontynuacja natalizumabu w ciąży (do III trymestru) u tych kobiet, które stosowały lek przed ciążą, ponieważ jego odstawienie może wiązać się z ryzykiem wystąpienia ciężkich rzutów.

Dlatego indywidualne podejście i współpraca pacjentki z neurologiem to absolutna podstawa.

→ ZAPAMIĘTAJ!

- Leki różnią się czasem eliminacji i zdolnością przenikania przez łożysko – dlatego ich bezpieczeństwo w ciąży jest różne.
- Interferony i octan glatirameru są uznawane za bezpieczne i mogą być kontynuowane aż do momentu potwierdzenia ciąży, a także w ciąży, jeśli to jest konieczne.
- Leki doustne (np. fingolimod, kladrybina) wymagają wcześniejszego odstawienia i zachowania nawet 6-miesięcznego okresu wash-outu.
- Niektóre leki mogą mieć szkodliwy wpływ na płód – w ich przypadku stosowanie skutecznej antykoncepcji jest konieczne.
- Planowanie leczenia w okresie przedciążowym zawsze powinno być prowadzone wspólnie z neurologiem – to najbezpieczniejsza droga do zdrowej ciąży.

LECZENIE RZUTU W CIĄŻY

Ciąża zwykle działa ochronnie na przebieg SM, gdyż w organizmie kobiety ciężarnej dochodzi do naturalnego osłabienia odpowiedzi immunologicznej, a to właśnie układ odpornościowy odpowiada za aktywność choroby. Dlatego w czasie ciąży, zwłaszcza w II i III trymestrze, rzuty SM są rzadsze, a wiele kobiet doświadcza poprawy samopoczucia i stabilizacji objawów.

Jeśli już rzut wystąpi w czasie ciąży, leczy się go tak samo jak poza ciążą, ale z uwzględnieniem bezpieczeństwa dziecka. Standardem jest dożylnie podanie metyloprednizolonu w dawkach typowych dla leczenia rzutu. Pierwsze doniesienia dotyczące negatywnego wpływu sterydów na płód zostały całkowicie niepotwierdzone. Dane z dużej metaanalizy potwierdziły bezpieczeństwo metyloprednizolonu stosowanego u kobiet w ciąży (*Bay Bjirm i wsp. 2012*).

Metyloprednizolon:

- przechodzi przez łożysko tylko w niewielkim stopniu,
- jest przez łożysko dezaktywowany, dzięki czemu nie ma działania toksycznego na płód,
- jego bezpieczeństwo zostało potwierdzone w aktualnych badaniach naukowych.

Dzięki temu leczenie sterydowe w ciąży jest uznawane za bezpieczne i skuteczne w przypadku zaostrzeń SM.

W ciąży nie zaleca się stosowania:

- innych steroidów doustnych (np. deksametazonu),
- immunoglobulin – ze względu na brak potwierzonego bezpieczeństwa dla płodu lub brak korzyści terapeutycznych w kontekście SM.

→ ZAPAMIĘTAJ!

Rzuty w ciąży występują jedynie sporadycznie. W przypadku wystąpienia rzutu stosujemy skuteczne i bezpieczne dla płodu leczenie z zastosowaniem sterydów dożylnych.

KARMIENIE PIERSIĄ A SM I LEKI MODYFIKUJĄCE CHOROBE

Karmienie piersią działa ochronnie na aktywność rzutową w okresie poporodowym. Wykazano, że kobiety karmiące wyłącznie piersią doświadczają mniejszej liczby rzutów w ciągu pierwszych 6 miesięcy, niż te, które oprócz karmienia naturalnego dokarmiają dziecko mlekiem modyfikowanym (Hellwig K. i wsp. 2015, Krysko K. i wsp. 2020). Jednak sama laktacja nie jest pewnym zabezpieczeniem przed wystąpieniem rzutu, dlatego też u większości kobiet zaleca się wznowienie terapii DMT po porodzie tak szybko, jak to jest możliwe (nawet już w pierwszych dniach po urodzeniu). Wśród leków DMT są takie, które można bezpiecznie stosować w okresie laktacji (np. interferony, octan glatirameru, okrelizumab).



Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca wyłączone karmienie piersią do 6. miesiąca życia dziecka i również u pacjentek z SM nie zaleca się wcześniejszego zakończenia laktacji celem włączenia DMT.

DMT	Wielkość cząsteczki	Bezpieczeństwo stosowania w czasie laktacji
Interferony	Duża	TAK
Octan glatirameru	Duża	TAK
Fumaran dimetylu	Mała	NIE
Teryflunomid	Mała	NIE
Fingolimod	Mała	NIE
Ozanimod	Mała	NIE
Ponesimod	Mała	NIE
Siponimod	Mała	NIE
Kladrybina	Mała	NIE/TAK po 7 dniach od ostatniej dawki
Natalizumab	Duża	NIE/TAK jeśli konieczne
Okrelizumab	Duża	TAK, począwszy od kilku dni po porodzie.
Ofatumumab	Duża	TAK, możliwe po kilku dniach po porodzie, jeśli to klinicznie uzasadnione.
Ublituxymab	Duża	TAK, możliwe po kilku dniach po porodzie, jeśli to klinicznie konieczne.
Alemtuzumab	Duża	NIE

Tabela 4. Możliwość karmienia piersią podczas stosowania DMT

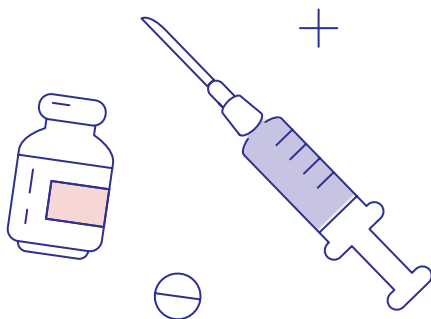
Leczenie rzutu w okresie laktacji

Jeśli u pacjentki karmiącej naturalnie wystąpi aktywność chorobowa (rzut), karmienie należy przerwać i zastosować rutynowe leczenie rzutu metyloprednizolonem w dawkach standardowych, dożylnie, z zachowaniem przerwy w karmieniu na 24-48 godzin od ostatniej dawki sterydu. Po tym czasie kobieta może powrócić do karmienia piersią.

LECZENIE DMT PO CIĄŻY

Ryzyko wystąpienia rzutu jest podwyższone w okresie poporodowym w porównaniu do okresu ciąży, dlatego też planujemy powrót do terapii DMT najszybciej jak to jest możliwe. W przypadku leków, które można stosować w okresie laktacji terapię rozpoczynamy już 7-10 dni po porodzie.

W przypadku terapii pozostałymi lekami laktacja powinna zostać zakończona przez włączeniem leków DMT. W okresie do 6 miesięcy po porodzie lekarz wykonuje badanie rezonansowe, w którym ocenia się aktywność rezonansową przed ponownym włączeniem leku DMT. Każda aktywność choroby (rzut, aktywne zmiany w rezonansie) wymaga przerwania karmienia i włączenia leczenia DMT.



DZIEDZICZENIE SM

U większości osób chorujących na stwardnienie rozsiane (SM) choroba ta nie występowała wcześniej w rodzinie. Dzieje się tak, ponieważ ryzyko zachorowania na SM w populacji ogólnej jest bardzo niskie i wynosi ok. 0,2%. Choć u osób z wywiadem rodzinnym to ryzyko jest nieco wyższe, nadal pozostaje stosunkowo niewielkie, co może być ważną i uspokajającą informacją dla osób planujących powiększenie rodziny.

Dotychczas zidentyfikowano ponad 100 genów związanych z większym ryzykiem zachorowania na SM, jednak z badań naukowych wynika, że czynniki genetyczne mają tylko ograniczony wpływ na rozwój tej choroby. Znacznie większą rolę odgrywają czynniki środowiskowe, takie jak przebyte infekcje, niedobór witaminy D czy palenie papierosów.

Dobrym przykładem potwierdzającym znaczenie czynników pozagenetycznych są badania nad bliźniętami: mimo identycznego materiału genetycznego, ryzyko zachorowania na SM u bliźnięt jednojajowych wynosi około 25%, a u bliźnięt dwujajowych – tylko 5%. To sugeruje, że inne, zewnętrzne czynniki odgrywają istotną rolę.

Szczególną uwagę zwraca się dziś na rolę witaminy D3 w okresie ciąży. Wykazano, że niski poziom tej witaminy u kobiet ciężarnych może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia SM u ich dzieci. Ciekawym spostrzeżeniem jest też fakt, że więcej osób chorych na SM rodzi się wiosną – co może być związane z mniejszą ekspozycją matek na słońce (a więc z niższym poziomem witaminy D3) w ostatnich miesiącach ciąży. Badania fińskie wykazały, że dzieci kobiet z niedoborem

witaminy D3 w czasie ciąży były niemal dwukrotnie bardziej narażone na zachorowanie na SM.

Oszacowano, że jeśli jedno z rodziców choruje na stwardnienie rozsiane, ryzyko, że dziecko również zachoruje, wynosi około 2% (czyli 1 na 50 dzieci). W przypadku, gdy oboje rodzice są chorzy, ryzyko wzrasta do ok. 6–12%. Jeśli chorym jest dalszy krewny, np. dziadek, wujek, ciocia lub kuzyn, ryzyko wynosi zaledwie 1%. W praktyce oznacza to, że szansa, iż dziecko kobiety chorującej na SM nie zachoruje, wynosi aż 98%.

Warto również wiedzieć, że obecnie nie ma dostępnych testów genetycznych, które pozwalałyby ocenić indywidualne ryzyko zachorowania na SM, a dotychczasowe informacje o podłożu genetycznym choroby pochodzą tylko z badań naukowych.

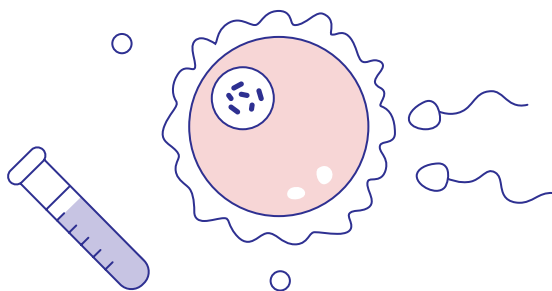
→ ZAPAMIĘTAJ!

- **Stwardnienie rozsiane nie jest chorobą dziedziczną, a ryzyko, że zachoruje dziecko pacjentki z SM jest bardzo niskie. Aż 98% dzieci kobiet chorujących na SM nie zachoruje na tę chorobę.**
- **Istnieje szansa, że matka przekaże dziecku geny podatności, ale to inne czynniki zewnętrzne będą determinowały wystąpienie choroby.**

IN VITRO U KOBIETY Z SM

Częstość przypadków niepłodności żeńskiej u kobiet z SM nie odbiega od populacji ogólnej, jednak również się zdarzają. Początkowe obserwacje dotyczące wpływu stosowania technik wspomaganego rozrodu (ART, ang. Assisted Reproduction Technologies) u kobiet z SM sugerowały wzrost aktywności rzutowej związanej z zastosowaniem agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę podczas ART (Bove R. i wsp. 2019).

Badania opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat, m.in. badanie francuskie (N=225) nie potwierdziły podwyższonego ryzyka aktywności rzutowej związanej z ART (Mainguy M. i wsp. 2022; Graham E. i wsp. 2023). Nie ma szczególnych zaleceń w odniesieniu do wyboru konkretnej terapii DMT, a stosowaniem ART. W przypadku technik wspomaganego rozrodu każda z terapii DMT może być prowadzona.



CZĘŚĆ 2.

CIAŻA OKIEM GINEKOLOGA



Prof. dr hab. n. med. Justyna Teligia-Czajkowska

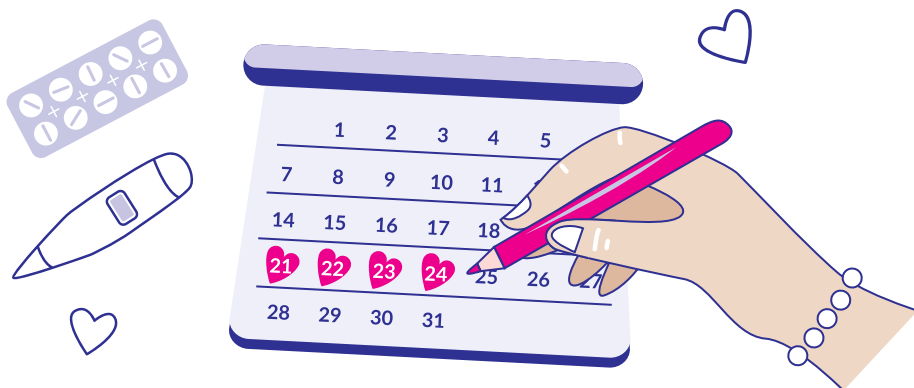


PREKONCEPCJA

SM nie stanowi przeszkody w realizacji planów prokreacyjnych. Rozmowy na temat planowania rodziny powinny odbywać się podczas każdej wizyty u neurologa, a w fazie aktywnego podejmowania decyzji powinien uczestniczyć również multidyscyplinarny zespół, w tym ginekolog-położnik, lekarz pierwszego kontaktu, psycholog.

Aby ciąża zakończyła się urodzeniem zdrowego dziecka, przy jednoczesnym nie pogorszeniu się stanu pacjentki, istotne jest spełnienie następujących warunków:

- zaplanowanie ciąży w okresie stabilnej (klinicznie i rezonansowo) choroby (trwającym przynajmniej 12 miesięcy). Rozmowy na temat planowania rodziny powinny uwzględniać również stosowanie leków objawowych, które często są przepisywane pacjentom z SM w celu łagodzenia objawów choroby, takich



jak zmęczenie i problemy z poruszaniem się oraz chorób współistniejących, np. depresja. Leki te mogą wymagać odstawienia lub stosowania w najniższej dawce przez jak najkrótszy czas przed poczęciem i/lub w czasie ciąży.

- przestrzeganie ogólnych wytycznych dotyczących:
 - suplementacji kwasu foliowego i witamin prenatalnych, tak jak w przypadku wszystkich ciąży,
 - suplementacji witaminy D,
 - rzucenia palenia w celu zmniejszenia ryzyka progresji choroby,
 - optymalizacji snu.

WITAMINA D

Choć przyjmowanie przez kobiety z SM witaminy D może nie zmniejszać ryzyka nawrotu objawów klinicznych, to wykazano, że niedobór witaminy D (25(OH)) (kalcycydiol, metabolit witaminy D) we wczesnym okresie ciąży prawie dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia SM u potomstwa w porównaniu z potomstwem matek, które nie miały niedoboru witaminy D.

Optymalna dawka witaminy D nie jest określona, powinna być uzależniona od poziomu witaminy D u matki i uzgodniona z położnikiem (dawka suplementu powinna wynosić od 1000 do 5000 jednostek dziennie w celu utrzymania stężenia w surowicy na poziomie od 30 do 100 ng/ml, przy czym ważne jest unikanie ponadnormatywnych stężeń w surowicy).

PALENIE TYTONIU

Palenie stanowi problem zdrowotny na skalę światową i, jak wielokrotnie wykazano, odgrywa rolę w wielu chorobach człowieka, w tym w zaburzeniach rozrodczości. Palenie tytoniu negatywnie wpływa na funkcje rozrodcze kobiet, a tym samym na naturalną płodność kobiet, wywierając różnorodny wpływ na wiele narządów, w tym jajniki, jajowody i macicę. Ponadto wykazano, że zmniejsza ono skuteczność

technik wspomaganego rozrodu (ang. assisted reproductive technology, ART). Badania obserwacyjne dotyczące związku między paleniem tytoniu a płodnością u kobiet poddających się ART są bardziej kontrowersyjne; zaobserwowano, że u osób palących występuje znacznie niższy odsetek pobranych komórek jajowych oraz niższe wskaźniki zapłodnienia jak i wyższe prawdopodobieństwo ciąży pozamacicznej. Bierne palenie okazało się równie szkodliwe, jak aktywne palenie, jeśli chodzi o wskaźnik implantacji (odsetek zarodków, które pomyślnie zagnieżdżą się w macicy po zapłodnieniu) i ciąży.

Badania obserwacyjne i eksperymentalne przeprowadzone na ludziach i zwierzętach sugerują, że palenie tytoniu może wpływać na folikulogenezę (dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego) i oogenezę (dojrzewanie komórki jajowej) poprzez bezpośrednią owotoksyczość (niepożądane działanie niektórych substancji chemicznych) i oddziaływanie na oś podwzgórze-przysadka-jajniki (HPO). W niektórych badaniach przeprowadzonych na ludziach wykazano związek między paleniem tytoniu a podwyższonym poziomem hormonu folikulo-tropowego (FSH, hormon produkowany przez przysadkę mózgową stymulujący rozwój gruczołów płciowych) oraz zmianami poziomu hormonu anty-Müllera (AMH), markera rezerwy jajnikowej lub liczby pęcherzyków antralnych (AFC) w jajnikach kobiety, co sugeruje wpływ palenia na starzenie się jajników.

OPTIMALIZACJA SNU

Sen wpływa na płodność co najmniej na trzy sposoby:

1. Aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), o której wiadomo, że odgrywa rolę w zaburzeniach snu, może zakłócać proces reprodukcji.
2. Zmiana długości i/lub ciągłości snu może przyczyniać się do niepłodności niezależnie od aktywacji osi HPA lub poprzez wzmocnienie aktywacji osi HPA.
3. Nieprawidłowe rytmy dobowe mogą powodować bezpłodność.

Wiadomo, że aktywacja osi HPA powoduje zaburzenia snu, ale może ona być również wywołana lub nasilona przez zaburzenia snu. Aktywacja HPA może bezpośrednio wpływać na hormony rozrodcze, w tym hormon luteinizujący (LH), hormon folikulotropowy (FSH) i progesteron, prowadząc do zmian w menstruacji, rozwoju pęcherzyków jajnikowych i niepłodności. Może również powodować wzrost poziomu melatoniny, co wiąże się z brakiem miesiączki i zaburzeniami owulacji. Wreszcie, aktywacja HPA wydaje się wpływać na unikalną sekwencję czynników odpowiadających za implementację zarodka w endometrium, czyli błonie śluzowej wyścielającej macicę (receptywność macicy), zmniejszając w ten sposób szanse na poczęcie.

Sen i zaburzenia snu wpływają na różne funkcje hormonalne. Należy zauważyć, że chociaż sen wpływa na funkcjonowanie hormonów rozrodczych, wpływ tej modulacji na zdolności rozrodcze nie został dokładnie zbadany. Stwierdzono, że sen, zaburzenia snu i/lub brak snu wpływają na hormon tyreotropowy (TSH), hormon luteinizujący, prolaktynę, testosteron, estradiol, hormon anty-Mullerowski i progesteron. Co to oznacza dla zdrowia i planów reprodukcyjnych kobiety? Podwyższony poziom TSH, prolaktyny i nieregularne wydzielanie estradiolu są związane z brakiem owulacji, a podwyższony poziom prolaktyny jest również związany z zespołem policystycznych jajników (PCOS) i endometriozą. PCOS i endometrioza są głównymi przyczynami niepłodności u kobiet. Podwyższony poziom testosteronu jest również związany z PCOS. AMH jest powiązany z obniżoną rezerwą jajnikową, czyli małą liczbą komórek jajowych pozostałych w jajnikach, a zmieniony poziom LH i progesteronu jest powiązany z niepłodnością.

Również zaburzenia rytmu dobowego będą wpływać na możliwość zajścia w ciążę. Co najmniej dwa kluczowe hormony rozrodcze wykazują wzorce dobowe w normalnych warunkach snu: TSH i prolaktyna. Dwa dodatkowe hormony rozrodcze, LH i FSH, wykazują zmienione wydzielanie u kobiet z zaburzeniami rytmu dobowego (pracujących w systemie zmianowym). Zmiany w tych hormonach rozrodczych mogą potencjalnie zmniejszać płodność poprzez różne mechanizmy.

Melatonina, hormon powszechnie związany z funkcją dobową, również wykazuje zmienione wydzielanie u pracowników zmianowych. Choć nie jest to tak powszechnie związane z płodnością, wykazano, że zmienione wydzielanie melatoniny ma zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na zdolności rozrodcze kobiet.

→ ZAPAMIĘTAJ!

- Stwardnienie rozsiane nie jest przeszkodą w realizacji Twoich planów o macierzyństwie, ale wymaga zaplanowania ciąży i współpracy z Twoim zespołem medycznym, w tym neurologiem i ginekologiem-położnikiem.
- Najlepszy i najbezpieczniejszy czas na ciążę to okres stabilizacji choroby – co najmniej 12 miesięcy bez rzutów i nowych zmian w rezonansie magnetycznym.
- Porozmawiaj z lekarzem o wszystkich przyjmowanych lekach. Niektóre z nich mogą wymagać odstawienia lub zmniejszenia dawki przed ciążą i w jej trakcie.
- Suplementuj kwas foliowy oraz witaminy prenatalne ze szczególnym zwróceniem uwagi na witaminę D.
- Rzuć palenie i unikaj ekspozycji na dym tytoniowy (bierne palenie). Palenie znacząco obniża płodność, negatywnie wpływa na proces zapłodnienia i zagnieżdżenia zarodka, a także zwiększa ryzyko progresji SM.
- Dbaj o regularny, dobrej jakości sen. Zaburzenia snu i rytmu dobowego mogą zakłócać równowagę hormonalną organizmu, co bezpośrednio utrudnia zajście w ciążę.

PROBLEMY Z PROKREACJĄ

Wśród osób z SM dysfunkcje seksualne nie są rzadkością i mogą dotyczyć nawet ponad 60% mężczyzn i kobiet. Przy podejrzeniu występowania takich problemów, zasadna jest konsultacja z seksuologiem. Podczas oceny zaburzeń seksualnych specjalista zbiera wywiad kliniczny i bierze pod uwagę choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i obturacyjny bezdech senny. Ważne, aby powiedzieć mu o schorzeniach współistniejących, aby wywiad był jak najpełniejszy.

Zaburzenia seksualne u pacjentów z SM klasyfikuje się jako pierwotne, wtórne lub trzeciorzędowe. Pierwotne są konsekwencją zmian demielinizacyjnych w OUN (ośrodkowym układzie nerwowym), np. parestezje czuciowe w okolicy genitaliów, zaburzenia erekcji i ejakulacji. Wtórne wynikają z objawów samej choroby i obejmują zmiany fizyczne niezwiązane z seksualnością, które mogą wpływać na reakcje seksualne (osłabienie, zaburzenia czynności pęcherza i jelit oraz ból). Dysfunkcje trzeciorzędowe odnoszą się do kwestii kulturowych i psychospołecznych wpływających na satysfakcję seksualną lub sprawność seksualną (niska samoocena, problemy z obrazem ciała, utrata pewności siebie, depresja, i trudności w komunikacji).

Ogólnie, zaburzenia seksualne u kobiet mają kilka przyczyn: anatomicznych, psychospołecznych i behawioralnych. Charakteryzują się spadkiem popędu seksualnego i podniecenia, trudnościami/niemożnością osiągnięcia orgazmu i/lub bólem podczas stosunku. W przypadku funkcji seksualnych kobiet pożądanie, podniecenie, receptyw-

ność, orgazm i satysfakcja są ze sobą ściśle powiązane i wzajemnie się wzmacniają ze względu na złożone interakcje psychofizyczne. Dlatego też niezbędna jest integralność układu ruchowego i autonomicznego. Innym elementem, którego nie należy pomijać, jest wpływ wszelkich terapii na funkcjonowanie seksualne. Niektóre popularne leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego i w leczeniu objawowym mogą nasilać zaburzenia seksualne. W szczególności selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny wywołują dodatkowe działania niepożądane o charakterze seksualnym, a w przypadku kobiet - anorgazmię i obniżone libido.

Zburzenia seksualne u pacjentów z SM	Kobiety	Mężczyźni
Pierwotne	parestezje czuciowe w okolicy genitaliów, obniżone libido, zaburzenia podniecenia i orgazmu, zmniejszone nawilżenie pochwy.	parestezje czuciowe w okolicy genitaliów, zaburzenia erekcji i ejakulacji.
Wtórne	zaburzenia czynności pęcherza i jelit oraz ból, hipertoniczne mięśnie krocza, spastyczność, zaburzenia czynności zwieracza, osłabienie mięśni.	zaburzenia czynności pęcherza i jelit oraz ból.
Trzeciorzędowe	niska samoocena, problemy z obrazem ciała, utrata pewności siebie, depresja, trudności w komunikacji.	

Tabela 5. Przykłady zaburzeń seksualnych u pacjentów z SM.

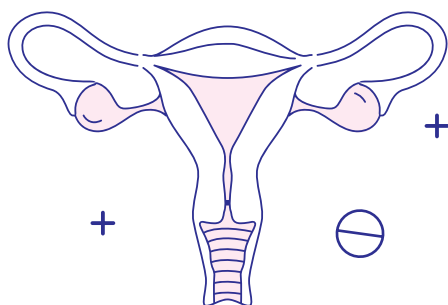
PŁODNOŚĆ

W grupie kobiet z SM nie ma jednoznacznych danych wskazujących na upośledzenie płodności, choć są doniesienia o zmniejszonej rezerwie jajnikowej. Znacząco więcej kobiet z SM ma rozpoznaną niepłodność w stosunku do populacji bez SM (8.5% vs. 8.1%; $p=0.0006$).

W piśmiennictwie są sprzeczne dane dotyczące zmniejszenia płodności, a także czy procedury IVF (zapłodnienie in vitro, ang. In vitro fertilisation) wpływają na przebieg SM. Kontrowersje wciąż toczą się wokół płodności w przebiegu choroby. Mechanizmy łączące SM z osi podwzgorze-przysadka-jajniki oraz ich wpływ na różne etapy życia reprodukcyjnego nie zostały w pełni wyjaśnione. Obecnie najbardziej rozpowszechniona jest opinia, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają taką samą zdolność do poczęcia, jak osoby zdrowe, jednak kobiety z SM mają mniej ciąży przed pierwszym epizodem choroby.

Kobiety z SM rzadziej poddają się leczeniu niepłodności w porównaniu z kobietami bez SM. Nie ma różnicy w wynikach urodzeń żywych przy stosowaniu metod leczenia niepłodności między osobami z SM, a zdrowymi kobietami. Związek przyczynowo-skutkowy między niepłodnością a SM nie jest jasny, ponieważ kobiety często opóźniają plany prokreacyjne z powodu obaw związanych z rozpoznaniem SM. Mogą też zgłaszać się do kliniki leczenia niepłodności wcześniej niż kobiety bez SM, ze względu na potrzebę optymalizacji okresu płodności. Aktualne dowody sugerują, że SM u mężczyzn nie wpływa na płodność, ani na wyniki noworodkowe, ale dane są ograniczone.

Wskaźnik niepłodności wśród pacjentów z SM wynosi około 10%, dlatego dla wielu rozwiązaniem mogą być techniki wspomaganego rozrodu np. zapłodnienie *in vitro* z szansą na powodzenie wynoszącą do 39% w grupie kobiet poniżej 35 roku życia. Kobiety, które przeszły procedurę IVF i nie udało im się zajść w ciążę, mogą znajdować się w grupie podwyższonego ryzyka klinicznej lub MRI aktywności choroby przez 3 miesiące.



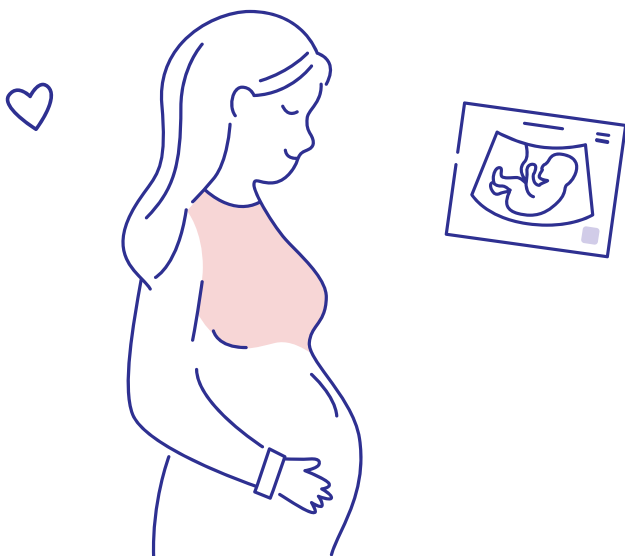
Istnieją sprzeczne dane dotyczące zwiększonego ryzyka nawrotów związanego ze stosowaniem agonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), czyli leków które mają wpłynąć na płodność GnRH zwiększa produkcję cytokin prozapalnych, stężenie pewnych białek, które nasilają transport komórek jednojądrzastych przez barierę krew-mózg, co przyspiesza proces demielinizacyjny. Wcześniejsze badania obserwacyjne sugerowały zwiększenie aktywności klinicznej i radiologicznej po leczeniu niepłodności z zastosowaniem agonistów GnRH. Ostatnie badania nie wykazały istotnych zmian w rocznej częstości nawrotów (ang. annual relapse rate, ARR) przed i po leczeniu niepłodności. U kobiet z SM poddanych leczeniu niepłodności, te, które zaszły w ciążę i pozostały na DMT (ang. disease modifying therapies, czyli leki modyfikujące przebieg choroby), miały mniejsze ryzyko nawrotów.

Obecnie stosuje się różne metody leczenia niepłodności u osób z SM. Jeśli pacjentka próbuje zajść w ciążę dłużej niż miesiący (niezależnie od wieku i po odstawieniu DMT), zaleca się skierowanie do specjalisty ginekologa-położnika i poradnictwo w celu przyspieszenia oceny płodności i zminimalizowania czasu przerwy w stosowaniu leczenia modyfikującego przebieg SM.

Stosowanie DMT, które można elastycznie dawkować w trakcie procedur *in vitro*, może zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby. Jeśli pacjentka poddaje się kriokonserwacji komórek jajowych, nie ma potrzeby przerywania stosowania DMT w trakcie tej procedury. Przerwanie stosowania DMT powinno być wymagane wyłącznie w przypadku transferu komórek jajowych, w terminie podobnym do zalecanego w przypadku poczęcia.

CIAŻA

W trakcie ciąży zachodzą fizjologiczne zmiany, które mogą mieć wpływ na przebieg choroby podstawowej. Całkowita objętość krwi wzrasta o około 1,5 l. Dodatkowo zmniejszenie stężenia albumin, zwiększenie filtracji kłębuszkowej (+50%), czyli pierwszego etapu tworzenia moczu w nerkach oraz zmiany aktywności układu wątrobowego P450, który pomaga w metabolizmie m.in. leków czy toksyn, modulują stężenie leków we krwi. Hiperestrogenizm, a więc nadmiar estrogenów w organizmie, towarzyszący ciąży działa immunomodulująco, co skutkuje bardziej wyrażoną odpowiedzią przeciwzapalną.



SM pozostaje opanowane, zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży, kiedy występuje wysoki poziom estrogenu i progesteronu. Wiadomo również, że estrogen jest środkiem neuroprotekcijnym, który sprzyja odpowiedniemu rozwojowi i ekspresji neurokognitywnej.

Większa liczba przebytych ciąży i porodów, wg niektórych badań obserwacyjnych zmniejsza ryzyko wystąpienia SM oraz pojawienia się cech aktywności choroby w MRI, a także potwierdza korzystny wpływ na sprawność pacjentki ocenianą w EDSS na przestrzeni 10 lat. Są też badania, które wykazały w obserwacji > 10-letniej brak wpływu ciąży na odległą aktywność rzutową oraz progresję choroby.

Jednocześnie obserwacje kliniczne [w tym badanie PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis)] wskazywały jednoznacznie, że w okresie ciąży dochodzi do znacznej redukcji częstości rzutów, zwłaszcza w III trymestrze. W badaniu PRIMS wykazano również, że ryzyko to gwałtownie wzrasta w okresie połogu i popołogowym. To wysokie ryzyko wystąpienia rzutów SM wiąże się z faktem występowania częstych i ciężkich rzutów przed oraz w okresie ciąży, jak również koreluje z obecnością znacznego stopnia niesprawności.

PORÓD

Stwardnienie rozsiane nie powinno wpływać na sposób porodu, z wyjątkiem przypadków, gdy kobieta doświadcza znacznej niepełnosprawności. U pacjentek z SM i wyższymi wynikami w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS \geq 3) odsetek cięć cesarskich przewyższa ten w populacji ogólnej. Nie wiadomo, czy trend ten wynika z obecności SM, czy też z faktu uznania ciężarnej za pacjentkę wysokiego ryzyka.

Metoda porodu nie wpływa na poporodowy przebieg SM (rzuty, niesprawność). Wskazania neurologiczne do cięcia cesarskiego potwierdza lekarz neurolog. Poród przez cięcie cesarskie powinien być rozważany u pacjentek:

- z paraplegią (częściowy lub całkowity paraliż dolnej połowy ciała),
- z nasiloną spastycznością w kończynach dolnych,
- z zaburzeniami czucia w zakresie narządów rodnych i miednicy mniejszej,
- z niedowładem mięśni miednicy mniejszej.

Wskazania położnicze do cięcia cesarskiego są takie same, jak w populacji ogólnej, tj. wskazania ze strony płodu, np. zagrażająca zamarłowica, duży płód; ze strony matki, np. niewyrównane nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa budowa miednicy kostnej.

Znieczulenie położnicze powinno być wybrane na podstawie wskazań i preferencji pacjentki i jest uważane za bezpieczne dla kobiet

z SM. Dowody z kilku badań wskazują, że niepełnosprawność spowodowana SM i wskaźnik rzutów nie pogarszają się po znieczuleniu podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Znieczulenie podpajęczynówkowe i zewnątrzoponowe różnią się przestrzenią, do której podawane jest środek znieczulający: albo w przestrzeń podpajęczynówkową (jednorazowa dawka leku) albo zewnątrzoponową – z pozostawieniem cewnika umożliwiającego podawanie wielokrotne.

Dowody dotyczące wpływu SM na masę urodzeniową dziecka lub wiek ciążowy są niejednoznaczne. Masa urodzeniowa dzieci urodzonych przez matki z SM jest podobna lub niższa od masy urodzeniowej dzieci urodzonych przez matki bez SM. W przeważającej liczbie badań odnotowano zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu u kobiet z SM.

SM nie zwiększa częstości występowania takich powikłań ciąży, jak stan przedrzucawkowy, zapalenie błon płodowych czy krwotok poporodowy i nie wydaje się wpływać na ryzyko wad rozwojowych, obumarć płodu ani stan noworodka.

POŁÓG

Wśród czynników ryzyka rzutów po ciąży wymienia się:

- aktywność rzutową w ciągu roku przed ciążą,
- aktywność rezonansową przed ciążą,
- wyższy EDSS przed ciążą,
- zakończenie leczenia natalizumabem oraz modulatorami receptora sfingozyno-1-fosforanu np. fingolimodem (rzuty, rebound).

Natomiast czynnikami zmniejszającymi ryzyko rzutów jest:

- włączenie DMT po porodzie: wczesne włączenie DMT zwłaszcza u kobiet z bardziej aktywną chorobą może zmniejszać ryzyko rzutów, choć dla wielu leków konieczny jest odpowiedni czas trwania terapii.
- karmienie piersią może chronić przed aktywnością rzutową po porodzie i powinno trwać minimum 6 miesięcy (ok. 40 proc. niższe ryzyko rzutu u kobiet karmiących).

PROKREACJA U PACJENTKI Z SM

- Stwardnienie rozsiane nie wpływa znacząco na płodność.
- Nie wykazano wpływu SM na przebieg ciąży, porodu ani połogu.
- Ponadto, starannie zaprojektowane badania nie wykazały, że ciąża może powodować SM lub przyspieszać jego początek.
- Obecność SM niekoniecznie oznacza, że ciąża jest ciążą wysokiego ryzyka.
- Pacjentka z SM w okresie prokreacyjnym powinna pozostawać pod opieką zespołu wielospecjalistycznego.

PIŚMIENICTWO:

1. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F i wsp. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18(1):21.
2. Bientinesi R, Gavi F, Coluzzi S i wsp. Neurologic Urinary Incontinence, Lower Urinary Tract Symptoms and Sexual Dysfunctions in Multiple Sclerosis: Expert Opinions Based on the Review of Current Evidences. *J Clin Med.* 2022; 11(21): 6572.
3. Block VJ, Mestas O, Anderson A i wsp. Underutilization of physical therapy for symptomatic women with MS during and following pregnancy. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 48: 102703.
4. Coyle, P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther. Adv.Neurol. Disord.* 2016; 9: 198–210.
5. Graham EL, Bove R, Costello K i wsp. Practical Considerations for Managing Pregnancy in Patients With Multiple Sclerosis: Dispelling the Myths. *Neurol Clin Pract.* 2024; 14(2): e200253.
6. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS i wsp. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(8): e37297.
7. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G i wsp. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology.* 2018; 91: e1559-69.
8. Kaplan, T.B. Management of Demyelinating Disorders in Pregnancy. *Neurol. Clin.* 2019; 37: 17–30.
9. Kim D, Leurer, C, So B i wsp. Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence. *EctrimBerl. Ger.* 2018, 228536, P692.
10. Lamaita R, Melo C, Laranjeira C i wsp. Multiple Sclerosis in Pregnancy and its Role in Female Fertility: A Systematic Review. *JBRA Assist Reprod.* 2021; 25(3): 493-499.
11. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013; 19(4): 392–402.
12. Sparaco M, Carbone L, Landi D i wsp. Assisted Reproductive Technology and Disease Management in Infertile Women with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2023; 37(10): 849-866.
13. Sintzel, M.B.; Rametta, M.; Reder, A.T. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol.Ther.* 2018;7: 59–85.
14. Thöne J, Kollar S, Nosome D i wsp. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015; 21: 41-47.
15. Vecchio M, Chiaramonte R, DI Benedetto P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2022; 58(3): 387-396.
16. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M i wsp. Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004; 127(Pt 6): 1353-60. Erratum in: *Brain.* 2004; 127(Pt 8): 1912.
17. White ND. Influence of Sleep on Fertility in Women. *Am J Lifestyle Med.* 2016; 10(4): 239-241.

